



GLUCÓLISIS Y RESPIRACIÓN CELULAR

La oxidación de la glucosa es una fuente principal de energía en la mayoría de las células. Cuando la glucosa se degrada en una serie de pequeños pasos por medio de enzimas, una proporción significativa de la energía contenida en la molécula vuelve a “empaquetarse” en los enlaces fosfato de las moléculas de ATP.

La primera fase en la degradación de la glucosa es la **glucólisis**, que se efectúa en el citoplasma de la célula. La segunda fase es la **respiración celular**, que requiere oxígeno y, en las células eucariotas, tiene lugar en las **mitocondrias**. La respiración comprende **oxidación del piruvato**, el **ciclo de Krebs** y el **transporte terminal de electrones** acoplado al proceso de fosforilación oxidativa. Todos estos procesos están íntimamente relacionados.

En condiciones anaeróbicas (sin presencia de O_2), luego de la glucólisis ocurre el proceso de **fermentación**, mediante el cual se transforma al ácido pirúvico, producido por la glucólisis, en etanol o en ácido láctico.

La actividad de la glucólisis y la respiración celular están reguladas de acuerdo con las necesidades energéticas de la célula. Hasta ahora nos hemos referido a la degradación de la molécula de glucosa, pero otras moléculas alimenticias, que incluyen a las grasas, los polisacáridos y las proteínas, pueden ser también degradadas a compuestos que pueden ingresar en alguno de los pasos en las vías centrales (glucólisis y ciclo de Krebs).

1. GLUCÓLISIS

La glucólisis es un proceso que ocurre en el citoplasma celular, en el cual una molécula de glucosa (6 carbonos) se escinde en dos moléculas de 3 carbonos de piruvato (ácido pirúvico). Este proceso da como resultado un rendimiento neto de dos moléculas de ATP (a partir de ADP y fosfato inorgánico) y dos moléculas de NADH (a partir de NAD⁺).

En la glucólisis se pueden establecer dos fases:

- Primera fase: En esta fase se consumen 2 moléculas de ATP (reacción endergónica) para transformar 1 moléculas de glucosa (hexosa) en dos triosas (dihidroxiacetona-3-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato) (Figura 1). La dihidroxiacetona-3-fosfato se

interconvertirá en gliceraldehído-3-fosfato, de manera que al final de la primera fase habrá dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato.

- Segunda fase: En esta fase se liberan 4 moléculas de ATP y 2 moléculas NADH (reacción exérgica) a partir de la conversión de 2 moléculas gliceraldehído-3-fosfato en 2 moléculas de piruvato (Figura 1).

De esta forma, una molécula de glucosa (6 C) se convierte en dos moléculas de piruvato (3 C). La ganancia neta, la energía recuperada, es dos moléculas de ATP y dos moléculas de NADH por molécula de glucosa.

La serie de reacciones que constituyen la glucólisis se lleva a cabo virtualmente en todas las células vivas, desde las células procariontas hasta las células eucariotas de nuestros propios cuerpos. Las dos moléculas de piruvato que son liberadas de la glucólisis contienen todavía una gran parte de la energía de la molécula de glucosa la cual puede ser aprovechada por la célula.

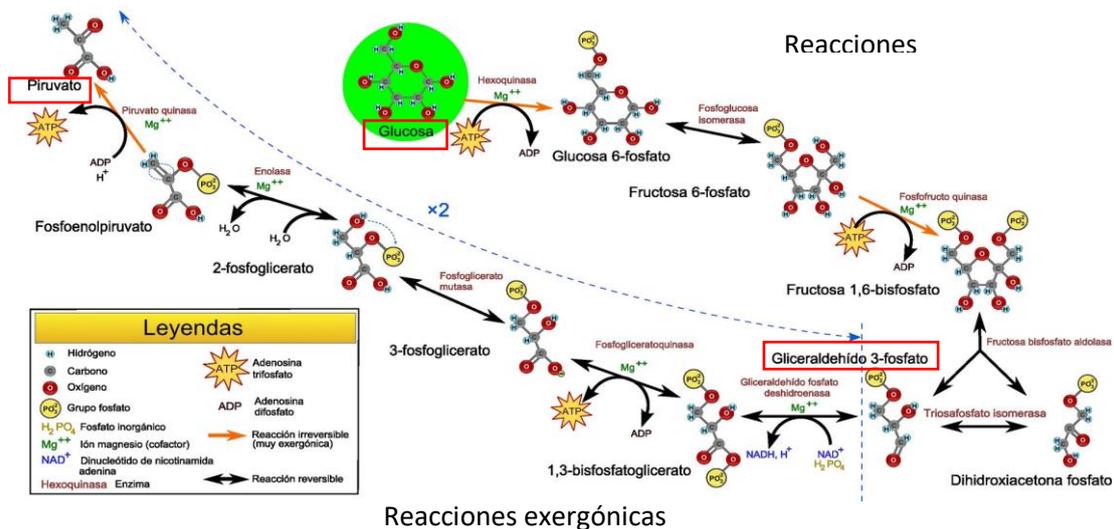


Figura 1. La glucólisis, la degradación de la glucosa a piruvato en el citosol de la célula.

2. RESPIRACIÓN CELULAR

La respiración se desarrolla en la mitocondria en tres etapas: la **oxidación del piruvato**, el **ciclo de Krebs** (también conocido como ciclo del ácido cítrico o ciclo del ácido tricarboxílico) y la **fosforilación oxidativa** (Figura 2). En el curso de la respiración celular, las moléculas de tres carbonos de piruvato producido por la glucólisis son degradadas a grupos acetilo de dos carbonos, que luego entran al ciclo de Krebs. En una serie de reacciones en el ciclo de Krebs, el grupo acetilo (2 C) es oxidado completamente a dióxido de carbono. En el curso de la oxidación de cada grupo acetilo se reducen cuatro aceptores de electrones (tres NAD⁺ y un FAD⁺) y se forma otra molécula de ATP. Finalmente los

transportadores de electrones reducidos se reoxidan y generan gran producción de ATP por quimiósmosis.

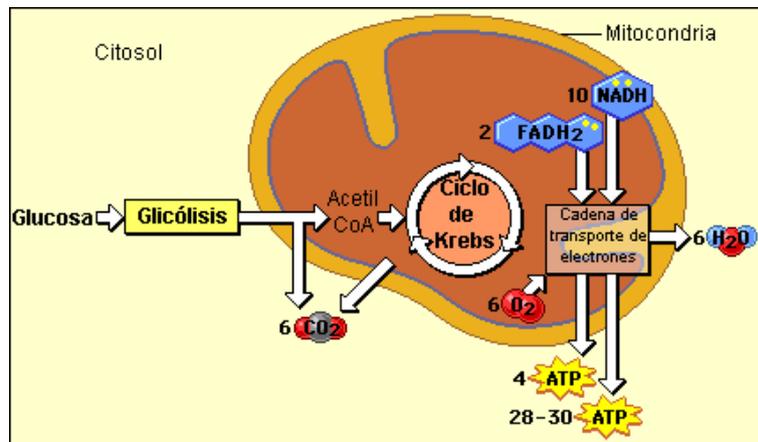


Figura 2. La respiración ocurre en la mitocondria.

2.1. OXIDACIÓN DEL PIRUVATO

El piruvato se difunde hacia la matriz mitocondrial, donde tienen lugar una serie de reacciones acopladas (Figura 3):

- el piruvato es oxidado a un grupo acetilo de dos carbonos (acetato) y se libera CO₂.
- parte de la energía de ésta oxidación es captada para la reducción del NAD⁺ a NADH + H⁺.
- algo de la energía restante es almacenada temporalmente por la combinación del grupo acetilo con Co enzima A (CoA) formando acetil coenzima A (acetil CoA).

La formación de acetil CoA es una reacción de múltiples pasos catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa, un enorme complejo multienzimático que se encuentra unido a la membrana interna de la mitocondria.

2.2. CICLO DE KREBS

El ciclo de Krebs es la vía común final de oxidación del ácido pirúvico, ácidos grasos y las cadenas de carbono de los aminoácidos. El mismo ocurre en la matriz mitocondrial.

La primera reacción del ciclo ocurre cuando el acetil coA transfiere su grupo acetilo (de 2 carbonos) al compuesto de 4 carbonos (oxaloacetato) para producir un compuesto de 6 carbonos (ácido cítrico) (de ahí el nombre de ciclo de ácido cítrico).

El ácido cítrico inicia una serie de pasos durante los cuales la molécula original se reordena y continúa oxidándose. Las reacciones de oxidación están acopladas a la reducción de otras moléculas: de NAD⁺ a NADH y de FAD⁺ a FADH₂. Parte de la energía de

uno de los pasos del ciclo produce la fosforilación a nivel del sustrato para formar ATP. Además, ocurren dos carboxilaciones y como resultado de esta serie de reacciones vuelve a obtenerse una molécula inicial de 4 carbonos: el oxalacetato (para reiniciar el ciclo).

El proceso completo puede describirse como un ciclo de oxaloacetato a oxaloacetato, donde dos átomos de carbono se adicionan como acetilo y dos átomos de carbono (pero no los mismos) se pierden como CO_2 .

A modo de resumen: en el ciclo de Krebs se producen una molécula de ATP, tres moléculas de NADH y una molécula de FADH_2 que representan la producción de energía de este ciclo. Se necesitan dos vueltas del ciclo para completar la oxidación de una molécula de glucosa. Así, el rendimiento energético total del ciclo de Krebs para una molécula de glucosa es dos moléculas de ATP, seis moléculas de NADH y dos moléculas de FADH_2 .

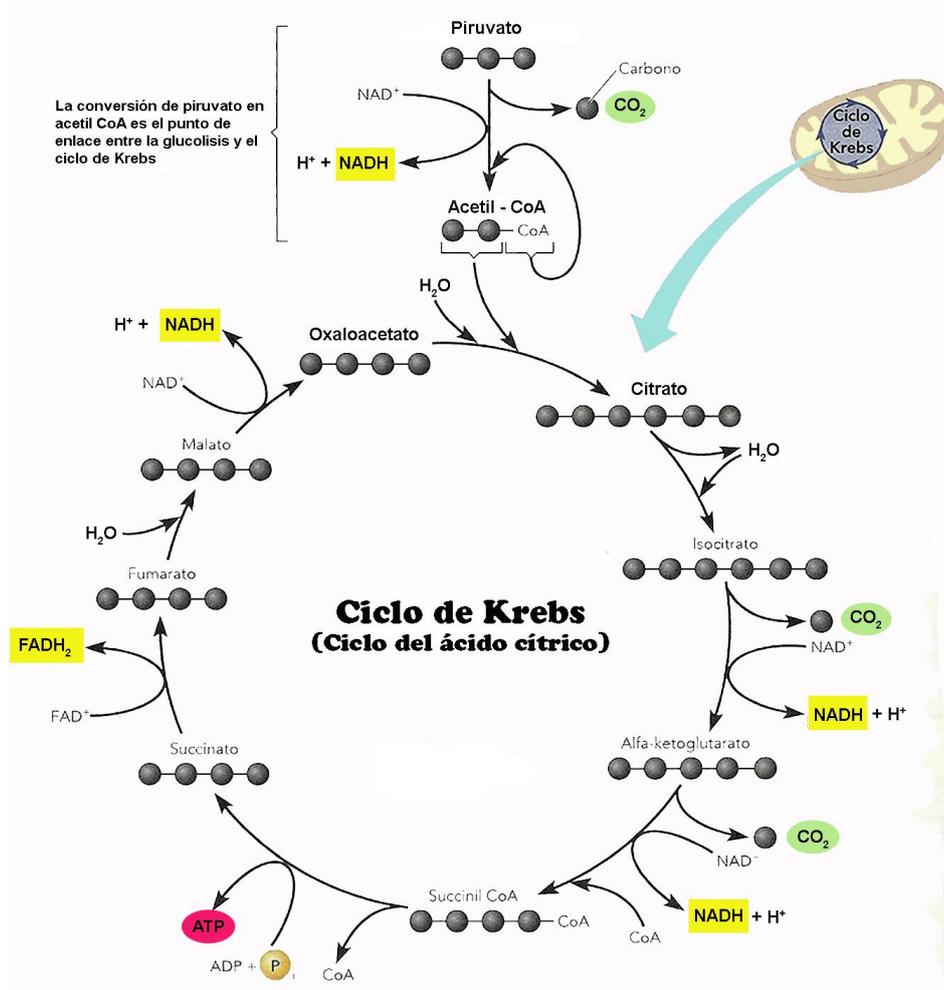
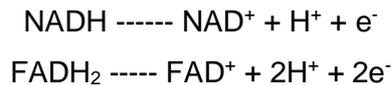


Figura 3. Oxidación del piruvato y ciclo de Krebs.

2.3. FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

El piruvato fue completamente oxidado a CO₂ por la piruvato deshidrogenasa y por el ciclo de Krebs. Para que el ciclo se reinicie, las moléculas iniciales deben estar nuevamente en su sitio. Debido a que los transportadores de electrones fueron reducidos durante la glucólisis y la respiración celular, éstos no están disponibles para aceptar los electrones provenientes de las reacciones de oxidación hasta que sean reoxidados:



En ambientes aerobios, el O₂ es el que aceptará los electrones de los transportadores reducidos y permitirá su reoxidación. El resultado final de estos procesos de oxido-reducción es la producción de energía en la forma de ATP que se da en dos etapas dentro de la fosforilación oxidativa: la cadena transportadora de electrones y la quimiosmosis (Figura 4).

2.3.1. LA CADENA TRANSPORTADORA DE ELECTRONES

Los electrones del NADH y FADH₂ pasan a través de una serie de transportadores de electrones asociados con la membrana interna de la mitocondria.

La cadena transportadora de electrones contiene (Figura 4):

- cuatro grandes complejos proteicos (I, II, III y IV) que contienen transportadores de electrones y enzimas asociadas con proteínas integrales de la membrana interna mitocondrial en las eucariotas. Tres de ellas son proteínas transmembrana.
- el citocromo c: es una pequeña proteína periférica que yace en el espacio intermembrana. Está unida laxamente a la membrana mitocondrial interna.
- un componente no proteico: la ubiquinona (Q) es una molécula no polar (lipídica) pequeña que se mueve libremente dentro del interior hidrófobo de la bicapa fosfolipídica de la membrana mitocondrial interna.

El NADH + H⁺ cede sus electrones al primer complejo proteico (I), llamado NADH-Q Reductasa, que a su vez los transfiere a Q. El segundo complejo (II), succinato deshidrogenasa, le cede electrones a Q provenientes del FADH₂. Estos electrones entran a la cadena después de los del NADH (Figura 4).

El tercer complejo (III), citocromo c reductasa, recibe electrones de Q y los transfiere al citocromo c. El cuarto complejo (IV), citocromo c oxidasa, recibe electrones del citocromo c y

los transfiere al oxígeno molecular, que se combina con protones (iones hidrógeno) en solución, y forman agua. Los transportadores de electrones ahora sin energía (oxidados) están listos para actuar en la glucólisis y la respiración celular (Figura 4).

El flujo de electrones a lo largo de la cadena transportadora de electrones determina el transporte activo de protones (H^+), contra el gradiente de concentración, a través de la membrana interna de la mitocondria, fuera de la matriz, creando un gradiente de concentración de protones.

2.3.2. QUIMIÓSMOSIS

El funcionamiento de la cadena de transportadores de electrones determina el transporte activo de protones (H^+), contra el gradiente de concentración, a través de la membrana interna de la mitocondria, desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana. Esto ocurre porque los transportadores de electrones contenidos en los tres grandes complejos proteicos transmembrana (I, III y IV) están dispuestos de manera que los protones son tomados de un lado de la membrana (en la matriz mitocondrial) y transportados, junto con los electrones, hacia el otro lado (el espacio intermembrana). Por lo tanto, los complejos proteicos transmembrana de la cadena transportadora de electrones actúan como bombas de protones. Debido a la carga positiva de los protones, éste bombeo no solo crea una diferencia de concentración de protones, sino también una diferencia de cargas eléctricas a ambos lados de la membrana interna mitocondrial, haciendo la matriz mitocondrial más negativa que el espacio intermembrana. Juntos, el gradiente de concentración de protones y la diferencia de cargas constituyen una fuente de energía potencial llamada fuerza protón-motriz. Esta fuerza tiende a dirigir los protones de regreso a través de la membrana. Los protones no pueden cruzar la bicapa fosfolipídica hidrófoba de la membrana interna mitocondrial por difusión simple. Sin embargo, pueden difundirse a través de la membrana pasando por un canal de protones específico, llamado ATP sintasa, que acopla el movimiento de protones a la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i . Este acoplamiento de fuerza protón-motriz y síntesis de ATP se denomina quimiósmosis (Figura 4).

El rendimiento bruto total de ATP para una molécula de glucosa, procesada a través de glucólisis y respiración celular, es de 32. Sin embargo, podrían sustraerse 2 ATP de ese rendimiento ya que, en algunas células animales, la membrana interna mitocondrial es impermeable al NADH, y por cada NADH producido en la glucólisis, que viaja hacia la matriz mitocondrial, se debe pagar un “peaje” de un ATP.

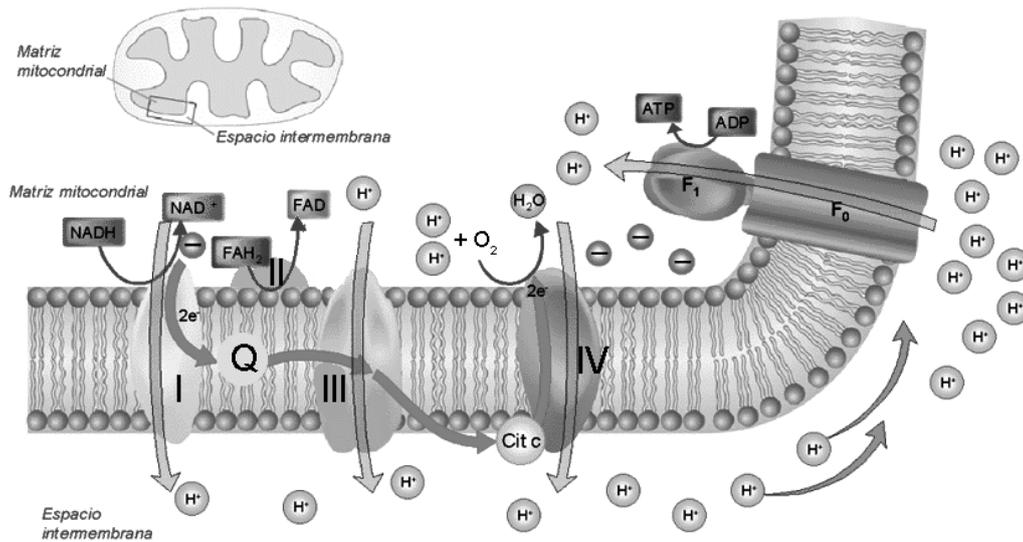


Figura 4. Fosforilación oxidativa: cadena transportadora de electrones y quimiósmosis.

3. FERMENTACIÓN

En anaerobiosis (ausencia de oxígeno) el piruvato no sigue la vía de la respiración celular, sino que ocurre la **fermentación**. Esta ocurre en el citosol y utiliza el $\text{NADH} + \text{H}^+$ producido en la glucólisis para reducir al piruvato, es decir, como aceptor final de electrones, permitiendo la regeneración de NAD^+ .

Los organismos procariontes son conocidos por utilizar numerosas vías de fermentación diferentes. Sin embargo, las más conocidas son dos vías cortas de fermentación encontradas en muchas células diferentes: la **fermentación ácido-láctica**, cuyo producto final es el ácido láctico o lactato, y la **fermentación alcohólica**, cuyo producto final es el alcohol etílico.

La fermentación ácido-láctica tiene lugar en muchos microorganismos y también puede ocurrir en algunas células musculares, sobre todo durante la actividad intensa.

La fermentación alcohólica tiene lugar en ciertas levaduras y algunas células vegetales en condiciones anaeróbicas. Este proceso requiere dos enzimas que metabolizan el piruvato. En primer lugar, el CO_2 es eliminado del piruvato y se produce el compuesto acetaldehído. En segundo lugar, el acetaldehído es reducido por el $\text{NADH} + \text{H}^+$, lo que produce NAD^+ y alcohol etílico (etanol). Las bebidas alcohólicas están elaboradas por la fermentación anaeróbica de células de levadura usando glucosa de fuentes vegetales, como uvas (vino) y cebada (cerveza).

La fermentación permite que la glucólisis produzca pequeñas cantidades de ATP mediante la fosforilación a nivel de sustrato. La producción neta de dos ATP por molécula de

glucosa es una cantidad mínima de energía útil, por lo que no debería sorprender que la mayoría de los organismos que viven en un medio anaeróbico sean pequeños microorganismos con un crecimiento relativamente lento.

La energía neta total producida por la glucólisis seguida de la vía fermentativa es de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa oxidada.

4. REGULACIÓN DE LA GLUCÓLISIS Y LA RESPIRACIÓN

Los procesos de oxidación de la glucosa y la respiración aeróbica están finamente regulados de modo que la célula disponga siempre de cantidades adecuadas de ATP. La regulación se lleva a cabo mediante el control de enzimas que participan en pasos claves de esta vía metabólica.

La glucólisis está sincronizada con las necesidades energéticas de la célula; a través de un mecanismo de retroalimentación, algunas enzimas son inhibidas por altas concentraciones de ATP. El ATP, por otra parte, es un inhibidor del primer paso enzimático del ciclo de Krebs (citrato sintetasa). Por lo tanto, altas concentraciones de ATP bloquean el proceso oxidativo del acetil CoA que lleva a la producción de NADH y FADH₂. A su vez, la reacción enzimática que lleva a la formación del acetil CoA, sustrato del ciclo de Krebs, está regulada negativamente por la concentración del producto.

Los electrones continuarán fluyendo a lo largo de la cadena de transporte de electrones, suministrando energía para crear y mantener el gradiente de protones, solamente si se dispone de ADP para convertirse en ATP. Así, la fosforilación oxidativa está regulada por el suministro y la demanda. Cuando los requerimientos energéticos de la célula disminuyen, se usan menos moléculas de ATP, hay menos moléculas de ADP disponibles y el flujo electrónico disminuye.

5. OTRAS VÍAS CATABÓLICAS Y ANABÓLICAS

La mayoría de los organismos no se alimentan directamente de glucosa. ¿Cómo extraen energía de las grasas o de las proteínas? La respuesta radica en el hecho que el ciclo de Krebs es un gran centro de comunicaciones para el metabolismo de energía. Otros alimentos son degradados y convertidos a moléculas que pueden entrar en esta vía central. Dado que muchas de estas sustancias, como las proteínas y los lípidos, pueden degradarse y entrar en la vía central, se puede suponer que es posible el proceso inverso, o sea, que los distintos intermediarios de la glucólisis y del ciclo de Krebs pueden servir como precursores para la biosíntesis de las propias moléculas de la célula. Sin embargo, las vías biosintéticas, aunque son semejantes a las catabólicas, se diferencian de ellas. Hay enzimas diferentes

que controlan los pasos y hay varios pasos críticos del anabolismo que difieren de los procesos catabólicos.

Para que ocurran las reacciones de las vías catabólica y anabólica debe haber un suministro constante de moléculas orgánicas que puedan ser degradadas para producir energía y deben estar presentes moléculas que serán los ladrillos de construcción. Sin el suministro de estas moléculas, las vías metabólicas dejan de funcionar y la vida del organismo finaliza.

Las células heterótrofas dependen de fuentes externas, específicamente de células autótrofas, para obtener las moléculas orgánicas que son esenciales para la vida. Las células autótrofas, por el contrario, son capaces de sintetizar monosacáridos a partir de moléculas inorgánicas simples y de una fuente externa de energía.

Luego, estos monosacáridos se utilizan no sólo para suministrar energía, sino también como monómeros de construcción para la variedad de moléculas orgánicas que se sintetizan en las vías anabólicas. Las células autótrofas más importantes, sin lugar a dudas, son las células fotosintéticas de las algas y las plantas que capturan la energía de la luz solar y la utilizan para sintetizar las moléculas de monosacáridos de las cuales depende la vida en este planeta.