

EL CATABOLISMO

Concepto de catabolismo y mecanismo general de obtención de energía (ATP, respiración, fermentación). Panorámica general del catabolismo (glúcidos, lípidos y aminoácidos).

Glucólisis, ciclo de Krebs, β -oxidación (breve referencia). Cadena respiratoria.

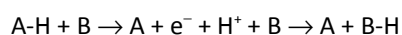
Fosforilación oxidativa. De las rutas metabólicas citadas hay que saber: a) donde empiezan y acaban, b) donde tiene lugar, c) qué se genera y d) para qué sirven.

✓ **Concepto de catabolismo y mecanismo general de obtención de energía (ATP, respiración, fermentación). Panorámica general del catabolismo (glúcidos, lípidos y aminoácidos).**

El catabolismo es la fase degradativa del metabolismo en la que moléculas orgánicas más o menos complejas son transformadas en otras moléculas orgánicas o inorgánicas más simples. Como resultado de esta degradación se libera energía que en parte se conserva en forma de ATP, de donde a su vez puede ser utilizada para el anabolismo, para el movimiento, para la producción de calor, para el transporte activo, etc.

El catabolismo es semejante en los organismos autótrofos y heterótrofos y consisten transformaciones químicas enzimáticas, que en su mayoría son reacciones de oxidación y reducción, en las que unos compuestos se oxidan a expensas de otros que se reducen. En estas reacciones intervienen principalmente enzimas del grupo de las deshidrogenasas que utilizan como coenzimas el NAD (nicotinamida-adenín-dinucleótido), y el FAD (flavín-adenín-dinucleótido). La oxidación de los principios inmediatos que se lleva a cabo en las reacciones de catabolismo, consiste una pérdida de electrones que en muchos casos está asociada a la pérdida de protones.

La sustancia que se oxida, pierde electrones y al mismo tiempo se pierde protones. La sustancia que se reduce gana los electrones y a su vez puede captar protones.



La sustancia A se oxida y la sustancia B se reduce

Los protones que se liberan en la oxidación antes de llegar al aceptor final (**molécula aceptora final de hidrógenos**) son captados por los denominados transportadores de hidrógenos que pueden ser el NAD, NADP, FAD, los coenzimas de las deshidrogenasas, que a su vez se reducen a NADH, NADPH y FADH₂. Cuando estos se oxidan, ceden electrones y protones. Los electrones son transportados por un conjunto de moléculas transportadoras, los citocromos, cuyo conjunto de moléculas constituye la denominada **cadena respiratoria**, hasta el último aceptor de electrones (el O₂) que al unirse a los protones forma H₂O. Durante este último proceso, la transferencia de electrones libera gran cantidad de energía que se acumula en forma de ATP en el proceso denominado fosforilación oxidativa.

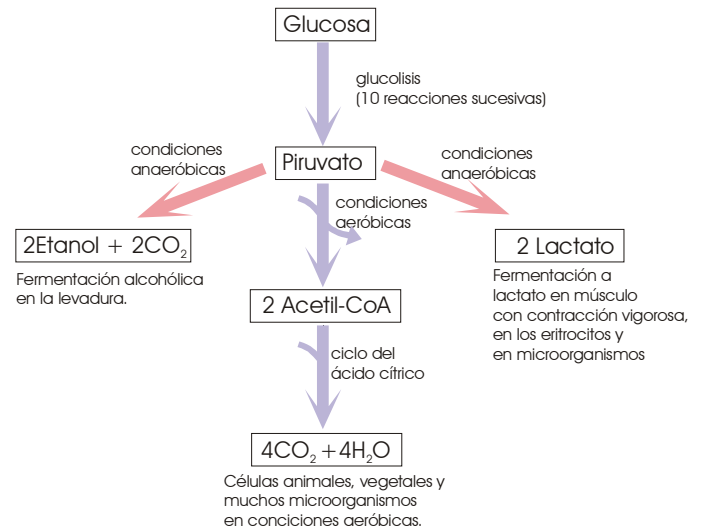
Existen dos modalidades básicas de catabolismo: La respiración y la fermentación.

Por respiración, en sentido amplio o macroscópico, se entiende, la captación de O₂ del ambiente por parte de un organismo multicelular y la consiguiente liberación de CO₂, pero los bioquímicos y biólogos celulares utilizan el término en sentido microscópico para referirse a los procesos moleculares involucrados en el consumo de O₂ y en la producción de CO₂ por parte de las células. Para ser más precisos, este último proceso puede denominarse **respiración celular**.

La respiración celular se entiende como un proceso degradativo del catabolismo en el que moléculas orgánicas se oxidan de modo que el último aceptor de electrones de las moléculas que se oxidan, es una molécula inorgánica que a su vez se reduce. Cuando esta molécula es el O₂ se habla de respiración aerobia; en este caso el O₂ se reduce al captar los

electrones de las sustancias que se oxidan, se une a los H^+ y se produce agua. Cuando el último receptor de electrones no es el oxígeno (pueden ser otras moléculas inorgánicas: NO_3^- , SO_4^{2-} , CO_2 , que se reducen respectivamente a, (NO_2^-) nitrito, (S^{2-}) sulfuro, o (CH_4) metano), se habla de **respiración anaerobia**.

La fermentación: es una modalidad de catabolismo que se caracteriza por que la degradación de moléculas también se lleva a cabo por un proceso de oxidación, pero se diferencia de la respiración celular en que tanto el dador como el receptor final de electrones son moléculas orgánicas. Es un proceso de degradación anaerobia de la glucosa u otros nutrientes orgánicos a diversos productos (característicos de los distintos organismo, lactato, alcohol etílico, etc.) para obtener energía en forma de ATP. Debido a que los organismos vivos aparecieron primeramente en una atmósfera falta de oxígeno, la degradación anaeróbica de la glucosa es probablemente el mecanismo biológico más antiguo para obtener energía a partir de moléculas combustibles orgánicas. Sin embargo se ha conservado hasta nuestros días, de modo que numerosos organismos procariontas (bacterias anaerobias) y muchas células eucariotas (células musculares, eritrocitos, etc.) en condiciones anaerobias realizan procesos fermentativos.



La respiración como proceso de catabolismo global, se puede resumir en tres etapas que se sintetizan en el esquema que aparece a continuación:

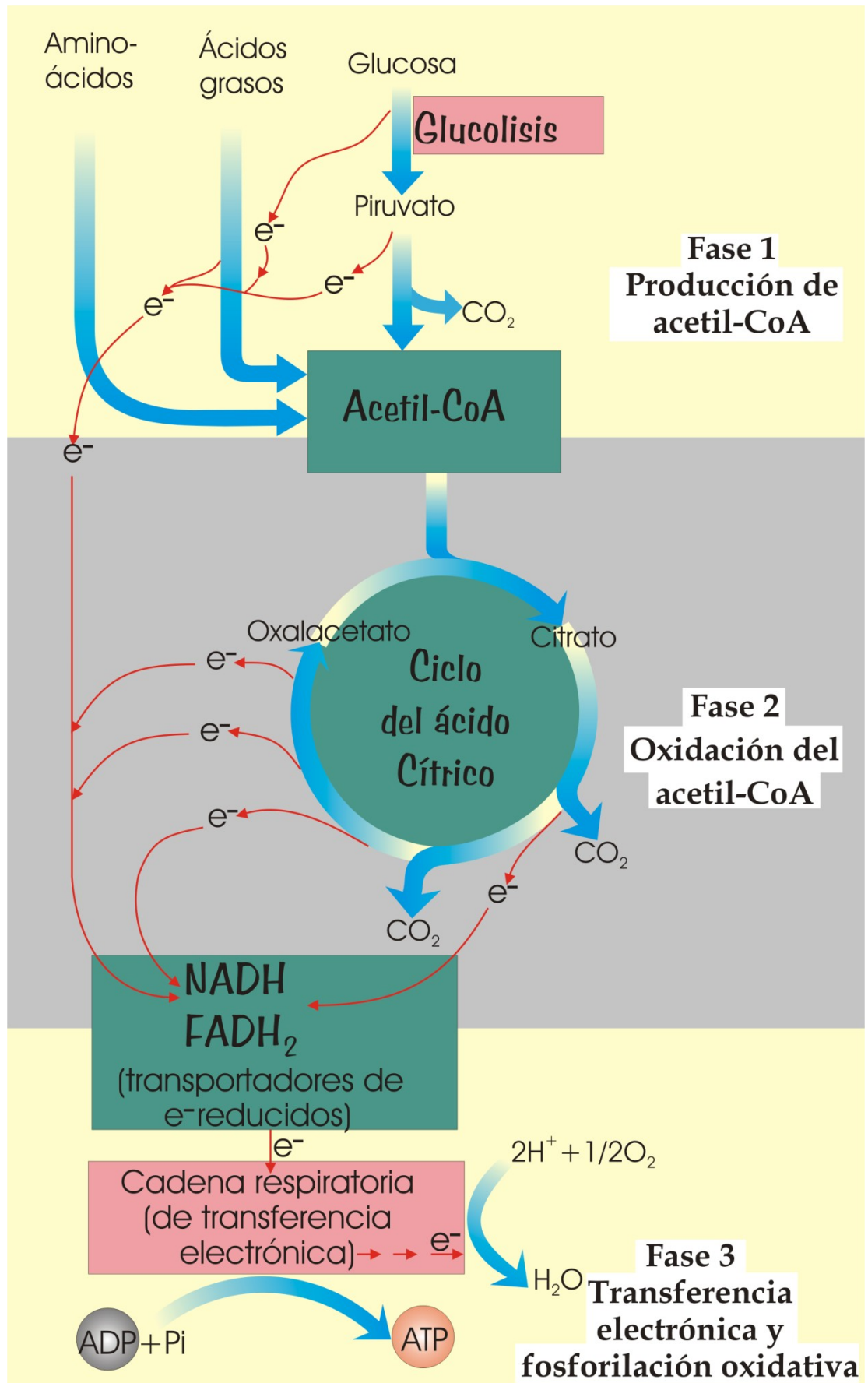
- **Fase 1 de producción del Acetil-CoA;** en esta fase, las moléculas de combustible orgánico (glucosa, ácidos grasos, y algunos aminoácidos) se oxidan para dar lugar a fragmentos de dos átomos de carbono en forma de grupo acetilo del Acetil-CoA.
- **Fase 2, oxidación del Acetil-CoA;** Estos grupos acetilo se incorporan al ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) donde son oxidados enzimáticamente hasta CO_2 . La energía liberada en esta oxidación se conserva en los portadores de electrones reducidos NADH y FADH.
- **Fase 3, Transferencia electrónica y fosforilación oxidativa;** los coenzimas reducidos, se oxidan a su vez liberando electrones y protones (H^+). A continuación se produce la transferencia de electrones liberados a lo largo de una cadena de moléculas transportadoras, conocida como cadena respiratoria, hacia el O_2 , que al reducirse se une a protones para formar agua. Durante este proceso de transferencia electrónica se libera una gran cantidad de energía que se conserva en forma de ATP gracias al proceso de fosforilación oxidativa.

De lo mencionado hasta ahora de los dos procesos de catabolismo estudiados (respiración y fermentación) de forma general, estableceremos diferencias entre ambos:

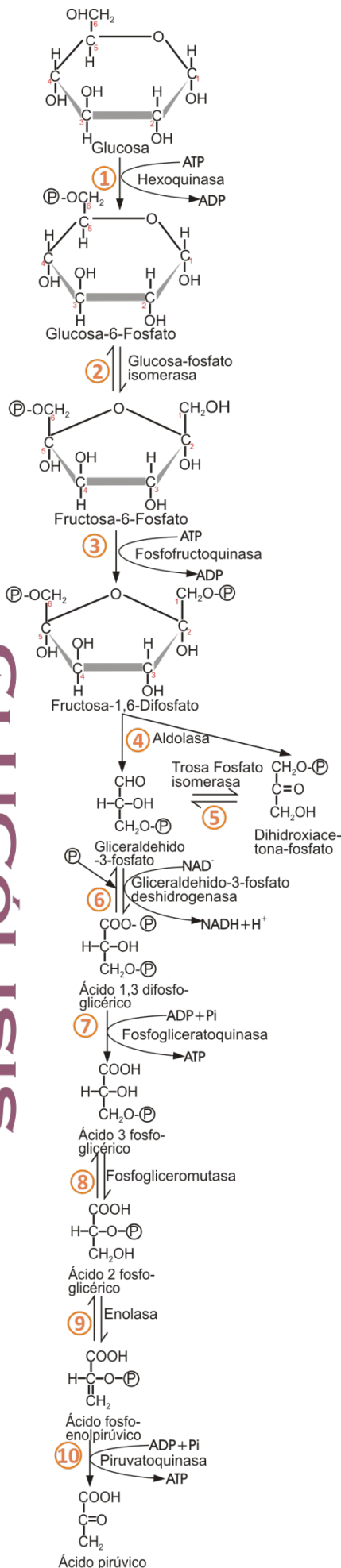
Fermentación:

- El receptor final de electrones del proceso oxidativo es una molécula orgánica.
- Los productos finales son moléculas orgánicas (lactato, alcohol etílico, etc., según el tipo celular), CO_2 y ATP, no se produce degradación total de la molécula que se oxida, por lo que la cantidad de energía que se libera es menor que en la respiración.
- Sólo se produce ATP a nivel de sustrato (no se produce fosforilación oxidativa).

- El proceso se lleva a cabo en condiciones anaerobias en el citosol, en muchos microorganismos procariontes y en algunas células eucariotas (músculo, eritrocitos, etc.)



GLUCÓLISIS

**Respiración:**

- El aceptor final de electrones es una molécula inorgánica. Si es el O₂ se habla de respiración aerobia.
- Se produce degradación total de la molécula que se oxida, por lo que los productos son: CO₂, H₂O y ATP. La energía en forma de ATP que se libera es mucho mayor que en un proceso fermentativo.
- El ATP que se sintetiza, además de producirse a nivel de sustrato, se produce en la cadena respiratoria mediante fosforilación oxidativa.
- El proceso se completa en sus dos últimas fases en las mitocondrias.

✓ **Glucólisis, ciclo de Krebs, β-Oxidación (breve referencia). Cadena respiratoria. Fosforilación oxidativa.** De las rutas metabólicas citadas hay que saber: a) donde empiezan y acaban, b) donde tiene lugar, c) que se genera y d) para qué sirven.

GLUCOLISIS.- La podemos definir como la ruta metabólica en la que mediante una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente una molécula de glucosa se transforma en 2 moléculas de piruvato (ácido pirúvico). Durante la secuencia de reacciones, parte de la energía libre cedida por la glucosa se conserva en forma de ATP.

El proceso de glucólisis que se refleja en el esquema se puede resumir del siguiente modo:

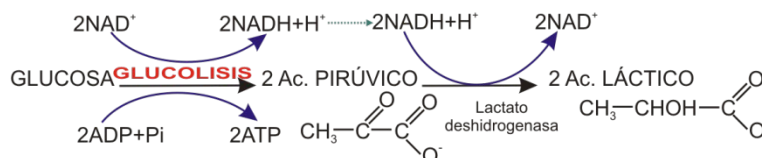
- ¿Dónde empieza y donde acaba?** Se inicia con una molécula de glucosa, y finaliza con la formación de dos moléculas de piruvato.
- ¿Dónde tiene lugar?** El conjunto de reacciones de la glucólisis se llevan a cabo en el citosol.
- ¿Qué se genera?** Si nos fijamos en el esquema, los productos que se liberan en el proceso son: ATP, NADH y piruvato.
- ¿Para qué sirve?** El objetivo final del proceso es la obtención de energía

La glucólisis es una ruta central casi universal del metabolismo de la glucosa. En ciertos tejidos de mamíferos y tipos celulares (eritrocitos, médula renal, cerebro y esperma, por ejemplo) la glucosa es la única fuente de energía a través de la glucólisis, esto mismo ocurre en diversos tejidos vegetales, y muchos tipos de microorganismos anaerobios son totalmente dependientes de esta ruta metabólica.

Fermentación láctica.- Cuando en los tejidos animales no se puede suministrar oxígeno suficiente para que se produzca oxidación aeróbica del piruvato (Ácido pirúvico) y del NADH producidos en la glucólisis, se puede producir la fermentación láctica.

En la fermentación láctica el piruvato es el aceptor de electrones terminal. De modo que capta los electrones transportados por el

FERMENTACIÓN LÁCTICA



coenzima $\text{NADH}+\text{H}^+$ (que a su vez se transforma en NAD^+), procedentes de las reacciones oxidativas de la glucolisis, y se reduce a lactato (Ácido láctico) (ver esquema)

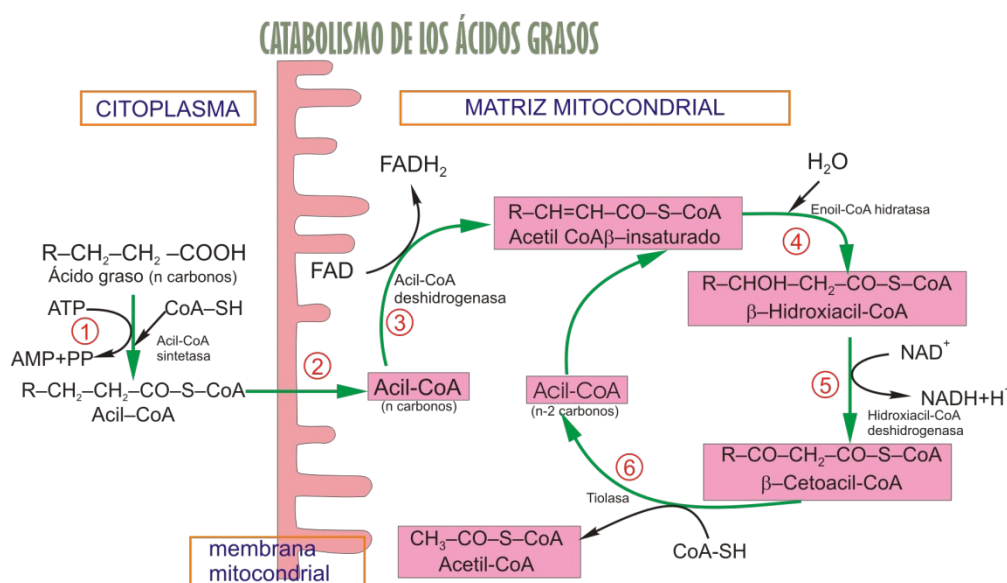
β-OXIDACIÓN (breve referencia).- Las grasas, triacilglicerolos, como ya sabemos, al igual que

los glúcidos, también actúan como reserva energética, sobre todo debido a sus constituyentes, los ácidos grasos de cadena larga.

Las grasas acumuladas en los tejidos adiposos, cuando las hormonas señalan que existe necesidad energética metabólica se movilizan las reservas de triacilglicerolos almacenadas en estos tejidos siendo transportadas (los ácidos

grasos constitutivos) a los tejidos que precisan de energía (tejido muscular, etc.) en los que los ácidos grasos son oxidados para producir energía.

Los ácidos grasos sufren un proceso de degradación que consiste en su oxidación hasta Acetil-CoA en un proceso que es muy similar en diferentes seres vivos, se produce en cuatro pasos y recibe el nombre de β-oxidación.



Los ácidos grasos son transferidos a la matriz mitocondrial tras una activación previa mediante el CoA (pasos 1 y 2 del esquema) y enzimas determinados para dar lugar al Acil-CoA (forma activada de un ácido graso).

La primera fase de degradación de los ácidos grasos la constituye la β-oxidación, en la que estos compuestos sufren eliminaciones oxidativas sucesivas de unidades de dos átomos de carbono en forma de Acetil-CoA, a partir del extremo carboxilo de la cadena de ácido graso.

Dicho de otro modo, un ácido graso de 16 átomos de carbono (ácido palmítico) para su total degradación, deberá someterse siete veces a la secuencia de reacciones de la β-oxidación, y que se produce en cuatro pasos (*reacciones, 3, 4, 5 y 6 del esquema*), de modo que en cada secuencia de cuatro reacciones se separa una molécula de Acetil-CoA (compuesto de 2 carbonos), liberándose además una molécula de FADH_2 , una molécula de $\text{NADH}+\text{H}^+$ y quedando un nuevo ácido graso con dos carbonos menos que sufrirá de nuevo el proceso. En la séptima vuelta el proceso afectará a un resto de cuatro carbonos y se liberarán dos moléculas de Acetil-CoA.

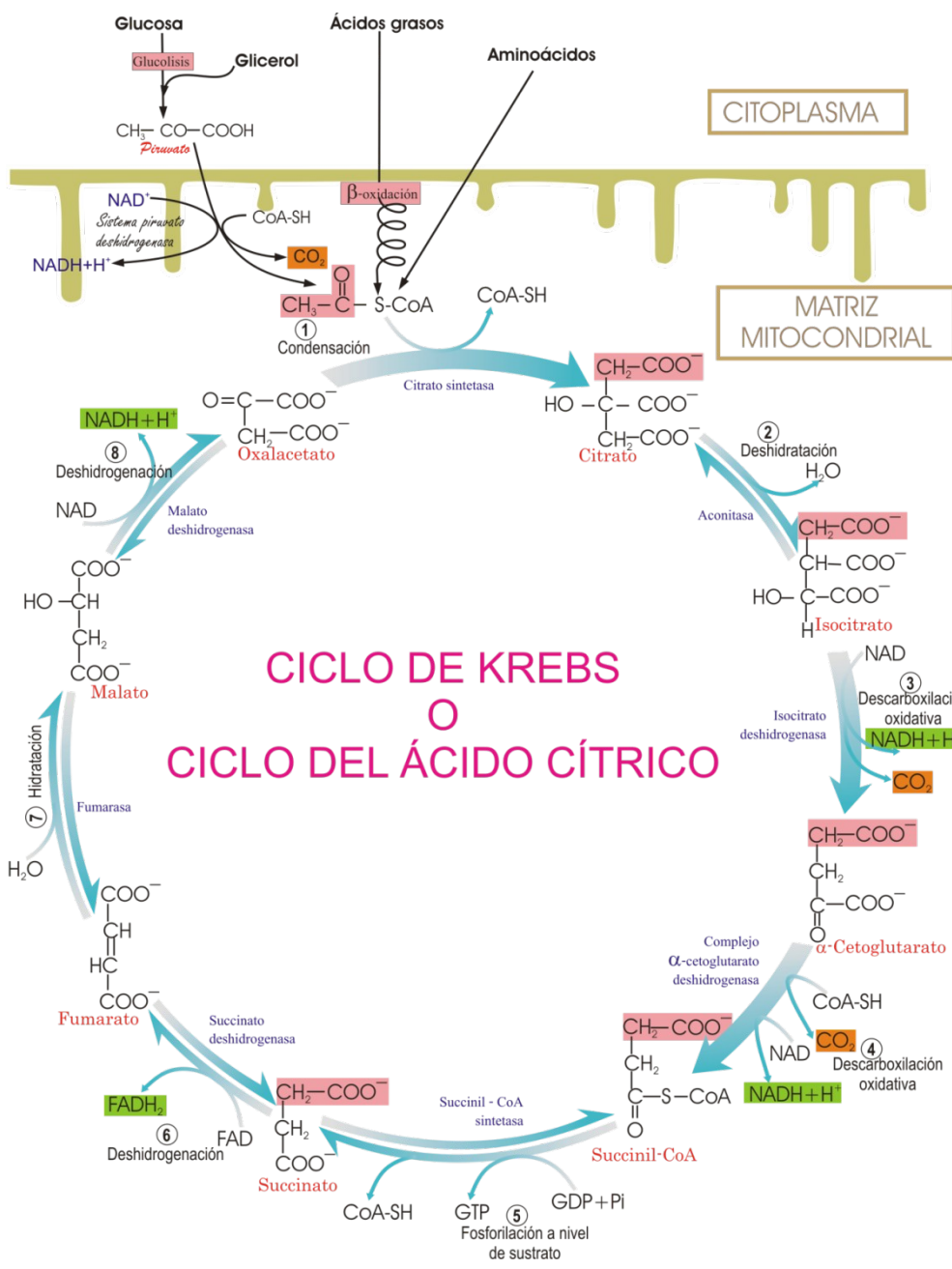
NOTA: la segunda etapa de la oxidación de los ácidos grasos se producirá con la oxidación total de las moléculas de Acetil-CoA en el ciclo de Krebs

Si resumimos el proceso:

- a) **¿Dónde empieza y donde acaba?** Se inicia con una molécula de ácido graso que es activado con ATP y CoA, y finaliza con la formación de Acetil-CoA.

- b) **¿Dónde tiene lugar?** El proceso se lleva a cabo en la matriz mitocondrial.
- c) **¿Qué se genera?** Si nos fijamos en el esquema, los productos que se liberan en el proceso son: $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 y Acetil-CoA.
- d) **¿Para qué sirve?** El objetivo final del proceso es la obtención de energía, y Acetil-CoA que a su vez puede producir energía siguiendo la vía catabólica del ciclo de Krebs, o ser utilizado en vías anabólicas.

CICLO DE KREBS. (CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO O DE LOS ÁCIDOS TRICARBOXÍLICOS).- El piruvato formado tras la glucólisis puede tomar tres rutas catabólicas alternativas (*ver esquema de la página 2*). En los organismos o tejidos aerobios (ruta aerobia, o respiración aerobia), la glucólisis sólo constituye el primer paso en la degradación completa de la glucosa. En esta ruta, el piruvato obtenido a partir de la glucosa vía glucólisis junto con otras moléculas combustibles como aminoácidos y ácidos grasos son oxidados totalmente a CO_2 y H_2O (*ver esquema página 3*) el proceso se produce en tres fases (Fase 1: Producción de acetil-CoA; Fase 2: Oxidación del acetil-CoA o Ciclo de Krebs; Fase 3: Transferencia



electrónica y Fosforilación oxidativa).

En la primera fase, la producción de acetil CoA a partir de ácidos grasos (oxidación de los ácidos grasos), componentes de los lípidos, lo mencionamos en el apartado anterior, también mencionaremos brevemente, cómo por diversas rutas catabólicas algunos aminoácidos se pueden transformar en acetil-CoA, pero en este apartado sólo nos ocuparemos de cómo se forma el acetil-CoA a partir del piruvato obtenido a partir de la glucosa vía glucólisis.

El proceso tiene lugar en la matriz mitocondrial de las células eucariotas y en el citosol de las procariotas, y consiste en una oxidación y descarboxilación (descarboxilación oxidativa) a acetil-CoA y CO_2 por acción del

complejo multienzimático denominado PIRUVATO DESHIDROGENASA (*ver esquema*).

NOTA; la reacción no es reversible, es decir no se puede obtener piruvato a partir de acetil-CoA, por ello los animales no pueden sintetizar azúcares a partir de las grasas (ácidos grasos)

En este punto es importante resaltar el papel del acetil-CoA en el conjunto de reacciones metabólicas, ya que es un metabolito que actúa como punto de encrucijada de numerosas vías metabólicas. Ya hemos mencionado que no sólo el catabolismo de la glucosa produce este compuesto, sino también los ácidos grasos vía β -oxidación y algunos aminoácidos por diferentes vías degradativas.

Una vez obtenido el acetil-CoA el catabolismo aerobio se continúa con el ciclo de Krebs, también llamado ciclo del Ácido Cítrico ya que se inicia con la formación de este compuesto.

El proceso se inicia con la condensación de grupos acetilo (2 carbonos) del acetil-CoA con un compuesto de 4 carbonos, el oxalacetato, para formar una molécula de 6 carbonos, el ácido cítrico (citrato) (*ver esquema*).

El ciclo de Krebs consiste en un conjunto de reacciones que se repiten cíclicamente, y que básicamente son de oxidación (cuatro de los pasos son oxidaciones) en las que los grupos acetilo se oxidan totalmente, la energía liberada en estas oxidaciones se conserva con gran eficacia en forma de cofactores reducidos (NADH y FADH₂). Además se liberan en cada vuelta del ciclo dos moléculas de CO₂ (en procesos de descarboxilación oxidativa) por lo que los grupos acetilo (2 carbonos) se degradan totalmente. Además, en uno de los pasos se produce GTP (ATP) en un proceso de fosforilación a nivel de sustrato.

El proceso lo podemos resumir del siguiente modo:

- ¿Dónde empieza y dónde acaba?** Se inicia con la condensación de grupos acetilo del acetil-CoA al Oxalacetato para producir Citrato. Finaliza con la nueva formación de una molécula de Oxalacetato que servirá para repetir el proceso.
- ¿Qué se genera?** En el cada vuelta del ciclo se produce NADH, FADH₂, GTP (ATP), y CO₂.
- ¿Dónde tiene lugar?** En la matriz mitocondrial, ya que es en esta región donde se localizan las enzimas necesarias para llevar a cabo la ruta metabólica.
- ¿Para qué sirve?** Para conservar eficazmente la energía de oxidación en forma de moléculas con poder reductor, NADH y FADH₂, también se obtiene energía en forma de GTP.

NOTA.- Debido a que algunas reacciones son reversibles, determinados componentes del ciclo intervienen en procesos anabólicos (se verá al estudiar procesos de anabolismo).

Algunos aminoácidos en procesos degradativos, se incorporan directamente al ciclo de Krebs.

CADENA RESPIRATORIA Y FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

INTODUCCIÓN: La fosforilación oxidativa (síntesis de ATP impulsada por la transferencia de electrones, procedentes de las reacciones oxidativas del catabolismo, hasta el O₂) y la fotofosforilación (síntesis de ATP impulsada por la luz) son, sin discusión, las transducciones de energía más importantes de la biosfera.

La fosforilación oxidativa es la culminación del metabolismo productor de energía en los organismos aeróbicos. Todos los pasos enzimáticos de la degradación oxidativa de glúcidos, grasas y aminoácidos en las células aerobias convergen en esta etapa final de la respiración celular, en la que los electrones fluyen desde intermediarios catabólicos al O₂ liberando energía para la producción de ATP a partir del ADP y el P_i.

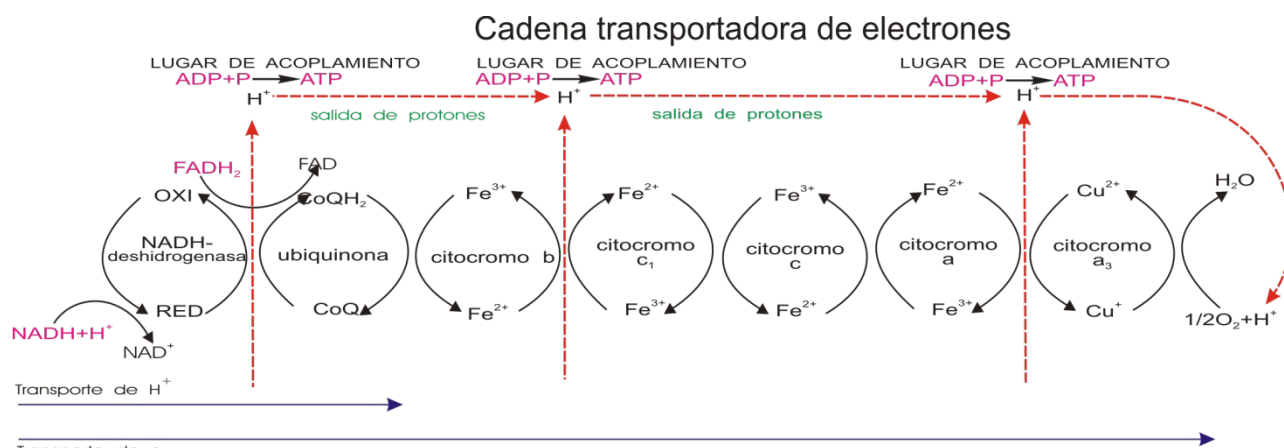
En los eucariotas la fosforilación oxidativa tiene lugar en las mitocondrias; la fotofosforilación en los cloroplastos. En la fosforilación oxidativa se produce la reducción de O₂ a H₂O con electrones cedidos por el NADH y el FADH₂ y ésta tiene lugar tanto en la luz como en la oscuridad. En la fotofosforilación se produce la oxidación de H₂O a O₂ con NADP⁺ como aceptor electrónico y ésta depende absolutamente de la luz. Estos dos procesos conservadores de energía, de gran eficacia, transcurren a través de mecanismos muy similares.

Los conocimientos actuales sobre la síntesis de ATP en la mitocondria y en los cloroplastos, se basa en una hipótesis propuesta por Peter Mitchell en 1961 llamada **teoría quimiosmótica**.

Existen tres aspectos fundamentales similares entre la fosforilación oxidativa y la fotosfosforilación. (1) En ambos procesos interviene un flujo de electrones a través de una cadena de intermediarios redox que son transportadores ligados a la membrana. (2) La energía libre puesta a disposición por el flujo de electrones “cuesta abajo” (exergónico) está acoplada al transporte “cuesta arriba” de protones a través de una membrana impermeable a los protones, conservándose parte de la energía libre de oxidación de los combustibles metabólicos en forma de potencial electroquímico transmembrana. (3) El flujo transmembrana de protones a favor de su gradiente de concentración a través de canales proteicos específicos proporciona la energía libre necesaria para la síntesis de ATP.

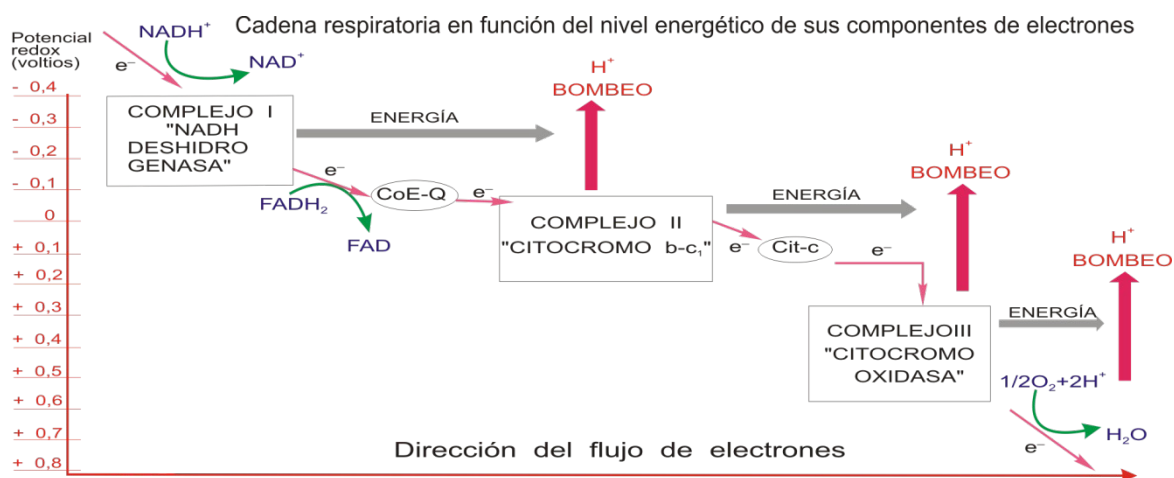
CADENA RESPIRATORIA (CADENA DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO).- Está constituida por una serie de transportadores electrónicos, que en su mayoría son proteínas integrantes de la membrana interna mitocondrial, con grupos próstéticos capaces de aceptar y donar electrones de un transportador precedente y transferirlos al siguiente en una secuencia específica mediante procesos de oxidación reducción.

En la reacción global catalizada por los constituyentes de la cadena respiratoria se transportan electrones desde



transportadores electrónicos primarios como el NADH, $FADH_2$, etc., hasta el O_2 que es el aceptor final de electrones. El O_2 se reduce y se combina con H^+ para producir agua (ver figura)

El orden en que se disponen los transportadores en la cadena está en función de su potencial de reducción creciente (es un proceso “cuesta abajo”), ya que los electrones pasan de un componente al siguiente en favor de dicho potencial, es



decir, desde el NADH con potencial más bajo, hasta el O_2 con potencial más alto (ver figura).

Mediante análisis de la membrana mitocondrial interna se han detectado cuatro complejos moleculares de composición diferente (complejos I, II, III y IV) cada uno capaz de catalizar la transferencia de electrones a través de una porción de la cadena.

El flujo de electrones a través de los diferentes componentes de la cadena va acompañado, en lugares determinados (Complejos I, III y IV), de un flujo de protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso.

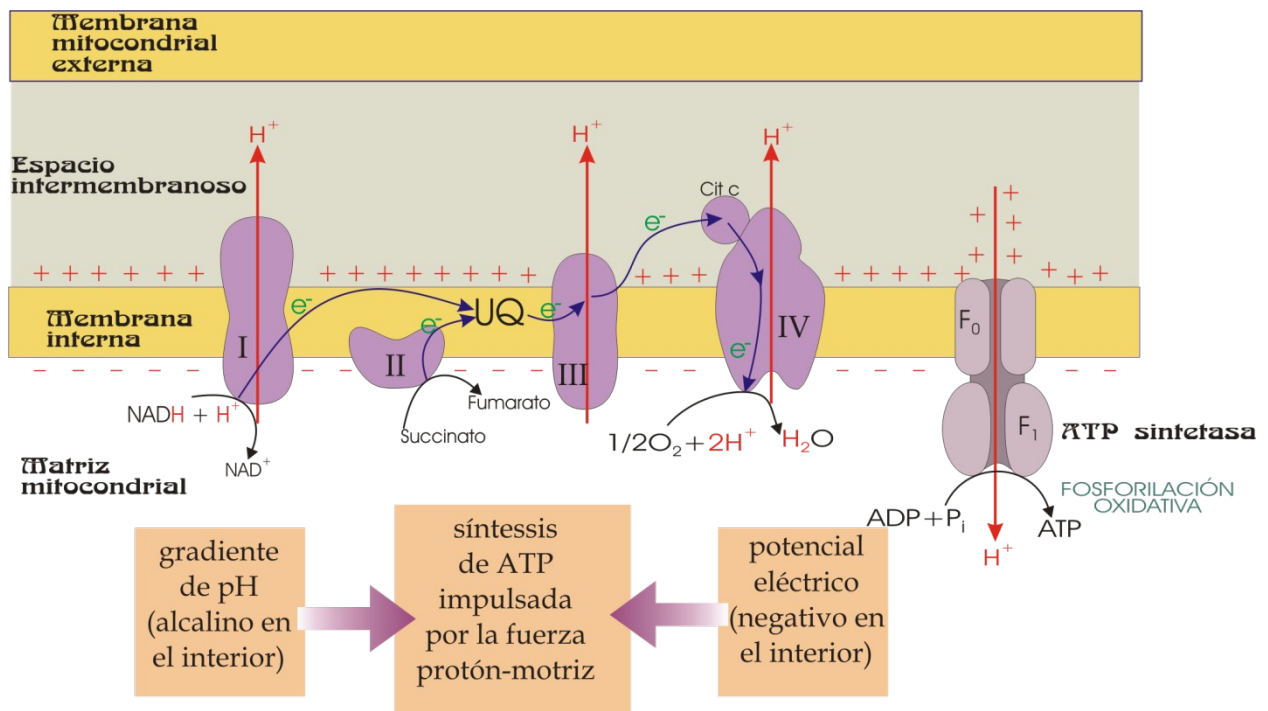
Resumiendo lo que acontece en la cadena respiratoria:

- ¿Dónde empieza y acaba?** Se inicia con la oxidación de transportadores electrónicos (NADH, FADH₂). Finaliza con la reducción del O₂ a H₂O.
- ¿Qué se genera?** Bombeo de protones desde la matriz hacia el espacio intermembranoso y gradiente de protones entre el espacio intermembranoso y la matriz mitocondrial.
- ¿Dónde tiene lugar?** En la membrana interna de la mitocondria.
- ¿Para qué sirve?** Para transportar electrones mediante procesos de oxidación-reducción y conservar eficazmente parte de la energía de oxidación en forma de gradiente de protones.

FOSFORILACIÓN OXIDATIVA.- Consiste en la síntesis de ATP a partir del ADP+P_i promovida por el flujo de electrones hasta el O₂ en la cadena respiratoria.

Los investigadores se plantearon el problema de qué modo el flujo de electrones en la cadena respiratoria canaliza la energía hacia la síntesis de ATP.

Se sabía que la transferencia de electrones (mediante procesos de oxidación-reducción "cuesta abajo" desde el NADH hasta el O₂ molecular era muy exergónica. Sin embargo no se podía deducir el mecanismo químico por el cual se podía canalizar la energía liberada en una reacción exergónica (la oxidación de NADH a O₂) hacia una reacción endergónica (la condensación del ADP y P_i).



A principios de los años sesenta Peter Mitchell propuso la **hipótesis quimiosmótica** que explica el acoplamiento del flujo de electrones en la cadena a la fosforilación oxidativa. Según esta teoría, la transferencia de electrones en la cadena (desde el NADH y otros sustratos oxidables hasta el O₂ a través de transportadores distribuidos simétricamente) va acompañada de un bombeo de protones desde la matriz hasta el espacio intermembranoso a través de la membrana

mitocondrial interna y generando un gradiente electroquímico (gradiente de protones). La energía electroquímica acumulada en esta diferencia de concentración de protones y de separación de cargas, **fuerza protón-motriz**, representa una conservación de parte de la energía de oxidación.

La membrana mitocondrial interna es impermeable a los protones; éstos sólo pueden regresar a la matriz a través de canales específicos de protones que forman parte de complejos proteicos que constituyen las ATP-sintetasas, de modo que la fuerza protón-motriz que impulsa el retorno de los protones a la matriz proporciona la energía para que las ATP-sintetasas transduzcan dicha energía para sintetizar ATP a partir del $\text{ADP} + \text{P}_i$. Para comprender mejor este proceso se suele utilizar el símil de la presa de agua que se emplea para producir energía eléctrica; en el que la presa estaría representada por el gradiente de protones, que mueve la turbina (ATP-sintetasa mitocondrial) para generar energía eléctrica (ATP) (*ver esquema*)

Resumiendo el proceso de fosforilación oxidativa:

- ¿Dónde empieza y acaba?** Se parte del $\text{ADP} + \text{P}_i$, y concluye con la obtención de ATP.
- ¿Qué se genera?** Energía en forma de ATP y calor.
- ¿Dónde tiene lugar?** En la membrana interna de la mitocondria.
- ¿Para qué sirve?** Para producir energía química utilizable por los seres vivos.

Como conclusión a este tema resaltaremos algunos aspectos interesantes.

- Las rutas catabólicas mencionadas son universales y de ellas se valen los seres vivos para obtener la mayor parte de la energía y así mantener la actividad biológica.
- En las células aeróbicas la fosforilación oxidativa es la responsable de la síntesis de la mayor parte del ATP que la célula produce.
- En otro sentido, es curioso indicar que determinados venenos como el monóxido de carbono o el cianuro inhiben la transferencia electrónica de la cadena respiratoria y por tanto la desacoplan.
- Sin embargo el desacoplamiento de la cadena respiratoria en las mitocondrias de un tipo especial de tejido adiposo llamado "grasa marrón" (por la gran cantidad de mitocondrias que aparecen en ella), que está presente en la región de la nuca de los humanos recién nacidos y en mamíferos hibernantes (osos grises p. ej.), la oxidación de combustibles no sirve para producir ATP sino para generar calor. En las células de este tejido, en la membrana interna de sus mitocondrias aparecen las denominadas proteínas desacopladoras (termogenina), que proporcionan una ruta alternativa para que los protones regresen a la matriz mitocondrial, haciendo que la energía conservada por el gradiente de protones se disipe en forma de calor.