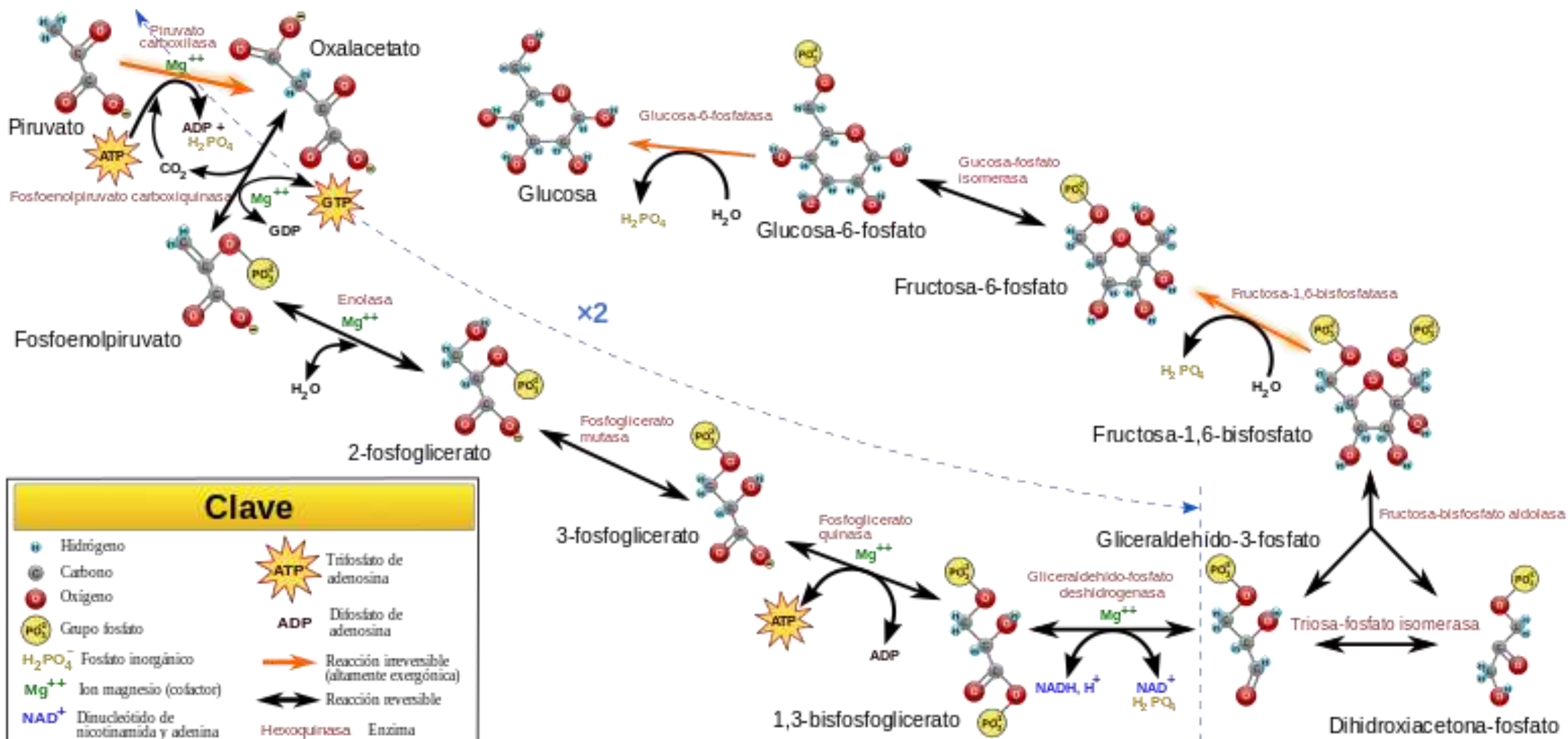


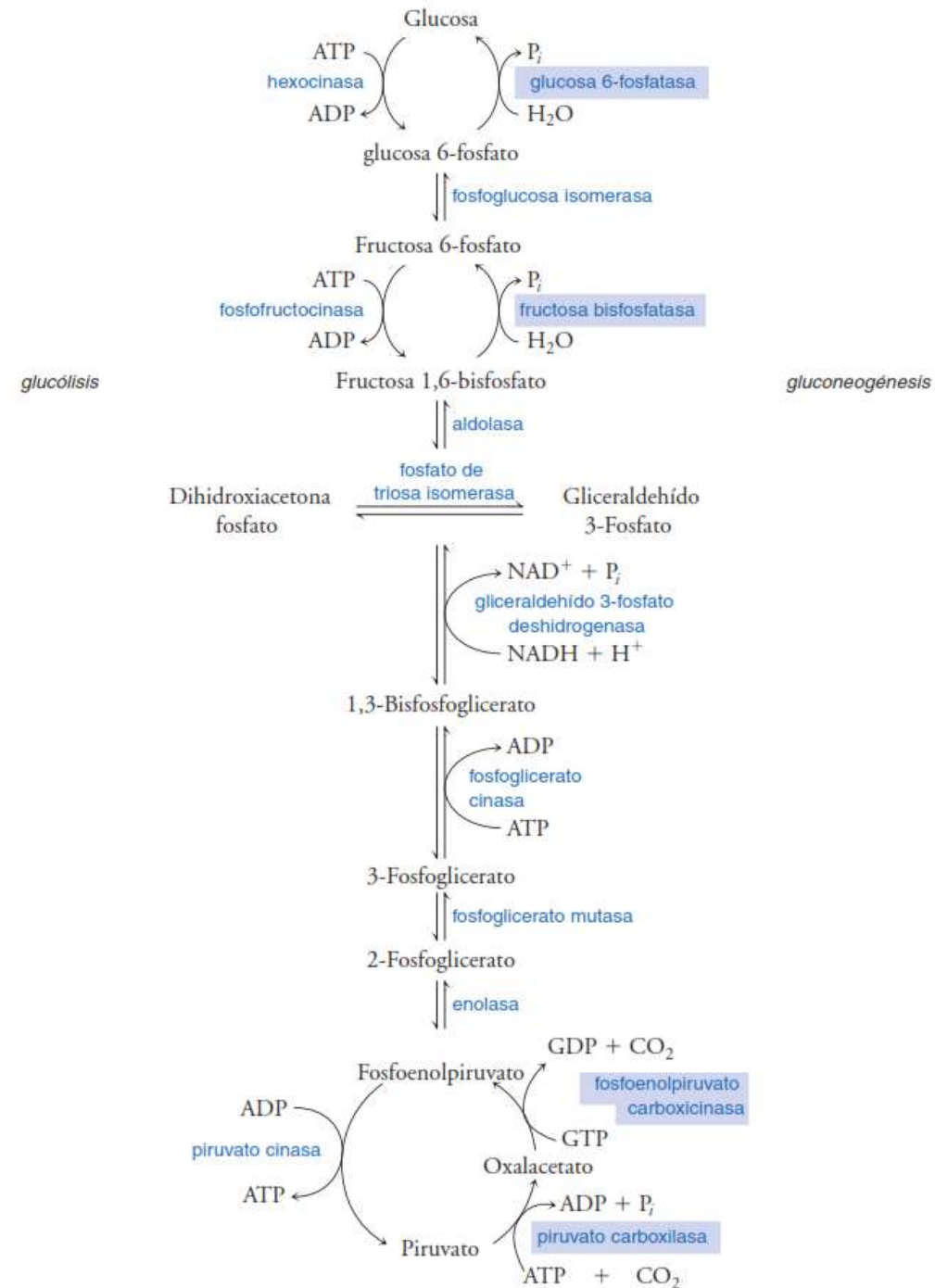
Figura 13-1. Metabolismo de la glucosa en contexto. (1) El polisacárido glucógeno se degrada a glucosa, que entonces es catabolizada por la vía glucolítica (2) al intermedia de tres carbonos piruvato. La gluconeogénesis (3) es la vía para la síntesis de glucosa a partir de precursores más pequeños. La glucosa puede entonces reincorporarse al glucógeno (4). No se muestra en el diagrama la conversión de glucosa en ribosa, un componente de los nucleótidos.

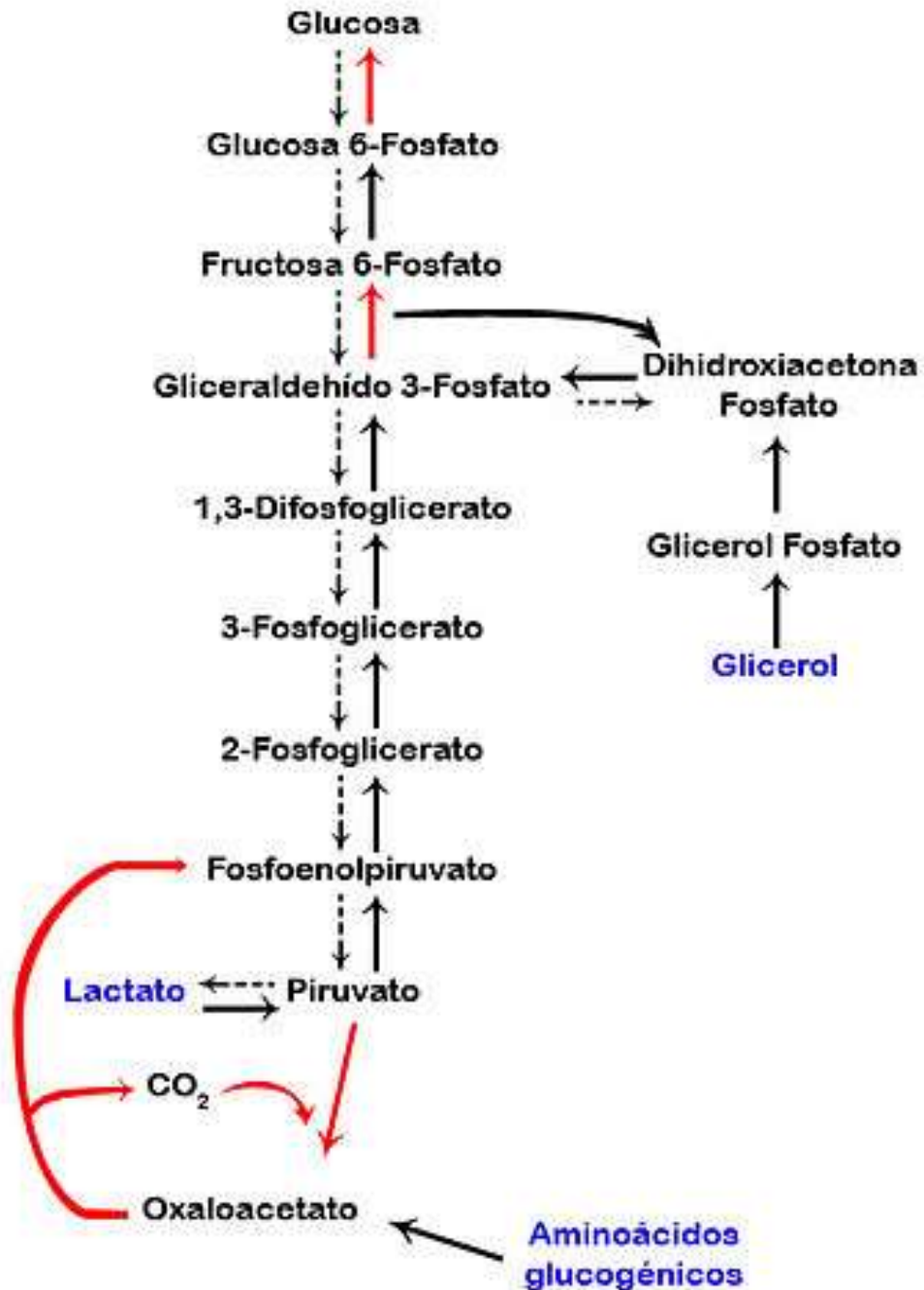
GLUCONEOGENESIS

CAPACIDAD DEL HÍGADO DE SINTETIZAR GLUCOSA A PARTIR DE
PRECURSORES NO CARBOHIDRATO



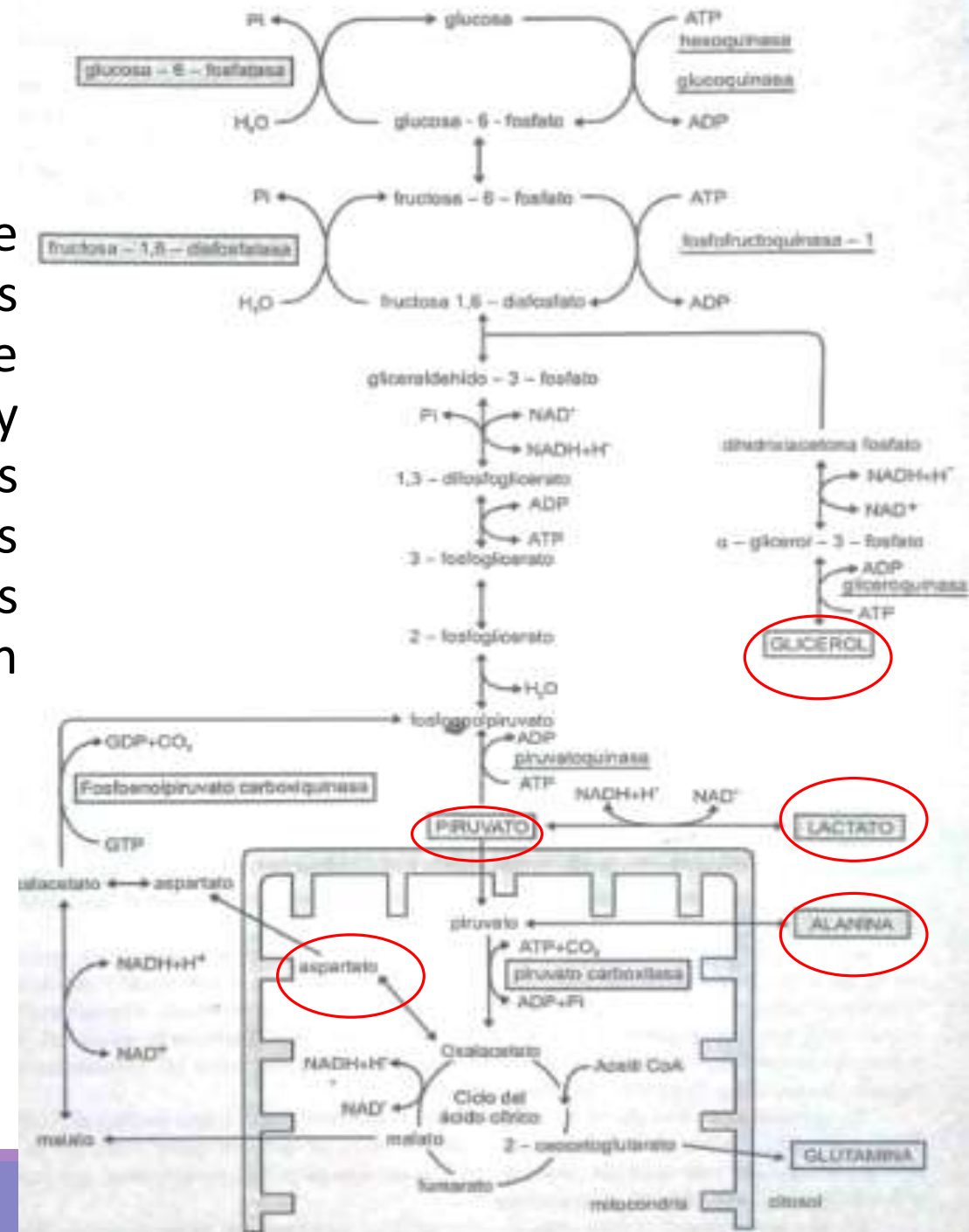
La gluconeogénesis se considera el proceso inverso de la glucólisis, esto es, la conversión de dos moléculas de piruvato en una molécula de glucosa. Aunque algunos de los pasos de la gluconeogénesis son catalizados por enzimas glucolíticas que operan en reversa, la vía gluconeogénica contiene varias enzimas únicas que evitan los pasos irreversibles de la glucólisis, a saber los pasos catalizados por piruvato cinasa, fosfofructocinasa y hexocinasa





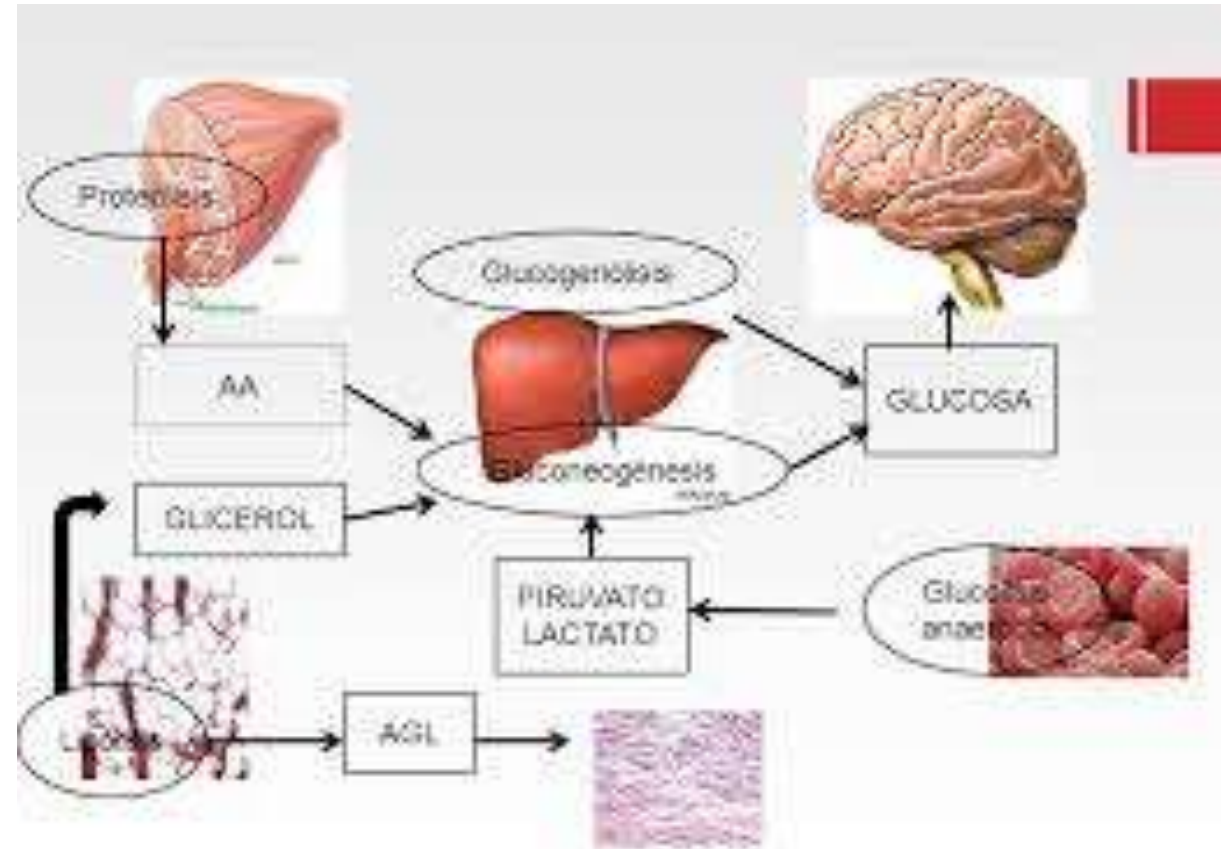
Nombres en azul indican los sustratos de la vía, flechas en rojo las reacciones únicas de esta vía, flechas cortadas indican reacciones de la **glucólisis**, que van en contra de esta vía, flechas en negrita indican la dirección de la Gluconeogénesis.

Es una ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos. Incluye la utilización de varios aminoácidos, lactato, piruvato, glicerol y cualquiera de los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (o ciclo de Krebs) como fuentes de carbono para la vía metabólica. Todos los aminoácidos, excepto la leucina y la lisina, pueden suministrar carbono para la síntesis de glucosa



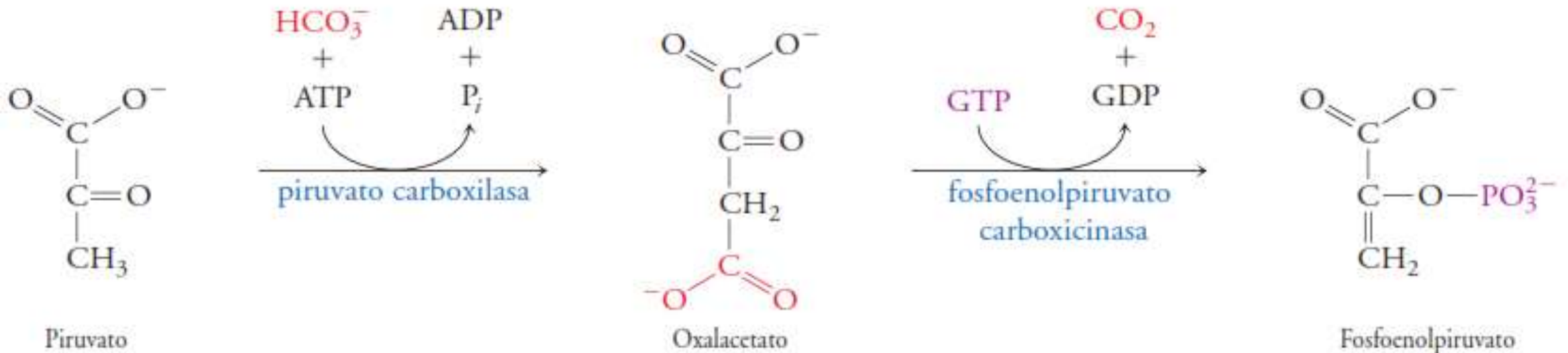
Algunos tejidos, como el cerebro, los eritrocitos, el riñón, la córnea del ojo y el músculo, cuando el individuo realiza actividad extenuante, requieren de un aporte continuo de glucosa, obteniéndola a partir del glucógeno proveniente del hígado, el cual solo puede satisfacer estas necesidades durante 10 a 18 horas como máximo, lo que tarda en agotarse el glucógeno almacenado en el hígado. Posteriormente comienza la formación de glucosa a partir de sustratos diferentes al glucógeno.

La gluconeogénesis tiene lugar casi exclusivamente en el hígado (10% en los riñones). Es un proceso clave pues permite a los organismos superiores obtener glucosa en estados metabólicos como el ayuno



Primera Etapa: Formación de fosfoenolpiruvato a partir del piruvato, vía oxalacetato

El piruvato no puede ser reconvertido directamente en fosfoenolpiruvato, porque la piruvato cinasa cataliza una reacción irreversible (reacción 10 de la glucólisis). Para evitar esta barrera termodinámica, el piruvato es carboxilado por piruvato carboxilasa para generar el compuesto de cuatro carbonos oxalacetato. Después, la fosfoenolpiruvato carboxicinaasa cataliza la descarboxilación de oxalacetato para formar fosfoenolpiruvato:

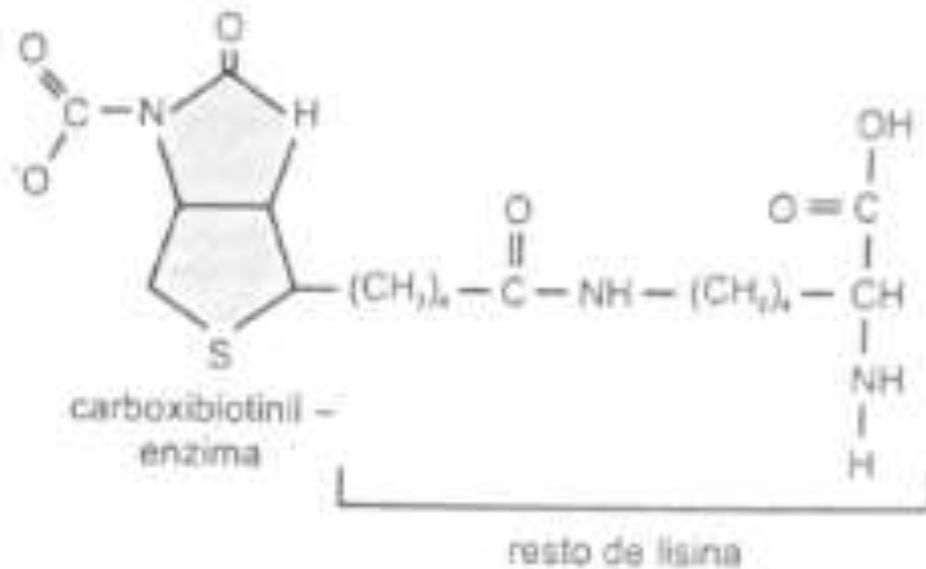
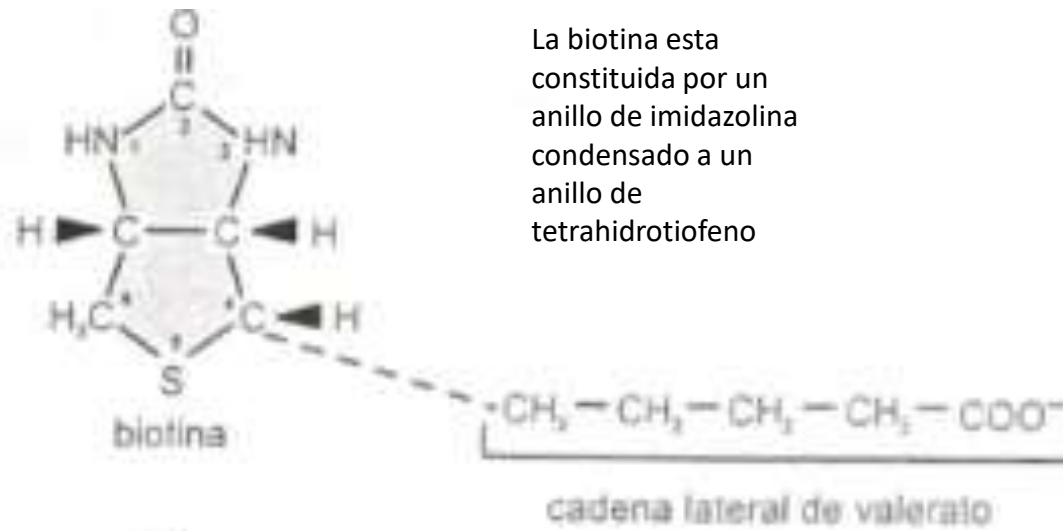


Primera Etapa: Formación de fosfoenolpiruvato a partir del piruvato, vía oxalacetato

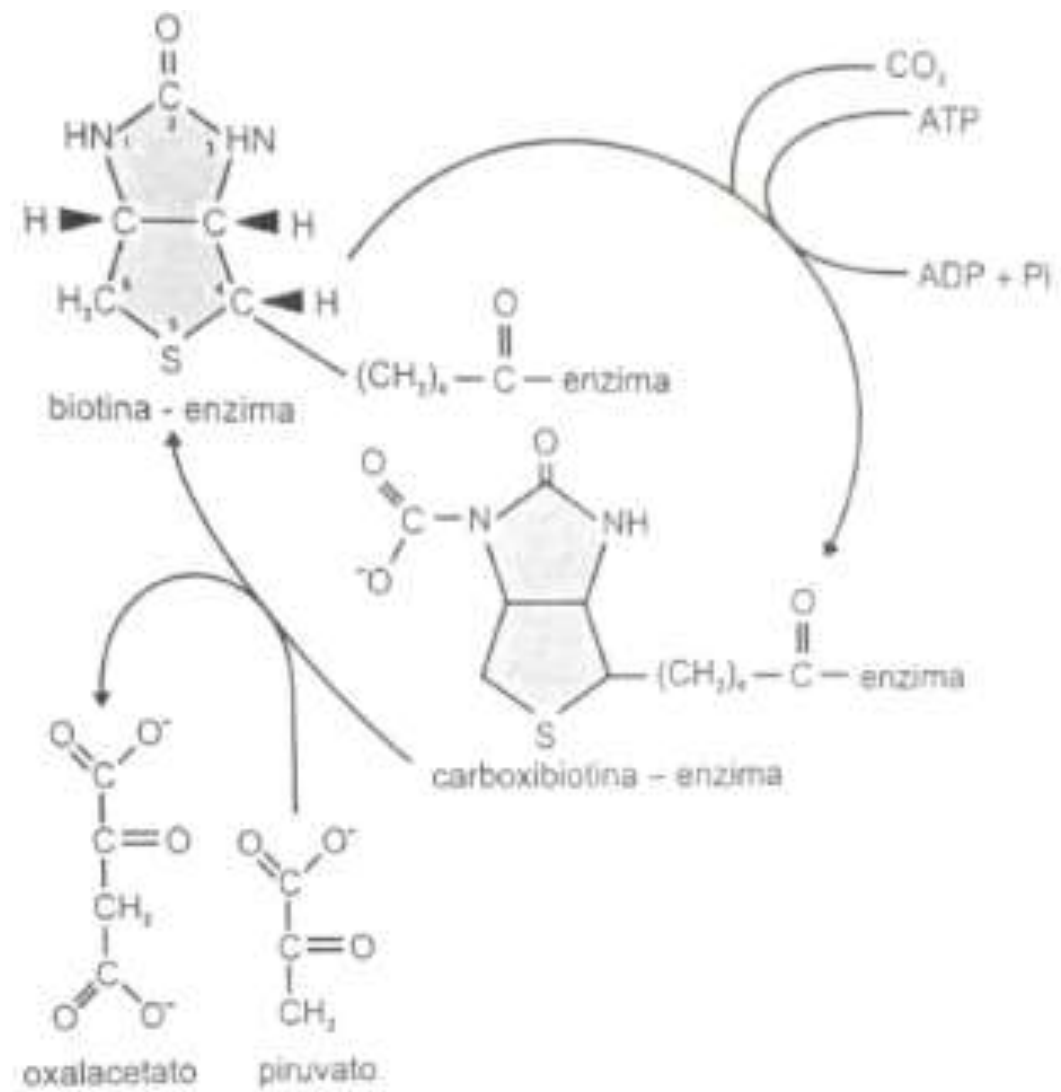
El oxaloacetato es intermediario en la producción del fosfoenolpiruvato en la gluconeogénesis. La conversión de piruvato a fosfoenolpiruvato en la gluconeogénesis se lleva a cabo en dos pasos. El primero de ellos es la reacción de piruvato y dióxido de carbono para dar oxaloacetato. Este paso requiere energía, la cual queda disponible por hidrólisis de ATP.



La enzima que cataliza esta reacción es la piruvato carboxilasa, una enzima alostérica que se encuentra en la mitocondria. El acetil-CoA es un efector alostérico que activa la piruvato carboxilasa. Cuando hay más acetil-CoA del necesario para mantener el ciclo del ácido cítrico, el piruvato se dirige a la gluconeogénesis. El ion magnesio y la biotina son necesarios para una catálisis eficaz.

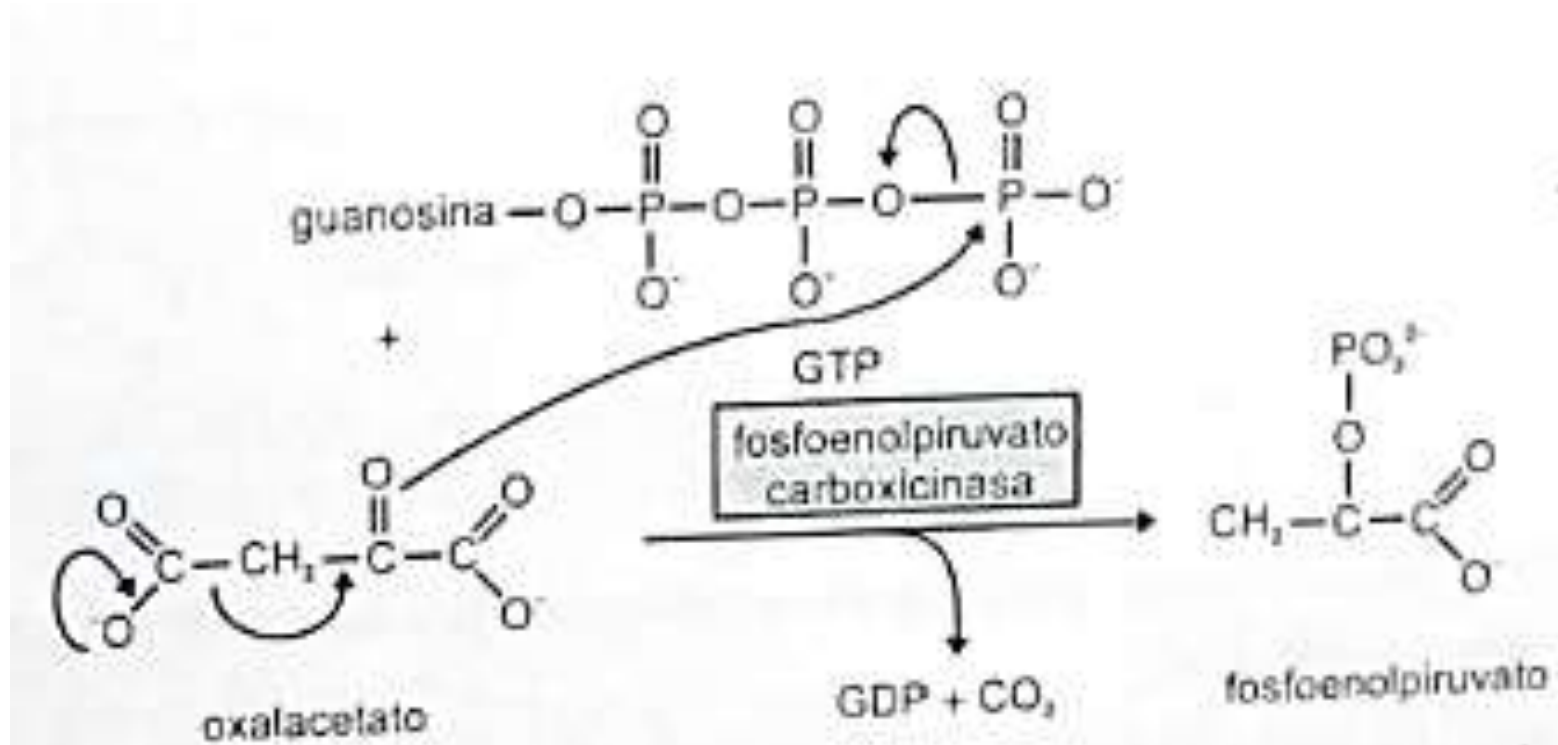


La biotina, enlazada covalentemente con la enzima, reacciona con el CO₂, que se une de manera covalente.



Después el CO₂ se incorpora al piruvato, formando así oxaloacetato.

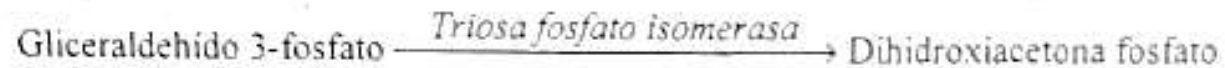
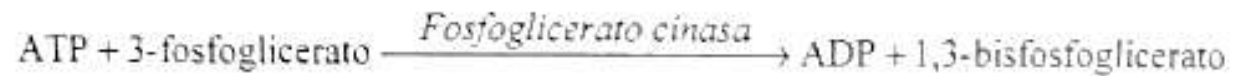
La conversión de oxaloacetato a fosfoenolpiruvato la cataliza la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, que se encuentra en la mitocondria y en el citosol. Esta reacción también incluye la hidrólisis de un nucleósido-trifosfato, en este caso el GTP en vez del ATP.



La descarboxilación de oxalacetato (un β-oxoácido) forma un anión enolato estabilizado por resonancia; cuyo átomo de oxígeno ataca al grupo γ-fosforilo del GTP formando fosfoenolpiruvato y GDP

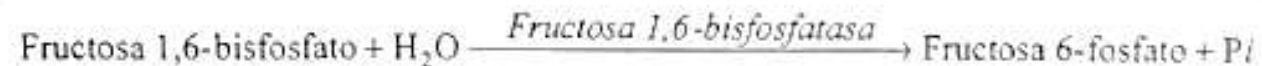
Los aminoácidos (excepto Leu y Lys) son las principales fuentes de precursores gluconeogénicos porque todos ellos pueden ser convertidos en oxalacetato y luego en fosfoenolpiruvato. De este modo, en casos de inanición, es posible degradar proteínas y usarlas para producir glucosa a fin de alimentar al sistema nervioso central. Los ácidos grasos no pueden usarse como precursores gluconeogénicos porque no pueden convertirse en oxalacetato. (Sin embargo, el esqueleto de glicerol -de tres carbonos- de los triacilgliceroles es un precursor gluconeogénico.)

Segunda etapa: conversión de *fosfoenolpiruvato* en *fructosa 1,6 bisfosfato*



Conversión de la fructosa-1,6-bisfosfato en fructosa-6-fosfato

La reacción de la fosfofructoquinasa 1 de la glucólisis es esencialmente irreversible pero sólo debido a que está impulsada por la transferencia de fosfato del ATP. La reacción que tiene lugar en la gluconeogénesis para evitar este paso consiste en una simple reacción hidrolítica, catalizada por la fructosa-1,6-bisfosfatasa.



La enzima con múltiples subunidades requiere la presencia de Mg^{2+} para su actividad y constituye uno de los principales lugares de control que regulan la ruta global de la gluconeogénesis. La fructosa-6-fosfato formada en esta reacción experimenta posteriormente la isomerización a glucosa-6-fosfato por la acción de la fosfoglucoisomerasa.

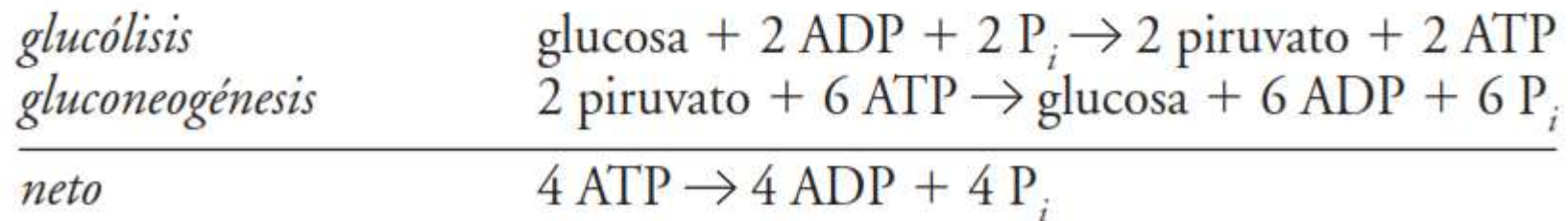
Tercera etapa: Conversión de la glucosa-6-fosfato en glucosa

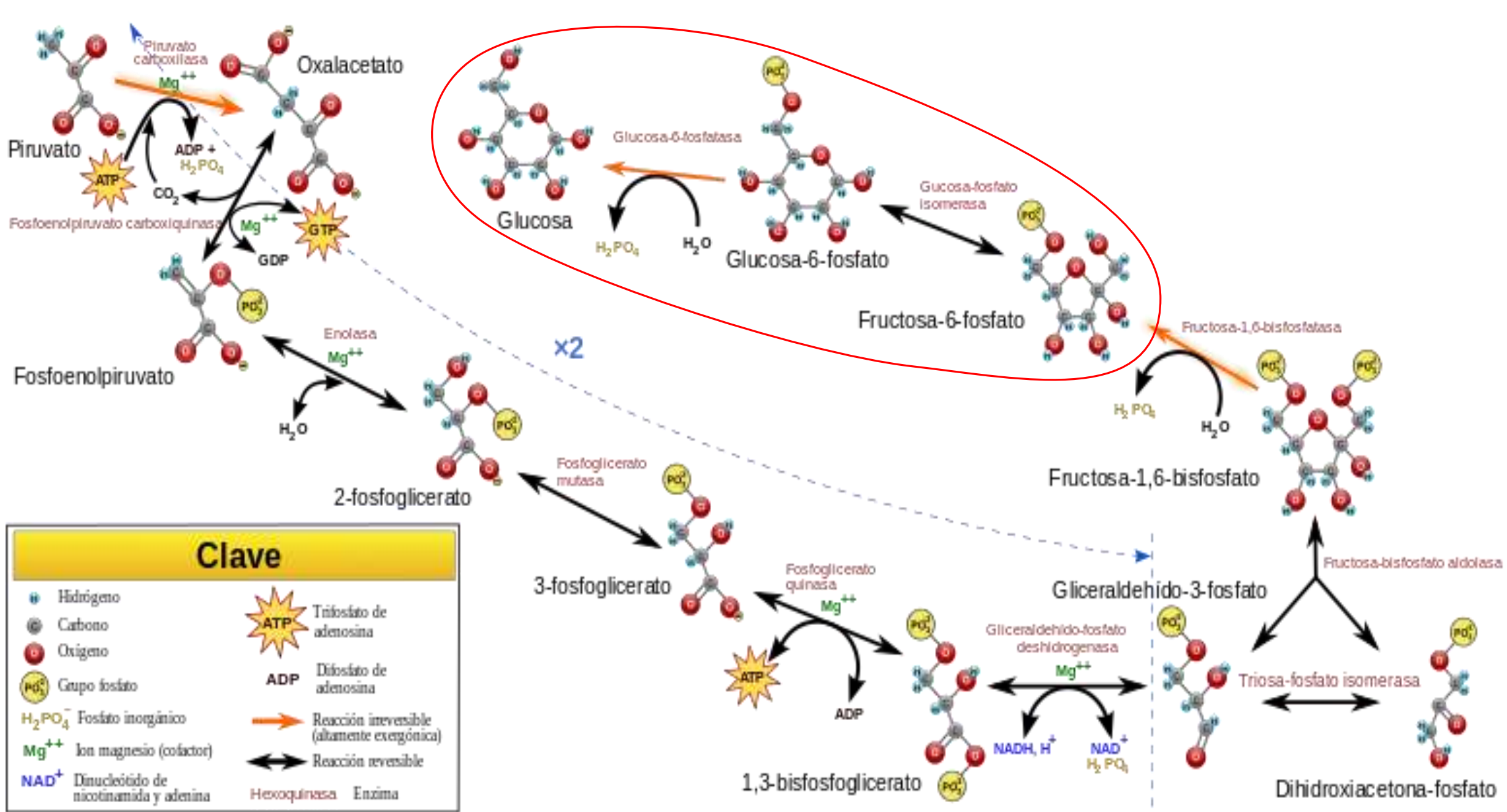
La glucosa-6-fosfato no puede convertirse en glucosa por la acción inversa de la hexoquinasa o la glucoquinasa; la transferencia de fosfato desde el ATP hace a la reacción virtualmente irreversible. Otra enzima específica de la gluconeogénesis, la glucosa-6-fosfatasa, que también requiere Mg^{2+} , es la que entra en acción en su lugar. Esta reacción de derivación se produce también mediante una simple hidrólisis.

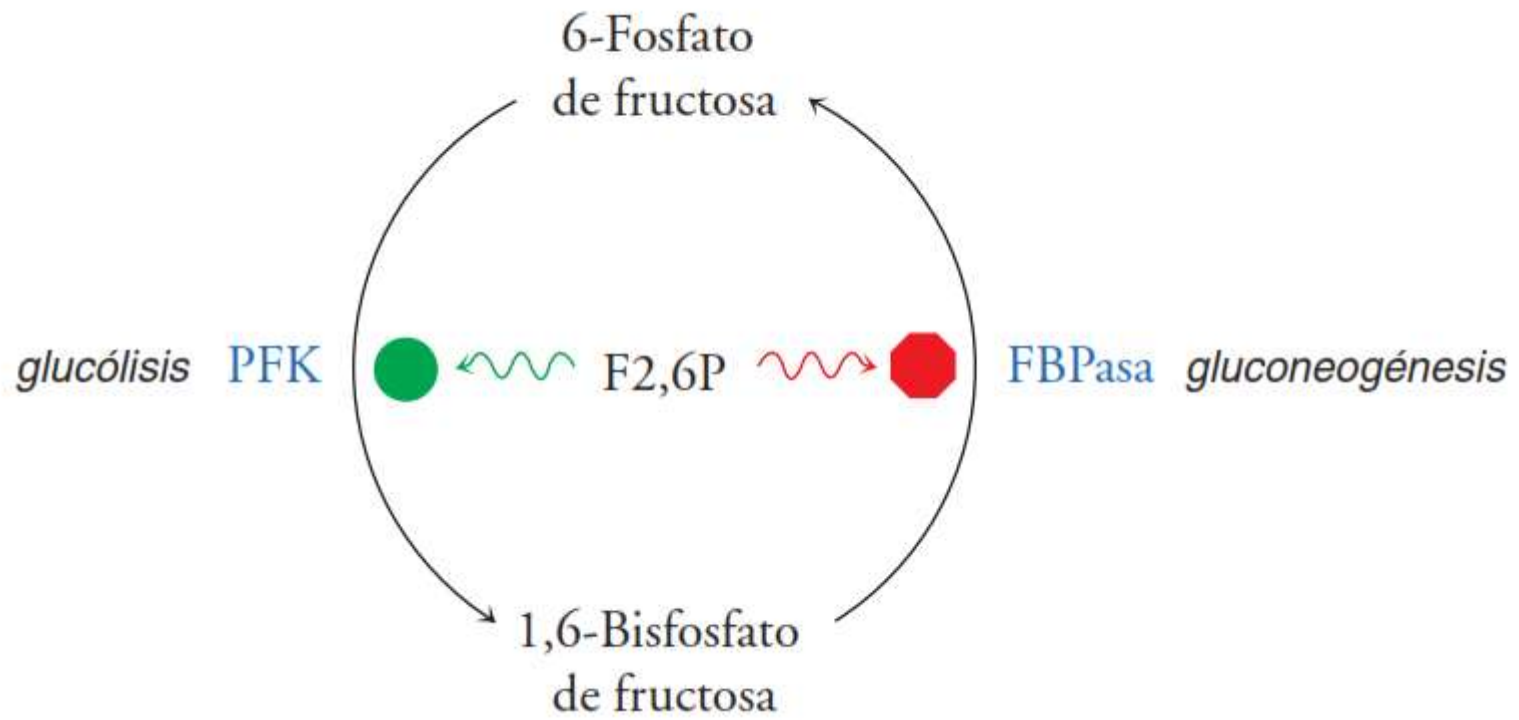
La glucosa-6-fosfatasa se encuentra fundamentalmente en el retículo endoplásmico del hígado con su lugar activo en la cara luminal (del RE). La importancia de su localización en el hígado es que una función característica del hígado es sintetizar glucosa para exportarla a los tejidos a través de la circulación sanguínea.

La gluconeogénesis se regula en el paso de fructosabisfosfatasa

La gluconeogénesis es costosa en términos energéticos. Producir 1 glucosa a partir de 2 piruvatos consume 6 ATP, dos en cada uno en los pasos catalizados por piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicina y fosfoglicerato cinasa. Si la glucólisis ocurriera de manera simultánea con la gluconeogénesis, habría un consumo neto de ATP:



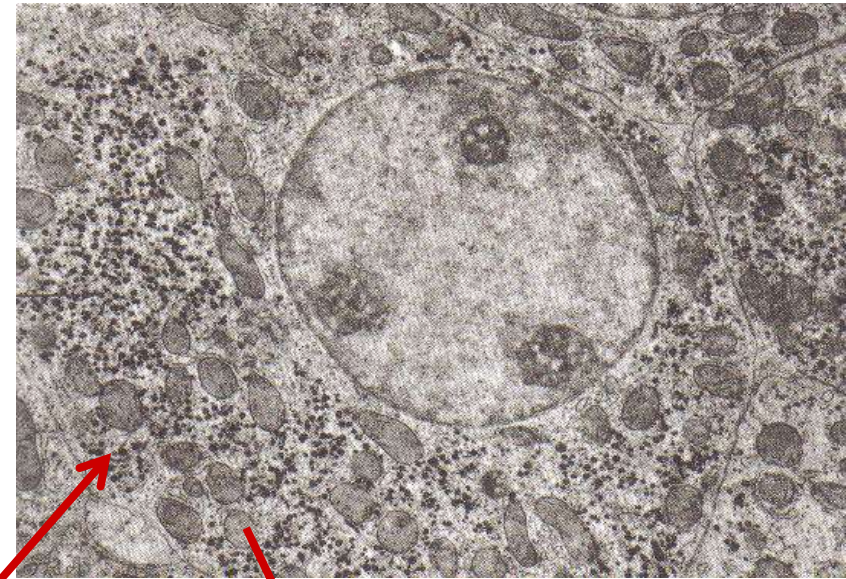




GLUCOGENOLYSIS

NECESIDAD DE GLUCOSA:

- ENTRE COMIDAS
- ACTIVIDAD MUSCULAR INTENSA



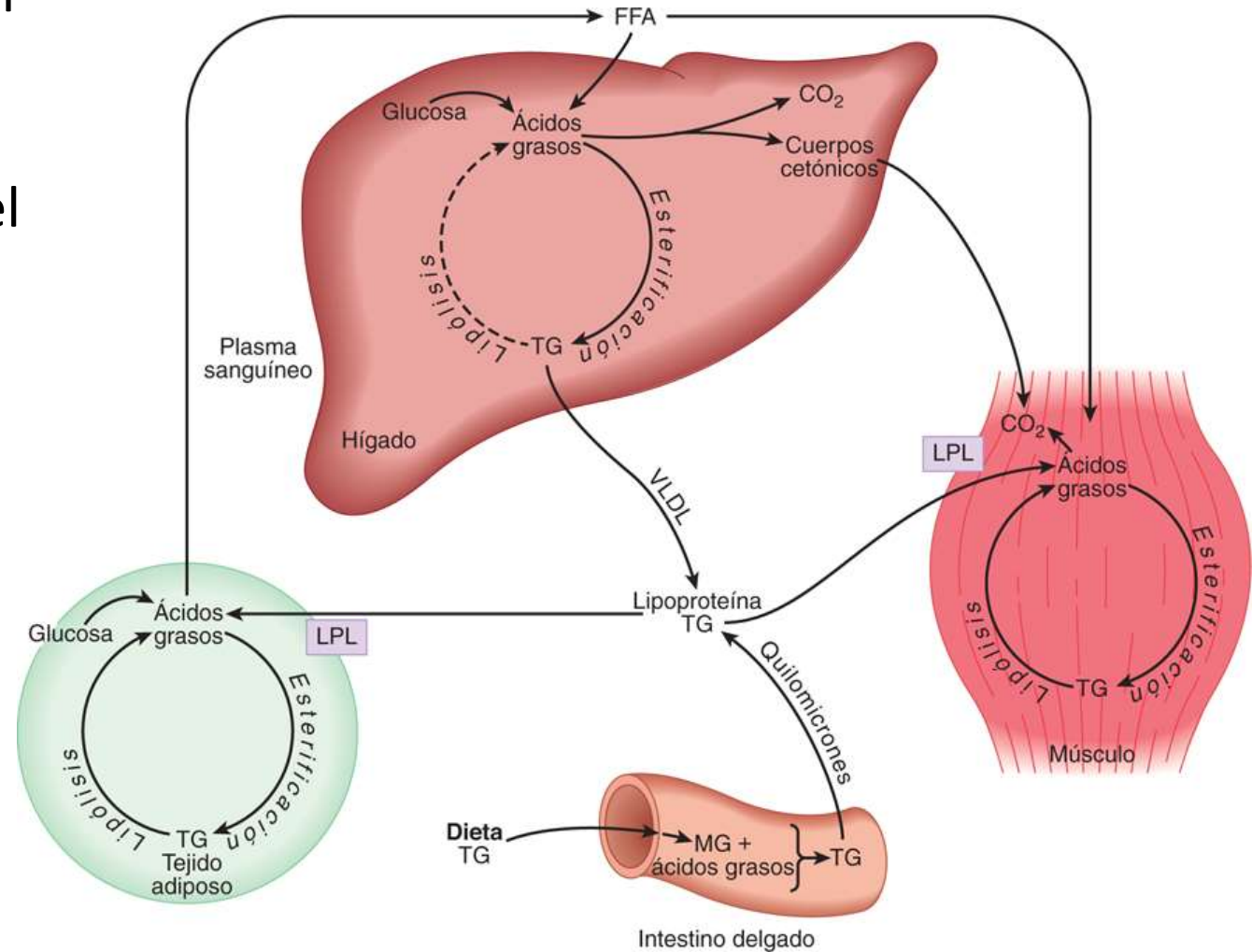
HIGADO Y MÚSCULO:

DEPOSITOS O RESERVA DE GLUCÓGENO



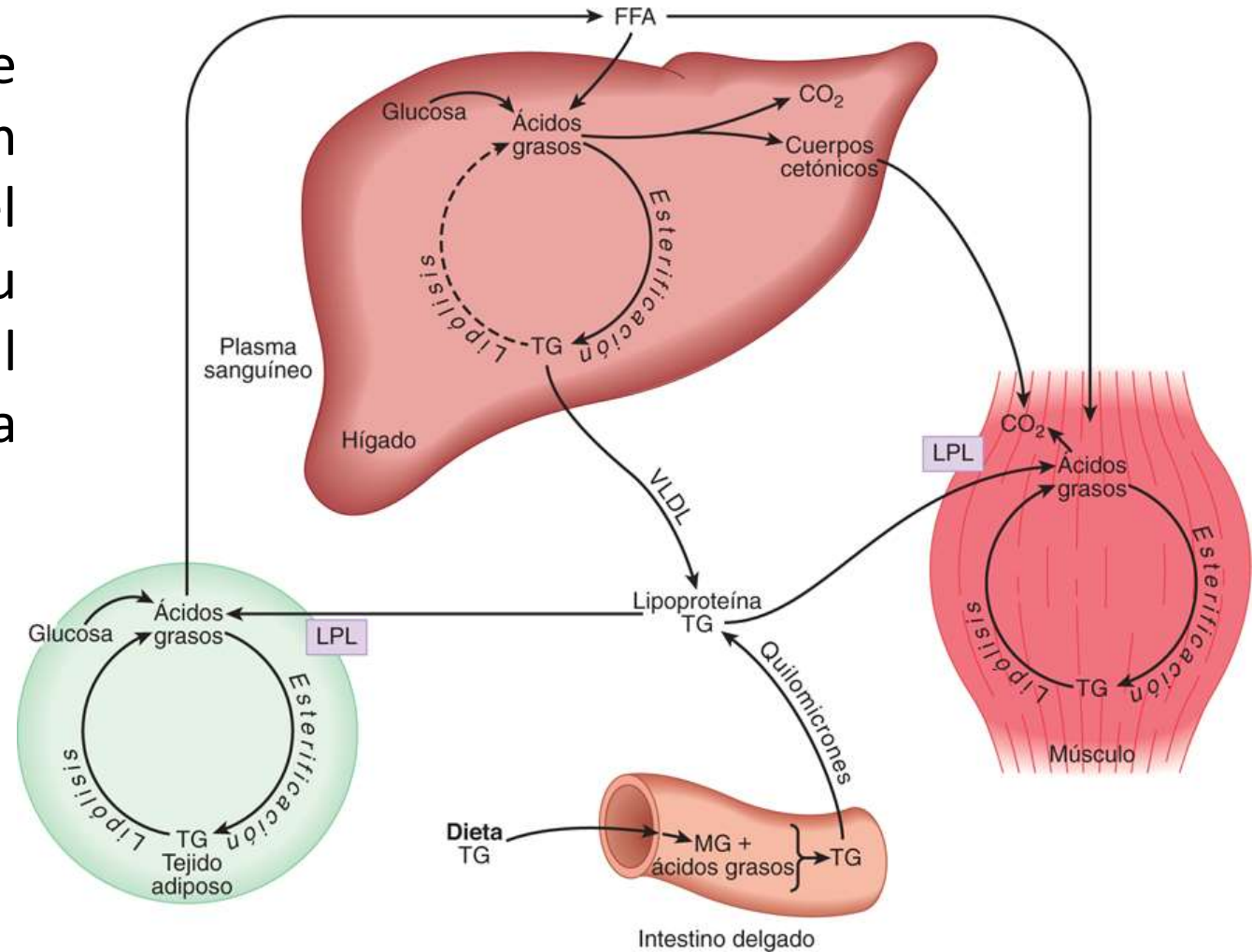
GLUCOGENOLISIS

- Es la degradación de glucógeno a glucosa en el citoplasma.
- El hígado y el músculo son los dos principales tejidos de almacenamiento de glucógeno. En el músculo, la demanda de ATP provoca la conversión del glucógeno en glucosa-6-fosfato que entrará a la glucólisis.



Fuente: Robert K. Murray, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Víctor W. Rodwell, P. Anthony Weil: *Harper. Bioquímica ilustrada*, 29a edición: www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

En el hígado, una concentración baja de glucosa en la sangre pone en funcionamiento la degradación del glucógeno a glucosa-6-fosfato que, a su vez, es hidrolizada a glucosa y liberada al torrente sanguíneo para contrarrestar esta situación



Fuente: Robert K. Murray, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Víctor W. Rodwell, P. Anthony Weil: *Harper. Bioquímica ilustrada*, 29a edición: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La degradación de glucógeno a glucosa disponible metabólicamente (Glu-6-P) tiene lugar en el **citósol** y precisa de la acción combinada de tres enzimas diferentes:

1) Glucógeno fosforilasa

2) Enzima desramificante o Amilo- α (1,6)-glucosidasa

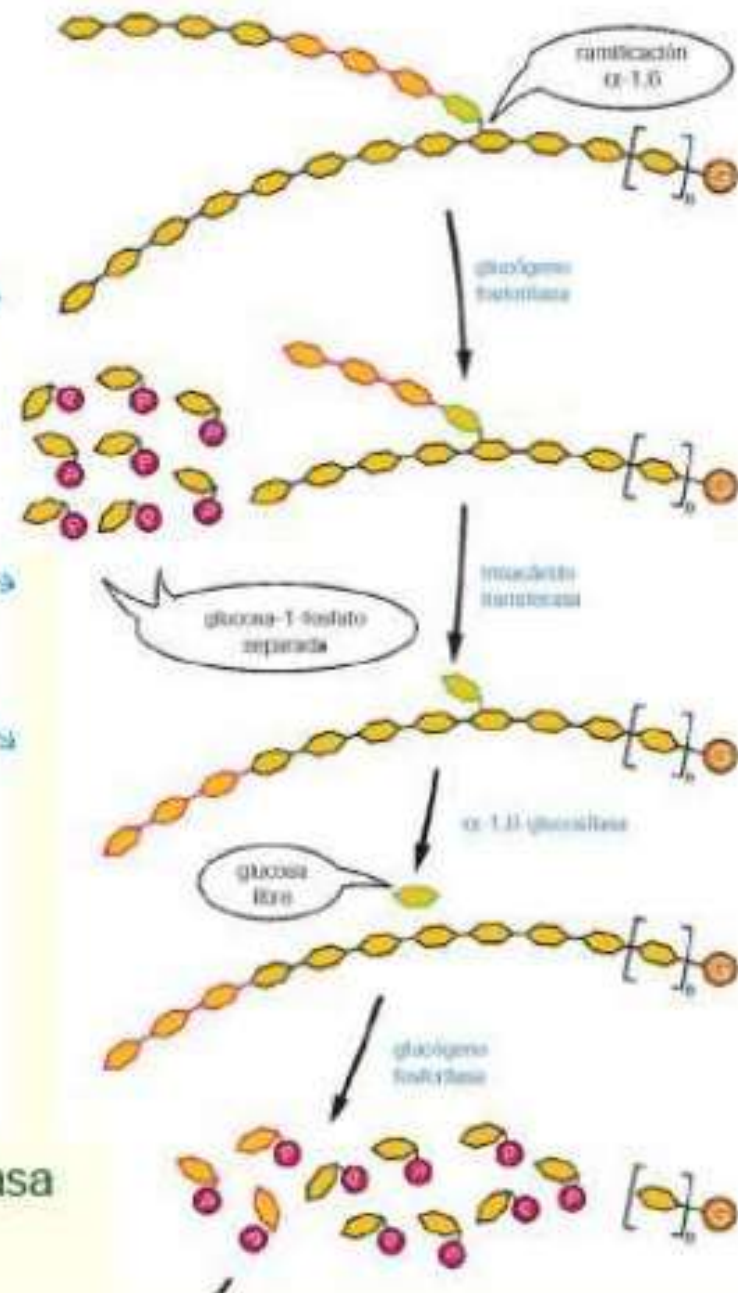
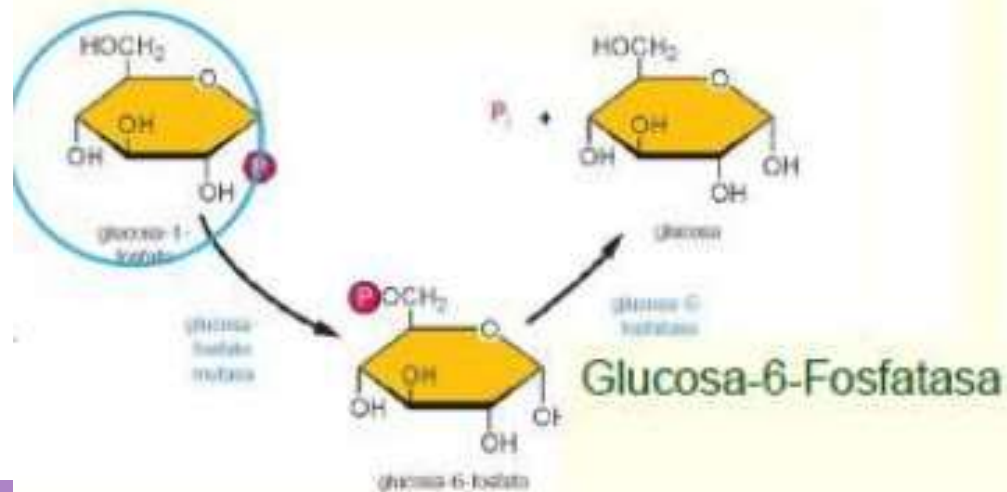
3) Fosfoglucomutasa

Glucogenólisis

Glucógeno fosforilasa

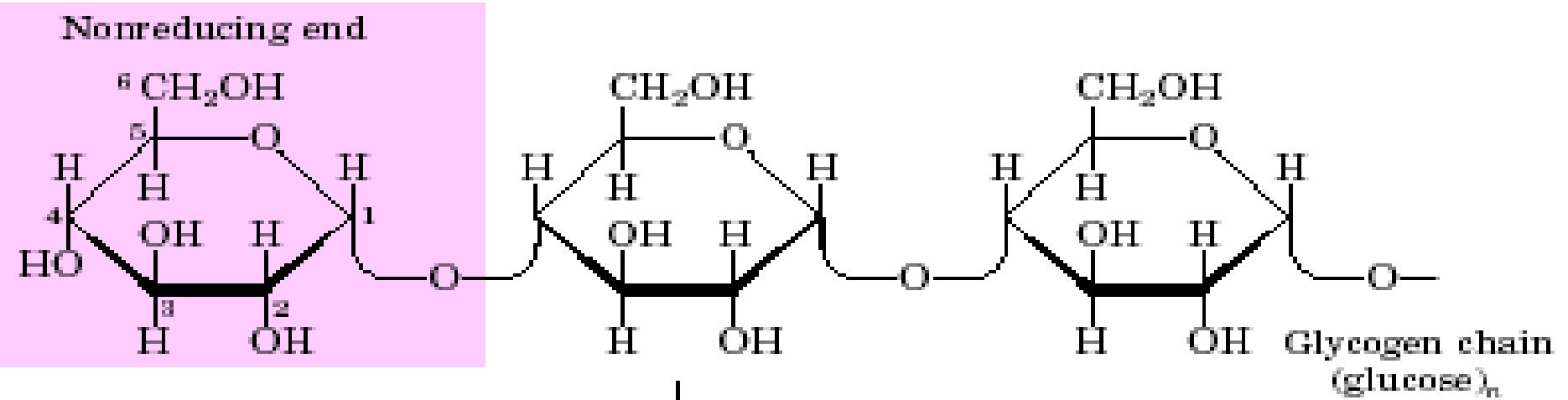
Enzima desramificante

Fosfoglucomutasa

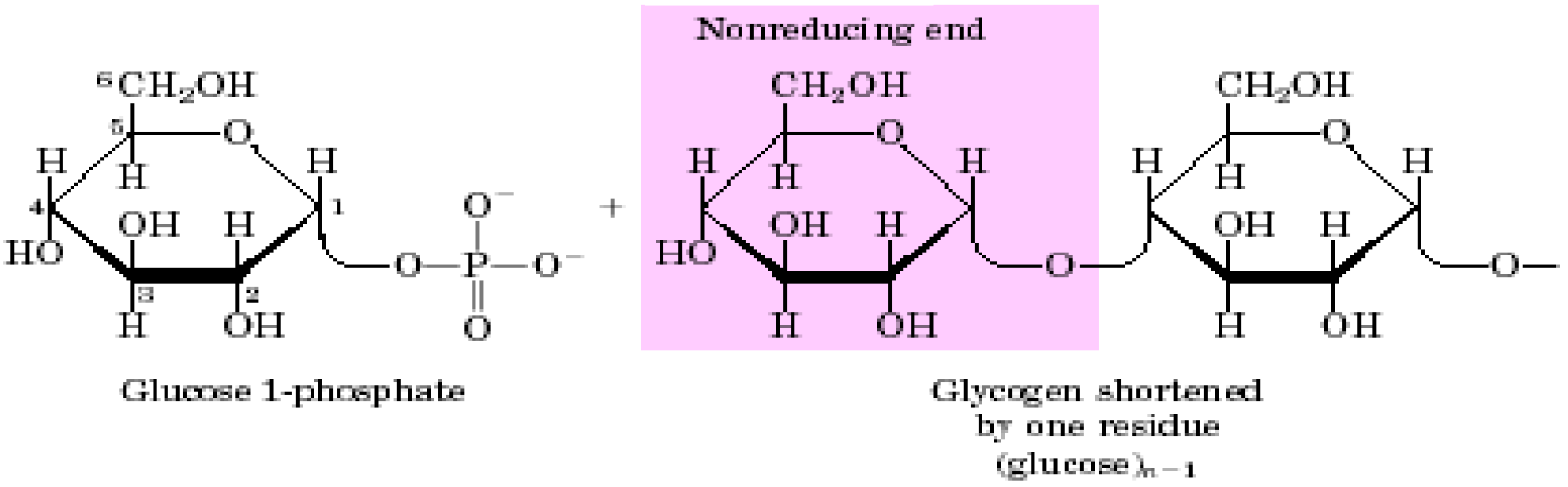


1. Glucógeno fosforilasa (fosforilasa)

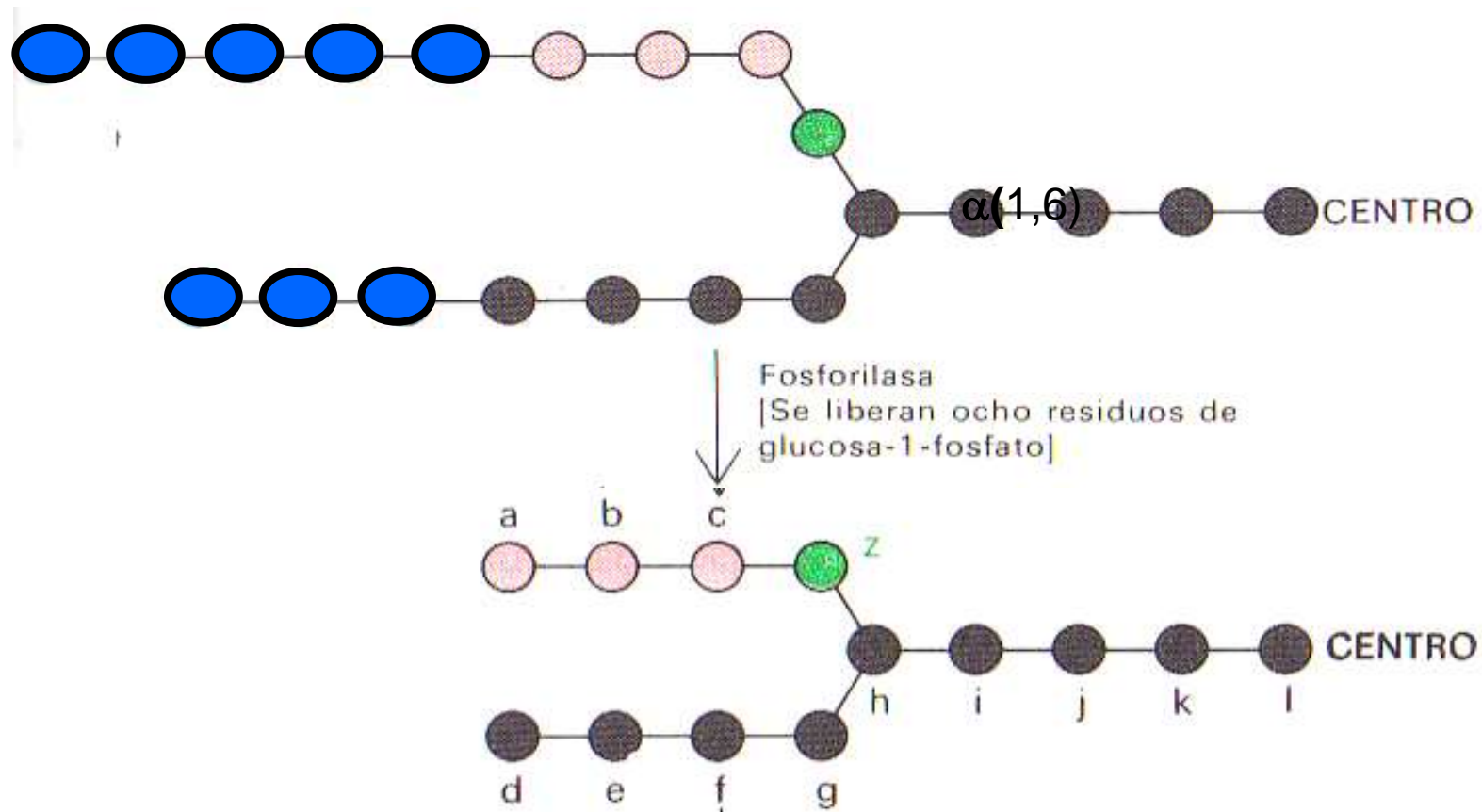
- Cataliza la fosforólisis del glucógeno (ruptura de enlaces por sustitución con un grupo fosfato) para producir glucosa-1-fosfato:
- Esta enzima solamente liberará una unidad de glucosa que se encuentre, por lo menos, a cinco unidades del punto de ramificación.
- La reacción de esta enzima es acortar las cadenas de glucógeno eliminando los restos glucosilo terminales, los cuales aparecen en forma de glucosa-1-fosfato.
- Esta reacción es muy ventajosa desde el punto de vista energético, ya que si la ruptura fuera hidrolítica, sería necesario fosforilar a la glucosa formada a expensas del ATP.
- La reacción es reversible



P_i ↓ Glucógeno fosforilasa



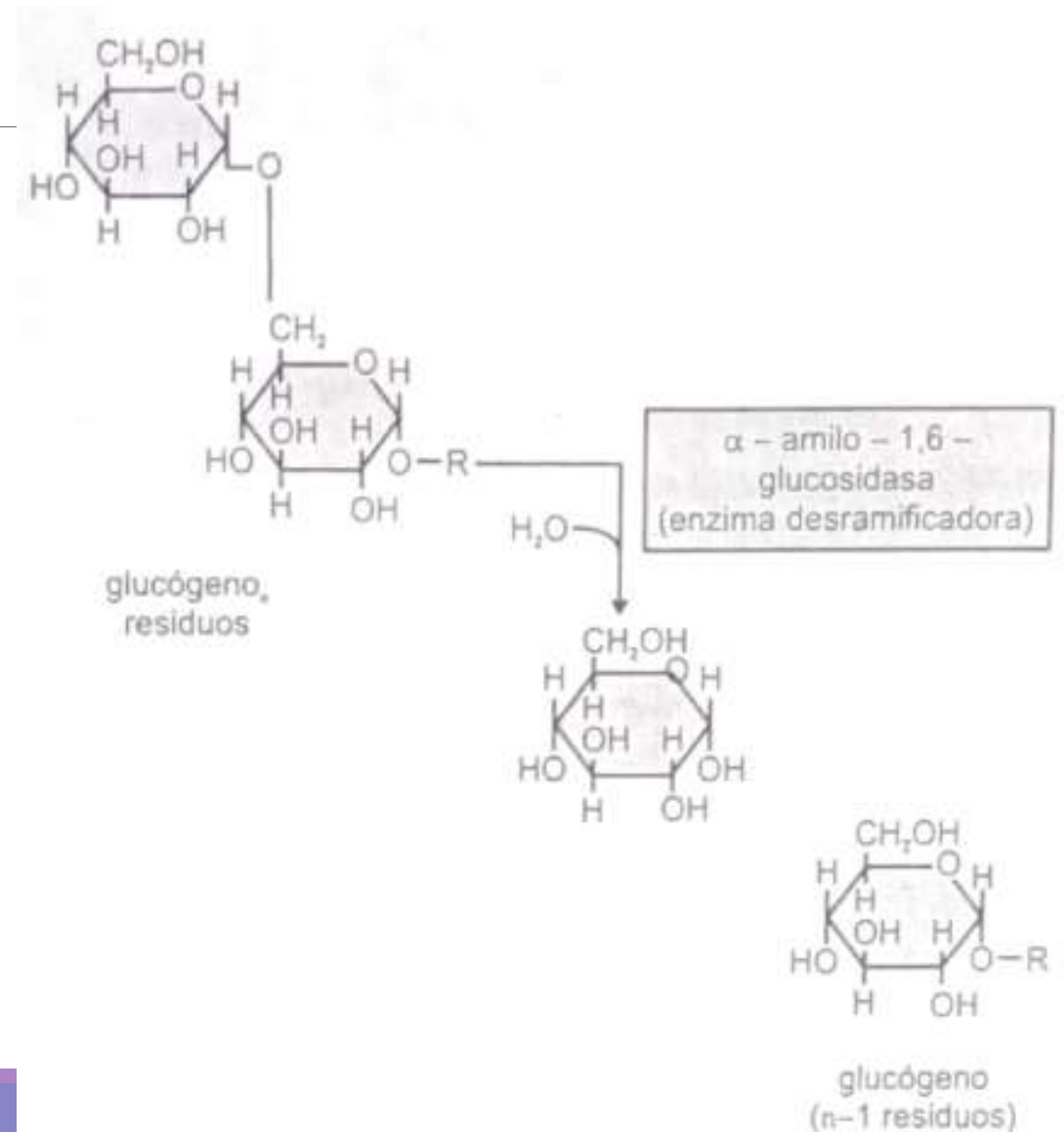
- ❖ **Fosforilasa** “degradación limitada”: 5 residuos de una rama y 3 de la otra, antes del punto de ramificación.
- ❖ Enlaces $\alpha(1,6)$ no susceptibles a fosforilasa



2. Enzima desramificadora o amilo 1,6 glucosidasa

Esta enzima contiene dos sitios catalíticos en una única subunidad de 160,000 D, que cataliza dos reacciones sucesivas:

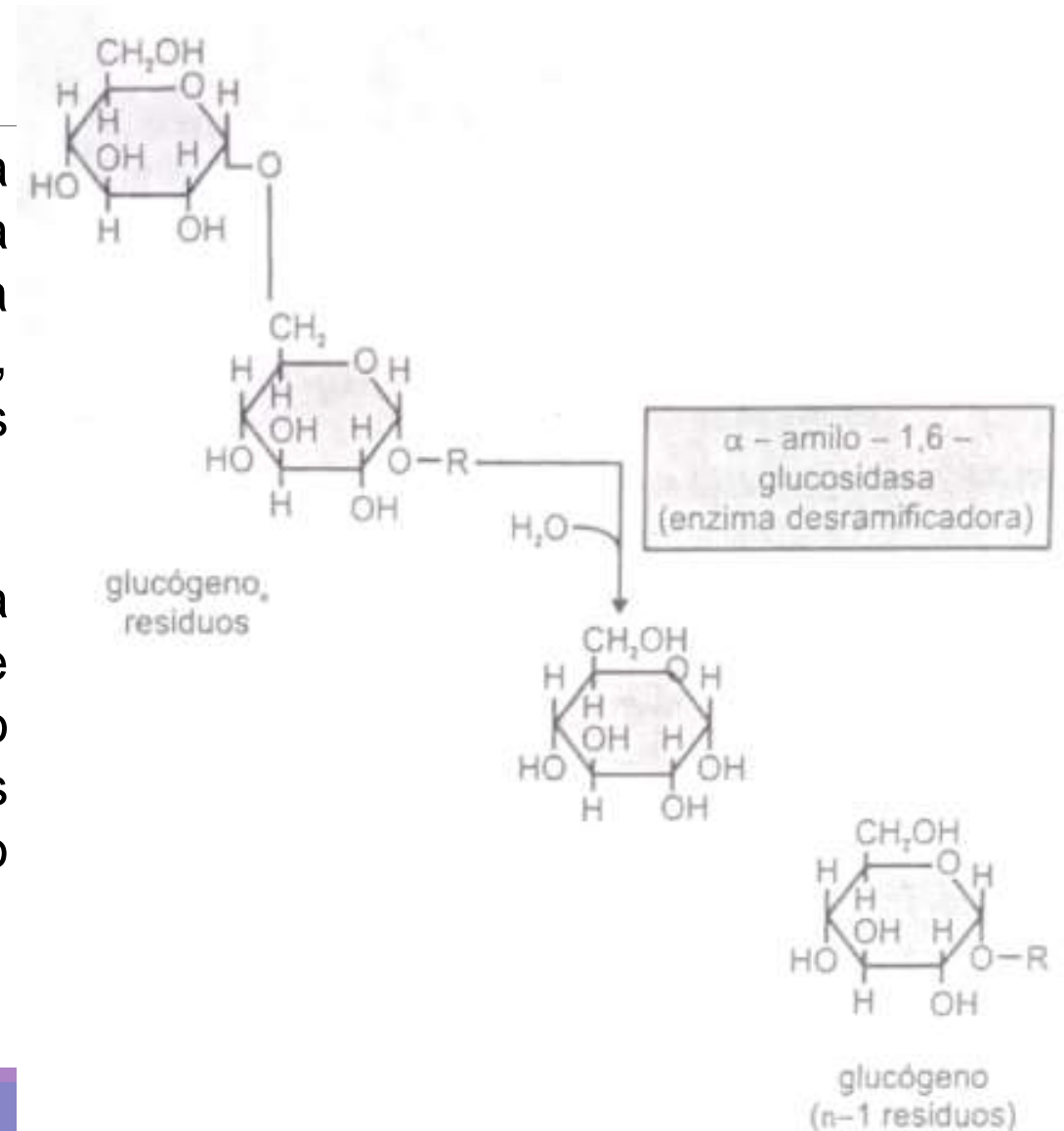
a) En la primera actúa como una glucosiltransferasa y transfiere una cadena de tres restos glucosilo desde una de las cadenas acortadas al extremo de otra. Una de ellas tendrá un solo resto glucosilo unido por un enlace alfa (1->6), mientras que la otra tendrá siete restos glucosilo y, en consecuencia, podrá ser atacada de nuevo por la fosforilasa.



2. Enzima desramificadora o amilo 1,6 glucosidasa

b) En esta segunda reacción, la enzima desramificadora, hidroliza el residuo que permanecía unido por el enlace alfa (1->6), produciendo glucosa libre. Esta actividad es específica para un solo residuo, de manera que la enzima no puede atacar las ramas más largas.

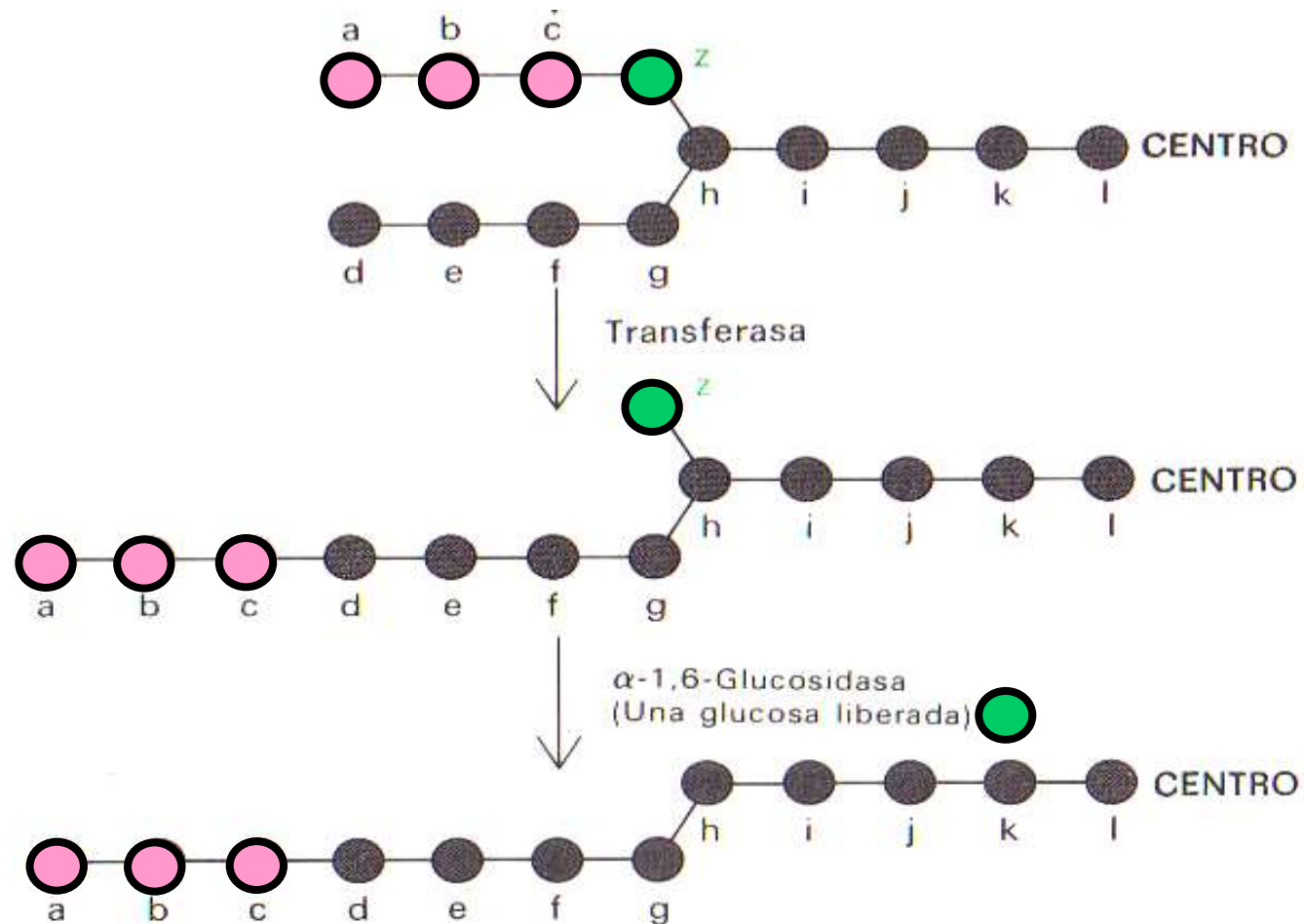
La acción conjunta de la fosforilasa y la enzima desramificadora hace que todas las moléculas de glucosa que forman el glucógeno sean liberadas como glucosa 1-fosfato, excepto aquellas que constituyen los puntos de ramificación, las cuales aparecen como glucosa libre

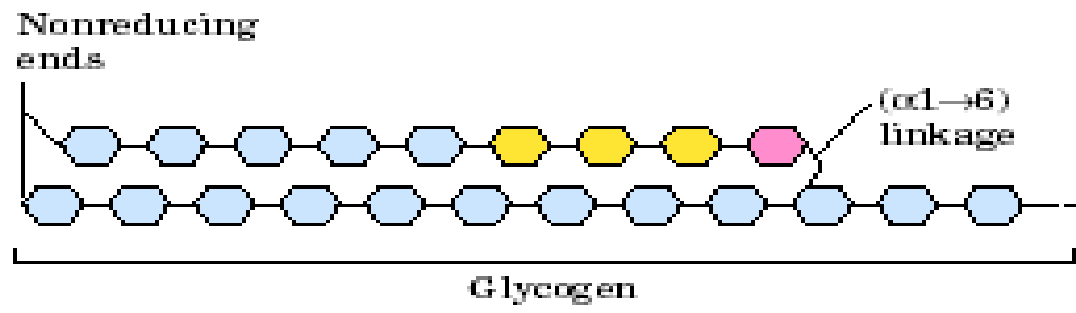


Enzima desramificante:

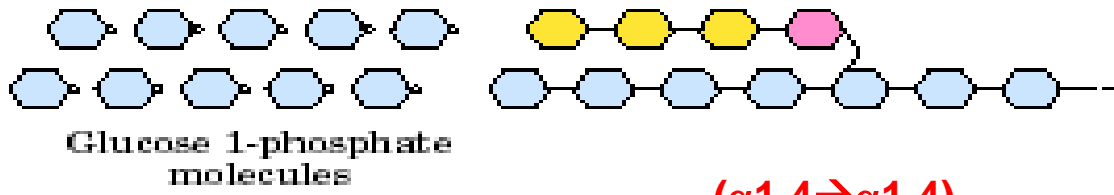
Actividad transferasa: traslada un bloque de 3 residuos desde una rama a la otra

Actividad glucosidasa: enlaces $\alpha(1,6)$.



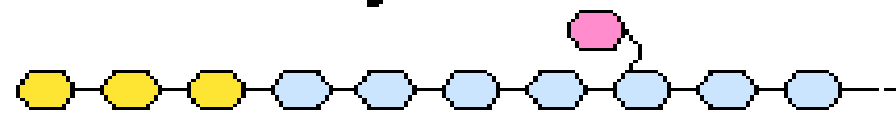


Glucógeno fosforilasa



Transferencia:
Enzima desramificante

**($\alpha 1,4 \rightarrow \alpha 1,4$)
glucantransferasa**



Enzima desramificante

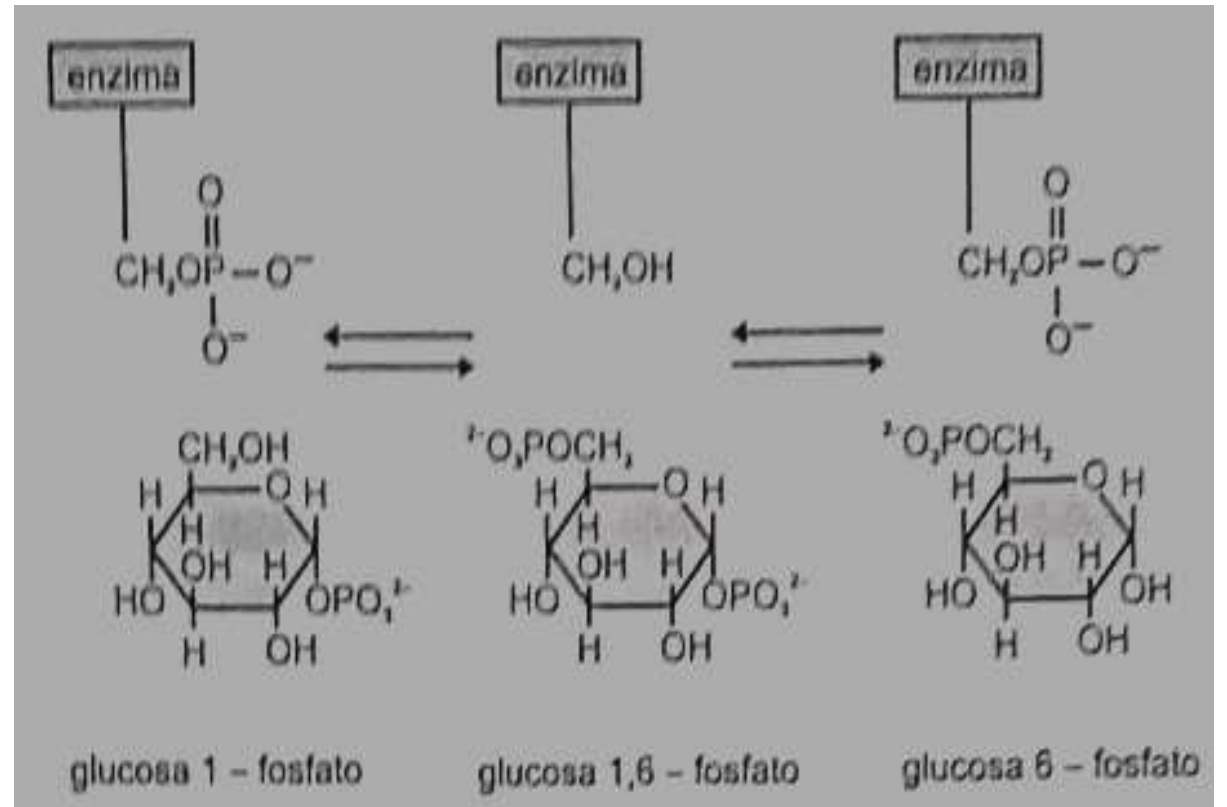
**($\alpha 1 \rightarrow 6$)
glucosidasa**



3. Fosfoglucomutasa

La reacción de la fosfoglucomutasa es similar a la catalizada por la fosfoglicerato mutasa. Un grupo fosforilo es transferido desde la fosfoenzima, activa la glucosa 1-fosfato, formando glucosa 1,6-bifosfato, la cual fosforila nuevamente la enzima para producir glucosa-6-fosfato.

El grupo fosforilo está unido covalentemente al grupo hidroxilo de una Ser (fosfoglicerato mutasa = His)



La regulación de la síntesis y degradación ocurre a dos niveles:

1.- la glucógeno sintasa y glucógeno fosforilasa son controladas alostericamente.

2.- control hormonal.

Control del metabolismo del glucógeno

Debido a la importancia de mantener los niveles de glucosa sanguínea, la síntesis y degradación del glucógeno están muy reguladas.

En el hígado la síntesis de glucógeno se acelera durante periodos en los que el individuo está bien alimentado, por tanto la degradación del glucógeno se acelera en periodos de ayuno.

En el músculo la degradación del glucógeno ocurre durante el ejercicio activo y la acumulación comienza en cuanto el músculo entra en reposos.

La regulación del metabolismo glucídico es muy diferente en el músculo y en el hígado. En el músculo, el objetivo de esta vía es la producción de ATP para la contracción. En el hígado cumple otras funciones, como mantener un nivel de glucosa en sangre; para lo cual la produce y lo exporta, o bien, la importa y la almacena en forma de glucógeno, para cuando haga falta exportarla

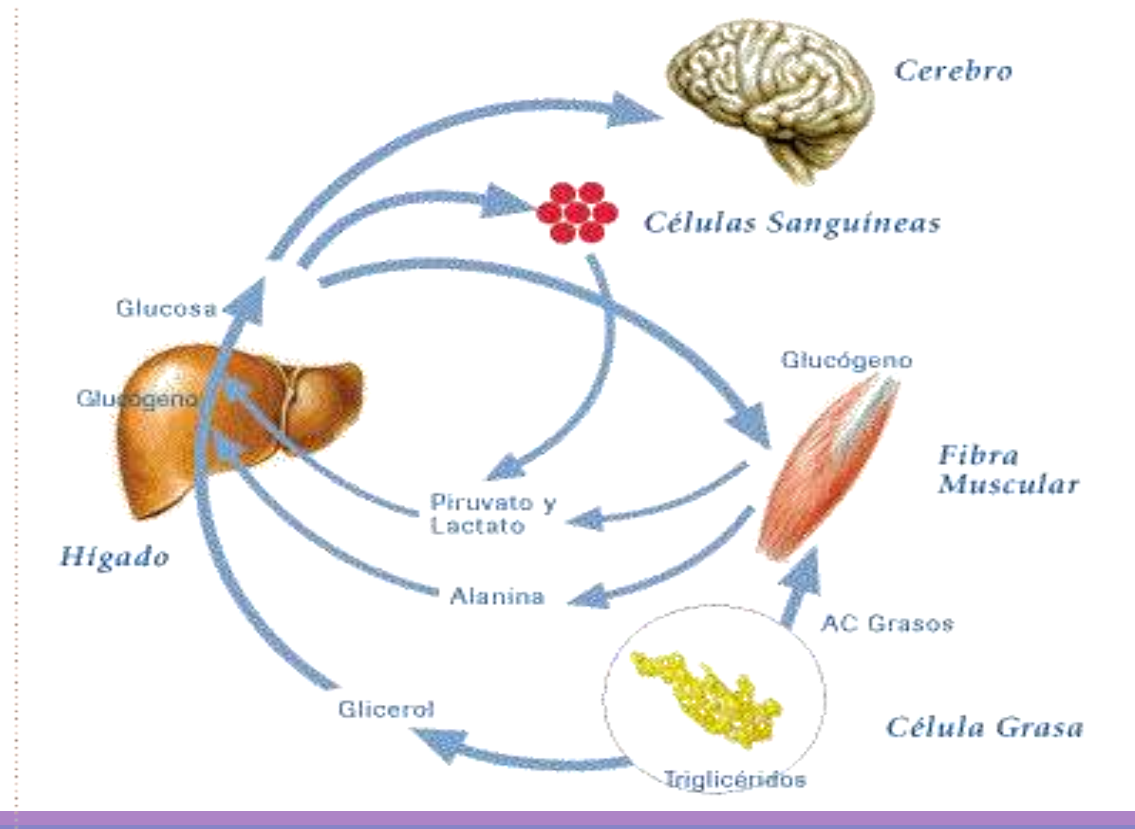
REGULACIÓN DE LA GLUCOGENOLISIS MUSCULAR

El glucógeno del músculo esquelético tiene como finalidad suministrar glucosa para que sea degradada oxidativamente y se pueda obtener ATP para la actividad muscular.



REGULACIÓN DE LA GLUCOGENOLISIS HEPÁTICA

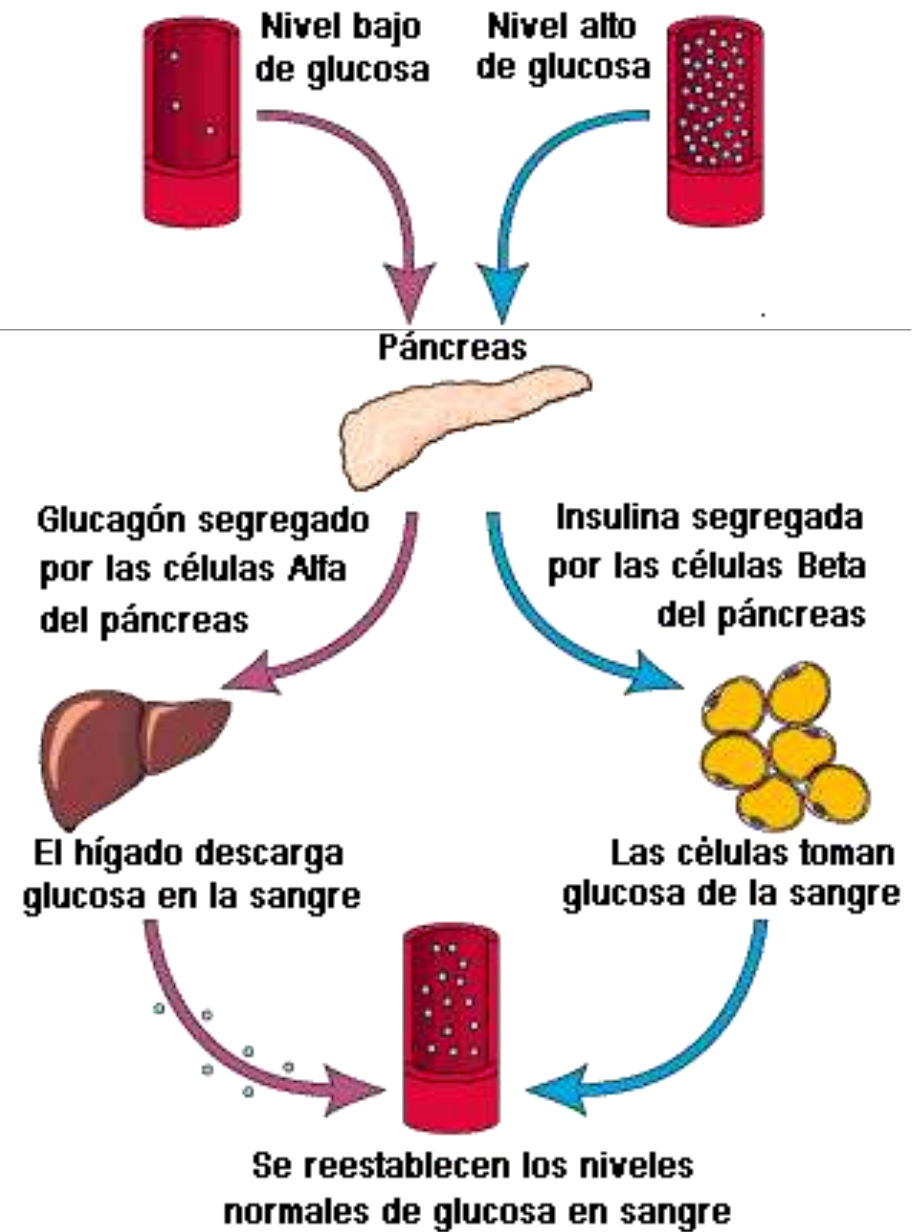
El glucógeno hepático sirve como fente de glucosa para los tejidos extrahepáticos, incluido el músculo esquelético, ante un descenso de la glucemia.



Debido al diferente papel del glucógeno muscular y el hepático, la regulación hormonal es diferente en estos órganos.

2.- control hormonal.

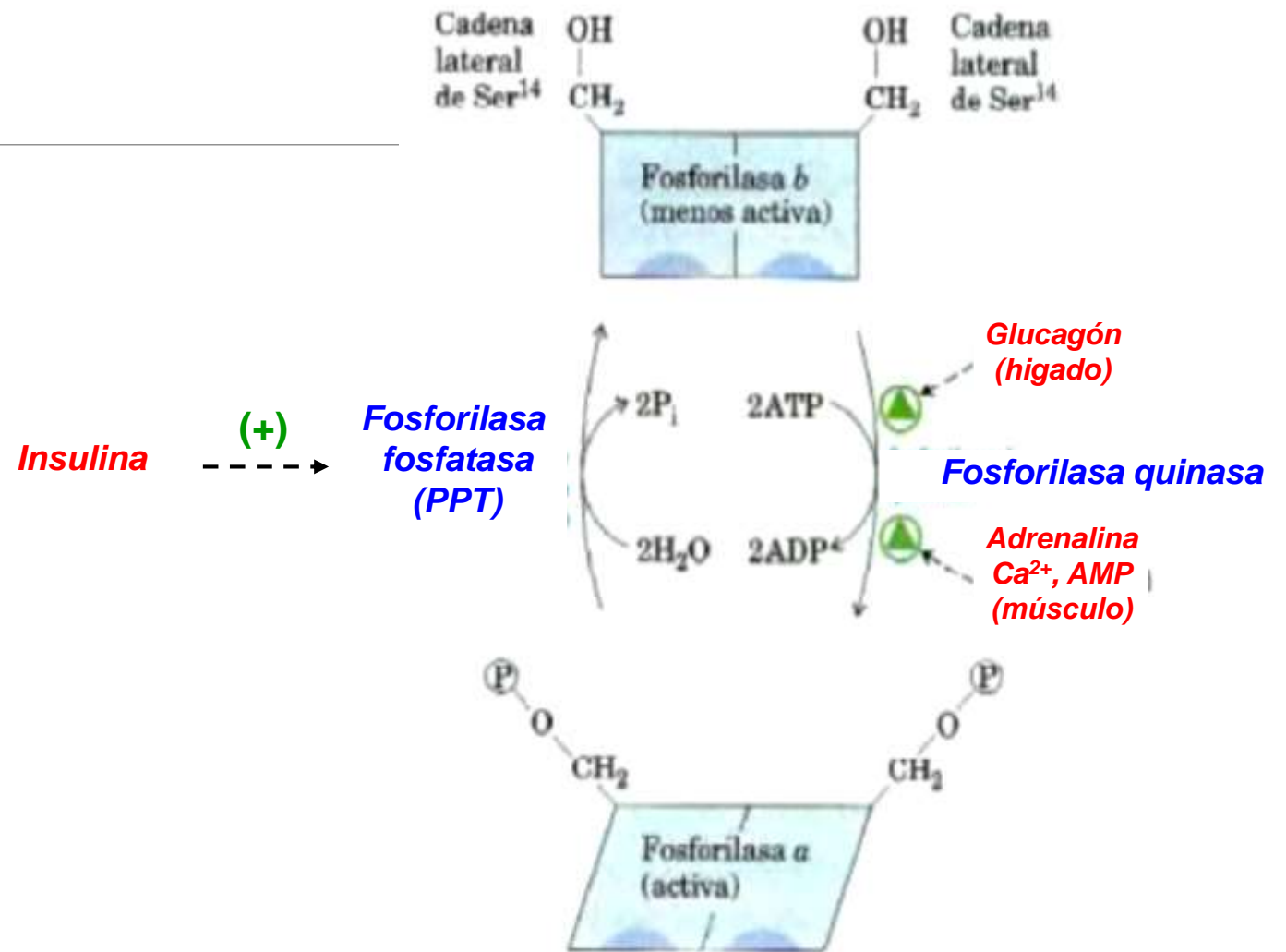
Las hormonas adrenalina y glucagón activan las proteínas quinasa que fosforilan ambas enzimas, provocando activación de la *glucógeno fosforilasa*, estimulando la degradación del glucógeno; mientras que la *glucógeno sintetasa* disminuye su actividad, lo que inhibe la síntesis de glucógeno.



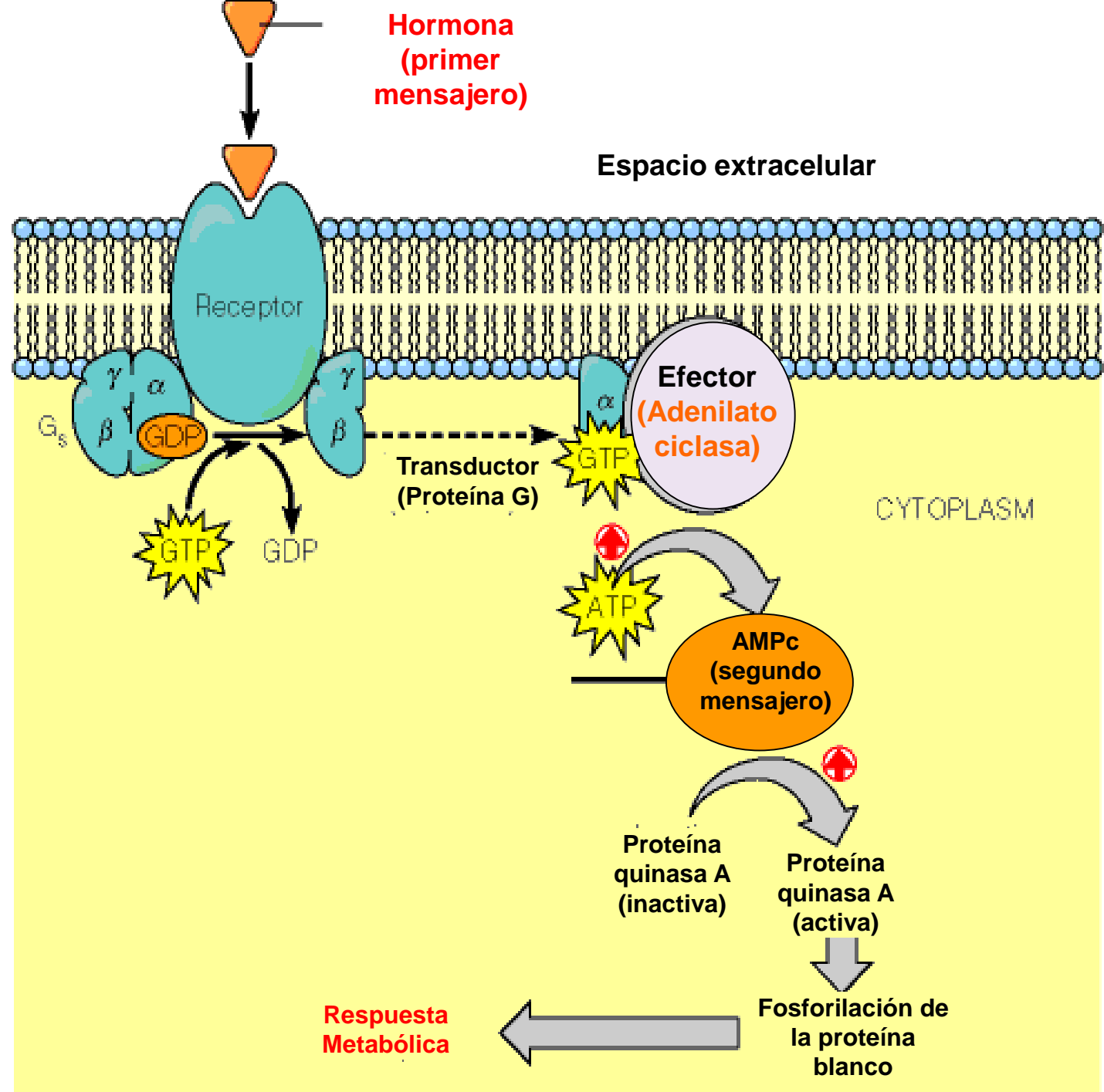
2.- control hormonal.

La hormona insulina provoca la desfosforilación de las enzimas, en consecuencia la glucógeno fosforilasa se hace menos activa, y la glucógeno sintetasa se activa, lo que favorece la síntesis de glucógeno.

Es decir, que hormonas como la adrenalina y el glucagón favorecen la degradación del glucógeno, mientras que la insulina estimula su síntesis.



Regulación hormonal



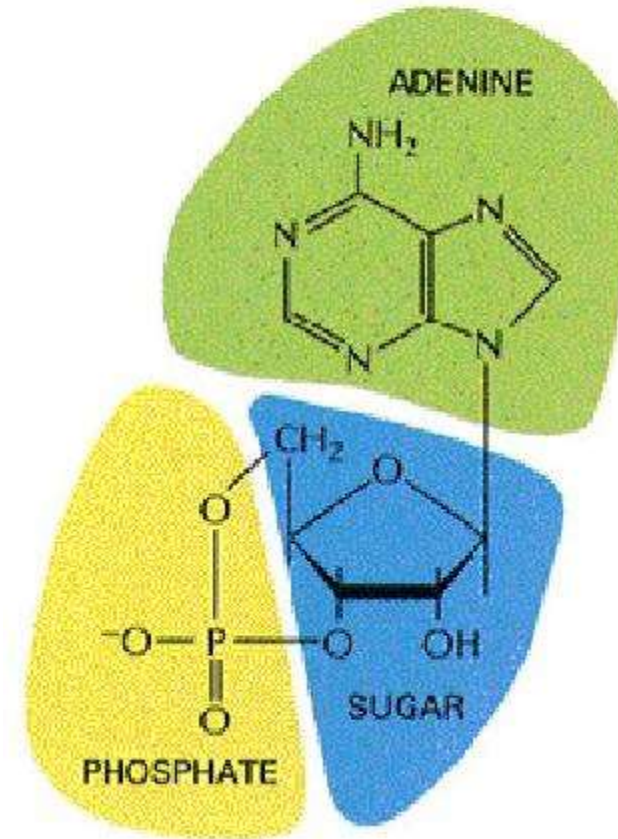
Key:

- Efecto activador
- Efecto inhibidor

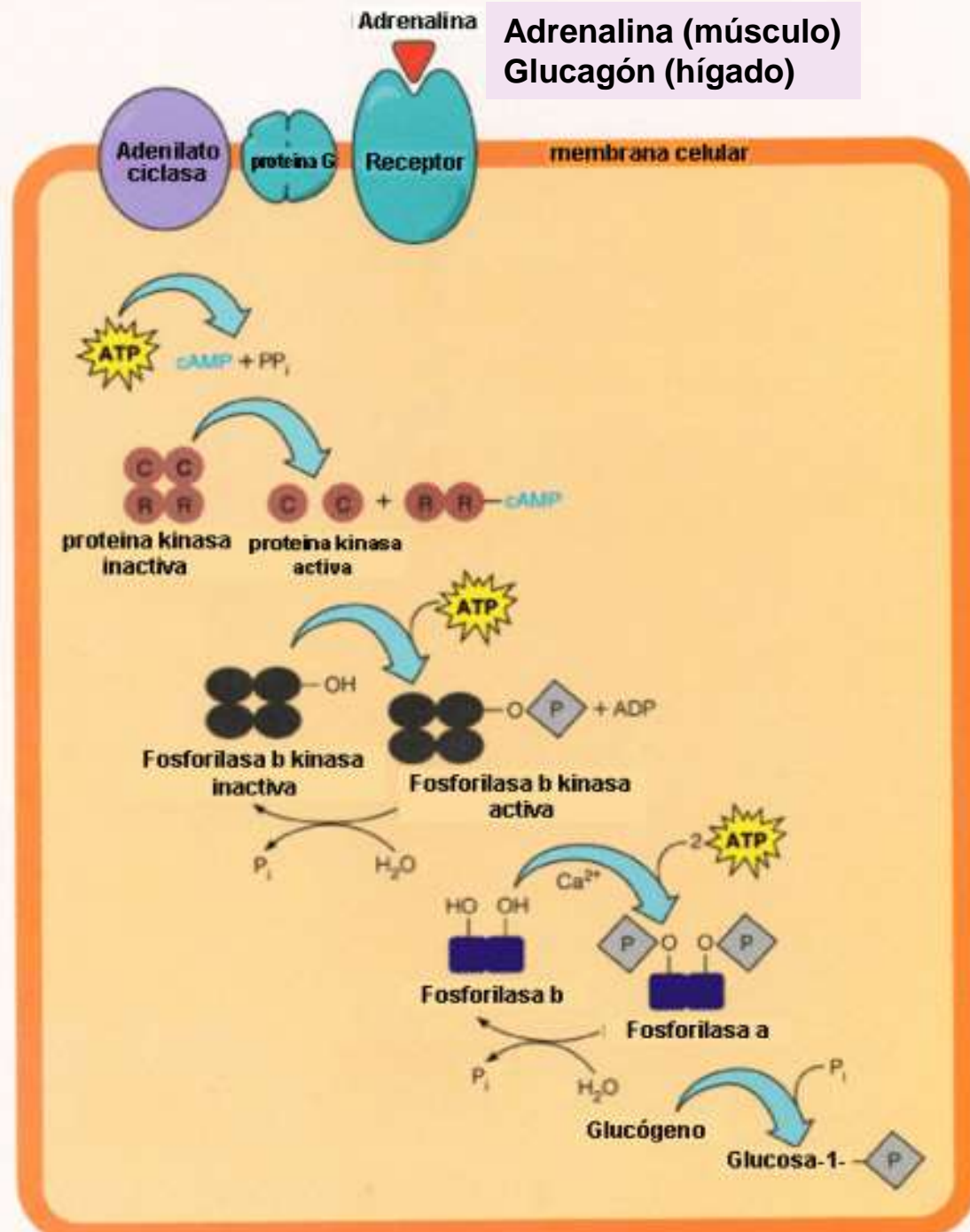
Esturctura del cAMP

REGULACIÓN HORMONAL:

El segundo mensajero (celular) de la acción hormonal es el **AMP cíclico (AMPc)**, que es sintetizado por la **adenilato ciclasa**.

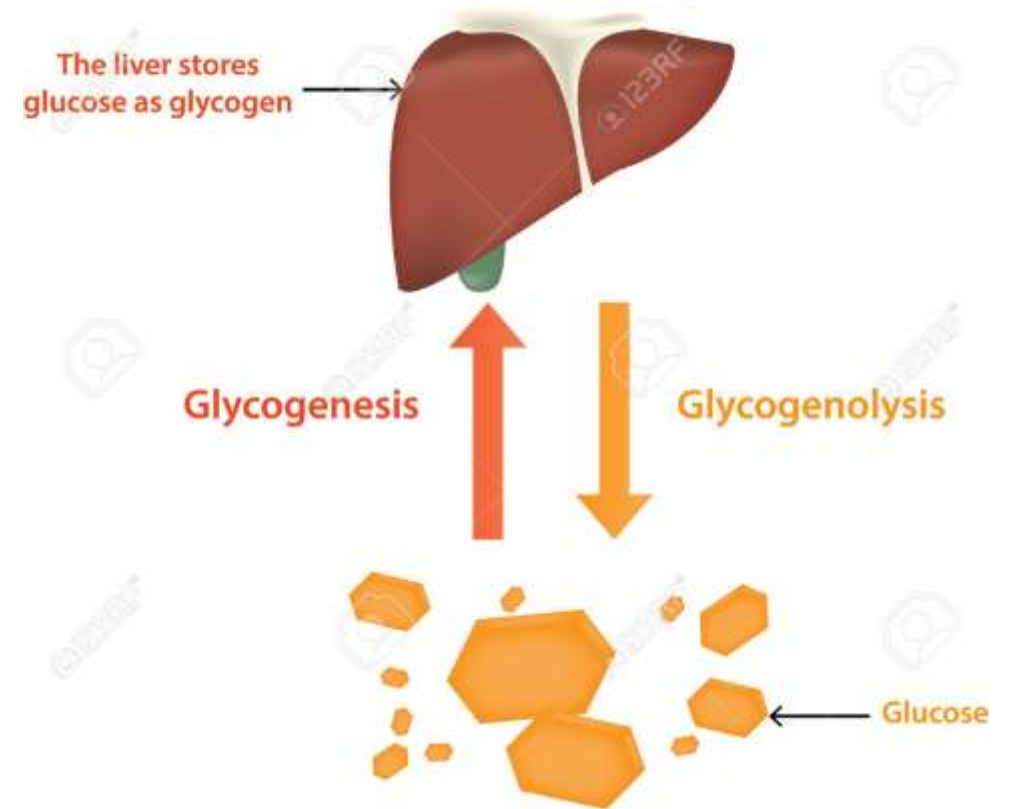


Adrenalina (músculo)
Glucagón (hígado)



Balance energético

- Si consideramos que una molécula de glucosa puede dar 30-32 moléculas de ATP, tomando 31 como media, el rendimiento de la glucosa liberada desde el glucógeno sería de 96.4%.
- Esto quiere decir que se recupera un 96.4% de la energía de la glucosa almacenada en forma de glucógeno

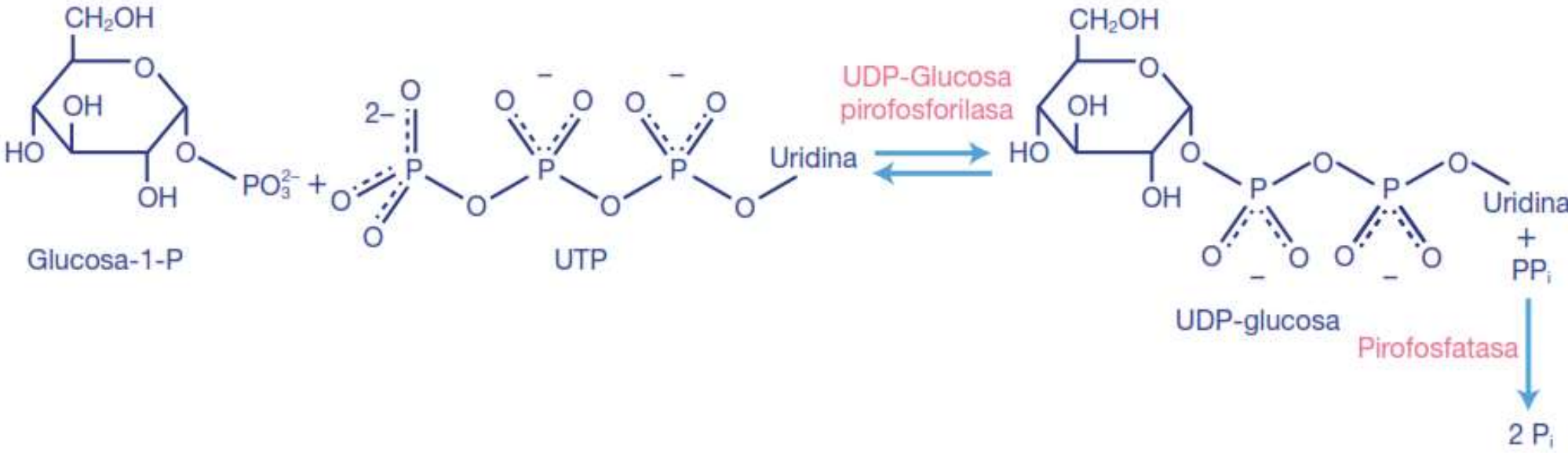


GLUCOGENOGENESIS

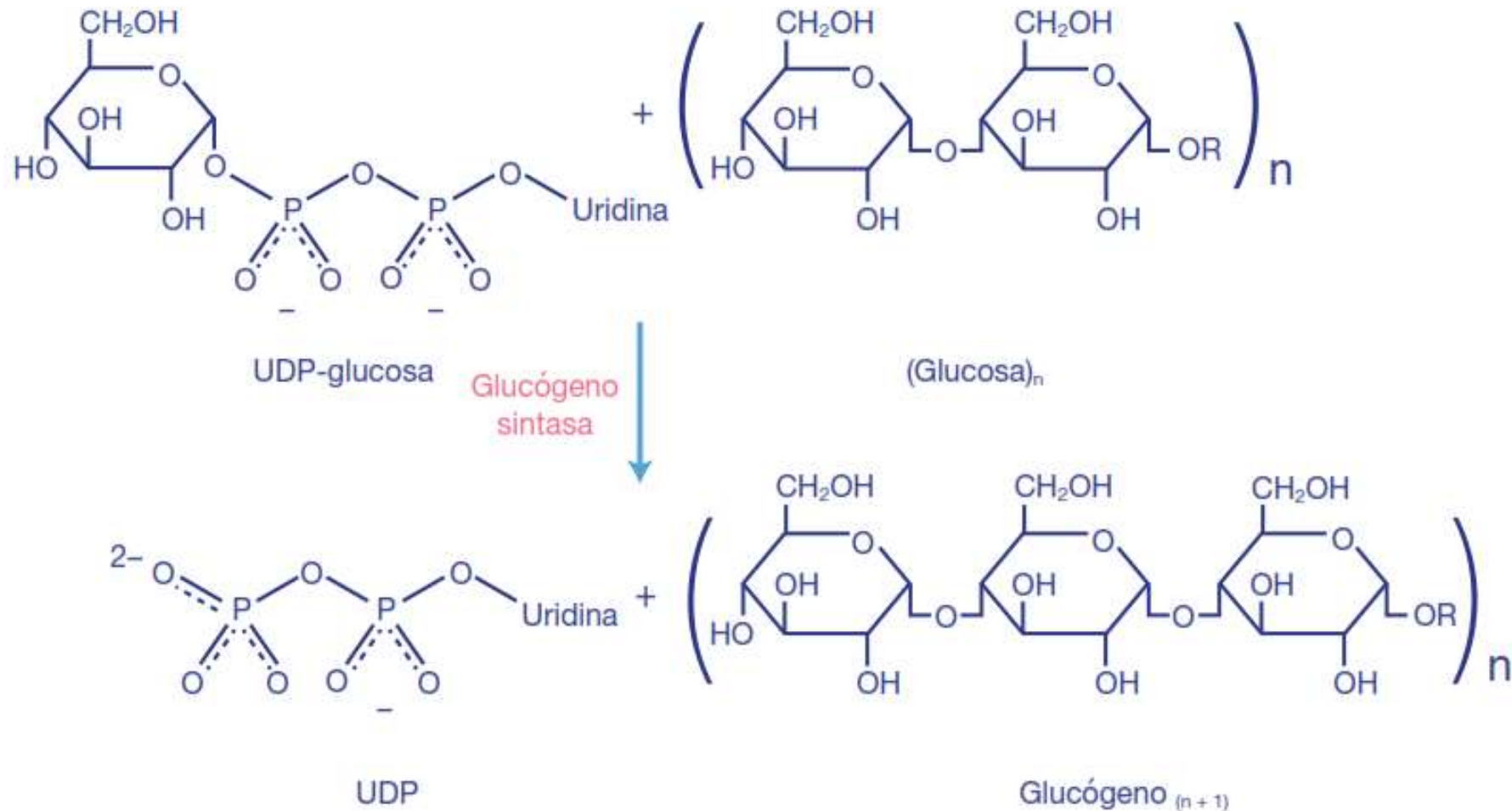
El proceso inverso, la síntesis de glucógeno o glucogenogénesis, comienza con el intermediario central del metabolismo de carbohidratos: la glucosa 6-fosfato. La primera reacción es la conversión de glucosa 6-fosfato en glucosa 1-fosfato por la fosfoglucomutasa:



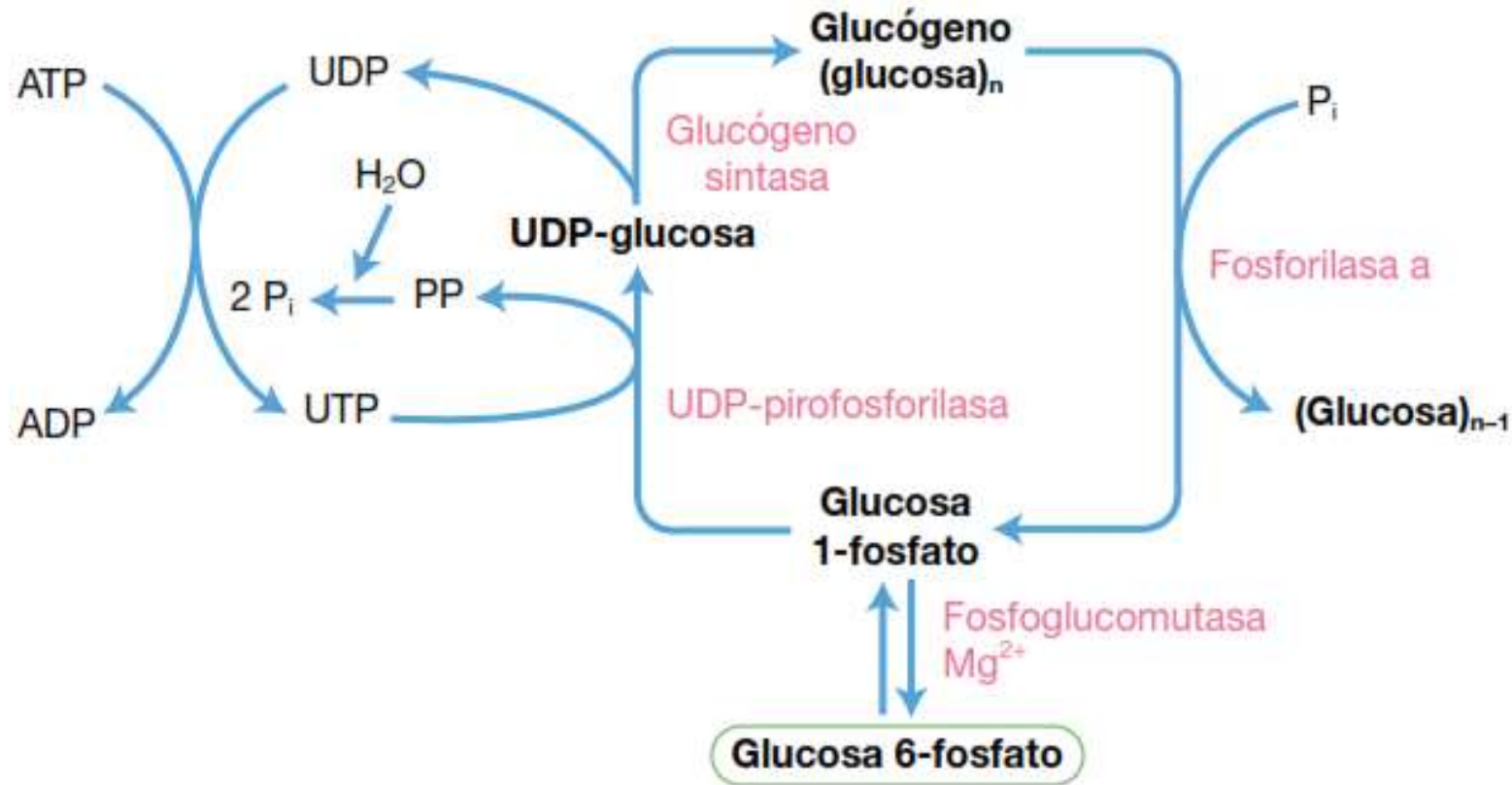
Posteriormente la glucosa 1-fosfato se convierte en UDP-glucosa. Esta reacción, catalizada por la UDP-pirofosforilasa, requiere UTP y es esencialmente irreversible porque el pirofosfato formado se hidroliza rápidamente por un pirofosfatasa a dos moléculas de fosfato:



En el segundo paso en la formación de glucógeno la UDP-glucosa es transferida al extremo no reductor de la glucosa terminal, formando enlaces glucosídicos $\alpha(1 \rightarrow 4)$ entre el átomo 1 del residuo glucosídico añadido y el 4-hidroxilo del residuo de glucosa de la cadena. La reacción es catalizada por la glucógeno sintasa:



La glucógeno sintasa solamente puede añadir moléculas de glucosa cuando la cadena inicial contiene al menos cuatro residuos, por tanto para que se lleve a cabo la síntesis de glucógeno se necesita un sistema inicial que aporte al menos esos cuatro residuos de glucosa; el sistema que aporta los residuos de glucosa es la glucogenina, considerada como un cebador en la síntesis del glucógeno.



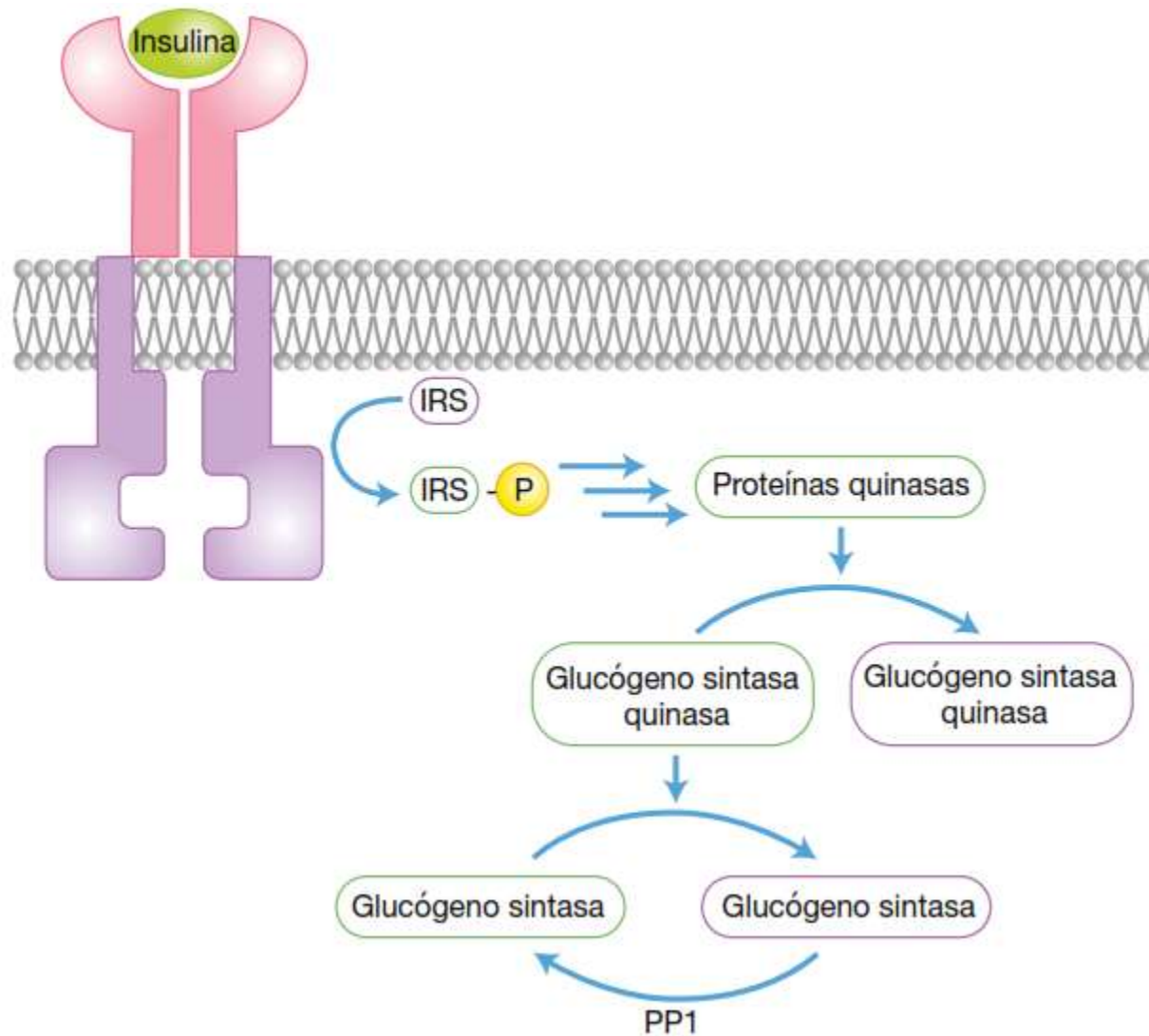


Figura 5.8. La actividad de la glucógeno sintasa está regulada por modificación covalente. La insulina inactiva a la enzima. Las proteínas en verde son activas y las proteínas recuadradas en color morado son inactivas. PP1: Proteína fosfatasa.

Tabla 5.1. Algunas enfermedades por almacenamiento de glucógeno.

Enfermedad		Defecto enzimático	Tejido u órgano afectado	Glucógeno en el órgano afectado	Características clínicas
Tipo I	Enfermedad de von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado y riñón	Cantidad aumentada; estructura normal	Alargamiento masivo del hígado. Falla para desarrollarse. Hipoglucemia intensa, cetosis, hiperlipemia
Tipo II	Enfermedad de Pompe	α -1,4-Glucosidasa (lisosómica)	Todos los órganos	Aumento masivo en cantidad; estructura normal	Insuficiencia cardiorrespiratoria que causa la muerte normalmente antes de los dos años de edad
Tipo III	Enfermedad de Cori	Amilo-1,6-Glucosidasa (enzima desramificante)	Músculos e hígado	Cantidad aumentada; ramas externas cortas	Parecidas a los del tipo I pero más leves
Tipo IV	Enfermedad de Anderson	Enzima ramificante (α -1,4 \rightarrow α -1,6)	Hígado y bazo	Cantidad normal; ramas externas muy largas	Cirrosis hepática progresiva. Insuficiencia hepática
Tipo V	Enfermedad de Mc Ardle	Fosforilasa	Músculo	Cantidad moderadamente aumentada; estructura normal	Capacidad limitada para realizar ejercicios intensos debido a calambres musculares dolorosos
Tipo VI	Enfermedad de Hers	Fosforilasa	Hígado	Cantidad aumentada	Parecidos a los del tipo I pero más leves
Tipo VII	Enfermedad de Tauri	Fosfofructoquinasa	Músculo	Cantidad aumentada; estructura normal	Parecidas a los del tipo V
Tipo VIII		Fosforilasa quinasa	Hígado	Cantidad aumentada; estructura normal	Agrandamiento ligero del hígado. Hipoglucemia leve

TAREA

Autoevaluacion pag 81 del texto Teijón, R. J. M., & Blanco, G. M. D. (2017). Fundamentos de bioquímica metabólica (4a. ed.). Retrieved from <http://ebookcentral.proquest.com>