



Nombre de alumno: Carla Karina Calvo Ortega

Nombre del profesor: María de los Ángeles Venegas Castro

Nombre del trabajo: Rutas metabólicas de carbohidratos,
lípidos y proteínas

Materia: Bioquímica

Grado: 3º Cuatrimestre

Parcial: 4

Grupo: LNU17EMC0121- A

Comitán de Domínguez, Chiapas, 31 de julio del 2022.

Rutas metabólicas de los carbohidratos

Conceptos claves

- La glucólisis es la principal ruta degradativa de la glucosa y de otros muchos monosacáridos y sirve para la obtención de ATP y NADH+H (distintas formas de energía que requiere la célula).
- En la ruta de la glucólisis existen tres pasos importantes de regulación que se corresponden con las tre reacciones irreversibles.
- El piruvato que se genera en la ruta de la glucólisis va a ser aprovechado por diversas rutas metabólicas, tanto catabólicas como anabólicas.
- La gluconeogénesis es la ruta que se utiliza para sintetizar moléculas de glucosa, principalmente en las células hepáticas.
- La glucólisis y la gluconeogénesis comparten ciertos pasos y enzimas, pero difieren en aquellos pasos que son irreversibles.
- Las fermentaciones son una serie de rutas metabólicas que permiten el reciclaje de NAD⁺. Este proceso es fundamental en células que carecen de mitocondrias.
- La ruta de pentosas fosfato permite obtener moléculas de NADPH+H⁺, que serán de gran utilidad en la biosíntesis de moléculas reducidas, principalmente ácidos grasos y colesterol.
- Las rutas relacionadas con el metabolismo del glucógeno son la glucogenogénesis y la glucogenólisis, que gracias a su actuación a nivel hepático permiten regular los niveles de glucosa en la sangre.

(Feduchi, 2021)

Glucólisis

La glucólisis es la ruta degradativa de la glucosa, la principal molécula energética del organismo. Es una de las rutas más importantes del metabolismo, ya que constituye uno de los primeros pasos en el procesamiento y aprovechamiento de la glucosa para la obtención de energía para célula. La glucólisis puede considerarse como el proceso oxidativo de la glucosa, mediante su degradación hasta generar piruvato o bien mediante su fermentación para dar ácido láctico. La glucólisis se divide en dos fases:

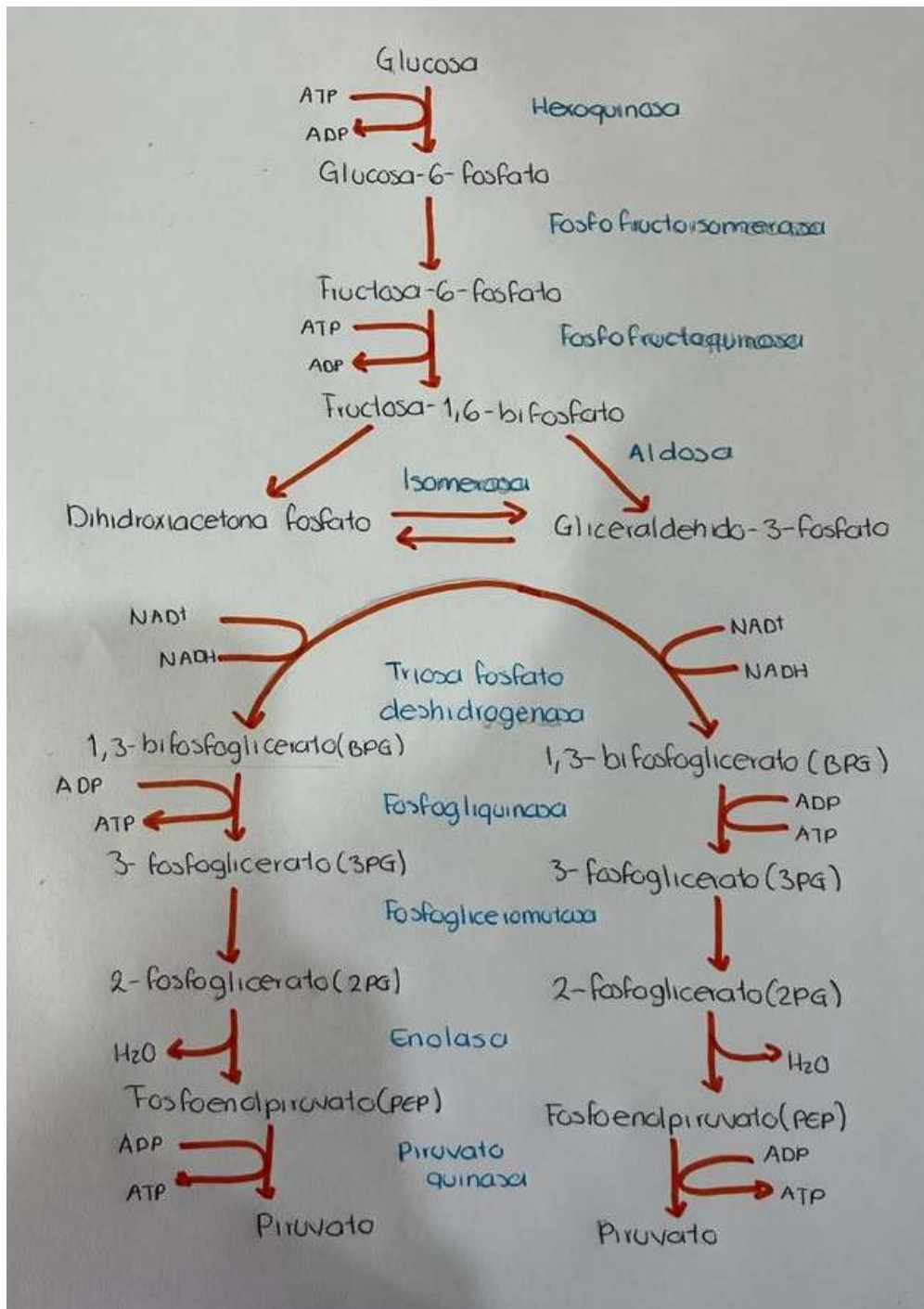
Fase preparativa implica la transformación y escisión de la glucosa en dos triosas fosfato, el gliceraldehido-3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato, en las cuales existe un equilibrio. En esta fase se produce un gasto energético: dos moléculas de ATP por moléculas de glucosa. La finalidad de esta fase es la de activar y preparar las moléculas de glucosa para su posterior procedimiento.

La fase de beneficios o de rendimiento energético: implica la transformación de la molécula de gliceraldehido-3-fosfato en piruvato, mediante unas series de reacciones que liberan energía. Se obtienen cuatro moléculas de ATP y dos de

NADH+H⁺ por moléculas de glucosa. La energía que se obtiene de la oxidación del gliceraldehido-3-fosfato la aprovecha la célula para desempeñar todo tipo de funciones celulares. En esta fase de rendimiento se produce dos veces por cada molécula de glucosa que se hidroliza, ya que en cada una de las vueltas se metaboliza una de las dos triosas fosfato en las que se escindió la glucosa.

Se habla de glucólisis aerobia cuando el piruvato se utiliza para dar acetil-CoA. Y cuando es glucólisis anaerobia cuando el piruvato se emplea en la formación de ácido láctico.

En esta ruta existen tres pasos importantes de regulación, corresponde con tres pasos irreversibles y que están catalizados por la hexoquinasa, la fosdofructoquinasa-1 y la piruvato quinasa, estas enzimas están reguladas principalmente a trave de una regulación alosterica

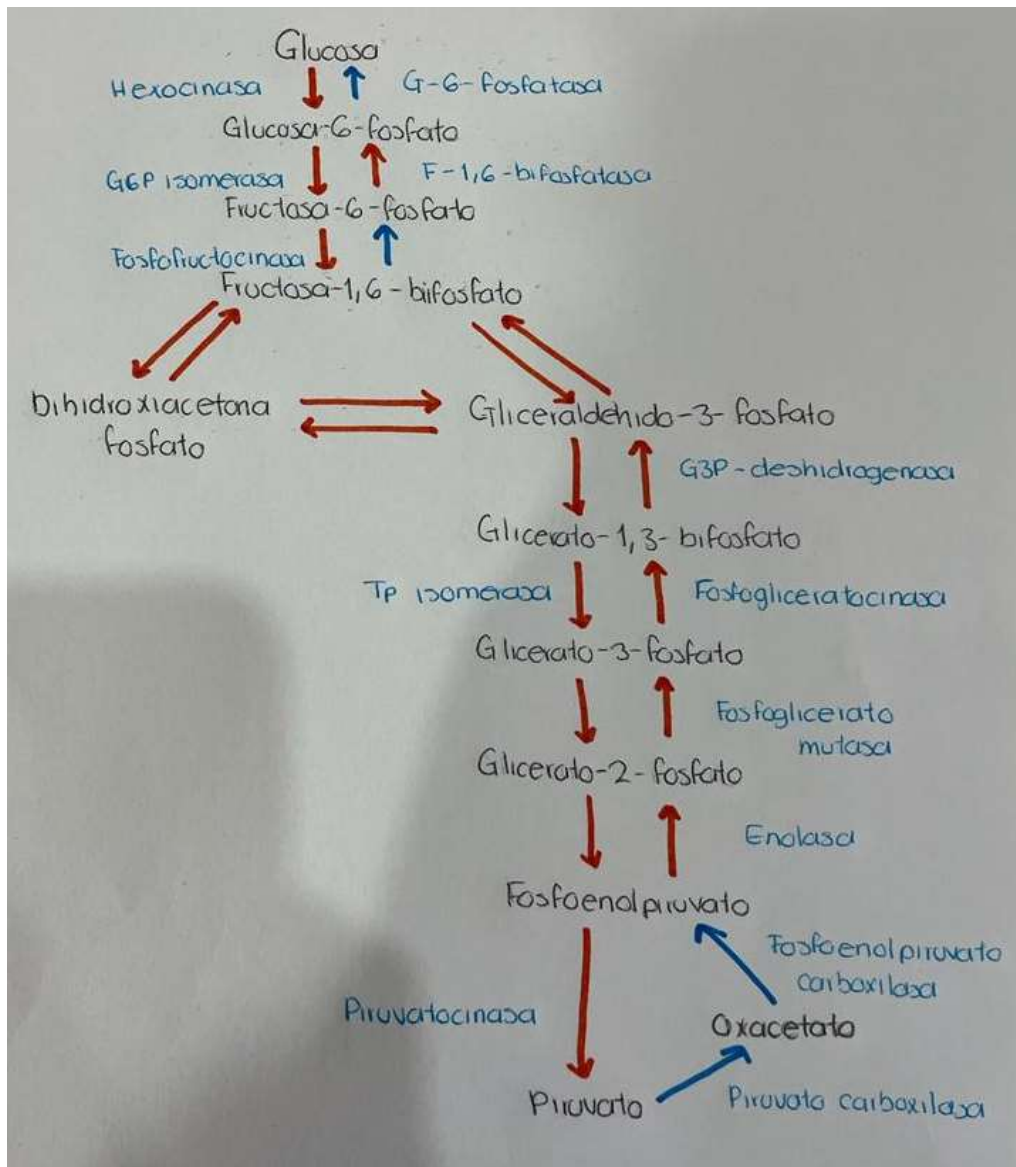


Gluconeogénesis

Es la ruta que utilizan las células de los organismos no autótrofos para sintetizar moléculas de glucosa. Es una ruta muy importante ya que permite suministrar glucosa a los tejidos cuando el aporte de la dieta o los niveles de glucosa presentes en sangre no son adecuados. La gluconeogénesis permite sintetizar glucosa a partir de piruvato a través de un proceso anabólico que requiere una importante inversión de energía, en forma de moléculas de ATP y de NADH+H+.

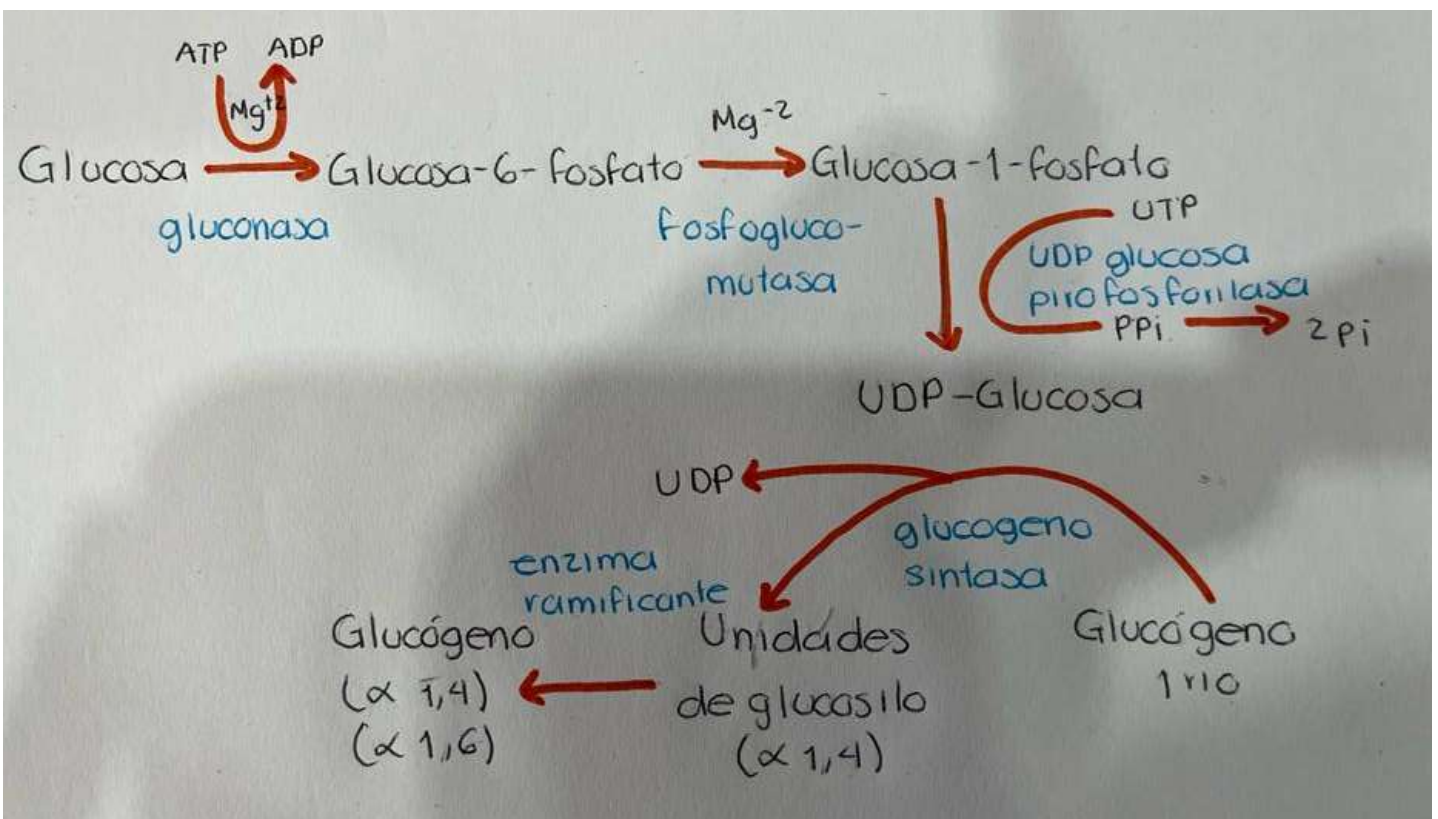
La gluconeogénesis es una ruta que se lleva a cabo únicamente en el hígado y en la corteza renal.

Las enzimas reguladas en la gluconeogénesis son la glucosa-6fosfatasa, la fructosa-1-6-bisfosfatasa, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la piruvato carboxilasa.



Glucogénesis

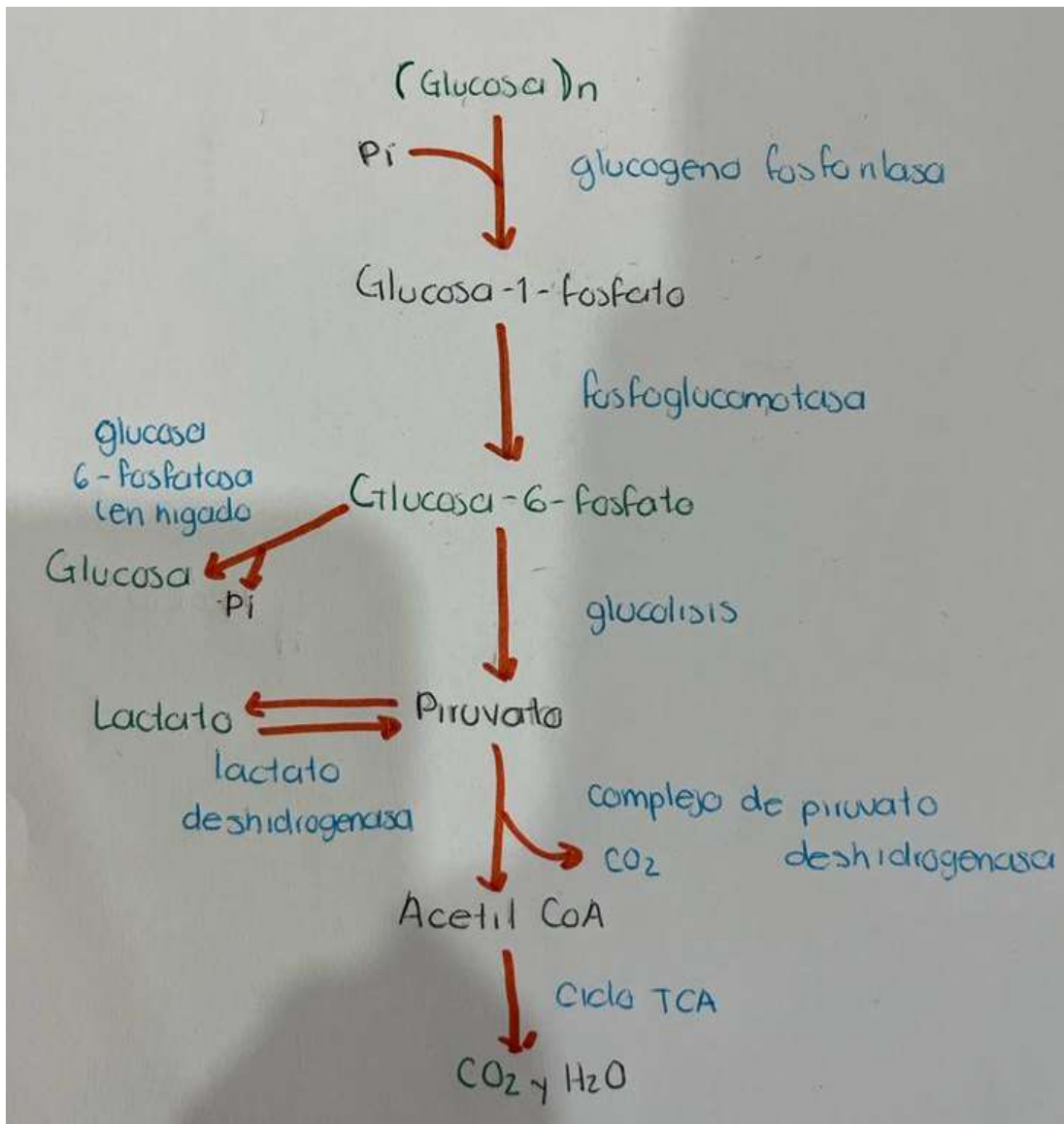
Es la ruta anabólica por la que tiene lugar la síntesis de glucógeno a partir de un precursor más simple, la glucosa-6-fosfato. Es activada por la insulina. Se lleva a cabo principalmente en el hígado (en los hepatocitos), y en menor medida en el músculo (en los miocitos). En la matriz extracelular del tejido epitelial. El único alimento de la ruta es la glucosa-6-fosfato. El glucógeno se forma por la incorporación repetida de unidades de glucosa, ofrecida al sistema de forma de UDP-Glucosa a una semilla de glucógeno preexistente (glucogenina). Es estimulada por la hormona insulina, secretada por las células β (beta) de los islotes de Langerhans del páncreas y es inhibida por su contrarreguladora, la hormona glucagón, secretada por las células α (alfa) de los islotes de Langerhans del páncreas, que estimula la ruta catabólica llamada glucogenólisis para degradar el glucógeno almacenado y transformarlo en glucosa y así aumentar la glicemia (azúcar en sangre).



Glucogenolisis

Es la vía por la cual se degrada glucógeno para la obtención de glucosa de una forma rápida, esta vía se estimula por niveles bajos de glucosa, glucagón y catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y norepinefrina)

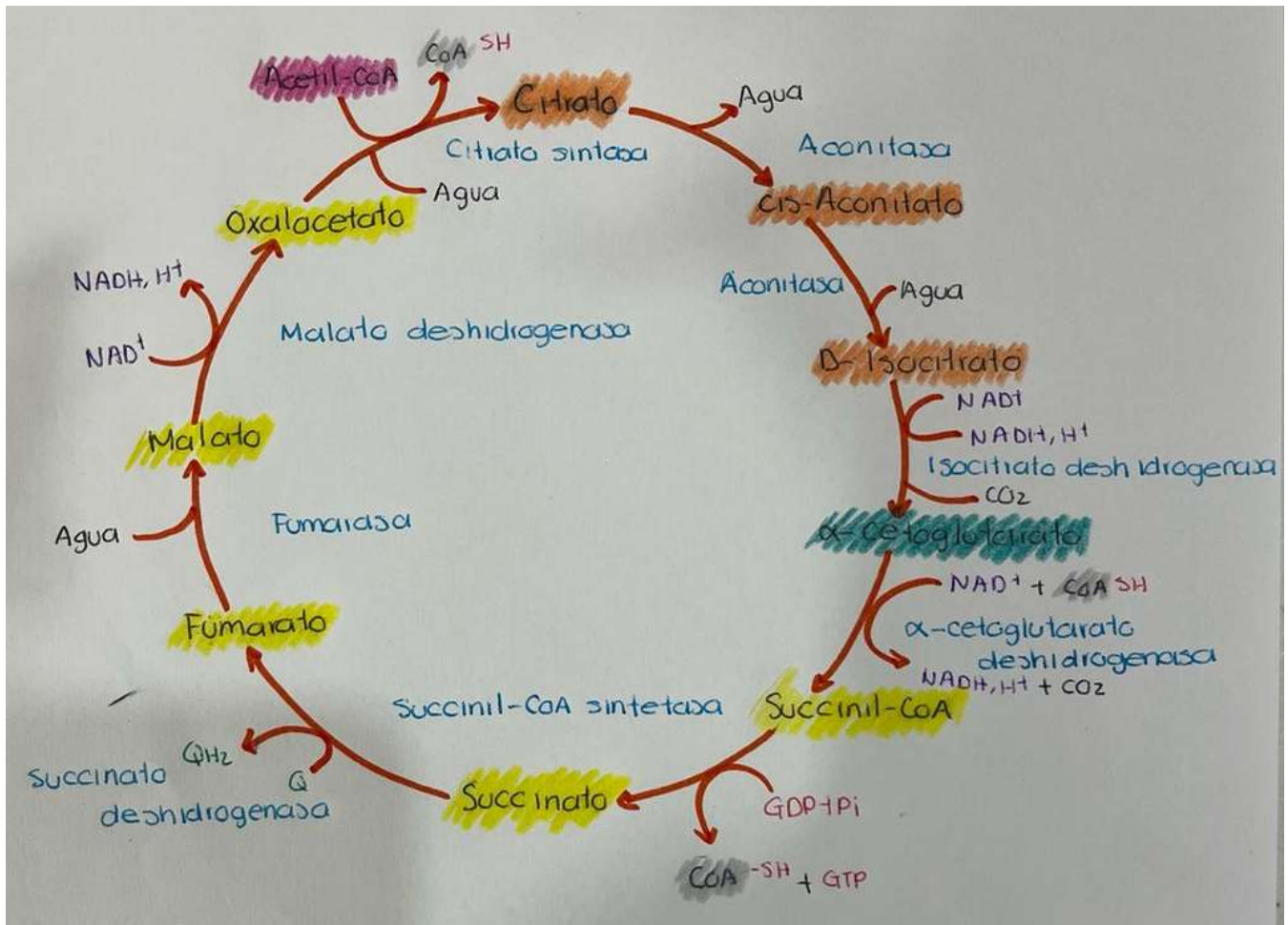
1. El glucógeno es degradado a glucosa 1 fosfato por la enzima glucógeno fosforilasa que es la enzima reguladora de esta vía y la enzima desramificante que rompe los enlaces alfa 1-4 y alfa 1-6
2. La glucosa 1 fosfato pasa a glucosa 6 fosfato por la enzima fosfoglucomutasa
3. La glucosa 6 fosfato pasa a glucosa por la enzima glucosa 6 fosfatas



Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs es una ruta metabólica que forma parte de la respiración celular en todas las células aerobias y en la que se libera energía a través de la oxidación del acetil-CoA derivado de carbohidratos, lípidos y proteínas en dióxido de carbono y energía química en forma de ATP, NADH y FADH₂.

Las dos moléculas de piruvato formadas por la glucólisis son transformadas en dos moléculas de acetilcoenzima (acetil-CoA) en el citoplasma, posteriormente éstas entran a la mitocondria liberando CO₂. La molécula de acetil-CoA se divide en dos moléculas, acetil y coenzima A, el acetil (molécula de dos átomos de carbono) es transferido a una molécula de oxalacetato (perteneciente al ciclo de Krebs).



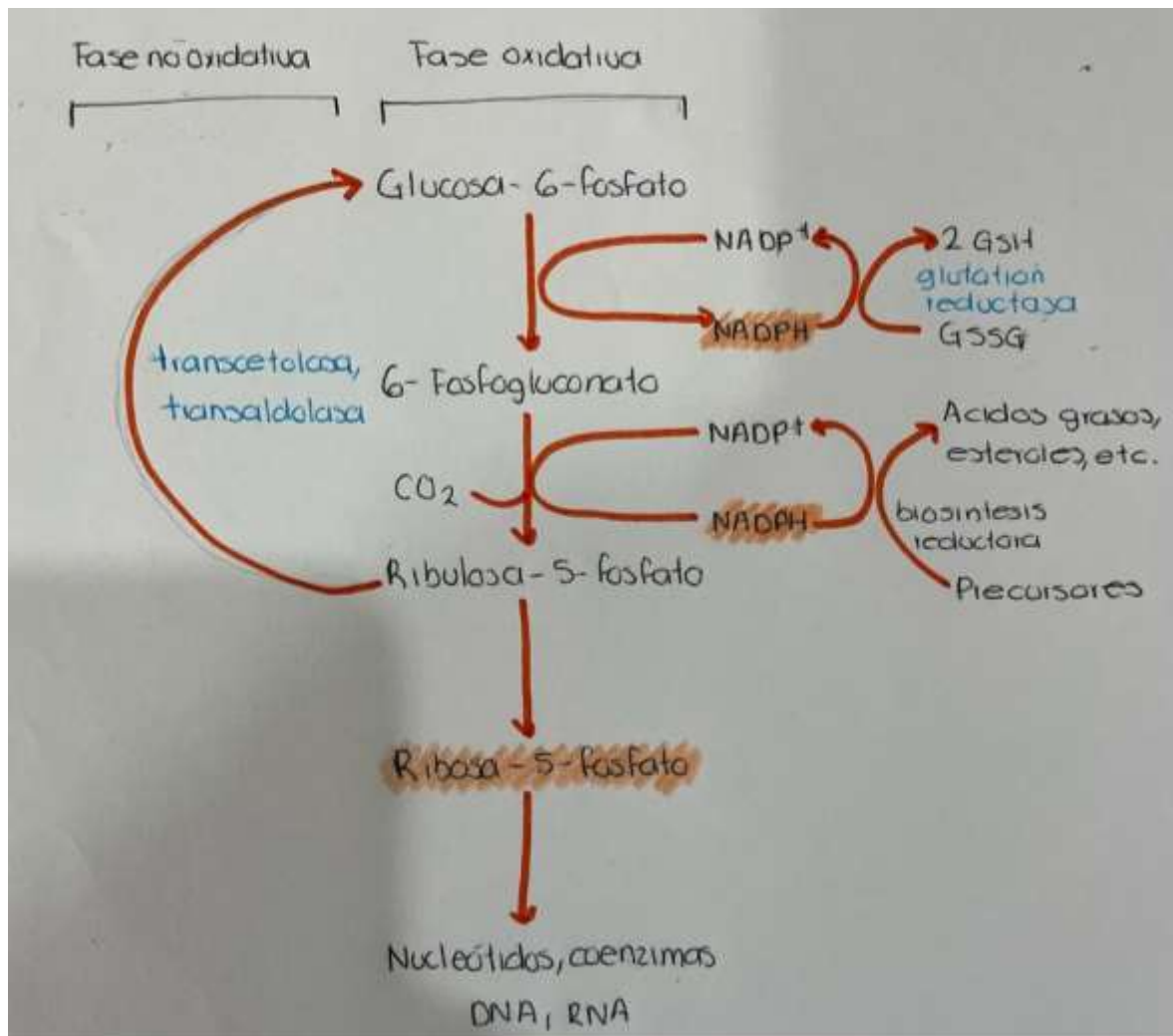
Pentosas fosfato

La ruta de las pentosas fosfato es una ruta catabólica que inicia en la glucosa. En esta ruta la glucosa se oxida y se obtiene energía, pero no en forma de ATP. Esta ruta se divide en dos fases: la fase oxidativa donde se produce el $\text{NADPH} + \text{H}^+$, y la fase no oxidativa donde se generan diversos monosacáridos. Estas reacciones tienen un lugar en el citoplasma.

Fase oxidativa: en esta fase, dos moléculas de NADP^+ son reducidas a NADPH utilizando la energía de la conversión de glucosa-6-fosfato en ribulosa-5-fosfato, según la reacción: NADPH que es usado en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, reacciones de hidroxilación de neurotransmisores, detoxificación de peróxidos de hidrógeno, así como en el mantenimiento del glutathion en su forma reducida.

Fase no oxidativa: a partir de la ribulosa-5-fosfato se sintetiza xilulosa-5-fosfato y ribosa-5-fosfato monosacárido imprescindible para la síntesis de nucleósidos, nucleótidos y por ende de ácidos nucleicos. El resto de monosacáridos pueden tener diferentes usos, tanto biosintéticos como energéticos (glucólisis).

La finalidad de la ruta de las pentosas fosfato es la obtención de poder reductor, para utilizar en biosíntesis reductoras, y la generación de diversos monosacáridos.



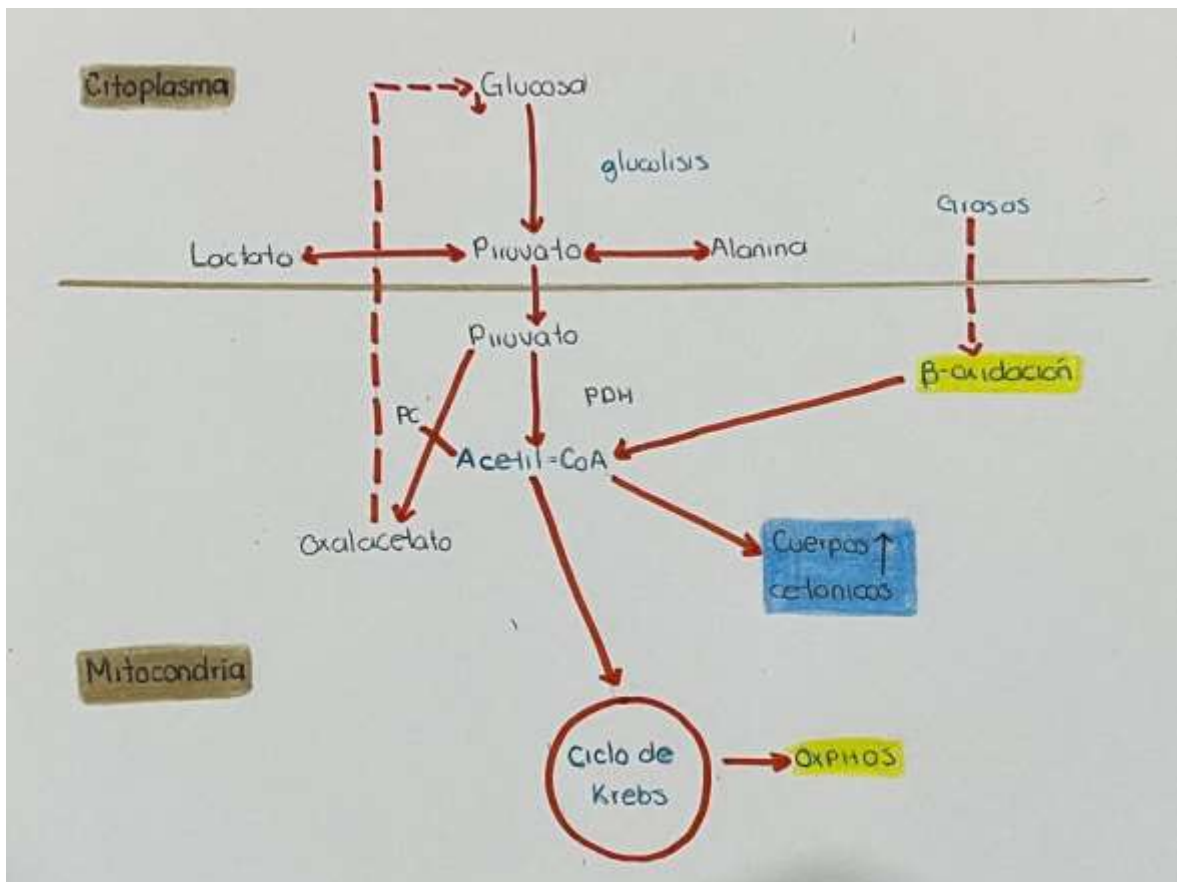
Piruvato a Acetil CoA

Es un compuesto muy importante para la célula ya que es un sustrato clave para la producción de energía y de la síntesis de glucosa (neoglucogénesis).

Antes de entrar en la mitocondria, puede convertirse en lactato, mediante una reacción anaerobia (en ausencia o bajo aporte de oxígeno) de bajo rendimiento en la producción de energía, cuando la vía principal está interferida. También puede convertirse en el aminoácido alanina. Dentro de la mitocondria, puede transformarse, mediante la piruvato deshidrogenasa (PDH), en acetil-coenzima A (acetil-CoA), punto de entrada del ciclo de Krebs. Además, mediante la piruvato carboxilasa, puede transformarse en oxalacetato, lo que constituye el primer paso de la neoglucogénesis.

El que se produzca una u otra de estas reacciones depende básicamente de las necesidades energéticas del organismo y del aporte de oxígeno para la producción de ATP.

Cómo el piruvato de la glucólisis se convierte en acetil CoA para poder entrar al ciclo del ácido cítrico. El piruvato es modificado al retirarle un grupo carboxilo, posteriormente es oxidado, y luego se une a la coenzima A.

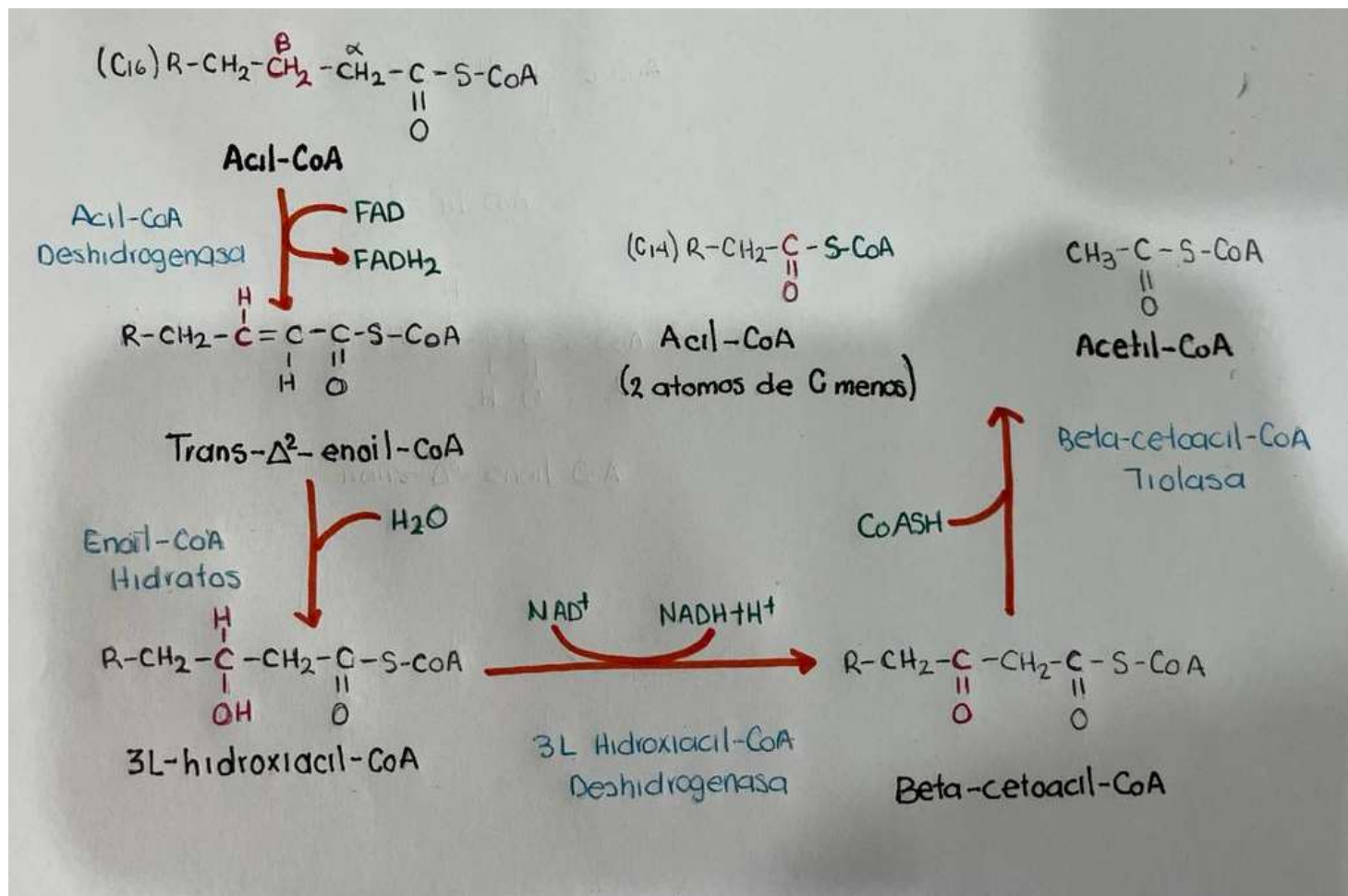


Ácidos grasos por β -oxidación

La beta oxidación (β -oxidación) es el principal proceso mediante el cual los ácidos grasos, en la forma de moléculas acil-CoA, son oxidados en la mitocondria para generar energía (ATP). La β -oxidación de ácidos grasos consta de cuatro reacciones recurrentes:

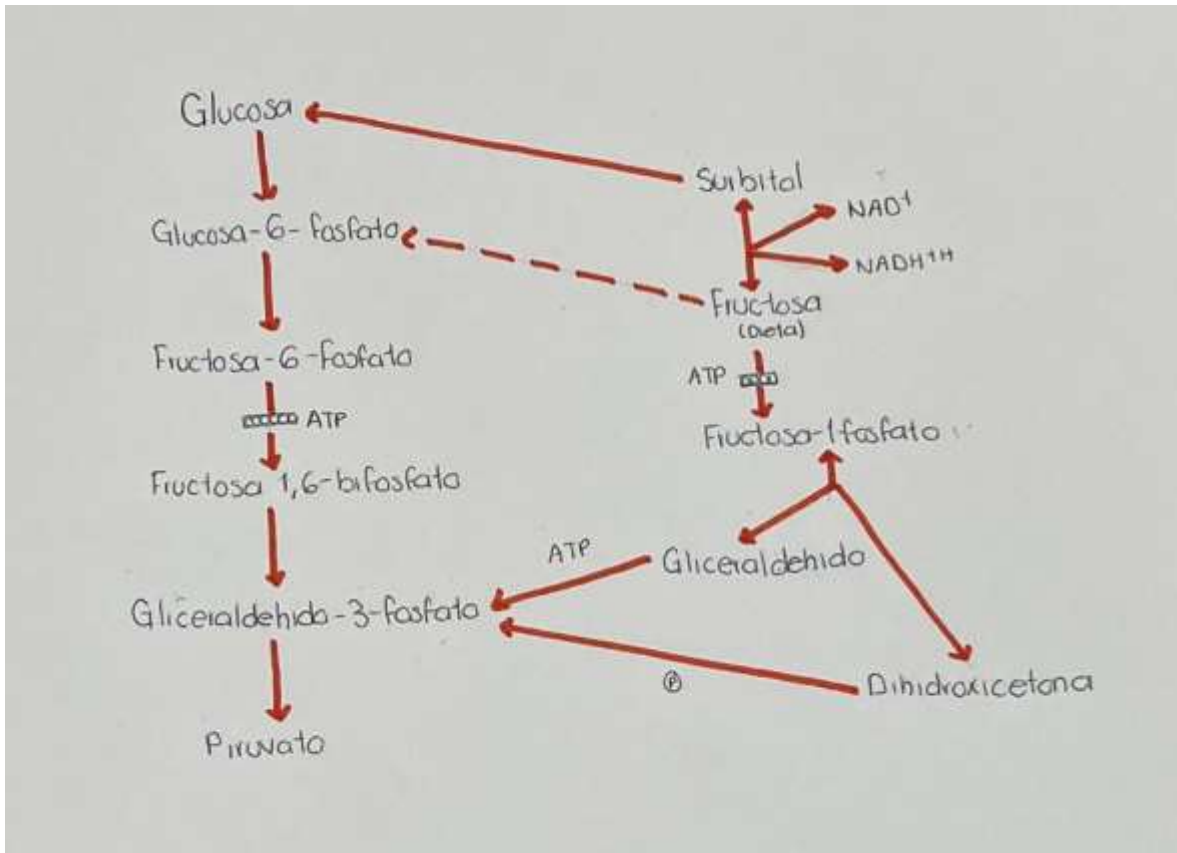
Oxidación por FAD, Hidratación, Oxidación por NAD^+ , y Tiólisis

El resultado de dichas reacciones son unidades de dos carbonos en forma de acetil-CoA, molécula que pueden ingresar en el ciclo de Krebs, y coenzimas reducidos (NADH y FADH_2) que pueden ingresar en la cadena respiratoria.



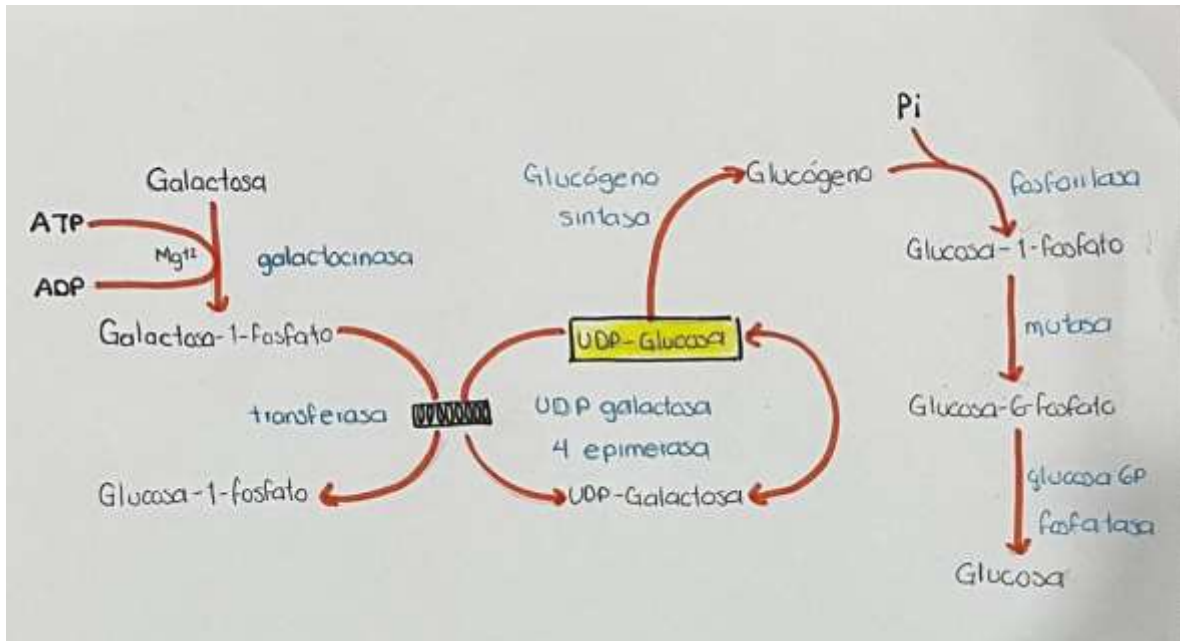
Metabolismo de la fructosa

Ruta metabólica de carácter catabólico. Esta ruta es de vital importancia en el caso de los diabéticos (es su principal fuente de energía) ya que este no requiere de insulina para entrar a la célula y en su metabolismo es transformada a piruvato por lo que entra directamente a ciclo de Krebs sin pasar por glucólisis.



Metabolismo de la galactosa

Es la ruta metabólica (de tipo catabólico) llevada a cabo en hígado y es una molécula resultante del procesamiento de la lactosa. Va a interferir la enzima Uridín Transferasa (UTP), en este proceso surge glucosa que posteriormente ingresara a glucólisis.



Rutas metabólicas de los lípidos

Los lípidos son un grupo heterogéneo de sustancias cuya única característica en común es que son hidrofóbicas. De los lípidos es destacable mencionar al grupo de los triacilglicéridos que son fuente de y almacén de energía, La oxidación de los lípidos es de vital importancia, en aquellos mamíferos que puedan almacenar grasa como reservorio. También es importante mencionar los fosfolípidos, esenciales para la formación de membranas celulares, debido a que actúan como constituyentes básicos de las mismas.

✓ Digestión y absorción de los lípidos

Los triacilglicéridos son el mayor componente energético de la dieta humana y de los animales superiores en términos generales. Para que se produzca la asimilación de los lípidos, estos deben ser debidamente hidrolizados por distintas enzimas, hasta formar moléculas de carácter **anfipático**, es decir que tengan una porción con carga eléctrica (negativa o positiva) y otra totalmente sin carga eléctrica, para que

estos compuestos puedan atravesar las barreras biológicas del organismo, principalmente el yeyuno. La emulsión de grasas por acción de las sales biliares facilita la digestión por su carácter detergente, las grandes gotas lipídicas de la alimentación las transforma en gotas de menor tamaño, pero más numerosas. Las sales biliares sintetizan en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar hasta su utilización.

✓ **Enzimas digestivas y productos que generan**

Sobre los **triacilglicéridos** actúa principalmente la **lipasa pancreática**, junto con la colipasa. Estas enzimas hidrolizan dando monoacilglicéridos y dos moléculas de ácidos grasos, estas sustancias son anfipáticas y atraviesan la membrana celular.

Sobre las **fosfolípidos** actúa la **fosfolipasa A2** liberando un ácido graso y un acil lisofosfolípido.

Sobre los **ésteres de colesterol**, interviene el **colesterol esterasa** rindiendo colesterol y dos grasos. Los lípidos no pueden viajar solos, tiene que unirse a una apoproteína formando las llamadas **lipoproteínas**. En el intestino la lipoproteína principal es el **quilomicrón**.

✓ **Lipoproteínas**

Las lipoproteínas son unas estructuras complejas que sirven para transportar los lípidos por el organismo, a nivel sanguíneo y linfático. La disposición típica de una lipoproteína: formada por capa externa constituida por fosfolípidos, una apoproteína y colesterol libre, de naturaleza anfipática, mientras que en el interior se acumulan los triacilglicéridos y el colesterol esterificado, compuestos totalmente hidrofóbicos. Los quilomicrones son vertidos a la linfa y, vía linfática, son transportados hasta la sangre, de tal forma que llegan primero a los tejidos periféricos y posteriormente al hígado. Las grasas se almacenan en los tejidos periféricos, preferentemente en el **músculo** y en el **tejido adiposo**.

Existen diversos tipos de lipoproteínas: **quilomicrones (QM)**, **VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad)**, **IDL (lipoproteínas de densidad intermedia)**, **LDL (lipoproteínas de baja densidad)**, **HDL (lipoproteínas de alta densidad)**.

En los capilares de estos tejidos la enzima **lipoproteína lipasa plasmática** ataca a los triacilglicéridos hidrolizándolos a glicerol y ácidos grasos, que son asimilados por las células tisulares, principalmente adipocitos y miocitos, gracias a que reconocen a la **apo C-II**, típica de los QM y las VLDL.

Los QM transportan fundamentalmente los triacilglicéridos exógenos, mientras que las VLDL transportan triacilglicéridos endógenos.

El glicerol y los ácidos grasos entran por difusión simple a la célula. Los restos de los quilomicrones que quedan tras la actuación de la lipoproteína lipasa plasmática

se conocen como **quilomicrones remanentes**, pobres en triacilglicéridos, pero no en fosfolípidos y apoproteínas; estos restos son retirados por el hígado, suministrándose así los fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos y aminoácidos al tejido hepático.

La actuación de la lipoproteína lipasa sobre las VLDL. generan las IDL, o VLDL remanentes, que son ricas en colesterol. Estas IDL se pueden enriquecer más en colesterol por la acción de la **proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP)** que actúa a nivel sanguíneo, provocando que las IDL se transformen en LDL, que son una forma de transporte de colesterol a los tejidos. Las LDL son retiradas por las células de los tejidos periféricos a través de transportadores específicos que reconocen apoB-100, apoproteínas constitutivas de las LDL, las células incorporan la lipoproteína entera por un proceso de endocitosis mediado por un receptor dependiente de clatrina, las HDL origen principalmente hepático sirven para recoger el exceso de colesterol depositado en los tejidos periféricos y transportarlo al hígado.

Hay que destacar que las HDL. tienen un papel importante en la esterificación del colesterol catalizada por la enzima **lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT)**, que esterifica el colesterol que las HDL, han recogido con ácidos grasos procedentes de los fosfolípidos presentes en los quilomicrones y las VLDL principalmente.

✓ **Metabolismo de ácidos grasos**

El metabolismo de ácidos grasos se divide en 2 vías, catabólicas y anabólicas. Las rutas catabólicas de los ácidos grasos consisten en la degradación de estos y las anabólicas, consisten en la génesis de estos. También el metabolismo de lípidos incluye la formación y degradación de los cuerpos cetónicos.

Las rutas catabólicas son las siguientes:

- Lipólisis.
- Beta oxidación.
- Alfa oxidación.
- Degradación de fosfoglicéridos.
- Degradación de esfingolípidos.

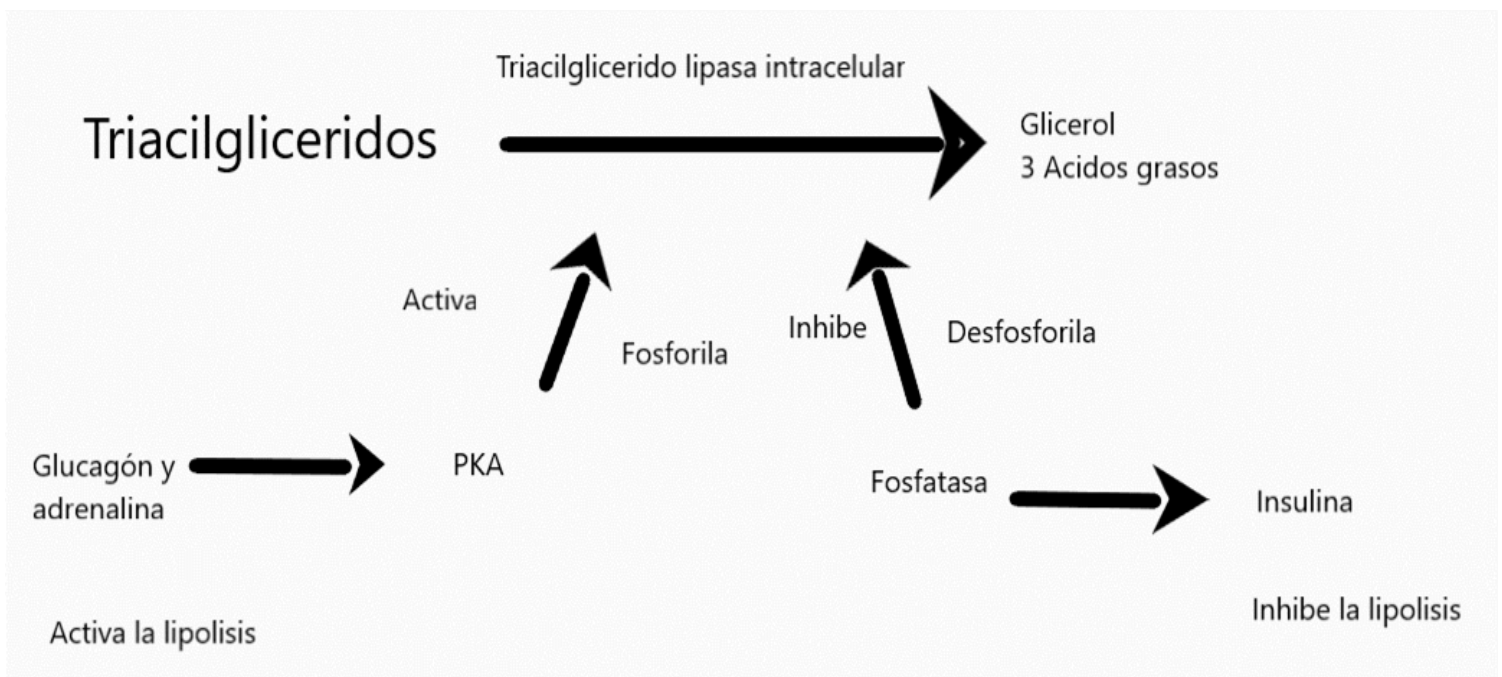
Las rutas anabólicas son las mostradas a continuación:

- Ácido graso sintasa.
- Biosíntesis de acilglicéridos.
- Síntesis de los fosfoglicéridos.
- Síntesis de esfingolípidos.
- Síntesis de colesterol.

Lipólisis

La lipólisis es el mecanismo de movilización de los lípidos que se encuentran almacenados como reservorio de energía. Esta movilización sucede cuando hay una deficiencia del aporte energético o cuando se ayuna. Estos lípidos acumulados en forma de triacilglicéridos se encuentran en forma anhidra, como gotitas de grasa, en el citoplasma de las células adiposas. El primer paso para su catabolismo es la hidrólisis, por medio del **triglicérido lipasa intracelular**, que origina como productos los componentes de los triacilglicéridos: glicerol y tres ácidos grasos. La enzima triglicérido lipasa actúa bajo una estrecha regulación hormonal: el **glucagón** y la **adrenalina**, la potencian su actividad, favoreciendo la lipólisis al fosforilar al triglicérido lipasa a través de la proteína quinasa A dependiente de AMPC; mientras que la **insulina**, al potenciar una fosfatasa que desfosforila la lipoproteína lipasa, bloquea la lipólisis.

Los ácidos grasos salen del adipocito y se unen en la sangre a la albumina. La albumina también se conoce como VHDL, lipoproteína de muy alta densidad, transporta típicamente entre dos y cuatro moléculas de ácidos grasos si bien puede llegar a transportar hasta seis. La albumina transporta los ácidos grasos al hígado, musculo cardiaco y musculo esquelético. Los fosfolípidos que son componentes de la membrana celular son una fuente importante de ácidos grasos. El glicerol también sale a la sangre por que el adipocito no los puede metabolizar por falta de glicerol quinasa, por eso son llevados al hígado, donde se convierte en dihidroxiacetona fosfato gracias al **glicerol quinasa**, y el **glicerol 3 fosfato deshidrogenasa**. La dihidroxiacetona fosfato suele entrar en la gluconeogénesis a nivel hepático, aunque también puede seguir la vía glucolítica para producir energía cuando la adrenalina y el glucagón son altos.



Beta oxidación

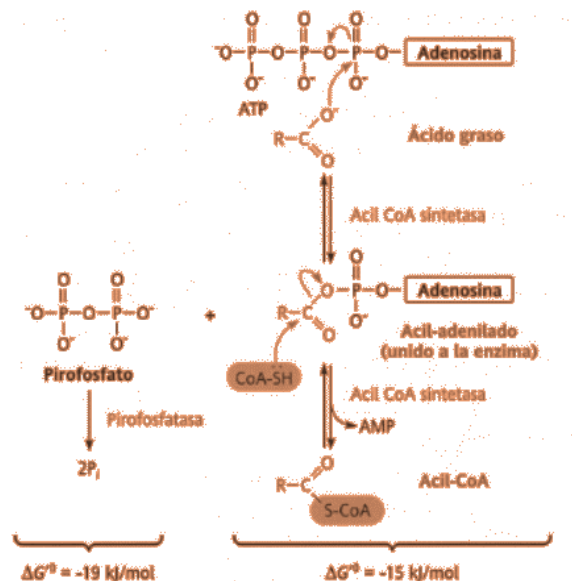
Esta ruta fue postulada por Knoop en 1904 y confirmada por Leloir, Lehninger y Lynen. En la oxidación se producen sucesivas oxidaciones en el carbono beta que van separando fragmentos de dos carbonos en forma de acetil-CoA, que se incorporarán después al ciclo de Krebs. La beta oxidación tiene lugar en la **matriz mitocondrial**.

Se puede dividir la oxidación de los ácidos grasos en tres fases: la primera fase implica la activación del ácido graso esterificándose con el CoA y a expensas del ATP, la segunda fase supone la entrada a la mitocondria, gracias a un transporte mediado por carnitina: y la tercera fase será la oxidación propiamente dicha, degradándose el ácido graso a moléculas de acetil-CoA.

La forma activada de los ácidos grasos es en forma de éster tiorico con la CoA o acil CoA (un ácido graso más una CoA). Esta transformación está catalizada por la acil-CoA sintetasa:

Se da en varios pasos:

- 1.- La adenilación del ácido graso (pegar una adenosina de una ATP) formando acil adenilato y pirofosfato.
- 2.- La CoA se transfiere a la acil adenilato liberando AMP cíclico y acil CoA.
3. También se da la hidrólisis del pirofosfato por la pirofosfatasa.

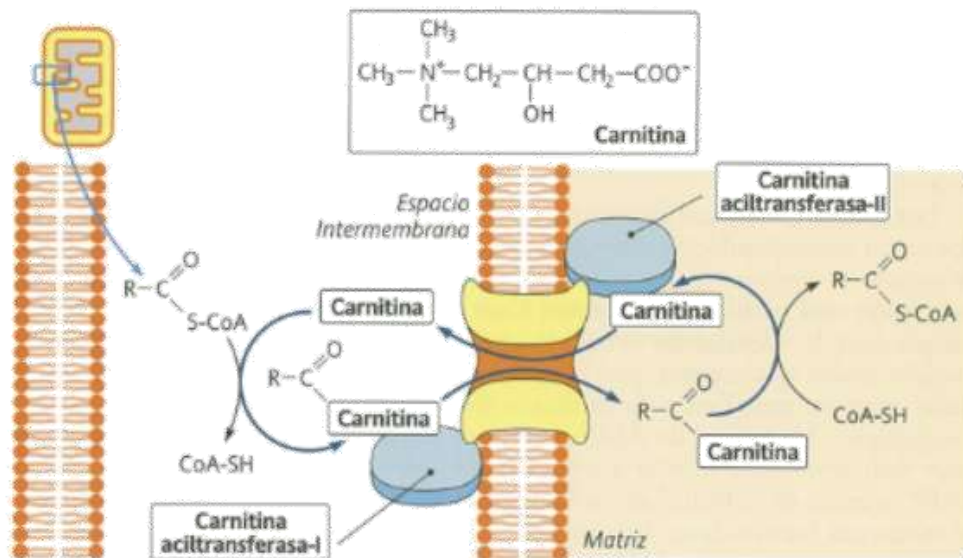


Hay 2 ubicaciones para la Acil CoA sintetasa, el retículo endoplasmático y la mitocondria:

- ✓ Si usamos la del retículo endoplasmático es para la síntesis de lípidos.
- ✓ Si usamos la enzima de la mitocondria es para beta oxidación.

En la mitocondria el acil coa no puede entrar por lo cual se necesita una lanzadera, el ácido graso se transfiere a un transportador denominado **carnitina** para formar un intermediario, acil carnitina, gracias a la acción de la **carnitina acil transferasa-1**. La acil carnitina puede atravesar las membranas mitocondriales debido a la presencia de un transportador específico: **carnitina acil-carnitina translocasa**, que se localiza en la membrana interna mitocondrial. Ya en la matriz, el ácido graso es cedido a una molécula de CoA, es una reacción catalizada por la **carnitina acil transferasa-II**, quedando la carnitina disponible nuevamente para salir al espacio intermembrana e introducir nuevos ácidos grasos al interior de la mitocondria.

La relación existente entre el CoA libre y la acil-CoA o acetil CoA sirve como indicador del nivel energético de la mitocondria permiten un mejor control del gasto metabólico.



Ya que esta la acil coa dentro de la mitocondria pasamos a la beta oxidación, es esencial convertir un acil coa en un **acetil coa** que pueda entrar al ciclo de Krebs y eso se logra mediante los siguientes pasos de la beta oxidación:

1. Deshidrogenación:

Sustrato: Acil CoA+FAD

Producto: enoil-CoA FADH2

Enzima: Acil CoA deshidrogenasa

Acción: introduce un doble enlace trans (entre carbono alfa y beta)y obtiene poder reductor en forma de FADH2.

2. Hidratación:

Sustrato: enoil-CoA+H₂O

Producto: hidroxiacil CoA

Enzima: enoil-CoA hidratasa

Acción: introduce H₂O a la enoil CoA, el grupo OH al carbono beta y el H al carbono alfa

3. Deshidrogenación:

Sustrato: hidroxiacil CoA NAD⁺

Producto: cetoacil CoA+NADH

Enzima: hidroxiacil CoA deshidrogenasa

Acción: se oxida el grupo hidroxilo del carbono beta a un grupo ceto. Se reduce una molécula de NAD⁺ a NADH

4. Ruptura tiólica:

Sustrato: cetoacil CoA+ CoASH

Producto: acetil CoA+ Acil CoA (acortado en 2 C)

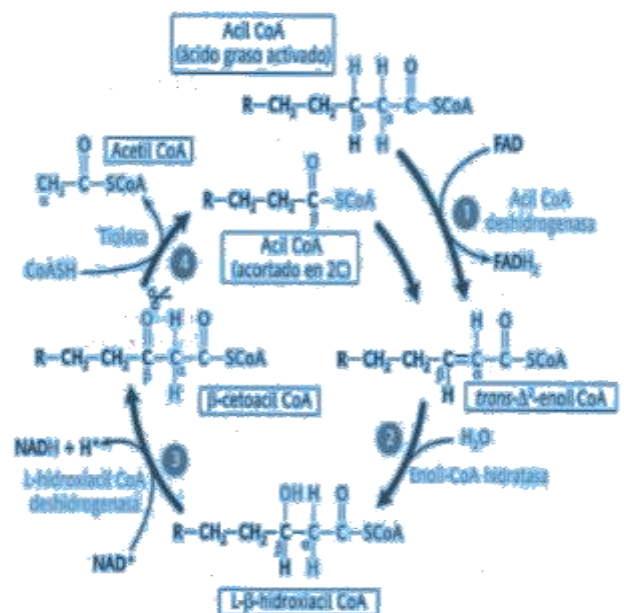
Enzima: Tiolasa

Acción: se introduce una CoA libre al cetoacil CoA para formar una Acetil CoA para el ciclo de Krebs y un Acil CoA acortado en 2 carbonos para repetir el ciclo de la beta oxidación.

En la beta oxidación todos los productos se pueden usar como fuente de energía, por cada vuelta se genera

- ✓ 1 Acetil CoA
- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH₂

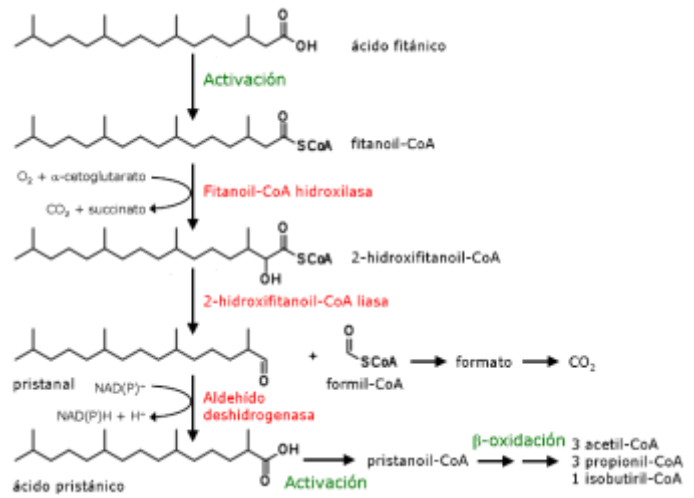
Además, en la última vuelta se genera 2 Acetil Coa.



- ✓ Degradación de ácidos grasos insaturados o de cadena impar

✚ Ácidos grasos insaturados:

Los ácidos grasos que entran en la beta oxidación son los que tienen su enlace doble entre el carbono alfa y beta y de configuración trans, pero existen ácidos grasos con configuración cis y con enlaces doble entre el carbono beta y gamma, donde la primera deshidrogenación no es posible. Para poder degradarlos necesitamos otras dos enzimas, la enoil CoA isomerasa y la 2.4 dienoil CoA reductasa enzimas que colocan el doble enlace en la posición adecuada para que puedan actuar la enoil CoA hidratasa y pueda continuar la oxidación.



✚ Ácidos grasos de cadena impar

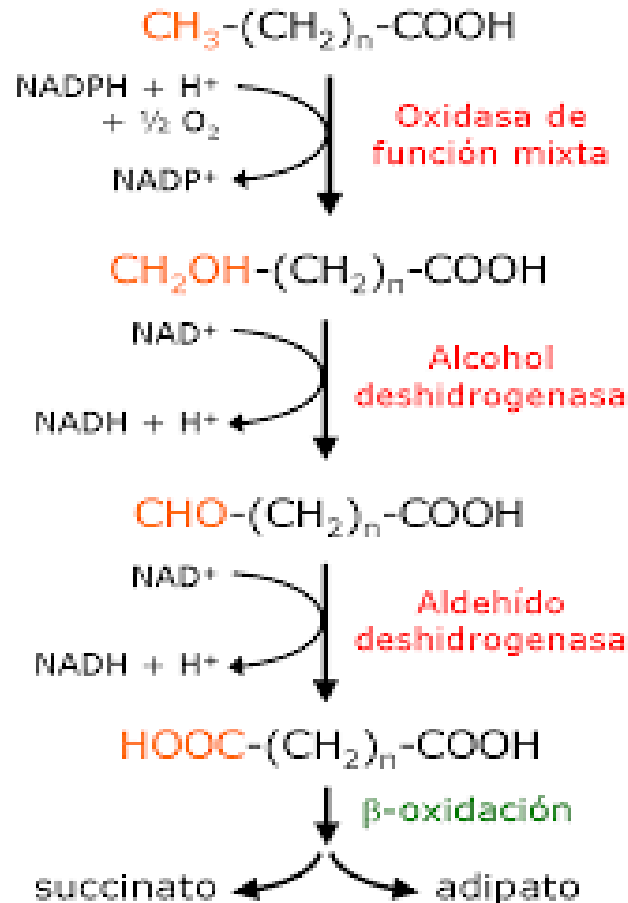
Se degradan por beta oxidación con la diferencia de que al final nos queda además de un acetil CoA una molécula de propionil CoA, la propionil CoA se carboxila (se le agrega un carbono) para formar D metilmalonil CoA gastando ATP, a la D metilmalonil CoA la pasamos por la metilmalonil CoA epimerasa y forma L metilmalonil CoA que con succinil CoA mutasa forma succinil CoA que puede meterse al ciclo de Krebs. La enzima metilmalonil CoA mutasa requiere cofactor adenosil cobalamina un derivado de la vitamina B12.

- ✓ Oxidaciones secundarias (alfa y omega oxidación)

En los peroxisomas se origina una variante de la acil coa deshidrogenasa, transfiere los electrones al oxígeno formando peróxido de hidrógeno, empleando en estos orgánulos como agente oxidante y para facilitar su actividad degradativa. Esta b-oxidación presenta especificidad por ácidos grasos de cadena larga.

Cuando se produce la hidroxilación del carbono alfa seguida de oxidación a carbonilo y de la descarboxilación del c-1 en forma de CO₂, se habla de la **alfa oxidación**. Dicha ruta es importante en la oxidación de ácidos grasos metilados, como el ácido fitánico. El déficit de esta vía produce la enfermedad de Refsum, trastorno neurológico congénito muy grave.

Cuando se produce la hidroxilación del último carbono, seguida de la oxidación secuencial a aldehído y a carboxilo. Se habla **de omega-oxidación**. Por esta ruta se forman ácidos dicarboxílicos que pueden entrar en la B-oxidación por ambos lados, degradándose más rápidamente.



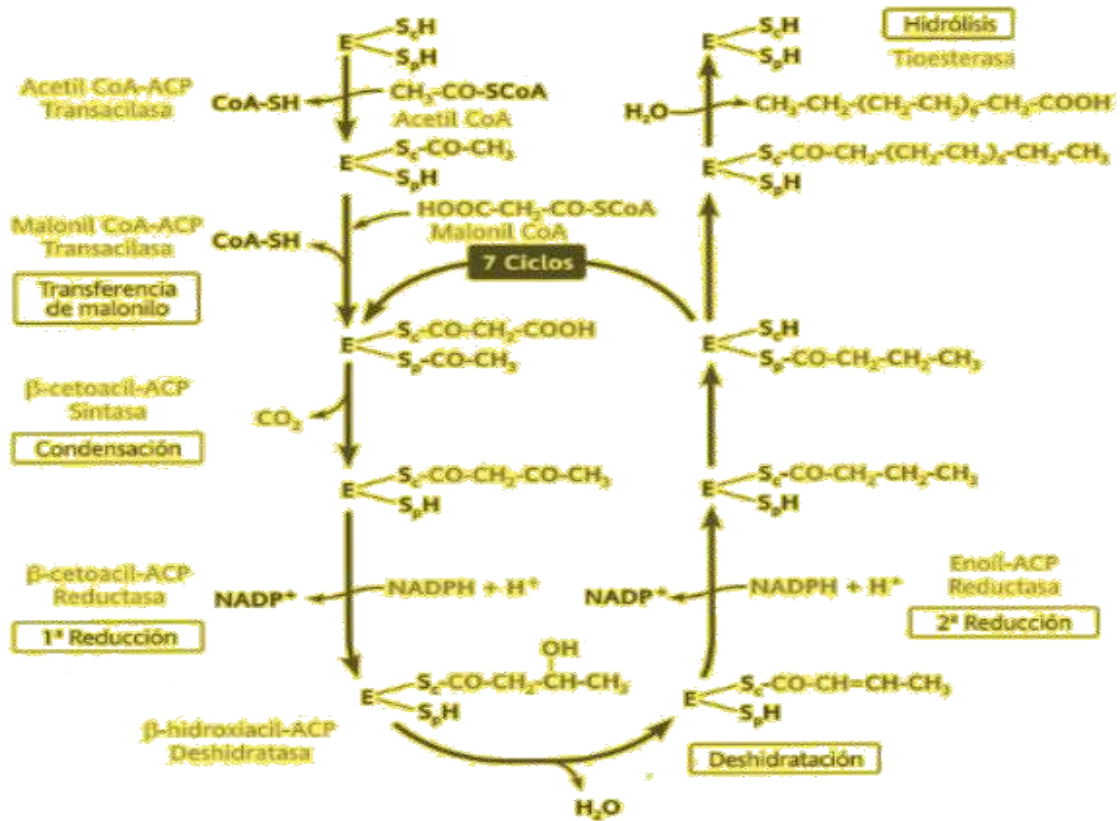
Ácido graso sintasa

El precursor inmediato de las unidades de dos carbonos que entran en la síntesis de ácidos grasos es el malonil CoA. Para proceder a la síntesis de ácidos grasos se requiere disponibilidad de poder reductor, $\text{NADPH} + \text{H}^+$, que se obtiene de la ruta de las pentosas-fosfato y de la actuación de la enzima málica. Como las moléculas de acetyl-CoA no pueden atravesar las membranas de la mitocondria, recurren a un transporte con citrato y piruvato como vía de salida, transporte conocido como ciclo del piruvato-citrato. El acetyl CoA se puede convertir en malonil CoA por acción de la enzima acetyl CoA carboxilasa que introduce un CO_2 y utiliza un ATP y tiene como cofactor a la biotina.

Esta enzima, **el acetyl CoA carboxilasa** es el paso clave de la regulación.

Enzima	Activa biosíntesis de lípidos	Inhibe la biosíntesis de lípidos
Acetil CoA carboxilasa	Insulina: desfosforila la enzima Citrato	Glucagón: fosforila la enzima Malonil CoA y Palmitoil CoA: regulación por retroalimentación negativa

1. Para la síntesis de ácidos grasos interviene el complejo multienzimático **ácido graso sintasa** que forma un ácido graso a partir de malonil CoA, NADPH+H y una molécula de acetil coa. Este complejo crea al mismo ácido graso siempre, ácido palmítico, que se transforma en cualquier otro ácido graso, gracias a enzimas del tipo **enlongasa** (alargan la cadena) y **desaturasas** (que ponen dobles enlaces). En la síntesis de ácidos grasos el transportador de grupo acetil es la ACP en vez de la CoA. La ACP significa proteína portadora de grupos acilo.
2. A continuación, se mencionarán los pasos que realiza el complejo ácido graso sintasa:
3. Inicia con la transferencia del grupo acilo al brazo de oscilación de fosfopanteteína de la ACP (SH central).
4. El grupo acetilo se transfiere al grupo SH de la cisteína de la B-cetoacetil-ACP-sintasa (SH periférico).
5. Este grupo acetilo se une a un nuevo acetilo que viene de la malonil-CoA formando un ácido graso de 2 carbonos con el carbono beta oxidado (forma ceto), la unión requiere de la descarboxilación de la malonil-CoA.
6. El grupo ceto se reduce a un alcohol, reacción donde se consume un NADPH+H+.
7. Se elimina una molécula de agua formando un doble enlace entre el carbono alfa y beta.
8. Se satura el doble enlace por una reducción se consume otro NADPH+H.
9. El grupo butarilo formado en el paso anterior se pasa al grupo tiol periférico (Sph).
10. Entonces puede iniciarse un nuevo ciclo con la transferencia de otro malonil-CoA al brazo de fosfopanteteína (Sch).
11. Tras 7 ciclos se forma un ácido graso palmítico.
12. El ácido palmítico se libera por acción de una tioesterasa.



Hay que resaltar el hecho de que las células de mamífero no tienen desaturasas que introduzcan dobles enlaces por encima de la posición nueve, es decir, desaturasas 12 y A 15 esas desaturasas son típicas de plantas.

También hay que destacar que las elongasas mitocondriales realizan la ruta inversa de la oxidación consumiendo como poder reductor ADPH+H⁺ y que las elongasas del RE liso realizan el mismo mecanismo que el ácido graso sintasa utilizado la CoA transportadora de acilos en vez de la ACP.

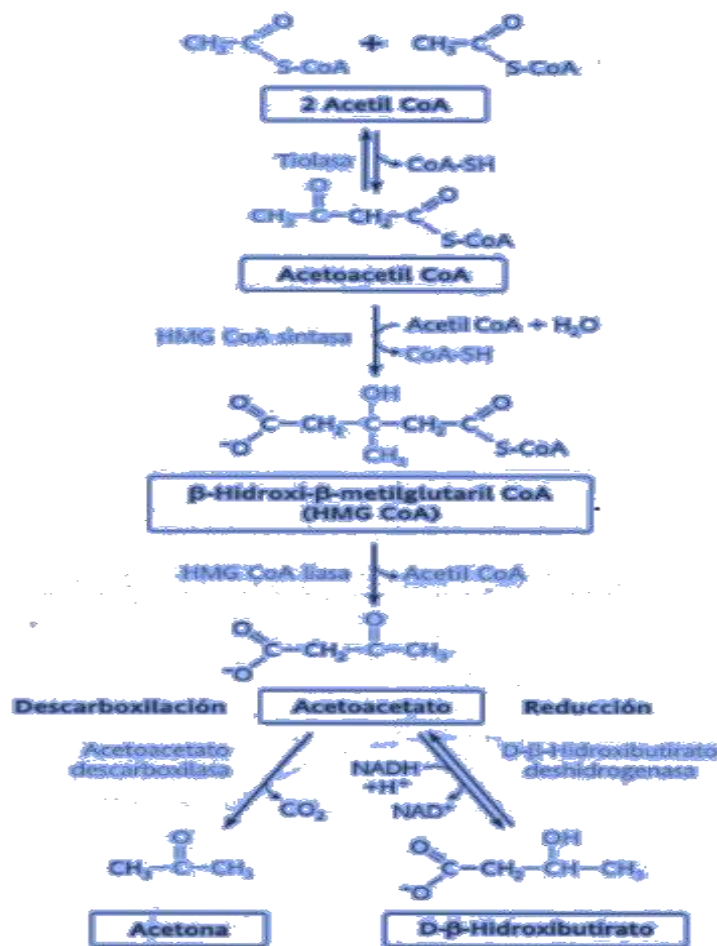
Cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos, acetoacetato, hidroxibutirato y acetona, son sustancias que se producen a partir de acetil CoA en las mitocondrias del tejido hepático, cuando la velocidad de la β-oxidación supera a la velocidad de oxidación del acetil CoA en el ciclo de Krebs, por ejemplo, en situaciones de ayuno. Estos compuestos, que se pueden distribuir a través del sistema circulatorio por todos los tejidos, sirven como fuente de energía para el corazón, el músculo y otros tejidos. Así, favorecen un ahorro de glucosa, glucosa que es fundamental para otra serie de tejidos que dependen más estrechamente de este hidrato de carbono para obtener energía como, por ejemplo, el cerebro y los glóbulos rojos. Incluso si se produce un ayuno

muy prolongado pueden ser utilizados por el cerebro como fuente de energía alternativa a la glucosa.

✓ Cetogénesis

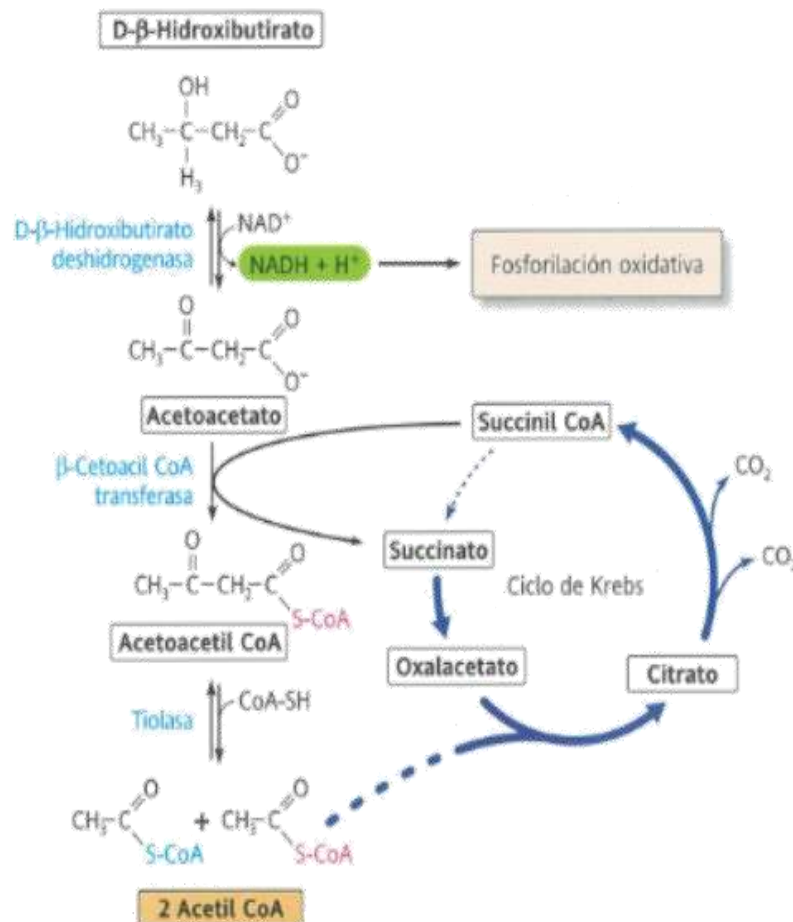
El proceso de la creación de los cuerpos cetónicos se conoce como cetogénesis. Básicamente consiste en la condensación de dos moléculas de acetil coa por acción de una tiolasa, formado por el acetoacetil-CoA. Después se fusiona una nueva molécula de acetil-CoA, gracias a la acción de la enzima hidroximerilglutaril-CoA sintasa originando el hidroximetilglutarilCoA. El hidroximetilglutaril-CoA se escinde en acetil-CoA y en acetoacetato el primer cuerpo cetónico que existen en el organismo, por reducción, se origina el hidroxibutirato, en una reacción catalizada por la hidroxibutirato deshidrogenasa. Por descarboxilación del acetoacetato se forma la acetona; la acetona pierde capacidad energética y va a rendir menos ATP que el hidroxibutirato y el acetoacetato.



✓ Uso de cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos se utilizan para producir moléculas de acetil-CoA, hidroxibutirato se oxida a acetoacetato, originando $\text{NADH} + \text{H}^+$. El acetoacetato se unirá a CoA formando, gracias a la enzima cetoacil-CoA transferasa, a una molécula de acetoacil-CoA. La escisión del acetoacil-CoA por una tiolasa rendirá dos moléculas de acetil-CoA. La acetona suele aprovechar transformándose en láctico via formación de propandiol o se puede romper originando ácido fórmico y ácido acético. Ciertos tejidos como el músculo cardíaco y el esquelético, comienzan a usar como principal fuente de energía a los ácidos grasos procedentes de la lipólisis del tejido adiposo. Estos ácidos grasos también los emplea el hígado para realizar la β oxidación, obtener gran cantidad de moléculas de acetil-CoA y con ellas generar los cuerpos cetónicos. Cuando el proceso de inanición o ayuno es muy prolongado la gran mayoría de los tejidos pasa a alimentarse de ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

Un incremento importante de los niveles de los cuerpos cetónicos en sangre puede originar lo que se conoce como cetoacidosis. Algunos síntomas de este trastorno son náuseas, vómitos, dolor abdominal, respiración rápida y, en casos graves, pérdida de conciencia. La cetoacidosis más conocida es la cetoacidosis diabética. son generados por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, amplificados por un incremento en los niveles de las hormonas antiinsulina, principalmente glucagón y cortisol.

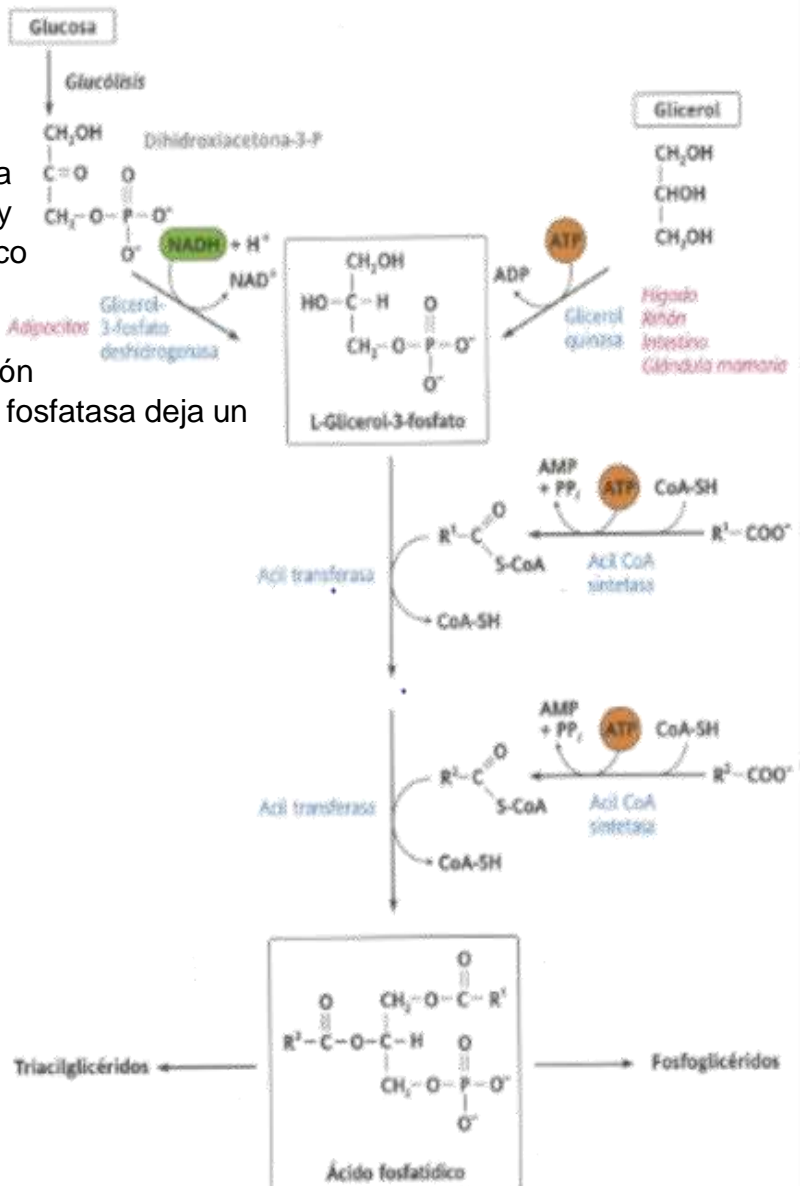


✓ Síntesis de acilglicéridos

La síntesis de los triacilglicéridos, que tiene lugar en el retículo endoplásmico liso (REL) de células adiposas y hepáticas, se origina mediante la esterificación secuencial de una molécula de glicerol-3-fosfato con tres moléculas acil-CoA. Requiere la formación previa de un fosfolípido intermediario el ácido fosfatídico, el proceso de formación de este intermediario se puede dividir en diversas etapas:

- ✚ Síntesis de glicerol-3-fosfato: a partir de glicerol por la acción de la glicerol quinasa (principalmente en hígado y riñón) o mediante la reducción de la dihidroxiacetona fosfato a glicerol-3-fosfato por catálisis de la glicerol-3 fosfato deshidrogenasa, reacción típica de los adipocitos.
- ✚ Activación de los ácidos grasos, por efecto de la acil-CoA sintetasa, tal como se describió en la activación de los ácidos grasos durante la B-oxidación
- ✚ Transferencia de los ácidos grasos activados para originar el ácido fosfatídico, gracias a la actuación de acil transferasas que transfieren los ácidos grasos de las moléculas de acil-CoA a las posiciones 1 y 2 del glicerol-3 fosfato.

Este ácido fosfatídico sirve para formar fosfoglicéridos y triacilglicéridos, el ácido fosfatídico debe de desprenderse del grupo fosfato presente en la posición 3, proceso que ocurre gracias a la acción de una fosfatasa. El ácido fosfatídico fosfatasa deja un diacilglicérol.



Síntesis y degradación de los fosfoglicéridos y los esfingolípidos

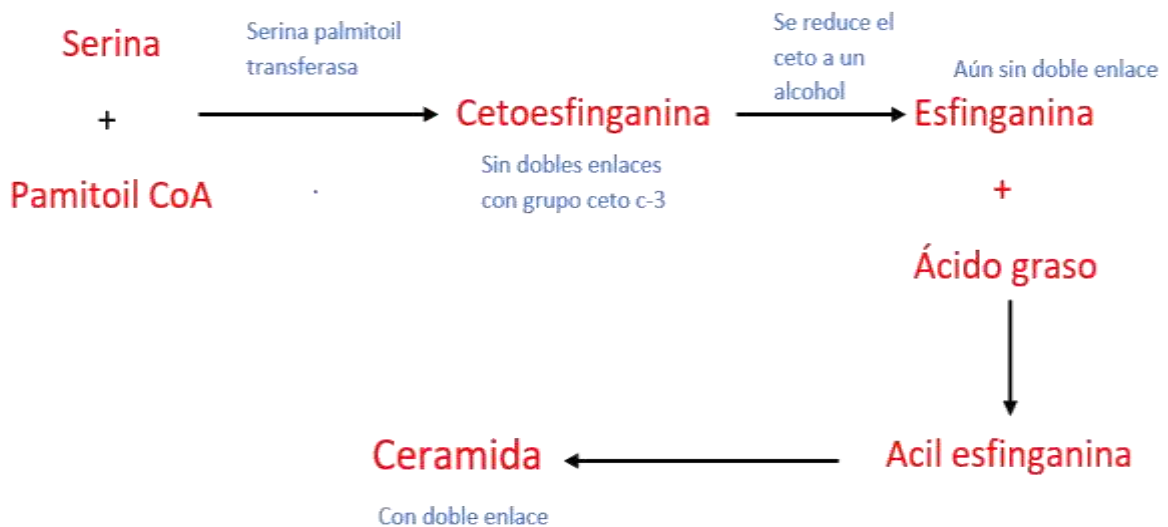
✓ Síntesis

La síntesis de estos lípidos tiene lugar en el retículo endoplásmico liso, la diferencia fundamental entre los distintos fosfoacilglicéridos es la estructura química de su cabeza polar, por lo que la clave del proceso es la adición de las distintas cabezas polares. Esta adición se puede realizar mediante dos mecanismos distintos.

El primer mecanismo consiste en la activación del ácido fosforídico mediante la creación del diacilglicerol activado mediante el nucleótido difosfato CDP (CDP-diacilglicerol), este intermediario reacciona con un alcohol formando el fosfolípido. el cdp transporta la parte diacilglicerol.

En el segundo mecanismo, lo que se activa mediante CDP es el alcohol (CDP-alcohol) y así se une al ácido fosfatídico para originar el fosfolípido, el CDP transporta cabeza polar, como la etanolamina. En los casos se libera CMP.

Para la formación de esfingolípidos lo primero es la construcción de la larga cadena de la esfingosina, a partir de serina y palmitoil CoA, gracias a la actuación de la serina palmitoil transferasa. Produciendo Ceto esfinganina que se difiere de tretingosina por carecer de doble enlace y tener un grupo ceto en C3. El ceto se reduce a alcohol formando la esfinganina, aun sin doble enlace. Al unirse un ácido graso se forma acil esfinganina que al tener doble enlace se transforma en la ceramida.



Esta molécula de ceramida es la base de los demás esfingolípidos. Así, los fosfoesfingolípidos como la esfingomielina, se originan por transferencia de la cabeza fosfolina desde la fosfatidocolina hasta la ceramida, mientras que los glucosfingolípidos se originan por transferencia secuencial de diversos monosacáridos, a través de glucosil transferasas específicas.

✓ Degradación

En la degradación de los fosfoacilglicéridos intervienen principalmente cuatro enzimas:

- La fosfolipasa A1, que hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el ácido graso en posición 1.
- La fosfolipasa A2, que hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el ácido graso en posición 2.
- La fosfolipasa C, que hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el grupo fosfato en posición 3.
- Finalmente, la fosfolipasa D, que hidroliza el enlace éster entre el fosfato y la cabeza polar.

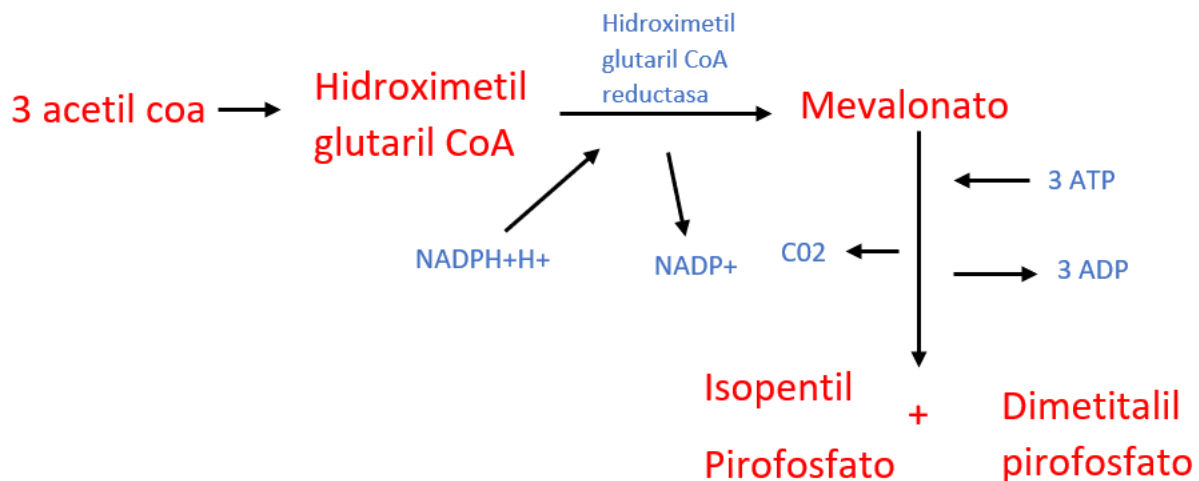
Síntesis del colesterol

La síntesis de colesterol tiene lugar en el citoplasma a partir de moléculas de acetil-CoA, y se puede dividir en tres fases:

- Primera etapa: **síntesis de los isoprenos activados a partir de acetil-CoA.**

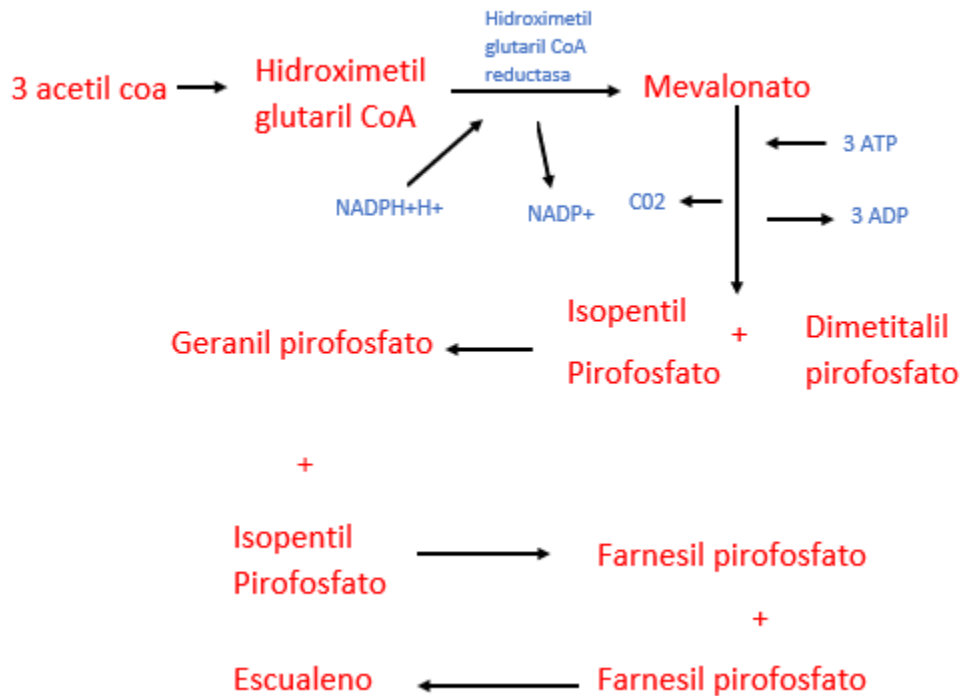
A partir de tres moléculas de acetil-CoA se obtiene una molécula de hidroximetilglutaril-CoA -el grupo carboxilo del HMG, que está formando un tioéster con la coenzima A, se reduce a aldehído y después a un alcohol Usando NADPH y originando el mevalonato. La reacción de reducción está catalizada por la HMG-CoA reductasa y es la etapa limitante de la síntesis del colesterol.

El mevalonato es activado hasta dar los isoprenos activados, isopentil pirofosfato y dimetitalil pirofosfato, paso que implica la descarboxilación del grupo ácido del mevalonato y el gasto de tres moléculas de ATP, dos para la formación del pirofosfato y una tercera para favorecer la descarboxilación del ácido.



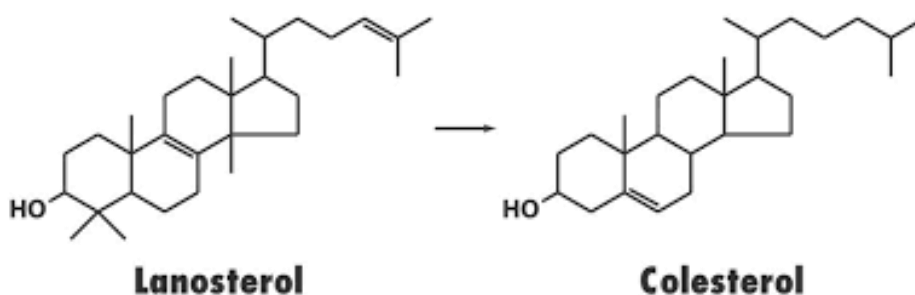
- Segunda etapa: **condensación de 6 moléculas de isopreno activados para formar escualeno (C30).**

A partir de la condensación de una molécula de isopentil pirofosfato y otra dimerilalil pirofosfato se origina el geranil pirofosfato, el cual se condensa, a su vez con otra molécula de isopentil pirofosfato dando lugar al farnesil pirofosfato. La condensación posterior de dos moléculas de farnesil pirofosfato, de tres isoprenos cada una genera el escualeno, molécula lineal de seis isoprenos.



- Tercera etapa: **ciclación del escualeno a lanosterol (C30) y conversión final a colesterol (C27).**

La formación del núcleo esteroideo a partir del escualeno comienza con la formación del epóxido de escualeno. Este intermediario se protona para formar un carbocation que se cicla para formar una estructura tetracíclica, a su vez, se reorganiza para formar el lanosterol. El lanosterol se convierte en colesterol un proceso que comprende la eliminación de tres grupos metilo, la reducción de un doble enlace por el NADPH y la migración del otro doble enlace.



Rutas metabólicas de las proteínas

La estructura del organismo está constituida por proteínas. Las proteínas son el componente principal de las células y tienen como función básica la regeneración y reparación de tejidos corporales como el músculo, el cabello, las uñas..., por otro lado, intervienen en la regulación de funciones metabólicas y el mantenimiento de la homeostasis celular, realizando funciones enzimáticas, hormonales, reguladoras, entre otras.

Las proteínas son macromoléculas formadas por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrogeno, y en menor cantidad pueden contener: fosforo, azufre y otros elementos como magnesio, cobre y hierro. Son cadenas de unidades de aminoácidos que se encuentran unidos por medio de enlaces peptídicos entre los grupos carboxilo y el grupo amino.

Los aminoácidos, estructura básica de las proteínas, son compuestos orgánicos que contienen un grupo funcional amino (NH_2) y un grupo carboxilo (COOH).



Degradación de las proteínas

La degradación de las proteínas se estudia de acuerdo a su localización del proceso:

- En el tracto digestivo, donde se procesan las proteínas exógenas o ingeridas de la dieta; es la denominada **digestión de proteínas**. Este proceso digestivo permite obtener los aminoácidos en forma libre, necesarios para sintetizar las proteínas propias, así como otras biomoléculas que se forman a partir de ello.
- En el interior de la célula, donde se procesan las proteínas endógenas, lo que se suele conocer bajo la denominación de **recambio proteico**. Sirve para renovar las proteínas del organismo. Este recambio proteico es de gran utilidad para reciclar los aminoácidos de proteínas que ya no son útiles para el organismo y generar nuevas proteínas, u otras biomoléculas a partir de aminoácidos preexistentes. También sirve para la eliminación de aminoácidos dañados.

Tenemos una reserva de aminoácidos, la cual disminuye entre 60 y 100g al día por vía urinaria y fecal o por la formación de compuestos con nitrógeno. Esta misma cantidad es la que debemos ingerir para mantener un equilibrio. También destruimos entre 300 y 400 g de proteínas y la misma cantidad se vuelve a formar.

✓ Enzimas digestivas de las proteínas

Los aminoácidos esenciales son aquellos que solo podemos obtener de la dieta (es decir que debemos comerlos o de otra forma no los obtendremos) y son: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina e histidina. El resto son no esenciales porque lo podemos sintetizar.

En el estómago las proteínas se desnaturalizan (se desdoblan) por el pH ácido del estómago, este pH se debe a la presencia del ácido clorhídrico. La desnaturalización deja una proteína lineal, porque rompe la conformación nativa (la forma plegada de la proteína) al romper los puentes disulfuro y otras interacciones.

Las únicas formas que puede absorberse en el intestino, son en forma de: péptidos, dipéptidos y aminoácidos libres.

Los zimógenos son enzimas que se secretan en forma inactiva y se activa cuando se requiere. Algunos se activan por pH, otros por proteólisis parcial (es decir, se degrada una porción de la enzima para hacerla funcional).

- Enzimas del estómago:
 - Pepsinógeno: zimógeno de la pepsina, se activa por el pH ácido del estómago.
 - Pepsina: forma activa del pepsinógeno, hidroliza parcialmente las proteínas de la dieta.

- Renina: proteasa que rompe la caseína de la leche, importante para los lactantes.
- Enzimas del intestino delgado:
 - Enteropeptidasa: activa el tripsinógeno
 - Tripsinógeno: zimógeno de la tripsina
 - Tripsina: tiene capacidad auto proteolítica (se puede autoactivar), activar al resto de zimógenos del intestino
 - Zimogenos: proelastasas, procarboxilasas, quimiotripsinogenos
 - Enzimas: elastasas, carboxipeptidasas y quimiotripsinas.

Todas estas enzimas degradan las proteínas hasta obtener oligopéptidos. Después los oligopéptidos son degradados por las enteroquinasas, las aminopeptidasas y las carboxipeptidasas.

Las aminopeptidasas y las carboxipeptidasas cortan las proteínas por su respectivo extremo amino terminal (la parte de la proteína donde está el grupo amino) y su extremo carboxilo terminal extremo del grupo carboxilo).

Finalmente, los aminoácidos libres se pueden transportar por la sangre directamente o viajar con las lipoproteínas, las lipoproteínas son proteínas que transportan sustancias por la sangre.

✓ Recambio proteico

El recambio proteico o digestión celular hace referencia a la degradación intracelular de las proteínas, con la finalidad de reciclar o degradar los aminoácidos de las mismas. Puede darse en el lisosoma o en el citoplasma.

- ❖ **Proteólisis lisosómica.** Ocurre en los lisosomas. Que tienen un PH 5.5 y contiene proteasas e hidrolasas, de la familia de las catepsinas (estas enzimas trabajan a PH ácido) Puede ser de dos tipos:
 - Autofágica, si procesa proteínas intracelulares de membrana, receptores o ribosomas.
 - Heterofágica, si procesa proteínas extracelulares, como lipoproteínas como LDL.
- ❖ **Proteólisis citoplásmica o no lisosómica:** esta degradación es por proteasas dependientes de **Ca²⁺** como **calpaína** (esta enzima trabaja a PH neutro) o mediante un **proteosoma**.
- ❖ **Proteosoma:** complejo multienzimático con diversas actividades catalíticas, es un barril que destruye proteínas marcadas con ubiquitina.

Degradación de aminoácidos

Se da en dos pasos, primero se le quita el grupo amino a los aminoácidos, este grupo amino se le pasa al glutamato, el segundo paso es quitarle al glutamato ese grupo amino y soltarlo en forma libre, El grupo amino libre forma amoniaco. El amoniaco es un tóxico potencialmente muy peligroso para los seres vivos cuando se acumula y origina hiperamonemia. ¿por qué es toxico el amoniaco para el cerebro?

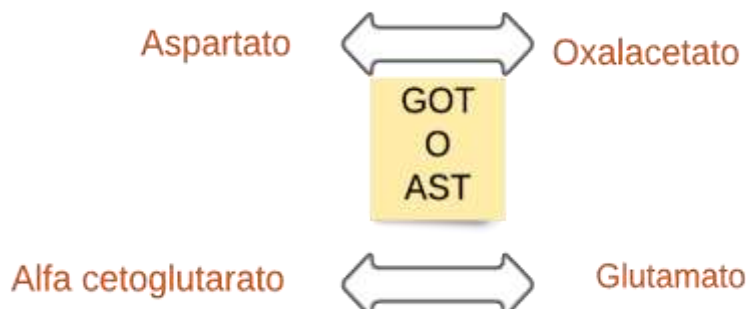
1. Interfiere con el intercambio ionico de la membrana, es decir, altera el paso de iones por la membrana, esto es porque el amoniaco tiene carga eléctrica. Esto daña a las neuronas que dependen del potencial de membrana.
2. Bloquea el ciclo de Krebs. Amonio con alfacetoglutarato da glutamato, por lo que lo deja alfacetoglutarato al ciclo de Krebs bloqueándolo.
3. El amonio más glutamato produce glutamina, y glutamina en exceso produce edema cerebral.
4. La glutamina en exceso también por acción de una transaminasa forma alfa cetoglutamico, este compuesto es toxico para el cerebro. (no confundir con el alfacetoglutarato).

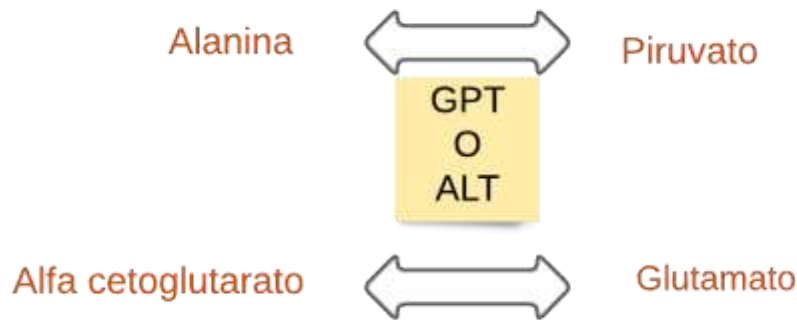
Las transaminasas usan como cofactor el **piroxidal fosfato** , derivado de la vitamina B6, y actúan mediante el mecanismo ping-pong. Hay que entender un par de cosas, un cetoácido es la forma de llamar a un aminoácido al que le quitamos su grupo amino, todos los aminoácidos después de pasar por una transaminasa se convertirán en su respectivo cetoácido.

Existen 2 de importancia:

- ❖ GOT O glutamato oxalacelato transaminasa (AST, aspartato aminotransferasa)
- ❖ GPT o glutamato piruvato transaminasa (ALT, alanina, aminotransferasa).

El aceptador final, en la mayoría de las transaminaciones de los aminoácidos, es el alfacetoglutarato por lo que se origina siempre glutamato.





✓ Desaminación

La mayoría de los aminoácidos son desaminados por transaminación, formándose siempre glutamato.

Quien les quita el grupo amino al glutamato se le denomina **glutamato deshidrogenasa** que cataliza la **desaminación oxidativa**. Este proceso libera amino, que es el grupo amino suelto. La forma de eliminarlo principalmente es en el ciclo de la urea. Pero existe varias estrategias de eliminación de nitrógeno entre los animales, que permite clasificarlo en 3 grupos:

- Amoniotélicos: animales acuáticos en los que el amoníaco difunde de la sangre al aparato excretor, como es el caso de los peces teleósteros.
- Uricotélicos: animales que forman una purina oxidada que dará ácido úrico, que se precipita excitándose
- Ureotélicos animales que concentran el nitrógeno en forma de urea. El tejido donde se produce la transformación del grupo amonio a urea es el hígado, de ahí se transporta a los riñones para eliminarse en forma de orina.

Aunque este ciclo se da en el hígado, en varios tejidos se puede hacer transaminación, el grupo amino se pasa de cualquier aminoácido al glutamato y del glutamato por acción de la GPT/ALT lo pasamos a una molécula de piruvato que se convertirá en alanina. Por lo tanto, la alanina es la forma en que transportamos el amonio (grupo amino) por la sangre sin ser toxico. Una vez que llega al hígado se repite el proceso y obtenemos nuevamente un glutamato por la GPT/ALT. El glutamato por acción de glutamato deshidrogenasa libera el amonio libre que podrá entra al citoplasma.

El piruvato puede ser aprovechado por el hígado para formar nuevas moléculas de glucosa gracias a la gluconeogenesis. Este proceso se conoce como **ciclo de la glucosa-alanina** supone un mecanismo indirecto de transporte al hígado del grupo amino de los aminoácidos metabolizados en estos tejidos para que sea excrete como urea.

La glutamina tiene dos grupos aminos, lo que la hace ideal para transportar grupos aminos por la sangre. La glutamina y alanina transportan más de la mitad del nitrógeno del organismo. La glutamina se encuentra en el musculo, representa un 60% de los aminoácidos del musculo, por lo que es fundamental para eliminar el

nitrógeno del músculo. En el riñón sirve para formar amoniaco y ser usado como tampón del pH urinario y sanguíneo.

Ciclo de la urea

La urea es el 80% del total de nitrógeno excretado. La molécula de urea presenta dos átomos de nitrógeno, y se forma por un mecanismo cíclico denominado ciclo de la urea.

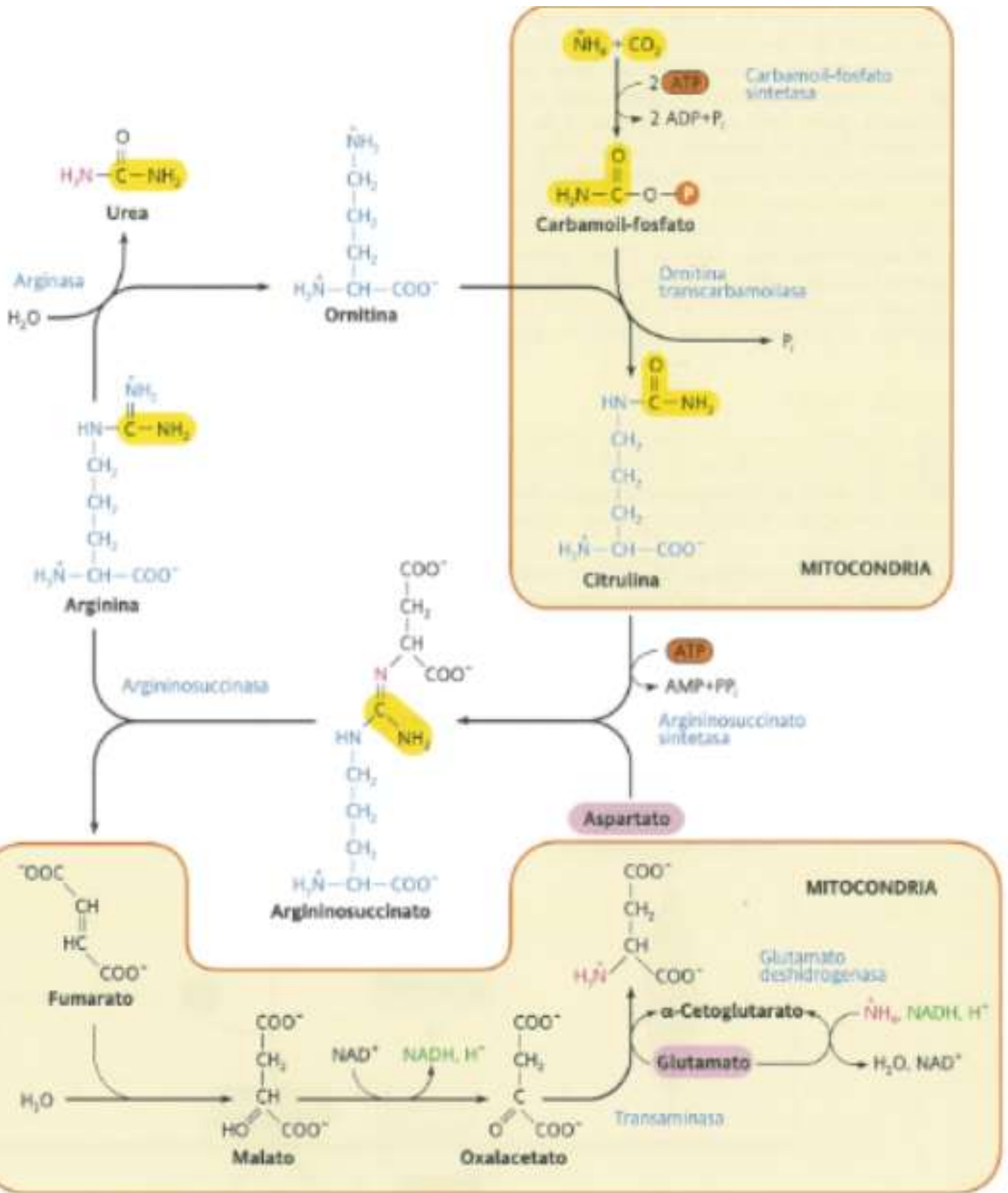
El objetivo del ciclo de la urea, es tomar dos grupos aminos y convertirlos en una molécula de urea, en esta forma-se puede eliminar por la orina, por ella dos puntos clave del ciclo es donde entran estos dos grupos amino.

1. El primero procede de la matriz mitocondrial, el amonio de la desaminación del glutamato se junta a un CO₂ para formar carbamilo fosfato, utilizando 2 ATP, La enzima es carbamilo fosfato sintetasa.
2. El segundo grupo amino viene del aspartato, que tiene grupo amino por transaminación con el glutamato, este aspartato sale al citosol y se incorporara al ciclo de la urea.

La ornitina se forma en el citosol, pero viaja a la mitocondria. Allí, el carbamilo fosfato se ensambla con la ornitina mediante la **ornitina transcarbamoilasa**, produciendo citrulina, que mantiene el carbono y el amino. La citrulina abandona la mitocondria gracias a un transportador específico ubicado en la membrana interna mitocondrial. En el citosol, la **argininosuccinato sintetasa** condensa el aspartato al grupo carbonilo de la citrulina utilizando ATP para generar AMP+PPi. Como resultado se forma el argininosuccinato, un compuesto intermediario del ciclo de la urea en el que están condensados el carbono y los dos grupos amino. Este compuesto se convierte en arginina gracias a la enzima citosólica **argininosuccinasa**, liberándose fumarato que servirá para dar malato y genera el oxalacetato en la mitocondria a través de varias reacciones del ciclo de Krebs, necesario para formar una nueva molécula de aspartato.

La arginina formada a partir del argininosuccinato posee el carbono y los dos grupos amino necesarios para originar la urea. Por la acción de la enzima arginasa, se produce urea y ornitina, que se introduce en la mitocondria para comenzar un nuevo ciclo. Finalmente, la urea será eliminada del organismo vía renal.

La **arginasa** es una enzima exclusivamente hepática, por lo que el ciclo de la urea solo se da íntegro en el tejido hepático, rindiendo urea. En otros tejidos como riñón, hígado e intestino, este ciclo se puede utilizar, además, para la síntesis del aminoácido arginina.



✓ El destino del esqueleto carbonado

Después de eliminar el grupo amino lo que nos queda de un aminoácido es su cadena de carbono, que puede usarse para varias cosas, según el fin, los aminoácidos se clasifican en:

- Glucogénicos: los aminoácidos que, al degradarse, producen piruvato o compuestos intermediarios del ciclo de Krebs. Todos los compuestos intermediarios del ciclo de Krebs pueden ser transformados a oxalacetato, y derivados a la síntesis de glucosa a través de la gluconeogenesis.
- Cetogénicos: los aminoácidos que se convierten en acetyl CoA o acetoaceto. Pueden desviarse fácilmente a la formación de cuerpos cetónicos. También pueden ser utilizados para la síntesis de lípidos o bien se liberan al torrente sanguíneo para su eliminación.

La leucina y la lisina son aminoácidos claramente cetogénicos, mientras que el aspartico, asparagina, metionina, treonina, valina, arginina, glutamina, histidina y prolina son gluconeogénicos. Sin embargo, diversos aminoácidos pueden ser degradados de ambas formas alanina, glicocola, cisteina, serina, triptófano, fenilalanina, tirosina e isoleucina.

Biosíntesis de aminoácidos

Sólo ciertas bacterias, las llamadas nitrificantes, son capaces de asimilar el N del aire, mediante un proceso biológico denominado nitrificación: consiste en la reducción del nitrógeno atmosférico a compuestos nitrogenados, es decir, se combina el nitrógeno gaseoso con hidrógeno para formar principalmente amoníaco.

Existen tres tipos de bacterias nitrificantes:

- ❖ Cianobacterias: son las principales fijadoras en los océanos e incorporan nitrógeno a la cadena alimentaria marina.
- ❖ Simbiontes: como el género *Rhizobium*, se asocian a las raíces de las leguminosas, estableciendo una interacción específica: la bacteria reduce el N que la planta utiliza, y a cambio la planta le proporciona a la bacteria fuente de carbono para el crecimiento del microorganismo.

Otras bacterias o se encuentran asociadas a plantas y su fuente de nitrógeno la constituyen los nitratos y los nitritos del suelo, como ocurre con las bacterias Gram negativas del género *Azotobacter*, *Klebsiella* o el fotosintetizador *Rhodospirillum*.

Para romper el enlace entre los dos átomos de nitrógeno se necesita un complejo enzimático denominado **nitrogenasa**. Utiliza como cofactores **Fe, Mo y enrejados Fe-s** y es capaz de transformar el nitrógeno en amoníaco.

✓ Fijación del nitrógeno

Las formas de integración de dicho nitrógeno en los compuestos orgánicos son principalmente:

- ❖ La formación de carbamoil-fosfato: la formación de esta molécula se da por la enzima **carbamoil fosfato sintetasa**.
 - Carbamoil fosfato sintetasa I mitocondrial: emplea amoníaco y sirve para el ciclo de la urea y la síntesis mitocondrial.
 - Carbamoil fosfato sintetasa II citosólica: utiliza glutamina y participa en la síntesis de pirimidinas.
- ❖ La formación de glutamato: ocurre a partir de dos posibles reacciones.
 - Acción del glutamato deshidrogenasa (GDH) que fija nitrógeno procedente del NH₄.
 - O por acción de la glutamato sintasa (GS), que transfiere el grupo amino de la glutamina para dárselo al alfaetoglutarato.



- ❖ La formación de la glutamina: este proceso lo realiza **la glutamina sintasa**, mediante la siguiente reacción:



- ❖ La formación de asparagina: mediante la **asparagina sintetasa**, que cataliza la fijación de nitrógeno originando la correspondiente amida, mediante la siguiente reacción:



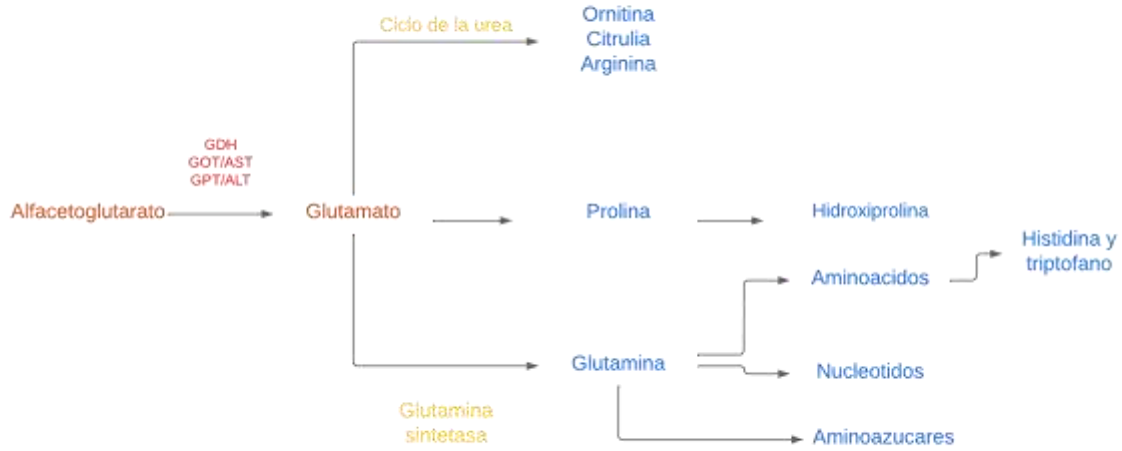
✓ Enfermedades del metabolismo de aminoácidos

- ✚ Homocistinuria: deficiencia en la cistationina sintasa o en la metionina sintasa, que induce aumento homocisteína y metionina producen alteraciones esqueléticas: osteoporosis, tórax en quilla, tórax excavado. También origina tromboembolia, dislocación del cristalino y miopía. Cuando es grave conduce al retraso mental. Puede ser causa de aterogénesis y complicar los depósitos de ateromas en las arterias.
- ✚ Fenilcetonuria: es un déficit hereditario de la fenilalanina hidroxilasa. La fenilalanina se acumula en concentraciones muy elevadas, por el bloqueo de la conversión en tirosina, y sus productos de excreción (fenilacetato y ácido fenilpiruvico) dan un olor peculiar en la orina, la fenilcetonuria da lugar a un retraso mental profundo. Tratamiento alimentación con bajo contenido en fenilalanina y rica en tirosina. Puede haber pérdida de pigmentación por inhibición de la tirosinasa, lo que origina eczemas y lesiones cutáneas.
- ✚ Albinismo: es una alteración genética que ocasiona defecto en la producción del pigmento melanina o en su distribución. Normalmente ocurre por déficit de tirosinasa, dos formas: ocular, con falta de pigmento en la retina: y oculocutánea, más grave. Afecta al cabello, a la piel y al iris, que aparece blanco o rosado.
- ✚ Enfermedad de Harnutp: alteración en el transporte de aminoácidos neutros. Sintomatología causada por la pérdida de triptofano, picores, fotosensibilidad, pelagra, deficit del NAO+ y formación de indicán, que tiñe las heces de azul (síndrome del pañal azul).
- ✚ Enfermedad del jarabe de arce: los pacientes excretan cetoácidos e hidroxíácidos ramificados, dando un característico olor dulzón a la orina. Producen acidosis y cetoacidosis en neonatos y niños: en gran porcentaje acaba en retraso mental y mueren a los pocos años de vida. Responde al tratamiento de tiamina en alta concentración.

✓ Familia de aminoácidos

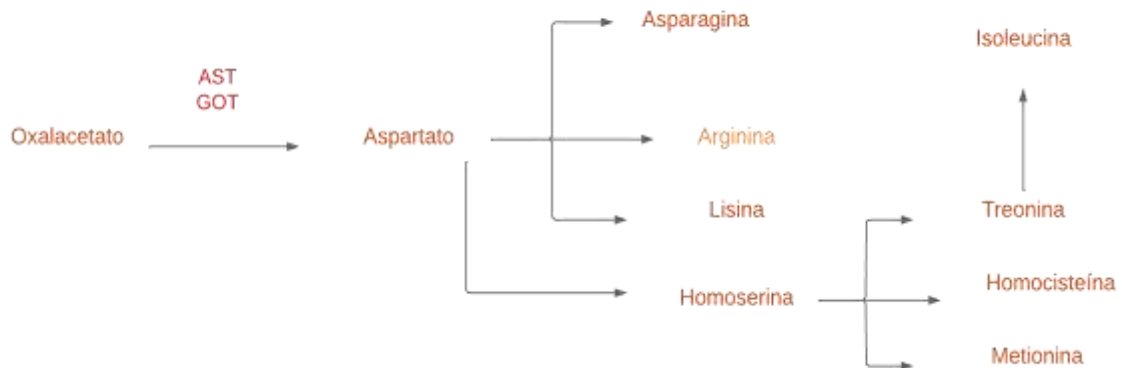
- ✚ Familia del glutamato (alfacetoglutarato): El glutamato resultante es precursor para la síntesis de otros aminoácidos como la ornitina, citrulina y arginina, gracias al ciclo de la urea. Pero también se utiliza para la síntesis de prolina (y a partir de éste, se origina su derivado hidroxilado, la hidroxiprolina) y de la glutamina a través de la glutamina sintetasa. La glutamina es, a su vez, el punto de inicio para la síntesis de los aminoácidos histidina y triptófano, de los aminoazúcares y nucleótidos.

Familia del glutamato

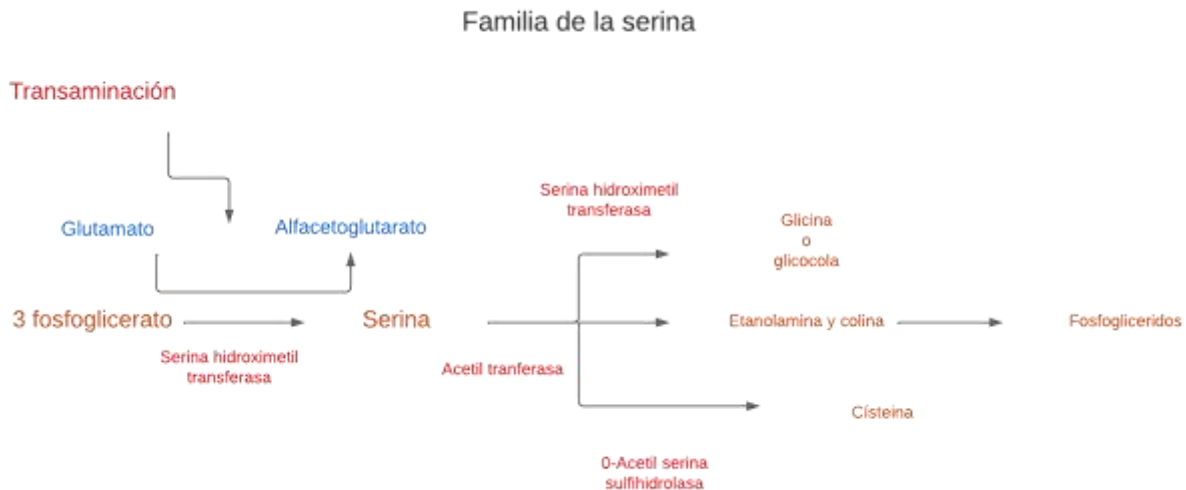


- + Familia del aspartato: A partir del aspartato se sintetizan muchos otros aminoácidos, como la asparagina por acción de la asparagina sintetasa, y la arginina a través del ciclo de la urea. El aspartato también es el punto de inicio de la síntesis de la lisina, así como de aminoácidos que poseen azufre, ya que se transforma en homoserina, que se utiliza para la síntesis de metionina y treonina, además de originar homocisteína. La treonina, a su vez, genera isoleucina.

Familia del aspartato



- Familia de la serina: El 3-fosfoglicerato es un intermediario de la glucólisis que aporta el esqueleto carbonado para la síntesis de la serina, que obtiene el grupo amino por transaminación con el glutamato. La serina origina la glicocola o glicina por efecto de la **serina hidroximetiltransferasa**, enzima que requiere piroxidal fosfato y tetrahidrofolato como cofactores. La serina y la glicocola son precursores de diversos compuestos como la etanolamina o la colina, grupo polar necesario para la síntesis de fosfoacilglicéridos. La serina también interviene en la síntesis de cisteína, para la cual se requieren dos enzimas, la **acetiltransferasa** y la **0-acetilserina sulfhidrolasa**, que se encarga de introducir el átomo de azufre.

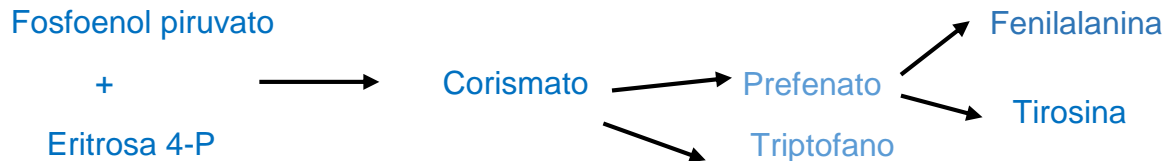


- Familia del piruvato (alanina): muchos aminoácidos pueden reaccionar con el piruvato a través de distintas transaminasas, originando alanina, pero, sobre todo, se origina a través de la GPT/ALT. Además, el piruvato es el precursor de la valina y la leucina, a través de un intermediario común que es el α -cetoisovalerato.



- Familia de los aromáticos: (fosfoenolpiruvato y eritrosa-4-fosfato). Los aminoácidos aromáticos, fenilalanina, tirosina y triptófano, se forman a

partir del fosfoenolpiruvato (intermediario de la glucólisis) y de la eritrosa-4 Fosfato (un intermediario de la ruta de las pentosas fosfato). Dicha ruta de síntesis conduce a la formación de un compuesto intermediario, el corismato, del cual derivan los tres aminoácidos aromáticos, si bien la síntesis de fenilalanina y tirosina todavía comparte otro compuesto común: el prefenato.



- + Familia de la histidina (ribosa-5-fosfato): la biosíntesis de histidina es una ruta compleja que se caracteriza por estar formada por 11 pasos metabólicos no ramificados, en la cual se parte de la ribosa-5-fosfato (intermediario de la ruta de las pentosas fosfato).

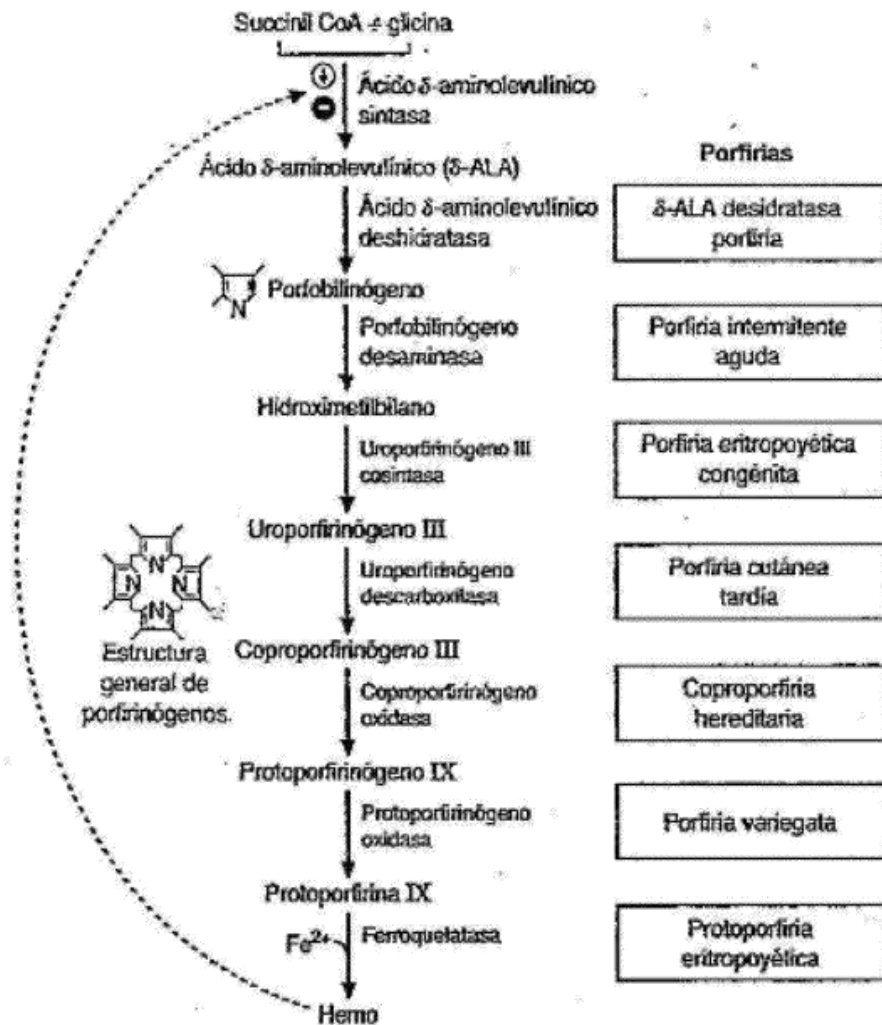


Función precursora de los aminoácidos

✓ Síntesis de porfirinas (grupo hemo).

En el caso de los animales, la glicina es el punto de partida, y reacciona con succinil-CoA mediando la correspondiente sintasa (ácido alfa aminolevulinico sintasa), para originar el A. Alfa-aminolevulinico (8-ALA). Para formar el anillo pirrólico se tienen que condensar dos moléculas de 8-ALA, y gracias a una enzima deshidratasa (ácido alfa aminolevulinico deshidrogenasa) se forma el porfobilinógeno. Cuatro porfobilinógenos reaccionan en una desaminación mediante la **porfobilinogeno desaminasa**, dando un tetrapirrol lineal, que se va ciclando para generar el uroporfirinógeno III. El uroporfirinógeno III se convierte en protoporfirinogeno IX mediante sucesivas transformaciones: se produce la modificación de las cadenas laterales del tetrapirrol hasta dar origen a la secuencia MVMVMPPM (M = metil, V = vinil, P=propionico), y, además, una deshidrogenasa produce conjugaciones de alternancia de dobles enlaces, originando la modificación de los dobles enlaces de los anillos pirrólicos. Finalmente, se origina el grupo hemo por unión de un átomo de hierro, mediante la ferroquelatasa.

Las porfirinas son coloreadas y absorbe luz en el espectro ultravioleta. Son estructuras comunes tanto a la síntesis de clorofila en las plantas, como la síntesis de vitamina B12 y de la Hb en animales.



✓ Formación de la bilirrubina y degradación del grupo hemo

1. Formación de la bilirrubina: la primera etapa en la degradación del hemo está catalizada por el sistema microsómico de la **hemo oxigenasa** de las células reticuloendoteliales. En presencia de dinucleotido fosfato de nicotinamida y adenina y de O₂, la enzima cataliza tres oxigenaciones sucesivas que provocan la apertura del anillo de porfirina (que convierte el hemo ciclico en biliverdina lineal), la producción de monóxido de carbono (CO) y la liberación de Fe²⁺. La biliverdina (un pigmento de color verde) se reduce para formar la

bilirrubina, de color rojo anaranjado. La bilirrubina y sus derivados se denominan colectivamente pigmentos biliares.

2. Captación de la bilirrubina por el hígado: la bilirrubina es sólo ligeramente soluble en el plasma y, por consiguiente, se transporta al hígado unida de manera no covalente a la albúmina. La bilirrubina se disocia de la molécula transportadora de albúmina, entre el hepatocito por difusión facilitada, y se une a proteínas intracelulares, particularmente la ligandina.
3. Formación de diglucuronido de bilirrubina: en el hepatocito aumenta la solubilidad de la bilirrubina por la unión de 2 moléculas de ácido glucurónico produciéndose glucuronido de bilirrubina. La reacción está catalizada por la bilirrubina UDP-glucuroniltransferasa microsómica (bilirrubina UGT que utiliza difosfato de uridina (UDP) y ácido glucurónico como dador de glucuronato.
4. Secreción de la bilirrubina en la bilis: el diglucuronido de bilirrubina (bilirrubina conjugada) es transportada activamente contra un gradiente de concentración al interior de los canaliculos biliares y luego a la bilis. Esta etapa dependiente de energía y limitante de la velocidad es susceptible de deterioro en la enfermedad hepática.
5. Formación de urobilinas en el intestino: el diglucuronido de bilirrubina es hidrolizado y reducido por las bacterias del intestino para dar urobilinógeno, un compuesto incoloro. La mayor parte del urobilinógeno es oxidado por las bacterias intestinales a estercobilina, que da a las heces el característico color marrón. Sin embargo, una parte del urobilinógeno es reabsorbido desde el intestino y entra en la sangre portal, Una parte de ese urobilinógeno participa en el ciclo enterohepático del urobilinógeno, en el cual es captado por el hígado y luego vuelto a secretar en la bilis. El resto del urobilinógeno es transportado por la sangre a los riñones, donde se convierte en urobilina amarilla, que se excreta, lo que da a la orina su color característico.

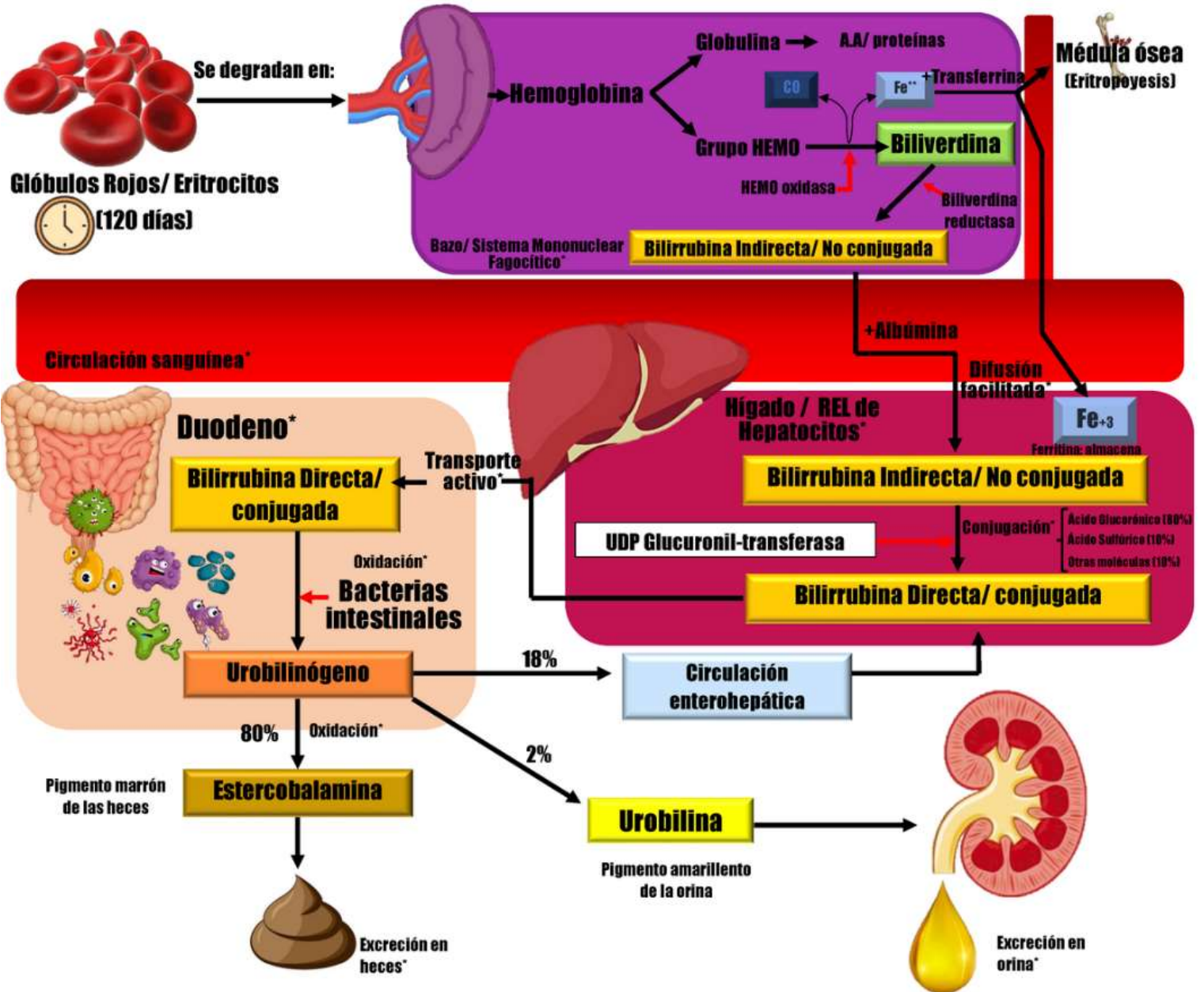
Metabolismo de la Bilirrubina

Bilirrubina: pigmento biliar de color amarillo

- Se forma a partir del catabolismo del grupo HEMO
- Se encuentra almacenada en la vesícula biliar y se excreta en la Bilis
- Hay 2 tipos de Bilirrubina: La **Bilirrubina Indirecta/ No conjugada** (insoluble en agua/sangre) y la **Bilirrubina Directa/Conjugada** (soluble en agua/sangre).

Niveles normales de Bilirrubina en sangre

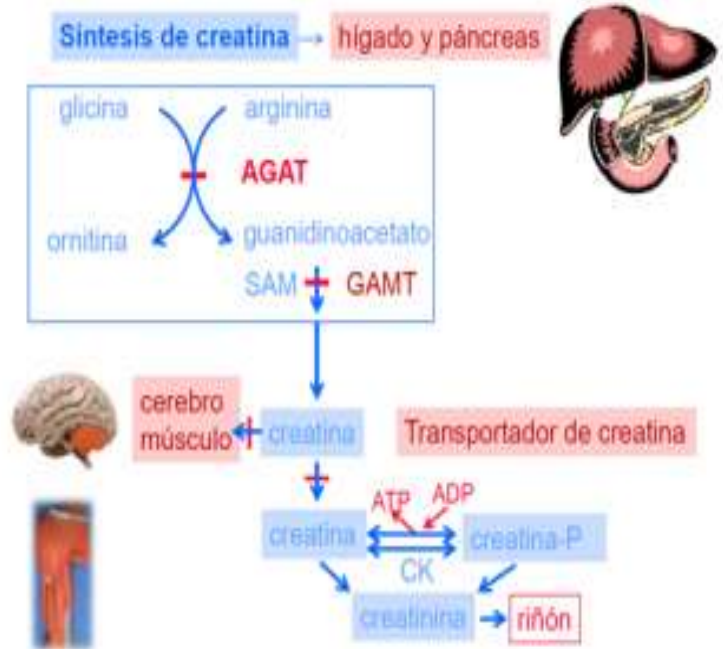
NO CONJUGADA: 0,1-0,5 mg/dL
 CONJUGADA: 0-0,3 mg/dL
 BILIRRUBINA TOTAL: 0,1-1,2 mg/dL.



✓ Síntesis de creatina y creatinina

Se sintetiza principalmente en el hígado y páncreas (y en muy baja proporción en otros órganos como el cerebro), mediante la acción de dos enzimas: arginina: glicina amidinotransferasa (AGAT), que forma guanidinoacetato, y guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT), que sintetiza la creatina. Ésta es transportada a los tejidos que la necesitan, especialmente músculo y cerebro, mediante un transportador específico.

Finalmente, creatina y creatina-fosfato se transforman en creatinina, que pasa al riñón y se excreta por la orina.

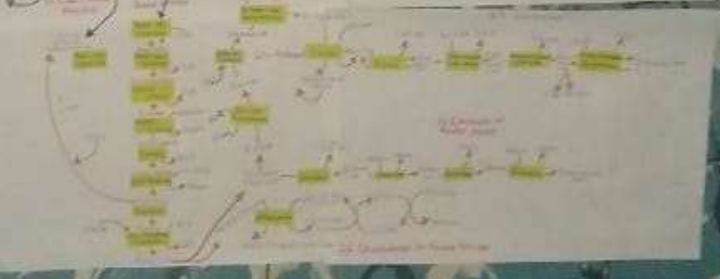
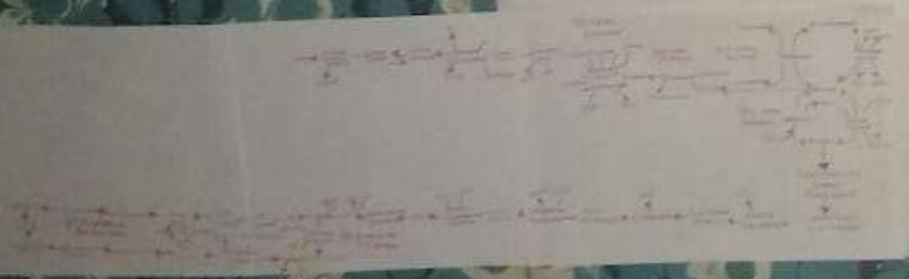
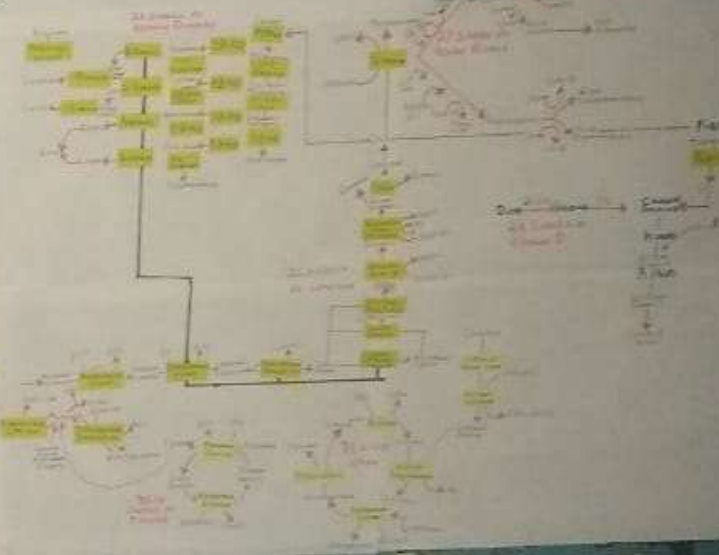
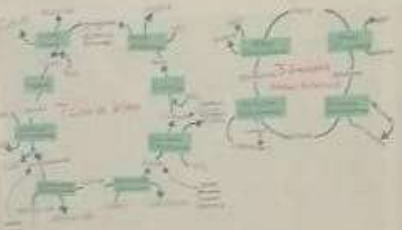
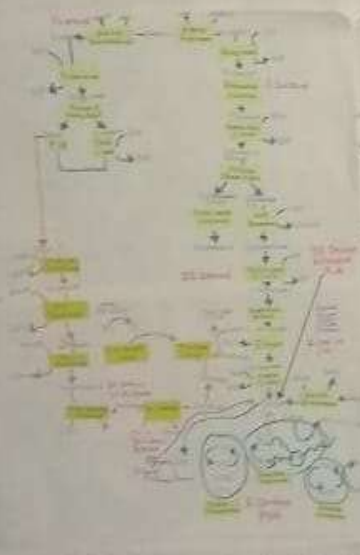
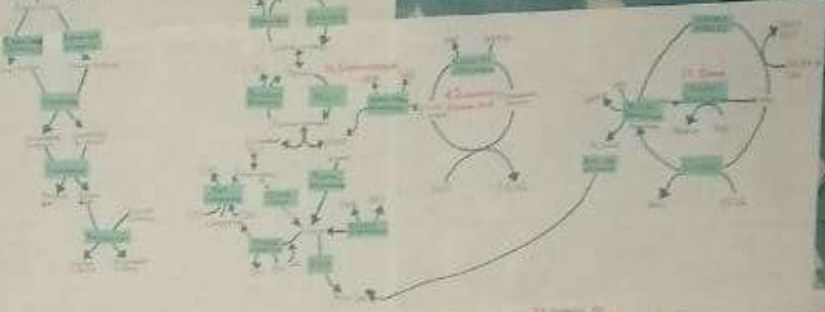
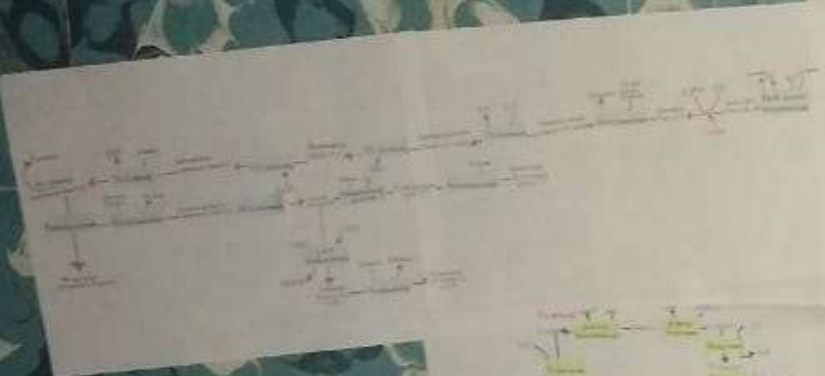
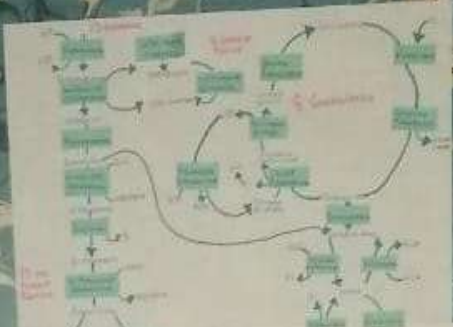


✓ Derivados de aminoácidos

A partir de los aminoácidos se obtienen multitud de pequeñas moléculas de gran importancia para el funcionamiento correcto de los organismos:

- Derivados del triptófano: la serotonina, que regula el peristaltismo intestinal, actúa como vasoconstrictor, regula el SNC y ayuda a regular el sueño y la vigilia; y la melatonina, que también regula el sueño y la vigilia.
- Derivados del glutámico: GABA o ácido γ -aminobutírico, que interviene en la transmisión del impulso nervioso, es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral.
- Derivados de la tirosina:
 - ✚ Catecolaminas: como Dopa, dopamina, noradrenalina y adrenalina, implicadas en la transmisión del impulso nervioso.
 - ✚ Melaninas rojas y negras.
 - ✚ Hormonas tiroideas: triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).
- A partir de serina y glicina se forman compuestos muy activos metabólicamente, tales como bases nitrogenadas, glutatión, esfingosina, y además, grupos polares como la etanolamina, serina y colina, necesarios para la síntesis de los fosfolípidos de las membranas biológicas.

Por último, se destaca que muchos aminoácidos (entre ellos los aminoácidos aromáticos) son origen de compuestos con gran interés médico o farmacéutico como, por ejemplo, los alcaloides (morfina y opiáceos).



Bibliografía:

Maximus, J.(2011). Metabolismo de la fructosa. [en línea] Simplebioquimica.blogspot.com. Disponible en: [Consultado el 12 de junio de 2022].

Khan Academy. 2022. La oxidación del piruvato (artículo) | Academia Khan . [en línea] Disponible en: [Consultado el 12 de junio de 2022].

Portal Académico del CCH. 2022. Ciclo de Krebs . [en línea] Disponible en: [Consultado el 12 de junio de 2022].

Feduchi, E. Canosa, C. Romero, M. (2021). Bioquímica. Recuepado de pag 250- 272. [Consultado el 12 de junio de 2022]

Denise R. Ferrier, P. (2017). Bioquímica (Sexta ed.). Barcelona, España: LWW Wolters Kluwer.

Dominiczak, J. W. (2019). Bioquímica Medica (Quinta ed.). Barcelona, España: Elsevier.

Elena Feduchi Canosa Carlos Romero Magdalena, E. Y.-H. (2021). Bioquímica (Segunda ed.). Barcelona, España: Panamericana.

Denise R. Ferrier, P. (2017). Bioquímica (Sexta ed.). Barcelona, España: LWW Wolters Kluwer.

Dominiczak, J. W. (2019). Bioquímica Medica (Quinta ed.). Barcelona, España: Elsevier.

Elena Feduchi Canosa Carlos Romero Magdalena, E. Y.-H. (2021). Bioquímica (Segunda ed.). Barcelona, España: Panamericana.

Kevin T. Patton, G. A. (2013). Anatomía y Fisiología. Barcelona, España: Elsevier.