

Bioenergética: producción de ATP

Una molécula de ATP (figura 4.3) se compone de adenosina (una molécula de adenina unida a una molécula de ribosa) combinada con tres grupos fosfatos (Pi) inorgánicos. Cuando la enzima ATPasa actúa sobre ellos, el último grupo fosfato se separa de la molécula ATP, liberando rápidamente una gran cantidad de energía (7,6 kcal/mol de ATP). Esto reduce el ATP a ADP (**adenosindifosfato**) y Pi (figura 4.3b). ¿Pero cómo se acumuló originalmente esta energía?

El proceso de almacenaje de energía formando ATP a partir de otras fuentes químicas recibe el nombre de fosforilación. Mediante varias reacciones químicas, un grupo fosfato se añade a un compuesto relativamente bajo en energía, el adenosindifosfato (ADP), convirtiéndose en adenosintrifosfato (ATP). Cuando estas reacciones se producen sin oxígeno, el proceso recibe el nombre de **metabolismo anaeróbico**. Cuando estas reacciones tienen lugar con la ayuda de oxígeno, el proceso global se denomina **metabolismo aeróbico**, y la conversión aeróbica de ADP a ATP es la *fosforilación oxidativa*.

Las células generan ATP mediante tres métodos:

1. El sistema ATP-PC.
2. El sistema glucolítico.
3. El sistema oxidativo.

Sistema ATP-PC

El más sencillo de los sistemas energéticos es el **sistema ATP-PC**. Además del ATP, nuestras células tienen otra molécula de fosfato altamente energética que almacena energía. Esta molécula se llama **fosfocreatina** o PC (llamada también **fosfato de creatina**). A diferencia del ATP, la energía liberada por la descomposición del PC no se usa directamente para realizar trabajo celular. En vez de esto, reconstruye el ATP para mantener un suministro relativamente constante.

La liberación de energía por parte del PC es facilitada por la enzima creatincinasa (CK), que actúa sobre el PC para separar el Pi de la creatina. La energía liberada puede usarse entonces para unir Pi a una molécula de ADP, formando ATP. En la figura 4.4 se representa este proceso. Con este sistema, cuando la energía es liberada por el ATP mediante la división de un grupo fosfato, nuestras células pueden evitar el agotamiento del ATP reduciendo PC, proporcionando energía para formar más ATP.

Este proceso es rápido y puede llevarse a cabo sin ninguna estructura especial dentro de la célula. Aunque puede ocurrir en presencia de oxígeno, este proceso no lo requiere, por lo cual se dice que el sistema ATP-PC es anaeróbico.

Durante los primeros pocos segundos de actividad muscular intensa, como puede ser el sprint, el ATP se

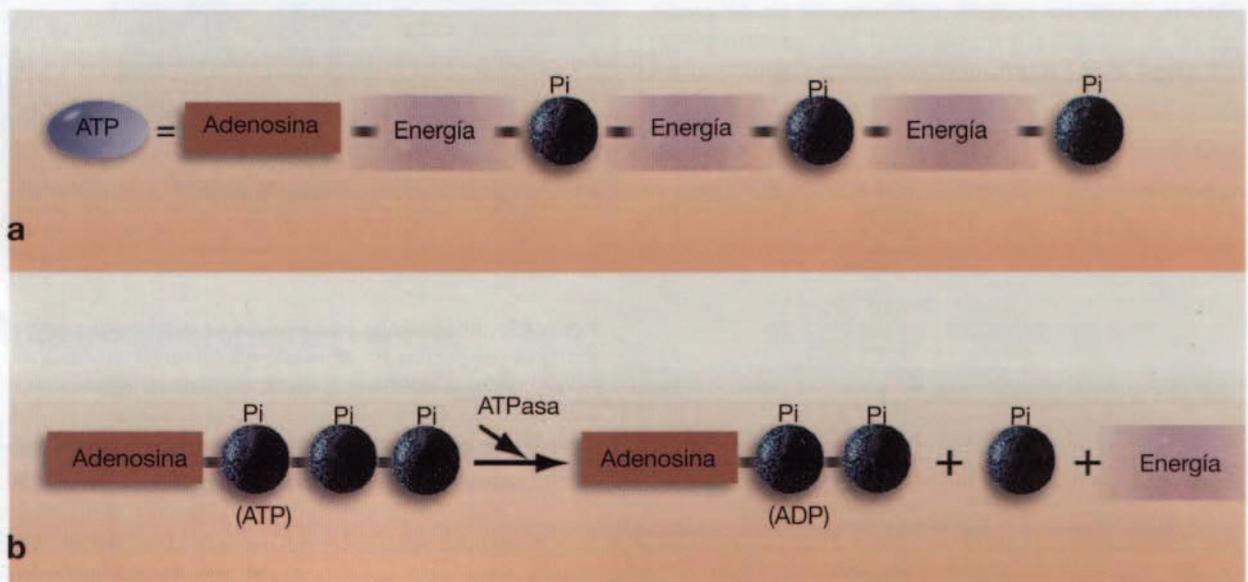


Figura 4.3 (a) Estructura de una molécula de ATP, donde aparecen los enlaces de fosfato de alta energía. (b) Cuando el tercer fosfato de la molécula de ATP se separa de la adenosina por la acción de la ATPasa, se libera energía.

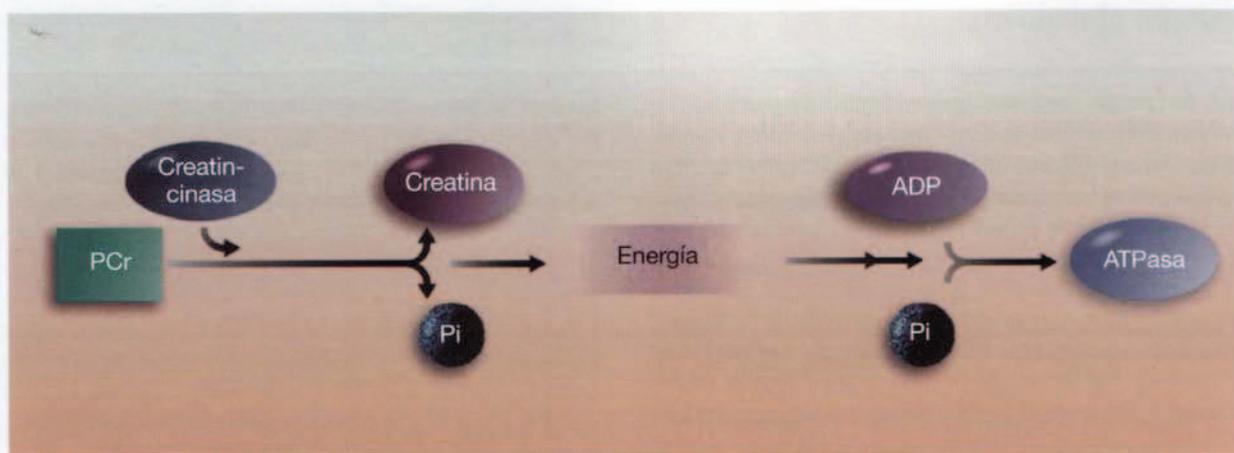


Figura 4.4 El ATP vuelve a formarse mediante en enlace de fosfato inorgánico (Pi) con adenosindifosfato (ADP o adenosina más dos fosfatos) y la energía derivada de la fosfocreatina (PCr).

mantiene a un nivel relativamente uniforme, pero el nivel de PC declina de forma constante cuando se usa el compuesto para reponer el ATP agotado (véase la figura 4.5). Cuando se llega al agotamiento, no obstante, tanto el nivel de ATP como el de PC es muy bajo, y no pueden proporcionar energía para más contracciones y relajaciones.

Por lo tanto, nuestra capacidad para mantener los niveles de ATP con la energía del PC es limitada. Nuestras reservas de ATP y PC pueden mantener las necesidades de energía de nuestros músculos tan sólo de 3 a 15 s durante un esprint máximo. Más allá de este punto, los músculos deben depender de otros procesos para la formación de ATP: la combustión glucolítica y oxidativa de combustibles.

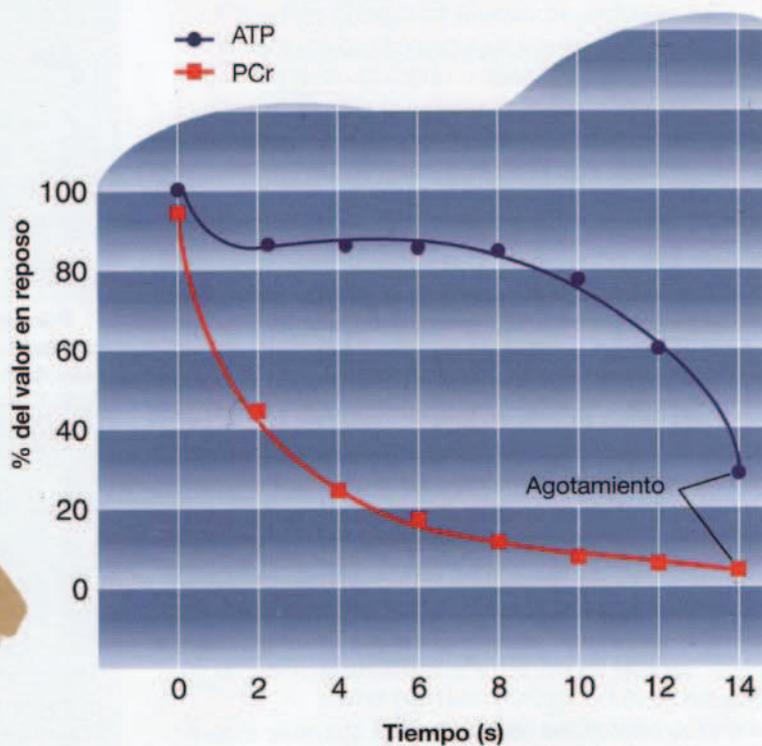


Figura 4.5 Cambios en el ATP y PCr musculares durante 14 s de esfuerzo muscular máximo (esprint). Aunque el ATP se emplee a un ritmo muy alto, la energía de la PCr se utiliza para sintetizar ATP, lo cual previene que caiga el nivel de ATP. No obstante, al llegar al agotamiento, el ATP y el PCr presentan niveles bajos.



Sistema glucolítico

Otro método de producción de ATP implica la liberación de energía mediante la descomposición (lisis) de la glucosa. Este sistema se llama **sistema glucolítico**, puesto que incluye el proceso de la **glucólisis**, que es la descomposición de la glucosa mediante las enzimas glucolíticas. En la figura 4.6 se muestra una visión general de este proceso.

La glucosa es el 99% de la cantidad total de azúcares que circulan por la sangre. La glucosa de la sangre procede de la digestión de los hidratos de carbono y de la descomposición del glucógeno hepático. El glucógeno es sintetizado a partir de la glucosa por un proceso llamado **glucogénesis**. Se almacena en el hígado o en los músculos hasta que se necesita. En este momento, el glucógeno se descompone en glucosa-1-fosfato a través del proceso de la **glucogenólisis**.

Antes de que la glucosa o el glucógeno puedan usarse para generar energía, deben convertirse en un compuesto llamado glucosa-6-fosfato. La conversión de una molécula de glucosa requiere una molécula de ATP. En la conversión del glucógeno, se forma glucosa-6-fosfato a partir de glucosa-1-fosfato sin este gasto de energía. La glucólisis comienza una vez se ha formado la glucosa-6-fosfato.

La glucólisis produce al final ácido pirúvico. Este proceso no requiere oxígeno, pero el uso de oxígeno determina el destino del ácido pirúvico formado por la glucólisis. En este texto, al referirnos al sistema glucolítico nos estamos refiriendo a los procesos de glucólisis cuando ocurre sin la intervención de oxígeno. En este caso, el ácido pirúvico se convierte en ácido láctico.

La glucólisis, que es mucho más compleja que el sistema ATP-PC, requiere 12 reacciones enzimáticas para la descomposición de glucógeno en ácido láctico. Todas estas enzimas operan dentro del citoplasma de las células. La ganancia neta de este proceso es de 3 moles de ATP formados por cada mol de glucógeno descompuesto. Si se usa glucosa en lugar de glucógeno, el beneficio es de sólo 2 moles de ATP porque se usa 1 mol para la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato.

Este sistema de energía no produce grandes cantidades de ATP. A pesar de esta limitación, las acciones combinadas de los sistemas ATP-PC y glucolítico permiten a los músculos generar fuerza incluso cuando el aporte de oxígeno es limitado. Estos dos sistemas predominan durante los primeros minutos de ejercicio de intensidad elevada.

Otra importante limitación de la glucólisis anaeróbica es que ocasiona una acumulación de ácido láctico en los músculos y en los fluidos corporales. En las pruebas de esprint máximo que duran entre 1 y 2 min, las demandas sobre el sistema glucolítico son elevadas, y los niveles de ácido láctico pueden incrementarse desde un valor en reposo de aproximadamente 1 mmol/kg de los

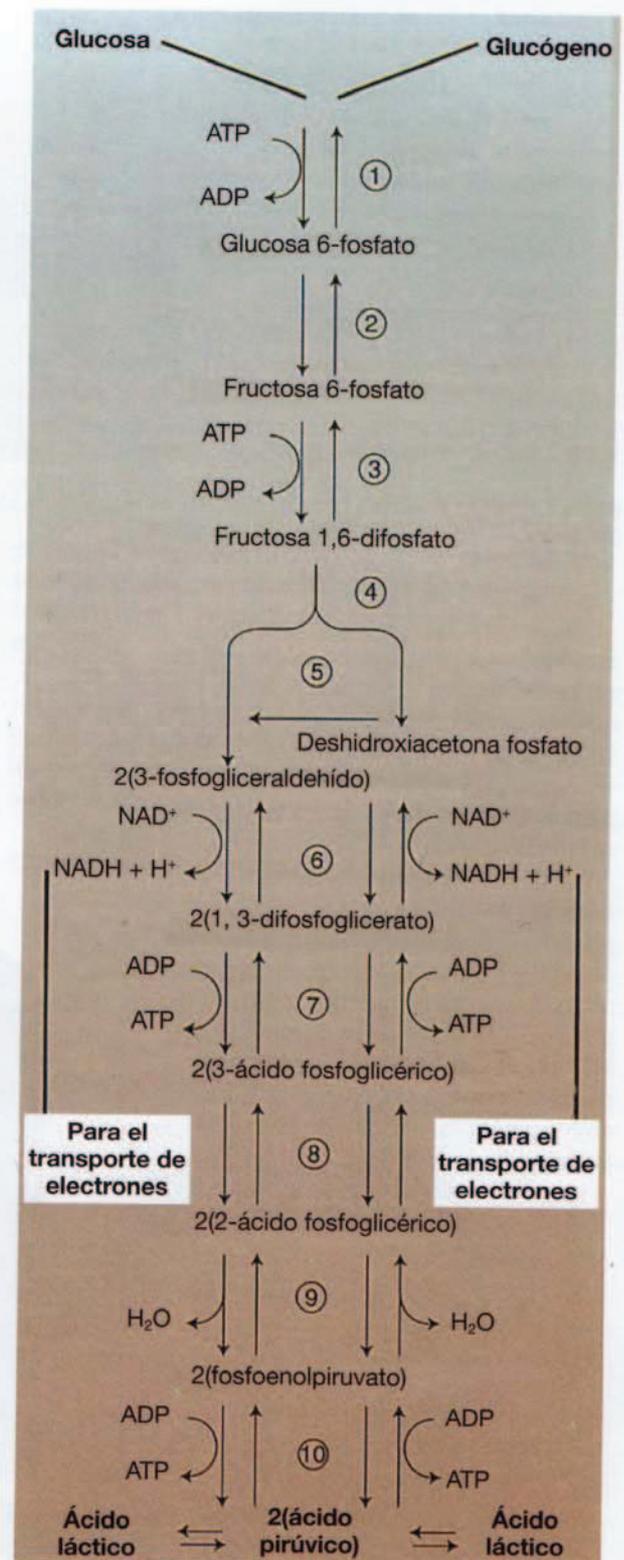


Figura 4.6 Derivación de energía (ATP) mediante glucólisis. Visión global de la degradación de glucosa (una molécula de 6-carbono) y glucógeno (una cadena de moléculas de glucosa) en dos moléculas de 3-carbono de ácido pirúvico. Repárese en que hay grandes rasgos 10 pasos diferenciados en este proceso anaeróbico.

músculos hasta más de 25 mmol/kg. Esta acidificación de las fibras musculares inhibe una mayor descomposición del glucógeno, porque dificulta la función enzimática glucolítica. Además, el ácido reduce la capacidad de combinación del calcio de las fibras e impide de este modo la contracción muscular (ver capítulo 1).

El ritmo de utilización de energía de una fibra muscular durante el ejercicio puede ser 200 veces superior al ritmo de uso de energía en reposo. Los sistemas ATP-PC y glucolítico no pueden, por sí solos, satisfacer todas las necesidades de energía. Sin otro sistema de energía, nuestra capacidad para hacer ejercicio puede quedar limitada a unos pocos minutos. Volvamos nuestra atención al tercer sistema de energía.

El ácido láctico y el lactato no son el mismo compuesto. El ácido láctico es un ácido con la fórmula química $C_3H_6O_3$. El lactato es cualquier sal de ácido láctico. Cuando el ácido láctico libera H^+ , el compuesto restante se une con Na^+ o K^+ para formar una sal. La glucólisis anaeróbica produce ácido láctico, pero se disocia rápidamente y se forma la sal (lactato). Por esta razón, los términos se usan con frecuencia de modo intercambiable.

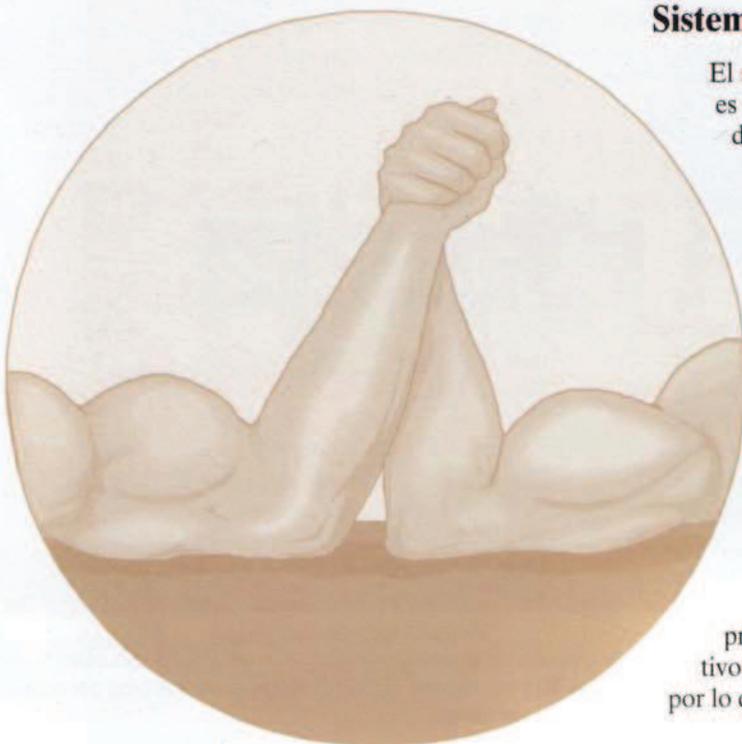
▶ El ATP se genera mediante tres sistemas energéticos:

- El sistema ATP-PC.
- El sistema glucolítico.
- El sistema oxidativo.

▶ En el sistema ATP-PC, Pi es separado de la fosfocreatina mediante la acción de la creatinasa. Pi puede combinarse entonces con ADP para formar ATP. Este sistema es anaeróbico, y su función principal es mantener los niveles de ATP. La producción de energía es de 1 mol de ATP por 1 mol de PC.

▶ El sistema glucolítico comprende el proceso de la glucólisis, por el cual la glucosa o el glucógeno se descompone en ácido pirúvico mediante las enzimas glucolíticas. Cuando se lleva a cabo sin oxígeno, el ácido pirúvico se convierte en ácido láctico. Un mol de glucosa produce 2 moles de ATP, pero 1 mol de glucógeno produce 3 moles de ATP.

▶ Los sistemas ATP-PC y glucolítico son contribuidores importantes de energía durante los primeros minutos de ejercicio de alta intensidad.



Sistema oxidativo

El sistema final de producción de energía celular es el **sistema oxidativo**. Éste es el más complejo de los tres sistemas energéticos, pero evitaremos entrar en detalles molestos. El proceso mediante el cual el cuerpo descompone combustibles con la ayuda de oxígeno para generar energía se llama **respiración celular**. Dado que se emplea oxígeno, éste es un proceso aeróbico. Esta producción oxidativa de ATP se produce dentro de organelas especiales de la célula: las mitocondrias. En los músculos, son adyacentes a las miofibrillas y se hallan también distribuidas por el sarcoplasma.

Los músculos necesitan un aporte constante de energía para producir continuamente la fuerza necesaria durante las actividades de larga duración. A diferencia de la producción anaeróbica de ATP, el sistema oxidativo produce una tremenda cantidad de energía, por lo que el metabolismo aeróbico es el método prin-

cial de producción de energía durante las pruebas de resistencia. Esto impone considerables demandas a la capacidad del cuerpo para liberar oxígeno en los músculos activos.

Oxidación de los hidratos de carbono

Para seguir esta discusión, véase el diagrama esquemático de la figura 4.7. La producción oxidativa de ATP abarca tres procesos:

1. Glucólisis.
2. Ciclo de Krebs.
3. Cadena de transporte de electrones.

Glucólisis

En el metabolismo de los hidratos de carbono, la glucólisis desempeña un cierto papel en la producción anaeróbica y aeróbica de ATP. El proceso de glucólisis es el mismo tanto si hay oxígeno como si no. La presencia de oxígeno

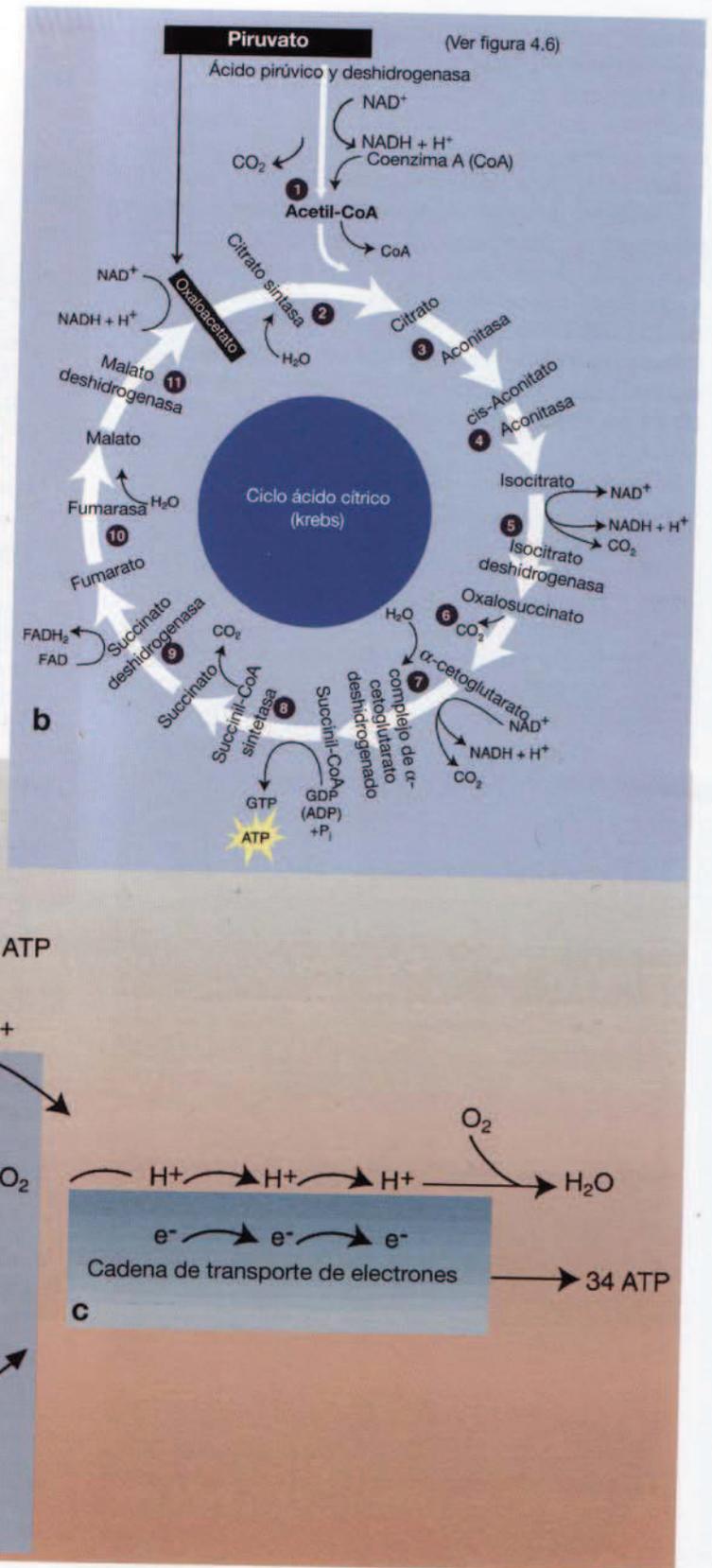


Figura 4.7 Una vez que la glucosa y el glucógeno se han degradado en piruvato, (a) el piruvato se cataliza en acetil-CoA, que entra (b) en el ciclo de Krebs, donde se produce la fosforilación oxidativa. El hidrógeno liberado durante el ciclo de Krebs se combina con dos coenzimas que transportan los átomos de hidrógeno a (c) la cadena de transporte de electrones.

determina solamente el destino del producto final: el ácido pirúvico. Recordemos que la glucólisis anaeróbica produce ácido láctico y solamente 3 moles de ATP por mol de glucógeno. No obstante, en presencia de oxígeno, el ácido pirúvico se convierte en un compuesto llamado **acetilcoenzima A (acetil CoA)**.

Ciclo de Krebs

Una vez formado, el acetil CoA entra en el **ciclo de Krebs** (ciclo del ácido cítrico), una serie compleja de reacciones químicas que permiten la oxidación completa del acetil CoA. Al final del ciclo de Krebs, se han formado 2 moles de ATP y el sustrato (el compuesto sobre el que actúan las enzimas –en este caso los hidratos de carbono originales–) se ha descompuesto en carbono y en hidrógeno. El carbono restante se combina entonces con oxígeno para formar dióxido de carbono. Este CO₂ se difunde fácilmente fuera de las células y es transportado por la sangre hasta los pulmones para ser espirado.

Cadena de transporte de electrones

Durante la glucólisis, se libera hidrógeno mientras se metaboliza la glucosa, convirtiéndose en ácido pirúvico. Durante el ciclo de Krebs se libera más hidrógeno. Si permanece en el sistema, el interior de la célula se vuelve demasiado ácido. ¿Qué le sucede a este hidrógeno?

El ciclo de Krebs va unido a una serie de reacciones conocidas como la **cadena de transporte de electrones**. El hidrógeno liberado durante la glucólisis y durante el ciclo de Krebs se combina con dos coenzimas: NAD (nicotinamida-adeninucleótido) y FAD (flavo-adeninucleótido). Éstas llevan los átomos de hidrógeno hacia la cadena de transporte de electrones, donde se dividen en protones y electrones. Al final de la cadena, el H⁺ se combina con oxígeno para formar agua, impidiendo así la acidificación.

Los electrones separados del hidrógeno pasan por una serie de reacciones, de aquí el nombre de cadena de transporte de electrones, y finalmente proporcionan energía para la fosforilación de ADP, formando así ATP. Puesto que este proceso precisa oxígeno, recibe la denominación de fosforilación oxidativa.

Producción de energía a partir de los hidratos de carbono

El sistema oxidativo de producción de energía puede generar hasta 39 moléculas de ATP a partir de una molécula de glucógeno. Si el proceso comienza con glucosa, el beneficio neto es de 38 moléculas de ATP (recordemos que antes de que la glucólisis comience se usa una molécula de ATP para convertirla en glucosa-6-fosfato). En la tabla 4.2 se resume la energía obtenida.

TABLA 4.2 Producción de energía a partir de la oxidación del glucógeno hepático

| Fase del proceso | ATP producido por 1 mol de glucógeno hepático | |
|--|---|------------------------------|
| | Directo | Por fosforilación oxidativa* |
| Glucólisis (glucosa en ácido pirúvico) | 3 | 6 |
| Ácido pirúvico en acetil CoA | 0 | 6 |
| Ciclo de Krebs | 2 | 22 |
| Subtotal | 5 | 34 |
| Total | 39 | |

* Hace referencia al ATP producido por H⁺ y electrones transferidos a la cadena de transporte de electrones.

Oxidación de las grasas

Tal como se ha indicado antes, las grasas también contribuyen a las necesidades energéticas de los músculos. Las reservas de glucógeno en el hígado y en los músculos pueden proporcionar solamente de 1.200 a 2.000 kcal de energía, pero la grasa almacenada dentro de las fibras musculares y en nuestras células grasas pueden proporcionar entre 70.000 y 75.000 kcal.

Aunque muchos compuestos químicos (tales como los triglicéridos, los fosfolípidos y el colesterol) se clasifican como grasas, sólo los triglicéridos son fuentes energéticas importantes. Los triglicéridos se almacenan en las células grasas y en las fibras musculares esqueléticas. Para usar su energía, los triglicéridos deben descomponerse en sus unidades básicas: una molécula de glicerol y tres moléculas de ácidos grasos libres. Este proceso se llama **lipólisis**, y lo llevan a cabo unas enzimas conocidas como lipasas. Los ácidos grasos libres (AGL) son la fuente energética principal, por lo que centraremos nuestra atención en ellos.

Una vez liberados del glicerol, los ácidos grasos libres pueden entrar en la sangre y ser transportados por el cuerpo, entrando en las fibras musculares por difusión. Su ritmo de entrada en las fibras musculares depende del grado de concentración. El aumento de la concentración de ácidos grasos libres en sangre los impulsa hacia las fibras musculares.

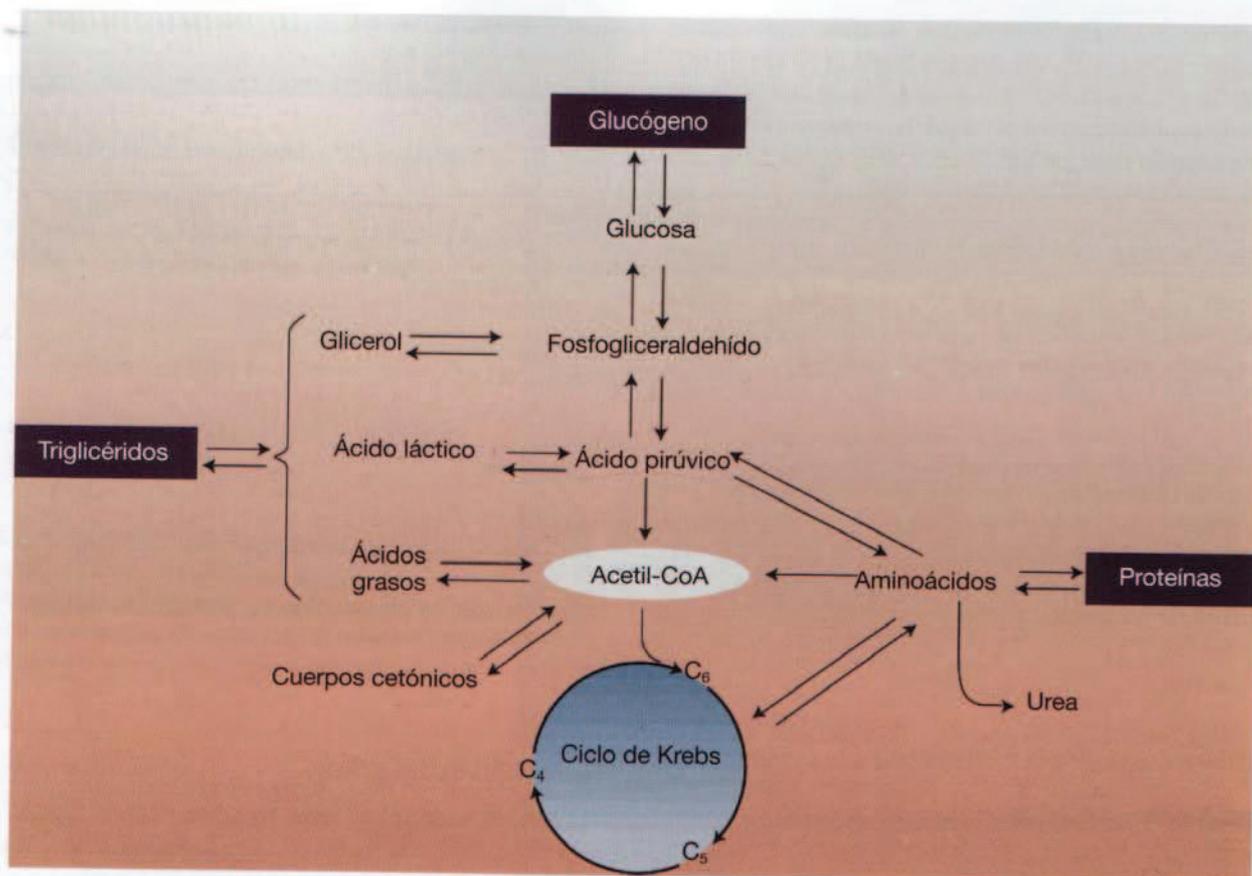


Figura 4.8 El metabolismo de las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas comparten ciertas vías comunes. Repárese en que todos se degradan en acetil-CoA y entran en el ciclo de Krebs

Betaoxidación

Aunque los diversos ácidos grasos libres en el cuerpo difieren estructuralmente, su metabolismo es esencialmente el mismo, tal como se ve en la figura 4.8. Al entrar en las fibras musculares, los ácidos grasos libres son activados enzimáticamente con energía del ATP, preparándolos para el catabolismo (descomposición) dentro de las mitocondrias. Este catabolismo enzimático de las grasas por las mitocondrias recibe la denominación de **betaoxidación (oxidación β)**.

En este proceso, la cadena de carbono de un ácido graso libre es dividida en unidades 2-carbono separadas de ácido acético. Por ejemplo, si un ácido graso libre tiene una cadena 16-carbono, la betaoxidación produce 8 moléculas de ácido acético. Cada molécula de ácido acético se convierte entonces en acetil CoA.

Ciclo de Krebs y cadena de transporte de electrones

A partir de este punto, el metabolismo de las grasas sigue el mismo camino que el de los hidratos de carbono. El acetil CoA formado por betaoxidación entra en el

ciclo de Krebs. Éste genera hidrógeno, que es transportado hacia la cadena de transporte de electrones, junto con el hidrógeno generado durante la betaoxidación, para sufrir la fosforilación oxidativa. Como en el metabolismo de la glucosa, los productos de deshecho de la

▶ Aunque las grasas proporcionan más kcal de energía por gramo que los hidratos de carbono, la oxidación de las grasas requiere más oxígeno que la de los hidratos de carbono. La producción de energía a partir de las grasas es de 5,6 moléculas de ATP por molécula de oxígeno usada, en comparación con la producción por parte de los hidratos de carbono de 6,3 moléculas de ATP por molécula de oxígeno. El aporte de oxígeno se ve limitado por el sistema de transporte del mismo, por lo que los hidratos de carbono son el combustible preferido durante la realización de ejercicios de elevada intensidad.

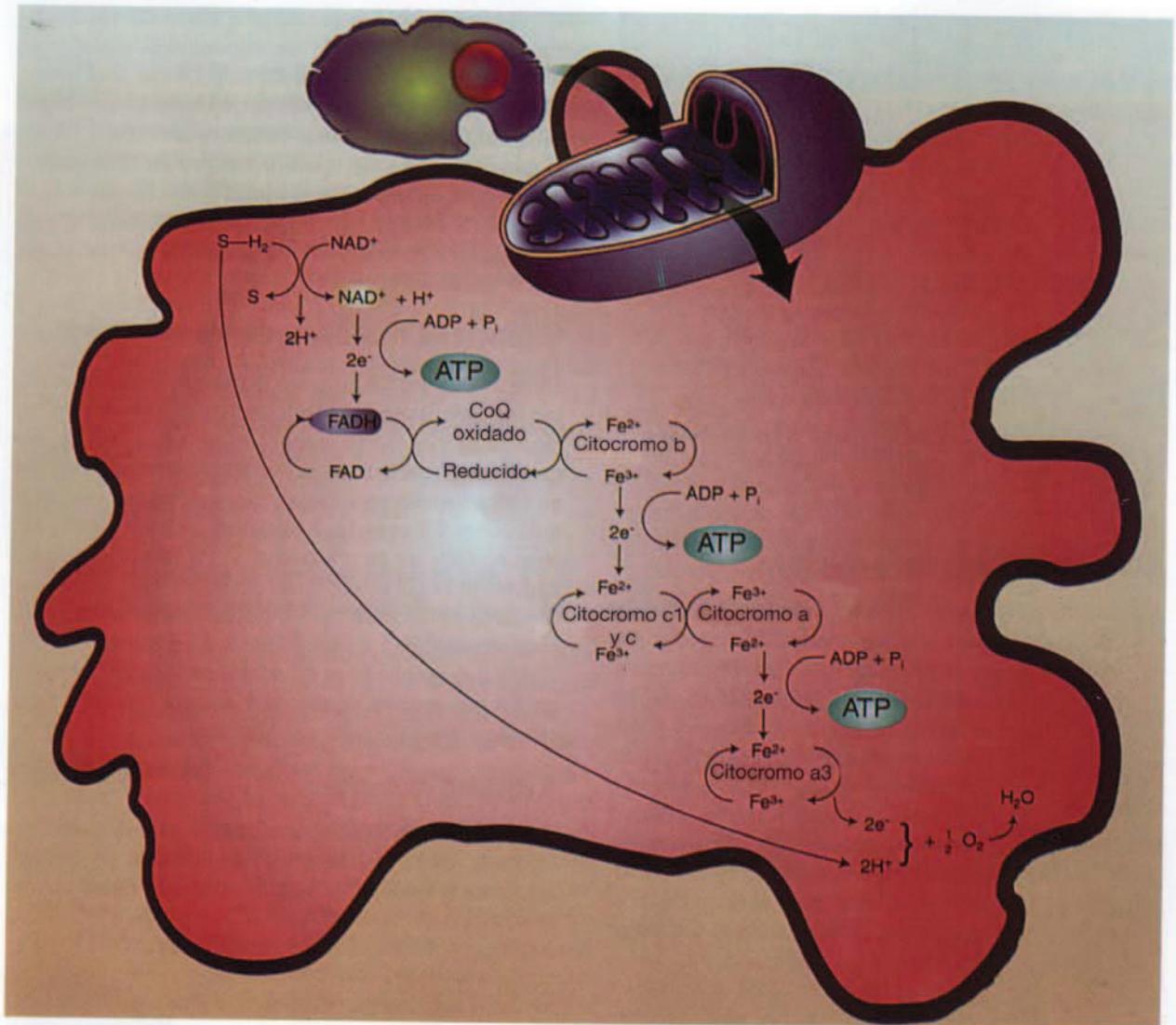


Figura 4.9 Dentro de la mitocondria, el ATP se forma en tres sitios a lo largo de la cadena de transporte de electrones. Este proceso se denomina fosforilación oxidativa.

oxidación de los ácidos grasos libres son el ATP, el H₂O y el CO₂. No obstante, la combustión completa de una molécula de ácidos grasos libres requiere más oxígeno porque contiene considerablemente más carbono que una molécula de glucosa.

La ventaja de tener más carbono en los ácidos grasos libres que en la glucosa es que se forma más acetil CoA a partir del metabolismo de una cantidad determinada de grasa, por lo que entra más en el ciclo de Krebs y se envían más electrones a la cadena de transporte de electrones. Ésta es la razón por la que el metabolismo de las grasas puede generar mucha más energía que el metabolismo de la glucosa.

Consideremos el ejemplo del ácido palmítico, un ácido graso libre 16-carbono más bien abundante. Las reacciones combinadas de oxidación, el ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones producen 129 moléculas de ATP a partir de una molécula de ácido palmítico (tal como se ve en la tabla 4.3), comparado con sólo 38 moléculas de ATP a partir de la glucosa o 39 a partir del glucógeno. Aunque esta producción parece bastante elevada, sólo aproximadamente el 40% de la energía liberada por el metabolismo de las moléculas de glucosa o de ácidos grasos libres es capturado para formar ATP. El restante 60% es liberado como calor.

TABLA 4.3 Producción de energía a partir de la oxidación de ácido palmítico ($C_{16}H_{32}O_2$)

| Fase del proceso | ATP producido a partir de 1 molécula de ácido palmítico | |
|-----------------------------|---|----------------------------------|
| | Directo | Mediante fosforilación oxidativa |
| Activación de ácidos grasos | | -2 |
| Betaoxidación | | 35 |
| Ciclo de Krebs | 8 | 88 |
| Subtotal | 8 | 121 |
| Total | | 129 |

Metabolismo de las proteínas

Tal como se ha indicado antes, los hidratos de carbono y los ácidos grasos son los combustibles preferidos por nuestros cuerpos. Pero las proteínas, o más bien los aminoácidos que las forman, también son utilizadas. Algunos aminoácidos pueden convertirse en glucosa (mediante la gluconeogénesis). Alternativamente, algunos pueden convertirse en varios productos intermedios del metabolismo oxidativo (tales como el piruvato o el acetil CoA) para entrar en el proceso oxidativo.

La producción de energía a partir de las proteínas no se determina tan fácilmente como la de los hidratos de carbono o la de las grasas, porque las proteínas también contienen nitrógeno. Cuando los aminoácidos son catabolizados, una parte del nitrógeno liberado se usa para formar nuevos aminoácidos, pero el nitrógeno restante no puede ser oxidado por el cuerpo. En lugar de ello es convertido en urea y luego excretado, principalmente por la orina. Esta conversión requiere el uso de ATP, porque se gasta algo de energía en este proceso.

Cuando las proteínas se descomponen mediante combustión en el laboratorio, la producción de energía es de 5,65 kcal por gramo. No obstante, cuando son metabolizadas en el cuerpo, debido a la energía consumida en la conversión del nitrógeno en urea, la producción de energía es de sólo unas 4,1 kcal por gramo, un 27,4% menos que el valor en el laboratorio.

Para valorar con precisión el ritmo del metabolismo de las proteínas, debe determinarse la cantidad de nitrógeno que se elimina del cuerpo. Estas mediciones exigen recoger orina durante períodos de 12 a 24 horas, lo cual es evidente que hace perder mucho tiempo. Puesto que el cuerpo sano utiliza pocas proteínas durante el reposo y el ejercicio (generalmente mucho menos del 5% al 10% del total de la energía consumida), las estimaciones del consumo energético suelen ignorar el metabolismo de las proteínas.

Capacidad oxidativa de los músculos

Hemos visto que los procesos del metabolismo oxidativo son los que tienen los niveles más elevados de producción de energía. Serían ideales si estos procesos funcionasen siempre a la máxima capacidad. Pero, al igual que en todos los sistemas fisiológicos, operan con ciertas limitaciones. La **capacidad oxidativa**, denominada con el término $\dot{V}O_2$, de un músculo es la medida de su capacidad máxima para usar oxígeno. Estas medidas se obtienen en el laboratorio estimulando químicamente una pequeña cantidad de tejido muscular para que genere ATP y determinando su capacidad para consumir oxígeno. En esta sección, veremos las limitaciones de la capacidad oxidativa de nuestros músculos.

Actividad enzimática

La capacidad de las fibras musculares para oxidar los hidratos de carbono y las grasas es difícil de determinar. Numerosos estudios han demostrado la existencia de

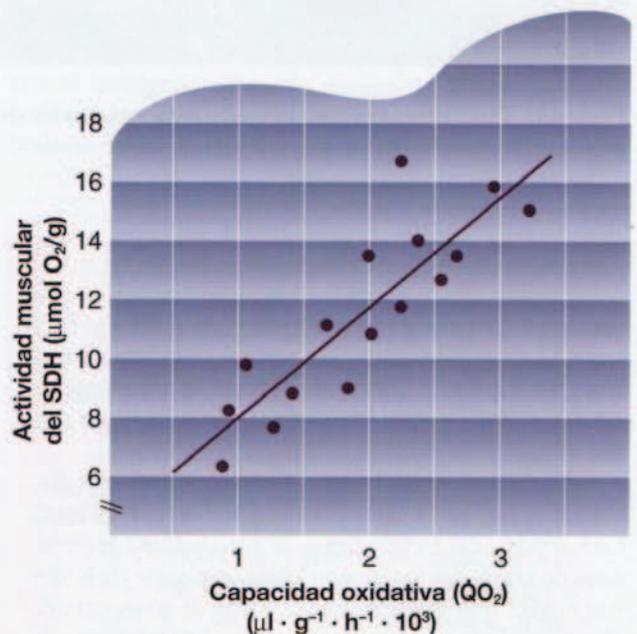


Figura 4.10 Relación entre la actividad muscular del succinato deshidrogenasa (SDH) y su capacidad oxidativa ($\dot{V}O_2$) medido en una muestra de biopsia tomada del músculo vasto lateral.