TEMA 17: INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO INTERMEDIARIO Y A LA BIOENERGÉTICA

Definición de metabolismo intermediario

El **Metabolismo** es el conjunto de toda las reacciones bioquímicas que ocurren en la célula o en el organismo.

El **Metabolismo intermediario** son los procesos metabólicos vinculados a la incorporación, interconversión, degradación y excreción de moléculas de pequeño y medio tamaño (metabolitos de bajo peso molecular).

- ·Está organizado en etapas intermedias.
- ·Está compartimentado en orgánulos subcelulares.
- ·Se encarga de procesos específicos como el metabolismo de monosacáridos, aminoácidos, ácidos grasos y compuestos relacionados.

Funciones del metabolismo intermediario:

- ·Producción y almacenamiento de energía.
- ·Biosíntesis de precursores de macromoléculas.
- ·Biosíntesis de macromoléculas.
- ·Biosíntesis y degradación de moléculas especializadas.

Metabolismo intermediario y bioenergética

El metabolismo intermediario es la actividad celular llevada a cabo por sistema multienzimáticos coordinados para la degradación y síntesis de estructuras moleculares y el mantenimiento de funciones biológicas especializadas mediante la obtención, transformación, almacenamiento y utilización de energía metabólica.

LA **Bioenergética** es el área de la biología que trata de los procesos de generación, transformación, almacenamiento y uso de energía en los sistemas biológicos.

- ·También es una rama de la Termodinámica relacionada en particular con el concepto de Energía Libre de Gibbs como medida de la disponibilidad de energía en un sistema biológico.

Termodinámica

1ª Ley de la Termodinámica (Ley de la conservación de la energía)

La cantidad total de energía en cualquier sistema físico aislado permanece invariable con el tiempo, aunque dicha energía puede transformarse en otra forma de energía.

La energía no puede crearse ni destruirse, sólo puede cambiar de una forma de energía a otra.

Al suministrar una determinada cantidad de energía a un sistema, la energía disponible será igual a la diferencia del incremento de la energía interna del sistema (ΔU) menos el trabajo (W) efectuado por el sistema sobre el entorno.

En toda transferencia energética se genera energía calórica, la cual puede ser incorporada al sistema, utilizarse como trabajo o perderse en forma no utilizable.

2ª Ley de la Termodinámica

En un estado de equilibrio, los valores que toman los parámetros característicos de un sistema termodinámico cerrado son tales que maximizan el valor de una cierta magnitud que está en función de dichos parámetros, llamada **entropía**.
La materia y la energía no se crean ni destruyen, pero si que se transforman… el sentido (o dirección) en el que se produce dicha transformación es siempre el de aumentar la entropía del sistema y/o su entorno.

La entropía se refiere al grado de desorden de la materia.

El aumento de la entropía en un proceso se determina a la cantidad de energía no utilizable en un sistema para generar un trabajo.

Energía libre

La energía libre de Gibbs (ΔG) es una función de estado con unidades de energía, que da la condición de equilibrio y espontaneidad para una reacción química.

La variación de energía libre de Gibbs, para un proceso a temperatura constante, viene dada por una ecuación que incluye la variación de entropía (ΔS).

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

ΔH (Entalpía), es la cantidad de energía termodinámico que éste puede intercambiar con su entorno.

Los cambios de ΔG cuantifican la factibilidad energética de una reacción química, prediciendo si la reacción podrá suceder o no.

- ΔG = 0: condición de equilibrio.
- ΔG < 0: reacción exergónica y espontánea.
- ΔG > 0: reacción endergónica y no espontánea.

Aspectos termodinámicos del metabolismo

Los organismos vivos se rigen por las leyes de la termodinámica

La primera ley establece que la energía se puede intercambiar entre un sistema y su entorno:

- El metabolismo permite que las células capten energía de su entorno o que la generen a partir de reacciones químicas exergónicas.
- El metabolismo produce reacciones endergónicas al acoplarlas a las exergónicas.
- La transferencia de energía metabólica se hace fundamentalmente a través de **ATP**.
- El proceso global es exergónico y la diferencia de energía se disipa en forma de calor y/o aumenta la entropía.

Divisiones del metabolismo intermediario

Catabolismo:

- Degradación de compuestos (procesos oxidativos).
- Convergente→ varios precursores conducen a un intermediario esencial (ej: Acetil CoA).
- Está asociado a la producción de energía metabólica.

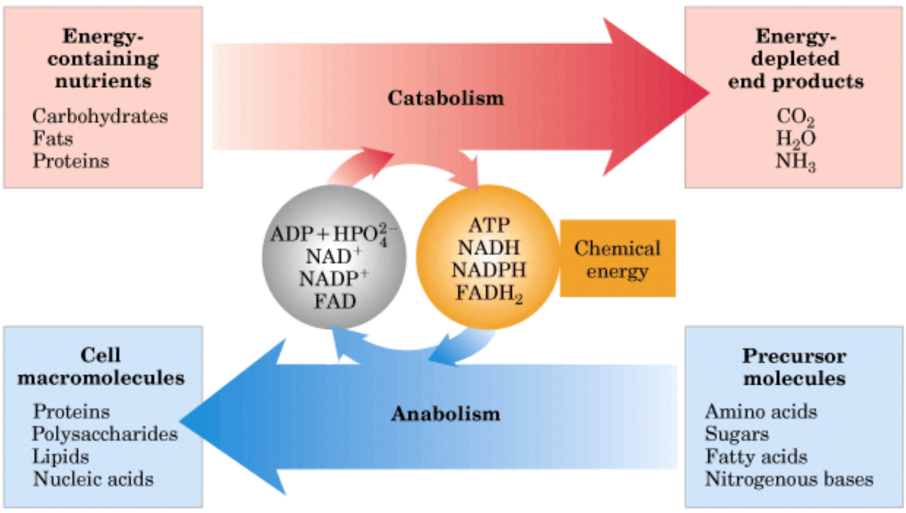
Anabolismo:

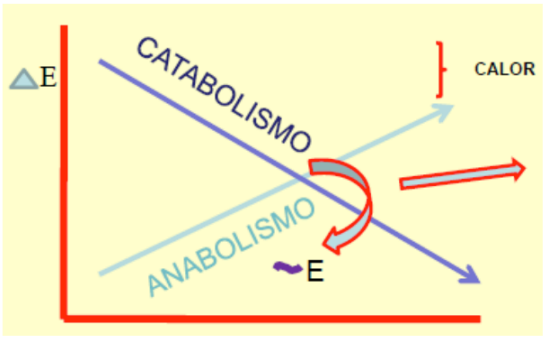
- Biosíntesis de compuestos (procesos reductivos).
- Divergente→ procos precursores generan muchos productos diferentes.
- Está asociado al consumo y almacenamiento de energía metabólica.

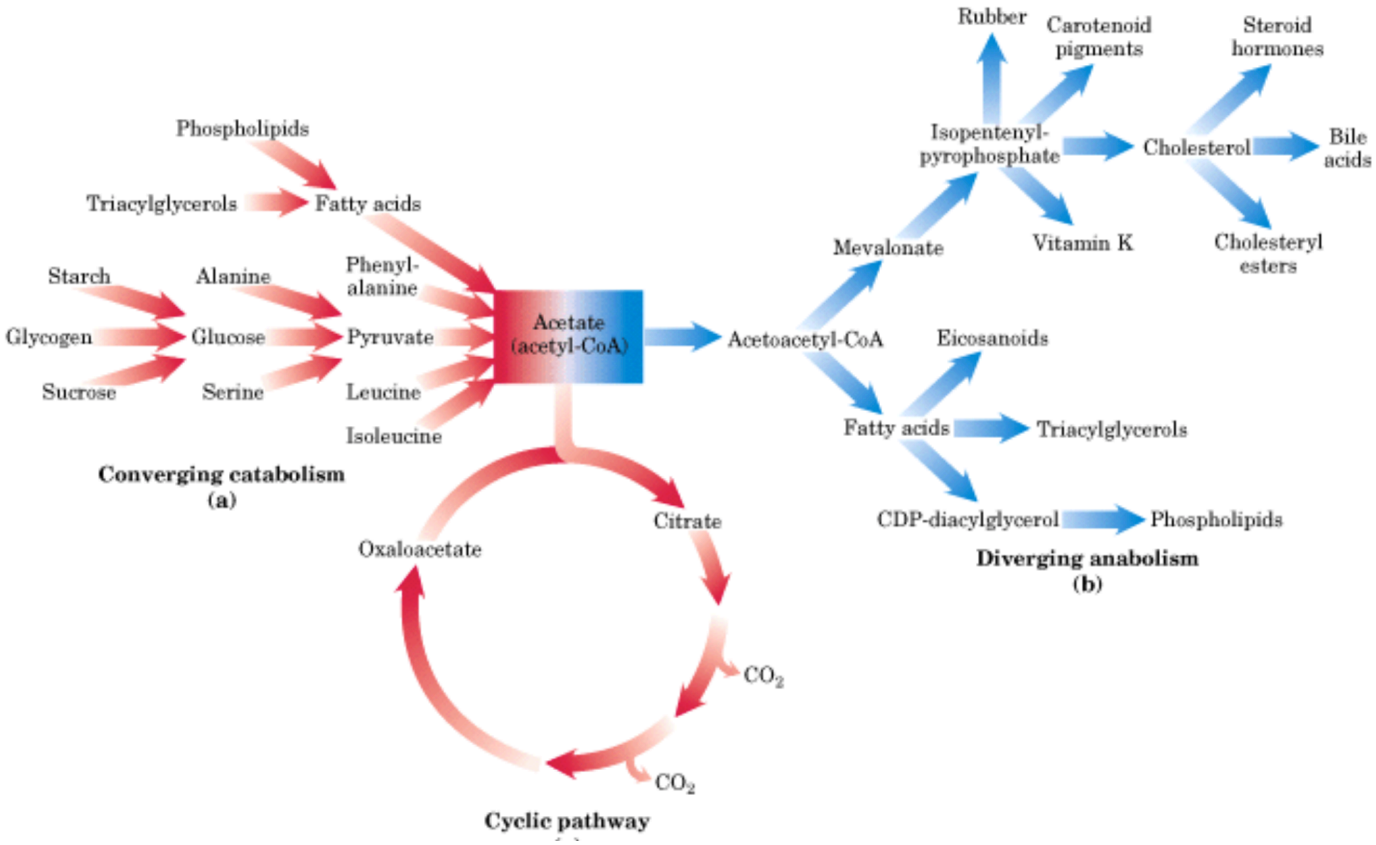
Rutas anfibólicas: ciclo Krebs es el más imporante

·Conectan las reacciones del catabolismo y el anabolismo.

·Poseen carácter degradativo o biosintético según se requiera.







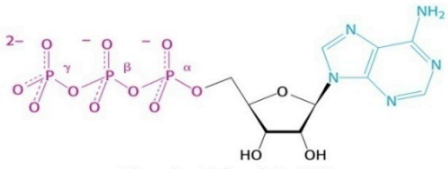
Compuestos fosforilados de alta energía

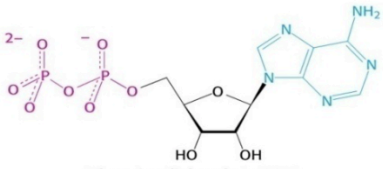
Nucleótidos de adenina: ATP y ADP

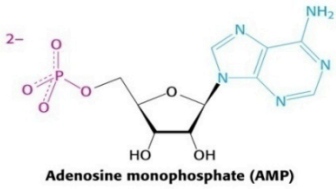
Nucleótidos de guanina: GTP y GDP

Sin embargo, hay compuestos que tienen mayor potencial de transferencia de fosfato que el ATP que producen fosforilación a nivel de sustrato:

X-P + ADP → X + ATP







Estos compuestos son:

- ·Fosfoenolpiruvato.
- ·Bifosfoglicerato.
- ·Carbamil fosfato.
- ·Acetil fosfato.
- ·Creatina fosfato.

Compound	kcal mol^{-1}
Phosphoenolpyruvate	−14.8
1,3-Bisphosphoglycerate	−11.8
Creatine phosphate	−10.3
ATP (to ADP)	− 7.3
Glucose 1-phosphate	− 5.0
Pyrophosphate	− 4.6
Glucose 6-phosphate	− 3.3
Glycerol 3-phosphate	− 2.2

Carga energética

La carga energética (CE) permite calcular la disponibilidad de los nucleótidos de adenina que son moléculas energéticas: **CE = ([ATP] + [ADP]/2) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])**

- ·Cuando CE=0, todos están en forma de AMP.
- ·Cuando CE=1, todos están en forma de ATP.
- ·Cuando CE>0.85, se activan las vías utilizadoras de ATP.
- ·Cuando CE<0.85, se activan las vías generadoras de ATP.

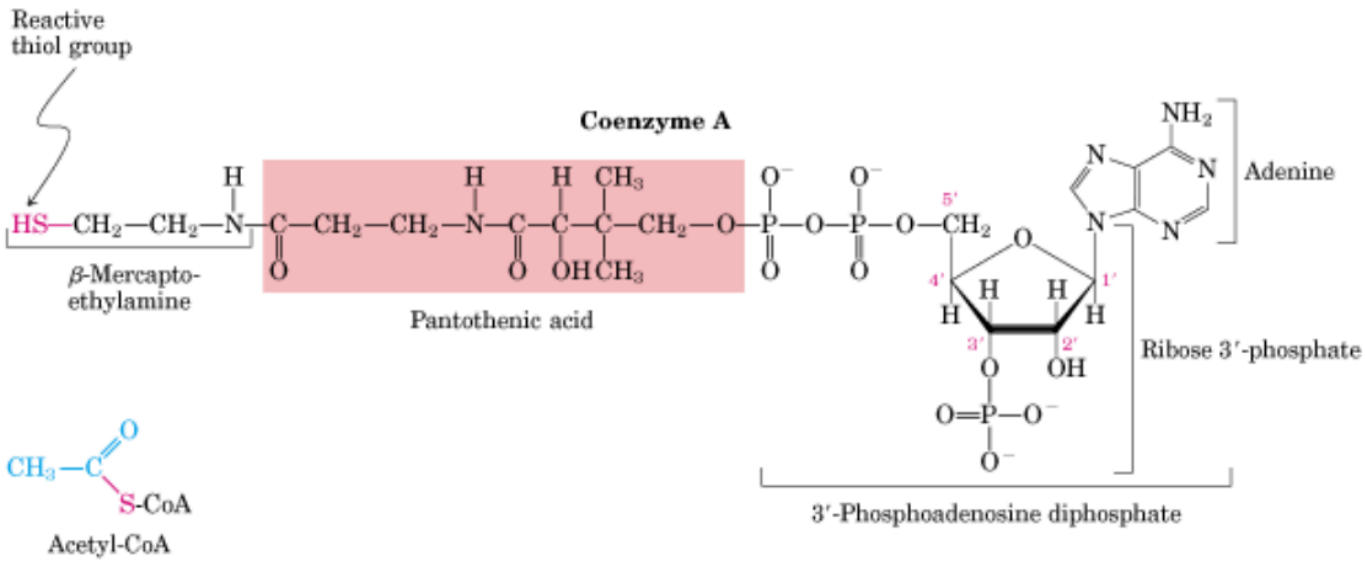
En la célula, [ATP] + [ADP] + [AMP] es constante.

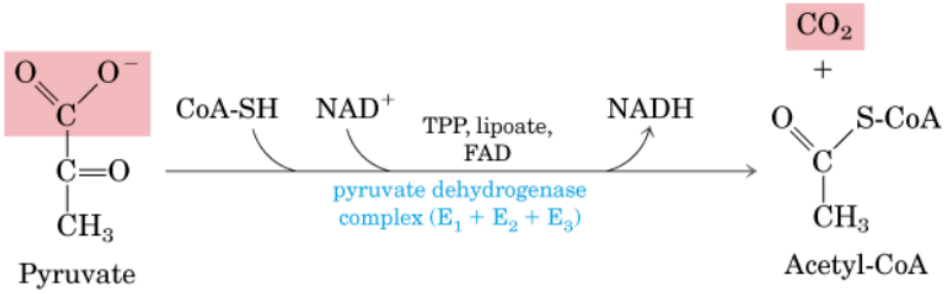
- ·Si CE es alta, sobra ATP y el catabolismo estará inhibido (se promueve anabolismo).
- ·Si CE es baja, falta ATP y el anabolismo estará inhibido (se promueve catabolismo)

Activadores

Existen moléculas que promueven la liberación de energía como es el Coenzima A (CoA).

- ·El CoA posee un grupo tiol reactivo.
- ·Se puede unir a grupos como el carboxilo del Piruvato, promoviendo que libere energía en su paso a Acetil-CoA.





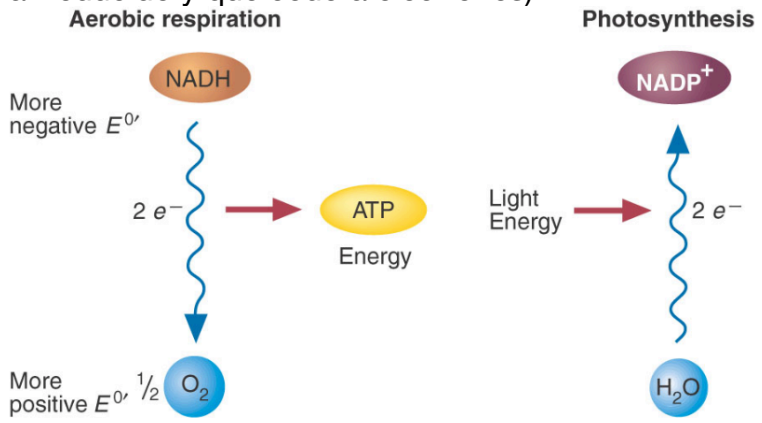
$\Delta G'^{\circ} = -33.4$ kJ/mol

Procesos RedOX: transferencia de energía

En los procesos redox siempre se ven implicadas dos moléculas: el donador y el aceptor de electrones.

- El donador es una molécula reducida que reduce a compuestos oxidados.
- El aceptor es una molécula oxidada que oxida a compuestos reducidos.

Las reacciones redox se ven favorecidas cuando el potencial de reducción del compuesto reductor es más negativo que el del compuesto oxidante. (si es más negativo quiere decir que no quiere estar reducido y que cederá electrones)



Aspectos termodinámicos del metabolismo

La 2ª ley de la termodinámica establece que en un sistema cerrado, para que un proceso sea espontáneo, la entropía (ΔS, desorden) debe aumentar.

- La complejidad de los organismos vivos contradice aparentemente esta ley, ya que son sistemas altamente ordenados y que acumulan energía (cuando todas las moléculas no orgánicas tienden a desprenderse de ella).

¿Por qué no siguen la ley?

·La vida es posible ya que todos los organismos vivos son sistemas **abiertos** que intercambian materia y energía con su alrededor.

·Los sistemas vivos no se encuentran en equilibrio, sino que son sistemas que mantienen su estado de complejidad porque provocan incrementos de entropía en sus alrededores (aumentas tu orden, desordenando tu alrededor).

·El metabolismo logra esto mediante procesos espontáneos del catabolismo y los procesos no espontáneos del anabolismo.

Digamos que el metabolismo mantiene el orden del sistema vivo gracias a crear un desorden en su alrededor.

Características de las rutas metabólicas

Todas son irreversibles y globalmente exergónicas.

·Las rutas en los dos sentidos nunca pueden ser iguales porque sino una de las dos no se podría realizar.

·Los distintos pasos permiten asegurar el proceso en los dos sentidos.

·Pueden haber pasos comunes, pero no todos.

Las rutas metabólicas están localizadas en compartimentos específicos, permitiendo así una mejor regulación.

Todas las rutas tienen un paso que limita la velocidad.

·Suele ser una reacción que estar al principio de una ruta irreversible y desprende mucha energía.

·Para regular una ruta basta con regular este paso limitante.

Ventajas de la organización en rutas metabólicas

Las reacciones intermediarias (A →B → C → D → E → F) tienen una gran importancia ya que:

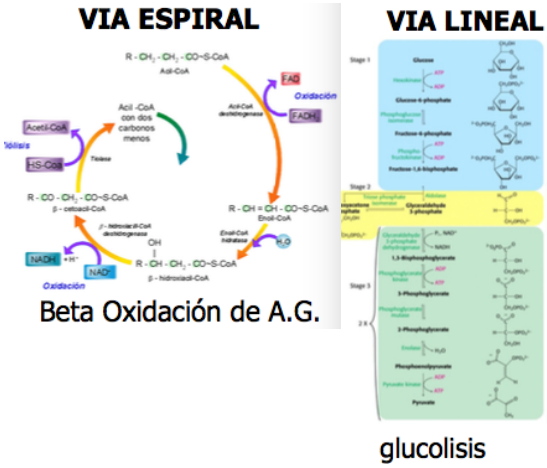
·Aportan flexibilidad en la regulación al poder regular distintos puntos de la ruta y así adaptarse mejor a las necesidades metabólicas de la célula.

·Evitan problemas de imposibilidad química (A → F).

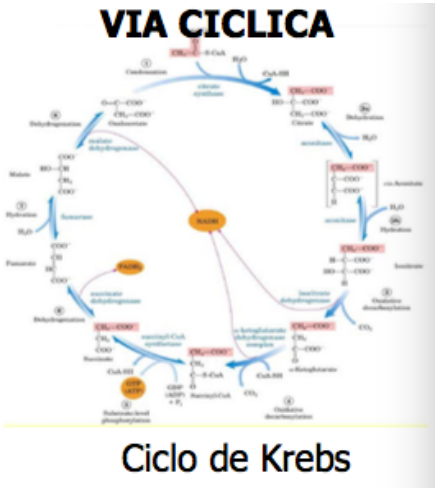
·Optimizan el uso energético, no liberándose energía de forma brusca (no daña a la celula y permite un mejor aprovechamiento de ésta).

Tipos de rutas metabólicas

Lineales: glucolisis, gluconeogénesis...
Ramificadas: biosíntesis de esteroides...
Cíclicas: ciclo de Krebs, ciclo de la urea...



Espirales: β-oxidación, síntesis de ácidos grasos...



Ciclo de Krebs

Biosíntesis de esteroides

Compartimentalización del metabolismo

Citosol:
- ·Glucolisis.
- ·Ruta de las pentosas fosfato.
- ·Biosíntesis de ácidos grasos.
- ·Metabolismo de aminoácidos.
- ·Biosíntesis de proteínas.

Microsomas:
- ·Ruta secretora.
- ·Síntesis de glicoproteínas (RE + Golgi).

Mitocondrias:
- ·Ciclo de Krebs.
- ·Degradación de ácidos grasos.
- ·Cadena de transporte de electrones.
- ·Fosforilación oxidativa.

Lisosomas:
- ·Degradación y/o reciclaje de metabolitos.

Núcleo:
- ·Replicación del DNA.
- ·Transcripción del RNA.

Regulación general del metabolismo intermediario

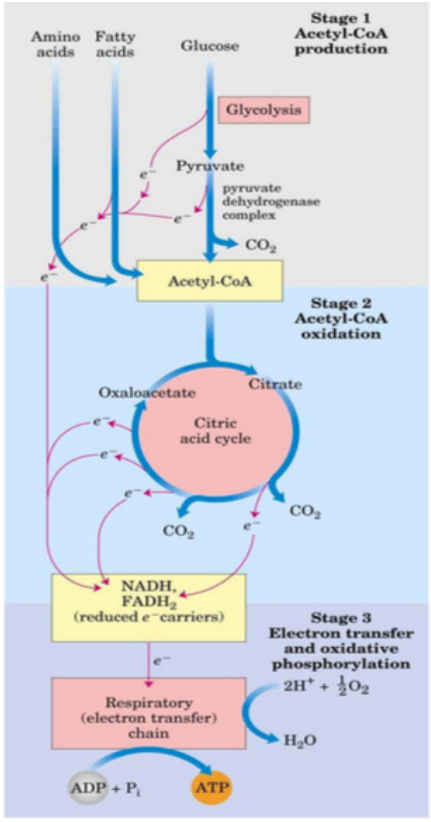
Por productos **endógenos**:
- ·Típicamente es el producto final de la vía.
- ·Es una regulación muy rápida.
- ·Implica cambios en la actividad de una enzima o en la interacción de unidades de oligómeros o complejos multienzimáticos.

Por productos **exógenos**: (p. ej. las hormonas)
- ·Es una regulación más lenta.

·La regulación puede implicar desde la regulación de la actividad de la enzima (enzimas alostéricos), hasta la regulación de la expresión génica (la activación/inhibición de la síntesis de enzimas).

Fases del metabolismo intermediario

El metabolismo oxidativos de glúcidos, proteínas y grasas se divide en 3 fases.



1ª fase (Generación de Acetil-CoA).
- ·Desaminación oxidativa de Aa.
- ·β-oxidación de ac grasos.
- ·Glucólisis.

2ª fase (Oxidación de Acetil-CoA).
- ·A través del ciclo de Krebs
- ·Generación de Energía y poder reductor (NADH y FADH2).

3ª fase (Transporte de electrones y fosforilación oxidativa).
- ·El poder reductor (NADH y FADH2) generado se emplea para la síntesis de ATP en la cadena de transporte de electrones (teoría del acoplamiento quimiosmótico).

Origen del Acetil-CoA

Oxidación de glucosa

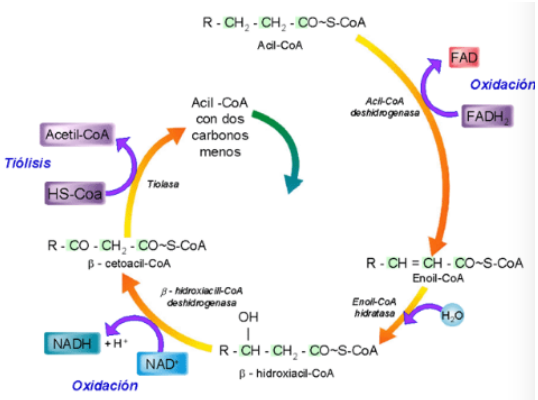
El ultimo paso de la glucólisis es la **descarboxilación oxidativa del piruvato**, catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa (PDH).
- ·Acontece en la matriz mitocondrial.
- ·El grupo carbonilo se elimina en forma de CO2 (mediado por CoA), quedando el grupo acetilo (en forma de Acetil-CoA).

El Acetil-CoA es un compuesto clave entre la glucólisis y el ciclo de Krebs

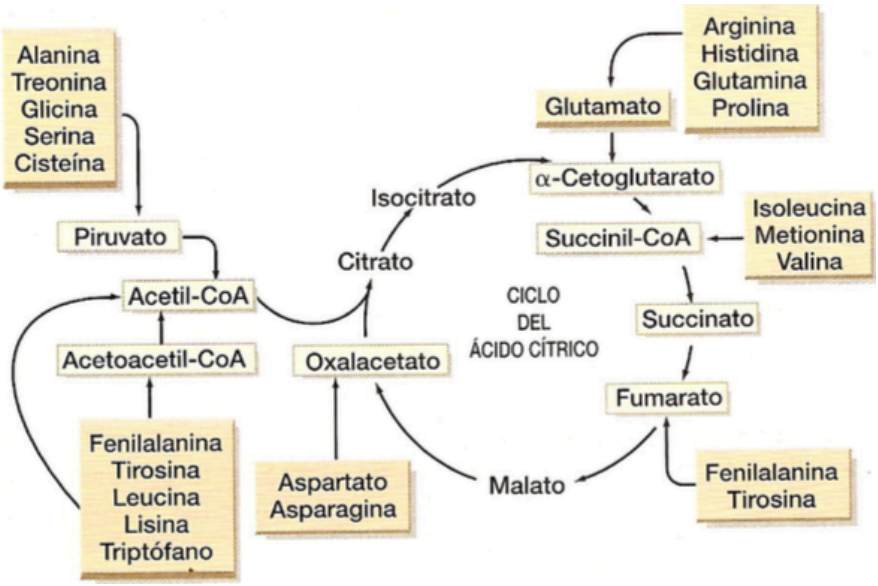
Esta reacción es imprescindible para la oxidación aeróbica de los glúcidos y para obtención de una cantidad máxima de ATP.

β-Oxidación de ácidos grasos

Durante este proceso en espiral, los ac grasos son escindidos en fragmentos de 2C que se unen a CoA generando Acetil-CoA que es direccionado al ciclo de Krebs.



Desaminación de Aminoácidos

Ciertos Aa pueden generar Acetil-CoA tras la perdida de grupo NH2, siendo direccionado al ciclo de Krebs.

·Los Aa pueden formar directamente Acetil-CoA o bien formar precursores de Ac-CoA que participan en el ciclo de Krebs (Oxalacetato, Fumarato, …)