

## **Metabolismo**

Las células individuales o agrupadas en algún tejido, nunca están aisladas, continuamente están intercambiando materia y energía con su alrededor o entorno. La materia y la energía que entran o que salen de la célula son o han sido transformadas en su interior, con el propósito de crear y mantener sus propias estructuras y proporcionar la energía necesaria para sus actividades vitales.

El conjunto de intercambios y transformaciones que tienen lugar en el interior de la célula, se realizan a través de procesos químicos catalizados por enzimas, los cuales constituyen el metabolismo celular.

Entonces, se define el metabolismo como el conjunto de todas las reacciones químicas catalizadas por enzimas que ocurren en la célula. Es una actividad coordinada y con propósitos definidos en la que cooperan diversos sistemas multienzimáticos. En otras palabras es el proceso global que abarca la suma total de todas las reacciones enzimáticas que tienen lugar en la célula y en él participan muchos conjuntos enzimáticos mutuamente relacionados los cuales permiten el intercambio de materia y energía entre la célula y su entorno.

El metabolismo se realiza a fin de cumplir con cuatro funciones específicas:

- 1) Obtener energía química del entorno, a partir de la luz solar o de la degradación de moléculas ricas en energía.
- 2) Transformar las moléculas nutrientes en precursores de las macromoléculas celulares.
- 3) Sintetizar las macromoléculas celulares a partir de los precursores.
- 4) Formar y/o degradar las biomoléculas necesarias para las funciones especializadas de las células (hormonas, neurotransmisores, etc.).

Las distintas reacciones químicas del metabolismo que se agrupan con una determinada función se denominan vías o rutas metabólicas y las moléculas que en ellas intervienen se llaman metabolitos.

Todas las reacciones del metabolismo están reguladas por enzimas, que son específicas para cada compuesto llamado sustrato y para cada tipo de transformación. Las sustancias finales de una vía metabólica se denominan productos. Tipos de metabolismo

Según la fuente de carbono que utilicen las células u organismos poseerán un metabolismo autótrofo y se llamarán células u organismos autótrofos, o bien, un metabolismo heterótrofo y se denominarán seres heterótrofos.

Las células o seres autótrofos se nutren exclusivamente de materia inorgánica y realizan reacciones anabólicas para transformarla en materia orgánica a partir de la energía que toman del medio. La fuente de carbono es el CO<sub>2</sub> atmosférico.

Según la fuente de energía que utilicen, las células y los organismos autótrofos pueden ser: a) Quimiosintéticos si la fuente de energía química (ATP) procede de la energía que se desprende en reacciones químicas inorgánicas (ejemplo las bacterias quimiosintéticas) y b) Fotosintéticos

si utilizan la energía luminosa y la transforman mediante fotosíntesis la transforman en energía química (ejemplos: bacterias fotosintéticas, cianofíceas, algas verdes y las células vegetales fotosintéticas de las hojas). Por su parte las células y organismos heterótrofos se nutren básicamente de materia orgánica que toman del medio (proveniente de los autótrofos) y su fuente de energía es el ATP obtenido a través de sus reacciones catabólicas. Es propia de (ejemplos las células de los animales, la mayoría de las bacterias, hongos y células vegetales no fotosintéticas).

Con fines prácticos el metabolismo se ha dividido en dos grandes fases:

- a) Catabolismo o fase degradativa: serie de reacciones mediante las cuales las moléculas orgánicas complejas se desdoblán en otras más sencillas o inorgánicas liberando energía que se almacena en el ATP.
- b) Anabolismo o fase constructiva: serie de reacciones de formación de moléculas orgánicas complejas a partir de otras sencillas utilizando el ATP obtenido en el catabolismo o en otros procesos químicos como la fotosíntesis.

Las células autótrofas tienen dos tipos de anabolismo: uno autótrofo y otro heterótrofo. En el primero se parte de sustancias inorgánicas ( $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ) para obtener sustancias orgánicas sencillas (por ejemplo, glucosa) utilizando la energía libre (luminosa o producida en reacciones químicas), En el segundo, se parte ya de sustancias orgánicas sencillas, como la glucosa, para obtener otras más complejas como el almidón.

Las células heterótrofas sólo tienen un anabolismo heterótrofo, similar al de las autótrofas, con la diferencia de que incorporan las moléculas orgánicas del exterior (alimentos).

El catabolismo se puede considerar idéntico en tanto en células autótrofas como en heterótrofas.

En general existen algunas diferencias básicas que entre el anabolismo y el catabolismo, la fase anabólica implica procesos de síntesis de compuestos, involucran principalmente reacciones de reducción que consumen energía y a partir de unos cuantos sustratos se pueden formar una gran variedad de compuestos. Hay divergencia en los productos. Por su parte la fase catabólica implica procesos de degradación de compuestos, involucran principalmente reacciones de oxidación acompañadas de liberación de energía y a partir de una gran variedad de compuestos se generan casi siempre los mismos productos. Hay convergencia en los productos ( $\text{CO}_2$ , piruvato, alcohol etílico, agua y unos pocos más).

### **Catabolismo**

Se define al catabolismo como el conjunto de reacciones metabólicas que tienen por objeto obtener energía a partir de compuestos orgánicos complejos que se transforman en otros más sencillos. La respiración celular aerobia y las fermentaciones alcohólica y láctica son las principales vías catabólicas para la obtención de la energía contenida en las sustancias orgánicas.

El mecanismo de la respiración celular para la producción de energía, implica una serie de reacciones de oxido-reducción en las que se requiere una molécula receptora final de los electrones y átomos de hidrogeno liberados, a fin de que no se interrumpa el proceso. Existe un grupo mayoritario de células y organismos que utilizan al oxígeno molecular ( $\text{O}_2$ ) como último aceptor de electrones de la cadena respiratoria, a estas células y organismos se les denomina

aerobios. Si una célula u organismo microbiano utiliza una molécula diferente al  $O_2$ , por ejemplo  $H_2$ ,  $S_2$  o  $N_2$ , como aceptor final de electrones, se llama anaerobio.

### Fases del catabolismo en organismos aeróbicos

#### Fase I. Fase inicial o preparatoria

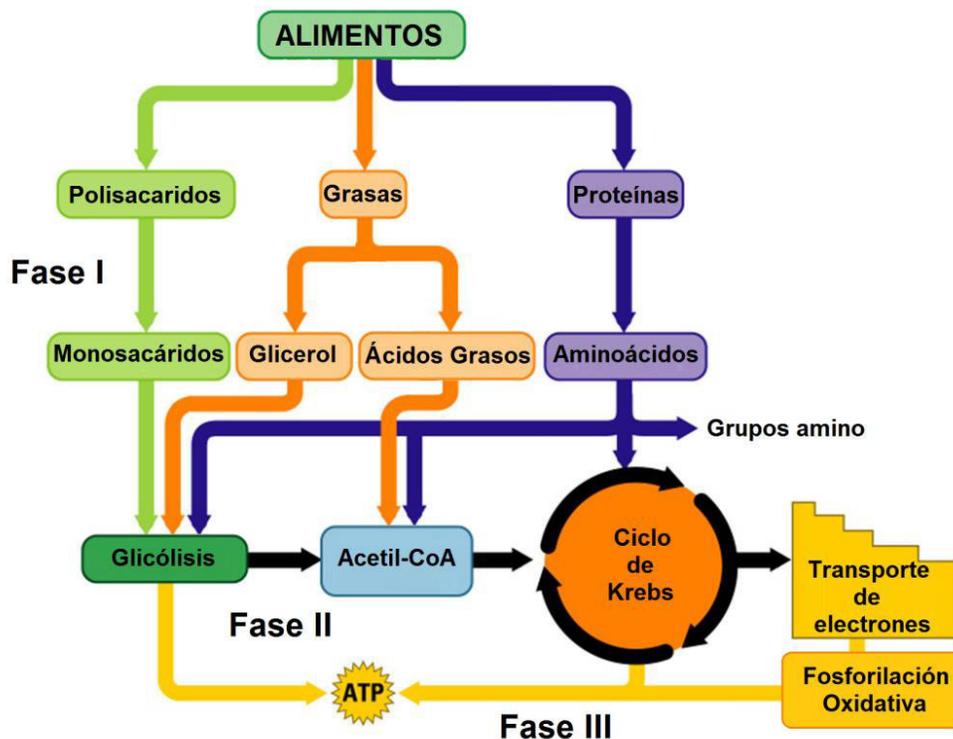
Donde las grandes moléculas (nutrientes) presentes en los alimentos se degradan hasta liberar sus principales componentes (los polisacáridos se desdoblan en monosacáridos; los lípidos a ácidos grasos y glicerol y las proteínas en sus aminoácidos constituyentes).

#### Fase II. Fase intermedia

En esta etapa, los diversos productos formados en la fase I, son convertidos en una misma molécula, más sencilla la Acetil-coenzima A (acetil-CoA). La degradación de los monosacáridos y el glicerol, así como las reacciones de desaminación y transaminación de los aminoácidos se realizan en el hialoplasma, mientras que la degradación de los ácidos grasos ( $\beta$ -oxidación) ocurre en la matriz mitocondrial.

#### Fase III. Fase final

En la que las moléculas de acetil-CoA se incorporan al proceso de respiración (ciclo de Krebs, transporte de electrones y fosforilación oxidativa) para dar lugar a moléculas elementales  $CO_2$  y  $H_2O$ .



### Catabolismo de Carbohidratos

Los carbohidratos son la fuente esencial de energía para los seres vivos. Además de ser los productos iniciales para la síntesis de grasas y aminoácidos no esenciales.

**Fase I o Fase inicial o preparatoria del catabolismo. La Digestión y absorción de carbohidratos en organismos heterótrofos**

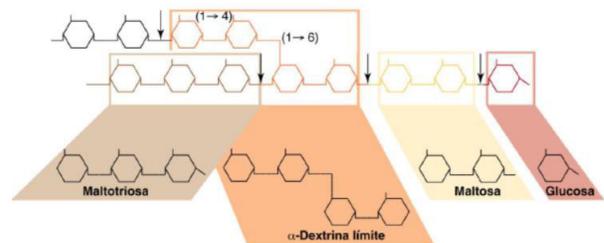
La digestión es un proceso de hidrólisis en la que las moléculas complejas presentes en los alimentos son desdobladas en moléculas más sencillas a fin de que sean absorbidas y posteriormente asimiladas por las células. El proceso de la digestión de los alimentos inicia con la masticación, acción mecánica que pone a disposición de las enzimas las macromoléculas del alimento.

En la dieta para la alimentación de animal las fuentes principales de carbohidratos son almidón, sacarosa y lactosa. Existen otros carbohidratos que se ingieren en menores proporciones como el glucógeno o derivados como el ácido láctico y pirúvico de origen animal; además de las llamadas fibras como las pectinas, celulosa y hemicelulosa, importantes para la nutrición de rumiantes.

La digestión de los carbohidratos inicia en la cavidad bucal, mediante la acción de una enzima con actividad de amilasa, conocida como ptialina. La ptialina solo alcanza a hidrolizar aproximadamente el 5% del almidón presente en la ingesta. Esto se debe principalmente al corto tiempo que permanecen los alimentos en la boca. En el caso de los animales monogástricos ocurre una hidrólisis ácida de los carbohidratos, en el estomago, donde al cabo de una hora se habrán hidrolizado entre el 30-40% del almidón hasta maltosa.

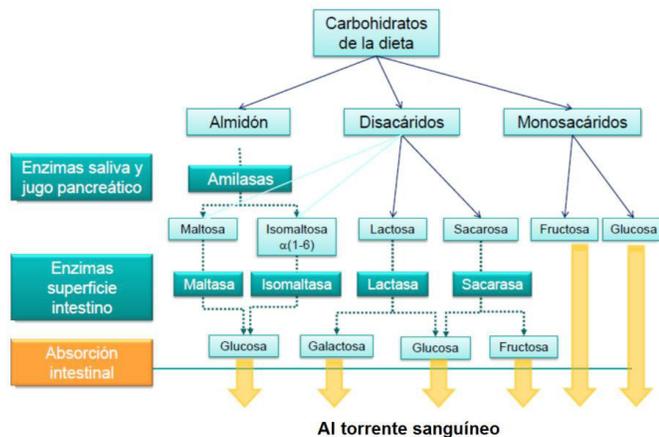
**Productos de la digestión del almidón:**

- Maltotriosa
- Dextrina límite
- Maltosa
- Isomaltosa
- Glucosa



La digestión continúa en el intestino delgado donde el bolo alimenticio entrara en contacto con una secreción pancreática que contiene la amilasa pancreática. Hasta aquí el almidón queda reducido a maltosa y a oligosacáridos de 3 a 9 unidades de glucosa que se conocen como dextrinas. Estructuras con ramas cortitas llamadas  $\alpha$ -dextrinas límite (con terminales de isomaltosa, dos moléculas de glucosa unidas por enlaces  $\alpha(1-6)$ ).

**Digestión y absorción de carbohidratos**



Las células que se encuentran en las vellocidades del intestino delgado, llamadas enterocitos, secretan 5 enzimas  $\alpha$ -dextrinasa, isomaltasa, maltasa, sacarasa y lactasa, cuya función es desdoblar los oligosacaridos hasta sus monosacáridos constituyentes, los cuales son hidrosolubles y asimilables. Las dextrinas se desdoblan unidades de glucosa e isomaltosa, la lactosa a glucosa y galactosa y la sacarosa a glucosa y fructosa.

La glucosa es el monosacárido que se absorbe en mayor abundancia, en animales puede llegar a representar hasta el 80% de las calorías procedentes de los carbohidratos. A mitad de la digestión la concentración de glucosa en el intestino será mayor que dentro del enterocito, por lo tanto será posible el paso de glucosa a través de la membrana luminal mediante un sistema proteico de transporte pasivo (GLUT= glucosa transporter).

En los momentos iniciales o finales de la digestión, o en cualquier situación en la que haya menos concentración de glucosa en el lumen intestinal que en el interior del enterocito, el transporte tendrá que ser activo. Para eso el transporte será más complicado que por transportadores GLUT, y será llevado a cabo por bombas iónicas.

En la membrana basal del enterocito abundan los sistemas proteicos de bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ : sacan 3 iones  $\text{Na}^+$  y meten 2 iones  $\text{K}^+$  en contra de gradiente gastando (hidrolizando) ATP.

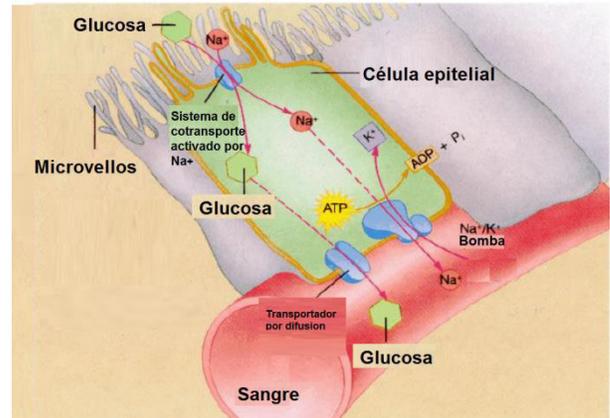
Esto hace que el nivel de  $\text{Na}^+$  en el enterocito sea más bajo que en el lumen intestinal, por lo que entrarán iones  $\text{Na}^+$  a través de la membrana luminal a favor del gradiente, liberando energía, y esta energía es la que utilizan los transportadores activos (SLG) de la membrana luminal, para meter la glucosa en contra de su gradiente. De este modo la glucosa es transportada a la célula por medio de un cotransporte activo conjuntamente con iones sodio.

Una vez que la glucosa ya está dentro del enterocito, esta se puede metabolizar para que dicha célula obtenga su propia energía (exclusivamente anaeróticamente por glucólisis) y la mayor parte se envía al plasma a través de los sistemas de transporte pasivos transmembranales (GLUT). El ácido láctico producido en la glucólisis también pasa al plasma a través de dichos transportadores. El paso de la glucosa al plasma siempre es pasivo (transportadores GLUT) por diferencia de concentraciones.

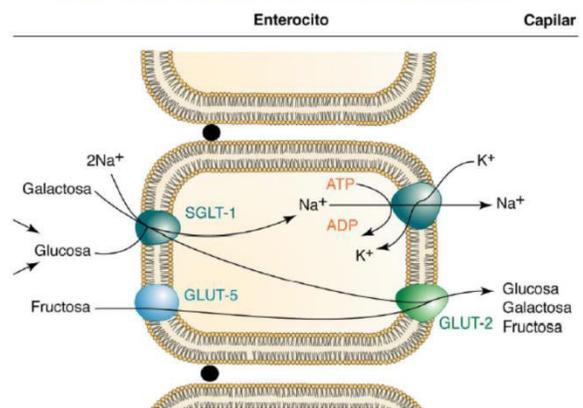
Una vez en el plasma el hígado recoge la glucosa rápidamente. El hígado la recibe (también recibe la mayor parte de fructosa, galactosa, ácido láctico y los convierte en mas moléculas de glucosa. Ya en el hígado, dependiendo de las necesidades del organismo, la glucosa puede tener tres destinos:

- a) Se puede almacenar en forma de glucógeno, mediante el proceso anabólico conocido como glucogénesis. Este glucógeno estará disponible para cuando el organismo lo necesite y se puede convertir nuevamente a unidades de glucosa, mediante un proceso catabólico conocido como glucogénólisis.
- b) Se puede utilizar catabólicamente para su propia obtención de energía.

### Absorción de monosacáridos



### Absorción de los monosacáridos



c) Se envía al plasma (torrente sanguíneo) para que llegue al resto de los tejidos.

Dependiendo del tipo de tejido, existen tres mecanismos mediante los cuales las células ingresan las moléculas de glucosa a su interior:

a) Difusión facilitada en el hígado. Esto es porque el hígado como principal “aceptor”, “almacenador” y “dador” de glucosa, por lo tanto la captación de glucosa debe ser sin barreras.

b) Difusión facilitada insulino-dependiente, en tejido muscular y tejido adiposo.

c) Sistemas de transporte activo secundario acoplado al gradiente de  $\text{Na}^+$ , en el intestino y en los tejidos renales.

La glucosa se moviliza por el organismo a través de la sangre, y su nivel (índice de glucemia) en animales monogástricos sanos se mantiene dentro de los límites de 70 a 100 mg/100 ml.

El destino metabólico de la glucosa de la sangre es:

1. La síntesis y reserva de glucógeno. En este proceso actúa la enzima glucógeno-sintetasa cuya producción y actuación se estimula tras una comida rica en carbohidratos.

2. La conversión en grasa. Como la cantidad de glucosa que puede almacenarse en forma de glucógeno es limitada, el exceso se convierte en grasa, esto supone la degradación previa hasta piruvato.

3. La conversión en aminoácidos. Aminoácidos no esenciales que obtienen sus cadenas carbonadas de la glucosa.

4. Hacia la producción de energía. Por oxidación completa hasta dióxido de carbono y agua produciendo ATP como fuente de energía.

En el caso de los rumiantes, existen diversos microorganismos en la cavidad ruminal que les permiten obtener energía a partir de los carbohidratos fibrosos (celulosa y hemicelulosa) que están ligados a la lignina en las paredes de las células de plantas. La fibra da volumen al alimento permitiendo que se retenga en el rumen, donde la celulosa y la hemicelulosa fermentan lentamente. Adicionalmente, la presencia de material fibroso es necesaria para estimular la rumia. La rumia aumenta la separación y posibilita una mayor fermentación de la fibra, estimula las contracciones del rumen y aumenta el flujo de saliva hacia el rumen. La saliva contiene bicarbonato de sodio y fosfatos que ayudan a mantener la acidez (pH) del contenido del rumen en un pH aproximadamente neutro.

El almidón, los oligosacáridos, los disacáridos y los monosacáridos (azúcares no-fibrosos) fermentan rápidamente y completamente en el rumen. El contenido de carbohidratos no-fibrosos incrementa la energía en la dieta, y así mejora la cantidad de proteína bacteriana producida en el rumen. Sin embargo, debe existir un balance entre los diferentes tipos de carbohidratos, porque los no fibrosos no estimulan la rumia o la producción de saliva y cuando se encuentran en exceso pueden inhibir la fermentación de fibra. A continuación se presenta una tabla donde se clasifica a las bacterias ruminales de acuerdo a su actividad.

Actividad	Característica funcional	Principales productos finales
Celulolítica	Fermentan carbohidratos estructurales de la pared celular (celulosa, hemicelulosa y pectinas)	AGV (Acetato)
Amilolítica	Fermentan carbohidratos de reserva de granos (almidón)	AGV (Propionato)
Sacarolítica	Fermentan hidratos de carbono simples	AGV (Butirato)
Lactolítica	Metabolizan el lactato	AGV (Propionato)
Lipolíticas	metabolizan las grasas	Acidos grasos libres (AGL) y AGV (Propionato)
Proteolítica	Degradan las proteínas	AGV y amoníaco
Metanógena	Producen metano	Metano
Ureolíticas	Hidrolizan la urea	CO <sub>2</sub> y NH <sub>3</sub> .

En los rumiantes el alimento permanece en rumen de 6 a 60 horas a 39-40 °C y pH entre 5.5 - 7.5, en abundante presencia de agua y materia orgánica y baja concentración de oxígeno, condiciones ideales para el crecimiento de bacterias anaerobias y protozoos que conviven de manera simbiótica con el animal.

En el rumen el almidón se degrada rápidamente a glucosa por acción de las amilasas bacterianas. Por su parte la celulosa tiene un proceso lento de degradación más lenta, generando unidades de glucosa, por efecto de las β(1-4)-glicosidasas (celulasas ) de origen microbiano. De la misma manera las hemicelulosa se degrada lentamente a oligosacáridos ricos en xilosa. Todas estas moléculas de glucosa y xilosa, así como los demás monosacáridos libres presentes en el alimento se convierten rápidamente en piruvato debido a la glicólisis.

El piruvato se convertirá posteriormente en ácidos grasos volátiles (AGV) a través de distintas rutas fermentativas en el mismo rumen. Los principales AGV (el 95% aprox.) que se forman son ácido acético (acetato), ácido propiónico (propionato) y ácido butírico (butirato).

Los 3 AGV principales tiene destinos diferentes: el ácido acético se utiliza mínimamente en el hígado, y pasa a los diferentes tejidos para oxidarse y producir ATP. De igual forma una gran parte de acetato es como fuente principal de acetil-CoA en la síntesis de ácidos grasos de cadena larga.



El ácido propiónico es transferido, casi completamente, por la vena porta hacia el hígado. Allí el propionato sirve como sustrato para la gluconeogénesis, que es una ruta crítica para los rumiantes, ya que la glucosa no suele alcanzar el intestino delgado para su absorción. La gluconeogénesis genera las moléculas de glucosa que a través del torrente sanguíneo llegarán a los tejidos para la respiración celular.

El ácido butírico, en su mayor parte sale del rumen como cetonas, las cuales se oxidan en muchos tejidos para la producción de energía.

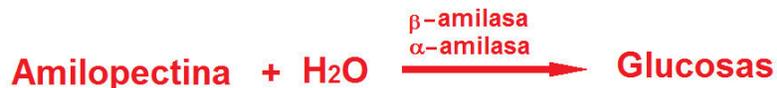
En el caso de las plantas, la fuente más importante para la producción de energía en su catabolismo heterótrofo es el almidón. La degradación enzimática de la amilosa y la amilopectina hasta glucosa se efectúa por dos vías: desdoblamiento fosforolítico y desdoblamiento hidrolítico.

El desdoblamiento fosforolítico del almidón se realiza por medio de la enzima fosforilasa (con actividad fosforolítica). Esta enzima utiliza ácido fosfórico para ir acortando la cadena de los polisacáridos del almidón desde el extremo no reductor y cada vez se origina una molécula de glucosa, el resto fosfórico del ácido pasa entonces a la glucosa liberada y el hidrógeno es transferido a la unidad de glucosa de la cadena que ocupa la posición terminal. El corte sigue en esa misma dirección generándose múltiples unidades de glucosa-1-fosfato.



Las enzimas responsables del desdoblamiento hidrolítico son las amilasas, un grupo de enzimas que pertenecen a la categoría de las hidrolasas. Debido a su modo de acción se dividen en  $\alpha$ -amilasa y  $\beta$ -amilasa. La primera desdobla las macromoléculas de la amilosa y la amilopectina, de las cuales se compone el almidón, en unidades de 6-7 moléculas de Glucosa. Incluso, con más tiempo de exposición esa enzima logra desdoblar a estos oligosacáridos llevándolos a maltosa. La cual es desdoblada a glucosas por medio de la enzima maltasa.

La  $\beta$ -amilasa puede desdoblar las moléculas de amilosa y amilopectina pero solo a partir de los extremos no reductores de estas moléculas. Cada vez son cortadas a dos unidades de glucosa en forma de maltosa, para ser desdobladas enseguida por la maltasa. Las moléculas de amilasa son desdobladas de esta forma pero las de amilopectina son solo desdobladas en un 50% ya que la enzima no puede desdoblar los enlaces  $\alpha(1-6)$  presentes en los puntos de las ramificaciones propias de esta macromolécula. El desdoblamiento total de la amilopectina ocurre por complemento con la acción  $\alpha$ -amilasa.



## Fase II o Fase intermedia del catabolismo. La glicólisis y la formación de Acetil Coenzima A

### Glicólisis

Ya en las células, el proceso para la obtención de energía es la glucólisis o glicólisis. La glucólisis, también llamada ruta de Embden-Meyerhof-Parnas, es la ruta más primitiva de producción de energía, es un conjunto de reacciones anaerobias que tienen lugar en el

hialoplasma celular, en ellas la glucosa (proveniente del almidón o del glicógeno), se degrada transformándose en dos moléculas de ácido pirúvico o piruvato (3 C).

Su nombre deriva de los vocablos griegos “glykys” que significa dulce y “lysis” que se traduce como separación o rompimiento. La glucólisis es utilizada por casi todas las células como medio para obtener energía a partir de los azúcares simples. Cualquiera que sea la fuente de glucosa utilizada, el resultado final será la obtención de 2 moléculas de ácido pirúvico (piruvato), 2 ATP y 2 NADH + 2 H<sup>+</sup>. El glicerol de los glicéridos y algunos aminoácidos de las proteínas también pueden entrar a esta vía catabólica

### Etapas de la glucólisis

Las 10 reacciones de la ruta entre la glucosa y el piruvato pueden dividirse en dos fases distintas:

#### Fase I. Fase de inversión de energía o de Activación

Las 5 primeras de inversión de energía, en la que la glucosa se convierte en Glucosa-6-fosfato, la cual se desdobra en dos moléculas de gliceraldehído-3-P (GAP, una triosa fosfato), consumiendo dos moles de ATP.

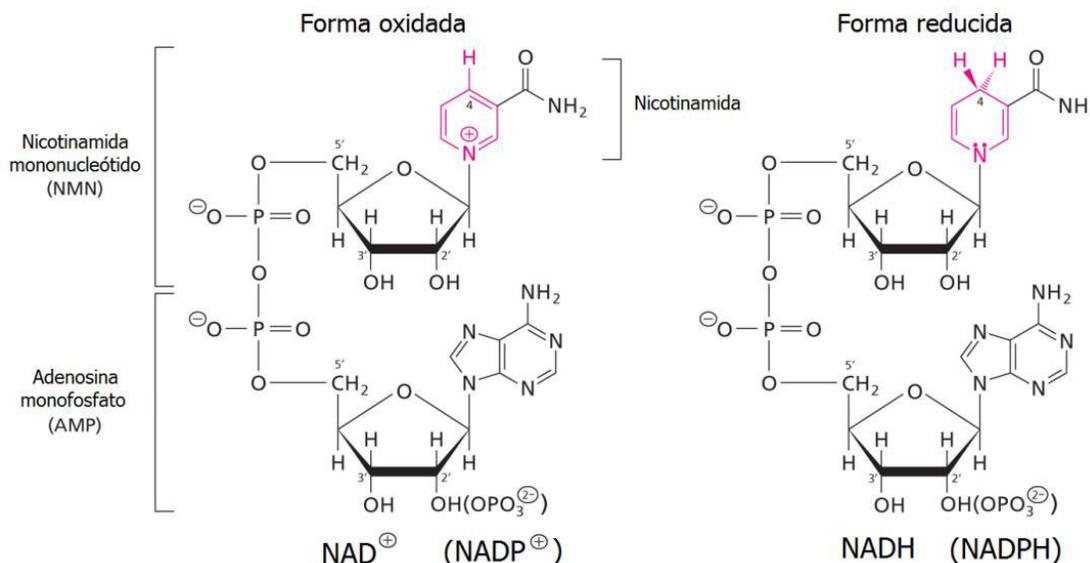


#### Fase II. Fase de Cosecha de energía o Etapa de degradación

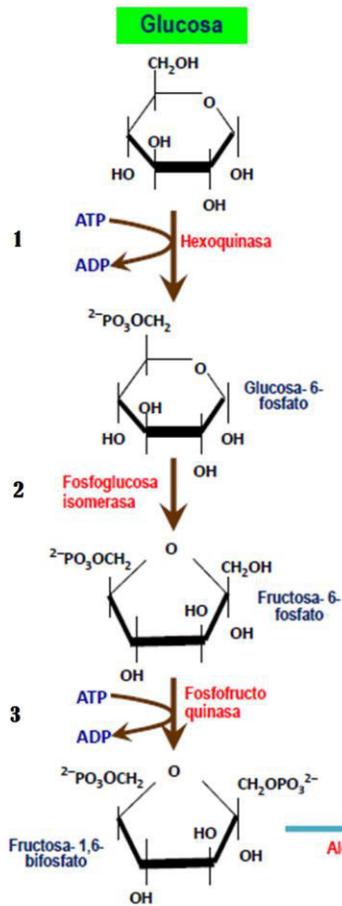
II. Las siguientes 5 reacciones son de cosecha o generación de energía, las 2 moléculas de GAP se oxidan convirtiéndose en moléculas altamente energéticas que culminan con la generación 4 moléculas de ATP y dos de piruvato.



Las estructuras del acarreador de electrones Nicotinamida adenina dinucleótido (oxidada NAD<sup>+</sup> y reducida NADH) se pueden estudiar en la figura siguiente:



En las figuras siguientes se describen las dos fases de la glicólisis:



## Fase I de la Glicólisis

### Inversión de Energía

#### Reacciones 1 - 5

##### Reacción 1. Primera inversión de ATP

Fosforilación de la glucosa dependiente de ATP y catalizada por la enzima **Hexoquinasa** en presencia de **iones magnesio** (para activar el ATP)

La concentración de producto G6P inhibe la enzima, como mecanismo para controlar la entrada de glucosa a la glicólisis. La enzima responde a la conc. de glucosa en sangre

##### Reacción 2. Isomerización de la Glucosa-6-fosfato

Reacción fácilmente catalizada por fosfoglucoisomerasa para obtener **fructosa-6-fosfato**, una molécula más activa que puede volver a fosforilarse en el Carbono 1

##### Reacción 3. Segunda inversión de ATP

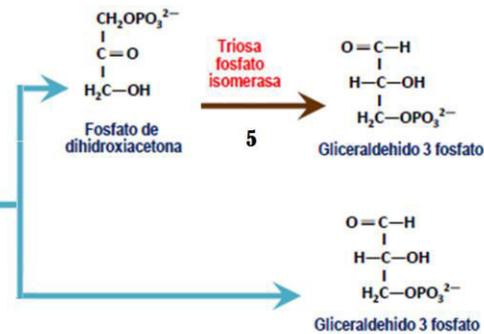
Fosforilación de la **Fructosa-6-fosfato** dependiente de ATP y catalizada por la enzima **fosfofructoquinasa** en presencia de **iones magnesio** (para activar el ATP) para formar **Fructosa-1,6-bisfosfato (F1,6P<sub>2</sub>)**

##### Reacción 4. Fragmentación en dos triosas fosfato

Catalizada por la enzima **fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa**, es la reacción que da el nombre a la glicólisis (ruptura del azúcar) en dos azúcares de 3 C (**DHAP** y **G3P**)

##### Reacción 5. Isomerización de la dihidroxiacetona fosfato

La triosa fosfato isomerasa convierte a la **dihidroxiacetona fosfato** en **gliceraldehído-3-fosfato**, que es el sustrato para las siguientes reacciones

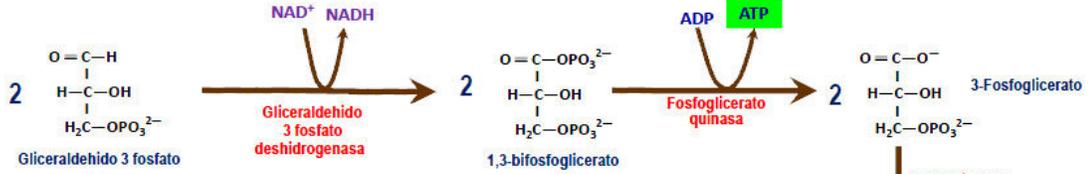


Hasta aquí la glicólisis ha consumido 2 moléculas de ATP y ha convertido la hexosa en dos moléculas de G3P, moléculas que se metabolizarán para producir 4 moléculas de ATP y dos de piruvato

# Fase II de la Glicólisis

## Generación de Energía

### Reacciones 6 - 10



#### Reacción 6. Generación del primer compuesto de alta energía

Las dos moléculas de 3PG se convierten en 1,3-bisfosfoglicerato por acción de la enzima Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa que usa NAD como coenzima, la cual acepta los electrones (ganando H<sup>+</sup>) del sustrato que se está oxidando (perdiendo H<sup>+</sup>)

#### Reacción 7. Primera fosforilación a nivel sustrato

El grupo acil fosfato del 1,3-bisfosfoglicerato tiene una gran facilidad para donar su grupo fosfato al ADP para formar ATP, acción catalizada por la enzima fosfoglicerato quinasa

Hasta aquí el balance de neto de ATP es cero

#### Reacción 8. Preparación para la síntesis del siguiente compuesto de alta energía

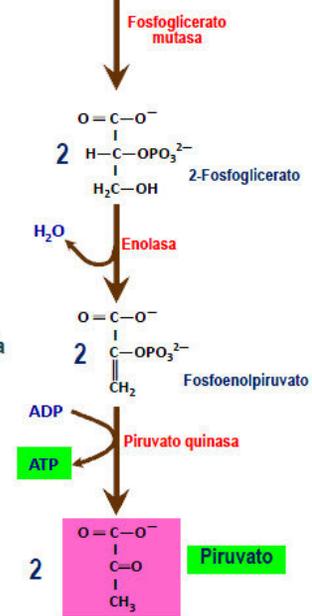
Las dos moléculas de 3PG se convierten en 2-fosfoglicerato, un intermediario para la formación de fosfoenolpiruvato. Esta reacción se cataliza por la enzima Fosfoglicerato mutasa

#### Reacción 9. Síntesis del segundo compuesto de alta energía

Las dos moléculas de 2PG se convierten en 2-fosfoenolpiruvato, por medio de una enolasa con pérdida de una molécula de agua

#### Reacción 10. Segunda fosforilación a nivel sustrato

La última reacción de la glicólisis catalizada por la enzima piruvato quinasa. Genera dos moléculas de ATP a partir del fosfoenolpiruvato para producir Piruvato un ácido ceto-carboxílico de tres carbonos



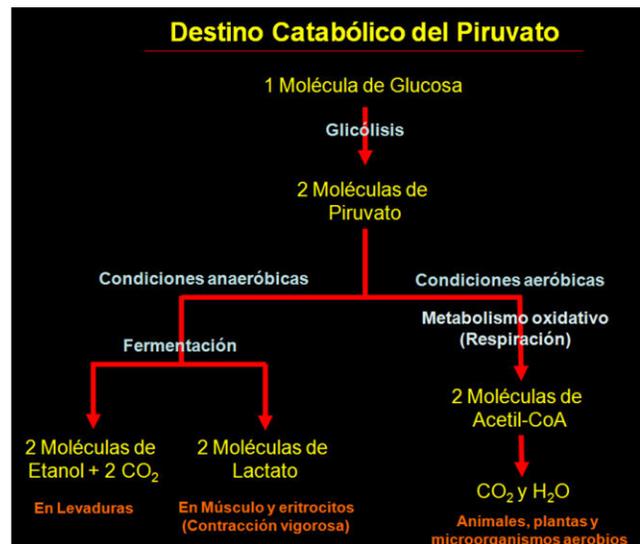
Haciendo un balance global de la glicólisis se puede decir que por cada molécula de glucosa que ingresa en esta vía se obtiene: 2 moléculas de ácido pirúvico, 2 moléculas de NADH + 2H<sup>+</sup> y 2 moléculas de ATP.

La glicólisis constituye la fase inicial del catabolismo de los carbohidratos, produciendo piruvato.

En condiciones anaeróbicas el piruvato puede reducirse en las reacciones de fermentación para formar etanol o lactato.

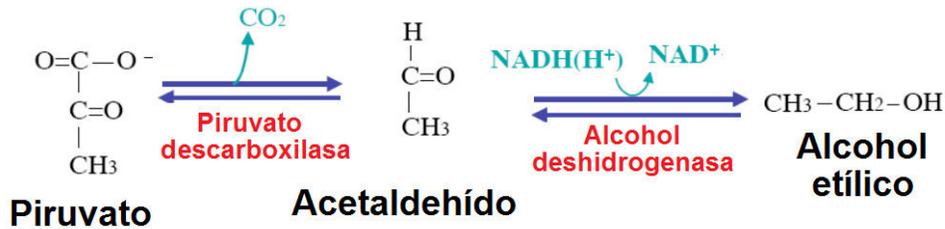
En condiciones aeróbicas el piruvato puede oxidarse entrando al metabolismo oxidativo, conocido como Respiración, el cual involucra los siguientes procesos: ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs), transporte de electrones y fosforilación oxidativa.

Las células anaerobias mantienen un estado electrónico estacionario y por lo



tanto ya no tienen posibilidades de generar más energía, debido a que transfieren los electrones y los átomos de hidrógeno obtenidos en la glicolisis, desde el NADH hasta compuestos aceptores de electrones diferentes del oxígeno, en este caso, de nuevo hasta el piruvato, formando productos tales como: lactato y etanol. A continuación se detallan dichas reacciones.

### Fermentación Alcohólica



### Fermentación Láctica



En presencia de oxígeno, las células aeróbicas oxidan totalmente al piruvato hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  con la finalidad de generar más energía química en forma de moléculas de ATP. En el proceso conocido como respiración que implica el ciclo de Krebs, el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa.

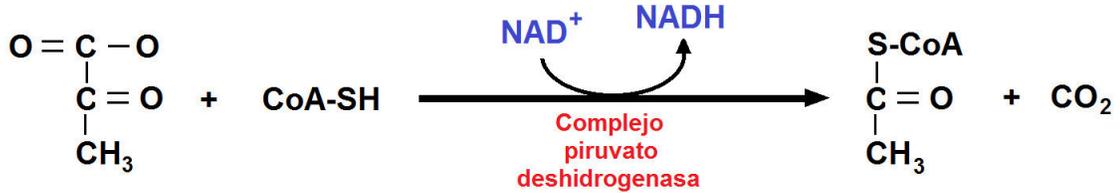
Previo a la respiración y dentro de la fase preparativa del catabolismo, el piruvato sufre una primera descarboxilación para formar Acetil coenzima A.

#### **Formación de Acetil Coenzima A**

La reacción de descarboxilación oxidativa del piruvato con la respectiva formación de Acetil coenzima A o "ácido acético activado", se presenta enseguida. Esta es una reacción irreversible endérgica que genera 33.4 kJ/mol y que está catalizada por el complejo enzimático de piruvato deshidrogenasa. La piruvato deshidrogenasa está conformada por 3 enzimas y 3 coenzimas de origen vitamínico ( $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_2$  y  $\text{B}_3$ ). La coenzima A es un derivado de la vitamina  $\text{B}_5$  (ácido pantoténico). En la reacción también interviene como cofactor el lipoato (lipoamida, un derivado azufrado de ácido octanóico). La estructura de la Coenzima A y el mecanismo de la reacción también se indican.

## Formación de Acetil Coenzima A

### Descarboxilación oxidativa del piruvato



$$\Delta G^\circ = - 33.4 \text{ kJ/mol}$$

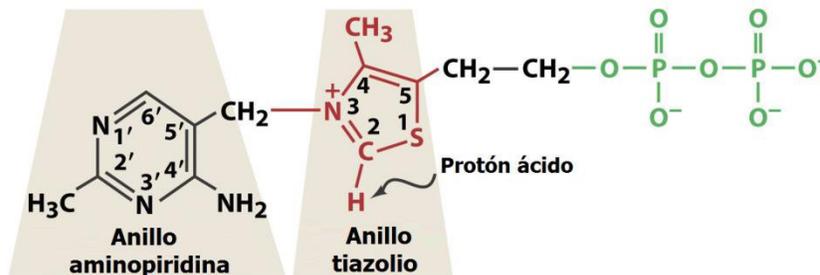
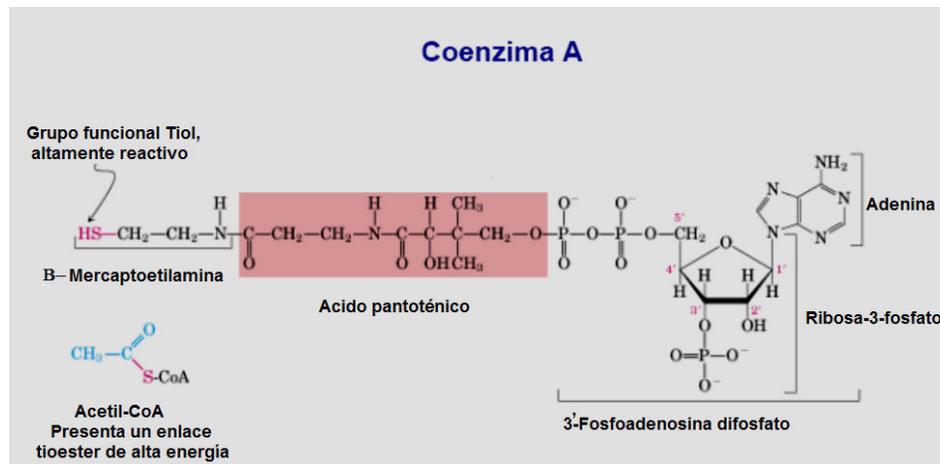
•Complejo multienzimático: tres enzimas; cinco coenzimas.

#### Enzimas:

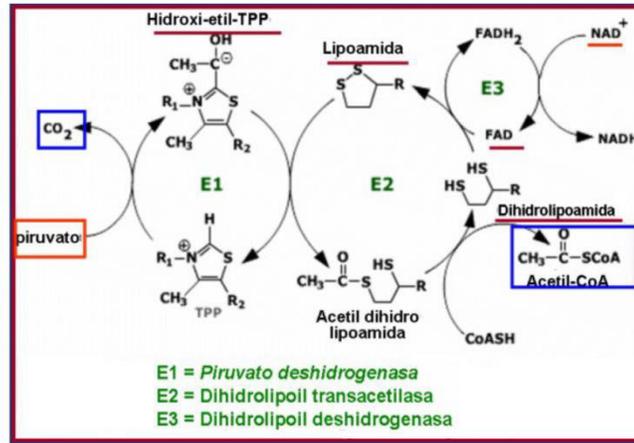
- E1 = piruvato DH (TPP)
- E2 = dihidrolipoil transacetilasa (lipoato, CoA)
- E3 = dihidrolipoil deshidrogenasa (FAD, NAD<sup>+</sup>)

#### Coenzimas:

- TPP (vit. B1, tiamina)
- FAD (vit B2, riboflavina)
- NAD<sup>+</sup> (vit B3, niacina)
- CoA (vit B5, pantotenato)
- Lipoato



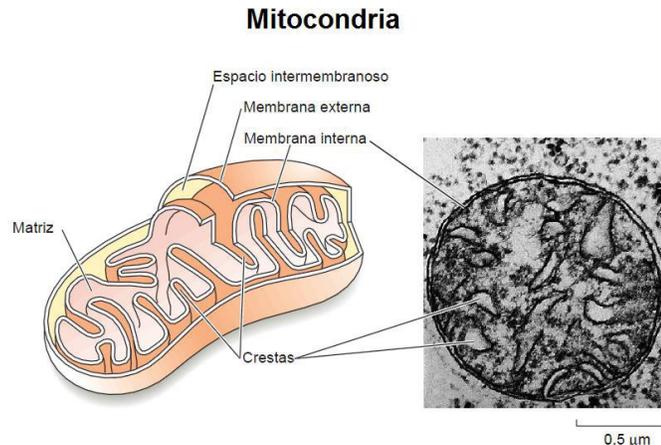
### Tiamina pirofosfato (TPP)



La descarboxilación del piruvato al igual que las reacciones de oxido reducción propias del ciclo de Krebs, la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa se realizan en las mitocondrias.

### La mitocondria

Es el orgánulo u organelo de forma ovoide donde se lleva a cabo la respiración celular (el catabolismo aerobio), en la mayoría de los organismos eucariotas (con núcleo verdadero). Una célula eucariota típica contiene más de 2000 mitocondrias, lo que ocupa alrededor de la quinta parte del volumen celular. Esta cantidad es necesaria porque este organelo es la central energética de la célula.



El análisis de microscopía electrónica de las mitocondrias, ha revelado la presencia de dos membranas, una de ellas lisa, en la parte externa del organelo y otra interna muy plegada, a cada pliegue se le denomina cresta. El número de crestas varía con la actividad respiratoria del tipo particular de célula. Lo anterior se debe a que las enzimas que llevan a cabo el transporte de electrones y las fosforilación oxidativa, están unidas a esta membrana.

La presencia de las dos membranas hace que se formen dos compartimientos la matriz englobada por la membrana interna y el espacio intermembranoso o intermembranoso, situado entre ambas membranas.

La membrana interna contiene sistemas de transporte para el ingreso del NADH producido por la glucólisis (necesario para la oxidación aeróbica en la cadena de transporte de electrones), entrada de oxaloacetato, Acetil-CoA, ácidos grasos, ADP y grupos fosfato, entre otros. También tiene proteínas transportadoras de ATP y otros metabolitos hacia el citoplasma.

Las enzimas respiratorias, forman parte tanto de la membrana interna, como de la matriz gelatinosa (50% H<sub>2</sub>O). La membrana interna está compuesta por aproximadamente un 75% de proteínas y 25% lípidos. Es permeable solamente a O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Así que además de las proteínas de la cadena de transporte de electrones, contiene numerosas proteínas de transporte, que controlan el paso de ATP, ADP, piruvato, Calcio y fosfato. Esta impermeabilidad controlada permite la generación de gradientes, lo cual le da una funcionalidad adicional.

El interior de la matriz mitocondrial es una solución de proteínas, lípidos, ARN, ADN y sus propios ribosomas (mitorribosomas) para la síntesis de muchas de sus proteínas.

Cabe destacar que el ADN mitocondrial es similar al ADN de los procariontes. Esto es, está formado por una doble cadena de ADN circular asociada a proteínas diferentes de las que se encuentran en los eucariotes. Las mitocondrias, igual que los cloroplastos, tienen una estructura similar a los organismos procariontes. Según la teoría endosimbiótica las mitocondrias y los cloroplastos eran organismos procariontes que establecieron una simbiosis con las células eucariotas a las que proporcionarían energía a partir de sustancias orgánicas.

**Ciclo de Krebs**

Una vez formada la acetil coenzima A, el grupo acetilo proveniente del piruvato ya ha sido activado y está listo para ingresar al ciclo de Krebs, también llamado ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbóxicos.

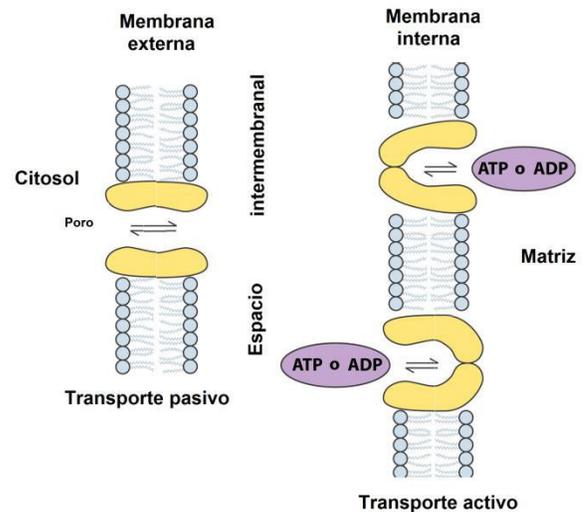
Esta se considera la ruta central del metabolismo catabólico, ya que además del piruvato, muchos productos finales de 4 y 5 carbonos, de otros procesos catabólicos previos, entran también en el ciclo como combustibles oxidables productores de energía. Además ciertos intermediarios pueden ser retirados del ciclo para servir de precursores en ciertas rutas biosintéticas.

Consta de 8 reacciones básicas, que se realizan en las mitocondrias de las células eucariotas y en el citosol para el caso de las células aeróbicas procariontes.

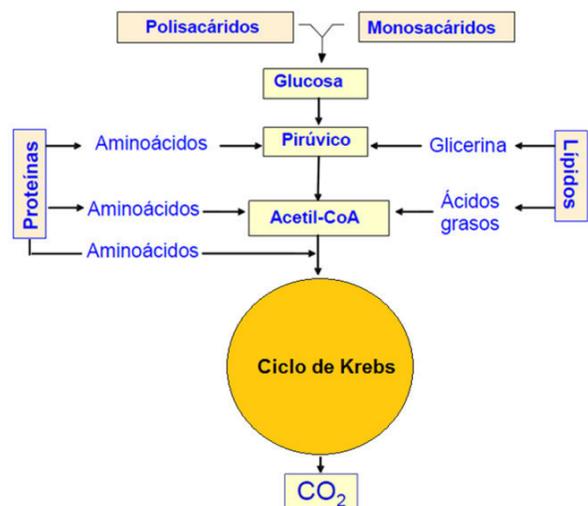
Se divide en dos fases:

Fase I. Reacciones 1-4. Definida como las reacciones de adición y pérdida de dos átomos de carbono.

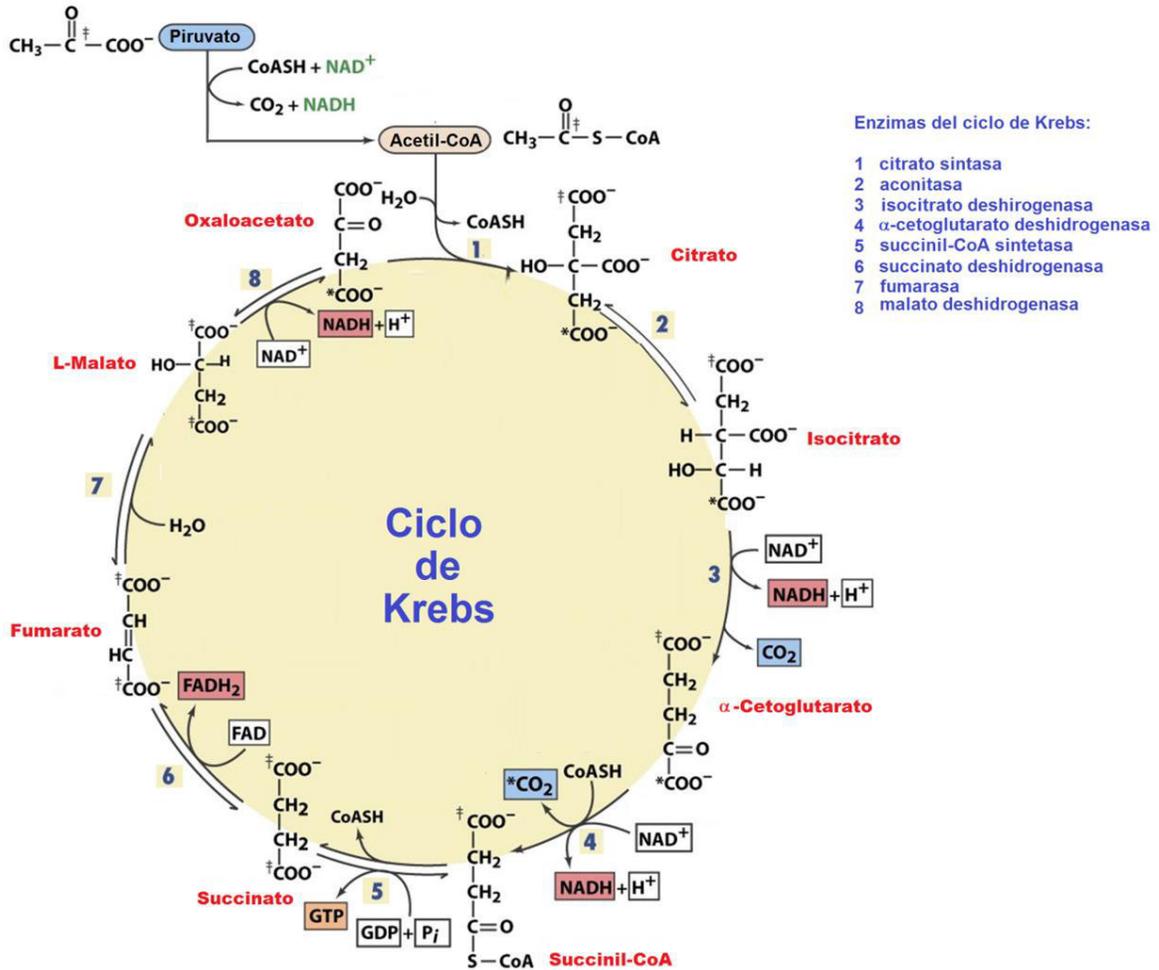
**Trasporte transmembranal**



**Moléculas que pueden oxidarse completamente en el ciclo de Krebs**



Fase II. Reacciones 5-8. Definida como el grupo de reacciones para la regeneración del oxaloacetato.



Este proceso, se inicia con la condensación irreversible de las moléculas de Acetil-CoA y oxaloacetato, esta reacción es catalizada por la enzima citrato sintasa y su producto es el citrato.

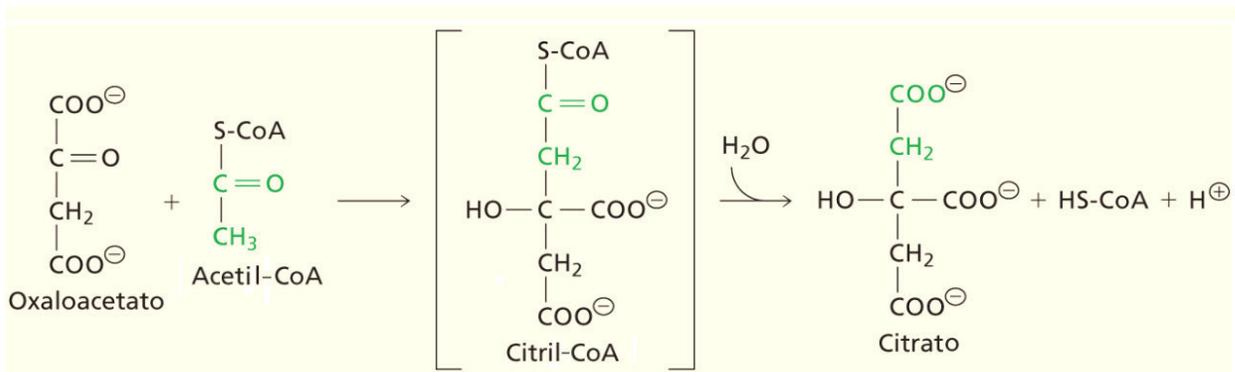
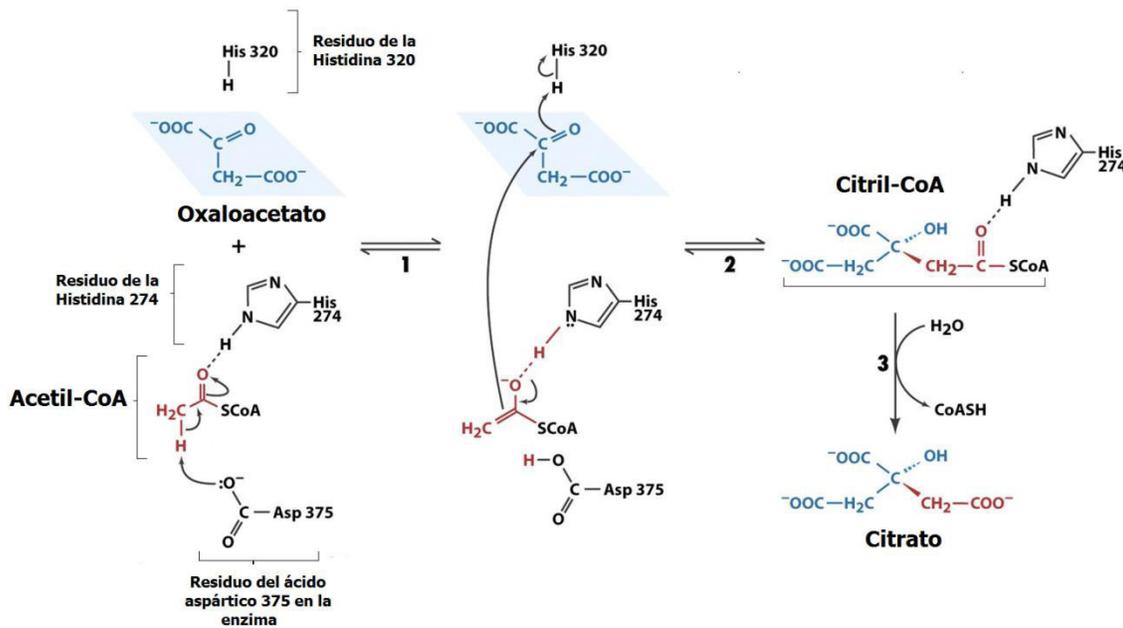
A partir del citrato, se despliega una serie de reacciones irreversibles, que culminan con la generación de otra molécula de oxaloacetato. Para ello tienen que ocurrir dos reacciones de descarboxilación sucesivas, primero la descarboxilación del isocitrato por la enzima isocitrato deshidrogenasa para formar α-cetoglutarato y después la transformación de este en succinil-CoA, reacción catalizada por un complejo enzimático denominado complejo del α-cetoglutarato deshidrogenasa. En ambos casos se liberan moléculas de NADH y CO<sub>2</sub>. En la 5ª reacción se libera se rompe el enlace tioéster de la separándose la molécula de Succinil-CoA en succinato y CoA, el rompimiento de este enlace genera energía libre para realizar la fosforilación de una molécula de Guanidina difosfato (GDP) convirtiéndola en Guanidina trifosfato (GTP) que es equivalente energéticamente a ATP. Enseguida el Succinato se deshidrogena y convierte en Fumarato, los electrones y los átomos de H liberados en esta reacción son atrapados por FAD el cual se reduce a FADH<sub>2</sub>. Después el Fumarato se satura con molécula de agua y se convierte en Malato, el cual se vuelve a deshidrogenar para regenerar el oxaloacetato inicial.

A continuación se ilustran las reacciones del ciclo de Krebs

**Reacción 1. Condensación del oxalacetato con la Acetil-CoA**

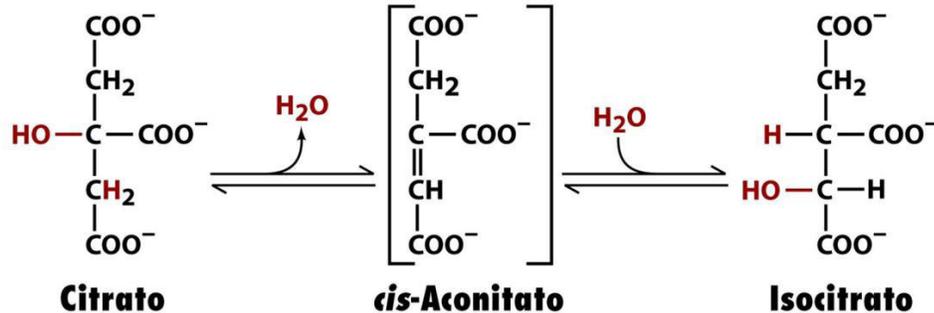
La enzima citrato sintasa condensa a la acetil-CoA (de 2C) con el oxalacetato (de 4C) para dar una molécula de citrato (6C). Como consecuencia de esta condensación se libera la coenzima A. La reacción es fuertemente exergónica e irreversible. En la reacción intervienen las cadenas laterales del ácido aspártico en la posición 375 y las histidinas de las posiciones 274 y 320. El análisis de la reacción a demostrado que la acetil-CoA se une mediante un puente de hidrógeno con la histidina 274. Enseguida el grupo carboxilo ionizado del ácido aspártico 375 gana un protón del grupo metilo de acetil ocasionando una deslocalización electrónica que da como resultado un enolato Acetil-CoA altamente inestable, este compuesto inmediatamente realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono del grupo ceto del oxalato, quedado enlazados los átomos de carbono antes mencionados para formar Citril-CoA. Enseguida la enzima hidroliza la Citril-CoA, formando el citrato y liberando la coenzima A.

**Mecanismo de reacción de la citrato sintasa**

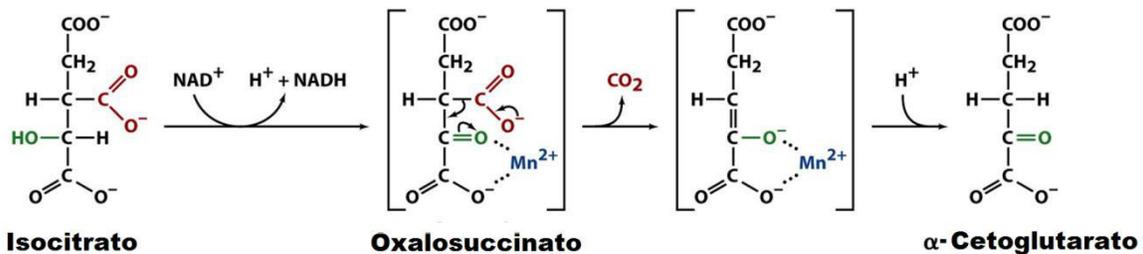


**Reacción 2. La isomerización del citrato a isocitrato**

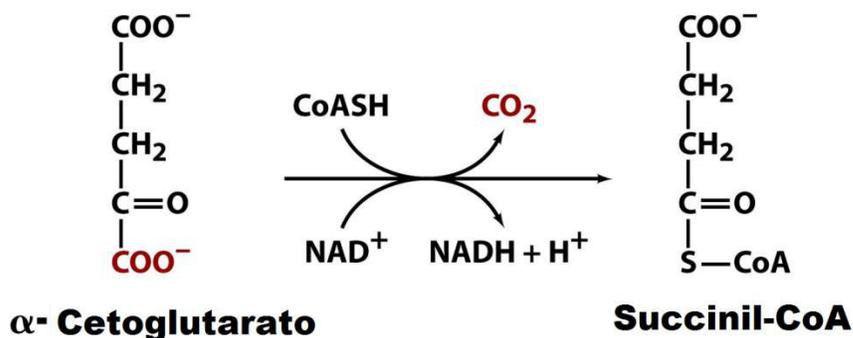
El citrato es convertido en isocitrato por medio de la enzima aconitasa (aconitato hidratasa). La reacción tiene lugar en dos pasos: deshidratación hasta *cis*-aconitato (el cual permanece unido a la enzima) y rehidratación hasta isocitrato.

**Reacción 3: oxidación y descarboxilación del isocitrato**

El isocitrato es oxidado por deshidrogenación, esta reacción es catalizada por la isocitrato deshidrogenasa. La enzima requiere  $\text{Mn}^{2+}$  que facilita la liberación de  $\text{CO}_2$ . La reacción se lleva a cabo en dos pasos: primero una deshidrogenación, en la que se forma oxalosuccinato que permanece unido a la enzima liberando  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , después, una descarboxilación e hidrogenación para formar el  $\alpha$ -cetoglutarato o 2-oxoglutarato (5 C), liberándose del ion  $\text{Mn}^{2+}$  de la enzima.

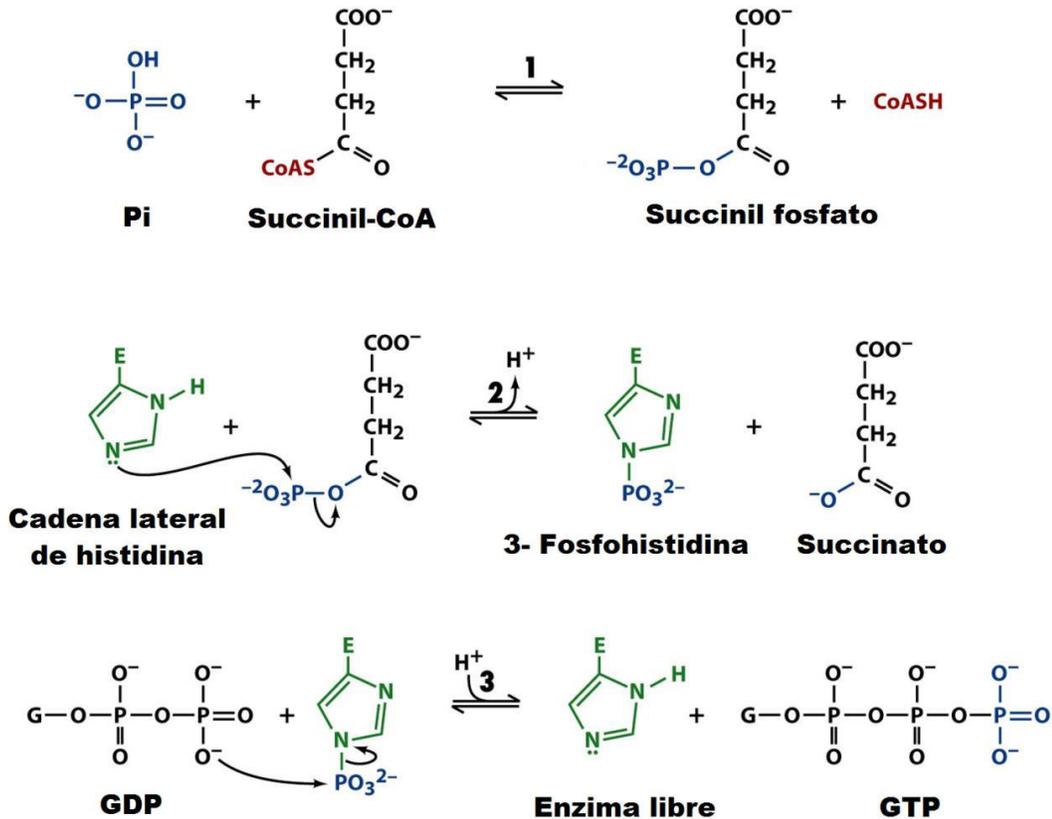
**Reacción 4. Oxidación de  $\alpha$ -Cetoglutarato a Succinil-CoA y  $\text{CO}_2$ .**

Esta reacción es catalizada por la enzima  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa que convierte el  $\alpha$ -cetoglutarato en succinil-CoA. La  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa es un complejo multienzimático, cuya acción es análoga a la piruvato deshidrogenasa y utiliza los mismos cofactores: tiamina pirofosfato (TPP), ácido lipóico,  $\text{NAD}^+$ , FAD y coenzima A. Esta enzima también es un complejo de 3 subunidades y el mecanismo de la reacción es muy semejante al de la descarboxilación oxidativa del piruvato.

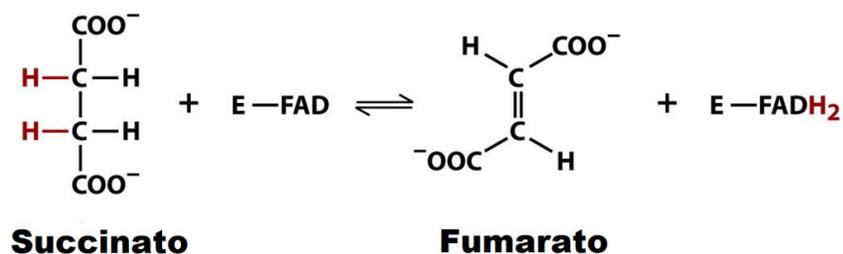


**Reacción 5. Oxidación de Succinil-CoA a Succinato**

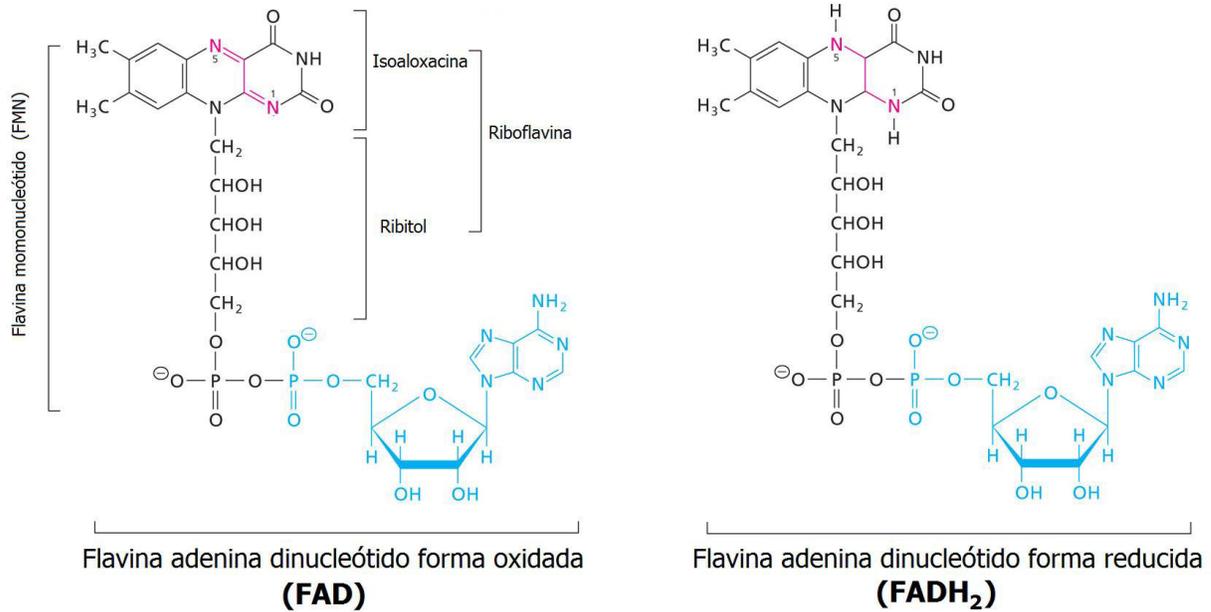
El Succinato y la coenzima A están unidos mediante un enlace tioéster de alta energía. Cuando este enlace se rompe la energía liberada se utiliza para generar un enlace fosfoanhidro entre un fosfato y un GDP para dar una molécula de GTP. En la reacción se libera la HS-CoA. La reacción ocurre en tres pasos:

**Reacción 6. Oxidación de Succinato a Fumarato**

Por acción de la succinato deshidrogenasa, el succinato es deshidrogenado y convertido en Fumarato. Esta enzima utiliza FAD como coenzima, el cual en estado reducido ( $FADH_2$ ) constituye una fuente directa de electrones para la cadena respiratoria, introduciéndolos a la coenzima Q. Esta es la única enzima del ciclo de Krebs integrada a la membrana mitocondrial interna, por lo que está directamente ligada a la cadena respiratoria en el caso de los eucariotas. Aquí queda integrada la unión anatómica y fisiológica existente entre el ciclo de Krebs el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Sin embargo en procariontes la enzima se encuentra en la membrana citoplasmática, esto tiene efectos en la producción total de ATP, como se explicará posteriormente.

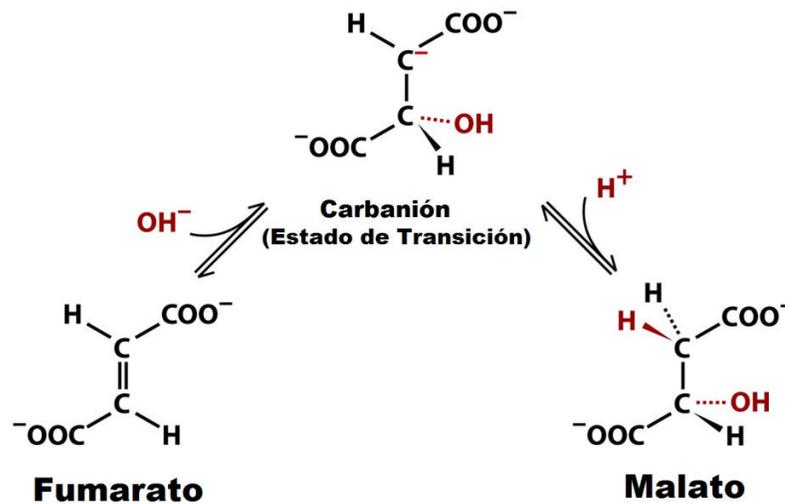


Las estructuras oxidada y reducida del cofactor Flavina adenina dinucleótido (FAD y FADH<sub>2</sub>) se presentan a continuación. Obsérvese que el centro catalítico está en los electrones de los dobles enlaces formados por los átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 5 del triple anillo de Isoaloxacina.

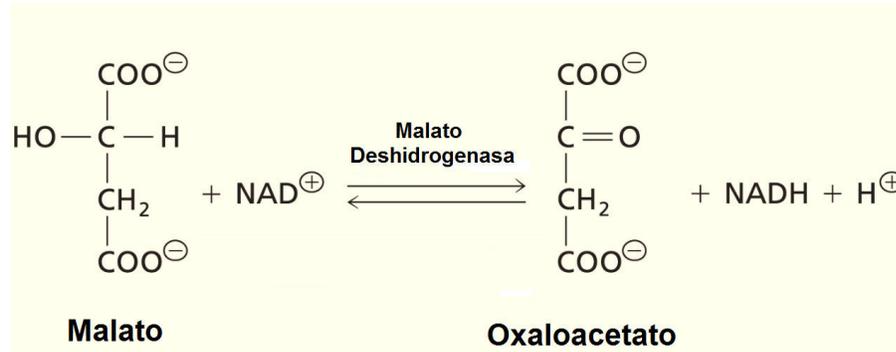


**Reacción 7. Hidratación de Fumarato a Malato**

La enzima fumarasa cataliza la adición de agua, es decir la hidratación del fumarato. El producto de la reacción es el malato.



**Reacción 8. Oxidación (deshidrogenación) del malato para formar oxalacetato**



La estequiometría del ciclo de Krebs es:



Cada mol de cofactor reducido de NADH tiene energía potencial suficiente para sintetizar 2.5 moles de ATP en los procesos siguientes: el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Análogamente cada mol de FAD<sub>2</sub> puede generar 1.5 moles de ATP. Entonces cada molécula de piruvato que entra al ciclo del ácido cítrico tiene una capacidad potencial de generar 10 moléculas de ATP en total.

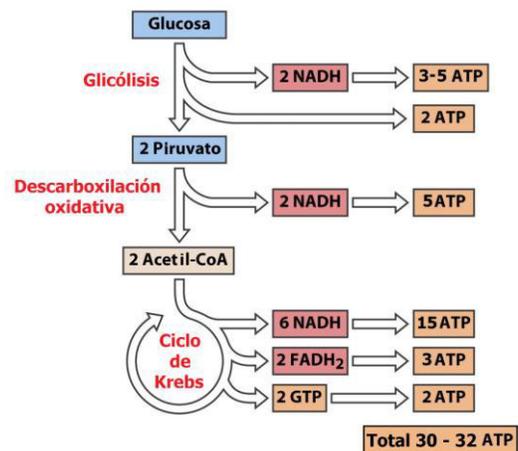
**Potencial energético del Ciclo de Krebs**

Enzima	Producto energético liberado	ATP o equivalentes de ATP
Isocitrato deshidrogenasa	NADH	2.5
Complejo α – cetoglutarato deshidrogenasa	NADH	2.5
Succinil-CoA sintetasa	GTP or ATP	1.0
Complejo succinato deshidrogenasa	QH <sub>2</sub>	1.5
Malato deshidrogenasa	NADH	2.5
<b>TOTAL</b>		<b>10.0</b>

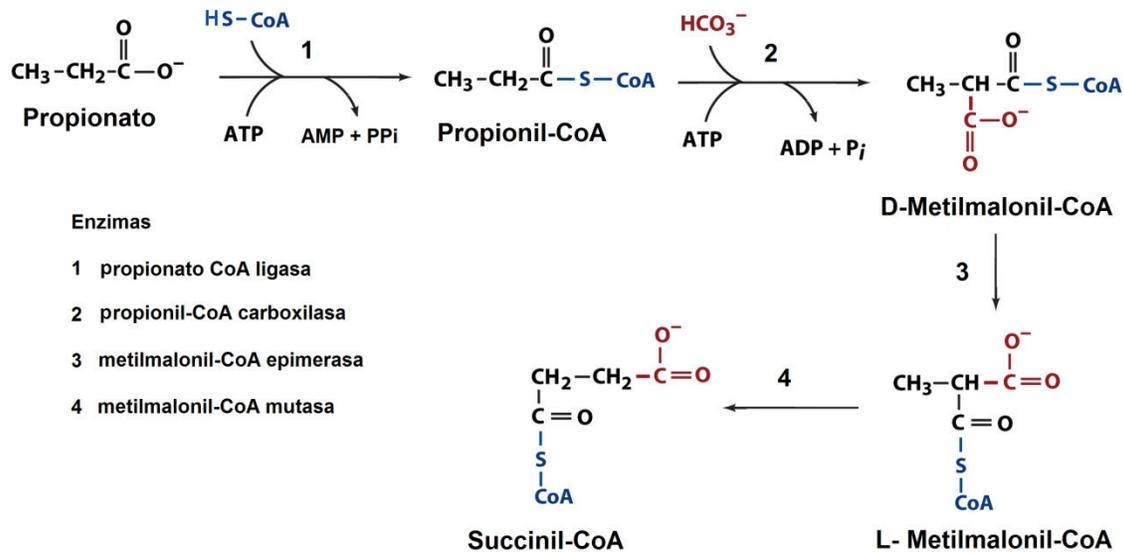
Si consideramos una molécula de glucosa entrando al catabolismo el rendimiento energético total será de 30 a 32 moléculas de ATP, como se ilustra en la figura de enseguida.

En los rumiantes, como ya se estableció con anterioridad, los microorganismos del rumen producen por fermentación ácidos grasos volátiles (AGV) a partir de los carbohidratos ingeridos en los alimentos.

El AGV producido mayoritariamente es el ácido propiónico. Esta molécula se convierte en succinil-CoA para ingresar al ciclo de Krebs.



Adicionalmente, mediante el proceso de gluconeogénesis en el hígado, partir del ácido propiónico se puede generar glucosa, la cual puede iniciar todo el proceso catabólico desde la glicolisis.



Resumiendo el Ciclo de Krebs

- Carbohidratos, lípidos y proteínas son oxidados a CO<sub>2</sub>
- Los intermediarios del ciclo no son consumidos por completo; por cada oxaloacetato consumido, uno es producido.
- Por cada Acetil-CoA oxidado, la energía ganada es de 3 NADH, un FADH<sub>2</sub> y un ATP.
- Además de Acetil-CoA, cualquier molécula con 4 o 5 carbonos e intermediario del ciclo puede ser oxidado.
- El ciclo puede actuar tanto en el catabolismo como en el anabolismo.

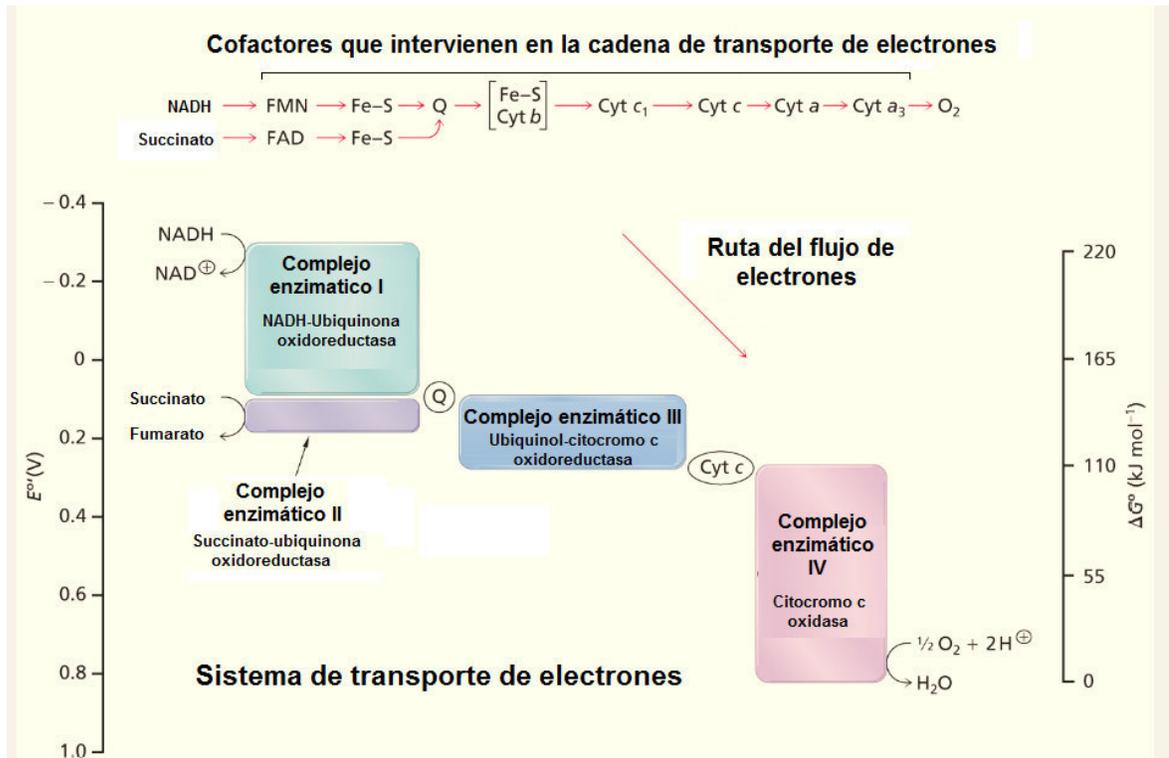
### Trasporte de electrones y fosforilación oxidativa

El ciclo de Krebs es la vía común para la oxidación aeróbica de los sustratos energéticos, condición que convierte a este proceso enzimático en la vía degradativa más importante para la posterior generación de ATP.

Las moléculas de NADH y de FADH<sub>2</sub> liberados en el ciclo de Krebs, además de las liberadas en la glicolisis y la descarboxilación del piruvato son reoxidadas por el sistema enzimático de transporte de electrones, el flujo de electrones establecido se dirige hacia el O<sub>2</sub> como aceptor final. Los productos de este proceso son moléculas de agua y una gran cantidad de energía eléctrica liberada en forma de protones (H<sup>+</sup>), energía que es utilizada para sintetizar ATP en el proceso final de la cadena respiratoria, conocido como fosforilación oxidativa.

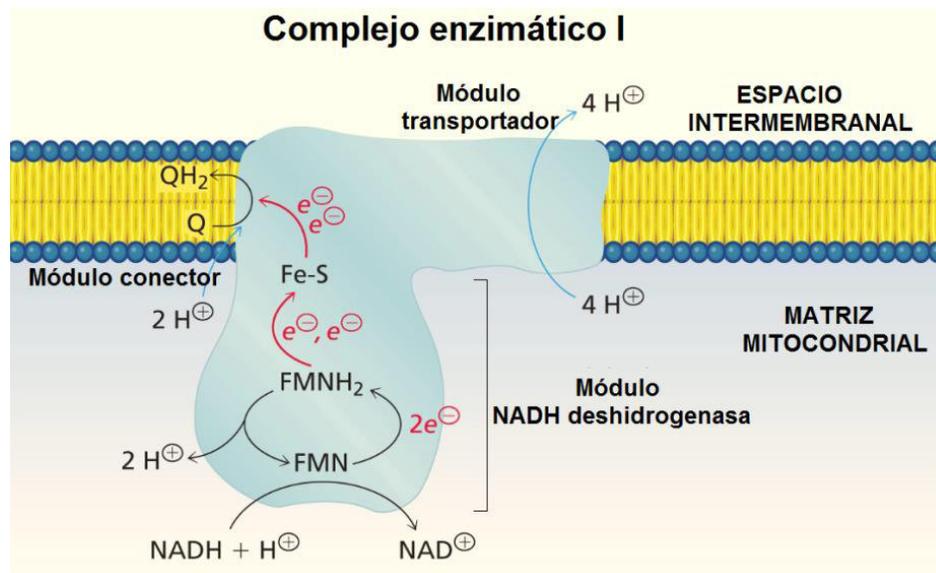
La cadena respiratoria está formada por una serie de transportadores localizados en las crestas de la membrana interna de las mitocondrias. En ellas se realizan los procesos de transporte electrónico y la fosforilación oxidativa. El transporte se inicia cuando una coenzima reducida (NADH + H<sup>+</sup> o FADH<sub>2</sub>) se oxida al ceder los dos hidrógenos a un transportador de la cadena. Estos transportadores se agrupan en 3 complejos. Cada uno de ellos tiene mayor afinidad que el anterior por lo que los electrones viajan en cascada a niveles cada vez menores hasta llegar

finalmente al oxígeno molecular para formar H<sub>2</sub>O. Entonces el transporte se realiza a través de una serie de reacciones de oxidación-reducción.

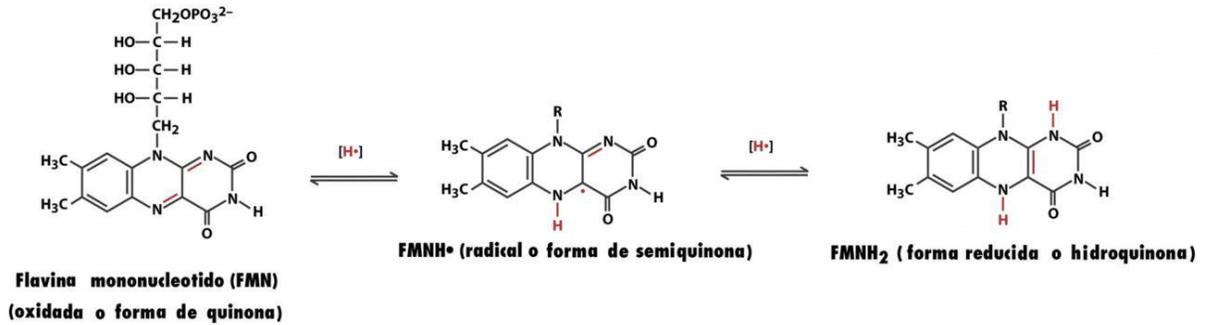


Los electrones y los átomos de hidrógeno son arrancados de las moléculas de NADH + H<sup>+</sup> por el complejo enzimático I (llamado NADH deshidrogenasa) y este se los pasa a la coenzima Q.

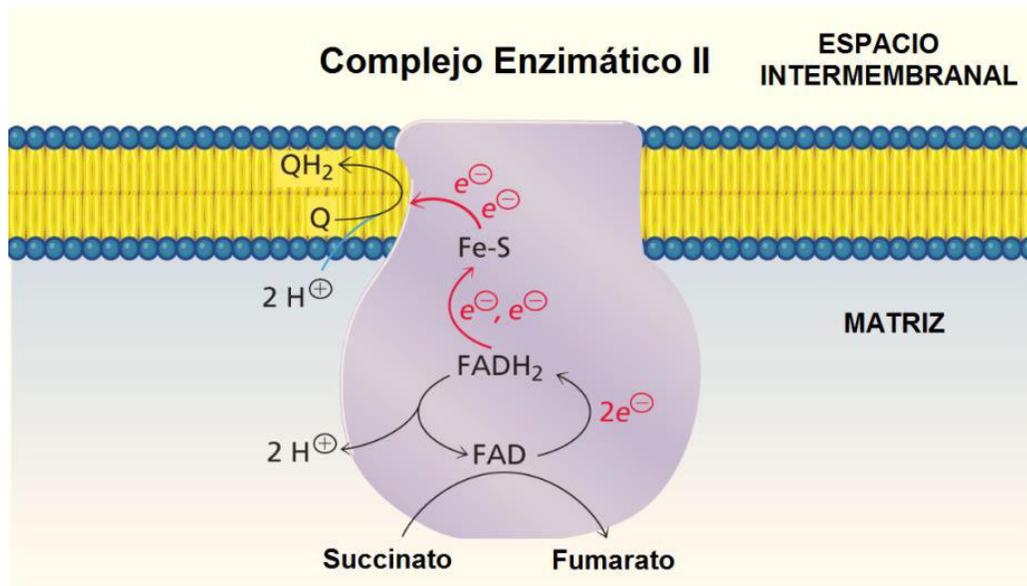
El complejo enzimático I tiene cofactores asociados que le permiten el desplazamiento interno de electrones (flavina mononucleotido y centros de hierro-azufre).



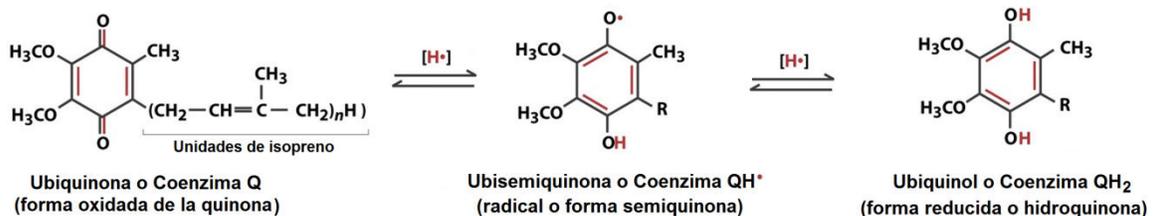
A continuación se indican las reacciones de oxido-reducción en la molécula de flavina mononucleotido dentro del complejo enzimático I.



El FADH<sub>2</sub> presente como cofactor en el complejo enzimático II (llamado succinato deshidrogenasa), el cual tomó los electrones e hidrógenos de la reacción 6 del ciclo de Krebs, durante la conversión de succinato a fumarato, los cede directamente a la coenzima Q. Contribuyendo a la acumulación de coenzima Q reducida (Ubiquinol).



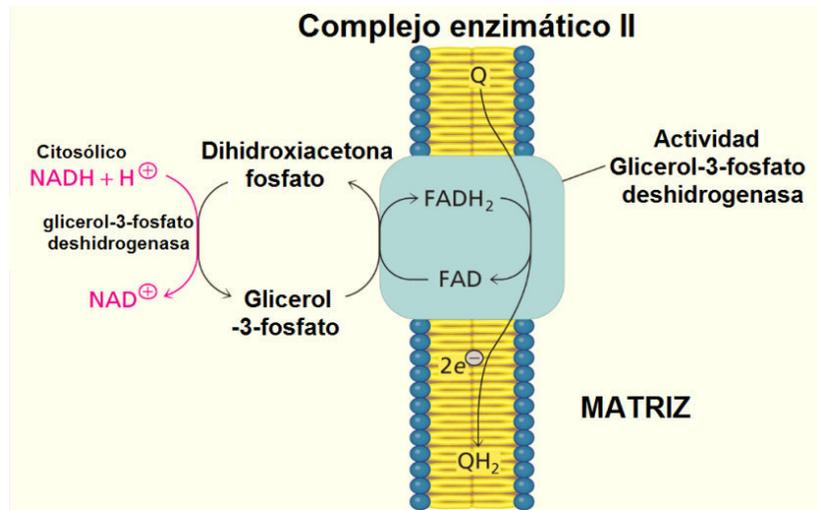
La coenzima Q es un derivado de quinona con una larga cadena isoprenoide. Es ubicua en la mayoría de los sistemas biológicos por ello se denomina también ubiquinona. La Coenzima Q puede aceptar átomos de hidrógeno y los electrones producidos por las enzimas de los complejos I y II. A continuación se presentan las estructuras de la Coenzima Q (oxidada y reducida), durante su reacción de oxido reducción.



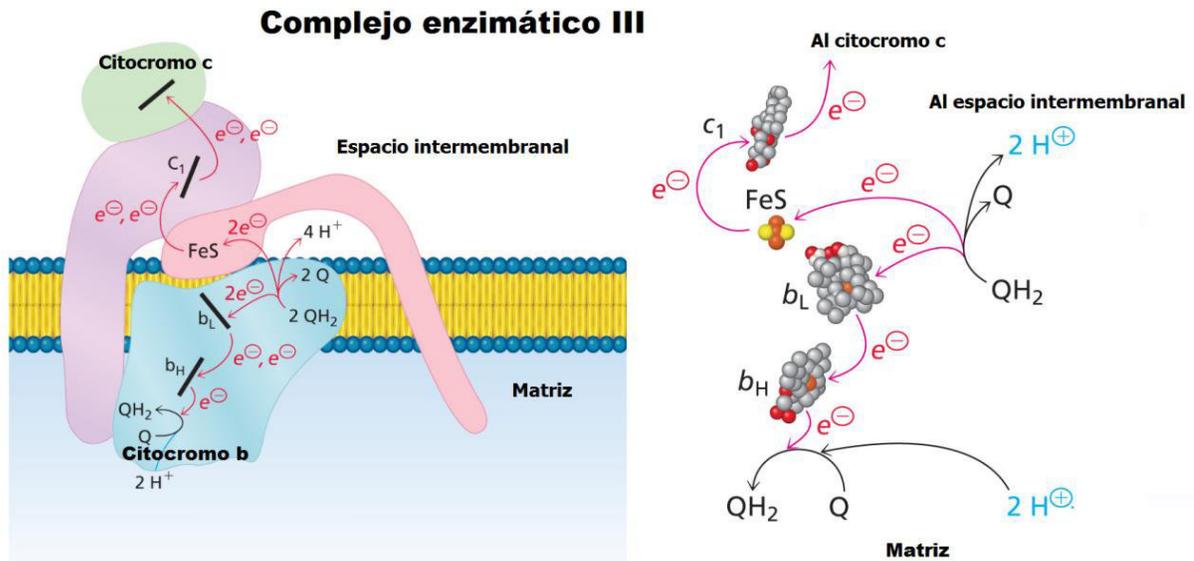
El complejo enzimático II presenta otro tipo de actividades, una de ellas es glicerol-3-fosfato

deshidrogenasa, que consiste en tomar el NADH que viene del citoplasma (de la glicólisis) en el espacio intermembranal, antes de que ingrese a la matriz de la mitocondria y al mandar los electrones, a través de FADH<sub>2</sub>, a la Ubiquinona, entonces la energía potencial liberada solo tendrá capacidad para sintetizar 3 moléculas de ATP

por cada 2 moléculas de NADH, en lugar de las 5 que producirían estas 2 moléculas de NADH si fueran tomadas por el complejo enzimático I (NADH-deshidrogenasa).

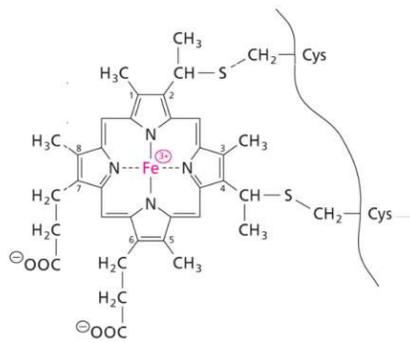


La cada molécula de ubiquinona reducida al reoxidarse, cede dos protones a la matriz (2 H<sup>+</sup>) a la matriz y dos electrones al complejo III (citocromo c-reductasa).

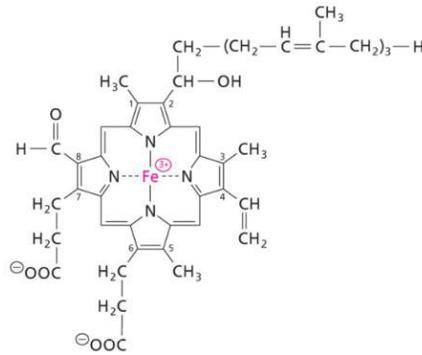


Por cada 2 moléculas de ubiquinona reducida que recibe el complejo enzimático II bombea 4 protones al espacio intermembranal y lleva los electrones hasta el citocromo c. El citocromo c consta de una pequeña simple proteína unida a una conformación de anillos llamado grupo heme, a través de moléculas de cisteína. El grupo heme contiene un centro de hierro que es la parte que realiza el transporte de electrones. El citocromo c acepta electrones del complejo III y los impulsa hasta el complejo IV. Hay otros tipos de citocromos pero estos están presentes como cofactores en los complejos enzimáticos III y IV. La figura siguiente presenta las estructuras de algunos de citocromos presentes en la cadena respiratoria.

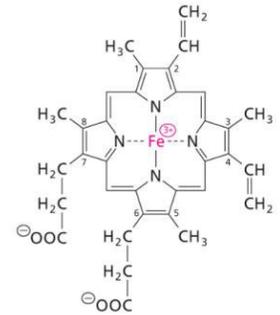
## Citocromos



**Estructura general de los citocromos c y c<sub>1</sub>**

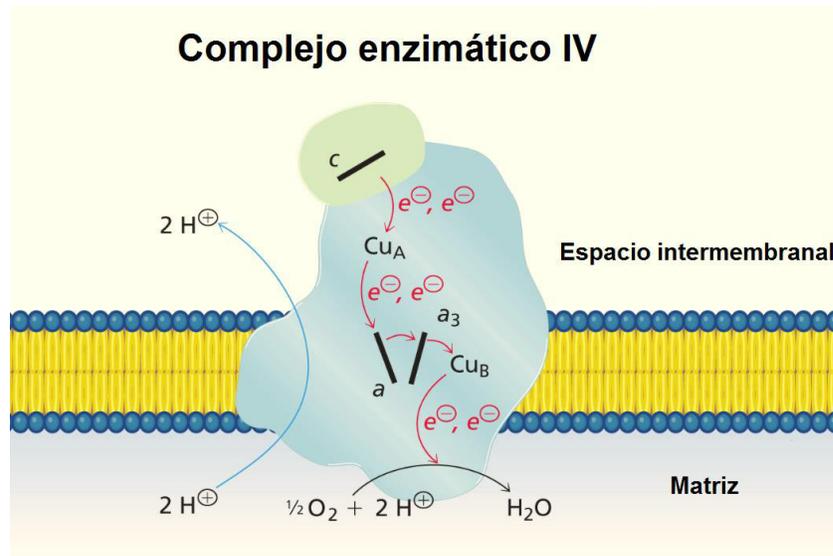


**Estructura general de los citocromos a y a<sub>1</sub>**



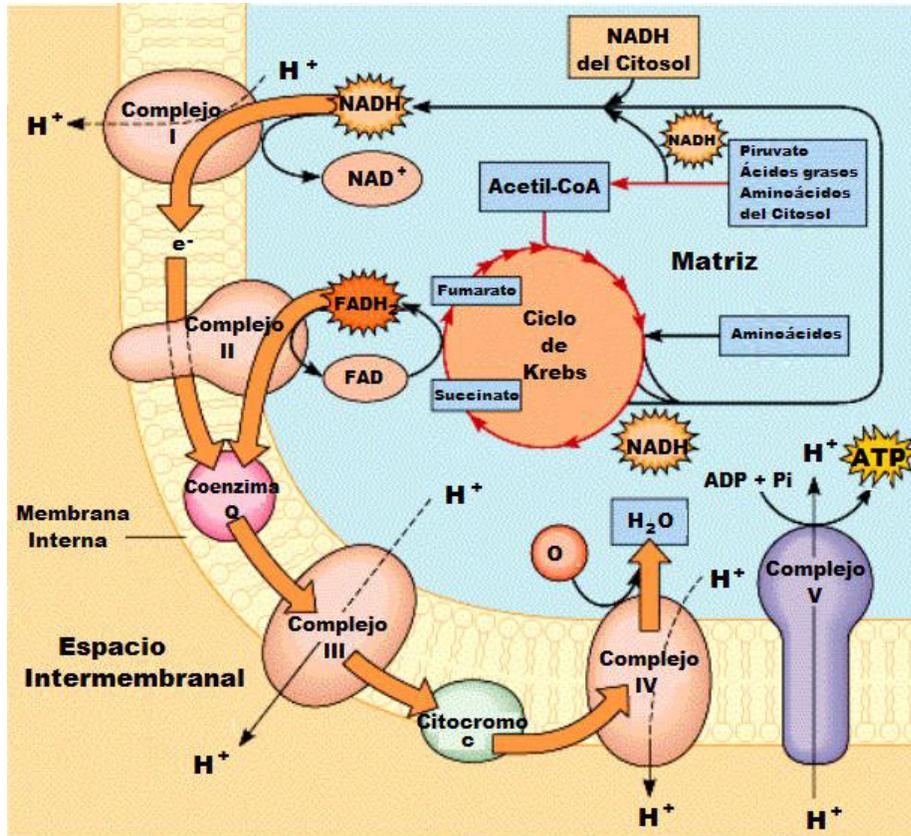
**Estructura general de los citocromos b**

El complejo enzimático IV conocido también como citocromo oxidasa, consta de 3 subunidades proteicas que contienen los citocromos a y a<sub>3</sub> que a su vez contienen los grupos heme con centros de hierro y cobre. Los electrones provenientes del citocromo c viajan a través de este complejo enzimático para finalmente llegar al oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) reduciéndolo a moléculas de agua. Como podrá observarse, el transporte de electrones es la única fase aeróbica del catabolismo.



También se puede observar en las figuras, que durante el transporte de electrones los complejos I, III y IV realizan una translocación de protones (H<sup>+</sup>) desde la matriz hacia el espacio intermembranal. Esto provoca la aparición de un gradiente electroquímico, debido a que el espacio intermembranal se vuelve más ácido que la matriz.

El retorno de protones a la matriz se realiza a través del complejo enzimático V, conocido como ATP-sintasa, el cual aprovecha la energía del gradiente para transformar ADP en ATP, y a este proceso se le llama fosforilación oxidativa. Todo el mecanismo del transporte de electrones y la fosforilación oxidativa se muestra en la siguiente figura:

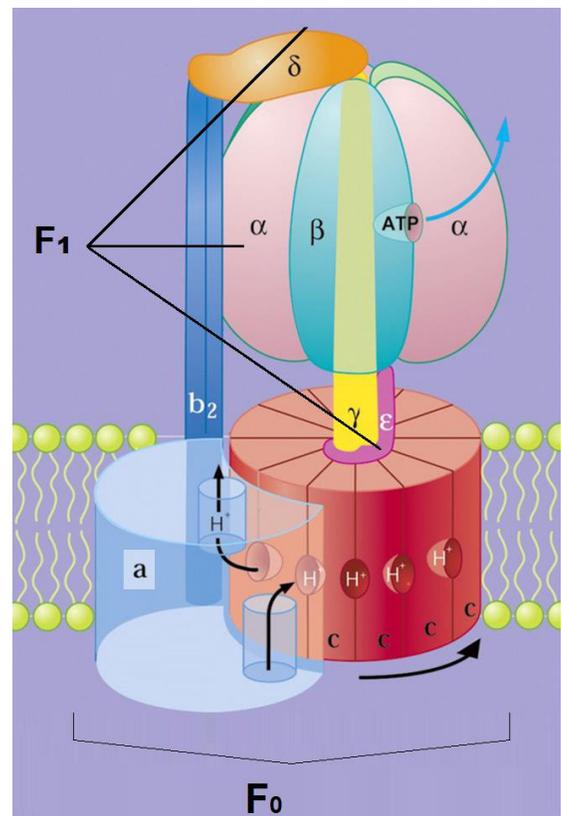


### Fosforilación oxidativa

El complejo ATP sintasa es una enzima situada en la cara interna de la membrana interna de las mitocondrias y en la membrana de los tilacoides de los cloroplastos, es la encargada de sintetizar ATP a partir de ADP y un grupo fosfato, utilizando la energía proporcionada por un flujo de protones ( $H^+$ ). La síntesis de ATP por acción de esta enzima se denomina fosforilación oxidativa (mitocondrias) y fotofosforilación (cloroplastos).

La fosforilación oxidativa es el proceso mediante el cual la energía liberada por la oxidación biológica de los transportadores reducidos ( $NADH$  y  $FADH_2$ ), en el transporte de electrones, es utilizada y convertida en energía química en forma de ATP. Según la teoría quimiosmótica de Mitchell la energía liberada al bombear los protones desde el espacio intermembranal hacia la matriz, es la fuerza motriz que se utiliza para formar el ATP. Las figuras siguientes representan la estructura y funcionamiento de la ATP sintasa.

La ATP sintasa se puede imaginar como un motor molecular que produce una gran cantidad de ATP cuando los protones fluyen a través de ella.



La tasa de síntesis es grande, el organismo humano en fase de reposo puede formar unas  $10^{21}$  moléculas de ATP por segundo.

Mediante experimentos *in vitro* se ha demostrado que la ATP sintasa actúa de forma independiente respecto a la cadena de transporte de electrones, la adición de un ácido débil (por ejemplo ácido acético) a una suspensión de mitocondrias aisladas es suficiente para inducir la biosíntesis de ATP *in vitro*.

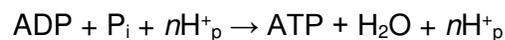
Esta enzima está formada por dos complejos principales. Uno anclado a la membrana mitocondrial interna llamado  $F_0$ , (o anclado a la membrana interna del tilacoide. llamado  $CF_0$ . El otro sobresale por la cara interna de la estructura es llamado  $F_1$  ( $CF_1$  en caso de los tilacoides).

El componente  $F_0$  es el motor impulsado por protones. Está formada por las subunidades  $a$ ,  $b_2$  y  $c$ . Las subunidades  $c$  forman el "anillo  $c$ ", que rota en sentido de las manecillas del reloj en respuesta al flujo de protones por el complejo. Las dos proteínas  $b$  inmovilizan el segundo complejo  $F_1$ , que está orientado hacia la matriz mitocondrial. Las proteínas  $b$  están asociadas a  $F_1$  a  $F_0$ , mediante interacciones electrostáticas.

$F_1$  está formada por las subunidades  $\alpha_3$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . La parte principal del complejo  $F_1$  está formado por tres subunidades de  $\alpha$  y tres de  $\beta$ , formando un hexámero. La actividad catalítica de este hexámero se da a través de las subunidades  $\beta$ .

Las subunidades  $\gamma$  y  $\epsilon$  están unidas al anillo  $c$ , y giran con él. Cada rotación de  $640^\circ$  de la subunidad  $\gamma$  induce la aparición de cambios de conformación en los centros catalíticos de las unidades  $\beta$ , de los dímeros  $\alpha$ - $\beta$ , provocando la alteración de los centros de fijación de los nucleótidos situado en  $\beta$ . El hexámero  $\alpha_3$  y  $\beta_3$  finalmente libera el ATP.

La síntesis de ATP se escribe algunas veces como:



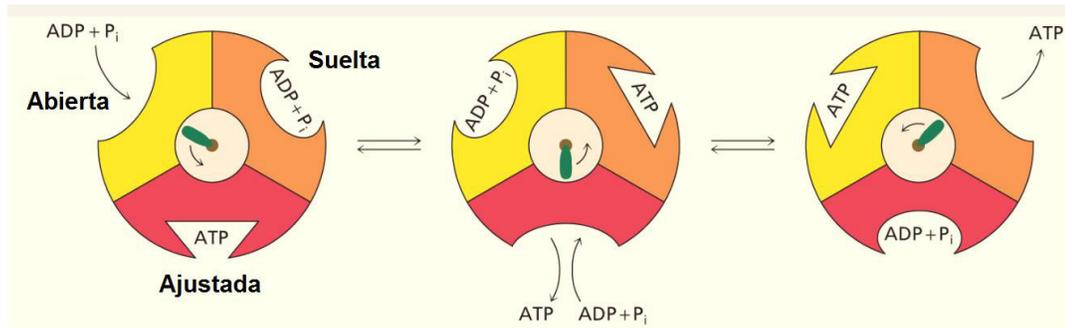
El complejo  $F_1$  cataliza la síntesis endergónica, de ATP a partir de  $P_i$  y ADP. Mecánicamente se impulsa la reacción catalítica con la fuerza del gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial causando el movimiento de giro del anillo  $c$ , y está unida al anillo  $c$ , provocándole movimientos de rotación. Cada rotación de  $120^\circ$  de la subunidad  $\gamma$  induce la aparición de cambios de conformación en los centros catalíticos de las unidades  $\beta$  de los dímeros  $\alpha$ - $\beta$ , de forma que los centros de fijación de nucleótidos van alternando entre tres formas: abierta, libre y ajustada.

Las tres subunidades  $\beta$  interaccionan de tal modo que, cuando una adopta la conformación abierta, otra ha de adoptar la conformación libre y la otra una conformación ajustada.

La síntesis de ATP se inicia en el estado libre con la toma de ADP y  $P_i$ . El siguiente estado es la conformación ajustada que sigue la condensación del ADP y  $P_i$  a ATP con la formación de un enlace fosfodiéster. Finalmente, el estado abierto deja libre el producto ATP, y vuelve nuevamente al estado L iniciando nuevamente la siguiente ronda de síntesis.

Por lo tanto, una rotación completa de la subunidad  $\gamma$  provoca que cada subunidad  $\beta$  se cicle a través de sus tres conformaciones posibles y en cada rotación se sintetizan y se liberan de la superficie del enzima tres moléculas de ATP. Este proceso direccional y cíclico conducido por

protones, donde se está pasando entre los tres estados conformacionales, permite una producción continua de ATP.



### Ciclo de Cori

Bajo condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia) o de ausencia total de oxígeno (anoxia), se inhibe parcial o totalmente el proceso de respiración celular en los tejidos de los organismos superiores, a pesar de contar con células aerobias.

En el caso de los vegetales esta condiciones se presentan por ejemplo en suelos inundados, en los que la concentración de oxígeno es muy baja, dificultando su difusión a las raíces, que entonces operan desviando NADH hacia la formación de ácido láctico o alcohol etílico.

En el caso de los tejidos animales la hipoxia ocurre cuando se dan contracciones vigorosas por algún esfuerzo físico intenso, con la respectiva acumulación de ácido láctico en el tejido muscular. El torrente sanguíneo recoge el ácido láctico y lo lleva hasta el hígado donde, mediante el proceso de gluconeogénesis, se convierte de nuevo en glucosa. La glucosa regresa del hígado pasa de nuevo al tejido muscular a través de la sangre, estableciendo una especie de ciclo, que se conoce con el nombre del ciclo de Cori. Las reacciones del ciclo de Cori se ilustran en la figura siguiente.

