



Programa de la asignatura:

Bioquímica

U2

Metabolismo de carbohidratos



DCSBA



BIOTECNOLOGÍA



Índice

Presentación de la unidad.....	2
Propósitos.....	2
Competencia específica	3
Ruta de aprendizaje	4
2.1. Introducción al metabolismo de carbohidratos.....	5
2.1.1. Función bioquímica de los carbohidratos.....	6
2.1.2. Rutas metabólicas de los carbohidratos	7
2.2. Glicólisis	8
2.2.1. Función bioquímica de la glicólisis.....	9
2.2.2. Fases de la glicólisis	9
2.2.3. Regulación de la glicólisis	16
2.2.4. Gluconeogénesis.....	17
2.2.5. Vía de las pentosas fosfato.....	20
2.3. Fermentación	23
2.3.1. Función bioquímica de la fermentación	24
2.3.2. Tipos de fermentaciones	25
2.4. Ciclo de Krebs	31
2.4.1. Función bioquímica del ciclo de Krebs.....	31
2.4.2. Fases del Ciclo de Krebs	32
2.4.3 Regulación del ciclo de Krebs	37
Actividades	38
Autorreflexiones.....	38
Cierre de la unidad	38
Para saber más	39
Fuentes de consulta	40



Presentación de la unidad

En esta segunda unidad vamos a analizar algunos procesos catabólicos y anabólicos que involucran diferentes biomoléculas. En particular revisaremos la obtención de energía a partir de carbohidratos, ya que son rutas metabólicas esenciales.

La ruta catabólica más importante es la glicólisis, la cual puede estar acoplada a otras vías como el Ciclo de Krebs, aunque también existen diferentes rutas alternas a la vía de la glicólisis, lo que en conjunto forma redes metabólicas muy complejas en los seres vivos, pero que iremos describiendo poco a poco.

Otros temas interesantes para estudiar en esta unidad son las fermentaciones, sus tipos y reacciones que pueden ser empleadas como fundamento para la producción de diferentes productos biotecnológicos.

Propósitos



- Identificar la función de los carbohidratos en las reacciones bioquímicas celulares.
- Diferenciar entre las principales rutas metabólicas de los carbohidratos.
- Explicar las reacciones que se desarrollan en cada una de las fases de la glicólisis.
- Distinguir los puntos y mecanismos de regulación de la glicólisis.
- Comparar la vía de síntesis con la de degradación de la glucosa.
- Catalogar los distintos tipos de fermentaciones y sus aplicaciones.



- Explicar las reacciones que se llevan a cabo en el ciclo de Krebs, así como su regulación.

Competencia específica



Reconocer el proceso de degradación y síntesis de polisacáridos mediante el estudio de las rutas metabólicas para identificar los procesos de obtención de energía de las células.



¿Qué debo aprender en esta unidad?

Unidad 2. Metabolismo de carbohidratos

1

Identificar la función de los carbohidratos en las reacciones bioquímicas celulares.

2

Diferenciar entre las principales rutas metabólicas de los carbohidratos.

3

Explicar las reacciones y mecanismos de regulación que intervienen en la glucólisis.

4

Comparar la vía de síntesis con la de degradación de la glucosa.

5

Describir los distintos tipos de fermentaciones y sus aplicaciones.

6

Explicar las reacciones y mecanismos de regulación que intervienen en el ciclo de Krebs.





2.1. Introducción al metabolismo de carbohidratos

Antes de sumergirnos en el contenido de la asignatura, revisa la infografía que se muestra en la página anterior y que te permitirá tener un panorama completo de los contenidos que revisaremos en esta unidad, en caso de que tengas alguna pregunta o inquietud, consúltalo con tu docente en línea.

Todas las biomoléculas, en especial las macromoléculas, son esenciales para el metabolismo celular. En esta unidad examinaremos la estructura y función de las macromoléculas no informativas, es decir los polisacáridos. En estas macromoléculas, la secuencia de los monómeros no lleva información genética, pero las macromoléculas desarrollan, por sí solas, funciones destacadas en la célula, fundamentalmente, como materiales estructurales o de reserva.

Como ya hemos estudiado, las biomoléculas están formadas por seis elementos químicos muy importantes, que en su conjunto dan como resultado a las proteínas, y a los carbohidratos, que no son más que sustancias naturales compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno (antiguamente conocidos como hidratos de carbono).

La glucosa es el carbohidrato más abundante en la naturaleza. Los animales obtienen la glucosa, a partir de la ingesta de plantas o al comer alimentos que la contienen. Por su parte, las plantas obtienen la glucosa a partir de un proceso llamado fotosíntesis.

Pero ¿Por qué es tan importante esta macromolécula?

Porque las células se encuentran en un estado de actividad incesante, para mantener su vida, cada célula depende de reacciones bioquímicas complejas y muy coordinadas. Los hidratos de carbono, carbohidratos o azúcares no son sólo bloques de construcción estructurales de las células y componentes de rutas metabólicas, sino que también constituyen una fuente importante de producción rápida de energía en las células y estructuras que funcionan como herramientas en el reconocimiento y unión celular.



Enlaces

Recuerda que en la asignatura de “Química” ya estudiaste las generalidades de los carbohidratos y su nomenclatura, de tal manera que ahora te será más fácil comprender su importancia e intervención en distintos procesos metabólicos. El conocer el metabolismo de los carbohidratos es fundamental para describir procesos de crecimiento y de síntesis de metabolitos celulares, como lo estudiarás en la asignatura de “Biología celular”.

2.1.1. Función bioquímica de los carbohidratos

Los carbohidratos (azúcares) son compuestos orgánicos que contienen carbono, hidrógeno y oxígeno en la proporción 1:2:1. La forma estructural de la glucosa, el más abundante de los azúcares en la Tierra, es $C_6H_{12}O_6$. Los carbohidratos de mayor importancia biológica son los que contienen 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono. Los azúcares de cinco carbonos (pentosas) tienen una relevancia especial porque forman parte de la estructura molecular de los ácidos nucleicos. De modo similar, los de seis carbonos (hexosas), son los monómeros constituyentes de los polímeros de la pared celular y de los que actúan como reserva de energía. En las células es muy común la presencia de sustancias derivadas de carbohidratos sencillos. Cuando uno o más grupos de hidroxilo se reemplazan por otras especies químicas, se forman derivados de los carbohidratos.

La D-glucosa es el principal combustible de la mayoría de los organismos y ocupa una posición central en el metabolismo. Es rica en energía potencial y almacenada en forma de polímeros de elevada masa molecular, tal como el almidón o el glucógeno, una célula puede acumular grandes unidades de hexosa, al mismo tiempo que mantiene una osmolaridad citosólica relativamente baja. Cuando las necesidades energéticas de la célula aumentan de una manera súbita, la glucosa puede liberarse rápidamente a partir de estos polímeros de almacenamiento intracelular y utilizarse para producir ATP, ya sea aeróbica o anaeróticamente.

La glucosa no es sólo un combustible excelente, sino también un precursor muy versátil, capaz de suministrar una gran cantidad de intermediarios metabólicos para las reacciones biosintéticas.

Los carbohidratos como la glucosa tienen diversas funciones en las células de los organismos vivos:



1. **Fuente energética.** Los polisacáridos como el almidón son la fuente energética de los vegetales, bacterias y hongos; en el caso de los animales la energía proviene principalmente del glucógeno. La glucosa que es el principal componente de estos polisacáridos es el combustible que utiliza la célula para satisfacer su demanda energética.
2. **Reserva.** Los carbohidratos son almacenados en polisacáridos: como almidones en tubérculos y semillas o en forma de glucógeno en los animales. Estas moléculas pueden hidrolizarse y generar glucosa en el caso de que ésta no haya sido ingerida por el organismo.
3. **Compuestos estructurales.** Los carbohidratos conforman estructuras de sostén, movilidad y transporte en todos los organismos: paredes celulares en los vegetales, sistema vascular en las plantas, aparato muscular en los insectos.
4. **Precusores.** Algunos carbohidratos forman parte de la materia prima requerida para la síntesis de proteínas, lípidos y de algunas vitaminas como la vitamina C y el inositol.
5. **Señales de reconocimiento.** La participación de algunos carbohidratos es fundamental en los complejos procesos de reconocimiento celular como pueden ser la coagulación, el reconocimiento de hormonas y en la aglutinación de moléculas orgánicas.

2.1.2. Rutas metabólicas de los carbohidratos

Los carbohidratos son moléculas muy importantes en los procesos metabólicos que intervienen en diferentes rutas que son esenciales para la obtención de energía y para la síntesis de otras moléculas. Por ejemplo: durante la glicólisis, se captura una cantidad pequeña de energía al convertirse una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato.

Una de estas rutas, llamada glucogénesis, está relacionada con la síntesis de glucógeno en condiciones de elevada concentración de glucosa; el proceso inverso es llamado glucogenólisis, en el cual se degrada el glucógeno cuando el aporte de glucosa es pequeño. La glucosa también puede sintetizarse a partir de precursores distintos de los hidratos de carbono por medio de un proceso denominado gluconeogénesis.

Otra ruta metabólica esencial para la célula es la ruta de las pentosas fosfato, la cual permite a las células convertir la glucosa 6-fosfato, un derivado de la glucosa, en ribosa 5-fosfato. Este azúcar se utiliza para sintetizar los nucleótidos, los ácidos nucleicos y otras clases de monosacáridos. También se produce en esta ruta NADPH, un agente reductor celular importante (McKee y McKee, 2003) (figura 1).

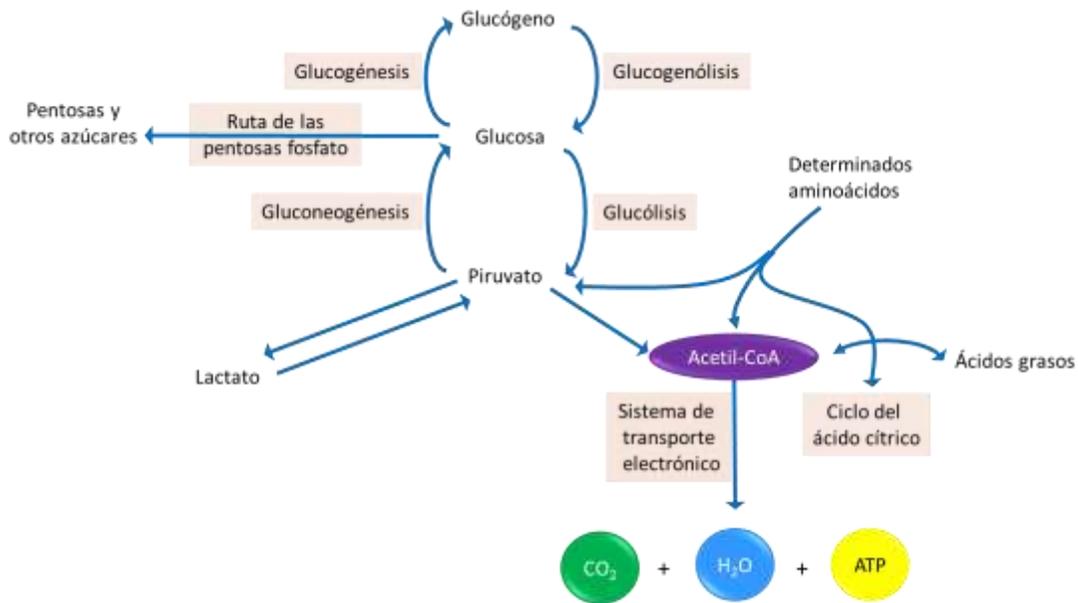


Figura 1. Principales rutas del metabolismo de carbohidratos. Se observan con fondo naranja los nombres de las rutas metabólicas que participan en el catabolismo y anabolismo de los carbohidratos.

Modificado de: McKee y McKee, 2003.

2.2. Glicólisis

Ahora que sabemos cuál es la importancia del catabolismo y anabolismo para la vida celular y conocemos las principales moléculas de energía, revisaremos las rutas catabólicas más importantes en los seres vivos, comenzando por la glicólisis, también llamada **ruta de Embden-Meyerhof-Parnas**.



Glicólisis

La palabra glicólisis proviene del griego *glykys*, que significa “dulce” y *lysis*, que significa “romper”. Es un proceso en el cual se degrada una molécula de glucosa en una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente, dando como resultado dos moléculas de piruvato, conformado por tres carbonos. Durante la secuencia de reacciones, parte de la energía libre cedida por la glucosa se conserva en forma de ATP y NADH.

2.2.1. Función bioquímica de la glicólisis

La glicólisis fue la primera ruta metabólica elucidada y es, probablemente, la que se conoce mejor debido a que ha constituido el núcleo fundamental de la investigación bioquímica, desde el descubrimiento de las fermentaciones por Eduard Büchner en 1897 hasta el claro reconocimiento de la función del ATP por Fritz Lipmann y Herman Kalckar en 1941

La glicólisis es una ruta central, casi universal, del catabolismo de la glucosa, al poseer o tener el mayor flujo de carbono en las células. En ciertos tejidos de mamífero y algunos tipos de células (eritrocitos, médula renal, cerebro y esperma), la glucosa es la única fuente de energía metabólica a través de la glicólisis. Tejidos vegetales, como los tubérculos de papa, que están modificados para el almacenamiento de almidón, y algunas plantas acuáticas obtienen la mayor parte de su energía a partir de la glicólisis; muchos tipos de microorganismos anaeróbicos son totalmente dependientes de esta ruta metabólica (Nelson y Cox, 2000).

2.2.2. Fases de la glicólisis

En la figura 2 se esquematiza de forma resumida la ruta metabólica de la glicólisis en la cual se puede observar que a partir de una **hexosa** con la glucosa se generan dos moléculas de **piruvato** o **ácido pirúvico**, moléculas de tres carbonos, produciendo o creando moléculas de energía (ATP y NADH).

Este proceso se lleva a cabo en diez pasos, constituyendo los primeros cinco la **fase preparatoria**, donde la glucosa se fosforila y convierte en gliceraldehído 3-fosfato. La



segunda fase que es llamada **fase de beneficios** es cuando ocurre la conversión oxidativa del gliceraldehído 3-fosfato en piruvato y la formación acoplada de ATP y NADH.

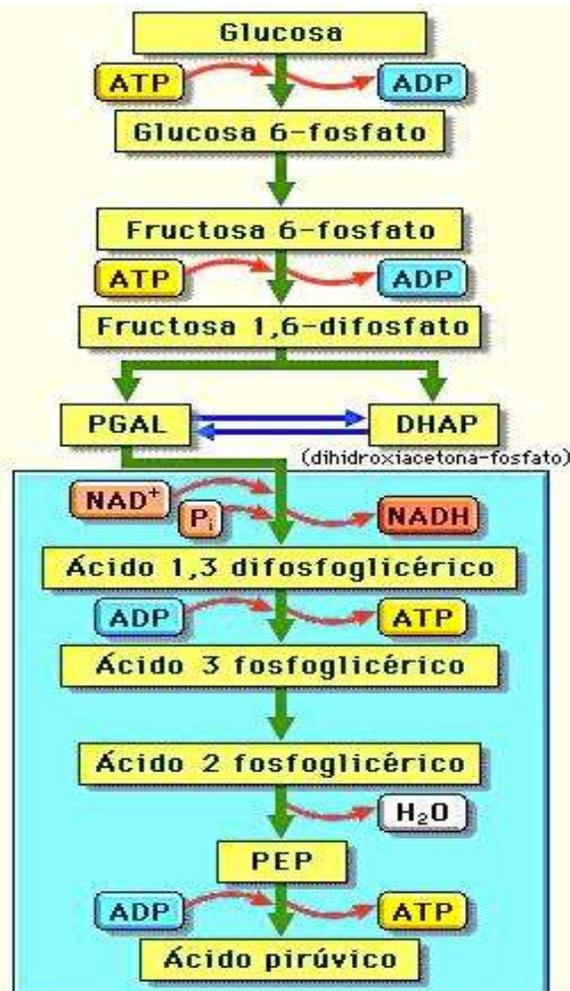


Figura 2. Esquema general de la glicólisis. A partir de la glucosa se forma piruvato con producción de ATP y NADH.

Tomado de:

http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/Estudiante/2bachillerato/Fisiologia_celular/contenidos3.htm.

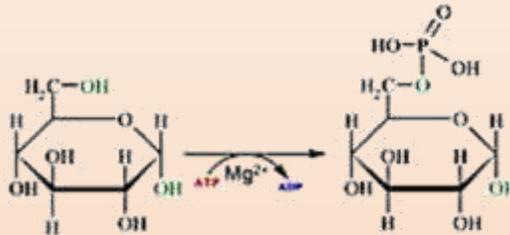
A continuación vamos a explicar paso a paso cada una de las reacciones que se llevan a cabo en las dos fases de la glicólisis.



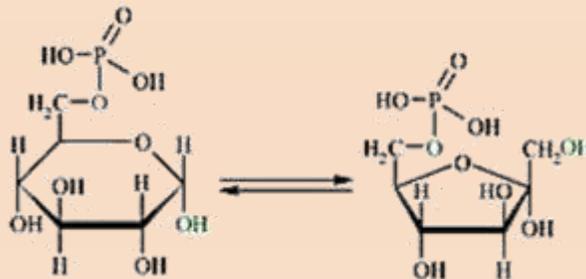
Fase preparatoria de la glicólisis

Identificar cada una de las siguientes reacciones en la fase preparatoria de la glicólisis:

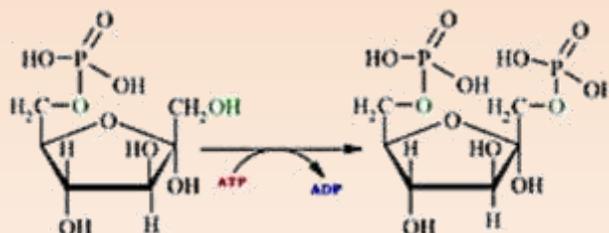
- En la primera reacción se lleva a cabo una fosforilación de la glucosa en el grupo hidroxilo del carbono 6, consumiéndose una molécula de **ATP** y dando como resultado una molécula de Glucosa 6-fosfato. La reacción se lleva a cabo con ayuda de la enzima **hexoquinasa** en condiciones **intracelulares** utilizando como cofactor al Mg^{+2} .



- Como segundo paso se lleva a cabo la conversión de la glucosa 6-fostato en fructosa 6-fostato catalizado por la **fosfoglucosa isomerasa** también con ayuda del Mg^{+2} .



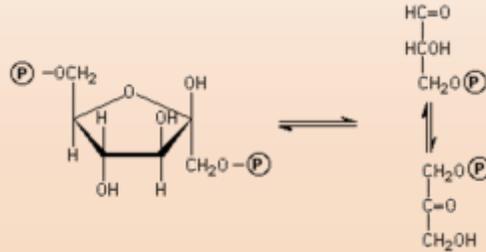
- Enseguida se lleva a cabo la fosforilación de la fructosa 6-fostato convirtiéndola en fructosa 1,6-bisfosfato con ayuda de otra molécula de **ATP**, de la enzima **fosfofructoquinasa-1** y nuevamente de Mg^{+2} . Esta reacción es irreversible.





Fase preparatoria de la glicólisis (Continuación)

4. Posteriormente se realiza la ruptura de la fructosa 1,6-bisfosfato para formar dos triosas fosfato diferentes, el gliceraldehído 3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato, con ayuda de la enzima **fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa**.



5. Enseguida se da una interconversión de las triosas fosfato donde la dihidroxiacetona fosfato se convierte rápidamente y de forma reversible en gliceraldehído 3-fosfato por la **triosa fosfato isomerasa**, como se describe también en la reacción anterior.

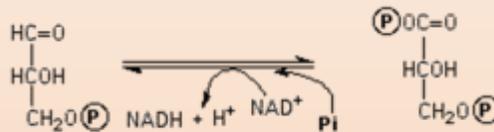
Al finalizar esta etapa se obtienen dos moléculas de gliceraldehído 3-fosfato y se han consumido 2 moléculas de ATP.



Fase de beneficios de la glicólisis

Identificar cada una de las siguientes reacciones en la fase de beneficios de la glicólisis:

- Las moléculas de gliceraldehído 3-fosfato se oxidan para formar 1,3-bisfosfoglicerato con ayuda de la enzima **gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa**. El aceptor de hidrógeno en la reacción es el NAD^+ dando la coenzima reducida **NADH**.



- Posteriormente, se realiza una transferencia de fosforilo desde el 1,3-bisfosfoglicerato al ADP formando **ATP** y 3-fosfoglicerato mediante la enzima **fosfoglicerato quinasa**.



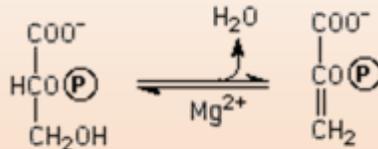
- A continuación se convierte el 3-fosfoglicerato en 2-fosfoglicerato con ayuda de la enzima **fosfoglicerato mutasa** que cataliza un desplazamiento del grupo fosforilo entre el C-2 y C-3 del glicerato, ayudado por el Mg^{+2} .



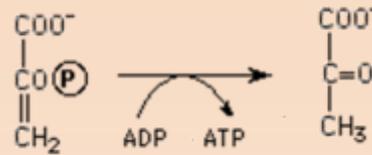


Fase de beneficios de la glicólisis (Continuación)

4. Enseguida se deshidrata el 2-fosfoglicerato por la enzima **enolasa** para formar fosfoenolpiruvato, liberándose **H₂O**.



5. El último paso es la transferencia del grupo fosforilo desde el fosfoenolpiruvato al ADP formando piruvato y **ATP**, en esta reacción se requiere **K⁺** y **Mg⁺²** o **Mn⁺²** y la enzima **piruvato quinasa**.



En esta etapa se generaron 2 moléculas de ATP, una de NADH y una de agua, por cada molécula de gliceraldehído 3-fosfato.

Veamos el balance estequiométrico total de la ruta:



Balance químico de la glicólisis

Etapa	Energía
Fosforilación de la glucosa	- 1 ATP
Fosforilación de la fructosa-6-P	- 1 ATP
Desfosforilación de 2 moléculas de 1,3 difosfoglicérido	+ 2 ATP
Desfosforilación de 2 moléculas de PEP	+ 2 ATP
Oxidación de 2 moléculas de G3P	+ 2 NADH
Total	2 ATP + 2 NADH



Enlaces

Del conocimiento de la regulación de la glicólisis surgen grandes posibilidades de sobreproducir y acumular metabolitos o, inclusive, es posible detener el crecimiento microbiano o metabolismo celular; por ello es importante que conozcas esta ruta metabólica, ya que la aplicarás en la asignatura de “Ingeniería de biorreactores I” cuando estudies las biotransformaciones.

La glicólisis no es la única ruta metabólica de incorporación de glúcidos o carbohidratos. En el transcurso de la evolución, los organismos se han adaptado a diferentes condiciones de crecimiento donde no necesariamente estaba presente la glucosa, lo que deriva en el desarrollo de rutas alternas de aprovechamiento de carbohidratos. Así, por ejemplo, existen rutas que alimentan a la glicólisis a partir de disacáridos (dos moléculas de carbohidratos), de polisacáridos (más de dos polisacáridos unidos, como pueden ser el almidón, glucógeno, celulosa, etcétera) y de ácidos grasos. En la figura 3 se presenta un esquema en el que se resumen de manera muy general estas vías.

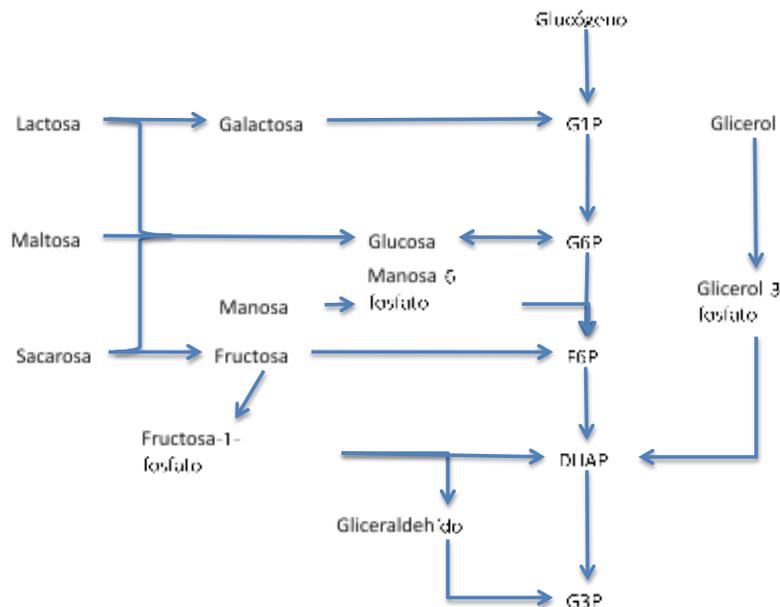


Figura 3. Otras vías de asimilación de carbohidratos. Se muestran rutas que se integran a la glicólisis.

Tomado de: <http://www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/metabolismo/indexg.html>.



2.2.3. Regulación de la glicólisis

La ruta de la glicólisis tiene varios puntos muy relevantes, pero tienen especial importancia aquellos en donde la ruta es regulada con ayuda de las enzimas que participan en las reacciones: la hexoquinasa, fosfofructoquinasa-1 y la piruvato.

Hablar de regulación implica control de la ruta, en el caso de la enzima hexoquinasa, ésta es regulada por la concentración del producto de la reacción, la glucosa-6-fosfato (que inhibe) y por el fosfato (que activa). En el caso de los mamíferos, la hexoquinasa del hígado (que es donde se presenta el metabolismo de carbohidratos) se llama glucoquinasa. Esto implica entonces que para las células eucariotas o procariotas un exceso de glucosa en el medio de crecimiento tendrá como consecuencia un exceso en la producción de glucosa-6-fosfato, lo que provocará la inhibición de la hexoquinasa y por lo tanto la glicólisis se verá detenida afectando todo el metabolismo celular. A este proceso se le conoce como **represión catabólica** o **represión por sustrato**.

La fosfofructo quinasa es considerada como la enzima clave en la glicólisis, debido a que es regulada de diferentes maneras: es activada por la fructosa-2,6-bisfosfato y AMP y es inhibida por ATP, citrato y H^+ entre otros. Esto implica que es una enzima **alostérica**.

Finalmente, la piruvato quinasa es otra enzima que puede regularse: es inhibida por ATP, acetilCoA y ácidos grasos de cadena larga y es activada por la fructosa-1,6-difosfato. En el hígado es activada por la fosforilación.

En este punto concluye la glicólisis como la ruta metabólica esencial; sin embargo, es importante señalar que a partir del piruvato se desencadenan otras rutas importantes para la sobrevivencia de la célula que estudiarás más adelante. Cabe mencionar, que en condiciones aeróbicas el piruvato se oxida a acetato, el cual entra en el ciclo del ácido cítrico y es oxidado a CO_2 y H_2O , y el NADH formado por la deshidrogenación del gliceraldehído 3-fosfato se reoxida a NAD^+ mediante el paso de sus electrones al O_2 en el proceso de la respiración mitocondrial. No obstante en condiciones de hipoxia (como en los músculos esqueléticos muy activos, en las plantas sumergidas o en las bacterias del ácido láctico), el NADH generado en la glicólisis no puede ser reoxidado por el oxígeno. La incapacidad para regenerar NAD^+ dejaría a la célula sin aceptor de electrones para la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato, con lo que se detendrían las reacciones de la glicólisis que producen energía. Por tanto el NAD^+ ha de ser regenerado por otra reacción.

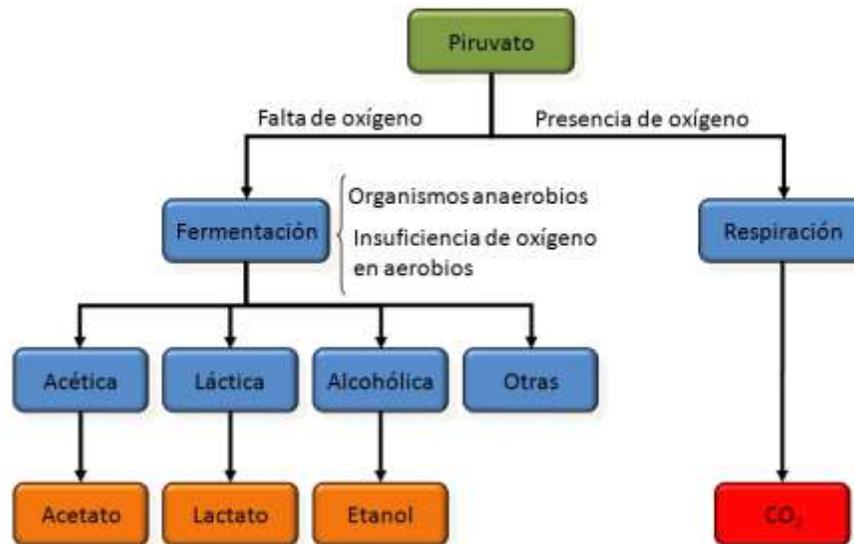


Figura 4. Destinos de la molécula de piruvato. Cuando se utiliza en condiciones aeróbicas se denomina respiración y cuando se utiliza en condiciones anaeróbicas o microaerófilicas se denomina fermentación.

Tomado de <http://www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/metabolismo/indexg.htm>

2.2.4. Gluconeogénesis

Los precursores de la gluconeogénesis son el lactato, el piruvato, el glicerol y determinados α -cetoácidos (moléculas que derivan de los aminoácidos). El lactato lo liberan los eritrocitos y otras células que carecen de mitocondrias o poseen concentraciones bajas de oxígeno y éste se convierte en piruvato por la lactato deshidrogenasa. El glicerol que es un producto del metabolismo de las grasas en el tejido adiposo, se transporta al hígado en la sangre y se convierte en glicerol 3-fosfato por la glicerol quinasa. Algunos aminoácidos como la alanina se convierten en piruvato en el hígado.



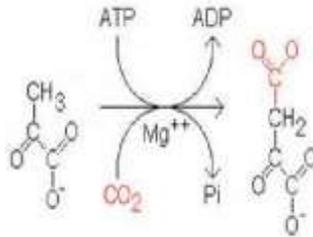
Gluconeogénesis

Se define como la formación de moléculas nuevas de glucosa a partir de precursores diferentes a los hidratos de carbono. Se lleva a cabo principalmente en el hígado.

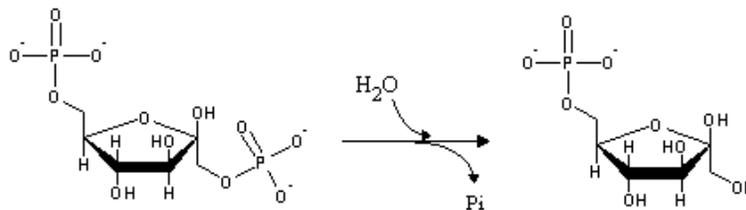
Durante la ingesta de alimentos, se mantienen las concentraciones sanguíneas adecuadas de glucosa por la hidrólisis del glucógeno hepático, cuando se agota el glucógeno hepático en los casos de ayunos prolongados o ejercicio vigoroso, la ruta gluconeogénica proporciona al organismo la glucosa adecuada.

La secuencia de reacciones de la gluconeogénesis es, en gran medida, la inversa de la glicólisis. Sin embargo, hay tres reacciones que en la ruta glucolítica son irreversibles y se sustituyen a partir de reacciones alternativas catalizadas por las siguientes enzimas:

- A) **Síntesis de fosfoenolpiruvato.** La síntesis de fosfoenolpiruvato a partir de piruvato requiere de dos enzimas: piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. La piruvato carboxilasa, que se encuentra dentro de las mitocondrias, convierte el piruvato en oxalacetato.

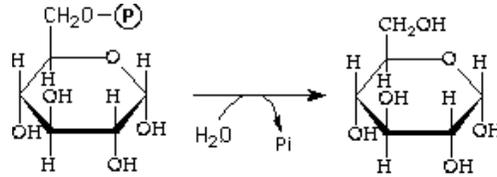


- B) **Conversión de la fructosa 1-6-bisfosfato en fructosa 6-fosfato.** La enzima que cataliza esta conversión de forma irreversible es la fructosa 1-6-bisfosfatasa, cuya actividad se estimula por el citrato y se inhibe por el AMP y la fructosa 2-6-bisfosfato.





C) **Formación de glucosa a partir de glucosa 6-fosfato.** Esta reacción se lleva a cabo con la ayuda de la enzima glucosa 6-fosfatasa, que sólo se encuentra en el hígado y el riñón. La glucosa sintetizada se libera a la sangre.



Al finalizar el proceso de gluconeogénesis se llevó a cabo la hidrólisis de seis enlaces fosfato de energía elevada (McKee y McKee, 2003).

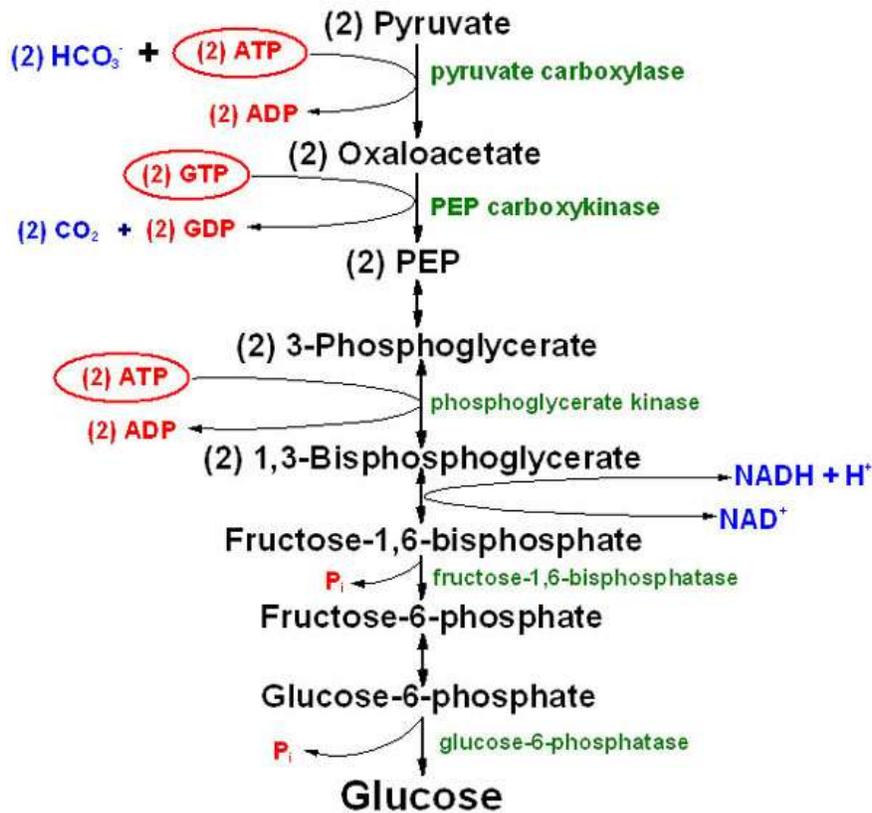


Figura 5. Gluconeogénesis. Se observa la formación de glucosa a partir del piruvato con un consumo de ATP y NADH.

Tomado de: http://myriam2hm3.blogspot.mx/2009_04_01_archive.html.



2.2.5. Vía de las pentosas fosfato

Esta ruta se lleva a cabo en mamíferos, principalmente en tejidos que realizan de forma activa la biosíntesis de ácidos grasos y esteroides, tales como la glándula mamaria, el tejido adiposo, la corteza adrenal y el hígado.

Vía de las pentosas fosfato

La ruta de las pentosas fosfato es una ruta metabólica de oxidación de la glucosa también llamada **ruta del fosfogluconato**, que tiene como función principal producir NADPH y ribosa 5-fosfato.

Otra función de esta ruta es generar pentosas, especialmente la D-ribosa, utilizada en la biosíntesis de ácidos nucleicos, sobre todo en los tejidos de crecimiento y regeneración o en los tumores ya que hay un alto nivel de biosíntesis de ácidos nucleicos.

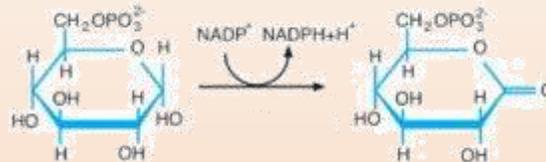
La ruta de las pentosas fosfato se produce en el citoplasma en dos fases: oxidativa y no oxidativa. En la fase oxidativa de la ruta, la conversión de la glucosa 6-fosfato en ribulosa 5-fosfato va acompañada por la producción de dos moléculas de NADPH. En la fase no oxidativa se produce la isomerización y la condensación de varias moléculas de azúcar diferentes.



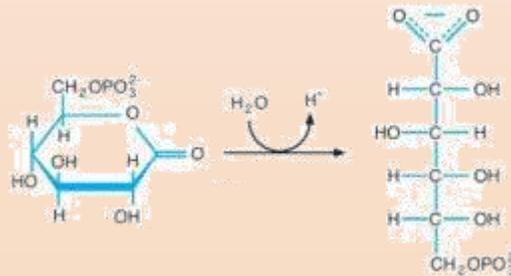
Vía de las pentosas fosfato

Fase oxidativa

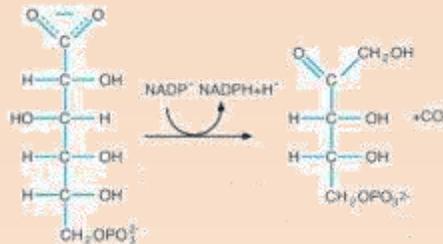
1. Como primer paso se lleva a cabo la deshidrogenación enzimática de la glucosa 6-fosfato por la **glucosa 6-fosfato deshidrogenasa**, que forma 6-fosfoglucono- δ -lactona, un éster intramolecular, siendo el NADP^+ el aceptor de electrones.



2. La lactona es hidrolizada para dar el ácido libre 6-fosfogluconato por una **lactonasa** específica.



3. Se deshidrogena y descarboxila el 6-fosfogluconato por la **6-fosfogluconato deshidrogenasa** formando la ribulosa 5-fosfato, reacción que genera una segunda molécula de NADPH.



4. La **fosfopentosa isomerasa** convierte la ribulosa 5-fosfato en su isómero aldosa D-ribosa 5-fosfato.

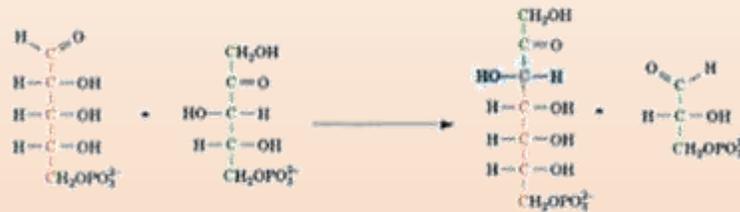




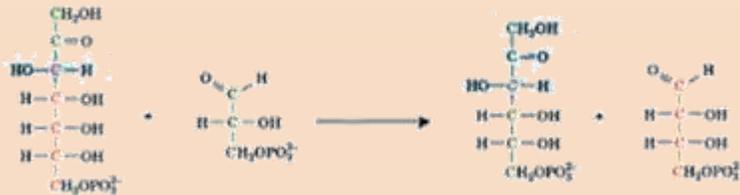
Vía de las pentosas fosfato (Continuación)

Fase no oxidativa

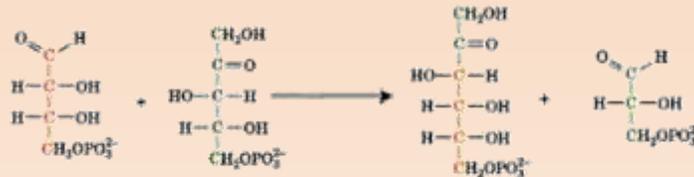
1. La **transacetolasa**, enzima dependiente de tiamina pirofosfato (TPP), cataliza la transferencia de un fragmento de dos carbonos (C-1 y C-2) de la xilulosa 5-fosfato a la ribosa 5-fosfato, formando el producto de siete carbonos sedoheptulosa 7-fosfato; el fragmento restante de tres carbonos es el gliceraldehído 3-fosfato.



2. La **transaldolasa** cataliza una reacción donde se elimina un fragmento de tres carbonos de sedoheptulosa 7-fosfato y se condensa con gliceraldehído 3-fosfato, formando fructosa 6-fosfato; el fragmento de cuatro carbonos restante es la eritrosa 4-fosfato.



3. La **transcetolasa** forma fructosa 6-fosfato y gliceraldehído 3-fosfato a partir de la eritrosa 4-fosfato y la xilulosa 5-fosfato.



4. Dos moléculas de gliceraldehído 3-fosfato formado por dos repeticiones de estas reacciones pueden convertirse en fructosa 1,6-bisfosfato.



En algunos tejidos la ruta de las pentosas acaba en el punto 4, sin continuar con la parte no oxidativa del ciclo.

Todas las reacciones de la parte no oxidativa de la ruta son reversibles, con lo que proporcionan de este modo un medio para convertir hexosas fosfato en pentosas fosfato, lo que es esencial para la fijación de CO_2 por las plantas fotosintéticas.

Cuando no se requieren las pentosas para las reacciones de biosíntesis, los metabolitos de la porción no oxidativa de la ruta se convierten en intermediarios glucolíticos que pueden degradarse posteriormente para genera energía o convertirse en moléculas precursoras para los procesos de biosíntesis.

Esta ruta está regulada de forma que satisfaga los requerimientos momentáneos de NADPH y ribosa 5-fosfato. El NADPH también es un oxidante potente, por consiguiente la fase oxidativa de la ruta es muy activa en células con riesgo elevado de daño oxidativo, como los eritrocitos. Por el contrario, la fase oxidativa se encuentra virtualmente ausente en células como las musculares, que sintetizan pocos lípidos. La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa cataliza un paso regulador clave en la ruta de las pentosas fosfato, cuya actividad se inhibe por el NADPH y se estimula por la forma oxidada del glutatión y la glucosa 6-fosfato.

2.3. Fermentación

Pasteur se formó como químico y fue uno de los primeros científicos que reconoció la importancia de los isómeros ópticos. Una molécula ópticamente activa difracta la luz en una sola dirección cuando están en solución o en forma cristalizada. Pasteur estudió cristales de ácido tartárico que había separado a manera que según desviaran un haz de luz polarizada hacia la derecha o hacia la izquierda. Eligió el tartrato porque era un producto de desecho en el proceso de vinificación, abundante en Francia, y también por su facilidad de cristalizar. Pasteur descubrió que el hongo *Aspergillus* solo metabolizaba D- tartrato y no su isómero óptico, el L-tartrato. El hecho de que un organismo vivo fuera capaz de distinguir entre los isómeros ópticos, tuvo una profunda significación para Pasteur que consideró que los procesos vitales eran fundamentalmente asimétricos, a diferencia de los procesos químicos inanimados. Según él, los seres vivos mostraban selectividad para producir o consumir isómeros ópticos.

Los trabajos de Pasteur sobre la asimetría le llevaron al análisis de las fermentaciones, en donde observo que la fermentación alcohólica estaba catalizada por las levaduras.



Los seres vivos aparecieron en primer lugar en una atmósfera carente de oxígeno, la degradación anaeróbica de la glucosa, o también llamada fermentación, es, probablemente, el mecanismo biológico más antiguo que existe para obtener energía a partir de moléculas combustibles orgánicas.

Fermentación

La fermentación es un término general que indica degradación anaeróbica de la glucosa y otros nutrientes orgánicos, para obtener energía en forma de ATP.

2.3.1. Características de la fermentación

El proceso de fermentación es, un proceso estrictamente anaeróbico, ya que se produce en ausencia de oxígeno, ello significa que el aceptor final de los electrones del NADH producido en la glicólisis no es el oxígeno, sino un compuesto orgánico que se reducirá para poder reoxidar el NADH a NAD^+ . El compuesto orgánico que se reduce (acetaldehído, piruvato, etcétera), es un derivado del sustrato que se ha oxidado anteriormente.

Estrictamente hablando, fermentación significa “*en la levadura*” en alusión al proceso que observaban nuestros antepasados al ver la producción de gas durante la fabricación del vino. Actualmente, el término “fermentación” se acepta y se aplica a un conjunto muy extenso de procesos biotecnológicos que no necesariamente son anaeróbicos; muchos procesos aerobios son descritos como fermentativos. Independientemente de la interpretación del término “fermentación” nos debe quedar claro que en nuestro caso nos enfocaremos a las reacciones **fermentativas anaerobios**.

En la fermentación no intervienen la mitocondria ni la cadena respiratoria, es un proceso propio de los microorganismos, como algunas bacterias y levaduras. También se produce la fermentación en la mayoría de las células de los animales (incluido el hombre), excepto en las neuronas, las cuales mueren rápidamente si no puede realizar la respiración celular; algunas células, como los eritrocitos, carecen de mitocondrias y se ven obligadas a fermentar; el tejido muscular de los animales realiza la fermentación láctica cuando el aporte de oxígeno a las células musculares no es suficiente para el metabolismo aerobio y la contracción muscular.



Desde el punto de vista energético, las fermentaciones son muy poco rentables si se comparan con la respiración aerobia, ya que a partir de una molécula de glucosa sólo se obtienen 2 moléculas de ATP, mientras que en la respiración se producen 36. Esto se debe a la oxidación del NADH, que en lugar de penetrar en la cadena respiratoria, cede sus electrones a compuestos orgánicos con poco poder oxidante. Es importante señalar que la fermentación es considerada un proceso oxidativo incompleto, ya que se generan moléculas que no están en su estado totalmente oxidado, como el **etanol** y el **ácido acético**, a diferencia de la respiración cuyo producto final es CO₂, compuesto que resulta de la oxidación total de la glucosa; la energía que obtiene la célula es a partir de reacciones de óxido-reducción de las moléculas sintetizadas. En la industria la fermentación puede ser oxidativa, es decir, en presencia de oxígeno, pero es una oxidación aeróbica incompleta, como la producción de ácido acético a partir de etanol.

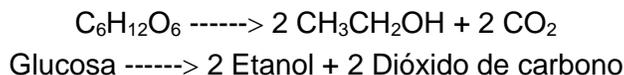
Las fermentaciones pueden ser: naturales, cuando las condiciones ambientales permiten la interacción de los microorganismos y los sustratos orgánicos susceptibles; o artificiales, cuando el hombre propicia condiciones y el contacto referido.

2.3.2. Tipos de fermentaciones

Vamos a estudiar tres de los principales tipos de fermentaciones: la fermentación **alcohólica**, la **láctica** y la **acética**. Sin embargo, debe tener presente que existen otros procesos fermentativos, todos ellos derivados del piruvato.

a. Fermentación alcohólica

La fermentación alcohólica es un proceso anaerobio de producción de metabolitos con alto valor energético, realizado principalmente por las levaduras y algunas bacterias. En este proceso el piruvato, obtenido de la glicólisis, es descarboxilado generando acetaldehído y posteriormente éste es reducido para formar etanol con ayuda del NADH₂. La reacción global es la siguiente:



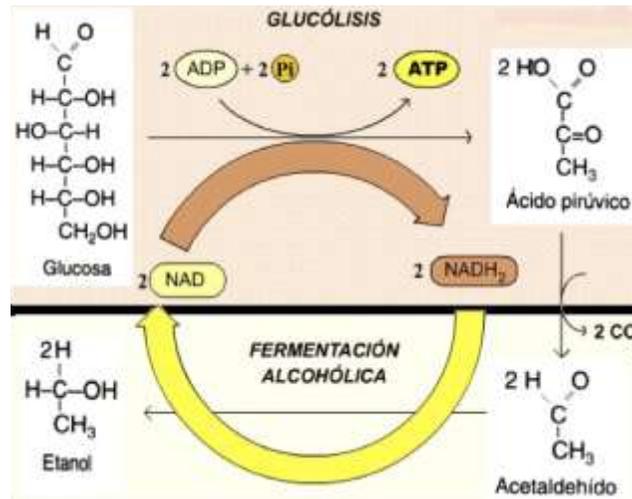
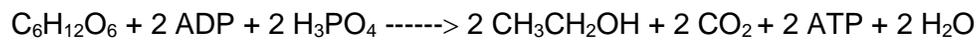


Figura 6. Fermentación alcohólica. Se produce etanol a partir de glucosa con la producción de ATP.

Tomado de Curtis, 2009.

En cuanto al valor energético, el balance es el siguiente:

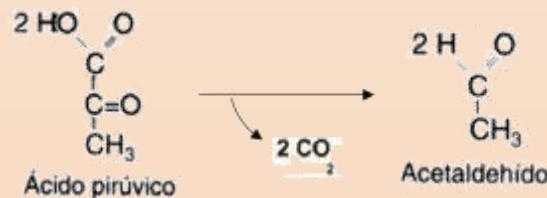




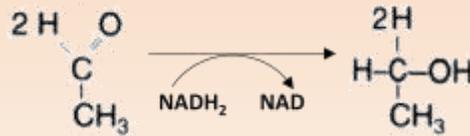
Fermentación alcohólica

Identificar cada una de las siguientes reacciones de la fermentación alcohólica:

1. La enzima **piruvato descarboxilasa** elimina un grupo carboxilo del ácido pirúvico para formar acetaldehído; esta enzima es catalíticamente activa en presencia de Mg^{+} , además, lleva unida una coenzima, la tiamina pirofosfato, esta coenzima es necesaria ya que participa en la ruptura de enlaces adyacentes de grupos carbonilos como en el caso del acetaldehído.



2. En el siguiente paso, el acetaldehído es reducido a etanol con ayuda del $NADH$ proveniente de la deshidrogenación del G3P y con presencia de la enzima **alcohol deshidrogenasa** generando el producto característico de la fermentación alcohólica, el etanol.



La fermentación alcohólica es utilizada a nivel industrial por ser un proceso común para elaborar todas las bebidas alcohólicas; además, el CO_2 producido es característico de las bebidas alcohólicas espumosas y es el responsable del esponjamiento del pan blanco.

b. Fermentación Láctica

Muchos organismos llevan a cabo este tipo de fermentación, entre ellos las bacterias lácticas y los organismos superiores, donde es común la formación de lactato en casos de fatiga extrema.



El balance estequiométrico de la fermentación láctica es el siguiente:

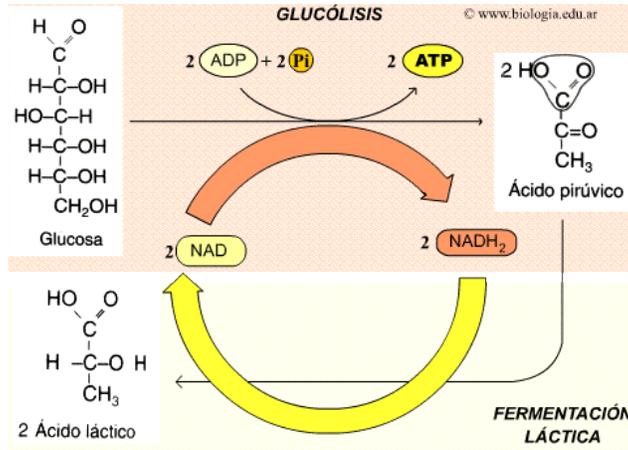
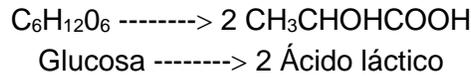


Figura 7. Fermentación láctica. Se produce ácido láctico a partir de glucosa con producción de ATP.

Tomado de Curtis, 2009.

Fermentación láctica

Identifica la reacción única que se lleva a cabo en la fermentación láctica:

1. El piruvato es reducido a lactato utilizando el NADH producido en la glicólisis, con ayuda de la enzima **lactato deshidrogenasa**.





c. Fermentación Acética

Esta variante de la fermentación necesita de oxígeno, a diferencia de las otras dos fermentaciones. El alcohol producido a partir de la glicólisis es oxidado, generando ácido acético, en presencia de bacterias oxidantes como *Acetobacter aceti* (**Figura 20**); sin embargo, también algunas bacterias del género *Clostridium* producen, bajo condiciones anaerobias y a partir de glucosa, ácido acético.

El balance estequiométrico de la fermentación acética es el siguiente:

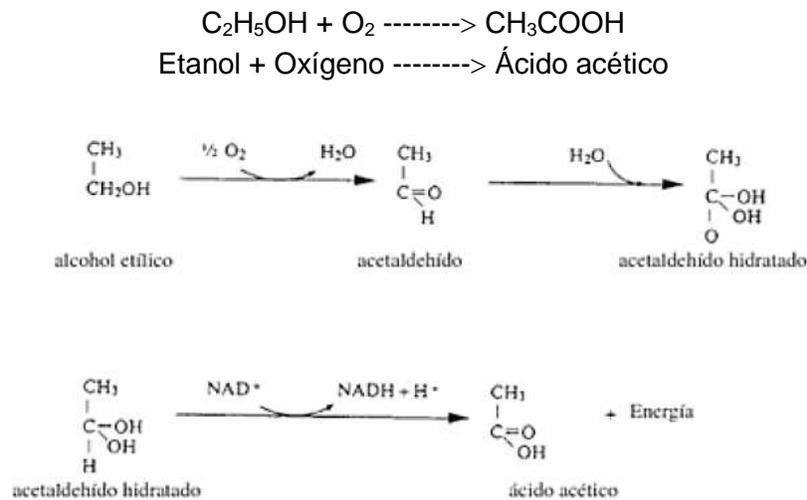


Figura 8. Fermentación acética. Se produce ácido acético a partir del alcohol etílico con la producción de NADH.

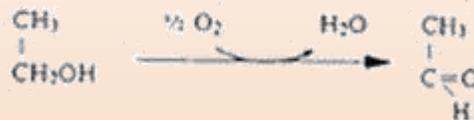
Tomado de Curtis, 2009.



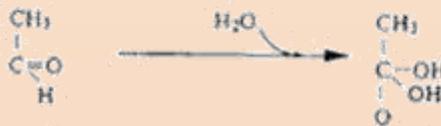
Fermentación acética

Identifica las reacciones que se llevan a cabo en la fermentación acética:

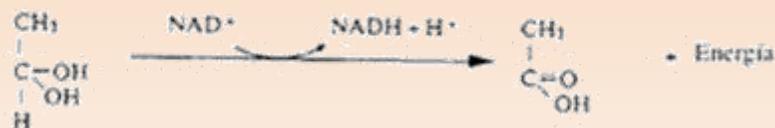
1. La enzima **alcohol deshidrogenasa** oxida al alcohol etílico para transformarlo en acetaldehído, generándose una molécula de NADH.



2. El acetaldehído se hidrata empleando una molécula de agua para transformarlo en acetaldehído hidratado.



3. Se oxida el acetaldehído hidratado para transformarlo en ácido acético por medio de la enzima **acetaldehído deshidrogenasa** y generando una molécula de NADH.



Es importante señalar que los procesos metabólicos de las células dan pie a otros tipos de fermentaciones tal y como se muestra en la tabla 2.

Fermentaciones a partir del piruvato

Tipo de fermentación	Producto principal
Fermentación butírica	Ácido butírico o butanoico
Fermentación homoláctica	Ácido láctico
Fermentación heteroláctica	Ácido láctico, etanol y CO ₂
Fermentación propiónica	Ácido propiónico
Fermentación metanogénica	Biogás (metano)



Fermentación ácido mixta	Ácido láctico, ácido succínico, ácido acético, CO ₂ y H ₂
Fermentación fórmica	Ácido láctico, ácido fórmico, butanodiol, CO ₂ y H ₂

Estos diferentes procesos de fermentación tienen muchas aplicaciones, tanto biotecnológicas como en la industria alimentaria; en la tabla 3 se muestran diferentes sustratos y microorganismos que pueden ser empleados en dichos procesos.

2.4. Ciclo de Krebs

En la mayor parte de las células eucarióticas y muchas bacterias que viven en condiciones aeróbicas y oxidan sus nutrientes a dióxido de carbono y agua, la glicólisis no es sino la primera etapa de la oxidación completa de la glucosa. El piruvato formado en la glicólisis, en vez de ser reducido a lactato, etanol o algún otro producto de fermentación, sufre una oxidación mayor hasta H₂O y CO₂ de manera que sea mayor su aprovechamiento. Este proceso ocurre en el **Ciclo de Krebs**, **ciclo de los ácidos tricarboxílicos** o **ciclo del ácido cítrico** como veremos en este apartado.

2.4.1. Características del ciclo de Krebs

La glicólisis ocurre en el citoplasma, en cambio el Ciclo de Krebs (en las células eucariotas) en la **matriz mitocondrial** por lo que el piruvato producido en la glicólisis debe ser transportado al interior de la mitocondria traspasando la membrana externa (que es permeable a varias moléculas pequeñas) y la interna (donde la permeabilidad es muy selectiva y sólo se transportan moléculas como ATP, ADP y piruvato). En el caso de las células procariotas el Ciclo de Krebs se lleva a cabo en el citosol por lo que no se requiere de ningún tipo de transporte del piruvato.

El ciclo de Krebs está comprendido por tres fases principales. En la primera, 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 del grupo acetilo del acetil-coenzima A. En la segunda fase, los grupos acetilo se incorporan al ciclo del ácido cítrico, donde son oxidados enzimáticamente hasta CO₂. La energía liberada en esta oxidación se conserva en los transportadores de electrones reducidos NADH y FADH₂. En la tercera fase de la respiración, estas coenzimas reducidas son a su vez oxidadas, liberando protones y electrones. Los electrones son transferidos por la cadena transportadora de electrones al O₂, el aceptor electrónico final. Estas fases serán estudiadas con mayor detalle en el siguiente apartado.



En organismos aeróbicos, el ciclo del ácido cítrico es una **vía anfibólica**, es decir, sirve tanto para procesos anabólicos como catabólicos. Aparte de su papel en el catabolismo oxidativo de glúcidos, ácidos grasos y aminoácidos, el ciclo proporciona precursores para muchas vías biosintéticas, a través de reacciones que cumplieran con el mismo propósito en nuestros antepasados anaeróbicos. El α -cetoglutarato y oxalacetato pueden, por ejemplo, servir como precursores de los aminoácidos aspartato y el glutamato por transaminación simple.

El ciclo del ácido cítrico, al igual que las demás vías metabólicas, es producto de la evolución, y gran parte de esta evolución tuvo lugar antes de la aparición de organismos aeróbicos. No representa necesariamente la vía más corta desde el acetato a CO_2 , pero es la vía que, a través del tiempo, ha conferido las mayores ventajas selectivas (McKee y McKee, 2003).

2.4.2. Fases del Ciclo de Krebs

Antes de que inicie el ciclo de Krebs el piruvato debe ser descarboxilado y oxidado para transformarse en Acetil Co-A. Esta reacción está catalizada por un complejo enzimático denominado **piruvato deshidrogenasa** con la correspondiente reducción de una molécula de NAD^+ en NADH (Figura 9).

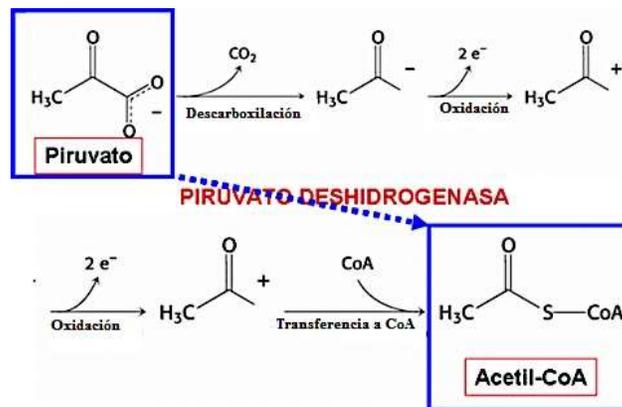


Figura 9. Reacción catalizada por el complejo enzimático piruvato deshidrogenasa. Se observa la conversión de piruvato a acetil Co-A..

Tomado de http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_Farmacia/tema19.htm.



Una vez obtenida la acetil-CoA, ésta entra al ciclo de Krebs, el cual se muestra en el esquema general de proceso de la figura 10, a continuación iremos analizando cada una de sus fases y reacciones.

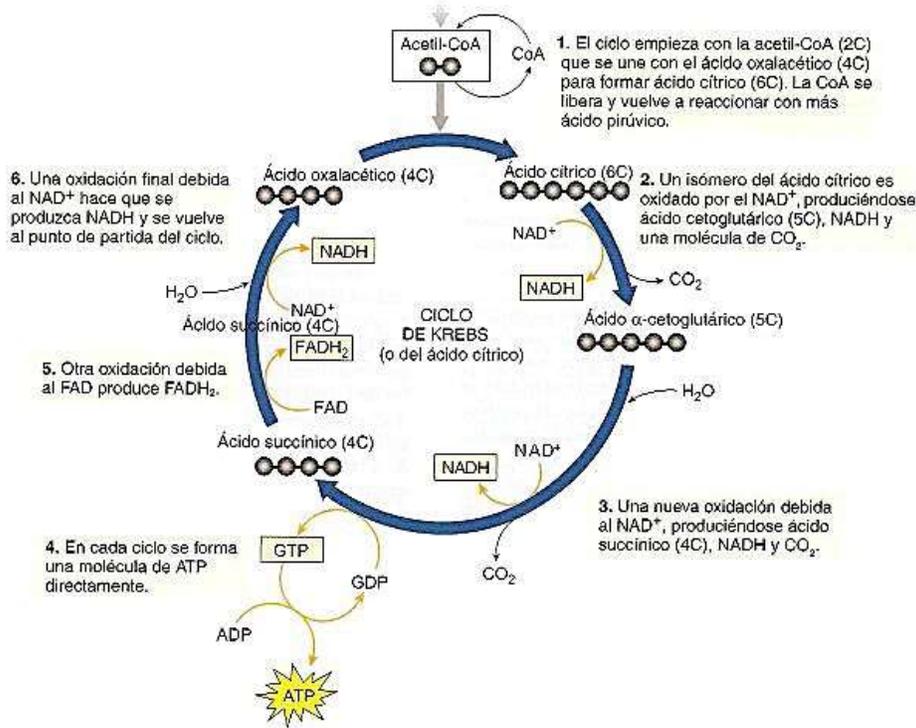


Figura 10. Ciclo de Krebs. Se observa la producción de varias moléculas de acetil Co-A a partir de una sola molécula con la generación de CO_2 y GTP.

Tomado de: Curtis, 2009.

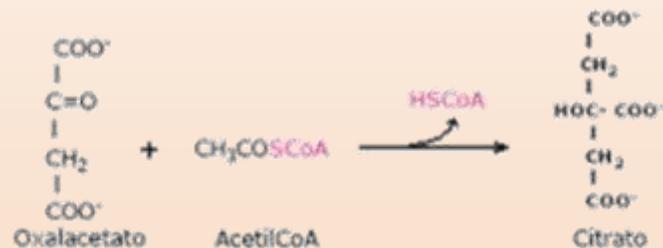


Ciclo de Krebs

Identifica las fases y reacciones que se llevan a cabo en el ciclo de Krebs:

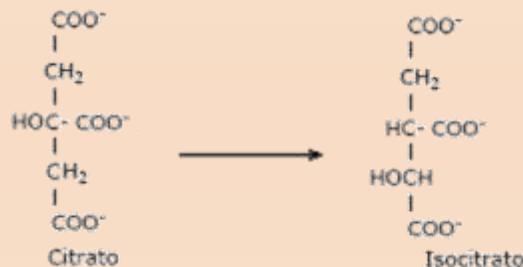
Primera fase: entrada del acetato

- Se lleva a cabo una condensación del Acetil-CoA (moléculas con 2 átomos de carbono: 2C) con el oxalacetato (con 4 átomos de carbono: 4C) para dar como resultado una molécula de citrato (6C). Esta reacción es catalizada por la enzima **citrato sintasa**.

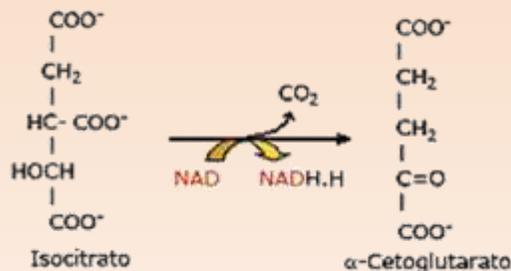


Segunda fase: reacciones de descarboxilación

- Se realiza la isomerización del citrato a isocitrato por medio de la enzima **aconitasa**.



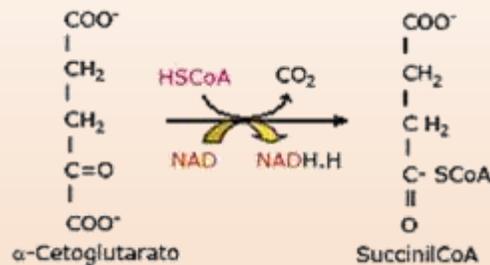
- Ocurre una oxidación del isocitrato con la consecuente reducción de una molécula de NAD⁺, así mismo ocurre una descarboxilación del isocitrato transformándose en una molécula de 5 átomos de carbono, el α-cetoglutarato, con la consecuente liberación de una molécula de CO₂. Catalizado por la enzima **isocitrato deshidrogenasa**.



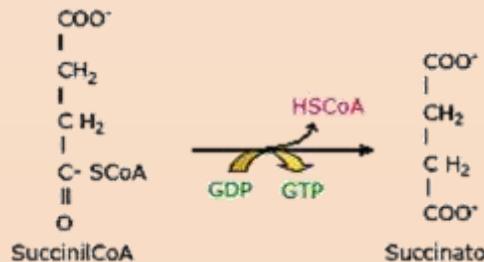


Ciclo de Krebs (Continuación)

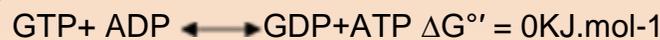
4. El α -cetoglutarato se oxida y descarboxila, a la vez que se une a una molécula de Coenzima A (HSCoA) formándose en succinil-CoA (4C) con la liberación de una molécula de CO_2 y la reducción del NAD^+ . Esta reacción está catalizada por **α -cetoglutarato deshidrogenasa**.



5. La enzima **succinil-CoA sintetasa** rompe la Coenzima A del succinato, lo que libera energía que será utilizada para fosforilar una molécula de GDP y se liberará una molécula de HSCoA.



El GDP se convertirá en ATP según la siguiente reacción sin la necesidad de utilizar energía.



Tercera fase: regeneración del oxalacetato

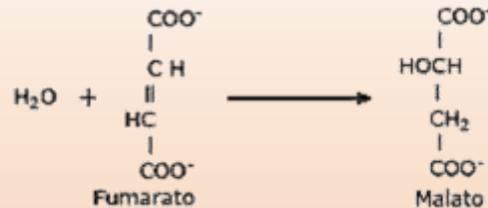
6. El succinato será oxidado a fumarato mediante la acción de la **succinato deshidrogenasa**. En esta reacción se reducirá una molécula de FAD en FADH_2 porque la energía de la asociada a la reacción no es suficiente para reducir una molécula de NAD^+ .



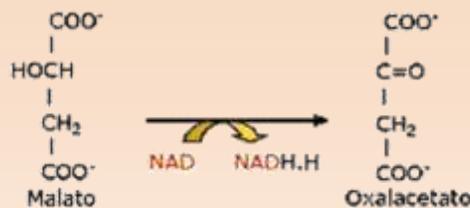


Ciclo de Krebs (Continuación)

7. El fumarato se hidrata incorporando una molécula de H₂O produciendo malato mediante la enzima **fumarasa** o **fumarato hidratasa**.



8. El ciclo finaliza con la oxidación del malato a oxalacetato por la acción de la **malato deshidrogenasa**, con la consecuente reducción de una molécula de NAD⁺. El oxalacetato será utilizado nuevamente en la reacción 1 y así continúa el ciclo.



Resumiendo el proceso de Ciclo de Krebs podemos observar que el piruvato (con 3 átomos de carbono) se descarboxila por primera vez con la acción de la piruvato deshidrogenasa, por segunda vez con la acción de la isocitrato deshidrogenasa y por tercera por la α-cetoglutarato deshidrogenasa de manera que se liberan 3 átomos de CO₂. La glicólisis tiene como resultado la formación de 2 moléculas de piruvato por lo que el rendimiento será doble:





2.4.3. Regulación del ciclo de Krebs

A medida que los intermediarios del ciclo del ácido cítrico son retirados para servir como precursores biosintéticos, éstos se van sustituyendo mediante reacciones **anapleróticas**. En circunstancias normales, las reacciones por las que intermediarios del ciclo salen hacia otras vías y las que permiten reponerlos se encuentran en equilibrio dinámico. De esta manera los intermediarios permanecen en concentraciones prácticamente constantes. El flujo de metabolitos, a través del ciclo del ácido cítrico, está sometido a una regulación estricta, en donde la velocidad del flujo, a través del ciclo, se ve afectada por la disponibilidad de los sustratos, la inhibición por los productos acumulados y por la retroinhibición alostérica de las enzimas que catalizan los primeros pasos del ciclo.

La regulación del Ciclo de Krebs es importante para un buen mantenimiento energético en la célula. Cuando la relación ATP/ADP, NADH/NAD y aceti-CoA/HSCoa es alta, el complejo piruvato deshidrogenasa, la citrato sintasa y las deshidrogenasas están reguladas negativamente, de manera que se detiene el ciclo; cuando esta relación disminuye, quiere decir que la célula está utilizando altas cantidades de energía y dichas enzimas se ven reguladas positivamente para acelerar el ciclo.

Cuando en el ciclo del ácido cítrico se carece de oxalacetato o de algún otro intermediarios, se carboxila el piruvato para producir más oxalacetato. La piruvato carboxilasa es una enzima reguladora y se encuentra prácticamente inactiva en ausencia de acetyl-CoA, pero cuando hay un exceso se estimula la reacción piruvato carboxilasa para producir más oxalacetato, permitiendo que el ciclo utilice más acetyl-CoA en la reacción de la citrato sintasa.

La fosfoenolpiruvato carboxilasa es activada por el intermediario glucolítico fructosa 1,6-bisfosfato, que se acumula cuando el ciclo del ácido cítrico opera demasiado lentamente, para procesar el piruvato generado en la glicólisis (McKee y McKee, 2003).

En los organismos vertebrados, existen mecanismos de regulación alostérica que complementan la regulación en un segundo nivel, con la modificación covalente de proteínas. El complejo piruvato deshidrogenasa es inhibido mediante la fosforilación reversible de un residuo específico de serina en una de las dos subunidades.



Actividades

La elaboración de las actividades estará guiada por tu Docente en línea, mismo que te indicará, a través del **Organizador Didáctico de Aprendizaje (ODA)**, la dinámica que tú y tus compañeros llevarán a cabo, así como los envíos que tendrán que realizar.

Autorreflexiones

Para la parte de **autorreflexiones** debes de consultar el foro *Preguntas de Autorreflexión* para realizar la actividad correspondiente y enviarlo a la herramienta de *Autorreflexiones*. Cabe recordar que esta actividad tiene una ponderación del 10% de tu evaluación.

Para el envío de tu autorreflexión utiliza la siguiente nomenclatura: BBIQ_U2_ATR_XXYZ, donde BBIQ corresponde a las siglas de la asignatura, U1 es la unidad de conocimiento, XX son las primeras letras de tu nombre, y la primera letra de tu apellido paterno y Z la primera letra de tu apellido materno.

Cierre de la unidad

En esta segunda unidad, relacionamos conceptos y los conjuntamos para poder interpretar las reacciones que involucran a los carbohidratos, ya sabemos que los carbohidratos son una de las biomoléculas (macromoléculas) más importantes y abundantes en el planeta, sus reacciones implican aportaciones de energía que son fundamentales para el funcionamiento de la maquinaria de las células, tanto procariotas como eucariotas.

También hemos analizado las reacciones catabólicas de la biomolécula más energética: la glucosa. Hemos visto, que si las células son anaerobias realizan un proceso fermentativo donde se obtiene menos energía que en los procesos aerobios en los que se realiza el Ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Esta es la razón por la que las células aerobias tiene una velocidad de crecimiento mucha más alta que las células anaerobias. Asimismo, recordemos que el catabolismo es el conjunto de reacciones químicas que ocurren en la célula para la transformación de las biomoléculas complejas en moléculas más sencillas con la consecuente liberación de energía que es almacenada en forma de ATP.



Como biotecnólogo, es fundamental comprender estas rutas metabólicas para el control de procesos, saber interpretar y dar puntos de vista asertivos para optimizar métodos que generen nuevos modelos de investigación y desarrollo. Ahora sabemos que los procesos metabólicos son de vital importancia para el manejo de futuras investigaciones. El comprender las rutas metabólicas nos da un panorama general para indagar más allá y como se ha mencionado para dar una mejor calidad de vida.

Para saber más



Consulta los siguientes videos:

Glucolisis y ciclo de Krebs

<https://www.youtube.com/watch?v=otbr9cwmgKw>

Beta oxidación

<http://www.youtube.com/watch?v=UmEigf5NOVk>



El Metabolismo

<http://objetos.unam.mx/biologia/metabolismoCelular/index.html#>

Fuentes de consulta



1. Curtis, H., Barnes, N.S. (2009) *Biología*. Editorial Médica Panamericana.
2. McKee T y McKee J. (2003). *Bioquímica: La base molecular de la vida*. España. Tercera edición. Ed McGraw Hill – Interamericana.
3. Nelson, D.L., Cox, M.M. (2009). *Lehninger: Principios de Bioquímica*. España. Editorial Omega.