

DIPOSITIVA 1

Títulos

DIPOSITIVA 2

La vida es una manifestación de la Energía fluyendo. Sin energía no hay vida. Se trata de energía encauzada de forma aprovechable, en una lucha contra la entropía y el segundo principio de la termodinámica, que establece que la entropía del universo, o de un sistema aislado, va en aumento. Nos valdrá el símil del río, según el cual, la Energía es a la vida como el agua al río. O, como el río es una corriente de agua, la vida es un flujo de Energía.

DIPOSITIVA 3

Los flujos de energía implicados en el fenómeno de la vida podrían resumirse en la imagen de la diapo, donde la energía procedente del sol es transformada en energía química contenida en los enlaces de las moléculas orgánicas que sintetizan las plantas a través de la fotosíntesis, y desde donde es recogida por los organismos que se alimentan de esas plantas, para mantenerse vivos, y así sucesivamente. Se trata de transformaciones de la Energía, donde ésta ni se crea ni se destruye, sólo se transforma (primer principio de la Termodinámica). El segundo principio de la Termodinámica no parece tan obvio en los seres vivos, dado que éstos al ser sistemas dotados de orden y complejidad, parecen contradecir la tendencia de la entropía a aumentar. Se diría que la célula es un reducto antientrópico en el que los procesos químicos y termodinámicos tienden a disminuir la entropía (generar orden). Realmente, los seres vivos no suponen vulneración del segundo principio de la termodinámica. Los reductos antientrópicos se pueden alcanzar a base de que en otros lugares, como el entorno del ser vivo, la entropía perdida en el ser vivo se concompense con un mayor desorden o desorganización (entropía positiva). En todo caso, la expresión de la Energía libre de Gibbs nos da la clave, pues para que un proceso sea espontáneo ($\Delta G < 0$) se requerirá o que $\Delta S > 0$, o que si $\Delta S < 0$, que ΔH sea más negativa que el producto $-T\Delta S$. En definitiva que se puede construir orden si en ello se invierte energía química extraída de la degradación de moléculas ricas en energía, obtenidas como nutrientes del entorno.

DIPOSITIVA 4

Le damos el nombre de METABOLISMO al conjunto de transformaciones químicas que se llevan a cabo en la célula, u organismo, para permitir que ésta (o éste) se mantenga y perpetúe. Entre esas transformaciones hay que distinguir entre aquellas que se dirigen a la extracción de energía con la que mantener el funcionamiento global (CATABOLISMO), de aquellas que, en última instancia, se dirigen a la perpetuación, vía compartimentación y reproducción (ANABOLISMO).

En esencia, el CATABOLISMO engloba la fase degradativa del metabolismo, en la que se capta la energía química de los nutrientes (parte de esa energía no se aprovecha y se libera en forma de calor), mientras que el ANABOLISMO engloba la fase biosintética de los biopolímeros que sirven como almacén de energía (ver más adelante) o como artífices del aislamiento y perpetuación. Obviamente, estas dos grandes vías metabólicas no son independientes o inconexas, sino que se encuentran estrechamente interconectadas a través de múltiples intermediarios y reacciones comunes, que son aprovechables en uno y otro sentido, dando así flexibilidad y eficiencia a la maquinaria química de los organismos.

Se ha acuñado así la denominación de METABOLISMO INTERMEDIARIO para dar cuenta de esa interconexión. Se trata de una denominación algo difusa por la estrecha conexión existente entre ambas vías metabólicas. Para algunos autores y textos el metabolismo intermediario engloba al conjunto de reacciones metabólicas que interconvierte precursores, metabolitos y productos de baja masa molecular (< 1000 uma), lo que implicaría los niveles 2 y 3 del esquema, mientras que bajo otros enfoques se aplica tal denominación a todas aquellas reacciones bioquímicas que se

relacionan con el almacenamiento y la generación de energía metabólica, y con el empleo de esa energía en la biosíntesis de compuestos que permitan almacenarla, con lo que ello implicaría también al nivel 1 del esquema. En todo caso, hay consenso a la hora de excluir del concepto de metabolismo intermediario a todo lo que constituye el metabolismo de la información genética, desde la replicación a la traducción, pasando por la transcripción, el control de la expresión génica, y la modificación post-traduccional.

DIPOSITIVA 5

En el esquema genérico de Catabolismo versus Anabolismo conviene matizar algunas ideas en relación con los flujos de energía y las fuentes de carbono que emplean los diferentes organismos para sintetizar el material celular. Mientras las vías catabólicas son productoras de energía, las anabólicas son demandantes de ella. La energía para el anabolismo puede ser abastecida, o por la extraída metabólicamente de los nutrientes (ORGANISMOS QUIMIOTROFOS), o bien de la energía solar (ORGANISMOS FOTOTROFOS). También habría que considerar, como una clase aparte, a los organismos termófilos que obtienen la energía de su entorno a altas temperaturas, como son los organismos que viven en corrientes hidrotérmicas o geotérmicas. En cuanto a los quimiotrofos, la mayor parte utilizan nutrientes orgánicos (ORGANOTROFOS), pero los hay que utilizan nutrientes inorgánicos (LITOTROFOS; lithos-piedra; ej.: $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$; $\text{S}^0 \rightarrow \text{SO}_4^{2-}$).

Obviamente los fototrofos son más autosuficientes que los que requieren el aporte de nutrientes. En su mayoría son AUTÓTROFOS, denominación que hace referencia a su capacidad para "autoalimentarse" extrayendo no sólo la energía de la luz solar, sino utilizando como única fuente de carbono el CO_2 atmosférico, que fijan a través de la fotosíntesis, proceso por el cual la energía de la luz se invierte en reducir el CO_2 hasta hidratos de carbono $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Estos son los autótrofos fotosintéticos (i.e., plantas). Con posterioridad, esa energía solar almacenada en forma de carbono reducido puede ser liberada por reacciones catabólicas, o en ellos mismo, o en los organismos que se alimentan de ellos, los HETERÓTROFOS.

Hay, pues, un ciclo de interdependencia, el CICLO DEL CARBONO, por el cual algunos autótrofos generan O_2 , al fijar el CO_2 , y producen compuestos de carbono reducido, mientras que los heterótrofos utilizan el O_2 y esos compuestos reducidos para obtener la energía que necesitan, que, en última instancia, procede del Sol. En definitiva, es el Sol el que aporta la corriente que mueve ese molino de la "vida en la Tierra"

DIPOSITIVA 6

De acuerdo con lo expuesto hasta ahora, la síntesis de biopolímeros y otras tareas demandantes de energía (anabolismo) precisan de un aporte energético que viene propiciado por el catabolismo. En la mayor parte de los organismos esa energía se extrae (en el catabolismo) de la OXIDACIÓN de sustratos orgánicos.

Sabemos que una oxidación es una pérdida de electrones, mientras que una reducción implica una ganancia de electrones. El O_2 es un excelente oxidante, pues tiene una tendencia muy elevada a atraer e^- , quedando reducido ($\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4e^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$). En definitiva, es el O_2 , con su elevado poder oxidante (alto potencial de reducción), el que establece la "cuesta abajo" que marca el curso de las reacciones de oxidación. Para cada par redox, los electrones fluyen desde el semipar que se encuentre más abajo en la tabla al que se encuentre más arriba en dicha tabla. En la expresión $\Delta G^{\circ'} = -nF\Delta\xi^{\circ'}$, n es el número de electrones transferidos, F es la constante de Faraday que nos dice la carga de 1 mol de electrones, y $\Delta\xi^{\circ'}$ se calcula a partir de los valores de la tabla para los potenciales estándar de reducción del oxidante y el reductor.

Nota: La oxidación por O_2 es sólo una de las formas de extraer energía química contenida en los enlaces de los nutrientes; la que utilizan los organismos AEROBIOS. Los organismos

ANAEROBIOS utilizan otras sustancias distintas del O_2 como aceptores electrónicos finales (ej.: Litotrofos basados en $H_2S \rightarrow S^0$, ó $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$, ó $NO_2^- \rightarrow NO_3^-$), o bien producen fermentaciones en las que no cambia el estado de oxidación, o incluso obtienen energía de la reducción del CO_2 a metano.

DIPOSITIVA 7

Las oxidaciones biológicas son, en términos termodinámicos, comparables a las oxidación súbita, o combustión, de la madera. En la combustión de la madera, toda la energía química se libera rápidamente en forma de calor, una forma de energía poco útil, salvo si disponemos un ingenio como la máquina de vapor. En las oxidaciones biológicas se consigue una combustión controlada; esto es, no súbita, sino gradual, lo que permite ir capturando la energía liberada en forma de energía química, y sin aumento importante de la temperatura. Estableciendo un símil con una corriente de agua, se trataría de aprovechar la energía potencial del agua contenida en un embalse, no dejándola caer de forma “desbocada”, sino en pequeños saltos. Así, en las oxidaciones biológicas no se producen transferencias directas de los electrones desde el sustrato reducido al oxígeno, sino una serie de reacciones redox acopladas, de tal manera que los electrones van pasando a transportadores electrónicos intermediarios (e.g., NAD^+), y, finalmente, se transfieren al O_2 . Es lo que se conoce como “cadena de transporte electrónico” o “cadena respiratoria”, en la que el O_2 es el aceptor electrónico final. De esta forma se controla mejor todo el proceso, pues es más fácil ir capturando la energía que se libera en pequeñas transferencias, igual que ocurre con los saltos de agua. En definitiva, el sustrato reducido (ej.: glucosa) no pasa, como en la combustión de la madera, a su estado de oxidación final ($CO_2 + H_2O$), sino que va pasando por sucesivos estados de oxidación intermedios (ej. Piruvato, acetato, etc).

Conviene en este punto recordar algunos conceptos en relación con el estado de oxidación del C en los compuestos carbonados. Si el C está unido a otro C, a cada uno de ellos se le asigna 1 de los 2 e- de su enlace, pues tienen la misma electronegatividad. Si el C está unido a un H, los dos e- del enlace C-H se le asignan al C, por ser más electronegativo que el H. Si el C está unido a un O, los dos electrones de cada uno de los enlaces entre ellos se le asignan al oxígeno, por ser el O el más electronegativo. Realizada esta asignación de electrones, el estado de oxidación se calcula restando a los 4 electrones de valencia del C, el número de electrones asignados. Cuanto más oxidado está un carbono, menor será su número de electrones asignados, y, en el límite, CO_2 , el estado e oxidación será 4(=4-0). Por el contrario, el estado más reducido de un C, como es el metano, CH_4 , el estado de oxidación será -4 (=4 - 8). En general, los compuestos más reducidos tienen más electrones por átomo de C, y son más ricos en hidrógeno. Obviamente, no todas las oxidaciones implican ganancia en oxígeno (ej.: alcano \rightarrow alqueno).

DIPOSITIVA 8

De lo anterior es inmediato que, si la energía metabólica procede de reacciones oxidativas, cuanto más reducido esté un sustrato, mayor será la energía que puede liberar. Así se explica que la grasa, en concreto los ácidos grasos (ej.:ácido palmítico), pueden liberar más energía por mol de C que los hidratos de carbono (mayor contenido calórico de la grasa \Rightarrow mayor eficacia como depósito o almacén de energía química). En concreto, comparando la glucosa con la grasa (i.e., ácido palmítico), la primera produce más moles de CO_2 por mol de O_2 consumido ($6CO_2/6O_2$) que la segunda ($16CO_2/23O_2$). En el primer caso, este cociente, llamado COCIENTE RESPIRATORIO (CR) es de 1.0, mientras que en el segundo de 0.7. Cuanto menor es el CR, más O_2 se consume por carbono oxidado, y mayor es la la energía potencial por mol de sustrato.

DIPOSITIVA 9

Las oxidaciones biológicas, a diferencia de la combustión espontánea de la glucosa, no se producen de forma súbita, sino gradual, lo que permite ir capturando, en forma de energía química, la energía liberada, sin aumento importante de la temperatura. Para ello, en las oxidaciones biológicas no se producen transferencias directas de electrones desde los sustratos reducidos al oxígeno, sino una serie de reacciones redox acopladas, de tal manera que los electrones van pasando a transportadores electrónicos intermediarios (ej.: NAD⁺), y finalmente se transfieren al O₂. Es lo que se conoce como “cadena de transporte electrónico” o “cadena respiratoria”, en la que el O₂ es el aceptor electrónico final. En suma, los electrones se van transfiriendo a aceptores intermedios (oxidantes más débiles que el O₂). La energía libre liberada en cada una de esas oxidaciones intermedias es casi del mismo orden de magnitud que la requerida para la síntesis de ATP (ver más adelante). Los electrones liberados en esos pequeños pasos oxidativos se transfieren a coenzimas especializados en el transporte de electrones, como el NAD⁺ y el FAD. Con posterioridad estos coenzimas transferirán los e- tomados de los nutrientes al O₂, formando H₂O. Esa transferencia final de e- se lleva a cabo en la cadena de transporte electrónico que tiene lugar en la membrana mitocondrial, donde existen una serie de transportadores electrónicos específicos destinados a ese fin. Con ello se genera un gradiente de pH a través de la membrana mitocondrial interna, que es, a la postre, el que proporciona la energía necesaria para la síntesis de ATP (ver más adelante).

De entre las formas posibles por las que se pueden transferir electrones desde un reductor a un oxidante conviene mencionar ahora la “transferencia de iones hidruro”, esto es, un protón con dos electrones. Esta transferencia es la que da cuenta de la reducción del DINUCLEÓTIDO DE NICOTINAMIDA Y ADENINA, que pasaría así de su forma oxidada NAD⁺ a la reducida NADH (el anillo de nicotinamida pasa así de la forma bencenoide a la quinonoide; la primera con carga positiva y la segunda sin carga; OJO! la carga global de la molécula es negativa, pero la notación NAD⁺ o NADH hace solo referencia a la situación en el anillo de nicotinamida). En concreto, $2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ equivale a $\text{H}^- + \text{H}^+$; por tanto, $\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$; lo que indica que se deshidrogena una molécula reductora, cediendo dos átomos de hidrógeno y convirtiéndose el NAD⁺ en NADH, con la liberación concomitante de un protón (acidificación).

El ión hidruro que entra en el anillo de nicotinamida puede entrar o por la cara de delante del anillo, o por la de detrás, y esto diferencia a unas deshidrogenasas de otras. En general las deshidrogenasas NAD-dependientes cuentan con un dominio proteico conservado (pliegue de Rossmann) responsable de la unión a la coenzima. Dicha unión suele ser débil, lo que permite la disociación de la coenzima y su transferencia a otra enzima; es decir la coenzima actúa como transportador de electrones hidrosoluble.

La reacción inversa, es decir, el paso de NADH a NAD⁺ es también posible (reacción redox reversible). Sin embargo, el empleo de este dinucleótido como dador de electrones en procesos que impliquen reducción de sustratos no se suele dar con el NADH. Para ello se suele recurrir a la forma fosforilada de este dinucleótido, NADPH. No hay una razón de peso que justifique esta especialización del NAD⁺ para las rutas catabólicas y el NADPH para las anabólicas, pero lo cierto es que es así, con el NAD⁺ actuando como cosustrato de DESHIDROGENASAS, y el NADPH como cosustrato de REDUCTASAS.

DIPOSITIVA 10

En muchas células, la proporción de NAD⁺/NADH es elevada, favoreciendo la transferencia de hidruros al NAD⁺ para formar NADH, a la vez que se oxidan sustratos en vías catabólicas. Mientras que el NADPH suele estar presente generalmente en concentraciones más elevadas que el NADP⁺, favoreciendo la transferencia de hidruros desde el NADPH a un sustrato, reduciéndolo. En definitiva, el NAD⁺ generalmente participa en oxidaciones como parte de una reacción

catabólica, mientras que el NADPH es una coenzima habitual de las reducciones implicadas en las rutas anabólicas. Una excepción a lo anterior son las Deshidrogenasas de la RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO, que convierten el NADP⁺ en NADPH, constituyendo así la principal ruta de síntesis del nucleótido reducido y fosforilado.

DIPOSITIVA 11

Aparte de los anteriores dinucleótidos de Nicotinamida y Adenina, otros nucleótidos transferidores de electrones son los de FLAVINA, que proceden de la vitamina "Riboflavina" (vit. B2), nucleótido del azúcar ribitol y la base heterocíclica ISOALOXAZINA. Cuando el C5' del ribitol se fosforila se tiene el FMN (Flavina MonoNucleótido, o riboflavina-5-fosfato), mientras que la transferencia de un AMP al grupo fosfato del FMN, con formación de un enlace 5,5'-difosfato, genera el FAD (Flavina Adenina Dinucleótido). En ambos nucleótidos de flavina el anillo de Isoaloxazina se reduce de manera reversible, aceptando uno o dos electrones a partir de uno o dos átomos de hidrógeno, respectivamente. Las formas completamente reducidas serán FMNH₂ y FADH₂ (formas hidroquinona), mientras que las parcialmente reducidas, tras aceptación de un solo electrón, generan un radical libre estable, denotado como FMNH• ó FADH• (formas semiquinona). Esta capacidad de los nucleótidos de flavina para transferir uno o dos electrones hace que sean más versátiles que los nucleótidos de adenina, y, con ello, que las flavoproteínas (enzimas que catalizan reacciones redox utilizando FMN o FAD como coenzimas) intervengan en una mayor variedad de reacciones que las deshidrogenasas NAD-dependientes. En la mayoría de las flavoproteínas, los nucleótidos de flavina se asocian fuertemente a la proteína, por lo que cabe considerarlos más como grupos prostéticos que como cosustratos. En suma, los nucleótidos de flavina no suelen actuar como transportadores electrónicos hidrosolubles, sino como grupos prostéticos que retienen electrones de forma temporal. Además, el FAD está más adaptado a ceder electrones al O₂, pues éste sólo acepta e- desapareados (uno por vez) y esto solo lo puede hacer el FAD, y no el NAD, que transfiere electrones de dos en dos.

En resumen, con los cuatro coenzimas o transportadores de e- universales (NAD, NADP, FMN y FAD) se consigue unificar en unas pocas moléculas la multitud de sustratos diferentes que pueden aportar electrones para la cadena de transporte electrónico.

DIPOSITIVA 12

En la consideración termodinámica de la vida como un flujo de energía, las reacciones catabólicas, y, en particular, la oxidación de los nutrientes, progresan por presentar $\Delta G < 0$. Es decir, se produce una liberación de energía procedente del reservorio de energía química contenida en los enlaces de las moléculas reducidas. Esa energía no se puede desaprovechar en forma de calor, sino que es preciso almacenarla provisionalmente hasta que se requiera, bien para las reacciones anabólicas, bien para invertirla en algún trabajo biológico (e.g., contracción muscular, impulso nervioso, transporte contra gradiente a través de membrana, etc). Para ello, el metabolismo se ha dotado de "monedas de energía", esto es, moléculas que almacenan en forma de energía química la energía liberada en la oxidación de los nutrientes, y que, posteriormente, ceden esa energía en las reacciones anabólicas que la requieran. En definitiva, monedas de energía para llevar a cabo transacciones energéticas. Se podría decir que el metabolismo pone en circulación monedas de energía libre que se acuñan durante el catabolismo y se gastan durante el anabolismo. Al disponer de esas monedas de energía libre, o paquetes individuales de pequeñas porciones de energía, será posible sintetizar compuestos muy energéticos (e.g., biopolímeros) ascendiendo poco a poco, escalón por escalón, ó monómero a monómero, la escalera energética que supone el anabolismo.

Sin lugar a dudas, el ATP es la principal moneda de energía libre de los organismos. Su papel como molécula portadora de energía reside en sus dos enlaces fosfoanhídrido. Mediante ellos se

mantienen próximos espacialmente tres grupos fosforilo, que, a pH neutro, tendrán carga negativa. Por tanto, habrá una significativa repulsión electrostática, que se traduce en energía interna incrementada. O, en otros términos, la liberación de uno o los dos fosfatos del ATP, para pasar a ADP ó AMP (hidrólisis del ATP) conllevará disminución de esta repulsión electrostática; en suma $\Delta G < 0$.

No sólo esto; los fosfatos que resultan tras estas hidrólisis se encuentran más estabilizados por resonancia (más formas mesómeras) que cuando están enlazados en el ATP. Ello ocasiona una ΔG negativa incrementada para la reacción de hidrólisis.

Por último, no hay que desconsiderar el favorecimiento adicional de la hidrólisis por el hecho de que la solvatación por el agua del ADP y el Pi es superior a la del ATP, lo que añade una disminución adicional de la ΔG negativa de la hidrólisis.

Como resultado de todo lo anterior, el ΔG para la hidrólisis del ATP a ADP (o la del ADP a AMP) resulta mucho menor que el de la hidrólisis del AMP hasta adenosina. Se dice por ello que los enlaces fosfoanhídrido del ATP son ricos en energía, en oposición al enlace fosfoester. En realidad, esta afirmación es un poco confusa, pues los enlaces en sí no tienen nada especial que les haga ser más energéticos, o menos estabilizantes que otros. Es sólo que su formación conduce a una estructura molecular menos favorecida por las razones expuestas. El caso es que el ATP tienen una tendencia incrementada a deshacerse de sus grupos fosfato para evitar así los inconvenientes de mantenerlos unidos. Es decir, tiene un potencial elevado de transferencia de sus grupos fosforilo, bien al H_2O en la reacción de hidrólisis comentada, bien a un grupo OH dispuesto a recibirlo (ver más adelante).

En términos prácticos, estos enlaces fosfoanhídrido con elevada tendencia a la transferencia de fosforilos se suelen denotar con un garabato, \approx , para destacar la considerable ΔG negativa asociada a su rotura. Conviene, pues, evitar la asociación mental de tal notación a la de un enlace rico en energía, pues se insiste en que el enlace fosfoanhídrido no tiene nada especial que le haga almacenar más energía de la usual para este tipo de enlaces covalentes.

Por último, una característica del ATP, crucial para su papel central en el metabolismo, como moneda de energía libre, es su estabilidad cinética, fruto de la elevada energía de activación de la reacción de hidrólisis (ΔG^{++}). Por ello, aun siendo termodinámicamente inestable, el ATP no se hidrolizará espontáneamente a la temperatura de los seres vivos; y sólo lo hará, o transferirá sus fosforilos, cuando estén presentes las enzimas requeridas para rebajar esa energía de activación. Por tanto, las células serán capaces de regular los flujos de energía regulando la actividad de las enzimas que actúan sobre el ATP.

DIAPPOSITIVA 13

Igual que le ocurre al ATP, hay otros compuestos fosforilados que tienen un alto potencial de transferencia de fosforilos. Así, el Fosfoenolpiruvato (PEP) tiene incluso más tendencia a transferir fosforilos que el ATP, como lo evidencia su mayor ΔG° (casi el doble que el del ATP). Ello es así porque el producto de la desfosforilación del PEP, el enolpiruvato, puede tautomerizarse a piruvato (forma ceto) que es mucho más estable. El PEP no tiene esta posibilidad de tautomerización, lo que explica la ΔG muy negativa en términos de estabilidad del producto en relación al reactivo.

Algo similar le ocurre al 1,3-BiFosfoGlicerato (1,3-BPG), que al ser desfosforilado y pasar a 3-BPG aumenta las posibilidades de resonancia de su carboxilo. O también le pasa algo similar a la Fosfocreatina, que al ser desfosforilada aumentan las posibilidades de resonancia de su grupo guanidinio.

DIAPPOSITIVA 14

De la misma forma que hay compuestos fosforilados que tienen mayor potencial de transferencia de fosforilos que el ATP (medido en términos de energía libre de hidrólisis), los hay que tienen menor potencial de transferencia. El ATP ocupa así una posición intermedia en la escala de potencial de transferencia de fosfatos de los compuestos biológicos fosforilados, lo que explica su papel central como moneda de energía libre. En efecto, la utilidad de almacenar la energía en una molécula como el ATP radica en la posibilidad que brinda esta molécula de fosforilar a otras, o bien en la posibilidad del ADP de ser fosforilado hasta ATP (con el ATP/ADP se puede “cobrar” y “pagar” energía). Hablamos de fosforilaciones en sentido general, dándole por supuesto cabida a la fosforilación del H₂O, que, en definitiva, es la reacción del hidrólisis, en la que se basan las cuantificaciones de la tabla de la diapo.

El elevado potencial de transferencia de fosfatos del ATP puede actuar como “fuerza impulsora” de otras reacciones bioquímicas que se “acoplen” a la de transferencia de fosforilos. El acoplamiento de dos reacciones químicas, una exergónica con otra endergónica, tiene su lógica en el carácter aditivo de la energía libre. Si $\Delta G_1 > 0$, la reacción $A \leftrightarrow B$ no se producirá espontáneamente, pero, si se acopla a la reacción $B \leftrightarrow C$, y esta segunda reacción tiene $\Delta G_2 < 0$, y el valor absoluto de ΔG_2 es mayor que ΔG_1 , el producto C se generará espontáneamente, dando cuenta de que la reacción primera se ha visto “empujada” ó “arrastrada” por la segunda, diciéndose entonces que ambas reacciones están acopladas.

Se entiende que dos reacciones de transferencia de fosforilo serán acoplables, ya que comparten precisamente el fosforilo. Esto es lo que se indica en la diapo para la fosforilación de la glucosa, que resulta acoplable a la desfosforilación del ATP por el agua. OJO! Hay que tener presente que las semi-reacciones de hidrólisis que hemos utilizado en esta formulación de reacciones acopladas es sólo un formalismo; no es necesario que el ATP se hidrolice para que se libere un fosforilo que posteriormente condense con la glucosa. De hecho, en el sitio activo de la Hexoquinasa (enzima que cataliza la fosforilación de la glucosa por el ATP), lo que tiene lugar es una transferencia directa del Pi desde el ATP a la glucosa, sin intervención del H₂O.

DIAPPOSITIVA 15

Otro tanto se puede decir para la transferencia desde el PEP al ADP, catalizada por la Piruvato Quinasa. Esto son lo que se conoce como FOSFORILACIONES A NIVEL DE SUSTRATO.

Si bien el ATP se puede regenerar por este mecanismo de fosforilación a nivel de sustrato, lo cierto es que la fuente más importante de regeneración de ATP es la FOSFORILACIÓN OXIDATIVA (o la fotofosforilación en la fotosíntesis), donde la fuerza impulsora es el gradiente de pH que se genera en la membrana mitocondrial (o en los cloroplastos)

DIAPPOSITIVA 16

Interconexión entre catabolismo y anabolismo a través de la energía que obtiene el primero de los nutrientes y que utiliza el segundo para los procesos biosintéticos. Se trata de energía química contenida en las moléculas transportadoras NAD(P), FAD, FMN, ATP. Aun queda por comentar otro tipo de molécula transportadora de energía: Coenzima A, CoA o coenzima de acetilación o acilación.

En una visión general del catabolismo, el Acetil-CoA ocupa una posición central. En líneas generales, las estructuras químicas de los nutrientes de alto peso molecular se van degradando de 2 en 2 carbonos, que se van transformando en unidades de acetilCoA. En estas unidades bicarbonadas se mantiene la mayor parte de la energía química: hasta llegar al acetil-CoA sólo se producen unos pocos ATP y NADH, pero es la tercera etapa del catabolismo, con la transferencia del acetilo al ciclo del ácido cítrico, cuando se produce la oxidación completa hasta CO₂, con la consiguiente transferencia de 4 pares de e⁻ (3 al NAD⁺ y uno al FAD). Esos pares de e⁻ ingresan,

transportados en esos cofactores redox, en la fosforilación oxidativa, donde reducen el O₂ hasta H₂O, para terminar liberando toda su energía en la cadena de transporte electrónico ya mencionada.

De la misma manera que el CoA actúa como transportador de grupos acetilo procedentes de los nutrientes, también el CoA ejerce el papel inverso de transportar, como grupos acetilo o acilo, grupos carbonados necesarios para las reacciones anabólicas (e.g.: síntesis de lípidos).

DIPOSITIVA 17

El grupo reactivo del CoA es el sulfhidrilo terminal, y su capacidad de formar enlaces TIOESTER. Este tipo de enlace, es también un enlace de alta energía, no porque se trate de un enlace especial en sí, sino porque, como el ATP, su producto de hidrólisis, el éster, está más estabilizado por resonancia que el propio tioéster, el cual, por el gran radio atómico del S, ve reducido el solapamiento entre el C y el S, comparado con el que se da entre el C y el O. Por tanto, como hemos dicho para los cofactores redox o el ATP, también el acetil.CoA es una molécula rica en energía.

DIPOSITIVA 18

El papel central del Acetil-CoA, que queda de manifiesto en esta diapositiva, da pie a comentar cómo las rutas catabólicas son esencialmente convergentes hacia él, mientras que las anabólicas son divergentes desde él. Además, este centro neurálgico que es el acetil-CoA sirve también para ilustrar la existencia de rutas metabólicas cíclicas, de las que el ciclo de los ácidos tricarbónicos es un ejemplo paradigmático. En dicho ciclo se consume o degrada hasta CO₂ el acetato de dicho acetil-CoA, pero también se emplea dicho ciclo para la producción de intermediarios como los requeridos en el anabolismo proteico.

DIPOSITIVA 19

El encauzamiento de la energía a través del metabolismo, consiste en esencia en un conjunto de rutas metabólicas que conducen a los intermediarios o transportadores activados (moléculas ricas en energía) a los que nos hemos referido en las últimas diapositivas (i.e., NADH, FADH₂, ATP, acetil-CoA) La interconexión de rutas metabólicas o reacciones químicas a la que aludimos bajo el nombre de metabolismo, recuerda en cierta medida a un mapa de carreteras, cuyo "tráfico" es el llamado "flujo metabólico". El flujo metabólico discurre hacia el ciclo del ácido cítrico en situaciones catabólicas (cuando se requiere extraer energía de nutrientes), y en sentido contrario cuando el organismo se encuentra en situaciones anabólicas, que requieren la síntesis de biopolímeros. En estos flujos hay grandes vías que son las que absorben la mayor parte del tráfico: son las llamadas RUTAS CENTRALES DEL METABOLISMO.

DIPOSITIVA 20

Entre estas rutas centrales, cabe mencionar en primer lugar la GLUCOLISIS O GLICÓLISIS, que es la ruta encargada de la degradación de los hidratos de carbono, tanto en organismos anaerobios como aerobios. La principal entrada en esta ruta es la glucosa procedente o de polisacáridos de reserva, como el glucógeno, o de la ingesta de hidratos de carbono. Inicialmente, esta glucosa, 6 carbonos, es dividida en dos mitades de 3 carbonos, primero como gliceraldehido-3-P y después como piruvato. En uno u otro de estos fragmentos tri-carbonados es donde confluyen los esqueletos carbonados, o del glicerol de las grasas triglicéridas, o de la oxidación catabólica de los aminoácidos procedentes de la hidrólisis de proteínas de la dieta (o de la autodigestión de proteínas propias en situaciones de inanición).

DIAPPOSITIVA 21

Ese piruvato, tras descarboxilación, pasa a acetil-CoA para su ingreso en el Ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos (C.A.T.) también conocido como ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico. También ahí confluye la β -oxidación de los ácidos grasos de las reservas lipídicas, o también fragmentos carbonados del catabolismo aminoácido (ver diapo siguiente)

DIAPPOSITIVA 22

También fragmentos carbonados de la degradación de aminoácidos pueden tener su entrada directa en el C.A.T., de la misma forma que los aminoácidos pueden ser degradados, y su energía química extraída en esas rutas catabólicas, el camino inverso puede emplearse en fases anabólicas. En dicho caso se requiere el aporte de compuestos nitrogenados, que, en el caso de las bacterias fijadoras de nitrógeno, puede ser el propio amoníaco.

DIAPPOSITIVA 23

Algo similar le ocurre al anabolismo lipídico, que obtiene del acetil-CoA, la fuente de carbono para la síntesis de ácidos grasos y esteroides; y del gliceraldehido-3-fosfato la fuente tri-carbonada para la síntesis de la porción glicerólica de los triacilglicéridos

DIAPPOSITIVA 24

Finalmente, en cuanto al anabolismo de los hidratos de carbono, hay que hablar de la GLUCONEOGÉNESIS, que se encarga de sintetizar glucosa a partir de las aportaciones en forma de piruvato y gliceraldehido-3-fosfato de fragmentos carbonados procedentes incluso de fuentes no glucolíticas (i.e., aminoácidos y glicerol lipídico).

Por último, no conviene olvidar como importantísima ruta anabólica, la FOTOSÍNTESIS, por la cual se transforma en energía química (ATP, NADPH, polisacáridos), la energía lumínica del sol.

DIAPPOSITIVA 25

Los diagramas anteriores, con sus flujos de doble sentido, no deben llevar a la idea equivocada de que son las mismas rutas las que se utilizan en el sentido catabólico y el anabólico. Aunque ambas rutas comparten intermediarios y/o reacciones enzimáticas, lo cierto es que las rutas catabólicas son, al menos en algunos de sus pasos, distintas de las anabólicas. De lo contrario, se producirían ciclos inútiles, con el único resultado de consumir en un sentido la energía liberada en el otro, pero sin generar trabajo útil. La glucolisis y la gluconeogénesis constituyen un ejemplo paradigmático de lo expuesto. Hay una razón clara que justifica lo anterior: Si una ruta se produce de forma exergónica en un sentido determinado, la simple inversión conduciría a una ruta endergónica que, por tanto, no progresaría. Se trataría dicha ruta inversa de una transformación "cuesta arriba", que, por ello, requeriría el aporte de energía, y, por tanto, una vía diferente.

Lo anterior sirve también para explicar que las diferentes rutas metabólicas sean irreversibles. Ello se consigue a través de una o varias reacciones en la ruta con $\Delta G \ll 0$, de tal manera que la ruta en su conjunto adquiere "direccionalidad", volviéndose en su conjunto irreversible.

Otra forma de expresar lo anterior es afirmando que esas reacciones que confieren direccionalidad funcionan lejos del equilibrio, lo que equivale a afirmar que la(s) enzima(s) que cataliza(n) tal(es) reacción(es) tienen una actividad insuficiente para llevar dichas reacciones al equilibrio. Es decir, los sustratos se acumulan en ellas, en exceso respecto a sus concentraciones de equilibrio. Cuando ocurre esto, dichas enzimas se encontrarán saturadas, por lo que los cambios en la concentración de sustrato apenas afectarán a la velocidad de la reacción. Se entiende, entonces, que dichas reacciones sean las lentas o limitantes de la velocidad, y, en consecuencia, que el flujo a través de toda la ruta sólo pueda regularse o por cambios en la

actividad de la enzima (e.g. Alosteroismo), o por cambios en los niveles de enzima. En suma, dichas enzimas reguladoras funcionan como un dique en un río, si el río lleva más o menos caudal corriente arriba del dique, se acumulará más o menos agua en la presa, pero el caudal corriente abajo del dique sólo podrá modificarse o abriendo o cerrando la compuerta. Frente a tales enzimas reguladoras, nos encontramos con la situación bien distinta de las enzimas que catalizan reacciones próximas al equilibrio ($\Delta G \approx 0$). En tales reacciones, las pequeñas variaciones en las concentraciones de sustratos y productos rápidamente se traducen en restablecimiento del equilibrio, bien promoviendo el flujo hacia delante o hacia atrás. En definitiva, las enzimas reguladoras son la que catalizan las etapas irreversibles y/o limitantes de la velocidad, y, con frecuencia, suelen ser las primeras etapas de la ruta. Al tema de regulación enzimática ya le dedicamos una clase, por lo que no procede volver sobre el mismo

DIPOSITIVA 26

La compartimentación celular constituye una forma eficaz de evitar ciclos inútiles. Con ella se alcanza una división del trabajo que mejora la regulación global del metabolismo, primero porque se concentran en un mismo compartimento las enzimas que participan en una ruta, y es frecuente que la ruta inversa se localice en un compartimento celular distinto; y segundo porque se evitan los inconvenientes de la difusión de los metabolitos, ya que los productos de una reacción se liberan cerca de la siguiente enzima en la ruta. Además la compartimentación añade nuevas posibilidades reguladoras, en relación con la permeabilidad selectiva de las membranas para los diferentes metabolitos, con las posibilidades que ello brinda de controlar el paso de estos de unos compartimentos a otros (ej.: transportadores específicos).

DIPOSITIVA 27

En el caso de organismos multicelulares, asegurar la homeostasis (o constancia del medio interno) requiere de la adecuada comunicación entre órganos y tejidos, ya que es el organismo entero el que ha de mantener su medio interno constante. Surge así la acción hormonal, en virtud de la cual la HORMONAS, liberadas por un tejido u órgano, actúan como mensajeros químicos que viajan por el sistema circulatorio, y, al alcanzar su órgano o tejido diana, ocasionan en él una respuesta metabólica concreta. A este proceso se le llama TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL. Hay dos tipos de respuesta metabólica a las hormonas: el de las HORMONAS ESTEROIDEAS, y el de las HORMONAS LIGADAS A SEGUNDOS MENSAJEROS. Las hormonas esteroideas (e.g.: andrógenos, estrógenos) tienen una naturaleza hidrofóbica o lipófila, que les permite atravesar la membrana plasmática y, una vez dentro de la célula, interaccionan con receptores citoplasmáticos, tras lo cual el complejo hormona-receptor se desplaza hasta el núcleo e interacciona con el DNA uniéndose a lugares específicos del genoma, y activando o reprimiendo la expresión de determinados genes. Por tanto, el control metabólico por este tipo de hormonas esteroideas es a través del control de los niveles de enzimas reguladoras. El segundo tipo de hormonas son todas aquellas que no atraviesan la membrana plasmática, por lo que al llegar al tejido diana sólo pueden interaccionar con receptores ad hoc situados en esas membranas. Tales receptores son proteínas integrales de membrana que, además del dominio extracelular al que se une la hormona, tienen un dominio hacia el interior celular, al que se propaga (cambio conformacional) el efecto de la unión hormonal en el lado externo. Esta propagación conlleva la generación de un SEGUNDO MENSAJERO intracelular que, en definitiva, es el que genera la respuesta metabólica

DIPOSITIVA 28

Entre el tipo de hormonas ligadas a segundos mensajeros que se ha comentado en la diapositiva anterior, se encuentra el par de hormonas antagónicas INSULINA-GLUCAGÓN. Este par de hormonas regula el que las concentraciones sanguíneas de glucosa se mantengan dentro de unos límites bastante estrechos, lo cual es crucial para el adecuado funcionamiento del cerebro, así como para mantener la glucólisis anaerobia en los eritrocitos carentes de mitocondrias. Sin embargo, los ciclos de ayuno/alimentación introducen fluctuaciones en estos niveles que pueden variar desde 80 mg glucosa/100ml sangre en ayunas (4.5 mM) hasta 120 mg glucosa/100 ml después de una comida. Para hacer frente a estas fluctuaciones, y con ello asegurar la homeostasis de la glucosa, se ponen en marcha mecanismos que aseguran la captación de glucosa por las células y su uso por los tejidos en situaciones de abundancia, o su liberación a partir de las reservas de glucógeno y su síntesis por la ruta gluconeogénica en situaciones de escasez de combustible. La insulina es una hormona polipeptídica (51 aa) secretada por el páncreas que “señaliza” estados de “buena nutrición”, desencadenando el almacenamiento de combustibles y la actividad anabólica. Actuando sobre enzimas reguladoras de las diferentes rutas, la insulina desencadena las respuestas metabólicas que se especifican en la diapositiva. Por el contrario, el glucagón es otra hormona polipeptídica (29 aa), también secretada por el páncreas, en respuesta a niveles bajos de glucemia, como los que se producen entre comidas o en el ayuno. Es pues la hormona que “señaliza” el “ayuno” desencadenando la liberación de combustibles. Su principal órgano diana es el hígado, si bien también actúa sobre el tejido adiposo. Como se puede comprobar en la diapositiva, el glucagón desencadena respuestas metabólicas antagónicas a las inducidas por la insulina.

DIPOSITIVA 29

En definitiva, las hormonas son las responsables de integrar múltiples respuestas metabólicas que aseguren la homeostasis global de los organismos multicelulares. Son, en definitiva, las que orquestan el metabolismo conjunto del organismo. Tiene sentido, entonces, considerar las diferentes rutas metabólicas en el contexto del organismo completo; esto es, tomando en consideración la diferenciación celular que conduce a tejidos y órganos. Cada uno de los órganos tiene funciones especializadas, y, en consecuencia, unos requerimientos energéticos y unos patrones metabólicos característicos y diferenciados. Entre ellos se produce una división del trabajo metabólico, bien entendido que no funcionan como órganos aislados, sino interconectados a través del torrente circulatorio, y, por supuesto, integrados metabólicamente, con vistas a esa homeostasis global

DIPOSITIVA 30

El hígado juega un papel de central metabólica del organismo, y centro de distribución de nutrientes a otros órganos. De esta forma centralizada, puede amortiguar las fluctuaciones metabólicas provocadas por la ingestión intermitente de alimentos. Para ello ocupa una posición especialmente adecuada, pues recibe el aporte directo de la vena porta, que le lleva en primera instancia todos los nutrientes absorbidos en el intestino, a excepción de los ácidos grasos. Cabe diferenciar un papel metabólico diferente en relación con...:

HIDRATOS DE CARBONO: El hígado desarrolla a este nivel más un papel de distribuidor y central metabólica que de consumo interno. De hecho, las demandas energéticas de los hepatocitos se abastecen fundamentalmente por la oxidación de los ácidos grasos (tampoco es capaz el hígado de consumir los cuerpos cetónicos que él mismo produce, por carecer de la transferasa necesaria para su conversión en acetil-CoA). Así, casi todos los productos del metabolismo hepático de los hidratos de carbono se emplean para la “importación/exportación” a otros órganos. Se diría que el hígado se “sacrifica” alimentándose de las “sobras”, y dejando los “platos fuertes” para los

otros órganos. En esta función, la glucosa-6-fosfato (G6P) ocupa un papel central o de encrucijada metabólica, permitiendo al hígado regular los niveles de glucosa sanguínea. Así, el hígado se encarga de captar y liberar la glucosa en respuesta a la acción hormonal y a los propios niveles de glucemia. Cuando la concentración plasmática de glucosa es elevada (ej.: tras la ingesta de alimentos) el hígado se convierte en captador neto de la glucosa que le entra por la vena porta. Sin embargo, cuando la glucosa plasmática es baja, el hígado NO entra en competencia por la glucosa sanguínea con el resto de tejidos. En condiciones normales de baja demanda energética y buen nivel nutricional, la G6P se emplea en su mayor parte para la síntesis de glucógeno (el hígado almacena 1/3 del glucógeno corporal). Otra parte de esta abundante glucosa se dedica, tras su transformación glicolítica en piruvato y posterior acetil-CoA, para la síntesis de ácidos grasos y componentes de las membranas: fosfolípidos y colesterol. No se descuida tampoco la síntesis del necesario poder reductor, NADPH, para las rutas biosintéticas, empleando para ello una fracción de la G6P en la ruta de las pentosas fosfato. En definitiva, cuando “la cosa va bien” hay que ahorrar y prepararse para “momentos peores”. Cuando los niveles de glucemia están por debajo de 5 mM, la G6P se convierte en glucosa por acción de la glucosa-6-fosfatasa, y dicha glucosa es liberada al torrente circulatorio para su transporte a los órganos periféricos. En situaciones de ayuno, o durante el ejercicio, para asegurar esa función liberadora de glucosa entra en acción la glucogenolisis, en respuesta a la hormona glucagón, via cAMP. Finalmente, el hígado es un recuperador de fragmentos carbonados pequeños (ej.: lactato que puede reconvertir en glucosa vía la ruta gluconeogénica). Sólo el riñón acompaña al hígado en esta recuperación, pudiendo contribuir con un 50% del esfuerzo gluconeogénico, en los momentos que se requiera.

LÍPIDOS: Cuando los combustibles son abundantes y no hay altas demandas, los ácidos grasos procedentes de la dieta, o los sintetizados en el hígado a partir del acetil-CoA, se esterifican hasta triacilglicéridos, para su exportación como VLDL y posterior almacenamiento en los adipocitos.

Cuando la demanda de combustible metabólico es alta, como en situaciones de ayuno, se produce la β -oxidación de los ácidos grasos, con acumulación de acetil-CoA. Se produce más acetil-CoA del que precisa el propio hígado para sus requerimientos energéticos. Dicho exceso se invierte en formar CUERPOS CETÓNICOS” (i.e.: ACETOACETATO Y β -HIDROXIBUTIRATO), cuyo destino principal es la exportación a tejidos periféricos para su uso como fuente de energía alternativa. Estos cuerpos cetónicos son moléculas muy adecuadas (pequeñas y muy solubles) para el transporte directo de grupos acetilo. Así, pueden constituir la principal fuente de energía metabólica del cerebro (60%-70%) en períodos de ayuno prolongado. Son, en definitiva, la forma que tiene el cerebro de “tirar” de reservas energéticas procedentes de los lípidos, habida cuenta de la incapacidad de los ácidos grasos de atravesar la barrera hematoencefálica.

AMINOÁCIDOS: También aquí ejerce un importante papel el hígado. Capta la mayor parte de los aminoácidos del torrente circulatorio, si bien deja una fracción circulante para su uso por los tejidos periféricos. Cuando la biosíntesis proteica está disminuida, o hay excedente de aminoácidos, los esqueletos carbonados de los aminoácidos pueden ser utilizados como fuente de energía metabólica, oxidándolos hasta CO_2 y H_2O , o bien reconvirtiéndolos a glucosa o cuerpos cetónicos. Para ello el primer paso es la desaminación o transaminación, que al liberar amoníaco requiere la eliminación de éste, dada su toxicidad. Ello se consigue en el ciclo de la urea, que rinde el derivado nitrogenado e inocuo, urea, lista para ser excretada por los riñones. El esqueleto hidrocarbonado de los aminoácidos es degradado hasta piruvato e intermediarios del ciclo de Krebs. En general, los cetoácidos pueden incorporarse en la vía gluconeogénica (aas. Glucogénicos), o degradarse hasta acetil-CoA (aas. Cetogénicos), para ser empleado en la síntesis de ácidos grasos.

DIPOSITIVA 31

La función primordial del tejido adiposo es actuar como el almacén más importante de reserva de combustible metabólico. Dicho almacenamiento se realiza en forma de triacilglicéridos, que se concentran en una inmensa vacuola lipídica que llega a alcanzar el 65% de la masa celular del adipocito. En un hombre de 70 kg hay aprox. 15 kg de grasa, masa suficiente para generar una reserva energética de 135.000 Kcal o más, con las que se puede atender las demandas metabólicas en períodos prolongados de ausencia de ingesta (2-3 meses). Este tejido adiposo se distribuye por todo el organismo, concentrándose principalmente bajo la piel y en la cavidad abdominal. El tejido adiposo está especializado en la esterificación y liberación de los ácidos grasos a o desde el glicerol, respectivamente. Lo normal es que los adipocitos importen esos ácidos grasos del torrente circulatorio, bien en forma de quilomicrones procedentes del tracto intestinal, tras una comida rica en grasas, o bien procedentes del hígado, que es el principal sintetizador de ácidos grasos. En este último caso la forma en que alcanzan a los adipocitos es en forma de triacilglicéridos de las lipoproteínas VLDL. Para su captación por los adipocitos, los ácidos grasos así transportados son hidrolizados y re-esterificados dentro del adipocito con nuevo glicerol-3-fosfato. El glicerol así liberado fuera del adipocito es transportado hasta el hígado, donde ingresa en la vía glicolítica, o es reutilizado gluconeogénicamente, previa conversión en piruvato. La esterificación hasta triglicéridos de los ácidos grasos importados por el adipocito utiliza glicerol-3-P sintetizado en el propio adipocito, por lo que se requiere el aporte de glucosa para la síntesis de tal glicerol fosforilado.

DIPOSITIVA 32

La función primordial del músculo esquelético es la de asegurar el movimiento mediante la CONTRACCIÓN. Tal contracción se realiza a expensas del ATP, el cual se regenera en músculo a partir de GLUCOSA, ÁC. GRASOS o CUERPOS CETÓNICOS. El músculo dispone de importantes reservas de glucosa en forma de GLUCÓGENO. De hecho en el músculo se almacenan las $\frac{3}{4}$ partes del glucógeno del organismo. En condiciones de actividad sostenida se acude a esta fuente de glucosa, hasta agotar la reserva de glucógeno. Por el contrario, en condiciones de reposo, hasta el 85% de sus requerimientos energéticos los obtiene el músculo de los ácidos grasos. Cuando, en situación de contracción activa se agota el glucógeno, se vuelve a acudir a los ácidos grasos como fuente de energía a través de la β -oxidación. En condiciones de esfuerzo máximo, la tasa de consumo de ATP puede exceder a la capacidad del C.A.T. + fosforilación oxidativa para reabastecer con la suficiente rapidez tales demandas. En los primeros momentos de tal actividad máxima (≈ 4 s) puede bastar con usar las reservas energéticas de movilización inmediata, en forma de creatina fosfato; pero, agotada esta fosfocreatina, el cuello de botella del C.A.T. ocasiona la acumulación de piruvato y NADH, que impide que progrese la glicolisis, y la consiguiente generación de ATP. La lactato deshidrogenasa evita ese inconveniente, catalizando la reducción de piruvato hasta lactato, y reponiendo el NAD⁺ necesario (tema ya tratado).

Por su parte, el cerebro tiene como función primordial la nerviosa, con lo que ello implica de transmisión de impulsos nerviosos. Éstos se aseguran con el mecanismo de polarización de la membrana en el que participa la (Na⁺-K⁺)-ATPasa, que como su nombre implica, emplea la energía del ATP para producir una distribución asimétrica de iones. La importancia de este bombeo asimétrico de iones se justifica al considerar que casi el 70% de la energía que consume el cerebro se invierte en esta función ATPásica, lo que representa el 15% de la energía consumida por el individuo, a pesar de que el cerebro sólo constituye el 2% del peso corporal (consume el 20% del O₂ respirado por una persona). En suma, el cerebro es un voraz consumidor de ATP, el cual, en condiciones normales, procede casi exclusivamente de la oxidación de la glucosa. Sólo en condiciones de ayuno puede aceptar, como combustible

alternativo, a los Cuerpos Cetónicos que le suministra el hígado a partir de la reserva grasa. Los ácidos grasos directamente no son aptos para el cerebro pues al circular en el plasma unidos a la albúmina no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por último, el cerebro carece de reserva de glucógeno.

DIPOSITIVA 33

Desde un punto de vista metabólico es interesante recapacitar sobre las adaptaciones que tienen lugar ante una situación de ayuno prolongado o inanición (ej.: una huelga de hambre). Como se ha expuesto, un adulto normal tendrá unas reservas promedio de unas 1600 Kcal en forma de glucógeno, y unas 160.000 Kcal en forma de grasa. Dependiendo del nivel de actividad física estas reservas permitirían abastecer la energía requerida por el organismo durante unos 2-3 meses. Pero, las reservas de glucosa en el glucógeno sólo dan para un día, y no hay que olvidar que el cerebro y los glóbulos rojos son totalmente dependientes de este combustible. En definitiva, esa reserva energética está en su mayor parte en forma de ácidos grasos, cuya β -oxidación conduce a acetyl-CoA. Lamentablemente, el acetyl-CoA no puede convertirse en piruvato por carboxilación, pues carecemos de una enzima ad hoc. De haber existido, dispondríamos de la capacidad de transformar los ácidos grasos en hidratos de carbono; pero ésta es una ventaja evolutiva que nos ha sido vedada. Es verdad que los esqueletos de glicerol resultantes tras la lipólisis sí pueden participar en la gluconeogénesis, pero, son unos recursos que dan poco de sí. Por tanto, para mantener una síntesis de novo de glucosa en ausencia de ingesta de hidratos de carbono, sólo cabe acudir a los esqueletos carbonados de los aminoácidos de las proteínas. Pero, las proteínas no son depósitos o almacenes de energía, sino que son moléculas funcionales que si se degradan, ocasionan pérdida de funciones. Por tanto, el organismo se ve obligado a preservarlas durante la inanición. La única solución es sustituir al máximo esa dependencia total por la glucosa, sustituyéndola por otros combustibles. Es aquí donde surgen los CUERPOS CETÓNICOS, y su importancia vital en períodos de inanición.

Los cambios metabólicos durante el primer día de inanición son similares a los del ayuno nocturno: los niveles sanguíneos de glucosa disminuyen, lo que detiene la secreción de insulina y promueve la de glucagón, con el consiguiente estímulo de la lipólisis en tejido adiposo y la gluconeogénesis en hígado. El músculo descende notablemente su captación de glucosa, y músculo e hígado se convierten en catabolizadores de ácidos grasos (β -oxidación), con el consiguiente bloqueo de la conversión de piruvato en acetyl-CoA. Es decir, se detiene la glucólisis, y el hígado mantiene su actividad gluconeogénica, a partir de piruvato, y de lactato y alanina importados del torrente sanguíneo, básicamente procedentes del músculo. O sea, la degradación proteica muscular puede contribuir inicialmente al suministro de precursores gluconeogénicos al hígado. También los esqueletos de glicerol procedentes del tejido adiposo, en lipólisis activa, aportan al hígado precursores gluconeogénicos.

La pérdida de proteína muscular es inviable durante mucho tiempo. Tras unos tres días de inanición, el perfil metabólico cambia para poner remedio a esta "sangría proteica". Este cambio viene dictado por el agotamiento o empobrecimiento en intermediarios del C.A.T., que resulta de la actividad gluconeogénica mantenida por el hígado y la consiguiente reducción en la disponibilidad de oxalacetato. El resultado de la β -oxidación de los ácidos grasos con el "frenazo" del C.A.T. es una importante acumulación de acetyl-CoA, que se deriva o aprovecha en la síntesis de los cuerpos cetónicos, acetoacetato y β -hidroxibutirato. Estos cuerpos cetónicos, muy solubles, son liberados por el hígado, y el cerebro comienza a consumir cantidades apreciables de ellos, en lugar de glucosa, que empieza a escasear. Así, al cabo de 3 días de ayuno, alrededor del 30% de la energía consumida por el cerebro procede de los cuerpos cetónicos. También el corazón comienza a consumir de esta nueva fuente energética. Al cabo de varias semanas de inanición este desplazamiento de combustible desde la glucosa a los cuerpos cetónicos habrá

alcanzado ya un porcentaje de sustitución del 75%. Estos cuerpos cetónicos, acetoacetato, y su derivado el β -hidroxibutirato, son en esencia moléculas transportadoras de dos acetil-CoA procedentes de la degradación de los ácidos grasos, que así pueden salvar el obstáculo que supone la barrera hematoencefálica a los ácidos grasos. Es, por tanto, el hígado el encargado de aportar al cerebro la forma "predigerida" en que éste es capaz de utilizar las reservas lipídicas. Con este bypass de los cuerpos cetónicos se consigue que en las fases tardías de la inanición el cerebro sólo consuma 40 g de glucosa al día, en lugar de los 120g que consumía al principio del ayuno; es decir, no será necesaria tanta degradación proteica del tejido muscular, pasándose de los 75 g de destrucción de músculo diarios en los primeros días del ayuno, a sólo 20g/día en el ayuno prolongado. Un ahorro que contribuye notablemente a la supervivencia del individuo, la cual podrá extenderse más en el tiempo cuanto mayores sean sus reservas grasas iniciales. Por supuesto, cuando se acabe el almacén de triacilgliceroles sólo quedará como último recurso los esqueletos carbonados de los aminoácidos proteicos. En ese momento, se acelerará la degradación de las proteínas, e, inevitablemente, el individuo muere por la pérdida de la funcionalidad del corazón, hígado y riñón.