

UNIDAD III: Metabolismo

Capítulo 21:

METABOLISMO ENERGÉTICO

Nelio E. Bazán

La masa corporal de un atleta puede sostenerse en el tiempo a pesar de que diariamente puede haber disímiles tipos de requerimientos energéticos, que demandan diferentes aportes para compensar los costos energéticos de la actividad deportiva, la reparación y construcción de tejido muscular. En este capítulo se repasarán los aspectos más importantes del metabolismo energético en cuanto a sus aspectos teóricos, pero intentando brindar elementos prácticos para el entrenamiento.

Estimación del gasto energético.

Actividad física.

Calorimetría.

Agua doblemente marcada.

Ecuaciones predictivas para tasa metabólica en reposo.

Conceptos básicos: ATP y Potencial REDOX.

Sistemas Energéticos.

Fosfocreatina.

Metabolismo del glucógeno.

Glucólisis.

Ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa.

Gluconeogénesis.

Oxidación de ácidos grasos.

ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO

El balance energético puede expresarse como $E_i = E_e$. Donde la E_i es la energía que ingresa que puede ser expresada en kilo joules por día (Kj/d) o kilo calorías por día (Kcal/d) y E_e es la energía gastada. Entre ambas debe haber equilibrio. Si E_i es mayor que la E_e esa persona aumentará de peso y si $E_i < E_e$ nuestro atleta perderá peso. La kilocaloría (kcal) es la energía necesaria para subir 1 grado centígrado 1 kg de agua (de 15° a 16°) y 1 kilojoule (kj) representa 0.234 kcal.

Este balance depende también en parte de la ingesta de macronutrientes, así es en el caso de los hidratos de carbono y de las proteínas. No es el caso de las grasas, donde el aumento en su consumo más que elevar su oxidación, estimula su almacenamiento. La ingesta de hidratos de carbono estimula su oxidación y el almacenamiento de

glucógeno, inhibiéndose la oxidación de grasas. Aunque si más del 85% de las calorías consumidas son en forma de hidratos de carbono, y la $E_i > E_e$, se sintetizará grasa en forma de triglicéridos. En el caso de una abundancia en el consumo de proteínas, estas pueden ser derivadas para su utilización con fines energéticos, y si persiste este exceso, pueden indirectamente contribuir al almacenamiento de grasas. Por su parte, las grasas, se acumulan básicamente por su excesiva ingesta, lo que produce un aumento de ácidos grasos libres en sangre debido al continuo flujo de triglicéridos desde sus depósitos. Cada tipo de nutrientes en su combustión completa producen un cierto número de kcal, pero que al ser oxidados en el ser humano existe una combustión incompleta a lo que deben sumarse pérdidas por absorción. Así es que los carbohidratos en general producirían en combustión completa 4.1kcal y en el humano 4kcal, aunque esta relación para la glucosa es 3.4/3.4, las proteínas, por su parte, poseen una relación 5.7/4 y las grasas 9.4/9.

Los componentes del gasto energético total comprenden la tasa metabólica basal, que puede alcanzar entre el 50 y el 70% de la energía consumida; el efecto térmico de la comida entre el 6 y 10% y la actividad física. La *tasa metabólica basal* es la energía requerida para sostener los sistemas corporales funcionando y la actividad de la bomba de sodio explica hasta un 30% de este gasto. Varía de persona a persona pero en atletas de alto rendimiento puede bajar hasta un 40% o aún menos, también puede disminuirse hasta un 50% en condiciones de ayuno prolongado. De modo operativo es la producción de calor medida en estado post absorción, 12 a 18 horas después de la última comida y en estado de reposo. La medición de la tasa metabólica basal debe ser realizada alejada del ejercicio, por la mañana en general a los 30 minutos de haberse despertado luego de un sueño reparador con temperatura y ambiente comfortable. La *tasa metabólica en reposo* puede medirse en cualquier momento del día, esperando 4 horas luego de la última comida, es en general 10% mayor que la tasa metabólica basal, pero su practicidad la convierte en la medición de elección. Esta influenciada por aspectos genéticos (las familias comparten gastos basales similares), por la edad (disminuye luego de los 20 años 1 a 2% anual) y el sexo (el hombre posee una mayor tasa metabólica basal por su mayor tamaño corporal y mayor masa libre de grasa; por otro lado, el período menstrual en la mujer presenta variaciones características siendo la tasa metabólica mayor en la segunda fase del ciclo).

El efecto termogénico de los alimentos o *termogénesis dietaria* esta relacionado con su digestión, absorción, transporte, metabolismo y almacenamiento. En el hombre puede representar entre el 6 y el 10% del gasto energético diario, en la mujer es algo menor, entre 6 y 7%. También depende de la composición de los macronutrientes, los datos mencionados se refieren a una comida mixta, pero varían según que alimento predomine, siendo del 5 al 10% para hidratos de carbono, de 20 al 30% para proteínas, y del 2 al 3% para grasas. Esto significa prácticamente que es más fácil almacenar grasas que construir proteínas a partir de aminoácidos. A los fines prácticos se tiene en cuenta como el 10% de la suma del gasto energético en reposo y gasto de energía por actividad física.

La actividad física ha sido operativamente definida como cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que resulta en gasto energético (Caspersen, 1985). La *termogénesis por actividad física* es el componente más variable y comprende las actividades del vivir cotidiano (bañarse, alimentarse y vestirse, por ejemplo), el deporte, el descanso y el trabajo. Obviamente el gasto por actividad física será mayor en los individuos activos. Se debe agregar, según las situaciones, la *termogénesis por frío* que es la producción de calor para mantener la temperatura corporal que depende del clima, puede ser por *calofrío* es decir con movimiento del

músculo esquelético. La termogénesis por frío es cero en la zona de termoneutralidad, cuando la temperatura ambiente es de 28° a 29°C y la pérdida de calor corporal es mínima. También se tendrá en cuenta la *termogénesis por agentes exógenos* que estimulan el metabolismo como el uso de sustancias como caféina, nicotina u hormonas tiroideas. Por último, en casos de enfermedad se considerará la *termogénesis por injuria*, donde al gasto metabólico basal se le debe aumentar un porcentaje según su gravedad: fiebre 14% por cada grado, fracturas 10 al 30%, sepsis 20 al 60% y quemados del 40 al 100%.

Actividad física

El gasto diario energético de atletas en entrenamiento para ejercicios prolongados oscila entre 3000 y 7000kcal/día. El 30% al 50% de la energía es gastado en el período de 2 a 4h de entrenamiento. La cantidad de energía que se consume durante una actividad particular depende de la intensidad y duración, así como de la edad, sexo, talla, estado de maduración y nivel de entrenamiento del atleta.

Tabla 21.1: Costo energético de distintos tipos de ejercicio físico en Kcal/h
(Salas-Salvadó, 2000)

Actividad	Peso 60kg	Peso 90kg	Actividad	Peso 60kg	Peso 90kg
Marcha			Carrera		
Caminar a 3 km/h	175	285	7.5 km/h llano	535	890
Caminar a 5 km/h	260	425	9.5 km/h llano	650	1140
Subir escaleras	870	1420	12.5 km/h llano	780	1270
Bajar escaleras	335	545	12.5 pendiente 2.5%	910	1480
Basketbol			12.5 pendiente 4.5%	960	1565
Intensidad moderada	350	575	16.5 terreno llano	985	1610
Intensidad elevada	495	810	Patinaje		
Ciclismo			Intensidad moderada	285	465
8 km/h	250	410	Intensidad elevada	510	835
18 km/h	535	875	Esquí		
Piragüismo			Alpino	485	790
5.5 km/h	350	565	Fondo 7 km/h	585	956
Montar a caballo			Squash	520	850
Al paso	165	270	Natación		
Al trote	340	550	Pecho 18 m/min	240	390
Remo			Pecho 36 m/min	480	785
Recreación	250	410	Mariposa	585	955
Competición	685	1115	Crawl 18 m/min	240	390

Tabla 21.1: Costo energético de distintos tipos de ejercicio físico en Kcal/h
(Salas-Salvadó, 2000)

Otros			Crawl 45 m/min	532	870
Alpinismo	500	820	Espalda 18 m/min	195	315
Fútbol	450	730	Tenis		
Handbol intenso	490	800	Intensidad moderada	345	565
Lucha, judo, karate	645	1050	Intensidad elevada	470	800
Rugby	415	680			
Algunas actividades de la vida diaria (Kcal x kg de peso corporal x hora)					
Estar recostado 0.1	Estar sentado 0.4	Estar de pie 0.6	Vestirse 0.6		
Comer 0.4	Pelar fruta 0.6	Lavar platos 1.1	Lavar ropa 1.3		
Planchar 1.4	Barrer c/escoba 1.4	Pasar aspiradora 2.7	Lavar pisos 1.2		
Mecanografía 0.7	Escribir a mano 0.3	Leer en voz alta 0.4	Coser a mano 0.4		
Bailar lento 3.1	Baile moderno 3.8	Cantar 0.8	Pintar 1.5		

Calorimetría

La medición del gasto energético puede realizarse de acuerdo a diferentes métodos de laboratorio, utilizados en situaciones experimentales, o bien, de un modo práctico, utilizando ecuaciones predictivas.

La calorimetría *directa* mide de manera directa la producción de calor utilizando una habitación calorimétrica cuyas paredes se mantienen a una temperatura constante. Se monitorea la diferencia producida por la temperatura corporal de un individuo. El costo, la complejidad y el tiempo que requiere este método circunscribe su utilización solo al ámbito de la investigación.

La calorimetría *indirecta* evalúa el gasto energético cuantificando las cantidades de oxígeno consumidas y anhídrido carbónico producidas (calorimetría respiratoria). Un adulto normal utiliza 250 ml/minuto de oxígeno que representa del cuerpo. La medición puede realizarse mediante dos maneras:

- *Circuito Cerrado*: El sujeto respira en un reservorio que contiene oxígeno puro, el anhídrido carbónico se elimina, por lo que la disminución de O₂ está relacionado con el consumido. Fue el primer método utilizado y de él derivan las primeras fórmulas para el cálculo de gasto energético.
- *Circuito Abierto*: El sujeto respira aire ambiental, requiriéndose conocer las concentraciones de oxígeno y anhídrido carbónico en el aire inspirado y espirado.

El cociente respiratorio (QR) es la relación entre el volumen de dióxido de carbono producido (VCO₂) y el volumen de oxígeno consumido (VO₂), o sea $QR = VCO_2 / VO_2$, pero si bien esto es lógico a nivel celular, en realidad se calcula un equivalente, que es el intercambio respiratorio (IR) utilizando una cámara metabólica o un sistema de

máscara donde se analizan los gases ventilados, como en el sistema *breath-to-breath*, de los analizadores fijos o portátiles). Su valor depende del sustrato utilizado ya que la cantidad de oxígeno necesario para oxidar una molécula depende de la cantidad de carbonos que posea. En la combustión de la glucosa (C₆H₁₂O₆) se utilizan 6 moléculas de oxígeno para producir 6 moléculas de dióxido, 6 de agua y 38 de ATP, entonces para QR: 6CO₂/6 O₂ = 1.0. En el caso del las grasas, por ejemplo para el ácido palmítico (C₁₆H₃₂O₂) se utilizan 23 moléculas de oxígeno para producir 16 moléculas de dióxido, 16 de agua y 129 de ATP, entonces para QR: 16CO₂/23 O₂ = 0.69. Variando entonces de 0.7, si solo se utiliza grasa, 0.8 solo utilizando proteínas y 1.0 si solo se oxidan hidratos de carbono. En general se consume una dieta mixta y los valores de IR oscilan entre 0.82 a 0.87 en reposo, aumentando si el ejercicio es de intensidad a valores cercanos 1.0. Puede tomar valores superiores a 1.0 en casos de hiperventilación en estados no estables, de otro modo, puede encontrarse entre 0.67 a 0.69 en períodos de cetosis prolongada. Conociendo el sustrato oxidado, el consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, se puede estimar el gasto energético. Si se utiliza una dieta mixta el consumo de un litro de oxígeno representa unos 19.86kj o 4.81kcal.

Ecuación de cociente respiratorio no proteico
(Jequier, 1987)

$$GRnp = \frac{VCO_2 - NUU (6.03)}{VO_2 - NUU (4.88)}$$

Donde: VCO₂ y VO₂ se expresan en L/min, y NUU = nitrógeno ureico urinario en g/min. Se estima que 6.03 litros de CO₂ son producidos y 4.88 litros de oxígeno son utilizados al metabolizar un gramo de nitrógeno. Luego se puede utilizar la siguiente tabla para calcular sustratos oxidados.

Tabla 21.2: Tabla sustratos energéticos empleados según QRnp (Westenskow, 1988)			
HC: hidratos de carbono en gramos		G: grasas en gramos	O ₂ : litros de oxígeno
QRnp	HC/O₂	G/O₂	Kcal/O₂
0.70	0.000	0.502	4.686
0.71	0.016	0.497	4.690
0.72	0.055	0.482	4.702
0.73	0.094	0.465	4.714
0.74	0.134	0.450	4.727
0.75	0.173	0.433	4.739
0.76	0.213	0.417	4.751
0.77	0.143	0.400	4.764
0.78	0.294	0.384	4.776
0.79	0.334	0.368	4.788
0.80	0.375	0.350	4.801
0.81	0.415	0.334	4.813
0.82	0.456	0.317	4.825
0.83	0.498	0.301	4.838
0.84	0.539	0.284	4.850
0.85	0.580	0.267	4.862

0.86	0.622	0.249	4.875
0.87	0.666	0.232	4.887
0.88	0.708	0.215	4.899
0.89	0.741	0.197	4.911
0.90	0.793	0.180	4.924
0.91	0.836	0.162	4.936
0.92	0.878	0.145	4.948
0.93	0.922	0.127	4.961
0.94	0.966	0.109	4.973
0.95	1.010	0.091	4.985
0.96	1.053	0.073	4.998
0.97	1.093	0.055	5.010
0.98	1.142	0.036	5.022
0.99	1.185	0.018	5.035
1.00	1.232	0.000	5.047

Ecuaciones para estimar sustratos
(Westenskow, 1988)

- $HC (g/min) = -2.991 VO_2 + 4.12 VCO_2 - 2.56 NUU$
 - $Lípidos (g/min) = 1.69 VO_2 - 1.69 VCO_2 - 1.94 NUU$
 - $Proteína (g/min) = 6.25 NUU$
- Se requiere un estado de ayuno de 12 horas.

Ecuación para estimar gasto energético por calorimetría indirecta
(Weir, 1949)

$$GE = 1.44 [(3.9VO_2) + (1.1VCO_2)] - 2.17NUU$$

Donde: GE = gasto energético en kcal/día, VO_2 = consumo de oxígeno en ml/min, VCO_2 = producción de CO_2 en ml/min y NUU = nitrógeno ureico urinario en g/día (orina de 24horas). Calcula el cociente respiratorio no proteico, ya que se resta la urea que proviene de la conversión del nitrógeno residual, luego de la utilización de proteínas como energía. Este método tiene un error del 1% con respecto a la calorimetría directa. La fórmula abreviada es: $GE = [(3.9VO_2) + (1.1VCO_2)] 1.44$. Difiere menos del 2% de la forma completa, por lo que resulta más práctico utilizarla sin realizar la recolección de orina.

Ecuación utilizando consumo de oxígeno
(Mora, 1992)

$$GE = 4.85 \times VO_2$$

Donde: GE = gasto energético en kcal/día y VO_2 = consumo de oxígeno en litros/día.

Agua doblemente marcada

El método del *agua doblemente marcada* ($^2\text{H}^{18}\text{O}$) está basado en la eliminación diferencial de los isótopos deuterio y ^{18}O del agua corporal del organismo. El *isótopo* es una de las variedades de un átomo, que aunque tienen el mismo número atómico, difieren en su número másico. El número atómico es equivalente al número de protones en el núcleo, y el número másico es la suma total de protones y neutrones en el núcleo, los isótopos se diferencian en el número de neutrones. William Giauque y Herrick Jonson, de Estados Unidos, descubrieron en 1929, los isótopos del oxígeno de masa 17 y 18, sentando una base experimental para la estadística cuántica y la tercera ley de la termodinámica. En 1932 Harold Urey, químico estadounidense, descubrió el deuterio. Este es el isótopo de hidrógeno, estable y no radiactivo, con una masa atómica de 2.01363, también llamado *hidrógeno pesado*, al ser su masa atómica el doble de la del hidrógeno. El método consiste en una carga de agua doblemente marcada con estos dos isótopos. El deuterio se elimina como agua y el ^{18}O como agua y como CO_2 , la diferencia entre ambas tasas de eliminación nos permite conocer la producción de CO_2 . Este método permite estudiar a un sujeto de tres días a tres semanas realizando sus actividades habituales, solo requiriendo la recolección de orina. Sus desventajas son el alto el costo y la variabilidad intra e interindividual de $\pm 8.5\%$.

Ecuaciones predictivas para tasa metabólica en reposo

Estas ecuaciones se han desarrollado a partir de los métodos experimentales y permiten estimar la tasa metabólica en reposo. Se han desarrollado estudiando distintas poblaciones en lo que hace al sexo, edad y niveles de actividad física. Las mejores para ser utilizadas en deportistas han sido la ecuación de Cunningham y la de Harris-Benedict, aunque la primera tiene el inconveniente de trabajar con masa libre de grasa que debe ser calculada previamente.

Ecuación de Cunningham

(Cunningham, 1980)

$$500 + 22 (\text{MLG})$$

Donde: MLG = Masa libre de grasa. Fue publicada por JJ Cunningham quien en su construcción utilizó 120 hombres y 103 mujeres del estudio de Harris-Benedict, descartando del mismo 16 atletas altamente entrenados.

Ecuación de Harris- Benedict

(Harris- Benedict, 1919)

$$\text{Hombre: TMB} = 66.47 + (13.75 \times P) + (5 \times T) - (6.76 \times E)$$

$$\text{Mujer: TMB} = 655.1 + (9.56 \times P) + (1.85 \times T) - (4.68 \times E)$$

Donde: TMB = tasa metabólica basal en kcal/día, P = peso en kg, T = talla en cm y E = edad en años. Publicada en 1919 por JA Harris y FG Benedict, para su confección estudiaron un $n = 239$, 136 hombres (Edad promedio 27 años ± 9 , peso promedio 64 ± 10 kg) y 103 mujeres (Edad promedio 31 años ± 14 , peso promedio 56.5 ± 11.5 kg). Para

calcular necesidades calóricas totales (NCT) se debe multiplicar por un factor de actividad (Reposo 1.2 y Ambulación 1.3): $NCT = \text{Ecuación HB} \times \text{Factor de actividad}$. Si el paciente estuviese lesionado, se debe agregar el cálculo por factor de lesión (Traumatismo esquelético 1.35, traumatismo de cráneo tratado con esteroides 1.6, cirugía menor 1.1, cirugía mayor 1.2, infección leve 1.2, infección moderada 1.5, infección grave 1.6, quemadura del 40% de la superficie corporal 1.5, quemadura del 100% de la superficie corporal 1.95). Entonces: $NCT = \text{Ecuación HB} \times \text{factor de actividad} \times \text{factor de lesión}$. La ecuación sobreestima el gasto energético basal entre 7 y 24% y aunque fue planteada para metabolismo basal realmente se estudió metabolismo en reposo.

Ecuación de Mifflin - St. Peor
(Mifflin, 1990)

Hombre: $9.99 (\text{peso}) + 6.25 (\text{altura en cm}) - 4.92 (\text{edad}) + 5$

Mujer: $9.99 (\text{peso}) + 6.25 (\text{altura en cm}) - 4.92 (\text{edad}) - 161$

Esta ecuación presentada en 1990 utilizando una $n = 498$, 247 hombres y 251 mujeres, pretendía corregir la sobreestimación de la ecuación de Harris Benedict, pero posee variabilidad de hasta el 30% entre individuos de similares características.

Tabla 21.3: ECUACIÓN DE FAO/WHO (1989)				
<i>Años de edad</i>	<i>Hombre</i>	<i>DE</i>	<i>Mujer</i>	<i>DE</i>
0 - 2	$(60.9 \times \text{kg peso}) - 54$	53	$(61.0 \times \text{peso kg}) - 51$	61
3 - 9	$(22.7 \times \text{peso kg}) + 495$	62	$(22.5 \times \text{peso kg}) + 499$	63
10 - 17	$(17.5 \times \text{kg peso}) + 651$	100	$(12.2 \times \text{kg peso}) + 746$	117
18 - 29	$(15.3 \times \text{kg peso}) + 679$	151	$(14.7 \times \text{kg peso}) + 496$	121
30 - 60	$(11.6 \times \text{kg peso}) + 879$	164	$(8.7 \times \text{kg peso}) + 829$	168
> 60	$(13.5 \times \text{kg peso}) + 487$	148	$(10.5 \times \text{kg peso}) + 596$	108
Expresa kcal/día				

Donde DE = desviación estándar de las diferencias entre los valores reales y calculados. En esta ecuación se debe sumar 10% por TD + TAF para calcular el gasto total. En embarazadas se recomienda aumentar el cálculo en 300kcal/día en segundo y tercer trimestre y durante la lactancia 500kcal/día.

Ecuación de Owen
(Owen, 1986)

Mujeres activas: $50.4 + 21.1 (\text{peso})$ Mujeres inactivas: $795 + 7.18 (\text{peso})$

Presentada en 1986, se estudió una $n = 44$, delgadas y obesas, de 18 a 65 años y peso entre 48 a 143kg. Todas con peso estable por un mes. Las activas eran 8 atletas.

Hombres: $290 + 22.3 (\text{MLG})$ o bien: $879 + 10.2 (\text{peso})$

Esta ecuación fue presentada en 1987, con una n = 60, delgados y obesos, de 18 a 82 años y con un peso entre 60 a 171kg, ningún atleta entró en el estudio.

Ecuación según el peso
(Kleiber, 1947)

$$\text{TMB} = 70 \times \text{peso kg}^{3/4}$$

Donde: TMB = tasa metabólica basal en kcal/día

Ecuación de Fick
(Chan, 1999)

$$\text{GEB} = (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \times \text{GC} \times \text{Hb} \times 95.18$$

Donde: GEB = Gasto energético basal en kcal/día, SaO₂ = saturación arterial de oxígeno, SvO₂ = saturación venosa, GC = gasto cardíaco en l/min y Hb = hemoglobina en g/dl. Se utiliza en pacientes con catéter en arteria pulmonar. En paciente ventilado es similar a la ecuación de Harris – Benedict, aunque si el paciente está séptico se debe aumentar el resultado en un 20%.

Ecuación en base a creatinina
(Shanbhogue, 1987)

$$\text{TMB} = 0.48 \text{ CU} + 964$$

Donde: TMB = tasa metabólica basal en kcal/día y CU = excreción de creatinina urinaria en 24horas en miligramos.

CONCEPTOS BÁSICOS: ATP y potencial REDOX

ATP

La comprensión de los aspectos nutricionales está relacionada con el modo en que los organismos obtienen sus recursos energéticos. En nuestro caso, como organismos heterótrofos, los alimentos son fuente de energía y al comerlos (al romper moléculas orgánicas complejas) y oxidarlos liberamos energía que puede disiparse como calor, en parte podemos almacenarla y, a la vez, generamos CO₂ y H₂O. Sin embargo, los sistemas biológicos, que son isotérmicos, emplean en sus procesos vitales energía química. El cambio en la energía libre, llamado Δ G (Delta G) es la porción útil del total de esa energía que podrá aprovecharse para realizar un trabajo. Para esto debe existir un acople de los sistemas celulares de modo que la energía producida en una reacción degradativa sea aprovechada en una reacción sintética, así hablamos de sistemas acoplados exergónicos-endergónicos donde el cambio neto global es endergónico. Y esto es lo que llamamos *metabolismo*, compuesto por las reacciones exergónicas, de

oxidación molecular o catabolismo, y reacciones endergónicas que sirven para síntesis de diversas sustancias que llamaremos anabolismo.

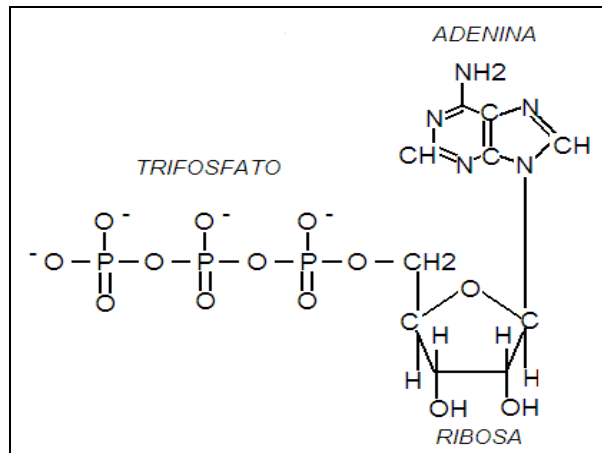
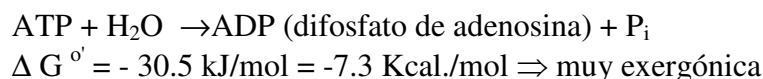


Figura 21.1: Complejo trifosfato de adenosina.

Los sistemas biológicos utilizan un compuesto con alto potencial energético, que actúa como un transductor en una amplia gama de reacciones exergónicas-endergónicas. Es el trifosfato de adenosina o ATP por la palabra inglesa *adenosine-tri-phosphate*, que fuera descubierto por Lohmann en 1931.

El ATP es un nucleótido que contiene adenina, ribosa y tres grupos fosfato, formando un complejo con el magnesio (Mg^{++}). Posee dos enlaces fosfato de alta energía y debido a que las cargas altamente ionizables de estos grupos fosfatos (P_i : ortofosfato inorgánico) hacen que se repelan unos a otros, resulta fácil separar uno o dos del resto de la molécula. El enlace fosfato del monofosfato de adenosina (AMP) es un enlace éster normal o sea de baja energía. La energía libre estándar de la hidrólisis de estos dos fosfatos orgánicos de alta energía es:



Para sintetizar ATP a partir de ADP se debe suministrar por lo menos una energía superior a 7.3Kcal. Existen compuestos con esa capacidad de aportar energía libre como el fosfoenolpiruvato (-14.8kcal/mol), el 1-3-difosfoglicerato (-11.8 kcal/mol) y la fosfocreatina (-10.3 kcal/mol), para los que el ADP resulta un aceptor. El ATP es usado como donante de energía en muchas reacciones anabólicas (de síntesis) acoplándose a las mismas de manera tal que el ΔG sea negativo y la reacción se produzca espontáneamente. Así el ATP resulta en un dador de fosfatos para aquellos compuestos con menor carga energética, como la glucosa 1-fosfato (-5.0 kcal/mol), la fructosa 6-fosfato (-3.8 kcal/mol), el AMP (-3.4 kcal/mol), la glucosa 6-fosfato (-3.3 kcal/mol) o el glicerol 3-fosfato (-2.2 kcal/mol). El ciclo ATP/ADP conecta a los procesos que generan fosfatos de alta energía con las reacciones que las utilizan, consumiéndose y

regenerándose ATP en forma muy rápida, ya que es escasa su concentración y por sí mismo no podría sostener los procesos más allá de escasos segundos. Sin embargo el entrenamiento permite una mejor tasa de producción de ATP. Las principales fuentes principales de fosfatos son:

- *Fosfocreatina*, que sostiene la concentración de ATP a nivel muscular.
- *Glucólisis*, formando fosfatos a partir de una molécula de glucosa.
- *Ciclo del ácido cítrico*, a nivel mitocondrial.
- *Fosforilación oxidativa*, propia de los organismos aerobios, utilizando O₂ molecular.

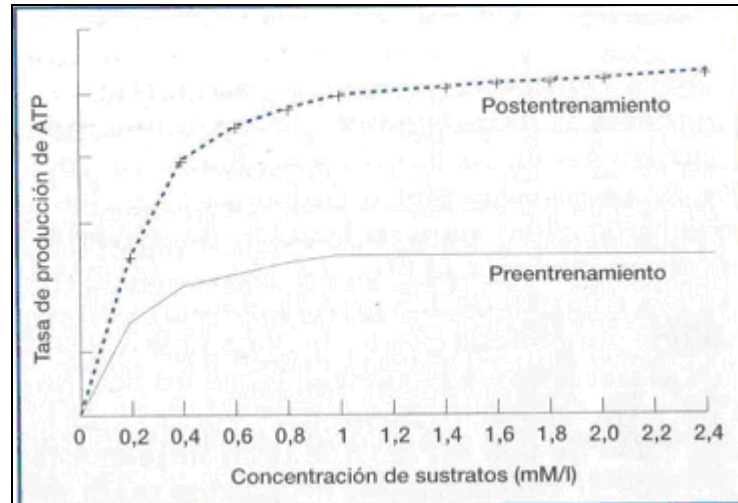


Figura 21.2: Producción de energía. Aumento de la tasa de producción de ATP con el entrenamiento.

Potencial redox

Las reacciones de oxido-reducción están asociadas con la transferencia de energía. Definimos oxidación como la pérdida de electrones y reducción como la ganancia de electrones. Por ejemplo la oxidación del ión ferroso a férrico en los citocromos de la cadena respiratoria es: $Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++} + e^-$. La pérdida de hidrógeno también es una oxidación, por ejemplo en la reacción de deshidrogenación que ocurre en el ciclo de los ácidos tricarbónicos, ácido succínico \rightarrow ácido fumárico + [2H], donde $2H = 2 H^+ + 2 e^-$. Estas reacciones siempre se presentan de a pares, es decir que las reacciones de oxidación siempre están acopladas con reacciones de reducción, o sea que cuando una sustancia se oxida, otra se reduce. Así la etapa de la oxidación-reducción es: NAD^+ (oxidado) + $2H^+ + 2e^- \rightarrow NADH$ (reducido) + H^+ . Es importante recordar que la concentración de NAD^+ en la célula es pequeña; por lo tanto debe continuamente reciclarse de la forma oxidada a la reducida y viceversa.

En los sistemas biológicos se puede expresar el potencial redox (E'_{\circ}) a pH 7, donde el potencial del electrodo de hidrógeno (H^+/H_2) es de -0.42 voltios (v). Otros ejemplos son el $NAD^+/NADH$ -0.32v, acetoacetato/3-hidroxiacetato -0.27v, el piruvato/lactato -0.19v, el oxalacetato/malato -0.17v, el fumarato/succinato +0.03v, el citocromo b: F^{+++}/Fe^{++} +0.08v, ubiquinona: +0.10v, citocromo c₁: F^{+++}/Fe^{++} +0.22v, citocromo a: F^{+++}/Fe^{++} + 0.29v y el oxígeno/agua + 0.82v.

Las enzimas que intervienen en los procesos de oxido reducción se llaman oxido reductasas y pertenecen a cuatro clases:

1. **Oxidasas**, que utilizan oxígeno como aceptor de hidrógeno formando agua o peróxido de hidrógeno. La citocromo oxidasa, con el grupo prostético Hem de la mioglobina y la hemoglobina, es el citocromo a₃ de la cadena respiratoria en la mitocondrias. Además de hierro, esta enzima contiene cobre. Las flavoproteínas son otras oxidasas que poseen como grupo prostético al FAD (flavin adenina dinucleotide) y al FMN (flavin mononucleotide) y se forman a partir de la vitamina B₂ (riboflavina), utilizan metales como cofactores, por ejemplo hierro y molibdeno.
2. **Deshidrogenasas**, transfieren hidrógeno de un sustrato a otro, permitiendo procesos oxidativos en ausencia de oxígeno, como en la glucólisis. Pueden ser específicas para el NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido), catalizando reacciones en la glucólisis, ciclo del ácido cítrico y cadena respiratoria o NADP⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), vías extramitocondriales de síntesis de ácidos grasos y esteroides. Otras son la NADH deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa, acil-CoA deshidrogenasa, la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa mitocondrial, los citocromos b, c₁, c y las ligadas a la riboflavina.
3. **Hidroperoxidadasas**, son las peroxidadasas y las catalasas. Las peroxidadasas nos protegen de los peróxidos (H₂O₂) ya que su acumulación conduce a la formación de radicales libres, lesivos para las membranas celulares, postulados en la aterosclerosis y como uno de los mecanismos de la vejez. Se encuentran en la leche, leucocitos y plaquetas. El grupo prostético es el protohem, y el peróxido de hidrógeno es reducido a expensas de varias sustancias que actúan como dadores de electrones como el ascorbato, las quinonas y el citocromo c. En los eritrocitos actúa la glutatión peroxidasa cuyo grupo prostético es el selenio. La catalasa es una hemoproteína que puede usar al H₂O₂ como dador o aceptor de electrones. Esta enzima abunda en los peroxisomas que se encuentran en el hígado y otros tejidos.
4. **Oxigenasas**, catalizan la incorporación de oxígeno a una molécula de sustrato, ya sea incorporando dos átomos de oxígeno molecular (dioxigenasas, como la l-triptofano dioxigenasa en el hígado), o incorporando un átomo de oxígeno. Estas monooxigenasas se encuentran en los microsomas hepáticos con el citocromo p450 y el citocromo b₅, importantes en la metabolización de varios fármacos.

SISTEMAS ENERGETICOS

Fosfocreatina

El 60% de la creatina (Cr) corporal se encuentra almacenada dentro de la célula muscular como fosfocreatina (PCr) representando cerca de 75 mmol/Kg de músculo seco (ms). El sistema ATP – PCr es un sistema buffer temporal y permite sostener las concentraciones de ATP en el músculo a pesar de su rápida hidrolización debido a que existe una concentración de PCr de tres a ocho veces mayor que de ATP. Por otro lado el valor energético de su enlace fosfato (-10.3 Kcal./mol o - 43.1 kJ/mol) es mayor que el del ATP (-7,3 Kcal./mol o - 30.5 kJ/mol) le permite intercambiar energía rápidamente con el ATP. El ATP puede ser utilizado para formar PCr, así se constituyen depósitos de energía que estarán disponibles para ser movilizados ante la mínima disminución de ATP. Esto permite sostener casi constantes los niveles de ATP, mientras haya PCr y a través de la reacción: $PCr + ADP + H^+ \leftrightarrow ATP + Cr$, catalizada por la enzima creatin-

kinasa (CK). Existe una serie de isoenzimas CK-BB (cerebro), CK-MB (músculo cardíaco), CK-MM (músculo esquelético, cerca de los puentes de actina miosina, o sea en el lugar de utilización de ATP), CK-Mi (en membrana mitocondrial, o sea en el lugar de producción de ATP). También se puede considerar una segunda función de la PCr que es la de actuar como buffer espacial, es decir como un sistema de transporte de energía entre zona de producción (mitocondria) y la región donde ha de utilizarse (miofibrillas). Este buffer energético temporal predominaría en fibras tipo II, donde la concentración de PCr es unos 10-20 mmol/kg de ms mayor. Una tercera función es el acoplamiento funcional de reacciones celulares, facilitando el metabolismo energético durante la contracción muscular. Por ejemplo la reacción catalizada por la adenilato - kinasa produce un protón que es secuestrado por la reacción de la CK: $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i + H^+$. Asimismo la rápida liberación de un P_i por la hidrólisis de la PCr durante la contracción muscular juega un importante rol en la activación de la glucógeno fosforilasa, asegurando de este modo el suministro continuo de energía. Durante los primeros segundos del ejercicio, el metabolismo glucídico tiene una contribución significativa para el sostén de los niveles de ATP, siendo la importancia del sistema de la PCr, por otro lado, la alta velocidad a la que esta síntesis se efectúa, que es casi al doble que la del sistema glicolítico.

Metabolismo del glucógeno

El glucógeno es un polímero ramificado de alfa-D-glucosa y es la forma de almacenar carbohidratos, principalmente en hígado y músculo. Es una fuente fácilmente accesible de glucosa para ser usada en la glucólisis. El primer paso de la glucogénesis comprende la reacción: $Glucosa + ATP \rightarrow glucosa-6-fosfato + ADP$, catalizada por la enzima hexoquinasa utilizando Mg^{++} como cofactor. Como las membranas celulares son poco permeables a este producto, éste se queda retenido y se convierte a glucosa-1-fosfato por la enzima fosfoglucomutasa, que a su vez reacciona con el uridintrifosfato (UTP) formando uridinfosfato-glucosa (UDP-glucosa) catalizada por la UDP-glucosa-pirofosforilasa. La fracción glucosa de este compuesto es transferida a una molécula de glucógeno en un enlace 1,4 (carbono 1 de una molécula con el 4 de la siguiente), en una reacción catalizada por la glucógeno sintetasa (UDP-glucosa-glucógeno transglucosilasa). Estas son uniones lineales, pero cada 8 a 12 residuos de glucosa, se forma una rama que se adhiere a la cadena principal en un enlace 1,6 catalizada por la enzima *ramificadora* (amilo-1,4-1,6-transglucosilasa) construyéndose así una estructura ramificada de alto peso molecular.

El control de esta síntesis lo ejerce la glucógeno sintetasa, que tiene una forma D (dependiente) y una forma I (independiente). La forma D, menos activa, es dependiente de la glucosa-6-fosfato, y puede ser convertida a la forma más activa I por la glucógeno sintetasa fosfatasa que la desfosforila. Y a la inversa, la enzima proteinoquinasa dependiendo del AMP cíclico (AMP_c) fosforila la I para convertirla a la forma D. Recordemos que la insulina como hormona anabólica que es, estimula la síntesis de glucógeno en el músculo, al provocar la desfosforilación y activación de la glucógeno sintetasa.

Debe existir en principio una molécula de glucógeno primordial, *primer*, para iniciar esta reacción. Esta es la glucogenina, proteína que se glucosila sobre un residuo de la tirosina mediante la UDP-glucosa. Cumple así dos funciones, ser el core o núcleo de la molécula de glucógeno y, a la vez, estimular la autoglicosilación. La primera formación se llama proglucógeno y es de menor tamaño relativo, es importante en la fase de

recuperación post ejercicio y es sensible a los hidratos de carbono de la dieta. El macroglucógeno es más importante en una segunda fase de recuperación, luego de dos a tres días de carga de hidratos de carbono.

En la glucogenólisis la glucógeno fosforilasa degrada las uniones 1,4 liberando glucosa-1-fosfato, mientras que en las uniones 1,6 actuaría la amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante). Luego la fosfoglucomutasa forma glucosa-6-fosfato que entra en el ciclo de la glucólisis. En el músculo no puede formarse glucosa ya que carece de la enzima necesaria, la glucosa-6-fosfatasa, que sí poseen hígado, riñón e intestino delgado. El paso limitante en la glucogenólisis es a nivel de la glucógeno fosforilasa. Esta puede encontrarse en una forma activa a, con forma de tetrámero fosforilado en residuos de serina por la enzima fosforilasa b quinasa que requiere Ca^{++} para su activación. Así en la activación muscular cuando se eleva el Ca^{++} citosólico la fosforilasa b quinasa es activada, acción que sucede también con el incremento del AMP_c . El AMP_c aumenta cuando la adrenalina o la noradrenalina estimulan a la adenilciclase, disponiendo en este caso del combustible para enfrentar la situación de stress (competencia). Pero debido al carácter integrativo de los procesos energéticos, y sabiendo que ya a los 2 segundos de iniciada la contracción muscular se inicia la glicólisis, seguramente metabolitos de la hidrólisis del ATP y la PCr serán importantes en su estimulación: ADP, AMP, IMP (inositol monofosfato), NH_3 (amonio) y P_i .

Durante los minutos iniciales del ejercicio el glucógeno muscular constituye la principal fuente de energía pero si este continúa, la glucosa sanguínea será cada vez más importante. Entre los 10 a 40 minutos aumenta de 7 a 20 veces la captación de glucosa, alcanzando su pico máximo entre los 90 y 180 minutos, aumentando progresivamente también la utilización de ácidos grasos libres (AGL), que a las 4 horas pueden alcanzar más del 60% del gasto energético total. Así, en ejercicios prolongados, la utilización de combustibles está caracterizada por una secuencia trifásica, en la cual predominan sucesivamente el glucógeno muscular, la glucosa sanguínea y los AGL.

Glucólisis

La glucólisis o ciclo de Embden-Meyerhof es la vía principal para el uso de la glucosa, proporcionando también una vía para la metabolización de la fructosa y la galactosa. Tiene la capacidad para producir ATP en ausencia de oxígeno, lo que permite al músculo esquelético trabajar en condiciones aeróbicas deficientes. La ecuación global de la glucólisis hasta llegar a lactato es: $\text{Glucosa} + 2 \text{ADP} + 2 \text{P}_i \rightarrow 2 \text{L}(+)\text{-Lactato} + 2 \text{ATP} + 2 \text{H}_2\text{O}$. Todas las enzimas que catalizan esta vía son citosólicas, aunque algunas integradas a estructuras subcelulares. La actividad de la hexoquinasa, que fosforila a la glucosa, es inhibida en forma alostérica por su producto glucosa-6-P. En el parénquima hepático y páncreas su acción la realiza la glucoquinasa. La diferencia estriba en que la hexoquinasa tiene una alta afinidad (K_m baja) por su sustrato, lo que asegura un suministro de glucosa a los tejidos aún en condiciones de baja concentración. La glucoquinasa lo que hace es actuar luego de la ingesta de alimentos, cuando la glucemia se eleva, siendo específica para la glucosa. En el caso de que la glucólisis suceda a la glucogenólisis este primer paso se obvia obteniendo una ganancia neta de 3 moles de ATP por mol de residuo de glucosa.

La fosfofructoquinasa, enzima que cataliza la transferencia del segundo grupo fosfato, para producir fructosa-1,6-difosfato es inducible y posee un importante papel en la regulación de la velocidad de la glucólisis asociando la velocidad de esta vía con las demandas fisiológicas de ATP. Su actividad aumenta por acción de la adrenalina, la

fructosa-6-P, glucosa-1,6-bisfosfato, fructosa-1,6-bisfosfato, fructosa-2,6-bisfosfato, el ADP, AMP, y el P_i . A su vez, es inhibida por el ATP, la PCr y el citrato. Este último producido por el ciclo del ácido cítrico, que al actuar torna a la glucólisis más lenta. Pero la actividad de la PFK es, además inhibida por un descenso del pH celular, por aumento de la concentración de ácido láctico (AL) como consecuencia de esfuerzos intensos. Es posible incrementar la actividad de la PFK y otras enzimas importantes en la vía glucolítica como la hexoquinasa, la fosfoglucomutasa y la piruvato quinasa, a través del entrenamiento específico adecuado logrando un aumento de la velocidad de sus pasos metabólicos.

La gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa es una enzima que depende del NAD^+ para transferirle un hidrógeno en la oxidación formando NADH. En un estado de ausencia de oxígeno, la reoxidación del NADH, al reducir el piruvato hasta lactato, reacción catalizada por la láctico deshidrogenasa (LDH), permite que se forme nuevamente NAD^+ y mantener el ciclo. Así: $\text{Piruvato} + NADH \leftrightarrow \text{ácido láctico} + NAD^+$. En condiciones aeróbicas el piruvato es oxidado intramitocondrialmente y los equivalentes reductores que se forman a partir del $NADH+H^+$ se introducen en las mitocondrias a través de sus lanzaderas.

El complejo piruvato deshidrogenasa (PDC) interviene en una reacción irreversible que permite al piruvato entrar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) y es el paso limitante en la oxidación de carbohidratos. El PDC es un complejo enzimático que se encuentra en la membrana mitocondrial interna y posee enzimas regulatorias: una fosfatasa y una kinasa. Los rangos elevados de ATP/ADP, acetyl-Coa/CoA y $NADH/NAD^+$ activan la kinasa, lo que resulta en la inactivación del sistema. Por otro lado, su disminución y la presencia de piruvato inactivarán la kinasa, que sumado a una elevación de calcio activarán la fosfatasa, todo estimulando el PDC.

La LDH-H se encuentra en fibras cardíacas y en las slow-twitch (ST) o fibras musculares lentas, participando en la reconversión de lactato a piruvato. En tanto las fibras fast-twitch (FT), de rápida contracción, tienen altas concentraciones de LDH-M, responsable directa de la reacción piruvato-lactato. En esfuerzos superiores al 75% del VO_2 máx se reclutan FT y si la actividad física se prolonga más allá de los 6 segundos, la glucólisis acumula ácido pirúvico (AP) y AL por acción de la LDH-M. No hay reconversión por carencia de LDH-H y de mitocondrias. Sólo la salida del lactato acumulado hacia la sangre permitirá convocar nuevamente a esas FT. En las ST se reúnen condiciones para no acumular importantes niveles de AL, como por ejemplo que el AP generado por la glucólisis por la elevada concentración de la enzima piruvato-oxidasa pueda incluirse en las mitocondrias y porque, además, hay altas cantidades de LDH-H, que reconvierten el lactato a piruvato (lactate turnover).

El piruvato se encuentra disponible luego del proceso de glicólisis y muchas células lo usan como aceptor terminal. La fermentación láctica se produce en muchas bacterias (bacterias lácticas), también en algunos protozoos y en el músculo esquelético humano y es responsable de la producción de productos lácteos acidificados como yoghurt, quesos, cuajada y crema ácida. El ácido láctico tiene excelentes propiedades conservantes de los alimentos.

En la glucólisis se liberan H^+ que son tomados por las coenzimas NAD, y transportados al interior de la mitocondria para acercarlos a la cadena de transferencia electrónica (para producción de ATP a partir de la energía que los iones tienen como carga eléctrica, en el sistema oxidativo o mitocondrial de las ST) o los ceden al AP y se convierte en AL. Los H^+ transferidos al oxalacetato por el NADH en el citoplasma constituyen el malato, que tiene un transportador de membrana mitocondrial donde reducirá un NAD, lo que generará una molécula de NADH y otra de oxaloacetato. Esta

sustancia se une al glutamato generando aspartato, que posee una lanzadera hacia el citosol. Es la lanzadera de malato-aspartato que asegura la inclusión de H^+ para llevarlos al sistema transportador de electrones.

En cuanto a la acumulación de AL, se postula que existe para esfuerzos físicos submáximos (40% o menos del VO_2 máx.) un estado de equilibrio individual con poco o ningún cambio en los niveles de lactato de reposo (0.7 a 1.8 mM/l). Por encima de estos valores (55-60% del VO_2 máx.) se encuentran otros estados estables debido a la actuación de los mecanismos de remoción, es decir la remoción rápida de lactato por su turnover y lanzaderas. Por lo tanto, aquellas fibras que puedan incrementar el pool enzimático específico así como el tamaño y número de mitocondrias por el entrenamiento, estarán en mejores condiciones para producir energía oxidativa y tener un más duradero estado estable lactácido.

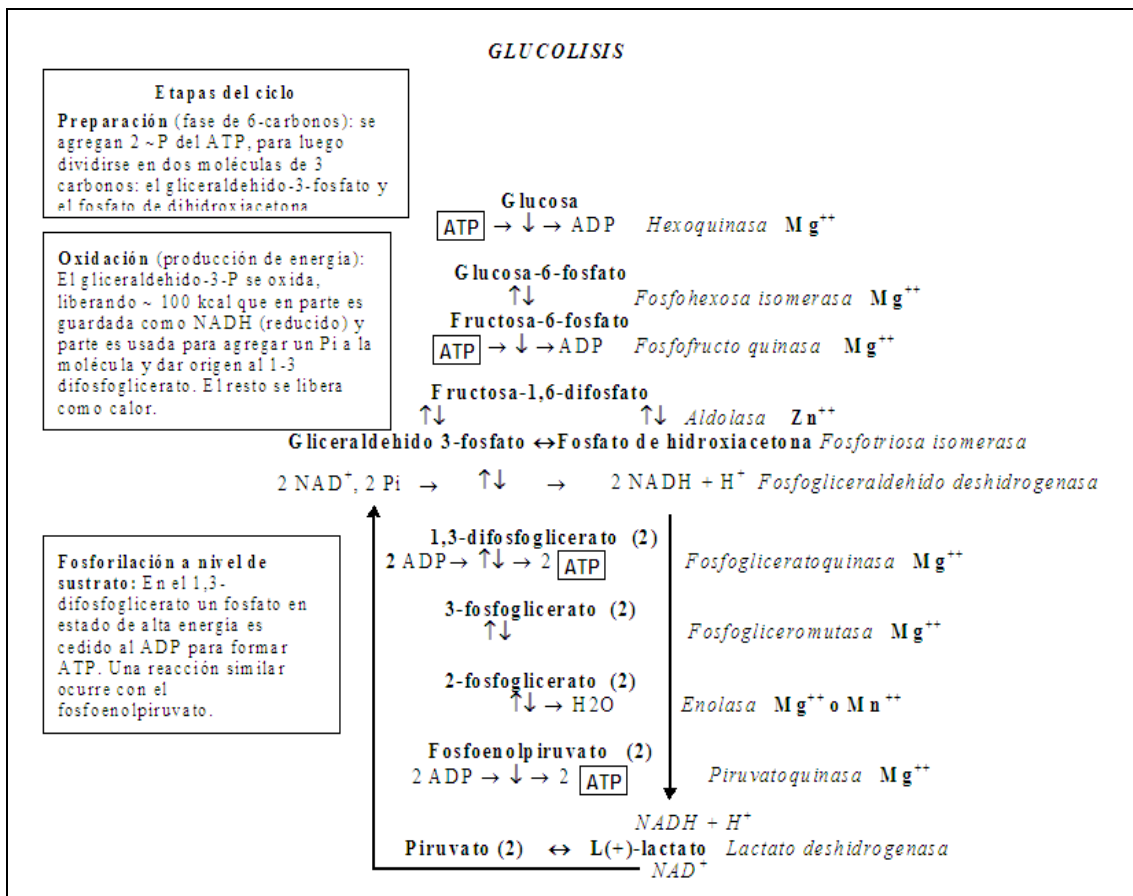


Figura 21.3: Glucólisis.

La formación de ATP se realiza dos veces por cada molécula de tres carbonos. Así el balance neto es: glucosa + 2 ADP + 2 P_i + 2 NAD^+ \rightarrow 2 AP + 2 ATP + 2 ($NADH + H^+$), y la energía total que se puede obtener de la glucosa por oxidación aeróbica es = 688 kcal/mol. La energía total acumulada en 2 ATP = 2 x 7.3 = 14.6 kcal/mol. Esto es un ~2% de rendimiento, si se tiene en cuenta la posibilidad de oxidar completamente la glucosa, es decir que el 98% de la energía potencialmente disponible no es usada por la célula.

Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

En esta serie de reacciones, también conocidas como ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs, la porción acetilo de la acetil-coenzima A se degrada a dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Las enzimas del ciclo están localizadas principalmente en la matriz de la mitocondria. La acetil-CoA puede también producirse a partir de lípidos por beta oxidación o por el metabolismo de aminoácidos. El primer paso es la formación de acetil-CoA a partir del ácido pirúvico y la coenzima A (derivado de la vitamina ácido pantoténico), formándose H^+ que posteriormente serán oxidados para formar ATP. Este ciclo tiene esencialmente la función de metabolizar el piruvato derivado de la glicólisis pero también es un nodo clave del metabolismo general.

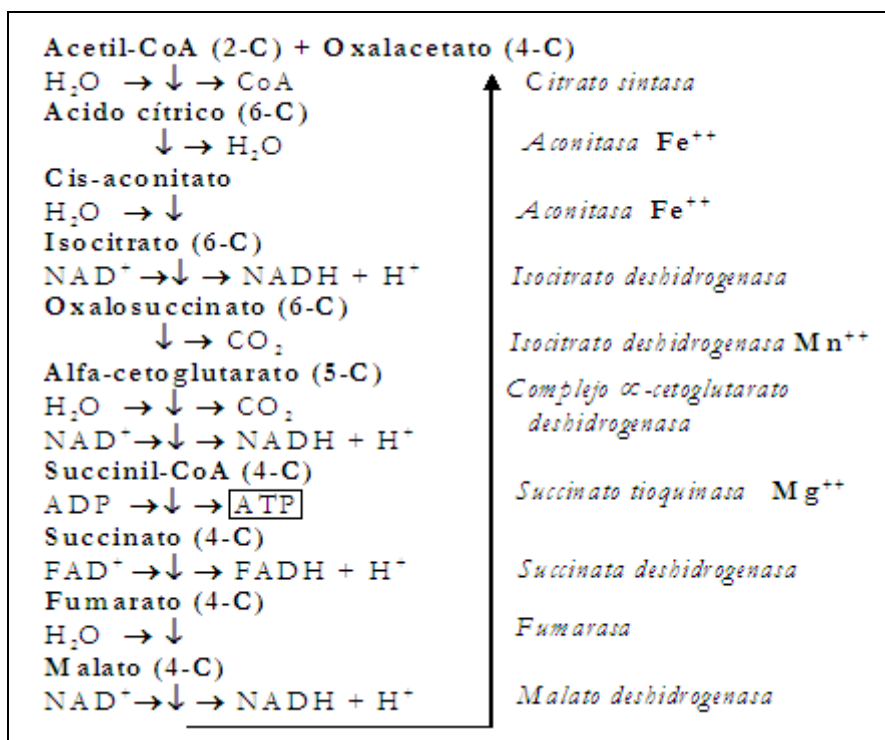
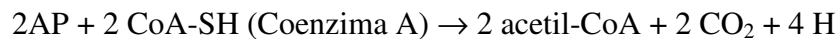
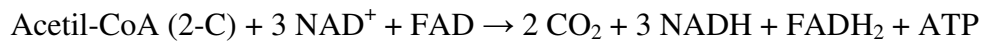


Figura 21.4: Ciclo de Krebs.

Luego que el acetil-CoA (2-C) y el oxalacetato (4-C) forman ácido cítrico (6-C), con tres grupos ácidos, tenemos una isomerización del citrato a isocitrato (6-C), con tres grupos ácidos. El isocitrato sufre deshidrogenación para formar NADH y oxalosuccinato y luego una descarboxilación a alfa-cetoglutarato (5-C) + CO_2 al igual que la formación de succinil-CoA (4-C) + CO_2 + NADH. Existe una fosforilación a nivel de sustrato succinil-CoA (4-C) + GDP que produce succinato (4-C) + GTP, y el GTP con ADP se puede interconvertir en ATP. Luego son importantes dos oxidaciones más para formar fumarato (4-C) + $FADH_2$ y por último oxalacetato (4-C) + NADH, reiniciando el ciclo.

El balance de un ciclo es:



La reacción neta por molécula de glucosa es:



Como se ve, a pesar de estos intrincados mecanismos, hasta ahora sólo hemos producido 4 moléculas de ATP, 2 en la ruta de la glucólisis y 2 en el ciclo del ácido cítrico. Entonces la mayor parte del ATP del metabolismo de la glucosa se formará por la oxidación de átomos de hidrógeno. Esa ha sido en realidad la principal función de todos estos pasos: Suministrar hidrógeno de la glucosa en forma oxidable. En resumen, el ciclo de los ácidos tricarbóxicos completa la oxidación del carbono del piruvato a su forma más oxidada (CO_2); los electrones originalmente en los enlaces C-H pasan por los portadores NADH y FADH para ser usados en la respiración.

La regulación del ciclo del ácido cítrico depende de cofactores oxidados de la deshidrogenasa, como el NAD y de la disponibilidad de ADP y la velocidad de utilización de ATP. Otros sitios de regulación son las reacciones catalizadas por la piruvato deshidrogenasa, citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa y alfa ceto-glutarato deshidrogenasa. Todas estas enzimas son estimuladas por el incremento del Ca^{++} , propio de la actividad muscular. La acetil-CoA formada a partir del piruvato es la base para la síntesis de ácidos grasos. Para ello se lo debe transportar fuera de la mitocondria. Esto se realiza al formar citrato en el ciclo y luego transportarlo al citosol, donde se transforma nuevamente en acetil-CoA.

Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa está basada en un complejo sistema mitocondrial de catalizadores (cadena respiratoria), donde son transportados los equivalentes reductores (-H o electrones) liberados de la oxidación de carbohidratos, ácidos grasos o aminoácidos, para reaccionar con oxígeno que al recibir electrones se combina con dos protones formando H_2O . La respiración depende de la disponibilidad de un receptor externo de electrones y el oxígeno es el indicado para esto, porque luego de recibir los electrones se combina con dos protones convirtiéndose en el residuo perfecto para un ambiente líquido: H_2O . El NADH almacena ~52 kcal/mol de energía, y se necesitan 7.3 kcal para hacer un ATP, se puede calcular en $52/7.3 = \sim 7$ ATP la cantidad producida por NADH si la conversión de energía tuviese un 100% de eficiencia. En la práctica las células han desarrollado sistemas que le permiten obtener un 40% de eficiencia (~3 ATP/NADH) bajo condiciones óptimas. La cadena transportadora de electrones (CTE) es un sistema enzimático ligado a membrana que transfiere electrones desde moléculas orgánicas al oxígeno y comprende dos procesos:

- Los electrones son transferidos de un transportador a otro dentro de la membrana.
- Los protones son pasados desde el interior al exterior de la membrana, creando un gradiente de protones.

Los electrones entran a la CTE transportados por el NADH o el FADH, llegan a la *oxidasa terminal*, una oxígeno-reductasa, y se *unen* al oxígeno. La CTE esta formada por 4 complejos, conectados por portadores móviles (Coenzima Q, citocromo c) que oscilan entre los complejos de la membrana. Los *carriers* específicos de la CTE son: $\text{NADH} \rightarrow \text{Flavoproteína} \rightarrow \text{Ubiquinona} \rightarrow \text{citocromo b} \rightarrow \text{citocromo c} \rightarrow \text{citocromo a}$

→ citocromo a₃ → oxígeno. Los transportadores de electrones son hemoproteínas que contienen hierro o citocromos y se encuentran ubicados por su potencial redox, desde el más electronegativo al más electropositivo. En estas reacciones se liberan grandes cantidades de energía para formar ATP. Los electrones fluyen por la CTE, en la membrana interna mitocondrial, donde los aceptores de electrones pueden oxidarse (aceptar e⁻) o reducirse (dar e⁻) hasta llegar al citocromo a₃ (citocromo oxidasa), capaz de ceder 2 electrones y reducir el oxígeno para que se combine con los iones hidrógeno y formar agua. A medida que los electrones fluyen por la CTE, en ciertas etapas los protones son bombeados desde el interior al exterior de la membrana construyendo un gradiente de protones. Como las cargas + son retiradas del interior y las -, permanecen en el interior como iones OH⁻, se produce un importante potencial electronegativo en la matriz interna. Además el pH en la cara externa de la membrana puede llegar a 5.5, mientras que en la cara interna a 8.5. Esta diferencia de 3 puntos en el pH, significan una diferencia de concentración de H⁺ estimada en 1000 veces entre ambas caras de la membrana. Es la energía potencial acumulada como gradiente de protones o *proton motive force*. Debido a esta diferencia de potencial los iones hidrógeno fluyen al interior de la matriz mitocondrial a través del centro de la molécula de *ATP sintetasa*. Esta es un complejo proteico que posee un canal para la entrada de los protones, y a medida que pasan por ese canal, se produce la reacción: ADP + P_i → ATP (fosforilación oxidativa o quimiosmótica), que luego es transferido al exterior por difusión facilitada.

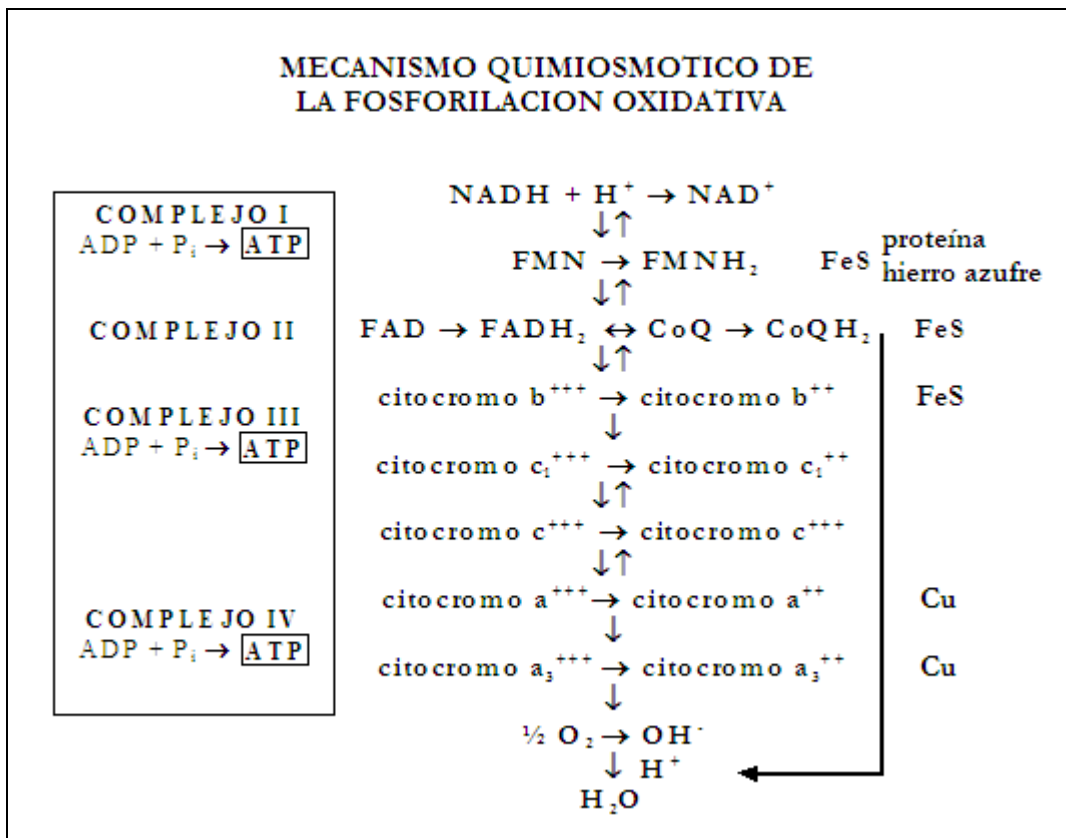


Figura 21.5: Fosforilación oxidativa.

Habíamos dicho que aunque en la glucólisis formábamos 4 moléculas de ATP, resultaba un balance de 2 ya que utilizábamos 2 para su activación y del mismo modo en cada vuelta del ciclo de Krebs teníamos una ganancia neta de 2 ATP. A todo esto ahora debemos sumarle 30 moléculas de ATP aportados por el mecanismo quimiosmótico de

oxidación de 20 de los 24 átomos de hidrógeno producidos por los dos primeros pasos antes mencionados (glucólisis y ciclo de Krebs). En este caso cada 3 átomos de hidrógeno se producen 3 ATP. Los otros 4 producirán 4 ATP en el primer paso quimiosmótico. Por lo tanto en total tendremos 38 moléculas de ATP, lo que representa una eficacia de transferencia de energía del 66%, liberándose el resto como calor.

Entre los diversos mecanismos de control podemos mencionar la inhibición que produce el ATP sobre la fosfofructokinasa, retrasando de este modo la glucólisis y por ende todo el metabolismo de los carbohidratos. A la inversa, esta enzima clave es estimulada por las concentraciones de AMP y ADP.

Existen productos químicos que inhiben la fosforilación oxidativa al bloquear la transferencia de electrones en la cadena respiratoria o la transferencia de electrones al oxígeno. Son potentes venenos como:

- *Monóxido de Carbono*: se combina directamente con la citocromo oxidasa terminal, y bloquea la entrada de oxígeno a la misma.
- *Cianuro (CN)*: se une al hierro del citocromo e impide la transferencia de electrones.

Gluconeogénesis

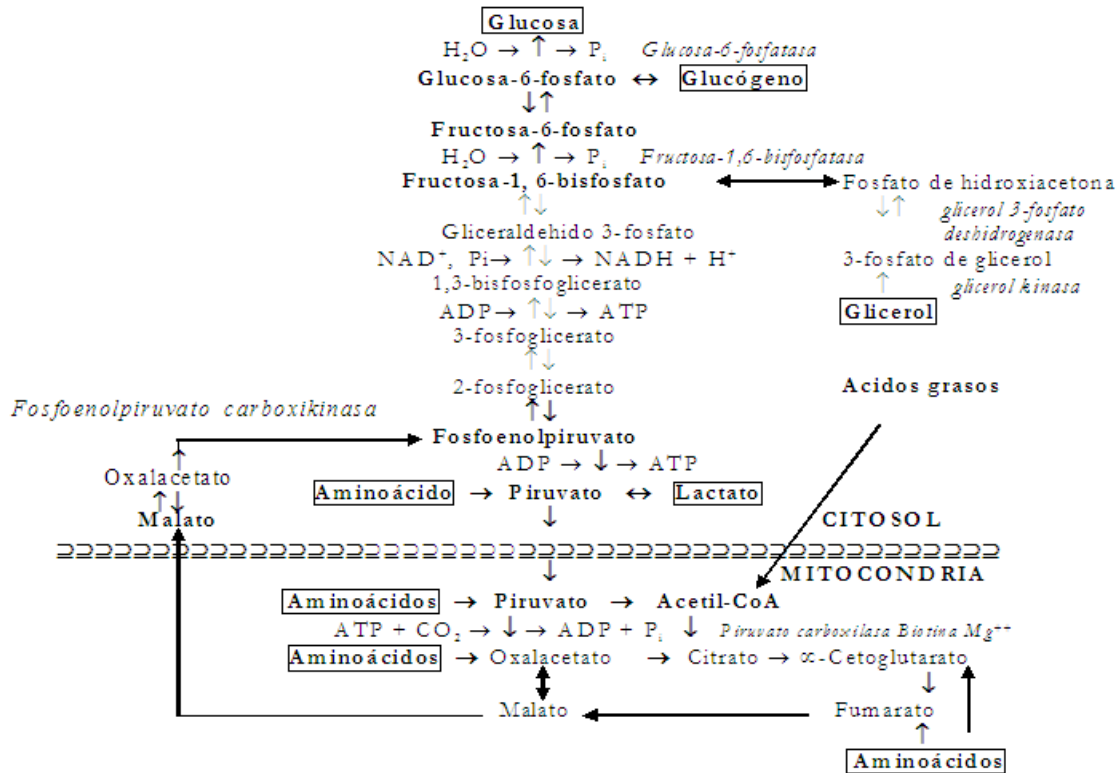
Cuando la alimentación no puede aportar suficientes carbohidratos, es la gluconeogénesis quien cubre las necesidades, además de ser fuente de glicérido-glicerol para el tejido adiposo. La gluconeogénesis abarca los procesos para formar glucosa o glucógeno a partir de sustratos diferentes de los carbohidratos, como aminoácidos, glicerol y lactato.

TABLA 21.3: GLUCONEOGENESIS		
HIGADO	SANGRE	MUSCULO
Glucógeno ↔ 6-Fosfato de glucosa → ↓↑ Piruvato ↔ Lactato ←	→ Glucosa → ← Lactato ←	→ 6-Fosfato de glucosa ↔ Glucógeno ↓↑ ← Lactato ↔ Piruvato
↑	← Piruvato ←	↙
Urea ← -NH ₂ ← ↑ (transaminación) ← Alanina	← Alanina ←	← Alanina ← -NH ₂ (transaminación) ↙

Sus enzimas claves, la piruvato decarboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxikinasa, la fructosa-1,6-bisfosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa son inducidas por las hormonas de contraregulación, los glucocorticoides, el glucagón y la adrenalina, que se oponen a los

efectos represores de la insulina. Muchos compuestos glucogénicos son derivados de sus sitios de producción, como el músculo, a los sitios en que se puede realizar el proceso de gluconeogénesis como riñón o hígado. Así es el ciclo del ácido láctico (o ciclo de Cori) o el ciclo de la glucosa – alanina.

REGULACION DE LA GLUCONEOGENESIS



Oxidación de ácidos grasos

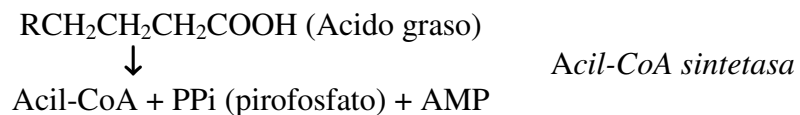
Los ácidos grasos además de ser utilizados para sintetizar eicosanoides o incorporarse a los tejidos se pueden oxidar y producir energía. Esto sucede a través de la beta oxidación en las mitocondrias de todas las células, excepto las de cerebro y las del riñón, siendo el acetato el producto final de los ácidos grasos con un número par de átomos de carbono. Los electrones removidos durante la oxidación de los ácidos grasos ingresan a la cadena respiratoria generando ATP y el acetil-CoA producido a partir de los ácidos grasos es completamente oxidado a CO₂ vía el ciclo del ácido cítrico. El acetil-CoA producido por esta vía puede ser convertido en el hígado a cuerpos cetónicos, combustibles hidrosolubles que el cerebro y otros tejidos pueden utilizar ante disminución de la concentración de glucosa en sangre.

Los ácidos grasos insaturados requieren dos pasos enzimáticos más para cambiar los dobles enlaces de *cis* a *trans* y desplazarlos de la posición alfa a la beta. Pero aún así, este proceso es tan rápido como la oxidación de los ácidos grasos saturados. Intervienen enzimas diferentes y a la mitocondria se le transfiere un ácido graso acortado para completar la oxidación. Los ácidos grasos insaturados como el oleico de origen

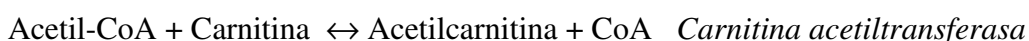
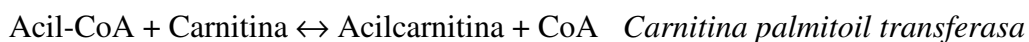
biológico contienen solo dobles enlaces de tipo *cis*, que están entre la posición 9 y 10. Si existen más dobles ligaduras, nunca están conjugadas (están a intervalos de tres átomos de carbono). La *enoil-CoA isomerasa* transforma el enlace *cis* de la posición β en un enlace *trans* en posición α , este producto es sustrato de la *enoil-CoA hidratasa*, entonces el proceso continúa de manera habitual. Después de cinco rondas de la β oxidación, se produce el 2,4-dienoil-CoA pobremente catalizado por la *hidratasa*. La *2,4-dienoil-CoA reductasa*, dependiente de NADPH, reduce el doble enlace. La enzima de los mamíferos produce el isómero *trans* en posición tres, por lo que debe ser isomerizado por la *3,2-enoil-CoA isomerasa*.

Los ácidos grasos de cadena larga de más de 20 C y los de menos de 14 C son oxidados preferentemente por los peroxisomas que es menos eficaz que la mitocondrial y produce más calor. Es inducible por una dieta de alto contenido en grasas y xenobióticos.

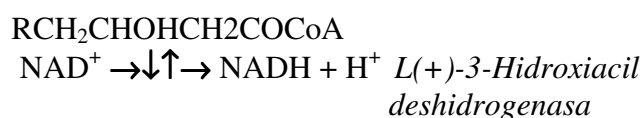
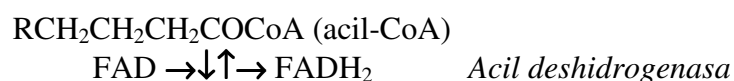
Los ácidos grasos son oxidados, en presencia de oxígeno, a acetil-CoA en la mitocondria utilizando como coenzimas al NAD^+ , FAD y produciendo ATP. Los ácidos grasos libres o no esterificados se encuentran en plasma unidos a la albúmina y en el citosol unidos a la proteína Z. Para ser catabolizados deben activarse en presencia de la Coenzima A y ATP y convertirse a acil-CoA:



La acil-CoA sintetasa se encuentra en el retículo endoplásmico y en la membrana mitocondrial externa. También allí se encuentra la enzima carnitina palmitoil transferasa I que convierte los grupos acil-CoA en acilcarnitina a fin de que puedan penetrar dentro de la mitocondria. La carnitina acil-carnitina translocasa intercambia una acilcarnitina por una carnitina y reacciona con CoA por acción de la carnitina palmitoil transferasa II. Luego la carnitina aciltransferasa cataliza la transferencia de grupos acilo entre la CoA y la carnitina.



La cadena del acil-CoA (el ácido graso activado) se rompe en el extremo carboxilo (del lado derecho) entre los átomos de carbono alfa (2) y beta (3) y se oxida el carbono beta. De allí el nombre de beta oxidación a este proceso hasta llegar a formar Acetil-CoA.





Esta molécula entra en el ciclo del ácido cítrico donde se une al oxalacetato y sigue el proceso de degradación a CO_2 y átomos de hidrógeno. La oxidación de ácidos grasos produce un gran número de moléculas de ATP. En el caso del palmitato (16-C) se producen 35 ATP por la beta oxidación. De las primeras 7 moléculas de acetil-CoA, el FADH_2 y el NAD producirán 5 fosfatos de alta energía en la cadena respiratoria (7×5). Luego por los 8 moles de acetil-CoA se generarán 96 moles de ATP (8×12), o sea que la ganancia total es de 131 ATP a los que hay que descontar 2 por la activación inicial del ácido graso. Finalmente son 129 ATP derivados del palmitato.

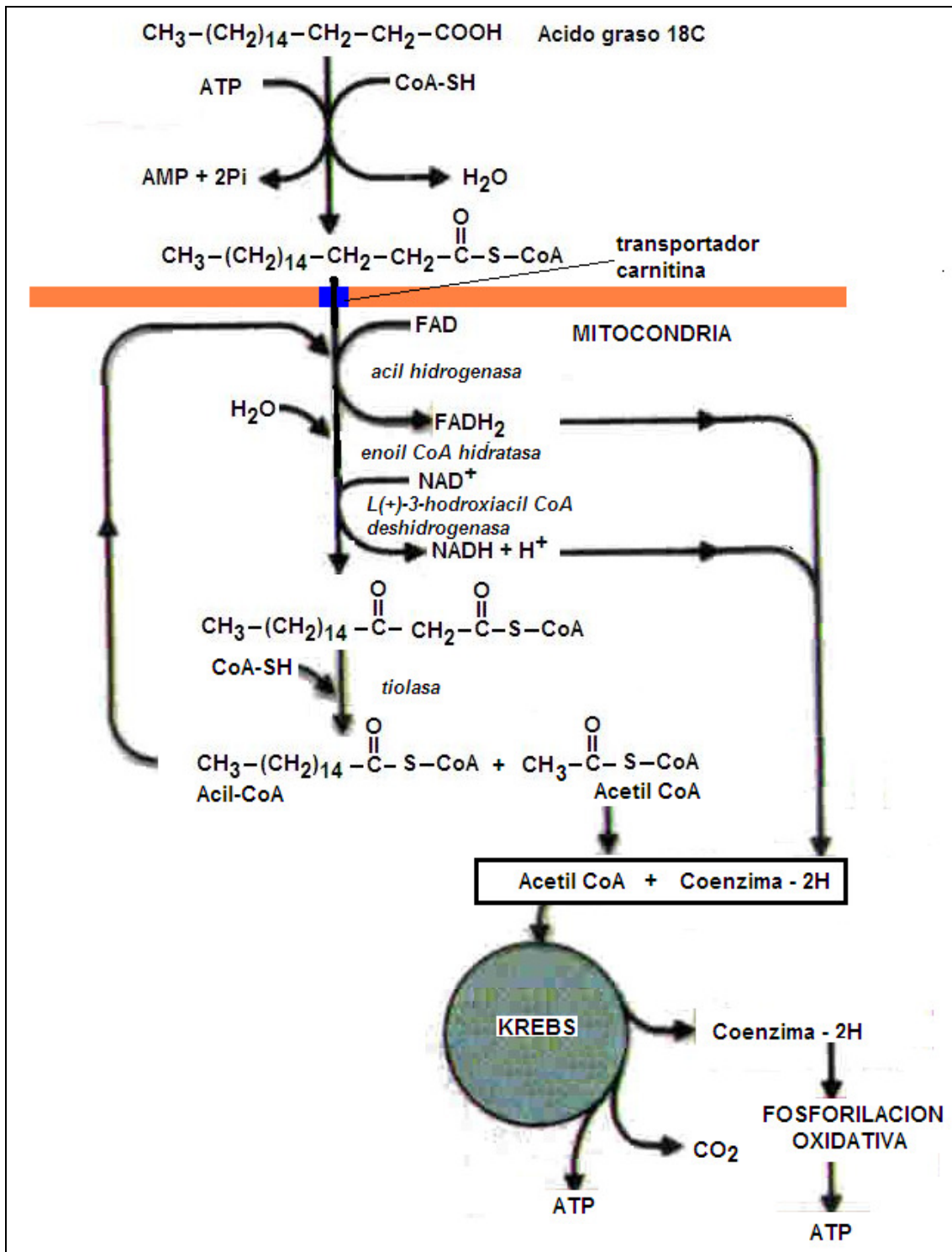


Figura 21.6: Oxidación de ácidos grasos.

Bibliografía

Abbot. *Nutrición clínica Abbot*. Buenos Aires: Abbott Laboratorios Argentina SA, 2002.

Astrand PO, Rodahl K. *Textbook of work physiology*. 3^oed., Nueva Cork: Mc Graw-Hill International Editions, 1986.

- Brooks GA. *The lactate shuttle during exercise and recovery*. Med Sci Sport Exerc; 18: 360-368. 1986.
- Burke L, Deakin V. *Clinical sports nutrition*. Sidney: Mc Graw Hill, 2000.
- Caspersen CJ, Powell KE y Christenson GM. *Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. Public Health Rep. 100:126-131, 1985.
- Cunningham JJ. *A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults*. Am J Clin Nutr, 33, 1980.
- Chan MF. *Terapia nutricional en Carey Ch F, Hanas HL y Woeltje KF*. Manual Washington de terapéutica médica, 10^{aa} Ed, México DF: Masson, 1999.
- Donovan CM y Brooks GA. *Endurance training affects lactate clearance, not lactate production*. Am J Physiol; 244 (7): E 83-E92. 1987.
- FAO/OMS. *Grasas y aceites en la nutrición humana*. Roma: OMS, 1997. ISBN 92-5-303621-4
- Fitts RH. *Mechanisms of muscular fatigue*. En Poortmans JR: Principles of Exercise Biochemistry, 3^a Ed. Basel: Karger, 279–300, 2003.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 10^a Edición, Mc Graw Hill – Interamericana, México DF, 2003.
- Harris JA, Benedict FG. *A biometric study of basal metabolism in man*. Philadelphia: Lippincott, 1919.
- Jequier E. *Measurement of energy expenditure in clinical nutrition assessment*. JPEN, 11(5), 1987.
- Kleiber M. *Body size and metabolic rate*. Physiol Rev, 27, 1947.
- Lohmann K. *Darstellung der adenylypyrophosphatsäure aus muskulatur*. Biochem. Z. 233: 460-469, 1931.
- Long CL, Schaffel N, Geiger JW. *Metabolic response to injury and illness: Estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance*. JPEN 3, 1979.
- Maughan RJ. *Basic and applied sciences for sports medicine*. Oxford: Butterworth – Heinemann, 1999.
- Mazza JC. *Ácido láctico y ejercicio (Parte I)*. Actualización en Ciencia del Deporte, 5(14), 1997.
- Mazza JC. *Ácido láctico y ejercicio (Parte II)*. Actualización en Ciencia del Deporte, 5(14), 1997.
- Mifflin MD, St. Peor St, Hill LA y otros. *A new predictive equation for resting energy expenditure and resting metabolic rate*. J Appl Physiol, 51:241-7, 1990.
- Mora RJF. *Soporte nutricional especial*. Buenos Aires: Panamericana, 1992.
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK y otros. (1998). *Bioquímica de Harper*. 14^a Ed. México DF: El Manual Moderno.
- Owen OE, Holup JL, D'Alessio DA. *A reappraisal of the caloric requirements of men*. Am J Clin Nutr, 46, 1987.
- Owen OE, Kavle E, Owen RS. *A reappraisal of the caloric requirements in healthy women*. Am J Clin Nutr, 44, 1986.
- Ravussin E y Swinburn BA. *Pathophysiology of obesity*. Lancet 340(8816):404-408, 1992.
- Roig JL. *Metabolismo energético (Mioenergía): Un análisis de los errores de interpretación*. PubliCE (<http://www.sobrentrenamiento.com/PubliCE/Home.asp>). 17/03/2003. Pid: 136.
- Salas-Salvadó J. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Masson, 2000.

- Shanbhogue RLK. *Twenty four urinary creatinine: a simple technique for estimating resting energy expenditure in normal population and hospitalized patients*. Clin Nutr, 6, 1987.
- Weir JB. *New methods for calculating metabolic rate with special referente to protein metabolism*. J Physiol, 109, 1949.
- West JB. Best y Taylor: *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 12ª Edición, Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1994.
- Westenskow DR. *Calculation of metabolic expenditure and substrate utilization from gas Exchange measurements*. JPEN, 12(1), 1988.
- Westerblad H, Allen DG y Lännergren J. *Muscle fatigue: Lactic acid or inorganic phosphate the major cause?* News Physiol Sci, 17, 17–21, 2002.
- Wilmore JH, Costill DL. *Fisiología del esfuerzo y el deporte*. 5ª Edición, Barcelona: Paidotribo, 2004.
- World Health Organization - WHO. *Energy and protein requirement*. Geneva: WHO, 1989.