



10

capítulo diez

Introducción al metabolismo

En los capítulos anteriores se hizo una descripción de las estructuras y funciones de los componentes principales de las células vivas, desde pequeñas moléculas hasta los agregados más grandes, como las membranas, pasando por los polímeros. Los próximos nueve capítulos se enfocan en las actividades bioquímicas que asimilan, transforman, sintetizan y degradan muchos de los nutrientes y componentes celulares ya descritos. La biosíntesis de proteínas y de ácidos nucleicos, que representa una proporción apreciable de todas las **células, se describirá en los capítulos 20 a 22.**

Ahora se irá de la estructura molecular a la dinámica de las funciones celulares. A **pesar** del marcado desplazamiento de la descripción, se verá que las transformaciones enzimáticas de las biomoléculas, así como las moléculas mismas, son gobernadas por leyes químicas y físicas básicas. Al acercarse paso a paso, a partir de los fundamentos establecidos en las dos primeras partes de este libro, se podrá describir cómo funcionan las células. En este capítulo se expondrán algunos temas generales de metabolismo y los principios termodinámicos que forman la base de las actividades celulares.

10.1 El metabolismo es la suma de las reacciones celulares

El metabolismo es toda la red de reacciones químicas efectuadas por las células vivas. Los metabolitos son las pequeñas moléculas que son el producto intermedio en la degradación o biosíntesis de los biopolímeros. El término *metabolismo intermediario* se aplica a las reacciones donde intervienen esas moléculas de bajo peso molecular. Conviene examinar por separado las reacciones que sintetizan moléculas (reacciones anabólicas) y reacciones que degradan moléculas (reacciones catabólicas).

Las reacciones anabólicas son responsables de la síntesis de todos los compuestos necesarios para la conservación, crecimiento y reproducción celular. Estas reacciones de biosíntesis forman metabolitos simples, como aminoácidos, carbohidratos, coenzimas,

Arriba: Colibrí. No obstante su gran rapidez de metabolismo, sus reacciones metabólicas básicas son iguales a las de organismos tan distintos como mohos, babosas, arces y ballenas.

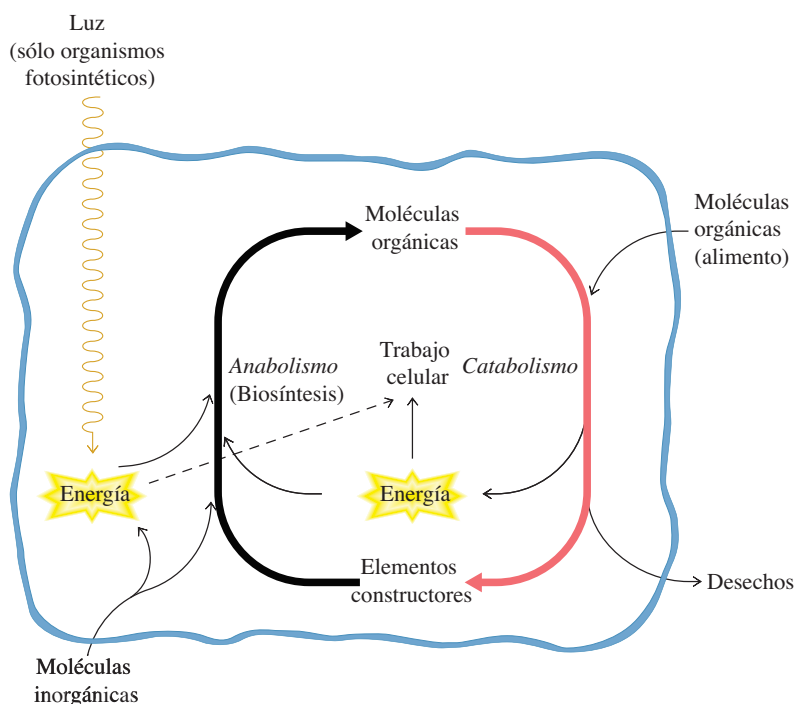
nucleótidos y ácidos grasos. También producen moléculas mayores, como proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos y lípidos complejos (figura 10.1).

En algunas especies, todas las moléculas complejas que forman una célula se sintetizan a partir de precursores inorgánicos (dióxido de carbono, amoníaco, fosfatos inorgánicos, etc.). Algunas especies obtienen energía de esas moléculas inorgánicas o en la creación del potencial de membrana (sección 9.11). Los organismos fotosintéticos usan la energía luminosa para impulsar reacciones de biosíntesis.

Las reacciones catabólicas degradan grandes moléculas para liberar moléculas más pequeñas y energía. Esas reacciones también degradan moléculas pequeñas para formar productos **inorgánicos**. Todas las células efectúan reacciones de degradación como parte de su metabolismo celular normal, pero algunas especies se basan en ellas como su única fuente de energía. Por ejemplo, los animales requieren moléculas orgánicas como alimento. La fuente última de estas moléculas orgánicas es una ruta biosintética en otra especie. Considérese que todas las reacciones catabólicas implican la ruptura de compuestos que fueron sintetizados por una célula viva: sea la misma célula, una célula distinta en el mismo individuo, o una célula en un organismo diferente. Además de la energía necesaria en la biosíntesis, los organismos necesitan energía para efectuar otras clases de actividad celular, como transporte y movimiento.

Al observar bacterias o grandes organismos multicelulares se encontrará una inquietante variedad de adaptaciones biológicas. Quizá en la Tierra vivan más de 10 millones de especies, y varios cientos de millones de especies habrán llegado y se habrán ido en el curso de la evolución. Los organismos multicelulares tienen una notable especialización de tipos de células o tejidos. A pesar de esta extraordinaria diversidad, **la bioquímica de las células vivas se parece en forma sorprendente no sólo en la composición química y la estructura de los componentes celulares, sino también en las rutas metabólicas mediante las cuales se modifican los compuestos.**

En los últimos años se han determinado las secuencias completas de los genomas de varias especies. Por primera vez se empieza a tener una imagen completa de todas las redes metabólicas de esas especies, con base en las secuencias de los genes que codifican las enzimas metabólicas. *Escherichia coli* tiene unos 900 genes que codifican enzimas que se usan en el metabolismo intermedio, y consta de unas 130 rutas diferentes. Estos genes forman 21% de los que hay en el genoma. Otras especies de bacterias tienen una cantidad parecida de enzimas, que efectúan las reacciones metabólicas bási-



◀ **Figura 10.1**

Anabolismo y catabolismo. En las reacciones anabólicas se usan moléculas pequeñas y energía química para sintetizar moléculas orgánicas, y también en la ejecución de trabajo celular. La energía solar es fuente importante de energía metabólica en las bacterias fotosintéticas y en las plantas. Algunas moléculas, incluyendo las que se obtienen del alimento, se catabolizan y liberan energía, así como bloques constructivos monoméricos, o productos de desecho. En las figuras restantes de este capítulo, las flechas gris claro representan rutas de biosíntesis, y las flechas gris oscuro corresponden a rutas de catabolismo.

cas; pero algunas especies contienen rutas adicionales. Por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria que causa la tuberculosis, tiene unas 250 enzimas que intervienen en el metabolismo de ácidos grasos, cinco veces las que tiene *E. coli*. La levadura *Saccharomyces cerevisiae* es un miembro unicelular del reino de los hongos. Su genoma contiene 5 900 genes codificadores de proteína. De ellos, 1 200 (20%) codifican las enzimas que intervienen en el metabolismo intermedio y de energía. El nematodo *Caenorhabditis elegans* es un animal multicelular pequeño con muchas de las mismas células y tejidos especializados que tienen animales más grandes. Su genoma codifica 19 100 proteínas, de las que se cree que 5 300 (28%) se requieren en diversas rutas de metabolismo intermedio. En la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, alrededor de 2 400 (17%) de sus 14 100 genes pueden estar implicados en las rutas metabólicas intermedias y en la bioenergía. No se conoce la cantidad exacta de genes necesarios para el metabolismo básico en los humanos, pero es probable que se requieran unos 5 000 genes. (El genoma humano tiene cerca de 30 000 genes).

En general, **los organismos muestran los mismos temas comunes:**

1. **Los organismos o las células mantienen concentraciones internas específicas de iones** inorgánicos, de metabolitos y de enzimas. Las membranas celulares son la barrera física que aparta del ambiente a los componentes celulares.
2. Los organismos extraen energía de **fuentes externas para impulsar reacciones que consumen energía**. Los organismos fotosintéticos obtienen energía de la conversión de energía solar en energía química. Otros organismos obtienen energía de la ingestión y catabolismo de compuestos que producen energía.
3. **Las rutas metabólicas en cada organismo están especificadas por los genes que contiene su genoma.**
4. Los organismos y las células interactúan con su ambiente. Las actividades de las células deben acoplarse a la **disponibilidad de energía**. Cuando es abundante el suministro de energía del ambiente, los organismos crecen y se reproducen. Cuando es limitado el suministro de energía del ambiente, las demandas de energía se pueden satisfacer, en forma temporal, usando almacenamientos internos, o desacelerando la velocidad metabólica, como en la hibernación, esporulación o formación de semillas. Si la escasez se prolonga, los organismos mueren.
5. Las células de los organismos no son conjuntos estáticos de moléculas, aun cuando las concentraciones de la mayor parte de las moléculas casi son constantes. Muchos componentes celulares se sintetizan y degradan en forma continua; esto es, tienen recambio. Las concentraciones de otros compuestos cambian como respuesta a modificaciones de condiciones externas o internas.

En la sección de este libro acerca del metabolismo se describen las reacciones metabólicas que operan en la mayor parte de las especies. Por ejemplo, las enzimas de la glicólisis (la degradación de la glucosa) y la gluconeogénesis (biosíntesis de la glucosa) están presentes en casi todas las especies. Aunque muchas células poseen el mismo conjunto de reacciones metabólicas centrales, la diferenciación de célula y organismo es posible por reacciones enzimáticas adicionales, específicas del tejido o de la especie.

10.2 Rutas metabólicas

En su mayoría, las **reacciones metabólicas están catalizadas por enzimas**, por lo que **una descripción completa del metabolismo no sólo abarca las reacciones, los productos intermedios y los productos finales de las reacciones celulares, sino también las características de las enzimas relevantes**. La mayor parte de las células pueden efectuar cientos o miles de reacciones. Esta complejidad puede manejarse si se subdivide en forma sistemática el metabolismo en segmentos o ramas. Se empezará describiendo por separado el metabolismo de **los cuatro grupos principales de biomoléculas:**

carbohidratos, lípidos, aminoácidos y nucleótidos. Dentro de cada una de las cuatro áreas del metabolismo se reconocerán distintas secuencias de reacciones metabólicas, llamadas rutas.

A. Las rutas son secuencias de reacciones

Una ruta es el equivalente biológico de un esquema de síntesis en química orgánica. Una ruta metabólica es una serie de reacciones en las que el producto de una reacción es el sustrato de la reacción siguiente. Algunas rutas metabólicas pueden estar formadas por sólo dos pasos, en tanto que otras podrán tener una longitud de una docena de pasos.

No es fácil definir los límites de una ruta metabólica. En el laboratorio, una síntesis química tiene un sustrato inicial obvio, y un producto final obvio; pero las rutas celulares están interconectadas en formas que dificultan definir un inicio y un fin. Por ejemplo, en el catabolismo de la glucosa (capítulo 11), ¿dónde comienza y dónde termina la glicólisis? ¿Comienza con polisacáridos (como glucógeno y almidón), glucosa extracelular o glucosa intracelular? ¿Termina la ruta en piruvato, lactato o etanol? Se pueden asignar puntos inicial y final en forma algo arbitraria, con frecuencia siguiendo la tradición, o para facilitar el estudio. Las reacciones y las rutas se pueden vincular y formar rutas metabólicas extensas.

Las rutas metabólicas individuales pueden asumir formas diferentes. Una ruta metabólica lineal, como la biosíntesis de la serina, es una serie de reacciones independientes, catalizadas por enzimas, donde el producto de una reacción es el sustrato de la siguiente reacción en la ruta (figura 10.2a). La mayor parte de las rutas que se encuentran son rutas lineales. Una ruta metabólica cíclica, como el ciclo del ácido cítrico, también es una secuencia de pasos catalizados por enzimas, pero la secuencia forma un ciclo cerrado, por lo que se regeneran los compuestos intermedios en cada vuelta del ciclo (figura 10.2b). Sólo hay pocos ejemplos de rutas metabólicas cíclicas. En una ruta metabólica espiral, como la biosíntesis de ácidos grasos (sección 16.6), el mismo conjunto de enzimas se usa en forma repetitiva para alargar o acortar determinada molécula (figura 10.2c). Todas las reacciones de polimerización se pueden unir y formar una ruta espiral.

Cada tipo de ruta puede tener puntos de ramificación, donde entran o salen metabolitos. En la mayor parte de los casos no se destaca la naturaleza ramificada de las rutas. Para describir las bases del metabolismo se enfoca en las rutas principales, y después en los metabolitos más importantes. También se enfoca en las rutas que se suelen encontrar en todas las especies. Éstas son las rutas bioquímicas fundamentales.

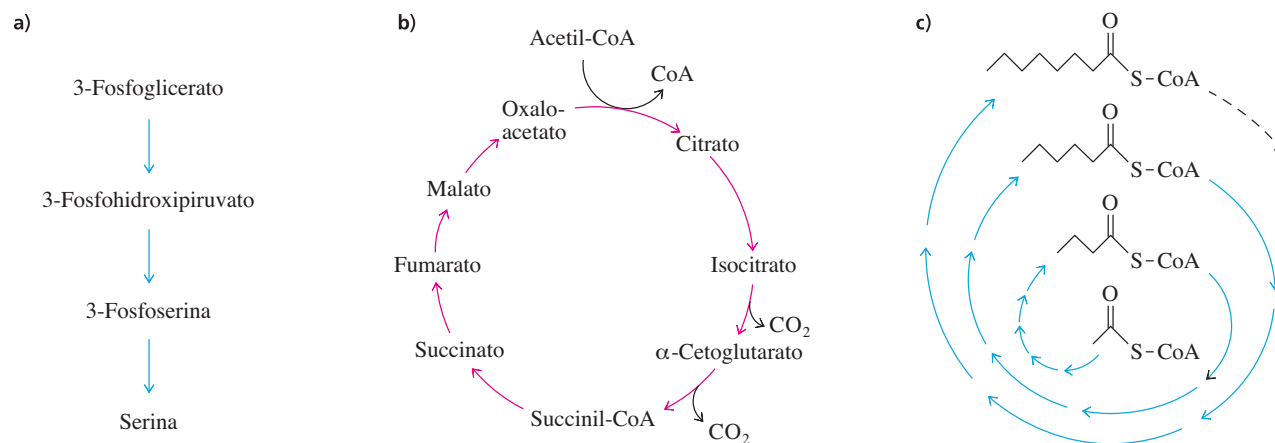


Figura 10.2 ▲

Formas de las rutas metabólicas. **a)** La biosíntesis de la serina es un ejemplo de una ruta metabólica lineal. El producto de cada paso es el sustrato para el siguiente paso. **b)** La secuencia de reacciones en una ruta cíclica forma un ciclo cerrado. En el ciclo del ácido cítrico, un grupo acetilo es metabolizado mediante reacciones que regeneran los intermedios en el ciclo. **c)** En la biosíntesis de ácidos grasos, que es una ruta espiral, el mismo conjunto de enzimas cataliza un alargamiento progresivo de la cadena de ácido.

B. El metabolismo se efectúa en pasos discretos

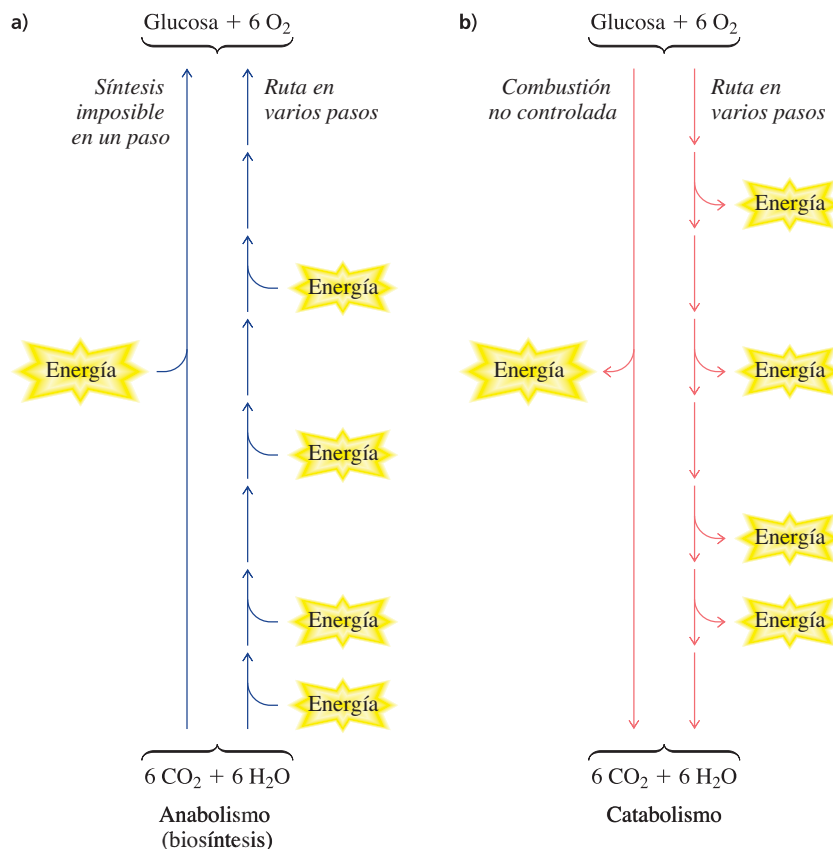
Los ambientes intracelulares son relativamente estables. Las reacciones en las células se efectúan a temperaturas y presiones moderadas, a concentraciones bastante bajas de reactivos y a pH casi neutro. Esas condiciones requieren numerosos catalizadores enzimáticos eficientes. Pero ¿por qué hay tantas reacciones distintas que se efectúan en las células vivas? En principio, debería ser posible hacer la degradación y la síntesis de moléculas orgánicas complejas con mucho menos reacciones.

Una razón de las rutas en muchos pasos es la poca especificidad de reacción de las enzimas. Cada sitio activo sólo cataliza un paso en una ruta. La síntesis, o la degradación, de una molécula sigue entonces una ruta metabólica definida por la disponibilidad de enzimas adecuadas. Como regla general, una sola reacción catalizada por enzima sólo puede romper o formar unos pocos enlaces covalentes de una sola vez. Con frecuencia, la reacción implica la transferencia de un solo grupo químico.

Otra razón de los muchos pasos en las rutas metabólicas es controlar el consumo y la producción de energía. El flujo de energía es mediado por donadores y aceptores de energía que transportan cuantos discretos de energía. Como se verá, la energía transferida en una sola reacción casi nunca es mayor de 60 kJ mol^{-1} . Las rutas para la biosíntesis de moléculas requieren transferencia de energía en varios puntos. Cada reacción que consume energía corresponde a un solo paso en la secuencia de reacciones. La síntesis de glucosa a partir de dióxido de carbono y agua necesita un consumo de $\sim 2800 \text{ kJ mol}^{-1}$ de energía. Termodinámicamente no es posible sintetizar la glucosa en un solo paso (figura 10.3). De igual modo, gran parte de la energía liberada durante un proceso catabólico (como la oxidación de glucosa a dióxido de carbono y agua, que libera $\sim 2800 \text{ kJ mol}^{-1}$) se transfiere a aceptores individuales paso por paso, y no se libera en una gran e ineficiente explosión. La eficiencia de la transferencia de energía en cada paso nunca es 100%, pero se conserva un porcentaje considerable de energía

Figura 10.3 ▶

Comparación de rutas de uno y de varios pasos. **a)** La síntesis de la glucosa no puede hacerse en un solo paso. La biosíntesis en varios pasos se acopla con el consumo de pequeños cuantos de energía, procedentes del ATP y de NADH. **b)** La combustión no controlada de glucosa genera una gran cantidad de energía de una sola vez. Una ruta en varios pasos, catalizada por enzima, libera la misma cantidad de energía, pero conserva gran parte de ella en una forma manejable.



en forma manejable. Los **portadores de energía que aceptan y donan energía, como los nucleótidos de adenosina (ATP) y las nicotinamida coenzimas (NADH) se encuentran en todas las formas de vida.**

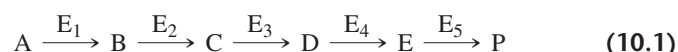
C. Las rutas metabólicas están reguladas

El metabolismo no es aleatorio, sino que está muy controlado. Los organismos reaccionan a cambios de condiciones del ambiente, como la disponibilidad de energía o de nutrientes. Los organismos también responden a interacciones genéticamente programadas. Por ejemplo, durante la embriogénesis o reproducción, el metabolismo de las células individuales puede cambiar en forma radical.

Las respuestas de los organismos a las condiciones cambiantes van desde la sintonización fina hasta la reorganización espectacular de los procesos metabólicos que gobiernan la síntesis o la degradación de biomoléculas y la generación o el consumo de energía. Los procesos de control pueden afectar muchas rutas, o bien sólo unas pocas, y el tiempo de respuesta puede variar desde menos de un segundo hasta horas, o más. Las respuestas biológicas más rápidas se efectúan en milisegundos, e incluyen cambios en el paso de pequeños iones (por ejemplo, Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) a través de las membranas celulares. La transmisión de impulsos nerviosos y la contracción muscular dependen de movimientos de iones. Las respuestas más rápidas también son las de menor duración; las respuestas más lentas suelen durar más.

La mayor parte de las rutas suceden en una sola dirección, bajo condiciones fisiológicas. Cuando un metabolito entra a una ruta, cada paso de la ruta sucede en secuencia, sin retroceder y malgastar materiales celulares o energía. Las biomoléculas suelen sintetizarse y degradarse en rutas distintas, aunque algunos pasos pueden ser comunes a las rutas anabólicas y catabólicas. En determinado momento o lugar dentro de la célula, estos conjuntos comunes de reacciones suelen estar regulados para que sólo se efectúen en una dirección.

El flujo de metabolitos por una ruta se llama **flujo**. Considérese una ruta lineal sencilla, que comienza con el sustrato A y termina con el producto P.



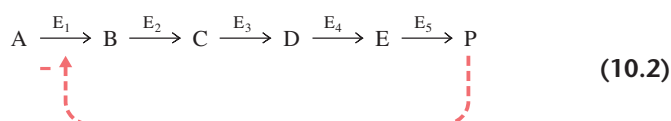
Si la concentración de A es lo suficientemente alta, ocurrirá la primera reacción y se formará el compuesto intermedio B. A medida que se acumule B, comenzará a servir como sustrato en la segunda reacción y se formará C. Por último se formará el producto final P. El flujo de material por la ruta continuará mientras haya un abastecimiento continuo del sustrato inicial (A) y *también* si es retirado el producto final (P). Bajo estas condiciones, el flujo por la ruta sucede a una velocidad relativamente constante que depende de las propiedades de las enzimas E_1 , E_2 , E_3 , E_4 y E_5 . Las concentraciones de B, C, D y E no cambian mucho. Esto se parece a la condición de estado estable encontrada **en la sección 5.3A.**

El estado estable es como una cubeta con una fuga por un pequeño agujero en el fondo. Si entra agua a la cubeta con una rapidez exactamente igual a la rapidez con que sale por el agujero, el nivel del agua en la cubeta permanece constante al paso del tiempo, aun cuando el agua misma esté fluyendo. En una ruta metabólica formada por varias reacciones, todos los productos intermedios están en un estado estable. El reactivo inicial en la ruta se renueva continuamente, y el producto final se elimina de manera constante. Las concentraciones de productos intermedios permanecen invariables, aun cuando haya flujo.

El flujo por una ruta disminuirá si la concentración del sustrato inicial baja de cierto valor umbral. También disminuirá si la concentración del producto final sube. Estos son cambios que afectan a todas las rutas. Sin embargo, además de estos efectos normales de concentración, hay controles reguladores especiales que afectan la actividad de enzimas determinadas en la ruta. Es tentador imaginar que la regulación de una ruta se hace por manipulación eficiente de una sola reacción enzimática, que limita la velocidad, la cual a veces se parece a la parte angosta de un reloj de arena. Sin embargo, en

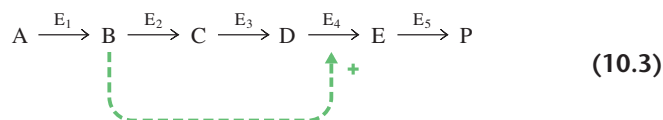
muchos casos eso sería simplificar demasiado. El flujo por la mayor parte de las rutas depende de controles en diversos pasos. Esos pasos, en general, son reacciones unidireccionales que hay en las rutas. En una reacción unidireccional (llamada también “irreversible”), las concentraciones de sustratos y productos en estado estable están muy alejadas de las concentraciones de equilibrio, por lo que la reacción tiende a ir sólo en una dirección. Una enzima reguladora aporta un grado especial de control sobre el flujo general de la ruta en la que participa. Como los intermedios o los cosustratos de diversas fuentes pueden entrar o salir de una ruta, la existencia de varios puntos de control es normal; es rara una ruta lineal y aislada.

Hay dos pautas comunes de control metabólico: inhibición por retroalimentación y activación por corrección anticipada. La **inhibición por retroalimentación** es cuando un producto (por lo general el producto final) de una ruta controla la velocidad de su propia síntesis, por inhibición de alguno de los primeros pasos, y en general el primer paso (la primera reacción, exclusiva de la ruta).



La ventaja de esta pauta de control en una ruta de biosíntesis es obvia. Cuando se dispone de una cantidad suficiente de producto (P), se inhibe el flujo por la ruta. Se restaura el flujo sólo cuando P se agota. La ruta se inhibe en uno de sus primeros pasos; de otro modo, los intermedios metabólicos se acumularían en forma innecesaria.

La **activación por corrección anticipada** se efectúa cuando un metabolito producido en uno de los primeros pasos de una ruta activa a una enzima que cataliza una reacción más adelante en la ruta.



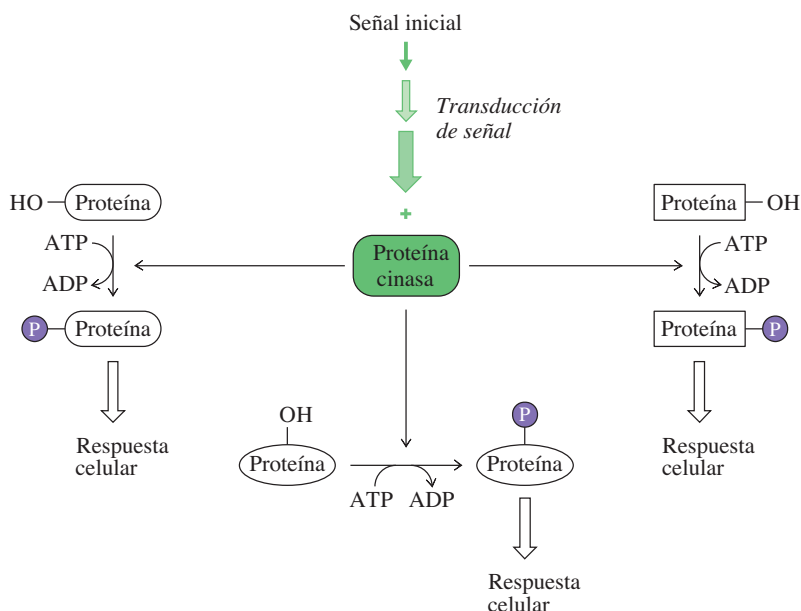
En este ejemplo, la actividad de la enzima E_1 (que convierte A a B) se coordina con la actividad de la enzima E_4 (que convierte D a E). Un aumento del metabolito B aumenta el flujo a través de la ruta.

En la sección 5.10 se describe la modulación de **enzimas reguladoras individuales**. Los activadores e inhibidores alostéricos, que suelen ser metabolitos, pueden alterar rápidamente la actividad de muchas de esas enzimas, induciendo cambios de conformación que afectan la actividad catalítica. En los próximos capítulos se verán muchos ejemplos de modulación alostérica. La modulación alostérica de enzimas reguladoras es rápida, pero no tanto en las células como lo puede ser con enzimas aisladas.

La actividad de las enzimas interconvertibles también se puede alterar en forma rápida y reversible mediante **modificación covalente**, normalmente por adición y eliminación de grupos fosforilo. La fosforilación, catalizada por **proteína cinasas** a expensas del ATP, se invierte por la acción de **proteína fosfatasa**s, que catalizan la eliminación hidrolítica de grupos fosforilo. Las enzimas individuales difieren si su respuesta a la fosforilación es de activación o de desactivación. Las enzimas interconvertibles en rutas catabólicas en general se activan por fosforilación y se desactivan por desfosforilación; la mayor parte de las enzimas interconvertibles en las rutas anabólicas se desactivan por fosforilación y se vuelven a activar por desfosforilación. La actividad de cinasas con varias especificidades permite una regulación coordinada de más de una ruta metabólica mediante una señal. La naturaleza de cascada de las rutas de señalización intracelular, descrita en la sección 9.12, también quiere decir que se amplifica la señal inicial (figura 10.4).

Las cantidades de enzimas específicas se pueden alterar aumentando las velocidades de síntesis o de degradación. Eso suele ser un proceso lento, comparado con la activación e inhibición alostérica o covalente. Sin embargo, la renovación de ciertas

En la parte 4 de este libro se examinan con más detalle la regulación de la expresión génica y la síntesis de proteínas.



◀ **Figura 10.4**

Papel regulador de una proteína cinasa. El efecto de la señal inicial es amplificado por la cascada de señalización. La fosforilación de distintas proteínas celulares por la cinasa activada da como resultado una regulación coordinada de distintas rutas metabólicas. Algunas rutas pueden activarse, en tanto que otras se inhiben. —P— representa un grupo fosfato unido a una proteína.

enzimas puede ser rápida. Téngase en mente que varios modos de regulación pueden actuar en forma simultánea dentro de una ruta metabólica.

D. Evolución de las rutas metabólicas

La evolución de las rutas metabólicas es un campo activo de investigación bioquímica. Estos estudios se han facilitado mucho por la publicación de docenas de secuencias completas de genoma, en especial de genomas procariotas. Hoy se pueden comparar enzimas de ruta en numerosas bacterias que muestran una variedad diversa de rutas. Muchas de esas rutas dan claves de la organización y estructura de las rutas primitivas que había en las primeras células.

Hay muchas rutas posibles para la formación de una ruta metabólica nueva. El caso más simple es la adición de un nuevo paso terminal a una ruta preexistente. Imagínese la ruta hipotética de la ecuación 10.1. La ruta original podría haber terminado con la producción del metabolito E después de una transformación de cuatro pasos, a partir del sustrato A. La disponibilidad de cantidades apreciables de E podría favorecer la evolución de una nueva enzima (en este caso E₅) que podría usar E como sustrato para fabricar P. Las rutas que llevan a la síntesis de asparagina y glutamina con las rutas de aspartato y de glutamato son ejemplos de este tipo de evolución de ruta.

En otros casos puede formarse una nueva ruta al evolucionar una rama de una ruta preexistente. Por ejemplo, imagínese la conversión de C a D en la ruta de la ecuación 10.1. Esta reacción es catalizada por la enzima E₃. La enzima E₃ primitiva podría no ser tan específica como la enzima moderna. Además de obtener el producto D, podría haber sintetizado una cantidad menor de X, otro metabolito. La disponibilidad del producto X podría haber conferido alguna ventaja selectiva a la célula, lo que favorece la duplicación del gen E₃. La divergencia posterior de las dos copias del gen dio lugar a dos enzimas relacionadas, que catalizaron en forma específica las reacciones C → D y C → X. Hay muchos ejemplos de evolución por duplicación y divergencia de gen (por ejemplo, la lactato deshidrogenasa y la malato deshidrogenasa, sección 4.7). (Se hace énfasis principalmente en la especificidad extremada de las reacciones enzimáticas, pero de hecho muchas enzimas pueden catalizar varias reacciones diferentes usando sustratos y productos de estructura parecida).

Algunas rutas podrían haber evolucionado “en reversa.” Una ruta primitiva podría haber utilizado un suministro abundante del metabolito E en el ambiente, para fabricar

el producto P. Cuando se agotó la disponibilidad de E, al paso del tiempo, hubo presión selectiva para evolucionar hacia una enzima nueva (E_4) que pudiera usar el metabolito D para renovar el metabolito E. Cuando D fue el limitador de velocidad, las células pudieron ganar una ventaja selectiva utilizando C para hacer más metabolito D. De esta forma, la ruta moderna completa evolucionó por retroevolución, agregando en forma sucesiva precursores más simples y alargando la ruta.

A veces, toda la ruta puede duplicarse y la evolución adaptativa que sigue lleva a dos rutas independientes, con enzimas homólogas que catalizan las reacciones afines. Hay buenas pruebas de que las rutas que llevan a la biosíntesis de triptófano e histidina evolucionaron de esta manera. También se pueden obtener enzimas de una ruta para usarlas en otra, sin duplicar necesariamente una ruta completa. Se verán varios ejemplos de enzimas homólogas que se usan en rutas diferentes.

Por último, una ruta puede evolucionar “invirtiendo” una ruta existente. En la mayor parte de los casos hay un paso en una ruta que es esencialmente irreversible. Supóngase que el tercer paso de una ruta hipotética ($C \rightarrow D$) es irreversible y no puede catalizar la conversión de D a C, porque la reacción normal está muy lejos del equilibrio. La evolución de una nueva enzima que pueda catalizar $D \rightarrow C$ podría permitir que toda esta ruta invirtiera su dirección y que convirtiera P en A. Es la forma en que evolucionó la ruta de la glucosa, a partir de la ruta de biosíntesis de glucosa.

Todas estas posibilidades tienen su papel en la evolución de nuevas rutas. A veces, una nueva ruta evoluciona por una combinación de diferentes mecanismos de evolución adaptativa. La evolución de la ruta del ciclo del ácido cítrico es un ejemplo (sección 12.9).

10.3 Principales rutas en las células

En esta sección se presenta una perspectiva de la organización y funciones de algunas rutas metabólicas principales, que se describirán en los capítulos siguientes. Se empieza con las rutas anabólicas, o de biosíntesis, porque son las más importantes para el crecimiento y la reproducción. Todas las especies deben poder sintetizar la mayor parte de sus sustancias clave, en especial macromoléculas como ADN, ARN y proteínas. Una descripción general de las rutas de biosíntesis se ve en la figura 10.5. Todas las células requieren una fuente externa de carbono, hidrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, más otros iones inorgánicos (sección 1.2). Algunas especies, en particular las bacterias y las plantas, pueden crecer y reproducirse usando fuentes inorgánicas de esos elementos esenciales. A esas especies se les llama **autótrofas**. En contraste, las **heterótrofas** necesitan moléculas orgánicas, como la glucosa. Los animales son heterótrofos.

En las rutas de biosíntesis se requiere energía. Los organismos más complejos (¡desde un punto de vista bioquímico!) son los autótrofos, porque pueden generar energía metabólica útil a partir de la luz solar, u oxidando moléculas inorgánicas, como NH_4^+ , H_2 o H_2S . La energía obtenida en estas reacciones se usa para sintetizar el ATP, compuesto rico en energía, y el poder reductor de NADH. Estos cofactores transfieren su energía a reacciones de biosíntesis.

Hay dos tipos de especies autótrofas. Los **fotoautótrofos** obtienen la mayor parte de su energía en la fotosíntesis, y su fuente principal de carbono es el CO_2 . Esta categoría incluye las bacterias fotosintéticas, las algas y las plantas. Los **quimioautótrofos** obtienen su energía oxidando moléculas inorgánicas y usando CO_2 como fuente de carbono. Algunas especies bacterianas son quimioautótrofas, pero no hay ejemplos en los eucariotas.

Los heterótrofos también se pueden subdividir en dos categorías. Los **fotoheterótrofos** son organismos fotosintéticos que requieren un compuesto orgánico como fuente de carbono. Hay varios grupos de bacterias que son capaces de capturar energía luminosa, pero deben basarse en algunas moléculas orgánicas como fuente de carbono. Los **quimioheterótrofos** son organismos no fotosintéticos que requieren moléculas orgánicas como fuente de carbono. En general, su energía metabólica se obtiene de la

no son idénticas, pero muchas de las reacciones individuales se efectúan por igual en ambas direcciones. Nótese que el ciclo del ácido cítrico es una ruta principal, tanto en el metabolismo anabólico como en el catabólico. En el modo de catabolismo, es la principal fuente de energía que impulsa la síntesis de ATP. Las rutas principales de catabolismo son para eliminar las moléculas indeseables y para generar energía que se pueda usar en otros procesos.

En los próximos capítulos se examinará con detalle el metabolismo. La descripción de las rutas metabólicas comienza en el capítulo 11, con la glicólisis, una ruta ubicua para catabolismo de glucosa. Hay una larga tradición en bioquímica para introducir a los alumnos en la glicólisis antes que a otras rutas. Esto se debe a que se conoce mucho sobre las reacciones en esta ruta, e ilustrarán muchos de los principios fundamentales del metabolismo que se encontrarán en otras rutas. En la glicólisis, la hexosa se fragmenta en dos metabolitos de tres carbonos. Esta ruta puede generar ATP en un proceso llamado fosforilación a nivel sustrato. Con frecuencia, el producto de la glicólisis es piruvato, que se puede convertir en acetil-CoA para su oxidación ulterior.

En el capítulo 12 se describe la síntesis de la glucosa, o gluconeogénesis. También en este capítulo se cubre el metabolismo del almidón y del glucógeno, y se describe la ruta con la que se oxida la glucosa para producir NADPH para las rutas de biosíntesis, y ribosa para la síntesis de nucleótidos. El ciclo del ácido cítrico (capítulo 13) facilita la oxidación completa de los carbonos del acetato en la acetil-CoA hasta dióxido de carbono, y la energía liberada se conserva en la formación de NADH y ATP u otro nucleósido trifosfato. Según se indicó antes, el ciclo del ácido cítrico es una parte esencial tanto del metabolismo anabólico como del catabólico.

La producción de ATP es una de las reacciones más importantes del metabolismo. La síntesis de casi todo el ATP se acopla al transporte de electrones asociado a la membrana (capítulo 14). En el transporte de electrones, la energía de las coenzimas reducidas, como la NADH, se usa para generar un gradiente electroquímico de protones a través de una membrana celular. La energía potencial de este gradiente se controla para impulsar la fosforilación de ADP a ATP.



Se verá que las reacciones del transporte de electrones asociado a la membrana, y de la síntesis de ATP acoplada, se parecen en muchos aspectos a las reacciones que captan energía luminosa durante la fotosíntesis (capítulo 15).

En otros tres capítulos más se examinará el anabolismo y el catabolismo de los lípidos, aminoácidos y nucleótidos. En el capítulo 16 se describe el almacenamiento de nutrientes, como triacilgliceroles, y la oxidación posterior de los ácidos grasos. Este capítulo describe también la síntesis de los fosfolípidos y de compuestos isoprenoides. El metabolismo de aminoácidos se describe en el capítulo 17. Aunque los aminoácidos se presentaron como los elementos constructivos de las proteínas, hay algunos que también tienen participación importante como combustibles metabólicos y precursores de biosíntesis. La biosíntesis y degradación de nucleótidos se consideran en el capítulo 18. A diferencia de las otras tres clases de biomoléculas, los nucleótidos se catabolizan principalmente para su excreción, y no para producir energía. La incorporación de nucleótidos a los ácidos grasos y de los aminoácidos a las proteínas son rutas anabólicas de gran importancia. En los capítulos 20 a 22 se describen estas reacciones de biosíntesis.

10.4 Compartimentación y metabolismo entre órganos

Algunas rutas metabólicas se localizan en regiones determinadas dentro de una célula. Por ejemplo, la ruta de transporte de electrones asociada a la membrana, acoplada a la síntesis de ATP, tiene lugar dentro de la membrana. En las bacterias, esta ruta está en

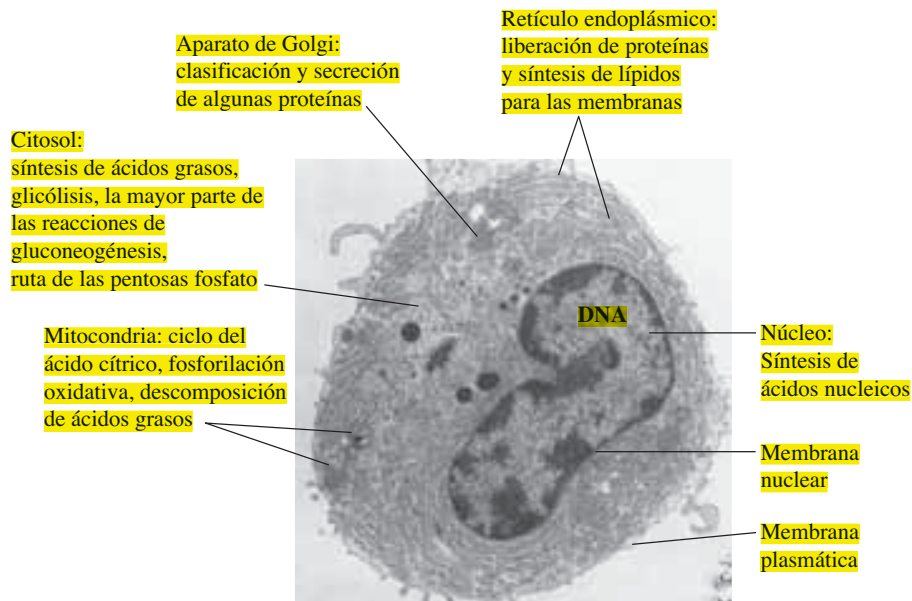


Figura 10.7 ▲ Compartimentación de procesos metabólicos dentro de una célula eucariota. (No se indican todas las rutas y organelos).

la membrana plasmática, y en los eucariotas está en la membrana mitocondrial. La fotosíntesis es otro ejemplo de una ruta asociada a membrana en bacterias y eucariotas.

En los eucariotas, las rutas metabólicas se localizan en varios compartimientos delimitados por membrana (figura 10.7). Por ejemplo, las enzimas que catalizan la síntesis de ácidos grasos están en el citosol, en tanto que las que catalizan la descomposición de los ácidos grasos están dentro de las mitocondrias. Una consecuencia de la compartimentación es que se pueden encontrar conjuntos separados de metabolitos dentro de una célula. Esta disposición permite el funcionamiento simultáneo de rutas metabólicas opuestas. La compartimentación también puede ofrecer la ventaja de altas concentraciones locales de metabolitos, y la regulación coordinada de enzimas. Algunas de las enzimas que catalizan reacciones en las mitocondrias (que han evolucionado desde un procariota simbiote) están codificadas por genes mitocondriales; este origen explica su compartimentación.

También hay compartimentación a nivel molecular. Las enzimas que catalizan algunas rutas están organizadas físicamente en complejos multienzimáticos (sección 5.11). Con esos complejos, la canalización de metabolitos evita su dilución por difusión. Algunas enzimas que catalizan reacciones adyacentes en las rutas están unidas a membranas, y se pueden difundir rápidamente en la membrana para poder interactuar.

Las células individuales de organismos multicelulares mantienen concentraciones diferentes de metabolitos, dependiendo en parte de la presencia de transportadores específicos que faciliten la entrada y salida de metabolitos. Además, dependiendo de los receptores en la superficie de la célula y de los mecanismos de transducción de señal que haya, las células individuales responden en formas diferentes a las señales externas.

En los organismos multicelulares, la compartimentación también puede tener la forma de especialización de los tejidos. La división del trabajo entre los tejidos permite que haya regulación de los procesos metabólicos específicos de sitios. Las células de distintos tejidos se distinguen por su complemento de enzimas. Ya se está familiarizado con las funciones especializadas del tejido muscular, los glóbulos rojos y las células cerebrales, pero la compartimentación celular es una propiedad común, incluso en las especies simples. Por ejemplo, en las cianobacterias, la ruta para fijación de nitrógeno está secuestrada en células especiales llamadas heterocistos (figura 10.8). Esta separación es necesaria porque la nitrogenasa es desactivada por el oxígeno, y las células que hacen la fotosíntesis requieren un suministro abundante de oxígeno.



Figura 10.8 ▲ *Anabaena sphaerica*. Muchas especies de cianobacterias forman largos filamentos multicelulares. Algunas células especializadas se han adaptado para efectuar fijación de nitrógeno. Esos heterocistos se han redondeado, y están rodeados por una pared celular engrosada. Los heterocistos se unen a las células adyacentes mediante poros internos. La formación de heterocistos es un ejemplo de la compartimentación de rutas metabólicas.

10.5 Determinación de la espontaneidad de las reacciones metabólicas por el cambio de energía libre real (no estándar) de energía libre de Gibbs

El cambio de energía libre de Gibbs es una medida de la energía disponible en una reacción (sección 1.4B). La energía libre de Gibbs *estándar* para cualquier reacción ($\Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}}$) es el cambio bajo condiciones estándar de presión (1 atm), de temperatura (25 °C = 298 K) y de concentración de ion hidrógeno (pH = 7.0). La concentración de cada reactivo y producto es 1 M bajo condiciones estándar. Para las reacciones bioquímicas, se supone que la concentración de agua es 55 M.

El cambio de energía libre de Gibbs estándar en una reacción se puede calcular mediante tablas, donde aparecen las energías libres de Gibbs de formación ($\Delta_f G^{\circ'}$) de moléculas de gran importancia bioquímica.

$$\Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}} = \Delta_f G^{\circ'}_{\text{productos}} - \Delta_f G^{\circ'}_{\text{reactivos}} \quad (10.5)$$

Sin embargo, se debe tener en mente que la ecuación 10.5 sólo se aplica al cambio de energía libre bajo condiciones estándar, donde las concentraciones de productos y reactivos son 1 M. El cambio real de energía libre de Gibbs (ΔG) para una reacción depende de las concentraciones reales de los reactivos y los productos, según se describió en la sección 1.4B. La relación entre cambio de energía libre estándar y cambio de energía libre real es

$$\Delta G_{\text{reacción}} = \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}} + RT \ln \frac{[\text{productos}]}{[\text{reactivos}]} \quad (10.6)$$

Para un proceso químico o físico, el cambio de energía libre se expresa en **función de los cambios de entalpía (contenido de calor) y entropía (aleatoriedad) cuando los reactivos se convierten en productos a presión y volumen constante.**

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (10.7)$$

ΔH es el cambio de entalpía, ΔS es el cambio de entropía y T es la temperatura, en kelvins.

Cuando ΔG de una reacción es negativo, la reacción es espontánea; esto es, puede efectuarse sin suministro externo de energía. Cuando ΔG es positivo, la reacción no es espontánea. Para que se efectúe esa reacción debe suministrarse la energía suficiente, desde el exterior del sistema, para que el cambio de energía libre sea negativo. Una reacción con cambio positivo de energía libre se efectúa en forma espontánea en la dirección inversa. Cuando ΔG es cero, la reacción está en equilibrio, y no hay una síntesis neta del producto.

Como los cambios tanto en entalpía como en entropía son parte de ΔG , la suma de esas aportaciones a determinada temperatura (como se indica en la ecuación 10.7) debe ser negativa para que la reacción sea espontánea. Así, aun cuando ΔS para determinado proceso sea negativa (es decir, los productos son más ordenados que los reactivos), una ΔH suficientemente negativa puede superar la disminución de entropía y hacer que una ΔG sea menor que cero. De igual modo, aun cuando ΔH sea positiva (es decir, que los productos tengan un contenido calorífico mayor que los reactivos), una ΔS suficientemente positiva puede compensar el aumento de entalpía y hacer que ΔG sea negativa. Los procesos espontáneos que se efectúan por una ΔS positiva grande son impulsados por entropía. **Como ejemplos de procesos impulsados por entropía están el plegamiento de proteínas (sección 4.10) y la formación de bicapas lipídicas (sección 9.8A), y ambos dependen del efecto hidrofóbico (sección 2.5D).** Los procesos de plegamiento de proteína y de formación de bicapa lipídica dan como resultado estados de menor entropía para la molécula de proteína y los componentes de la bicapa, respectivamente. Sin embargo, la disminución de entropía se compensa con un gran aumento de entropía de las moléculas de agua, que antes estaban enlazadas.

Para cualquier reacción enzimática dentro de un organismo vivo, el cambio de energía libre real (el cambio de energía libre bajo las condiciones celulares) debe ser

menor que cero para que la reacción ocurra en la dirección en que esté escrita. Muchas reacciones metabólicas tienen cambios de energía libre de Gibbs *estándar* ($\Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}}$) que son positivos. La diferencia entre ΔG y $\Delta G^{\circ'}$ depende de las condiciones celulares. La condición más importante que afecta al cambio de energía libre en las células es la concentración de los sustratos y los productos de una reacción. Considérese la reacción



En el equilibrio, la relación de productos entre sustratos es, por definición, la constante de equilibrio (K_{eq}), y el cambio de energía libre de Gibbs bajo esas condiciones es cero.

$$(\text{en el equilibrio}) \quad K_{\text{eq}} = \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad \Delta G = 0 \quad (10.9)$$

Cuando esta reacción no está en equilibrio, se observa una relación diferente de productos a sustratos, y el cambio de energía libre de Gibbs se calcula con la ecuación 10.6:

$$\Delta G_{\text{reacción}} = \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]} = \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}} + RT \ln Q \quad (10.10)$$

(donde $Q = \frac{[C][D]}{[A][B]}$)

Q es la **relación de acción de masas**. La diferencia entre esta relación y la relación de productos a sustratos en el equilibrio determina el cambio de energía libre de Gibbs real para una reacción. En otras palabras, el **cambio de energía libre es una medida de lo alejado del equilibrio que está operando un sistema de reacción. En consecuencia, ΔG y no $\Delta G^{\circ'}$ es el criterio para evaluar la espontaneidad de una reacción, y de este modo su dirección en un sistema biológico.**

Las reacciones metabólicas pueden agruparse en dos tipos. Sea Q la relación de concentraciones de producto y reactivo en estado estable en una célula viva. Las reacciones en las que Q es cercana a K_{eq} se llaman **reacciones cercanas al equilibrio. Los cambios de energía libre correspondientes a las reacciones cercanas al equilibrio son pequeños, por lo que esas reacciones son fácilmente reversibles.** Las reacciones en las que Q está lejos de K_{eq} se llaman **reacciones metabólicamente irreversibles. Esas reacciones están muy desplazadas del equilibrio, y Q suele diferir de K_{eq} en dos o más órdenes de magnitud. Así, ΔG es un número negativo grande para reacciones metabólicamente irreversibles.**

Cuando cambia el flujo por una ruta, las concentraciones intracelulares de los metabolitos varían. En la mayor parte de los casos el cambio de concentración no es más que al doble o al triple. La mayor parte de las enzimas en una ruta catalizan reacciones cercanas al equilibrio, y tienen la actividad suficiente para restaurar con rapidez las concentraciones de sustratos y productos a un estado cercano al equilibrio. Pueden adaptarse a flujos en cualquier dirección.

En contraste, las actividades de enzimas que catalizan las reacciones metabólicamente irreversibles suelen ser insuficientes para llegar a estados cercanos al equilibrio para las reacciones. Las reacciones metabólicamente irreversibles son, en general, los puntos de control de rutas, y las enzimas que catalizan esas reacciones suelen estar reguladas de alguna manera. Las reacciones metabólicamente irreversibles pueden funcionar como cuellos de botella en el tráfico metabólico, ayudando a controlar el flujo por las reacciones más adelante en la ruta.

Las reacciones cercanas al equilibrio no suelen ser puntos adecuados de control. El flujo por un paso cercano al equilibrio no puede aumentarse en forma apreciable, porque ya está trabajando bajo condiciones en las que los productos y los reactivos están cercanos a los valores de equilibrio. La dirección de las reacciones cercanas al equilibrio puede controlarse mediante cambios en concentraciones de sustrato y producto. En contraste, el flujo a través de reacciones metabólicamente irreversibles se afecta en forma poco relativa por los cambios de concentración de metabolitos; el flujo por estas reacciones se debe controlar, modulando la actividad de la enzima.

Debido a que hay tantas reacciones metabólicas que son reacciones cercanas al equilibrio, se ha optado por no presentar todos los valores individuales de $\Delta G^{\circ'}$ en las descripciones. Por ejemplo, aunque muchos libros de texto indican los valores de $\Delta G^{\circ'}$ para las 10 reacciones de la glicólisis, todas ellas, menos tres, tienen valores de ΔG muy cercanos a cero en las células.

10.6 Energía libre del ATP

El ATP contiene un éster de fosfato, formado por el enlace del grupo α -fosforilo y el oxígeno 5' de la ribosa y dos fosfoanhídridos formados por enlaces α , β y β , γ entre grupos fosforilo (figura 10.9). El ATP es un donador de varios grupos metabólicos, por lo regular un grupo fosforilo, que deja ADP, o un grupo nucleotídico (AMP), y quedando el pirofosfato inorgánico PP_i . En las dos reacciones se requiere la ruptura de un enlace de fosfoanhídrido. Los diversos grupos de ATP suelen transferirse a aceptores distintos de agua. Sin embargo, las reacciones hidrolíticas permiten conocer estimaciones útiles de los cambios de energía libre de Gibbs que entran en juego. La tabla 10.1 es una lista de las energías libres de Gibbs estándar de hidrólisis ($\Delta G^{\circ'}_{\text{hidrólisis}}$) para ATP y AMP, y la figura 10.9 muestra la ruptura hidrolítica de cada uno de los fosfoanhídridos del ATP. Nótese en la tabla 10.1 que aunque la ruptura del fosfoéster en AMP sólo libera 13 kJ mol⁻¹ bajo condiciones estándar, la ruptura de cualquiera de los fosfoanhídridos en ADP o ATP libera al menos 30 kJ mol⁻¹ bajo condiciones estándar.

En la tabla 10.1 se muestra el cambio de energía libre de Gibbs estándar para la hidrólisis de pirofosfato. Todas las células contienen una enzima llamada pirofosfatasa, que cataliza esta reacción. La concentración celular de pirofosfato se mantiene en valores muy bajos, como consecuencia de esta reacción, que es muy favorable. Eso quiere

En la sección 7.3 se describieron la estructura y las funciones de los nucleósidos trifosfatos.

Figura 10.9 ▶
Hidrólisis de ATP a (1) ADP y fosfato inorgánico (P_i), y (2) AMP y pirofosfato inorgánico (PP_i).

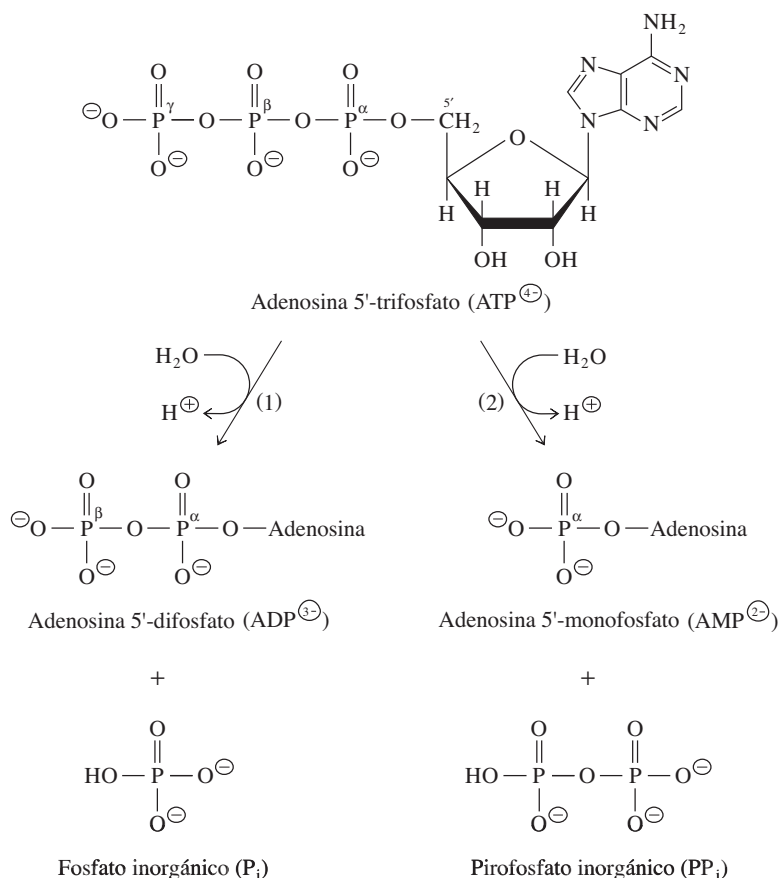


TABLA 10.1 Energías libres de Gibbs estándar para hidrólisis de ATP, AMP y pirofosfato

Reactivos y productos	$\Delta G^{\circ'}$ hidrólisis (kJ mol ⁻¹)
ATP + H ₂ O → ADP + P _i + H ⁺	-32
ATP + H ₂ O → AMP + PP _i + H ⁺	-45
AMP + H ₂ O → Adenosine + P _i	-13
PP _i + H ₂ O → 2 P _i	-29

P_i (fosfato inorgánico) = HPO₄²⁻

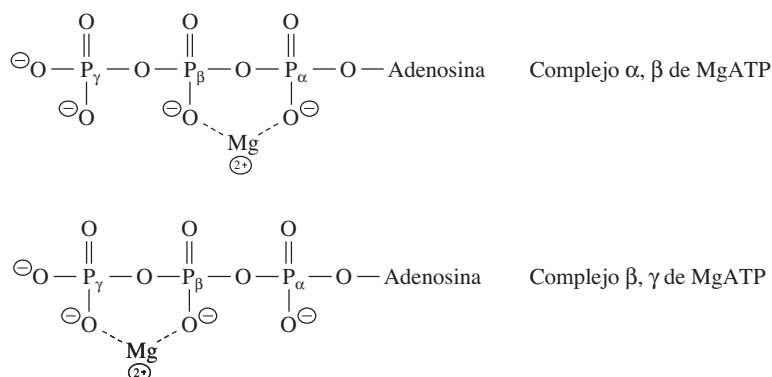
PP_i (pirofosfato) = HP₂O₇³⁻

decir que la hidrólisis de ATP a AMP + pirofosfato siempre estará asociada a un cambio negativo de energía libre de Gibbs, aunque sea apreciable la concentración de AMP.

Los nucleósido disosfatos y trifosfatos, tanto en solución acuosa como en los sitios activos de enzimas, suelen estar en forma de complejos con iones magnesio (o a veces manganeso). Estos cationes se coordinan con los átomos de oxígeno de los grupos fosfato y forman anillos de seis miembros. Un ion magnesio puede formar varios y diferentes complejos con ATP; los complejos donde intervienen los grupos fosfato α y β, y los β y γ, se ven en la figura 10.10. La formación del complejo β, γ se favorece en soluciones acuosas. Más adelante se verá que también los ácidos nucleicos suelen estar acomplejados con iones contrarios, como Mg²⁺ o como proteínas catiónicas. Por comodidad se llamará adenosina trifosfato (ATP), guanosina trifosfato (GTP), citidina trifosfato (CTP) y uridina trifosfato (UTP) a los nucleósido trifosfatos, pero recuérdese que en realidad esas moléculas existen en las células en forma de complejos con Mg²⁺.

Hay varios factores que contribuyen a la gran cantidad de energía liberada durante la hidrólisis de los enlaces de fosfoanhídrido en el ATP.

1. Repulsión electrostática entre los átomos de oxígeno con carga negativa, en los grupos de fosfoanhídrido del ATP, que es menor después de la hidrólisis. (En las células, $\Delta G^{\circ'}$ hidrólisis disminuye en realidad, por la presencia de Mg²⁺, con lo que se neutralizan parcialmente las cargas en los átomos de oxígeno del ATP, y baja la repulsión electrostática).
2. Los productos de la hidrólisis, ADP y fosfato inorgánico, o AMP y pirofosfato inorgánico, se solvatan mejor que el ATP mismo. Cuando los iones se solvatan, quedan eléctricamente apantallados entre sí. La disminución en la repulsión entre los grupos fosfato ayuda a impulsar la hidrólisis.



◀ **Figura 10.10**
Complejos entre ATP y Mg²⁺.

3. Los productos de la hidrólisis son más estables que el ATP. Los electrones en los átomos terminales de oxígeno están más deslocalizados que los que hay en los átomos de oxígeno de puentes. La hidrólisis del ATP reemplaza un átomo de oxígeno en puente con dos nuevos átomos de oxígeno terminales.

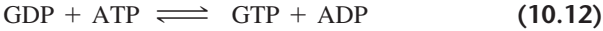
Debido al cambio de energía libre asociado a la ruptura de sus fosfoanhídridos, el ATP y otros nucleósido trifosfatos (UTP, GTP y CTP) con frecuencia se llaman **compuestos ricos en energía**. Todos los fosfoanhídridos de los nucleósido fosfatos tienen casi iguales energías libres estándar de hidrólisis. En ocasiones se expresa el consumo o la formación de los enlaces de fosfoanhídrido de los nucleósido trifosfatos en términos de equivalentes de ATP.

El ATP suele ser el donador de grupo fosforilo cuando se fosforilan los nucleósido monofosfatos y difosfatos. Por supuesto, las concentraciones intracelulares de los nucleósido mono-, di- y trifosfatos individuales son diferentes, dependiendo de las necesidades metabólicas. Por ejemplo, las concentraciones intracelulares de ATP son mucho mayores que las de desoxitimidina trifosfato (dTTP). El ATP interviene en muchas reacciones, en tanto que el dTTP tiene mucho menos funciones, y principalmente es un sustrato para la síntesis de ADN.

Una serie de cinasas (fosfotransferasas) cataliza las interconversiones de mono, di y trifosfatos de nucleósido. El grupo fosforilo setransfiere entre los fosfatos de nucleósido que tienen constantes de equilibrio cercanas a 1.0. Los nucleósido monofostato cinasas son un grupo de enzimas que catalizan la conversión de monofostato de nucleósido a nucleósidos difosfato. Por ejemplo, guanosina monofosfato (GMP) se convierte en guanosina difosfato (GDP) por acción de guanilato cinasa. GMP o su análogo desoxi, dGMP, es el aceptor de grupo fosforilo en la reacción, y el ATP o el dATP es el donador de grupo fosforilo.



La nucleósido difosfato cinasa convierte nucleósidos difosfato en nucleósidos trifosfato. Esta enzima, presente en el citosol y en las mitocondrias de los eucariotas, es mucho menos específica que las nucleósido monofosfato cinasas. Todos los nucleósidos difosfato, independientemente de la base de purina o pirimidina, son sustratos de la nucleósido difosfato cinasa. Los nucleósidos monofosfato no son sustratos. Debido a su relativa abundancia, el ATP suele ser el donador de grupo fosforilo en las células:



Aunque la concentración de ATP varía entre los tipos celulares, la concentración intracelular de ATP fluctúa poco entre determinada célula, y la suma de las concentraciones de adenina nucleótidos permanece casi constante. La concentración intracelular de ATP se mantiene en parte por la activación de adenilato cinasa, que cataliza la siguiente reacción, cercana al equilibrio:



Cuando aumenta la concentración de AMP, éste puede reaccionar con ATP para formar dos moléculas de ADP. Estas moléculas de ADP se pueden convertir en dos moléculas de ATP. El proceso general es



Las concentraciones de ATP en las células son mayores que las de ADP o de AMP, y los cambios relativamente menores en la concentración de ATP pueden causar grandes cambios en las concentraciones de los di- y monofosfatos. La tabla 10.2 muestra los aumentos teóricos de [ADP] y [AMP] bajo condiciones en las que se consume el ATP, suponiendo que la concentración total de adenina nucleótido permanece en 5.0 mM. Nótese que cuando la concentración de ATP disminuye de 4.8 mM a 4.5 mM (disminución aproximada de 6%), la concentración de ADP aumenta 2.5 veces y la de AMP aumenta

En la sección 10.7A se presenta una definición cuantitativa de compuestos ricos en energía.

TABLA 10.2 Cambios teóricos en concentraciones de adenina nucleótidos

ATP	ADP	AMP
(mM)	(mM)	(mM)
4.8	0.2	0.004
4.5	0.5	0.02
3.9	1.0	0.11
3.2	1.5	0.31

[Adaptado de Newsholme, E. A. y Leech, A. R. (1986). *Biochemistry for the Medical Sciences* (New York: John Wiley & Sons). p. 315.]

EJEMPLO DE CÁLCULO 10.1 Cambio de energía libre de Gibbs

P: En un hepatocito de rata, las concentraciones de ATP, ADP y P_i son 3.4 mM, 1.3 mM y 4.8 mM, respectivamente. Calcular el cambio de energía libre de Gibbs para la hidrólisis de ATP en esta célula. ¿Cómo se compara con el cambio de energía libre estándar?

lisis de ATP en esta célula. ¿Cómo se compara con el cambio de energía libre estándar?

R: El cambio de energía libre de Gibbs real se calcula con la ecuación 10.10.

$$\Delta G_{\text{reacción}} = \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}} + RT \ln \frac{[\text{ADP}][P_i]}{[\text{ATP}]} = \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción}} + 2.303 RT \log \frac{[\text{ADP}][P_i]}{[\text{ATP}]}$$

Cuando se sustituyen los valores y constantes conocidos (expresando las concentraciones como valores molares), y suponiendo que el pH es 7.0 y la temperatura de 25 °C,

$$\Delta G = -32\,000 \text{ J mol}^{-1} + (8.315 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1})(298 \text{ K}) \left[2.303 \log \frac{(1.3 \times 10^{-3})(4.8 \times 10^{-3})}{(3.4 \times 10^{-3})} \right]$$

$$\Delta G = -32\,000 \text{ J mol}^{-1} + (2480 \text{ J mol}^{-1})[2.303 \log(1.8 \times 10^{-3})]$$

$$\Delta G = -32\,000 \text{ J mol}^{-1} - 16\,000 \text{ J mol}^{-1}$$

$$\Delta G = -48\,000 \text{ J mol}^{-1} = -48 \text{ kJ mol}^{-1}$$

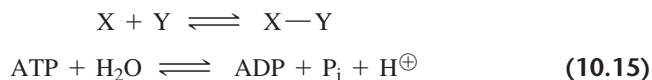
El cambio real de energía libre es alrededor de 1.5 veces el cambio de energía libre estándar.

cinco veces. De hecho, cuando las células tienen buen suministro de combustibles oxidables y de oxígeno, mantienen un balance de nucleótidos de adenina en el que el ATP está presente a una concentración estable de 2 a 10 mM. [ADP] es menor que 1 mM y [AMP] es todavía menor. Como se verá, tanto el ADP como el AMP son frecuentes moduladores alostéricos efectivos de algunos procesos metabólicos productores de energía. El ATP, cuya concentración es relativamente constante, por lo general no es un modulador importante bajo condiciones fisiológicas.

Una consecuencia importante de las concentraciones de ATP y sus productos de hidrólisis *in vivo* es que el cambio de energía libre de Gibbs para la hidrólisis de ATP es en realidad mayor que el valor estándar de -32 kJ mol^{-1} . Esto se ilustra en el recuadro de cálculos de ejemplo 10.1 usando concentraciones de ATP, ADP y P_i medidas en células de hígado de rata. El cambio calculado de energía libre de Gibbs se acerca al valor determinado en muchos otros tipos de células.

10.7 Funciones metabólicas del ATP

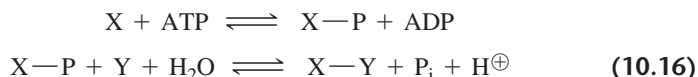
La energía producida por una reacción o proceso biológico, como la síntesis de $X \rightarrow Y$ en la ecuación 10.15, con frecuencia se acopla a una segunda reacción, como la hidrólisis de ATP. De otro modo, la primera reacción no sucedería en forma espontánea.



La suma de los cambios de energía libre de Gibbs para las reacciones acopladas debe ser negativa para que se efectúen esas reacciones. Eso no quiere decir que cada una de las reacciones individuales deba ser espontánea en forma aislada ($\Delta G < 0$). La ventaja de las reacciones acopladas es que la energía liberada en una de ellas puede usarse para

impulsar la otra, aun cuando esta última sea desfavorable por sí misma ($\Delta G > 0$). (Recuérdese que la capacidad de acoplar reacciones es una de las propiedades clave de las enzimas).

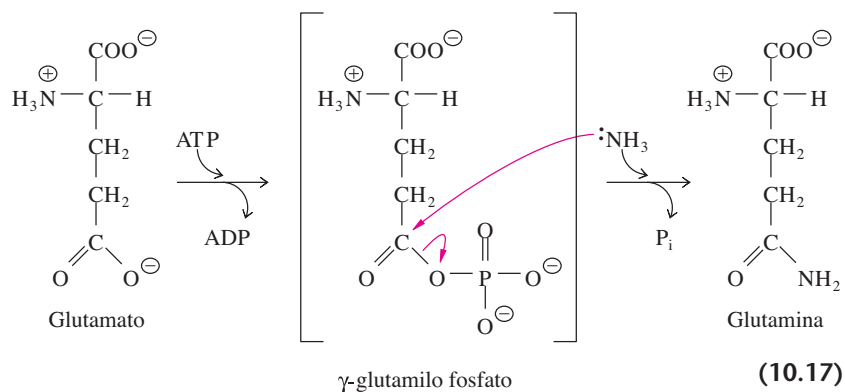
El flujo de energía en el metabolismo depende de muchas reacciones acopladas donde interviene el ATP. En muchos casos, las reacciones acopladas están vinculadas por un compuesto intermedio compartido, por ejemplo un derivado fosforilado del reactivo X.



La transferencia de un grupo fosforilo o de uno nucleotídico a un sustrato lo activa (es decir, lo prepara para una reacción que tiene un cambio de energía libre de Gibbs grande y negativo). El compuesto activado (X—P) puede ser un metabolito o la cadena lateral de un residuo de aminoácido en el sitio activo de una enzima. Este intermedio reacciona entonces con un segundo sustrato para completar la reacción.

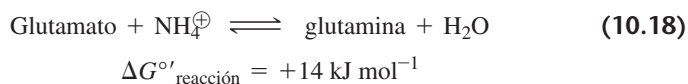
A. Transferencia de grupo fosforilo

La síntesis de glutamina a partir de glutamato y amoníaco ilustra la forma en que el ATP, compuesto rico en energía, impulsa una reacción de biosíntesis. Esta reacción, catalizada por glutamina sintetasa, permite que los organismos incorporen nitrógeno inorgánico a moléculas biológicas en forma de nitrógeno unido a carbono. En esta síntesis de un enlace de amida, el grupo carboxilo γ del sustrato se activa por la síntesis de un anhídrido intermedio.



La glutamina sintetasa cataliza el desplazamiento nucleofílico del grupo γ -fosforilo del ATP por el γ -carboxilato del glutamato. Se libera ADP y se produce γ -glutamilo fosfato unido a la enzima como intermedio rico en energía. El γ -glutamilo fosfato es inestable en solución acuosa, pero se protege contra el agua en el sitio activo de la glutamina sintetasa. En el segundo paso del mecanismo, el amoníaco actúa como nucleófilo y desplaza al fosfato (un buen grupo saliente) del carbono carbonílico del γ -glutamilo fosfato, para generar el producto glutamina. En total, una molécula de ATP se convierte en ADP + P_i por cada molécula de glutamina que se forma a partir de glutamato y amoníaco.

Se puede calcular el cambio de energía libre de Gibbs estándar para la reacción que no está acoplada a la hidrólisis de ATP.



Este es un cambio de energía libre estándar, por lo que no necesariamente refleja el cambio real de energía libre de Gibbs para las concentraciones celulares de glutamato, glutamina

y amoníaco. La hipotética ecuación 10.18 podría estar relacionada con un cambio negativo de energía libre en el interior de la célula, si las concentraciones de glutamato y amoníaco fueran altas en relación con la concentración de glutamina. Pero ese no es el caso. Las concentraciones de glutamato y glutamina, en estado estable, deben mantenerse casi equivalentes, para soportar la síntesis de proteínas y otras rutas metabólicas. Eso quiere decir que el cambio de energía libre de Gibbs para la hipotética ecuación 10.18 no puede ser negativo. Además, la concentración de amoníaco es muy baja comparada con la de glutamato y glutamina. Tanto en bacterias como en eucariotas, el amoníaco debe ser incorporado en forma eficiente en la glutamina, aun cuando la concentración de amoníaco libre sea muy baja. Así, la ecuación 10.18 no es posible en las células vivas, porque debe haber una alta concentración de glutamina en estado estable, y porque hay un suministro limitado de amoníaco. La síntesis de la glutamina debe acoplarse con la hidrólisis de ATP para impulsarla en la dirección correcta.

La glutamina sintetasa cataliza una transferencia de grupo fosforilo, en la que el compuesto fosforilado es un intermedio transitorio (ecuación 10.17). Como ya se dijo, las cinasas catalizan la transferencia del grupo γ -fosforilo de ATP (o con menos frecuencia, de otro nucleósido trifosfato) a otro sustrato. En el caso típico, las cinasas catalizan reacciones metabólicamente irreversibles. Sin embargo, algunas reacciones de cinasa, como las catalizadas por adenilato cinasa (ecuación 10.13) y la creatina cinasa (sección 10.7B) son reacciones cercanas al equilibrio. Aunque las reacciones que catalizan se describen a veces como reacciones de transferencia de grupo fosfato, en realidad las cinasas transfieren un grupo fosforilo ($-\text{PO}_3^{2-}$) a sus aceptores.

La capacidad de un compuesto fosforilado para transferir su (o sus) grupos fosforilo se llama **potencial de transferencia de grupo fosforilo**, o simplemente potencial de transferencia de grupo. Algunos compuestos, como los fosfoanhídridos, son excelentes donadores de grupos fosforilo. Si tienen un potencial de transferencia de grupo igual o mayor que el del ATP, esos compuestos se consideran ricos en energía, o compuestos de alta energía. Otros compuestos, como los fosfoésteres, son malos donadores de grupo fosforilo. Tienen un potencial de transferencia de grupo menor que el del ATP, y se llaman compuestos de baja energía. Bajo condiciones estándar, los potenciales de transferencia de grupo tienen los mismos valores que las energías libres estándar de hidrólisis (tabla 10.3), pero de signo contrario. Así, el potencial de transferencia de grupo es una medida de la energía libre que se requiere para formar el compuesto fosforilado. Con frecuencia, una cinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo desde un donador excelente al ADP, para formar ATP, que a continuación funciona como donador para una reacción diferente, catalizada por cinasa.

B. Producción de ATP por transferencia de grupo fosforilo

Los metabolitos con altos potenciales de transferencia de grupo fosforilo, incluyendo los anhídridos de ácido carboxílico y fosfato, pueden donar un grupo fosforilo como ADP para formar ATP. Algunos de esos compuestos ricos en energía son intermedios en rutas catabólicas; otros son compuestos de almacenamiento de energía. La figura 10.11 de la página siguiente ilustra el potencial de transferencia de grupo para varios compuestos, comparada con la de ATP.

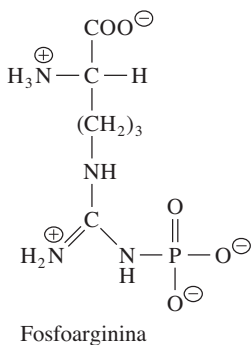
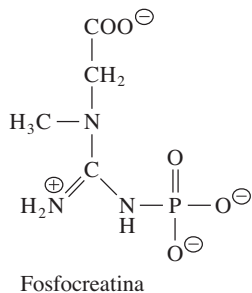
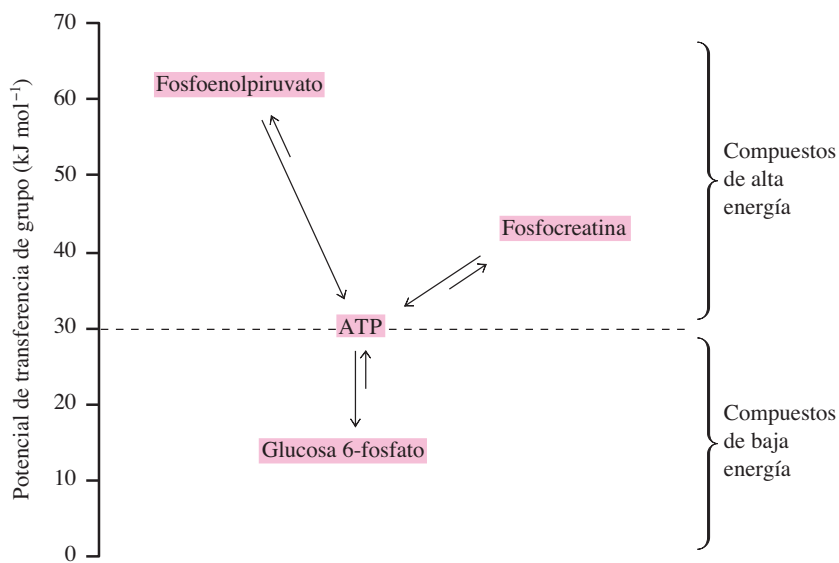
El fosfoenolpiruvato es un compuesto intermedio en la ruta glucolítica, y tiene el mayor potencial de transferencia de grupo fosforilo que se conoce. La energía libre estándar de la hidrólisis de fosfoenolpiruvato es -62 kJ mol^{-1} . La energía libre de la hidrólisis para el fosfoenolpiruvato se puede comprender si se imagina que la molécula es un enol cuya estructura está trabada por la fijación del grupo fosforilo. Cuando se elimina el grupo fosforilo, la molécula forma, de modo espontáneo, el tautómero ceto, mucho más estable (figura 10.12). La transferencia del grupo fosforilo desde el fosfoenolpiruvato al ADP se cataliza por la enzima piruvato cinasa. Como la $\Delta G^{\circ'}$ de la reacción es aproximadamente -30 kJ mol^{-1} , el equilibrio para esta reacción, bajo condiciones estándar, está muy alejado en la dirección de transferencia del grupo fosforilo del fosfoenolpiruvato al ADP. En las células, esta reacción, metabólicamente irreversible, es una fuente importante de ATP.

TABLA 10.3 Energías libres de Gibbs estándar para hidrólisis de metabolitos comunes

Metabolito	$\Delta G^{\circ'}$ hidrólisis (kJ mol^{-1})
Fosfoenolpiruvato	-62
1,3-Bisfosfoglicerato	-49
ATP a AMP + PP_i	-45
Fosfocreatina	-43
Fosfoarginina	-32
Acetil-CoA	-32
ATP a ADP + P_i	-32
Pirofosfato	-29
Glucosa 1-fosfato	-21
Glucosa 6-fosfato	-14
Glicerol 3-fosfato	-9

Figura 10.11 ►

Potenciales relativos de transferencia de grupo fosforilo. Un compuesto con alto potencial de transferencia (es decir, un valor negativo grande de $\Delta G^{\circ}_{\text{hidrólisis}}$) puede donar su grupo fosforilo a un compuesto que sea menos rico en energía. Las flechas de reacción indican la dirección predominante de la transferencia de grupo fosforilo bajo condiciones estándar.



Los **fosfágenos**, incluyendo la fosfocreatina y la fosfoarginina, son moléculas de almacenamiento de fosfato, ricas en energía, que se encuentran en las células musculares animales. Los fosfágenos son las fosfoamidas (más que fosfoanhídridos) y tienen mayores potenciales de transferencia de grupo que el ATP. En los músculos de los vertebrados se forman grandes cantidades de fosfocreatina mientras haya amplio suministro de ATP. En el músculo en reposo, la concentración de fosfocreatina es más o menos cinco veces mayor que la de ATP. Cuando bajan las concentraciones de ATP, la creatina cinasa cataliza el rápido reemplazo de ATP mediante la transferencia del grupo fosforilo activado desde fosfocreatina a ADP.



El suministro de fosfocreatina es adecuado para explosiones de actividad durante tres a cuatro segundos, duración suficiente para que otros procesos metabólicos comiencen a restaurar el suministro de ATP. Bajo condiciones celulares, la reacción de creatina cinasa es cercana al equilibrio. En muchos invertebrados, sobre todo en moluscos y artrópodos, la fosfoarginina es la fuente del grupo fosforilo activado.

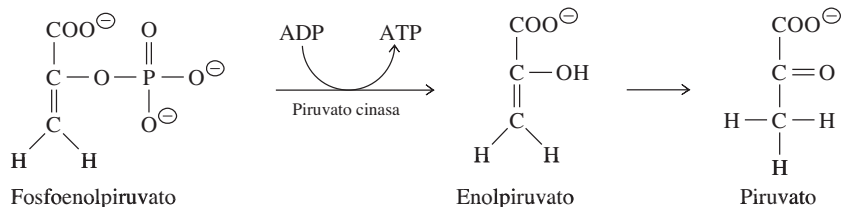
Ya que el ATP tiene potencial intermedio de transferencia de grupo fosforilo (tabla 10.3 y figura 10.11), está bien adaptado en forma termodinámica para ser un portador de grupos fosforilo. El ATP también es cinéticamente estable bajo las condiciones fisiológicas, hasta que una enzima lo activa, y entonces puede llevar energía potencial química de una enzima a otra, sin hidrolizarse. No es de sorprender que el ATP sea el mediador de la mayor parte de las transferencias de energía química en todos los organismos.

C. Transferencia del grupo nucleotídico

La otra reacción frecuente de transferencia de grupo donde interviene el ATP es la transferencia del grupo nucleotídico. Un ejemplo es la síntesis de la acetil-CoA, catalizada

Figura 10.12 ►

Transferencia del grupo fosforilo del fosfoenolpiruvato al ADP.



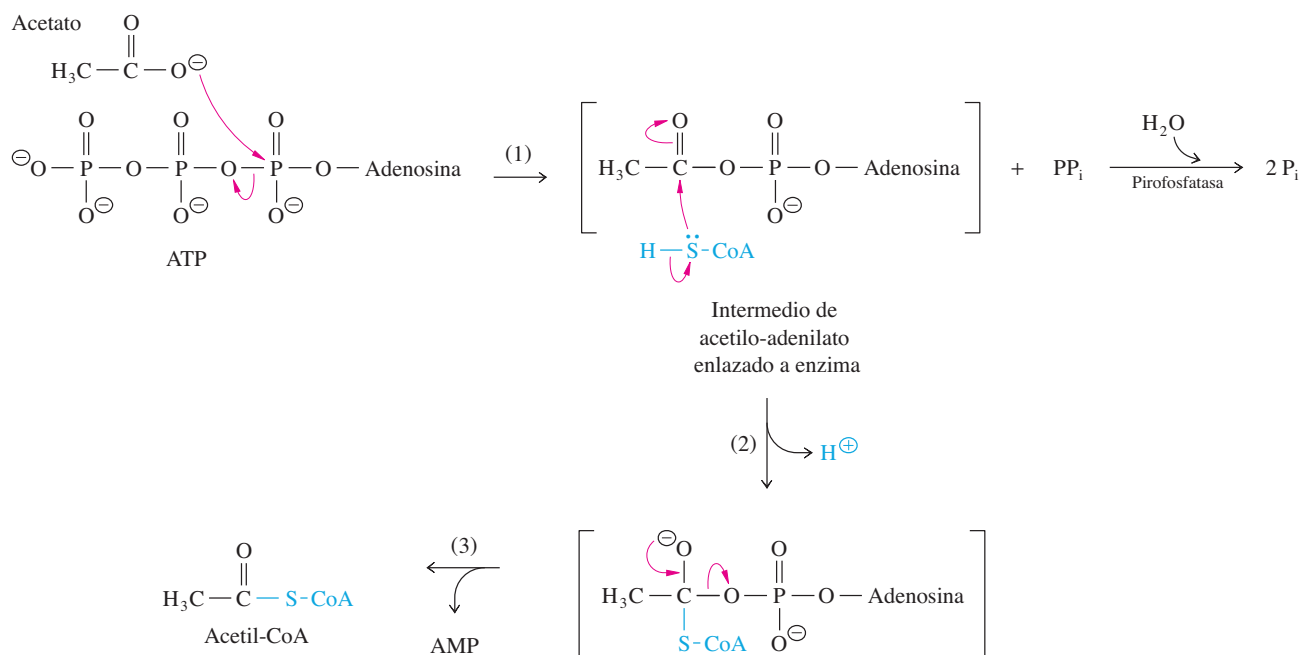


Figura 10.13 ▲
Síntesis de acetil-CoA a partir de acetato, catalizada por acetil-CoA sintetasa.

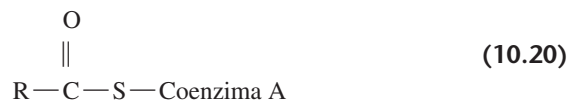
por la acetil-CoA sintetasa. En esta reacción, la parte de AMP en el ATP se transfiere al grupo carboxilato del acetato, que es nucleofílico, para formar un intermedio de acetilo-adenilato (figura 10.13). Nótese que se libera pirofosfato (PP_i) en este paso. Como el intermedio de glutamilo-fosfato de la ecuación 10.17, el intermedio reactivo se protege contra la hidrólisis no enzimática, uniéndose fuertemente dentro del sitio activo de la enzima. La reacción se completa con la transferencia del grupo acetilo al átomo nucleofílico de azufre, de la coenzima A, llevando a la formación de acetil CoA y de AMP.

La síntesis de la acetil CoA también ilustra la forma en que la eliminación de un producto puede hacer que una reacción metabólica llegue a la terminación, igual que la formación de un precipitado o de un gas puede impulsar a una reacción inorgánica a su terminación. La energía libre de Gibbs estándar para la formación de acetil-CoA a partir de acetato y de CoA es alrededor de -13 kJ mol^{-1} ($\Delta G^{\circ}_{\text{hidrólisis}}$ de acetil-CoA = -32 ; $\Delta G^{\circ}_{\text{hidrólisis}}$ de ATP a AMP = -45). Sin embargo, obsérvese que el producto PP_i se hidroliza y forma dos moléculas de P_i por acción de la pirofosfatasa (sección 10.6). Casi todas las células tienen altos niveles de actividad de esta enzima, y entonces la concentración de PP_i en las células en general es muy baja (menos de 10^{-6} M). La escisión del PP_i contribuye al valor negativo del cambio de energía libre de Gibbs estándar para la reacción total. La reacción adicional de hidrólisis se suma al costo de energía de un enlace de fosfoanhídrido al proceso sintético total. La hidrólisis del pirofosfato acompaña a muchas reacciones de síntesis en el metabolismo.

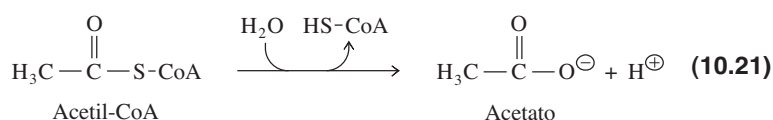
10.8 Los tioésteres tienen grandes energías libres de hidrólisis

Los tioésteres son otra clase de compuestos ricos en energía. La acetil-CoA, que ocupa una posición central en el metabolismo, es un ejemplo (figuras 10.5 y 10.6). Se puede usar la gran energía de los tioésteres para generar equivalentes de ATP, o para transferir los grupos acilo a moléculas aceptoras. Recuerdese que los grupos acilo están unidos a

la coenzima A (o una proteína transportadora de acilo) mediante un enlace de tioéster (sección 7.6 y figura 10.13).

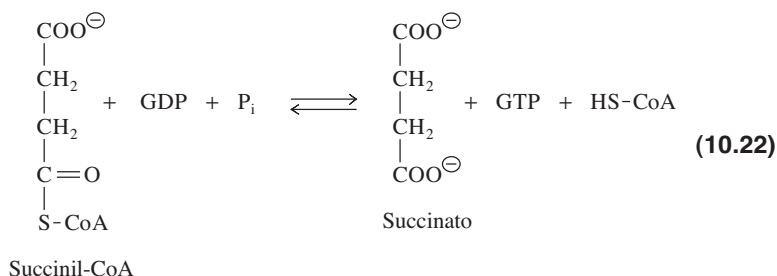


A diferencia de los ésteres oxigenados de los ácidos carboxílicos, la reactividad de los tioésteres se parece a la de los anhídridos de ácido oxigenado. El azufre está en el mismo grupo de la tabla periódica que el oxígeno; sin embargo, los tioésteres son menos estables que los ésteres oxigenados, por los electrones no compartidos del átomo de azufre, que no están deslocalizados de manera tan efectiva en un tioéster como los electrones no compartidos en un éster oxigenado. La energía asociada al enlace de tioéster se parece a la de cada uno de los enlaces de fosfoanhídrido del ATP. El cambio de energía libre de Gibbs estándar para la hidrólisis de la acetil-CoA es -31 kJ mol^{-1} .



A pesar de su gran energía de hidrólisis, un tioéster de CoA resiste la hidrólisis no enzimática a valores de pH neutro. En otras palabras, es cinéticamente estable en ausencia de los catalizadores adecuados.

La alta energía de un tioéster de CoA se usa en el quinto paso del ciclo del ácido cítrico, cuando la tioéster succinil-CoA reacciona con GDP (o a veces con ADP) y P_i , para formar GTP (o ATP).



En la sección 13.4, parte 5, se describirá la succinil-CoA sintetasa y en la sección 16.1, la síntesis de ácidos grasos.

La fosforilación a nivel de sustrato conserva la energía usada en la formación de succinil-CoA en forma de equivalentes de ATP. La energía del enlace de tioéster también impulsa la síntesis de ácidos grasos.

10.9 Conservación de energía de las oxidaciones biológicas mediante coenzimas reducidas

Las coenzimas reducidas son otra clase de compuestos ricos en energía. Su alta energía (o poder reductor) se puede donar en reacciones de óxido-reducción. La energía de coenzimas reducidas puede representarse como equivalentes de ATP, ya que su oxidación se puede acoplar a la síntesis de ATP.

Según se describió en la sección 6.1C, la oxidación de una molécula debe acoplarse a la reducción de otra molécula. Una molécula que acepta electrones y se reduce es un agente oxidante. Una molécula que pierde electrones y se oxida es un agente reductor. La reacción neta de óxido-reducción es



Los electrones liberados en las reacciones de oxidación biológica se transfieren, enzimáticamente, a agentes oxidantes, por lo general a piridina nucleótido ($\text{NAD}^\oplus$) o a

veces NADP^+ una flavina coenzima (FMN o FAD) o ubiquinona (Q). Cuando se reducen NAD^+ y NADP^+ en reacciones catalizadas por deshidrogenasas, sus anillos de nicotinamida aceptan un ion hidruro (figura 7.8). Las deshidrogenasas son miembros de la clase de enzimas llamadas oxidoreductasas (sección 5.1). Como parece indicar ese nombre, las deshidrogenasas catalizan reacciones de oxidación-reducción donde el sustrato se oxida por eliminación de un átomo de hidrógeno o un ion hidruro. Un electrón se pierde cuando un átomo de hidrógeno (formado por un protón y un electrón) se elimina, y se pierden dos electrones cuando se pierde un ion hidruro (formado por un protón y dos electrones). (Recuérdese que la oxidación es la pérdida de electrones).

La NADH y la NADPH, junto con QH_2 , aportan el poder reductor. La FMNH_2 y la FADH_2 son intermedios reducidos, unidos a enzima, en algunas reacciones de oxidación. Las coenzimas reducidas, NADH y NADPH, tienen estructuras similares y funciones parecidas en las reacciones de óxido-reducción.

En la sección 7.4 se describen las estructuras y funciones de NAD^+ y NADP^+ ; de FMN y FAD en la sección 7.5, y de ubiquinona en la sección 7.14.

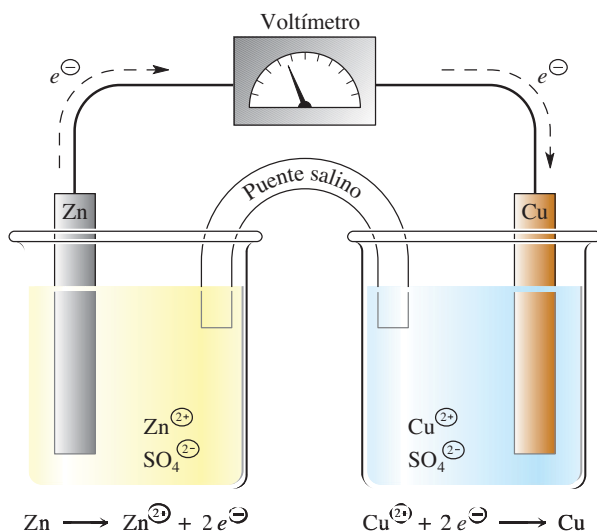
A. Relación entre el cambio de energía libre de Gibbs y el potencial de reducción

El **potencial de reducción** de un agente reductor es una medida de su reactividad termodinámica. El potencial de reducción se puede medir en celdas electroquímicas. Un ejemplo de una reacción simple de óxido-reducción es la transferencia de un par de electrones de un átomo de zinc (Zn) a un ion cobre (Cu^{2+}).



Esta reacción se puede efectuar en dos soluciones aparte, que dividan la reacción total en dos semirreacciones (figura 10.14). En el electrodo de zinc, dos electrones son cedidos por cada átomo de zinc que reacciona (el agente reductor). Los electrones pasan por un alambre hasta el electrodo de cobre, donde reducen Cu^{2+} (el agente oxidante) hasta cobre metálico. Un puente salino, formado por un tubo con una partición porosa llena con electrolito, conserva la neutralidad eléctrica, proporcionando una trayectoria acuosa para el flujo de iones contrarios no reactivos entre las dos soluciones. El flujo de iones y el flujo de electrones están separados en una celda electroquímica. El flujo de electrones (es decir, energía eléctrica) se puede medir con un voltímetro.

La dirección de la corriente por el circuito de la figura 10.14 indica que el Zn se oxida con más facilidad que el Cu (es decir, el Zn es un reductor más enérgico que el Cu). La indicación del voltímetro representa una diferencia de potencial, la diferencia



◀ **Figura 10.14**

Diagrama de una celda electroquímica. Los electrones pasan por el circuito externo, desde el electrodo de zinc hasta el electrodo de cobre. El puente salino permite el flujo de iones contrarios (en este ejemplo, iones sulfato) sin que haya mucha mezcla de las dos soluciones. La fuerza electromotriz se mide con el voltímetro conectado entre los dos electrodos.

entre el potencial de reducción de la reacción de la izquierda y la de la derecha. La diferencia medida de potencial es la **fuerza electromotriz**.

Es útil tener un patrón de referencia para mediciones de potenciales de reducción, igual que en las mediciones de cambios de energía libre de Gibbs. Para los potenciales de reducción, la referencia no sólo es un conjunto de condiciones de reacción, sino una semirreacción de referencia con la que se puedan comparar todas las demás semirreacciones. La semirreacción de referencia es la reducción de H^+ a hidrógeno gaseoso (H_2). El potencial de reducción de esta semirreacción, bajo condiciones estándar (E°) se iguala arbitrariamente a 0.0 V. El potencial estándar de reducción de cualquier otra semirreacción se mide con una reacción acoplada de óxido-reducción, donde la media celda de referencia contiene una solución de H^+ 1M y H_2 (gas) a 1 atm; la media celda de la muestra contiene cada una de las especies oxidadas y reducidas de la sustancia cuyo potencial de oxidación se va a determinar a la concentración de 1M. Bajo condiciones estándar para mediciones biológicas, la concentración de iones hidrógeno en la media celda de la muestra es 10^{-7} M (pH 7.0). El voltímetro a través del par de óxido-reducción mide la fuerza electromotriz, o diferencia en el potencial de reducción, entre las semirreacciones de referencia y de la muestra. Como el potencial estándar de reducción de la semirreacción de referencia es 0.0 V por definición, el potencial medido es el de la semirreacción de la muestra.

La tabla 10.4 muestra los potenciales estándar de reducción a pH 7.0 ($E^{\circ'}$) de algunas semirreacciones de importancia biológica. Los electrones fluyen en forma espontánea de la sustancia que se oxida con más facilidad (la que tiene el potencial de reducción más negativo) hacia la sustancia que se reduce con más facilidad (la que tiene el potencial de reducción más positivo). Por consiguiente, los potenciales más negativos se asignan a sistemas de reacción que tienen mayor tendencia a donar electrones (es decir, los sistemas que tienden a oxidarse con más facilidad).

El potencial de reducción estándar para la transferencia de electrones de una especie molecular a otra se relaciona con el cambio de energía libre estándar para la reacción de óxido-reducción, con la ecuación

$$\Delta G^{\circ'} = -n\mathcal{F}\Delta E^{\circ'} \quad (10.25)$$

donde n es la cantidad de electrones transferidos y $\mathcal{F}$ es la constante de Faraday, 96.48 kJ V⁻¹ mol⁻¹. Nótese que la ecuación 10.25 se parece a la ecuación 9.5, excepto que aquí se maneja el potencial de reducción, y no el potencial de membrana. $\Delta E^{\circ'}$ se define como la diferencia, en volts, entre el potencial de reducción estándar del sistema aceptor de electrones, y el del sistema donador de electrones.

$$\Delta E^{\circ'} = \Delta E^{\circ'}_{\text{aceptor de electrones}} - \Delta E^{\circ'}_{\text{donador de electrones}} \quad (10.26)$$

Recuérdese, de la ecuación 1.13, que $\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K_{eq}$. Al combinar esta ecuación con la ecuación 10.25, se obtiene

$$\Delta E^{\circ'} = \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln K_{eq} \quad (10.27)$$

Bajo condiciones biológicas, los reactivos en un sistema no existen en las concentraciones estándar de 1 M. Igual que el cambio real de energía libre de Gibbs para una reacción, que se relaciona con el cambio de energía libre de Gibbs estándar mediante la ecuación 10.6, una diferencia observada en los potenciales de reducción (ΔE) se relaciona con la diferencia en potenciales de reducción estándar ($\Delta E^{\circ'}$) por la ecuación de Nernst. Para la ecuación 10.23, la ecuación de Nernst es

$$\Delta E = \Delta E^{\circ'} - \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln \frac{[A_{ox}][B_{red}]}{[A_{red}][B_{ox}]} \quad (10.28)$$

TABLA 10.4 Potenciales de reducción estándar de algunas semirreacciones de importancia biológica

Semirreacción de reducción	$E^{\circ'} \text{ (V)}$
Acetil-CoA + CO ₂ + H ⁺ + 2e ⁻ → Piruvato + CoA	-0.48
Ferredoxina (espinaca), Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	-0.43
2H ⁺ + 2e ⁻ → H ₂ (a pH 7.0)	-0.42
α-Cetoglutarato + CO ₂ + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Isocitrato	-0.38
Lipoílo deshidrogenasa (FAD) + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Lipoílo deshidrogenasa (FADH ₂)	-0.34
NADP ⁺ + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → NADPH + H ⁺	-0.32
NAD ⁺ + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → NADH + H ⁺	-0.32
Ácido lipoico + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Ácido dihidrólipoico	-0.29
Glutación (oxidado) + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → 2 Glutación (reducido)	-0.23
FAD + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → FADH ₂	-0.22
FMN + 2H ⁺ + 2e ⁻ → FMNH ₂	-0.22
Acetaldehído + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Etanol	-0.20
Piruvato + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Lactato	-0.18
Oxaloacetato + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Malato	-0.17
Citocromo b ₅ (microsómico), Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.02
Fumarato + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → Succinato	0.03
Ubiquinona (Q) + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → QH ₂	0.04
Citocromo b (mitocondrial), Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.08
Citocromo c ₁ , Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.22
Citocromo c, Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.23
Citocromo a, Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.29
Citocromo f, Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.36
Plastocianina, Cu ²⁺ + e ⁻ → Cu ⁺	0.37
NO ₃ ⁻ + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → NO ₂ ⁻ + H ₂ O	0.42
Fotosistema I (P700)	0.43
Fe ³⁺ + e ⁻ → Fe ²⁺	0.77
¹ / ₂ O ₂ + 2 H ⁺ + 2e ⁻ → H ₂ O	0.82
Fotosistema II (P680)	1.1

A 298 °K, la ecuación 10.28 se reduce a

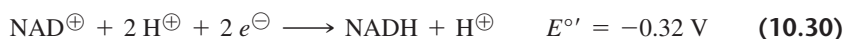
$$\Delta E = \Delta E^{\circ'} - \frac{0.026}{n} \ln Q \quad (10.29)$$

donde Q representa la relación de las concentraciones reales de las especies reducidas y oxidadas. Para calcular la fuerza electromotriz de una reacción bajo condiciones no estándar, se usa la ecuación de Nernst y se sustituyen las concentraciones reales de reactivos y productos. Téngase en cuenta que un valor positivo de ΔE indica que una reacción de óxido-reducción se puede efectuar en forma espontánea.

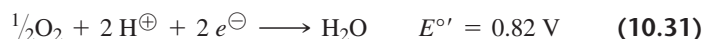
B. Energía libre por transferencia de electrones de NADH

$\text{NAD}^{\oplus}$ se reduce a NADH en reacciones acopladas, donde se transfieren electrones de un metabolito al $\text{NAD}^{\oplus}$. La forma reducida de la coenzima (NADH) se convierte en una fuente de electrones en otras reacciones de óxido-reducción. Los cambios de energía libre de Gibbs asociados a la reacción total de óxido-reducción, bajo condiciones estándar, se calculan con los potenciales estándar de reducción de las dos semirreacciones y mediante la ecuación 10.25. Por ejemplo, examínese la reacción donde el NADH se oxida y se reduce oxígeno molecular. Eso representa el cambio disponible de energía libre durante un transporte de electrones asociado a membrana. Esta energía libre se recupera en forma de síntesis de ATP (capítulo 14).

Las dos semirreacciones, de acuerdo con la tabla 10.4, son



y



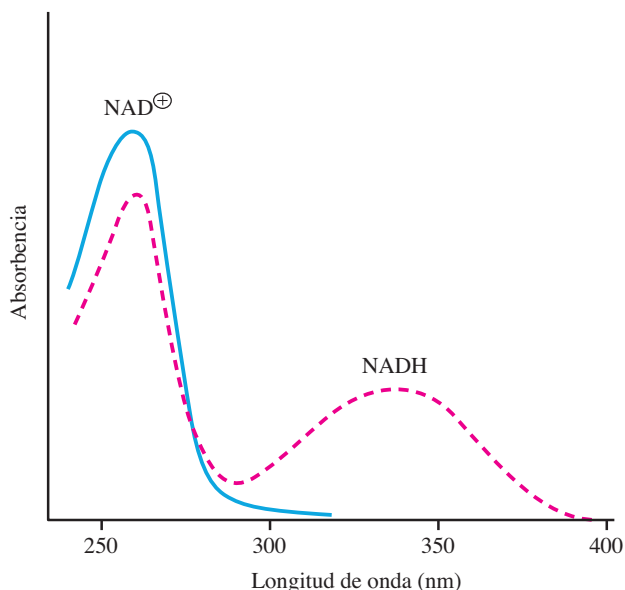
Ya que la semirreacción de $\text{NAD}^{\oplus}$ tiene el potencial estándar de reducción más negativo, el NADH es el donador de electrones y el oxígeno es el aceptor de electrones. La reacción neta es la ecuación 10.31 más la inversa de la ecuación 10.30.



RECUADRO 10.1 Diferencias en los espectros de absorción de $\text{NAD}^{\oplus}$ y NADH

Los distintos espectros de absorción de $\text{NAD}^{\oplus}$ y NADH tienen aplicación en trabajos experimentales. El $\text{NAD}^{\oplus}$ (y el $\text{NADP}^{\oplus}$) tienen máximo de absorción a 260 nm. Esta absorción se debe a las partes de adenina y de nicotinamida. Cuando se reduce el $\text{NAD}^{\oplus}$ a NADH (o el $\text{NADP}^{\oplus}$ a NADPH), la absorbencia a 260 nm disminuye, y aparece una banda de absorción centrada a 340 nm (figura adyacente). La banda de 340 nm se debe a la formación del anillo reducido de nicotinamida. Los espectros de $\text{NAD}^{\oplus}$ y NADH no cambian en el intervalo de pH de 2 a 10, donde tienen actividad la mayor parte de las enzimas. Además, hay pocas moléculas biológicas adicionales que tengan cambios en absorción de la luz cerca de los 340 nm.

En una valoración de enzima preparada en forma adecuada, se puede determinar la velocidad de formación de NADH si se mide un aumento de absorción a 340 nm. De igual modo, en una reacción con dirección opuesta, la rapidez de oxidación de NADH se indica con la rapidez de disminución de absorbencia a 340 nm. Muchas deshidrogenasas se pueden cuantificar en forma directa con este procedimiento. Además, las concentraciones de un producto que se forme en una reacción no oxidante se pueden determinar con frecuencia oxidando al producto en un sistema de deshidrogenasa- $\text{NAD}^{\oplus}$. Esa medición de concentraciones de $\text{NAD}^{\oplus}$ o NADH por su absorción de luz ultravioleta no sólo se usa en el laboratorio de investigación, sino también en muchos análisis clínicos.



▲ Espectros de absorción ultravioleta de $\text{NAD}^{\oplus}$ y NADH.

y $\Delta E^{\circ'}$ para la reacción es

$$\Delta E^{\circ'} = E_{\text{O}_2}^{\circ'} - E_{\text{NADH}}^{\circ'} = 0.82 \text{ V} - (-0.32 \text{ V}) = 1.14 \text{ V} \quad (10.33)$$

Se aplica la ecuación 10.25:

$$\Delta G^{\circ'} = -(2)(96.48 \text{ kJ V}^{-1} \text{ mol}^{-1})(1.14 \text{ V}) = -220 \text{ kJ mol}^{-1} \quad (10.34)$$

El cambio de energía libre de Gibbs estándar para la formación de ATP a partir de $\text{ADP} + \text{P}_i$ es $+32 \text{ kJ mol}^{-1}$. (El cambio real de energía libre es mayor bajo las condiciones de la célula viva, como se hizo notar antes). La energía liberada durante la oxidación del NADH bajo las condiciones celulares basta para impulsar la formación de varias moléculas de ATP.

La cadena de transporte de electrones se examinará con detalle en el capítulo 14. En ese capítulo se examina la relación de NADH oxidada para ATP formado y se describen factores que afectan la relación.

10.10 Métodos experimentales para estudiar el metabolismo

La complejidad de muchas rutas metabólicas dificulta su estudio. Las condiciones de reacción que se usan con reactivos aislados en el tubo de ensayo (*in vitro*) con frecuencia son muy diferentes a las condiciones de reacción en la célula intacta (*in vivo*). El estudio de los eventos químicos del metabolismo es una de las ramas más antiguas de la bioquímica, y se han desarrollado muchos métodos para caracterizar las enzimas, compuestos intermedios, el flujo y la regulación de las rutas metabólicas.

Un método clásico para descubrir las rutas metabólicas es agregar un sustrato a preparaciones de tejidos, células o fracciones celulares, para entonces seguir la formación de compuestos intermedios y productos finales. El destino de un sustrato es más fácil de rastrear cuando éste se ha marcado en forma específica. Desde la llegada de la química nuclear, se han usado trazadores isotópicos para elaborar cartografías de las transformaciones de los metabolitos. Por ejemplo, los compuestos que contienen átomos de isótopos radiactivos, como ^3H o ^{14}C , se pueden añadir a células u otras preparaciones, y los compuestos radiactivos producidos por reacciones anabólicas o catabólicas se pueden purificar e identificar. Con espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se pueden rastrear las reacciones de ciertos isótopos. También se puede emplear para estudiar el metabolismo de animales completos (incluyendo los humanos) y se usa en análisis clínicos.

Se puede lograr la verificación de los pasos de determinada ruta reproduciendo las reacciones por separado *in vitro*, usando sustratos y enzimas aislados. Se han aislado enzimas individuales casi para todos los pasos metabólicos conocidos. Al determinar la especificidad del sustrato y las propiedades cinéticas de una enzima purificada, es posible sacar algunas conclusiones acerca del papel regulador de esa enzima. Sin embargo, en una evaluación completa de la regulación de una ruta se requiere analizar las concentraciones de metabolito en la célula intacta, o en el organismo, bajo ciertas condiciones.

Se puede adquirir información valiosa estudiando mutaciones en genes aislados asociadas a la producción de formas inactivas o defectuosas de enzimas individuales. Aunque algunas mutaciones son letales y no se transmiten a generaciones siguientes, otras se pueden tolerar en los descendientes. Las investigaciones sobre organismos mutantes han ayudado a identificar enzimas y compuestos intermedios de numerosas rutas metabólicas. En forma peculiar, una enzima defectuosa causa deficiencia de su producto, y la acumulación de su sustrato, o de un producto derivado del sustrato a través de un ramal de ruta. Este método ha tenido gran éxito para identificar rutas metabólicas en organismos simples, como bacterias y levaduras. En los humanos, los defectos enzimáticos se manifiestan en enfermedades metabólicas. Se conocen cientos de enfermedades debidas a un solo gen. Algunas son extremadamente raras, y otras son bastante comunes; algunas son trágicas. En casos donde una alteración metabólica produce sólo síntomas

benignos, al parecer la red de reacciones metabólicas tiene bastantes traslapes y redundancias para permitir el desarrollo casi normal de los organismos.

En casos donde no se dispone de mutaciones naturales, se pueden generar organismos mutantes mediante tratamiento con radiaciones o mutágenos químicos (agentes que causan mutaciones). Se han caracterizado rutas enteras produciendo una serie de mutantes, aislándolos y examinando sus requerimientos nutricionales y metabolitos acumulados. En fecha más reciente, la mutagénesis dirigida al sitio (recuadro 6.1) ha demostrado su valor para definir las funciones de las enzimas. Los sistemas bacterianos y de levaduras han sido los que más se han usado para introducir mutaciones, porque se pueden cultivar grandes cantidades de esos organismos en un tiempo corto. Es posible producir modelos animales, en especial insectos y nematodos, donde no se expresen ciertos genes. También es posible eliminar ciertos genes en los vertebrados. Por ejemplo, los ratones con “genes eliminados” son un sistema experimental para investigar las complejidades del metabolismo de los mamíferos.

De igual manera, la investigación de las acciones de inhibidores metabólicos ha ayudado a identificar los pasos individuales en las rutas metabólicas. La inhibición de un paso de una ruta afecta a toda la ruta. Como se acumula el sustrato de la enzima inhibida, se puede aislar y caracterizar con más facilidad. También se acumulan los compuestos intermedios formados en pasos anteriores al sitio de inhibición. El uso de medicamentos inhibidores no sólo ayuda a estudiar el metabolismo, sino también determina el mecanismo de acción de la droga, que con frecuencia conduce a la obtención de variaciones mejoradas del medicamento.

Resumen

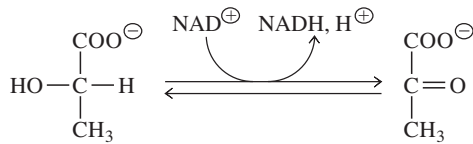
1. El nombre colectivo de las reacciones químicas que efectúan las células vivas es metabolismo. Las secuencias de reacciones se llaman rutas. Las rutas de degradación (catabólicas) y de síntesis (anabólicas) se hacen en pasos discretos.
2. Las rutas metabólicas se regulan para permitir que un organismo responda a demandas variables. Las enzimas individuales se regulan, normalmente, por modulación alostérica o por modificación covalente reversible.
3. Las rutas catabólicas principales convierten a las macromoléculas en metabolitos menores, productores de energía. La energía liberada en reacciones catabólicas se conserva en forma de ATP, GTP y coenzimas reducidas.
4. Dentro de una célula o de un organismo multicelular están secuestrados los procesos metabólicos.
5. Las reacciones metabólicas están en un estado estable, y no en el equilibrio. Las reacciones se efectúan en forma espontánea cuando el cambio de energía libre (ΔG) es negativo. La relación de concentraciones en equilibrio para una reacción depende de las concentraciones de los reactivos y los productos, por lo que el cambio real de energía libre (ΔG) difiere del cambio de energía libre estándar (ΔG°).
6. La ruptura hidrolítica de los grupos fosfoanhídrido del ATP libera grandes cantidades de energía libre.
7. La energía del ATP se pone a disposición cuando se transfiere un grupo fosforilo terminal o un grupo nucleotídico. Algunos metabolitos con altos potenciales de transferencia de grupo fosforilo pueden transferir sus grupos fosforilo al ADP, para producir ATP. Esos metabolitos se conocen como compuestos ricos en energía.
8. Los tioésteres, como la acil coenzima A, pueden donar grupos acilo y a veces también pueden generar equivalentes de ATP.
9. La energía libre de reacciones de oxidación biológica se puede capturar en forma de coenzimas reducidas. Esta forma de energía se mide como la diferencia en los potenciales de reducción.
10. Las rutas metabólicas se estudian caracterizando sus enzimas, compuestos intermedios, flujos y regulaciones.

Problemas

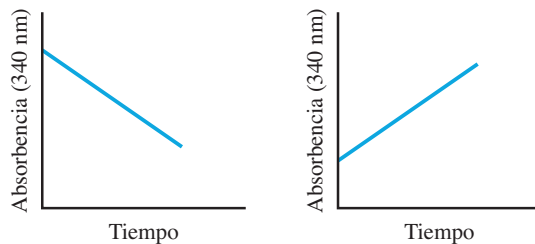
1. Una ruta de biosíntesis va del compuesto A al compuesto E, en cuatro pasos, y a continuación se ramifica. Una rama es una ruta de dos pasos a G, y la otra es una ruta de tres pasos a J. El sustrato A es un activador de acción anticipada para la enzima que cataliza la síntesis de E. Los productos G y J son inhibidores de retroalimentación para la enzima inicial en la ruta común, y también inhiben la primera enzima después del punto de separación de sus propias rutas.
 - a) Trace un diagrama que muestre la regulación de esta ruta metabólica.

- b) ¿Por qué conviene a los dos productos que se inhiban dos enzimas en la ruta?
2. Se puede hacer la degradación de la glucosa mediante una combinación de las rutas glucolítica y de ácido tricarboxílico. Las enzimas para la glicólisis están en el citosol, en tanto que las enzimas para el ciclo del ácido tricarboxílico están en las mitocondrias. ¿Cuáles son dos ventajas de la separación de las enzimas para estas rutas principales de degradación de carbohidratos en distintos compartimientos celulares?
3. En las rutas metabólicas de varios pasos se pueden asociar entre sí las enzimas para los pasos sucesivos en complejos de multienzimas, o pueden estar enlazadas en posiciones muy cercanas en las membranas. Explique la ventaja principal de tener organizadas a las enzimas en cualquiera de estas asociaciones.
4. a) Calcule la K_{eq} a 25 °C y pH 7.0 para la reacción siguiente, usando los datos de la tabla 10.3.
- $$\text{glicerol 3 fosfato} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Glicerol} + \text{P}_i$$
- b) El paso final de la ruta de síntesis de glucosa a partir de lactato (gluconeogénesis) es
- $$\text{Glucosa 6-P} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Glucosa} + \text{P}_i$$
- Cuando la glucosa 6-P se incuba con la enzima adecuada, y la reacción procede hasta que se ha llegado al equilibrio, se encuentra que las concentraciones finales son: glucosa 6-P (0.035 mM), glucosa (100 mM) y P_i (100 mM). Calcule $\Delta G'^{\circ}$ a 25 °C y pH 7.0.
5. $\Delta G'^{\circ}$ para la hidrólisis de fosfoarginina es -32 kJ mol^{-1} .
- a) ¿Cuál es el cambio real de energía libre para la reacción a 25 °C y pH 7.0 en el músculo de langostino en reposo, donde las concentraciones de fosfoarginina, arginina y P_i son 6.8 mM, 2.6 mM y 5 mM, respectivamente?
- b) ¿Por qué este valor es distinto a $\Delta G'^{\circ}$?
- c) Los compuestos de alta energía tienen energías libres negativas grandes de hidrólisis, lo que indica que sus reacciones con agua se efectúan casi hasta su terminación. ¿Cómo pueden existir concentraciones milimolares de acetil-CoA, cuya $\Delta G'^{\circ}_{\text{hidrólisis}}$ es -32 kJ mol^{-1} en las células?
6. El glucógeno se sintetiza a partir de glucosa-1-fosfato, que se activa por una reacción con UTP, formando UDP-glucosa y pirofosfato (PP_i). En la reacción glucosa-1-fosfato + UTP $\longrightarrow$ UDP-glucosa + PP_i , la UDP-glucosa es el sustrato para la enzima glucógeno sintasa, que adiciona moléculas de glucosa a la cadena creciente de carbohidratos. El valor de $\Delta G'^{\circ}$ para la condensación de UTP con glucosa-1-fosfato para formar UDP-glucosa es 0 kJ mol^{-1} , aproximadamente. El PP_i que se libera se hidroliza rápidamente por la pirofosfatasa inorgánica. Calcule el valor total de $\Delta G'^{\circ}$ si se acopla la formación de UDP-glucosa a la hidrólisis de PP_i .
7. a) Una molécula de ATP se suele consumir en menos de un minuto después de su síntesis, y el adulto humano promedio requiere unos 65 kg de ATP por día. Como el cuerpo humano sólo contiene unos 50 gramos de ATP y ADP combinados, ¿cómo es posible utilizar tanto ATP?
- b) ¿Tiene el ATP una participación en el almacenamiento de energía?
8. La fosfocreatina se produce a partir de ATP y creatina en las células musculares de mamíferos en reposo. ¿Qué relación de ATP/ADP se necesita para mantener una relación de fosfocreatina/creatina de 20:1? (Para mantener en equilibrio las reacciones acopladas, el cambio real de energía libre debe ser cero).
9. Los aminoácidos se deben enlazar en forma covalente a un grupo hidroxilo de ribosa en el tARN (ARN de transferencia) correcto, antes de su reconocimiento e inserción en una cadena creciente de polipéptido. La reacción total se efectúa con las enzimas amino acilo tARN sintetasa, y es
- $$\text{aminoácido} + \text{HO-tARN} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Amino acilo-O-tARN} + \text{AMP} + 2 \text{P}_i$$
- Suponiendo que esta reacción se efectúa pasando por un adenilato de acilo intermedio, escriba todos los pasos que intervienen en esta reacción catalizada por enzima.
10. Cuando se incuba una mezcla de glucosa 6-fosfato y fructosa 6-fosfato con la enzima fosfohexosa isomerasa, la mezcla final contiene el doble de glucosa 6-fosfato que de fructosa 6-fosfato. Calcule el valor de $\Delta G'^{\circ}$.
- $$\text{Glucosa 6-fosfato} \longleftrightarrow \text{fructosa 6-fosfato}$$
11. Con el acoplamiento de la hidrólisis de ATP a una reacción termodinámicamente desfavorable se puede desplazar mucho el equilibrio de la reacción.
- a) Calcule K_{eq} para la reacción $A \rightarrow B$, de biosíntesis, que es desfavorable desde el punto de vista de energía, cuando $\Delta G'^{\circ} = +25 \text{ kJ mol}^{-1}$ a 25 °C.
- b) Calcule K_{eq} para la reacción $A \rightarrow B$ cuando se acopla a la hidrólisis de ATP. Compare este valor con el que obtuvo en la parte a).
- c) Muchas células mantienen relaciones de $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$ de 400 o más. Calcule la relación de $[B]$ entre $[A]$ cuando $[\text{ATP}]:[\text{ADP}]$ es 400:1 y $[\text{P}_i]$ es constante a las condiciones estándar. ¿Cómo se compara esta relación con la relación de $[B]/[A]$ en la reacción sin acoplar?
12. Con los datos de la tabla 10.4, escriba la reacción acoplada que se efectuaría en forma espontánea para los pares siguientes de moléculas bajo condiciones estándar:
- a) Citocromo *f* y citocromo *b*₅.
- b) Fumarato/succinato y ubiquinona/ubiquinol (Q/QH_2).
- c) α -cetoglutarato/isocitrato y NAD^+/NADH .

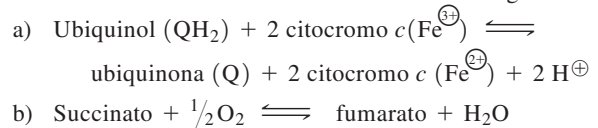
13. La lactato deshidrogenasa es una enzima dependiente de NAD que cataliza la oxidación reversible de lactato.



Con métodos espectrofotométricos se siguen las velocidades iniciales de reacción, a 340 nm, después de agregar lactato, NAD⁺, lactato deshidrogenasa y solución reguladora al recipiente de reacción. Cuando se vigila el cambio de absorbencia a 340 nm durante cierto tiempo, ¿cuál gráfica representa los resultados esperados? Explique por qué.



14. Use los datos de la tabla 10.4 para calcular el potencial estándar de reducción y el cambio de energía libre estándar para cada una de las reacciones de oxidación-reducción siguientes:



15. La citocromo oxidasa (C.O.) es el complejo proteínico final en la cadena de transporte de electrones que transfiere electrones de NADH al oxígeno. Se ha encontrado que muchos pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer tienen formas mutantes de citocromo oxidasa en el tejido cerebral, que presentan poca actividad enzimática. Además, esos pacientes tienen un metabolismo de energía anormalmente bajo en el tejido cerebral que puede contribuir a la neurodegeneración. ¿Cómo podrían contribuir esas formas mutantes de C.O. a la producción defectuosa de energía en el cerebro?

16. Use los potenciales de reducción estándar para Q y FAD, de la tabla 10.4 para demostrar que la oxidación de FADH₂ por Q libera la energía suficiente para impulsar la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i bajo condiciones celulares, donde [FADH₂] = 5 mM, [FAD] = 0.2 mM, [Q] = 0.1 mM y [QH₂] = 0.05 mM. Suponga que ΔG de la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i es +30 kJ mol⁻¹.

Lecturas seleccionadas

Edwards, R. A. (2001). The free energies of metabolic reactions (ΔG) are not positive. *Biochem. Mol. Biol. Ed.* 29:101-103.

Schmidt, S., Sunyaev, S., Bork, P. y Dandekar, T. (2003). Metabolites: a helping hand for pathway evolution? *Trends Biochem. Sci.* 28:336-341.

11

capítulo once



Glicólisis

Las tres primeras rutas metabólicas que se examinarán son básicas en el metabolismo de carbohidratos y en la generación de energía. La gluconeogénesis es la ruta principal en la síntesis de hexosas a partir de precursores con tres carbonos. Como indica el nombre de esta ruta, la glucosa es el producto final principal de la gluconeogénesis. La ruta biosintética se describirá en el capítulo siguiente. La glucosa y otras hexosas pueden ser los precursores en las síntesis de muchos carbohidratos complejos.

La glucosa también se puede degradar en una ruta glicolítica catabólica, con recuperación de la energía usada en su síntesis. En la glicólisis, tema de este capítulo, la glucosa se convierte en el piruvato, ácido de tres carbonos. El piruvato tiene varios destinos posibles, uno de los cuales es la descarboxilación oxidante para formar acetil-CoA. La tercera ruta es el ciclo del ácido cítrico, que se describirá en el capítulo 13. Este ciclo es la ruta por la cual el grupo acetilo de la acetil-CoA se oxida y forma dióxido de carbono y agua. Uno de los compuestos intermedios importantes en el ciclo del ácido cítrico es el oxalacetato, que también es un intermedio en la síntesis de la glucosa a partir de piruvato. La figura 11.1 muestra la relación entre las tres rutas. Todas ellas tienen una participación en la formación y la degradación de moléculas no derivadas de carbohidratos, como aminoácidos y lípidos.

En este libro se presentan las reacciones de glicólisis, gluconeogénesis y el ciclo del ácido cítrico con más detalle que las de otras rutas metabólicas, pero a todas las rutas se aplican los mismos principios. Se presentarán muchas biomoléculas y enzimas, algunas de las cuales aparecen en más de una ruta. Téngase en mente que las estructuras químicas de los metabolitos se mencionan en los nombres de las enzimas, y que los nombres de las enzimas reflejan la especificidad del sustrato y el tipo de reacción catalizada. Un dominio seguro de la terminología preparará al lector en su disfrute de la elegancia química del metabolismo. Sin embargo, no se pierdan de vista los conceptos principales y las estrategias generales del metabolismo cuando se memoricen los detalles. Los nombres de determinadas enzimas se podrían desvanecer en el tiempo, pero se espera que el lector mantenga una impresión de las pautas u objetivos después de la interconversión de los metabolitos en las células.

Arriba: Vino, cerveza y pan. Durante siglos, las vinaterías, cervcerías y panaderías han aprovechado la ruta bioquímica básica de la glicólisis, donde la glucosa se transforma en etanol y CO₂.