

Morfofisiología III

Tema III: Metabolismo

Material complementario # 1: Digestión y absorción de glúcidos. Metabolismo del glucógeno.

Introducción.

Estimados estudiantes, el metabolismo comprende todas las reacciones que ocurren en el organismo. Anteriormente, ustedes estudiaron las características estructurales de las macromoléculas como son el glucógeno y el almidón como polisacáridos de reserva energética. El almidón y el glucógeno son ingeridos durante la alimentación. Sin embargo, el organismo no es capaz de asimilarlos debido a la estructura compleja que poseen. Por eso se hace necesaria la transformación de los mismos. En este material complementario nos dedicaremos primeramente al estudio de la digestión de los glúcidos y a las transformaciones que sufren los productos finales de este proceso en el interior de las células para su utilización y abordaremos algunas patologías relacionadas con el déficit de algunas enzimas que participan en estas transformaciones. Al final de este material poseen una serie de interrogantes a las cuales les pueden dar respuesta como parte de su estudio individual.

Sumario

- 1-Digestión y absorción de glúcidos.
- 2-Fosforilación inicial de la glucosa
- 3-Metabolismo del glucógeno.
- 4-Enfermedades relacionadas con el metabolismo del glucógeno

Desarrollo

Los animales se alimentan de forma discontinua y disponen de la energía que requieren a partir de la que conservan almacenada en forma de sustancias de reserva.

La digestión es la función de nutrición, que consiste en tomar del exterior los alimentos y transformarlos mediante procesos mecánicos y químicos, en sustancias asimilables por el organismo.

Los alimentos son sustancias que suministran al organismo los nutrientes necesarios para el mantenimiento de la vida.

Los elementos básicos de los alimentos son las proteínas, los glúcidos, los lípidos, las vitaminas, las sales minerales y el agua (Figura 1). Los tres primeros, son sustancias complejas que se transforman en sustancias simples mediante la digestión. Las proteínas se transforman en aminoácidos, los polisacáridos en monosacáridos y los lípidos en ácidos grasos y glicerol.

La digestión facilita el ingreso de sustancias al organismo, ya que estos compuestos simples, a diferencia de las sustancias complejas, pueden atravesar las membranas celulares de las células intestinales.



Figura 1. Alimentos que contienen las principales macromoléculas

El sistema digestivo del hombre está compuesto por: cavidad oral (boca), faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, canal anal y glándulas anexas (hígado, páncreas y glándulas salivales) (Figura 2).

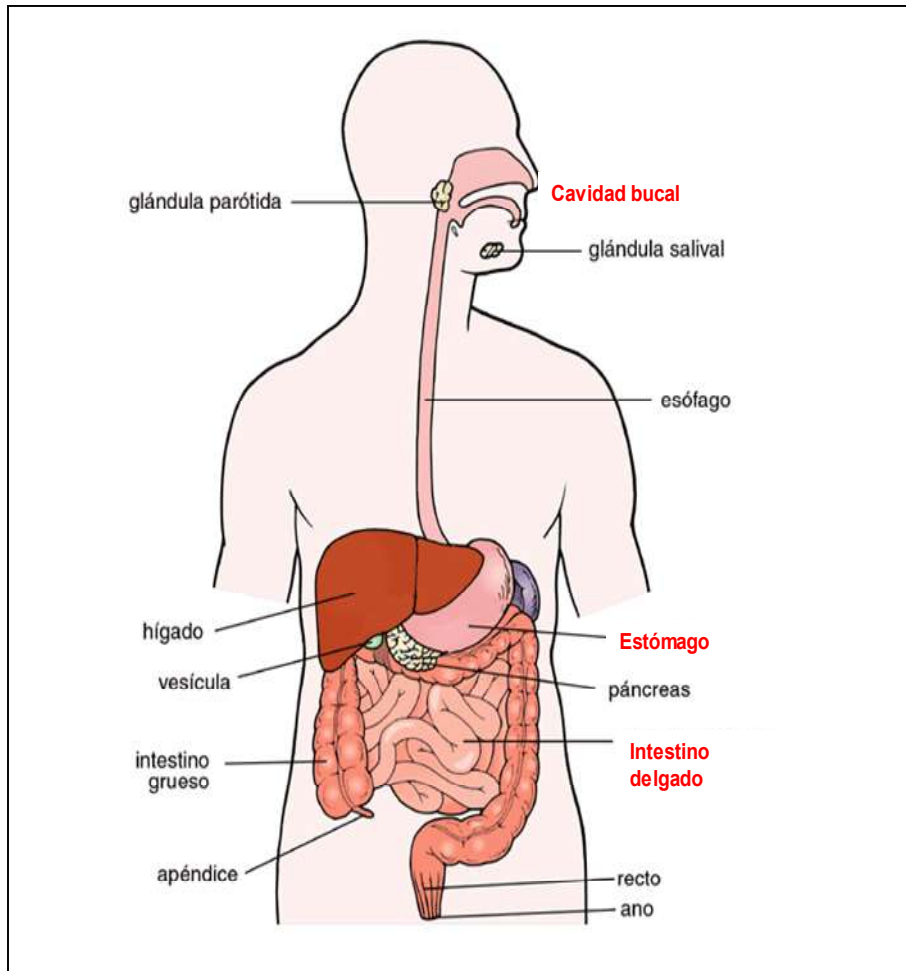


Figura 2. Componentes del sistema digestivo. En rojo se resaltan los componentes donde ocurre la degradación de los alimentos

Digestión de los glúcidos.

Los glúcidos ocupan un papel importante en la dieta humana ya que son los nutrientes más abundantes y los que más fácil aportan energía. En la dieta frecuentemente se ingieren oligosacáridos y polisacáridos, los cuales son transformados hasta moléculas más simples, los monosacáridos (Figura 3).

Glúcidos más importantes en la dieta humana

Polisacáridos

- Almidón
- Glucógeno
- Celulosa

Disacáridos

- Sacarosa
- Lactosa
- Maltosa

Figura 3. Glúcidos más importantes en la dieta humana.

La digestión de este grupo de nutrientes ocurre en diferentes sitios del sistema digestivo. La reacción química que la caracteriza es la hidrólisis.

La digestión de los glúcidos comienza en la cavidad oral o boca. Cuando se mastica, los alimentos se mezclan con la saliva. En la saliva existe una enzima denominada alfa amilasa salival o ptilina que es secretada por las glándulas parótidas. Esta enzima es capaz de escindir o hidrolizar los enlaces alfa 1,4 del almidón y del glucógeno, obteniéndose moléculas de glucosa, maltosa y un polisacárido de menor tamaño que el original que se denomina dextrina (Figura 4).

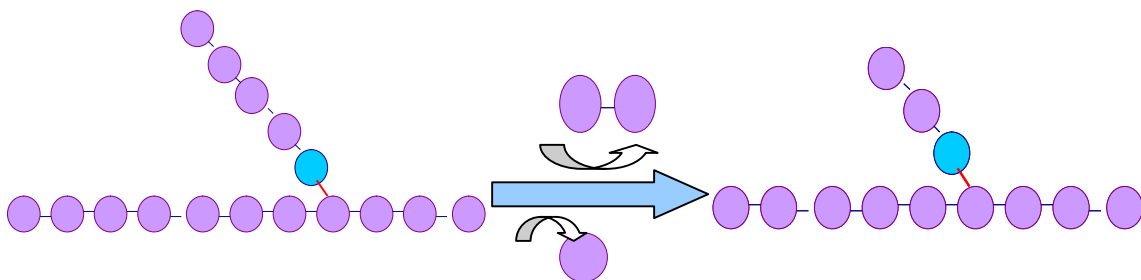


Figura 4. Representación esquemática de la acción de la alfa amilasa salival sobre las moléculas del almidón.

La alfa amilasa salival tiene un pH óptimo que oscila entre 6.9 y 7.1, el cual se alcanza precisamente en la boca. En este órgano, la acción de la enzima es pobre debido al poco tiempo que permanece el alimento en el mismo.

Después de la deglución, los alimentos llegan al estómago donde se mezclan de manera paulatina con las secreciones gástricas y de esta misma forma la alfa amilasa salival va perdiendo actividad ya que el pH del estómago es ácido (entre 1-2) y por tanto, la enzima se desnaturaliza.

En el estómago no se secretan enzimas que participen en la degradación de los glúcidos.

El vaciamiento estomacal conlleva al paso del bolo alimenticio hacia el intestino delgado, específicamente hacia el duodeno, a donde arriba con las secreciones ácidas del estómago, lo cual constituye un problema, pues el pH óptimo de las enzimas intestinales oscila entre 7 y 8. El páncreas es el encargado de solucionar este problema al secretar el llamado jugo pancreático. Esta secreción es rica en enzimas digestivas e iones bicarbonato y llega al duodeno precisamente a través de un conducto que proviene del páncreas. Los iones bicarbonato actúan como soluciones buffers o tampones, lo que permite que se alcance el pH adecuado para continuar la digestión (Figura 5).

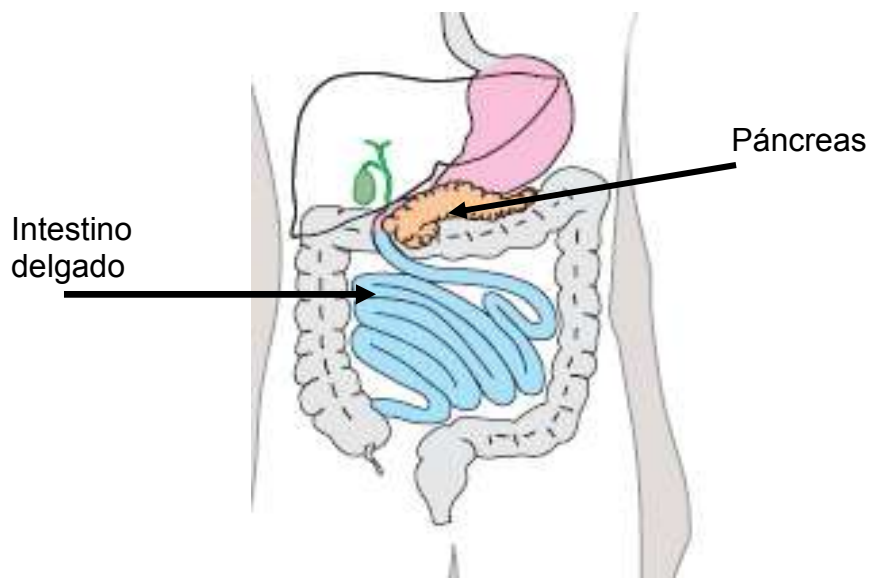


Figura 5. Representación de la distribución del páncreas y del intestino delgado. El páncreas se representa en naranja, en tanto el intestino delgado se representa de color azul.

Entre las enzimas digestivas se encuentra la alfa amilasa pancreática, que realiza la misma función que la salival. La acción de esta enzima dura más tiempo y de la degradación de estas macromoléculas se obtendrá moléculas de glucosa, maltosa, maltotriosa y las denominadas dextrinas límites. Las dextrinas límites poseen los puntos de ramificación del almidón y del glucógeno, los cuales no pueden ser escindidos por las alfa amilasas (Figura 6).

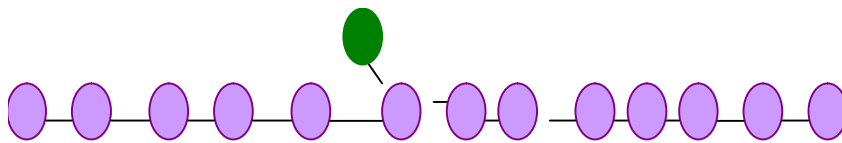


Figura 6. Las dextrinas límites contienen los puntos de ramificación alfa 1-6 del glucógeno y del almidón.

Hasta ahora hemos comentado la degradación parcial del almidón y del glucógeno. Sin embargo, como parte de los glúcidos abundantes en la dieta se encuentran disacáridos como la sacarosa y la lactosa. La digestión de estos azúcares se realiza precisamente en el borde en cepillo de las células intestinales, por acción de un grupo de enzimas denominadas disacaridasas.

Hay dos tipos de disacaridasas: las alfa disacaridasas que escinden los enlaces alfa y las beta disacaridasas que escinden los enlaces beta de los disacáridos. En la Figura 7 se muestran las reacciones que catalizan estas enzimas.

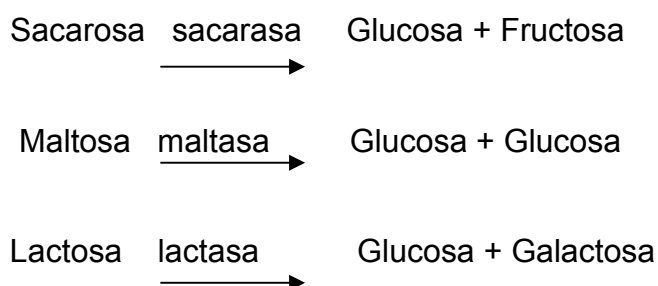


Figura 7. Acción de las disacaridasas. La sacarasa y la maltasa son alfa disacaridasas, en tanto la lactasa es una beta disacaridasa.

El déficit de algunas de estas enzimas puede conducir a problema en la digestión de los glúcidos. El déficit de lactasa es la causa de la intolerancia a la lactosa. Es un déficit hereditario que afecta con frecuencia al ser humano. Sin embargo, otras situaciones como la parasitosis intestinal y otras que causen daños en la mucosa intestinal conducen también a un déficit de disacaridasas. La intolerancia a la lactosa se caracteriza por diarrea osmótica y gran producción de dióxido de carbono por parte de las bacterias intestinales. El tratamiento, es la eliminación en la dieta de alimentos que contengan lactosa.

Las dextrinas límites son hidrolizadas por la acción conjunta del complejo sacarasa-isomaltasa y la maltasa, rindiendo glucosa.

En conclusión, la degradación total de los principales glúcidos de la dieta brinda glucosa, fructosa y galactosa, siendo la glucosa la que se obtiene en mayor cantidad.

Además de los polisacáridos y disacáridos mencionados, en la alimentación es común y beneficiosa la ingestión de alimentos que contengan celulosa. La celulosa es un homopolisacárido de glucosa unidas mediante enlaces beta 1-4. El sistema digestivo del hombre no puede degradarla a sustancias simples por la carencia de enzimas para ello. Este polisacárido forma parte de la llamada fibra dietética y su consumo aumenta el peristaltismo intestinal, evita la constipación y desempeña un papel en la prevención del cáncer de colon y de las hemorroides (Figura 8).



Figura 8. Alimentos que contienen celulosa.

Para que los monosacáridos obtenidos mediante la digestión puedan ser utilizados por las distintas células del organismo, es necesario que puedan llegar a los mismos. Al proceso mediante el cual las sustancias simples obtenidas durante la digestión ingresan al medio interno se denomina absorción.

La glucosa procedente de la ingesta, accede al interior de las células del epitelio intestinal a través de un transportador paralelo de Na^+ /glucosa situado en la membrana apical. La galactosa compite con la glucosa por el transportador. El mecanismo es un transporte activo acoplado al sodio. La energía para este proceso la brinda la bomba sodio potasio que se encuentra en la membrana de la célula intestinal. La glucosa difunde en el interior celular hasta alcanzar la membrana basal, donde existe un transportador de glucosa que la transporta a la vía porta que drena directamente en el hígado (Figura 9).

Absorción y transporte de la glucosa

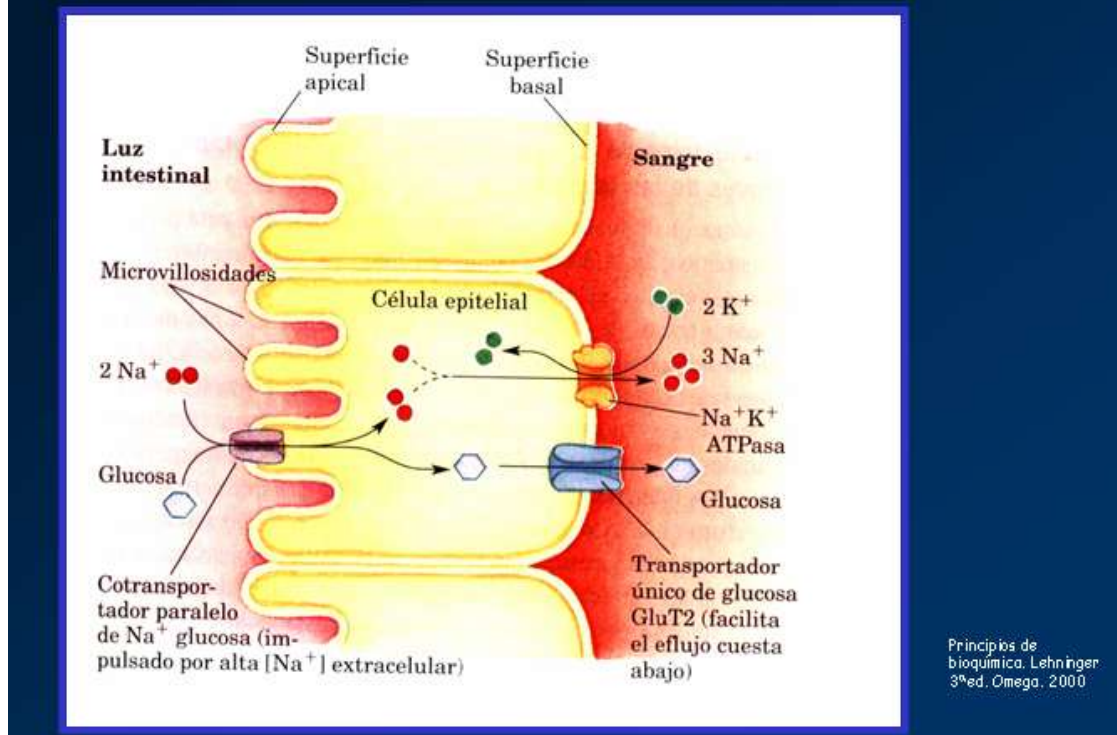


Figura 9. Esquema de la absorción y el transporte de la glucosa obtenida de la degradación de los glúcidos.

De esta forma, la glucosa entra al torrente sanguíneo y se dirige hacia el hígado, desde donde se distribuye a los diferentes órganos y tejidos (Figura 10).



Figura 10. La glucosa que no es captada por el hígado se distribuye a los diferentes tejidos y órganos.

La mayoría de las células de los mamíferos captan la glucosa además de otros azúcares a través de unas proteínas transportadoras de membrana que se denominan GLUT (*Glucose Transports*, transportadores de glucosa). Hasta el momento se conocen 13 miembros de esta familia de transportadores que se diferencian por su distribución en los tejidos, las características cinéticas y su dependencia o no de la insulina.

Fosforilación inicial de la glucosa.

Al incorporarse al interior de las células, la primera reacción que sufren los monosacáridos y entre ellos la glucosa es la fosforilación.

¿Qué importancia tiene la adición del grupo fosfato a los monosacáridos?

- Impide la salida de la ellos de la célula al no ser reconocidos por el transportador
- Constituyen sustratos obligados de las enzimas de las diferentes vías metabólicas en las que participan
- Ganan en potencial energético

El donador de grupos fosfato es generalmente el ATP. Las fosfotransferasas son enzimas que catalizan la fosforilación de los monosacáridos y para su acción requieren de iones magnesio. La fosforilación de los monosacáridos es catalizada por las hexoquinasas (Figura 11).

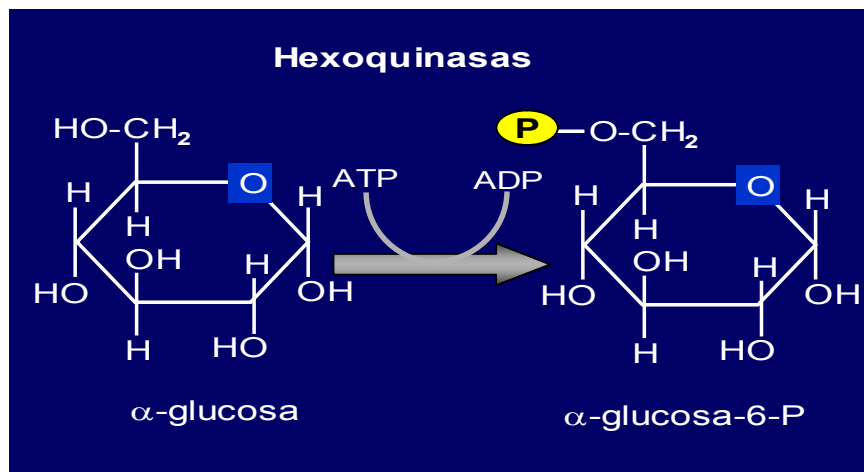


Figura 11. Fosforilación inicial de la glucosa

Las hexoquinasas son un grupo de isoenzimas que poseen diferente distribución y parámetros cinéticos ($V_{\text{máx}}$ y K_m) diferentes. Las hexoquinasas más importantes son la hexoquinasa I que se encuentra en la mayoría de los tejidos y la hexoquinasa IV o glucoquinasa que se encuentra en el hígado. A continuación se muestra una tabla con las principales características de estas enzimas.

| Características | Hexoquinasas | Glucoquinasa |
|-----------------------------------|---|---|
| Localización | En casi todos los tejidos | Hígado y células beta del páncreas |
| Especificidad de sustrato | Relativa: fructosa, glucosa, galactosa | Absoluta: glucosa |
| Inhibidores | Glucosa 6 fosfato | Fructosa 6 fosfato |
| Km (mM) | 0.01 | 20 |
| Dependencia de la insulina | No | Si |

Tabla 1. Características principales de las hexoquinasas.

Las propiedades cinéticas de estas dos enzimas influyen en su papel en el control de la glicemia (concentración de glucosa en sangre). Así en condiciones de glicemia normal, la glucosa puede penetrar y ser fosforilada en casi todos los tejidos, menos en el hígado y las células β del páncreas. Sólo en estados de hiperglicemia (aumento de la glicemia) el hígado capta y fosforila la glucosa que emplea en la síntesis del glucógeno. Esto explica en parte la función del hígado en la regulación de la glicemia como veremos más adelante.

La entrada de la glucosa a las células hepáticas es independiente de insulina, ya que el transportador no la requiere para su función. Sin embargo, la fosforilación inicial de la glucosa en este tejido es dependiente de insulina. De esta forma, la entrada de la glucosa al hígado es dependiente de la insulina de manera indirecta ya que si no resulta fosforilada, sale a sangre nuevamente y no puede ser metabolizada.

Destinos metabólicos de la glucosa 6 fosfato

La glucosa 6 fosfato es un metabolito de encrucijada. En la siguiente figura se muestran los orígenes y destinos de la glucosa 6 fosfato (Figura 12).

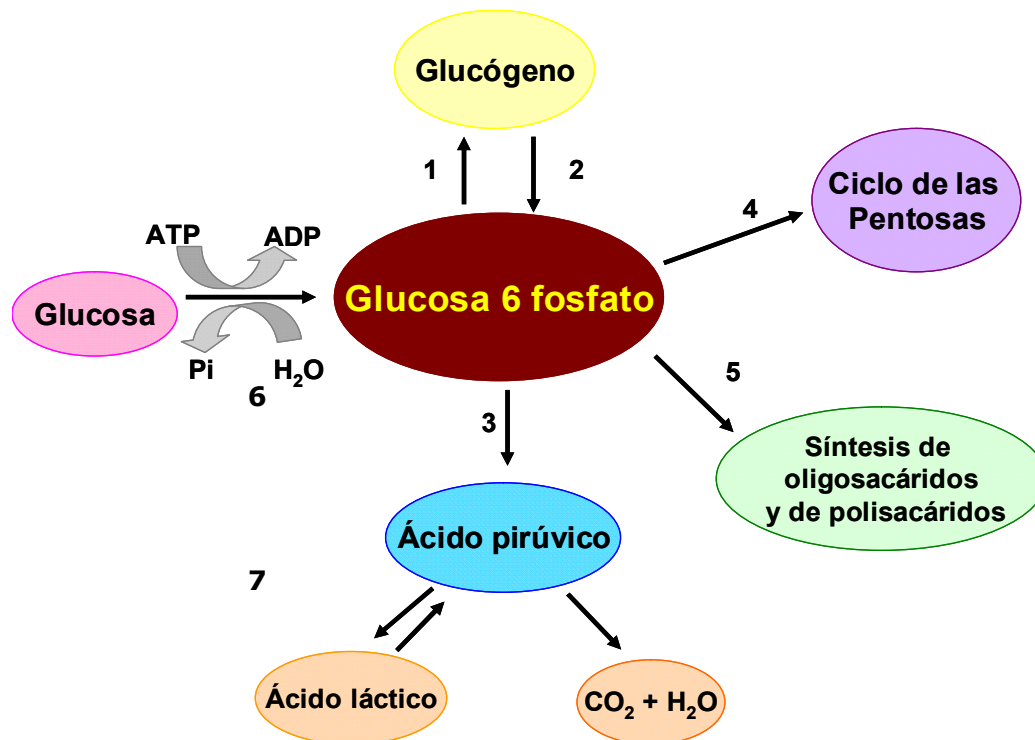


Figura 12. La glucosa 6 fosfato como metabolito de encrucijada. La glucosa 6 fosfato es el precursor para la síntesis del glucógeno o glucogenogénesis (1). A partir del glucógeno, ante determinadas situaciones metabólicas se obtiene glucosa 6 fosfato mediante la glucogenolisis (2). El metabolismo de la glucosa 6 fosfato en la llamada vía glicolítica (3) tiene como producto final al ácido pirúvico, el cual puede transformarse en ácido láctico en condiciones anaeróbicas (ausencia de oxígeno). En condiciones aeróbicas (presencia de oxígeno) se transforma en acetil CoA el cual es un intermediario del Ciclo de Krebs a partir del cual se obtienen dióxido de carbono y agua. El Ciclo de las pentosas tiene como precursor a la glucosa 6 fosfato (4) y este monosacárido fosforilado puede ser utilizado para la síntesis de otros compuestos (5). Otra vía de obtención de la glucosa 6 fosfato es a partir de la fosforilación de la glucosa, reacción catalizada por las hexoquinazas (6). En determinados tejidos, como el páncreas y el hígado, a partir de la glucosa 6 fosfato se puede obtener glucosa. Esta reacción es catalizada por la enzima glucosa 6 fosfatasa (7).

Metabolismo del glucógeno

Una de las reservas energéticas con las que cuenta el organismo es el glucógeno. Podríamos preguntarnos:

¿Cuáles son las ventajas del almacenamiento de energía en forma de glucógeno?

-La estructura ramificada de esta molécula permite que se encuentre bien empaquetada brindando gran cantidad de extremos no reductores que constituyen los sitios de acción de las enzimas que participan en su degradación (Figura 13).

-No ejerce efecto sobre la presión osmótica

-Puede ser degradado con relativa facilidad en los períodos interalimentarios

-Su metabolismo puede ocurrir en condiciones aeróbicas y anaeróbicas.

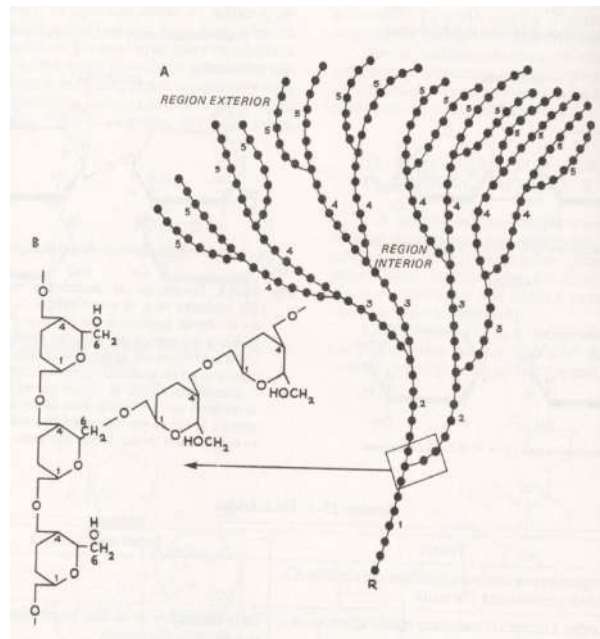


Figura 13. Esquema de la estructura ramificada del glucógeno

El glucógeno se almacena en el citoplasma de las células en forma de gránulos que forman parte de las ya conocidas inclusiones citoplasmáticas (Figura 14). Estos gránulos poseen de 100 a 400 Å de diámetro principalmente en el hígado y en el tejido muscular, constituyendo una reserva de energía para unas 12 a 24 horas. Los gránulos de glucógeno también contienen las enzimas que participan en su anabolismo y catabolismo así como algunas relacionadas con los mecanismos de regulación.

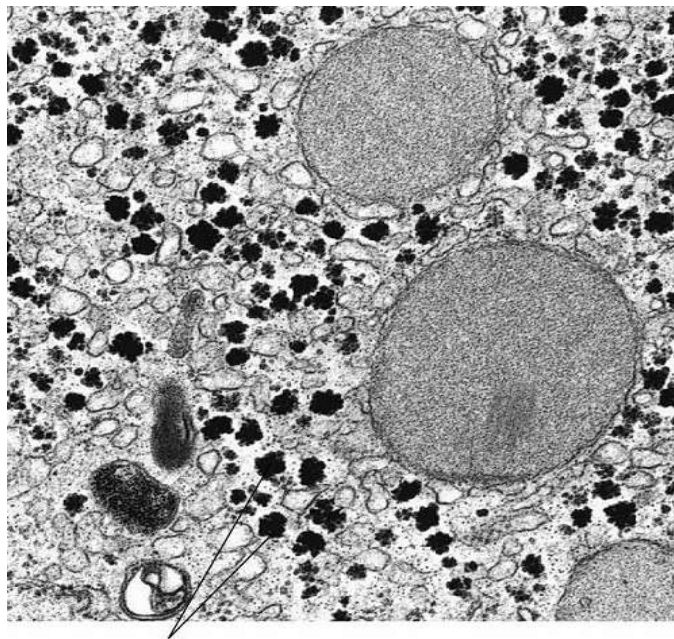


Figura 14. Fotografía al microscopio electrónico de los gránulos de glucógeno (flechas).

Glucogenogénesis

El proceso de síntesis del glucógeno se denomina glucogenogénesis.

Características generales de la glucogenogénesis.

- Ocurre en el citoplasma de todas las células, pero es especialmente importante en las células hepáticas y musculares.
- Se divide en preiniciación, iniciación, alargamiento y terminación

- Los precursores activados se añaden de uno en uno, o sea, es un proceso gradual.
- La síntesis está acoplada a la hidrólisis de pirofosfato.
- Se requiere de una molécula cebadora o *primer*.

Reacciones de la glucogenogénesis.

Eventos que ocurren en la etapa de preiniciación.

La glucosa 6 fosfato obtenida a partir de la fosforilación inicial de la glucosa se transforma en glucosa 1 fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa mediante una reacción de isomerización (Figura 15).

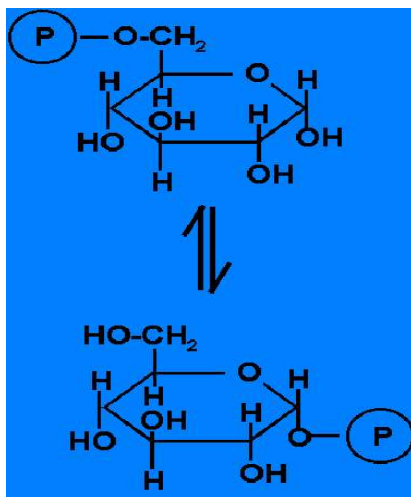


Figura 15. Reacción de la fosfoglucomutasa. La glucosa 6 fosfato se transforma en su isómera glucosa 1 fosfato.

A continuación se produce la activación de la glucosa-1-P. Esto se logra a través de la reacción entre la glucosa 1 fosfato y el UTP (uridín trifosfato), formándose un intermediario metabólico de alto contenido energético, la UDP-glucosa, y liberándose pirofosfato. El pirofosfato es hidrolizado por acción de las pirofosfatasas. La energía liberada en este proceso de hidrólisis favorece al proceso de síntesis del glucógeno (Figura 16).

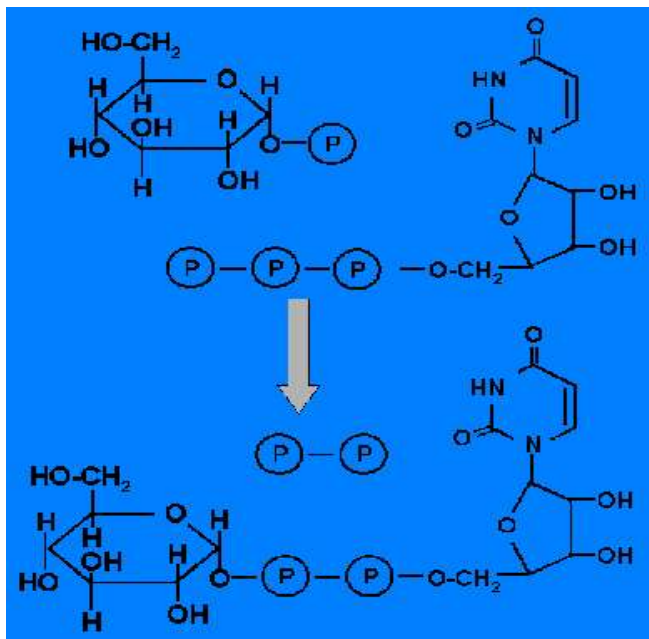


Figura 16. Activación de la glucosa 1 fosfato. Se produce una reacción con el UTP y se forma UDP-glucosa y pirofosfato. Este último al ser hidrolizado brinda la energía necesaria para continuar el proceso.

Eventos que ocurren en la etapa de iniciación

Para la síntesis del glucógeno se requiere de una molécula cebadora o *primer*. La glucogenina es la proteína que actúa como cebadora para la glucogenogénesis

La glucogenina cataliza la transferencia del primer resto glucosilo del UDP-glucosa hacia el OH de la tirosina. Después añade sucesivamente restos de glucosa del UDP-glucosa al OH número 4 de la glucosa hasta formar una hebra de ocho residuos de glucosa (Figura 17). Esta hebra de ocho residuos sirve como el iniciador necesario para la acción de la glucógeno sintasa, principal enzima de la síntesis de glucógeno.

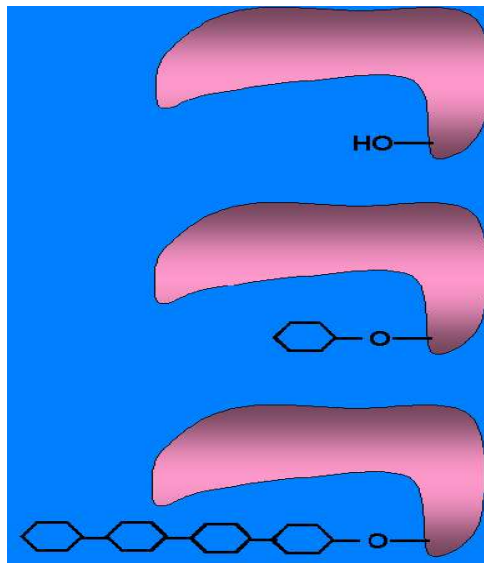


Figura 17. Representación de la glucogenina y la molécula cebadora de glucógeno necesaria para la síntesis del mismo. Las moléculas de glucosa se representan como un anillo piranósico.

Eventos que ocurren en la etapa de alargamiento.

El alargamiento de la molécula de glucógeno es catalizado por la enzima glucógeno sintasa, principal enzima de la glucogenogénesis y reguladora del proceso.

Características generales de la glucógeno sintasa.

- Es una enzima compleja formada por 4 subunidades idénticas, las cuales son diferentes en el hígado y en el músculo
- Constituye la enzima reguladora del proceso
- Cataliza la unión de los grupos glicosilos aportados por el UDP-Glucosa formando un enlace glicosídico de tipo α 1-4 .
- No puede unir directamente dos residuos de glucosa, sino solamente alargar la molécula ya existente con restos de glucosa.
- La acción de la enzima provoca la liberación del UDP, el cual puede regenerar el UTP por acción de las nucleósido difosfoquinasa

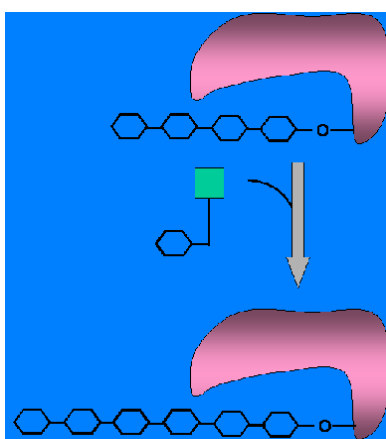


Figura 18. La glucógeno sintasa transfiere uno a uno los restos de glucosa del UDP-glucosa hacia la hebra del polisacárido en crecimiento. La molécula de UDP-glucosa se representa como un anillo piranósico unido a un cuadro verde.

Mediante la acción de esta enzima se obtienen las cadenas lineales del glucógeno. Sin embargo, este homopolisacárido se caracteriza por ser muy ramificado. Cabría preguntarse, cómo se logra la formación de las ramificaciones en el glucógeno.

La respuesta la brinda la acción de la enzima ramificante. Esta enzima es la encargada de la formación de los enlaces tipo $\alpha 1-6$ en los puntos de ramificación. La misma transfiere un segmento de 6 a 7 residuos de glucosa desde el extremo terminal de una cadena hacia el OH del carbono seis de otro residuo de glucosa de la misma cadena o de otra. Este punto de ramificación debe distar de otro en al menos 4 residuos. Sobre esa cadena unida a la otra a través de un punto de ramificación puede actuar de nuevo la glucógeno sintasa alargando nuevamente la cadena de glucógeno (Figura 19).

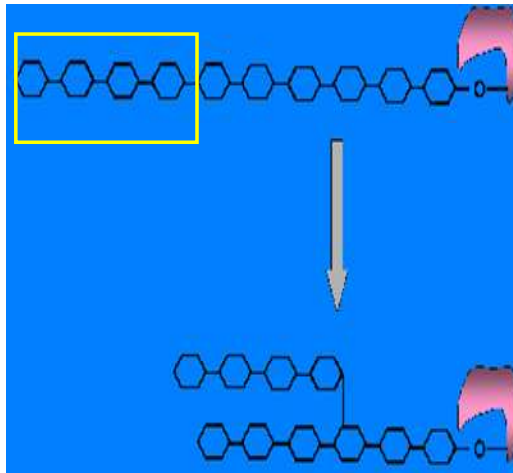


Figura 19. Representación de la acción de la enzima ramificante. Las moléculas de glucosa se representan como anillos piranósicos.

Eventos que ocurren en la etapa de terminación.

Hasta el momento no se ha establecido un límite preciso para la terminación de la síntesis del glucógeno. Se ha planteado que en la medida que crece, la velocidad de síntesis es cada vez menor, de manera que el tamaño de la molécula se convierte en un factor de regulación de la síntesis.

Glucogenolisis

La glucogenolisis es el catabolismo o degradación de la molécula de glucógeno.

Características generales de la glucogenolisis.

- Ocurre en los gránulos de glucógeno que se encuentran en el citoplasma, principalmente en el tejido hepático y muscular.
- La vía es catalizada por la acción de dos enzimas: glucógeno fosforilasa y la enzima desramificante.
- Se obtiene glucosa 1 fosfato que se transforma en glucosa 6 fosfato, la cual tiene diferentes destinos en dependencia del tejido.

A continuación se representa un esquema general de la glucogenolisis.

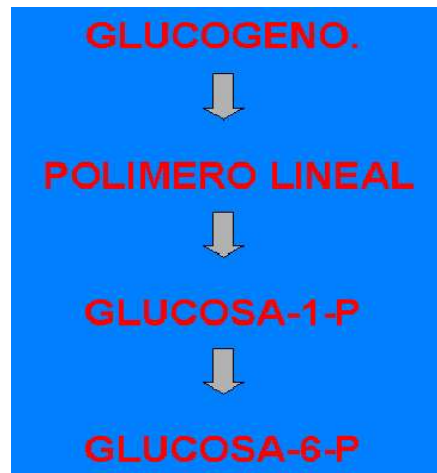


Figura 20. El catabolismo del glucógeno por la acción concertada de las enzimas dan lugar a un polímero lineal a partir del cual se obtiene glucosa 1 fosfato, la cual se isomeriza en glucosa 6 fosfato.

Reacciones de la glucogenolisis.

Enzima principal: Glucógeno fosforilasa

Reacción que cataliza: Escisión fosforolítica. Emplea un ortofosfato en la ruptura de cada enlace alfa 1-4 glicosídico de la cadena del polisacárido. Puede actuar por cada uno de los extremos reductores de la molécula, lo cual permite la obtención de gran cantidad de moléculas de glucosa en períodos interalimentarios, en el ayuno o en cualquier otra situación metabólica en la que se requiera energía.

La escisión fosforolítica es ventajosa para el organismo ya que la glucosa se obtiene fosforilada, lo que significa un ahorro de ATP y la glucosa no puede salir de la célula porque el transportador no la reconoce.

Cofactor que utiliza: Fosfato de piridoxal. Este derivado de la vitamina B6 está unido covalentemente a la enzima por medio de una base de Schiff.

Ahora bien, la glucógeno fosforilasa sólo puede hidrolizar los enlaces alfa 1-4. Conocemos que el glucógeno es una estructura muy ramificada, por lo cual se requiere de otra enzima que hidrolice los enlaces alfa 1-6. Esta enzima es la

enzima desramificante, la cual posee dos centros activos: uno que cataliza la transferencia de un segmento de glucano hacia el OH de posición 4 de la molécula y el otro centro activo que cataliza la hidrólisis del enlace alfa 1-6 y se libera glucosa libre . De esta forma, la glucógeno fosforilasa puede volver a actuar. Producto de la acción de la glucógeno fosforilasa se obtienen moléculas de glucosa 1 fosfato, las cuales se transforman en glucosa 6 fosfato por acción de la fosfoglucomutasa (Figura 21).

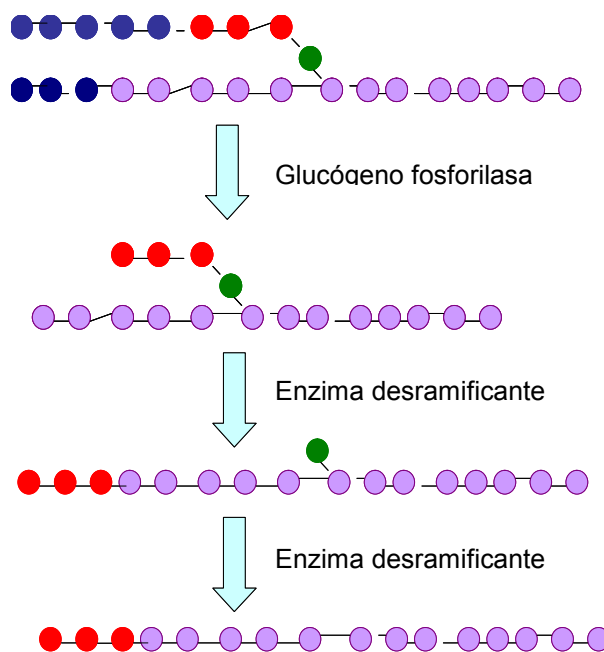


Figura 21. Representación esquemática del catabolismo del glucógeno. Se representan la acción de las enzimas glucógeno fosforilasa y la desramificante.

La glucosa 1 fosfato que se obtiene se isomeriza a glucosa 6 fosfato mediante la acción de la fosfoglucomutasa.

Diferencias metabólicas entre el glucógeno hepático y muscular.

-Capacidad de almacenamiento: El hígado es capaz de almacenar glucógeno hasta el 10% de su peso seco, mientras que el músculo sólo almacena entre 1-2 %. Sin embargo, la masa muscular es mayor que la hepática, lo que determina que se almacene mayor cantidad de glucógeno en el músculo.

-Destinos del catabolismo del glucógeno: El hígado contiene la enzima glucosa 6 fosfatasa, la cual es capaz de desfosforilar a este monosacárido. Cuando la glucosa está libre puede ser transportada hacia la sangre y de esta forma el hígado contribuye al mantenimiento de la glicemia (Figura 22).

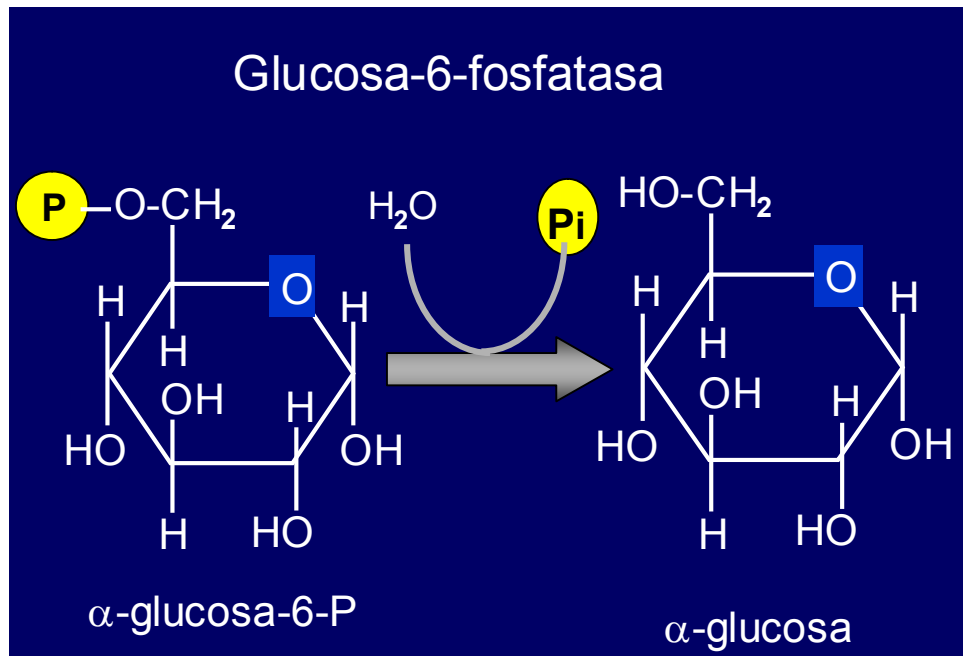


Figura 22. Representación de la desfosforilación de la glucosa

El músculo no puede cumplir con esta función, ya que no posee esta enzima. De esta forma utiliza la glucosa 6 fosfato como fuente de energía durante la contracción muscular (Figura 23). En las fibras musculares blancas donde existen pocas mitocondrias el metabolismo es anaerobio. En las fibras musculares rojas donde hay mitocondrias por lo que el metabolismo es aerobio. En ambos tipos de fibras se utiliza la glucosa 6 fosfato como fuente de energía, pero en las rojas es mayor como estudiaremos en el metabolismo de la glucosa.

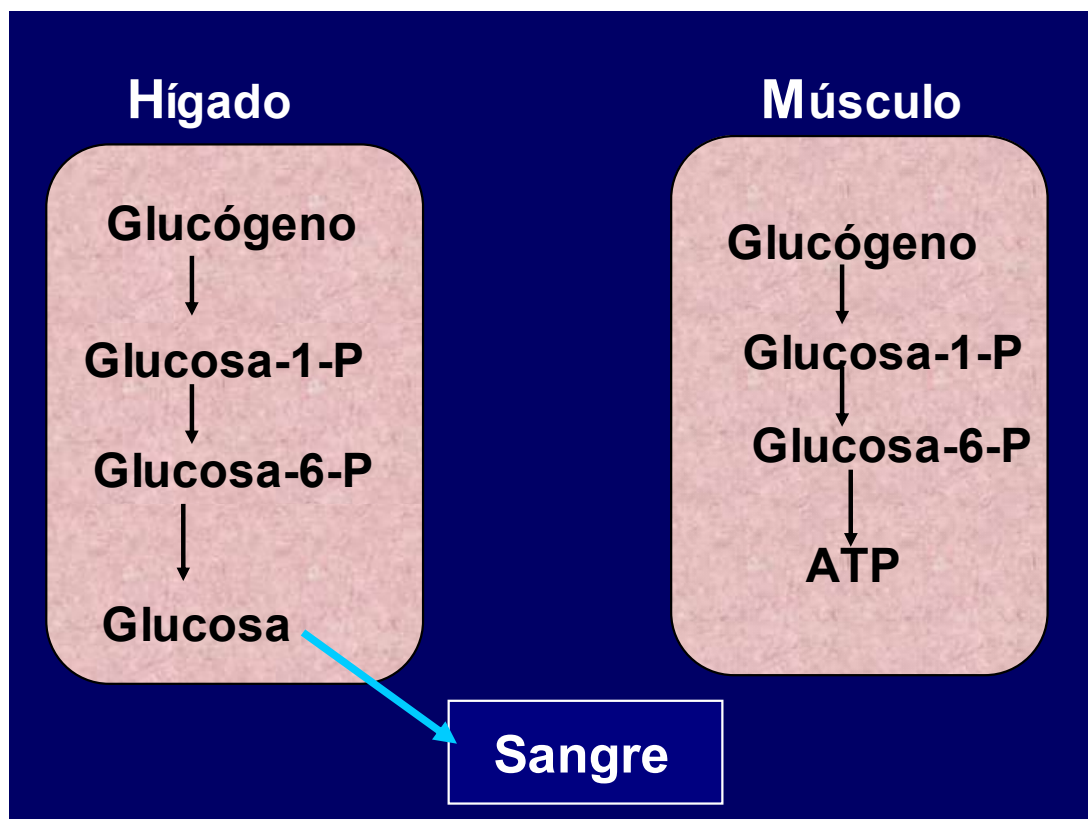


Figura 23. Diferencias del metabolismo del glucógeno en el tejido muscular y hepático

Regulación del metabolismo del glucógeno

Las enzimas que controlan el metabolismo del glucógeno, la glucógeno fosforilasa y la glucógeno sintasa están sometidas a regulación alostérica y a regulación por modificación covalente mediante fosforilación / desfosforilación. De estos dos mecanismos sólo analizaremos la regulación por modificación covalente.

Regulación por modificación covalente.

Las enzimas glucógeno fosforilasa y glucógeno sintasa pueden existir en dos estados interconvertibles enzimáticamente.

La glucógeno fosforilasa, enzima que regula la degradación del glucógeno, es más activa en su forma fosforilada que en su forma desfosforilada. la glucógeno(Figura 24)

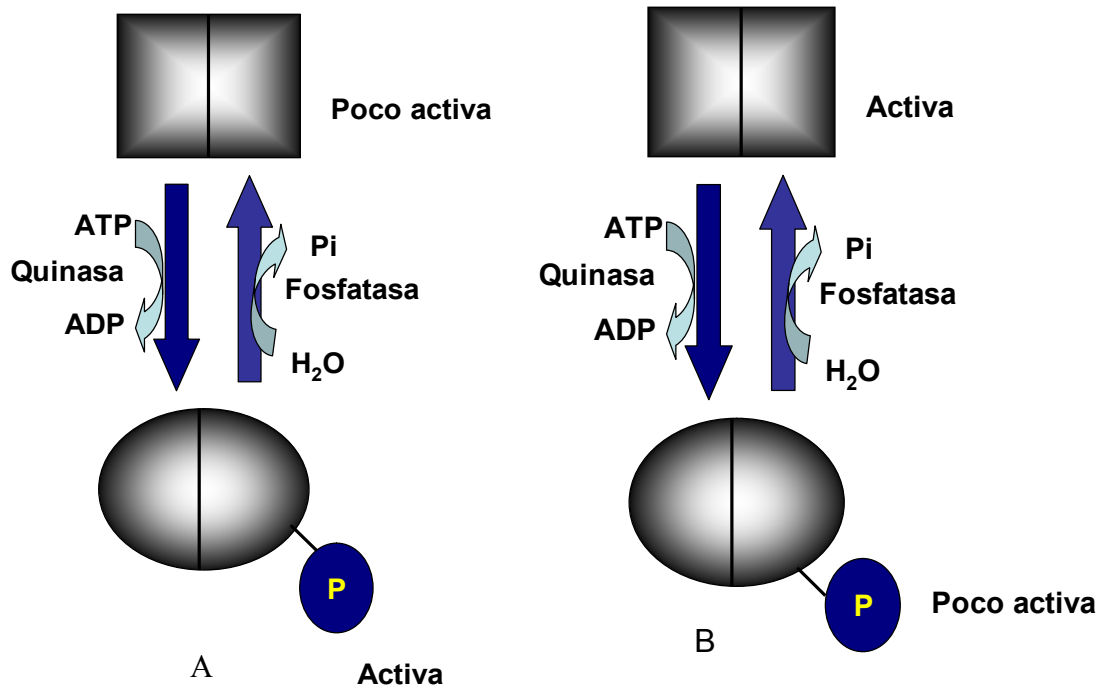


Figura 24. Estados activo y poco activo de las enzimas reguladoras del metabolismo del glucógeno. A: Glucógeno fosforilasa B: Glucógeno sintasa

La regulación del metabolismo del glucógeno por modificación covalente está mediada por hormonas.

Las hormonas son sustancias que actúan en pequeñas cantidades, su síntesis y secreción no son continuas y su vida media es muy corta. Son sintetizadas y segregadas por células específicas y regulan procesos específicos. En su mecanismo de acción producen una amplificación de la señal. Las hormonas se clasifican en aminoacídicas, peptídicas, proteínicas y esteroideas de acuerdo a su naturaleza química.

Las hormonas se caracterizan por ser específicas. Esta especificidad se manifiesta en que poseen receptores específicos en las membranas celulares de las células diana y además, la respuesta a la acción de las mismas puede ser diferente en diferentes tejidos.

Entre las hormonas peptídicas se encuentran la insulina y el glucagón que se sintetizan en el páncreas de acuerdo a los niveles de glucosa sanguínea (Figura 25)

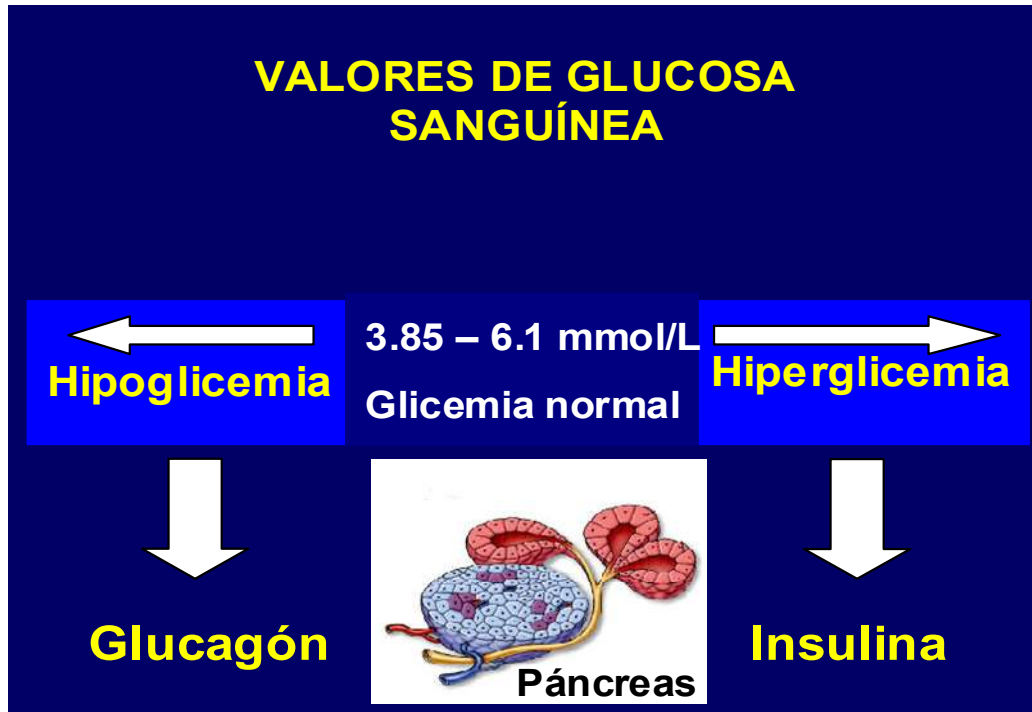


Figura 25. La secreción de las hormonas polipeptídicas, glucagón e insulina por el páncreas, está regulada por los niveles de glucosa sanguínea. Durante una hipoglicemia se estimula la secreción de glucagón, en tanto la insulina se secreta en períodos de hiperglicemia.

El ayuno y la actividad física provocan una disminución de la glucosa sanguínea, lo cual constituye un estímulo para que el páncreas secrete glucagón. Por otra parte, la ingestión de alimentos constituye un estímulo para la secreción de insulina.

El glucagón posee receptores en las membranas de las células del hígado y del tejido adiposo fundamentalmente. Este receptor es una proteína integral de membrana. La zona que mira hacia el espacio extracelular forma el sitio de reconocimiento de la hormona. Los lazos citoplasmáticos que unen los sectores

transmembranales están implicados en los mecanismos de transducción de la señal hacia el interior de la célula.

El glucagón se une a su receptor en la célula diana y forma el llamado complejo hormona- receptor. El complejo hormona receptor activa a la adenilato ciclasa que convierte el ATP en AMPc. El AMPc se une a las subunidades reguladoras de la Proteína Kinasa A y deja libre a las subunidades catalíticas que promueven la fosforilación de un grupo de enzimas, entre ellas, la glucógeno sintasa (que se inactiva) y la glucógeno fosforilasa (que se activa). De esta forma, el glucagón estimula la glucogenolisis al mismo tiempo que deprime la glucogénesis. El resultado neto de su acción es la salida de glucosa desde el hígado hacia la sangre con lo cual se reponen los niveles normales de la glicemia.

La activación de la proteína quinasa A depende de los niveles de AMPc. Los niveles de este mensajero están relacionados con la actividad de dos enzimas: la adenilato ciclasa y la fosfodiesterasa. La adenilato ciclasa cataliza la formación del mismo a partir de ATP, en tanto la fosfodiesterasa disminuye los niveles de AMPc. La acción coordinada de estas dos enzimas permitirá un adecuado nivel de AMPc intracelular.

La insulina por su parte, posee receptores a nivel de hígado, músculo y tejido adiposo. La unión de la insulina a su receptor provoca la activación de enzimas fosfatasa, que promueven la desfosforilación de la glucógeno fosforilasa (que se inactiva) y de la glucógeno sintasa (que se activa). Esto conduce a que se estimule la glucogénesis y se deprima la glucogenolisis.

Trastornos relacionados con el metabolismo del glucógeno.

Se conocen varios síndromes genéticos debidos a defectos metabólicos de la síntesis o del catabolismo del glucógeno. Los mejor conocidos y más importantes son las enfermedades por depósito de glucógeno o glucogenosis las cuales se producen por una acumulación de este polisacárido en los tejidos, especialmente el hepático y el muscular. Dependiendo de la distribución

específica de la enzima en los tejidos y órganos, el depósito de glucógeno puede limitarse a unos pocos tejidos o puede mostrar una distribución sistémica.

Glucogenosis tipo I

La glucogenosis tipo I fue descrita por von Gierke en 1929 y es debida a una deficiencia de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa. Por consiguiente el glucógeno se acumula en la célula.

Los enfermos pueden presentar hipoglicemia debido a la incapacidad de convertir la glucosa 6 fosfato en glucosa libre.

La acidosis láctica se relaciona con un exceso de glucosa 6 fosfato a nivel hepático produciendo un aumento de su degradación con salida a la sangre de cantidades elevadas de ácido láctico y pirúvico.

El incremento de la utilización de los lípidos puede dar lugar a una hiperlipemia, y la deficiencia en el metabolismo de los glúcidos provoca un aumento en la síntesis de cuerpos cetónicos lo que puede llevar a un cuadro de cetosis.

Otras manifestaciones incluyen el aumento de la concentración de ácido úrico en sangre, hepatomegalia.

El tratamiento por excelencia es la ingestión frecuente de glúcidos o la administración de sueros glucosados en los casos más graves.

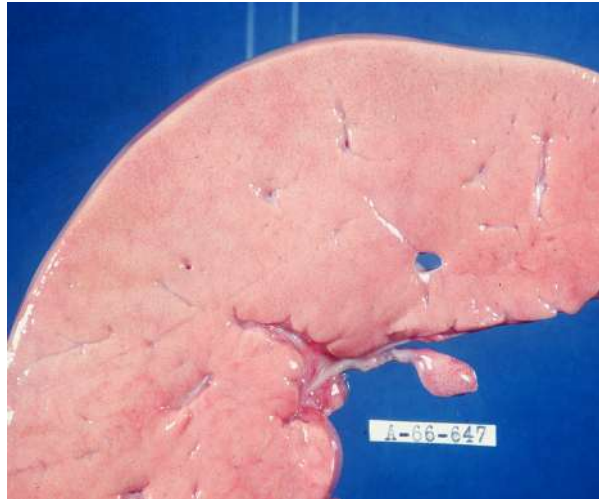


Figura 26 Una de las características de los pacientes con glucogenosis tipo I es el aumento de tamaño del hígado debido a la acumulación del glucógeno.

Glucogenosis tipo V

La glucogenosis tipo V se debe a la deficiencia de actividad de la glucógeno fosforilasa muscular. Generalmente comienza a manifestarse en la adolescencia por dolor y rigidez muscular durante la realización de ejercicios físicos. Más tarde se desarrolla una debilidad muscular crónica.

El déficit de esta enzima limita la producción de ATP en la glucogenólisis y da lugar a la acumulación de glucógeno en el músculo. Se caracterizan por intolerancia al ejercicio físico con calambres musculares. Existen dos tipos de actividad física que tienden a causar los síntomas: 1) ejercicio breve de elevada intensidad, como una carrera de velocidad y la carga de gran cantidad de peso, y 2) actividad física menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o caminar cuesta arriba. La mayoría de los pacientes puede realizar ejercicio físico moderado, como caminar en llano, durante largos períodos.

El tratamiento consiste en evitar la actividad física intensa.

Conclusiones:

- 1.- La digestión de los glúcidos ocurre en la boca y en el intestino por acción de enzimas que hidrolizan los enlaces O glucosídicos. Los productos finales de este proceso son los monosacáridos fructosa, galactosa y glucosa, esta última en mayor cantidad.
- 2.- La absorción de los monosacáridos se realiza por un transporte activo dependiente de sodio
- 3.- La fosforilación inicial de la glucosa está catalizada por enzimas llamadas hexoquinasas que se diferencian en sus parámetros cinéticos y en su distribución.
- 4.- La glucogénesis ocurre principalmente en el hígado y en el músculo y su enzima reguladora es la glucógeno sintasa que se activa por acción de la insulina.
- 5.- La glucogenolisis es regulada por el glucagón que activa a la enzima glucógeno fosforilasa.
- 6.- La glucosa 6 fosfato obtenida por la glucogenolisis en el hígado se convierte en glucosa, participando este órgano en el control de la glicemia, en tanto, en el músculo, entra a la vía glucolítica para la obtención de energía.

A continuación se proponen una serie de ejercicios para su autoevaluación.

1.- Complete el siguiente párrafo:

La digestión de los glúcidos ocurre en _____ y _____. Las enzimas _____ son las responsables de esto y se sintetizan en _____ y _____. Estas enzimas no pueden llevar a cabo la digestión completa de los almidones de la dieta debido a que sólo hidroliza los enlaces _____. En _____ actúan las disacaridasas. Como productos finales de la digestión de los glúcidos se obtiene _____, _____ y _____.

2.- Compare las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa en cuanto a K_m , $V_{m\acute{a}x}$ y especificidad. Relacione estas características con la función del hígado en la regulación de la glicemia.

3.- El proceso de la glucogénesis hepática debe cambiar de intensidad según la situación del organismo, por lo cual debe ser más intensa:

----En estado de ayunas.

----En estados de hipoglicemia.

---- En estado de normoglicemia.

---- En estado de hiperglicemia.

4.- Un médico que ha llegado de misión internacionalista es recibido por su familia con un gran banquete. Después de la comida se sienta a conversar. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones se corresponde con el estado del metabolismo del glucógeno en este hombre mientras está conversando?

----Glucogénesis elevada y glucógenolisis elevada.

----Glucogénesis disminuida y glucógenolisis elevada.

----Glucogénesis elevada y glucógenolisis disminuida.

----Glucogénesis disminuida y glucógenolisis disminuida.

5.- Aunque ni la adenilato ciclasa ni la fosfodiesterasa participan directamente en el metabolismo del glucógeno, de su actividad depende el comportamiento de este metabolismo. ¿Cuál de las siguientes condiciones incrementan la intensidad de la glucógenolisis hepática?

-----Actividad de la adenilato ciclasa alta y de la fosfodiesterasa alta.

-----Actividad de la adenilato ciclasa alta y de la fosfodiesterasa baja.

-----Actividad de la adenilato ciclasa baja y de la fosfodiesterasa alta.

-----Actividad de la adenilato ciclasa baja y de la fosfodiesterasa baja.

6- ¿Cuál de las siguientes enzimas regula completamente el metabolismo del glucógeno?

-----Glucógeno fosforilasa kinasa.

-----Glucógeno sintasa.

-----Glucógeno fosforilasa.

-----Proteína Kinasa A.

7- El metabolismo del glucógeno 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 del glucógeno?

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

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

-----La insulina actúa incrementando los niveles intracelulares de AMPc.

-----El principal mediador de la acción de la insulina es la Proteína Kinasa A.

8.- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor la acción de la glucógeno sintasa?

-----Es la enzima que sintetiza el glucógeno.

-----Forma solamente las cadenas lineales de glucógeno.

-----Transfiere un grupo glicosilo hacia el extremo 4 de una cadena de glucógeno.

-----Sintetiza las cadenas lineales del glucógeno a partir de la glucosa

9.- Aunque la glucogénesis hepática y la muscular son muy parecidas existen algunas diferencias entre ellas. Seleccione la afirmación que exprese alguna de esas diferencias:

-----La glucogénesis muscular requiere menos enzimas que la hepática.

-----La glucogénesis hepática está acoplada a la hidrólisis del pirofosfato pero la muscular no.

-----La glucogénesis hepática se realiza en estado de hiperglicemia, pero la muscular ocurre también en normoglicemia.

-----El músculo solamente sintetiza el glucógeno en estado de hiperglicemia pero el hígado lo hace en cualquier momento.

10- La glucógenolisis hepática puede participar en el control de la glicemia pues este órgano tiene la enzima:

-----Glucógeno fosforilasa.

-----Enzima desramificante.

-----Glucosa-6-fosfatasa.

-----Fosfogluco mutasa.

Bibliografía

Morfofisiología III. Colectivo de autores. ICBP Victoria de Girón.

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

Principles of Biochemistry. Lehninger y col, 2000.

Biorom 2007. CD de estudio para las Universidades de España.

