



Jazmín Mazariegos Aguilar

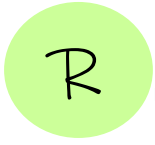
Bióloga: María de los Ángeles Venegas castro

Bioquímica

Rutas metabólicas

Nutrición-A

3er cuatrimestre- 4to parcial

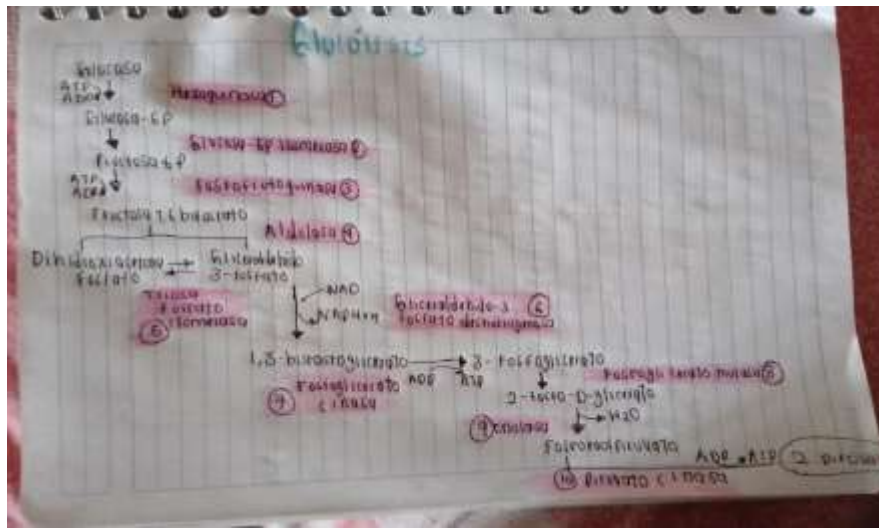


Rutas metabólicas

Las rutas metabólicas es una secuencia de reacciones químicas que tienen un orden específico y cada reacción es catalizada por una enzima. Entre las rutas metabólicas se encuentran las de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

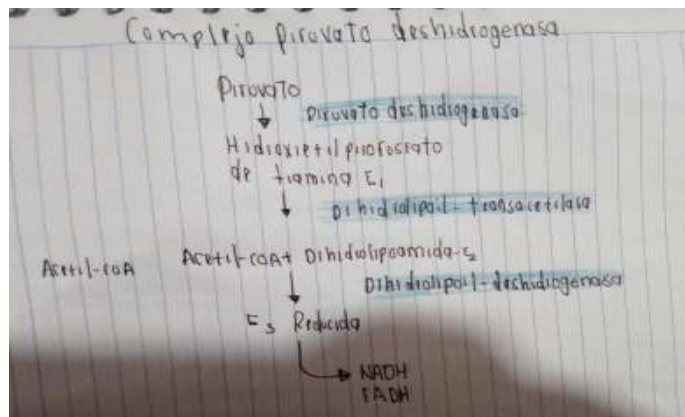
En las rutas metabólicas de los carbohidratos se encuentran los siguientes:

1. Glucolisis: La glucolisis es el primer paso en donde se degrada la glucosa para extraer energía para el metabolismo celular, consta de una serie de 10 a 11 reacciones donde inicia con la glucosa y termina en piruvato en condiciones aeróbicas, en condiciones anaeróbicas en lactato, Si el Piruvato se oxida, entra a la mitocondria y luego al Ciclo de Krebs, se conoce que la glucolisis tiene 3 etapas, la primera es la fase preparatoria en esta fase consiste en que se produce un consumo de energía formada por las primeras reacciones, la segunda fase es la fase de degradación esta está formada por las ultimas 5 reacciones en la que se produce la obtención de energía, y existe una tercera fase que se da en la reacción 11. A lo largo de la primera fase se producen las siguientes reacciones: 1) La glucosa es fosforilada en el OH de su carbono 6 pasando a glucosa-6-fosfato (G6P). 2) La glucosa-6-fosfato se isomeriza a fructosa-6-fosfato (F6P). 3) La fructosa-6-fosfato se fosforila a nivel del carbono 1 pasando a fructosa, 1,6-bisfosfato 4) La fructosa 1,6-bisfosfato se rompe (lisis) dando dos moléculas de tres átomos de carbono la dihidroxiacetona-fosfato (DHAP) y el gliceraldehído-3-fosfato (G3P). 5) La dihidroxiacetona-fosfato se isomeriza a gliceraldehído-3-fosfato. A lo largo de esta etapa se produce un consumo de ATP, ya que es el dador de los fosfatos en ambas fosforilaciones, elevando la energía libre de cada uno de los metabolitos intermediarios. A través de esta segunda etapa: 6) El gliceraldehído-3-fosfato es oxidado y fosforilado por fosfato inorgánico del medio, y no por ATP, pasando a 1,3-bisfosfoglicerato. La energía libre de la óxido-reducción se conserva en forma de energía de enlace del fosfato. 7) El 1,3 bisfosfoglicerato realiza una transferencia del grupo fosfato al ADP para formar ATP, ésta es la primera reacción de obtención de energía, mediante fosforilación a nivel de sustrato, pasando el 1,3 bisfosfoglicerato a 3-fosfoglicerato. 8) El 3-fosfoglicerato transfiere internamente en la molécula el fosfato al carbono 2, formándose 2-fosfoglicerato. 9) El 2-fosfoglicerato se deshidrata formando un doble enlace (enol) y convirtiéndose en fosfoenolpiruvato. 10) El fosfoenolpiruvato transfiere el grupo fosfato al ADP, obteniéndose ATP como en la reacción 7 por una fosforilación a nivel de sustrato y liberándose el producto final de la vía, el piruvato. De forma resumida la glucólisis es una ruta metabólica en la que se produce: 1) Rotura y oxidación de la molécula de glucosa (6 Carbonos) a dos moléculas de piruvato (3 Carbonos). 2) Formación neta de ATP. 3) Transferencia de átomos de hidrógeno cedidos en la oxidación de la glucosa al NAD^+ formando $\text{NADH} + \text{H}^+$. Una característica importante de la vía glucolítica es que todos los metabolitos intermediarios son moléculas fosforiladas.



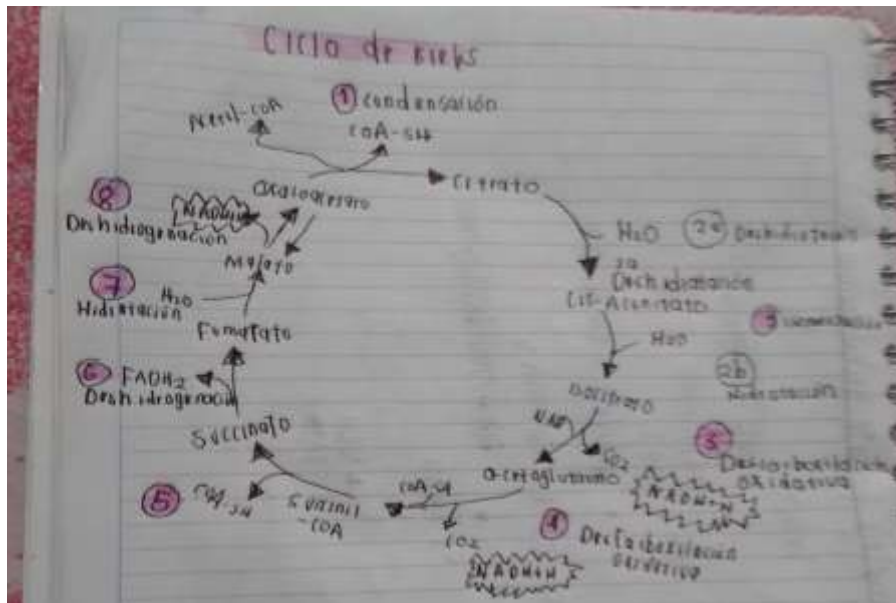
2. **Complejo piruvato deshidrogenasa:** el complejo de piruvato deshidrogenasa cataliza la descarboxilación oxidativa irreversible del piruvato para formar acetil coA, se encuentra en todas las células excepto eritrocitos.

Descripción de la vía: 3 enzimas: E1 (piruvato descarboxilasa), E2(dihidrolipoil transacetilasa) y E3(dihidrolipoil deshidrogenasa). 5 coenzimas: pirofosfato de tiamina (PPT), lipoamid, CoA, FAD y NAD+. 5 reacciones químicas. La acetil CoA proviene de la degradación de glucosa, triacilgliceroles y aminoácidos y sirve de esqueleto carbonado para la cetogénesis, síntesis de ácidos grasos, síntesis de esteroides y degradación en el ciclo de Krebs. Se produce 1 mol de NADH por mol de piruvato oxidado a acetil CoA .

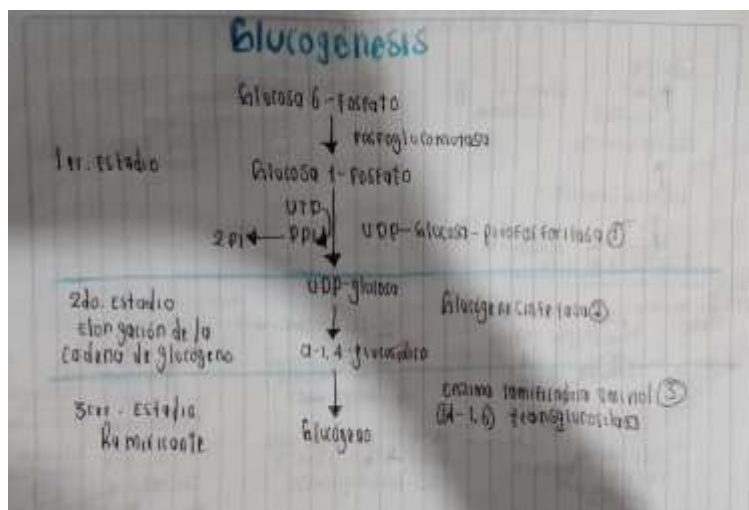


3. **Ciclo de Krebs:** El ciclo de Krebs (también llamado ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbóxicos) es una ruta metabólica, es decir, una sucesión de reacciones químicas, que forman parte de la respiración celular en todas las células aerobias, es decir que utilizan oxígeno. En organismos aeróbicos, el ciclo de Krebs es parte de la vía catabólica que realiza la oxidación de hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos hasta producir CO₂, liberando energía en forma utilizable (poder reductor y GTP). El metabolismo oxidativo de glúcidos, grasas y proteínas frecuentemente se divide en tres etapas, de las cuales el ciclo de Krebs supone la segunda. En la primera etapa los carbonos de estas macromoléculas dan lugar a moléculas de acetil-CoA de dos carbonos, e incluye las vías catabólicas de aminoácidos (p. ej. desaminación oxidativa), la beta oxidación de ácidos grasos y la glucólisis. La tercera etapa es la fosforilación oxidativa, en la cual el poder reductor (NADH y FADH₂) generado se emplea para la síntesis de ATP

según la teoría del acoplamiento quimiosmótico. El ciclo de Krebs también proporciona precursores para muchas biomoléculas, como ciertos aminoácidos. Por ello se considera una vía anfibólica, es decir, catabólica y anabólica al mismo tiempo.



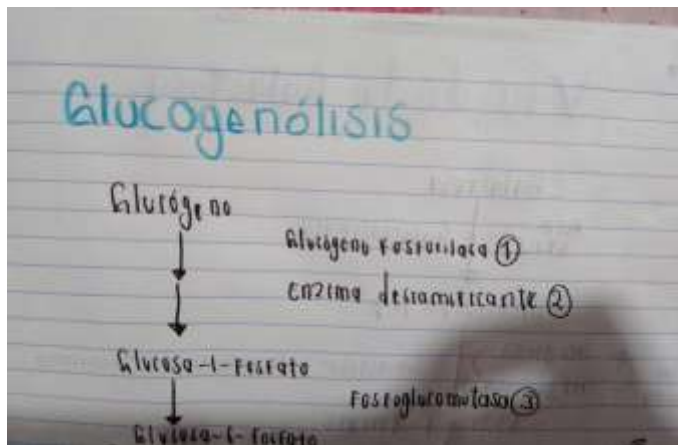
4. Glucogénesis: es la ruta metabólica que permite la síntesis de glucosa a partir de sustratos no glúcidos, principalmente en el hígado. La vía como tal, apareció temprano en la filogenia de los seres vivos, pero actualmente se le relaciona primariamente con la respuesta al ayuno (se activa) y a la alimentación (se inhibe) en organismos vertebrados. Las enzimas clave del proceso, fosfoenolpiruvato carboxicinas y glucosa 6-fosfatasa se encuentran sujetas a una compleja regulación endocrina y transcripcional. Otro tipo de regulación ejercida sobre la GNG es a través del reloj circadiano molecular, que le confiere ritmicidad con un periodo cercano a las 24 h. La GNG en el hígado se lleva a cabo principalmente en los hepatocitos periportales. Varias patologías, entre ellas la diabetes, existe desregulación en la GNG. La GNG consta de una serie de reacciones enzimáticas de aparición temprana en el surgimiento y consolidación de los seres vivos en nuestro planeta. Culmina con la síntesis neta de glucosa partiendo de sustratos diversos como aminoácidos, lactato y glicerol. En los vertebrados, se le asocia como parte de la respuesta al ayuno y es clave para el mantenimiento de la glucemia, aunque la glucosa generada también puede terminar incorporada al glucógeno hepático en ciertas condiciones postabsortivas. El hígado es el principal órgano, aunque no el único, en donde se lleva a cabo la GNG. La vía se ha detectado, aunque en mucha menor escala, en tejido renal y epitelio intestinal. La GNG se relaciona y coordina con otras rutas metabólicas como la glucólisis, el ciclo de Krebs y el ciclo de la urea.



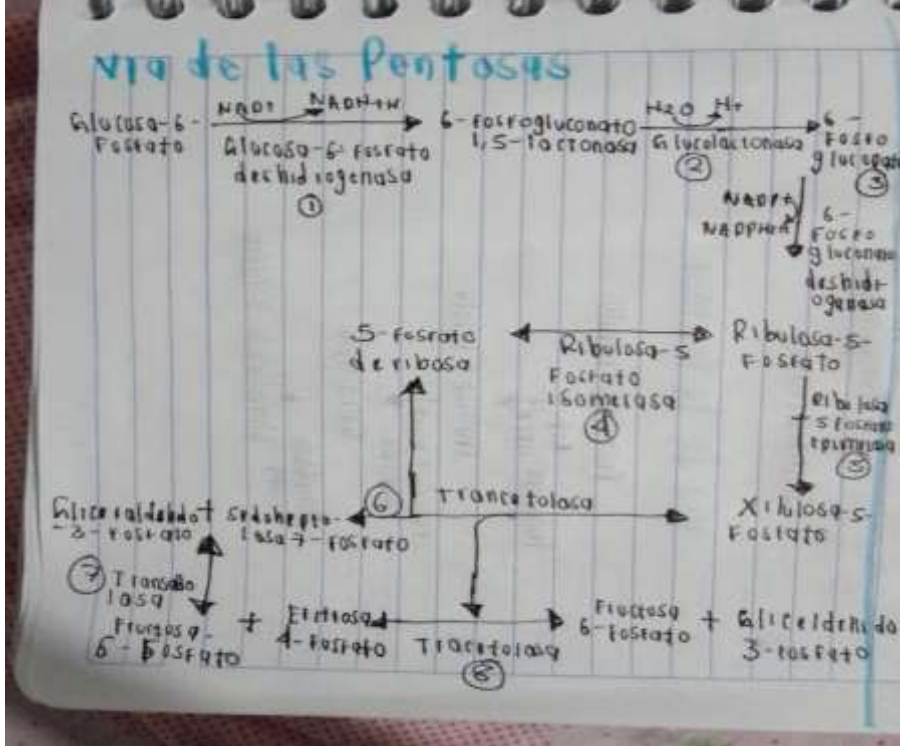
5. Glucogenólisis: Es la degradación de glucógeno a glucosa libre o glucosa 6 fosfato, su localización celular es en el hígado y musculo esquelético principalmente

Las etapas de glucogenólisis son las siguientes:

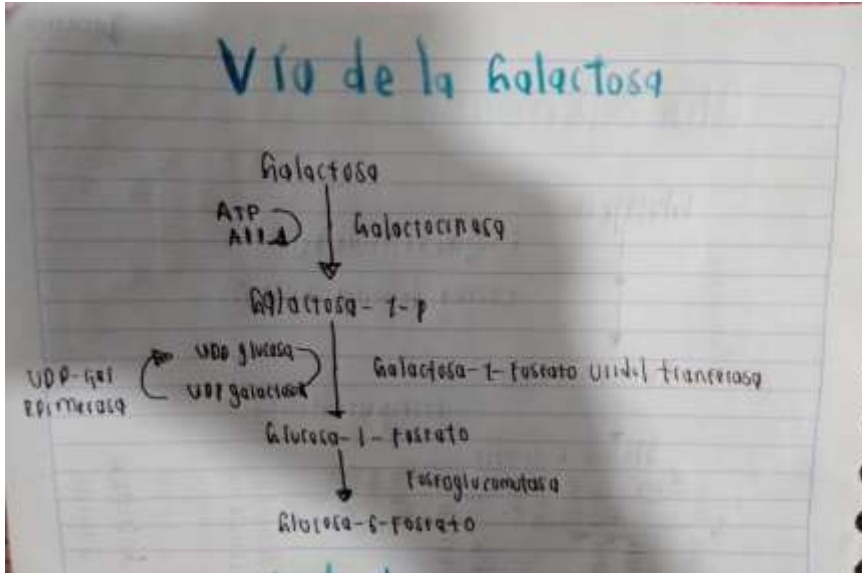
1. Fosforólisis de glucógeno. La acción de fosforilasa cataliza la ruptura de uniones glucosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$ por inserción de fosfato en el carbono 1. El ortofosfato utilizado en esta reacción proviene del medio (Fósforo inorgánico); no es necesario gasto de ATP. La fosforilasa actúa a partir del extremo no reductor de las ramificaciones y libera glucosa-1-fosfato. La acción enzimática se detiene a cuatro restos antes de la próxima unión $\alpha(1\rightarrow6)$, pues el enlace glucosídico $\alpha(1,6)$ detiene su acción.³ Aquí interviene otra enzima, oligo- $\alpha(1,4)\rightarrow\alpha(1,4)$ -glucantransferasa.
2. Hidrólisis de uniones glucosídicas $\alpha(1\rightarrow6)$. La ruptura de este enlace se realiza por hidrólisis, catalizada por $\alpha(1,6)$ -glucosidasa o enzima desramificante, que deja glucosa en libertad por cada nueve glucosas-1-P.
3. Formación de glucosa-6-P. La glucosa-1-P es convertida en glucosa-6-P por la fosfoglucomutasa. Es la misma reacción de la glucogenogénesis, en sentido inverso.
4. Formación de glucosa libre. La última etapa es la hidrólisis de glucosa-6-fosfato a glucosa y fosfato inorgánico, catalizada por glucosa-6-fosfatasa⁴ Para llevar a cabo la glucogenólisis son necesarias tres enzimas citosólicas



6. vías de las pentosas: La ruta de las pentosas fosfato es una vía alternativa que puede seguir la molécula de glucosa, en la cual se oxida y la energía no se obtiene en forma de ATP. La ruta de las pentosas fosfato es una vía alternativa que puede seguir la molécula de glucosa, en la cual se oxida y la energía no se obtiene en forma de ATP. Consiste en la transformación de glucosa a ribosa, es la principal fuente de NADPH para la biosíntesis reductiva, generación de glutatión reducido (antioxidante) y bactericida (produce H₂O₂ en leucocitos) la vía también interconvierte azúcares de 3, 4, 5, 6 y 7 carbonos conforme se requiere por otros procesos metabólicos o para metabolizar los excesos, se obtiene poder reductor en forma de NADPH y, por otra parte, se producen azúcares muy importantes para la síntesis de ácidos nucleicos.

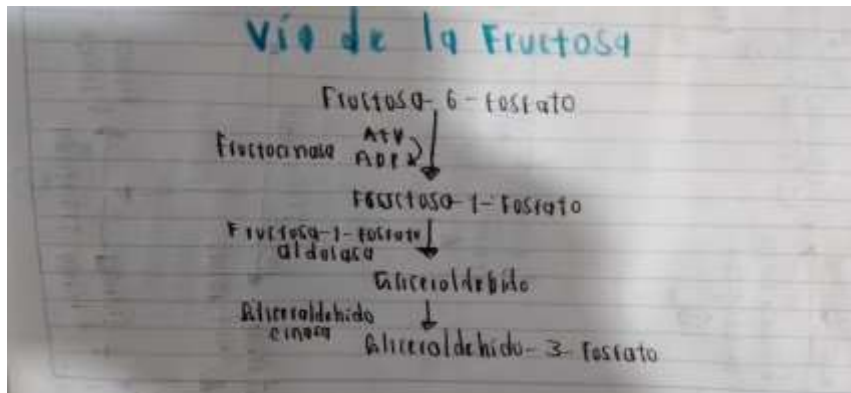


7. vía de la galactosa: La metabolización de la galactosa a glucosa se realiza a través de la vía Leloir, la cual implica una serie de reacciones enzimáticas realizadas por diferentes enzimas. Esta ruta se inicia con la conversión de la galactosa a galactosa-1-fosfato por medio de la enzima galactocinasa, dependiendo de ATP. Como segundo paso, la galactosa-1-fosfato es transformada en glucosa-1-fosfato, pero esto no ocurre si no se activa a la galactosa-1-fosfato metabólicamente, por lo que necesita de UDP-glucosa , produciendo así glucosa 1 fosfato y UDP-galactosa , reacción catalizada por la enzima uridiltransferasa.

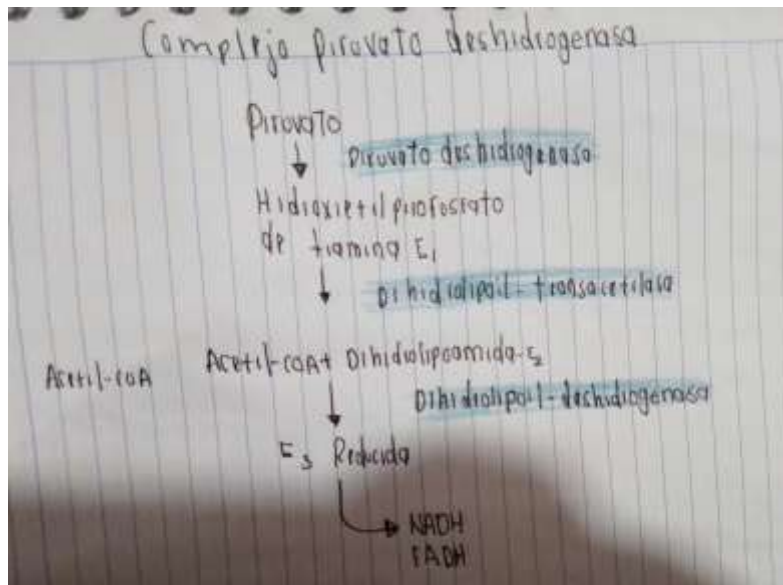


8. vía de la fructosa Vía metabólica de la fructosa. Metabolismo de la fructosa cargada por su transportador GLUT2 del intestino hasta el hígado, donde se metaboliza y participa en el ciclo de Krebs, en condiciones de ingesta normal, o puede ser utilizada en la vía de la lipogénesis de novo, cuando es ingerida en exceso. En hígado: la fructocinasa convierte la fructosa en fructosa-1-p que se escinde por la aldolasa B a gliceraldehido + dihidroxiacetona fosfato (DHAP), luego el gliceraldehido se fosforila mediante la glicerocinasa (triacinasa) a gliceraldehido 3-p

entrando a la glucólisis. En el músculo: la hexocinasa convierte a la fructosa en fructosa-6-p (vía poco utilizada por la baja afinidad de Hk por la fructosa. La fructosa también se puede convertir en sorbitol o viceversa mediante sorbitol deshidrogenasa.



9. Complejo piruvato deshidrogenasa :. El complejo multienzimático Piruvato Deshidrogenasa (PDH) es un complejo mitocondrial formado por tres enzimas (E1, E2, y E3) en una relación estequiométrica E1 : E2 : E3 de 30: 60 : 6. En los tres tipos, su función es realizar la descarboxilación oxidativa del piruvato a acetato desprendiéndose dióxido de carbono. Se necesitan 5 cofactores: TPP, A. lipoico, Coenzima A, FAD y NAD.



Lípidos

Los lípidos son compuestos orgánicos insolubles en agua que tienen diversas funciones biológicas en el cuerpo, entre sus rutas metabólicas se encuentran:

1.Lipólisis : Se produce en el citoplasma, es un proceso catabólico mediante el cual los lípidos presentes en nuestro organismo, y que se encuentran en el tejido adiposo, son transformados

para producir ácidos grasos y glicerol para tratar de cubrir la energía necesaria por nuestro cuerpo, sobre todo cuando estamos practicando algún deporte.

¿Qué tipo de proceso es la lipólisis? La lipólisis es un proceso metabólico llevado a cabo por los adipocitos durante los periodos de carencia de nutrientes y/o estrés, en el cual los 3 ácidos grasos esterificados al esqueleto de glicerol son hidrolizados del triacilglicerol y liberados de la célula.

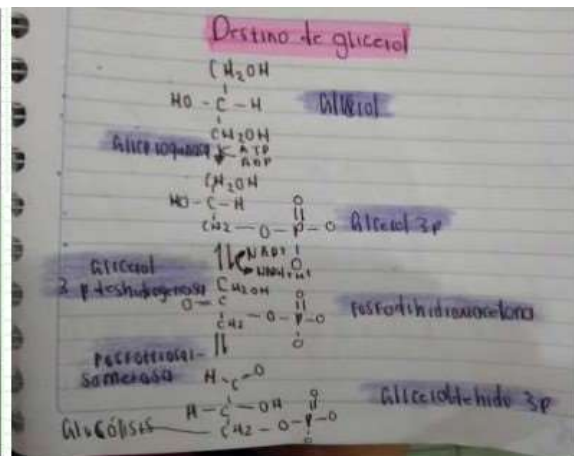
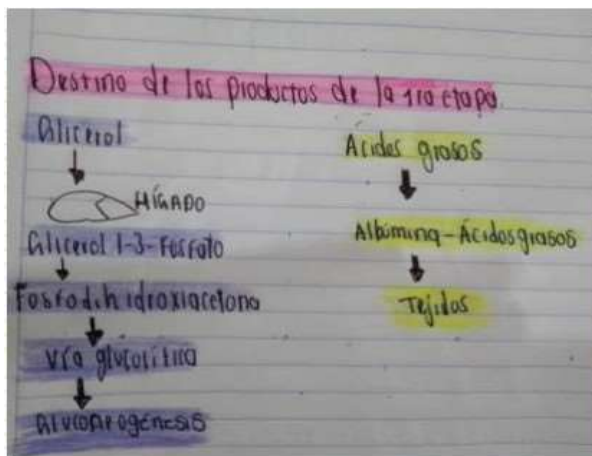
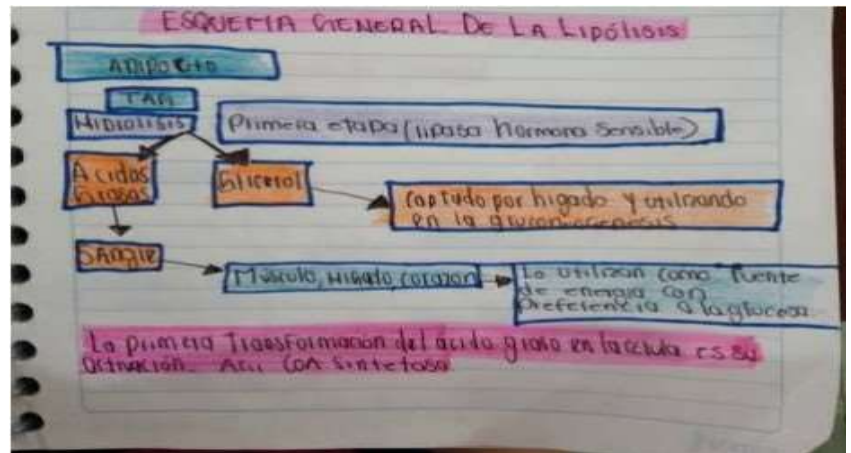
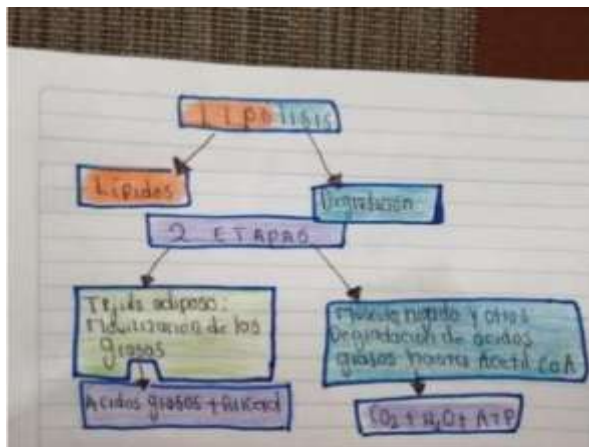
¿Cuándo se activa la lipólisis? La lipólisis adipocitaria tiene lugar cuando el organismo tiene necesidad de energía (actividad física, ayuno....) y no está en condiciones de encontrarla directamente en la alimentación.

¿Cómo se regula la lipólisis? Por enzimas específicas, por disponibilidad de sustrato, por fosforilación de enzimas o por mecanismos alostéricos, de tal manera que pueda ser integrada en las diversas actividades metabólicas celulares.

¿Dónde se lleva a cabo la lipólisis?

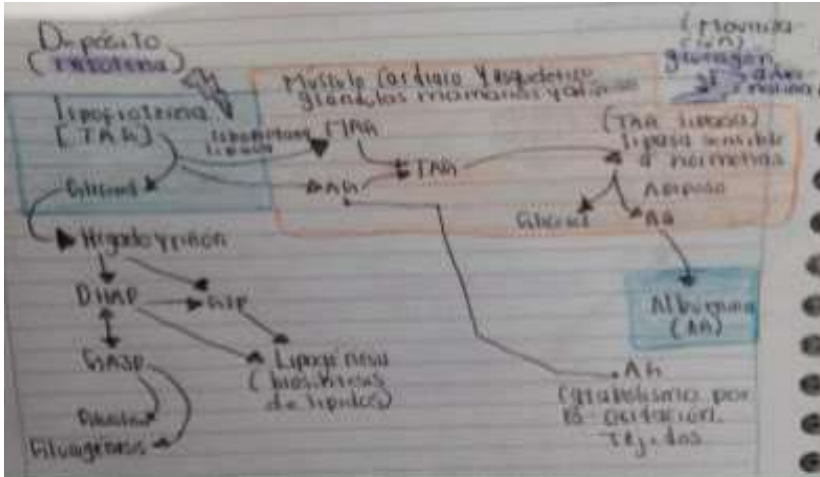
La lipólisis es la ruta metabólica que rompe los triglicéridos almacenados dando lugar a una molécula de glicerol y tres ácidos grasos. Esta ruta tiene lugar en el tejido adiposo y en el músculo y su finalidad es la obtención de energía, en situaciones en que no es suficiente con la obtenida de la glucosa.

¿Cuál es el producto final de la lipólisis? Ácidos grasos y glicerol.



Hormonas reguladoras: Diversas hormonas como la adrenalina, la noradrenalina, el glucagón, la

Hormona del crecimiento, las hormonas α y β estimulantes de los melanocitos y la hormona estimulante del tiroides, entre otras, estimulan la lipólisis en el tejido adiposo, con lo cual promueven la liberación de ácidos grasos, su elevación en el plasma y la activación de la β oxidación en otros tejidos como el hígado y el músculo. Otras hormonas como los glucocorticoides y las hormonas tiroideas, aunque no tienen por sí mismas una acción estimulante notable de la lipólisis, actúan como facilitadoras o permisivas con respecto a otros factores endocrinos lipolíticos. (Glucagón – Insulina).



2. Lipogénesis: es la síntesis de ácidos grasos a partir de Acetil-CoA proveniente de la glucólisis generalmente se lleva a cabo en el tejido adiposo y en el hígado; también incluye la formación de triglicéridos a partir de la unión de tres ácidos grasos y un glicerol. La lipogénesis consta de 2 fases, la primera fase comprende: formación de ACETILCoA a partir de un piruvato en la mitocondria, también el transporte de ACETILCoA al citosol a través de la lanzadera de citrato y carboxilación del AcetilCoA a malonilCoA por la AcetilCoA carboxilasa. En la segunda fase comprende la acción de la ácido graso sintetasa cataliza la unión secuencial de otras unidades de 2C de malonilCoA a la cadena de ácido graso en crecimiento, también comprende la elongación catalizada por la ácido graso sintetasa se detienen en palmitato, y otras enzimas catalizan elongaciones posteriores y desaturaciones.

¿Cómo se activa la lipogénesis? La lipogénesis ocurre principalmente en el hígado y en el tejido adiposo y es estimulada por una dieta alta en carbohidratos y por la acción de la insulina.

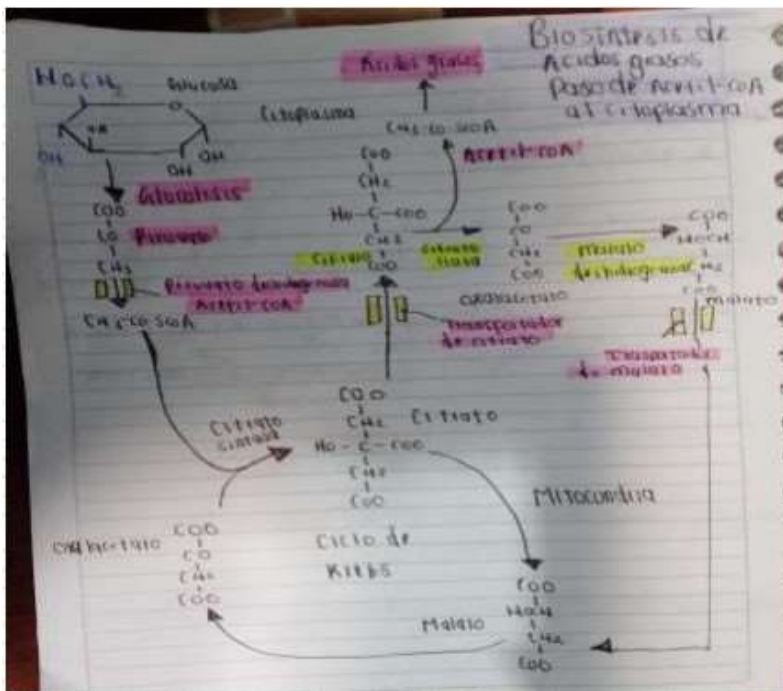
¿Qué hormonas regulan la lipogénesis? Las catecolaminas, glucagón y ACTH actúan como agentes lipolíticos promoviendo la activación de la lipasa y aumentando la degradación de triglicéridos. La insulina ejerce un efecto opuesto ya que, inhibe a la lipasa y en consecuencia aumenta la lipogénesis.

La síntesis de ácidos grasos de cadenas largas o lipogénesis se realiza por medio de dos sistemas enzimáticos situados en el citoplasma celular: La acetil-CoA carboxilasa: Esta vía convierte la acetilCoA a palmitato, requiriendo para ello NADPH, ATP, ión manganeso, Biotina, Acido pantoteico y bicarbonato como cofactores. Este sistema es imprescindible para la conversión de Acetil-CoA a Malonil-CoA. Vía de la ácido-graso-sintetasa: Es un complejo multienzimático de una

sola cadena polipeptídica con siete actividades enzimáticas separadas, que cataliza la unión de palmitato a partir de una molécula de Acetil-CoA y siete de Malonil-CoA. La Lipogénesis se regula en el paso de Acetil-CoA carboxilasa por modificadores alostéricos, modificación covalente e inducción y represión de la síntesis enzimática. El citrato activa la enzima; la acil-CoA de cadena larga inhibe su actividad. A corto plazo, la insulina activa la Acetil-CoA carboxilasa por desfosforilación y a largo plazo por inducción de síntesis. El glucagón y la adrenalina tienen acciones opuestas a la insulina. El alargamiento de la cadena de los ácidos grasos tiene lugar en el retículo endoplásmico, catalizada por el sistema enzimático de la elongasa microsómica.

Diferencia entre lipogénesis y lipólisis

Se denomina lipogénesis a la síntesis de triglicéridos a partir de glicerol y ácidos grasos. Lipólisis es la hidrólisis de los triglicéridos en esos mismos constituyentes. Ambos procesos son simultáneos y el predominio de uno de ellos determinará la dirección del metabolismo del tejido adiposo.

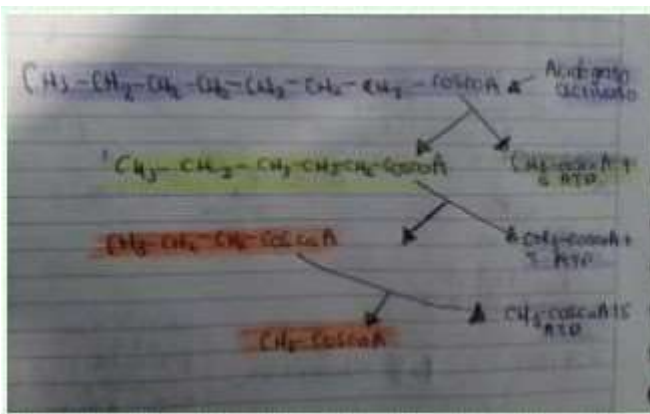


3. Beta oxidación

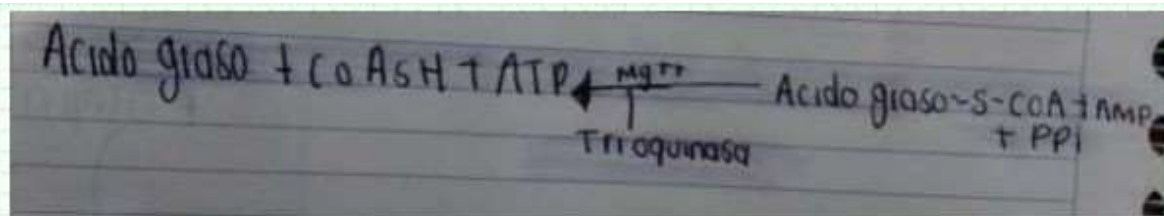
La beta oxidación (β -oxidación) es la oxidación de un ácido graso hasta formar Acetil-CoA; ocurre en las células hepáticas, específicamente en el citosol; la ruta se complementa cuando el AcetilCoA formado ingresa a la mitocondria hepática, por medio de la carnitina, para ser oxidado y transformado en energía dentro del ciclo de Krebs. Los ácidos grasos almacenados como triglicéridos en el tejido adiposo son la principal fuente de energía para la mayoría de los animales estudiados. El catabolismo de los ácidos grasos se produce en el interior de las mitocondrias,

mediante un proceso que se conoce como β -oxidación, en el que se van eliminando sucesivamente pares de carbonos (dos carbonos a la vez) del ácido graso. La eliminación es en forma de acetil CoA. El catabolismo del ácido graso se inicia por el extremo carboxílico del mismo, mediante la eliminación de dos hidrógenos del carbono β (beta- C3 en la cadena arílica), formándose así un grupo cetónico. Por lo tanto, es el átomo de carbono β el que se oxida, de lo que se deriva el término de β -oxidación. Posteriormente, se produce una escisión (corte) entre los carbonos α y β y el fragmento de dos carbonos queda libre en forma de acetil CoA.

Una sola secuencia de β -oxidación que produzca un mol de acetil CoA, proporciona a la célula cinco moles de ATP cuando se oxidan en el ciclo de Krebs y, cada mol de acetil CoA proporciona a la célula 12 moles de ATP cuando se oxidan por la misma ruta. El siguiente es un ejemplo de la β oxidación de un ácido graso de ocho carbonos (un ácido octanoico – C8:0, o ácido caprílico), como tioéster de la CoA:

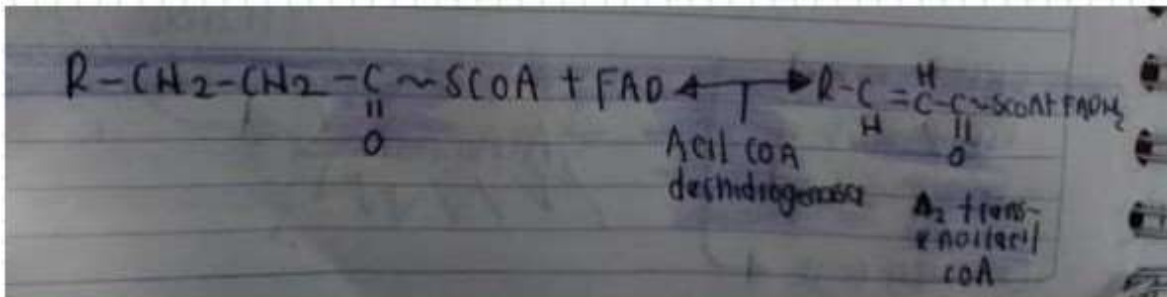


El primer paso en la ruta, es la activación del ácido graso, es decir, la formación de un tioéster de acil CoA por combinación con la CoASH. La enzima acil CoA sintetasa es la que regula la acción (también conocida como ligasa o tioquinasa).

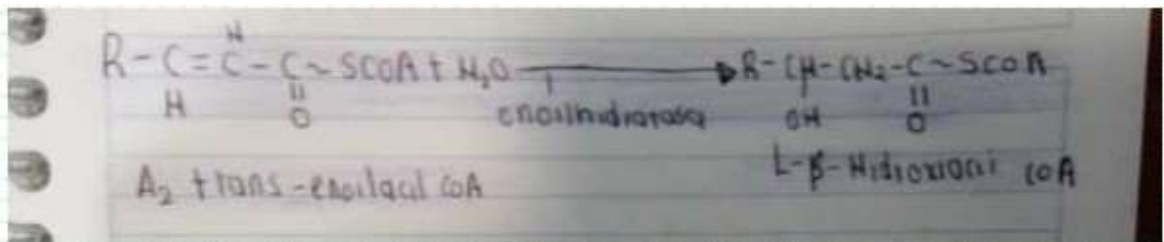


Hay al menos cuatro acil CoA sintetetas independientes para los ácidos grasos que entran a β oxidación: Una tioquinasa para ácidos grasos de cadena corta que activa al acetato y al propionato; una tioquinasa que activa ácidos grasos de cadena intermedia que contengan de 4 a 10 átomos de carbono; otra tioquinasa que activa a los ácidos grasos de cadena larga que contengan 12 ó más carbonos, y una tioquinasa específica para el ácido araquidónico (20:4 ω -6). Las tioquinasas para los ácidos grasos de cadena corta e intermedia se encuentran en el interior de las mitocondrias, mientras que las enzimas que activan a los ácidos grasos de cadena larga y al ácido araquidónico se hallan en el retículo endoplásmico. Dentro de la mitocondria el ácido graso se producen cuatro reacciones: el primer paso es una deshidrogenación que requiere la presencia del dinucleótido de flavina adenina (FAD), y se forma un producto intermedio de acil CoA

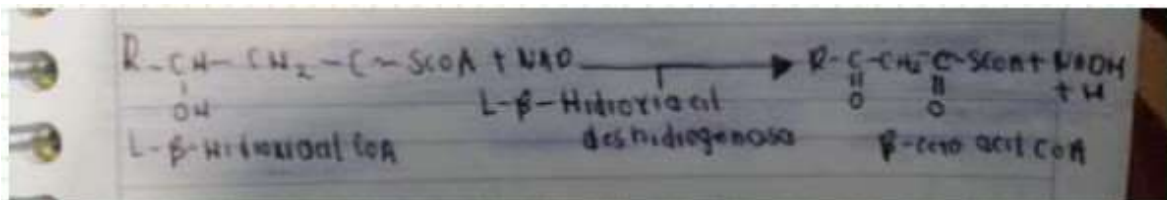
insaturado trans. FADH₂ que este es transportado hacia la cadena respiratoria para su oxidación. La enzima que realiza esta reacción es la acil CoA deshidrogenasa.



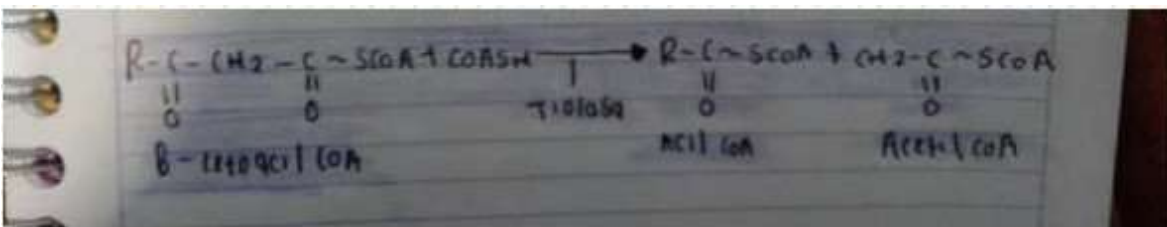
La segunda reacción es una hidratación del enlace insaturado, dando lugar a un Lβ-hidroxiacil CoA, donde la enzima participante es la enoilhidratasa.



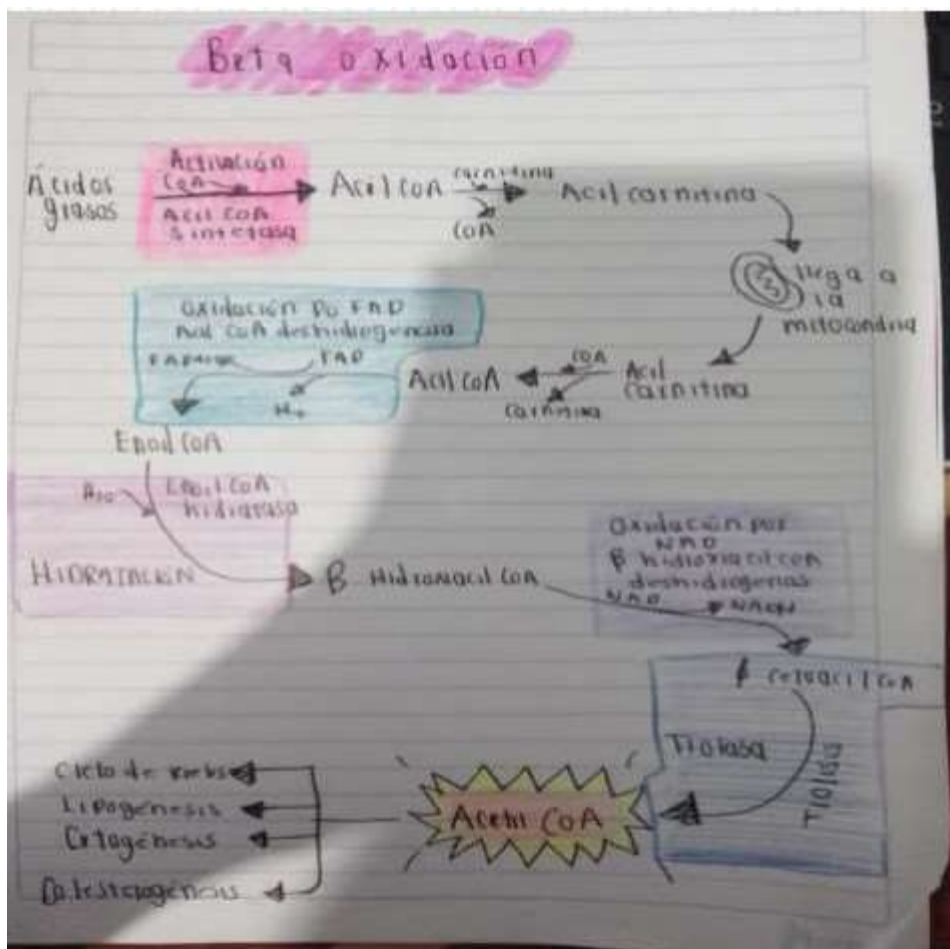
La tercera reacción es otra deshidrogenación que necesita de la presencia del dinucleótido de niacina adenina (NAD), que posteriormente es oxidado en la cadena respiratoria para su recuperación. La enzima que cataliza esta reacción es la L-β-Hidroxiacil deshidrogenasa:



La cuarta y la última reacción trata sobre un corte tiolítica y da lugar a un mol de acetil CoA y a un acil CoA que es un par de carbonos más corto que el ácido graso original que entró a β-oxidación.

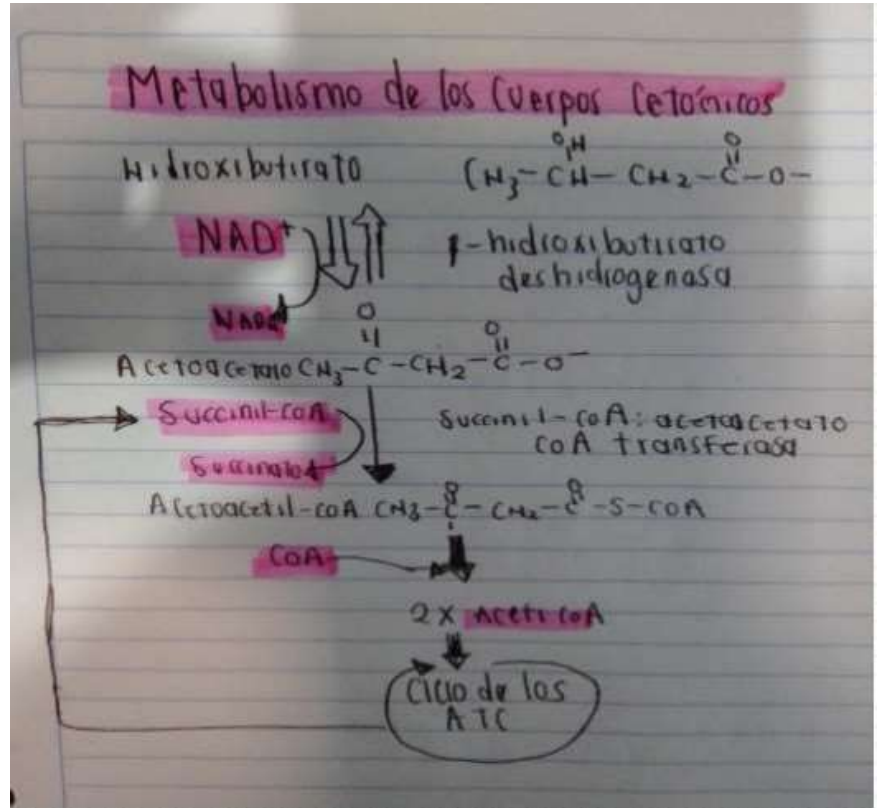
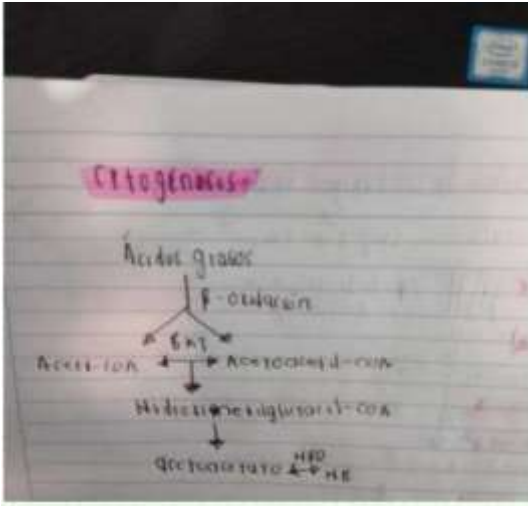


El acil CoA generado vuelve a entrar a β-oxidación y el proceso se repite hasta que toda la cadena es degradada a acetil CoA. El FADH₂ generado en el primer paso se oxida en la cadena respiratoria, produciendo 2 ATP, lo mismo que el NADH + H formado en el tercer paso se oxida igualmente en cadena respiratoria generando 3 ATP.



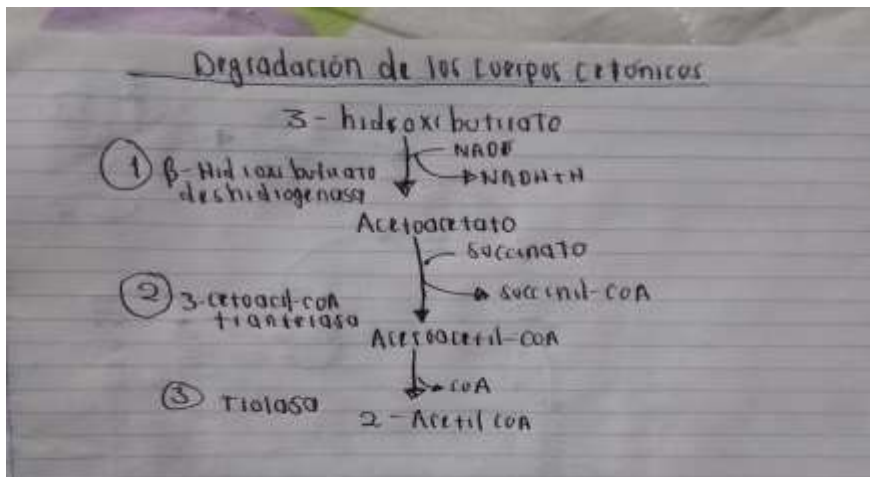
4. Cetogénesis

La cetogénesis ocurre en el hígado, específicamente en la matriz mitocondrial de las células hepáticas; el proceso se inicia con la condensación de dos moléculas de Acetil-CoA para iniciar la formación de los cuerpos cetónicos (acetacetato, acetona y beta hidroxibutirato). La cetogénesis ocurre por la oxidación de los ácidos grasos y aumenta en situaciones de ayuno prolongado o diabetes descompensada, la cetogénesis surge cuando el aporte en hidratos de carbono es menor a unos 80 gr/día. La cetosis representa un estado en que la producción hepática de cetonas es mayor que la utilización extrahepática de las mismas. Hormonas como la ACTH, GH, o prolactina tienen un efecto cetógeno sobre el organismo. Estas hormonas son conocidas por su efecto hipoglicemiante, con lo que el organismo derivará hacia gluconeogenesis estimulando de esta forma la producción de los cuerpos cetónicos. El proceso de cetogénesis comienza a partir de los productos de la β -oxidación: acetacetil-CoA o acetil-CoA. El acetacetil-CoA se condensa con un tercer acetil-CoA mediante la acción de la HMGCoA sintasa, para producir HMG-CoA (β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA), el HMG-CoA se degrada hasta acetacetato y acetil-CoA por acción de HMG-CoA liasa. De esta forma se obtiene el primer cuerpo cetónico. El acetacetato se reduce hasta β -hidroxibutirato por la intervención de β hidroxibutirato deshidrogenasa, esta reacción depende de NADH. El principal cuerpo cetónico acetacetato es un β -cetoácido, que experimenta descarboxilación no enzimática, este proceso es sencillo y produce acetona y CO₂, esta serie de reacciones da lugar así a los cuerpos cetónicos. Como son solubles en agua pueden ser transportados de forma sencilla a través de la circulación sanguínea.



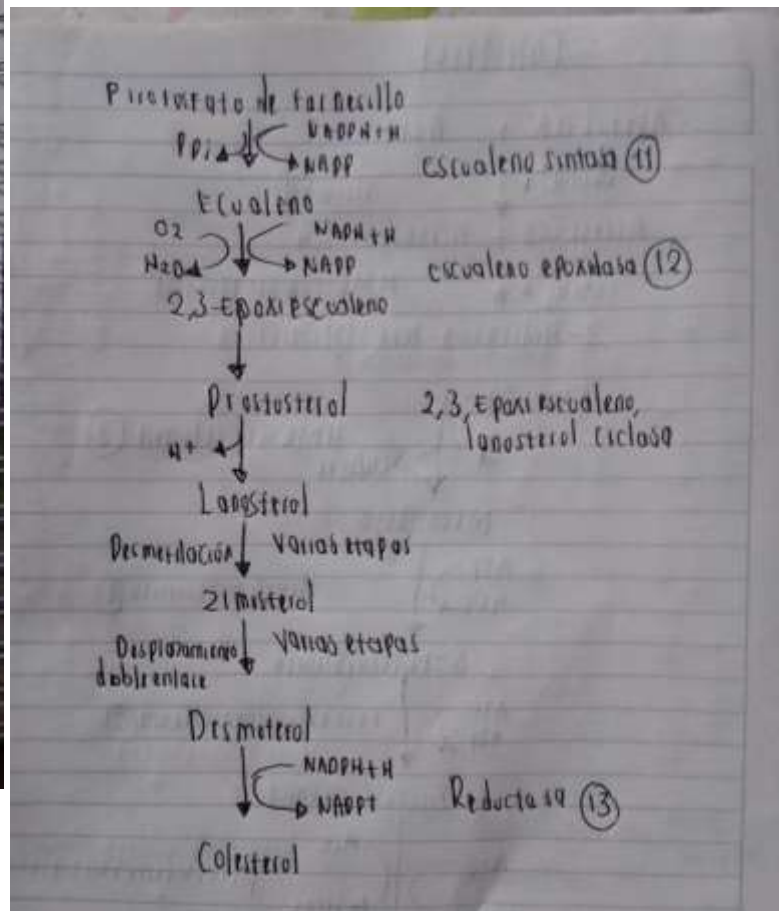
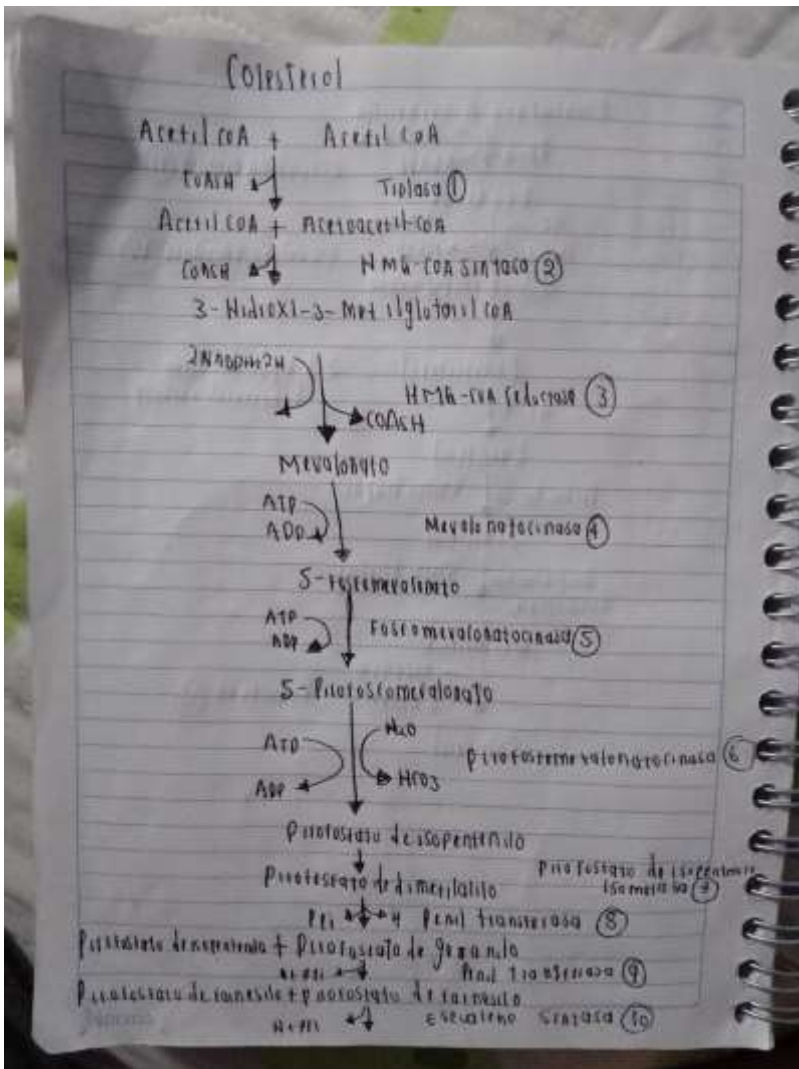
5. Degradación de cuerpo cetónicos:

Los cuerpos cetónicos son una importante fuente de energía y su metabolismo es un proceso estrictamente regulado. Cuando las reservas de glucosa en el cuerpo se agotan, más ácidos grasos se ponen a disposición del hígado para su oxidación, lo que lleva a la producción de moléculas altas en energía, sobre todo acetil-CoA. El acetil-CoA puede entrar al ciclo del ácido cítrico en el hígado o puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos pueden viajar a través de la sangre por todo el cuerpo. Las células (especialmente en el músculo esquelético y el cerebro) pueden volver a convertir los cuerpos cetónicos en acetil-CoA, que puede entrar en el ciclo del ácido cítrico para producir ATP. Los cuerpos cetónicos son una forma de que el cuerpo utilice la energía almacenada en la grasa cuando la glucosa no está disponible o no puede utilizarse.



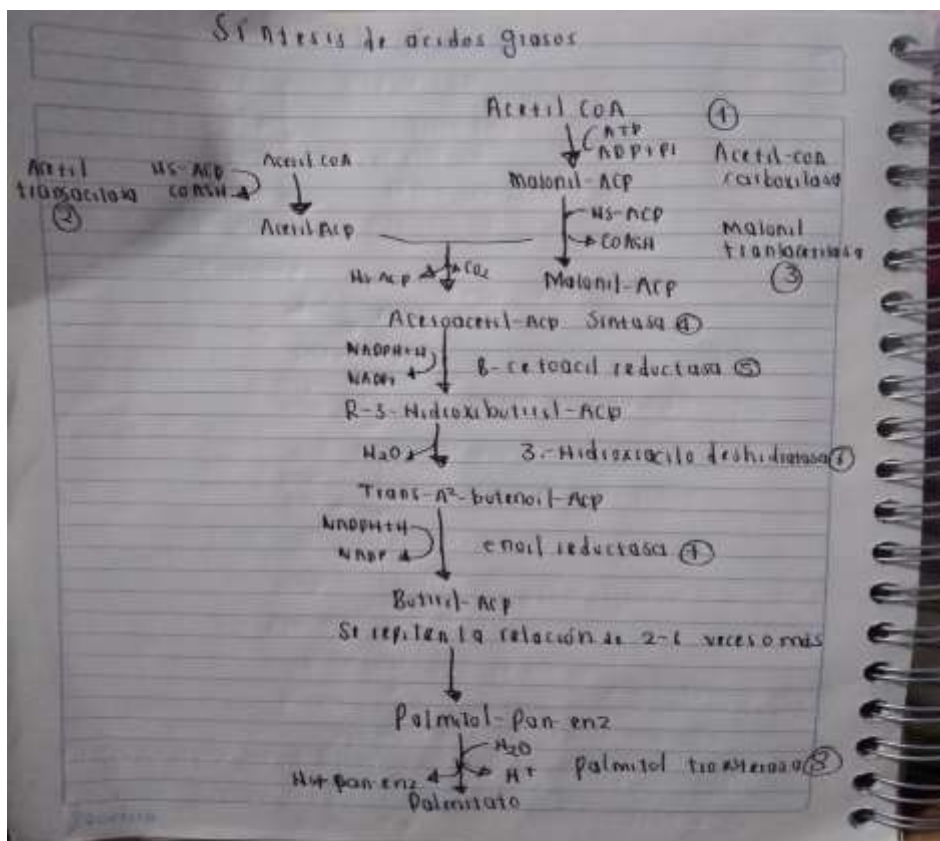
6. Colesterol

Las grasas alimentarias y el colesterol se metabolizan en la luz intestinal para formar micelas y se absorben de la pared intestinal. En la célula intestinal, estos lípidos están recubiertos por fosfolípidos, similares a los de la pared celular. El equilibrio del colesterol es regulado por mecanismos de retroalimentación entre las vías endógena y exógena del metabolismo del colesterol. Una reducción de la entrada de colesterol intestinal por inhibición de su absorción aumenta la actividad de la HMG-CoAR e intensifica la síntesis de colesterol. Este colesterol pasa a la sangre - donde es transportado por unas proteínas especialmente diseñadas para ello, las lipoproteínas, - para ser distribuido hacia los diversos aparatos y sistemas del cuerpo humano, el nivel óptimo de colesterol no HDL es inferior a 130 miligramos por decilitro (mg/dL), o 3,37 milimoles por litro (mmol/L). Las cifras más altas significan un mayor riesgo de enfermedades cardíacas. Para calcular la proporción de colesterol, divide el número de colesterol total entre el número de colesterol HDL.



7. síntesis de ácidos grasos:

El hígado, el tejido adiposo y la glándula mamaria son los tres sitios principales donde se lleva a cabo la biosíntesis de los ácidos grasos y los triglicéridos. El hígado es el órgano central para la interconversión y su metabolismo. La síntesis de ácidos grasos en el hígado, en el tejido adiposo y la glándula mamaria siguen vías parecidas; sin embargo, la actividad que cada una de ellas desarrolla varía de acuerdo con la especie animal. En las aves de corral (pollo para engorda y gallina de postura), el hígado es el órgano más activo; en el cerdo, el tejido adiposo muestra mayor actividad y, en los rumiantes, tanto el hígado, como el tejido adiposo y la glándula mamaria (en lactación) muestran la misma actividad. Por otro lado, para los no rumiantes, el sustrato principal para la síntesis de ácidos grasos es la glucosa y, para los rumiantes (en general) el sustrato principal es el ácido acético proveniente de la actividad bacteriana en el rumen. En ambos casos, el exceso de estos sustratos son los que promueven a la síntesis de los ácidos grasos. La síntesis de ácidos grasos se lleva a cabo en el citosol de las células activas y el producto activo para la síntesis es el acetil CoA proveniente de la glucosa vía glucólisis. A esta ruta también se le conoce como "síntesis de novo" o síntesis completa. El acetil CoA se sintetiza en el interior de las mitocondrias pero no puede salir hacia el citosol, por lo que se condensa con el oxalacetato que se difunde hacia el citosol. En el citosol, el acetil CoA tiene dos funciones importantes: es el iniciador de la síntesis de novo y, es la base para la elaboración de las unidades de malonil CoA. Malonil CoA es el donador de unidades carbonadas con las cuales crece el ácido graso en síntesis. Ambos productos entran en la ruta de la síntesis de los ácidos grasos. La síntesis de un ácido graso se inicia por el extremo del carbono metileno (CH_2) y termina en el extremo del carbono carboxílico (COOH). En la síntesis de ácidos grasos, el malonil CoA es sintetizado a partir de la carboxilación del acetil CoA. Esta reacción es mediada por un complejo enzimático, la acetil CoA carboxilasa, que contiene biotina. En esta reacción de carboxilación, actúa como intermediario el CO_2 ligado covalentemente a la biotina unida a la enzima, formando un complejo llamado carboxibiotina. La reacción de carboxilación del acetil CoA a malonil CoA, es lo que regula la velocidad de la síntesis de los ácidos grasos.



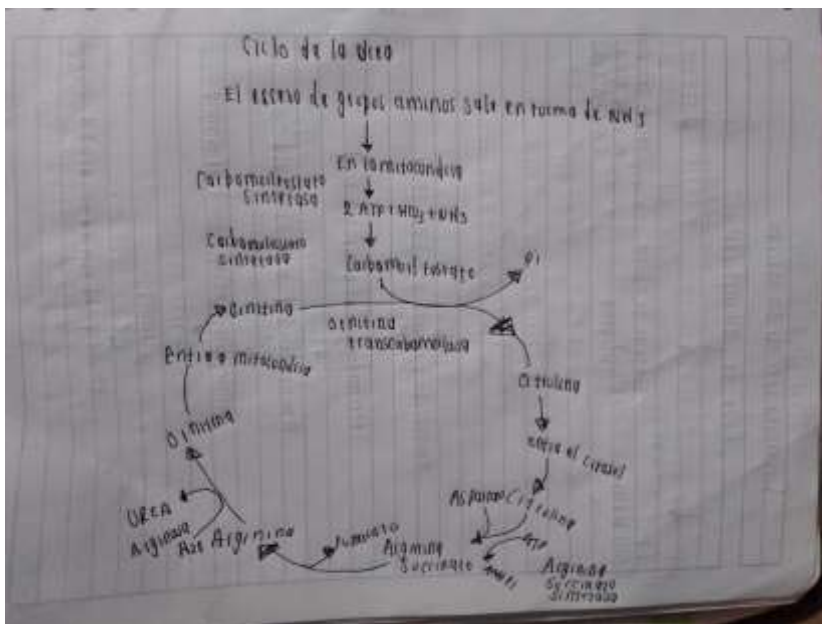
Proteínas

Las proteínas funcionan como enzimas, para formar estructuras, pero además los aminoácidos pueden utilizarse como fuente de energía o como sustratos para otras rutas biosintéticas. En los animales superiores, los aminoácidos provienen de la proteína de la dieta o por recambio metabólico de proteína endógena. El exceso de aminoácidos se degrada parcialmente para dejar esqueletos de carbono para biosíntesis o se degradan totalmente para producir energía. Los aminoácidos son catabolizados a través de la remoción del nitrógeno (N), a través de dos rutas principales: la transaminación y la desaminación oxidativa. En la transaminación, un aminoácido dona su grupo amino al α -cetoglutarato (ciclo de Krebs) se forma un α -cetoácido y glutamato, el coenzima utilizado es principalmente el piridoxal fosfato. Esta reacción es reversible y se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, especialmente: cerebro, corazón, riñón, hígado. Sólo la lisina, treonina, prolina e hidroxiprolina no sufren transaminación. La regeneración del α -cetoglutarato se consigue mediante la desaminación oxidativa del glutamato catalizada por la glutamato deshidrogenasa unida al NAD. El amoníaco resultante de la desaminación de a.a. se transforma en urea en el hígado para detoxificarlo. En muchos órganos (cerebro, intestino, músculo esquelético), la glutamina es el transportador del exceso de N. En el músculo esquelético existe el ciclo glucosa-alanina para transportar el amoníaco al hígado bajo la forma de alanina. La formación de urea involucra una serie de pasos de la ornitina en arginina. La urea se forma a partir de la arginina. El ciclo de la urea utiliza cinco enzimas: argininosuccinato sintasa, arginasa, argininosuccinato liasa (los tres se encuentran en el citosol), ornitina transcarbamoilasa y carbamoil fosfato sintasa (presentes en la mitocondria). El amonio libre formado en la desaminación oxidativa del glutamato se convierte en carbamoil fosfato, reacción catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa I y que requiere dos ATP. El carbamoil fosfato transfiere su grupo amino a la ornitina y forma citrulina. Ésta debe transportarse a través de la membrana mitocondrial al citosol, donde se formará la urea. En cada vuelta del ciclo de la urea se eliminan dos N, uno que se origina

de la desaminación oxidativa del glutamato y el otro del aspartato. Como el se hidroliza, se necesitan 4 fosfatos de alta energía para formar una molécula de urea. El fumarato es el vínculo entre el ciclo de la urea y el de Krebs. Después de la desaminación, el esqueleto de carbono de los aminoácidos puede ser utilizado para la producción de energía. El catabolismo de los aminoácidos involucra su conversión a intermediarios en el ciclo de Krebs, su conversión a piruvato o a acetyl-CoA. Este último puede oxidarse en el ciclo de Krebs o puede convertirse en acetoacetato y lípidos. Los aminoácidos que forman acetoacetato son cetogénicos, ya que no pueden convertirse en glucosa. Los aminoácidos que forman α -cetoglutarato o ácidos dicarboxílicos de cuatro carbonos estimulan el funcionamiento del ciclo de Krebs y son considerados glucogénicos.

1. Ciclo de la urea

En el caso del ciclo de la urea, esta sucede en el interior de las mitocondrias de las células hepáticas, es decir, del hígado. Es en el interior de las células, pues, que se da la conversión de unas moléculas a otras, cosa que, como hemos dicho, es la esencia del metabolismo, Esta reacción dependiente de ATP es catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa I, la enzima reguladora. Los riñones filtran la urea de la sangre hacia la orina. Asimismo, la urea se puede producir en el laboratorio. Para estudiar en profundidad el ciclo de la urea (y cualquier otra ruta metabólica) necesitaríamos varios artículos. Y como la finalidad de este no es la de dar una clase de bioquímica pura, vamos a sintetizarlo al máximo y a quedarnos con las ideas más importantes. Si se ha entendido el concepto general de ruta metabólica y se comprende la finalidad de esta en concreto, ya hay mucho ganado. Lo primero que hay que dejar claro, de nuevo, es que esta ruta metabólica tiene lugar en las células hepáticas (del hígado), las cuales son las que reciben los iones amonio de todo el cuerpo para que sean procesados. Y más concretamente en las mitocondrias, unos orgánulos celulares que “flotan” por el citoplasma y que albergan las reacciones bioquímicas de obtención de energía. Esto tiene todo el sentido del mundo, pues no olvidemos que el ciclo de la urea es una ruta catabólica, pues la urea es más sencilla que el amonio, por lo que su conversión culmina con la obtención de moléculas de ATP. Por ello, aunque su finalidad no sea generar energía, sigue siendo una ruta catabólica. Ahora que ya está clara la finalidad y dónde tiene lugar, podemos analizarla desde el principio. A grandes rasgos, el ciclo de la urea se completa en 5 pasos, es decir, hay 5 conversiones de metabolitos catalizadas por 5 enzimas diferentes. El primero de estos metabolitos es el amonio y el último, la urea. En primer lugar, los iones amonio que llegan a las células hepáticas se convierten, gastando energía (que sea una reacción catabólica no significa que todo genere energía, sino que al final de la ruta, el balance es positivo), en un metabolito conocido como carbamoil fosfato. In entrar en más detalles, este segundo metabolito va pasando por conversiones químicas aceleradas e inducidas por distintas enzimas hasta llegar a la arginina, el penúltimo metabolito. Aquí entra en juego la última enzima (la arginasa), que cataliza la ruptura de la arginina en, por un lado, urea y, por otro, ornitina. De ahí que también se conozca como ciclo de la ornitina. Las últimas reacciones del ciclo de la urea tienen lugar en el citoplasma celular. Esta ornitina vuelve a entrar a la mitocondria para ser aprovechada en otras rutas metabólicas, mientras que la urea sale de la célula y se secreta al torrente sanguíneo, a través del cual llega a los riñones. Una vez ahí, las células renales filtran la urea, que constituye uno de los componentes principales de la orina. De este modo, al miccionar eliminamos el nitrógeno sobrante del organismo e impedimos que resulte tóxico



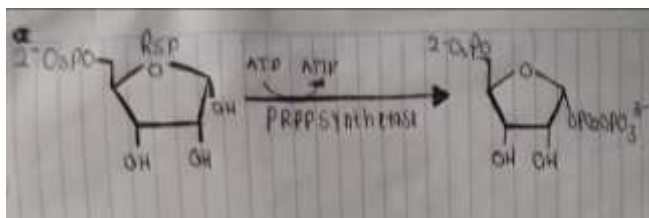
2. Síntesis de purinas:

Las purinas y las pirimidinas pueden sintetizarse de novo o reciclarse mediante una vía de rescate a partir del catabolismo normal. El producto final del catabolismo completo de las purinas es el ácido úrico; el catabolismo de las pirimidinas produce compuestos intermedios del ciclo del ácido cítrico. Los nucleótidos se forman a partir de moléculas simples: aminoácidos (e.g., glutamina), donantes de carbono (e.g., tetrahidrofolato de formilo) y bicarbonato. La síntesis de nucleótidos de purina es un proceso de reacción múltiple que comienza con la conversión de ribosa-5-fosfato en 5-fosforribosil-1-pirofosfato. El sitio principal de síntesis es el hígado (intracitoplasmático).

Paso 1

Síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato

- El 5-fosforribosil-1-pirofosfato es el sustrato para la síntesis de purinas.
- La ribosa-5-fosfato se convierte en 5-fosforribosil-1-pirofosfato, con fosfatos provenientes del ATP (reacción que produce AMP).
- **Enzima:** 5-fosforribosil-1-pirofosfato sintetasa/ribosa fosfato pirofosfoquinasa Correlación clínica: hiperactividad del 5-fosforribosil-1-pirofosfato: trastorno ligado al cromosoma X asociado con la sobreproducción de nucleótidos, que se manifiesta con \uparrow ácido úrico y anomalías del neurodesarrollo.



Paso 2

Formación de 5-fosforribosilamina

- 5-Fosforribosil-1-pirofosfato + glutamina → 5-fosforribosilamina
- El grupo pirofosfato de 5-fosforribosil-1-pirofosfato se libera en esta reacción.
- Reacción limitante
- **Enzima:** amidofosforribosiltransferasa
- **La enzima es inhibida por:**
 - AMP
 - Guanosina monofosfato (GMP)
 - Inosina monofosfato (IMP)

Paso 3

Conversión de 5-fosforribosilamina en ribonucleótido de glicinamida

- Los pasos posteriores son adiciones para formar un anillo de 5 o 6 componentes.
- Se agrega glicina a la 5-fosforribosilamina para formar ribonucleótido de glicinamida.
- La glicina aporta el C4, C5 y N7.
- **Enzima:** ribonucleótido de glicinamida sintetasa/fosforribosilamina glicina ligasa

Paso 4

Formilación del ribonucleótido de glicinamida a ribonucleótido de formilglicinamida

- El formiltetrahidrofolato formila el grupo amino del ribonucleótido de glicinamida para formar ribonucleótido de formilglicinamida, aportando el C8 de la purina.
- **Enzima:** ribonucleótido de glicinamida transformilasa/fosforribosil glicinamida formiltransferasa

Paso 5

Conversión del ribonucleótido de formilglicinamida a ribonucleótido de formilglicinamidina

- En esta reacción dependiente de adenosina trifosfato (ATP), la glutamina dona el N3, formando ribonucleótido de formilglicinamidina.
- **Enzima:** ribonucleótido de formilglicinamidina sintetasa/fosforribosil formil glicinamida sintasa

Paso 6

Formación del anillo de purina imidazol

- Esta es una reacción dependiente de ATP que conduce a la formación y cierre del anillo de purina.
- El ribonucleótido de 5-aminoimidazol se forma a partir de esta reacción.
- **Enzima:** ribonucleótido de 5-aminoimidazol sintetasa/fosforribosil formil glicinamida ciclólígas

Paso 7

Carboxilación del ribonucleótido de 5-aminoimidazol

- Esta es una carboxilación dependiente de ATP del ribonucleótido de 5-aminoimidazol a ribonucleótido de carboxiaminoimidazol, en presencia de bicarbonato
- El C6 de la purina lo aporta el bicarbonato.
- Enzima: ribonucleótido de 5-aminoimidazol carboxilasa/N5-ribonucleótido de carboxiaminoimidazol sintasa

Paso 8

Formación del ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-(N-succinilcarboxamida)

- La adición de aspartato forma un enlace amida con C6 para formar ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-(N-succinilcarboxamida).
- El N1 de la purina es aportado por el aspartato.
- Enzima: ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-(N-succinilcarboxamida) sintetasa/N5-carboxiaminoimidazol ribonucleótido mutasa

Paso 9

Eliminación de fumarato

- El ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-carboxamida se forma por la escisión del grupo fumarato.
- Enzima: adenilosuccinato liasa/5-fosforribosil-4-(N-succinil carboxamida)-5-aminoimidazol liasa

Paso 10

Formilación para formar el ribonucleótido de 5-formaminoimidazol-4-carboxamida

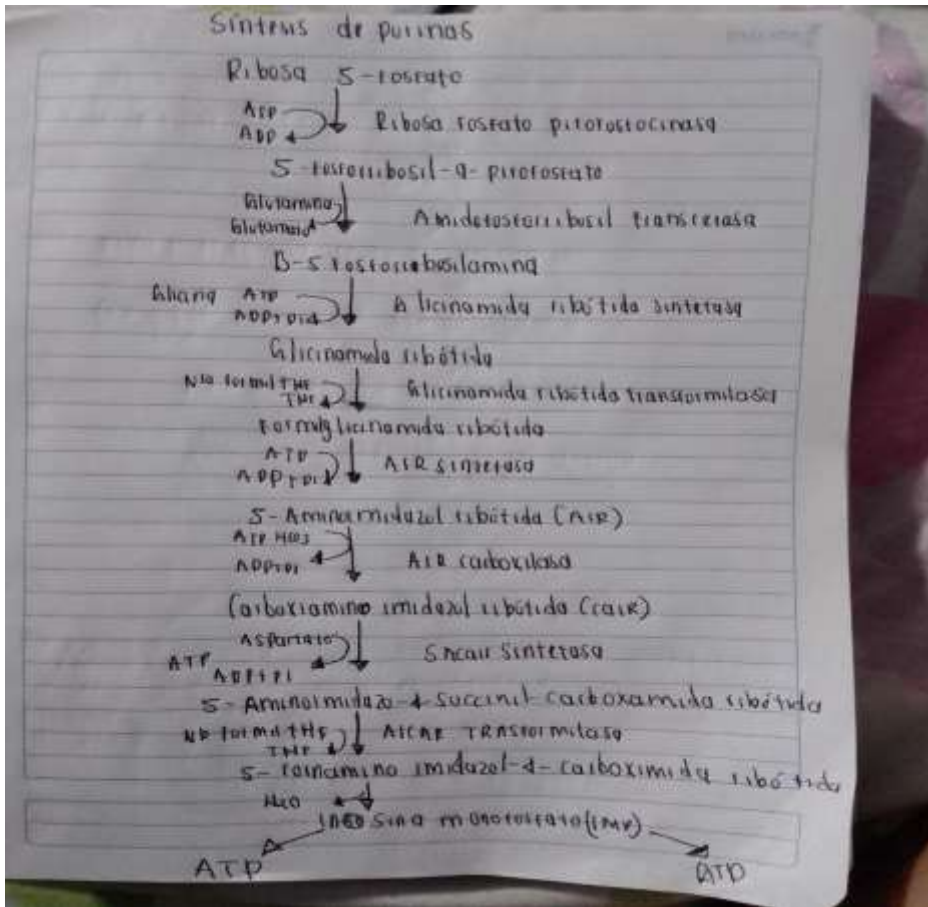
- La formilación ocurre por reacción entre el grupo amino del 5-aminoimidazol-4-carboxamida y N10-formil tetrahidrofolato para formar ribonucleótido de 5-formaminoimidazol-4-carboxamida.
- El C2 del anillo de purina lo aporta el tetrahidrofolato de N10-formilo.
- Enzima: 5-aminoimidazol-4-carboxamida transformilasa

Paso 11

Ciclación para formar IMP

- La inosina monofosfato se forma por el cierre enzimático del anillo mayor del ribonucleótido de 5-formaminoimidazol-4-carboxamida con liberación de agua.
- La inosina monofosfato es el precursor de AMP y GMP.

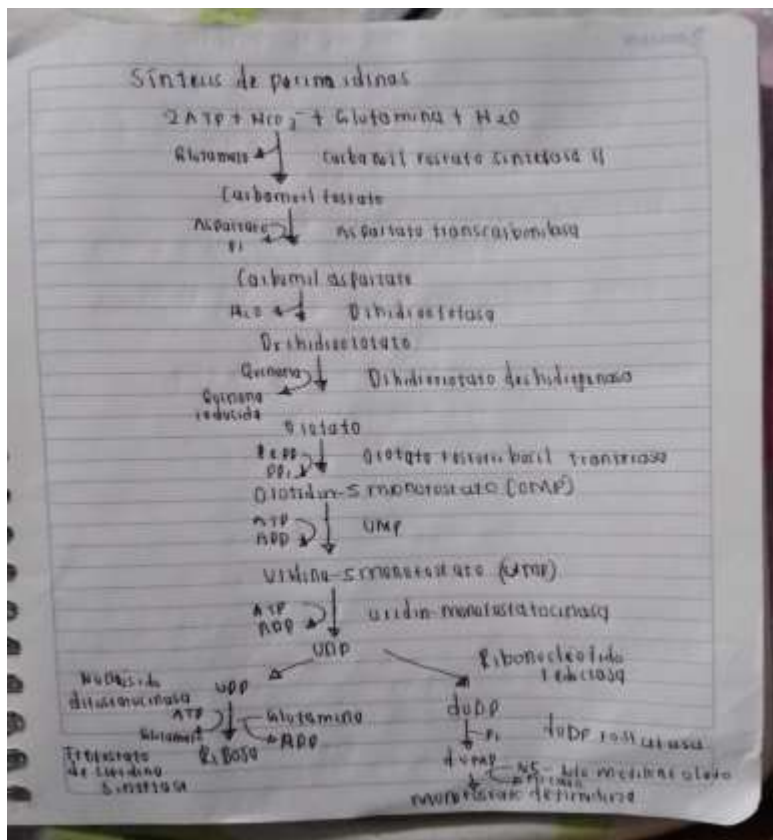
- Enzima: IMP ciclohidrolasa



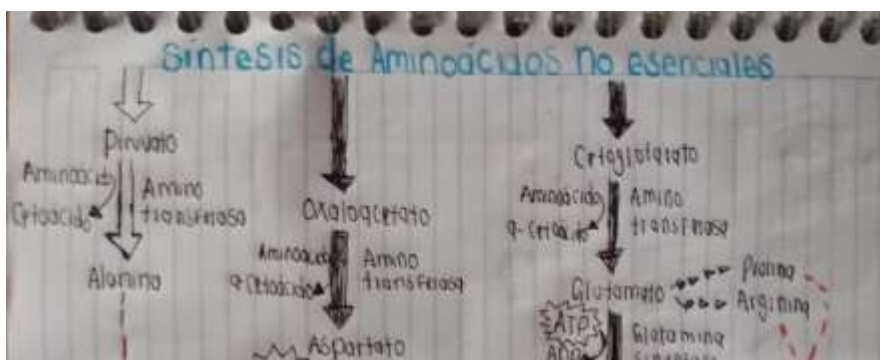
3. Degradación de purinas: Las purinas se degradan en ácido úrico y esto puede resultar en niveles altos del ácido en sangre. El ácido úrico se puede acumular en los tejidos y formar cristales. Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tienen lugar en todos los tejidos, el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo el hígado y el intestino delgado, el ácido úrico se excreta, fundamentalmente, por los riñones a través de la orina.

4. síntesis de pirimidinas: Las Pirimidinas son bases nitrogenadas, es decir, moléculas que contienen Nitrógeno y que en solución se comportan como bases (como sustancias alcalinas). Las Pirimidinas son constituyentes de los nucleótidos que forman a los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de algunos cofactores necesarios en el metabolismo celular.+

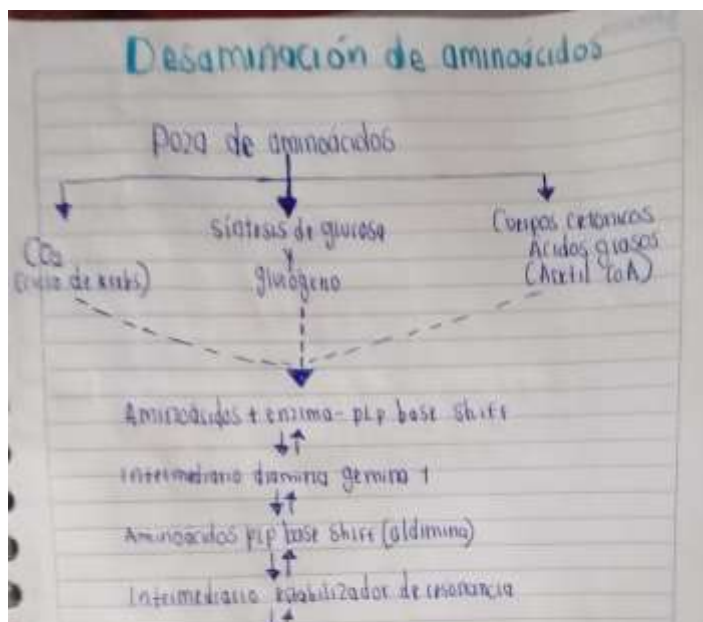
Por ello, la biosíntesis de estos compuestos representa un proceso fundamental para la célula. Los ácidos nucleicos contienen proporciones equimolares (que están a la misma concentración molar) de los diferentes tipos de nucleótidos y su fabricación es costosa en términos de ATP, por lo que la síntesis debe estar muy bien regulada. Por esta razón, muchas células disponen de mecanismos de "salvamento" para recuperar las bases nitrogenadas Purinas y Pirimidinas libres, resultado de la degradación de nucleótidos. De manera muy general, podemos decir que la biosíntesis de los nucleótidos de tipo Pirimidina inicia con la síntesis del precursor del anillo de la base nitrogenada (el Orotato), y una vez terminado, este se unirá al azúcar activada Ribosa-5-fosfato. De esta manera obtenemos Orotidilato, a partir del cual se obtendrán las bases Uracilo, Citosina y Timina.



5. Síntesis de aminoácidos esenciales La síntesis de aminoácidos se desarrolla a un ritmo variable, dependiendo de las necesidades que existan en la célula respecto a cada aminoácido particular. Las rutas metabólicas son muy variadas; en el caso de los mamíferos existen vías anabólicas para unos once aminoácidos, denominados no esenciales

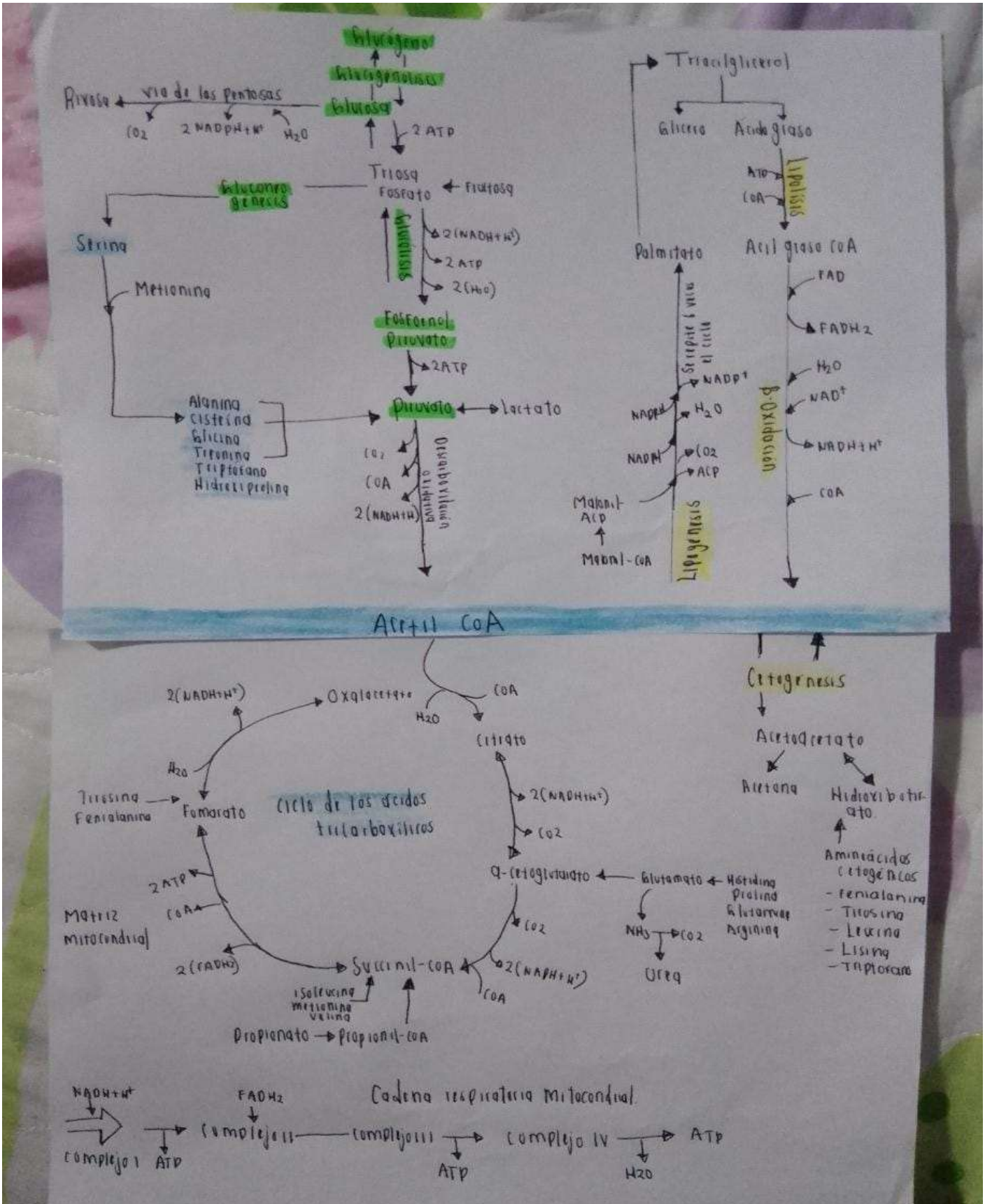


6.Desaminación de aminoácidos: el grupo amino de un aminoácido se libera como amoníaco, recibe el nombre de desaminación. De particular importancia es la desaminación oxidativa. En esta reacción, el grupo amino es liberado en forma de amoníaco y se genera un 2-oxoácido. Un ejemplo de desaminación oxidativa es la catalizada por el enzima glutamato deshidrogenasa. El glutamato generado en el citosol de las células hepáticas por las reacciones de transaminación es transportado hasta la matriz mitocondrial donde por acción de la glutamato deshidrogenasa sufre desaminación oxidativa, liberándose iones amonio. Este enzima únicamente se encuentra en la matriz mitocondrial y es capaz de utilizar como aceptores de los equivalentes de reducción NAD^+ y $NADP^+$. Sus activadores alostéricos son el GDP y el ADP y los efectores alostéricos negativos son el GTP (generado en el ciclo de Krebs) y el ATP. Si un hepatocito necesita combustible para el ciclo de Krebs aumenta la actividad de la glutamato deshidrogenasa, suministrando α -cetoglutarato para el ciclo de Krebs y liberando NH_4^+ para la excreción. Por el contrario, es inhibida si se acumula GTP como consecuencia de una alta actividad del ciclo de Krebs. Por lo tanto, la disminución de la carga energética (disminución de GTP y ATP) acelera la oxidación de los aminoácidos.



ESQUEMA DE LAS VIAS METABOLICAS INTEGRADAS

Las más importantes



Bibliografía:

Mapa metabolico. (s. f.). slideshare. Recuperado 27 de julio de 2022, de <https://www.slideshare.net/SGJP/mapa-metabolico>