

Morfofisiología III

Tema 3: Metabolismo

Material complementario # 2: Metabolismo de la glucosa.

Introducción:

En condiciones normales, los glúcidos constituyen la principal fuente de energía en los animales. El producto principal de la digestión de los glúcidos de la dieta humana es la glucosa.

En la mayoría de las células, la vía principal de degradación de la glucosa es la glucolítica, aunque en algunos tejidos resulta importante la vía de oxidación directa o ciclo de las pentosas. Por medio de la glucólisis, la glucosa es degradada hasta CO_2 , y H_2O en condiciones aerobias, mientras que en condiciones anaerobias, a ácido láctico.

Los combustibles principales para el proceso de glucólisis son los monosacáridos, principalmente la glucosa, y en menor medida otras hexosas como la fructosa y la galactosa. La vía glucolítica es irreversible. Sin embargo, muchas de las reacciones pueden revertirse y participan en la gluconeogénesis. La intensidad de la glucólisis o de la gluconeogénesis depende de las condiciones metabólicas del organismo y responde a eficientes mecanismos de regulación.

Sumario

- 1.- Vía glucolítica: Concepto, reacciones, balance energético y regulación
- 2.- Destinos del ácido pirúvico
- 3.- Gluconeogénesis: Concepto, reacciones y regulación
- 4.- Regulación coordinada de la glucólisis y la gluconeogénesis.
- 5.- Ciclo de Cori
- 6.- Incorporación de otras hexosas al metabolismo de los glúcidos.
- 7.- Ciclo de las pentosas.

Glucólisis

La glucólisis es el proceso mediante el cual la glucosa se degrada hasta pirúvico. Es un proceso catabólico que aporta energía al organismo, y se lleva a cabo en el citoplasma de la mayoría de los tejidos. Es una vía universal.

Ocurre en 2 etapas:

1. Desde glucosa hasta las 2 triosas fosfatadas.
2. Desde 3 fosfogliceraldehído o gliceraldehído 3 fosfato hasta ácido pirúvico.



Figura 1. Esquema general y simplificado de la vía glucolítica

Primera etapa: de glucosa a las 2 triosas fosfatadas

La primera reacción es la fosforilación de la glucosa que fue estudiada anteriormente. Esta reacción es catalizada por alguna de las 4 isoenzimas con actividad hexoquinasa, se consume una molécula de .ATP y se forma glucosa-6-(P).

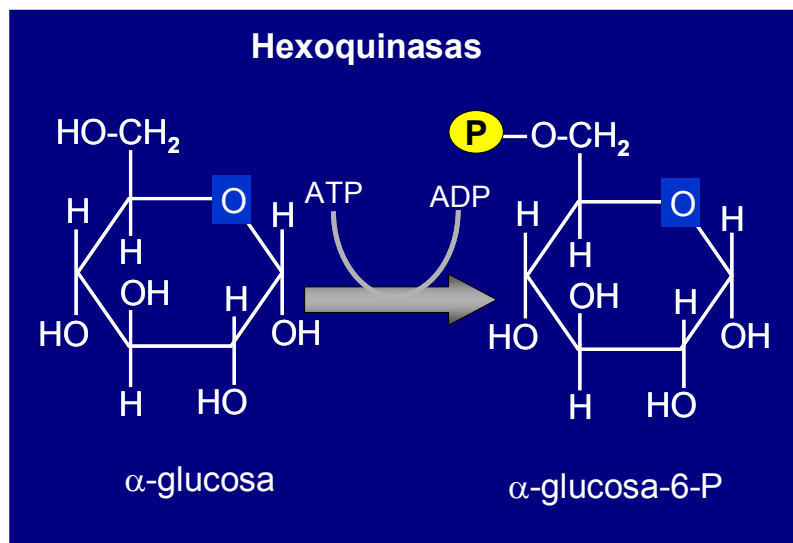


Figura 2. Representación de la actividad de las hexoquinasas.

La segunda reacción es la formación de fructosa 6 P aq partir de glucosa 6 P por la acción de la enzima glucosa fosfato isomerasa.

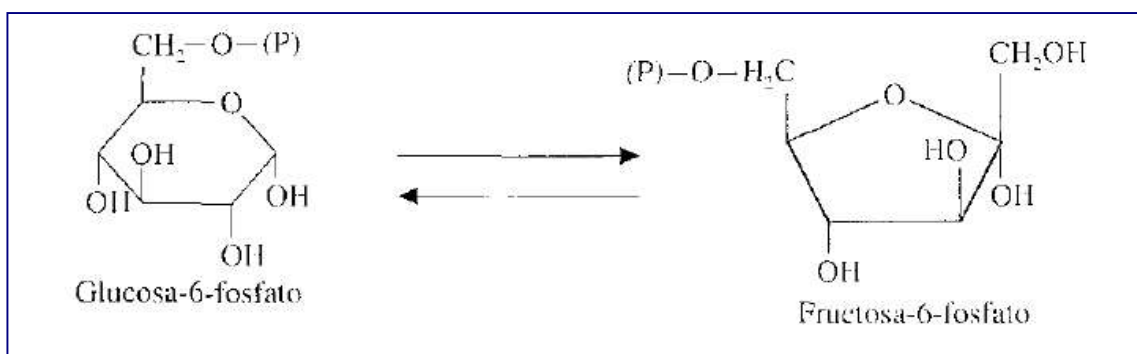


Figura 3. Reacción de la enzima glucosa fosfato isomerasa

A continuación, la fructosa 6 P se convierte en fructosa 1,6 bisfosfato por acción de la enzima fosfofructoquinasa, principal enzima reguladora de la vía. El grupo fosfato es aportado por el ATP. Esta enzima está sujeta a regulación alostérica y hormonal. De estos mecanismos sólo vamos a analizar el alosterismo. Los altos niveles de ATP y de citrato son efectores alostéricos negativos de la enzima, así como los bajos valores de pH en tanto, los altos niveles de AMP activan a la enzima.

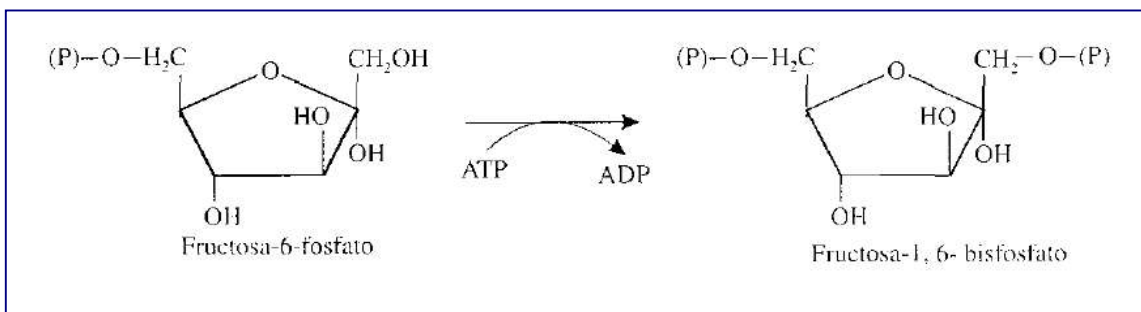


Figura 4. Reacción de la fosfofructoquinasa, principal enzima reguladora de la vía glucolítica

A partir de la fructosa 1,6 bisfosfato por acción de la enzima aldolasa se forman las dos triosas fosfatos: fosfato de dihidroxiacetona y gliceraldehído 3 fosfato.

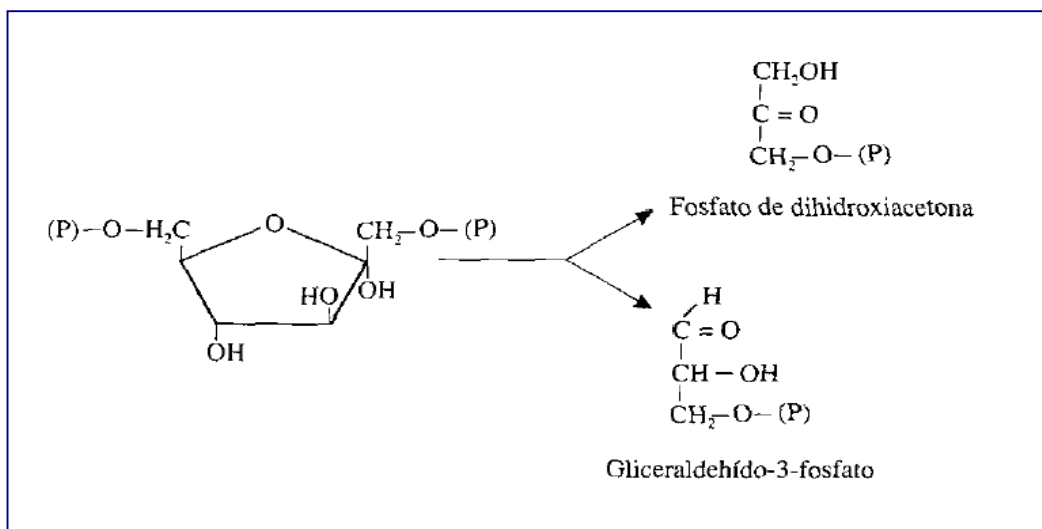


Figura 5. Reacción de la aldolasa donde se forman las dos triosas fosfato

Las triosas fosfatadas pueden interconvertirse mediante la reacción catalizada por la enzima fosfotriosa isomerasa. En el equilibrio, el fosfato de dihidroxiacetona constituye el 90% de los componentes. Como el gliceraldehído-3- fosfato se transforma en las reacciones subsiguientes, el fosfato de dihidroxiacetona se irá convirtiendo en aquel, debido al desplazamiento del equilibrio.

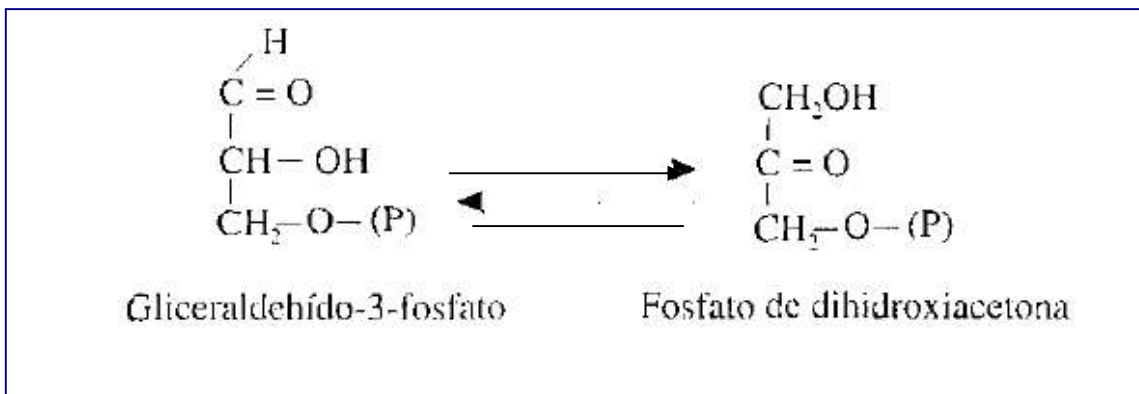


Figura 6. Reacción de la enzima fosfotriosa isomerasa. La interconversión de las triosas fosfato conduce a la formación de gliceraldehído 3 P que continúa la vía.

Hasta aquí, la degradación de la glucosa rinde las dos triosas fosfatos: gliceraldehído 3 P y fosfato de dihidroxiacetona. De esos dos intermediarios el gliceraldehído 3 P es el que continúa la vía.

Debido a que este compuesto presenta 3 átomos de carbono y la glucosa 6, a partir de este momento todo lo que ocurra en la segunda etapa hay que multiplicarlo por dos.

Segunda etapa: Del gliceraldehído 3 P hasta ácido pirúvico.

El gliceraldehído 3 P por acción de la enzima 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa se convierte en ácido 1,3 bisfosfoglicérico. Esta es una reacción de oxidación-reducción y requiere NAD^+ como cofactor.

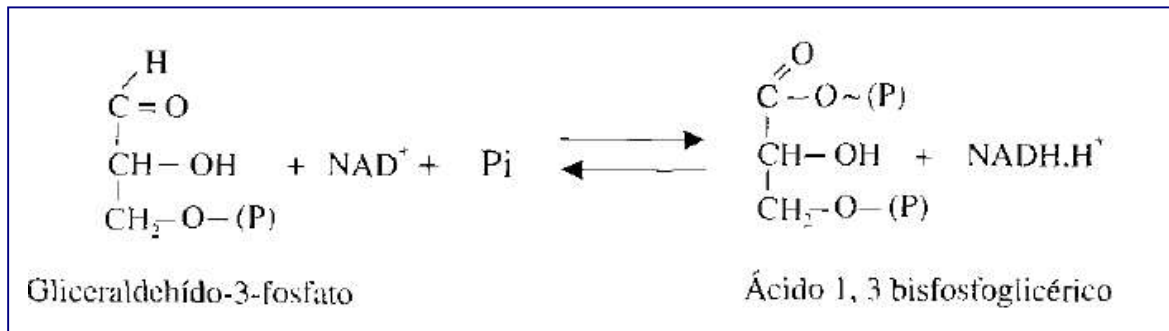


Figura 7. Reacción de la enzima 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa.

La enzima fosfogliceroquinasa cataliza la siguiente reacción en la cual se forma ácido 3 fosfoglicérico y ATP por fosforilación a nivel de sustrato.

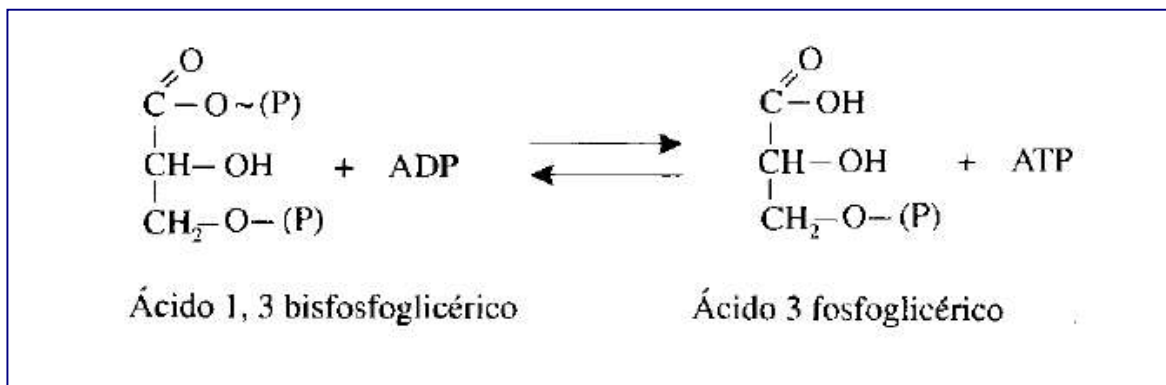


Figura 8. Reacción de la fosfogliceroquinasa.

El ácido 3 fosfoglicérico se transforma en ácido 2 fosfoglicérico por acción de la fosfoglicero mutasa, una isomerasa.

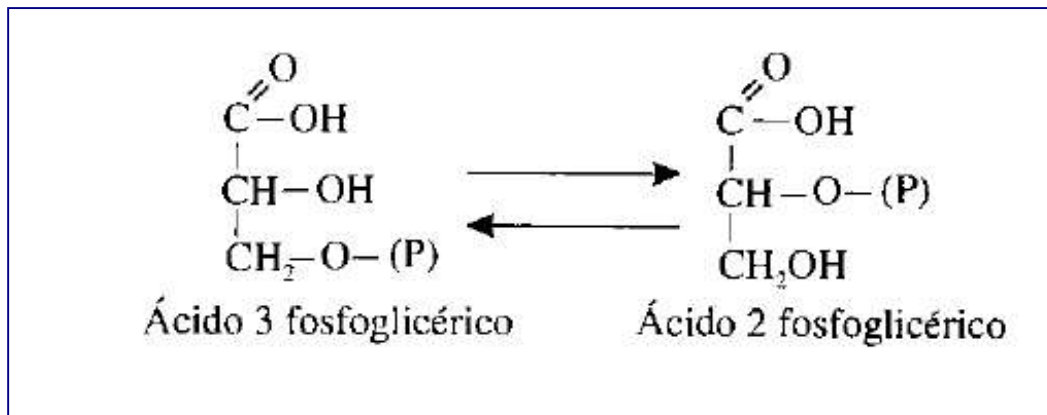


Figura 9. Reacción de la fosfogliceromutasa.

El ácido 2 fosfoglicérico se convierte en ácido fosfoenolpirúvico por extracción de una molécula de agua. Ésta se produce por la acción catalítica de la enolasa. Se ha descrito en la literatura que esta enzima es inhibida por el flúor, de ahí que este tratamiento sea utilizado para inhibir la producción de ácido láctico por las bacterias y por tanto como tratamiento preventivo en enjuagues contra la caries dental.

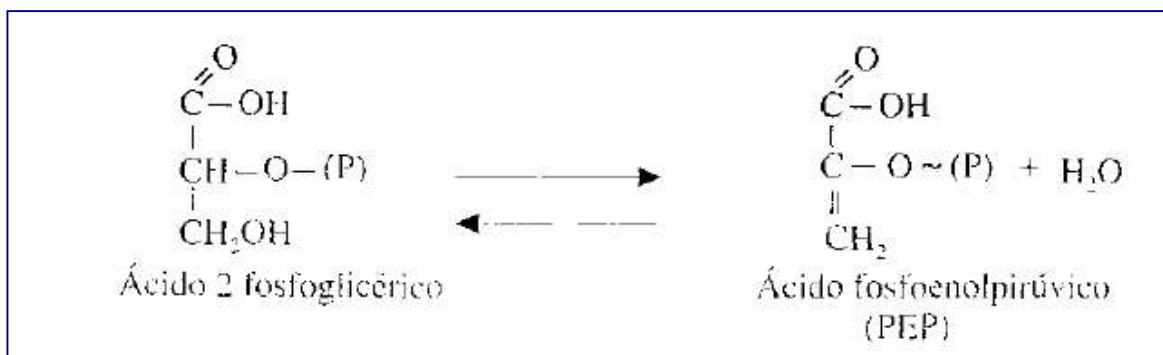


Figura 10. Reacción catalizada por la enolasa.

Por último, el ácido fosfoenolpirúvico por acción de la enzima pirúvico quinasa se convierte en ácido pirúvico y se forma ATP por fosforilación a nivel de sustrato.

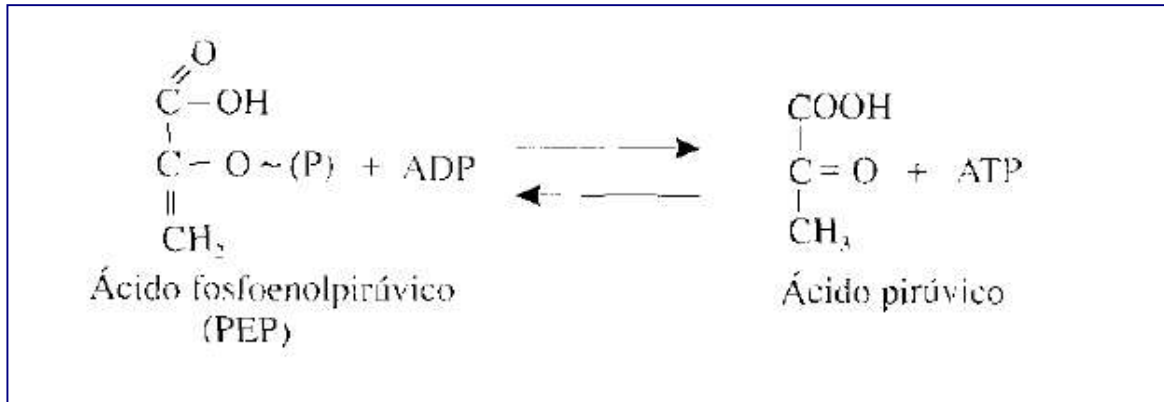


Figura 11. Reacción de la enzima pirúvico quinasa.

Destinos del ácido pirúvico

El ácido pirúvico obtenido en la glucólisis seguirá diferentes destinos en dependencia de las condiciones metabólicas.

En condiciones aerobias, el pirúvico se convierte en acetil-CoA y éste se incorpora a los procesos de la respiración celular. La oxidación del pirúvico hasta acetil-CoA es catalizada por el complejo multienzimático pirúvico deshidrogenasa, de localización mitocondrial.

Este complejo está constituido por 5 enzimas de las cuales 3 participan directamente en la oxidación del pirúvico y 2 son enzimas reguladoras del propio complejo. Además, el complejo está asociado a 5 cofactores; de ellos 3 se encuentran firmemente unidos a cada una de las enzimas y los otros 2 sólo lo hacen en el momento de la reacción.



Figura 12. Reacción global del complejo multienzimático pirúvico deshidrogenasa.

Esta reacción es irreversible. La regulación de este complejo es de 2 tipos, por modulación covalente y alostérica, de los cuales veremos la alostérica. Cuando se

acumula ATP, el complejo se deprime; por el contrario si la concentración de ADP está elevada, el complejo se torna muy activo. Este complejo multienzimático también es regulado por sus productos finales. El acetyl-CoA y el NADH, la inhiben.

En condiciones anaerobias el producto final es el ácido láctico. La enzima que cataliza esta reacción es la lactato deshidrogenasa (LDH), y existe en 5 formas isoenzimáticas. El ácido láctico formado en esta reacción puede difundir hacia el exterior de la célula y ser utilizado por el hígado en la resíntesis de glucosa. Sin embargo, en el tejido muscular este metabolito no es utilizado y pasa a la sangre. La formación de ácido láctico conlleva a que se reoxida el NADH, lo que permite que la vía glucolítica continúe en condiciones anaeróbicas.

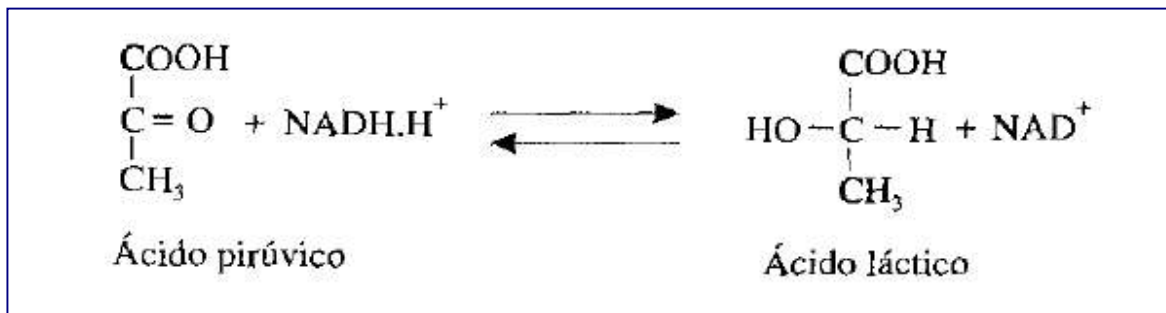


Figura 13. Reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa

Consideraciones energéticas de la glucólisis

La glucólisis es una vía metabólica central y aunque cumple varias funciones la fundamental es la de proporcionar energía, parte de la cual se conserva en forma de moléculas de ATP. El rendimiento energético es diferente según la glucólisis proceda en condiciones aerobias o anaerobias. El análisis del balance energético en condiciones aerobias y anaerobias pone claramente de manifiesto la diferencia en relación con la eficiencia a favor de los procesos aerobios.

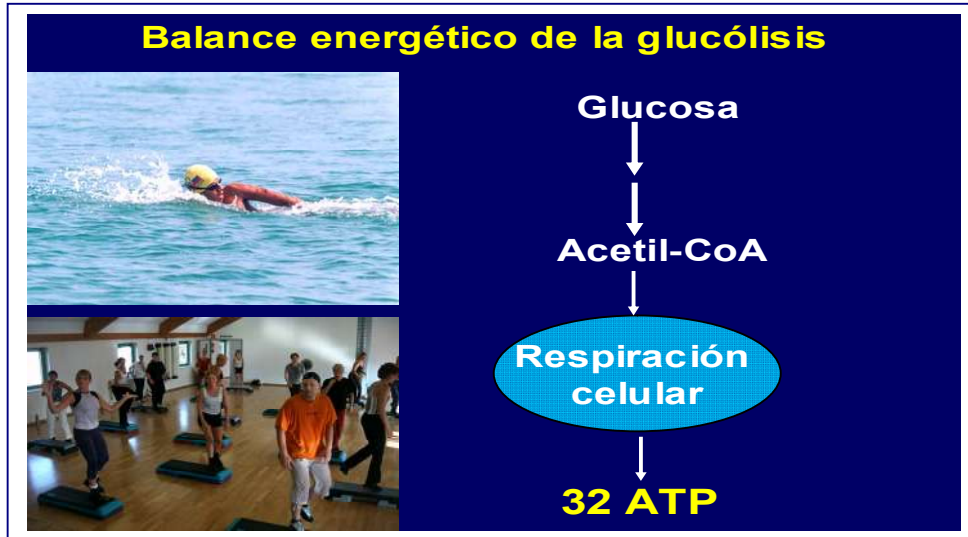


Figura 14. En condiciones aerobias se producen 32 moles de ATP de la degradación total de la glucosa



Figura 15. En condiciones anaerobias se producen 2 moles de ATP de la degradación de glucosa hasta ácido pirúvico.

Tabla donde se muestra el balance energético de la glucólisis en condiciones aerobias y anaerobias.

Reacción	Formación de moléculas de ATP	
	Condiciones anaerobias	Condiciones aerobias
Formación de glucosa-6-(P) (reacción de la hexoquinasa)	- 1ATP	- 1ATP
Formación de F1,6 bis P (enzima fosfofructoquinasa)	- 1ATP	- 1ATP
Formación de 1,3 bisfosfoglicérico. Reacción de la enzima fosfo- gliceraldehído deshidrogenasa. Formación de 1 NADH	-	+ 5 ATP
Formación de 3 fosfoglicérico. Reacción de la enzima fosfogliceroquinasa	+ 2ATP	+ 2ATP
Formación de piruvato. Reacción de la enzima piruvato quinasa	+ 2ATP	+ 2ATP
Formación de acetil-CoA. Reacción de la piruvato deshidrogenasa. Formación de 1 NADH	-	+ 5ATP
Degradación de la acetil-CoA en el ciclo de Krebs	-	+ 20ATP
Total	2 ATP	32ATP

Tomado de Bioquímica Médica, 1999

Gluconeogénesis

La gluconeogénesis es el proceso mediante el cual se sintetiza glucosa a partir de compuestos no glucosídicos. Los principales precursores son algunos aminoácidos, el ácido láctico, el glicerol y cualquiera de los metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs. Este proceso ocurre en el hígado. La mayoría de las reacciones son catalizadas por las mismas enzimas de la vía glucolítica con excepción de tres reacciones irreversibles:

1. De glucosa a glucosa-6-(P).
2. De fructosa-6-(P) a fructosa-1,6-bisfosfato.
3. De fosfoenolpirúvico a pirúvico.

Estas 3 reacciones se obvian en la gluconeogénesis por la acción de otras enzimas específicas y que condicionan los llamados rodeos metabólicos.

Primer rodeo metabólico

En este rodeo se forma el ácido fosfoenolpirúvico a partir del ácido pirúvico u otro sustrato que se convierta en algún metabolito intermediario del ciclo de Krebs.



Figura 16. Primer rodeo metabólico de la gluconeogénesis.

El ácido pirúvico por acción de la enzima piruvico carboxilasa se convierte en ácido oxalacético. Seguidamente, el oxalacético se convierte en ácido málico por acción de la enzima málico deshidrogenasa mitocondrial. El ácido málico abandona la mitocondria y en el citoplasma es en ácido oxalacético, el que a continuación, por acción de la enzima fosfoenolpirúvico carboxiquinasa se convierte en ácido fosfoenolpirúvico. Esta reacción requiere del consumo de GTP.

A partir del ácido fosfoenolpirúvico continúan las reacciones de la gluconeogénesis por la inversión de las reacciones de la vía glucolítica hasta la formación de fructosa 1,6 bisfosfato.

Segundo rodeo metabólico

La enzima que cataliza el segundo rodeo metabólico es la bifosfofructofosfatasa 1 y se forma fructosa 6 fosfato.



Figura 17. Segundo rodeo metabólico de la gluconeogénesis.

A partir de la formación de la fructosa-6-(P), las reacciones pueden de nuevo invertirse hasta la formación de glucosa-6-(P).

Tercer rodeo metabólico

La glucosa 6 fosfato se convierte en glucosa libre por acción de la enzima glucosa 6 fosfatasa, que como ya es sabido se encuentra en el hígado. De esta forma se sintetiza glucosa que sale a la sangre.

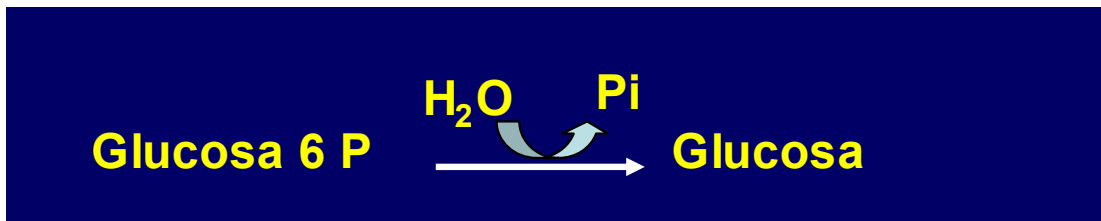


Figura 18. Tercer rodeo metabólico de la gluconeogénesis

Regulación coordinada de la glucólisis y la gluconeogénesis.

Los sitios de regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis son esencialmente los mismos. Coinciden con los pasos irreversibles y por lo tanto, están catalizados por enzimas diferentes.

Una alta concentración de ATP inhibe a la fosfofructoquinasa en tanto que estimula la bisfosfofructofosfatasa 1. Además, las elevadas concentraciones de ATP inhiben a la pirúvico quinasa y al complejo multienzimático de la pirúvico deshidrogenasa. Todo ello da lugar a que la vía glucolítica resulte deprimida, mientras que se estimula la gluconeogénesis.

Una alta concentración de ADP estimula la glucólisis e inhibe la gluconeogénesis.

La pirúvico carboxilasa es la enzima reguladora del primer rodeo metabólico. Es estimulada por las altas concentraciones de acetil CoA e inhibida por el ADP.

A continuación se muestran de forma esquemática la regulación de cada una de las vías.

Regulación de la gluconeogénesis

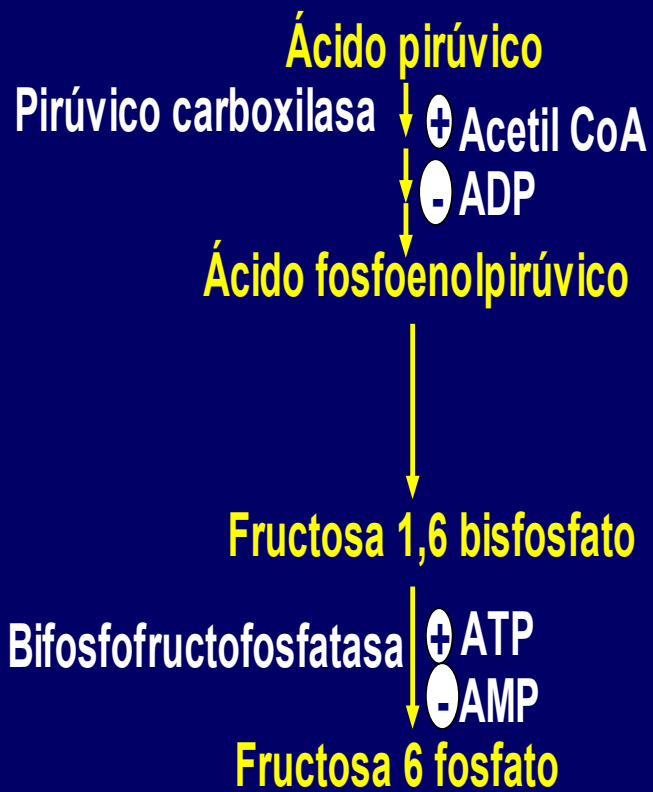


Figura 19. Regulación de la gluconeogénesis

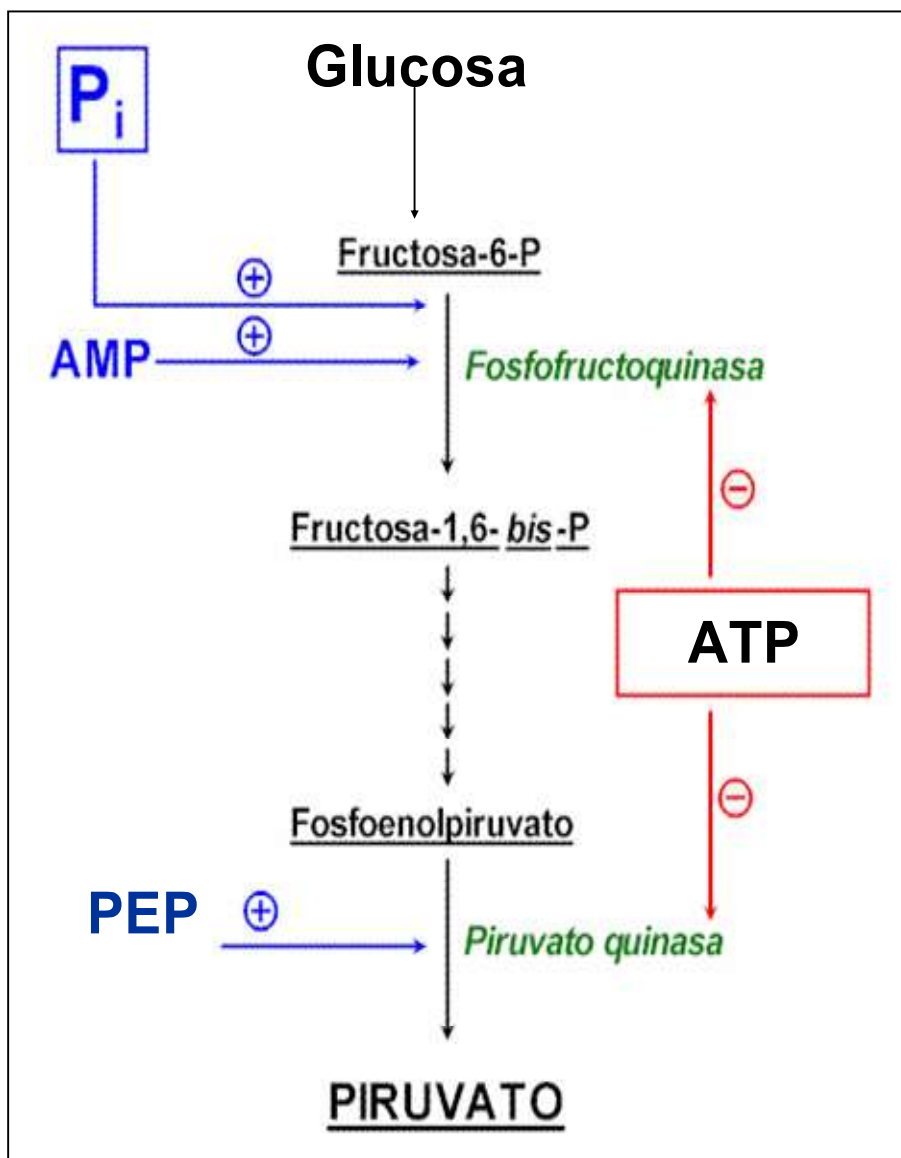


Figura 20. Regulación de la glucólisis

Ciclo de Cori.

La vía glucolítica es importante en el músculo en ejercicio y en gran medida procede en condiciones anaerobias. En estas condiciones el producto final es el ácido láctico, el cual no puede ser transformado en este tejido y por lo tanto, sale a la sangre y llega al hígado, donde constituye el sustrato para la gluconeogénesis, obteniéndose glucosa que vuelve a la sangre y puede ser utilizada nuevamente por el músculo como combustible metabólico. A este ciclo se le denomina Ciclo de Cori.

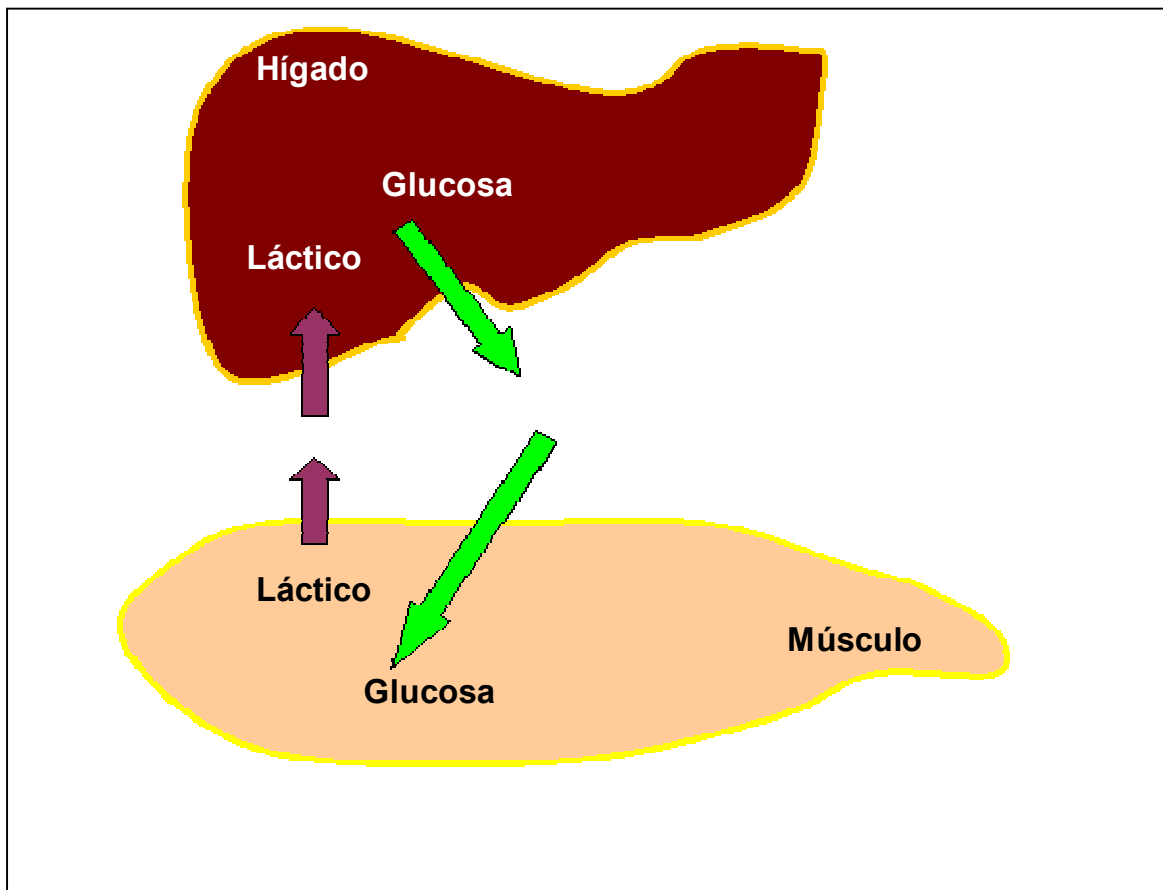


Figura 21. Ciclo de Cori

Incorporación de otras hexosas a la vía glucolítica

La degradación de polisacáridos y oligosacáridos rinde como productos otros monosacáridos además de la glucosa. Sin embargo, estos azúcares después de algunas transformaciones iniciales se incorporan a la vía glucolítica y completan su degradación a través de dicha ruta metabólica.

La galactosa y la fructosa son dos de esos monosacáridos que se incorporan a la vía glucolítica.

Incorporación de la fructosa

La fructosa es un monosacárido abundante por ser el producto de la degradación de la sacarosa.

La fructosa puede fosforilarse por acción de la hexoquinasa a fructosa 6 fosfato, con lo cual entra a la vía glucolítica. Sin embargo, esta no es la vía principal. Su principal forma de incorporarse a la glucólisis es a través de su conversión a fructosa 1 fosfato por acción de la fructoquinasa, utilizando como donador de grupos fosfato al ATP. La fructosa 1 fosfato por acción de la enolasa se escinde dando como productos fosfato de dihidroxiacetona que entra a la vía glucolítica y gliceraldehido. Este último se fosforila dando gliceraldehido 3 fosfato por acción de la gliceroquinasa.

Incorporación de la galactosa

La galactosa es otro de los monosacáridos que se incorporan al metabolismo de los glúcidos. Las reacciones son más complejas y abarca la conversión en glucosa 1 fosfato para luego convertirse en glucosa 6 fosfato que va hacia la vía glucolítica. A continuación se muestra un resumen de las reacciones

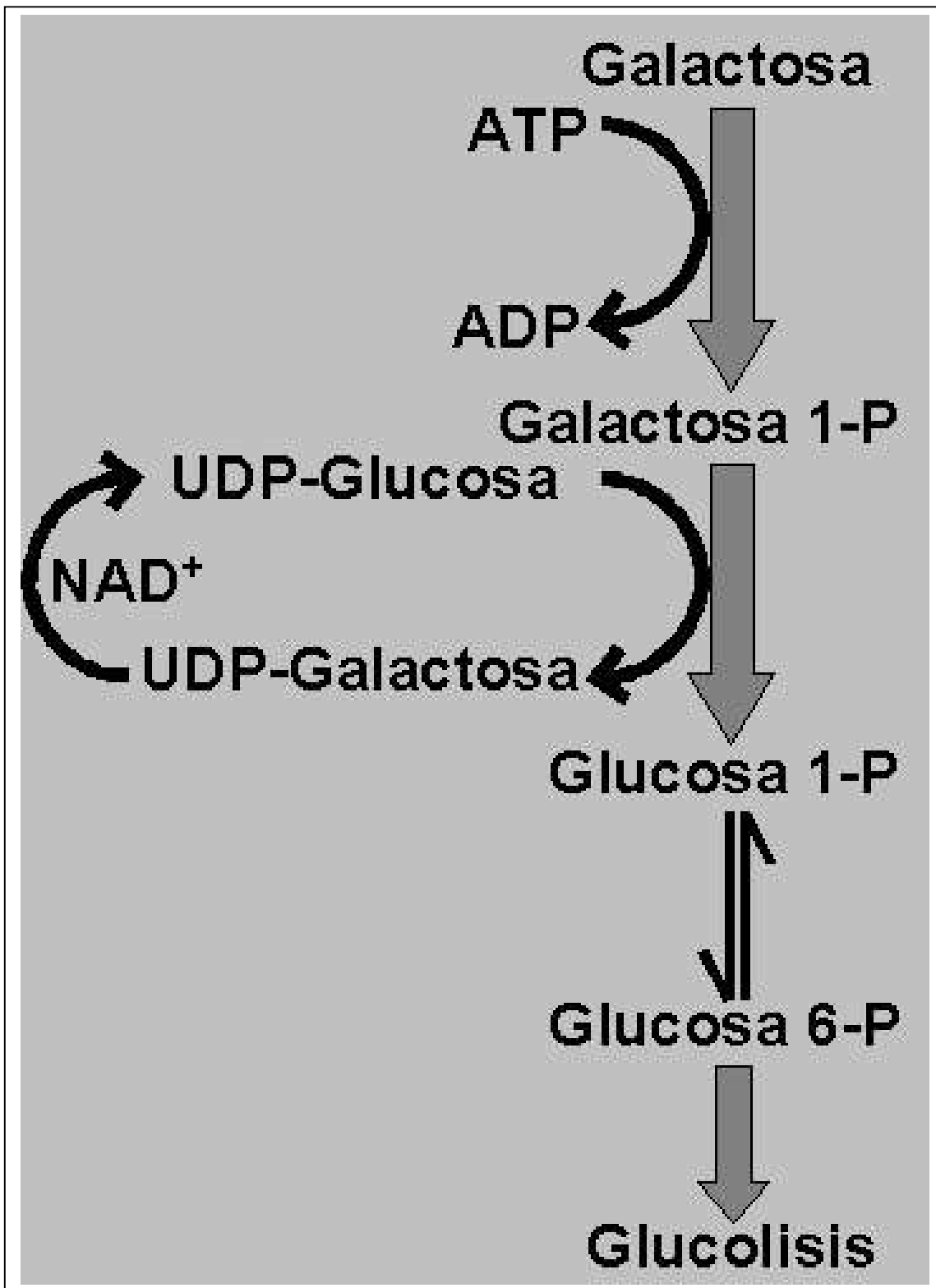


Figura 22 Esquema general de la incorporación de la galactosa a la glucólisis.

Galactosemia clásica

Fue descrita inicialmente por Reuss en 1908 y fue Kalckar en 1956 quien estableció que se trataba de una deficiencia de la enzima galactosa-1-P uridil transferasa. Es una enfermedad grave, cuyos signos son precoces, incluso pueden desarrollarse intraútero.

La enfermedad debe tenerse en cuenta en recién nacidos o niños mayores con: ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglicemia, convulsiones, trastornos de conciencia, dificultad para la alimentación, aminoaciduria, cataratas, cirrosis hepática, esplenomegalia y retraso mental. Si se demora el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento la cirrosis hepática y el retraso mental son irreversibles.



Figura 23. Cataratas en niño con galactosemia

Cataratas es la opacidad del cristalino. Su aparición en niños, especialmente en recién nacidos, debe hacer pensar en una galactosemia.

Como la galactosa dentro de la célula, no puede ser transformada por la vía habitual se acumula y eso estimula otras vías que normalmente funcionan a muy baja velocidad. Entre ellas esta la reacción de reducción que convierte la galactosa en galactitol, un alcohol. El galactitol es muy higroscópico, es decir, fija mucha agua. Es la acumulación de agua en el cristalino lo que da lugar a la aparición de cataratas

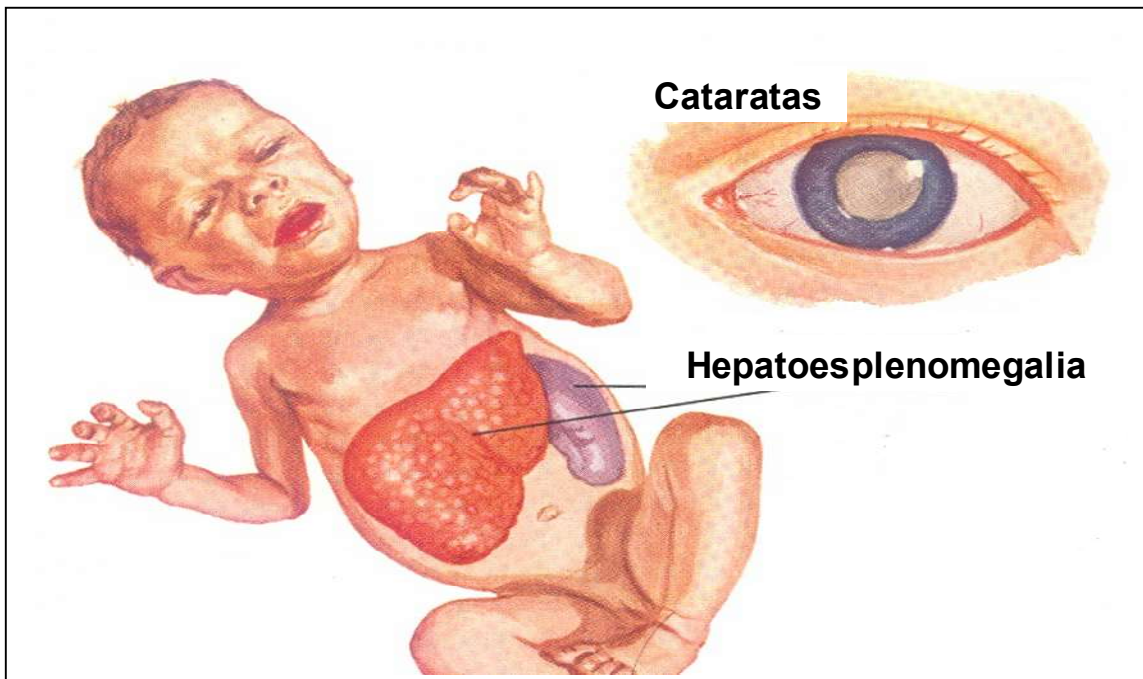


Figura 24. Manifestaciones clínicas de la galactosemia

Ciclo de las pentosas.

Esta vía también se conoce como vía de oxidación directa de la glucosa y vía del fosfogluconato. Reviste especial importancia en algunos tejidos, como los eritrocitos, el tejido adiposo, el cristalino y otros. La energía que se libera en el proceso no se conserva en forma de ATP, sino de equivalentes de reducción en forma de NADPH. Esta vía consta de 2 etapas: la oxidativa –de glucosa-6-(P) a ribulosa-5-(P)- y la no oxidativa -de ribulosa-5-(P) a fructosa-6-(P)

la primera reacción de la vía tiene gran importancia desde el punto de vista médico y es la que vamos a analizar.

La primera reacción del ciclo de las pentosas es la oxidación directa de la glucosa-6-P en una reacción catalizada por la enzima glucosa-6-P deshidrogenasa que requiere de NADP⁺. En esta reacción se produce la forma lactona del ácido 6-P-glucónico.

La intensidad de la reacción es controlada por la disponibilidad de NADP⁺, esto es, en la misma medida que la concentración del NADP⁺ aumenta, se incrementa la velocidad de la reacción. Téngase presente que la concentración de NADP⁺ aumenta cuando se produce un consumo considerable de NADPH

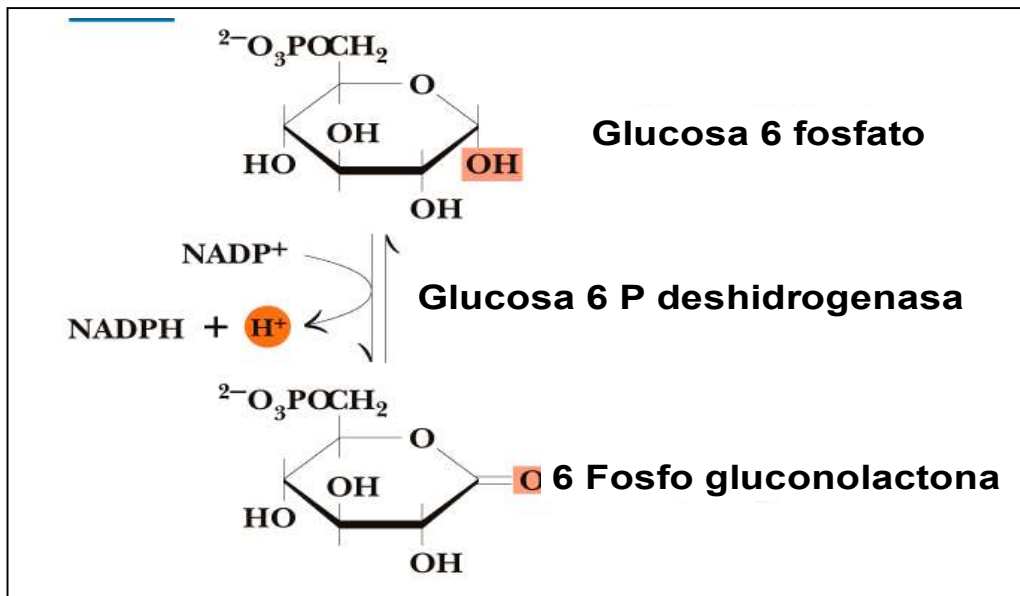


Figura 25. Reacción catalizada por la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

La importancia de este ciclo es principalmente la formación de equivalentes de reducción en forma de NADPH, los que serán utilizados en la síntesis reductora de diversos tipos de lípidos, y en la obtención de ribosa-5-(P), sustancia precursora en la síntesis de nucleótidos y, por ende, de los ácidos nucleicos y ciertos cofactores.

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Los eritrocitos son células con una escasa dotación de enzimas y por lo tanto solamente algunas sustancias como la glucosa son utilizadas en función de producir energía. Cualquier deficiencia enzimática trae consecuencias graves para los eritrocitos y eso trae como consecuencia la aparición de una anemia. Por su exposición constante al oxígeno el eritrocito sufre daños oxidativos y por ello precisa de grandes cantidades de equivalentes de reducción. Entre los componentes de las membranas se encuentran ácidos grasos insaturados y que ellos pueden ser fácilmente oxidados por el oxígeno. La adición del oxígeno puede provocar la ruptura de los ácidos grasos y con ello provocar un daño importante a la estructura de la membrana y por tanto a su funcionamiento.

Sin embargo, los eritrocitos tienen mecanismos para enfrentar esa situación

El glutatión es un tripéptido formado por los aminoácidos glutámico, cisteína y glicina. El mismo puede existir en forma doble en la cual están unidas dos moléculas del tripéptido por un enlace disulfuro. Por lo tanto puede funcionar como un sistema de oxido-reducción muy importante. La forma reducida se acostumbra representar como GSH y la forma oxidada como GSSG.

El oxígeno reacciona con los ácidos grasos y forma hidroperóxidos que son muy reactivos y pueden provocar la ruptura de los ácidos grasos. Estos hidroperóxidos son reducidos por el glutatión. El peróxido de hidrógeno que se forma en esta reacción es atacado posteriormente por la catalasa que cataliza su conversión en agua y oxígeno molecular.

La deficiencia de la glucosa-6-P deshidrogenasa en los eritrocitos priva a estas células de su único mecanismo para la producción del NADPH. Esa deficiencia de NADPH impide la regeneración del GSSG por la glutatión reductasa que realiza esta acción tomando los equivalentes de reducción del NADPH.

Como no se pueden reparar los daños que el oxígeno ocasiona en la membrana, éstas se debilitan y llegan a romperse, un fenómeno llamado hemolisis. La hemolisis disminuye el número de eritrocitos circulantes y por lo tanto se produce un estado de anemia.

Conclusiones:

1. La glucólisis es la principal vía de degradación de la glucosa y su función es la de obtención de energía en forma de ATP

2. La gluconeogénesis permite la obtención de glucosa a partir de componentes no glucídicos

3.- La glucólisis y la gluconeogénesis se encuentran estrechamente reguladas

4 El déficit de algunas de las enzimas de las vías metabólicas de los glúcidos origina distintas enfermedades

Ejercicios propuestos.

1.- ¿Cuál de las siguientes enzimas cataliza una de las reacciones irreversibles de la glucólisis?

----Fosfofructo kinasa.

----Fosfoglicérico kinasa.

----Gliceraldehído-3-P-deshidrogenasa.

----Fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa

2.-La única reacción oxidativa de la glucólisis es catalizada por la enzima:

- Fosfofructo kinasa.
- Fosfoglicérico kinasa.
- Gliceraldehído-3-P-deshidrogenasa.
- Fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa.

3.- Cuál de las siguientes enzimas cataliza una reacción de fosforilación al nivel del sustrato?

- Fosfofructo kinasa.
- Fosfoglicérico kinasa.
- Gliceraldehído-3-P-deshidrogenasa.
- Fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa.

4. Si tenemos en cuenta que los eritrocitos carecen de mitocondrias, ¿cuál será el balance energético de la glucólisis en esas células?

- 32 ATP.
- 10 ATP
- 8 ATP
- 2 ATP

5. En cuál de las siguientes condiciones se produce un aumento en la intensidad de las reacciones de la glucólisis?

- Las concentraciones de ATP son elevadas.
- Las concentraciones de ácido cítrico son elevadas.
- Las concentraciones de ADP son elevadas.
- Las concetraciones de fructosa-6-P son elevadas

6.- ¿Cuál de las siguientes condiciones favorece un incremento en la intensidad de la gluconeogénesis en el hígado?

----Después de haber comido abundantes glúcidos.

----Un estado de ayuno de 24 horas o más.

----Un estado de ayuno de menos de 12 horas.

----Una comida de lípidos y proteínas y carente de glúcidos.

7. Durante el ejercicio físico se establece el llamado Ciclo de Cori. El ácido láctico producido en el músculo mediante la glucólisis, llega al hígado y es convertido en glucosa por la gluconeogénesis. ¿Cuál es el gasto energético que tiene el organismo para hacer funcionar el músculo a expensas de la gluconeogénesis hepática?

----9 ATP

----7 ATP

----5 ATP

----2 ATP

8. El metabolismo de la glucosa está sujeto a control hormonal especialmente por el glucagón y la insulina. ¿cuál de las siguientes afirmaciones refleja mejor el efecto de estas hormonas sobre el metabolismo de la glucosa?

----La insulina incrementa la capacidad del hígado de sintetizar glucosa.

----El glucagón estimula la glucólisis en el tejido muscular.

----El glucagón estimula la gluconeogénesis en el hígado.

----El glucagón estimula la glucogénesis y la insulina la glucólisis en el hígado

9.- Durante el ejercicio físico se producen adaptaciones del metabolismo de los glúcidos tanto en el músculo como en el hígado. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones refleja esas adaptaciones?

----Aumenta la glucogénesis en el hígado y la glucógenolisis en el músculo.

----Aumenta la glucolisis tanto en el hígado como en el músculo.

----Aumenta la glucolisis en el músculo y la gluconeogénesis en el hígado.

----Aumenta la glucógenolisis en el hígado y la gluconeogénesis en el músculo.

Bibliografía

Morfofisiología III. Colectivo de autores. ICBP Victoria de Girón

Bioquímica Médica. Cardellá y col, 1999. Tomo III Capítulo 44

Los eritrocitos son las células mas susceptibles a los daños oxidativos porque:

- Su membrana contienen mayor cantidad de ácidos grasos insaturados.
- Sus sistemas de defensa son muy deficientes.
- Son las células que transportan el oxígeno.
- Tiene una dotación enzimática muy pobre.