

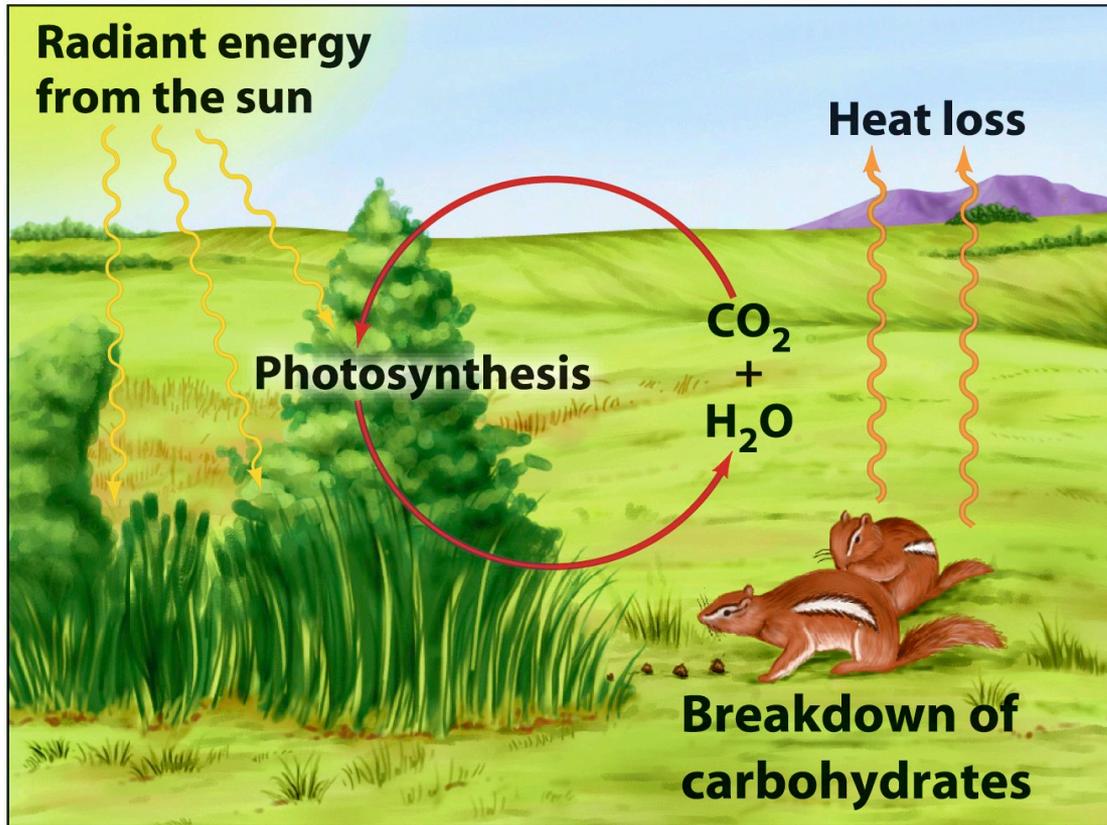
## TEMA

- **Principios básicos del metabolismo**
- **Función de las rutas metabólicas**
- **Mecanismos de regulación**
- **Moléculas de alta energía de hidrólisis**
- **Papel metabólicos de los tejidos más relevantes**

*La Energía es a la Vida como el agua al río*



# La vida es una manifestación de ENERGÍA fluyendo



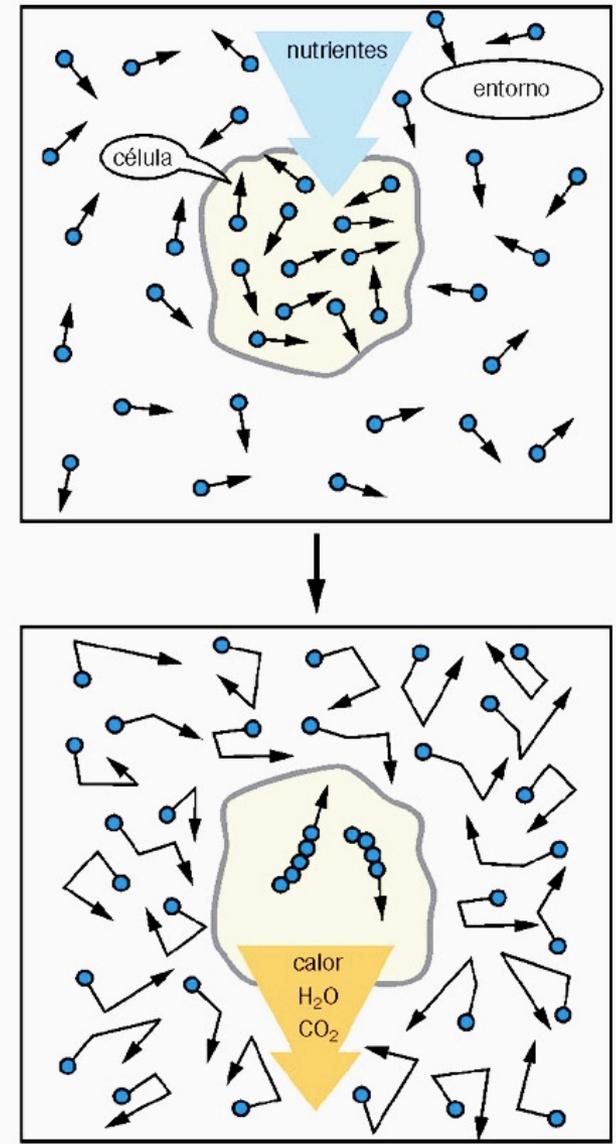
## Termodinámica

Primer Principio: La **ENERGÍA** se conserva

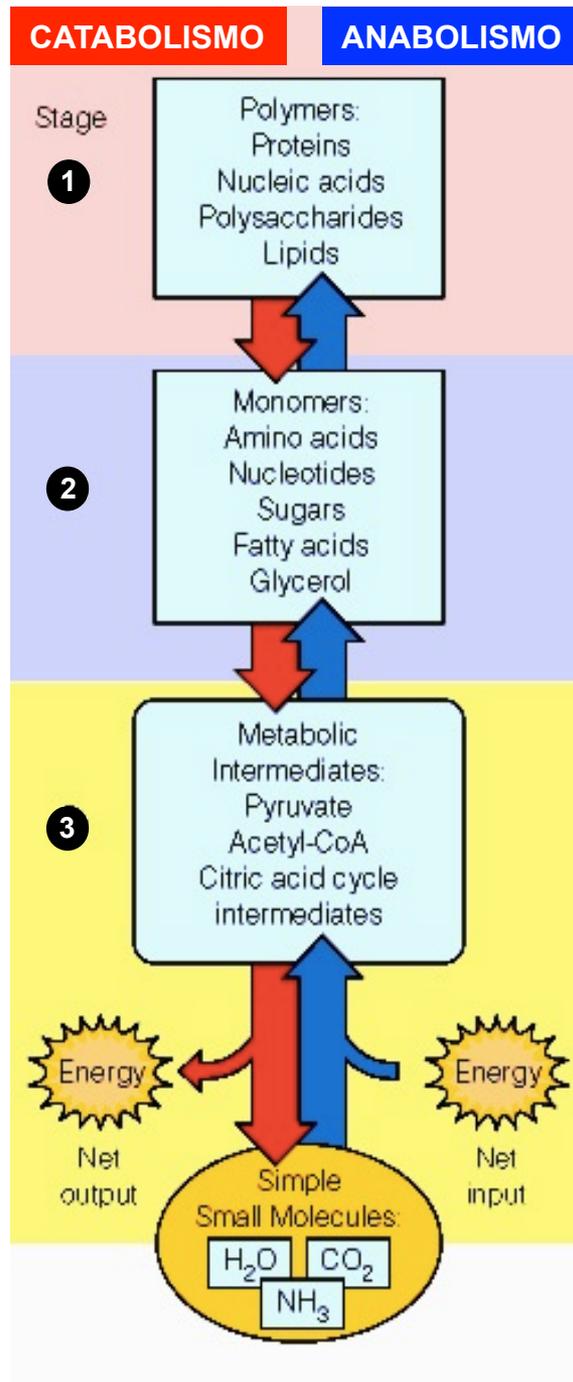
Segundo Principio: La **ENTROPIA** aumenta

### Energía Libre

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \left\{ \begin{array}{l} \Delta G > 0 \text{ endergónico} \\ \Delta G = 0 \text{ equilibrio} \\ \Delta G < 0 \text{ exergónico (espontáneo)} \end{array} \right.$$



**METABOLISMO:**  
Conjunto de reacciones químicas que se producen en los organismos, y que les permite mantenerse y reproducirse

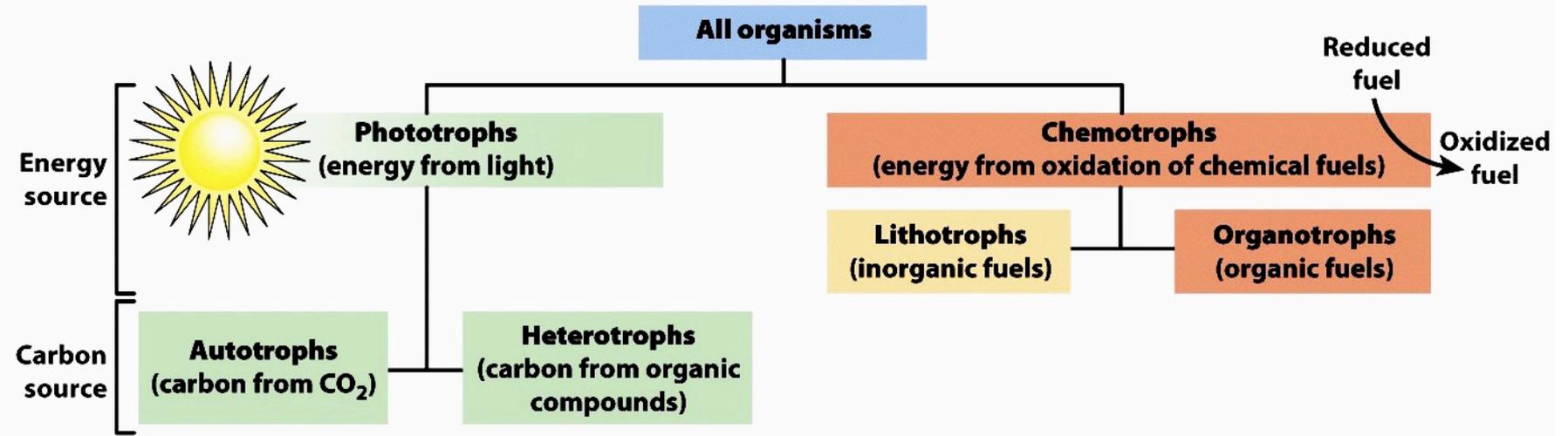


### METABOLISMO INTERMEDIARIO:

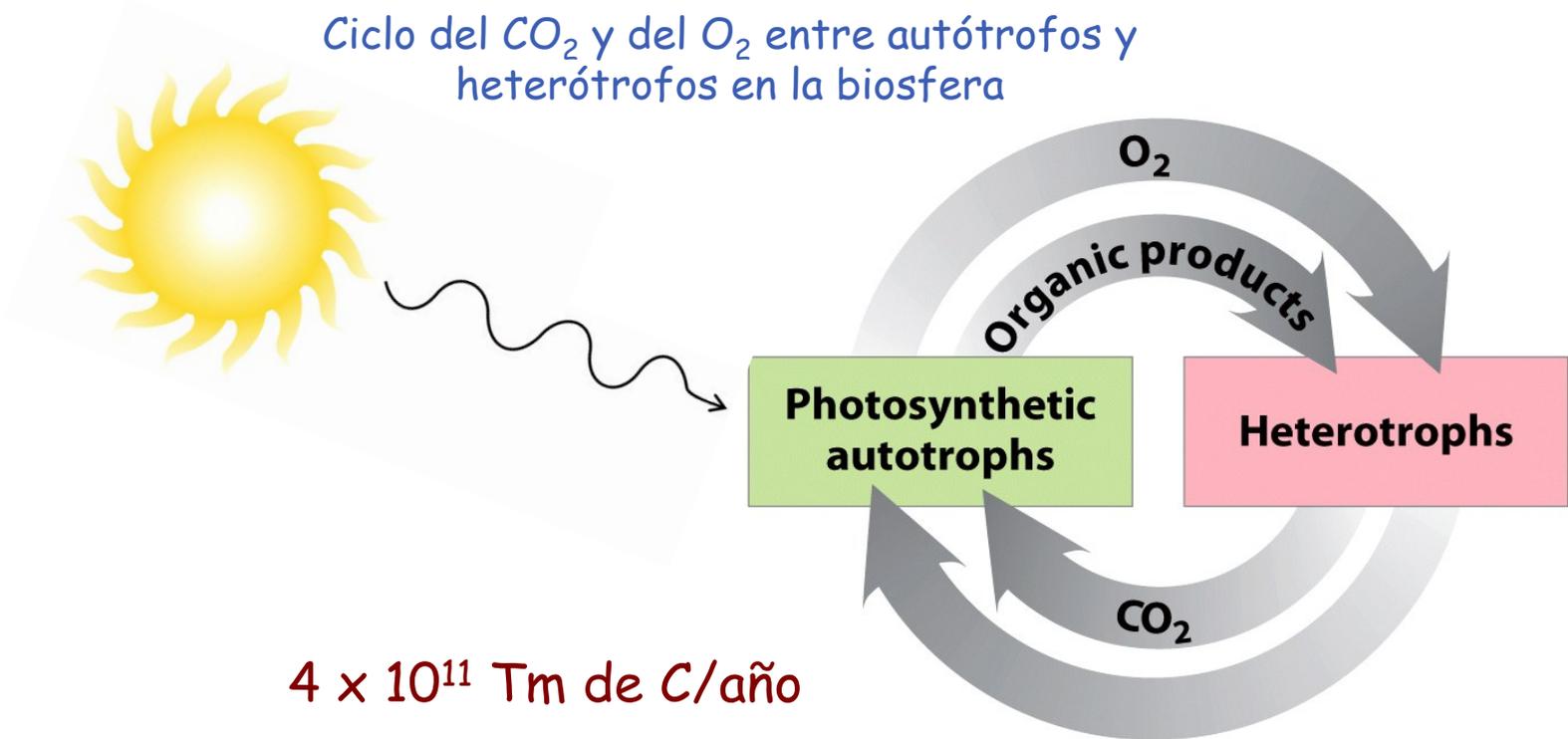
Subconjunto de reacciones metabólicas en el que intervienen compuestos (**metabolitos**) de baja masa molecular (<1000 Da)

### METABOLISMO ENERGÉTICO:

Subconjunto de reacciones metabólicas relacionado con la generación, almacenamiento y producción de la energía química necesaria para el crecimiento, mantenimiento y reproducción de los seres vivos

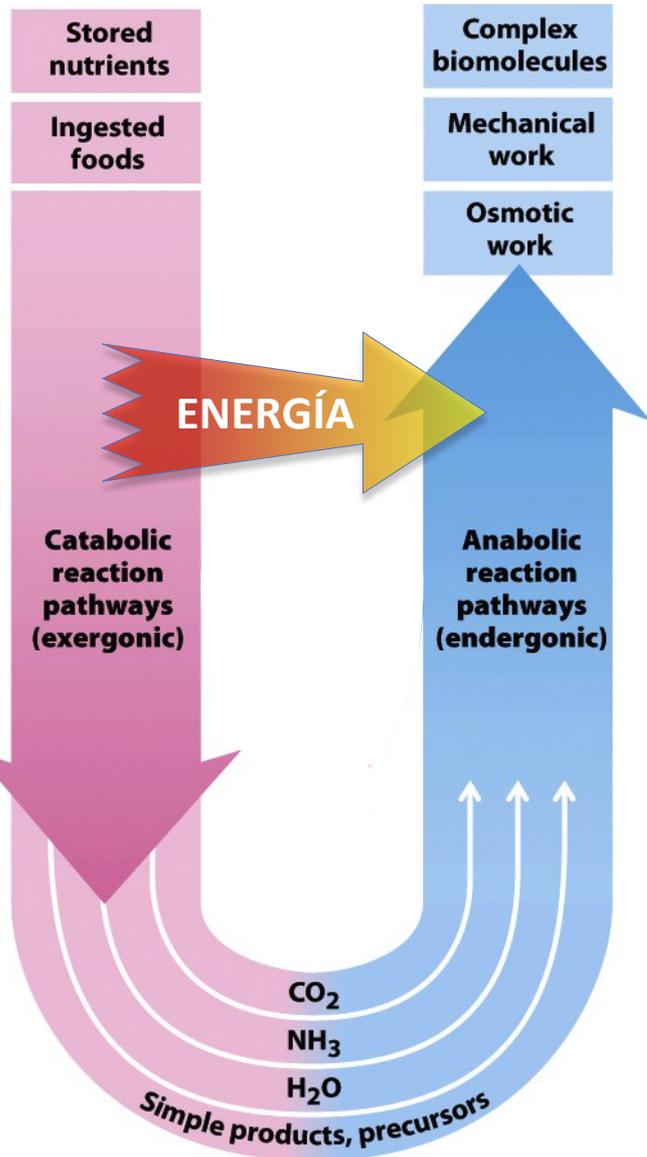


Ciclo del CO<sub>2</sub> y del O<sub>2</sub> entre autótrofos y heterótrofos en la biosfera



$4 \times 10^{11}$  Tm de C/año

En la mayoría de los organismos, la **OXIDACIÓN DE NUTRIENTES orgánicos** es la fuente de energía



Potenciales estándar de reducción de algunas reacciones bioquímicas

Half-Reaction	$\mathcal{E}^{\circ}$ (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$	0.815
$\text{SO}_4^{2-} + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{SO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{O}$	0.48
$\text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	0.42
Cytochrome $a_3$ ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $e^- \rightleftharpoons$ cytochrome $a_3$ ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.385
$\text{O}_2(g) + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}_2$	0.295
Cytochrome $a$ ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $e^- \rightleftharpoons$ cytochrome $a$ ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.29
Cytochrome $c$ ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $e^- \rightleftharpoons$ cytochrome $c$ ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.235
Cytochrome $c_1$ ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $e^- \rightleftharpoons$ cytochrome $c_1$ ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.22
Cytochrome $b$ ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $e^- \rightleftharpoons$ cytochrome $b$ ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ( <i>mitochondrial</i> )	0.077
Ubiquinone + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ ubiquinol	0.045
Fumarate $^-$ + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ succinate $^-$	0.031
FAD + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ FADH $_2$ ( <i>in flavoproteins</i> )	~0.
Oxaloacetate $^-$ + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ malate $^-$	-0.166
Pyruvate $^-$ + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ lactate $^-$	-0.185
Acetaldehyde + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ ethanol	-0.197
FAD + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ FADH $_2$ ( <i>free coenzyme</i> )	-0.219
$\text{S} + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{S}$	-0.23
Lipoic acid + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ dihydrolipoic acid	-0.29
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{NADH}$	-0.315
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons \text{NADPH}$	-0.320
Cystine + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ 2 cysteine	-0.340
Acetoacetate $^-$ + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ $\beta$ -hydroxybutyrate $^-$	-0.346
$\text{H}^+ + e^- \rightleftharpoons \frac{1}{2}\text{H}_2$	-0.421
Acetate $^-$ + $3\text{H}^+ + 2e^- \rightleftharpoons$ acetaldehyde + $\text{H}_2\text{O}$	-0.581

$$\Delta G^{\circ} = -n\mathcal{F}\Delta\mathcal{E}^{\circ}$$

$$\Delta\mathcal{E}^{\circ} = \mathcal{E}^{\circ}(\text{aceptor } e^-) - \mathcal{E}^{\circ}(\text{donador } e^-)$$

oxidante reductor



$n = 1$  glucosa

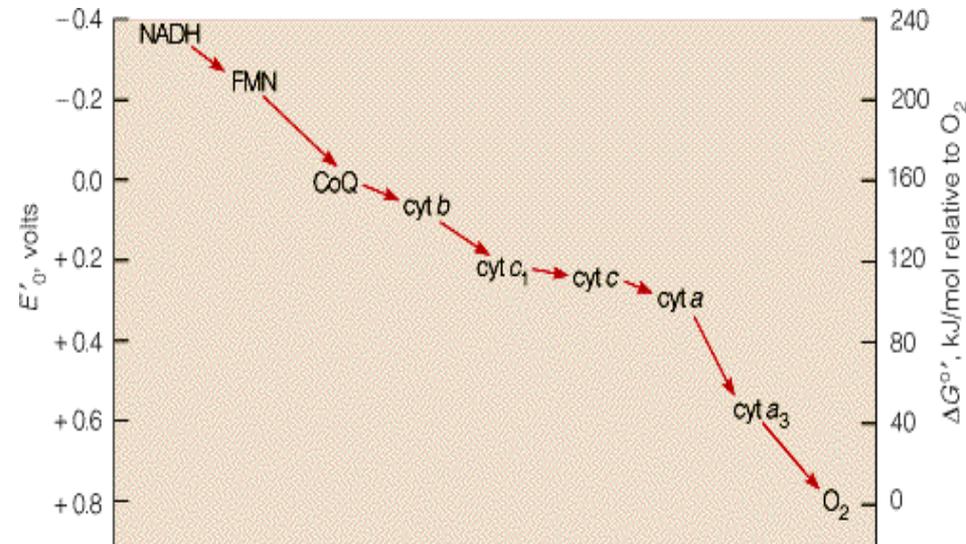
$n \gg 1$  celulosa

$$\Delta G^\circ = -2870 \text{ kJ/mol}$$

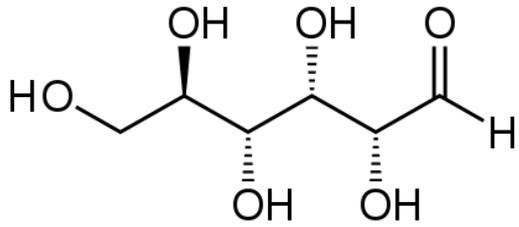


## Estados de oxidación del Carbono

Compound	Formula	Oxidation Number
Carbon dioxide	$O=C=O$	4 (most oxidized)
Acetic acid	$H_3C-C(=O)OH$	3
Carbon monoxide	$:C\equiv O:$	2
Formic acid	$H-C(=O)OH$	2
Acetone	$H_3C-C(=O)-CH_3$	2
Acetaldehyde	$H_3C-C(=O)-H$	1
Formaldehyde	$H-C(=O)-H$	0
Acetylene	$HC\equiv CH$	-1
Ethanol	$H_3C-CH_2-OH$	-1
Ethene	$H_2C=CH_2$	-2
Ethane	$H_3C-CH_3$	-3
Methane	$CH_4$	-4 (least oxidized)



## HIDRATOS DE CARBONO ( $C_nH_{2n}O_n$ )



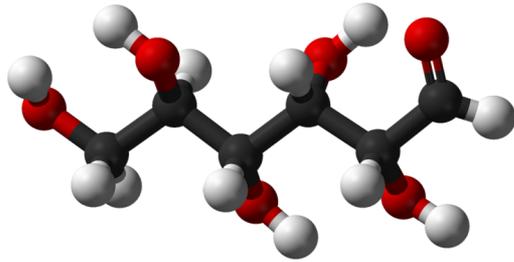
**Glucosa**



$\Delta G^{o'}$

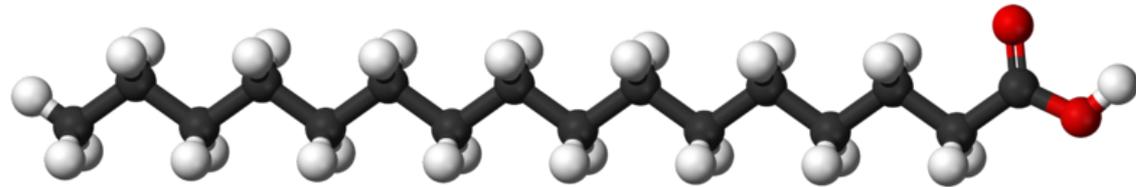
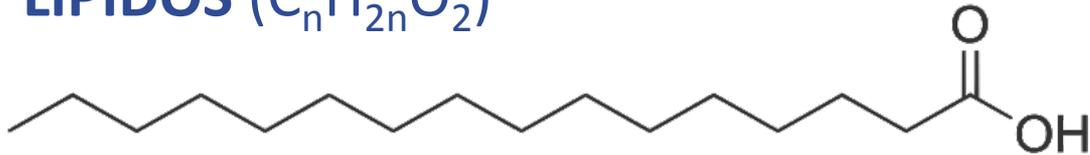
**-3.8 Kcal/g**

*Cociente respiratorio (CR) =  $6CO_2/6O_2 = 1$*



---

## LÍPIDOS ( $C_nH_{2n}O_2$ )



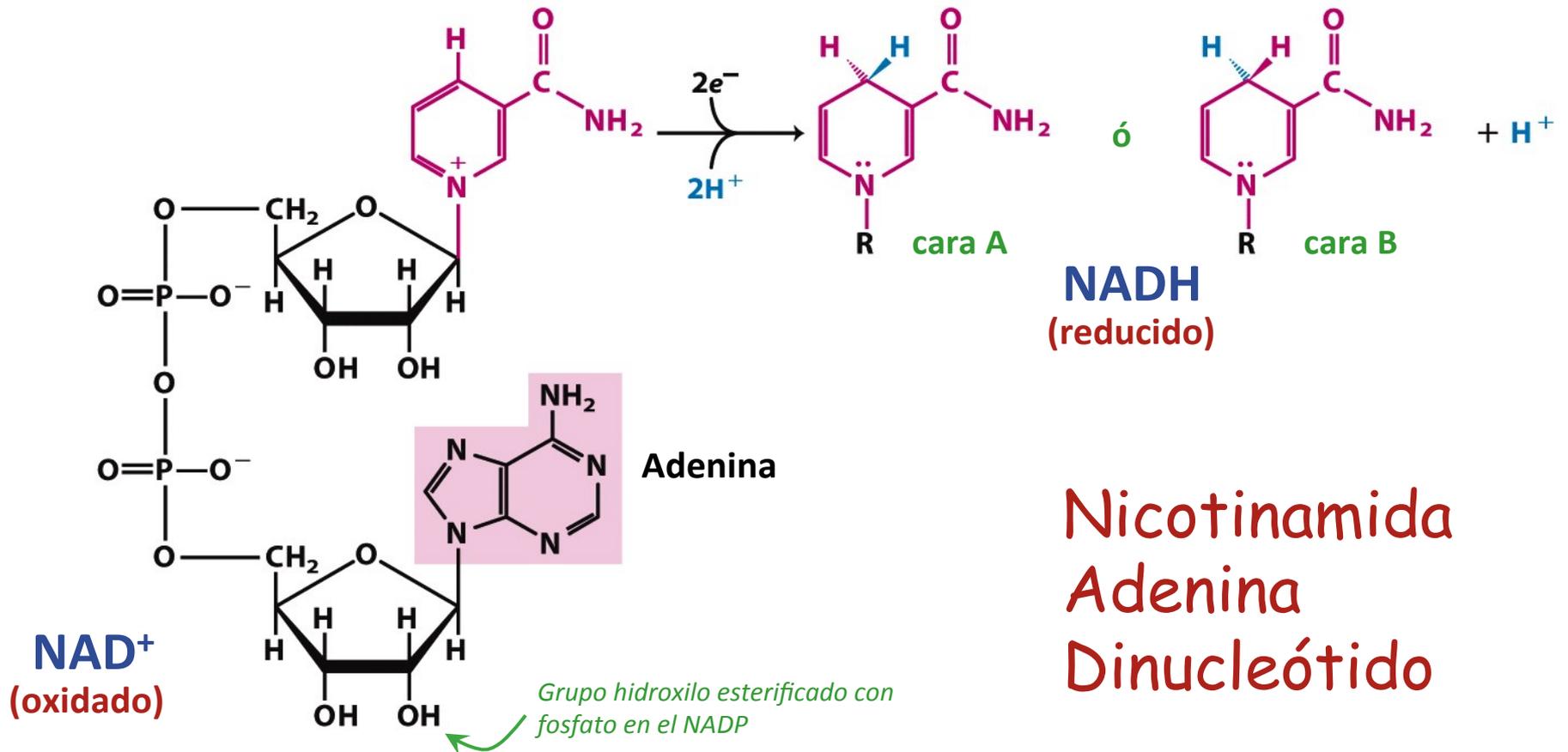
**Ác. palmítico**



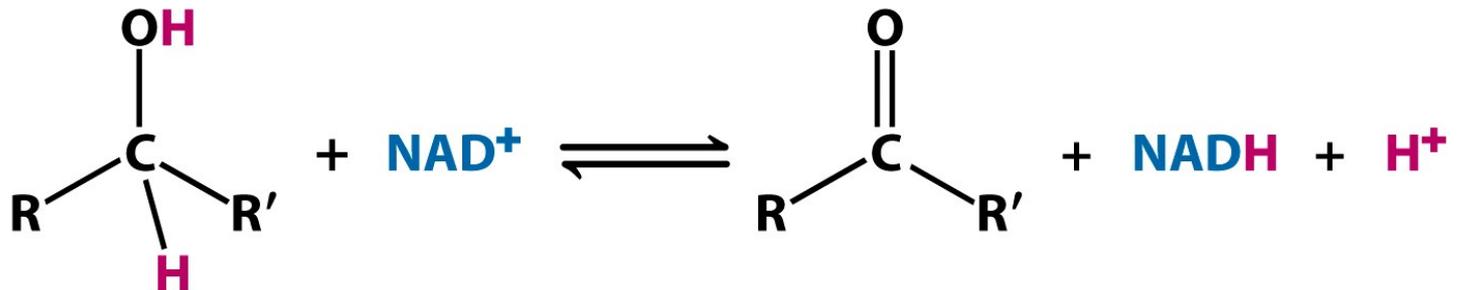
**-9.3 Kcal/g**

*Cociente respiratorio (CR) =  $16CO_2/23O_2 = 0.7$*

# Coenzimas para el Transporte de Electrones

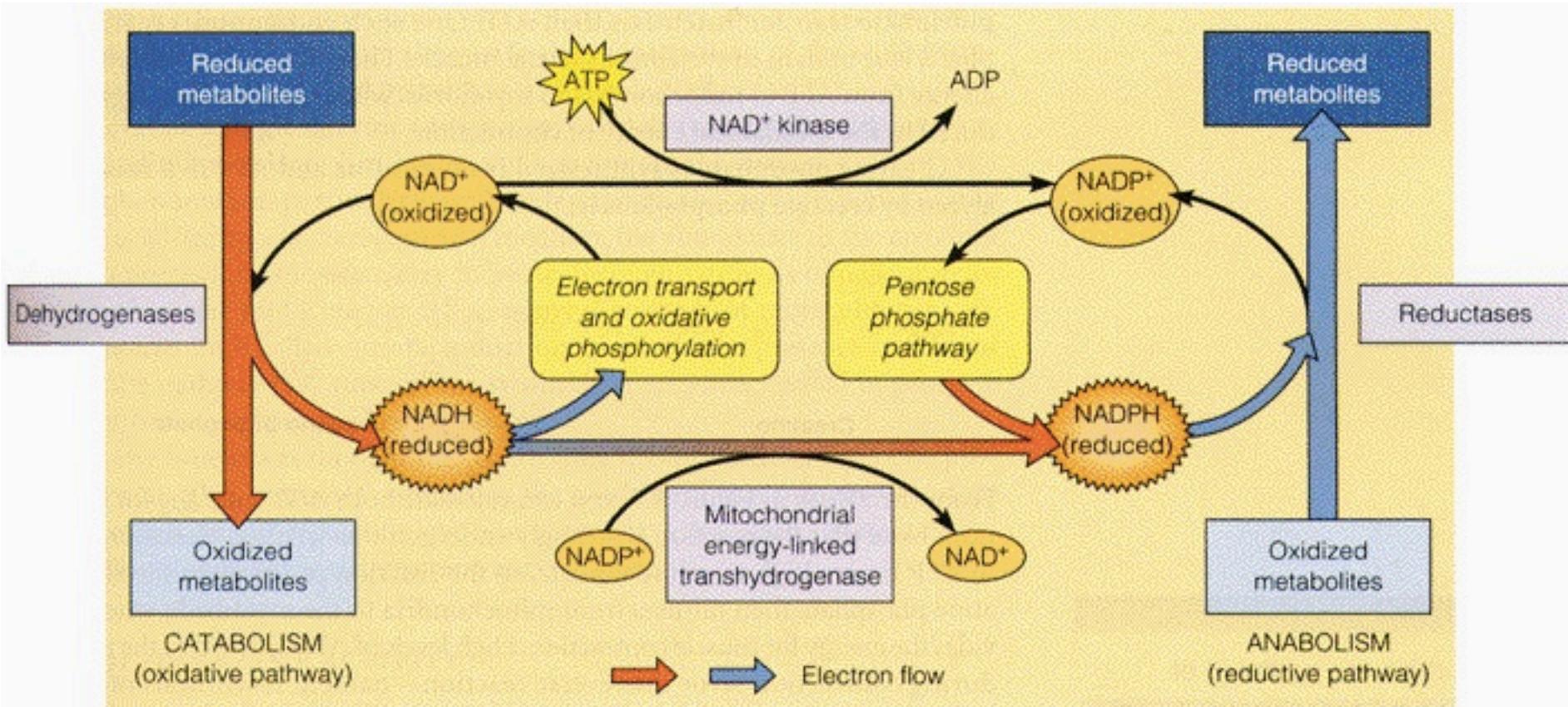


Ejemplo:



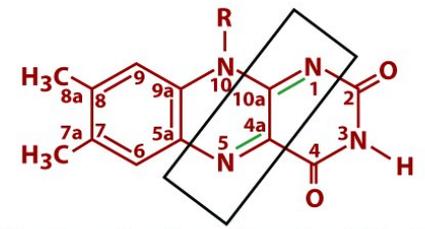
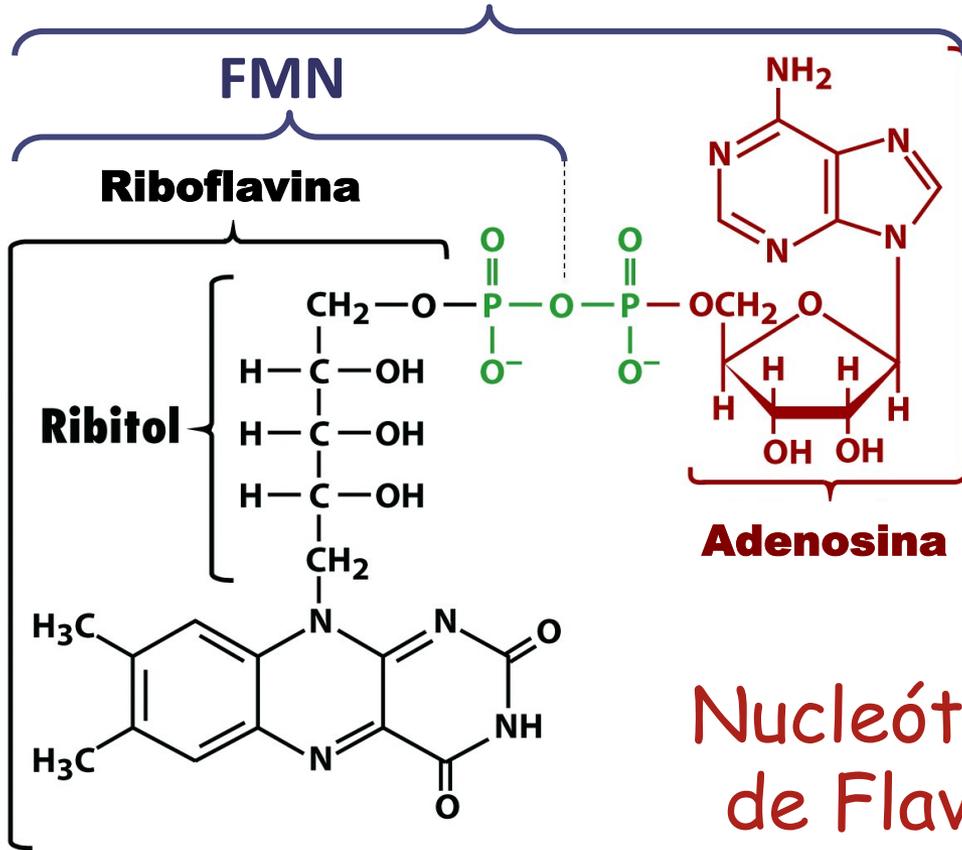
# Coenzimas para el Transporte de Electrones

## Nucleótidos de Nicotinamida en el Catabolismo y en el Anabolismo

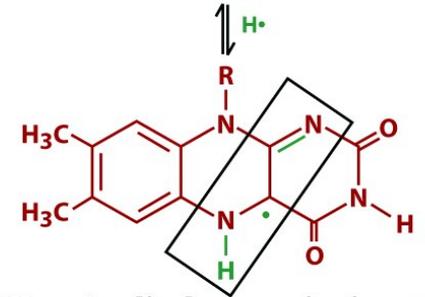


# Coenzimas para el Transporte de Electrones

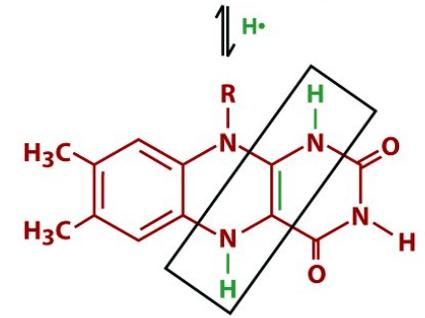
## FAD



**Flavin adenine dinucleotide (FAD)**  
(oxidized or quinone form)

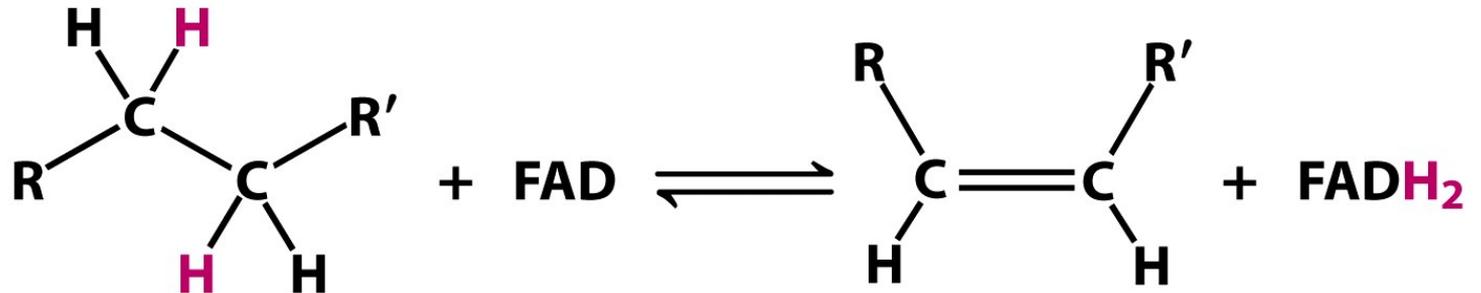


**FADH·** (radical or semiquinone form)

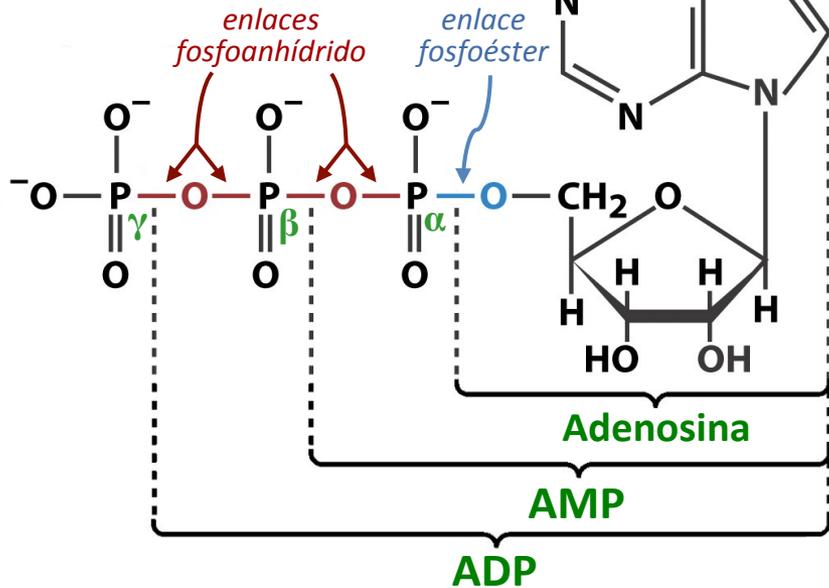


**FADH<sub>2</sub>** (reduced or hydroquinone form)

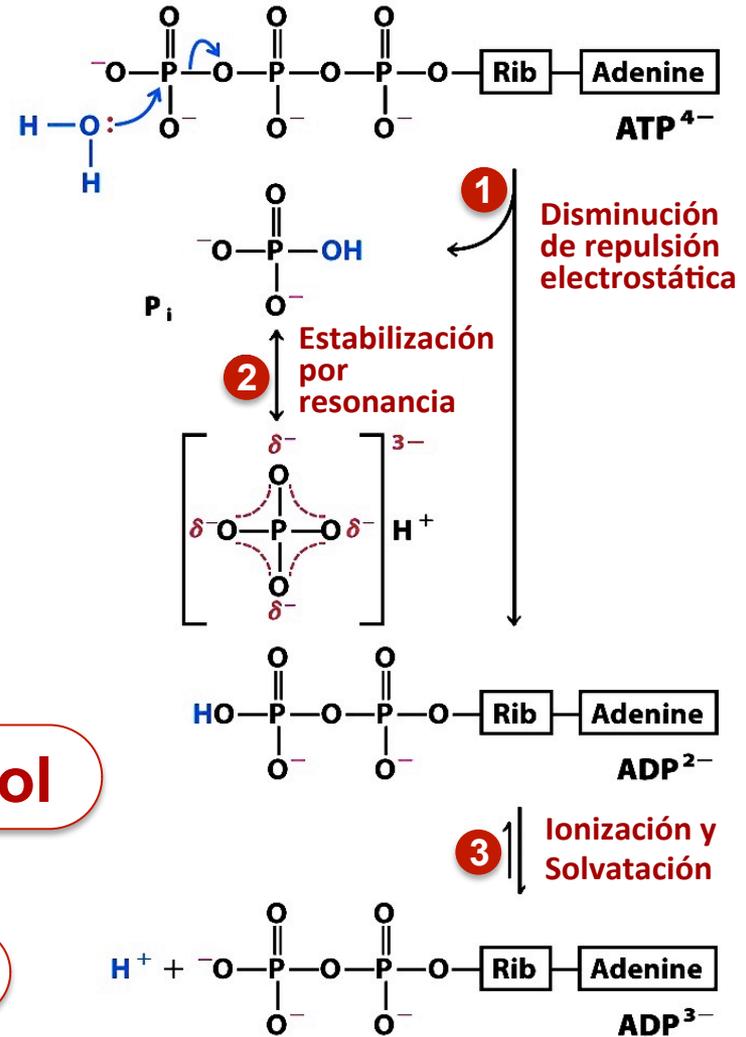
*Ejemplo:*



# ATP



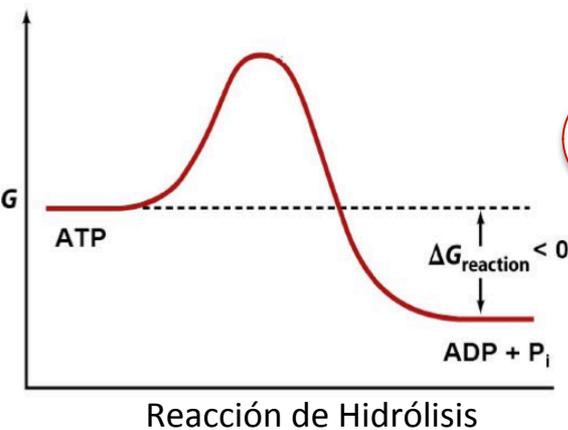
La "moneda de energía libre" para las transacciones energéticas del metabolismo



$$\Delta G^{\circ} = -30,5 \text{ kJ/mol}$$

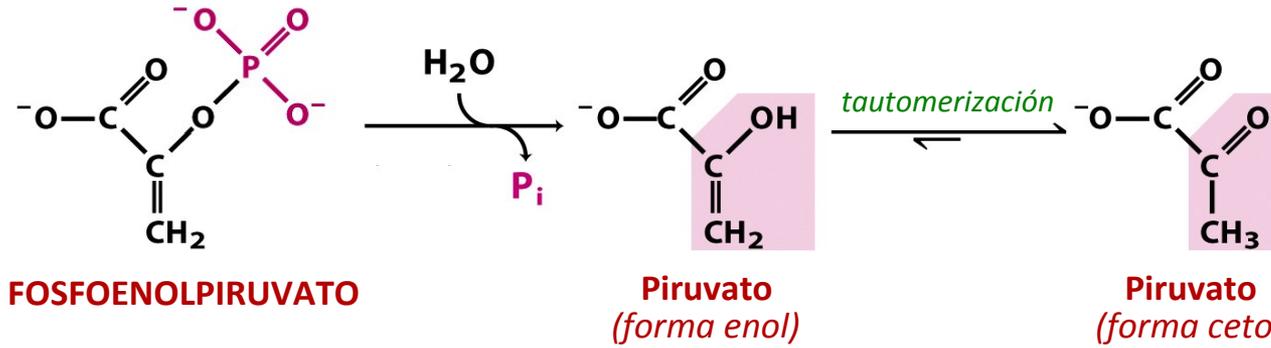


$$\Delta G^{\circ} = -14,2 \text{ kJ/mol}$$



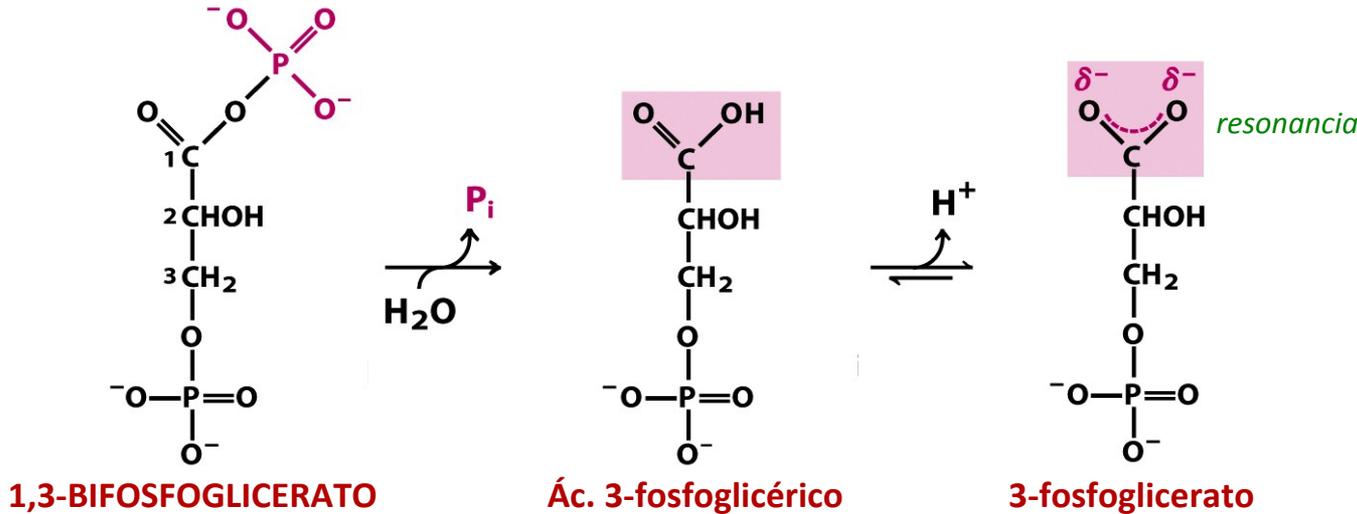
La hidrólisis del ATP es termodinámicamente favorable, pero el ATP es cinéticamente estable, por lo que su hidrólisis metabólica requiere catálisis enzimática (*ATPasas*) (ejs.: contracción muscular, transporte a través de membranas)

- El ATP tiene una **elevada tendencia a transferir sus fosforilos al H<sub>2</sub>O** (o a otros grupos OH dispuestos a recibirlos)
- Otros compuestos fosforilados tienen una tendencia incluso mayor ...

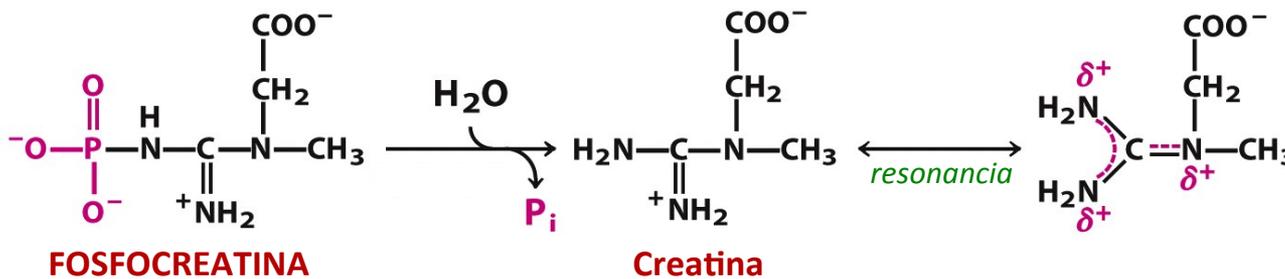


$\Delta G^{\circ}$

**-61,9 kJ/mol**



**-49,3 kJ/mol**

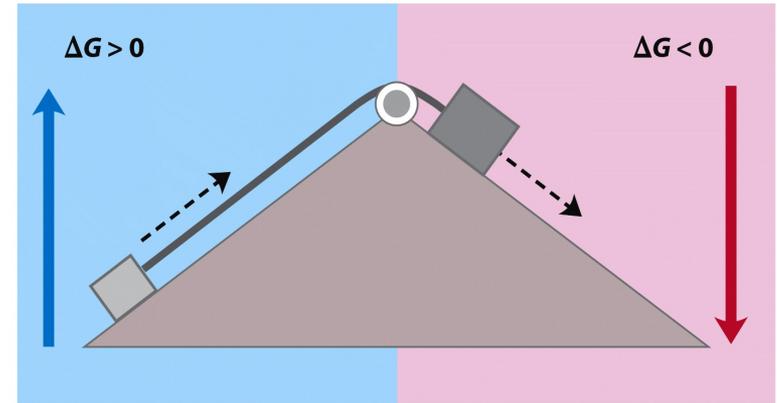


**-43,0 kJ/mol**

## Energías libres de hidrólisis de compuestos fosforilados de interés metabólico

Compound	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )
Phosphoenolpyruvate	-61.9
1,3-Bisphosphoglycerate	-49.4
Acetyl phosphate	-43.1
Phosphocreatine	-43.1
<b>ATP (→ ADP + P<sub>i</sub>)</b>	<b>-30.5</b>
Glucose-1-phosphate	-20.9
PP <sub>i</sub>	-19.2
Fructose-6-phosphate	-13.8
Glucose-6-phosphate	-13.8
Glycerol-3-phosphate	-9.2

## Acoplamiento de Reacciones Químicas



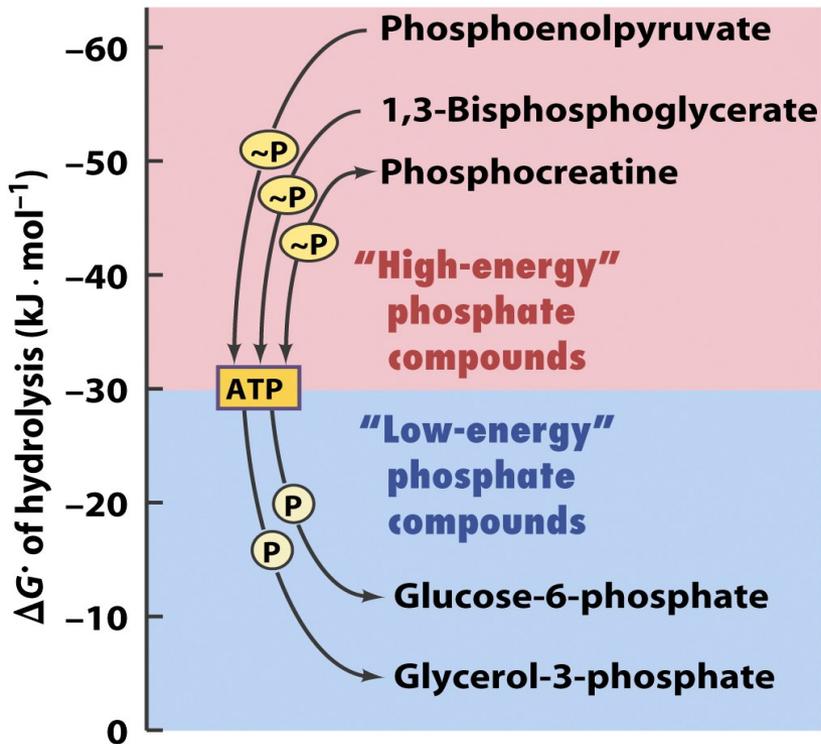
■ Endergonic

■ Exergonic

Una reacción endérgica es posible si se acopla con otra suficientemente exérgica

Glucosa + P <sub>i</sub>	⇌	Glucosa-6-P + H <sub>2</sub> O	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ/mol)	<b>+13.8</b>
ATP + H <sub>2</sub> O	⇌	ADP + P <sub>i</sub>		<b>-30.5</b>
<hr/>				
Glucosa + ATP	⇌	Glucosa-6-P + ADP		<b>-16.7</b>

**Fosforilación a nivel de sustrato:** Transferencia directa del fosforilo entre un dador y un aceptor, sin intervención del agua.



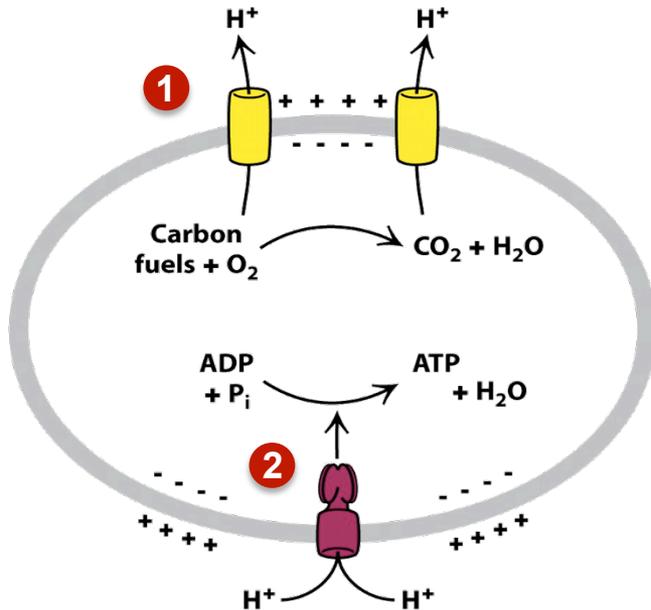
EL ATP tiene un **Potencial de Transferencia de Fosfatos** intermedio, acorde con su papel de moneda de energía libre.

El ATP puede fosforilar a otros sustratos ...

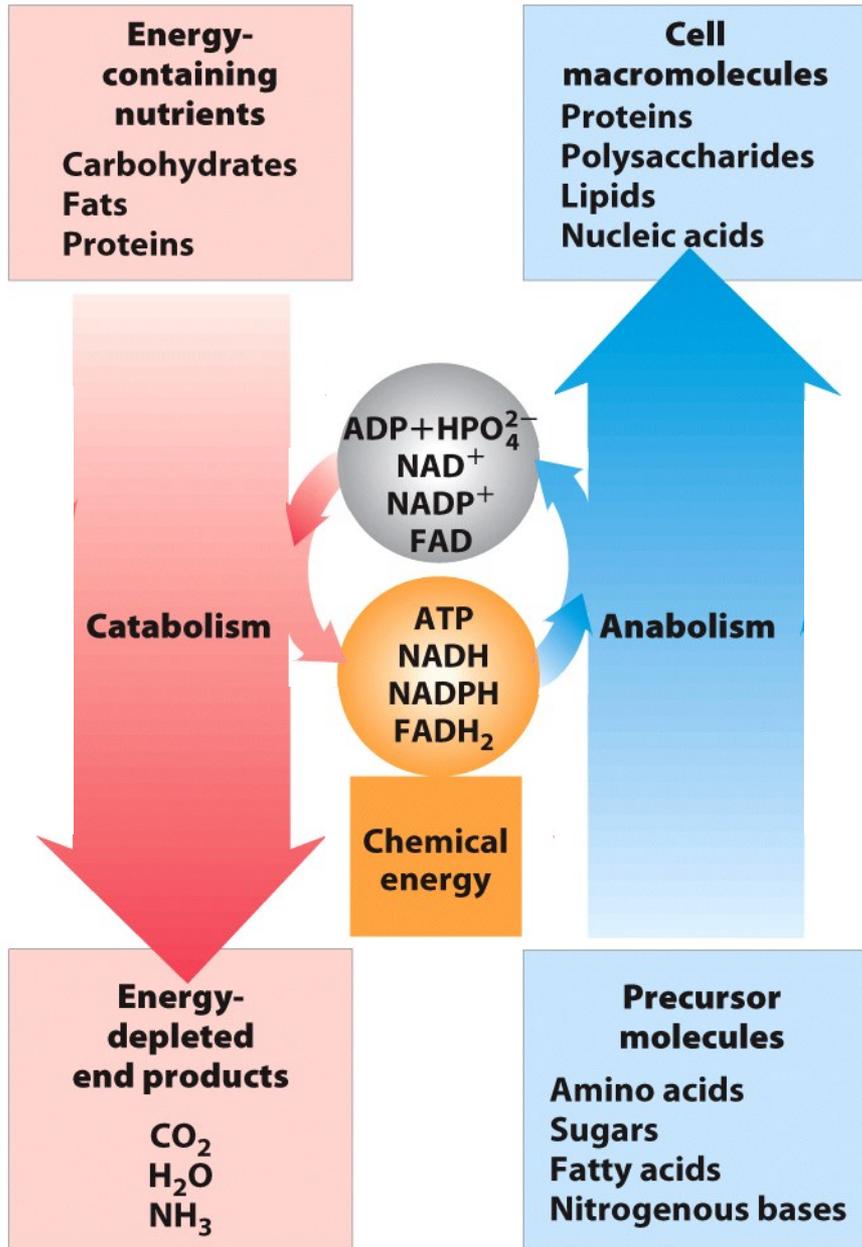
ó se puede regenerar, desde el ADP, por otros compuestos fosforilados de mayor energía

	$\Delta G^{\circ}$ (kJ/mol)
$\text{PEP} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Piruvato} + \text{P}_i$	-61.9
$\text{ADP} + \text{P}_i \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$	+30.5
$\text{PEP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{Piruvato} + \text{ATP}$	-31.4

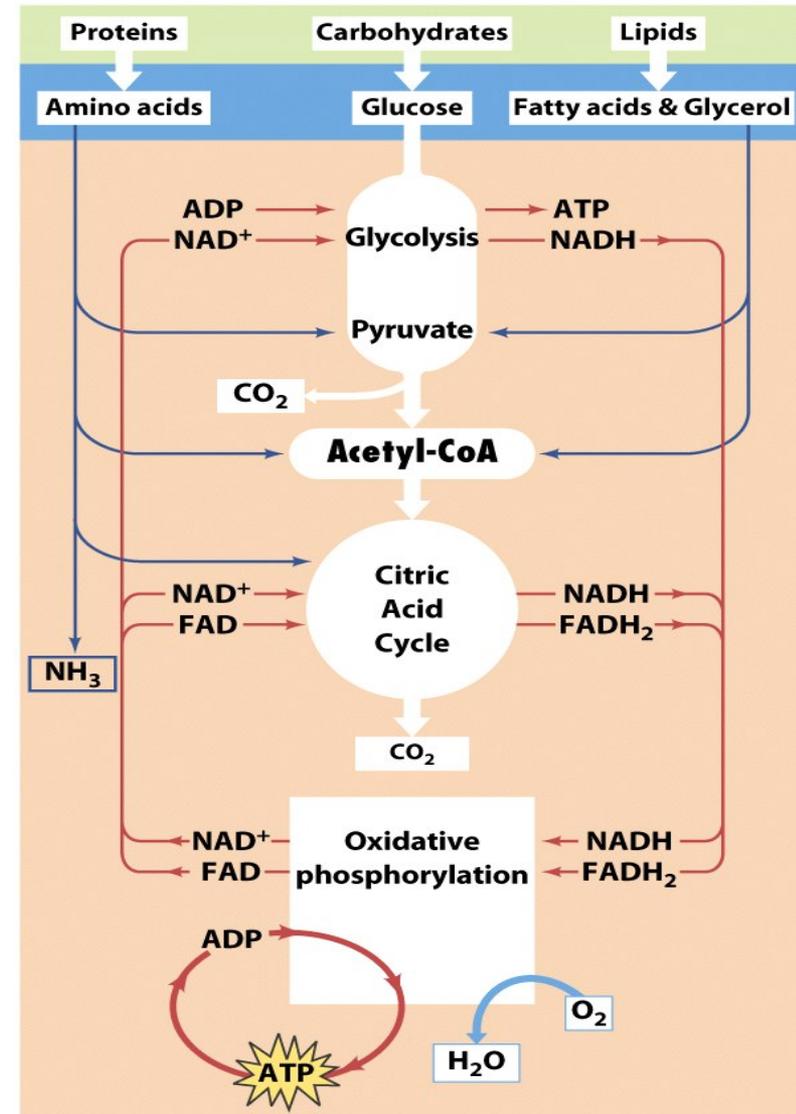
La mayor regeneración de ATP se produce, no por fosforilación a nivel de sustrato, sino por **Fosforilación Oxidativa** (o por **fotofosforilación**).



- 1 Generación de un gradiente de protones, mediante bombeo hacia el exterior de la membrana, propiciado por la oxidación de combustibles carbonados.
- 2 Flujo de protones hacia el interior de la membrana, a través de una enzima sintetizadora de ATP (ATP sintasa).

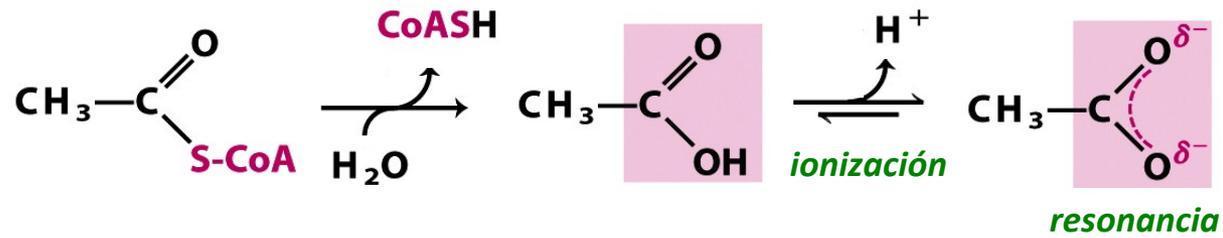


# CATABOLISMO



Los esqueletos carbonados de los nutrientes convergen en el **Acetil-CoA**: unidades de 2 carbonos unidos a Coenzima A

Acetilo



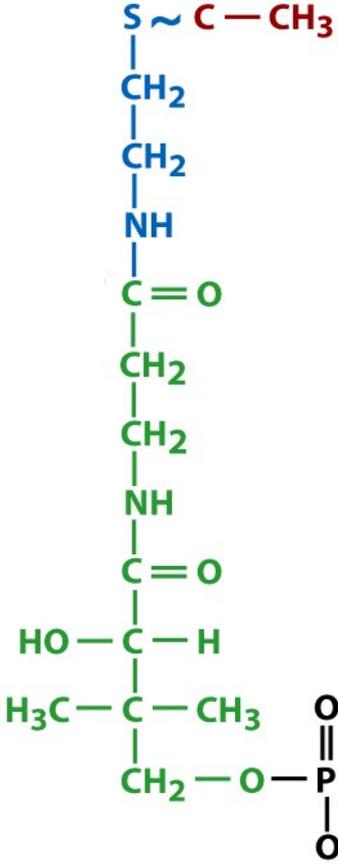
# Acetil-CoA

Acetil-CoA → Acetato + CoA

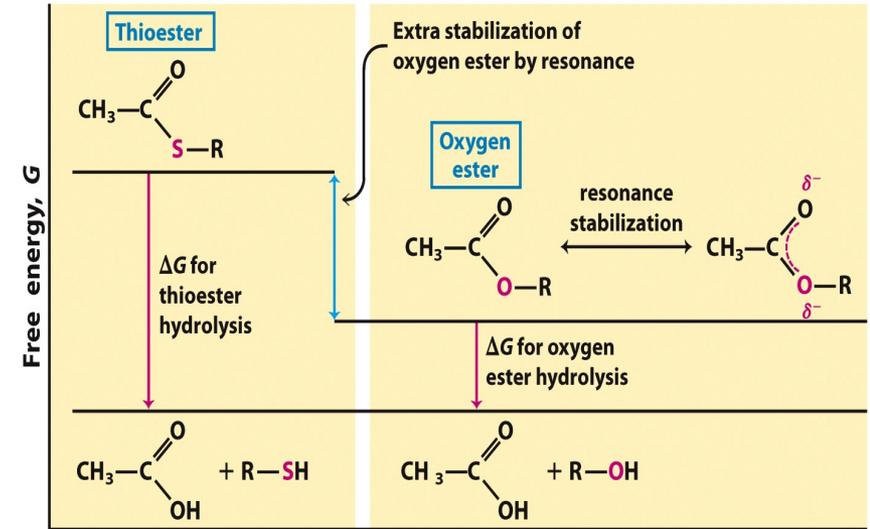
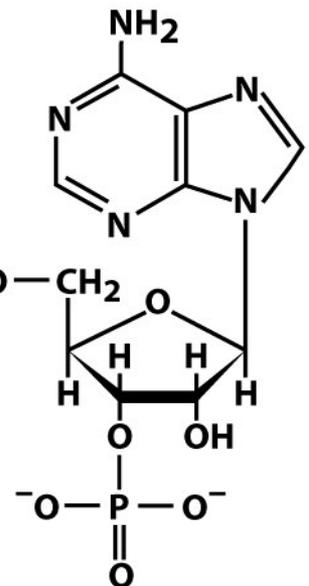
$$\Delta G^\circ = -31,4 \text{ kJ/mol}$$

β-mercapto-etilamina

Ác. pantoténico

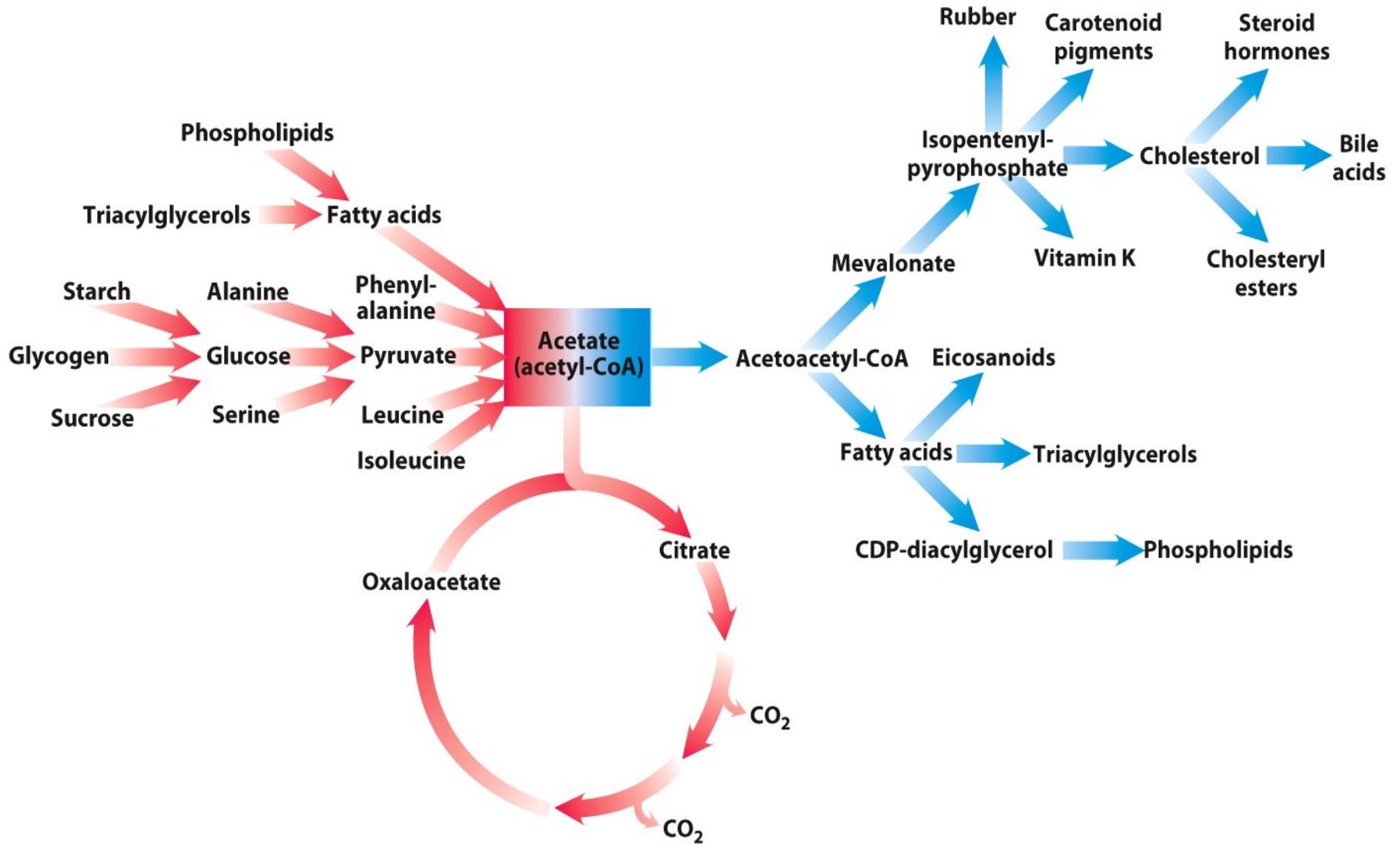


Adenosina-3'-fosfato



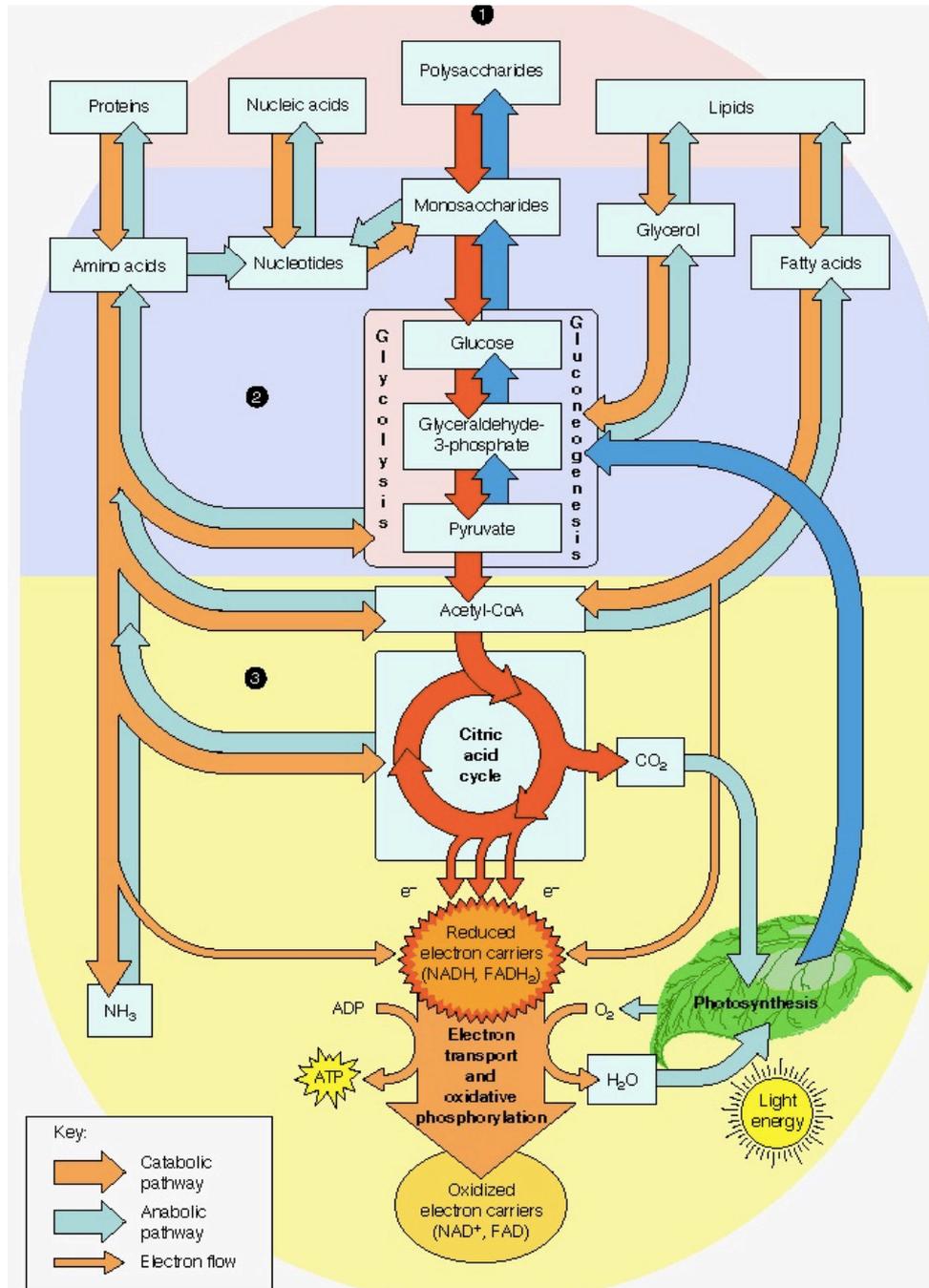
# Catabolismo (convergente)

# Anabolismo (divergente)

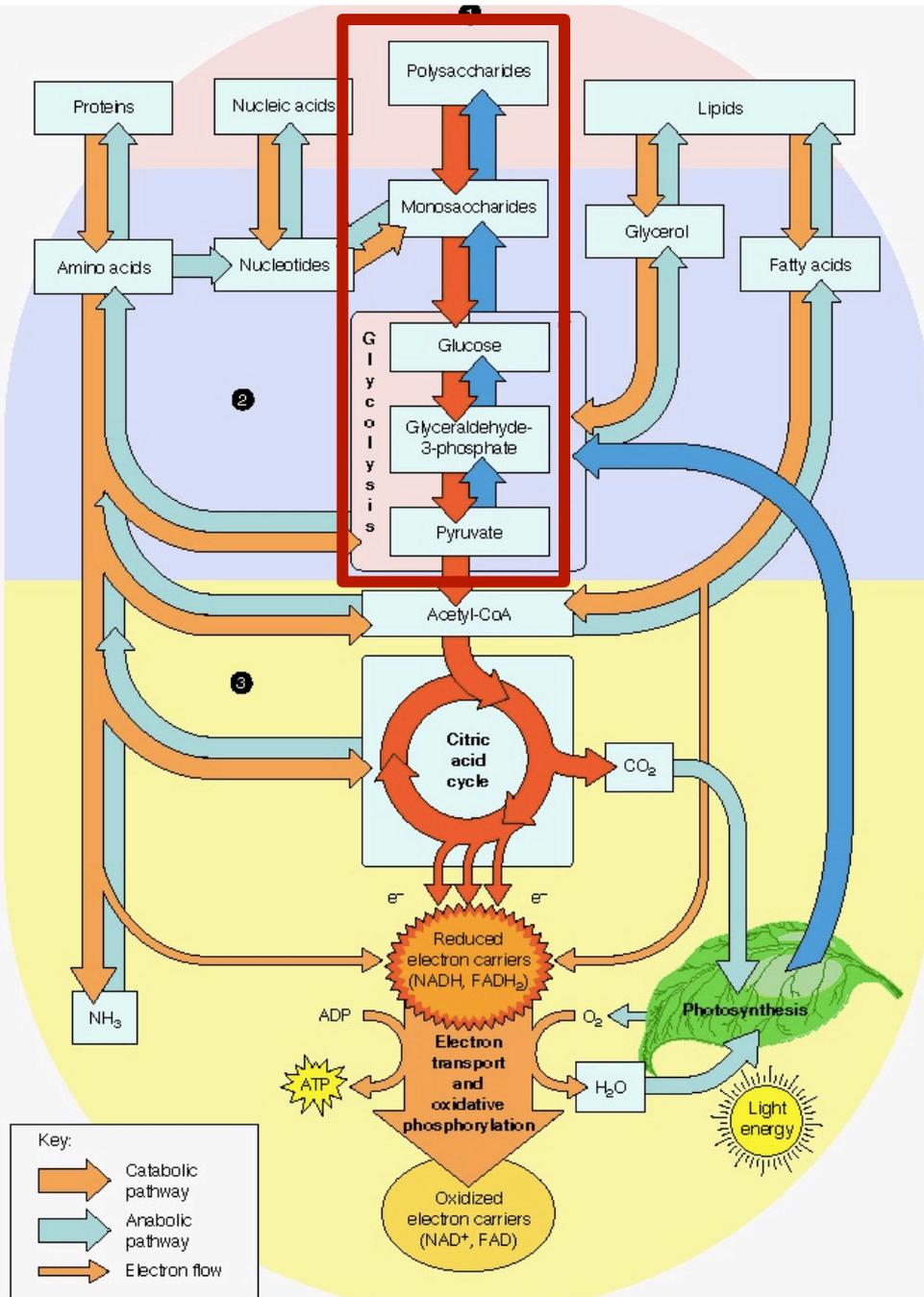


Rutas cíclicas

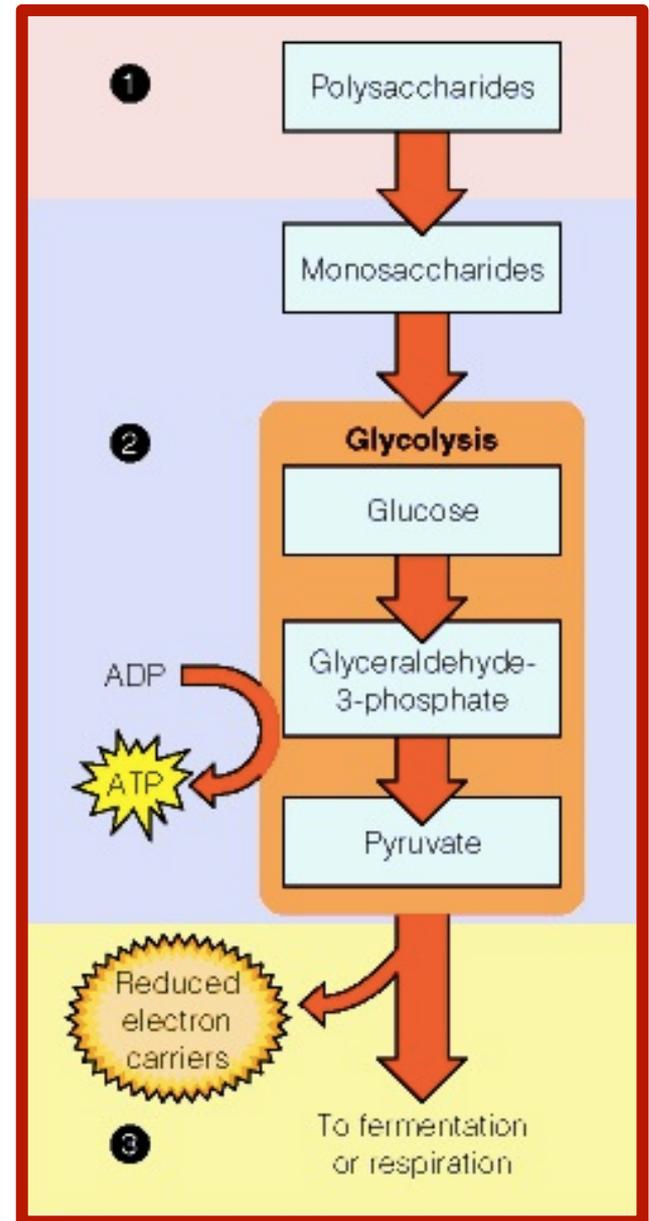
# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO



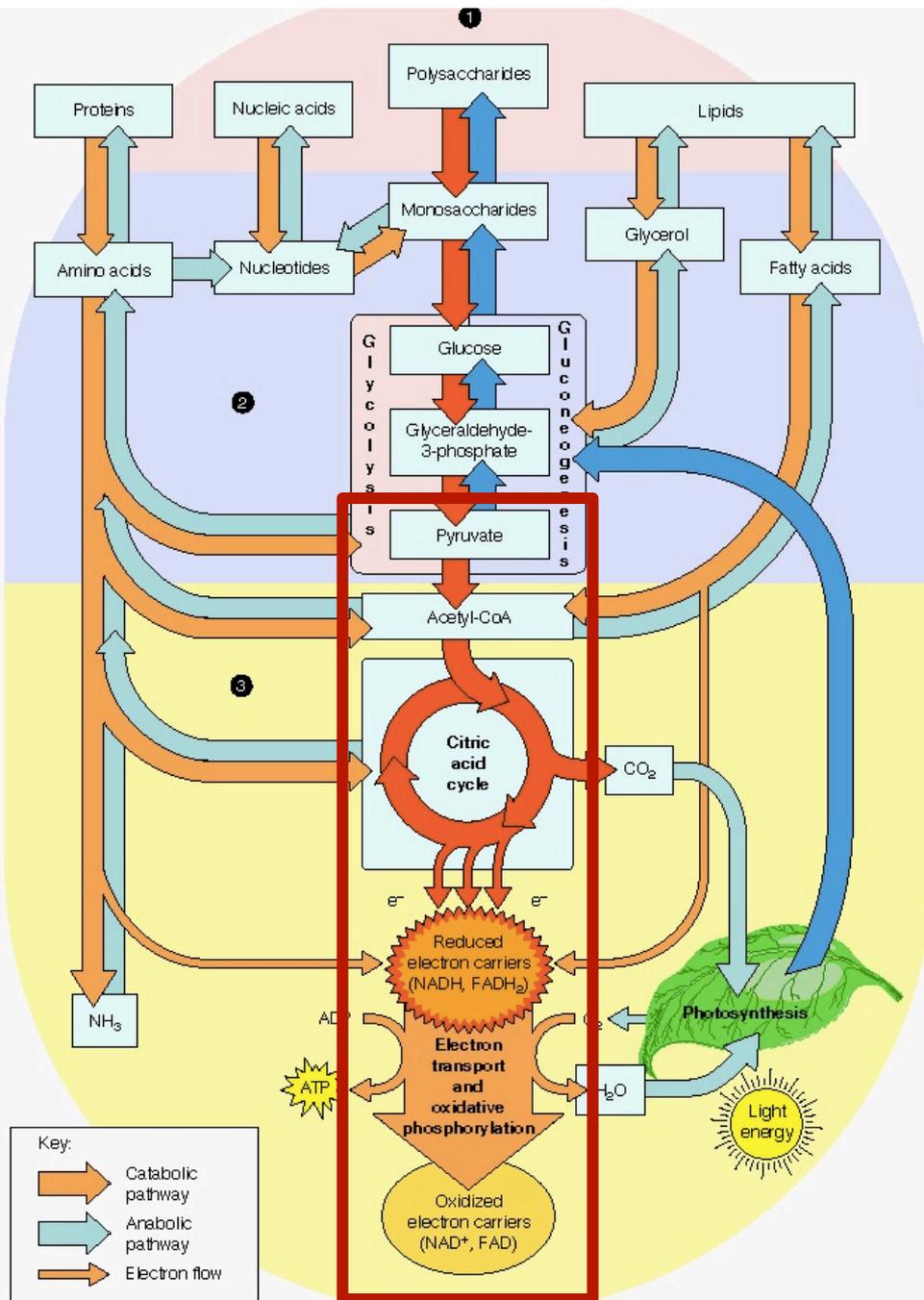
# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO



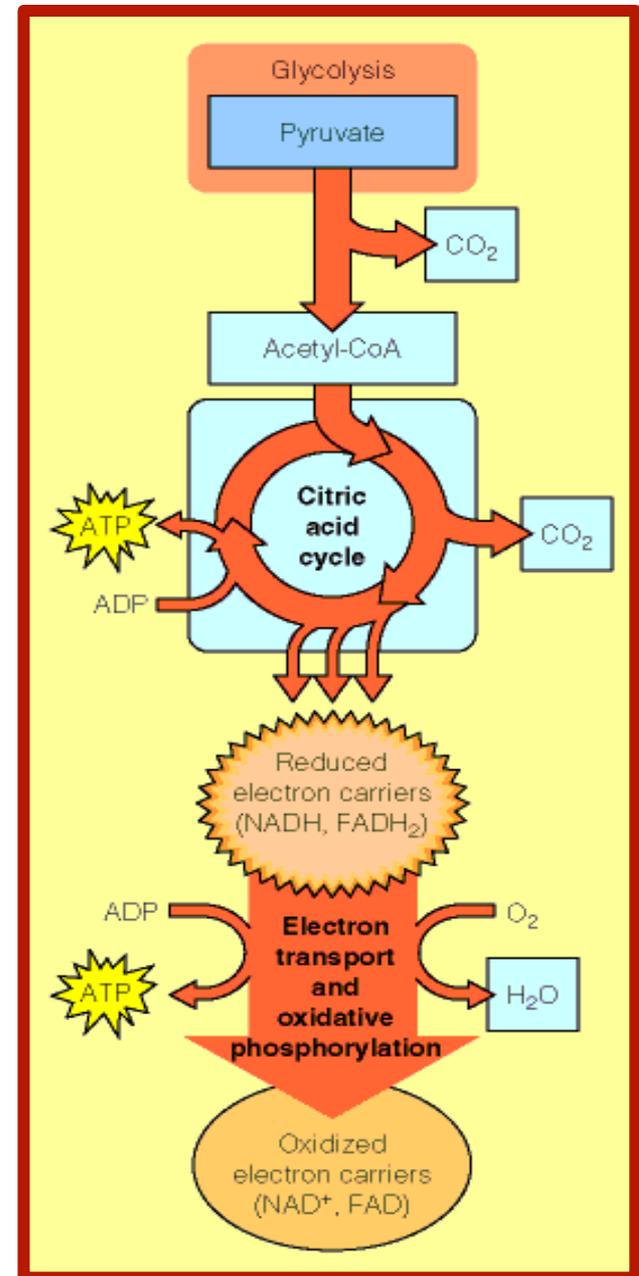
## Catabolismo de los Hidratos de Carbono: Glucolisis



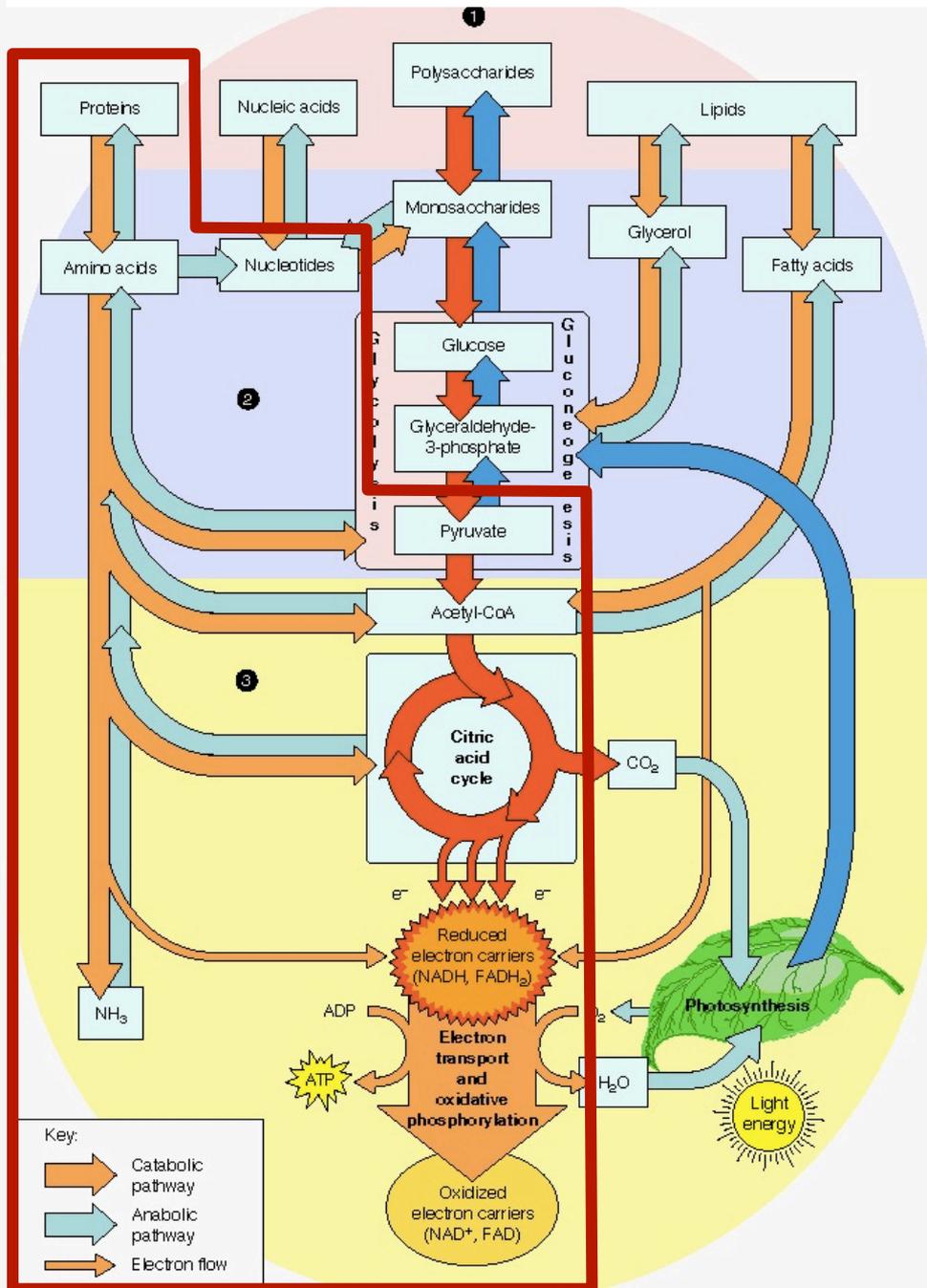
# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO



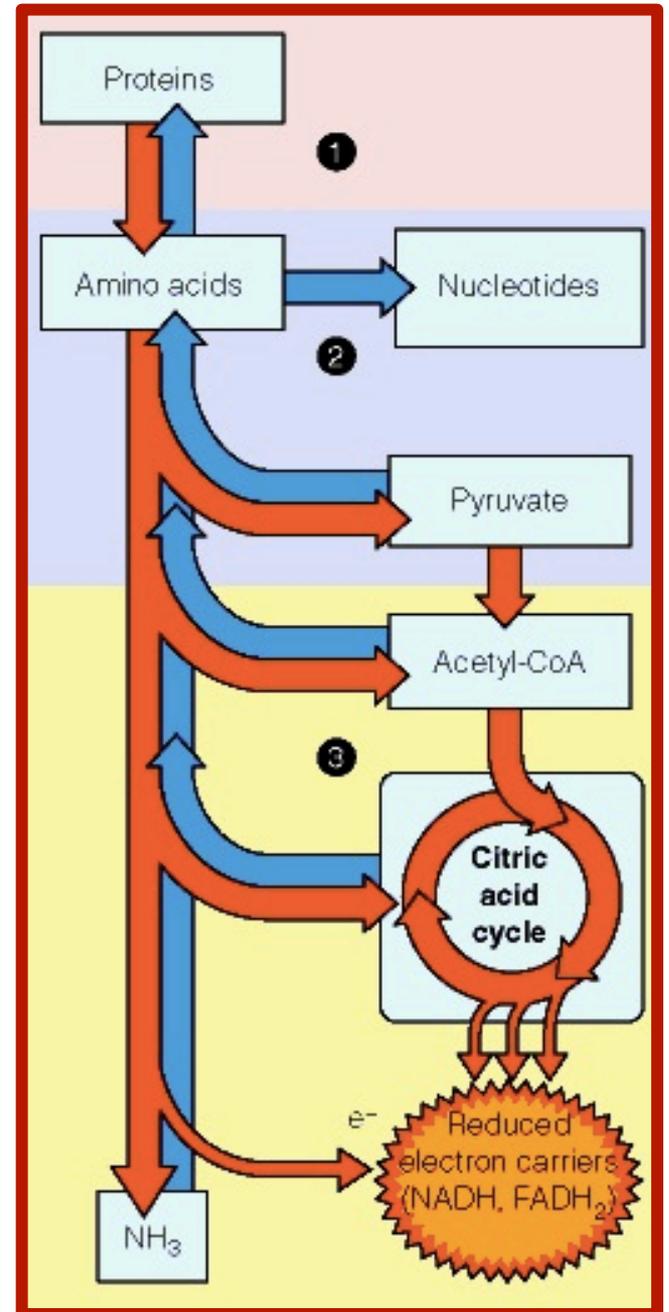
## Ciclo de Krebs y Fosforilación Oxidativa



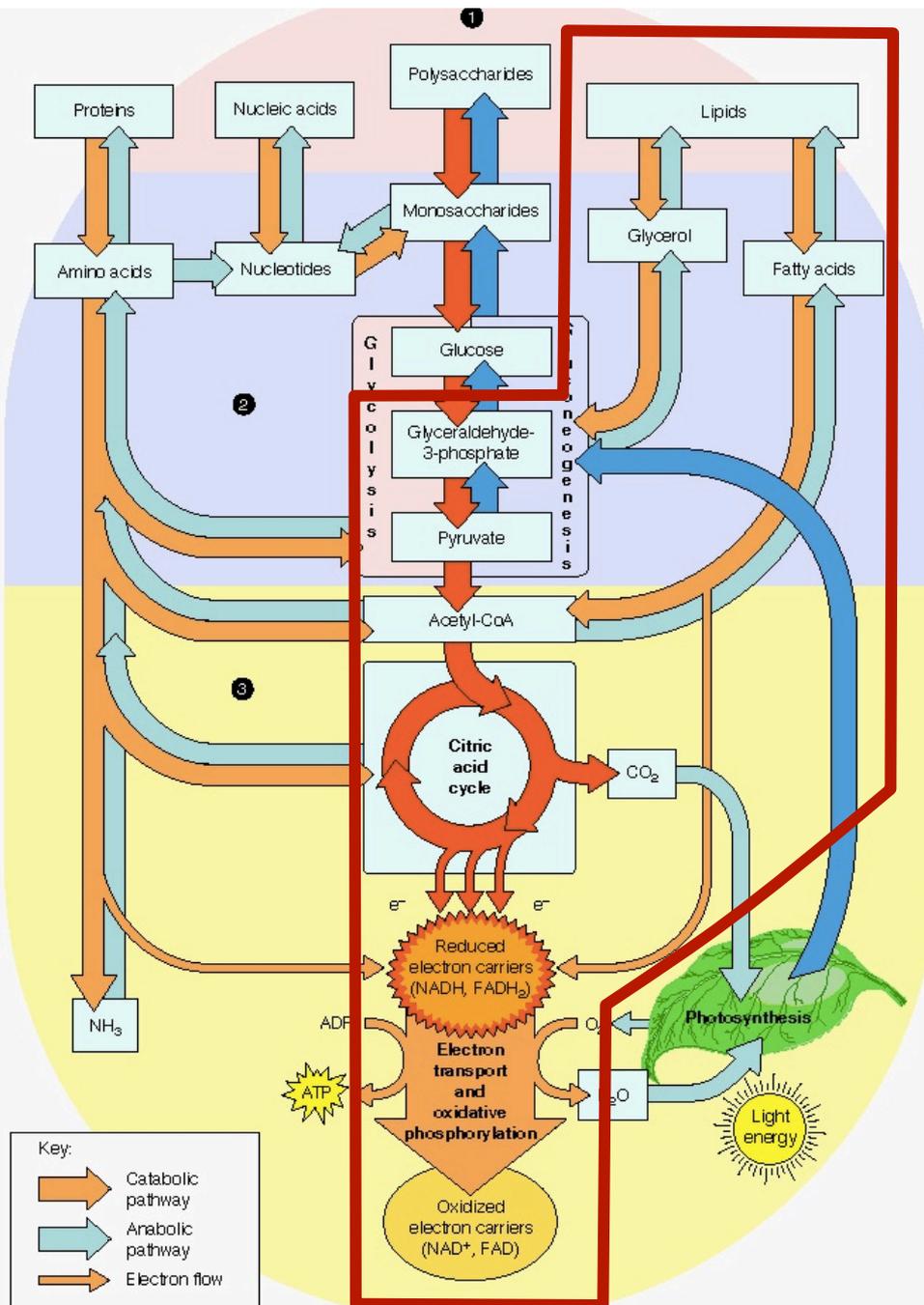
# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO



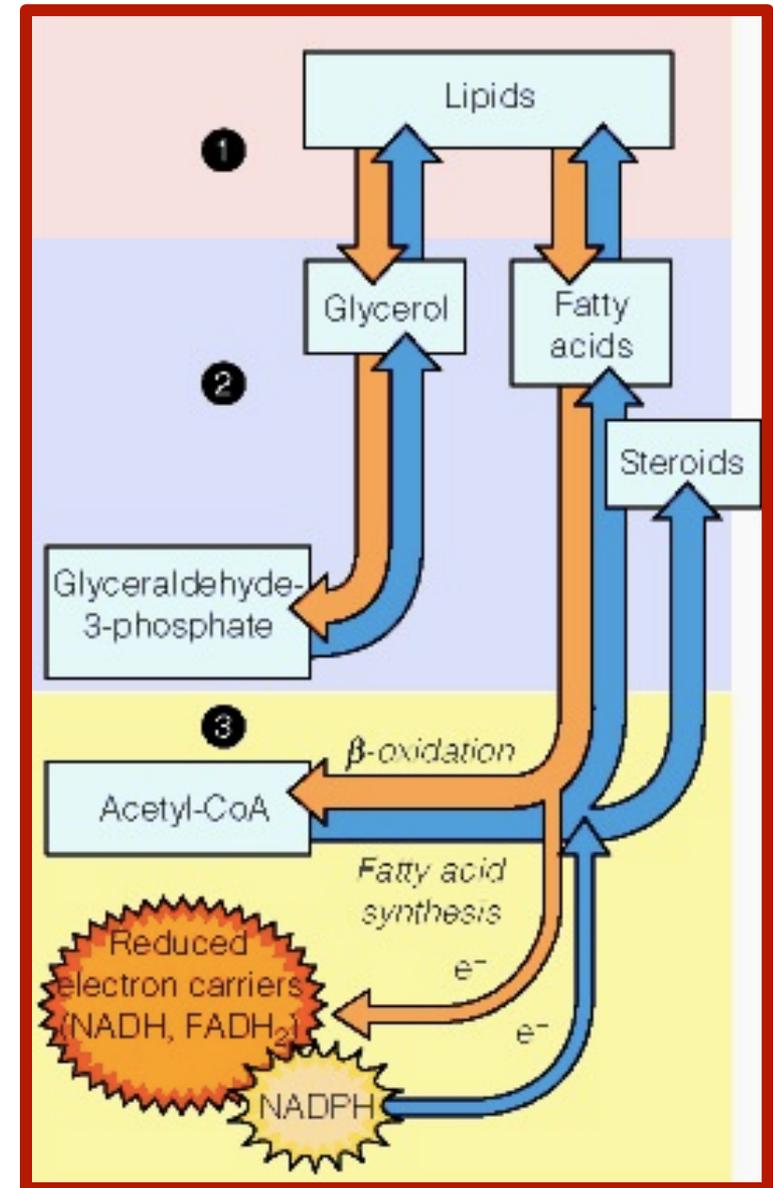
# Metabolismo de aminoácidos y nucleóidos



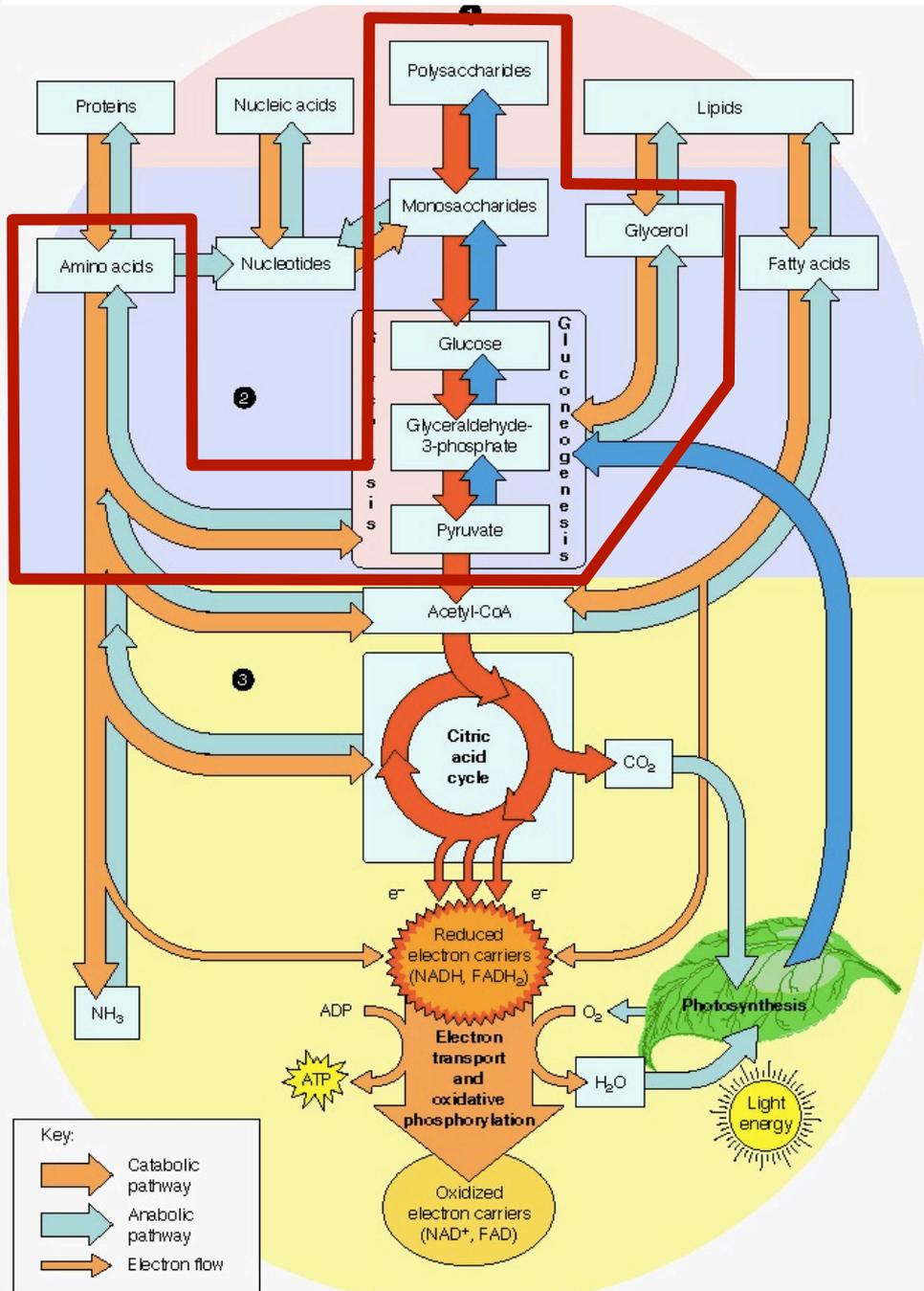
# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO



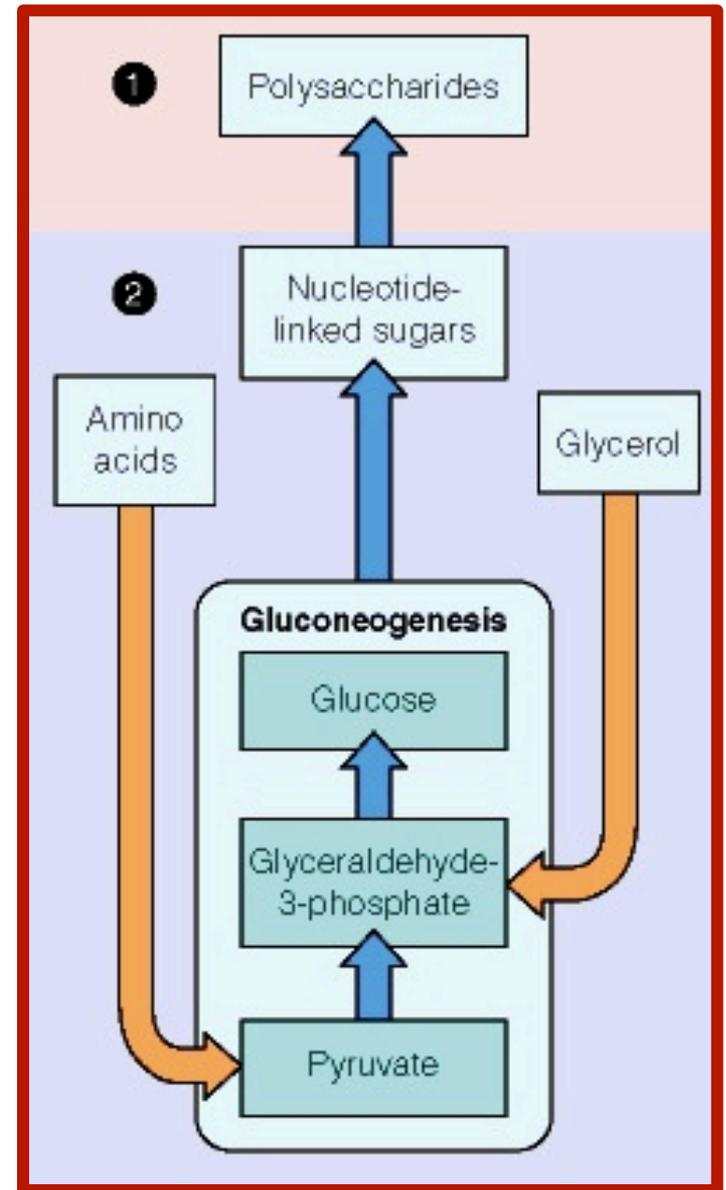
## Metabolismo de lípidos y esteroides



# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO

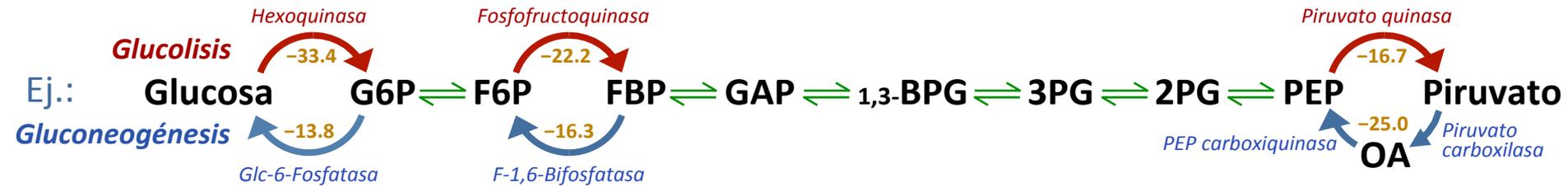


## Anabolismo de los Hidratos de Carbono

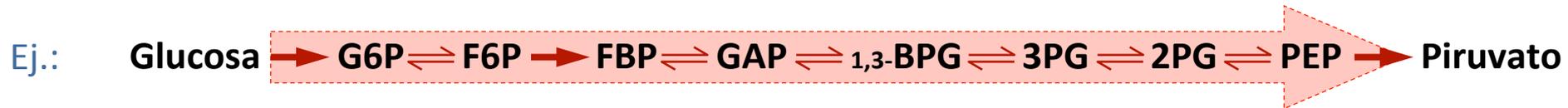


# REGULACIÓN DEL METABOLISMO. Conceptos esenciales

Rutas Catabólicas ≠ Rutas Anabólicas (*compartición de intermediarios*)



Direccionalidad de las rutas (*etapas exergónicas,  $\Delta G < 0$* )



Acumulación de sustratos en las etapas irreversibles ( $\Delta G \ll 0$ )

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[\text{Productos}]}{[\text{Sustratos}]}$$

Enzimas saturadas  $\Rightarrow v \neq f([\text{Sustrato}])$

En etapas reversibles,  $[\text{Sustrato}] < K_M$

Etapas limitantes de la velocidad  $\Rightarrow$  Regulación del flujo en la Ruta

Enzimas reguladoras en las etapas irreversibles

Control del flujo, ejercido por Enzimas Reguladoras

- Control de los **niveles** enzimáticos
- Control de las **actividades** enzimáticas (*alosterismo, modificación covalente*)

# Compartimentación celular

**Mitocondria:** Ciclo de Krebs, transporte electrónico, fosforilación oxidativa, oxidación de ácidos grasos, catabolismo de aminoácidos, síntesis de urea

**Flagelo**

**Peroxisoma:**  
Oxidación por  $O_2$  molecular. Eliminación de  $H_2O_2$  y radicales

**Centriolos**

**Núcleo:** Replicación del DNA. Síntesis de tRNA y mRNA

**Microflamentos**

**Cromatina**

**Nucleolo:** Síntesis de rRNA

**Microtúbulos**

**Retículo endoplásmico rugoso:**  
Síntesis de proteínas de membrana y de secreción

**Lisosoma:**  
Almacenamiento y secreción de hidrolasas

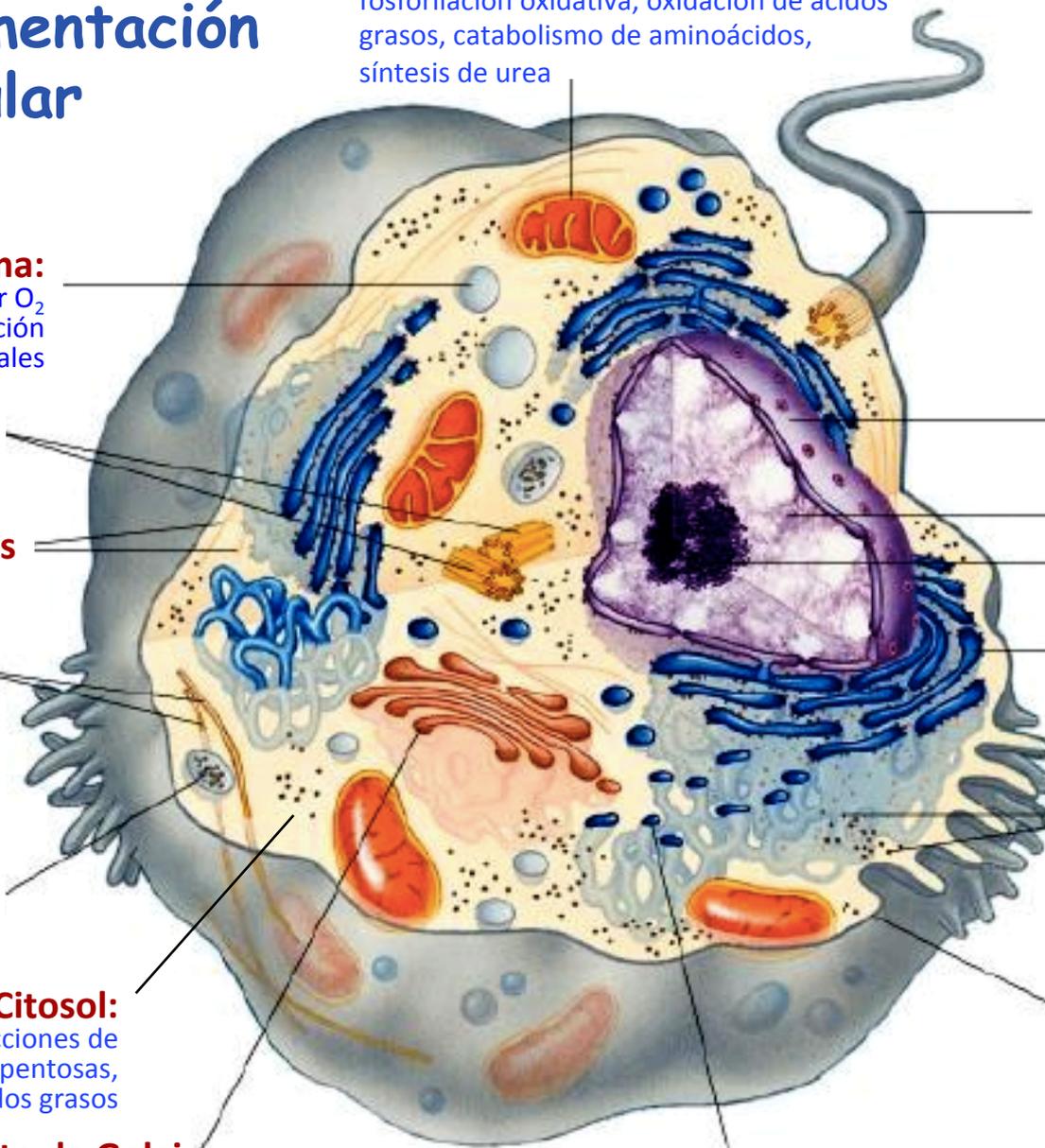
**Ribosomas:**  
Síntesis de proteínas

**Citosol:**  
Glucólisis, reacciones de gluconeogénesis, ruta pentosas, síntesis ácidos grasos

**Membrana plasmática:**  
Transporte activo

**Aparato de Golgi:**  
Maduración y transporte de glicoproteínas y otros componentes de las membranas

**Retículo endoplásmico liso:** Síntesis de lípidos de membrana y esteroides. Regulación del  $Ca^{2+}$  intracelular



# REGULACIÓN HORMONAL

Homeostasis organismos multicelulares

Comunicación entre órganos

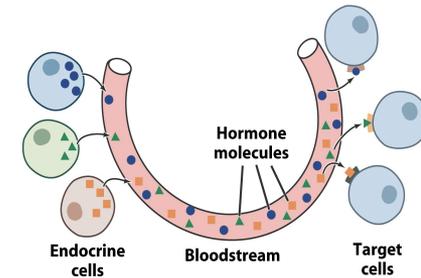
HORMONAS

señal al órgano/tejido diana

ENZIMAS REGULADORAS

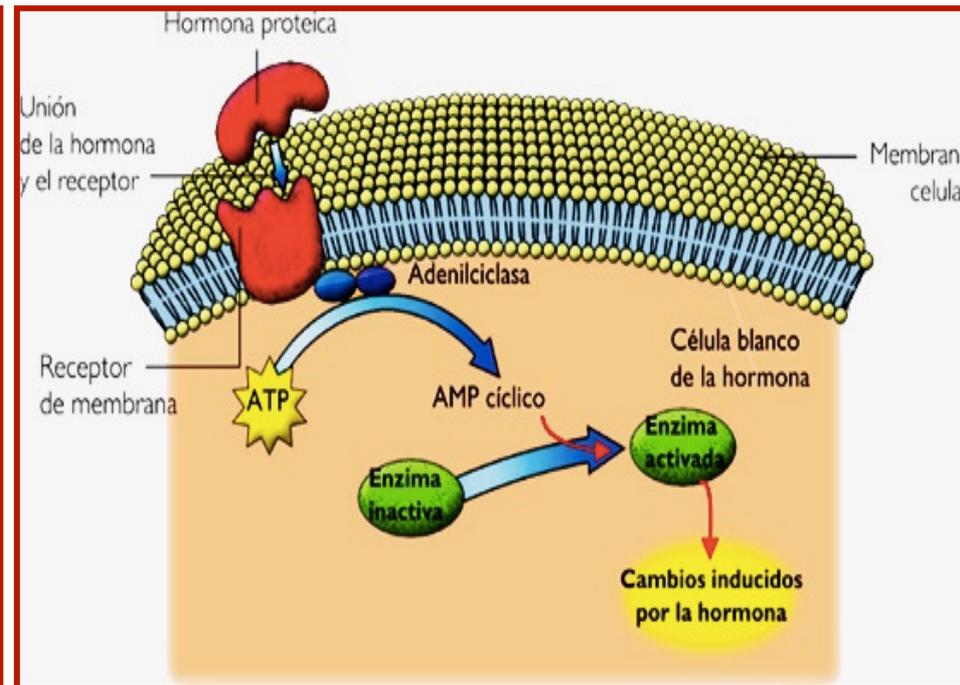
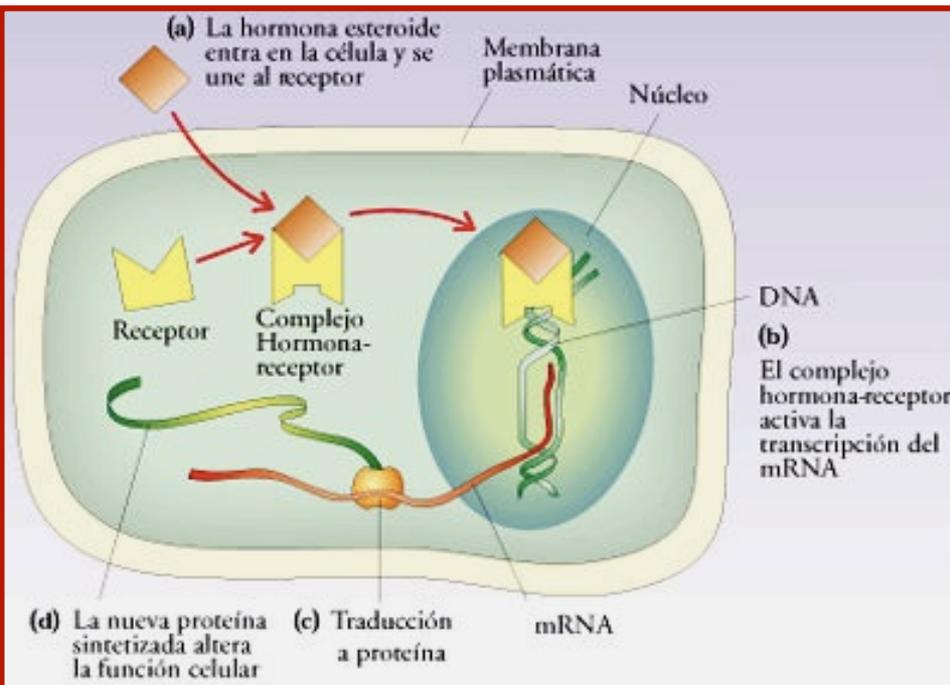
Control de niveles enzimáticos

Control de actividades enzimáticas



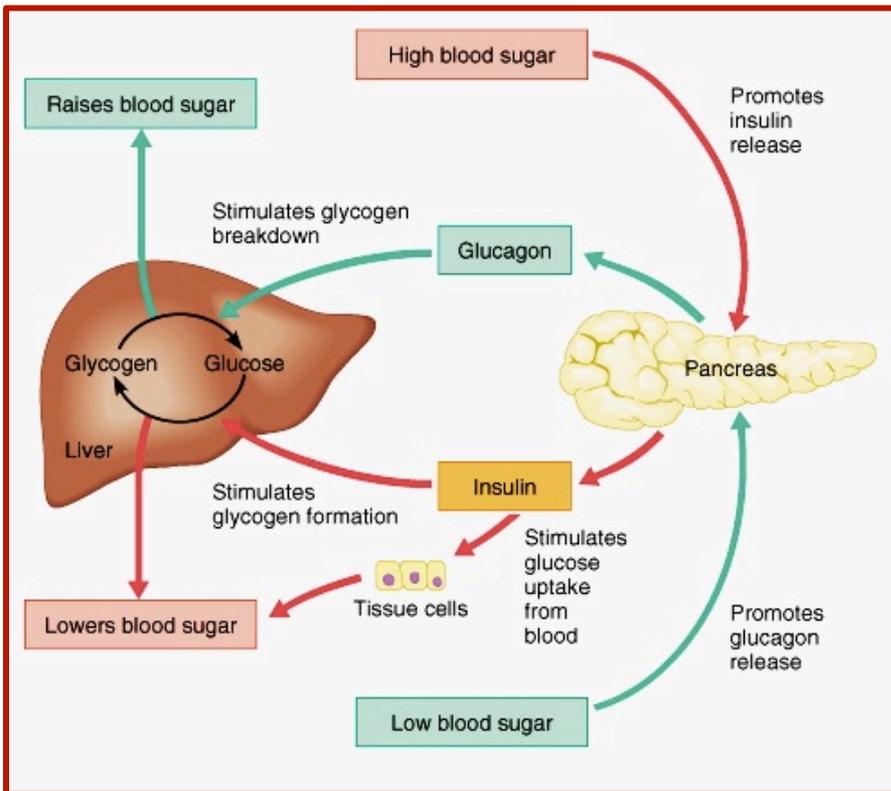
Señalización nuclear

Señalización citosólica



# Insulina vs Glucagón

## Homeostasis de la Glucemia



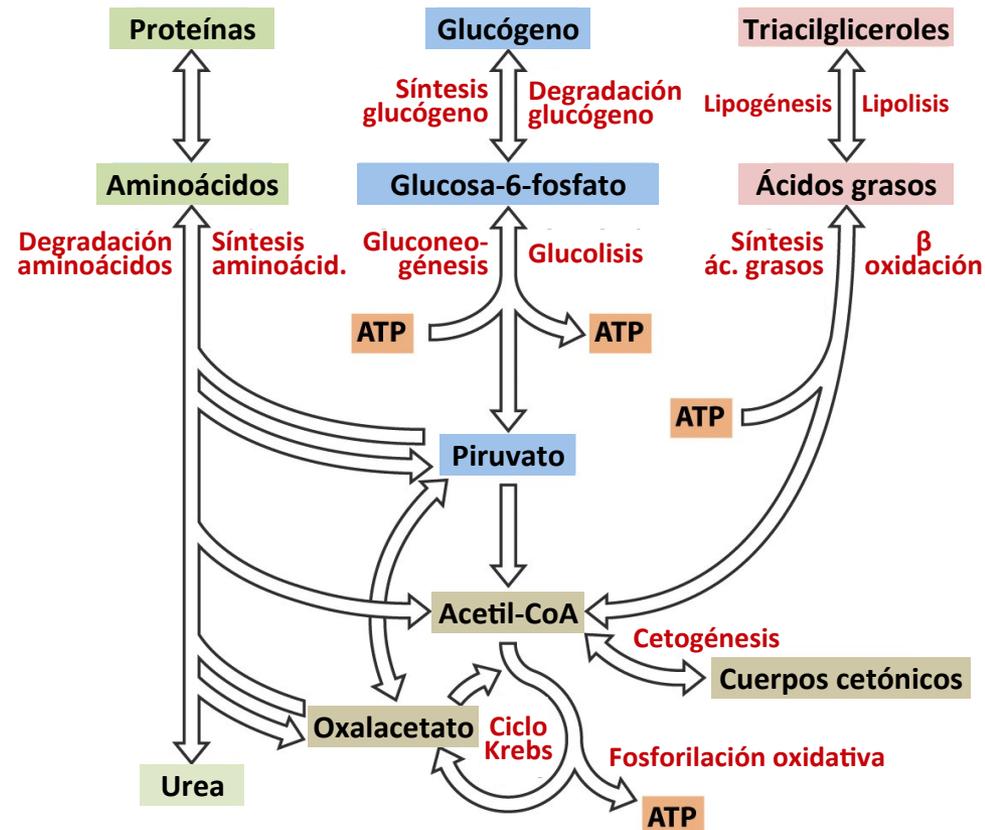
Dos hormonas antagónicas

### INSULINA

- ▲ Captación de glucosa (*músculo y tej. Adiposo*)
- ▲ Síntesis de glucógeno (*hígado y músculo*)
- ▲ Lipogénesis (*hígado y tej. Adiposo*)
- ▲ Glucolisis (*hígado*)
- ▼ Gluconeogénesis (*hígado*)
- ▼ Lipolisis (*tej. Adiposo*)

### GLUCAGÓN

- ▲ Liberación de glucosa hepática
- ▲ Degradación de glucógeno (*hígado*)
- ▼ Lipogénesis (*hígado*)
- ▼ Glucolisis (*hígado*)
- ▲ Gluconeogénesis (*hígado*)
- ▲ Lipolisis (*tej. Adiposo*)



# PAPEL METABÓLICO DE LOS TEJIDOS: División del trabajo bioquímico

## Cerebro

Mantiene potenciales de membrana mediante transporte activo de iones; integra estímulos del cuerpo y del entorno; envía señales a otros órganos.

## Páncreas

Secreta insulina y glucagón en respuesta a cambios en la concentración de glucosa sanguínea

## Hígado

Procesa grasas, hidratos de carbono y proteínas de la dieta; sintetiza y distribuye lípidos, cuerpos cetónicos y glucosa a otros tejidos; convierte el exceso de nitrógeno en urea.

## Vena porta

Transporta nutrientes desde el intestino al hígado.

## Intestino delgado

Absorbe nutrientes de la dieta para su transporte por la sangre o el sistema linfático.

## Sistema linfático

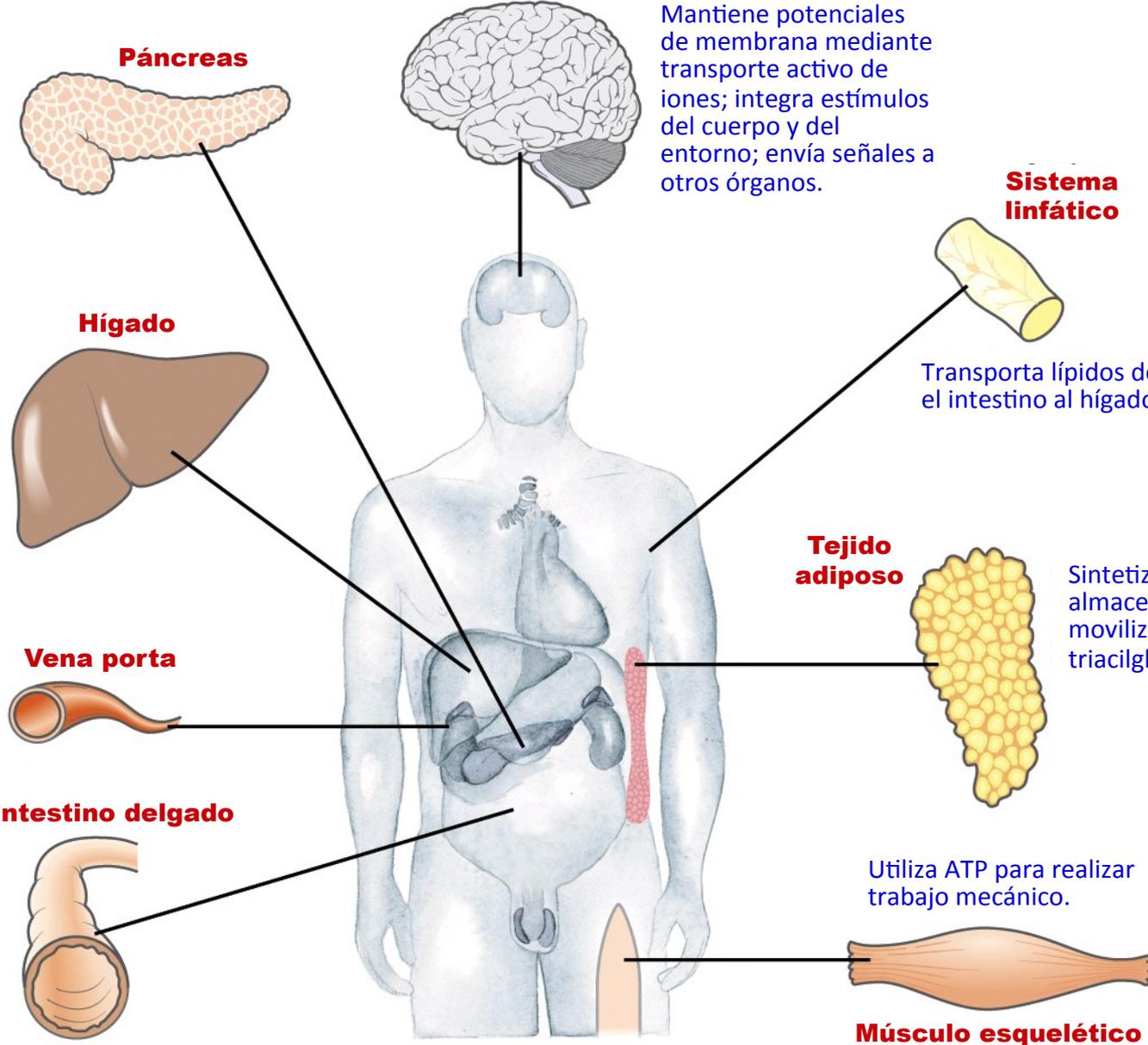
Transporta lípidos desde el intestino al hígado.

## Tejido adiposo

Sintetiza, almacena y moviliza triacilglicéridos.

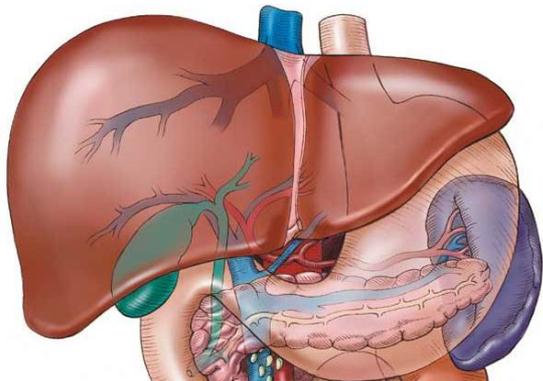
Utiliza ATP para realizar trabajo mecánico.

## Músculo esquelético



# HÍGADO:

Central metabólica del organismo



Regula los niveles plasmáticos de distintos metabolitos para asegurar su adecuado suministro al cerebro, músculo y otros órganos.

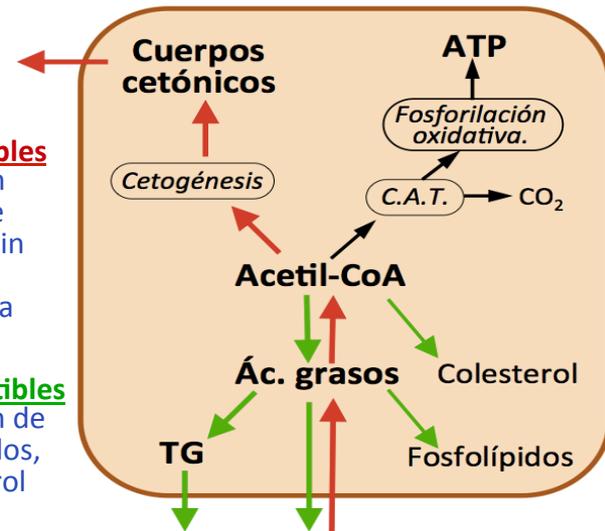
## Regulador del metabolismo de Lípidos

### Escasez de combustibles

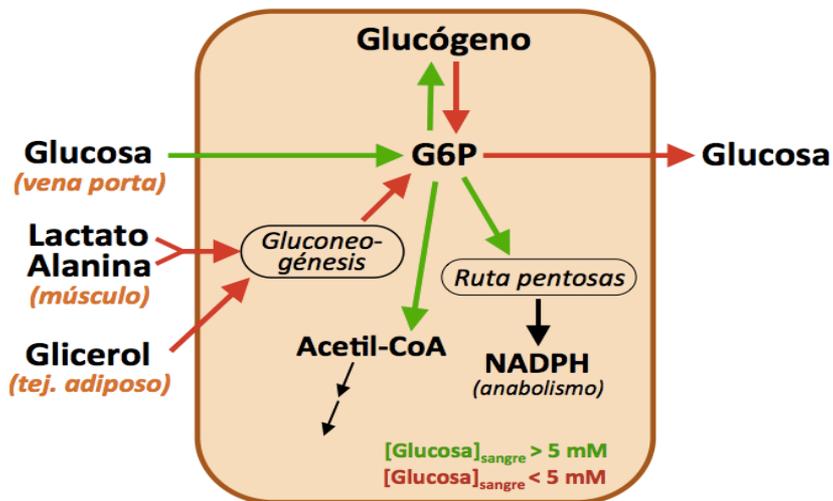
Síntesis y exportación (cerebro, músculo) de **Cuerpos Cetónicos**, sin consumo interno por carecer de transferasa

### Abundancia combustibles

Síntesis y exportación de Ác. Grasos, Triglicéridos, Fosfolípidos, Colesterol



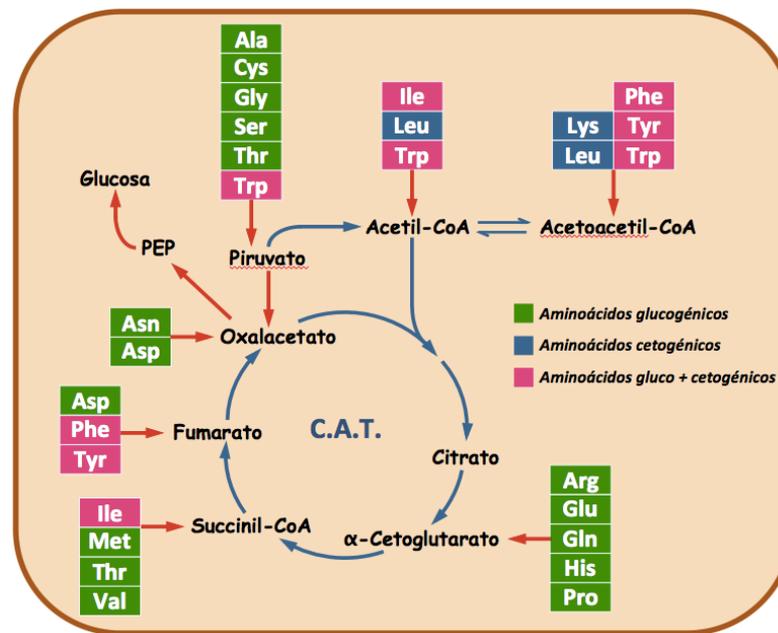
## Hidratos de carbono: Regulador de la glucemia



Almacén de glucosa como glucógeno hepático.

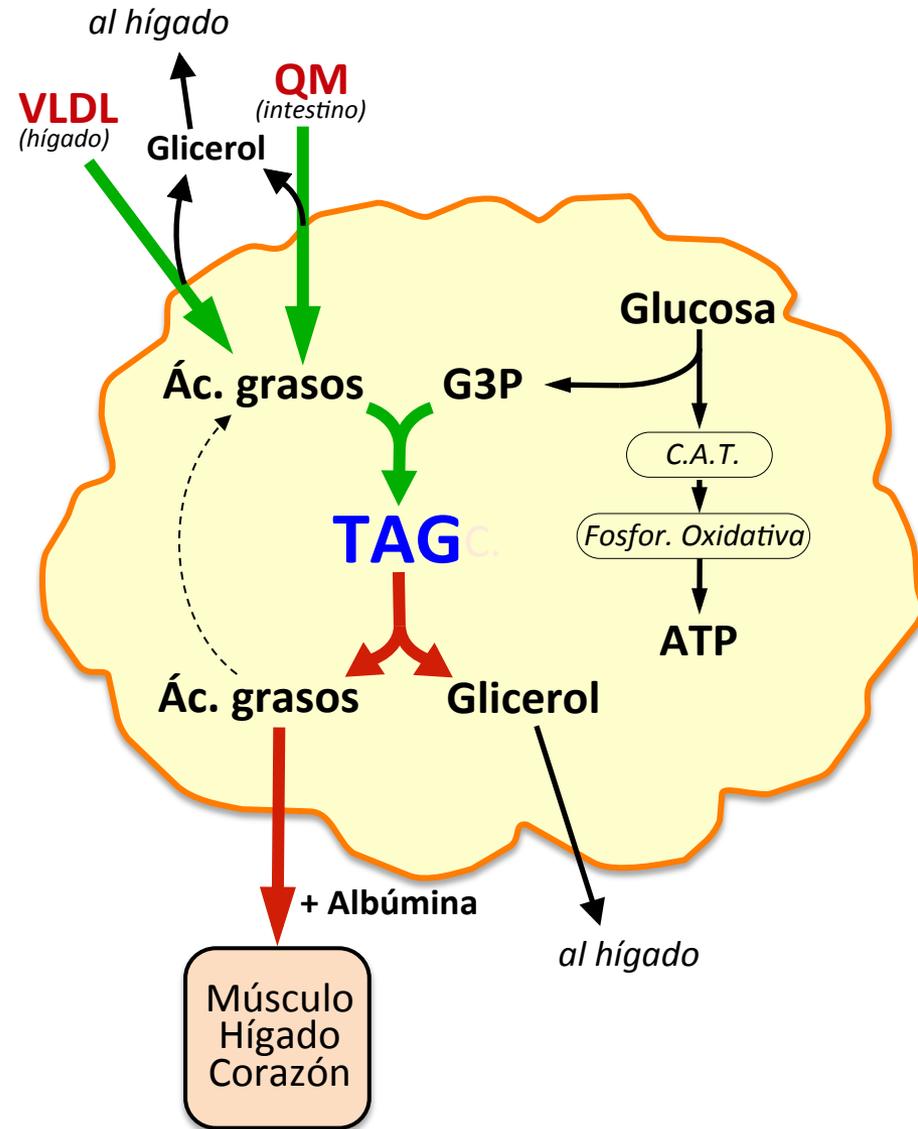
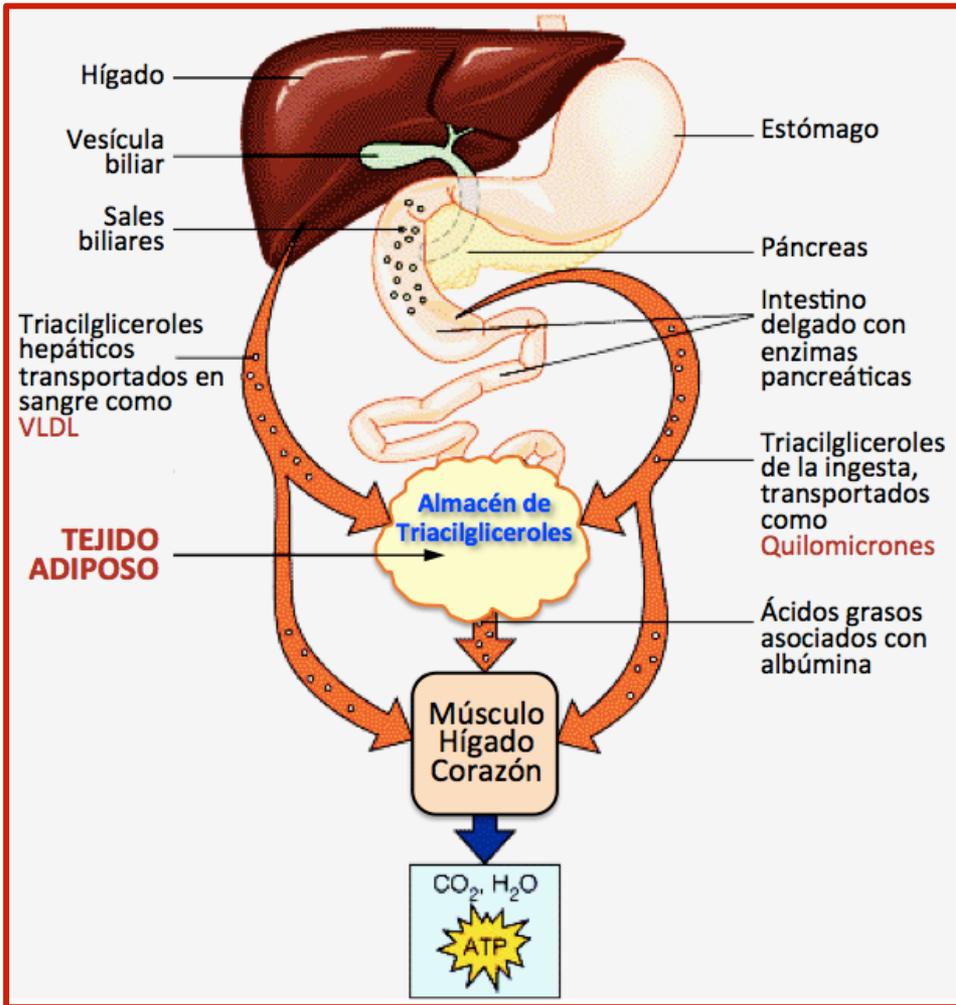
Órgano glucogénico, capaz de sintetizar glucosa a partir de, lactato y alanina procedentes del músculo, glicerol procedente del tejido adiposo, y aminoácidos glucogénicos.

## Catabolismo de Aminoácidos: Oxidación a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, Gluconeogénesis y Cetogénesis



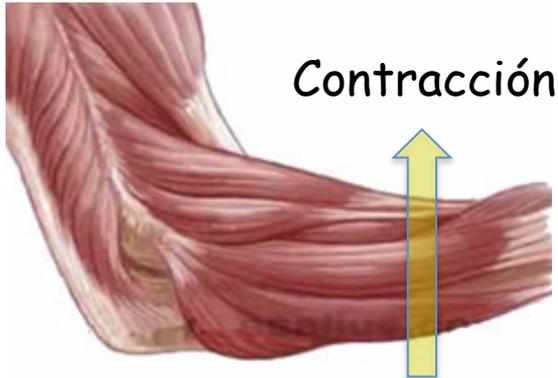
# TEJIDO ADIPOSO:

Almacén de reserva energética



Los adipocitos son muy activos metabólicamente. Responden con rapidez a distintos estímulos hormonales, en coordinación con hígado, músculo esquelético y corazón, almacenando ácidos grasos como Triacilglicéridos en situaciones de abundancia de combustibles, y liberándolos para su uso como fuente energética en situaciones de escasez de combustibles.

# MÚSCULO



Contracción



Productos

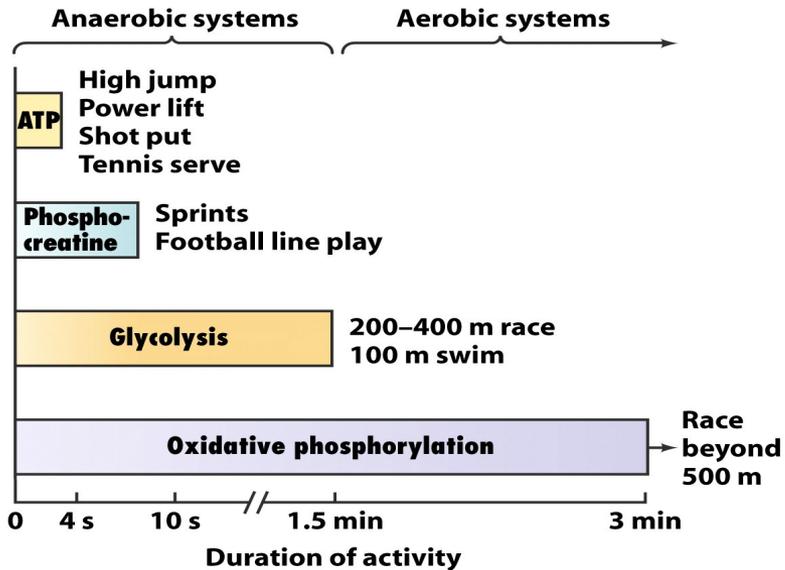
Nutrientes

Glucosa

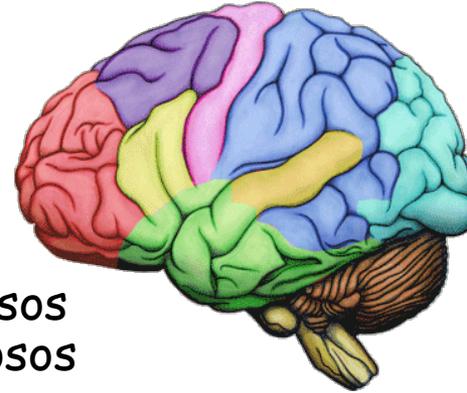
Glucógeno (musc.)

Ácidos grasos

Cuerpos cetónicos



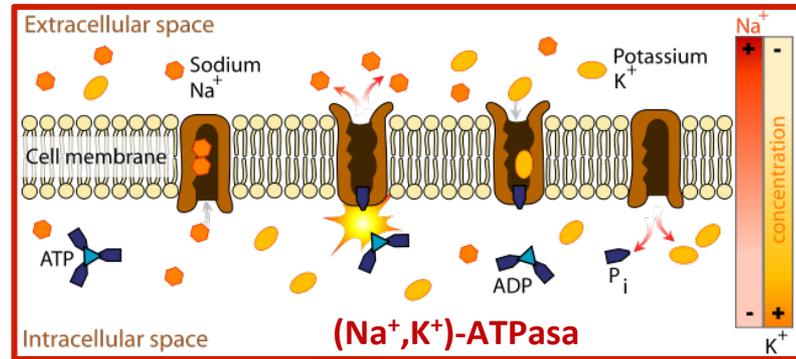
# CEREBRO



Impulsos nerviosos



Polarización membranas



$\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$

$\text{O}_2$   
20%  
Consumo  
corporal

Glucosa

Cuerpos  
cetónicos

Combustible principal  
(120-150 g/día)

Combustible  
alternativo en  
ayuno

