

Tercera edición

BIOQUÍMICA

de los Procesos Metabólicos

Virginia Melo / Oscar Cuamatzi



EDITORIAL REVERTÉ

Tercera edición

BIOQUÍMICA

de los Procesos Metabólicos

Tercera edición

BIOQUÍMICA

de los Procesos Metabólicos

Virginia Melo / Oscar Cuamatzi



**EDITORIAL
REVERTÉ**

Barcelona · Bogotá · Buenos Aires · México

Bioquímica de los Procesos Metabólicos. Tercera edición.

© Virginia Melo Ruiz y Óscar Cuamatzi Tapia, 2019

Esta edición:

© Editorial Reverté, S. A., 2019

Edición en papel:

© Editorial Reverté, S. A., 2019

ISBN: 978-84-291-7376-5

Edición e-book (PDF):

© Editorial Reverté, S. A., 2020

ISBN: 978-84-291-9551-4

Propiedad de:

Editorial Reverté, S.A.

Calle Loreto 13-15, local B

08029 Barcelona

Tel: (+34) 93 419 33 36

reverte@reverte.com

www.reverte.com

Maquetación: Patricia Reverté

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede realizarse con la autorización de sus titulares, salvo las excepciones previstas por la Ley 23/2006 de Propiedad Intelectual, y en concreto por su artículo 32, sobre 'Cita e ilustración de la enseñanza'. Los permisos para fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra pueden obtenerse en Cedro (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org).

PRÓLOGO

Siempre ha sido importante que los especialistas en nutrición estudien, comprendan y aprendan bien los diferentes aspectos que tiene la utilización de los nutrientes, o sea los procesos metabólicos que se suceden en el interior de las células.

En este siglo el estudio de los procesos metabólicos es más importante porque se han descubierto muchos mecanismos que relacionan a la alimentación con las enfermedades crónicas, desde la nutrigenómica, los procesos carenciales de latencia larga y los efectos de los fitoquímicos bioactivos. Entenderlos requiere de un profundo conocimiento del funcionamiento de la célula normal y en circunstancias anormales.

La nutrición y la bioquímica se confunden en una gran área, que es la más importante, la del metabolismo intermedio. De hecho en las ciencias biológicas o por lo menos en las biomédicas, se debería enseñar nutrición y no bioquímica. Sólo es cuestión de enfoques, la nutrición es la visión de lo práctico mientras que la bioquímica es una visión de lo teórico. En este último caso con frecuencia se olvida dar al estudiante una interpretación sobre lo que en concreto pasa en el organismo vivo.

El conocimiento del genoma humano ha abierto una gran puerta a la ciencia de la nutrición, pero para entrar en ella, a la que hemos insistido en llamar “nueva nutrición”, hay que saber mucha bioquímica de los procesos metabólicos, que es el tema que tan bien y exhaustivamente trata Virginia en este libro, no sólo nos describe con palabras y fórmulas muchas reacciones y vías metabólicas sino que desde el principio del libro nos guía a un método, un método de estudio, un método de entender y un método de aprender.

Me parece muy apropiado que se inicie con la bioenergética que en el fondo es la base de la vida. De hecho hay nuevas informaciones que la vida en la tierra comenzó en cristales con microporos de sales de azufre o sobre todo hierro, que al pasar de férrico a ferroso comenzó a proporcionar la energía para que se formaran moléculas de microARN, con función no sólo de mensajero como se conoce ahora, sino también funciona como una enzima, una ribonucleasa que comenzó a activarse con los electrones del microambiente, a acelerar la reacción, a diversificarse y a “vivir” como co-

nocemos ahora y con el tiempo dar lugar al complejo que integran ADN, ARN, enzimas, hormonas, receptores, etc.

En el centro del libro aparece un esquema, bastante completo y actualizado del metabolismo intermedio que parece muy difícil de aprender, pero no lo es tanto. No se necesita aprenderlo de memoria, sino entenderlo. De esta forma cuando se hable de la acción de un fitoquímico dado y se diga que tiene acción sobre el metabolismo de cierto aminoácido, se pueda recordar o en todo caso buscar en el esquema, dónde actúa y la importancia que tiene, qué efectos metabólicos puede causar y sobre todo entender su acción para la salud.

Hemos calificado a la nueva nutrición como “nueva” porque ya no debe basarse en las recomendaciones nutricionales, ni aceptar que en dietética es suficiente no cumplirlas o sobrepasarlas. Ahora para estructurar y recomendar una dieta o un patrón alimentario se necesita saber más, pensar en el futuro, educar sobre una dieta saludable y en todo caso adecuada para el problema existente.

Desde hace mucho se sabe que la “dieta normal”, con mucha grasa, alimentos animales y pocas verduras, frutas y granos integrales no es “normal para el ser humano”. Es verdad que puede metabolizarla, pero con un costo para la salud, con riesgos quizá pequeños, pero acumulativos de enfermedades crónicas y envejecimiento prematuro.

Los humanos requerimos además de los nutrientes esenciales aproximadamente 70 compuestos químicos, los llamados fitoquímicos bioactivos clasificados tanto químicamente como sobre todo funcionalmente en varios grupos. Cuando decimos “antioxidantes” no hablamos de una familia química, pero cuando decimos polifenoles sí. Su estudio requiere de los conocimientos de bioquímica incluidos en este libro.

Nada parece más nuevo en nutrición que los síndromes o enfermedades carenciales de latencia larga. Son manifestaciones tardías de deficiencias alimentarias quizá menores pero siempre prolongadas. Se deben a que los nutrientes no tienen sólo una acción, sino que tienen muchas, forman parte de varias enzimas, intervienen en varias reacciones y por lo tanto su carencia no afecta una sola función, sino que afecta a varias, en distintos grados y tiempo. Hasta ahora sólo se han considerado los síndromes carenciales de latencia corta, que han sido usados como el síndrome o enfermedad “índice” para establecer los requerimientos, pero existen muchas otras manifestaciones, no tan inmediatas pero sí importantes. Así la falta de ácido fólico da lugar a sprue tropical o a anemia macrocítica, ambas raras, porque para que se presenten se debe consumir muy poco de la vitamina. Pero para prevenir malformaciones congénitas una mujer requiere consumir mucho más. Estas malformaciones como los defectos del cerramiento del tubo neural serían un síndrome carencial de latencia media, pero todavía más, las personas que tienen homocisteína alta requieren ácido fólico para bajarla, por el momento no se sabe cuánto, pero debe ser más que las cantidades recomendadas. Su carencia, a largo plazo afecta la formación del colágeno, por lo que el ácido fólico ayuda a prevenir infartos cardíacos tempranos y otros problemas tardíos inclusive cáncer.

Para entender todo lo que vendrá en este siglo, por ejemplo sobre nutrición y cáncer hay que saber lo que está en este libro. No un capítulo especial, sino comprender el todo, en forma integral.

El libro no se contenta con describir las vías metabólicas sino que en forma alternada explican aspectos importantes para seguir adelante, por ejemplo entre el capítulo 5 de proteína y el 6 de lípidos, nos explica dos compuestos básicos de la cinética enzimática y en el capítulo 14 nos vuelve a describir la cadena respiratoria para poder entender los capítulos siguientes.

Es de admirar el intenso trabajo que le costó a Virginia integrar un libro como este y por supuesto su esfuerzo es de felicitar. No es fácil presentar el metabolismo en una forma tan completa y a la vez tan sintética y entendible. Será un clásico en nutrición pues supera a muchos libros mexicanos de bioquímica y a muchos extranjeros también, sobre todo porque es y no es bioquímica, lo es porque se basa en ella y no lo es porque explica a la nutrición celular en forma funcional. Es una aportación importante que se debe celebrar.

Dr. Adolfo Chávez Villasana
Presidente de la Sociedad Latinoamericana
de Nutrición

ÍNDICE ANALÍTICO

PARTE I La energética de la vida 1

CAPÍTULO 1	Principios termodinámicos que sustentan el metabolismo	3
	Termodinámica	5
	Energía interna y estado de un sistema	6
	Energía libre G	8
	Primera ley de la termodinámica y entalpía	9
	Entalpía	10
	Segunda ley de la termodinámica y entropía	11
	Entropía	11
	Tercera Ley de la Termodinámica	12
CAPÍTULO 2	Bioenergética	13
	Los organismos vivos obedecen las leyes de la física y de la química	15
	Algunas consideraciones bioenergéticas	16
	1 La oxidación como fuente de energía metabólica	16
	1.1 Oxidaciones y reducciones	16
	1.2 Oxidaciones biológicas	19
	El ATP como elemento de cambio energético	19
	Bioquímica del ATP	22
	Consumo y formación del ATP por pasos	23
	1 Consumo de ATP	23
	2 Formación de ATP	24
	Otros compuestos ricos en energía	25
	Principios de la bioenergética	26

PARTE II Las moléculas de la vida 29

CAPÍTULO 3	Formación y estructura de las macromoléculas (biomoléculas)	31
	Química básica	33
	Estructura y enlace de los átomos (enlaces químicos)	33
	1. Enlace iónico	34
	2. Enlace covalente	35
	3. Puentes de hidrógeno	35
	4. Fuerzas de Van der Waals	36
	Polaridad de los enlaces	36
	Polaridad de las moléculas	37
	Naturaleza de las moléculas biológicas	37
	Síntesis de moléculas pequeñas	39
	Síntesis de macromoléculas	40
	Requerimientos para la biosíntesis de macromoléculas	41
	Clasificación de las moléculas según su función	41
CAPÍTULO 4	Carbohidratos: estructura y función biológica	43
	Enlace glucosídico	46
	I. Monosacáridos	46
	Clasificación básica de los monosacáridos	51
	Reacciones de los monosacáridos	52
	Derivados de los monosacáridos	55
	II. Oligosacáridos	58
	1. Disacáridos	58
	Estabilidad y formación del enlace glucosídico	58
	Anotación de la estructura de los disacáridos	59
	Características distintivas de los diferentes disacáridos	62
	III. Oligosacarinas	62
	IV. Polisacáridos	63
	Polisacáridos de reserva o almacenamiento	64
	Polisacáridos estructurales	69
	Heteropolisacáridos no nitrogenados	71
	Heteropolisacáridos nitrogenados	72
	V. Glucosaminoglucanos estructurales	73
	1. Ácido hialurónico	73
	Condroitina	74
	2. Sulfato de Condroitina	75
	Función de los glucosaminoglucanos estructurales	77
	Glucosaminoglucanos de secreción	79
	3. Sulfato de dermatán	80
	VI. Glucoproteínas	80
	VII. Proteoglucanos	81

-
- CAPÍTULO 5** Proteínas: estructura y función biológica 83
Unidades estructurales de las proteínas 88
Propiedades generales de los aminoácidos de las proteínas 88
Estereoquímica de los α -aminoácidos 91
Puentes de hidrógeno en los aminoácidos 92
Diversas clasificaciones de los aminoácidos 92
Función de los aminoácidos 96
Enlaces peptídicos y estructura de los péptidos 97
Segmentos de conformación de las cadenas polipeptídicas 99
1. Estructura helicoidal 100
2. Estructura en lámina β 101
Niveles de estructura en las proteínas 102
1. Estructura primaria 103
2. Estructura secundaria 103
3. Estructura terciaria 106
4. Estructura cuaternaria 108
5. Quinto nivel estructural en las proteínas 109
Desnaturalización de las proteínas 109
Importancia de las proteínas 111
- CAPÍTULO 6** Enzimas: conceptos básicos y cinética 113
Enzimas 115
Función de las enzimas 118
Características comunes de los centros activos de las enzimas 120
Especificidad de las enzimas hacia sus sustratos 121
Orden de las reacciones 122
Cinética de la catálisis enzimática 123
Constituyentes no proteicos en las reacciones enzimáticas 128
Estructura y función de las coenzimas 128
Inhibición de las enzimas 130
1. Inhibición competitiva 130
2. Inhibición no - competitiva 131
3. Inhibición acompetitiva o incompetitiva 131
4. Inhibición por sustrato 132
Otras funciones de las enzimas 133
- CAPÍTULO 7** Lípidos: estructura y función biológica 135
Funciones biológicas de los lípidos 140
1. Ácidos grasos 141
Peroxidación no enzimática de los ácidos grasos 143
Peroxidación enzimática 143

- II. Triacilglicéridos (Triglicéridos, grasas) 143
 - Funciones que desempeñan los triacilgliceroles 145
- III. Glicerofosfolípidos 146
- IV. Esfingolípidos 148
- V. Eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos 151

PARTE III Integración de procesos metabólicos 155

- CAPÍTULO 8** Introducción al metabolismo 157
 - Diferencias entre las vías catabólicas y las anabólicas 161
 - Regulación de los procesos metabólicos 163
 - Características principales de las vías metabólicas 164
 - Compartimentación de las vías metabólicas a nivel subcelular 165
 - Principales vías metabólicas: una breve introducción 166
- CAPÍTULO 9** Glucólisis: ruta central del catabolismo de la glucosa 169
 - Fases de la glucólisis 172
 - Primera fase de la glucólisis (fase preparatoria) 173
 - Segunda fase de la glucólisis (fase productora de energía) 177
 - Reducción del piruvato a lactato 181
 - Fermentación alcohólica 182
 - Vía de las pentosas fosfato (vía del fosfogluconato, vía alternativa del monofosfato de hexosa) 183
 - Funciones de la vía de las pentosas fosfato 188
- CAPÍTULO 10** Glucogénesis 191
- CAPÍTULO 11** Glucogenólisis 199
 - Eficiencia energética del glucógeno 203
- CAPÍTULO 12** Gluconeogénesis 205
 - Formación de fosfoenolpiruvato a partir del piruvato, vía oxalacetato 209
- CAPÍTULO 13** Ciclo del ácido cítrico 217
 - Destino metabólico del piruvato 219
 - Ciclo del ácido cítrico (antecedentes históricos) 222
 - Concepto y localización celular del ciclo del ácido cítrico 223
 - Funciones principales del ciclo del ácido cítrico 225
 - Panorama general del ciclo del ácido cítrico 225
 - Desarrollo de las fases en el ciclo del ácido cítrico 227

- Fase 1. Introducción y pérdida de dos átomos de carbono 227
Fase 2. Regeneración del oxalacetato 230
Rendimiento energético del ciclo del ácido cítrico 233

- CAPÍTULO 14** Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa 235
Componentes que intervienen en el transporte de electrones 238
Secuencia de la cadena respiratoria 243
Cambios en el estado redox de los componentes en la cadena respiratoria 246
Variaciones de energía libre en la transferencia de electrones 246
Fosforilación oxidativa 247
Mecanismo de bombeo de protones 249
Relación ADP/O 252

- CAPÍTULO 15** Metabolismo de los compuestos nitrogenados 253
Fijación del nitrógeno (empleo de amonio) 256
Costo energético de la reducción del N₂ 257
Vías centrales del metabolismo de los aminoácidos 258
1. Transaminación 259
2. Desaminación oxidativa 261
3. Descarboxilación 263
4. Ciclo de la urea de Krebs-Henseleit 263
1. Adquisición del primer átomo de nitrógeno de la urea 266
2. Condensación del carbamilo fosfato con la ornitina 266
3. Condensación de la citrulina con el aspartato 267
4. Ruptura del ácido argininsuccínico 268
5. Escisión de la arginina 269

- CAPÍTULO 16** Biosíntesis y degradación de aminoácidos 273
Catabolismo de los aminoácidos 275
Balance total de la degradación de los aminoácidos 286
Biosíntesis de los aminoácidos no esenciales 288
Biosíntesis de los aminoácidos esenciales 296
Regulación alostérica en la biosíntesis de los aminoácidos 299

- CAPÍTULO 17** Metabolismo de los lípidos 301
Absorción, distribución y activación de los ácidos grasos 304
Oxidación de los ácidos grasos 307
 β -oxidación en las mitocondrias 307
Primera fase de la oxidación 308
Segunda fase de la oxidación 312

Energética de la β -oxidación	313
α -oxidación de ácidos grasos	314
Ω -oxidación de ácidos grasos	315
Oxidación de los ácidos grasos insaturados	315
Oxidación de los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono	317
Cetogénesis	319
Síntesis de los ácidos grasos	321
Biosíntesis de palmitato a partir de acetil-CoA	321
Biosíntesis de triacilgliceroles	327
Biosíntesis del colesterol y sus intermediarios metabólicos	330
Energética para la formación del colesterol	337
Metabolismo de las lipoproteínas	338

CAPÍTULO 18	Metabolismo de las vitaminas	343
	Vitaminas hidrosolubles	348
	1. Tiamina	348
	2. Riboflavina	351
	3. Niacina	353
	4. Ácido pantoténico	355
	5. Piridoxina	357
	6. Cobalamina	360
	7. Ácido fólico	362
	8. Ácido ascórbico	363
	9. Biotina	365
	10. Colina	367
	11. Ácido lipoico	368
	12. Inositol	368
	Vitaminas liposolubles	369
	1. Vitamina A	370
	2. Vitamina D	373
	3. Vitamina E	376
	4. Vitamina K	377
	Necesidades esenciales en la dieta	378

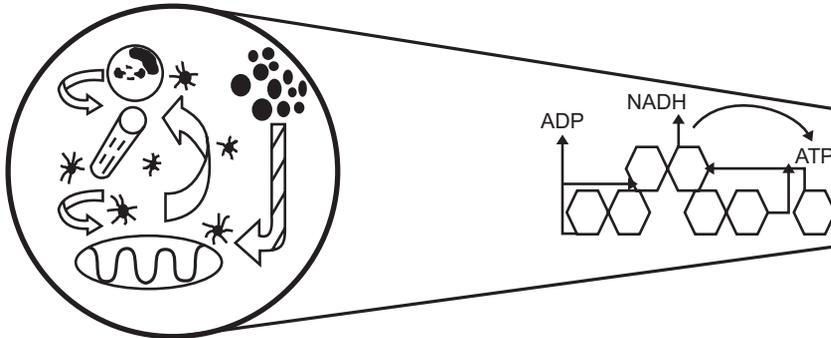
CAPÍTULO 19	Minerales	381
	Clasificación	383
	1. Macroelementos	384
	2. Microelementos	391
	3. Elementos traza	400
	4. Elementos ultratraza	405

CAPÍTULO 20	Agua	415
	Introducción	417
	Estructura molecular del agua	417
	Propiedades físicas del agua	420
	Propiedades solventes del agua	421
	Propiedades fisicoquímicas del agua y su significado biológico	422
	Electrolitos	425
	Actividad de agua	429

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA 431**GLOSARIO 437****ÍNDICE ALFABÉTICO 445****ABREVIATURAS 459**

PARTE

LA ENERGÉTICA DE LA VIDA

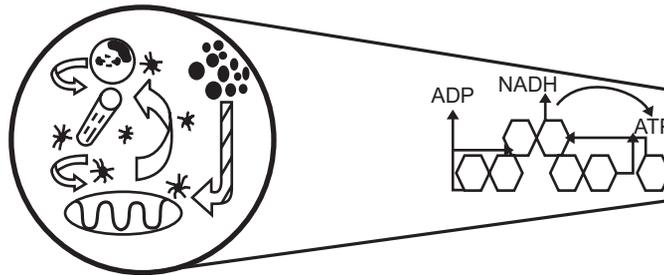


1 PRINCIPIOS TERMODINÁMICOS QUE SUSTENTAN EL METABOLISMO

2 BIOENERGÉTICA

Capítulo 1

PRINCIPIOS TERMODINÁMICOS QUE SUSTENTAN EL METABOLISMO



TERMODINÁMICA

ENERGÍA INTERNA Y ESTADO DE UN SISTEMA

ENERGÍA LIBRE G

PRIMERA LEY DE LA TERMODINÁMICA Y ENTALPÍA

ENTALPÍA

SEGUNDA LEY DE LA TERMODINÁMICA Y ENTROPÍA

ENTROPÍA

TERCERA LEY DE LA TERMODINÁMICA

ENTROPÍA CERO

Una célula viva es una estructura dinámica, crece, se mueve y sintetiza macromoléculas complejas y traslada selectivamente sustancias dentro y fuera de la célula o entre sus compartimentos. Toda esta actividad requiere energía, por lo que toda célula debe obtenerla de sus alrededores y gastarla de la manera más eficiente posible.

Las macromoléculas de todos los tipos son ensambladas a partir de materias primas, se producen y excretan productos de desecho, fluyen instrucciones genéticas desde el núcleo hasta el citoplasma, las vesículas se mueven desde el complejo Golgi hacia la membrana plasmática, los iones son bombeados a través de las membranas celulares y así sucesivamente. Para el mantenimiento de todas estas estructuras y funciones celulares, que están mucho más organizadas que el entorno, y la producción de nuevos materiales celulares, la célula requiere **energía**. Cada una de las reacciones celulares además de requerir energía implica una **transferencia de materia y de energía**. La transferencia de materia es intuitiva, está representada por el movimiento de los átomos entre los compuestos químicos que reaccionan; estos movimientos son representados por los acostumbrados símbolos químicos. La transferencia de energía en las reacciones químicas es menos intuitiva, y esta información no se expresa con símbolos químicos.

La **energía** se define como la capacidad para hacer trabajo, o sea, capacidad para cambiar o mover alguna cosa.

La energía resulta familiar bajo formas diversas, por ejemplo, energía eléctrica, mecánica, química, calorífica y luminosa. Se sabe que pueden interconvertirse las diferentes formas de energía. Un motor eléctrico transforma la energía eléctrica en energía mecánica, una batería transforma la energía química en energía eléctrica y una máquina de vapor convierte el calor en energía mecánica. Además, las diferentes formas de energía se hallan relacionadas entre sí cuantitativamente. Una comprensión cuantitativa de la transferencia de energía es necesaria para determinar el por qué una reacción se efectúa en una dirección en particular en un tubo de ensayo y por qué no lo hace en una célula viva.

TERMODINÁMICA

La **termodinámica** (del griego: *therme*, calor + *dynamis*, potencia) es la rama de la ciencia física que se refiere a los cambios de energía. Constituye una descripción maravillosa de las relaciones existentes entre las diversas formas de la energía y cómo ésta afecta a la materia en lo macroscópico, en oposición al nivel molecular; es decir, trata con cantidades de materia lo suficientemente grandes para que sus propiedades medias, tales como la temperatura y la presión, puedan definirse bien.

Los principios básicos de la termodinámica se desarrollaron en realidad en el siglo XIX, antes de que la teoría atómica de la materia hubiese sido aceptada de un modo general. En su forma original se desarrolló como una herramienta conceptual para poder comprender las máquinas y los procesos de ingeniería. Los **principios de la termodinámica** proporcionan una herramienta de trabajo rigurosa para el análisis de todos los procesos en los cuales se llevan a cabo transformaciones de energía.

La termodinámica clásica sólo es aplicable a los sistemas aislados o cerrados; por otro lado, los sistemas más interesantes desde el punto de vista termodinámico son los sistemas cerrados. Por consiguiente, a menos que se indique otra cosa, los sistemas que se estudiarán siempre son los siste-

mas cerrados; sin embargo los seres vivos son sistemas abiertos, puesto que existe transferencia de materia con su entorno aunque no se alcanza nunca el equilibrio.

Con el conocimiento de la termodinámica, se puede determinar si es posible que tenga lugar un determinado proceso físico. La termodinámica es, por tanto, esencial para la comprensión de por qué las macromoléculas se pliegan para adoptar sus conformaciones nativas, cómo están proyectadas las rutas metabólicas, por qué las moléculas atraviesan las membranas biológicas, cómo generan los músculos la fuerza mecánica y así sucesivamente.

En termodinámica se define un **sistema** como la parte del universo que interesa y que se elige estudiar. Puede tratarse de una célula bacteriana, una placa Petri que contenga nutrientes y millones de células, todo el laboratorio en donde se encuentra la placa, la tierra o el universo entero. Un sistema debe tener unos límites definidos, pero por lo demás hay pocas restricciones. El resto del universo fuera del sistema es el **entorno**.

Los sistemas pueden ser:

Sistema aislado: Es aquel rodeado por una frontera que impide el intercambio de energía, en cualesquiera de sus formas, y de materia con el medio.

Sistema cerrado: No permite el intercambio de materia pero sí de energía con el medio.

Sistema abierto: Es aquel que permite el intercambio tanto de materia como de energía con el medio.

Los organismos vivos, que capturan nutrientes, liberan productos de desecho y generan trabajo y calor, constituyen ejemplos de sistemas abiertos. Si se hallara un organismo confinado en el interior de un recipiente perfectamente aislado, constituiría, junto con el recipiente, un sistema cerrado.

ENERGÍA INTERNA Y ESTADO DE UN SISTEMA

Todo sistema contiene cierta cantidad de **energía interna** que se indica con el símbolo ***E***. Se entiende como energía interna la energía cinética de movimiento así como la energía de vibración y rotación que contienen los átomos y las moléculas del sistema. Se incluye además toda la energía almacenada en los enlaces químicos existentes entre los átomos y la energía de las interacciones no covalentes entre las moléculas. De hecho se debe incluir todo tipo de energía que pueda modificarse por procesos químicos o físicos no nucleares. El estado termodinámico se define mediante la indicación de las cantidades de todas las sustancias presentes, al menos dos, cualquiera que estas sean de las siguientes **variables de estado**: la temperatura (***T***), la presión sobre el sistema (***P***), y el volumen del sistema (***V***).

Salvo que un sistema esté aislado, puede intercambiar energía con sus alrededores y modificar, por tanto, su energía interna; se define este cambio como **ΔE** . Este intercambio sólo puede producirse de dos formas: en la primera se puede transferir **calor** a un sistema desde él, en la segunda, el sistema puede realizar un **trabajo** sobre su entorno o hacer que se realice un trabajo sobre él. El trabajo puede

adoptar muchas formas, en un órgano, en una batería, en una célula; en cualquiera que sea el caso, se ejerce una fuerza contra una resistencia para producir un desplazamiento; por ejemplo, el levantamiento de un peso mediante la contracción de un músculo, así se realiza trabajo.

Cabe recordar en este punto las dos formas de energía útil que existen:

1. **Energía libre.** Representada generalmente por G , es aquella energía que puede realizar un trabajo a temperatura y presión constantes.
2. **Energía calórica.** Es aquella que puede realizar trabajo, produciendo un cambio en la temperatura o presión.

El calor y el trabajo no son propiedades del sistema, pero se puede considerar como **energía en tránsito** la energía entre el sistema y su entorno. Las formas de intercambio de energía se pueden describir de la siguiente manera:

1. Se designa el calor bajo el símbolo q . Un valor positivo de q indica que el sistema absorbe calor de su entorno. Un valor negativo significa que el calor fluye desde el sistema hacia su entorno.
2. Se designa el trabajo con el símbolo w . Un valor positivo de w indica que el sistema realiza trabajo sobre sus alrededores. Un valor negativo significa que los alrededores realizan trabajo sobre el sistema.

Cuando se ingiere un alimento, como la glucosa, se metaboliza y finalmente es oxidado hasta CO_2 y agua. La oxidación de un gramo de glucosa se asocia con un cambio de energía definido, ΔE , y parte de la energía liberada está disponible para su uso. Parte de esta energía disponible se gasta para generar calor y otra parte en varias otras clases de trabajo.

En termodinámica es posible describir la transición de un estado a otro en términos de las siguientes **funciones termodinámicas de estado**:

energía interna (E), expresa la energía total del sistema
entalpía (H), representa el contenido de calor dentro del sistema
entropía (S), se refiere al grado de desorden del sistema
energía libre (G), equivale a la energía disponible que se puede convertir en trabajo útil.

Las **funciones termodinámicas de estado** son aquellas magnitudes cuyas variaciones únicamente dependen del estado inicial y final, siendo independientes del camino seguido.

Todas las anteriores son funciones de estado. En casi todos los casos es muy difícil, si no imposible, medir los valores reales de E , H , S o G , y por tanto, la termodinámica estudia más bien los cambios (Δ representa cambios finitos) en las funciones de estado: ΔE , ΔH , ΔS y ΔG .

El contenido total de energía del sistema antes que haya ocurrido reacción alguna, es el *estado inicial*, mientras que el contenido energético después de producido el proceso que interesa analizar, será el *estado final*. Cuando el sistema cursó desde el estado inicial al final, puede liberar energía al medio o tomarla de él. Desde el punto de vista termodinámico, interesa la diferencia de energía entre el estado inicial y el final, no el mecanismo por el cual se desarrolla el proceso. Esa diferencia será la misma cualesquiera que sean las etapas o vías utilizadas durante la reacción. Para el caso general de estado inicial hacia el estado final, el cambio siempre se expresa como el valor del estado final menos el del estado inicial ($E_f - E_i$).

ENERGÍA LIBRE **G**

Energía libre G es la magnitud termodinámica (función de estado), que incluye la entalpía y la entropía, $G = H - TS$, donde H es la entalpía, S es la entropía y T es la temperatura absoluta. En las condiciones en las cuales se desenvuelven los organismos vivientes, las reacciones químicas se realizan en un medio en el cual la temperatura y la presión se mantienen constantes. Sólo una fracción de la energía liberada en los procesos bioquímicos es disponible para realizar trabajo de algún tipo. A esta fracción se le llama *energía libre* y se simboliza con la letra G , (en honor de J. W. Gibbs). La energía libre de Gibbs es la función termodinámica más importante usada en bioquímica.

Esta función G recibió el adecuado nombre de *energía libre* porque una reducción de su valor de un estado a otro ($G_f - G_i$) es una medida de la máxima cantidad de energía potencialmente disponible para realizar trabajo útil, cuando el cambio tiene lugar en las condiciones de *Temperatura y Presión* constantes. Existen otras interpretaciones de la función de energía libre; una de particular utilidad para los sistemas químicos es que la energía libre es una propiedad termodinámica relacionada de modo directo con la energía química total del sistema y por tanto, con la estabilidad química del sistema.

El cambio de energía libre (ΔG) de un proceso, como una reacción química, tiene en cuenta los cambios de entalpía y de entropía e indica si el proceso está termodinámicamente favorecido a una temperatura dada.

Este cambio de *energía libre* es una medida de la energía disponible para trabajar dentro de un sistema; la capacidad de un sistema para efectuar un trabajo disminuye a medida que se aproxima al equilibrio; en el equilibrio no hay energía disponible para realizar ningún trabajo.

El cambio de energía libre es una función de estado termodinámica que define la condición de equilibrio en términos de entalpía y entropía del sistema a presión constante. Como la entalpía refleja la primera ley de la termodinámica y la entropía es una propiedad de la segunda ley, el concepto de energía libre une las dos leyes de la termodinámica. ΔG es una función práctica, ya que se puede determinar a través de mediciones del sistema aislado.

Si el signo ΔG para un proceso es negativo, el proceso es espontáneo, esto es, se puede llevar a cabo en ausencia de energía proporcionada por el exterior del sistema. Estos procesos son *exergónicos*. Si el signo de ΔG es positivo, el proceso no puede tener lugar espontáneamente; para que este proceso se lleve a cabo se debe suministrar suficiente energía externa para que el cambio de energía libre tenga signo negativo. Los procesos con un cambio de energía libre con signo positivo son *endergónicos*, lo cual es una forma de decir que el proceso inverso es favorecido termodinámicamente.

PRIMERA LEY DE LA TERMODINÁMICA Y ENTALPÍA

En cualquier transformación física o química la cantidad total de energía del universo permanece constante.

Esta primera ley establece que la energía del universo, el *sistema* más su *entorno*, es constante. No puede haber un cambio de energía en el universo. En pocas palabras, la energía no se puede crear ni destruir; sin embargo, se puede convertir (*transformar*) de una forma a otra y las células son capaces de transformar energía.

La energía química presente en los polisacáridos y grasas almacenados se emplea sobre todo para efectuar reacciones químicas que requieren energía, pero también se convierte en energía mecánica cuando los orgánulos se desplazan de un lugar a otro dentro de la célula; a energía química cuando se libera calor durante la contracción muscular o a energía eléctrica cuando fluyen los iones a través de una membrana.

Así, cualquiera que sea la clase de energía que se emplee para efectuar un trabajo o que se transforme de una clase a otra, la cantidad total de la energía permanece invariable.

Cuando una cantidad de energía en una forma se pierde, aparece una cantidad exactamente equivalente de energía en otra forma.

Un sistema a una temperatura y con una cantidad definida de masa tiene una cantidad de energía interna definida E . Sin embargo, lo que la primera ley no explica es si un proceso es natural en un sistema, por ejemplo una reacción de una vía metabólica, se puede realizar por sí misma en una dirección dada.

La mayoría de los sistemas metabólicos funcionan a temperatura, presión y volumen casi constantes; por ello el trabajo, entendido como “cambio de volumen o de presión”, no se considera biológicamente útil.

La primera ley de la termodinámica se expresa bajo la siguiente ecuación:

$$\Delta E = q - w$$

Esta ecuación, que es válida para todos los procesos, expresa la primera ley de la termodinámica, donde q es la energía calorífica y w el trabajo. La ecuación precedente indica que la cantidad de trabajo realizado y de calor intercambiado pueden variar durante una transformación particular, pero la diferencia entre estas dos cantidades cuantificables no varía.

Considérese un proceso bioquímico en el cual la energía del exterior del sistema se emplea para convertir dos sustratos ($A + B$) en dos productos ($C + D$).



La energía absorbida en la reacción directa es exactamente igual a la energía liberada en la reacción inversa.

El cambio en energía interna del sistema, ΔE , antes y después del proceso se puede expresar como $\Delta E = q - w$, en donde q es el calor que el sistema absorbe de su entorno y w se define como el trabajo hecho por el sistema sobre su entorno. Los términos q y w no son funciones de estado, ya que son dependientes de lo que ocurre cuando el sistema va de su estado inicial hacia su estado final.

Consideremos un ejemplo más, un proceso en el que el sistema absorbe una determinada cantidad de calor, al tiempo que realiza una cantidad exactamente equivalente de trabajo sobre su entorno. En este caso tanto q como w son positivos, y $q = w$, por lo que $\Delta E = 0$. Esto concuerda con lo que dice el sentido común: si ha entrado una determinada cantidad de energía en forma de calor y ha salido una cantidad igual en forma de trabajo, la energía existente en el interior del sistema no habrá cambiado.

ENTALPÍA

Cualquier combinación de funciones de estado debe ser también una función de estado. La entalpía (del griego *enthalpein*, calentar el interior), contenido calorífico de un sistema, es una de estas combinaciones. Se define por:

$$H = E + PV$$

En la que V es el volumen del sistema y P es su presión.

La **entalpía** es una magnitud particularmente conveniente para describir sistemas biológicos y resulta ser, a una presión constante, una condición típica de la mayor parte de los procesos bioquímicos. La variación de entalpía entre los estados inicial y final de un proceso, ΔH constituye una medida fácil del calor que se produce o absorbe.

El cambio ΔH depende tan solo de los estados inicial y final del proceso para el que se calcula. Para las reacciones a presión constante, ΔH se define de la siguiente forma:

$$\Delta H = \Delta E + P\Delta V$$

Cuando el calor de una reacción se mide a presión constante, lo que se determina es ΔH . En la mayoría de los libros de bioquímica, los cambios de energía se encontrarán casi siempre en forma de valores de ΔH .

El cambio de entalpía ocurrido en una reacción dada será denominado **entalpía de reacción**. Si en el transcurso de la reacción se libera calor, el proceso se llama **exotérmico** y ΔH es negativo; si en el transcurso de la reacción se absorbe calor del exterior el proceso se llama **endotérmico** y ΔH resulta positivo.

SEGUNDA LEY DE LA TERMODINÁMICA Y ENTROPÍA

Todos los cambios físicos o químicos tienden a evolucionar en la dirección en la que la energía útil experimente una degradación irreversible hacia una forma al azar y desordenada.

En esencia esta ley establece que, durante cualquier cambio físico o químico, una cierta cantidad de energía se transforma en una forma de energía desordenada llamada entropía S ; es decir, si un proceso se genera de manera espontánea, la entropía total de un sistema debe aumentar, y esta entropía es incapaz de realizar trabajo en su medio.

De otra manera, en cualquier proceso químico o físico, la entropía “el desorden energético” del universo tiende a aumentar. Esta segunda ley de la termodinámica también dice que los procesos son termodinámicamente favorables, siendo una característica de estos su *irreversibilidad*.

Un cubo de hielo en un vaso de agua a temperatura ambiente continuará fundiéndose, “no hay forma alguna de invertir este proceso sin aplicar cambios importantes en las condiciones utilizadas”. Pero sí existe una forma reversible de fundir el hielo: ponerlo en contacto con agua a cero grados centígrados. En ese caso la adición de un poco de calor producirá un poco de fusión y la extracción de un poco de calor hará que se congele un poco de agua. Un proceso reversible como la fusión del hielo a cero grados centígrados está casi siempre en equilibrio. Los procesos irreversibles descritos se producen cuando los sistemas se sitúan muy lejos de un estado de equilibrio. Luego ellos se dirigen hacia un estado de equilibrio.

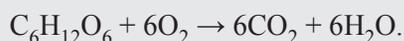
ENTROPÍA

Se establece dentro de esta ley el criterio de *espontaneidad*, que no indica necesariamente que el proceso sea rápido. En todo proceso espontáneo la entropía del universo, o sea, el sistema más su entorno, se incrementa. La entropía entonces se puede considerar como una medida de desorden o de lo aleatorio. Si bien, el cambio neto en entropía para todo el proceso es positivo, la entropía de un sistema definido, por ejemplo de una célula, puede disminuir, con tal de que el aumento en el orden del sistema se sobrecompense por un incremento en la entropía del entorno. Para cualquier cambio de un sistema, la entropía del universo, “sistema más su entorno”, debe aumentar. La tendencia hacia el incremento de la entropía actúa como una fuerza que dirige los sistemas hacia el equilibrio.

Puesto que los seres vivos no modifican su orden interno cuando metabolizan sus alimentos, sino que más bien aumentan su complejidad y ordenamiento conforme realizan sus procesos metabólicos, se puede considerar que la entropía del medio ambiente de los seres vivos es la que se incrementa durante el proceso vital. El metabolismo mantiene el orden estructural del organismo, extrayendo la energía libre de los alimentos y liberando calor (energía inútil), el cual aumenta el desorden del medio; es así como los organismos vivos satisfacen la segunda ley de la termodinámica.

En los sistemas metabólicos, las fuerzas de la entropía son contrarrestadas por los procesos celulares creadores de orden. Las vías metabólicas se desarrollan en un *estado estable* que está lejos del estado de equilibrio.

Por ejemplo: en la *oxidación de la glucosa* la entropía no sólo es un estado o condición de la energía sino también de la materia. Los organismos aerobios extraen energía libre de la glucosa obtenida de su entorno. Para obtener esta energía oxidan la glucosa con el oxígeno molecular que también obtienen de su entorno. Los productos finales del metabolismo de oxidación de la glucosa son CO_2 y H_2O , que se devuelven también al *entorno*. En este proceso los alrededores han experimentado un incremento de entropía mientras que el propio organismo permanece en estado estacionario y no experimenta ningún cambio en su orden interno. Aunque algo de la entropía procede de la disipación del calor, puede provenir también de otra clase de desorden del que puede constituir un ejemplo la ecuación de la oxidación de la glucosa en los organismos:



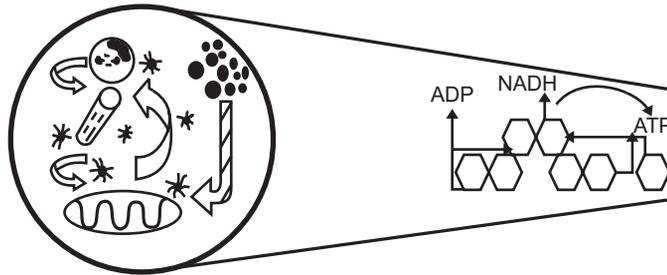
TERCERA LEY DE LA TERMODINÁMICA

A la temperatura de cero absoluto ($^{\circ}\text{K}$) los cristales perfectos poseen entropía cero.

De acuerdo a lo anterior se concluye que la entropía de cada compuesto aumenta solamente con la temperatura.

Capítulo 2

BIOENERGÉTICA



LOS ORGANISMOS VIVOS OBEDECEN LAS LEYES DE LA FÍSICA Y DE LA QUÍMICA

ALGUNAS CONSIDERACIONES BIOENERGÉTICAS

1. La oxidación como fuente de energía metabólica

- 1.1 Oxidaciones y reducciones
- 1.2 Oxidaciones biológicas

EL ATP COMO ELEMENTO DE CAMBIO ENERGÉTICO

BIOQUÍMICA DEL ATP

CONSUMO Y FORMACIÓN DEL ATP POR PASOS

1. Consumo de ATP

- 1.1 Primeras etapas de la degradación de nutrientes
- 1.2 Interconversión de nucleósidos trifosfatos
- 1.3 Procesos fisiológicos
- 1.4 Rotura de otros fosfoanhídridos en reacciones altamente endergónicas

2. Formación de ATP

- 2.1 Fosforilación a nivel del sustrato
- 2.2 Fosforilación oxidativa y fotofosforilación
- 2.3 Reacción de la adenilatocinasa

OTROS COMPUESTOS RICOS EN ENERGÍA

PRINCIPIOS DE LA BIOENERGÉTICA

La **bioenergética** es el estudio de los cambios de energía que acompañan a los procesos biológicos, relación que ayuda a entender las complejidades del metabolismo. Estudia también el procesamiento, el consumo de energía dentro de los sistemas biológicos, la transformación y el empleo de la energía por las células vivientes.

Proporciona los principios que explican por qué algunas reacciones pueden producirse mientras que otras no. Los sistemas no biológicos pueden utilizar la energía calorífica para realizar trabajo, pero los sistemas biológicos son esencialmente isotérmicos y emplean la energía química para impulsar los procesos vitales.

LOS ORGANISMOS VIVOS OBEDECEN LAS LEYES DE LA FÍSICA Y DE LA QUÍMICA

Los compuestos biológicos están contruidos a partir de los mismos elementos que se encuentran en otras moléculas, pero el predominio de algunos elementos en las células difiere marcadamente de su abundancia en la tierra. El agua es un componente importante de las células y a ella se debe el alto porcentaje (en peso) de oxígeno. El carbono es mucho más abundante en los organismos vivos que en el resto del universo, y algunos elementos como el silicio y el aluminio sólo existen en trazas en las células y el hierro requerido solamente se absorbe en pequeñas cantidades por el organismo, aunque sea muy abundante en la tierra.

Los organismos vivos no se encuentran en equilibrio, por el contrario, requieren un aporte continuo de **energía** libre para mantener en orden el universo orientado hacia el máximo desorden. El **metabolismo** es el proceso global a través del cual los seres vivos adquieren y utilizan **energía libre** para realizar sus diferentes funciones. “Este proceso se realiza acoplando las reacciones exergónicas de oxidación de nutrientes a los procesos endergónicos necesarios para mantener el estado vital”. De esta manera los procesos como la síntesis de componentes celulares, el transporte de sustancias a través de la membrana contra gradientes de concentración, la contracción muscular, el movimiento de los cilios y los flagelos y muchas otras funciones más, sólo pueden llevarse a cabo si se suministra la energía necesaria.

En última instancia, la energía para los procesos biológicos procede del sol. La energía lumínica puede ser capturada por pigmentos existentes en los vegetales y en algunos microorganismos y transformarse mediante la **fotosíntesis** en otras formas de energía, principalmente química, utilizable para la síntesis de sus propios componentes (hidratos de carbono, lípidos y proteínas, entre otros) a partir de sustancias muy simples del medio (CO_2 , H_2O , N_2 , NH_3 , NO_3^-); estos organismos son llamados **autótrofos**. El resto de los seres vivientes necesita incorporar moléculas complejas ya elaboradas, estos organismos se denominan **quimiótrofos**, pues utilizan la energía química contenida en esas moléculas para la elaboración de otros compuestos.

Tanto la transformación de la energía lumínica en los seres fototrofos, como el aprovechamiento de la energía química por los quimiótrofos, exige la formación de compuestos intermediarios especiales, de alto contenido energético, los cuales actúan como reservorios y transportadores de la energía a utilizar en la realización de trabajo (químico, osmótico y mecánico) en la célula.

Se trata del principal compuesto intermediario rico en energía, es el *adenosina trifosfato (ATP)*; funciona repetidamente como un reactivo común que vincula los procesos endergónicos (que requieren energía) a otros que son exergónicos (que liberan energía). Este compuesto forma parte de un grupo de compuestos “ricos en energía” o “de alto contenido energético”; reciben dicha denominación debido a que presentan una gran disminución de energía libre cuando sufren reacciones de hidrólisis. Por lo general son inestables a los ácidos, álcalis o el calor.

ALGUNAS CONSIDERACIONES BIOENERGÉTICAS

1. *La oxidación como fuente de energía metabólica*

Antes de entrar en detalle con los compuestos que cuentan con alto contenido energético como el ATP y con los transportadores de electrones intermediarios, como el NAD^+ , que se revisarán más adelante, es conveniente recordar que, en muchos de los sistemas vivos, la mayor parte de la energía necesaria para las reacciones de biosíntesis procede de la *oxidación* de los sustratos orgánicos.

El oxígeno, que es el aceptor último de electrones para los organismos aerobios, es un oxidante potente y tiene una intensa tendencia a atraer electrones, quedando reducido en el proceso. Dada esta tendencia y la abundancia de oxígeno en nuestra atmósfera, no es de extrañar que los sistemas vivos hayan adquirido la capacidad de obtener energía a partir de la oxidación de los sustratos orgánicos.

1.1 *Oxidaciones y reducciones*

Las reacciones de oxidación-reducción son procesos en los que se pierden y se ganan electrones. En la mayor parte de las reacciones “redox” de las vías metabólicas, se rompen enlaces C—H, de forma que el átomo de C pierde los dos electrones del enlace que son captados por un aceptor como el NAD^+ (figura 2.1). Es útil visualizar la rotura redox del enlace C—H como una transferencia de ion hidruro, como muestra el esquema siguiente de un alcohol por el NAD^+ :

En los organismos aeróbicos, el aceptor último de los pares de electrones cedidos en la oxidación de los metabolitos es el oxígeno molecular (O_2). Se debe tener en cuenta que esta molécula es una especie dirradical, en estado fundamental, cuyos electrones desapareados tienen espines paralelos.

Las normas de apareamiento de electrones (Principio de exclusión de Pauli) dictan que el oxígeno sólo puede aceptar electrones desapareados; es decir, que los electrones deben ser transferidos al O_2 de uno en uno (al contrario de los procesos redox, en los que se transfiere un par de electrones). Los metabolitos ceden los electrones de dos en dos a la cadena de transporte electrónico, que los transfiere a su vez de uno en uno al O_2 .

Ésto se realiza mediante enzimas conjugadas que poseen estados de oxidación de radical estable y que pueden experimentar reacciones redox de uno y dos electrones.

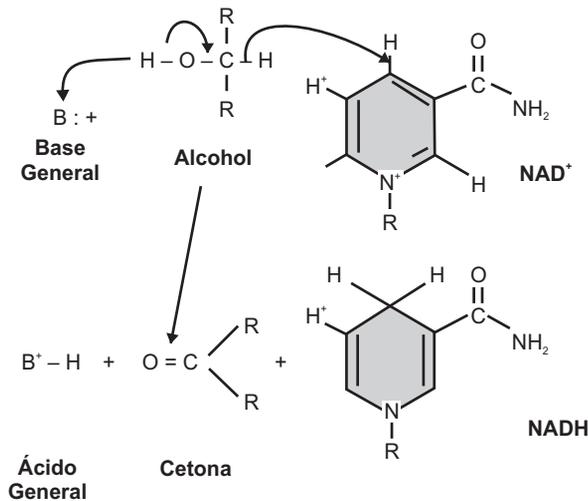
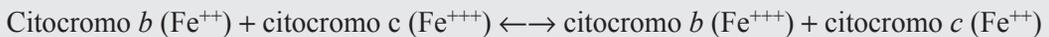


Figura 2.1 Rotura redox del enlace C—H.

A continuación se presentan *cuatro tipos diferentes de reacciones de óxido-reducción*:

PRIMERO. Los electrones pueden ser transferidos directamente del donador al aceptor. Por ejemplo, la siguiente ecuación muestra una reacción de óxido-reducción donde se transfiere un electrón desde el hierro ferroso de una proteína llamada citocromo *b* al hierro férrico del citocromo *c*:



El citocromo *b* es el agente reductor y el citocromo *c* es el agente oxidante. Los citocromos son proteínas que contienen hierro formando un complejo con el grupo hem, y pueden participar en las reacciones de transferencia de los electrones.

SEGUNDO. Los electrones pueden ser transferidos con protones en un proceso formalmente equivalente a la transferencia de átomos de hidrógeno:



A representa al agente oxidante o aceptor de electrones. La reducción de FAD es un ejemplo de una sustancia que sufre reducción por el equivalente de dos protones y dos electrones o lo que es lo mismo, dos átomos de hidrógeno.

TERCERO. Los electrones pueden ser transferidos como ion hidruro (H^-), como se muestra a continuación:



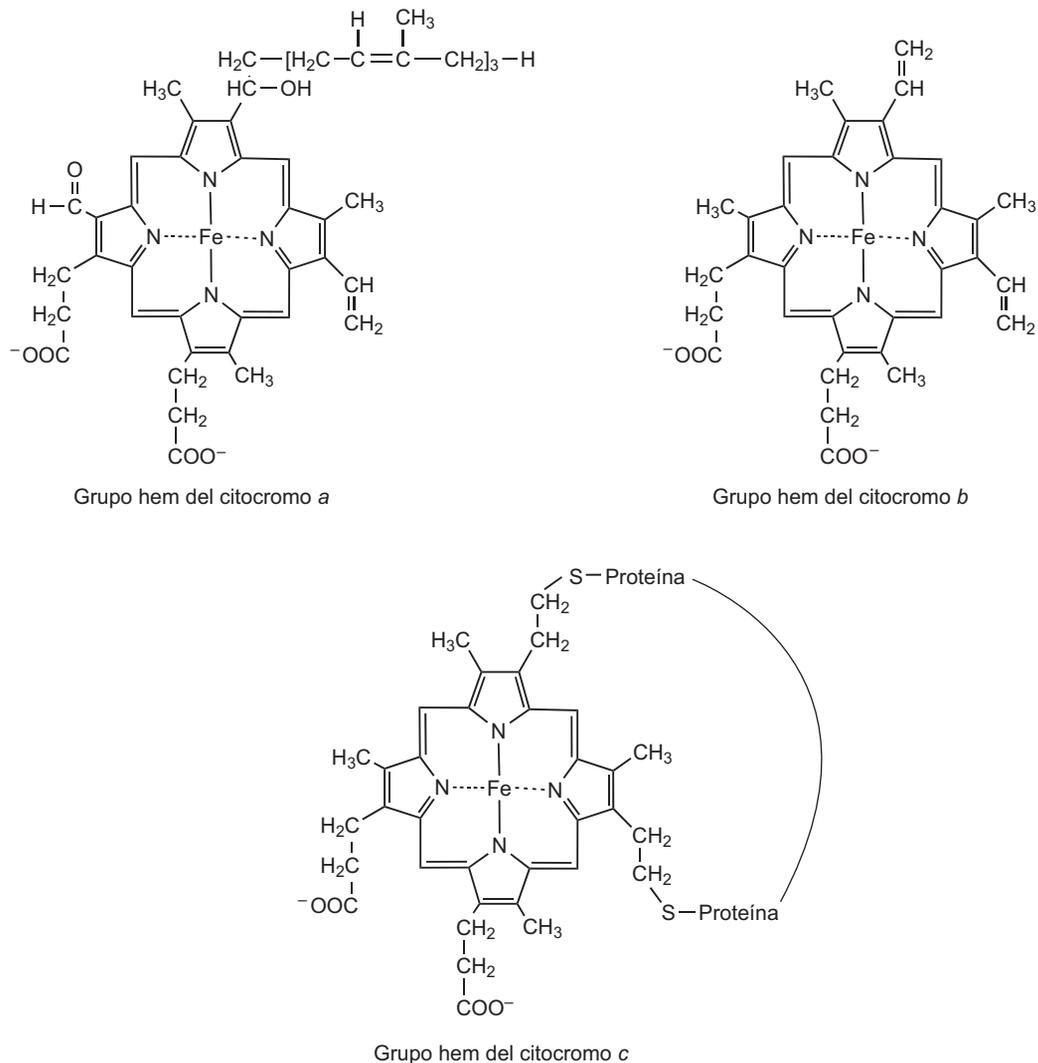


Figura 2.2 FÓRMULA DE LOS CITOCROMOS. Los hem son derivados de tetrapirrol que contienen hierro. Se ilustra el sistema de numeración del tetrapirrol parental, llamado protoporfirina IX.

CUARTO. Puede haber una reacción directa entre un reductor (AH) y el oxígeno molecular, pudiendo ser de esta forma:



Las reacciones de óxido-reducción tienen lugar simultáneamente y no puede transcurrir una sin la otra.

1.2 Oxidaciones biológicas

En un sentido termodinámico, la oxidación biológica de los sustratos orgánicos es comparable a las oxidaciones no biológicas como la combustión de la madera. La liberación de energía libre es la misma tanto si nos referimos a la oxidación del polímero de celulosa en un incendio forestal, como si habláramos de la combustión de la glucosa en un calorímetro o de la oxidación metabólica de la glucosa:



Las oxidaciones biológicas son mucho más complejas que los procesos de combustión. Cuando se quema madera, toda la energía se libera en forma de calor, y no se puede realizar en un trabajo útil. En cambio en las oxidaciones biológicas las reacciones de oxidación se producen sin que haya un aumento importante de la temperatura y con la captura de parte de la energía libre en forma de energía química. Esta captura de energía se produce en gran parte a través de la síntesis de ATP, el cual proporciona energía para el trabajo biológico.

EL ATP COMO ELEMENTO DE CAMBIO ENERGÉTICO

Después de haber expuesto algunos principios fundamentales de las variaciones de energía en los sistemas químicos se pueden examinar los ciclos de la energía en las células. Las células heterotróficas obtienen su energía libre en forma química a partir de la degradación (catabolismo) de las moléculas nutrientes, particularmente de los carbohidratos y las grasas y emplean esa energía para:

1. Sintetizar biomoléculas a partir de precursores más pequeños
2. Efectuar trabajo mecánico, como en la contracción muscular
3. Transportar biomoléculas o iones a través de las membranas en sentido de las concentraciones crecientes contra gradiente.

El ATP es un nucleótido que consta de una adenina, una ribosa y una unidad trifosfato. La forma activa del ATP es normalmente un complejo del ATP con cofactores Mg^{2+} o Mn^{2+} ; su estructura será detallada más adelante. Tanto el ATP como sus productos de la hidrólisis sucesiva, ADP y AMP son nucleótidos. Estos nucleótidos están constituidos por una base heterocíclica de purina o de pirimidina, un azúcar de cinco carbonos y uno o más grupos fosfato. En el ATP, ADP y AMP, la base es la purina *adenina* y el azúcar de 5 carbonos es la *D-ribosa* (figura 2.3).

Al considerar el papel del ATP como el de un transportador de energía se debe resaltar su grupo trifosfato. El ATP es una molécula rica en energía por que su unidad trifosfato contiene dos enlaces anhídrido fosfórico.

Por su naturaleza, el ATP es la molécula central del flujo de energía química en las células vivas, pues se forma para almacenar energía y se degrada para transferirla.

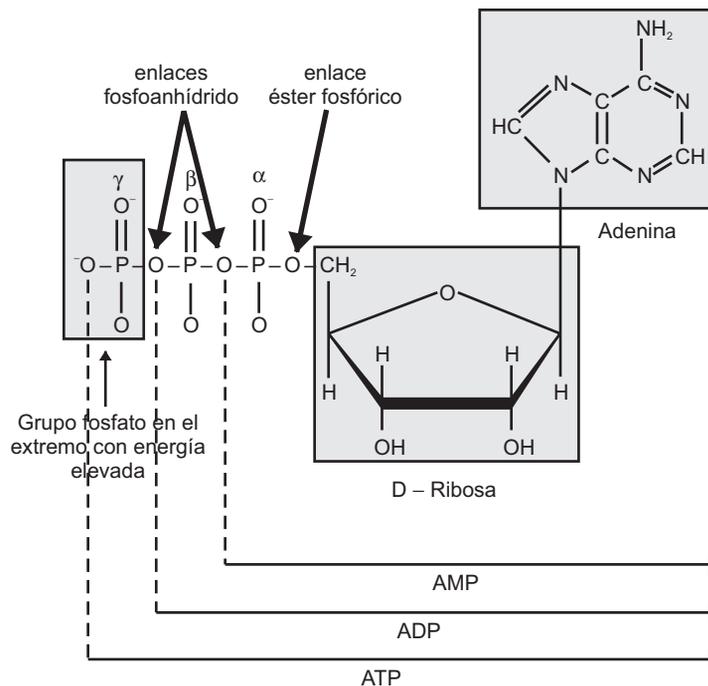


Figura 2.3 Estructura del ATP, ADP y AMP. Los grupos fosfato del ATP se representan por γ , β y α ; tal como se muestra. El grupo fosfato terminal puede transferirse enzimáticamente a diversos aceptores de fosfato. A pH 7.0 los grupos fosfato se hallan completamente ionizados.

En el ATP los enlaces anhídrido fosfórico entre los restos fosforilo segundo y tercero y primero y segundo tienen alta energía libre de hidrólisis (figura 2.4).

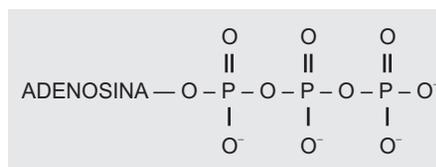


Figura 2.4 Forma iónica de ATP predominante a pH 7.0.

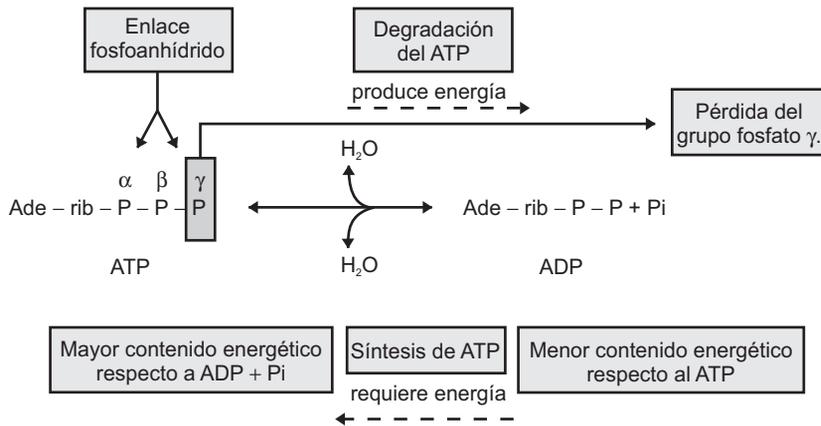
El elevado contenido energético de una unión química no es una propiedad aislada de un tipo particular de enlace, sino que está dado por tensiones intramoleculares que desaparecen al producirse la hidrólisis del compuesto. En la notación química se acostumbra indicar las uniones de alta energía en un compuesto mediante el signo \sim .

Los *fosfatos de alta energía* son designados por símbolo $\sim\text{P}$ para indicar la presencia de un *enlace fosfato de alta energía*. El símbolo señala que el grupo adherido al enlace en la transferencia a un aceptor apropiado, produce el paso de la mayor cantidad de energía libre. Por esta razón, algunos prefieren el término “*potencial de transferencia del grupo*” al de “*enlace de alta energía*”. Así el

ATP contiene dos grupos fosfato de alta energía y el ADP contiene uno, mientras que el enlace fosfato del AMP es del tipo de baja energía, ya que se trata de un enlace éster normal.

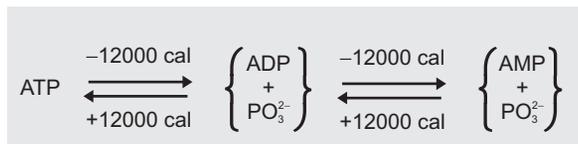
La energía de la unión fosfato en el ATP puede ser retenida en el organismo hasta el momento en el cual éste la requiera, puede ser transportada dentro de la célula hacia los sitios de utilización, y ser transferida a otros compuestos de alta energía como el uridina trifosfato (UTP), la acil-coenzima A y otros.

A continuación se presenta un resumen esquemático preliminar de la forma como el ATP almacena y degrada la energía:



Como se puede apreciar en la figura, el ATP es una combinación de adenina, ribosa y tres radicales fosfato. Los dos últimos fosfatos están unidos al resto de la molécula por los llamados **enlaces ricos en energía** cuyo símbolo es ~. La energía libre de cada uno de estos enlaces es de unas 7300 calorías en condiciones ambientales, y de 12000 calorías en las condiciones de temperatura y concentración de reactivos del organismo.

Por tanto, la liberación de cada radical fosfato produce 12000 calorías de energía. Cuando el ATP ha perdido un radical fosfato se le llama **adenosinadifosfato** (ADP), y cuando ha perdido los dos, **adenosinamonofosfato** (AMP). Las interconversiones de ATP, ADP y AMP son:



La degradación de $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$ implica pérdida del grupo fosfato γ terminal del ATP; la síntesis de $\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$ restablece dicho fosfato terminal. Sin embargo, esta interconversión equivale tan solo a la mitad de la descripción. El resto consiste en la energética de los procesos. Al respecto, el hecho es que el ATP es una molécula menos estable que el ADP y el Pi.

Por tanto, el ATP representa un estado de energía más elevado que el ADP y el Pi.

BIOQUÍMICA DEL ATP

Desde el punto de vista metabólico, por lo general, la forma activa del ATP es su sal de magnesio $MgATP^{2+}$. El ion magnesio divalente forma un complejo con los átomos de oxígeno cargados negativamente, presentes en el extremo trifosfato. Aunque la estructura parece compleja, sólo se necesita enfocar, al inicio, en el extremo trifosfato, ya que éste es la parte de la molécula que lleva a cabo los cambios estructurales durante la gran cantidad de reacciones en las que participa el trifosfato de adenosina.

El ATP consta de un resto de *adenosina*, como se mencionó anteriormente, al que se encuentran unidos secuencialmente tres *grupos fosforilo* ($-PO_3^{2-}$), mediante un *enlace fosfodiéster*, seguidos de dos *enlaces fosfoanhídrido*. El *adenosinadifosfato* (ADP) y el *5'-adenosina monofosfato* (AMP) tiene una estructura similar pero presentan tan sólo dos y una unidades fosforilo respectivamente.

Sin embargo, la energía potencial relativamente alta, la cual se torna accesible durante la hidrólisis de las dos unidades fosfoanhídrido terminales, es una propiedad de la reacción como un todo, y no se confiere sólo a la unión fosfato que se rompe durante la hidrólisis.

A pH fisiológico, 7.0, tanto el ATP como el ADP se encuentran en forma de aniones, con carga negativa múltiple, ATP^{4-} y ADP^{3-} ya que sus grupos fosfato se hallan ionizados casi completamente a este pH. En general, el ATP puede considerarse un trifosfato de nucleótido altamente reactivo.

Por una parte, el nucleótido capacita a la molécula para reconocer y fijarse a enzimas específicas, por otro lado, el brazo de trifosfatos confiere a la molécula su reactividad química. Así la función del ATP debe interpretarse como si se incrementara la reactividad química de los diversos sustratos que fosforila, aunque sea muy transitoriamente. Se puede seguir utilizando el lenguaje de fosfato de alta energía cuando se describe la función metabólica general del ATP, pero con precaución, ya que hay más moléculas que alcanzan este estado de energía superior.

Los procesos que suministran energía *producen ATP*, y los que la requieren *utilizan ATP*. En estos sistemas biológicos el ATP se usa como el principal *donador inmediato de energía libre*, no como una forma de almacenamiento a largo plazo de la energía libre. En una célula típica, cada molécula de ATP se consume dentro del minuto siguiente a su formación. El recambio de ATP es muy rápido. Un ser humano en reposo consume unos 40 kg de ATP en 24 horas.

COMPUESTO	ΔG° (kcal/mol)
Fosfoenolpiruvato	-14.8
Carbamilfosfato	-12.3
Acetilfosfato	-10.3
Creatina fosfato	-10.3
Pirofosfato	-8.0
ATP (a ADP)	-7.3
Glucosa 1-fosfato	-5.0
Glucosa 6-fosfato	-3.3
Glicerol 3-fosfato	-2.2

Tabla 2.1 Energías libres de hidrólisis de algunos compuestos fosforilados.

La hidrólisis del ATP es en extremo exergónica, (tabla 2.1), tiene valores de $\Delta G^{\circ} = -31$ kJ/mol, en condiciones estándar y bajo condiciones celulares lo es aún más, debido en parte a la disminución que resulta en la repulsión electrostática entre los átomos de oxígeno, cargados negativamente, del grupo trifosfoanhídrido del ATP. La magnitud de la repulsión electrostática a su vez es afectada por el pH, los cambios en el alteran los estados iónicos de todos los reactantes y productos de la reacción, y afectan en forma notoria la energía libre de la hidrólisis. A pH elevado, cuando los grupos ionizables están relativamente disociados, se incrementa la repulsión electrostática.

CONSUMO Y FORMACIÓN DEL ATP POR PASOS

1. Consumo de ATP

1.1 Primeras etapas de la degradación de nutrientes

La hidrólisis exergónica del ATP a ADP puede estar acoplada enzimáticamente a la reacción endergónica de fosforilación para formar compuestos de fosfato de “*baja energía*”.

Un ejemplo puede ser la formación de la glucosa 6-fosfato catalizada por la hexoquinasa; o bien, la fosforilación de la fructosa 6-fosfato catalizada por la fosfofructocinasa para formar fructosa 1-6-bifosfato.

1.2 Interconversión de nucleótidos trifosfatos

Muchos procesos biosintéticos, como la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, requieren nucleósidos trifosfatos distintos del ATP. Estos incluyen los ribonucleótidos trifosfatos CTP, GTP y UTP, que junto con el ATP, se utilizan, por ejemplo en la biosíntesis de RNA y los desoxirribonucleótidos trifosfatos precursores del DNA, dATP, dCTP, dGTP y dTTP. Todos estos **nucleósidos trifosfatos (NTP's)** se sintetizan a partir del ATP y del correspondiente **nucleósido trifosfato (NTP)** en reacciones catalizadas por el enzima inespecífico **nucleósido difosfato cinasa**.

1.3 Procesos fisiológicos

La hidrólisis del ATP a ADP y Pi proporciona energía a muchos procesos fisiológicos endergónicos esenciales, como la contracción muscular y el transporte de moléculas y iones en contra de gradientes de concentración.

En general, estos procesos son el resultado de cambios conformacionales de proteínas (**enzima**), que se mencionarán más adelante, que tienen lugar como respuesta a la unión del ATP y que son seguidos por la hidrólisis de ATP y la liberación de ADP y Pi, haciendo así que estos procesos sean unidireccionales (irreversibles).

1.4 Rotura de otros fosfoanhídridos en reacciones altamente endergónicas

Aunque en muchas de las reacciones en las que participa el ATP, se forma ADP y Pi, (**rotura ortofosfatolítica**), otras producen AMP y PPi (**rotura pirofosfatolítica**).

En estas últimas, el PPi, se hidroliza rápidamente a 2Pi, por acción de la pirofosfatasa inorgánica ($\Delta G^\circ = -33.5 \text{ kJ/mol}$), de forma que la **rotura pirofosfatolítica del ATP** da lugar en último término a la hidrólisis de dos enlaces fosfoanhídrido de “alta energía”.

La rotura pirofosfatolítica no es por sí sola lo bastante exergónica como para completar totalmente la reacción de activación de los ácidos grasos, por ejemplo. Sin embargo, esta reacción se hace irreversible al ser impulsada termodinámicamente por la hidrólisis de PPi.

2. Formación de ATP

Para completar su función como intermediario metabólico, el ATP debe ser regenerado. Esto se consigue a través de tres procesos.

2.1 Fosforilación a nivel del sustrato

El ATP puede formarse a partir de fosfoenolpiruvato, por transferencia directa de un grupo fosforilo de un compuesto de “alta energía” al ADP. Tales reacciones que se denominan **fosforilaciones al nivel de sustrato**, tienen lugar sobre todo en las primeras etapas del metabolismo de los carbohidratos.

2.2 Fosforilación oxidativa y fotofosforilación

Tanto el metabolismo oxidativo como la fotosíntesis generan un gradiente de concentración de protones (H^+) a través de una membrana. La descarga de este gradiente se encuentra acoplada enzimáticamente a la formación de ATP a partir de ADP y Pi (el proceso inverso a la hidrólisis de ATP). En el metabolismo oxidativo, este proceso se denomina **fosforilación oxidativa**, mientras que en la fotosíntesis se llama **fotofosforilación**. La mayor parte del ATP producido por los organismos que respiran y por los fotosintéticos se genera de esta manera.

2.3 Reacción de la adenilato cinasa

El AMP resultante de la rotura pirofosfatolítica del ATP se transforma en ADP, en una reacción catalizada por el enzima **adenilato cinasa**:



El ADP seguidamente se transforma en ATP a través de la fosforilación a nivel del sustrato, la fosforilación oxidativa o la fotofosforilación.

OTROS COMPUESTOS RICOS EN ENERGÍA

Además del ATP existen otros compuestos con potenciales de transferencia de grupos fosfato significativamente mayores que el del ATP, pero poseen influencias desestabilizadoras adicionales como son:

1. Acilfosfatos

El ácido *1,3-bisfosfoglicérico* es un ejemplo de un acilfosfato. Su energía libre estándar de hidrólisis es de -11.8 kcal/mol. La tensión de enlace en el acil fosfato es un factor importante que contribuye a la gran energía libre estándar negativa de hidrólisis de este grupo de compuestos. Puede considerarse también que el enlace $C = O$ del grupo acil fosfato tiene un carácter polar considerable, debido a la tendencia de los electrones del doble enlace a aproximarse al oxígeno electronegativo. La hidrólisis de acilfosfatos (*anhídridos mixtos fosfórico-carboxílicos*) como el *acetilfosfato* y el *1,3-bisfosfoglicerato*



Está impulsada por los mismos efectos de competencia por resonancia y solvatación diferencial que actúan en la hidrólisis de fosfoanhídridos.

2. Enolfosfatos

El elevado potencial de transferencia de grupos fosfato de los enolfosfatos, como el fosfoenol-piruvato, deriva de que el *enol*, producto de su hidrólisis, es menos estable que su tautómero (compuesto cuya estructura difiere marcadamente en la disposición de sus átomos; en general difieren en la posición de un átomo de H y en los enlaces correspondientes, pero ambos pueden existir en un equilibrio rápido y fácil), *ceto*.

3. Fosfoguanidinas

Los elevados potenciales de transferencia de fosfato de las *fosfoguanidinas*, como la fosfocreatina y la fosfoarginina, son el resultado, en gran parte, de la competencia de *resonancia* (es una propiedad química en donde una molécula se puede representar por dos o más estructuras que solo difieren en el ordenamiento de los electrones, esto es, mediante estructuras que presentan el mismo ordenamiento de los núcleos atómicos), en sus grupos guanidino, que son aún más pronunciadas que en el grupo fosfato de los fosfoanhídridos.

Son tres las fuentes principales de $\sim\text{P}$ que toman parte en *la conservación o captura de la energía*:

1. Fosforilación oxidativa

A pesar de que fue mencionada anteriormente en la formación de ATP, cabe señalar que es la fuente cuantitativa mayor de $\sim\text{P}$ en los organismos aerobios. La energía libre para conducir este proceso procede de la oxidación de la cadena respiratoria dentro de las mitocondrias.

2. Glucólisis

Hay una formación neta de dos \sim P como resultado de la formación de lactato a partir de una molécula de glucosa, generadas en dos reacciones catalizadas por la fosfoglicerato cinasa y la piruvato cinasa, respectivamente.

3. Ciclo del ácido cítrico

En el ciclo se genera un \sim P directamente en el paso catalizado por la succiniltiocinasa. En resumen, el ATP es un compuesto intermedio capaz de participar en muchas reacciones acopladas, como con los alimentos para obtener energía de los mismos; y con mecanismos fisiológicos diversos, para ceder esta energía, que les permitirá llevar a cabo su función. Por eso se ha llamado al ATP la moneda de energía del organismo, que se gana y gasta una y otra vez.

PRINCIPIOS DE LA BIOENERGÉTICA

Después de haber revisado el panorama general y los principios básicos para el estudio del metabolismo de los diferentes componentes celulares, sólo queda por revisar el precepto general para usar el número de enlaces de alta energía y se denomina los *cinco principios de la Bioenergética*. La aplicación de estos principios simplifica en forma notable el estudio de la bioquímica.

PRINCIPIO 1. Cuando se tiene un número igual de enlaces ricos en energía en los reactantes y los productos, la reacción de transferencia es isoérgica funcionalmente y puede proceder en cualquier dirección:



El ATP contiene dos enlaces de anhídrido simples que en la naturaleza son ricos en energía, el ADP tiene un enlace anhídrido simple y el fosfato de creatina contiene una unión P-H rica en energía (*fosforoamidato*). El número de enlaces con elevado potencial de transferencia de grupos de lado izquierdo (reactantes) de la ecuación es igual a los del lado derecho (productos). La reacción puede proceder en cualquier sentido, dependiendo de las condiciones fisiológicas. Cuando la concentración de ADP aumenta, por desaparición del ATP, entonces la fosfocreatina reacciona con el ADP para regenerar ATP. Cuando aumenta la cantidad de ATP, entonces la creatina se fosforila para producir fosfato de creatina. La función del fosfato de creatina en las células es mantener una relación elevada de ATP respecto a ADP.

PRINCIPIO 2. Cuando el número de enlaces de alta energía es mayor en los reactantes que en los productos, la reacción es *exérgica*, el cambio de energía libre es negativo ($\Delta G < 0$) y la

conversión de reactantes a productos resulta favorecida; la reacción catalizada por la hexocinasa es un ejemplo:



El ATP contiene dos enlaces de alta energía y el ADP solo uno. La glucosa 6-fosfato es un éster que por su naturaleza es escaso en energía. La reacción hacia los productos se ve favorecida en éste y en todos los casos análogos, y la reacción en sentido contrario no tiene lugar en cantidades significativas fisiológicamente.

PRINCIPIO 3. Cuando el número de enlaces de alta energía es mayor en los productos que en los reactantes, la reacción es *endergónica*, ($\Delta G > 0$), y es favorecida la conversión de productos a reactantes. Un ejemplo es la síntesis de uridina difosfoglucosa (UDPG):



El UTP, igual que el ATP, contiene dos enlaces de alta energía; la glucosa 1-fosfato contiene un enlace de baja energía. La UDP-glucosa contiene dos enlaces de alta energía (el fosfato anhídrido y el enlace difosfato-glucosídico), y el pirofosfato contiene un enlace de alta energía, el anhídrido.

Esta reacción es endergónica y favorece la formación de reactantes a partir de los productos.

PRINCIPIO 4. Cuando el número de enlaces escasos en energía en los reactantes y los productos de las reacciones de las transferasas es el mismo (no hay enlaces ricos en energía), la reacción es funcionalmente *isoergónica* y puede proceder en cualquier dirección. La intervención de la glucosa 6-fosfato y la glucosa 1-fosfato, (ambos compuestos de baja energía), catalizada por la fosfoglucomutasa, es un ejemplo de este principio:

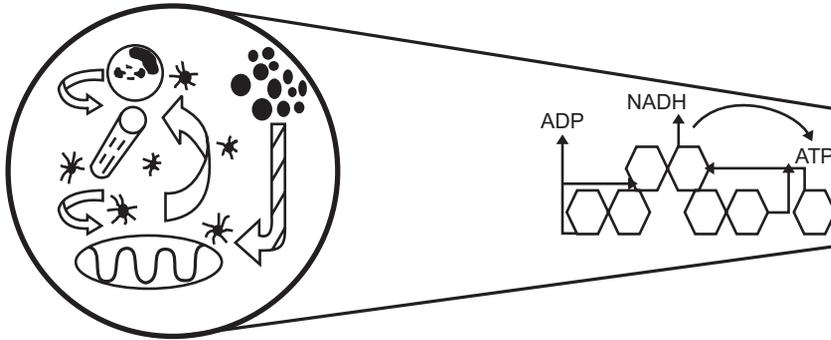


La reacción de la fosfoglucomutasa es perfectamente reversible. La dirección de la reacción depende de la concentración de los reactantes y productos.

PRINCIPIO 5. La hidrólisis de compuestos ricos o escasos en energía es exergónica y favorecida en forma termodinámica.

PARTE

LAS MOLÉCULAS DE LA VIDA



3 FORMACIÓN Y ESTRUCTURA DE LAS MACROMOLÉCULAS (BIOMOLÉCULAS)

4 CARBOHIDRATOS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN BIOLÓGICA

5 PROTEÍNAS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN BIOLÓGICA

6 ENZIMAS: CONCEPTOS BÁSICOS Y CINÉTICA

7 LÍPIDOS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN BIOLÓGICA

