

Tema 1: Aminoácidos y proteínas	3
Propiedades de los aminoácidos	5
Estereoisomería	5
Propiedades ácido–base de los aminoácidos	5
Enlace peptídico	6
Nomenclatura de los péptidos	7
Tipos de péptidos	7
Proteínas	7
Propiedades de las proteínas	9
Estructura de las proteínas	10
Tema 2: Enzimas	15
Nomenclatura y clasificación de los enzimas	15
Poder catalítico de los enzimas	15
Especificidad de acción	15
Factores que afectan a los enzimas	16
Actividad catalítica de los enzimas	16
Tema 3: Cinética enzimática	19
Reacciones bisustrato	20
Mecanismo secuencial	20
Mecanismo Ping – Pong	20
Inhibición	20
Inhibición Irreversible	20
Inhibición reversible	21
Regulación de la actividad enzimática	21
Regulación no covalente	22
Regulación covalente	23
Tema 4: Metabolismo energético	26
Reacciones acopladas	26
ATP (Adenosin trifosfato)	26
Tema 5: Cadena respiratoria	28
Componentes de la cadena	29
Complejo I	30
Complejo II	30
Ubiquinona	30
Citocromos	31
Complejo III	31
Citocromo c	31
Complejo IV	32
Fosforilación oxidativa o fosforilación de la cadena respiratoria	33
Sitios	34
Teoría quimiosmótica	35
Características del ATP	36
Razones por las que se sabe que la cadena respiratoria funciona así	37
Funcionamiento de la cadena respiratoria	37
Fotofosforilación o fosforilación fotosintética	38
Tema 6: Ciclo de Krebs	39
Inicio del ciclo de Krebs	39
Coenzima A o CoA	39
Piruvato deshidrogenasa (PyrDH)	40
Funcionamiento y reacciones del ciclo de Krebs	41
Rendimiento energético del ciclo de Krebs	42
Vías anapleróticas	42
Tema 7: Catabolismo de los glúcidos	44
Digestión de los glúcidos	44
Glucólisis	45
Características generales de la glucólisis	45
Funcionamiento de la glucólisis	46
Vía de las pentosas fosfato	48
Tema 8: Gluconeogénesis (GNG)	49
Sustratos que permiten la gluconeogénesis	51
Tema 9: Metabolismo del Glucógeno	53
Glucogenólisis	54
Glucogénesis	54
Mecanismos de regulación	55
Tema 10: Digestión de lípidos	56
Lipoproteínas	56
Tema 11: Catabolismo de los lípidos	57
Etapas del catabolismo de los lípidos	59

β – Oxidación	60
Rendimiento energético	60
Insaturaciones	61
Cuerpos cetónicos	61
Tema 12: Síntesis de lípidos: Lipogénesis.....	62
Sustratos que inician la lipogénesis	63
Tema 13: Digestión de proteínas	65
Metabolismo de las proteínas	65
Esencialidad	65
Semiesencialidad	65
La digestión de las proteínas	66
Recambio proteico	66
La degradación intracelular de las proteínas	67
Tema 14: Metabolismo del nitrógeno.....	68
Fijación del nitrógeno amínico.....	68
Ciclo de la urea.....	70
Tema 15: Metabolismo de los aminoácidos.....	71
Utilización de los aminoácidos.....	71
Síntesis del glutatión	71
Porfirina	71
Síntesis de Purinas y Pirimidinas	71
Tema 16: Ácidos nucleicos.....	73
ADN	73
ARN	73
Tema 17: Síntesis de ácidos nucleicos.....	74
Síntesis del ADN.....	74
Replicación	74
Reparación del ADN.....	74
Síntesis del ARN	75
Transcripción	75
ARN – Polimerasa	75
Promotores	76
Término de la transcripción	76
Tema 18: Síntesis y degradación de las proteínas.....	77
Código genético.....	77
Mutaciones	77
Traducción.....	78

Páginas Web de interés:

<http://esg.www.mit.edu:8001/esgbio/drem/problems.html>

<http://esg.www.mit.edu:8001/esgbio/drem/solutions.html>

<http://www.bib.ub.es/bub/3brecedu.htm>

<http://www.gredos.cub.nan.es>

<http://www.pdb.bnl.gov>

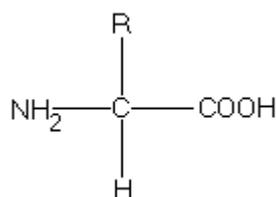
infovia@d3.bib.ub.es

Tema 1: Aminoácidos y proteínas

- Las biomoléculas más abundantes son las proteínas.
- Sus subunidades básicas son los que se conocen como aminoácidos, de los cuales hay más de 500, aunque sólo 20 forman parte de la estructura de las proteínas, recibiendo por ello el nombre de aminoácidos proteicos.
- Para cada uno de estos aminoácidos existe uno o más codones específicos que los codifican en la traducción genética, siguiendo el camino universal de:

ADN → ARNm → Proteína

- Los aminoácidos han ido descubriéndose desde 1806, cuando se descubrió la Asparagina (Asn ~ N) hasta 1938, cuando se descubrió la treonina (Thr ~ T)
- La estructura de los aminoácidos proteicos es muy similar, ya que todos tienen el C α al que están unidos 4 sustituyentes como son el NH₂, el COOH, el H y el grupo radical R.



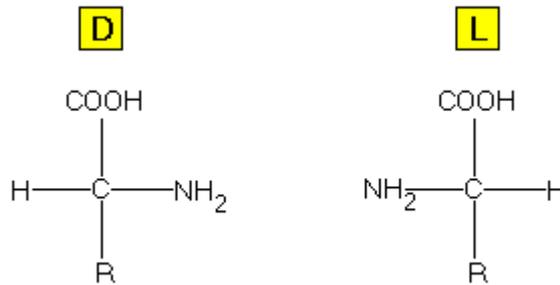
- La diferencia entre uno y otro aminoácido radica en la cadena lateral R, dentro de la cual en el caso de que existiesen carbonos se continuarían numerando según el alfabeto griego: β , γ , δ ,...
- Podemos encontrar a los aminoácidos de 2 maneras, ionizados a pH fisiológico de 7.4, o bien no ionizados.
- Podemos clasificar a los aminoácidos de diversas maneras:
 - Según su esencialidad.
 - Según su destino metabólico.
 - Según su cadena lateral.
 - Actualmente se clasifican según su polaridad.
 - Por lo tanto tendremos:
 - Aminoácidos apolares.
 - Aminoácidos polares:
 - Sin carga o con carga neutra 0
 - Con carga:
 - Aminoácidos básicos
 - Aminoácidos ácidos.
- En los aminoácidos proteicos encontramos:
 - Aminoácidos apolares:
 - Alanina (Ala) [A]: metil.
 - Este es el aminoácido apolar más polar.
 - Valina (Val) [V]: isopropil.
 - Leucina (Leu) [L]: isobutil (ramificado γ).
 - Isoleucina (Ile) [I]: isobutil (ramificado β).
 - Prolina (Pro) [P]: Iminoácido → amina secundaria.
 - Fenilalanina (Phe) [F]: metilbenceno.
 - Triptófano (Trp) [W]: metil indol (benceno más pirrol).
 - Metionina (Met) [M]: metil etil tioéter.

- Aminoácidos polares:
 - Aminoácidos neutros:
 - Cisteína (Cys) [C]: metil mercapto
 - Junto con la tirosina es el aminoácido más polar.
 - Por oxidación de 2 cisteínas se puede formar una cistina, quedando unidas ambas cisteínas por puentes disulfuro.
 - Glicocola / Glicina (Gly) [G]: hidrógeno
 - Dentro de los polares es el menos polar.
 - Es el único aminoácido que no tiene un carbono asimétrico.
 - Asparagina (Asn) [N]: metilamida
 - Su forma ácida es el aspartato.
 - Glutamida (Gln) [Q]: etilamida
 - Su forma ácida es el glutamato.
 - Serina (Ser) [S]: hidroximetil
 - Treonina (Thr) [T]: hidroxietil
 - Tirosina (Tyr) [Y]: Hidroxi fenil metil
 - Aminoácidos básicos
 - Lisina (Lys) [K]: ϵ - amino
 - Arginina (Arg) [R]: Guanidopropil (Grupo guanidino)
 - Histidina (His) [H]: Imidazodio (Grupo imidazol)
 - Aminoácidos ácidos
 - Aspartato (Asp) [D]: acetil
 - Glutamato (Glu) [E]: propionil
- La estructura total de la proteína viene determinada por los aminoácidos que la componen, y en especial por las cadenas laterales de estos, que como ya hemos dicho son las que los diferencian, y sus interacciones tanto hidrofóbicas como hidrofílicas con el medio.
- Los aminoácidos más pequeños no condicionan la estructura total de la proteína, mientras que los aminoácidos mayores sí lo hacen.
- La prolina se suele disponer allí donde la proteína presente giros o curvas en su estructura.
- La cisteína es muy importante en la estructura terciaria, ya que permite conferir estabilidad a las proteínas mediante su capacidad de formar puentes disulfuro.
- Por otra parte los aminoácidos hidroxilados tienen tendencias a formar puentes de hidrógeno.
- A pesar de la supuesta apolaridad del interior de la proteína, en algunos enzimas podemos encontrar enzimas polares en el interior del centro activo.
- Aminoácidos derivados de los proteicos.
 - La diferencia con los anteriores radica en que no existe un codón específico en la traducción que codifique para estos aminoácidos.
 - Son producidos por modificaciones enzimáticas de aminoácidos que ya forman parte de las proteínas.
- Aminoácidos no proteicos
 - Existen alrededor de 200 y se trata básicamente de precursores e intermediarios.
 - No tienen un codón específico y nunca están formando parte de las proteínas.

Propiedades de los aminoácidos

Estereoisomería

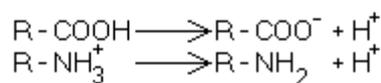
- Estereoisomería, es decir presentan isómeros que difieren en su orientación espacial.
- Todos los aminoácidos tienen un carbono asimétrico o quiral, con excepción de la glicina, y por lo tanto pueden ocupar diversas posiciones en el espacio, formando imágenes especulares o quirales, que proviene del griego *chiros*, que quiere decir mano.
- Se trata de isómeros ópticamente activos, que hacen girar el plano de la luz polarizada:
 - A la derecha → dextrorrotatorio (+)
 - A la izquierda → Levorrotatorio (-)



- D y L no tienen nada que ver con la polarización de la luz.
- Los estereoisómeros tienen idénticas propiedades físicas y químicas, con excepción claro está de la polarización de la luz.
- Pero los estereoisómeros presentan además diferentes propiedades bioquímicas:
 - Todos los aminoácidos que forman las proteínas están en su forma L, con excepción claro de la glicina.
 - Los D-aminoácidos los encontramos en los antibióticos o en algunas paredes bacterianas, o incluso en algunas plantas.
 - Algunos aminoácidos presentan más estereoisómeros debido a que poseen más carbonos quirales, y por lo tanto poseen 2ⁿ estereoisómeros.

Propiedades ácido-base de los aminoácidos

- En los aminoácidos hay a pH ácido 2 grupos ionizables:



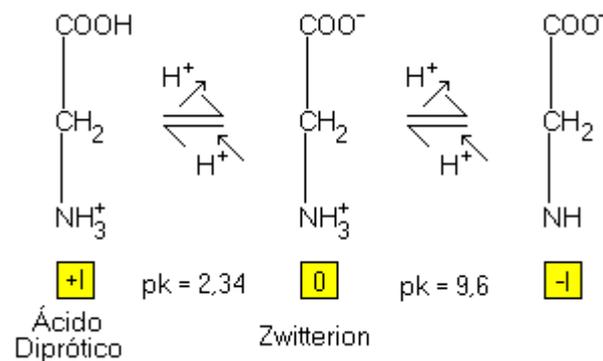
$$k = \frac{[\text{R-COO}^-][\text{H}^+]}{[\text{R-COOH}]}$$

si $[\text{R-COO}^-] = [\text{R-COOH}]$

$$\longrightarrow k = [\text{H}^+]$$

$$-\log k = -\log [\text{H}^+]$$

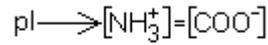
$$pk = pH$$



- $\text{COOH} \rightarrow \text{COO}^-$
- $\text{NH}_2 \rightarrow \text{NH}_3^+$
- k se conoce como la constante de disociación, y el pk es por lo tanto el punto donde el ácido se ha disociado al 50%
- Todos los grupos ionizables tienen un pk de manera que en ese pH se dan cantidades equimolares de ambas formas.
- Todos los aminoácidos presentan en solución acuosa propiedades tanto ácido como base,

recibiendo por lo tanto el nombre de anfóteros o anfólitos.

- El aminoácido puede presentar también una forma dipolar o zwitterionica que también recibe el nombre de ion híbrido.
- A pH fisiológico de 7.4 la forma predominante es la zwitterionica.
- Se llama punto isoeléctrico o pI al punto donde el aminoácido presenta carga neta 0.

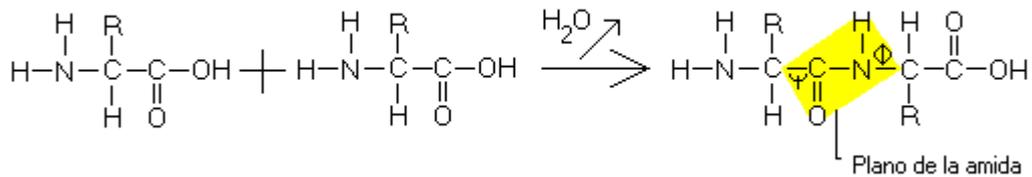


$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

- Por lo tanto el pI de la glicina sería: $pI = (2,34+9,6)/2 = 5,97$
- La respuesta por parte de un aminoácido al pH se observa en las llamadas curvas de titulación, donde se representa la variación en función de la cantidad de equivalentes OH⁻ añadidos.
- Los aminoácidos poseen también capacidad tamponadora, de manera que en +/- 1 unidad del pK se nivela muy rápidamente el cambio de pH.
- El aminoácido presenta su mínima capacidad tamponadora en su pI.
- En caso de que hubiera más de un grupo carboxilo, el primero será el del aminoácido.

Enlace peptídico

- Se trata de un enlace tipo amida covalente
- Se trata de un enlace que se establece entre el extremo α - carboxilo de un aminoácido y el extremo α - amida del siguiente.
- Tiene lugar conjuntamente con la formación de una molécula de agua.



- φ (Psi), entre el C_{α1} y el C del carboxilo
- φ (Phi), entre el N de la amida y el C_{α2}.
- Dependiendo del número de aminoácidos que intervengan en la formación, la molécula resultante recibirá un nombre formado por un prefijo griego (di-, tri-, tetra-,...) y péptido.
- Se conoce como oligopéptido a los péptidos que tienen entre 2 y 20 aminoácidos.
- Un polipéptido es cuando ya tiene más de 20 aminoácidos.
- Según se van uniendo los distintos aminoácidos, se pasa a denominar a estos como restos aminoacídicos o residuos de la cadena.
- Los péptidos tienen sentido direccional, ya que el α amino se sitúa a la izquierda y el α carboxilo a la derecha.

CARACTERÍSTICAS DEL ENLACE PEPTÍDICO:

- Presenta características de doble enlace, ya que se trata de un híbrido de resonancia.
 - Los electrones están deslocalizados entre C, O y N:
 - 40 % enlace doble
 - 60 % enlace sencillo.
- Los átomos situados en el entorno del enlace peptídico no pueden girar libremente, ya que son coplanares.
- C - N es un enlace rígido.
- Los C_α están situados en posición *trans*, con excepción del prolina que es *cis*.
- Puesto que el plano de la amida no puede girar libremente, los péptidos sólo pueden girar alrededor de los C_α, lo que es básico para la estructura de la proteína.
- Los ángulos psi y phi limitan de muchas maneras tanto la conformación, paso de una forma a otra sin que ello comporte la rotura de enlaces, y la configuración, paso de una forma a otra comportando rotura de enlaces.

- Las formas de los péptidos vienen determinadas tanto por la longitud como por las cargas de cadenas laterales de los distintos restos aminoacídicos que lo componen.
- Todo esto provoca que haya pocas posiciones posibles, que fueron estudiadas por Ramachandran, de manera que los posibles ángulos psi y phi se conocen como ángulos de Ramachandran.

Nomenclatura de los péptidos

- Los péptidos reciben el nombre de manera que se va del amino terminal al carboxilo terminal.
- Los nombre de los distintos residuos se van acabando en -il, con excepción del último, donde se nombra totalmente el resto.
- Ejemplo:
 - Gly – Ala – Ser → Glicil – alanil – serina.

Tipos de péptidos

- Proteicos
- No proteicos
 - Se trata de péptidos de diferente estructura con respecto a los proteicos, tienen bastante importancia, son muy variados y poseen características especiales.
 - El glutatión es el péptido más abundante:
 - Se origina de manera enzimática.
 - Puede sufrir oxidaciones y reducciones reversibles.
 - Protege a los grupos mercapto –SH e impide la oxidación del hierro en la hemoglobina.
 - Sirve para transportar aminoácidos a través de la membrana.
 - Se encarga de la detoxificación de xenobióticos, es decir, protege de las sustancias ajenas al organismo.
 - Carnosina:
 - Está presente en el músculo esquelético
 - El enlace en lugar de en α es en β .
 - Tirocidina:
 - Se trata de antibióticos
 - Es cíclico y está compuesto por D – aminoácidos.
 - Oxitocina:
 - Promueve la contracción muscular para la salida del feto.
 - Provoca además la salida de la leche.
 - Vasopresina:
 - Cuando se constriñen los vasos fuerza un aumento de la presión sanguínea.
 - Factor liberador tirotrópico:
 - Está en la hormona tiroidea.
 - Estos péptidos, a diferencia de los proteicos no podrán ser atacados por proteasas, porque estas son específicas de para L – aminoácidos, y para enlaces peptídicos α .
- Según se va alargando la cadena más se complican las propiedades ácido – base:
 - Tan solo son susceptibles de ionizarse los N – terminales, los C – terminales y los grupos ionizables de las cadenas laterales de los distintos residuos.
 - El pK_1 según se va alargando el péptido aumenta su valor, de manera que tiene una menor tendencia a perder el H^+ , mientras que con el pK_2 sucede todo lo contrario.

Proteínas

- La palabra tiene su origen en el término griego proteios, que quiere decir lo principal o lo más importante.
- Se trata de las biomoléculas más importantes, que fueron descubiertas por Berzelier en 1838 y posteriormente descritas por Mulder.

- Pueden desempeñar muchas funciones que dependen sobre todo de la cadena de aminoácidos que las compone.
- Existen diferentes clasificaciones de las proteínas:

I. **COMPOSICIÓN**

- Simples: después de realizar una hidrólisis de la proteína únicamente podemos encontrar aminoácidos.
- Conjugadas: al realizar la hidrólisis encontramos junto a los aminoácidos diversas sustancias que son los conocidos como los grupos prostéticos.
- Dependiendo de la sustancia que encontremos hablamos de:
 - Lipoproteínas, si están unidas a lípidos. Dentro de este grupo podemos encontrar: QM – VLDL – LDL – IDL – HDL.
 - Nucleoproteínas, si están unidas a histonas.
 - Glucoproteínas, si están unidas a algún glúcido, como por ejemplo las proteínas de membrana.
 - Fosfoproteínas, si están unidas a un grupo fosfato, como la caseína de la leche o la vitelina de los huevos
 - Cromoproteínas, si están unidas a un grupo que les confiere un color característico, como el grupo hemo de la hemoglobina o la clorofila de la cloroproteína.

II. **ESTRUCTURA**

- Proteínas globulares:
 - Están compuestas por 1 o más cadenas proteicas que confieren a la proteína su forma característicamente redondeada o esférica.
 - Suelen tener un carácter relativamente dinámico.
 - Suelen ser solubles en medios acuosos.
 - Ejemplos: Anticuerpos (Ig), Albúmina, Hb, enzimas....
- Proteínas fibrosas:
 - Se trata de 1 o más cadenas polipeptídicas unidas de lo largo de un eje, presentando una estructura relativamente rígida, con elevada resistencia y no solubles.

III. **NÚMERO DE SUBUNIDADES**

- Monoméricas:
 - La proteína consta de una sola cadena polipeptídica (lisozima). Ejemplo: Mioglobina.
- Oligoméricas:
 - 2 o más cadenas polipeptídicas, generalmente un número par.
 - Estas cadenas podrán ser iguales o diferentes.
 - Cada cadena independiente se denomina protómero o subunidad monómero.

IV. **FUNCIÓN BIOLÓGICA**

- Proteínas con actividad catalítica:
 - Existen más de 2000.
 - LPL, LH, Hexoquinasa.
- Proteínas de transporte:
 - Proteína que transporta distintas sustancias por sangre o a través de la membrana.
- Proteínas de reserva:
 - Reserva de aminoácidos o de cualquier sustancia útil.
 - Ovoalbúmina (AA)
 - Caseína (AA, P)
 - Ferritina (Fe)
- Proteínas contráctiles:
 - Proteínas que permiten a la célula moverse o cambiar de forma.
 - Tubulina
 - Actina

- Miosina
- Dineína
- Proteínas estructurales:
 - Aportan resistencia y protección
 - Colágeno
 - Queratina
- Proteínas de defensa:
 - Se trate de proteína que protegen al organismo:
 - Ig (Ac)
 - Trombina
 - Fibrinógeno
 - Venenos
 - Toxinas
- Proteínas reguladoras de diversos procesos biológicos:
 - Se trata por ejemplo de algunas hormonas proteicas
 - Insulina / Glucagón
 - Receptores hormonales
 - Elementos que actúan sobre la regulación de la expresión génica.
- Aparte de estas podemos encontrar otras proteínas que al no ser comunes a la mayoría de organismos no se podrían clasificar en ninguno de los grupos anteriores, como por ejemplo las sustancias anticongelante que tienen algunos peces que viven en climas excesivamente fríos.

Propiedades de las proteínas

- Las propiedades de las proteínas servirán para clasificarlas.
- Posee propiedades ácido – base.
- Tan sólo se pueden ionizar los extremos terminales de las proteínas, al igual que las cadenas laterales.
- La curva de titulación es demasiado compleja de realizar, por lo que el pI es determinado de manera experimental.
- Pueden ser solubles, aunque hay una serie de factores que intervienen en esta capacidad.
 - pH
 - En su pI la proteína muestra su mínimo de solubilidad.
 - Existe pues la posibilidad de precipitar selectivamente las proteínas.
 - Se mantiene la configuración nativa.
 - Fuerza iónica
 - Al colocar una proteína en una solución con una concentración excesiva de sales, la proteína precipita, de manera que se produce una concentración por salado, ya que la sal secuestra la capa de agua más próxima a la proteína, provocando así que esta precipite.
 - En ocasiones una concentración de sales baja puede favorecer la solubilidad de la proteína.
 - Se conserva la configuración nativa.
 - Temperatura
 - En el intervalo de 0° a 40° la solubilidad aumenta, pero al pasar de los 40° la proteína pierde la configuración nativa.
 - Disolventes orgánicos
 - Etanol o acetona (0° C)
 - Reducen la solubilidad, provocando la precipitación.
 - Se mantiene la configuración nativa.
 - Detergentes
 - Se solubilizan las proteínas.
 - Algunos detergentes son:
 - Tritón X – 100.
 - Tween – 20.

- Se conserva la configuración nativa.
- Agentes químicos desnaturalizantes.
 - TCA (ácido tricloroacético)
 - PCA (ácido perclórico)
 - Se pierde la configuración nativa.

Estructura de las proteínas

- Tienen un orden jerárquico: 1^{aria} – 2^{aria} – 3^{aria} – 4^{aria}
- Cualquier estructura superior a la primaria viene determinada por esta.

1. ESTRUCTURA PRIMARIA

- Se trata de la secuencia lineal de aminoácidos.
- Determina tanto la conformación como la configuración de las proteínas.
- Para descubrir la secuencia de la estructura primaria podemos usar dos métodos:
 - Directo:
 - Separar los residuos de la proteína mediante hidrólisis y analizar los resultados.
 - Indirecto:
 - Si conocemos la secuencia de ADN o el ARN de la proteína, podemos insertarlo en un plásmido que se insertará a su vez en una bacteria, que irá produciendo proteínas, las cuales podremos analizar.
- Conocer los aminoácidos de la secuencia primaria permite comparar proteínas normales con proteínas mutantes, al igual que podemos comparar proteínas homólogas entre distintas especies y establecer después filogenias entre estas especies.
- Además mediante el conocimiento de secuencia primaria podemos deducir las estructuras más avanzadas.
- En 1953, Sanger realizó la primera secuenciación, de la insulina, una proteína que tiene 5100 aminoácidos.
- Se conocen alrededor de 20.000 proteínas.

ADN → ARNm → Proteína

- La secuencia primaria es constante y específica dentro de cada especie en concreto.
- Una misma proteína de 2 especies diferentes presentará algunos residuos variables, mientras que muchos otros serán totalmente invariables.
- El número de residuos variables es proporcional a la distancia filogenética.
- Mediante la comparación de las secuencias primarias se puede saber además si durante la evolución ha habido duplicaciones, deleciones u otros procesos similares.
- Tomando como ejemplo las proteínas encargadas de transportar oxígeno:
 - Mioglobina: se compone sólo de una cadena, y es la encargada de transportar oxígeno en el músculo.
 - Hemoglobina: se suele componer de 4 cadenas diferentes 2 a 2.
 - La hemoglobina de la lamprea sólo tiene una cadena.
- En ocasiones puede haber a lo largo de la evolución mutaciones que después serán hereditarias que cambian la funcionalidad de la proteína al cambiar un aminoácido polar por otro apolar, como es el caso de la anemia falciforme, que como contrapartida protege de la malaria.

2. ESTRUCTURA SECUNDARIA

- Es la ordenación regular y periódica de las cadenas polipeptídicas a lo largo de un eje.
- Se estudia mediante la difracción de rayos X en el llamado Roentgenograma.
- Astbury, en 1930, descubrió que ciertas proteínas fibrosas presentaban una periodicidad de 0,50 a 0,55 nm, mientras que en otras la periodicidad era de 0,65 a 0,70 nm; esto lo interpretó de manera que supuso que se trataba de proteínas que estaban enrolladas de manera diferente.
- Paulinger y Corey, entre 1940 1950, supusieron, tras estudiar todos los posibles impedimentos estéricos, que el sistema de ordenación para las α - queratinas era la helicoidal \rightarrow hélice α .

Proteínas fibrosas	α queratinas	Duras: cuernos y uñas Blandas: pelo, piel,...
	β queratinas	Seda telarañas, seda capullos, garras, picos y escamas
	Colágeno,...	

- Hélice α
 - Es la cadena polipeptídica enrollada alrededor de un eje imaginario.
 - Todas las cadenas laterales están orientadas hacia el exterior.
 - El grupo carbonilo de un enlace peptídico establece un puente de hidrógeno con el 4 residuo por delante de él, el 3 enlace peptídico, a nivel del grupo amida.
 - Todos los grupos carbonilo están formando puentes de hidrógeno, llamados intracatenarios.
 - Queda finalmente una estructura compacta , ya que aunque los puentes de hidrógeno son estructuras débiles, son aditivos y cooperativos.
 - Los ángulos dentro de la hélice α son:
 - φ : $-45^\circ / - 50^\circ$
 - ψ : $-57^\circ / - 60^\circ$
 - Cada vuelta de la hélice comprende 3,6 aminoácidos, que abarcan 5,4 Å. La distancia entre 2 C_α consecutivos es de 1,5 Å, y la anchura de la cadena es de 5 Å.
 - La hélice α puede ser o bien levógira o bien dextrógira y puede estar formada por D o L aminoácidos.
 - Las hélices α naturales son todas dextrógiras y formadas por aminoácidos L.
 - No todos los aminoácidos pueden formar hélices α , ya que hay algunos que las desestabilizan y hay otros que la rompen.
 - Paulinger y Corey establecieron la teoría de que las α queratinas formaban hélices dextrógiras, y que la subunidad básica es la protofibrilla, que está unida por puentes disulfuro, de manera que tres protofibrillas juntas forman una superhélice levógira.
 - Las superhélices son levógiras y están estabilizadas por las fuerzas de Van der Waals.
 - Para unir las distintas protofibrillas, las fuerzas que intervienen son las de los puentes disulfuro intercatenarios.
 - Las α queratinas son insolubles, ya que poseen grupos mercapto $-SH$, y sólo algunos organismos como las polillas pueden digerirlos, ya que poseen enzimas específicos.

Fuerzas intermoleculares

Puentes de hidrógeno	Interacciones que se producen entre grupos OH y otros grupos como NH.
Fuerzas de Van der Waals	Son interacciones intermoleculares entre átomos no cargados. Se trata pues de fuerzas electrostáticas transitorias, que pueden ser tanto atractivas como repulsivas, y sólo afectan a distancias de entre 3 y 4 Å.
Fuerzas hidrofóbicas	Tendencia de las cadenas no polares a replegarse hacia el interior de la proteína.
Fuerzas electrostáticas	Interacciones entre cargas: $F = (Q \times Q') / d^2$
Puentes de disulfuro	

- Conformación β
 - La cadena polipeptídica se extiende a lo largo de un eje, con las amidas y los carbonilos situados de manera casi perpendicular al eje de la cadena polipeptídica y en posición *trans*.
 - Se formarán pues puentes de hidrógeno intercatenarios entre las distintas cadenas.
 - Todos los enlaces peptídicos intervienen en la formación de estos enlaces.
 - La estructura resultante recibe el nombre de lámina β o lámina plegada, de la que existen 2 tipos distintos:
 - Antiparalelo:
 - Las cadenas polipeptídicas van en dirección contraria.
 - ϕ : -129°
 - φ : $+125^\circ$
 - Los C_α se sitúan en las aristas, habiendo 3,5Å de separación entre C_α contiguos.
 - En los planos de la lámina β están los puentes de H y los enlaces peptídicos.
 - Las cadenas laterales se sitúan hacia delante y hacia atrás de la lámina.
 - Paralelo:
 - Está más plegada de manera que sólo hay 3,25 Å de separación entre los carbonos contiguos.
 - ϕ : -119°
 - φ : $+113^\circ$
 - La cadena antiparalela es más estable, porque sus puentes de hidrógeno están situados de manera más perpendicular al eje de la lámina.
 - En la lámina β no se producen puentes disulfuro transversales.
 - Puede ocurrir que la lámina β se pliegue dando como resultado el giro revertido o giro en horquilla o giro β .
 - Existen estructuras superiores que no tienen sólo carácter estructural, sino también funcional; se las conoce como estructuras supersecundarias.
 - Se tiende siempre a esconder las cadenas laterales hidrofóbicas.
- Estructura del colágeno
 - Es una proteína fibrosa que encontramos en el tejido conjuntivo.
 - Forma aproximadamente el 75 % del total de proteínas del organismo.
 - Aunque suele formar fibrillas, su forma concreta depende de la función del tejido.
 - Por ebullición del colágeno se obtiene una mezcla peptídica, cuya composición viene a ser:
 - 35 % Gly
 - 12 % Pro
 - 11 % Ala
 - 9 % HOPro (Hidroxiprolina)
 - Por difracción de rayos X se observa que no presenta ni hélice α ni lámina β .
 - El tropocolágeno está unido por un puente covalente de deshidroxinorleucina.
 - Al observar con detenimiento la molécula de tropocolágeno encontramos que se trata de un superhélice de 3 hélices.

- Mientras que la superhélice es dextrorrotatoria, las hélice que la componen son levorrotatorias.
- Cada vuelta de una de estas hélices es de 3 residuos y las secuencias más comunes son:
 - Gly – Pro – X
 - Gly – X – Pro
 - Gly – X- HOPro
- Con el tiempo aumentan las cantidad de enlaces transversales y disminuyen las características mecánicas del colágeno.
- Podemos encontrar enfermedades que afectan al colágeno.

3. ESTRUCTURA TERCIARIA

- Es el modo como la cadena polipeptídica se compacta y se repliega para dar lugar a las proteínas globulares.
- Es la conformación tridimensional de las estructuras secundarias y supersecundarias de las proteínas globulares.
- Se trata de proteínas más dinámicas, más complejas y su roentgenograma es más difícil de interpretar.
- Se produce el replegamiento debido a las fuerzas de hidrofóbicas, mientras que las fuerzas de Van der Waals sirven para estabilizar a la proteína.
- Dentro de la proteína existen diversos fragmentos continuos plegados, que son los llamados dominios estructurales.
- Dentro de la cadena polipeptídica existen fragmentos que tienen una estructura estable y fija, que desempeña una determinada función. Estos dominios proteicos tienen estructuras secundarias y supersecundarias.
- Si se somete a la proteína a proteasas con el fin de separarla, se dividirá en cada uno de sus dominios.
- Ejemplo: Mioglobina
 - 155 AA
 - PM = 16,7 Kd (Kilodaltons)
 - Capta el oxígeno de la sangre y lo lleva hasta las mitocondrias de las células musculares.
 - Es un monómero y una proteína conjugada cuyo grupo prostético es un hemo ferroporfirínico.
 - Presenta 8 secciones en hélice α , que tienen cada una entre 7 y 23 AA, lo que representa el 80 % del total de la proteína.
 - Presenta 7 codos, que está formados por:
 - 4 codos por prolina
 - Serina
 - Treonina
 - Asparagina
 - Los AA polares están dirigidos hacia el exterior de la proteína.
 - Los AA no polares están dirigidos hacia el interior.
 - Hay 2 AA polares que están dirigidos hacia el interior:
 - His 64
 - His 93
 - El grupo hemo está situado en una depresión situada entre las hélices 5 y 6.
 - La his 93 se une al Fe que se une a su vez al O.
 - La his 64 actúa impidiendo que se una CO a la proteína.
- La estructura terciaria es característica de cada proteína globular.
- En diferentes especie será similar, ya que viene determinada por la secuencia lineal de aminoácidos, aunque conociendo la secuencia lineal de aminoácidos, no podemos deducir la estructura terciaria.
- Aminoácidos muy alejados en la secuencia lineal pueden acabar muy próximos en la terciaria.

4. ESTRUCTURA CUATERNARIA

- Hace referencia a la interacción entre las cadenas polipeptídicas de los distintos monómero de la proteína oligomérica.
- Las fuerzas electrostáticas los mantienen unidos.
- Las proteínas oligoméricas está formadas por una cantidad par de grupos.

- Ejemplo: Hemoglobina
 - 55 nm de diámetro, está formada por 4 cadenas polipeptídicas diferentes 2 a 2:
 - Hay 2 cadenas α , que se componen de 141 aminoácidos y están codificadas en un gen, y hay 2 cadenas β que se componen de 143 aminoácidos y están codificadas por un gen diferente.
 - Cada cadena presenta su propio grupo hemo.
 - La unión del O_2 a un grupo provoca un aumento del número de posibilidades de unión de otro grupo al oxígeno.
 - Este efecto se llama cooperativo, ya que al oxidarse se produce un cambio en la estructura que provoca un acercamiento.

- Conformación nativa:
 - Conformación de la proteína en su estado natural y a pleno rendimiento, es decir, en su forma más estable.
 - Sin embargo, si la sometemos a condiciones extremas, la proteína puede sufrir un proceso de desnaturalización, lo que provoca una pérdida de función.
 - Los enlaces peptídicos se mantienen si se pasa por un proceso de desnaturalización, sólo se pierden las estructuras más avanzadas.
 - Casi todas las proteínas globulares pueden pasar por este proceso, aunque las proteínas pueden recuperar tanto su estructura como su función, es decir, renaturalizarse, ya que la información para el correcto plegamiento se halla en la estructura primaria.
 - Pero hay proteínas que pueden ayudar a estabilizar y plegar a otras, como es el caso de las chaperoninas o de las heat shock proteins.

Tema 2: Enzimas

Nomenclatura y clasificación de los enzimas

- Existen más de 2000 enzimas diferentes.
- Se han tenido que clasificar siguiendo unos criterios unificados, establecidos por la **Enzyme Commission International Union of Biochemistry and Molecular Biology** (ECIUBMB).
- Ejemplos:
 - Arginasa – arginina
 - Ureasa – Urea
 - Lipasa (Triacilglicérido hidrolasa)
 - Pepsina o Tripsina (Proteasas)
- Existen 6 clases principales de enzimas, dentro de las cuales podemos encontrar subclases y clases inferiores, todo esto acompañado por un número de clasificación.
- Ejemplo:
 - EC 3.1.1.34 → LPL → lipoproteína lipasa.
- El nombre sistemático, que se usa en publicaciones, describe la reacción sobre la que actúa el enzima.

Poder catalítico de los enzimas

- Como catalizadores:
 - Aceleran la velocidad de las reacciones.
 - Son eficaces en pequeñas cantidades.
 - Su estado inicial es igual a su estado final.
 - No alteran el equilibrio de las reacciones que catalizan.
 - No afectan a la ΔG
- Como proteínas:
 - Son termolábiles, es decir, son sensibles a la temperatura
 - Son más eficientes que los catalizadores químicos.
 - Son muy específicos.
 - Su regulación es muy compleja.
 - La especificidad reside en unos aminoácidos específicos, que conforman 2 centros diferentes:
 - El centro catalítico y el centro de unión al sustrato, que conjuntamente conforman el centro activo.

Especificidad de acción

- Reside como ya hemos comentado en el centro activo del enzima, ya que el centro activo es el auténtico responsable de la interacción.
- A finales del siglo XIX, Fischer desarrolló el sistema de la llave cerradura para tratar de explicar el funcionamiento concreto de los enzimas a nivel de su especificidad
- En 1963, Koshland propuso el sistema del ajuste inducido, de manera que se supone que el sustrato no es homólogo con el centro activo, sino que la fuerza del enlace provoca una alteración del enzima para poder acoplarse y dar lugar al complejo Enzima – Sustrato.
- La especificidad de los enzimas es tan elevada e nivel de reconocimiento enzima y sustrato, que son capaces de reconocer las formas D y L.
- En el centro catalítico están los grupos implicados directamente en la catálisis, es decir, que son los encargados de la rotura de enlaces y de la formación de nuevos.
- Podemos encontrar tantos centro de unión como sustratos intervengan en la reacción, ya que estos centros son los encargados de reconocer y unirse a los sustratos.
- Los dos centros, es decir, el catalítico y el de unión, suelen hallarse muy unidos, de manera que llegan incluso a solaparse. Si se produce esa unión, se crea el llamado centro activo.
- La estructura y la funcionalidad de los enzimas depende de la correcta estructuración de la proteína.

- Un enzima puede estar unido a coenzimas o cofactores.
- Si $\Delta G < 0$, este hecho nos indica que la reacción puede ser posible termodinámicamente.
- La velocidad dependerá por lo tanto de diversos factores cinéticos como la frecuencia de los choques entre las moléculas de sustrato y enzima.
 - La frecuencia depende de las concentraciones de A y de B.
 - El % de colisiones efectivas es lo que se conoce como la energía libre de activación; ΔG^* .
 - Esa energía es la diferencia entre la energía de los reactivos y la energía que deben alcanzar para poder transformarse en los productos. El máximo de la curva recibe el nombre de complejo activado o estado de transición.
 - Cuanto mayor sea la ΔG de activación menor posibilidad tendrá la reacción de tener lugar.
 - Se puede aumentar la velocidad aumentando la temperatura, de manera que al aumentar 10° la temperatura se duplica la velocidad, pero la célula carece de este sistema, ya que ella no puede aumentar su temperatura tanto, ya que ello podría conllevar la desnaturalización de algunas proteínas.
 - Las células usan los biocatalizadores para rebajar la energía libre de activación, de manera que la actuación de los enzimas no afecta al equilibrio, ni a la ΔG asociada, sino única y exclusivamente a la energía de activación. Acelera la reacción gracias a su especificidad.
 - Ejemplo:



	ΔG Kcal / mol
Sin catalizador	18
Platino	13
Catalasa	5

Factores que afectan a los enzimas

- La actividad o velocidad enzimática está definida como la aparición de producto o desaparición de reactivo por unidad de tiempo.
- Existen diversos factores que afectan a esa velocidad que son:
 - pH
 - La curva de la velocidad en función del pH suele tener una forma acampanada de manera que podemos encontrar un pH al cual en enzima actúa con el máximo de efectividad, que es lo que se conoce como el pH óptimo.
 - Hay enzimas que no tienen una forma acampanada, por lo que no tienen un pH óptimo.
 - Temperatura
 - Suelen presentar sus máximos de actividad entre los 40° y los 45° .
 - A temperaturas mayores se produciría una desnaturalización, mientras que a menores temperaturas lo que sucedería sería que no habría suficiente energía de activación.
 - Hay excepciones como es el caso de las bacterias termófilas, que pueden actuar hasta a 85° .
 - Las concentraciones de enzima y de sustrato también influyen en la velocidad.
 - La fuerza iónica también influye.
 - La presencia de cofactores influye también en la velocidad de reacción.
 - Si el sustrato es muy pequeño son los coenzimas los que ayudan al reconocimiento.

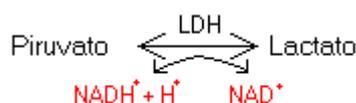
Actividad catalítica de los enzimas

- Es necesario que el sustrato tenga una orientación adecuada, de manera que el enlace del sustrato se pueda romper.

- Al aumentar la concentración aumentarán los choques eficientes.
- El enzima provoca presiones y tensiones en el enlace para provocar su rotura.
- Creación de microambientes
 - Pueden crear alrededor del centro activo un ambiente hidrofóbico con diferentes propiedades a los de las proteínas en solución acuosa, de manera que podemos encontrar en él residuos polares que adquieren de esa manera características especiales, como una elevada afinidad por el sustrato.
 - En el centro activo no podemos encontrar agua a no ser que participe en la reacción.
- Catálisis covalente
 - Hay enzimas que pueden llegar a formar un complejo covalente enzimas – sustrato, que es muy inestable y favorece de esa manera la formación de los productos correspondientes, reduciendo de esa manera la energía de activación.
 - Se nombran según el residuo capaz de formar el enlace.
- Catálisis ácido – base
 - Los aminoácidos son anfólitos, y los enzimas al ser proteínas compuestas por estos tienen algunas capacidades ácido – base, lo que les permite durante su ciclo catalítico actuar o bien como ácido, bien como base, o como ambos.
- **COFACTORES**
 - Son compuestos no proteicos, de los que necesitan algunos enzimas para poder realizar su función catalítica.

Holoenzima	Apoenzima		
	Cofactor	Ión metálico: metaloenzimas	
		Coenzima	Grupo prostético
			Cosustrato

- Holoenzima: Complejo enzima cofactor
- Apoenzima: grupo proteico del enzima
- Iones metálicos: han de ser aportados con la dieta. Pueden ser: Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Se, Na, K, Mg,...
- Coenzimas: Son moléculas orgánicas esenciales, que también han de entrar con la dieta. Se suele tratar de vitaminas insolubles como: B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂,...
- Si es un grupo prostético está unido a la parte proteica por un enlace covalente.
- Si se trata de un cosustrato el enlace será débil.
- Puede ocurrir que necesiten más de un cofactor.
- Puede ser difícil distinguir si se trata de un grupo prostético o de un cosustrato.
- Los cofactores ayudan al enzima:
 - Favoreciendo la correcta alineación.
 - Aportando un sitio adicional de enlace.
 - Participando en la catálisis.
- Los Coenzimas:
 - No son proteicos
 - Orgánicos, con un peso molecular bajo.
 - Termoestables
 - Estequiometría.
 - No son específicos.
 - Tienen diferentes estructura a la de los sustratos.
 - Elevada movilidad de electrones.
 - Ejemplos:



- NAD⁺: Nicotinamidaadeninnucleótido (Forma reducida del NADH)
- NADP⁺: Nicotinamidaadeninnucleótidofosfato (Forma reducida del NADPH)

- Se denominan nucleótidos de la piridina o coenzimas piridínicos.
- Nicotinamida: deriva de la vitamina P.P. (Preventivo de la pelagra).
- Es el grupo prostético de algunas Deshidrogenasas (DH):
 - IsocitratoDH
 - PiruvatoDH
 - LactatoDH

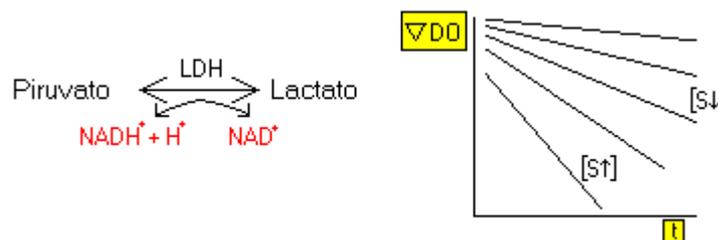
- Nucleótidos de la flavina o coenzimas flavínicos.
- Son derivados de la vitamina B₂ o rivo flavina.
- Es el grupo prostético de las flavoproteínas o de las flavinDH.
- Se trata del FAD o del FMN
- La parte reactiva es la del anillo de isoaloxacina.
- Puede tener 2 etapas de reducción:
 - $FAD \rightarrow FADH^{\cdot} \rightarrow FADH_2$
- Actúa como coenzima en algunas reacciones como la catalizada por la succinatoDH.

Tema 3: Cinética enzimática

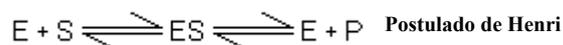
- Permite:
 - Distinguir unos enzimas de otros.
 - Distinguir entre isoenzimas.
 - Conocer las diferencias entre la actividad en un tejido o en otro.
 - Permite conocer su afinidad con el sustrato.
- Las unidades de actividad enzimática se miden siempre a pH óptimo, a T óptima y con concentraciones de sustrato saturantes, midiéndose por lo tanto la actividad enzimática en la cantidad de sustrato desaparecida por unidad de tiempo.
- La unidad internacional es: $\mu\text{mol S} / \text{min.}$; siempre en condiciones estándar de 25° C, pH óptimo y [S] saturante.
- Existen además otras unidades de diversa utilidad:
 - N° de recambio o actividad molecular: $(\text{n}^\circ \text{ mol S} / \text{s}) / \text{molec. E.}$

Número de recambio	Katales / mol E
Catalasa	40.000.000
Anhidrasa carbónica	600.000
β – amilasa	16.000
LactatoDH	1.000
β – galactosidasa	200
Fosfoglucomutasa	20
Lisoenzima	0,5

- Catal o Katal: mol S / s
- Actividad específica (AE): $\text{n}^\circ \text{ mol E} / \text{g. prot (o) Katales/g prot}$
- Las reacciones se pueden seguir o bien siguiendo la aparición de productos o bien la desaparición de sustratos.



- Según va aumentando el tiempo, la velocidad disminuye porque:
 - El producto actúa como un inhibidor
 - Se va alcanzando el equilibrio
 - Se sustrato se va acabando
- Teóricamente la V_0 es tangente a la curva, pero empíricamente es difícil de calcular.
- Órdenes de reacción:
 - Reacción de orden 1: la velocidad depende directamente de la concentración del sustrato
 - Reacción de orden mixto: la velocidad no depende directamente de la concentración del sustrato
 - Reacción de orden 0: la velocidad no depende de la concentración del sustrato



- Se llega a la velocidad máxima de la reacción cuando el enzima está saturado por el sustrato. Esta velocidad se puede aumentar aumentando la concentración del enzima.
- K_m es aquella concentración de sustrato que da una velocidad inicial igual a la mitad de la velocidad máxima

- La K_m muestra una medida de la afinidad del enzima por el sustrato, de manera que a mayor afinidad menor K_m , y viceversa.
- La K_m depende de la temperatura, de la fuerza iónica y del pH, pero es independiente de la concentración de enzima.
- La K_{cat} es igual al número de recambio, aunque también se la conoce como constante catalítica, y es el número máximo de moléculas de sustrato convertidas a producto por centro activo y segundo cuando todo el enzima está saturado, es decir, está formando el complejo activo E – S.
- Los enzimas no suelen trabajar a su V_{max} .
- Para poder calcular la V_{max} debemos realizar cambios en la ecuación para que de una ecuación lineal.

Reacciones bisustrato

Mecanismo secuencial

- Ambos sustratos deben encontrarse simultáneamente en el centro activo para poder formar el complejo terciario ESS.
- Puede ser de 2 tipos:
 - Ordenado:
 - Existe una secuencia establecida de entrada de los sustratos y de salida de los productos.
 - Azar:
 - No existe una secuencia obligatoria.

Mecanismo Ping – Pong

- Tenemos en principio el enzima libre que se activa con el primer sustrato, formando el primer producto, quedando modificado temporalmente el enzima que reacciona con el segundo formando un nuevo producto y quedando el enzima inmodificado.
- No existe la formación del complejo terciario.
- La secuencia de entrada de productos está establecida.

Inhibición

- La mayoría de los enzimas pueden ser inhibidos.
- El estudio de los enzimas y sus posibles inhibiciones permite estudiar farmacoterapia, rutas metabólicas,...

Inhibición Irreversible

- El inhibidor se combina o destruye algún grupo vital para que el enzima desarrolle correctamente su función, con lo que el enzima queda totalmente inutilizado.
- Ejemplos:
 - DFP (gas nervioso)



- Inhibidor de la acetilcolinesterasa.
- Provoca una parálisis que conlleva la muerte.
- El DFP se une a un residuo de serina a nivel del OH
- Este gas permitió el desarrollo de un insecticida, el malatión.

Inhibición reversible

- Se puede usar Michaelis – Menten para estudiar estos tipos de inhibición.
- Podemos encontrar de diversos tipos:
 - **COMPETITIVA:**
 - El inhibidor y el sustrato compiten por el mismo centro, ya que ambas moléculas tienen estructuras similares, que les permiten unirse al mismo centro, de manera que el inhibidor impide que se una el sustrato.
 - Al competir tenemos las siguientes consecuencias:
 - Se necesita más cantidad de sustrato para llegar a la Vmax.
 - Se necesita más sustrato para llegar a la Km, que pasa a ser la Km_{ap} (aparente).
 - Existe ahora una constante de disociación, la llamada K_i.

$$K_{map} = K_m \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

- Para combatir la inhibición una solución es aumentar la concentración de sustrato.
- **NO COMPETITIVA:**
 - El inhibidor no se une al centro activo, sino que se une a otro lugar, donde puede alterar la estructura del enzima, impidiendo la formación del complejo ES o del producto.
 - La Km no varía con el incremento de la concentración, mientras que lo que sí varía es la Vmax, que pasará a ser aparente.

$$V_{map} = \frac{V_{max}}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)}$$

- **ACOMPETITIVA:**
 - El inhibidor no se combina con el Enzima sino que se une al complejo enzima – sustrato (ES), formando el complejo Enzima – Sustrato – Inhibidor (ESI).
 - Se suele dar en reacciones bisustrato.
 - Tendremos una velocidad máxima aparente menor y una Km aparente menor.
 - El inhibidor se une según se va uniendo el sustrato.

Regulación de la actividad enzimática

- Es una manera de regular la actividad metabólica.

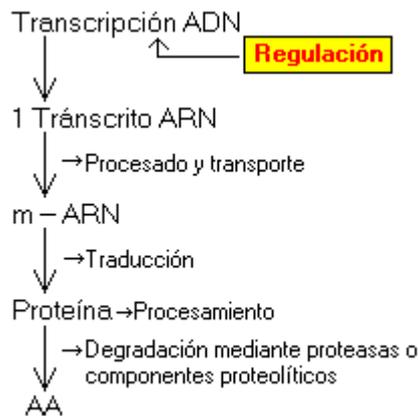
**Rutas metabólicas de la Glucosa**

- Existen mecanismos homeostáticos para controlar los productos, de manera que el sustrato inicial no siempre genera la misma cantidad de productos.
- Algunas vías pueden estar desconectadas en función de las necesidades del organismo.
- La regulación de una determinada vía metabólica puede venir determinada por la presencia de un enzima limitante.
- Puede tratarse de una regulación a largo plazo si se controla la cantidad de enzima, y de una a corto plazo si se trata de una regulación realizada con moduladores o efectores, que pueden o bien favorecer o bien perjudicar a la reacción.

- La expresión del enzima puede ser regulada por medio de factores hormonales que impiden la expresión de un determinado gen que exprese el enzima que se busca reprimir.
- La variación de la cantidad de enzima vendría dada en ese caso por la diferencia entre las velocidades de síntesis y de degradación.
- Esa diferencia se llama “turnover” o velocidad de recambio.
- La célula conoce el número de moléculas que se deben sintetizar.
- Ejemplos: E. Coli.
 - E. Constituyentes; se forman a cantidad y velocidad constante, independientemente del estado metabólico del individuo.
 - E. Inducibles; se forman en cantidades muy pequeñas, pero su cantidad puede aumentar enormemente en presencia del sustrato, y todavía más si ese determinado sustrato es su única fuente de sustrato.



- Al igual que existe la inducción, podemos encontrar la represión.
- Jacob y Monod desarrollaron el modelo del operon lac.
- En eucariotas el proceso de regulación a largo plazo puede ser mucho más complicado.
- La regulación en eucariotas se produce mediante hormonas que regulan la expresión del gen. En vertebrados, los puntos de regulación están en el punto donde se produce el primer contacto con los nutrientes.



- Los mecanismos de regulación a corto plazo no implican un cambio en la síntesis del enzima.
- Existen factores limitantes a la actividad enzimática, que pueden ser la temperatura, el pH, la concentración de sustrato, o la presencia de cofactores.
- Hay otros enzimas que tienen otras propiedades que les permiten regular el metabolismo, son los enzimas reguladores, que son relativamente complejos.
- Tienen algún mecanismo en su estructura que les permite regular la actividad ya sea de manera reversible o irreversible.
- Son los responsables de las alteraciones metabólicas en células y tejidos, en tiempos relativamente cortos, ya sean segundos o minutos, dependiendo si se trata de no covalentes o de covalentes.

Regulación no covalente

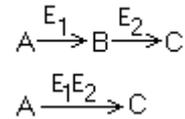
- El caso más sencillo es el de la retroinhibición o “feed – back” negativo.
- Una vez sintetizado suficiente producto, este mismo actúa de inhibidor sobre el enzima, impidiendo la síntesis de un exceso de producto.
- Otro mecanismo no covalente es el alosterismo.
 - A mediados de los 50 se observó que había enzimas que no seguían la ecuación de Michaelis – Menten.

- Esto se debe a que Michaelis – Menten supusieron que la entrada de sustratos a los enzimas se producía de manera simultánea, cuando en realidad, en ocasiones la entrada del sustrato a un enzima puede favorecer la entrada del sustrato a otro enzima, aumentando la afinidad del enzima por el sustrato.
- El fenómeno por el que la entrada de moléculas de sustrato aumenta la afinidad se denomina cooperatividad, y se da en enzimas oligoméricas, con estructura cuaternaria.
- Si no se trata de oligómeros, no se podrá producir cooperatividad.
- Esta cooperatividad puede ser o bien positiva, si aumenta la afinidad o bien negativa, si disminuye la afinidad.
- Si se estudiasen cada una de las subunidades del oligómero por separado, entonces sí se seguiría la cinética de Michaelis – Menten.
- Al realizar la linealización, se distingue claramente un enzima cooperativo de otro que no lo sea.
- La cooperatividad de los enzimas representa claramente una ventaja evolutiva, ya que con mismas concentraciones de sustrato tendremos un aumento de V mayor que con enzimas no cooperativos.
- Es el propio sustrato el que hace de modulador, es lo que se denomina control homotrópico.
- Si el enzima está regulado por otros compuestos, entonces se conoce como control heterotrópico.
- Tanto moduladores como efectores pueden actuar como activadores o inhibidores, recibiendo distintos nombres si se trata de un único el que actúa sobre un enzima, siendo este el caso de los monovalentes, o si se trata de más de uno, siendo este el caso de los polivalentes.
- La regulación es factible porque los enzimas poseen centros independientes para los moduladores, que son diferentes del centro activo.
- Por eso reciben el nombre de enzimas alostéricas, ya que “alos” quiere decir “otro lugar”.
- Se cree que la unión del modulador al enzima hace alterarse la estructura del enzima, provocando así un cambio en la afinidad.
- Este tipo de inhibición es diferente a la estudiada en Michaelis – Menten.
- Tanto la activación como la inhibición son reversibles y no covalentes.
- Los enzimas alostéricos son en su mayoría oligoméricos.
- Los enzimas K varían su $K_{0,5}$, pero no su V_{max} ; mientras que los enzimas V varían la V_{max} , pero no alteran la $K_{0,5}$.

Regulación covalente

- **IRREVERSIBLE**
 - Algunos enzimas son sintetizados en una forma inactiva, denominada proenzima o zimógeno.
 - En estas formas inactivas el centro activo no puede ser alcanzado por el sustrato, por lo que el enzima es inactivo.
 - Se alcanza la forma activa mediante la rotura de algunos enlaces peptídicos mediante la acción de algunos enzimas proteolíticos.
 - Se trata pues de un proceso posttraduccional.
 - En todos los casos el paso de proenzima a la forma activa del enzima conlleva cambios en la estructura primaria del enzima, debido a la rotura de algunos enlaces peptídicos, lo que finalmente conlleva cambios a nivel de las demás estructuras.
 - Ejemplo:
 - El pepsinógeno se encuentra en su forma inactiva en el estomago, de manera que a pH ácido se rompe un enlace peptídico y se forma el enzima activo.
 - Este tipo de regulación es covalente e irreversible.
- **REVERSIBLE**
 - Existen formas tanto activas como inactivas del enzima, que pueden ser interconvertidas mediante modificaciones covalentes de sus estructuras.
 - Las modificaciones suelen ser llevadas a cabo por otros enzimas.
 - La activación y la desactivación en cascada permiten la amplificación de la señal por pequeña que esta sea.

- Una modificación típica suele ser la fosforilación del enzima, aunque el hecho de tener un enzima fosforilado no implica que esta sea su forma activa.
- Se trata de modificaciones covalentes pero reversibles.
- Existen otro tipo de factores que afectan a la eficiencia catalítica:
 - Isoenzimas:
 - Se trata de enzimas de diferentes estructuras y diferentes propiedades cinéticas, que catalizan la misma reacción.
 - Otro método de regulación es mediante la existencia de complejos multienzimáticos, en los que varios enzimas se reúnen en una entidad de un orden superior para dar lugar a una estructura llamada complejo. Estos enzimas tendrán que ser de la misma cadena metabólica. Este sistema tiene diversas ventajas:
 - Menor tiempo de transición.
 - No se liberan metabolitos intermedios.
 - Con la presencia de un regulador se regula todo.
- Ejemplos:
 - PyrDH: 3E
 - AGsintetasa: 7E
- Otro método para regular es el conocido como compartimentación.
 - Este proceso regula la actividad metabólica separando el sustrato de los enzimas que actuarán sobre él.
 - En las vías metabólicas las vías de síntesis y de degradación están separadas, de manera que siempre están separado el enzima y el sustrato.
 - Existen varios sistemas para permitir el paso del sustrato cuando se le necesite al lugar donde está el enzima.
 - Sistema lanzadera:
 - Se convierte el sustrato en una sustancia que pueda atravesar la membrana, para reconvertirlo una vez la haya atravesado.
 - Ejemplo:
 - El Oxalacetato (OAA) no puede pasar a través de la membrana mitocondrial a no ser que se transforme, ya sea en malato, citrato o aspartato.
 - Una vez ha pasado la membrana, vuelve a transformarse en OAA
 - Sistemas de transporte:
 - Dentro de los sistemas de transporte podemos encontrar como el más sencillo el que se conoce como difusión simple, ya que se produce a favor del gradiente.
 - Otro sistema es el que se conoce como la difusión facilitada, mediante un transportador, que en ocasiones puede llegar a saturarse. Este transporte permite el paso de moléculas polares grandes, sin carga. Siempre es a favor del gradiente, hasta que se igualan concentraciones. No implica ningún coste de energía por parte de la célula.
 - Podemos distinguir 3 tipos generales de transporte:
 - Uniporte: 1 molécula en 1 sentido.
 - Simporte: 2 moléculas en el mismo sentido.
 - Antiporte: 2 moléculas en sentidos contrarios.

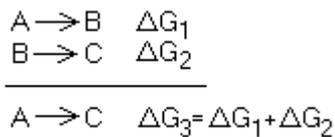


- Aportando energía obtendremos lo que se conoce como transporte activo, que suele ser en contra del gradiente de concentración.
- Podemos distinguir 2 tipos de transporte, si este implica gasto de energía, aparte de los anteriormente citados:
 - Transporte activo primario:
 - Si la energía es aportada directamente por:
 - Hidrólisis de ATP.
 - Flujo de electrones en una cadena de transporte de e^- .
 - Luz.
 - Transporte activo secundario:
 - Si la energía es creada por un gradiente de concentración creado a su vez por un transporte activo primario, de manera que este crea un gradiente que al descargarse permite el paso de otra sustancia.

Tema 4: Metabolismo energético

- La célula sólo puede utilizar la energía libre, que es capaz de crear trabajo a temperatura y presión constante.
- La energía libre viene de los nutrientes, y la célula la transforma en energía química.
- En una célula a condiciones fisiológicas encontramos:
 - $T=37^{\circ} \text{C} \rightarrow T=310^{\circ} \text{K}$
 - $\text{pH} = 7 \rightarrow [\text{H}^+] \rightarrow$ estándar de bioquímica.
 - $\Delta G^{0'} \text{ (fisiológico)}$
- A las reacciones exergónicas se las puede llamar de cuesta abajo, mientras que las endergónicas son de cuesta arriba. Este hecho hace referencia a la ΔG .
- Endotérmico y exotérmico hacen referencia sólo a la temperatura.
- La $\Delta G^{0'}$ da la máxima cantidad de trabajo útil que se puede producir en la reacción a T y P constantes.
- Se define como la pérdida o ganancia de energía en calorías a:
 - $P= 1 \text{ atm.}$
 - $T= 25^{\circ} \text{C}$
 - $\text{pH} =7$
 - $[\text{R}] \text{ y } [\text{P}] = 1$
- La $\Delta G^{0'}$ es una constante de cada reacción y nos dice en que dirección y extensión se va a producir una reacción hasta llegar al equilibrio en condiciones estándar.
- La ΔG real de una reacción determinada depende de las concentraciones, de la temperatura y del pH.
- Siempre tendrá signo negativo e irá perdiendo valor hasta llegar a 0 momento en que se habrá alcanzado el equilibrio, cuando ya no podrá producir más trabajo.
- Tanto la ΔG como la $\Delta G^{0'}$ dan unos valores teóricos.

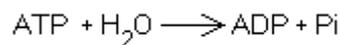
Reacciones acopladas



- Reacciones termodinámicamente desfavorables pueden verse favorecidas por reacciones termodinámicamente favorables hasta el punto de ser favorables ellas también.

ATP (Adenosin trifosfato)

- Es la molécula capaz de captar la energía.
- El ATP es el intermediario entre los procesos que producen energía y los que requieren de ella para su correcto funcionamiento.
- La energía liberada por los nutrientes es aprovechada para, en una reacción acoplada, sintetizar el ATP mediante la fosforilación del ADP.
- Este ATP puede usarse para muchos procesos vitales:
 - Contracción muscular.
 - Biosíntesis.
 - Trabajo osmótico.
 - ...
- El ATP se encuentra en todas las células vivas.
- Libera la energía mediante un proceso de hidrólisis.

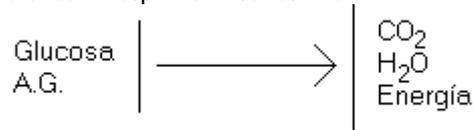


- El ATP fue aislado por vez primera a finales de los años 20, pero hasta 1940 no se descubrió su auténtica utilidad.

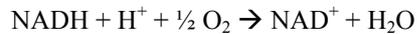
- El nucleótido a pH=7 está en forma de ATP^{4-} o de ADP^{3-} y se acompleja con Mg^{2+} para dar lugar a MgATP^{2-} y MgADP^- .
- La ΔG^0 del ATP es de $-7,3$ Kcal/mol.

Tema 5: Cadena respiratoria

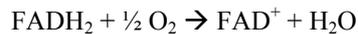
- La cadena respiratoria se resume en:



- Se trata básicamente de un proceso oxidativo secuencial.
- Se van utilizando una serie de sustancias que van aceptando e⁻.
- Se consideran equivalentes de reducción H⁺ o e⁻.
- En las mitocondrias encontramos un elevado número de proteínas transportadoras de electrones que van actuando secuencialmente desde el sustrato hasta el O₂.
- El flujo de electrones es irreversible porque se va liberando energía que se usa para sintetizar ATP.
- Durante la combustión de los sustratos los electrones son captados por el NADH y el FADH₂.
- El paso final del proceso consiste en la reoxidación de estos enzimas por el oxígeno molecular.



$$\Delta G^{\circ} = -n \times \mathcal{F} \times \Delta E^{\circ} = -52,77 \text{ Kcal/mol}$$



$$\Delta G^{\circ} = -n \times \mathcal{F} \times \Delta E^{\circ} = -47,905 \text{ Kcal/mol}$$

- Este proceso directo libera mucha energía.
- La cadena de transporte de electrones está situada en la membrana mitocondrial interna.
- Los intermediarios están situados casi todos en la misma membrana, siendo casi todos ellos proteínas.
- El flujo de electrones desde el NADH es el proceso que se denomina cadena respiratoria.
- Para el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria son básicas las mitocondrias, de manera que podremos encontrar abundantes mitocondrias en tejidos que requieran un alto grado de energía como el tejido adiposo marrón.
- Las mitocondrias son orgánulos muy móviles y elásticos.
 - En la membrana mitocondrial externa podemos encontrar porina, que forma poros no específicos, que permiten el paso de sustancias de hasta 10 Kd.
 - De la membrana mitocondrial interna cabe decir que:
 - El 75 % de su peso son proteínas.
 - Es permeable a diversas sustancias:
 - CO₂
 - H₂O
 - O₂
 - Es muy impermeable para el resto.
 - Podemos encontrar una serie de transportadores que permiten el paso de:
 - ATP
 - ADP
 - Pyr
 - Cu²⁺
 - Pi
 - ATP – asa.

- En la matriz mitocondrial encontramos una sustancia gelatinosa que contiene:
 - Enzimas solubles del ciclo de Krebs
 - Cofactores
 - Cosustratos
 - ADN
 - ARN
 - Ribosomas
 - Proteínas
- El número de crestas que podemos encontrar depende del estado energético de la mitocondria.

Componentes de la cadena

- Actúan de manera secuencial.
- DH piridín dependientes de NAD^+ o NADP^+
 - Incorporan los electrones a la cadena respiratoria, de manera que son el primer canal de entrada.
 - Los equivalentes de reducción son transferidos al primer complejo situado en la membrana mitocondrial interna, donde podemos encontrar alrededor de 200 DH
 - El primer canal de entrada al C.I. es el NADH.
 - En el exterior podemos encontrar la LDH, la malatoDH y el gliceraldehído – 3P DH.
 - Los equivalentes de reducción son transferidos en dirección al O_2 .
 - Otra manera que tienen los equivalentes de entrar es a través del succinato, único enzima del ciclo de Krebs situado en contacto con la cadena respiratoria, o incluso a través de otros enzimas que al desarrollar su función sintetizan FADH_2 , que de aquí pasa a la Ubiquinona mediante una proteína transferidora.
 - Los equivalentes de reducción de los complejos I y II convergen en la Ubiquinona.
 - Existe otro método de entrada de electrones a la cadena, mediante el ascorbato, proceso que no se da en la mitocondria normal, sino que se da en análogos.
 - El flujo de electrones en el interior de la cadena es como ya hemos dicho irreversible de menor potencial redox a mayor.
- Componentes del sistema
 - DH flavín dependientes de FAD^+ o FMN
 - Ubiquinona, que recibe además nombres como coenzima Q, o simplemente UQ.
 - Centros ferrosulfurados
 - Citocromos
- Encontramos una serie de flavoproteínas que reciben los electrones del NADH o del FADH_2 .
 - En el complejo I tienen como grupo prostético FMN.
 - Los electrones pasan de uno en uno por el FMN, para formar en primer lugar FMNH, y después dar lugar a FMNH_2 .
 - En el complejo II tienen como grupo prostético FAD.
 - Los electrones pasan de uno en uno por el FAD, para formar en primer lugar FADH, y después dar lugar a FADH_2 .

Complejo I

- El complejo I de la cadena respiratoria es conocido como NADH – UQ – reductasa.
- Tiene más de 16 cadenas polipeptídicas.
- Podemos encontrar una molécula de FMN como grupo prostético.
- Hay entre 20 y 26 átomos de hierro (Fe) formando de 5 a 8 centros ferrosulfurados (Fe – S).
- Es el complejo más grande de la cadena respiratoria.
- La mayor parte del complejo está situada encarando la matriz.
- Tiene el centro de unión para el NADH mirando también en dirección a la matriz.
- Puede ser inhibido por:
 - Amital; barbitúrico.
 - Rotenona; producto vegetal tóxico.
- La Ubiquinona puede estar insertada en el complejo o bien estar libre.

Complejo II

- Recibe el nombre de Succinato – UQ – reductasa.
- Es el único enzima del ciclo de Krebs que está unido a la membrana mitocondrial interna
- Consta de 4 cadenas polipeptídicas.
- Encontramos 1 citocromo.
- Hay una molécula de FAD como grupo prostético.
- Los 8 átomos de Fe que podemos encontrar forman de 2 a 3 centros Fe – S, de los cuales uno tiene el centro de unión al FAD y otro al succinato.
- Centros ferrosulfurados:
 - Son polipéptidos que contienen Fe – S, se trata por lo tanto de proteínas ferrosulfuradas o sulfoféricas.
 - Están asociadas al C.I., al C.II., al citocromo D y al citocromo C₁.
 - Contiene varios Fe no hemáticos, es decir, que no están unidos al grupo hemo, sino que se unen a varios átomos de azufre, ya sea formando Fe₂S₂ o Fe₄S₄.
 - $Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+} + e^{-}$
 - E! –0,24 V – 0,30 V
 - El amplio margen de potencial le permite actuar a lo largo de toda la cadena respiratoria.
 - El potencial del O₂ es de 0,82 V, y es el último aceptor.

Ubiquinona

- La ubiquinona tiene como función recoger los electrones que vienen de los C.I y C.II..
- No se trata de una proteína.
- Se encuentra en animales, plantas y microorganismos.
- Es liposoluble, por lo que puede moverse a través y por el interior de las dobles membranas lipídicas, para conseguir llegar al C.III.
- Puede ser reversiblemente reducida o pasar por estados de semireducción:
 - UQ (Ubiquinona) → UQH (Semiquinona) → UQH₂ (Ubiquinol).
- Se la puede encontrar libre o asociada a proteínas.
- Tiene una cadena lateral isoprenoide, es decir, que deriva del isopreno.
- En microorganismos n= 6-8, mientras que en mamíferos n=10 → Q₁₀.

Citocromos

- Se trata de componentes de la cadena respiratoria.
- Podemos encontrar los citocromos:
 - b
 - c
 - c₁
 - a
 - a₃
- Son proteínas transportadoras de electrones, tanto en la fotosíntesis como en la cadena respiratoria.
- Contienen un grupo hemo cuyo grupo hemo puede ser oxidado o reducido.
- Sus formas reducidas no pueden ser oxidadas por el oxígeno molecular, con excepción del citocromo a₃, en la citocromo c oxidasa. Este es por lo tanto el único que puede ceder sus electrones al oxígeno molecular.
- Se clasifican según las cadenas laterales y por la absorción que tengan:
 - Presentan 3 picos: α , β , γ . Son las bandas de Soet.
- Los 5 citocromos actúan de manera secuencial.

Complejo III

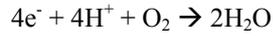
- Se conoce como la Ubiquinona – citocromo c – reductasa.
- También se le llama complejo bc₁.
- Contiene 2 tipos distintos de citocromo b:
 - b_L o b₅₆₆ → Low E! = -0,03 V
 - b_H o b₅₆₂ → High E! = 0,05 V
- Podemos encontrar también el citocromo c.
- Contiene centros Fe – S . Es la proteína de Rieske.
- Podemos encontrar diferentes subunidades implicadas con la ubiquinona.
- Existen además de 4 a 6 cadenas polipeptídicas cuya función no acaba de estar totalmente clara.
- La función del complejo III es la de transferir los equivalentes de reducción desde la UQ hasta el citocromo c.
- No se realiza este proceso de manera lineal, sino que los electrones se transfieren mediante el ciclo Q.
- Este complejo resulta inhibido por la antimicina.

Citocromo c

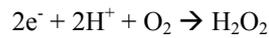
- Es la única hemoproteína cuyo grupo hemo está unido covalentemente con la proteína.
- Es hidrosoluble.
- El citocromo c puede viajar a través del espacio intermembrana hasta llegar al C.IV.
- Está situado en la parte externa de la membrana mitocondrial interna.

Complejo IV

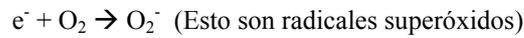
- Se conoce como citocromo c oxidasa.
- Recibe los electrones del citocromo c.
- En su interior podemos encontrar 2 átomos de Cu, llamados A y B, que junto con los citocromos a y a₃ forman el enzima respiratorio.
- $\text{Cu}^{2+} \rightleftharpoons \text{Cu}^+$
- La reducción del O₂ a H₂O requiere el paso de 4 electrones.
- El citocromo c oxidasa almacena los electrones para cederlos después al oxígeno.



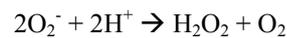
- Si no almacenase y los fuese liberando según le van llegando:
 - Si liberase de 2 en 2:



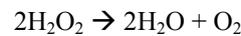
- Si liberase de 1 en 1:



- Los radicales superóxidos son muy tóxicos, ya que atacan a los ácidos grasos insaturados de la membrana.
- Para protegerse de estos efectos, la célula tiene varios sistemas:
 - Superóxido dismutasa:



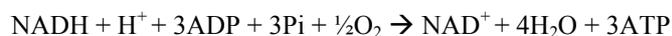
- Catalasa o peroxidasa:



- El complejo IV puede ser inhibido por:
 - Cianuro (CN⁻)
 - SH₂
 - CO
 - Azida (N₃⁻)

Fosforilación oxidativa o fosforilación de la cadena respiratoria

- Desde 1950 se sabe que la energía que se produce mediante el transporte de electrones desde el NADH hasta el oxígeno es la energía que se usa para sintetizar ATP en la mitocondria.



- Si no hay O_2 en el medio, o hay ausencia de ADP, la velocidad de la respiración es muy baja. Este punto se conoce como estado 4, estado α , reposo o perezoso.
- Si incrementamos la concentración de ADP, este se fosforilará, consumiendo en el proceso oxígeno. Este estado se conoce como estado 3 o activo.
- Si se acaba el ADP o bien el oxígeno, se vuelve al estado 4.
- Al fenómeno de control de la cadena respiratoria por las concentraciones de ADP se le conoce como control por el aceptor.
- La afinidad del ADP por la mitocondria es elevada, pero para que se realice la cadena respiratoria han de estar todos los elementos presentes.
- Índice control aceptor:

$$\frac{\text{Valor respiración } [\Delta \text{ADP}]}{\text{Valor respiración } [\nabla \text{ADP}]}$$

$$\text{Valor respiración } [\nabla \text{ADP}]$$

- Este valor suele ser igual o mayor a 10 en mitocondrias intactas.
- En mitocondrias dañadas suele ser alrededor de 1
- Cantidad de O_2 consumido por la fosforilación de ADP:

$$\frac{\text{Cantidad de ADP}}{\text{O}} \sim \frac{\text{P}}{\text{O}} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de moléculas de fosfato incorporadas}}{\text{átomo de oxígeno consumido}}$$

- Este relación P / O es de 3 si partimos de NADH.
- P / O = 2 si partimos del succinato.
- LA mayor parte de lo que se sabe de la fosforilación oxidativa se debe a muchas sustancias químicas usadas para estudiarla, como:
 - Los desacopladores:
 - Permiten el flujo de electrones, pero inhiben la síntesis de ATP, debido a que desacoplan las reacciones que gastan energía de las que la producen.
 - Estimulan el consumo de oxígeno y la hidrólisis de ATP.
 - La mayor parte de los desacopladores son sustancias liposolubles, que suelen llevar algún grupo ácido y/o cadenas aromáticas.
 - Incrementan la permeabilidad de membrana mitocondrial interna a los protones y los trasladan al interior de la mitocondria.
 - Provocan un aumento del calor.
 - En el tejido adiposo marrón podemos encontrar una proteína desacopladora que provoca que el tejido aumente su temperatura, que es la que se conoce como Uncoupling protein o termogenina.
 - Inhibidores:
 - Inhiben el consumo de oxígeno, así como la fosforilación oxidativa.
 - Son inhibidores específicos de la ATP – sintasa.
 - Ejemplos: oligomicina o rutamicina.

- Ionóforos
 - Son liposolubles.
 - Son sustancias capaces de transportar cationes específicos en el interior de la mitocondria, ya sean K^+ o bien Na^+ .
 - Utilizan la energía que se ha generado para bombear cationes al interior.
 - Ejemplos:
 - Valinomicina: K^+
 - Gramicidina: Na^+ o K^+

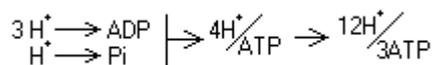
- Los sistemas de fosforilación de ADP a ATP se pueden agrupar en 3 categorías:
 - Fotofosforilación, con energía que proviene de la luz solar.
 - Fosforilación oxidativa, en la que se utiliza la energía libre generada por coenzimas reducidos como el NADH o el $FADH_2$.
 - Fosforilación a nivel de sustrato:
 - Se combina la pérdida de un fosfato de alta energía con la fosforilación de ADP a ATP.
 - En la degradación de los nutrientes se producen compuestos de superalta energía, que pueden ceder sus fosfatos para fosforilar ADP a ATP.
 - Los enzimas encargados del transporte son las quinasas:
 - Clase 2: transferasas
 - Clase 7: transfieren P.
 - Al ATP puede ceder su P para compuestos fosforilados.
 - Todos los demás nucleótidos tienen la misma ΔG^0 que el ATP, con lo que son intercambiables:
 - UTP, que se utiliza en la síntesis de polisacáridos.
 - GTP, que se utiliza en la síntesis de proteínas.
 - CTP, que se utiliza en la síntesis de lípidos.
 - Aparte de estos podemos encontrar otros compuestos energéticos que no contienen fosfatos sino:
 - Grupos acilo
 - Grupos metilo
 - SAM (S – adenilmetionina) \rightarrow SA – homocisteína.

Sitios

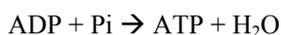
- Se denomina sitio a aquellos puntos de la cadena respiratoria, donde se produce suficiente energía como para que el proceso de síntesis de ATP esté acoplado a ese punto.
- Encontramos 3 sitios:
 - C.I.
 - C.III.
 - C.IV
- El concepto de sitio no implica que la síntesis se realice físicamente allí, sino que se utiliza la ATP sintasa, de manera que en cada sitio lo único que ocurre es que se produce suficiente energía como para sintetizar algunas moléculas de ATP.
- El primer sitio es el complejo I.
- En el ascorbato podemos encontrar una relación P / O de 1
- Rucker demostró que cada uno de los complejos tiene suficiente capacidad como para sintetizar un ATP por cada par de electrones que pasan por ese complejo, con excepción del complejo II, el del succinato, donde no se genera suficiente energía como para sintetizar el ATP.

Teoría quimiosmótica

- Propone la existencia de un gradiente electroquímico a través de la membrana mitocondrial interna, cuya función es la de acoplar la energía del transporte de electrones a la síntesis de ATP.
- Se crea un gradiente electroquímico porque:
 - Electro:
 - Se extraen cargas positivas en contra del gradiente.
 - Químico:
 - Las cargas salen en forma de H^+ , por lo que se incrementa la concentración de H^+ en el espacio intermembrana, con lo que su pH baja, mientras que en la matriz el pH sube.
- El gradiente de protones tiene una energía potencial que se liberará al volver a entrar estos.
- Cada complejo actúa como una bomba de H^+ .
- La condición imprescindible para que se cumpla esta teoría es que la membrana mitocondrial interna sea impermeable a los protones.
- Existen varias pruebas de esto:
 - Al añadir un sustrato oxidable a un medio con mitocondrias el medio se acidifica.
 - Si añadimos un desacoplador se colapsa el gradiente de H^+ .
 - Lo mismo ocurre con los ionóforos.
 - Para que esta teoría se cumpla se requiere que alguien se encargue de transportar los protones al exterior.
- Los protones vuelven a entrar en la matriz gracias a la ATP – sintasa.
- La ATP – sintasa es el enzima responsable de la síntesis del ATP en la mitocondria.
 - Tiene 2 componentes:
 - F_0 , que forma un canal que permite la entrada de los protones.
 - F_1 , que tiene las subunidades catalíticas.
 - Si los dos componentes están unidos, catalizan la síntesis del ATP.
 - La F_1 sola es capaz de hidrolizar el ATP.
 - ATP – sintasa o ATP – asa.
 - La F_1 se compone de:
 - 3α
 - 3β
 - La F_0 se compone de:
 - γ , que forma el canal de protones.
 - δ
 - ϵ
 - δ y ϵ forman juntos el punto de unión con la F_1 .
 - No se sabe el mecanismo como la ATP – sintasa usa la concentración de protones, pero se cree que:



- Boyer especuló que la ATP – sintasa iba sufriendo cambios conformacionales según van pasando los protones.
- Para que la fosforilación oxidativa pueda tener lugar necesitamos un aporte constante de ADP y P_i



- El P_i entra a través de la membrana mitocondrial interna mediante un transportador en forma de $H_2PO_4^-$. Además en este proceso se ha de extraer un OH^- . Se trata pues de un transporte electroneutro.
- El OH^- se une a un H^+ , de manera que el resultado total es como si entrase un protón a la matriz.
 $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i$; $\Delta G^0 = -7,3 \text{ Kcal/mol}$.

- En el interior de la célula las concentraciones no son 1M:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[ADP][P_i]}{[ATP]} = -7300 \text{ cal/mol} \times 1,987 \text{ cal/mol K} \times 310 \text{ K} \times \ln \frac{[2,5 \times 10^{-4}][1,65 \times 10^{-3}]}{[2,25 \times 10^{-3}]} = -12600 \text{ cal/mol} = -12,6 \text{ Kcal/mol}$$

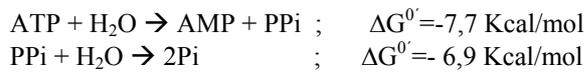
- Los compuestos que liberan más energía libre que el ATP se denominan complejos de superalta energía, mientras que los que dan menos se denominan de baja energía.
- EL ATP es un compuesto de alta energía.



- Razones para que el ATP sea tan útil:
 - El equilibrio está desplazado a la derecha.
 - Las cargas negativas se repelen, por lo que es poco probable la reacción inversa.
 - Los productos tienen mucha menor energía libre que los reactivos.

Características del ATP

- Con el ATP se pueden facilitar muchas reacciones termodinámicamente desfavorables, acoplando la hidrólisis del ATP a la reacción desfavorable.
- Puede realizar trabajo mecánico. Ejemplo: la contracción muscular.
 - La concentración de ATP en el músculo baja mucho, pero para poder regenerarlo en el músculo tenemos un almacenador, que es la creatina.
- El ATP posibilita el trabajo de concentración, ya que la energía que permite el transporte activo viene dada de una u otra forma mediante el ATP.
- El ATP permite la conversión de energía química en luminosa, como por ejemplo en las luciérnagas.
- En los vertebrados podemos encontrar la fosfocreatina, que actúa como reserva, mientras que en invertebrados es la fosfoarginina. Tienen una ΔG^0 de - 10,3 Kcal / mol y se les denomina fosfógenos.
- Aparte de la hidrólisis normal del ATP podemos encontrar además lo que se conoce como escisión pirofosfatídica, en la que:



- Podemos encontrar además una medida que se conoce como carga energética y que está definida como:

$$\text{Carga energética} = \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][\text{AMP}][\text{ADP}][\text{ATP}]}$$

- El valor de la carga energética suele estar entre 0 y 1.
- Las vías generadoras de ATP se inhiben si hay una carga energética alta.
- La carga energética se suele mantener entre 0,85 y 0,95.
- Finalmente, se conoce como potencial de fosforilación a la relación entre:

$$\frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][\text{Pi}]}$$

Razones por las que se sabe que la cadena respiratoria funciona así

- Son 4 razones:
 - Los electrones siempre se mueven de los potenciales más bajos a los potenciales más altos, siendo este un flujo irreversible, ya que libera energía.
 - Cada miembro de la cadena respiratoria es específico para un dador y para un receptor de electrones.
 - Se han aislado de la membrana mitocondrial interna una serie de complejos transportadores ligados funcionalmente:
 - C.I.: NADH – DH (NADH – UQ – reductasa)
 - C.II.: SuccinatoDH (Succinato – UQ – reductasa)
 - C.III.: bc_1 (UQ – citocromo c – reductasa)
 - C.IV.: citocromo c oxidasa
 - Los electrones pasan de los dos primeros al tercero mediante la ubiquinona, y del tercero al cuarto mediante el citocromo c.
 - Estos 4 complejos no forman un macroestructura, sino que se hallan diseminados por toda la membrana mitocondrial interna, es decir no están unidos físicamente.
 - Mediante la inhibición en determinados puntos se puede saber el sentido de la cadena respiratoria.
 - Teorema de CHANCE:
 - Todas las formas anteriores a un punto de bloqueo quedarán reducidas, mientras que las posteriores estarán oxidadas.

Funcionamiento de la cadena respiratoria

- Ciclo Q en el C.III.:
 - Un electrón pasa directamente a la proteína de Rieske, mientras el otro pasa por los citocromos b_L y b_H , antes de ir también a parar a la proteína de Rieske.
- Los electrones y los protones se pueden formar a partir de:
 - Ciclo de Krebs
 - β – oxidación.
 - Oxidación del piruvato
 - Oxidación de los cuerpos cetónicos.
- Puesto que la membrana interna es casi totalmente impermeable, el poder reductor del NADH ha de pasar por lanzaderas:
 - Lanzadera α – glicerofosfato o del glicerol – 3 – P.
 - Aprovecha el poder reductor del NADH para poder pasar dihidroxiacetonafofato a glicerol – 3 – P reducido, que introduce en la matriz a través de la membrana mitocondrial interna, una vez pasada la cual se invertirá la reacción mediante algún enzima dependiente de FAD, que pasará de FAD oxidado a $FADH_2$ reducido, y de aquí a la UQ.
 - Es un transporte unidireccional, que transporta el poder reductor hacia la mitocondria sobre todo en músculo y en células nerviosas.
 - Lanzadera del Malato – aspartato.
 - El poder reductor está a ambos lados en forma de NADH.
 - En este caso se trata de una lanzadera bidireccional, que actúa sobre todo en hígado y corazón.

- Al ATP ha de salir al exterior, y teniendo en cuenta que a pH=7 el ATP es ATP⁴⁻, entonces el ATP sale a favor del gradiente, ya que el exterior está cargado positivamente. Pero sale mediante un translocador o transportador de nucleótidos de adenina, o el llamado ATP/ADP carrier.

Fotofosforilación o fosforilación fotosintética

- Los electrones fluyen al revés, desde el agua hasta el poder reductor del NADPH.
- Se requiere energía en forma de luz para poder realizar este proceso.

Tema 6: Ciclo de Krebs

- Es una vía metabólica
- No es metabolismo glucídico, pero al mismo tiempo sí lo es.
- Se aprovecha la reoxidación de los coenzimas oxidados de la cadena respiratoria para oxidar un sustrato.
- Si acoplamos el proceso de oxidación de un sustrato con el de reoxidación de los coenzimas y con la donación final de electrones al oxígeno, obtendremos un eficaz sistema de obtención de energía que genera la mayor parte de la energía que necesita la célula.
- No es una vía ni anabólica ni catabólica, sino anfibólica.
- El ciclo de Krebs son 8 reacciones consecutivas que transforman de manera oxidativa una molécula.
- Se caracteriza por tener 3 tipos de reacciones básicas:
 - Descarboxilaciones oxidativas: separan carbonos de la molécula.
 - Oxidaciones
 - Procesos de fosforilación a nivel de sustrato. Se produce sólo 1.
- Todos estos procesos llevan a la obtención de energía.

Inicio del ciclo de Krebs

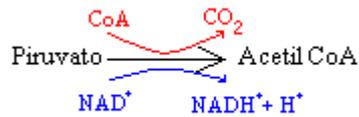
- La molécula iniciadora es el Acetil coenzima A o AcetilCoA.
- La molécula como su nombre indica está formada por 2 grupos: acetil y el CoA.

Coenzima A o CoA

- Se trata de una molécula compleja.
- Tiene un grupo SH terminal.
 - Este grupo es muy reactivo y tiene una elevada energía de hidrólisis.
 - Tiene por lo tanto una elevada capacidad para transferir grupos.
- Al SH se une un grupo acetilo, que es una unidad de 2C.
- Fuentes de AcCoA:
 - El acetil CoA puede venir de diferentes vías:
 - Mayoritariamente viene del piruvato, que no proviene sólo de los glúcidos.
 - A partir de la rotura de proteínas obtendremos aminoácidos a partir de los cuales podemos crear piruvato o bien directamente acetil CoA.
 - A partir de los glúcidos obtendremos piruvato, ya que una molécula de glucosa da 2 de piruvato.
 - A partir de los lípidos depende, ya que del glicerol obtendremos piruvato y de los ácidos grasos obtendremos directamente AcCoA.
 - Puesto que la membrana mitocondrial interna es muy impermeable, debe haber en ella un transportador que permita el paso del piruvato, ya que el piruvato se transforma en AcCoA en el interior de la mitocondria gracias a la PyrDH, que cataliza una descarboxilación oxidativa, generando el AcCoA.
 - Una vez se tiene el AcCoA se sigue el ciclo de Krebs.

Piruvato deshidrogenasa (PyrDH)

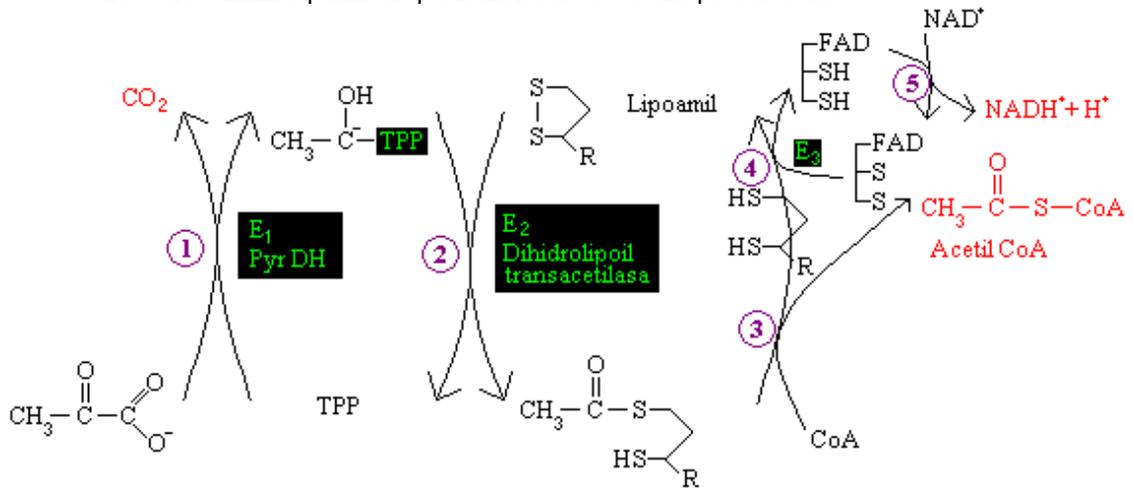
- Cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato a AcCoA.



- Es un ejemplo de los complejos multienzimáticos, ya que diferentes proteínas se asocian formando un complejo para conseguir un fin común.
- Se divide en 3 actividades enzimáticas:
 - E₁: es la Pyr – DH o piruvato descarboxilasa.
 - E₂: dihidrolipoiltransacetilasa
 - E₃: dihidrolipoildeshidrogenasa, que provoca una reacción de oxidación – reducción.

Enzima	Coenzima	PM (daltons)	Nº subunidades
E ₁	TPP	96.000	24
E ₂	Lipoato, CoA	65.000 – 70.000	24
E ₃	FAD, NAD ⁺	56.000	12

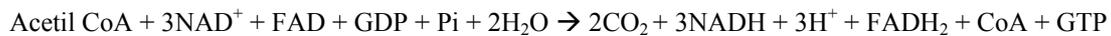
- Estos tres enzimas permiten que la molécula de acetilo pase al CoA.



- Los complejos multienzimáticos presentan una elevada capacidad catalítica, porque, como ya se dijo en su momento:
 - Aumentan la velocidad debido a la escasa distancia entre enzima y sustrato, gracias a que los intermediarios también se hallan muy próximos
 - Se puede dar la regulación coordinada, de manera que al regular uno sólo de los enzimas que componen el complejo se regula el total.

Funcionamiento y reacciones del ciclo de Krebs

- Transforma el citrato a oxalacetato en 8 o 9 reacciones consecutivas



1. REACCIÓN

- Citrato sintasa:
 - Cataliza la condensación del OAA y el AcCoA en una molécula de citrato (4C+2C=6C).
 - Se libera el CoA.
 - $\Delta G^0 = -7,5$ Kcal/mol

2. REACCIÓN

- Aconitasa:
 - Cataliza la isomerización del citrato en isocitrato.

3. REACCIÓN

- Isocitrato DH:
 - Cataliza una descarboxilación oxidativa.
 - Es la primera descarboxilación del ciclo.
 - ΔG^0 muy favorable

4. REACCIÓN

- α – cetoglutarato DH:
 - Cataliza la segunda descarboxilación oxidativa del ciclo.
 - Es un complejo enzimático similar a la pyr DH.
 - ΔG^0 muy favorable
 - Obtenemos Succinil CoA

5. REACCIÓN

- Mediante la succinil – CoA sintetasa rompemos el enlace sulfhidrilo y generamos con ello suficiente energía como para realizar una fosforilación a nivel de sustrato de GDP a GTP
- Se genera succinato.

6. REACCIÓN

- El succinato sufre una reacción de óxido – reducción catalizada por la succinatoDH, que en la cadena respiratoria compone el C.II.
- Se trata de reacciones reversibles.
- Se obtiene fumarato.

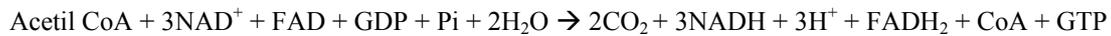
7. REACCIÓN

- Mediante la fumarasa se realiza una hidratación del fumarato para convertirlo en malato.

8. REACCIÓN

- La malato DH cataliza una reacción de óxido reducción, generando OAA y dando además NADH.
- La reacción es reversible y está favorecida a generar malato, ya que la ΔG^0 es positiva.
- Pero si acoplamos a reacciones vecinas y tenemos en cuenta que la concentración de OAA es muy baja, y consideramos además que la siguiente reacción del ciclo está muy favorecida, y que, por lo tanto, el OAA será usado para generar citrato no podremos generar malato, con lo que la reacción, aun siendo reversible, seguirá casi siempre el camino de malato a OAA.
- Existe un enzima capaz de interconvertir los nucleósidos fosfato, y recibe el nombre de dinucleósidodifosfatoquinasa.

Rendimiento energético del ciclo de Krebs



Sustancia	Origen	ATP
3 NADH	Isocitrato DH; α KgDH; Malato DH	(3 x 3) = 9
1 FADH ₂	Succinato DH	2
1 GTP	Succinil CoA sintetasa	1
1 NADH	Piruvato DH	3
Total		15

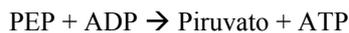
- Para que el ciclo funcione se requieren oxígeno y mitocondrias.
- Se obtienen 15 ATP por molécula de piruvato.
- Se consiguen 2 moléculas de piruvato por molécula de glucosa.
- Existen otras vías de entrada al ciclo de Krebs, una de cuyas funciones es la de mantener las concentraciones de los intermediarios del ciclo en correcto estado.
- El nombre de estas vías es de vías anapleróticas.

Vías anapleróticas

- En cada punto a partir de las descarboxilaciones podemos encontrar vías de entrada de derivados de aminoácidos o de ácidos grasos.
- Existen enzimas que permiten utilizar energéticamente las sustancia que entran después de las descarboxilaciones.
- Fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK)

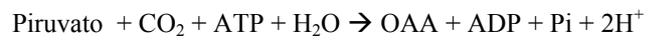


- Piruvatoquinasa (PK)

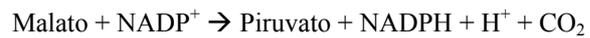


- El piruvato resultante de la PK entrará desde el principio del ciclo a través de la piruvato deshidrogenasa y generará 15 ATP.

-
- Con las dos reacciones anteriores podremos en caso de exceso de OAA sintetizar piruvato sin coste energético alguno, de manera que este piruvato pasará a AcCoA y entrará en el ciclo y creará 15 ATP.
 - Es importante en las reacciones anapleróticas la naturaleza anfibólica del ciclo.
 - Piruvato carboxilasa



- Se carboxila el piruvato para que la falta de OAA no pueda detener el ciclo.
- Enzima málico (Malato – DH)



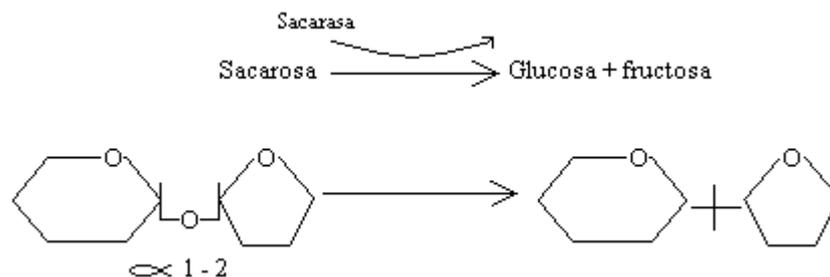
Tema 7: Catabolismo de los glúcidos

Digestión de los glúcidos

- El occidente el 50 % de la ingestión es un aporte de glúcidos, mientras que en otras regiones del mundo puede ser hasta el 80 %.
- La mayor parte de lo que se ingiere es almidón y dextrinas de los cereales, mientras que la sacarosa juega un papel importante, y un porcentaje llega a través de las fibras animales que contienen glucógeno.
- En ocasiones podemos ingerir glúcidos no digeribles como la celulosa.
- Para poder absorber los glúcidos se ha de reducir a estos al tamaño de monosacáridos, ya que el intestino sólo puede absorber estas sustancias.
- Mediante unos enzimas podemos romper los enlaces glucosídicos que unen los sacáridos. Son las llamadas glucosidasas.

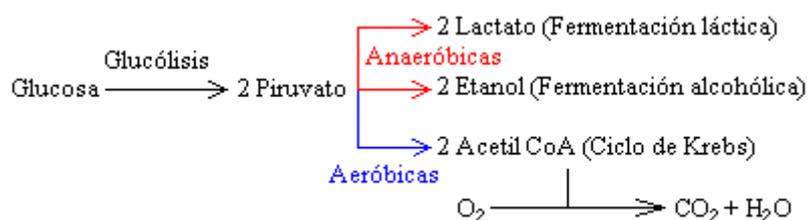
Glucosidasas	α - Amilasas (α 1-4)	
	Oligosacaridasas	α - glucosidasas (α 1-4)
		α - Dextrinasas (α 1-4; α 1-6)

- α amilasas
 - Hidrolizan enlaces α 1-4 hasta llegar a una distancia de 2 residuos del inicio o del final de la cadena o de una enlace α 1-6.
 - Deja por lo tanto residuos sin dividir.
 - Se encuentra en la saliva y también la segrega el páncreas exocrino.
- El almidón está formado por amilosa y amilopectina.
 - La amilosa es la sección lineal del almidón, mientras que la amilopectina es la zona donde se bifurca.
 - La α amilasa va separando las amilosas hasta llegar a 2 residuos de la amilopectina o a dos residuos del inicio de la cadena, momento en el que empiezan a actuar las oligosacaridasas, ya sean α glucosidasas o α dextrinas.
- De esta manera obtenemos sólo moléculas de glucosa.
- Hay glúcidos que tienen enzimas específicos:



- Para la lactosa está la lactasa, de manera que si se da intolerancia a la leche es debido a la ausencia de este enzima.
- La Treolasa está en el cuerpo como un vestigio evolutivo, ya que sirve para digerir enlaces α 1-1, que están en la treolosa de los insectos.

- La digestión es un proceso secuencial:
 - Las α amilasas trabajan desde la boca hasta el duodeno, siempre a pH bastante ácido, mientras que las oligosacaridasas trabajan a partir del duodeno, a pH más básico de alrededor de 6.
- La absorción a nivel del intestino sólo se produce una vez se ha reducido el glúcido a un monosacárido.
- Existen a pesar de todo algunos carbohidratos no digeribles, que se caracterizan por tener un alto interés dietético:
 - La celulosa no la podemos digerir al carecer de enzimas que hidrolicen enlaces β 1-4 .
 - La hemicelulosa es parcialmente digerible en el colon.
 - La lignina no es digerible.
 - Muchas gomas o cauchos tampoco son digeribles por el cuerpo.
 - La lactosa también puede entrar en este grupo si el individuo carece de lactasa, puesto que hay poblaciones que la han perdido.
-
- La glucosa se absorbe a nivel del intestino mediante un uniporte con Na^+ , de manera que sale por el lado contrario de la célula que la ha absorbido mediante difusión facilitada.
- Una vez absorbida la glucosa se inicia en el interior de la célula la glucólisis, que es un proceso de oxidación de la glucosa a piruvato, generando energía en el proceso.
- Se trata de un proceso citosólico, que no requiere la intervención de oxígeno, y por lo tanto data de la época en la que no había oxígeno en la atmósfera, por lo que se podría decir que es un proceso evolutivo.
- A partir de la glucólisis obtenemos piruvato que acabará en algún otro proceso:



Glucólisis

Características generales de la glucólisis

- Es citosólica, ya que tiene su origen antes de la aparición del oxígeno.
- Es totalmente irreversible, ya que tiene tres pasos totalmente irreversibles:
 - Hexoquinasa.
 - Fosfofructoquinasa.
 - Piruvatoquinasa.
- Sus intermediarios están fosforilados, ya que el radical Pi a pH fisiológico está muy ionizado, de manera que es imposible que atraviese las membranas, con lo que se impide que los intermediarios se vayan a medio proceso.
- Como están fosforilados presentan un enlace del tipo éster fosfórico, que es un enlace de alta energía, que en algún momento del ciclo puede sintetizar algún ATP.
- Normalmente los enzimas requieren cofactores para llevar a cabo su función de catalizar las reacciones. Estos cofactores pueden ser por ejemplo cationes como el Mg^{2+} , que interacciona con las moléculas fosforiladas estabilizándolas, de manera que al ir a actuar el enzima, lo hará sobre un sustrato que le aporta los cofactores que necesita.

Funcionamiento de la glucólisis

$$\Delta G^{0'} = -8,4 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta G^{0'}_{(\text{Glucosa} \rightarrow \text{lactato})} = -47 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta G^{0'}_{(2\text{ATP})} = 14,6 \text{ Kcal/mol}$$

- El rendimiento energético es relativamente bajo.
- La glucólisis está dividida básicamente en 2 partes:
 - Primero una fosforilación de la glucosa y su consiguiente transformación y escisión en dos moléculas de 3C.
 - La segunda fase está encaminada a fosforilar a nivel de sustrato, o bien a transformar las moléculas en otras más ricas en energía, de manera que estas permitan una fosforilación a nivel de sustrato.
- La glucosa para realizar este proceso se puede conseguir de distintas maneras:
 - Si proviene del epitelio intestinal se habla de un método concentrativa y el transportador se conoce como $S_{(\text{Sodium})}\text{GLT}$ y hay de dos tipos.
 - Si no viene del intestino sino que viene de otras células es un método equilibrativo y su transportador es el GLUT, del que hay 5 tipos diferentes.
- El primer paso que se da y que marca ya la irreversibilidad del proceso es la fosforilación inmediata en el citoplasma celular de la glucosa, creando en este proceso glucosa-6-P. Este proceso implica un pequeño gasto de energía pero impide que la glucosa pueda abandonar la célula. Este proceso está catalizado por dos enzimas, dependiendo del tejido donde nos hallemos:
 - La hexoquinasa puede fosforilar cualquier hexosa y tiene una alta afinidad, porque tiene una K_m baja.
 - Glucoquinasa sólo puede fosforilar la glucosa, tiene por lo tanto una afinidad menor y una mayor K_m . Se halla presente sobre todo en tejidos donde se de un transporte equilibrativo, dado que la concentración es mayor.
- El siguiente paso del proceso es la transformación de la glucosa en fructosa por medio del enzima llamado fosfoglucosa isomerasa.
- El tercer paso del proceso consiste en volver a fosforilar la molécula, ahora en su extremo opuesto, dando como resultado la creación de la fructosa 1,6 BiP mediante la intervención de la fosfofructoquinasa 1. Se ha vuelto a usar una molécula de ATP con el fin de que en el paso siguiente cada segmento de 3C tenga 1P.
- Las hexosas monofosfato son usadas con muchos fines en el metabolismo, pero una vez se ha llegado a la fructosa 1,6 BiP, su única utilidad posible ya es la creación de energía.
- Podremos encontrar también la fructosa 2,6 BiP, pero su función está relacionada con la regulación de la glucólisis. Se descubrió que al incrementarse la concentración de fructosa-6-P se activaba la fosfofructoquinasa 2 (PFK2), que sintetizaba F-2,6-BiP, que a su vez actuaba activando alostéricamente a la PFK1.
- En el siguiente paso se produce una rotura de la molécula de fructosa en 2 partes iguales de 3C por acción de la aldeosa.
- Las 2 moléculas de 3C están fosfatadas y son interconvertibles gracias a la triosa fosfato isomerasa. El enzima transforma la dihidroxiacetona fosfato, para convertirla en gliceraldehído 3P, que es la molécula que continuará el ciclo.
- Aquí comienza la segunda etapa que es la que está encargada propiamente de producir energía.
- Mediante la acción de la gliceraldehído 3P DH, se produce una nueva fosforilación del gliceraldehído, que pasa a ser 1,3 Bifosfoglicerato. En este paso se ha producido además NADH.

- En el siguiente paso, mediante la fosfogliceratoquinasa se pierde un fosfato, que pasa a un ADP para formar un ATP. En este punto se ha equilibrado ya todo el gasto de energía que se había producido en la primera parte de la glucólisis, ya que en ella se habían gastado 2 ATPs, que son los que se han producido en realidad aquí, ya que este paso se realiza 2 veces por molécula de glucosa, por lo tanto cualquier energía que se produzca a partir de aquí ya dará un balance positivo.
- Las dos siguientes reacciones tienen como función provocar cambios en la molécula hasta llegar a fosfoenolpiruvato, y no producen ningún tipo de molécula adicional.
- La primera de esas dos reacciones es la catalizada por la fosfogliceromutasa que transforma el 3 fosfoglicerato en 2 fosfoglicerato.
- La segunda reacción cuenta con la salida de agua y está catalizada por la enolasa, y da como resultado el fosfoenolpiruvato, que es una molécula muy rica en energía, con una ΔG^0 de alrededor de $-14,5$ Kcal /mol.
- Finalmente, mediante la piruvato quinasa se pierde el fosfato que tenía el fosfoenolpiruvato, que se transforma en piruvato, y el fosfato pasa a formar parte de 1 ADP, que se convierte a su vez en ATP. Debido a que este paso se realiza 2 veces por molécula de glucosa, se producen 2 ATP. Este paso es totalmente irreversible, ya que si se hiciera al revés tendríamos que aún con la hidrólisis de la molécula de ATP no tendríamos energía suficiente como para poder dar el paso.
- Se ha visto que este proceso se puede usar con la glucosa, pero en realidad también sirve con cualquier otra hexosa, de manera que se ha de modificar esta tratando de conseguir o bien glucosa o bien algún otro intermediario del proceso. Las entradas se han de producir siempre a nivel de moléculas que tengan un único fosfato en su estructura.

Hasta la glucólisis

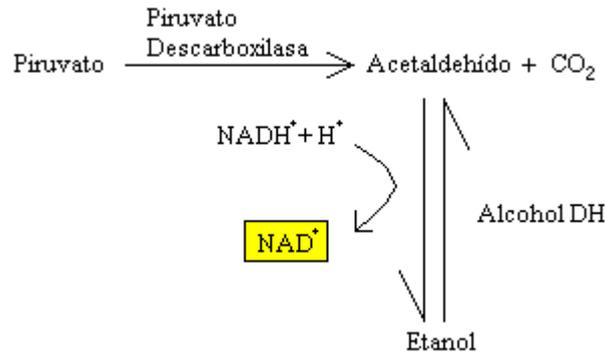
Molécula origen	Energía que produce
2 ATP	2 ATP
2 NADH	4 / 6 ATP (según por donde entre a la mitocondria)

Piruvato DH y ciclo de Krebs

Molécula origen	Energía que produce
2 NADH	6 ATP
6 NADH	18 ATP
2 FADH ₂	4 ATP
2 GTP	2 ATP
Total	36 / 38 ATP

- Si se trata de condiciones anaeróbicas, el destino del piruvato cambia, ya que pasa a ser la fermentación láctica, de manera que en lugar de introducir al piruvato en la mitocondria, ya sea porque no haya oxígeno, o simplemente porque no interese por las condiciones de la célula, se reduce este a lactato y el $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ se oxida a NAD^+ . Por lo tanto, si tenemos en cuenta que lo único que necesitábamos para realizar la glucólisis era un sustrato y un coenzima oxidado, el NAD^+ , y teniendo en cuenta que al acabar el ciclo se puede reoxidar mediante la fermentación láctica tenemos un sistema que va regenerando lo que necesita excepto el sustrato. Este sistema se suele dar en células animales y no requiere la intervención de oxígeno.

- En levaduras y en otros organismos lo que se produce es la fermentación alcohólica. Estos organismos tampoco necesitan oxígeno para realizar este proceso. Este proceso al igual que el anterior tiene como objetivo regenerar el NAD^+ .



- Existen tejidos donde nos podemos encontrar que se realiza mucha glucólisis, como en el músculo, ya que este está formado por fibras rojas y fibras blancas, siendo estas últimas anaeróbicas, teniendo por ello que realizar mucha glucólisis para poder desempeñar su función. En tejidos oculares como la córnea, donde no hay mitocondrias con el fin de permitir que el tejido sea transparente. En la córnea, debido a la ausencia de mitocondrias se realiza la glucólisis bastante.
- Los eritrocitos son también células que realizan bastante la glucólisis, ya que no tienen mitocondrias, para no gastar el oxígeno que ellos mismos llevan.

Vía de las pentosas fosfato

- Se trata de una vía metabólica, y de ella depende la presencia de ADN,...
- La vía de las pentosas fosfatos es una vía que se dedica a sintetizar las pentosas fosfato que después se dedicarán a alguna otra cosa
- Se suelen utilizar para la obtención de intermediarios metabólicos, aunque también puede oxidar la glucosa.
- De esta vía se producen ácidos nucleicos, ATP, NAD^+ , FAD^+ , coenzimas,...
- También de esta vía se obtiene el NADPH, que es un coenzima que se utiliza mayoritariamente en reacciones de biosíntesis de moléculas, y cuyas funciones pueden ser:
 - Síntesis de Ácidos Grasos.
 - Hidroxilación esteroides.
 - Mantener el glutatión reducido, lo que tiene mucha importancia en la oxidación de los eritrocitos.
- Esta vía se da en el citoplasma celular.
- Tiene 2 fases diferenciadas:
 - En la primera se generan las pentosas y el NADPH, y es totalmente irreversible.
 - Hay un reciclaje y una interconversión del monosacárido.
- Al final de la primera fase hemos conseguido 2 NADPH y una ribulosa fosfato con la que se hará lo que se necesite.
- En la segunda fase se procede a una interconversión o reciclaje de la molécula de ribulosa, de manera que o bien la usamos para lo que la necesitamos o bien la convertimos en una molécula para obtener energía, de manera que si lo que buscamos es sólo la consecución de NADPH se convierte la molécula en una que se utilice para producir energía o en glucosa e iniciamos de nuevo la vías de las pentosas.

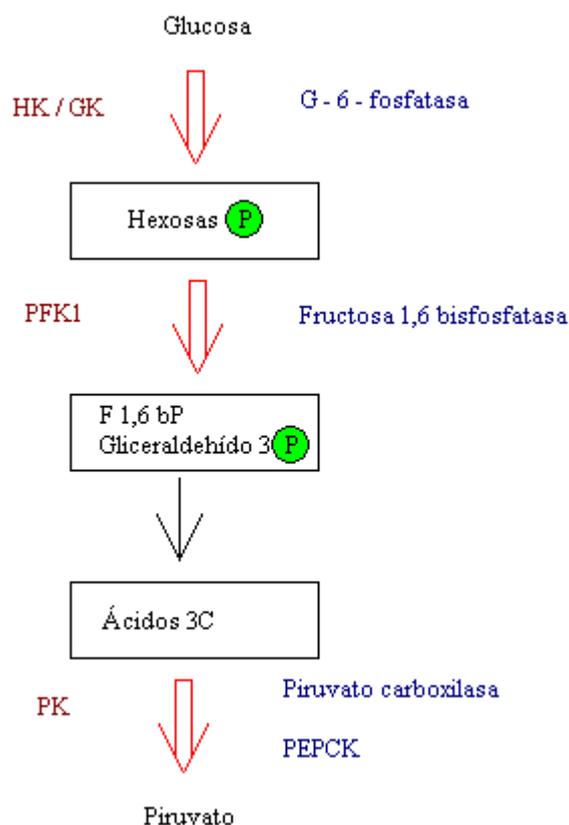
Tema 8: Gluconeogénesis (GNG)

- Se trata de la síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos.
- Es una vía muy importante para el organismo, ya que siempre está activa, incluso cuando el individuo está durmiendo.
- La glucosa es un sustrato básico, en ocasiones incluso único, de muchos tejidos o vías celulares.
- El cerebro se nutre principalmente de glucosa, pero en caso de extrema necesidad se puede alimentar de otros sustratos lipídicos.
- Los eritrocitos se alimentan única y exclusivamente de glucosa, por lo que es muy importante que el nivel de esta en sangre se mantenga.

Glucólisis: Glucosa → Piruvato

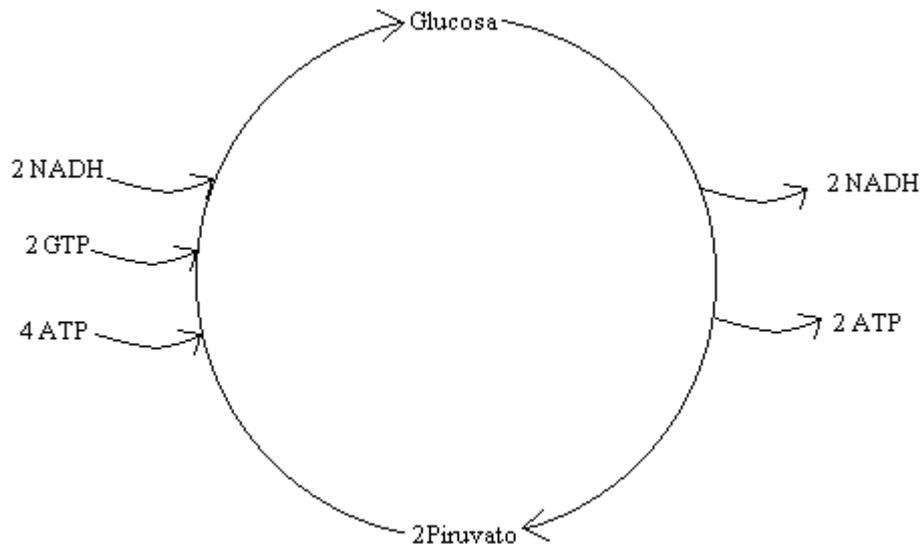
Gluconeogénesis: Piruvato → Glucosa

- Se trata por lo tanto de una reversión del proceso, pero no de una inversión, porque existen pasos que son totalmente irreversibles, y son los catalizados por los enzimas: HK/GK, PFK1, PK.
- Se requerirán enzimas que hagan que el proceso vaya en dirección contraria, y estas son 4 y son:
 - Piruvato carboxilasa.
 - Fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa (PEPCK).
 - Fructosa – 1,6 – bisfosfatasa.
 - Glucosa – 6 – fosfatasa.
- Utilizando esos 4 enzimas se puede revertir el proceso, aunque también intervienen enzimas que actúan en la glucólisis, ya que las reacciones que catalizan no son irreversibles.



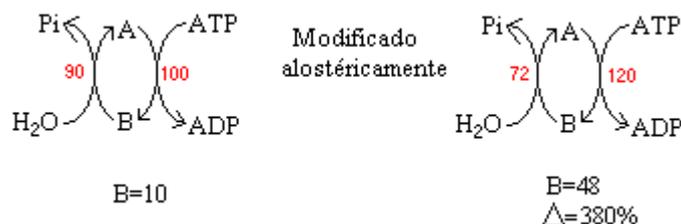
- A diferencia de la glucólisis, la GNG está compartimentada en diversos compartimentos celulares.
- Se inicia en las mitocondrias.
- Para que un sustrato permita la GNG ha de entrar en la mitocondria, porque la piruvato carboxilasa es un enzima mitocondrial.

- Del piruvato mediante la pir. C obtenemos OAA del que se obtendrá después PEP mediante la descarboxilación.
- Existen 3 tipos de PEPCK:
 - Mitocondrial en ratones.
 - Mixto en el hombre.
 - Citosólico en lagomorfos y en algunas aves.
- Si el PEPCK está fuera de la mitocondria, el OAA debe salir también, lo que hace mediante una transformación en aspartato mediante una transaminasa GOT.
- EL aspartato puede salir mediante la lanzadera.
- La concentración de OAA favorecerá la creación de malato que sí podría salir de la mitocondria.
- Una vez ha salido de la mitocondria se deshace el cambio y mediante el PEPCK y 1 GTP se consigue PEP.
- El PEP sale de la mitocondria mediante un transportador, suponiendo que haya sido sintetizado dentro.
- En ocasiones se puede dar la salida por citrato, pero este se suele usar mayoritariamente para sintetizar lípidos.
- La fructosa 1,6 bisfosfatasa transforma la F - 1,6 - bP en F - 6 - P.
- Esta mediante una isomerasa se convierte en G - 6 - P, que mediante la glucosa 6 fosfatasa se convierte en glucosa.
- Si los niveles de F - 2,6 - bP activan la fosfofructoquinasa 1 inhiben la fructosa 1,6 bisfosfatasa.



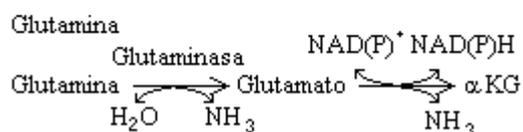
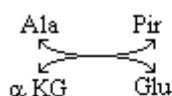
- El proceso tiene una $\Delta G^{0'} \approx -9$ Kcal /mol.
- Es una vía termodinámicamente favorecida hacia la síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos
- De la relación entre producto y sustrato depende la dirección de la reacción.
- Es más importante la obtención de glucosa que el gasto de energía.
- Tanto los enzimas glucolíticos como los gluconeogénicos están siempre activos, siempre están degradando y produciendo glucosa.
- La vía se regulará en alguno de los 3 ciclos, que reciben el nombre de ciclos entre sustratos o “ciclos fútiles”.

- La velocidad depende básicamente de las concentraciones.
- Si se tienen los ciclos funcionando se puede hacer un rápido cambio de sentido, ya que a la célula le interesa más perder un ATP antes que tener que sintetizar toda la proteína.



Sustratos que permiten la gluconeogénesis

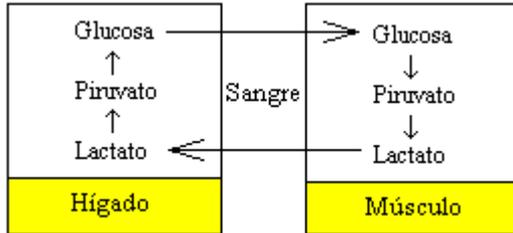
- El lactato es el principal sustrato gluconeogénico, ya que casi todas las células tienen la capacidad de sintetizarlo.
- La presencia de glucosa-6-fosfatasa determina la capacidad gluconeogénica de un tejido u órgano. Tan sólo hígado y riñón son gluconeogénicos.
- El músculo aprovecha la alanina para sintetizar glucosa-6-P, que no puede pasar a glucosa al carecer del enzima adecuado para tal fin. Por lo tanto el músculo aprovecha la G-6-P para crear energía.
- El lactato pasa a la sangre desde cualquier célula y llega al hígado, donde se realizará la GNG y se transformará en glucosa.
- Otros precursores de la GNG son la alanina en el hígado y la glutamina en el riñón.
- La alanina está ligada a la síntesis de urea y en el riñón a la síntesis de amoníaco.
- En el músculo se produce una proteólisis, de manera que los aminoácidos son después transformados por transaminasas como la GPT/ALT, que es capaz de convertir la Ala en pir de manera que puede seguir la GNG.



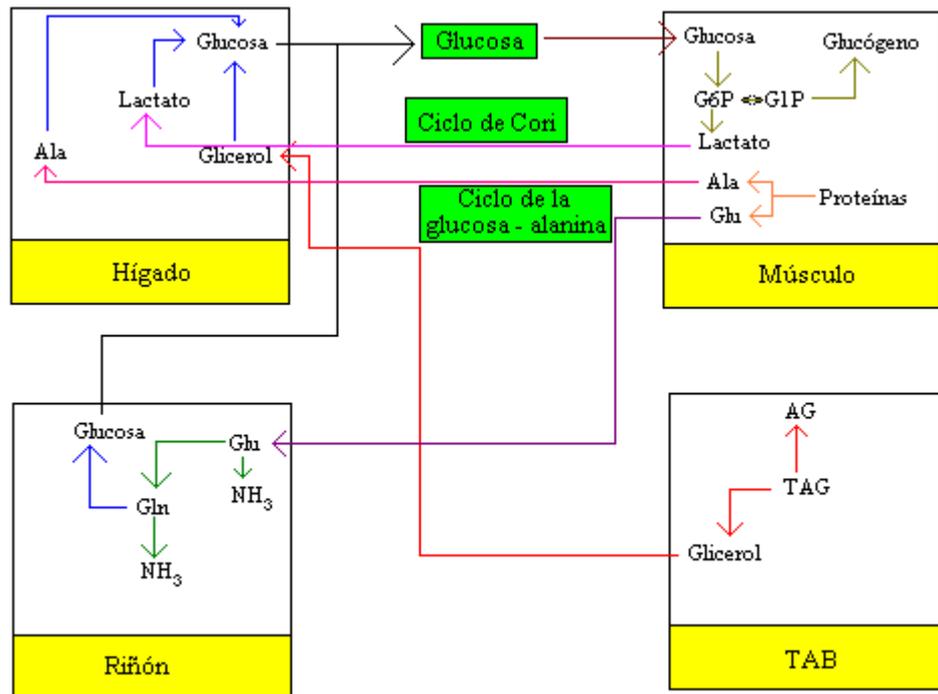
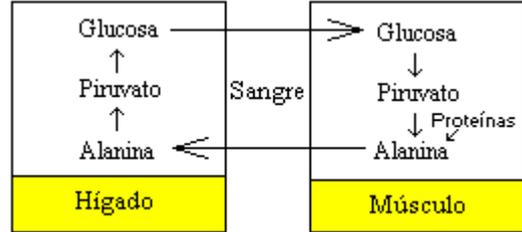
- El α KG se incorpora al ciclo de Krebs después de las descarboxilaciones.
- Otro sustrato GNG es el glicerol, que se obtiene de la molécula de triglicérido de los lípidos del tejido adiposo.
- Al realizar la lipólisis se obtienen por separado el glicerol, que es GNG, y los ácidos grasos.
- Los ácidos grasos se degradarán después en la β -oxidación dando como resultado Ac.CoA
- Los triacilglicéridos son GNG, mientras que los ácidos grasos no lo son.

- En el metabolismo se establecen una serie de flujos de sustratos GNG:

Ciclo de Cori



Ciclo de la Glucosa - Alanina

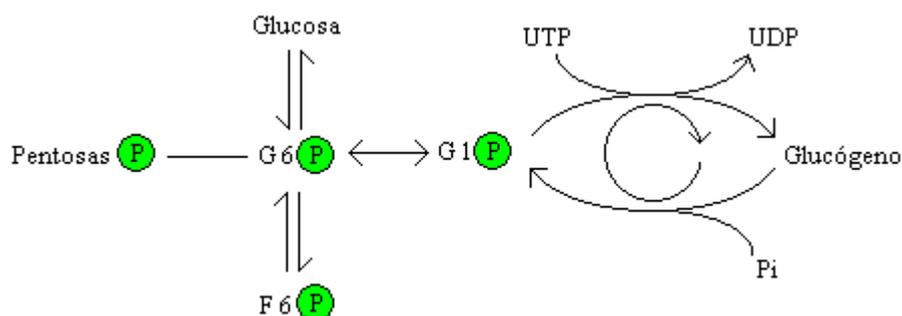


Tema 9: Metabolismo del Glucógeno

- La Glucosa-1-P es la precursora del glucógeno, que es realidad un polisacárido de reserva animal formado por D-glucosa.
- Es similar al almidón de las plantas, pero con más ramificaciones.
- Sus unidades reciben los mismos nombres que las subunidades del almidón.
- Presenta ramificaciones aproximadamente cada 10 unidades.
- Se acumula en forma de gránulos en el citoplasma de algunas células, como las del hígado o las del músculo.
- En el hígado presentan un mayor tamaño
- Al ser un polisacárido es una reserva de rápida movilización, ya que la degradación comienza en los extremos de la molécula, y tiene bastantes, ya que está muy ramificada.

Tejido	Reserva energética	Días de ayuno	Días andando	Minutos en ¿?
Hígado	90 g /1500 Kj	0,15 ≈ 4 h	0,05 ≈ >1 h	18
Músculo	350 g /6000 Kj	0,6 ≈ 15 h	0,2 ≈ 4 h	71

- Podemos encontrar glucógeno en cualquier tejido.
- Se puede degradar o sintetizar allá donde esté.



- En un principio tenemos glucógeno, que se comienza a degradar.

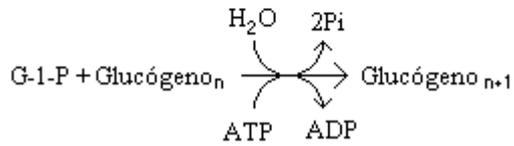
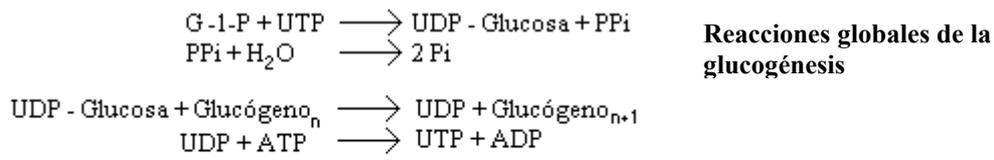
Glucogenólisis	Glucogénesis
- Glucógeno fosforilasa	- Hexoquinasa / GK
- Glucosidasa	- Fosfoglucomutasa
- Glucosiltransferasa	- Pirofosfatasa
- (1-6) Glucosidasa	- Nucleótidodisfosfoquinasa
- Fosfoglucomutasa	- UDP – Glucosa – pirofosforilasa
	- Glucógeno sintasa
	- Glucosil transferasa

Glucogenólisis

- Glucógeno fosforilasa
 - Se comienza a degradar el glucógeno por los extremos.
 - Es un proceso de fosforólisis y se obtiene glucosa -1-P.
 - Se reduce en 1 el número de moléculas de glucosa.
 - Se van degradando sólo enlaces 1-4.
- Glucosidasa
 - El anterior enzima va degradando hasta llegar a 4 residuos del enlace 1-6.
 - Tiene básicamente 2 actividades:
 - Transferasa: transfiere 3 residuos de la cadena lateral al inicio de la cadena más cercana.
 - Glucosidasa: Rompe el enlace 1-6.
- Fosfoglucomutasa
 - Transforma la glucosa 1P en glucosa 6P, pasando por la glucosa 1,6 bP.

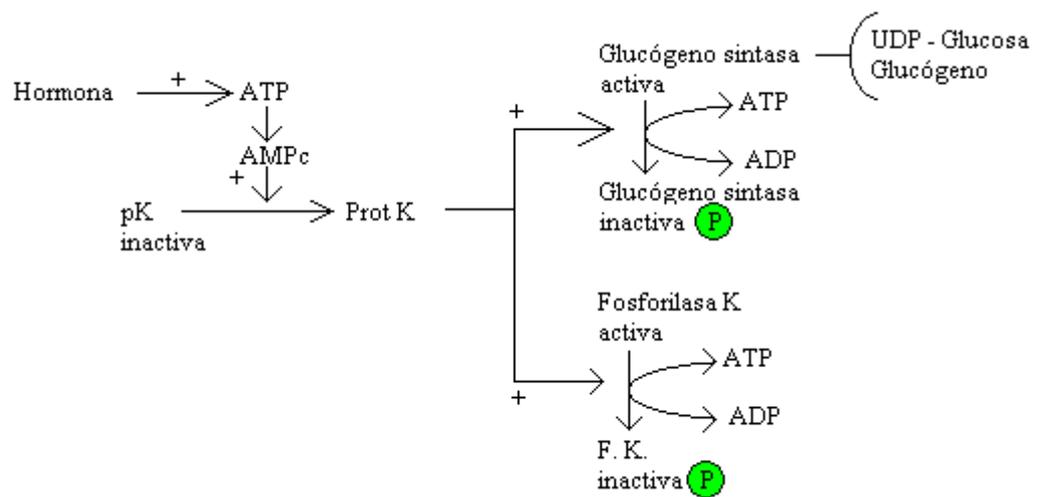
Glucogénesis

- Para sintetizar necesitaremos un núcleo al que se vayan añadiendo progresivamente las nuevas unidades de glucosa.
- Si se degrada totalmente el glucógeno, las nuevas unidades deberán unirse a glucoproteínas, donde haya un extremo no reductor.
- HK /GK
 - Se fosforila la hexosa.
- Fosfoglucomutasa
 - Se transforma en G1P.
- UDP – Glucosa pirofosforilasa
 - Se gasta energía en forma de UTP.
 - Se transfiere una molécula de UTP a la glucosa que se convierte en UDP – glucosa con 2 P, y se libera PPi.
 - Esta reacción está acoplada con la pirofosfatasa, que separa el pirofosfato en 2 fosfatos.
 - Es una reacción irreversible y muy favorecida $\Delta G^0 = -8 \text{ Kcal/mol}$.
 - Al estar acopladas ambas reacciones son irreversibles.
- Glucógeno sintasa
 - Usará el extremo no reductor del glucógeno para unir a allí la nueva subunidad y liberar UDP.
- Nucleótido bisfosfatoquinasa
 - Se usará un ATP para regenerar el UTP.
- Glucosil transferasa
 - Cuando la cadena es lo suficientemente larga, más o menos de 10 residuos, recoge unos 7 y los transfiere 4 residuos más allá, en una cadena lateral.
- Hay una alta velocidad de síntesis y degradación, lo que provoca una alta movilidad.
- La glucosa resultante de la lisis del glucógeno puede entrar en la glucólisis y en el ciclo de Krebs.



Mecanismos de regulación

- Se trata de un mecanismo de regulación en cascada.



Tema 10: Digestión de lípidos

- Una vez producida la digestión y absorbidos los lípidos por la célula intestinal, se procede a la reesterificación en el mismo interior de la célula.
- Antes de todo se ha activar el ácido graso, de manera que puede reaccionar.
- Esto ocurre mediante la formación de Acil CoA, gracias al grupo sulfhidrido del CoA, reacción que está catalizada por la acil CoA sintetasa.
- Otras moléculas de lípidos sufren procesos de fosforilación.
- A continuación se pasa al proceso de reesterificación.
- La monoaciltransferasa cataliza esta reacción en el interior del retículo endoplasmático liso, mientras que en el retículo endoplasmático rugoso se sintetizan apoproteínas.
- En el aparato de Golgi se combina todo lo anterior formando estructuras macromoleculares llamadas lipoproteínas, que son masas heterogéneas de diámetro considerable, que en ocasiones pueden recibir el nombre de quilomicrones (QM), que es el vehículo de transporte de lípidos exógeno.
- La estructura del QM está perfectamente organizada.
- Mediante un proceso de exocitosis se envía el QM a la linfa de donde pasará a la sangre.

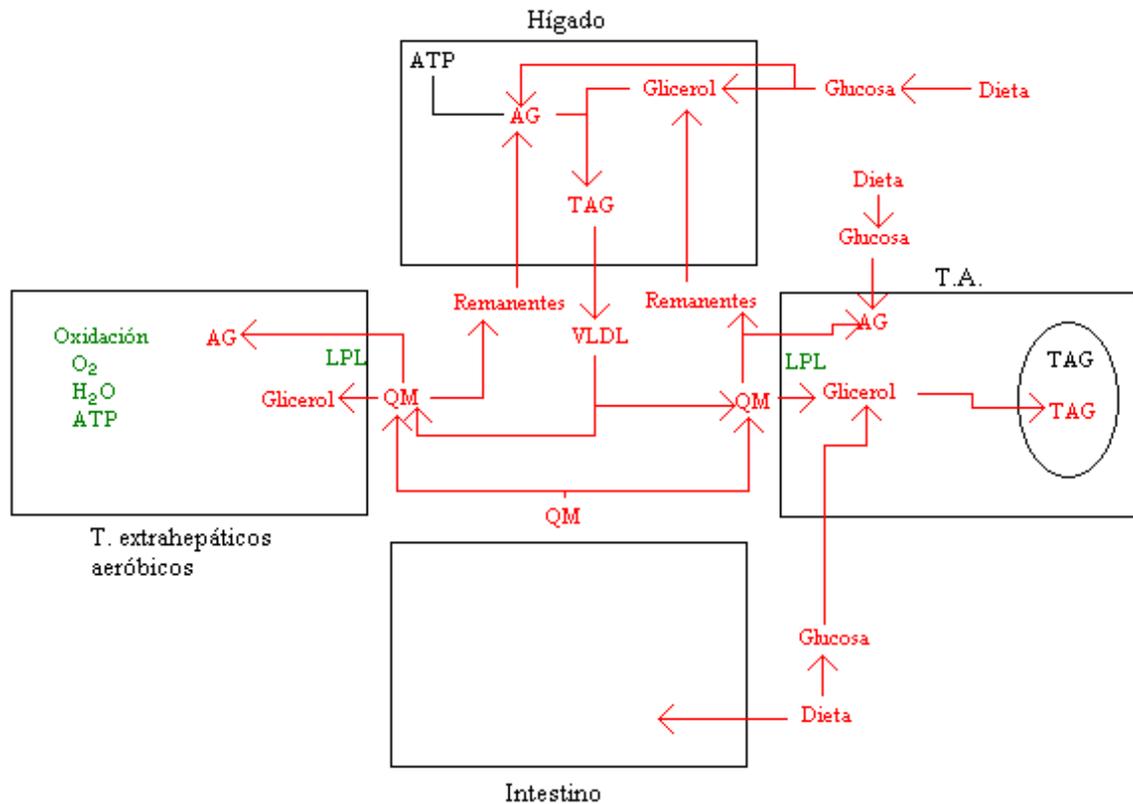
Lipoproteínas

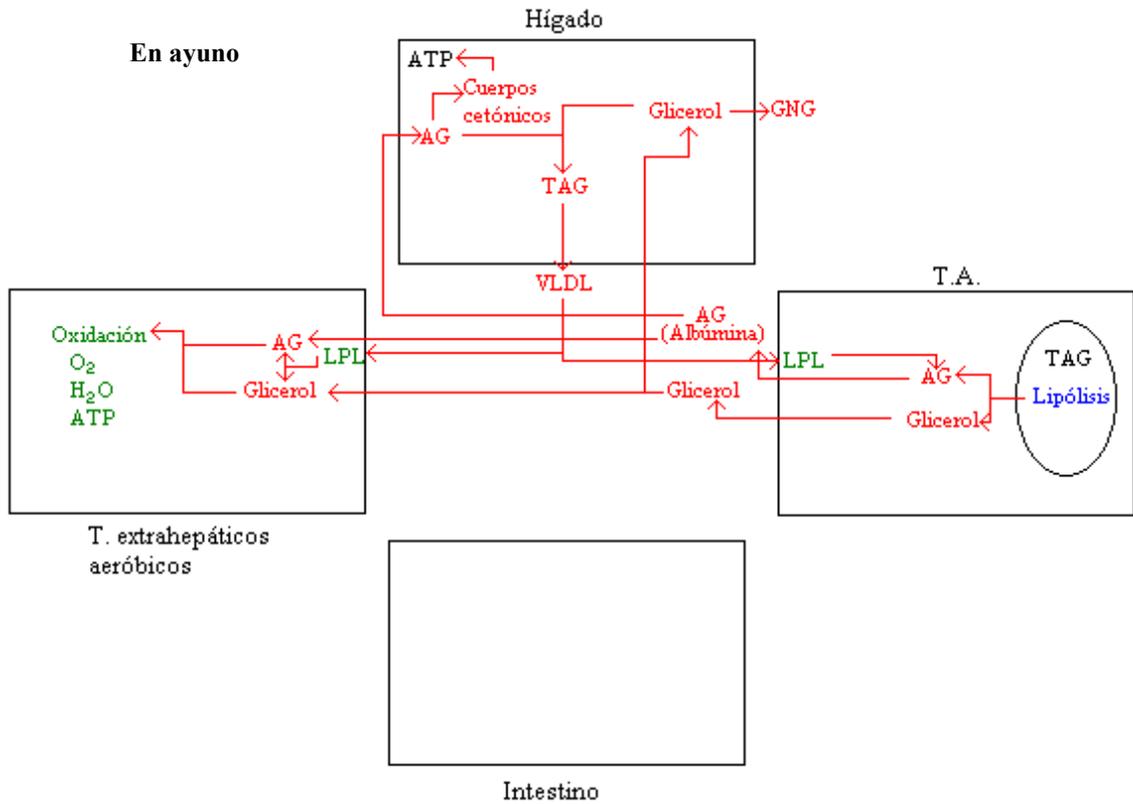
- Su función es la de transportar lípidos entre órganos.
- Existen diferentes tipos de lipoproteínas.
- Las diferencias son la composición lipídica y proteica.
- Cuanta mayor cantidad de grasa, menor densidad tiene.
- Los de alta densidad tienen más proteínas.
- La movilidad electroforética depende del contenido proteico.
- Las apoproteínas son las proteínas que presentan algunas lipoproteínas en su membrana externa.
- Encontramos 5 familias de apoproteínas diferentes, que se insertan en las lipoproteínas de manera que se pueda producir un reconocimiento posterior por enzimas que intervendrán en el metabolismo de las lipoproteínas.
 - LPL:
 - Glucoproteína de membrana situada en las células endoteliales de los tejidos extrahepáticos.
 - Se activa por C-III.
 - Sustratos de la LPL:
 - QM
 - VLDL
 - LH – lipasa hepática:
 - Es una triacilglicérido hidrolasa, que tiene como sustrato preferente las HDL.
 - Leucitin colesterol acil transferasa – LCAT:
 - Se encarga de romper los fosfolípidos por hidrólisis.
 - Proteína transferidora de esteres de colesterol – PTEC:
 - Transfiere esteres de colesterol entre diferentes lipoproteínas.
 - Receptores:
 - Es una proteína capaz de identificar al sustrato.
- El hígado recibe el QM_R y después comienza a sintetizar lipoproteínas.

Tema 11: Catabolismo de los lípidos.

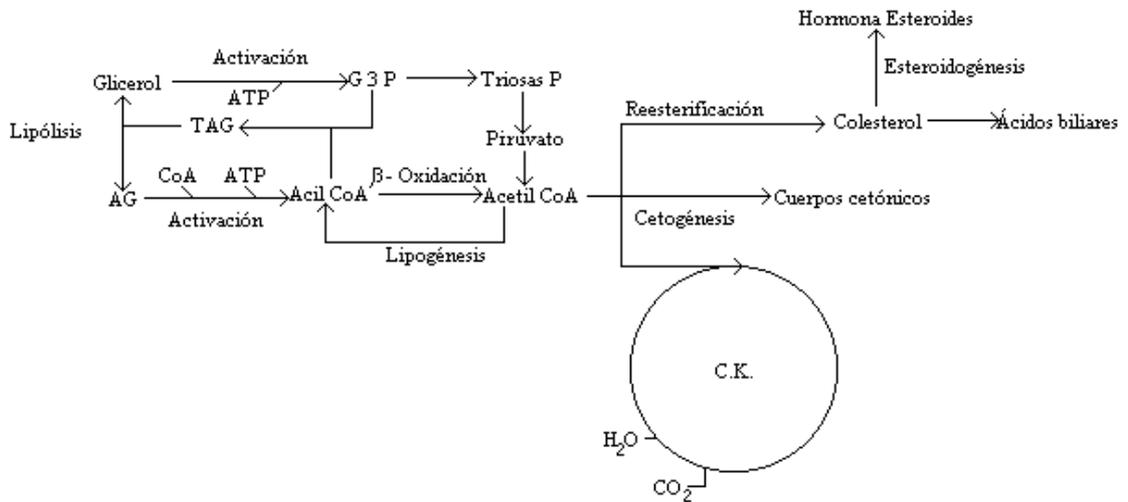
- La gran mayoría son TAG.
- La lipólisis empieza a partir de la rotura de los enlaces de los TAG.
- Como reserva de energía aporta aproximadamente el doble de energía que la glucosa.
- Es una manera de tener una reserva de un sustrato muy energético en relativamente poco espacio.
- La degradación tiene lugar en las mitocondrias, pero viene determinada por otros sustratos.
- El cerebro, en caso de necesidad puede usar los cuerpos cetónicos, que son en realidad derivados de los AG.

Comiendo





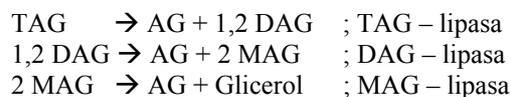
- En ayuno en el intestino no hay aporte, por lo que el flujo comenzará en el T.A.



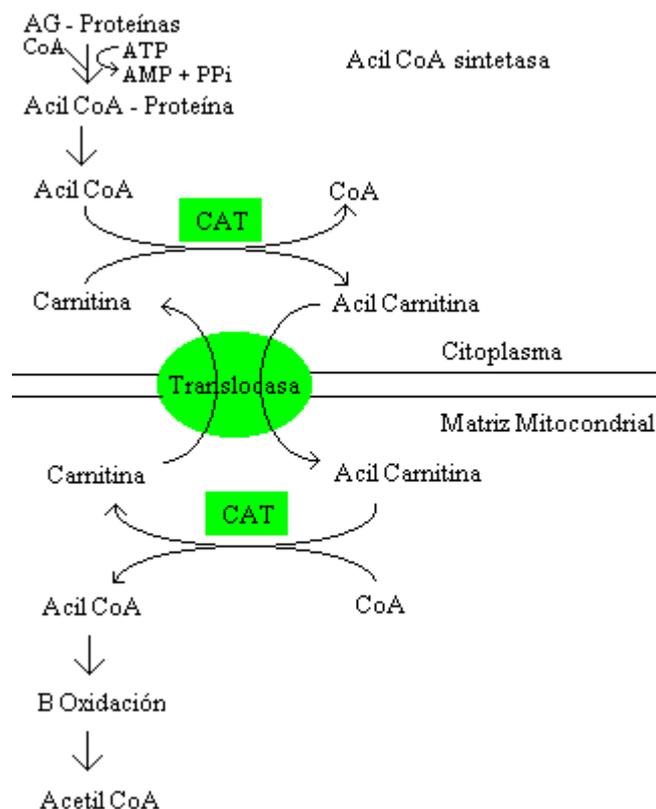
- La reesterificación, la cetogénesis, y la esteroidogénesis se han de realizar en tejidos especializados. La cetogénesis es exclusivamente hepática.

Etapas del catabolismo de los lípidos

- Lipólisis: degradación de los TAG generando 3AG y glicerol.
- Se trata de un proceso secuencial



- La TAG lipasa provoca toda la reacción, y es un ejemplo de la regulación en cascada ya que se trata de un enzima muy regulado.
- No se puede producir la reesterificación ya que el glicerol y la G3P se están usando para la GNG.
- El transporte de AG implica:
 - Transporte entre órganos
 - Transporte intermembrana
 - Transporte intracelular
- El transporte interórganos viene facilitado por la unión del AG con la albúmina.
- El transporte a través de la matriz o de la membrana viene facilitado por transportadores como las FABP, que les permiten la entrada.
- El transporte intracelular viene facilitado por moléculas de FABP de menor peso molecular que las anteriores, ya que permiten el transporte, igual que lo hacía la albúmina en la sangre. Estas proteínas las llevarán hasta la membrana mitocondrial, donde serán



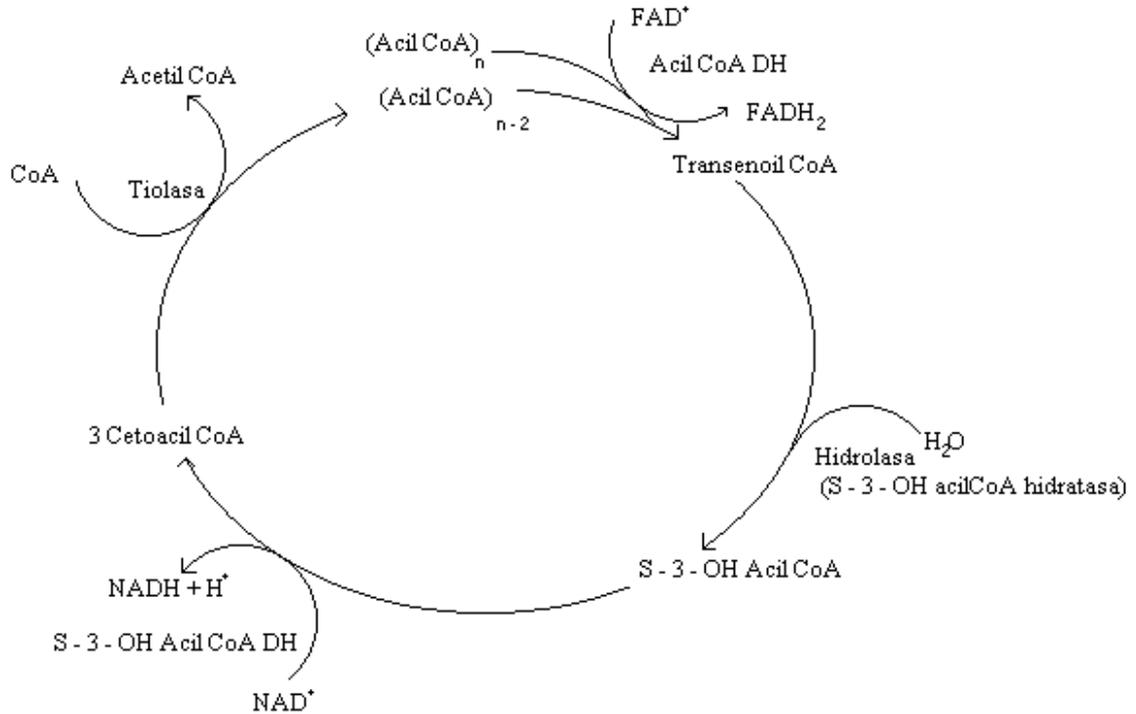
introducidas gracias al transporte CAT, o transporte de Acil carnitina.

- La membrana es impermeable al Acil CoA, pero permite el paso de Acil Carnitina, translocándola con carnitina.
- En el interior la Acil Carnitina reacciona a Carnitina y Acil CoA.
- Encontraremos diversos tipos de sintetasa, dependiendo del AG sobre el que se vaya a actuar.

- En caso de ser un ácido graso de cadena corta, podrá atravesar todas las membranas, y será finalmente activado por otra sintetasa ya en el interior de la mitocondria.
- El proceso de la β - oxidación recibe ese nombre, porque se producen roturas de enlace a nivel α - β .
- Se conocen α y ω oxidaciones.

β - Oxidación

- Se trata de un proceso cíclico, en el que el producto de una vuelta es usado como sustrato de una nueva vuelta.



- Este proceso da tantas vueltas como: $n/2 - 1$; siendo n el número de átomos de C.
- Debido a la presencia de $FADH_2$ y de $NADH + H^+$ obtendremos un alto rendimiento energético.
- La β oxidación se da en células aeróbicas, con mitocondrias.
- Si se trata de un ácido de cadena impar, sigue idéntico proceso a los de cadena impar, con la excepción de la última vuelta, cuando se producirá acetil CoA y propionil CoA, que mediante una serie de carboxilaciones se transformará en succinil CoA, que entrará en el C.K.

Rendimiento energético

- Ácido de cadena par:

16 C	
7 $FADH_2$	7 x 2 ATP
7 NADH	7 x 3 ATP
8 Acetil CoA	96 ATP
Activación	- 2 ATP
Total	129 ATP
ATP / C	129 / 16 = 8,06

- Ácido de cadena impar

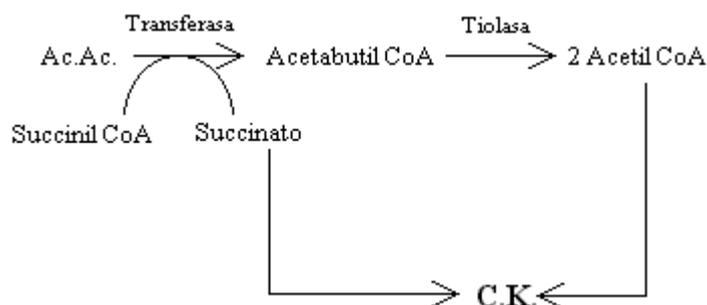
15 C	
6 FADH ₂	6 x 2 ATP
6 NADH	6 x 3 ATP
6 Acetil CoA	72 ATP
1 Succinil CoA	24 ATP
Activación	- 3 ATP
Total	123 ATP
ATP / C	123 / 15 =8,2

Insaturaciones

- La β oxidación sigue su curso normal hasta llegar al doble enlace, momento en el que intervendrá una isomerasa, que transformará el enlace de *cis* a *trans*.
- Esto provoca la pérdida de una oxidación, pero en realidad la pérdida de energía es menor al 5%.

Cuerpos cetónicos

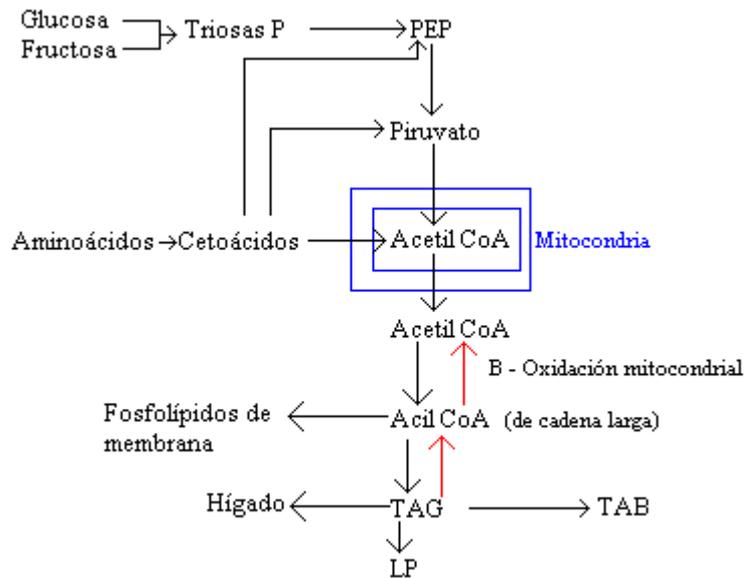
- Son unos compuestos de naturaleza lipídica que se sintetizan en las mitocondrias del hígado.
- Su precursor es el acetil CoA.
- En casos extremos, en algunos órganos, como el cerebro, se pasará de usar glucosa para aportar energía a usar estos cuerpos cetónicos.
- Son en realidad reservas de acetil CoA.
- Se van uniendo moléculas de acetil CoA, hasta tener 6 C, momento en el que mediante una liasa obtenemos acetoacetato, su reducción a β 3 hidroxibutarato, o incluso una descarboxilación a acetona.
- Estos cuerpos llegan a la sangre hasta llegar a los tejidos que los utilizan.



- El hígado no puede realizar este proceso porque no tiene la transferasa.

Tema 12: Síntesis de lípidos: Lipogénesis

- Cuando la entrada de nutrientes está por encima de la necesidad energética del individuo, se produce la lipogénesis
- Podemos sintetizar lípidos a partir de carbohidratos y de proteínas.
- El acetil CoA sólo se puede generar en la mitocondria, mediante la β oxidación o la Pyr DH, mientras que la síntesis lipídica es un proceso citoplasmático.

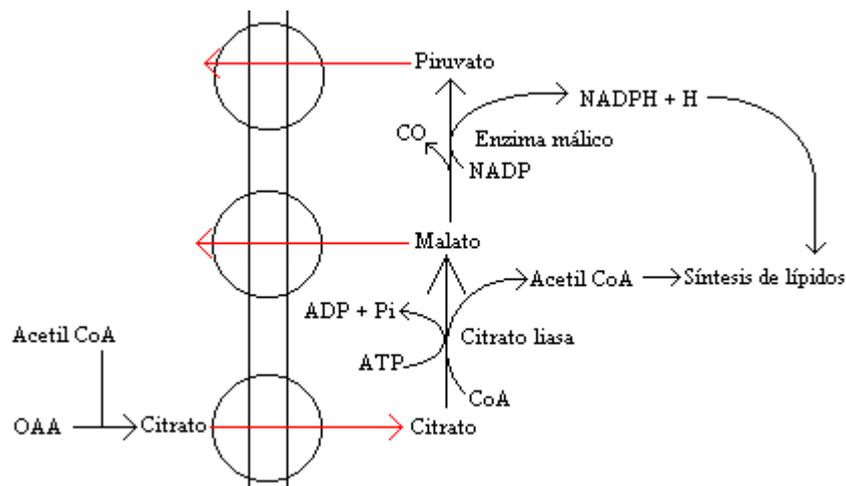


- Una bacteria que tiene un gran aporte de nutrientes se divide, ya que carecen de la capacidad de poder almacenarlos formando lípidos.
- La lipólisis + β oxidación y la lipogénesis son vías muy diferentes.

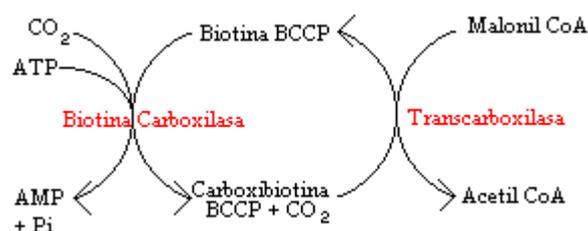
Síntesis AG	Degradación AG
No tienen enzimas en común.	No tienen enzimas en común
NADPH (se suele usar en los procesos de biosíntesis).	NAD ⁺
Citoplasmático.	FAD
Complejo multienzimático.	Mitocondrial
Malonil CoA.	No existe asociación enzimática
Los intermediarios no están unidos al CoA, sino a un grupo SH.	Los intermediarios están unidos al CoA

Sustratos que inician la lipogénesis

- Son precursores de la lipogénesis el Acetil CoA, el Malonil CoA y el NADPH.
- Se requiere la presencia de estos sustratos en el citoplasma.
- El Acetil CoA no viene de la β oxidación, ya que esto carecería de sentido.
- El malonil proviene de la carboxilación del Acetil CoA.
- El NADPH puede venir o bien de la vías de las pentosas P o bien del enzima málico citoplasmático.
- El acetil CoA ha de salir de la mitocondria.
- El CAT no tiene sentido, ya que se usa en la β oxidación, por lo que entonces el acetil CoA sale mediante la transformación en citrato



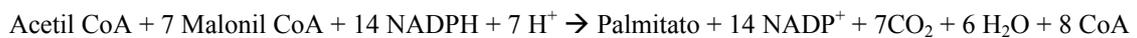
- Los acilos se unen a la ACP, la Acyl Carrier Protein.
- El ACP tiene un grupo SH.
- El primer AG sintetizado en la lipogénesis es el palmitato de 16C.
- Mediante la acetil CoA carboxilasa se sintetiza Malonil CoA.
- Esta es la etapa más regulada de la vías lipogénica.
- Los lípidos se sintetizan sobre todo en tejidos con alta actividad lipídica, como el hígado, el TAB o las glándulas mamarias.
- Acetil CoA carboxilasa
 - Se trata de un complejo multienzimático.
 - Carboxila acetil a malonil.
 - Está compuesto por:
 - Proteína portadora de biotina.
 - Biotina carboxilasa.
 - Transcarboxilasa.
 - Biotina:
 - Es un coenzima que interviene en la transferencia de grupos.



- Esta actividad puede venir regulada por las concentraciones de sustratos tales como el citrato.
- El resto de las actividades vienen catalizadas por la AG – sintasa a partir de malonil CoA, Acetil CoA y NADPH
- El primer paso es transferir Acetil CoA al ACP, mediante la Acil ACP transferasa, transfiriendo después el Acil al otro grupo SH. Interviene después la malonil – ACP –

transferasa, que transfiere al malonil al ACP, de manera muy específica. Actúa ahora la β -cetoacil-sintasa, que condensa ambos grupos y libera CO_2 . La molécula condensada queda unida a la proteína ACP. La energía necesaria para la condensación viene dada por la descarboxilación.

- La molécula resultante es el cetoacil, que tiene 4C, pero de la que sobra el ceto, de manera que actúa la β cetoacil ACP reductasa, obteniendo de esa manera β hidroxiacil ACP, sobre el que actuará la enoil ACP deshidratasa, que liberará agua y acilo α,β insaturado.
- Actuará finalmente la enoil ACP reductasa, creando el Acilo saturado.
- Se transfiere la nueva molécula a la cisteína, dejando libre un enlace del ACP, para permitir el paso de una nueva molécula de malonil.
- El proceso se repite hasta llegar a 16 C, momento en el que intervendrá la palmitil ACP deacilasa, quedando libre el ácido palmítico.
- La AG sintasa actúa con otra proteína, de manera que tenemos 4 grupos SH.
- El dominio I tiene las 3 primeras actividades enzimáticas.
- El dominio II tiene las siguientes, con excepción de la última, que queda sola en un dominio III.
- AG sintasa



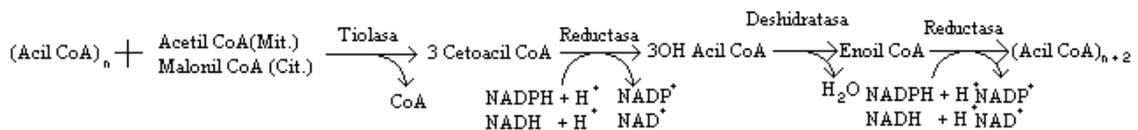
- Acetil CoA carboxilasa



- Total:



- El palmitato que se obtiene puede ser usado para hacer fosfolípidos, ser reesterificado a TAG o bien procesado.
- Se pueden dar alargamientos, que pueden ser citoplasmáticos y mitocondriales, e insaturaciones.



- Palmitato 16 C (16:0) \rightarrow Estearato 18 C (18:0)

Tema 13: Digestión de proteínas

Metabolismo de las proteínas

- Las proteínas pueden ser usadas para dar energía.
- La digestibilidad de las proteínas varía según la configuración y composición de los aminoácidos que la componen.
- Las proteínas vegetales son menos digeribles:
 - Fosfopéptidos.
 - Glutamina terminal que dificulta la hidrólisis.
 - Prolina.
- Existe una fuente endógena que son las propias proteínas que produce el organismo.
- El aporte endógeno representa entre un 30 y un 50 % de la proteína ingerida.
- Las proteínas pueden llegar por distintas maneras:
 - Proteínas exógenas, vía ingestión
 - Proteínas de reserva, con origen endógeno.
 - Recambio metabólico, con origen endógeno
- El proceso por el cual se degradan las proteínas es la proteólisis.
- Existen varias proteasas en el organismo:
 - Por lo general se trata de peptidasas, que digieren las proteínas en el tracto gastrointestinal. Pueden ser o bien aminopeptidasas o bien carboxipeptidasas.
- Se define como valor biológico la relación entre la cantidad retenida entre la absorbida, multiplicándolo después todo por 100.
- $N. Neta = N. Ingerida - N. Excretada$
- $N. Abs. = N. Ingerida - (N. Fecal - N. metabólica)$

Esencialidad

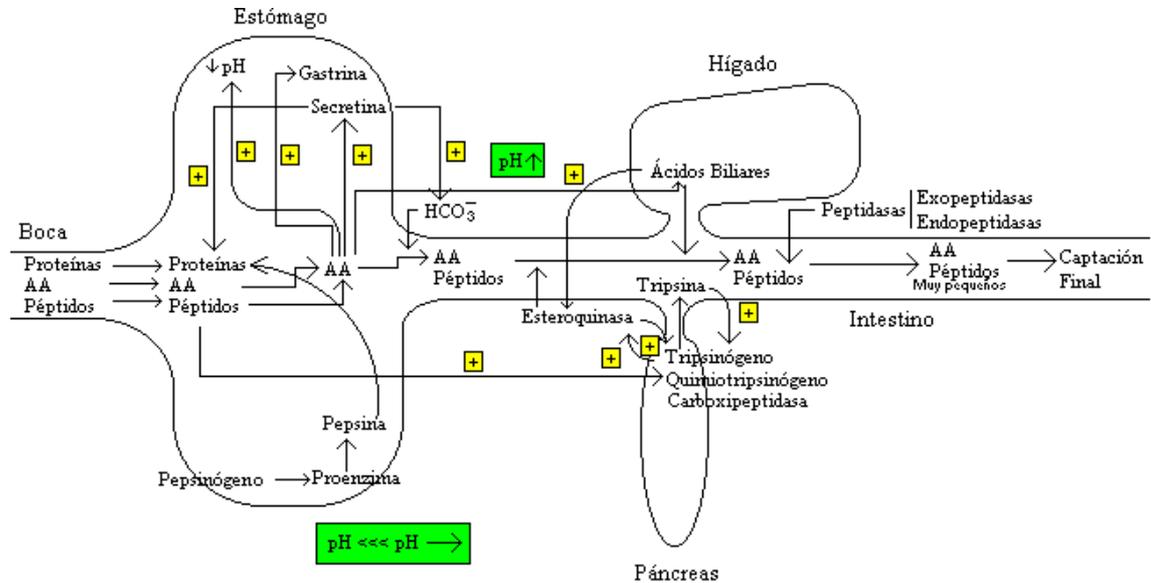
- Ya que no todos los aminoácidos pueden ser sintetizados por el cuerpo, ya que esto depende de la especie, del individuo y de su estado fisiológico, se define como aminoácido esencial aquel que no puede ser sintetizado por el propio organismo, y ha de llegar de manera exógena.
- Ejemplo:
 - Hombre:
 - Leu / Ile / Val / Thr / Met / Trp / Phe / Lys

Semiesencialidad

- Se definen como semiesenciales aquellos aminoácidos que en un momento dado pueden ser esenciales, o derivar de una aminoácido esencial.
- Ejemplo:
 - Tyr → Phe
 - His (bebés)
 - Cys → Met (es el punto de inicio de todas las proteínas)

La digestión de las proteínas

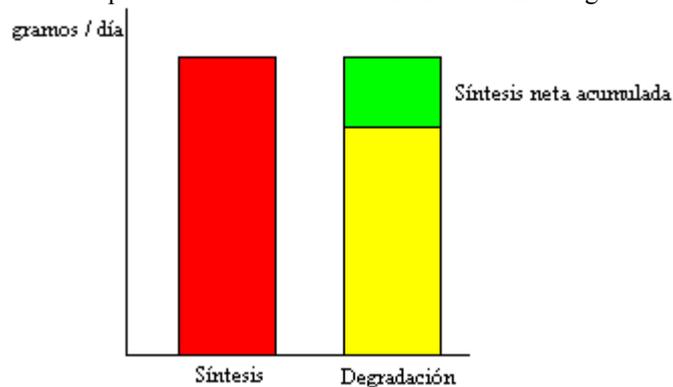
- La captación se produce gracias a la presencia de transportadores relativamente inespecíficos.
- La entrada de los aminoácidos depende de la estructura, de la carga, ...
- El destino de los aminoácidos puede ser muy variado.



- En el intestino podemos encontrar enzimas que pueden desaminar los aminoácidos, y aprovechar el esqueleto carbonatado de estos.
- El hígado es el órgano esencial de organismo.
- En el músculo podemos encontrar proteínas estructurales y de reserva.
- El riñón realiza la GNG a partir de la glutamina.

Recambio proteico

- El recambio proteico es la tasa entre la síntesis y la degradación de las proteínas.
- Los enzimas inducibles, como la Acetil CoA carboxilasa tienen una vida corta, de alrededor de 48 h., mientras que los no inducibles tienen una vida más larga de hasta 384 h.

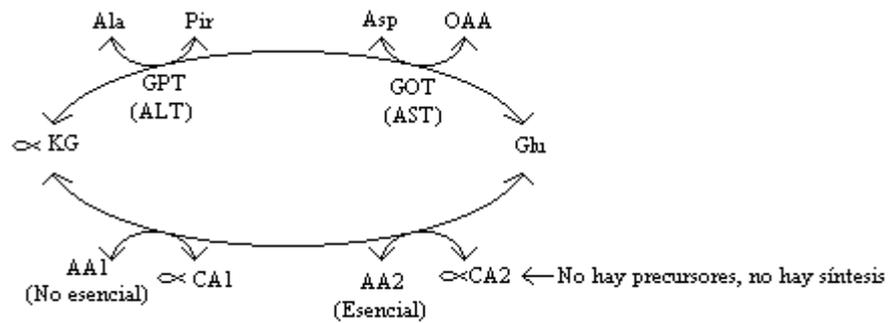


La degradación intracelular de las proteínas

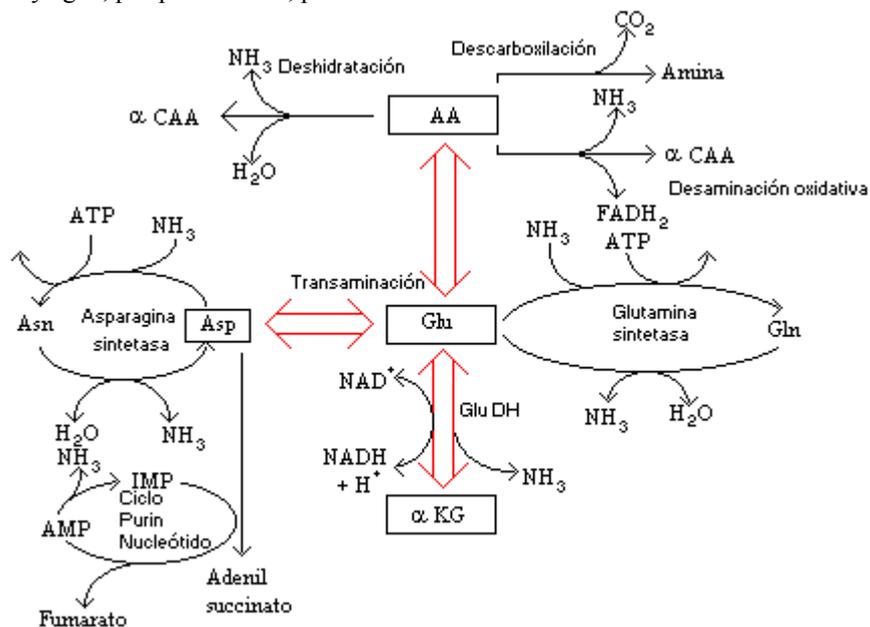
- Encontramos 2 tipos de degradación intracelular:
 - Lisosomal
 - Por proteínas dependientes de ATP.
- Dependiendo del tipo de proteína se usará un sistema u otro

Proteínas anormales	Sistema proteolítico dependiente de ATP	Aminoácidos
Proteínas normales (vida corta)		
Proteínas normales (vida larga)	Lisosomal	
Proteínas de membrana		
Proteínas extracelulares		

- Transaminasas

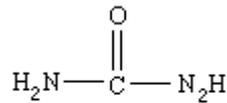


- Existen más de 50 transaminasas descritas.
- Tienen doble especificidad, ya que intervienen un aminoácido y un cetoácido.
- Suelen tener una concentración elevada, ya que tienen una alta actividad, pero todo depende del tejido.
- Existen 2 transaminasas hepáticas que juegan un papel muy importante: AST y ALT.
- Son reacciones totalmente reversibles.
- Son muy específicas para el α KG y el glu, ya que estos siempre intervienen.
- Existen transaminasas específicas para aminoácidos esenciales, de manera que no se podrá dar el paso de α CA a AA.
- Glu DH: El glutamato es desaminado oxidativamente y transformado en α KG.
- También podemos encontrar otras DH como las Thr DH y la Ser DH, que también desaminan las moléculas.
- La serina pasa a piruvato y NH_4^+ , mientras que la Thr pasa a α KG y NH_4^+ .
- No hay agua, porque esta sale, pero vuelve a entrar.



Ciclo de la urea

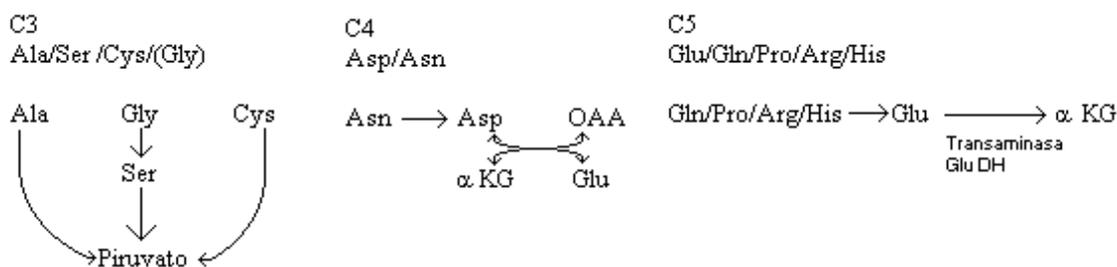
- Se trata de una molécula muy simple.
- Es un producto final, que no puede ser reconvertido, ya que se sintetiza para ser excretado.
- Se genera en el hígado, se vierte a la sangre, se filtra en el riñón y es finalmente excretado.
- En el interior de la mitocondria hepática, por acción de la carbamoil – fosfato – sintetasa, se genera la primera molécula. La síntesis de la urea sólo se puede hacer en el hígado, debido a la presencia allí de la arginasa.
- La molécula inicial se condensa con la ornitina, que es un aminoácido no proteico, de manera que gracias a la ornitín transcarboxilasa y generando citrulina que sale al citoplasma, donde se condensa con el aspartato gracias al gasto de una molécula de ATP, dando lugar a la arginino succinato.
- En el siguiente paso se libera fumarato, dando lugar a la arginina, que se hidrata mediante la arginasa, dando lugar a la urea y a la molécula de ornitina.



Urea

Tema 15: Metabolismo de los aminoácidos

- Los aminoácidos se pueden dividir básicamente en 3 grupos:
 - AA gluconeogénicos.
 - Aquellos que vayan a introducir su esqueleto en algún intermediario o bien después de las descarboxilaciones del Ciclo de Krebs.
 - AA cetogénicos.
 - Aquellos que generarán Acetil CoA.
 - Estos tendrán que entrar en las descarboxilaciones.
 - La lisina y la leucina son exclusivamente cetogénicos
 - AA mixtos o gluconeogénicos.
 - Los demás pueden entrar por cualquier camino.



- También pueden entrar a través del succinil CoA algunos aminoácidos, como la Met o la Ile.
Met, Ile → Propionil CoA → Succinil CoA
- Estas son las 4 principales vías de entrada.

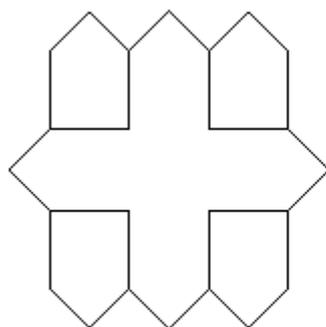
Utilización de los aminoácidos

Síntesis del glutatión

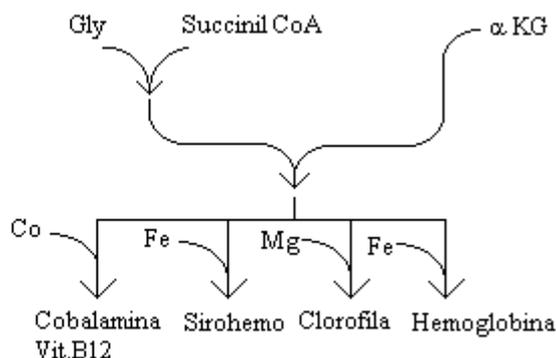
- Se trata de una molécula muy simple formada a partir de γ Glu, Lys y Gly
- Se usa para detoxificar

Porfirina

- Moléculas con anillo tetrapirrol

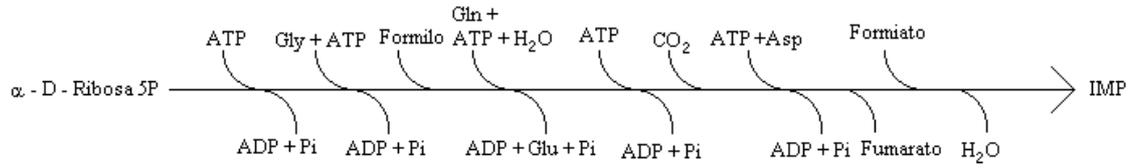


Tetrapirrol

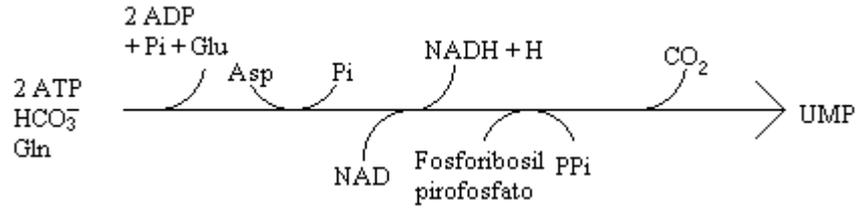


Síntesis de Purinas y Pirimidinas

- Las bases del ADN tienen todas una base nitrogenada y podemos distinguir entre:
- Purinas: A, G, I



- Pirimidinas: U, C, T



- Tienen grupos aminos en el interior, por lo que se las conoce como bases nitrogenadas.

Tema 16: Ácidos nucleicos

- Están formados por:
 - Base nitrogenada, ya sea una purina o una pirimidina.
 - Una pentosa, que conforma con la base un nucleósido.
 - Un éster fosfatado, que conforma con el nucleósido un nucleótido.
- Un ácido nucleico es por lo tanto, una molécula que es una unión de nucleótidos que está cargada negativamente, uniéndose siempre en dirección 5' - 3'.
- Mayoritariamente existen 2:

ADN

- La pentosa es la desoxiribosa.
- El ADN contiene 4 bases nitrogenadas:
 - Adenina (A)
 - Timina (T)
 - Guanina (G)
 - Citosina (C)
- El ADN es un ácido nucleico de doble cadena, siendo estas antiparalelas y complementarias, ya que entablan puentes de H entre algunas bases. Su conformación espacial es la de una hélice, que da una vuelta cada 10 nucleótidos.

ARN

- ARN, la pentosa es la ribosa.
- El ARN contiene básicamente 4 bases nitrogenadas:
 - Adenina (A)
 - Uracilo (U)
 - Guanina (G)
 - Citosina (C)
- El ARN es de cadena simple, siendo por lo tanto lineal.
- Podemos encontrar 3 tipos de ARN:
 - Ribosómico, que configura los ribosomas, y representa el 80%.
 - Transferencia, tiene la capacidad de transferir los aminoácidos en la síntesis proteica. (15%)
 - Mensajero, lleva el mensaje genético.
- Con la combinación de 4 nucleótidos se pueden formar mensajes.
- La proporción de nucleótidos en una especie se mantiene constante de un individuo a otro, de manera que puede servir para establecer filogenias.
- Las histonas son las proteínas que permiten el correcto empaquetamiento del ADN:
 - 4 histonas se pueden encontrar en el núcleo, empaquetando el ADN.
 - Podemos encontrar otra histona en el citoplasma.
- En células germinales aparte de las histonas podemos encontrar otras sustancias que colaboren en el empaquetamiento.
- Como ya se ha dicho, se pueden establecer puentes de hidrógeno entre algunos nucleótidos.
 - Entre A y T / A y U se establecen 2 puentes, de manera que se trata de uniones más debiles.
 - Entre C y G se establecen 3 puentes, por lo que las uniones son más resistentes.
- Los cromosomas que componen el núcleo no son más que ADN unido a algunas proteínas.
- El dogma central de la biología celular es:



Tema 17: Síntesis de ácidos nucleicos

Síntesis del ADN

Replicación

- Se conoce como replicación al proceso por el cual el ADN se duplica.
- Al comienzo tenemos 2 moléculas de ADN antiparalelas y complementarias, generándose en este momento una nueva cadena, siendo este proceso semiconservativo, lo que se ha podido comparar con experimentos de radioactividad, con autoradiografías.
- Se tiene que sintetizar $5' \rightarrow 3'$, pero ya que estas cadenas son antiparalelas, de manera que se origina la burbuja de replicación, donde se realizará la síntesis del ADN, pero una de las dos hebras tendrá algunas dificultades.
- Hebra retardada \rightarrow Fragmentos de Okazaki:
 - Se trata de fragmentos de entre 1000 y 2000 nucleótidos en eucariotas y de unos 200 en procariotas.
 - Se origina uniendo fragmentos de ADN en dirección $5' \rightarrow 3'$ para replicar.
 - Después se sintetiza un primer ADN o cebador, siendo el enzima que lo sintetiza el ARN primasa, continuando después la ADN polimerasa.

Reparación del ADN

- Debido a la acción de rayos UV, y de otros productos nocivos, pueden producirse mutaciones a nivel de ADN.
- Pero se ha de tener en cuenta, que aparte de las pocas posibilidades que tiene una mutación de ocurrir, podemos encontrar en el organismo reparadores, que arreglan el ADN.
- La ADN polimerasa es la encargada de localizar los posibles fallos, momento en el que podrá actuar de 2 formas:
 - Endonucleásica, procediendo a separar lo erróneo desde dentro de la cadena.
 - Exonucleásica, si se cortan los fallos de una manera externa a la cadena, como es el caso de los fragmentos de Okazaki.
- Se necesitarán más proteínas para reparar que para replicar:
 - ADN – helicasa: Es la encargada de abrir la doble hélice.
 - Proteínas de unión al ADN, que evitan que después de la helicasa se vuelva a cerrar la doble hélice por simple complementariedad.
 - El sistema reparador se compone propiamente de dos polimerasas:
 - ADN – polimerasa I
 - ADN – polimerasa II
 - Topoisomerasas: son los enzimas que se encargan de liberar las tensiones del ADN en el proceso de replegamiento debido a la horquilla. Podemos distinguir de dos tipos:
 - Topoisomerasa I, que actúa sobre una cadena.
 - Topoisomerasa II, actúa sobre las dos cadenas.
 - Actúan cortando la cadena de forma reversible.

Síntesis del ARN

Transcripción

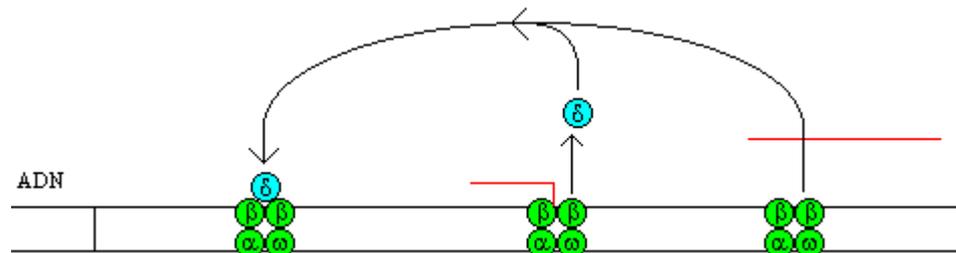
- La transcripción implica la síntesis de más de una molécula de ARN:
 - ARN – r: componen mayoritariamente los ribosomas.
 - ARN – m: Es el que lleva el mensaje genético. Tiene una secuencia completa y definida de nucleótidos
 - ARN – t: Transfiere los aminoácidos que se unirán a las proteínas mediante un enlace peptídico.
 - ARN – n(nuclear).
- Existen diferencias entre la transcripción en eucariotas y en procariotas:
 - En procariotas es común que todos los ARN esten situados consecutivamente en el ADN, por lo que se produce una cotranscripción. Este proceso se conoce como operon.
 - En eucariotas lo más normal es que se sintetice cada ARN por separado.
- Se requiere después de la síntesis un proceso de maduración del ARN, que también difiere entre procariotas y eucariotas:
 - En procariotas todo se hace en el mismo compartimento, por lo que nada más producirse la transcripción se inicia la traducción.
 - En eucariotas es más complejo, ya que ha de pasar por distintas etapas:
 - Clivaje: se eliminan las zonas que tiene al inicio y al final.
 - Splicing (empalme): Se han de eliminar los fragmentos internos que no sirven de nada.
 - Se han de unir zonas al inicio y al final para señalarlo:
 - Se une el CAP en el extremo 5'; el CAP es una metilguanina.
 - Se añade una cola de poli – A en el extremo 3', de manera que quede marcado. La cola puede ser de entre 100 y 200 nucleótidos.
 - En caso de que haya habido algún error, se metilará alguna zona de la proteína.
- La transcripción funciona como la replicación, de manera que se van uniendo ribonucleótidos trifosfato en dirección 5' → 3', a partir de una cadena de ADN nueva.
- Se requiere para sintetizar el ARN gran cantidad de energía, porque los nucleótidos llegan en forma de: ATP, UTP, GTP, CTP.
- La reacción de polimerización viene catalizada por una polimerasa, la ARN polimerasa

ARN – Polimerasa

- Es un complejo multienzimático.
- No necesita ayuda de otras moléculas.
- Desestabiliza la doble hélice, ya que rompe los puentes de hidrógeno.
- Es capaz de sintetizar la cadena de ARN.
- Cierra detrás de ella la doble cadena de ADN.

Promotores

- Se trata de zonas que promueven la transcripción.
- Es la secuencia que provoca el inicio de la transcripción.
- Podemos encontrar diferentes promotores en procariotas y en eucariotas.
 - El promotor bacteriano presenta dos promotores algunos nucleótidos antes del inicio, de manera que si el inicio se marca con el 1, podemos encontrar:
 - Un promotor en -10, que es el TATA.
 - Otro promotor en -35, que es el GACA.
 - Si encuentra ambas señales, se iniciará la transcripción en el 1.
- Antes de empezar la transcripción, la ARN polimerasa ha de haber sufrido algunos cambios en su estructura, porque, como ya se ha dicho, es un complejo multienzimático, por lo que requiere estar completa, es decir, ser un holoenzima, para poder realizar su función correctamente. Si no está completa se la conoce como partícula central polimérica.
- La partícula que se une a la partícula central polimérica es la partícula δ .
- Sin la δ se puede realizar normalmente la transcripción, pero no se puede reconocer al promotor.



- La fuerza determinada de un cierto promotor depende sobre todo de lo que se parezca a la caja establecida como promotor normal, por lo que, cuanto más se parezca, más fuerte será el promotor.
- En la zona del promotor podemos encontrar además otras zonas, que son las llamadas activadoras o enhancer, que son reconocidas por otras proteínas, los factores de transcripción, que son los encargados de regular la transcripción.

Término de la transcripción

- En la zona del ADN que está siendo transcrita podemos encontrar unas zonas llamadas zonas de pausa, donde se frena la transcripción:
 - Si en esta zona de pausa existen bastantes U, entonces, debido a la poca estabilidad de estos, la Arn – polimerasa se desprende y se libera el ARN.
 - Otra opción es que después de la zona de pausa encontremos una proteína llamada rho, que depende de ATP. Esta molécula rompe el híbrido ADN – ARN, separándolo del complejo de iniciación.
- Una vez ha ocurrido todo esto, en el núcleo la mayoría de las veces, el ARN madurará y será transportado al citoplasma.

Tema 18: Síntesis y degradación de las proteínas

Código genético

- Posibilita la traducción, permitiendo leer el código de los nucleótidos para sintetizar proteínas.
- Siempre se lee 5'→3'.
- El código genético está formado por tripletes de nucleótidos lineales, pero no solapados, por lo que es muy importante donde se inicia la lectura.
- Puesto que se trata de 20 AA, lo más lógico era que fuesen de 3 en 3 los nucleótidos, porque entonces hay 64 posibles combinaciones. Además no puede ser solapado, porque entonces no tendría ningún sentido.
- El inicio de la pauta de lectura permite por lo tanto la correcta interpretación del mensaje.
- Desde que a principios de los 50 se empezaron a sintetizar oligonucleótidos sintéticos, y siguiendo procesos deductivos, se consiguieron identificar 61 de los 64 tripletes que codificaban para los 20 aminoácidos, deduciéndose después que los 3 restantes no codificaban para ningún aminoácido y debían identificar los puntos de fin de la traducción.
- Se dedujeron los siguientes puntos:
 - Siempre se lee 5'→3'.
 - No es ambiguo, porque un triplete sólo codifica un aminoácido.
 - Es degenerado, porque más de un triplete puede codificar para un mismo aminoácido.
 - Es casi universal, salvo para mitocondrias, algunos virus y algunos protozoos.
- Normalmente los 2 primeros nucleótidos de un mismo triplete o codon codifican ya para un aminoácido en concreto, por lo que si varía el tercero a la proteína no le pasa nada, por lo que se puede considerar esto como un seguro contra mutaciones.
- Codones con secuencias de nucleótidos similares codifican para aminoácidos químicamente parecidos, de manera que si ocurre una mutación, es posible que la proteína aunque altere sus aminoácidos, no sufra ningún cambio funcional.
- Si a pesar de todo se altera la proteína esto puede llegar a ser mortal para el individuo.
- Hoy en día se pueden provocar mutaciones para poder estudiar la funcionalidad.
- Existen 3 codones específicos que marcan el fin de la traducción, pero sólo 1 que marque el inicio, el AUG, que codifica para metionina, por lo que todas las proteínas tienen este aminoácido en su inicio.

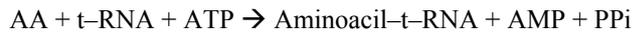
Mutaciones

- Pueden cambiar el sentido de los codones.
- Son debidas a que a cada momento estamos sufriendo agresiones externas e internas que pueden provocarlas.
- También pueden venir provocadas por la alta velocidad de replicación.
- Encontramos de 4 tipos:
 - Mutaciones silenciosas:
 - Se trata de las mutaciones que se producen, pero que al no alterar el aminoácido no alteran la función de la proteína.
 - Mutaciones de sentido
 - Mutaciones que provocan el cambio del aminoácido.
 - Distinguimos entre 2 tipos:
 - Transición:
 - Se cambia el nucleótido por otro que tiene la misma base nitrogenada.
 - Transversión:
 - Se cambia tanto el nucleótido como la base nitrogenada.
 - Mutaciones sin sentido:
 - El cambio provoca la aparición de 1 triplete de parada → proteínas truncadas.
 - Mutaciones por cambio de encuadre

- Pueden estar provocadas o bien por la introducción de un nucleótido en la cadena de lectura o bien por la salida de un nucleótido de ella.
- Provocan la alteración de la pauta de lectura.

Traducción

- Los aminoácidos antes de ir a la proteína que se generará en los ribosomas deben activarse uniéndose al ARN – t.
- El ARN – t presenta un “loop” allí donde podemos encontrar el anticodon.
- En el extremo 3’ –OH es donde se une el aminoácido en concreto.
- Cuando el ARN –t tiene su aminoácido se dice que está cargado.
- Se carga gracia a actividades enzimáticas, como la de la aminoacil ARN –t sintetasa.
- El ARN – t es específico para cada aminoácido, pero permite ciertas variaciones del anticodon.



- El enzima reconoce al aminoácido en concreto por:
 - Tamaño.
 - Carga.
 - Interacciones, entre el sustrato y el centro activo.
 - Energía libre de unión estándar.
- Pueden existir errores, pero en ese caso tiene actividad correctora.
- La especificidad con el ARN – t es más compleja y se basa sobre todo en interacciones de superficie.
- Aquellos sitios que tengan el código genético alterado presentarán estructuras alteradas.
- El ARN–r confiere su estructura a los ribosomas, que es donde se traducirá el mensaje genético del ARN–m.
- Existen diferencias entre los ribosomas de procariontes y de eucariotas.
 - En procariontes hay 3 tipos de ARN que se combinan para formar el ribosoma: 23s y 5s configuran la parte superior, mientras que la inferior la conforman de 16s. Todos ellos están unidos a proteínas que les dan estructura, estabilidad,...
- Tal y como ya se ha dicho, en la traducción se lee el mensaje genético en la dirección 3’ → 5’, según se van añadiendo aminoácidos que se van uniendo mediante enlaces peptídicos.
- Se realiza en el ribosoma gracias a interacciones entre los ARN–m, ARN–r y ARN–t cargados.
- Consta básicamente de 3 secuencias:
 - Iniciación:
 - Se tiene que disociar el ribosoma de 70s en sus dos subunidades de 50s y 30s.
 - El 30s se une al ARN–m y al ARN–t.
 - Asociación del fragmento de 50s al de 30s para formar de nuevo todo el ribosoma.
 - Elongación:
 - El ribosoma completo de 70s se asocia con la secuencia de ARN–m.
 - Terminación:
 - El ribosoma de 70s se disocia en las dos subunidades que lo componen.
- Para poder iniciar la síntesis se ha de formar el complejo de iniciación.
- A unos 10 nucleótidos del inicio podemos encontrar una secuencia de purinas conocida como la secuencia de Shine – Delgarno, que es reconocida por el ARN–r 16s, mediante una secuencia de pirimidinas.
- En este proceso pueden intervenir factores de iniciación, que son los IF, de los que hay 1,2,3.
- Los fragmentos de iniciación se unen al ribosoma para provocar la liberación del 50s.
- Cuando se va a iniciar la síntesis, los IF se separan, quedando todo listo para iniciar la traducción.

- En el ribosoma podemos encontrar después dos sitios, que reciben el nombre en función de su utilidad durante la síntesis:
 - Sitio A: Aceptor, donde se van colocando los ARN-t que van llegando.
 - Sitio P: Proteico, donde se va almacenando la proteína según se va sintetizando.
- Durante la fase de elongación podemos encontrar los llamados factores de elongación o EF.
- El proceso funciona de manera que los ARN-t cargados llegan al ribosoma, y se colocan en el sitio A, donde se unen por complementariedad de tripletes. Después se produce la transpeptidización, que es el momento donde se transfiere todo el péptido existente hasta el momento al ARN-t recién llegado.
- Mediante el uso de 1 GTP y el EF-G se libera el ARN-t cargado del sitio P, realizándose después el desplazamiento del ribosoma sobre el ARN-m hasta un nuevo triplete.
- Todo el proceso terminará cuando llegue a un triplete que no codifique para ningún aminoácido.
- Llegados a este punto se inicia la última fase, la de terminación, en la que intervienen factores de liberación, o Release Factors RF, que son capaces de reconocer que el sitio A está vacío, y liberan el péptido del sitio P.
- Finalmente todo el complejo que se había formado queda libre.
- Todo esto ocurre así en procariotas, pero en eucariotas se sigue un proceso muy similar, sólo que intervienen más proteínas, y es más complejo.
- En ocasiones podemos encontrar más de un ribosoma traduciendo a un mismo ARN-m, se conoce esto como polisoma.
- La proteína se ha de modificar, ya sea glucosilar, fosforilar,..., por lo que intervendrán otras proteínas más adelante.
- Para establecer la estructura espacial de la proteína intervendrán otras proteínas conocidas como chaperonas.