

Metabolismo de los carbohidratos

ESQUEMA

8.1 GLUCÓLISIS

Reacciones de la vía glucolítica

Destinos del piruvato

Energética de la glucólisis

Regulación de la glucólisis

8.2 GLUCONEOGÉNESIS

Reacciones de la gluconeogénesis

Sustratos de la gluconeogénesis

Regulación de la gluconeogénesis

8.3 VÍA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

8.4 METABOLISMO DE OTROS AZÚCARES IMPORTANTES

Metabolismo de la fructosa

8.5 METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

Glucogénesis

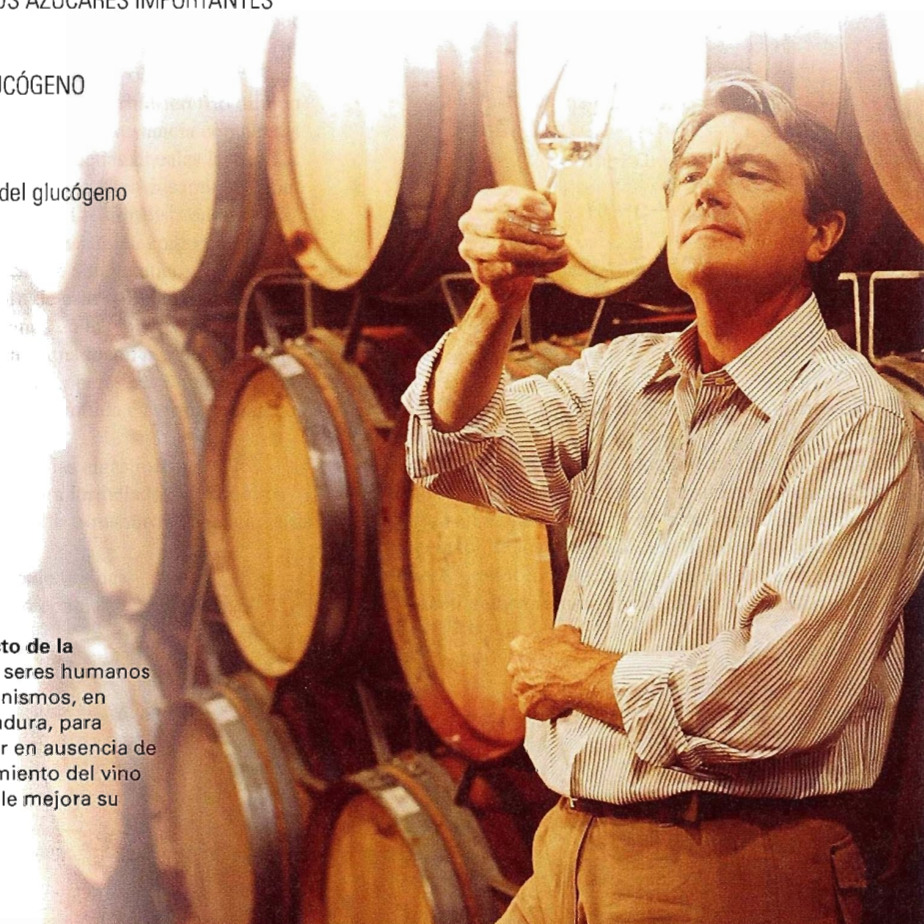
Glucogenólisis

Regulación del metabolismo del glucógeno

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Glucólisis y aviones a reacción

El vino: un producto de la fermentación Los seres humanos utilizan microorganismos, en este caso una levadura, para metabolizar azúcar en ausencia de oxígeno. El añejamiento del vino en barricas de roble mejora su sabor y su aroma.



Sinopsis

LOS CARBOHIDRATOS TIENEN NUMEROSAS FUNCIONES CRUCIALES EN LOS PROCESOS METABÓLICOS DE LOS SERES VIVOS. SIRVEN COMO FUENTES DE ENERGÍA Y COMO elementos estructurales de las células. El Capítulo 8 se enfoca en la función de los carbohidratos en la producción de energía. En virtud de que el monosacárido glucosa es una fuente de energía notable en casi todas las células, se hace gran énfasis en su síntesis, degradación y almacenamiento. También se considera el uso de otros azúcares.

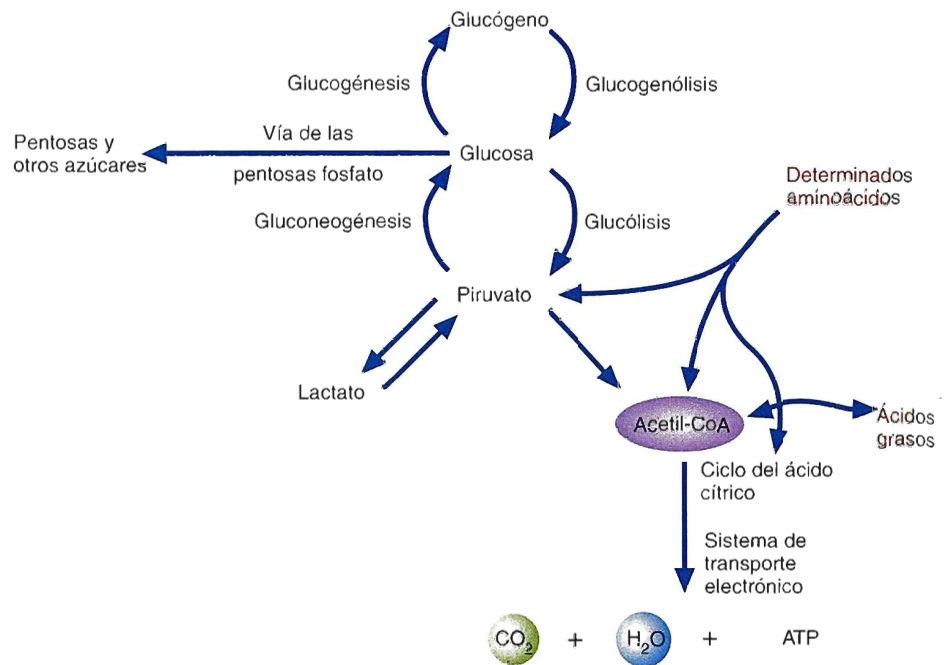
Las células se encuentran en un estado de actividad incesante. Para mantenerse “vivas”, las células dependen de reacciones bioquímicas complejas y muy coordinadas. Los carbohidratos son una fuente importante de la energía que impulsa estas reacciones. En el Capítulo 8 se discuten las vías de generación de energía en el metabolismo de los carbohidratos. Durante la **glucólisis**, una vía antigua que se encuentra en casi todos los organismos, se captura una cantidad pequeña de energía al convertir una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato. El glucógeno, una forma de almacenamiento de glucosa en los vertebrados, se sintetiza por **glucogénesis** cuando la concentración de glucosa es alta y se degrada por **glucogenólisis** cuando el aporte de glucosa es insuficiente. La glucosa también puede sintetizarse a partir de precursores distintos de los carbohidratos por medio de reacciones denominadas **gluconeogénesis**. La **vía de las pentosas fosfato** permite a las células convertir la glucosa-6-fosfato, un derivado de la glucosa, en ribosa-5-fosfato (el azúcar que se utiliza para sintetizar los nucleótidos y los ácidos nucleicos) y en otras clases de monosacáridos. En esta vía también se produce NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina), un agente reductor celular importante. En el capítulo 9 se considera el *ciclo del glioxilato*, utilizado por algunos organismos (principalmente plantas) para producir carbohidratos a partir de ácidos grasos. En el Capítulo 13 se describe la *fotosíntesis*, un proceso en el cual se captura energía lumínica para impulsar la síntesis de carbohidratos.

La síntesis y la utilización de la glucosa, el combustible principal de la mayoría de los organismos, son el centro de cualquier exposición sobre el metabolismo de los carbohidratos. En los vertebrados, la glucosa se transporta en la sangre por todo el cuerpo. Cuando las reservas de energía celular son bajas, la glucosa se degrada por la vía glucolítica. Las moléculas de glucosa que no se requieren para producir energía inmediata se almacenan en forma de glucógeno en el hígado y en los músculos. La satisfacción de los requerimientos de energía de muchos tejidos (p. ej., el encéfalo, los eritrocitos y las células de los músculos esqueléticos en actividad) depende de un flujo ininterrumpido de glucosa. Según sean las necesidades metabólicas de la célula, la glucosa también puede utilizarse para sintetizar, por ejemplo, otros monosacáridos, ácidos grasos y determinados aminoácidos. En la Figura 8.1 se resumen las principales vías del metabolismo de los carbohidratos en los animales.

8.1 GLUCÓLISIS

Se cree que la glucólisis, un conjunto de reacciones que ocurren en todas las células, es de las vías bioquímicas más antiguas. Tanto las enzimas como el número y los mecanismos de los pasos de la vía son muy semejantes en las procariotas y en las eucariotas. Además, la glucólisis es un proceso anaerobio, que debió ser necesario en la atmósfera carente de oxígeno de la Tierra pre-eucariota.

En la glucólisis, que también se denomina *vía de Embden-Meyerhof-Parnas*, cada molécula de glucosa se divide y se transforma en dos unidades de tres carbonos (piruvato). Durante este proceso se oxidan numerosos átomos de carbono. La pequeña cantidad de energía que se captura durante las reacciones glucolíticas (alrededor del 5% de la total disponible) se almacena de forma temporal en dos moléculas de ATP

**FIGURA 8.1****Principales vías del metabolismo de los carbohidratos**

En los animales, el exceso de glucosa se convierte por glucogénesis en su forma de almacenamiento, el glucógeno. Cuando se necesita glucosa como fuente de energía o como molécula precursora en los procesos de biosíntesis, se degrada el glucógeno por glucogenólisis. En algunas células la glucosa se convierte en ribosa-5-fosfato (un componente de los nucleótidos) y NADPH (un poderoso agente reductor) por la vía de las pentosas fosfato. La glucosa se oxida por glucólisis, una vía que genera energía, que la convierte en piruvato. En ausencia de oxígeno, el piruvato se convierte en lactato. Cuando se encuentra presente el oxígeno, el piruvato se degrada más para formar acetil-CoA. De esta molécula pueden extraerse, por el ciclo del ácido cítrico y por el sistema de transporte electrónico, cantidades significativas de energía en forma de ATP. Obsérvese que el metabolismo de los carbohidratos está ligado de forma compleja con el metabolismo de otros nutrientes. Por ejemplo, la acetil-CoA también se genera por la degradación de los ácidos grasos y de determinados aminoácidos. Cuando hay exceso de acetil-CoA, una vía diferente la convierte en ácidos grasos.

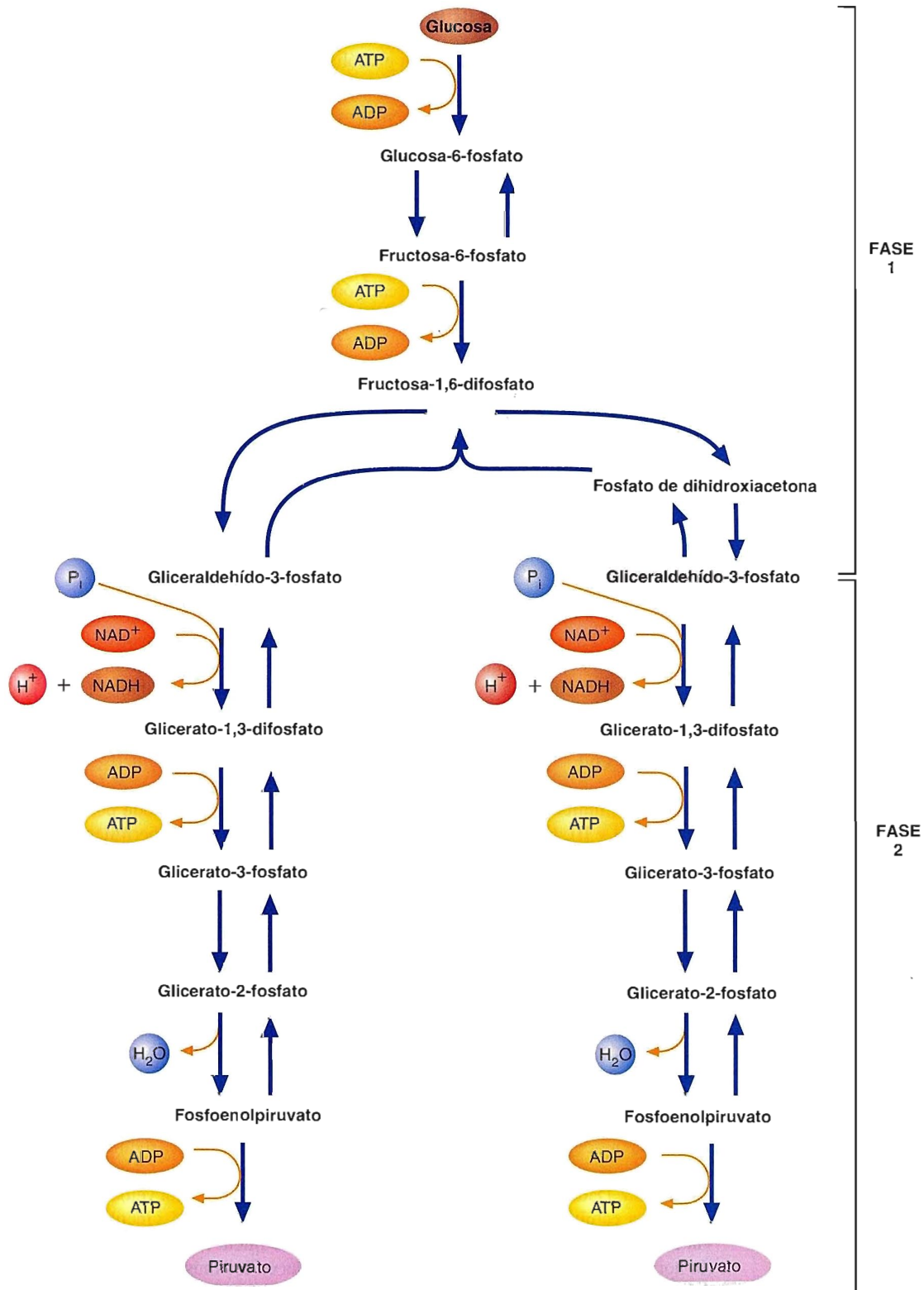
(trifosfato de adenosina) y una de NADH (deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina) por cada triosa. El destino metabólico subsiguiente del piruvato depende del organismo que se considere y de sus circunstancias metabólicas. En los **organismos anaerobios** (aquellos que no utilizan oxígeno para generar energía), el piruvato puede convertirse en productos de desecho como etanol, ácido láctico, ácido acético y moléculas semejantes. Utilizando oxígeno como aceptor electrónico terminal, los organismos aerobios, como los animales y los vegetales, oxidan por completo el piruvato para formar CO₂ y H₂O en un complejo mecanismo escalonado, conocido como **respiración aerobia**.

La glucólisis (Fig. 8.2), que consta de 10 reacciones, sucede en dos fases:

1. La glucosa se fosforila dos veces y se fracciona para formar dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P). Las dos moléculas de ATP que se consumen durante esta fase son como una inversión, debido a que esta etapa crea los sustratos reales de la oxidación en una forma que está atrapada dentro de la célula.
2. El gliceraldehído-3-fosfato se convierte en piruvato. Se producen cuatro moléculas de ATP y dos de NADH. Debido a que se han consumido dos ATP en la primera fase, la producción neta de moléculas de ATP por molécula de glucosa es dos.

La vía glucolítica puede resumirse en la siguiente ecuación:



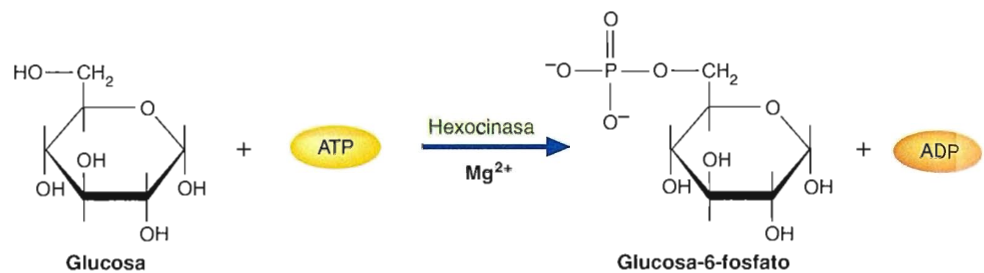
**FIGURA 8.2****Vía glucolítica**

En la glucólisis cada molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato. Además, se producen dos moléculas de ATP y dos de NADH. Las reacciones con flechas dobles son reacciones reversibles y las que tienen una sola flecha son reacciones irreversibles que sirven como puntos de control de la vía.

Reacciones de la vía glucolítica

En las Figuras 8.3 y 8.4 se resume la glucólisis. Las 10 reacciones de la vía glucolítica son las siguientes:

1. **Síntesis de glucosa-6-fosfato.** Justo después de entrar en una célula, la glucosa y otras moléculas de azúcar se fosforilan. Este proceso impide el transporte de la glucosa hacia afuera de la célula y aumenta la reactividad del oxígeno en el éster fosfato resultante. Numerosas enzimas, denominadas hexocinasas, catalizan la fosforilación de las hexosas en todas las células del organismo. El ATP, un cosustrato de la reacción, forma complejos con el Mg^{2+} . (Los complejos ATP- Mg^{2+} son comunes en las reacciones catalizadas por cinasas.) En condiciones intracelulares la reacción es irreversible; es decir, la enzima no tiene capacidad para retener o acomodar el producto de la reacción en su sitio activo, sin importar la concentración de G-6-P.



El hígado de los animales contiene cuatro hexocinasas. Tres de estas enzimas (las hexocinasas I, II y III) se encuentran en concentraciones variables en otros tejidos del organismo, en donde se unen de manera reversible a un conducto aniónico (llamado *porina*) en la membrana externa de las mitocondrias. Como resultado el ATP está disponible con facilidad. Estas isoenzimas poseen afinidades elevadas por la glucosa con relación a su concentración en la sangre; es decir, quedan semisaturadas en concentraciones inferiores a 0.1 mM, aunque las concentraciones de glucosa sanguínea sean aproximadamente de 4 a 5 mM. Además, la glucosa-6-fosfato (el producto de la reacción) inhibe la fosforilación de moléculas de glucosa mediada por las hexocinasas I, II y III. Cuando la glucemia es baja, estas propiedades permiten a células como las del cerebro y las de los músculos obtener suficiente glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son elevadas, las células no fosforilan más moléculas de glucosa que las que se requieren para sus necesidades inmediatas. La cuarta enzima, denominada hexocinasa IV (o glucocinasa), cataliza la misma reacción pero posee propiedades cinéticas demasiado distintas. La glucocinasa (GK), presente en el hígado y en determinadas células del páncreas, de los intestinos y del encéfalo, requiere de concentraciones de glucosa mucho mayores para su actividad óptima (alrededor de 10 mM), y no es inhibida por la glucosa-6-fosfato. En el hígado, la GK desvía la glucosa hacia el almacenamiento en forma de glucógeno. Esta capacidad proporciona los recursos que se utilizan para mantener los niveles sanguíneos de glucosa, una función esencial del hígado. En consecuencia, tras la ingesta de carbohidratos, el hígado no retira cantidades grandes de glucosa de la sangre para la síntesis de glucógeno sino hasta que otros tejidos han cubierto sus requerimientos de esta molécula. Se piensa que en los tipos celulares en que existe, la GK es un *detector de glucosa*. Dado que la glucocinasa no suele trabajar a la máxima velocidad, es muy sensible a cambios pequeños en la glucemia. Su actividad está vinculada con una vía de transducción de señales. Por ejemplo, la GK inicia la liberación de insulina (la hormona que promueve la captación de glucosa en los músculos y en las células del tejido adiposo) por las células β pancreáticas en respuesta a un aumento de la glucemia. La regulación de la GK implica su unión a proteína reguladora de la GK (GKRP), un proceso que es inducido por altas concentraciones de fructosa-6-fosfato. Entonces el complejo GKRP/GK entra al núcleo. Cuando la glucemia aumenta después de la ingesta de alimentos, la GKRP libera la GK (a causa de su intercambio por fructosa-6-fosfato), y ésta regresa por los poros nucleares y puede fosforilar glucosa una vez más.

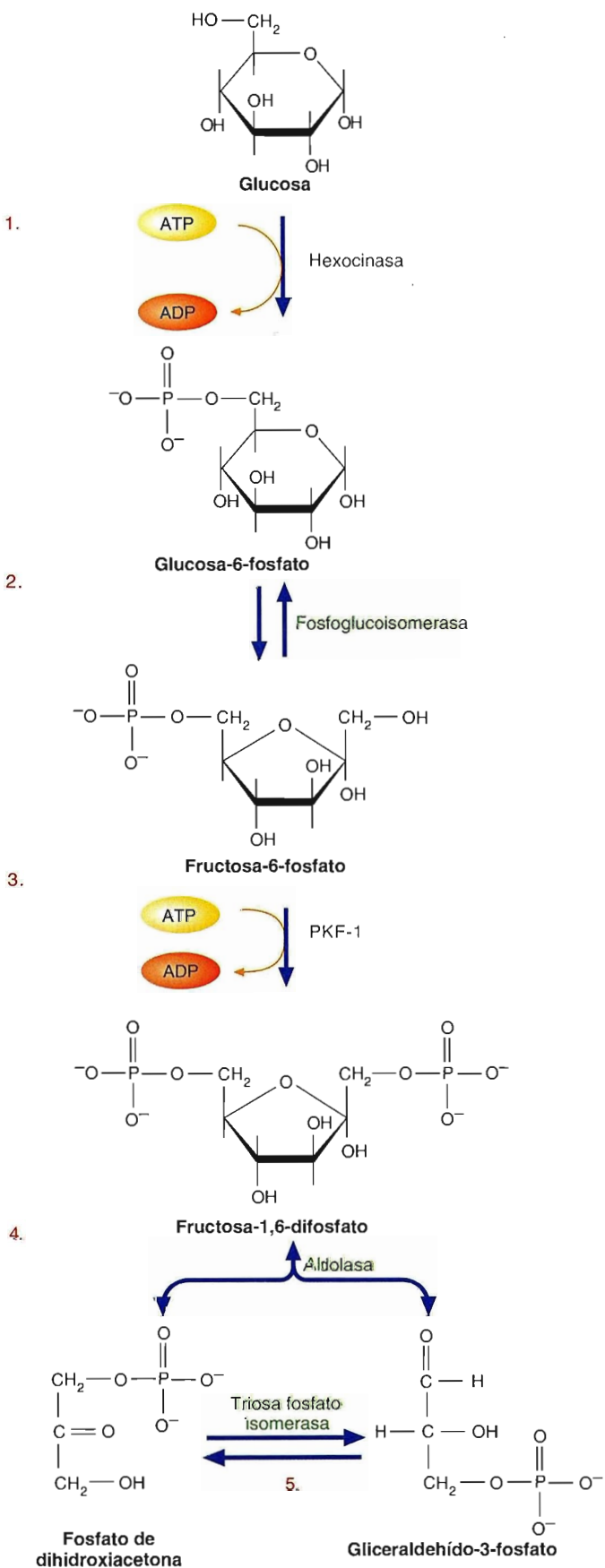


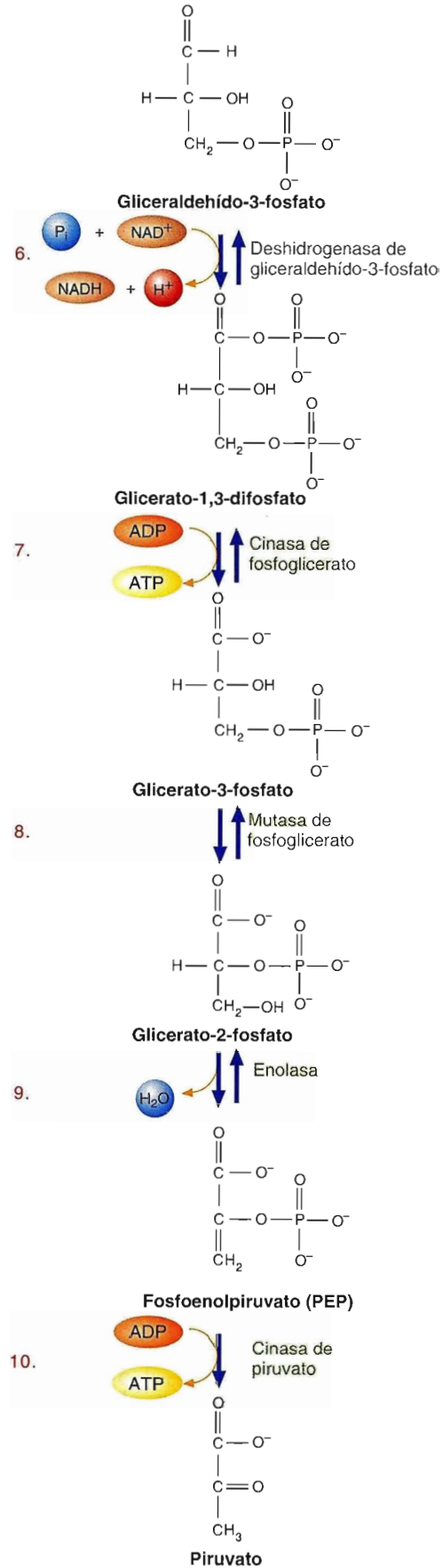
FIGURA 8.3

Reacciones de la fase 1 de la glucólisis

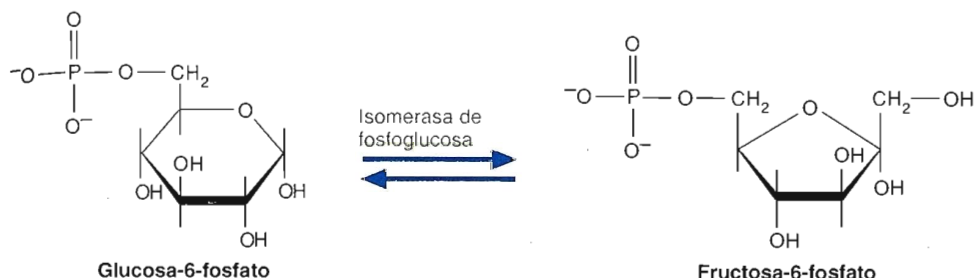
En total, ocurren 10 reacciones en la vía glucolítica. El número de cada reacción se resalta en color rojo.

FIGURA 8.4

Reacciones de la fase 2 de la glucólisis

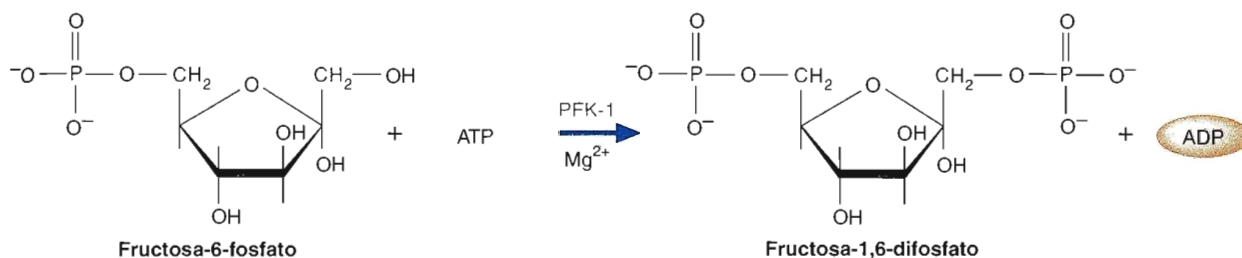


2. **Conversión de la glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato.** Durante la reacción 2 de la glucólisis, la aldosa glucosa-6-fosfato se convierte en la cetosa fructosa-6-fosfato por medio de la isomerasa de fosfoglucosa (PGI) en una reacción fácilmente reversible:

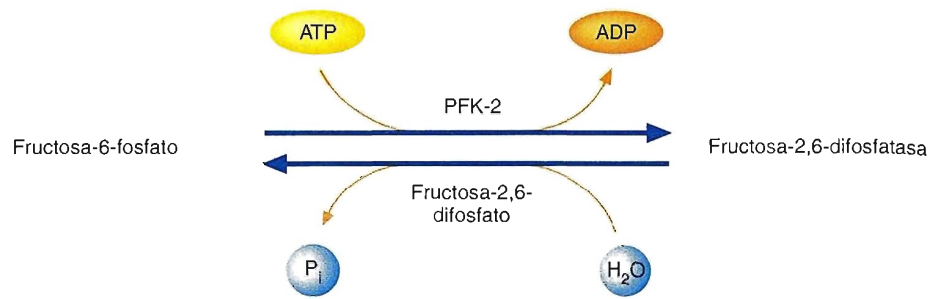


Recuérdese que la reacción de isomerización de la glucosa y de la fructosa comporta un intermediario endiol (Fig. 7.16). Esta transformación hace que el C-1 del producto de fructosa esté disponible para la fosforilación.

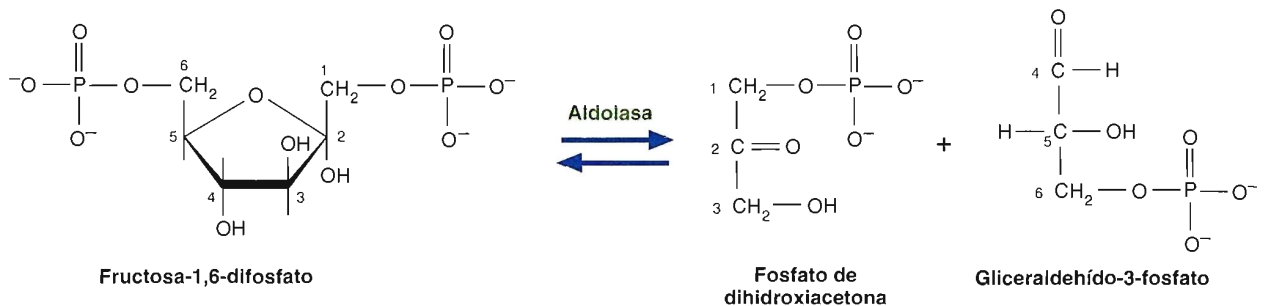
3. **Fosforilación de la fructosa-6-fosfato.** La fosfofructocinasa-1 (PFK-1) cataliza de forma irreversible la fosforilación de la fructosa-6-fosfato para formar fructosa-1,6-difosfato:



La inversión de una segunda molécula de ATP tiene varios fines. En primer lugar, debido a que el ATP se utiliza como agente fosforilante, la reacción procede con un gran descenso de energía libre. Tras sintetizarse la fructosa-1,6-difosfato, la célula queda comprometida para la glucólisis. Debido a que la fructosa-1,6-difosfato se fracciona en dos triosas, otro propósito de la fosforilación es evitar que cualquier producto posterior se difunda hacia afuera de la célula. La PFK-1 es una enzima reguladora principal de la glucólisis. Su actividad se inhibe alostéricamente por concentraciones elevadas de ATP y de citrato, que son indicadores de que la carga energética de la célula es elevada y de que el ciclo del ácido cítrico, un componente fundamental de la capacidad generadora de energía de la célula, se ha hecho más lento. El AMP (monofosfato de adenosina) es un activador alostérico de la PFK-1. La concentración de AMP, que aumenta cuando la carga energética de la célula es baja, es un mejor factor pronosticador de la deficiencia energética que la concentración de ADP (difosfato de adenosina). La fructosa-2,6-difosfato es un activador alostérico de la actividad PFK-1 en el hígado y se sintetiza por la fosfofructocinasa-2 (PFK-2) como respuesta a señales hormonales correlacionadas con la concentración de glucosa en la sangre. Cuando la concentración sérica de glucosa es elevada, el aumento de la fructosa-2,6-difosfato estimulado por las hormonas aumenta de forma coordinada la actividad de la PFK-1 (que activa la glucólisis) y disminuye la actividad de la enzima que cataliza la reacción inversa, la fructosa-1,6-difosfatasa (que inhibe la gluconeogénesis, Sección 8.2). El AMP es un inhibidor alostérico de la fructosa-1,6-difosfatasa. La PFK-2 es una enzima con doble función que se comporta como una fosfatasa cuando está fosforilada en respuesta a la hormona glucagon (que se libera en la sangre por una baja glucemia, véase pág. 279) y actúa como una cinasa cuando está desfosforilada en respuesta a la hormona insulina (concentración elevada de azúcar en la sangre).

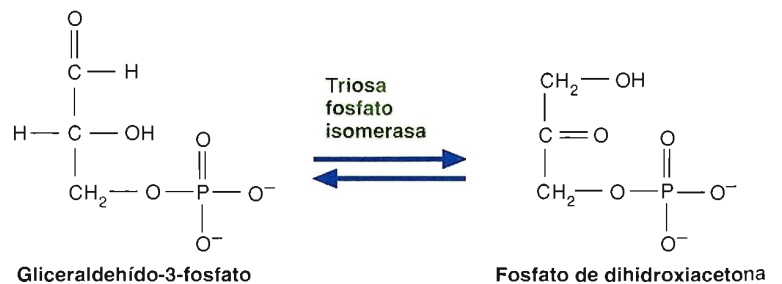


4. **Escisión de la fructosa-1,6-difosfato.** La fase 1 de la glucólisis finaliza con la escisión de la fructosa-1,6-difosfato en dos moléculas de tres carbonos: gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) y fosfato de dihidroxiacetona (DHAP). Esta reacción es una **escisión aldólica**, de ahí el nombre de la enzima: aldolasa. Las escisiones aldólicas son inversas a las condensaciones aldólicas que se describen en la página 166. En las escisiones aldólicas los productos son un aldehído y una cetona.



Aunque la división de la fructosa-1,6-difosfato es en la mayor parte de los casos desfavorable ($\Delta G^{\circ} = +23.8 \text{ kJ/mol}$), la reacción ocurre debido a que los productos se eliminan con rapidez.

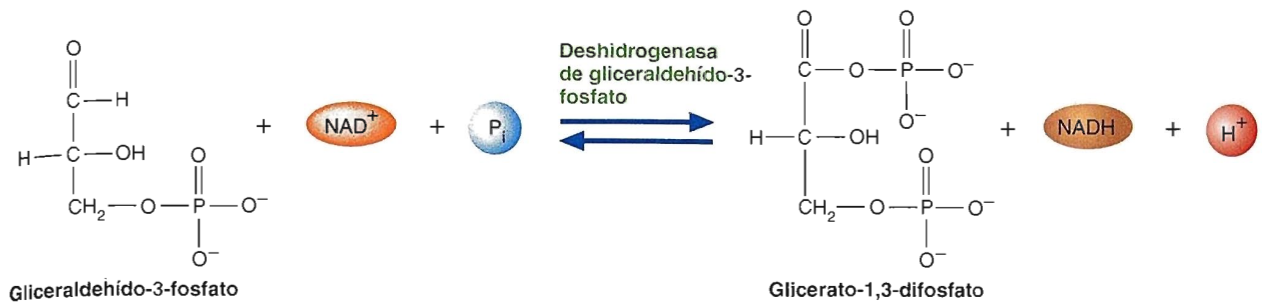
5. **Interconversión del gliceraldehído-3-fosfato y del fosfato de dihidroxiacetona.** De los dos productos de la reacción de la aldolasa, sólo el G-3-P se utiliza como sustrato para la reacción siguiente de la glucólisis. Para que la otra unidad de tres carbonos entre a la vía de la glucólisis, la triosa fosfato isomerasa cataliza la conversión reversible del DHAP en G-3-P:



Tras esta reacción, la molécula original de glucosa se ha convertido en dos moléculas de G-3-P.

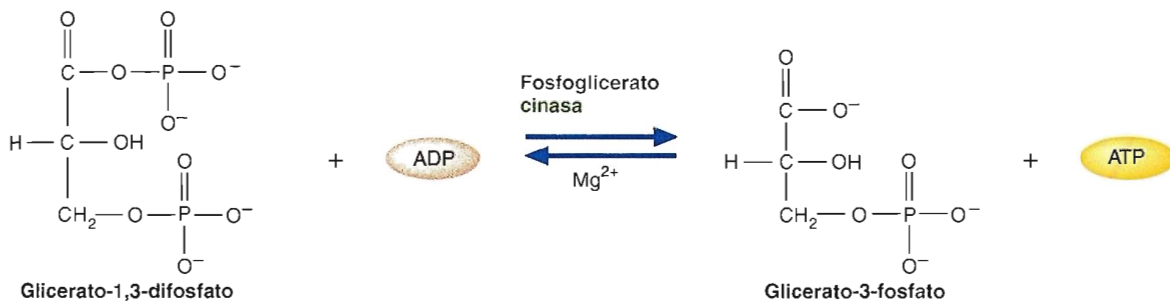
6. **Oxidación del gliceraldehído-3-fosfato.** Durante la reacción 6 de la glucólisis, el G-3-P se oxida y se fosforila. El producto, el glicerato-1,3-difosfato,

contiene un enlace de alta energía fosfoanhídrido, que puede utilizarse en la siguiente reacción para generar ATP:



Este complejo proceso está catalizado por la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato, un tetrámero formado por cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad contiene un sitio de unión para el G-3-P y otro para el NAD⁺. Al formar la enzima un enlace covalente tioéster con el sustrato (Fig. 8.5), se transfiere al NAD⁺ un ion hidruro (H:⁻) en el sitio activo. El NADH sale de este último y lo sustituye el NAD⁺. El aducto acilo-enzima es atacado por el fosfato inorgánico y el producto abandona el sitio activo.

- 7. Transferencia del grupo fosfato.** En esta reacción se sintetiza ATP al catalizar la fosfoglicerato cinasa la transferencia de un grupo fosfato de energía elevada del glicerato-1,3-difosfato al ADP:



La reacción 7 es un ejemplo de fosforilación en nivel del sustrato. Debido a que la síntesis de ATP es endérgica, requiere una fuente de energía. En las **fosforilaciones en nivel del sustrato** se produce el ATP debido a la transferencia de un grupo fosfato desde un sustrato con un potencial elevado de transferencia de grupo fosfato (1,3-difosfoglicerato) (véase el Cuadro 4.1) para producir un compuesto con menor potencial de transferencia (ATP) y por tanto $\Delta G < 0$. Debido a que se forman dos moléculas de glicerato-1,3-difosfato por cada molécula de glucosa, esta reacción produce dos moléculas de ATP y se recupera la inversión de energía de los enlaces fosfato. Cualquier síntesis posterior de ATP puede considerarse un rendimiento de esta inversión. La síntesis de ATP en la vía más adelante representa una ganancia neta.

- 8. Interconversión del 3-fosfoglicerato y del 2-fosfoglicerato.** El glicerato-3-fosfato tiene un potencial bajo de transferencia de grupo fosfato. Como tal, es un mal candidato para la síntesis posterior de ATP (el valor de ΔG° para la síntesis de ATP es de -30.5 kJ/mol). Las células convierten el glicerato-3-fosfato con su éster fosfato de baja energía en fosfoenolpiruvato (PEP), que posee un potencial de transferencia de grupo fosfato excepcionalmente elevado. (Las energías libres estándar de la hidrólisis del glicerato-3-fosfato y del PEP son -12.6 y -61.9 kJ/mol, respectivamente.) En el primer paso de esta conversión (reacción 8), la mutasa de fosfoglicerato cataliza la conversión de un compuesto fosforilado en C-3 en uno fosforilado en C-2 a través de un ciclo de adición/eliminación de dos pasos.

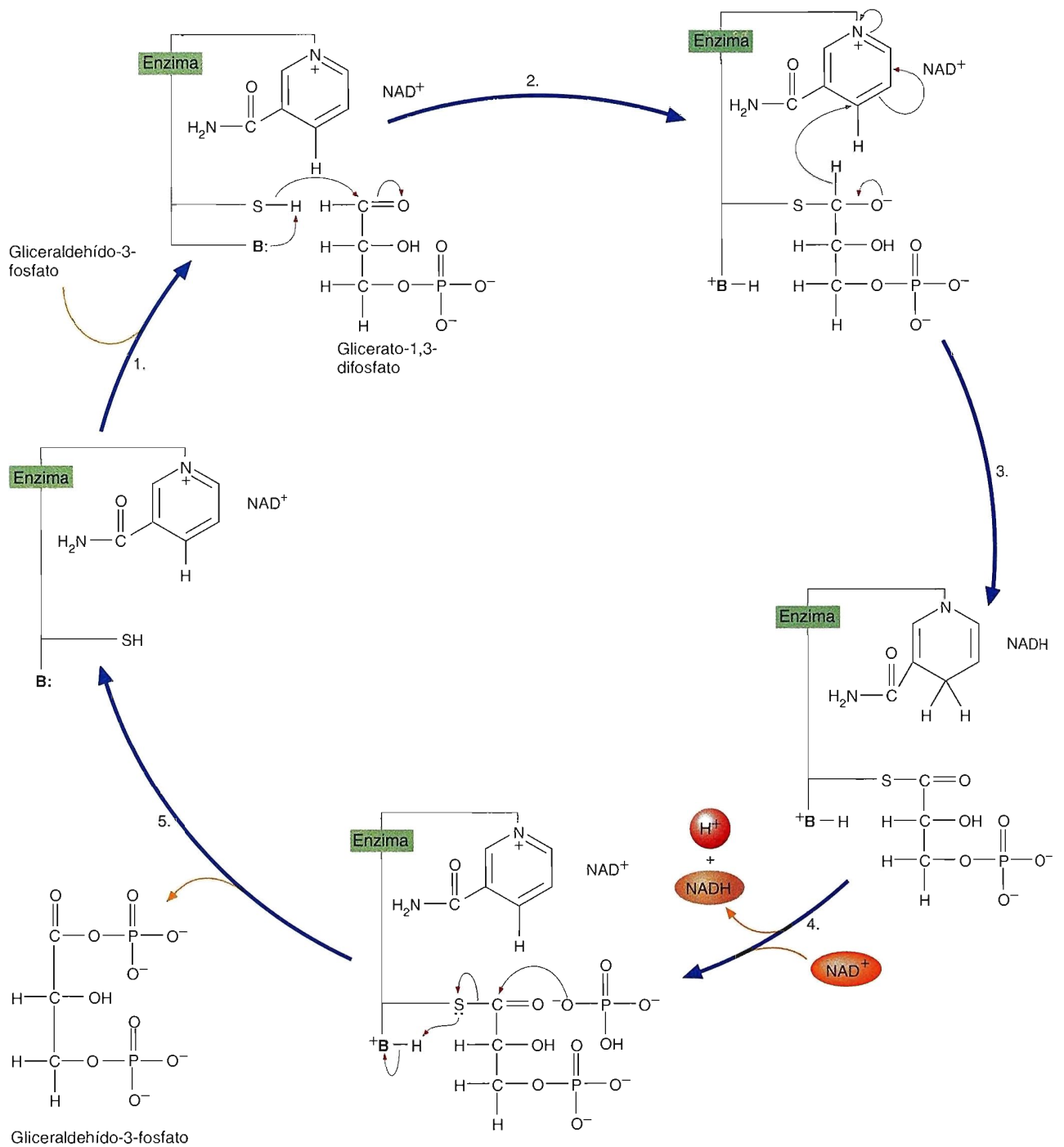
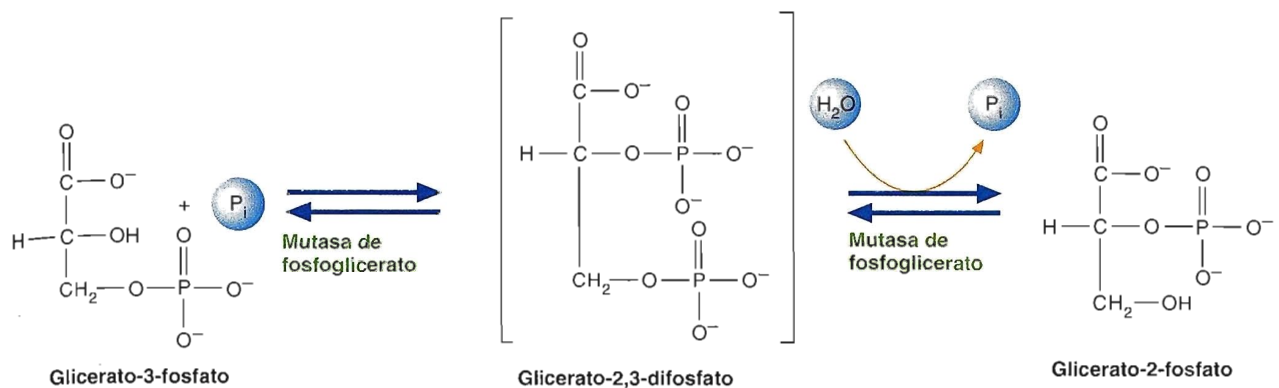


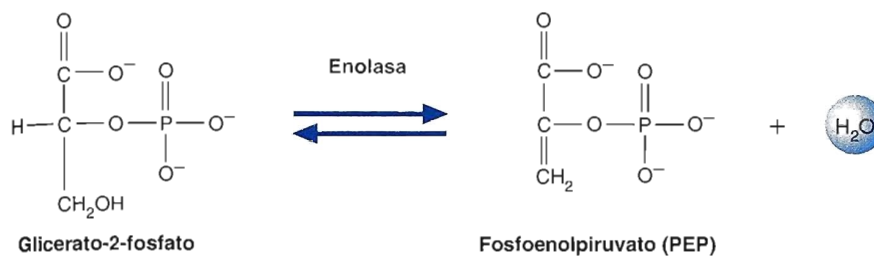
FIGURA 8.5

Reacciones de la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato

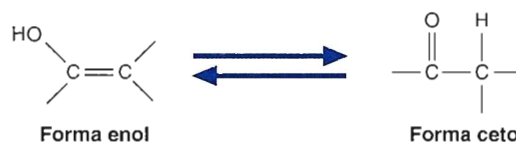
En el primer paso el sustrato, el gliceraldehído-3-fosfato, entra en el sitio activo. Al catalizar la enzima la reacción del sustrato con un grupo sulfhidrido dentro del sitio activo (paso 2), el sustrato se oxida (paso 3). El NADH unido se intercambia por un NAD⁺ citoplásmico (paso 4). El desplazamiento de la enzima por el fosfato inorgánico (paso 5) libera el producto, glicerato-1,3-difosfato, volviendo así la enzima a su forma original.



9. Deshidratación del 2-fosfoglicerato. La enolasa cataliza la deshidratación del glicerato-2-fosfato para formar PEP:

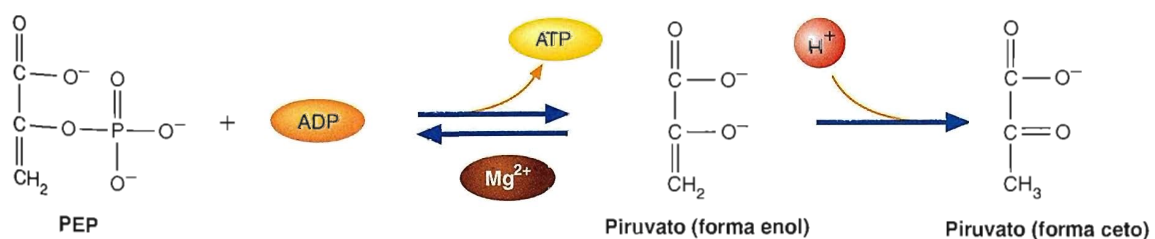


El PEP posee un potencial de transferencia de grupo fosfato mayor que el glicerato-2-fosfato debido a que contiene un grupo enol-fosfato en lugar de un éster fosfato simple. La razón de esta diferencia queda clara en la siguiente reacción. Los aldehídos y las cetonas tienen dos formas isoméricas. La forma *enol* contiene un doble enlace carbono-carbono y un grupo hidroxilo. Los enoles se encuentran en equilibrio con la forma *ceto* más estable que contiene el carbonilo. La interconversión de las formas *ceto* y *enol*, que también se llaman **tautómeros**, se denomina **tautomerización**:



Esta tautomerización está restringida por la presencia del grupo fosfato, igual que la estabilización de resonancia del ion fosfato libre. Como consecuencia, en la reacción 10 está muy favorecida la transferencia del fosfato al ADP.

10. Síntesis de piruvato. En la reacción final de la glucólisis, la cinasa de piruvato cataliza la transferencia de un grupo fosfato desde el PEP al ADP. Se forman dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa.



El PEP se convierte en piruvato de manera irreversible porque en esta reacción la transferencia de un grupo fosfato de una molécula con alto potencial de transferencia a otra con bajo potencial ocurre con una pérdida de energía libre excepcionalmente grande (véase el Cuadro 4.1). Esta pérdida de energía libre se relaciona con la conversión espontánea (tautomerización) de la forma enol del piruvato a la forma ceto, más estable.

Destinos del piruvato

En términos de energía, el resultado de la glucólisis es la producción de dos moléculas de ATP y dos de NADH por cada molécula de glucosa. El piruvato, el otro producto de la glucólisis, es aún una molécula con abundante energía, que puede producir una cantidad sustancial de ATP. Sin embargo, el que pueda producirse más energía o no depende del tipo celular y de la disponibilidad de oxígeno. En condiciones aerobias, la mayoría de las células del cuerpo convierten el piruvato en acetyl-CoA, que es el sustrato entrante para el **ciclo del ácido cítrico**, una vía anfibólica que oxida por completo dos carbonos para formar CO_2 , NADH y FADH_2 . (Una **vía anfibólica** funciona tanto en los procesos anabólicos como en los catabólicos.) El **sistema de transporte electrónico**, una serie de reacciones de oxidación-reducción, transfiere electrones desde el NADH y desde el FADH_2 hasta el O_2 para formar agua. La energía que se libera durante el transporte de electrones está acoplada a un mecanismo que sintetiza ATP. En condiciones anaerobias se impide la oxidación posterior del piruvato. Un gran número de células y de organismos lo compensan convirtiendo esta molécula en un compuesto orgánico más reducido y regenerando el NAD^+ que se requiere para que continúe la glucólisis (Fig. 8.6). Este proceso de regeneración del

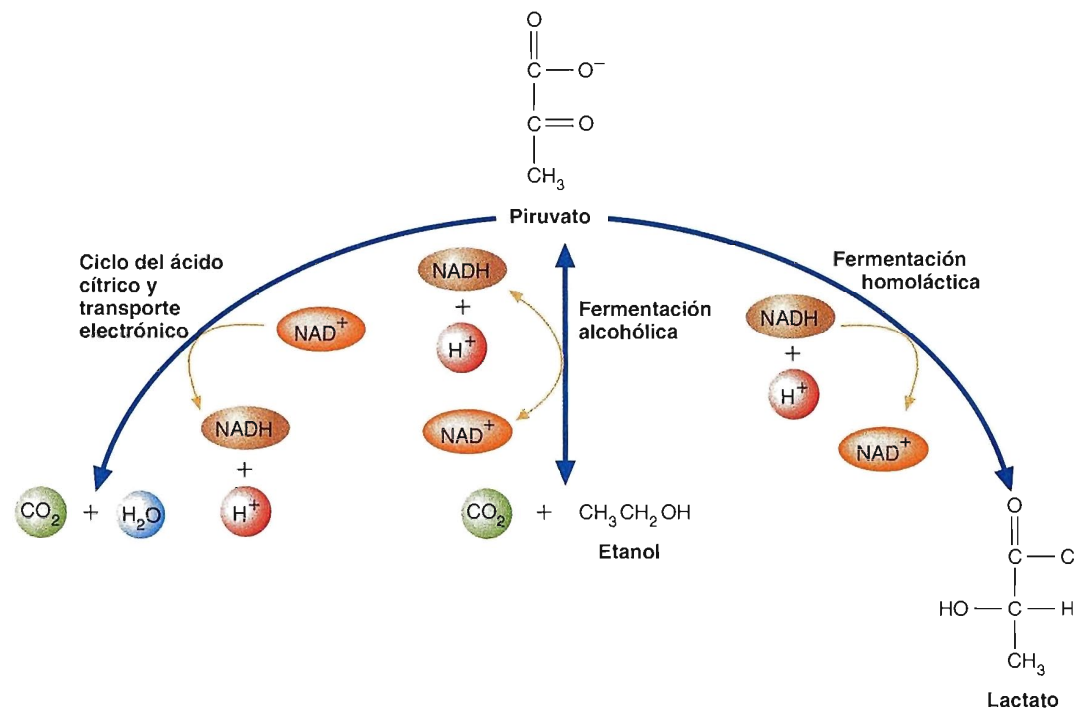
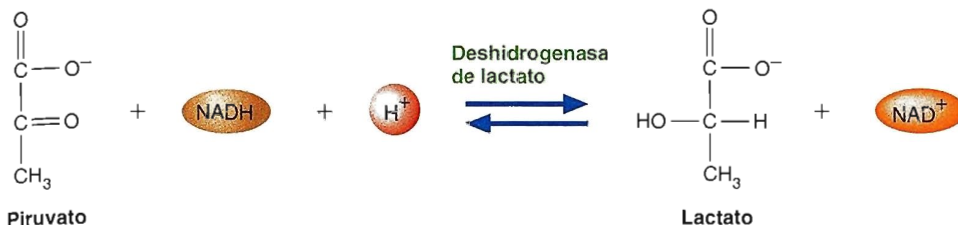


FIGURA 8.6
Destinos del piruvato

Cuando se dispone de oxígeno (*izquierda*), los organismos aerobios oxidan por completo el piruvato hasta CO_2 y H_2O . En ausencia de oxígeno, el piruvato puede convertirse en varias clases de moléculas reducidas. En algunas células (p. ej., en las levaduras), se producen etanol y CO_2 (*centro*). En otras (p. ej., en las células musculares), tiene lugar la fermentación homoláctica en la cual el lactato es el único producto orgánico (*derecha*). Algunos microorganismos utilizan reacciones de fermentación heteroláctica (que no se muestran) que producen además de lactato otros ácidos o alcoholes. En todos los procesos de fermentación el fin principal es regenerar el NAD^+ para que la glucólisis pueda continuar.

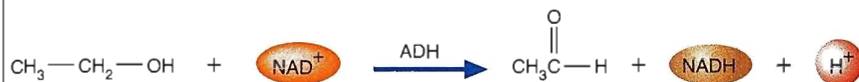
NAD⁺ se denomina **fermentación**. Las células musculares y determinadas especies bacterianas (p. ej., *Lactobacillus*) producen NAD⁺ al transformar el piruvato en lactato:



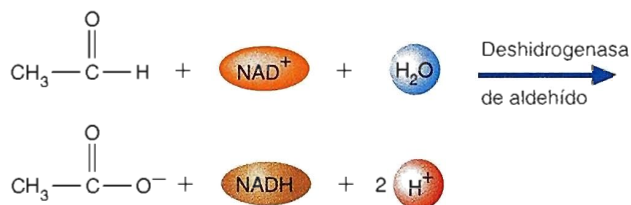
En las células musculares que se contraen rápidamente la demanda de energía es elevada. Tras reducirse el suministro de O₂, la *fermentación del ácido láctico* proporciona NAD⁺ suficiente para permitir que continúe la glucólisis (con su bajo nivel de producción de ATP) durante un periodo corto (Fig. 8.7).

PREGUNTA 8.1

La mayoría de las moléculas de etanol se elimina en el hígado por medio de dos reacciones. En la primera, el etanol se oxida para formar acetaldehído. Esta reacción, catalizada por la deshidrogenasa alcohólica, produce grandes cantidades de NADH:



Poco después de su producción, el acetaldehído se convierte en acetato por la deshidrogenasa de aldehído, la cual cataliza una reacción que también produce NADH:



Un efecto común de la intoxicación por alcohol es la acumulación en la sangre de lactato. Explíquese por qué se produce este efecto.

En las levaduras y en ciertas especies, el piruvato se descarboxila para formar acetaldehído, que posteriormente se reduce por el NADH para formar etanol. (En una reacción de **descarboxilación**, un ácido orgánico pierde un grupo carboxilo en forma de CO₂.)

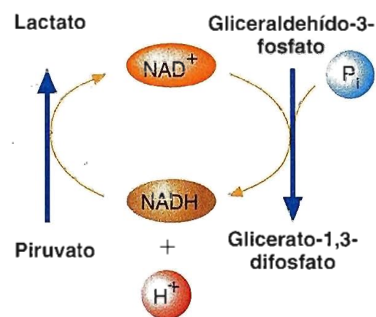
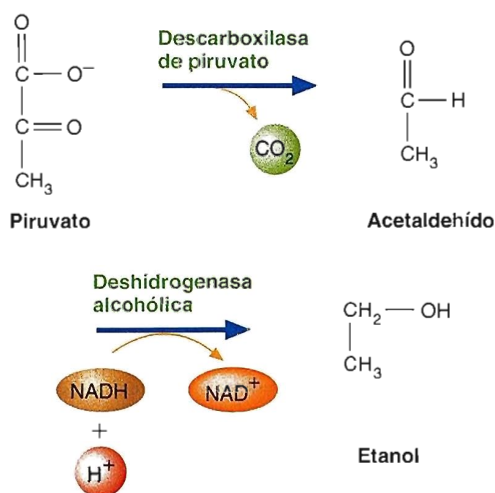


FIGURA 8.7
Reciclaje del NADH durante la glucólisis anaerobia

El NADH producido durante la conversión del gliceraldehído-3-fosfato en glicerato-1,3-difosfato se oxida cuando el piruvato se convierte en lactato. Este proceso permite a la célula continuar produciendo ATP durante un periodo corto hasta disponer de nuevo de O₂.



COMPANION
WEBSITE Visítese el sitio de red de apoyo en www.oup.com/us/mckee, donde se puede consultar el recuadro Bioquímica en perspectiva sobre fermentación.

CONCEPTOS CLAVE



- Durante la glucólisis, la glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato. Una pequeña cantidad de energía se captura en dos moléculas de ATP y una de NADH por cada triosa.
- En los organismos anaerobios, el piruvato se convierte en productos de desecho en un proceso denominado fermentación.
- En presencia de oxígeno las células de los organismos aerobios convierten el piruvato en CO_2 y H_2O .

Este proceso, llamado fermentación alcohólica, se utiliza comercialmente para producir vino, cerveza y pan. Determinadas especies bacterianas producen alcoholes diferentes al metanol. Por ejemplo, *Clostridium acetobutylicum*, un microorganismo relacionado con el agente causal del botulismo y con el del tétanos, produce butanol. Hasta hace poco, este microorganismo se utilizaba comercialmente para sintetizar butanol, un alcohol que se emplea para producir detergentes y fibras sintéticas. En la actualidad, un proceso de síntesis que emplea petróleo ha sustituido a la fermentación microbiana.

Energética de la glucólisis

Durante la glucólisis, la energía liberada cuando la glucosa se degrada a piruvato se acopla a la fosforilación de ADP, con un rendimiento neto de dos ATP. Sin embargo, la evaluación de los cambios de energía libre estándar de las reacciones individuales (Fig. 8.8) no explica la eficacia de esta vía. Un método más útil para valorar las variaciones de energía libre considera las condiciones (p. ej., el pH y las concentraciones de metabolitos) en las que operan en realidad las células. Como se muestra en la Figura 8.8, las variaciones de energía libre medidas en los eritrocitos indican que sólo tres reacciones (la 1, la 3 y la 10, véanse las págs. 269 a 270) poseen valores de ΔG significativamente negativos. Estas reacciones, catalizadas (respectivamente) por la hexocinasa, la PFK-1 y la piruvato cinasa, para todos los fines prácticos son irreversibles; es decir, cada una se produce hasta completarse en el sentido en que están escritas.

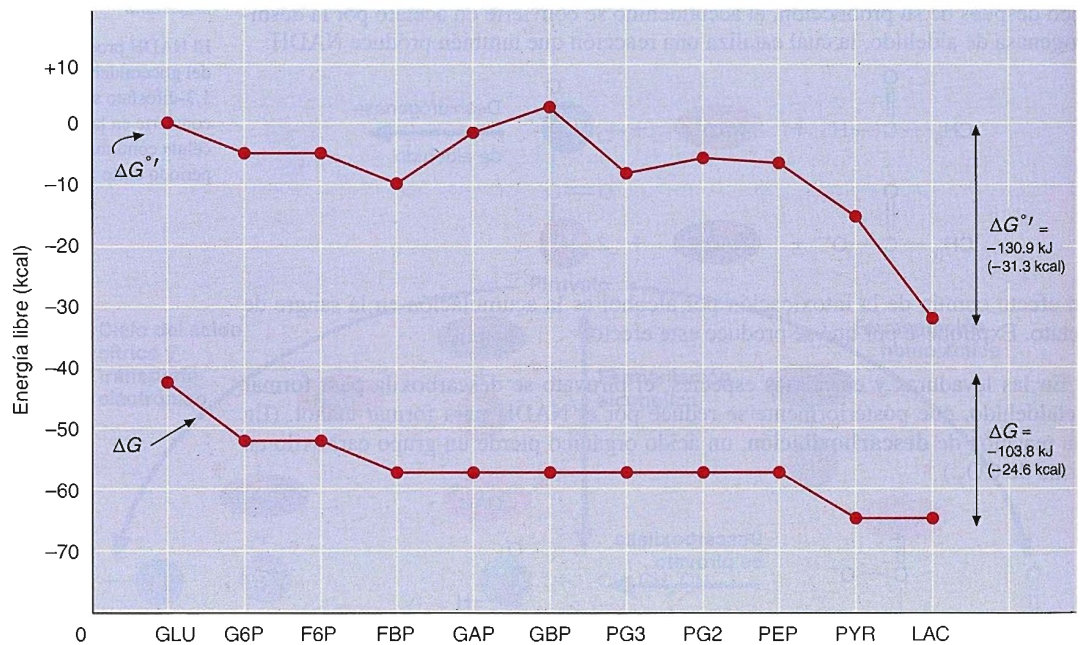


FIGURA 8.8

Variaciones de energía libre durante la glucólisis en los eritrocitos

Obsérvese que las variaciones de energía libre estándar ($\Delta G^{\circ'}$) para las reacciones de la glucólisis no muestran un patrón consistente (gráfica superior). Por el contrario, los valores de energía libre reales (ΔG), basados en las concentraciones de los metabolitos registradas en los eritrocitos (gráfica inferior), ilustran con claridad por qué las reacciones 1, 3 y 10 (la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato, de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato y de fosfoenolpiruvato en piruvato, respectivamente) son irreversibles. La fácil reversibilidad de las reacciones restantes indican sus valores de ΔG cercanos a cero. (GLU = glucosa, G6P = glucosa-6-fosfato, F6P = fructosa-6-fosfato, FBP = fructosa-1,6-difosfato, GAP = fosfato de gliceraldehído, PG3 = glicerato-3-fosfato, PG2 = glicerato-2-fosfato, PEP = fosfoenolpiruvato, PIR = piruvato, LAC = lactato.) Obsérvese que la conversión de DHAP en GAP no se considera en esta lista, porque el FBP se desdobra en GAP y en DHAP, que se reconvierte en GAP.

Los valores de las reacciones restantes (la 2 y de la 4 a la 9) son tan cercanos a cero que operan cerca del equilibrio. En consecuencia, estas últimas reacciones son fácilmente reversibles; las variaciones sutiles de las concentraciones de los sustratos o de los productos pueden alterar la dirección de cada reacción. No es sorprendente que en la gluconeogénesis (Sección 8.2), la vía por la que puede generarse glucosa a partir de piruvato y de otros sustratos específicos, participen todas las enzimas glucolíticas excepto las que catalizan las reacciones 1, 3 y 10. La gluconeogénesis utiliza enzimas diferentes para evitar los pasos irreversibles de la glucólisis.

Regulación de la glucólisis

La velocidad a la que opera la vía glucolítica está controlada en primer lugar por la regulación alostérica de tres enzimas: la hexocinasa, la PFK-1 y la cinasa de piruvato. Las reacciones catalizadas por estas enzimas son irreversibles y pueden activarse o desactivarse por medio de efectores alostéricos. En general estos últimos son moléculas cuyas concentraciones celulares son indicadores sensibles del estado metabólico de una célula y algunos son moléculas de producto. Por ejemplo, la hexocinasa se inhibe por el exceso de glucosa-6-fosfato. Varias moléculas relacionadas con la energía actúan también como efectores alostéricos. Por ejemplo, una concentración elevada de AMP (un indicador de una producción baja de energía) activa a la PFK-1 y a la cinasa de piruvato. Por el contrario, una concentración elevada de ATP (un indicador de que están satisfechas las necesidades metabólicas de la célula) inhibe ambas enzimas. El citrato y la acetil-CoA, que se acumulan cuando hay abundancia de ATP, inhiben la PFK-1 y la cinasa de piruvato, respectivamente. La fructosa-2,6-difosfato, producida por la modificación covalente de la PFK-2 inducida por medios hormonales, es un indicador de concentraciones elevadas de glucosa disponible y activa alostéricamente la PFK-1. La fructosa-1,6-difosfato que se acumula activa la cinasa de piruvato, proporcionando un mecanismo de control de alimentación positiva (es decir, la fructosa-1,6-difosfato es un activador alostérico). La regulación alostérica de la glucólisis se resume en el Cuadro 8.1.

La glucólisis también es regulada por las hormonas peptídicas glucagon e insulina. El **glucagon**, liberado por las células α del páncreas cuando la glucemia es baja, activa la función fosfatasa de la PFK-2, con lo que reduce la concentración de fructosa-2,6-difosfato en la célula. Como resultado, disminuyen la actividad de la PFK-1 y el flujo a través de la glucólisis. En el hígado, el glucagon también desactiva la cinasa de piruvato. Los efectos del glucagon, inducidos por la unión a su receptor en las superficies de las células diana, son mediados por AMP cíclico (cAMP). Este último es un segundo mensajero producido a partir de ATP en una reacción catalizada por la ciclase de adenilato, una proteína de la membrana plasmática. Una vez sintetizado, el cAMP se une a la cinasa de proteínas A (PKA) y la activa. La PKA inicia entonces una cascada de reacciones de fosforilación/desfosforilación que modifican las actividades de un conjunto diverso de enzimas y de factores de transcripción. Los **factores de transcripción** son proteínas que regulan o inician la síntesis de RNA al unirse a secuencias específicas de DNA llamadas **elementos de respuesta**.

La **insulina** es una hormona peptídica que las células β del páncreas secretan cuando la glucemia es elevada. Sus efectos en la glucólisis incluyen activación de la actividad de la función cinasa de la PFK-2, lo que incrementa la concentración de fructosa-2,6-difosfato en la célula; esto a su vez aumenta el flujo glucolítico. En

CUADRO 8.1 Regulación alostérica de la glucólisis

Enzima	Activador	Inhibidor
Hexocinasa		Glucosa-6-fosfato, ATP
PFK-1	Fructosa-2,6-difosfato, AMP	Citrato, ATP
Cinasa de piruvato	Fructosa-1,6-difosfato, AMP	Acetil-CoA, ATP

células que contienen transportadores de glucosa sensibles a la insulina (el músculo y el tejido adiposo pero no el hígado ni el encéfalo), esta última promueve la transposición de transportadores de glucosa a la superficie celular. Cuando la insulina se une a su receptor de superficie celular, la proteína receptora experimenta varias reacciones de autofosforilación, que desencadenan numerosas cascadas de señalización intracelular que implican la fosforilación y la desfosforilación de enzimas y de factores de transcripción diana. Muchos de los efectos de la insulina en la expresión génica son mediados por la SREBP1c, una proteína de unión al elemento regulador esteroide (pág. 442). Como resultado de la activación de la SREBP1c, aumenta la síntesis de glucocinasa y de la cinasa de piruvato.

Ahora se sabe que la cinasa de proteínas activada por AMP (AMPK), una enzima descubierta como regulador del metabolismo de los lípidos, también interviene en el metabolismo de la glucosa. Una vez activada la AMPK como resultado de aumento de la proporción AMP:ATP de la célula, la AMPK fosforila proteínas diana (enzimas y factores de transcripción). La AMPK desactiva vías anabólicas (p. ej., la síntesis de proteínas y la producción de lípidos) y activa vías catabólicas (p. ej., la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos). Entre los efectos reguladores de la AMPK en la glucólisis se incluyen los siguientes. En músculo cardíaco y en los músculos esqueléticos, la AMPK promueve la glucólisis al facilitar el reclutamiento (inducido por estrés o ejercicio) de transportadores de glucosa en la membrana plasmática. En células cardíacas, la AMPK estimula la glucólisis al activar la PFK-2. La estructura y las propiedades funcionales de la AMPK se describen en el capítulo 12.

PREGUNTA 8.2

La insulina es una hormona que secreta el páncreas cuando aumenta la glucemia. Su función que se observa con mayor facilidad es la reducción de la concentración sanguínea de azúcar al valor normal. La unión de la insulina a la mayoría de las células del organismo estimula el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática. La capacidad de una persona para responder a una comida con carbohidratos al reducir con rapidez la concentración sanguínea de glucosa se denomina *tolerancia a la glucosa*. Los animales con deficiencia de cromo tienen una menor tolerancia a la glucosa; es decir, no pueden retirar la glucosa de la sangre con suficiente velocidad. Se cree que el metal facilita la unión de la insulina a las células. ¿Es posible que el cromo actúe como un activador alostérico o como un cofactor?

PREGUNTA 8.3

Louis Pasteur, el gran químico y microbiólogo francés del siglo XIX, fue el primer científico en observar que las células que pueden oxidar la glucosa por completo y producir CO_2 y H_2O la utilizan con mayor velocidad en ausencia de O_2 que en su presencia. El O_2 parece inhibir el consumo de glucosa. Explíquese en términos generales el significado de este hallazgo, que se denomina en la actualidad **efecto Pasteur**.

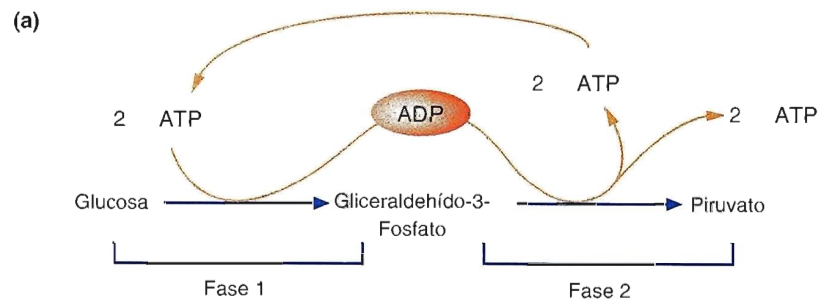
BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Glucólisis y aviones a reacción

¿Puede la biología de sistemas mejorar la comprensión de vías bioquímicas como la glucólisis? Las especies modernas son el resultado de miles de millones de años de rigurosa selección natural, que ha adaptado a los organismos a sus diversos ambientes. Este proceso de selección también ha actuado en las vías metabólicas que manejan las transformaciones bioquímicas que preservan la vida. Cuando los biólogos de sistemas analizaron algunos procesos metabólicos en busca de principios de diseño, se hizo evidente que la evolución, al actuar bajo restricciones termodinámicas y cinéticas, convergió una y otra vez en un grupo relativamente pequeño de diseños metabólicos. Un ejemplo importante son las vías catabólicas, aquellas que degradan moléculas orgánicas y liberan energía. Estas vías suelen tener dos características: óptima producción de ATP y eficiencia cinética (*i.e.*, tiempo de respuesta mínimo a cambios en los requerimientos metabólicos celulares). Los seres vivos han optimizado las vías catabólicas utilizando reacciones muy exergó-

nicas al comienzo de una vía. De este modo, la “activación” temprana de moléculas de nutrientes hace de las ulteriores reacciones de producción de ATP (por lo común hacia el final de la vía) un proceso termodinámicamente cuesta abajo. Como resultado, la vía puede producir ATP en condiciones variables de concentración de sustrato y producto. Para describir este fenómeno en la actualidad se usa el término “diseño turbo”, inspirado por las turbinas de los aviones a reacción.

Un motor a reacción crea propulsión mezclando aire con combustible para generar gases de escape calientes que se expanden y se mueven con rapidez, los cuales se expulsan por la parte posterior de la nave. Parte del aire captado al frente del motor se dirige a compresores, donde su presión aumenta mucho antes de



(b)

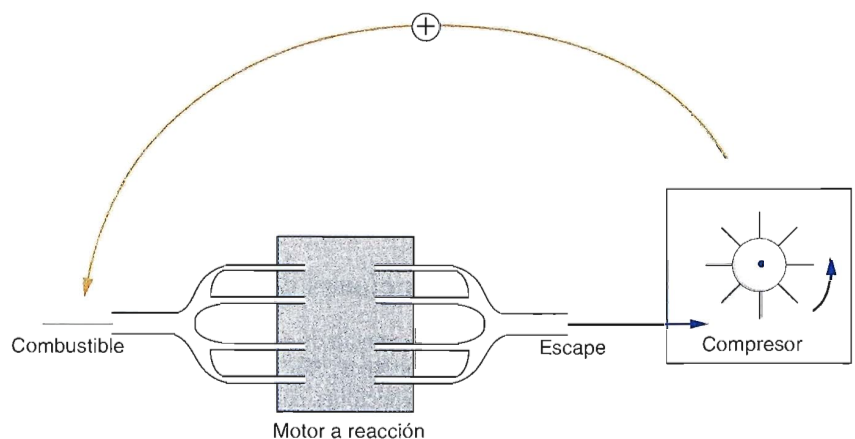


FIGURA 8A

Comparación de la glucólisis y el motor a reacción

(a) La glucólisis es una vía catabólica en la cual dos de los cuatro ATP producidos en la fase 2 se usan para activar una molécula de glucosa entrante. Los ADP que se usan en reacciones de fosforilación en el nivel del sustrato en la fase 2 se generan a partir de los dos ATP usados en la fase 1 y en reacciones que requieren ATP en toda la célula. (b) La representación esquemática de un motor a reacción ilustra cómo puede usarse la energía generada por un motor para mejorar la eficiencia. Antes de salir del motor, los gases de escape calientes se desvían alrededor de las turbinas compresoras, con lo que elevan la temperatura e incrementan la eficiencia del gasto de combustible.



BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA cont

fluir a cámaras de combustión y mezclarse con moléculas de combustible. Cuando las moléculas de combustible reaccionan y se expanden, fluyen por turbinas dotadas de ventiladores con aspas que impulsan los compresores. Una característica importante de este proceso es que los gases de escape calientes también se reintroducen al motor para acelerar el paso de admisión (ingreso de combustible) (Fig. 8A).

Las vías catabólicas con diseño turbo, como la glucólisis, son óptimas y eficientes. Sin embargo, las primeras fases de tales vías deben regularse negativamente para prevenir la acumulación de intermediarios y el agotamiento del combustible. Como se describió, dos de los cuatro ATP producidos a partir de cada molécula de glucosa se reintroducen en el paso de admisión de combustible de la vía para impulsarla. Como lo indica su uso por la mayoría de los organismos modernos, la glucólisis ha sido una estrategia de generación de energía demasiado exitosa. Pero no es perfecta. En determinadas circunstancias, el diseño turbo de la glucólisis hace a algunas células vulnerables a un fenómeno llamado “muerte acelerada por sustrato”, como lo ilustra el siguiente ejemplo.

Determinados tipos de células de levadura mutantes son incapaces de vivir anaeróbicamente con glucosa a pesar de tener una

vía glucolítica del todo funcional. Estos mutantes mueren cuando se exponen a grandes concentraciones de glucosa. De manera sorprendente, los esfuerzos de investigación han revelado que la causa son defectos en el gen *TPS1*, que codifica la subunidad catalítica de la sintasa de trehalosa-6-fosfato. La trehalosa-6-fosfato (Tre-6-P), un disacárido $\alpha(1,1)$ de la glucosa, es un soluto compatible (véase la sección Bioquímica en perspectiva que lleva como título Agua, estrés abiótico y solutos compatibles en el Cap. 3) que la levadura y muchos otros organismos utilizan para resistir numerosas formas de estrés abiótico. Al parecer, el Tre-6-P es un inhibidor normal de HK (y tal vez un transportador de glucosa). En ausencia de una proteína *TPS1* funcional y cuando hay glucosa disponible, el flujo glucolítico en las células mutantes aumenta rápido de velocidad. En un tiempo relativamente breve, como resultado del diseño turbo de la vía, la mayor parte del fosfato disponible se habrá incorporado en intermediarios glucolíticos y la concentración de ATP en la célula será demasiado baja para sustentar los procesos celulares. Éste y otros ejemplos similares de muerte celular acelerada por sustrato en otras especies dan indicios sobre la importancia de los intrincados mecanismos regulatorios que se observan en los seres vivos.



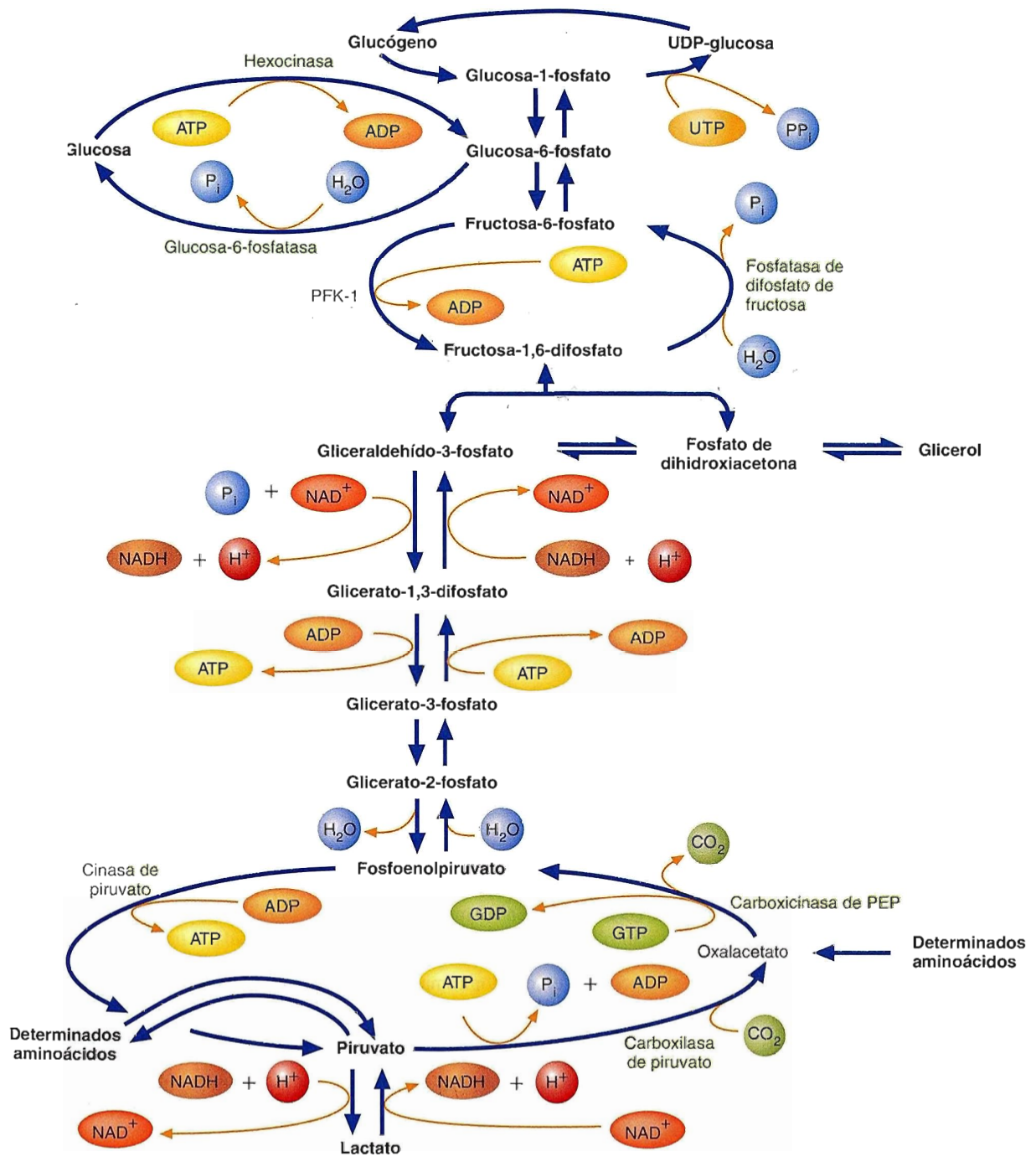
RESUMEN: Determinadas vías catabólicas son optimizadas por el uso de reacciones altamente exergónicas en una fase temprana. El ATP producido en la vía se utiliza para impulsar el resto de ésta.

8.2 GLUCONEOGÉNESIS

La gluconeogénesis, la formación de moléculas nuevas de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, ocurre principalmente en el hígado. Estos precursores son el lactato, el piruvato, el glicerol y determinados cetoácidos α (moléculas que derivan de los aminoácidos). En determinadas situaciones (*i.e.*, acidosis metabólica o inanición) el riñón puede producir pequeñas cantidades de glucosa. Entre las comidas se mantienen concentraciones sanguíneas adecuadas de glucosa por medio de la hidrólisis del glucógeno hepático. Cuando se agota el glucógeno hepático (p. ej., por un ayuno prolongado o por ejercicio vigoroso), la vía de la gluconeogénesis proporciona al organismo la cantidad de glucosa adecuada. El cerebro y los eritrocitos dependen exclusivamente de la glucosa como fuente de energía.

Reacciones de la gluconeogénesis

La secuencia de reacciones de la gluconeogénesis es, en gran medida, la inversa de la glucólisis. Sin embargo, es importante recordar que tres reacciones glucolíticas (las reacciones catalizadas por la hexocinasa, la PFK-1 y la cinasa de piruvato) son irreversibles. En la gluconeogénesis, para evitar estos obstáculos, se utilizan reacciones alternativas catalizadas por enzimas diferentes. Después se resumen las reacciones únicas de la gluconeogénesis. En la Figura 8.9 se presentan la vía gluconeogénica

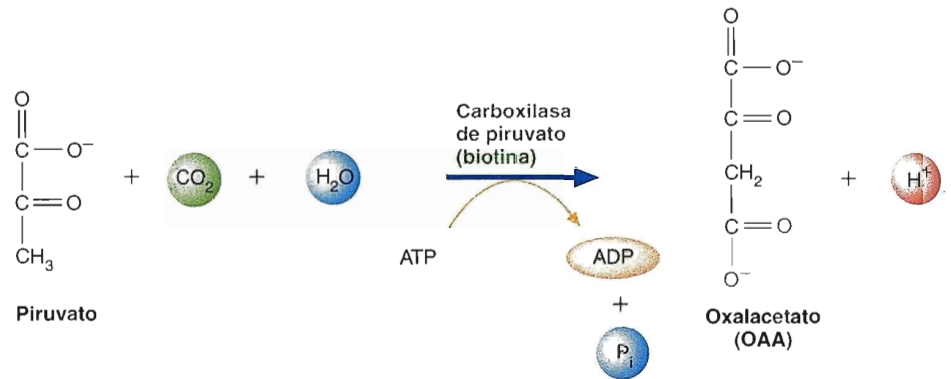
**FIGURA 8.9**

Metabolismo de los carbohidratos: gluconeogénesis y glucólisis

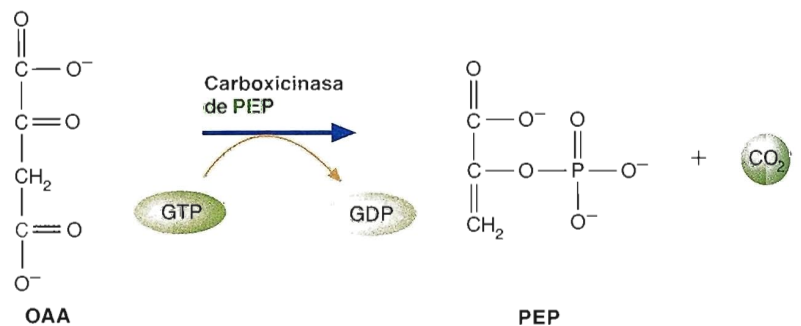
En la gluconeogénesis, que tiene lugar cuando la concentración sanguínea de azúcar es baja y está agotado el glucógeno hepático, se invierten 7 de las 10 reacciones de la glucólisis. Tres reacciones glucolíticas irreversibles se evitan mediante otras reacciones. Los principales sustratos de la gluconeogénesis son determinados aminoácidos (que proceden de los músculos), el lactato (que se forma en los músculos y en los eritrocitos) y el glicerol (que se produce en la degradación de los triacilglicérol). Al contrario que las reacciones de la glucólisis, que sólo ocurren en el citoplasma, varias reacciones de la gluconeogénesis suceden dentro de las mitocondrias (las reacciones catalizadas por la carboxilasa de piruvato y, en algunas especies, la carboxinasa de PEP) y la reacción catalizada por la glucosa-6-fosfatasa en el retículo endoplásmico.

completa y sus relaciones con la glucólisis. Las reacciones de circunvalación de la gluconeogénesis son las siguientes:

1. **Síntesis de PEP.** La síntesis de PEP a partir de piruvato requiere dos enzimas: la carboxilasa de piruvato y la carboxicinasa de PEP. La carboxilasa de piruvato, que se encuentra dentro de las mitocondrias, convierte el piruvato en oxalacetato (OAA):



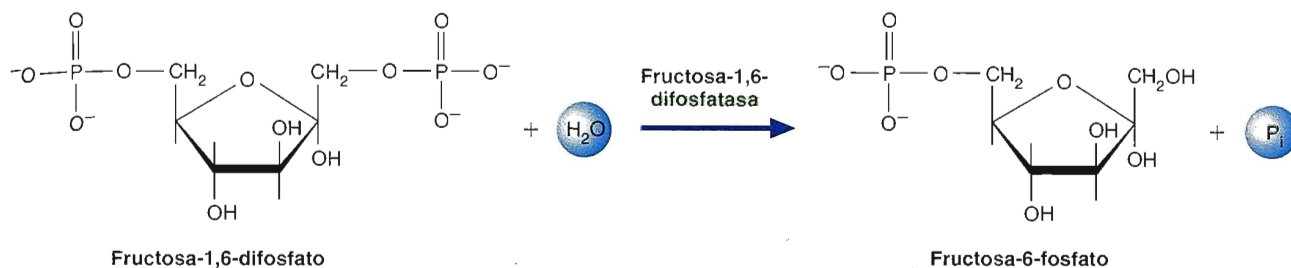
La coenzima *biotina*, que actúa como transportador de CO_2 , está unida de manera covalente a la enzima a través del grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina. El OAA se descarboxila y se fosforila por medio de la carboxicinasa de PEP en una reacción impulsada por la hidrólisis del trifosfato de guanosina (GTP):



La carboxicinasa de PEP se encuentra dentro de las mitocondrias de algunas especies y en el citoplasma de otras. En el ser humano, esta actividad enzimática se encuentra en ambos compartimientos. Debido a que la membrana mitocondrial interna es impermeable al OAA, las células que carecen de carboxicinasa de PEP mitocondrial transfieren el OAA al citoplasma utilizando, por ejemplo, la **lanzadera del malato**. En este proceso, el OAA se convierte en malato por la deshidrogenasa de malato mitocondrial. Tras el transporte del malato a través de la membrana mitocondrial, la reacción inversa (para formar OAA) es catalizada por la deshidrogenasa de malato citoplásmica.



2. **Conversión de la fructosa-1,6-difosfato en fructosa-6-fosfato.** La reacción irreversible de la glucólisis catalizada por la PFK-1 se evita por la fructosa-1,6-difosfatasa:



Esta reacción exergónica ($\Delta G^\circ = -16.7$ kJ/mol) es también irreversible en condiciones celulares. El ATP no se regenera, y también se produce fosfato inorgánico (P_i). La fructosa-1,6-difosfatasa es una enzima alostérica. Su actividad la estimula el citrato y la inhiben el AMP y la fructosa-2,6-difosfato.

3. **Formación de glucosa a partir de glucosa-6-fosfato.** La glucosa-6-fosfatasa, que sólo se encuentra en el hígado y el riñón, cataliza la hidrólisis irreversible de la glucosa-6-fosfato para formar glucosa y P_i . A continuación, la glucosa se libera en el torrente sanguíneo.

Como se ha señalado, cada una de las reacciones anteriores está empatada con una reacción opuesta irreversible en la glucólisis. Cada conjunto de estas reacciones empatadas se denomina *ciclo de sustrato*. Debido a que están reguladas de forma coordinada (un activador de la enzima que cataliza la reacción directa sirve como inhibidor de la enzima que cataliza la reacción inversa), se desperdicia muy poca energía a pesar de que ambas enzimas pueden estar funcionando en cierto nivel al mismo tiempo. El *control de flujos* (la regulación del flujo de sustrato y la eliminación del producto) es más eficaz si la acumulación transitoria de un producto se encauza de vuelta al ciclo. La velocidad catalítica de la enzima en sentido directo permanecerá elevada si la concentración del sustrato se maximiza. La ganancia de eficacia catalítica compensa con creces la pequeña pérdida de energía del reciclado del producto.

La gluconeogénesis es un proceso que consume energía. En lugar de generar ATP (como la glucólisis), la gluconeogénesis requiere la hidrólisis de seis enlaces fosfato de alta energía.

PREGUNTA 8.4

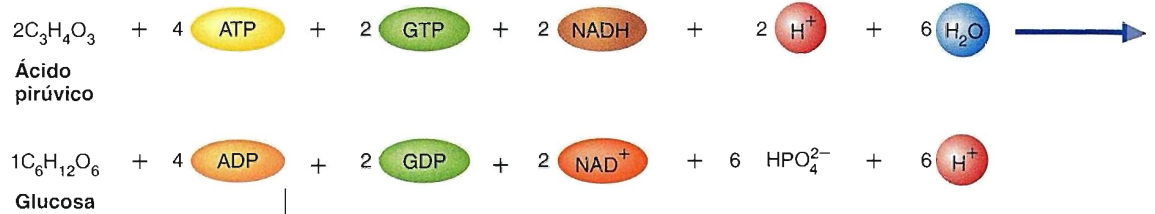
La *hipertermia maligna* es una enfermedad hereditaria poco frecuente que se desencadena por determinados anestésicos durante las operaciones quirúrgicas. Un aumento considerable (y peligroso) de la temperatura corporal (hasta 44°C) se acompaña de rigidez muscular y acidosis. La contracción muscular excesiva inicia por una gran liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, un organelo de almacenamiento de calcio de las células musculares. La acidosis es consecuencia de una producción excesiva de ácido láctico. El tratamiento oportuno para reducir la temperatura corporal y contrarrestar la acidosis, es esencial para salvar la vida del paciente. Un factor que probablemente contribuye con esta enfermedad es el ciclo derrochador entre la glucólisis y la gluconeogénesis. Explíquese por qué es éste un argumento razonable.



PREGUNTA 8.5

Tras examinar la vía gluconeogénica, explíquese cada componente de la ecuación. (*Pista:* La hidrólisis de cada nucleótido libera un protón.)

PREGUNTA 8.5 (continuación)



PREGUNTA 8.6



Los pacientes con la *enfermedad de von Gierke* (una enfermedad de almacenamiento de glucógeno) carecen de actividad glucosa-6-fosfatasa. Dos síntomas notables de esta enfermedad son la hipoglucemia en ayunas y la acidosis láctica. Explíquese por qué se producen estos síntomas.

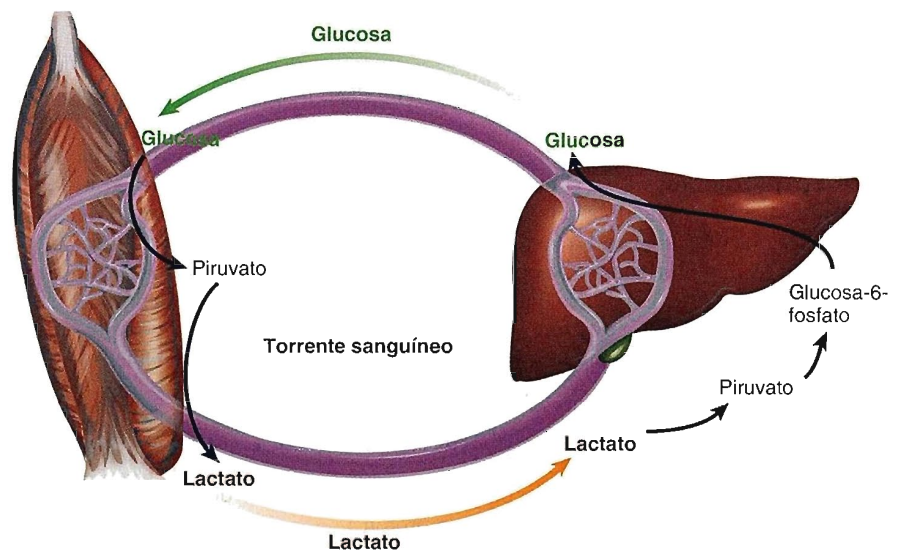
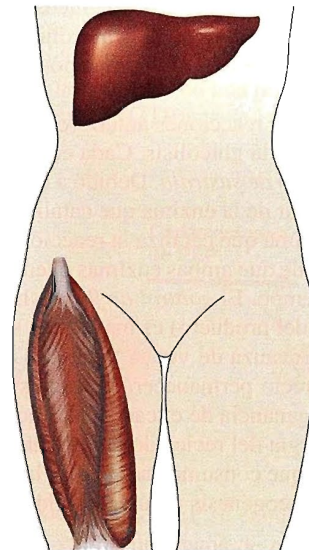
Sustratos de la gluconeogénesis

Como se mencionó antes, numerosos metabolitos son precursores gluconeogénicos. Se describen de forma breve tres de los sustratos más importantes.

FIGURA 8.10

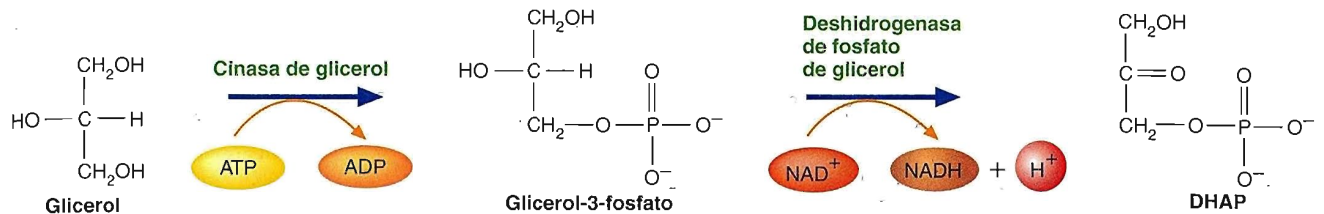
Ciclo de Cori

Durante el ejercicio extenuante se produce lactato en las células musculares en condiciones anaerobias. Tras pasar a través de la sangre al hígado, el lactato se convierte en glucosa mediante gluconeogénesis.

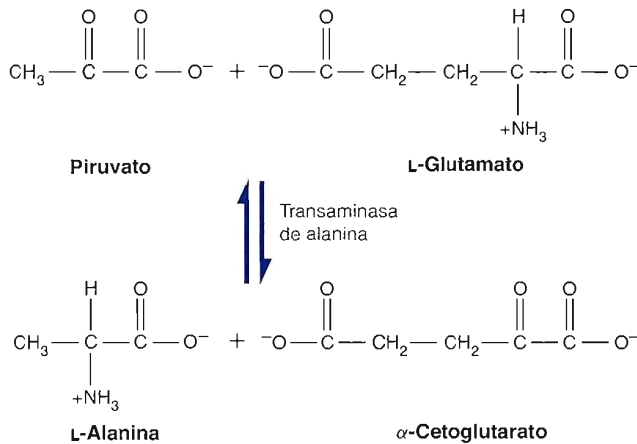


El lactato lo liberan los eritrocitos y otras células que carecen de mitocondrias o que tienen concentraciones bajas de oxígeno. En el **ciclo de Cori**, las células musculares liberan lactato durante el ejercicio (Fig. 8.10). Después de transferir el lactato al hígado, se reconvierte en piruvato a través de la deshidrogenasa de lactato y luego en glucosa por gluconeogénesis.

El glicerol, un producto del metabolismo de las grasas en el tejido adiposo, se transporta al hígado en la sangre y luego se convierte en glicerol-3-fosfato por medio de la cinasa de glicerol. La oxidación del glicerol-3-fosfato para formar DHAP ocurre cuando la concentración citoplásmica de NAD^+ es relativamente elevada.



De todos los aminoácidos que pueden convertirse en intermediarios glucolíticos (moléculas denominadas *glucogénicas*), la alanina es quizá el más importante. (El metabolismo de los aminoácidos glucogénicos se describe en el Cap. 15.) Cuando el músculo en ejercicio produce cantidades grandes de piruvato, parte de estas moléculas se convierten en alanina por medio de una reacción de transaminación con participación del glutamato:



Después de su transporte al hígado, la alanina se reconvierte en piruvato y luego en glucosa. El **ciclo glucosa-alanina** (Fig. 8.11) tiene numerosos propósitos. Además de su función en el reciclaje de cetooácidos α entre el músculo y el hígado, el ciclo glucosa-alanina es un mecanismo de transporte de nitrógeno amino al hígado. En los cetooácidos α , que en ocasiones se les denomina esqueletos de carbono, un grupo carbonilo está unido directamente al grupo carboxilo. Una vez que la alanina llega al hígado se reconvierte en piruvato y el nitrógeno amino se incorpora entonces en la urea (Cap. 15).

Regulación de la gluconeogénesis

Igual que en otras vías metabólicas, la velocidad de la gluconeogénesis está afectada en primer lugar por la disponibilidad de los sustratos, por los efectores alostéricos y por las hormonas. No es sorprendente que la gluconeogénesis sea estimulada por las concentraciones elevadas de lactato, de glicerol y de aminoácidos. Una alimentación abundante en grasas, la inanición y un ayuno prolongado proporcionan grandes cantidades de estas moléculas.

Las cuatro enzimas clave de la gluconeogénesis (la carboxilasa de piruvato, la carboxicinas de PEP, la fructosa-1,6-difosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa) son afec-

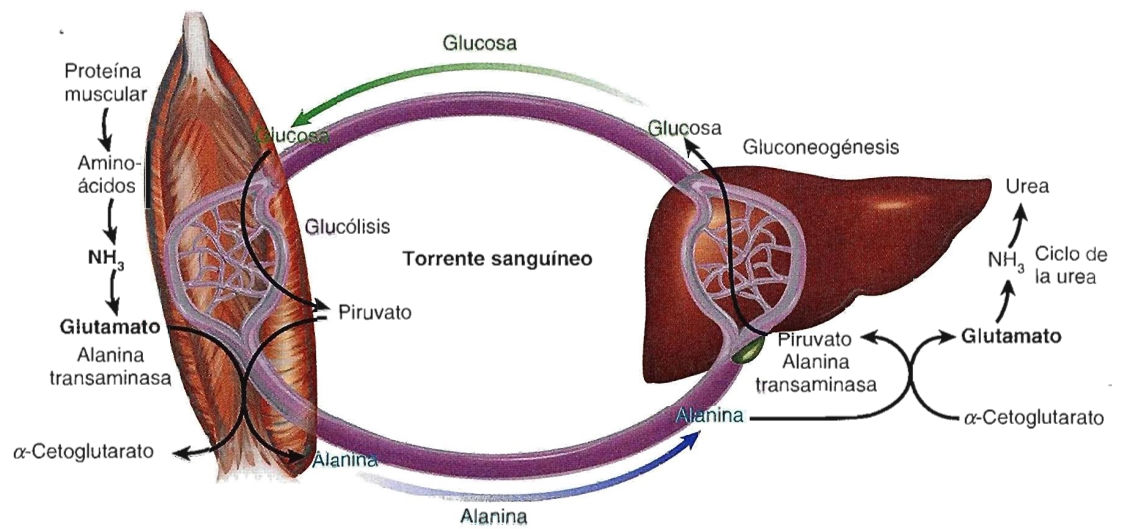


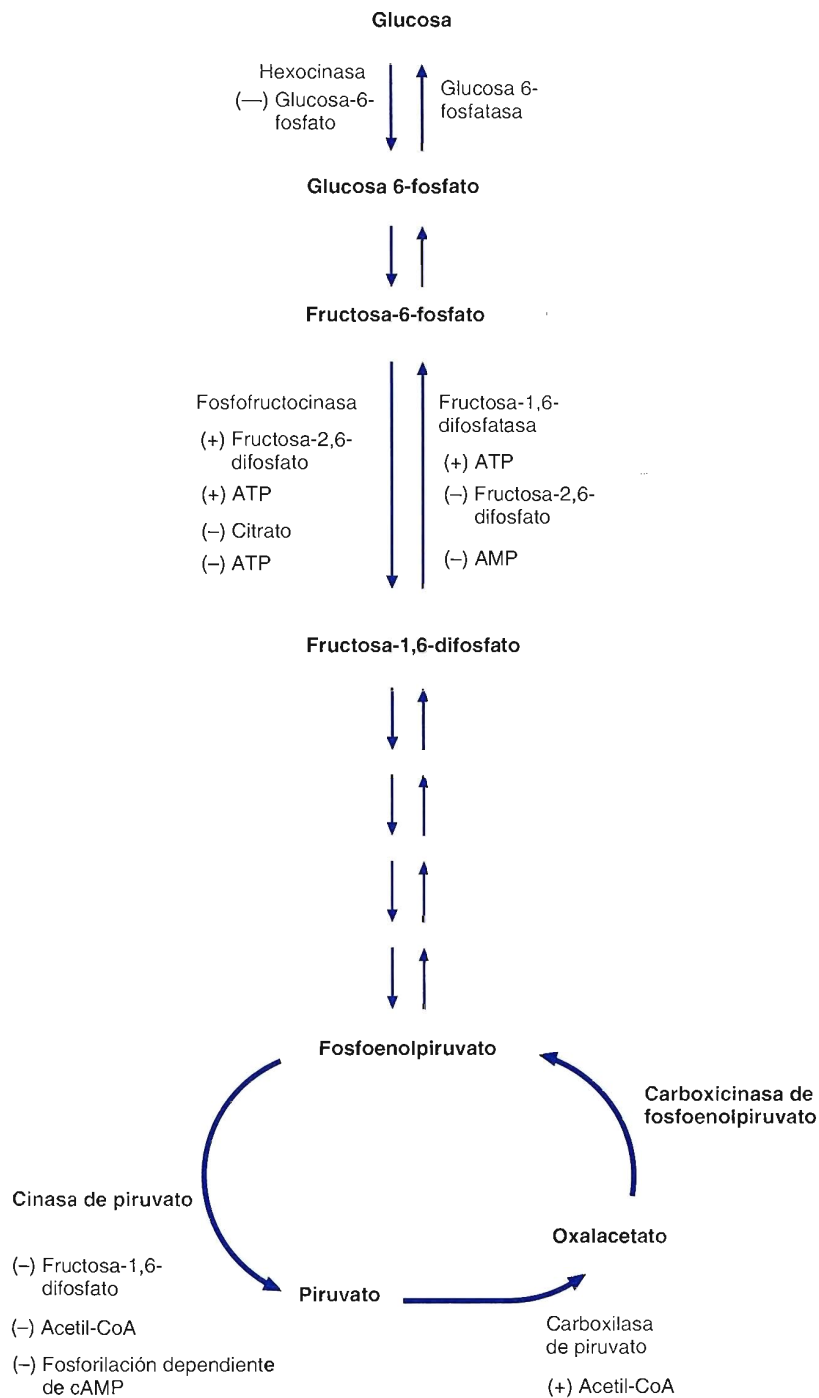
FIGURA 8.11
Ciclo glucosa-alanina

La alanina se forma a partir de piruvato en el músculo. Tras su transporte al hígado, la alanina se reconvierte en piruvato por medio de la transaminasa de alanina. Finalmente, el piruvato se utiliza en la síntesis de glucosa. Debido a que los músculos no pueden sintetizar urea a partir del nitrógeno de los aminoácidos, se utiliza el ciclo glucosa-alanina para transferir el nitrógeno amino al hígado.

tadas en grados variables por los moduladores alostéricos. Por ejemplo, a la fructosa-1,6-difosfatasa la activa el ATP y la inhiben el AMP y la fructosa-2,6-difosfato. La acetil-CoA activa la carboxilasa de piruvato. (La concentración de acetil-CoA, un producto de la degradación de los ácidos grasos, es especialmente elevada durante la inanición.) En la Figura 8.12 se presenta un panorama general de la regulación alostérica de la glucólisis y de la gluconeogénesis.

Como en otras vías bioquímicas, las hormonas afectan la gluconeogénesis al modificar las concentraciones de efectores alostéricos y enzimas clave determinantes de la velocidad. Como ya se dijo, el glucagon deprime la síntesis de fructosa-2,6-difosfato, lo cual libera la inhibición de la fructosa-1,6-difosfatasa y desactiva la enzima glucolítica cinasa de piruvato. Las hormonas también influyen en la gluconeogénesis al alterar la síntesis enzimática. Por ejemplo, la síntesis de enzimas gluconeogénicas es estimulada por el cortisol, una hormona esteroidea producida en la corteza de las glándulas suprarrenales que facilita la adaptación del organismo a condiciones estresantes. Por último, la acción de la insulina provoca la síntesis de nuevas moléculas de glucocinasa, de PFK-1 (inducida por la SREBP1c) y de PFK-2 (favorecida por la glucólisis). La insulina también deprime la síntesis (una vez más a través de la SREBP1c) de glucosa-6-fosfatasa, de fructosa-1,6-difosfatasa y de carboxicinas de PEP. La acción del glucagon conduce a la síntesis de más moléculas de carboxicinas de PEP, de fructosa-1,6-difosfatasa y de glucosa-6-fosfatasa.

Estas hormonas realizan dicha función alterando el estado de fosforilación de determinadas proteínas diana de las células hepáticas, que a su vez modifican la expresión de los genes. El punto clave a recordar es que la insulina y el glucagon tienen efectos opuestos en el metabolismo de los carbohidratos. La dirección del flujo, sea hacia la glucólisis o hacia la gluconeogénesis, está determinada en gran medida por el cociente insulina/glucagon. Tras una comida con carbohidratos, dicho cociente se eleva y predomina en el hígado la glucólisis sobre la gluconeogénesis. Tras un periodo de ayuno o luego de una comida con pocos carbohidratos y muchas grasas, el cociente insulina/glucagon es bajo y predomina en el hígado la gluconeogé-

**FIGURA 8.12****Regulación alostérica de la glucólisis y de la gluconeogénesis**

Las enzimas clave en la glucólisis y en la gluconeogénesis son reguladas por efectores alostéricos. Activador, +; inhibidor, -.

sis sobre la glucólisis. El segundo regulador importante del control recíproco de la glucólisis y de la gluconeogénesis es la disponibilidad de ATP, ya que las cantidades elevadas de AMP, el producto de baja energía de la hidrólisis del ATP, incrementan el flujo a través de la glucólisis a expensas de la gluconeogénesis, y las cantidades bajas de AMP incrementan el flujo a través de la gluconeogénesis a expensas de la glucólisis. Aunque el control del ciclo PFK-1/fructosa-1,6-difosfatasa podría parecer suficiente para esta vía, el control en la etapa de la cinasa de piruvato es clave debido a que permite la retención máxima de PEP, una molécula con un potencial de transferencia de fosfato muy elevado.

CONCEPTOS CLAVE

- La gluconeogénesis, la síntesis de moléculas nuevas de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, ocurre principalmente en el hígado.
- La secuencia de reacciones es la inversa de la glucólisis, excepto por tres reacciones que evitan los pasos irreversibles de la glucólisis.

8.3 VÍA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

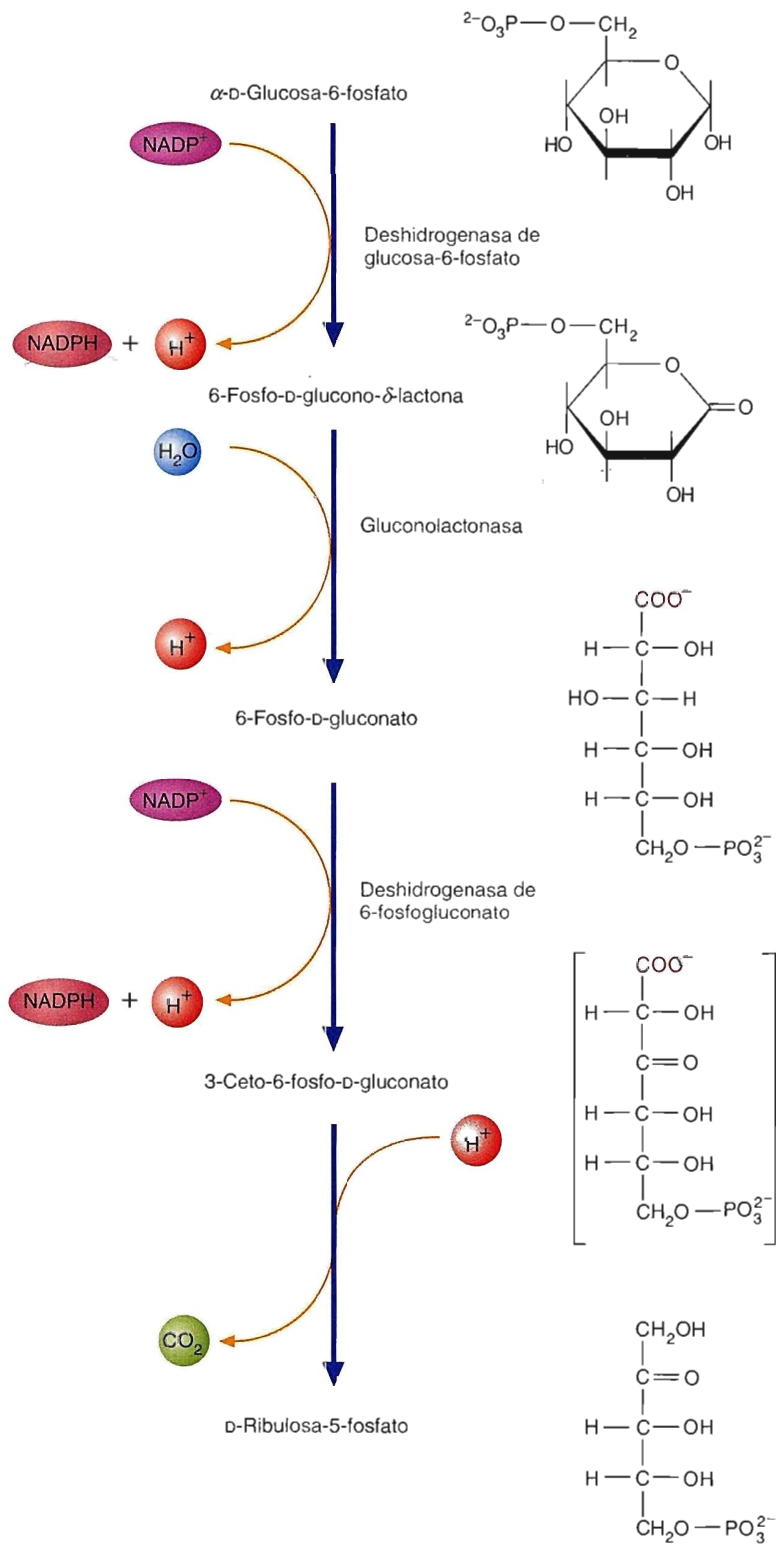
La de las pentosas fosfato es otra vía metabólica de oxidación de la glucosa en la que no se genera ATP. Sus productos principales son el NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido), un agente reductor que se requiere en varios procesos anabólicos, y la ribosa-5-fosfato, un componente estructural de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos. La vía de las pentosas fosfato se produce en el citoplasma en dos fases: la oxidativa y la no oxidativa. En la fase oxidativa de la vía, la conversión de la glucosa-6-fosfato en ribulosa-5-fosfato va acompañada de la producción de dos moléculas de NADPH. En la fase no oxidativa se producen la isomerización y la condensación de varias moléculas de azúcar diferentes. Tres intermediarios de este proceso que son útiles en otras vías son la ribosa-5-fosfato, la fructosa-6-fosfato y el gliceraldehído-3-fosfato.

La fase oxidativa de la vía de las pentosas fosfato consta de tres reacciones (Fig. 8.13a). En la primera reacción, la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G-6-PD) cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato. La 6-fosfogluconolactona y el NADPH son los productos de esta reacción. A continuación la 6-fosfo-D-glucono- δ -lactona se hidroliza para producir 6-fosfo-D-gluconato. Durante la descarboxilación oxidativa del 6-fosfogluconato, una reacción que produce ribulosa-5-fosfato, se produce una segunda molécula de NADPH.

Estas reacciones proporcionan una cantidad sustancial del NADPH que se requiere para los procesos reductores (*i.e.*, la biosíntesis de lípidos) y los mecanismos antioxidantes. Por esta razón, esta vía es más activa en las células en las que se sintetizan cantidades relativamente grandes de lípidos, por ejemplo, en las del tejido adiposo, de la corteza de las glándulas suprarrenales, de las glándulas mamarias y del hígado. El NADPH también es un **antioxidante** potente. (Los **antioxidantes** son sustancias que impiden la oxidación de otras moléculas. En el Capítulo 10 se describen sus acciones en los procesos vitales.) Por consiguiente, la fase oxidativa de la vía de las pentosas fosfato también es bastante activa en las células con riesgo elevado de experimentar daño oxidativo, como los eritrocitos.

La fase no oxidativa comienza con la conversión de la ribulosa-5-fosfato en ribosa-5-fosfato, por medio de la isomerasa de ribulosa-5-fosfato, o en xilulosa-5-fosfato, a través de la epimerasa de ribulosa-5-fosfato. Durante las reacciones restantes de la vía (Fig. 8.13b), la transcetolasa y la transaldolasa catalizan las interconversiones de triosas, pentosas y hexosas. La transcetolasa es una enzima que requiere TPP (pirofosfato de tiamina) que transfiere unidades de dos carbonos de una cetosa a una aldosa. (La TPP es la forma coenzimática de la tiamina, conocida también como vitamina B₁.) La transcetolasa cataliza dos reacciones. En la primera, la enzima transfiere una unidad de dos carbonos de la xilulosa-5-fosfato a la ribosa-5-fosfato, produciendo gliceraldehído-3-fosfato y sedoheptulosa-7-fosfato. En la segunda, una unidad de dos carbonos de otra molécula de xilulosa-5-fosfato se transfiere a la eritrosa-4-fosfato para formar una segunda molécula de gliceraldehído-3-fosfato y fructosa-6-fosfato. (Algunos organismos utilizan la eritrosa-4-fosfato para sintetizar aminoácidos aromáticos.) La transaldolasa transfiere unidades de tres carbonos desde una cetosa a una aldosa. En la reacción catalizada por la transaldolasa, se transfiere una unidad de tres carbonos desde la sedoheptulosa-7-fosfato al gliceraldehído-3-fosfato. Los productos que se forman son fructosa-6-fosfato y eritrosa-4-fosfato. El resultado de la fase no oxidativa de la vía es la síntesis de ribosa-5-fosfato y de los intermediarios glucolíticos gliceraldehído-3-fosfato y fructosa-6-fosfato.

Cuando no se requieren azúcares pentosas para las reacciones de biosíntesis, los metabolitos de la porción no oxidativa de la vía se convierten en intermediarios glucolíticos que pueden degradarse posteriormente para generar energía o convertirse en moléculas precursoras para procesos de biosíntesis (Fig. 8.14). Por esta razón, la vía de las pentosas fosfato también se denomina *derivación de las hexosas monofosfatadas*. En los vegetales, la vía de las pentosas fosfato participa en la síntesis de glucosa durante las reacciones oscuras de la fotosíntesis (Cap. 13).



(a)

FIGURA 8.13a

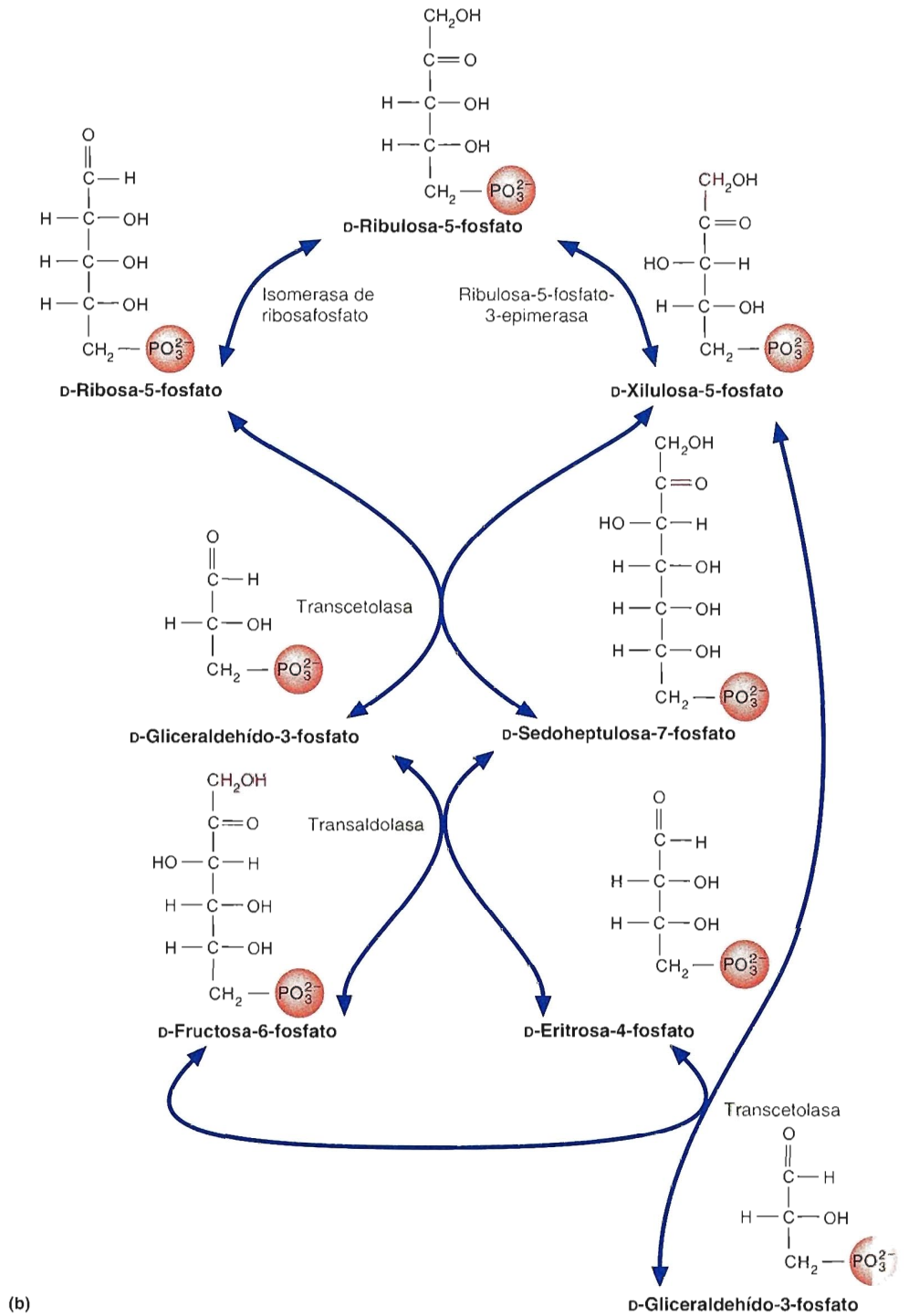
Vía de las pentosas fosfato

(a) Fase oxidativa. El NADPH es un producto importante de estas reacciones.

FIGURA 8.13b

Vía de las pentosas fosfato

(b) Fase no oxidativa. Cuando las células requieren más NADPH que pentosas fosfato, las enzimas de la fase no oxidativa convierten la ribosa-5-fosfato en los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

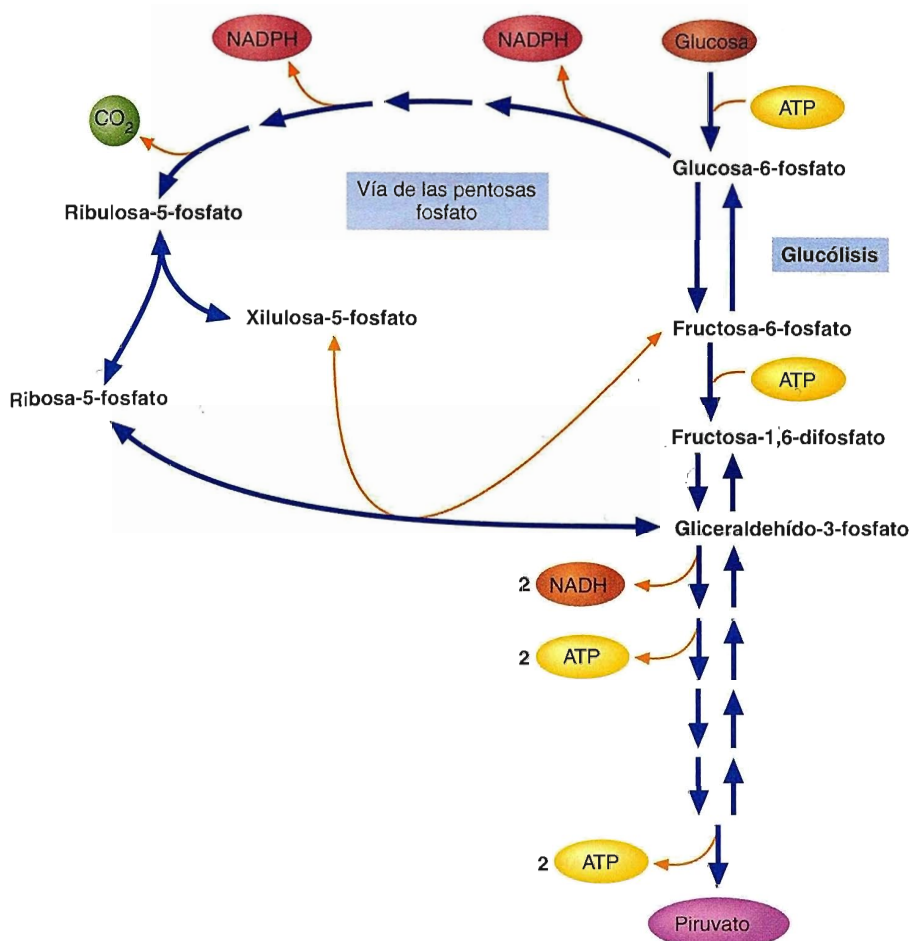


CONCEPTO CLAVE



La vía de las pentosas fosfato produce NADPH, ribosa-5-fosfato y los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

La vía de las pentosas fosfato se regula para satisfacer los requerimientos momentáneos de NADPH y de ribosa-5-fosfato. La fase oxidativa es muy activa en células como los eritrocitos o los hepatocitos, en las que las demandas de NADPH son elevadas. Por el contrario, la fase oxidativa está virtualmente ausente en células como las de los músculos, que sintetizan pocos lípidos o que no lo hacen. La G-6-PD cataliza un paso regulador clave en la vía de las pentosas fosfato. Su actividad la inhibe el NADPH y la estimulan el GSSG (la forma oxidada del glutati6n, un importante antioxidante celular que se considera en el Cap. 10) y la glucosa-6-fosfato. Adem6s, la alimentaci6n con un elevado contenido de carbohidratos incrementa la s6ntesis de G-6-PD y de deshidrogenasa de fosfogluconato.

**FIGURA 8.14**

Metabolismo de los carbohidratos: glucólisis y vía de las pentosas fosfato

Si la célula requiere más moléculas de NADPH que de ribosa, puede canalizar los productos de la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato hacia la glucólisis. Como explica esta visión general de las dos vías, el exceso de ribosa-5-fosfato puede convertirse en los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

8.4 METABOLISMO DE OTROS AZÚCARES IMPORTANTES

Otros azúcares diferentes de la glucosa son importantes en los vertebrados. Los más notables son la fructosa, la galactosa y la manosa. Junto con la glucosa, estas moléculas son los azúcares que se encuentran con mayor frecuencia en los oligosacáridos y en los polisacáridos. Son también fuentes importantes de energía. En la Figura 8.15 se presentan las reacciones por medio de las cuales estos azúcares se convierten en intermediarios glucolíticos. Enseguida se discute el metabolismo de la fructosa, un componente importante de la alimentación del ser humano.

Metabolismo de la fructosa

Las fuentes alimentarias de fructosa son las frutas, la miel, la sacarosa y el jarabe de maíz con grandes cantidades de fructosa (también llamado simplemente alta fructosa), un edulcorante de bajo costo utilizado en una gran variedad de alimentos y de bebidas procesados.

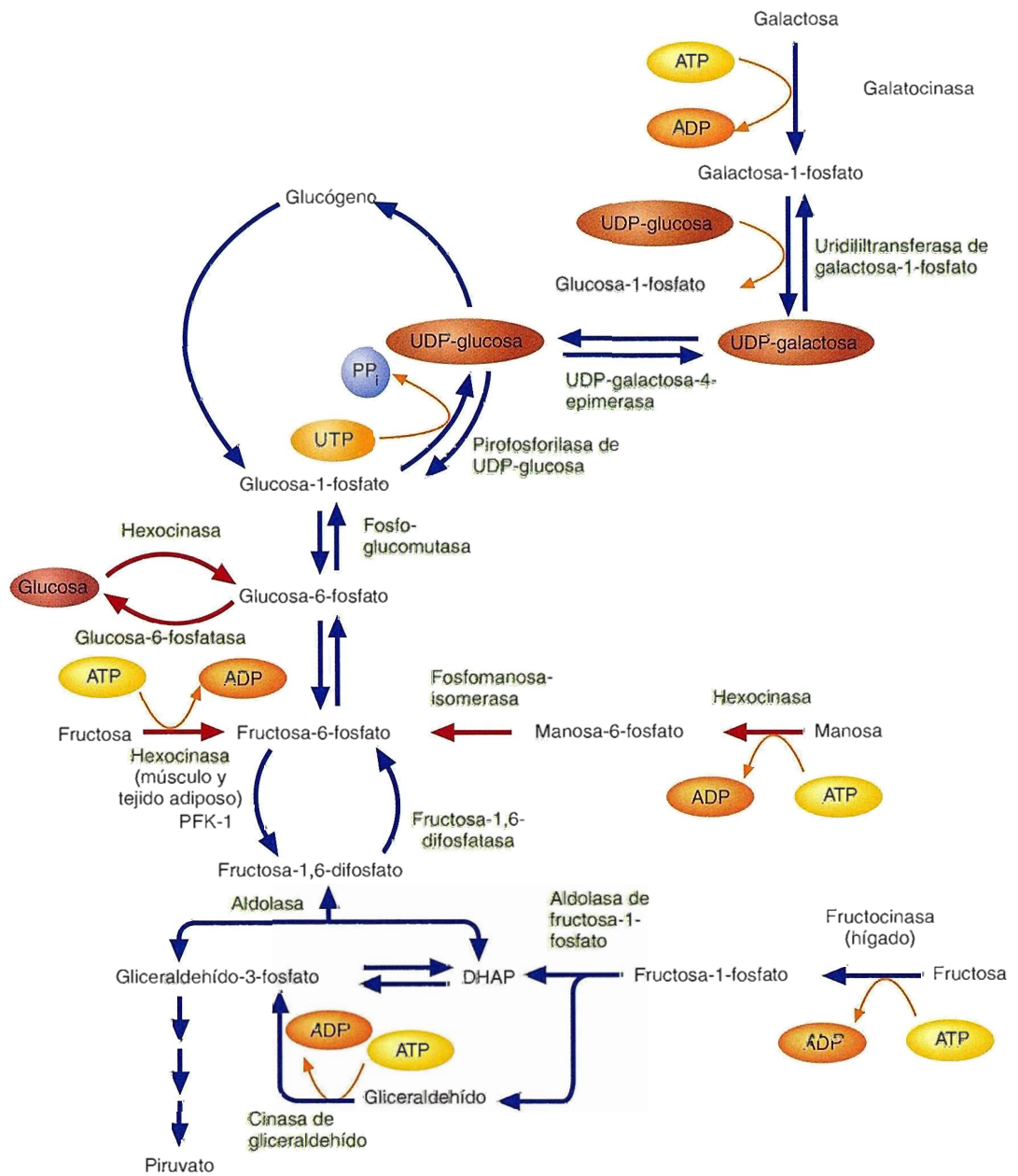
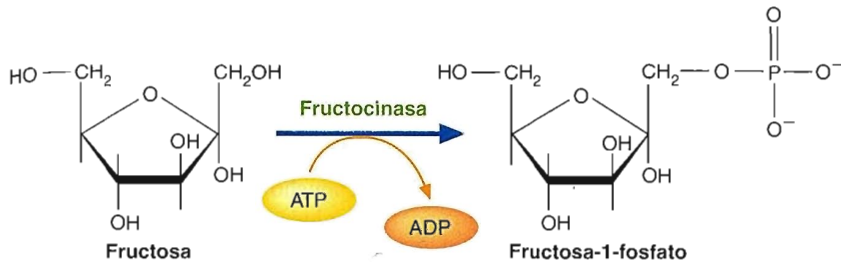


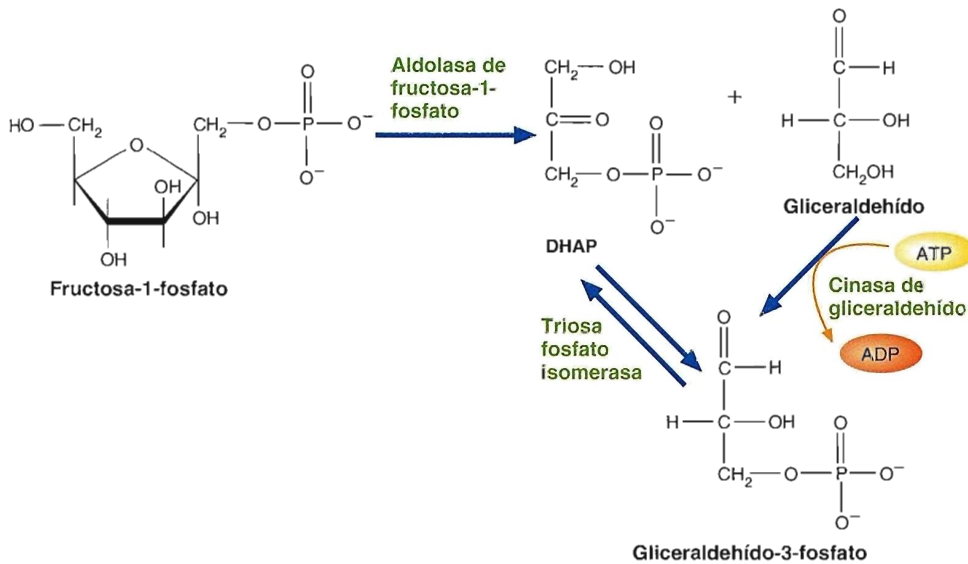
FIGURA 8.15
Metabolismo de los carbohidratos: otros azúcares importantes

La fructosa entra en la vía glucolítica por dos caminos. La fructocinasa de las células hepáticas convierte la fructosa en fructosa-1-fosfato que luego se divide en DHAP y gliceraldehído. En los músculos y en el tejido adiposo, la fructosa es fosforilada por la hexocinasa para formar el intermediario glucolítico fructosa-6-fosfato. La galactosa se convierte en galactosa-1-fosfato, que luego reacciona con UDP-glucosa para formar UDP-galactosa. Esta última es convertida en su epímero, UDP-glucosa, el sustrato para la síntesis de glucógeno. La manosa es fosforilada por la hexocinasa para formar manosa-6-fosfato, que luego se isomeriza a fructosa-6-fosfato.

La fructosa, la segunda fuente de carbohidratos en la alimentación humana (sólo detrás de la glucosa), puede entrar en la vía glucolítica por dos caminos. En el hígado, la fructosa se convierte en fructosa-1-fosfato por medio de la fructocinasa:

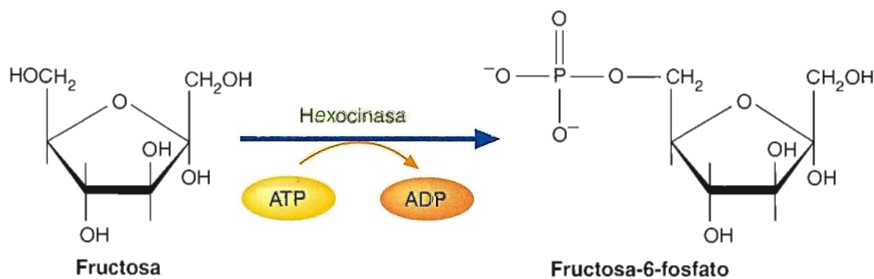


Cuando la fructosa-1-fosfato penetra en la vía glucolítica, primero se divide en fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y gliceraldehído por conducto de la aldolasa de fructosa-1-fosfato. Luego el DHAP se convierte en gliceraldehído-3-fosfato por medio de la triosa fosfato isomerasa. El gliceraldehído-3-fosfato se genera a partir de gliceraldehído y de ATP por la cinasa de gliceraldehído.



La conversión de la fructosa-1-fosfato en intermediarios glucolíticos evita dos pasos reguladores (las reacciones catalizadas por la hexocinasa y por la PFK-1); de esta forma, en comparación con lo que ocurre con la glucosa, la entrada de la fructosa en la vía glucolítica es esencialmente no regulada.

En los músculos y en el tejido adiposo, la fructosa se convierte en el intermediario glucolítico fructosa-6-fosfato por conducto de la hexocinasa. Debido a que las hexocinasas tienen baja afinidad por la fructosa, esta reacción tiene una importancia menor a no ser que el consumo de fructosa sea excepcionalmente elevado.



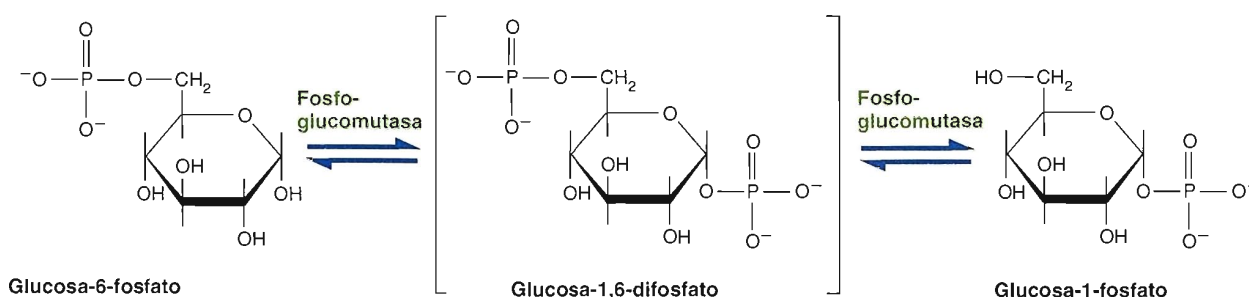
8.5 METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El glucógeno almacena la glucosa. La síntesis y la degradación del glucógeno se regulan con precaución para que pueda disponerse de suficiente glucosa para las necesidades energéticas del organismo. La glucogénesis y la glucogenólisis están controladas principalmente por tres hormonas: insulina, glucagon y epinefrina.

Glucogénesis

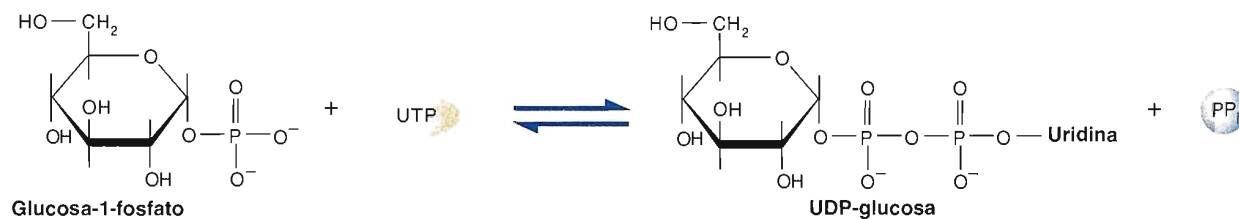
La síntesis de glucógeno ocurre después de una comida, cuando la concentración sanguínea de glucosa se eleva. Se sabe desde hace mucho tiempo que justo después de ingerir una comida con carbohidratos ocurre la glucogénesis hepática. La síntesis de glucógeno a partir de glucosa-6-fosfato implica la siguiente serie de reacciones.

- Síntesis de glucosa-1-fosfato.** La glucosa-6-fosfato se convierte de forma reversible en glucosa-1-fosfato a través de la fosfoglucomutasa, una enzima que contiene un grupo fosfato unido a un residuo de serina reactivo:

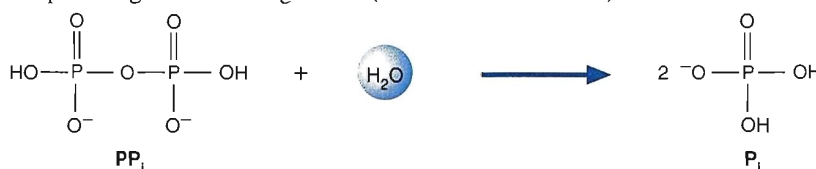


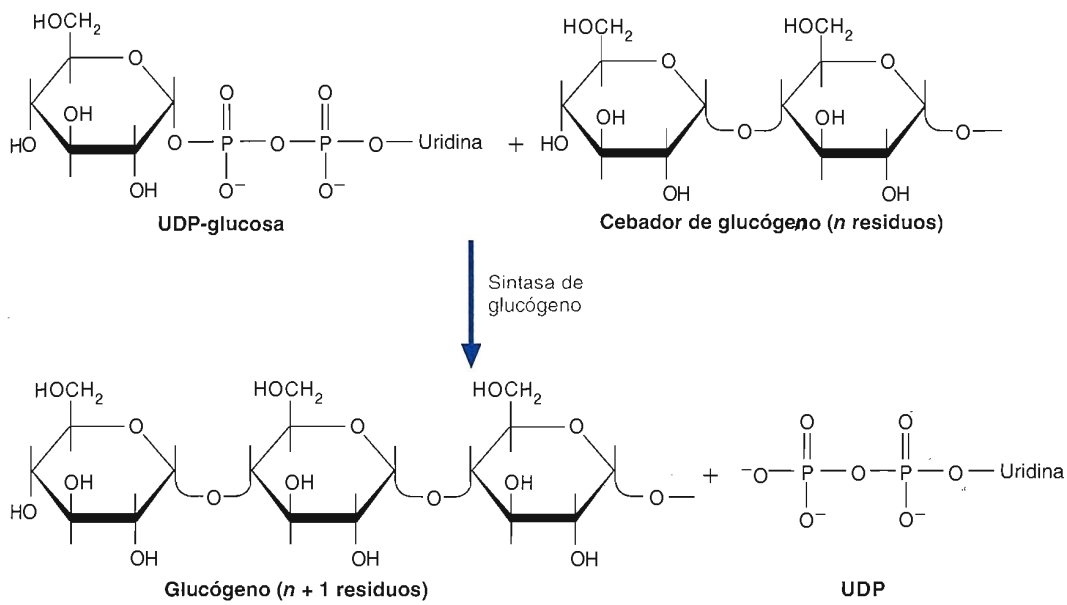
El grupo fosfato de la enzima se transfiere a la glucosa-6-fosfato, formando glucosa-1,6-difosfato. Al formarse la glucosa-1-fosfato, el grupo fosfato unido a C-6 se transfiere al residuo de serina de la enzima.

- Síntesis de UDP-glucosa.** La formación de los enlaces glucosídicos es un proceso endergónico. La formación de productos derivados del azúcar con un buen grupo saliente proporciona la fuerza impulsora para la mayoría de las reacciones de transferencia de azúcares. Por esta razón, la síntesis de un nucleótido-azúcar es una reacción común que precede a la transferencia de azúcar y a los procesos de polimerización. El difosfato de uridina-glucosa (UDP-glucosa) es más reactiva que la glucosa y se mantiene de forma más segura en el sitio activo de las enzimas que catalizan las reacciones de transferencia (denominadas transferasas de glucosilo). Debido a que el UDP-glucosa contiene dos enlaces fosfato, es una molécula muy reactiva. La formación de UDP-glucosa, cuyo valor de ΔG° es cercano a cero, es una reacción reversible catalizada por la pirofosforilasa de UDP-glucosa:

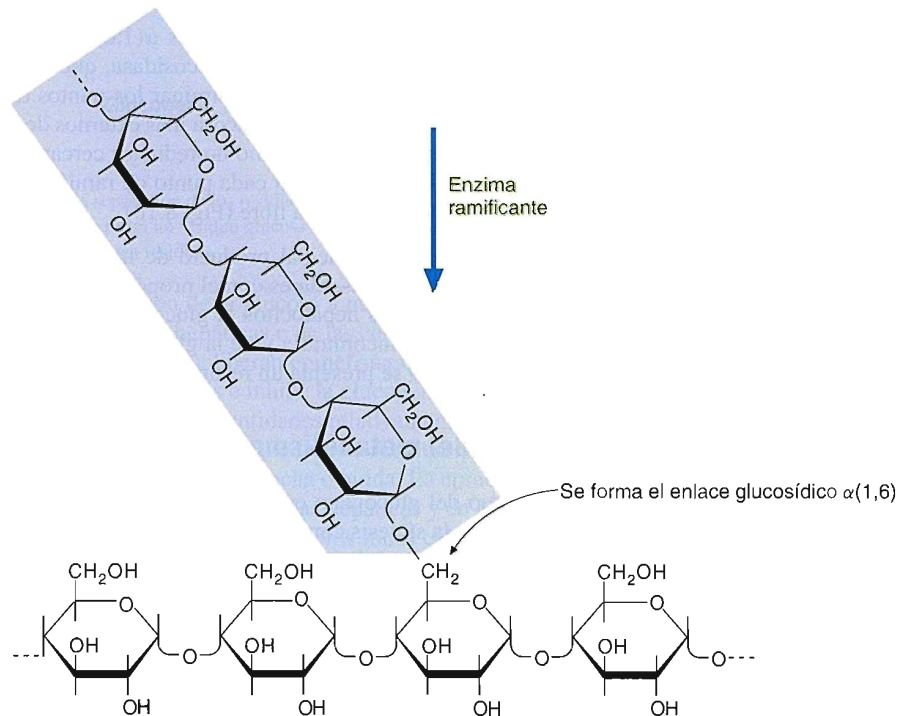
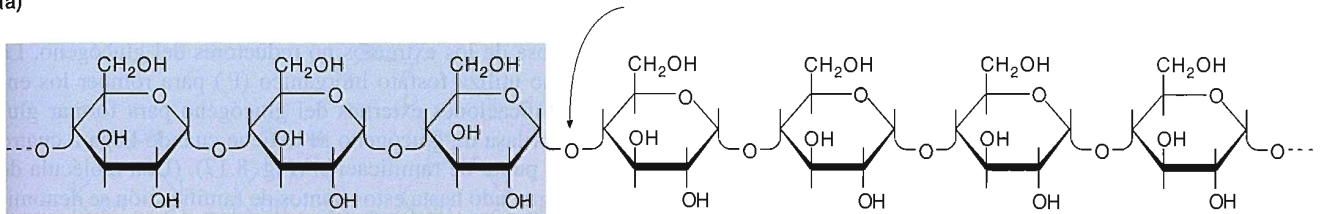


Sin embargo, la reacción se completa debido a que el pirofosfato (PP_i) es hidrolizado de inmediato y de forma irreversible por la pirofosforilasa con una pérdida grande de energía libre ($\Delta G^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$):





(a)



(b)

FIGURA 8-16

Síntesis de glucógeno

(a) La enzima sintasa de glucógeno rompe el enlace éster del UDP-glucosa y forma un enlace glucosídico $\alpha(1,4)$ entre la glucosa y la cadena creciente de glucógeno. (b) La enzima ramificante es la causal de la síntesis de enlaces $\alpha(1,6)$ en el glucógeno.

(Recuérdese que la eliminación del producto desplaza el equilibrio de la reacción hacia la derecha. Esta estrategia celular es habitual.)

- 3. Síntesis de glucógeno a partir de UDP-glucosa.** La formación de glucógeno a partir de UDP-glucosa requiere dos enzimas: (a) de la sintasa de glucógeno, que cataliza la transferencia del grupo glucosilo del UDP-glucosa a los extremos no reductores del glucógeno (Fig. 8.16a), y (b) de la amilo- α -(1,4 \rightarrow 1,6)-glucosil transferasa (enzima ramificante), que crea los enlaces α (1,6) para las ramificaciones de la molécula (Fig. 8.16b).

La síntesis de glucógeno requiere de un tetrasacárido preexistente formado por cuatro residuos glucosilo con enlaces α (1,4). El primero de estos residuos se une a un residuo de tirosina específico en una proteína “cebadora” que recibe el nombre de *glucogenina*. Después, la sintasa de glucógeno y una enzima ramificante extienden la cadena de glucógeno. En el citoplasma de las células hepáticas y en las musculares de animales bien alimentados pueden observarse gránulos grandes de glucógeno, cada uno formado por una sola molécula de glucógeno muy ramificada. Las enzimas causales de la síntesis y de la degradación del glucógeno recubren cada gránulo.

Glucogenólisis

La degradación del glucógeno requiere las dos reacciones siguientes:

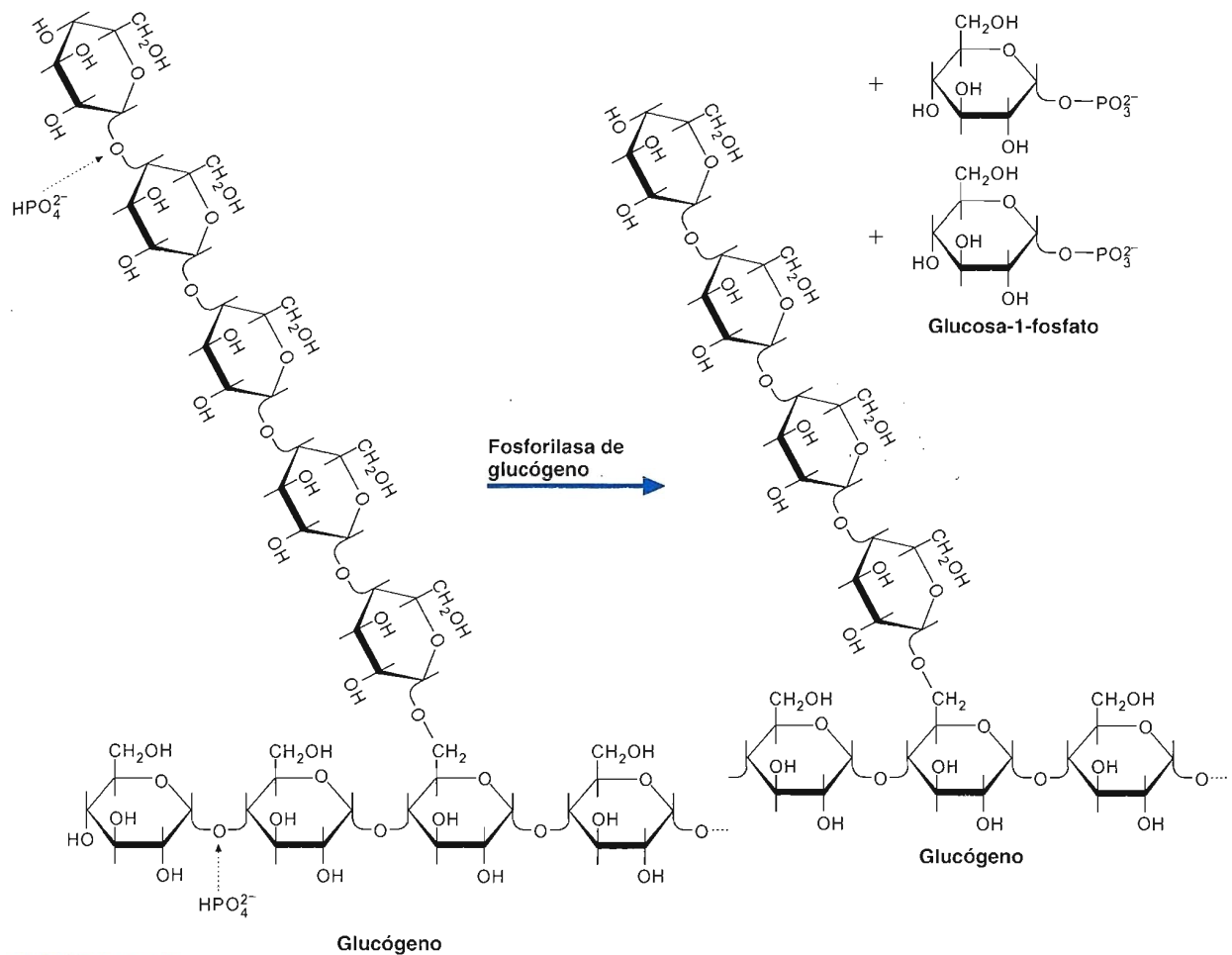
1. Eliminación de la glucosa de los extremos no reductores del glucógeno. La fosforilasa de glucógeno utiliza fosfato inorgánico (P_i) para romper los enlaces α (1,4) de las ramificaciones externas del glucógeno para formar glucosa-1-fosfato. La fosforilasa de glucógeno se detiene cuando llega a cuatro residuos de glucosa del punto de ramificación (Fig. 8.17). (Una molécula de glucógeno que se ha degradado hasta estos puntos de ramificación se denomina *dextrina límite*.)
2. Hidrólisis de los enlaces glucosídicos α (1,6) en los puntos de ramificación del glucógeno. La amilo- α (1,6)-glucosidasa, que también se denomina enzima desramificante, comienza a eliminar los puntos de ramificación α (1,6) al transferir los tres residuos de glucosa más externos de los cuatro unidos al punto de ramificación a un extremo no reductor cercano. Luego elimina al único residuo de glucosa unido en cada punto de ramificación. El producto de esta última reacción es glucosa libre (Fig. 8.18).

La glucosa-1-fosfato, principal producto de la glucogenólisis, es desviada a la glucólisis en las células musculares con el propósito de generar energía para la contracción muscular. En los hepatocitos la glucosa-1-fosfato se convierte en glucosa por medio de la fosfoglucomutasa y de la glucosa-6-fosfatasa, y se libera en la sangre. En la Figura 8.19 se presenta un resumen de la glucogenólisis.

Regulación del metabolismo del glucógeno

El metabolismo del glucógeno es regulado cuidadosamente para evitar el derroche de energía. Tanto la síntesis como la degradación son controladas por un mecanismo complejo en el que participan la insulina, el glucagon, la epinefrina y reguladores alostéricos. El páncreas libera glucagon cuando la glucemia decae en los periodos posprandiales. Se une a receptores en los hepatocitos e inicia un proceso de transducción de señales que eleva las concentraciones intracelulares de cAMP. El segundo mensajero, el cAMP, amplifica la señal original del glucagon e inicia una cascada de fosforilación que conduce a la activación de la fosforilasa de glucógeno junto con varias otras proteínas. En segundos, la glucogenólisis provoca la liberación de glucosa en el torrente sanguíneo.

Cuando está ocupado, el receptor de insulina se convierte en una enzima cinasa de tirosina activa que produce una cascada de fosforilación, la cual en última instancia tiene un efecto opuesto al del sistema glucagon/cAMP: las enzimas de la glucogenólisis se inhiben y las enzimas de la glucogénesis se activan. La insulina aumenta

**FIGURA 8.17****Degradación del glucógeno**

La fosforilasa de glucógeno cataliza la separación de los residuos de glucosa de los extremos no reductores de una cadena de glucógeno para formar glucosa-1-fosfato. En esta ilustración se retira un residuo glucosa de cada extremo no reductor. El desprendimiento de residuos glucosa continúa hasta que en cada punto de ramificación quedan cuatro residuos.

también la velocidad de la introducción de la glucosa a numerosas clases de células diana, pero no al interior de las células hepáticas o de las cerebrales.

El estrés emocional o la agresión física liberan epinefrina de la médula suprarrenal. La epinefrina estimula la glucogenólisis e inhibe la glucogénesis. En situaciones de urgencia, cuando se libera epinefrina en cantidades relativamente grandes, la producción masiva de glucosa proporciona la energía que se requiere para controlar la situación. Este efecto se denomina respuesta de lucha o huida. La epinefrina inicia el proceso al activar la ciclasa de adenilato en las células hepáticas y en las musculares. También se cree que otros dos segundos mensajeros, los iones calcio y el trifosfato de inositol (Cap. 16), participan en la acción de la epinefrina.

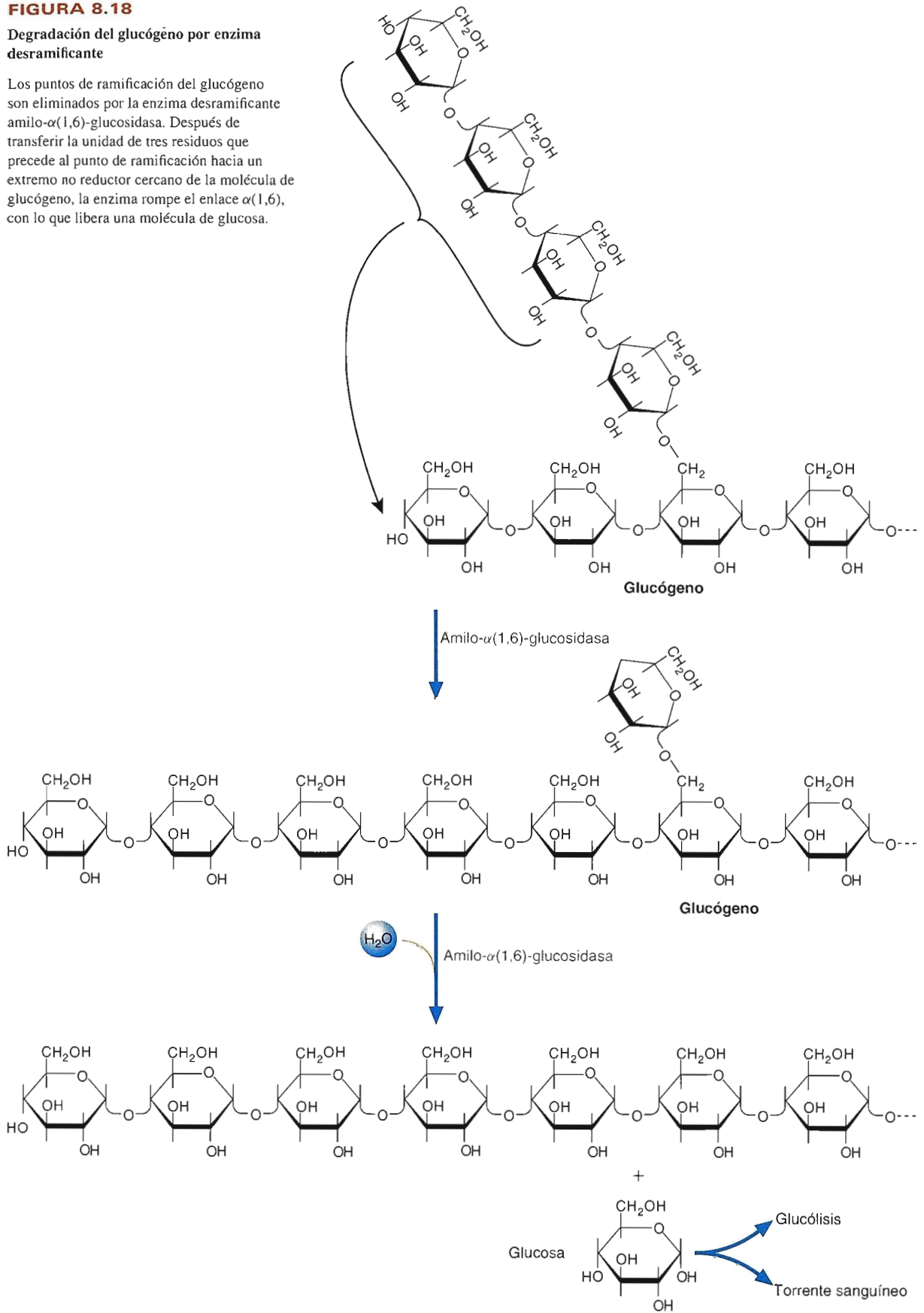
La sintasa de glucógeno (GS) y la fosforilasa de glucógeno poseen ambas conformaciones activas e inactivas que se interconvierten por modificación covalente. La forma activa de la sintasa de glucógeno, conocida como forma I (independiente), se convierte en la forma inactiva o D (dependiente) mediante fosforilación. La actividad de la GS puede someterse a modulación fina en respuesta a una gama de intensidades de señal, porque es desactivada por reacciones de fosforilación catalizadas por una gran cantidad de cinasas. Desde el punto de vista fisiológico, las cinasas más importantes son la cinasa de sintasa de glucógeno 3 (GSK3) y la cinasa de caseína I (CS1). A diferencia de lo que ocurre en el caso de la GS, la forma inactiva de la fosforilasa de glucógeno (fosforilasa b) se convierte en la forma activa (fosforilasa a) por la

(Continúa en la pag. 303)

FIGURA 8.18

Degradación del glucógeno por enzima desramificante

Los puntos de ramificación del glucógeno son eliminados por la enzima desramificante amilo- α (1,6)-glucosidasa. Después de transferir la unidad de tres residuos que precede al punto de ramificación hacia un extremo no reductor cercano de la molécula de glucógeno, la enzima rompe el enlace α (1,6), con lo que libera una molécula de glucosa.



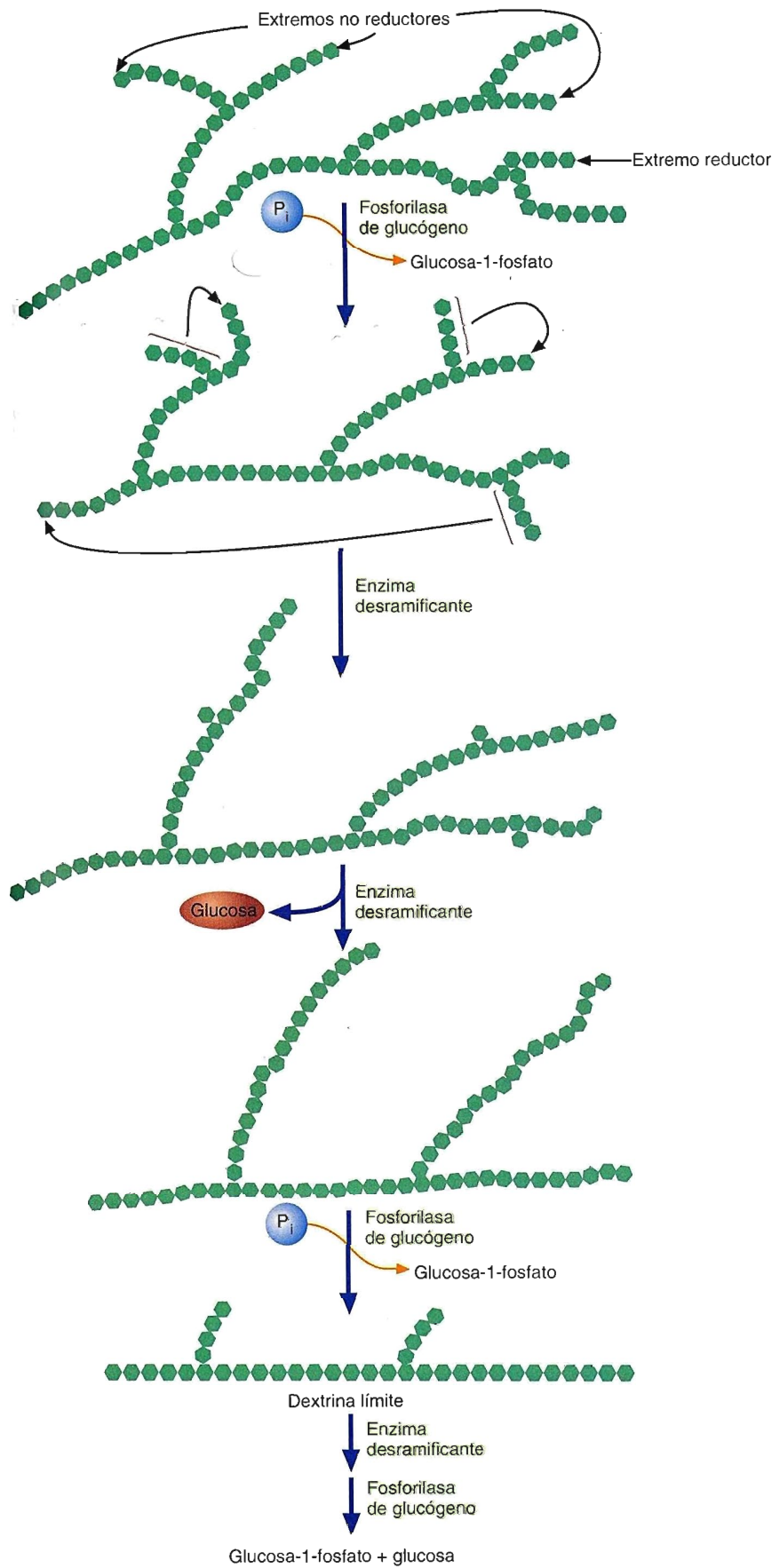


FIGURA 8.19

Degradación del glucógeno: resumen

La fosforilasa de glucógeno rompe los enlaces $\alpha(1,4)$ del glucógeno para producir glucosa-1-fosfato hasta que llega a cuatro residuos de glucosa de un punto de ramificación. La enzima desramificante transfiere tres de estos residuos a un extremo no reductor cercano y libera el cuarto residuo como glucosa libre. Las acciones repetidas de ambas enzimas pueden conducir a la degradación completa del glucógeno.

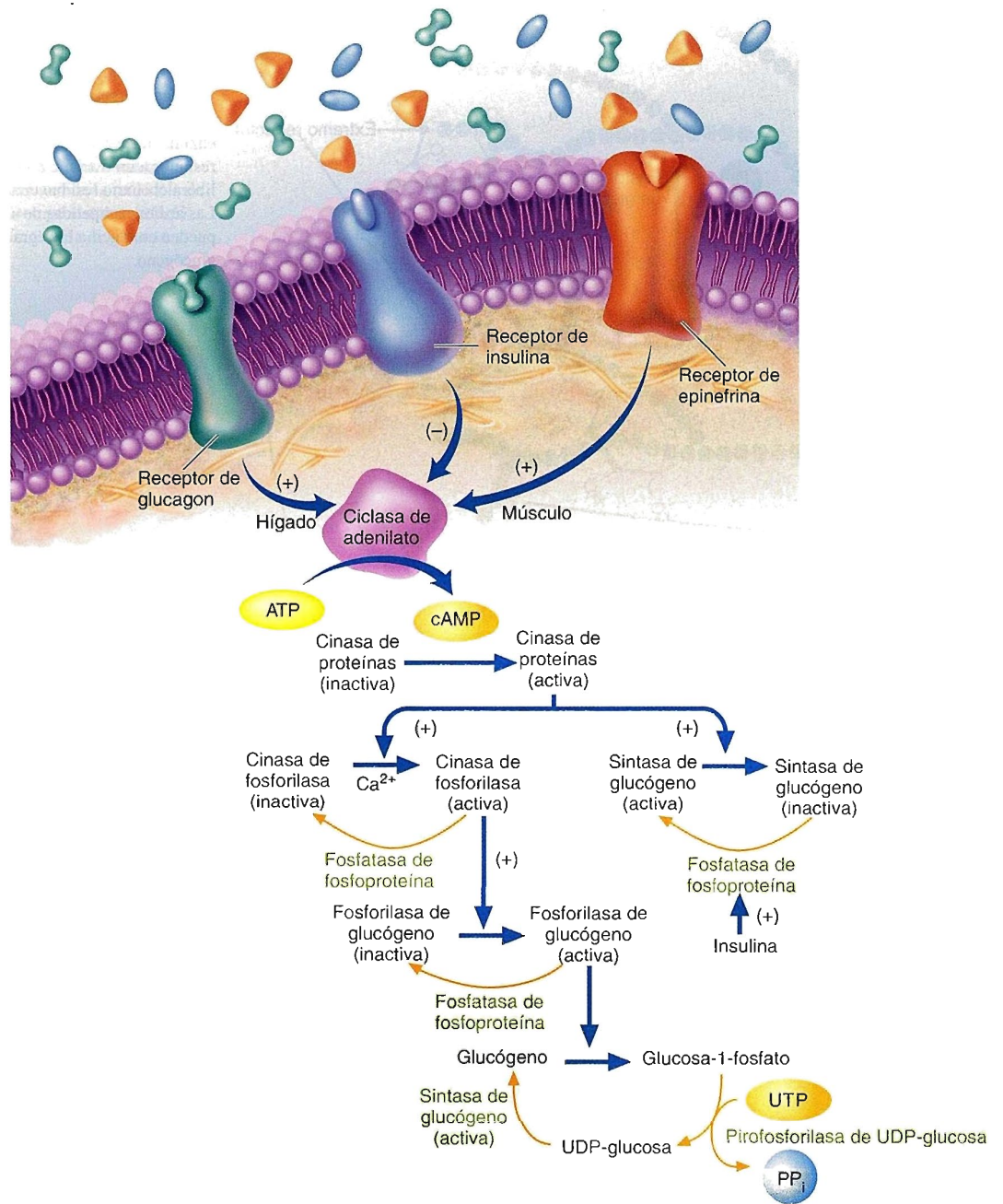


FIGURA 8.20

Principales factores que afectan el metabolismo del glucógeno

La unión del glucagon (liberado por el páncreas como respuesta a glucemia baja) y/o de la epinefrina (liberada por las glándulas suprarrenales como respuesta al estrés) a sus receptores sobre la superficie de las células diana inicia una cascada de reacciones que convierten el glucógeno en glucosa-1-fosfato y que inhiben la glucogénesis. La insulina inhibe la glucogenólisis y estimula la glucogénesis, en parte disminuyendo la síntesis de cAMP y activando la fosfatasa de fosfoproteína.

fosforilación de un residuo específico de serina. La enzima fosforilante se denomina cinasa de fosforilasa. La fosforilación de la sintasa de glucógeno y de la cinasa de fosforilasa está catalizada por una cinasa de proteínas, que se activa por medio del cAMP. La síntesis de glucógeno tiene lugar cuando la sintasa de glucógeno y la fosforilasa de glucógeno se han desfosforilado. Esta conversión está catalizada por la fosfatasa de fosfoproteína (PP1), que también inactiva a la cinasa de fosforilasa. Vale la pena mencionar que la PP1 está vinculada tanto con la sintasa de glucógeno como con la fosforilasa de glucógeno por una proteína ancla (pág. 66) llamada PTG (proteína dirigida a glucógeno).

Numerosos reguladores alostéricos también regulan el metabolismo del glucógeno. En las células musculares, tanto los iones calcio liberados durante la contracción muscular como el AMP se unen a sitios en la fosforilasa b de glucógeno y promueven su conversión en fosforilasa a. El proceso inverso, la conversión de fosforilasa a en fosforilasa b, es promovido por altas concentraciones de ATP y de glucosa-6-fosfato. La actividad de la sintasa de glucógeno es estimulada por la glucosa-6-fosfato. En los hepatocitos, la glucosa es un regulador alostérico que promueve la inhibición de la fosforilasa de glucógeno. En la Figura 8.20 se resumen los principales factores de este complejo proceso.

PREGUNTA 8.7

Las enfermedades de almacenamiento de glucógeno se producen por defectos hereditarios de la síntesis o de la degradación del glucógeno. Los pacientes con la *enfermedad de Cori*, ocasionada por una deficiencia de la enzima desramificante, poseen hígados agrandados (*hepatomegalia*) y concentraciones sanguíneas de azúcar bajas (*hipoglucemia*). Sugiéranse los factores que producen estos signos.

CONCEPTOS CLAVE



- Durante la glucogénesis, la sintasa de glucógeno cataliza la transferencia del grupo glucosilo del UDP-glucosa a los extremos no reductores del glucógeno, y la enzima ramificante del glucógeno cataliza la formación de los puntos de ramificación.
- La glucogenólisis requiere la fosforilasa de glucógeno y la enzima desramificante. El metabolismo del glucógeno está regulado por la acción de tres hormonas, el glucagón, la insulina y la epinefrina, más varios reguladores alostéricos.



Resumen del capítulo

1. La glucosa domina el metabolismo de los carbohidratos, puesto que es un combustible importante en la mayoría de los organismos. Si las reservas de energía son bajas, la glucosa se degrada mediante la vía glucolítica. Las moléculas de glucosa que no se requieren para la producción inmediata de energía se almacenan en forma de glucógeno (en los animales) o de almidón (en los vegetales).
2. Durante la glucólisis, la glucosa se fosforila y se fracciona para formar dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato. Cada una de ellas se convierte después en una molécula de piruvato. Una pequeña cantidad de energía se captura en dos moléculas de ATP y una de NADH. En los organismos anaerobios el piruvato se convierte en productos de desecho. Durante este proceso se regenera el NAD⁺, de forma que pueda continuar la glucólisis. En presencia de O₂, los organismos aerobios convierten el piruvato en acetyl-CoA y después en CO₂ y en H₂O. La glucólisis se controla en primera instancia mediante la regulación alostérica de tres enzimas —la hexocinasa, la PFK-1 y la cinasa de piruvato— y por las hormonas glucagón e insulina.
3. Durante la gluconeogénesis se sintetizan moléculas de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos (lactato, piruvato, glicerol y determinados aminoácidos). La secuencia de las reacciones de la gluconeogénesis es, en gran medida, la inversa de la glucólisis. Las tres reacciones glucolíticas irreversibles (la síntesis de piruvato, la conversión de fructosa-1,6-difosfato en fructosa-6-fosfato y la formación de glucosa a partir de glucosa-6-fosfato) se sustituyen por reacciones alternativas energéticamente favorables.
4. La vía de las pentosas fosfato, en la que se oxida la glucosa-6-fosfato, se produce en dos fases. En la fase oxidativa se forman dos moléculas de NADPH al convertirse la glucosa-6-fosfato en ribulosa-5-fosfato. En la fase no oxidativa se sintetizan ribosa-5-fosfato y otros azúcares. Cuando las células necesitan más NADPH que ribosa-5-fosfato, un componente de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos, los metabolitos de la fase no oxidativa se convierten en intermediarios glucolíticos.
5. Cuantiosos azúcares diferentes de la glucosa son importantes en el metabolismo de los carbohidratos. Entre éstos se encuentran la fructosa, la galactosa y la manosa.
6. El sustrato de la síntesis de glucógeno es el UDP-glucosa, una forma activada del azúcar. La pirofosforilasa de UDP-glucosa cataliza la formación de UDP-glucosa a partir de glucosa-1-fosfato y UTP (trifosfato de uridina). La glucosa-6-fosfato se convierte en glucosa-1-fosfato mediante la fosfoglucomutasa. La síntesis de glucógeno requiere dos enzimas: la sintasa de glucógeno y la enzima ramificante. La degradación de glucógeno requiere de la fosforilasa de glucógeno y de la enzima desramificante. El equilibrio entre la glucogénesis (síntesis de glucógeno) y la glucogenólisis (degradación de glucógeno) está regulado de forma cuidadosa por varias hormonas (insulina, glucagón y epinefrina) y por reguladores alostéricos.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el sitio de red de apoyo de bioquímica en www.oup.com/us/mckee, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre el metabolismo de los carbohidratos a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas **recomendadas**

- Bakker, B. M., Mensonides, F. I. C., Teusink, B., van Hoek, P., Michels, P. A. M., and Westerhoff, H. V., Compartmentation Protects Trypanosomes from the Dangerous Design of Glycolysis, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 97(5):2087-2092, 2000.
- Eldar-Finkelman, H., Glycogen Synthase Kinase 3: An Emerging Therapeutic Target, *Trends Mol. Med.* 8(3):126-132, 2002.
- Fothergill-Gilmore, L. A., and Michels, P. A., Evolution of Glycolysis, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 59:105-135, 1993.
- Frommer, W. B., Schulze, W. X., and LaLonde, S., Hexokinase, Jack-of-All-Trades, *Science* 300:261, 263, 2003.
- Hallfrisch, J., Metabolic Effects of Dietary Fructose, *FASEB J.* 4:2652-2660, 1990.
- Malik, V. S., Schulze, M. B., and Hu, F. B., Intake of Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain: A Systematic Review, *Am. J. Clin. Nutr.* 84:274-288, 2006.
- Melendez-Hevia, E., Waddell, T. G., and Shelton, E. D., Optimization of Molecular Design in the Evolution of Metabolism: The Glycogen Molecule, *Biochem. J.* 295:477-483, 1993.
- Melendez-Hevia, E., Waddell, T. G., Heinrich, R., and Montero, F., Theoretical Approaches to the Evolutionary Optimization of Glycolysis: Chemical Analysis, *Eur. J. Biochem.* 244:527-543, 1997.
- Payne, V. A., Arden, C., Wu, C., Lange, A. J., and Agius, L., Dual Role of Phosphofructokinase-2/Fructose Bisphosphatase-2 in Regulating the Compartmentation and Expression of Glucokinase in Hepatocytes, *Diabetes* 54:1949-1957, 2005.
- Teusink, B., Walsh, M. C., van Dam, K., and Westerhoff, H. V., The Danger of Metabolic Pathways with Turbo Design, *Trends Biochem. Sci.* 23(5):162-169, 1998.
- Wilson, J. E., Isozymes of Mammalian Hexokinase: Structure, Subcellular Localization and Metabolic Function, *J. Exp. Biol.* 206:2049-2057, 2003.

Palabras **clave**

antioxidante, 290	escisión aldólica, 272	glucólisis, 265	sistema de transporte electrónico, 276
ciclo de Cori, 287	factores de transcripción, 279	gluconeogénesis, 265	tautomerización, 275
ciclo del ácido cítrico, 276	fermentación, 277	hipoglucemia, 303	tautómeros, 275
ciclo glucosa-alanina, 287	fosforilación en nivel del sustrato, 273	insulina, 279	vía anfibólica, 276
descarboxilación, 277	glucagon, 279	lanzadera del malato, 284	vía de las pentosas fosfato, 265
efecto Pasteur, 280	glucogénesis, 265	organismos anaerobios, 266	
elementos de respuesta, 279	glucogenólisis, 265	respiración aerobia, 266	
epinefrina, 298			

Preguntas de **revisión**

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba el conocimiento del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro y en la Guía de estudio de apoyo, si así lo desea.

- Tras entrar en una célula, la glucosa se fosforila. Menciónense dos razones por las que se requiere esta reacción.
- Describáanse las funciones de las siguientes moléculas:
 - insulina
 - glucagon
 - fructosa-2,6-difosfato
 - UDP-glucosa
 - cAMP
 - GSSG
 - NADPH
- Describáanse las diferencias estructurales entre la ribosa-5-fosfato y la ribulosa-5-fosfato.
- ¿En qué lugares de la célula eucariota ocurren los siguientes procesos?
 - gluconeogénesis
 - glucólisis
 - vía de las pentosas fosfato
- Compárense el nivel de entrada de sustratos, los productos y los objetivos metabólicos de la glucólisis y de la gluconeogénesis.
- Defínase la fosforilación en el nivel del sustrato. ¿Qué dos reacciones de la glucólisis se encuentran dentro de esta categoría?
- ¿Cuál es la razón principal por la que los organismos como las levaduras producen alcohol?
- ¿Por qué no se oxida el piruvato a CO₂ y a H₂O en condiciones anaerobias?
- Describábase la forma en la que la epinefrina estimula la conversión de glucógeno en glucosa.
- La glucólisis ocurre en dos fases. Describábase lo que sucede en cada fase.
- ¿Qué efectos tienen las siguientes moléculas sobre la gluconeogénesis?
 - lactato
 - ATP
 - piruvato
 - glicerol
 - AMP
 - acetil-CoA
- Describábase las condiciones fisiológicas que activan la gluconeogénesis.
- Las dos reacciones siguientes constituyen un ciclo derrochador:

$$\text{Glucosa} + \text{ATP} \rightarrow \text{glucosa-6-fosfato}$$

$$\text{Glucosa-6-fosfato} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{glucosa} + \text{P}_i$$
 Sugiérase cómo se evitan o se controlan estos ciclos derrochadores.
- Defínase los siguientes términos:
 - fermentación

- b. ciclo del ácido cítrico
 - c. sistema de transporte de electrones
 - d. tautomerización
 - e. escisión aldólica
15. Defínense los siguientes términos:
 - a. anaerobiosis
 - b. aerobiosis
 - c. antioxidantes
 - d. ciclo de glucosa y alanina
 - e. lanzadera de malato
 16. Descríbase la función principal de la glucosa en el metabolismo de los carbohidratos.
 17. Dibújese la estructura de la glucosa con los carbonos numerados del 1 al 6. Numérense de nuevo estos carbonos como aparecen en las dos moléculas de piruvato que se forman durante la glucólisis.
 18. Escríbanse las reacciones que convierten la glucosa en etanol.
 19. Después de revisar la Figura 8.15, ilústrense las reacciones que convierten la galactosa en un intermediario glucolítico. Inclúyanse las fórmulas de Haworth.
 20. Trácense las reacciones que convierten la fructosa en intermediarios glucolíticos.
 21. ¿Por qué es tan peligrosa la hipoglucemia grave?
 22. ¿Cuál reacción de la glucólisis involucra una reacción redox?
 23. Explíquese por qué la hidrólisis de ATP ocurre en una fase temprana de la glucólisis, una vía productora de ATP.
 24. ¿En cuál reacción de la glucólisis ocurre una deshidratación?
 25. ¿Cuál sería el resultado neto de la conversión de una molécula de sacarosa en piruvato?
 26. Descríbase el ciclo de Cori. ¿Cuál es su función fisiológica?
 27. Descríbanse los efectos de la insulina y del glucagón en el metabolismo del glucógeno.
 28. Descríbanse los efectos de la insulina y del glucagón en la glucemia.
 29. ¿Qué células producen insulina, glucagón, epinefrina y cortisol?
 30. Descríbanse las diferentes funciones del glucógeno en el hígado y en los músculos.
 31. Descríbase el destino del piruvato en condiciones tanto anaerobias como aerobias.

Preguntas para razonar

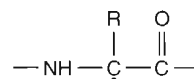
El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan sólo una respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro y en la Guía de estudio de apoyo, para referencia del lector.

32. Una persona tiene una deficiencia genética que impide la producción de glucocinasa. Tras una comida con carbohidratos, ¿se espera que la concentración de glucosa en sangre sea elevada, baja o cercana a lo normal? ¿Qué órgano acumula glucógeno en estas circunstancias?
33. La síntesis de glucógeno requiere una pequeña cadena cebadora. Explíquese, dada esta limitación, cómo se sintetizan las moléculas nuevas de glucógeno.
34. ¿Por qué se metaboliza la fructosa con mayor rapidez que la glucosa?
35. ¿Cuál es la diferencia entre un éster enol-fosfato y un éster fosfato normal que proporciona al PEP un potencial de transferencia de grupo fosfato tan elevado?
36. En la oxidación aerobia, el oxígeno es el agente oxidante principal (aceptor electrónico). Nómbrense dos agentes oxidantes comunes en la fermentación anaerobia.
37. ¿Por qué es importante que la gluconeogénesis no sea la inversión exacta de la glucólisis?
38. Compárense las fórmulas estructurales del etanol, del acetato y del acetaldehído. ¿Qué molécula está más oxidada? ¿Cuál es la más reducida? Explíquense las respuestas.
39. *Trypanosoma brucei* es un protozooario parasitario que causa la enfermedad del sueño en el ser humano. Este trastorno, transmitido por la mosca tsetse, es una enfermedad letal caracterizada por fiebre, anemia, inflamación, letargo, cefalea y convulsiones. Cuando hay tripanosomas en el torrente sanguíneo humano, dependen por completo de la glucólisis para la generación de energía. En estos microorganismos, las siete primeras enzimas glucolíticas se localizan en organelos parecidos a peroxisomas llamados glucosomas, que sólo son regulados débilmente por moléculas reguladoras alostéricas. Los glucosomas captan glucosa y exportan glicerol-3-fosfato. Existen dos depósitos de ADP y de ATP (el citoplásmico y el glucosómico), y la membrana glucosómica es impermeable tanto a los nucleótidos como a la mayoría de los demás inter-
mediarios glucolíticos. Si la membrana glucosómica se daña, la concentración de intermediarios glucolíticos aumenta y las células mueren. Explicar.
40. El consumo de grandes cantidades de gaseosas y de alimentos procesados que se edulcoran con jarabe de maíz alto en fructosa se ha vinculado con obesidad. Después de revisar las Figuras 8.1 y 8.15, sugiérase una razón probable para este fenómeno.
41. ¿De qué manera la fosforilación incrementa la reactividad de la glucosa?
42. Examínese la estructura del fosfoenolpiruvato y explíquese por qué tiene tan alto potencial de transferencia de grupos fosfato.
43. Tanto el glucógeno como los triacilgliceroles son fuentes de energía que el cuerpo utiliza. Sugiérase una razón por la cual ambos son necesarios.
44. Las dietas drásticas causan tanto reducción de las reservas de grasa como pérdida de la masa muscular. Utilícense reacciones bioquímicas para rastrear la conversión de las proteínas musculares en moléculas de glucosa.
45. Sugiérase una razón por la cual la glucólisis produce NADH y la vía de las pentosas fosfato produce NADPH.
46. Las reacciones de transaminación se emplean para interconvertir determinados tipos de aminoácidos. Por ejemplo, la transaminasa de alanina convierte de manera reversible al L-glutamato en L-alanina. También es posible convertir al glutamato en aspartato usando oxalacetato como el cetoadido α . Escríbase esta reacción.
47. Las células de un cultivo se nutren con moléculas de glucosa marcadas con ^{14}C en el carbono 2. Rastréese la etiqueta radiactiva durante una ronda completa de la vía de las pentosas fosfato.
48. El etanol es especialmente tóxico en los niños por varias razones. Por ejemplo, el consumo de etanol produce altas concentraciones de NADH en el hígado. Sugiérase un mecanismo que explique este fenómeno.

Preguntas para **razonar**

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan sólo una respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro y en la Guía de estudio de apoyo, para referencia del lector.

28. Se alimentan microorganismos con $^{14}\text{CH}_3\text{—COOH}$ durante un experimento. Trácese el trayecto del marcaje ^{14}C a través del ciclo del ácido cítrico. ¿Cuántas moléculas de ATP pueden generarse a partir de 1 mol de esta sustancia? (La conversión de acetato en acetil-CoA requiere el consumo de 2 ATP.)
 29. El etanol se oxida en el hígado para formar acetato, que se convierte en acetil-CoA. Determinése cuántas moléculas de ATP se producen a partir de 1 mol de etanol. Nótese que se producen 2 moles de NADH cuando se oxida el etanol para formar acetato.
 30. La glutamina se degrada para formar NH_4^+ , CO_2 y H_2O . ¿Cuántas moléculas de ATP pueden generarse a partir de 1 mol de este aminoácido?
 31. El consumo de dinitrofenol por los animales provoca un aumento inmediato de la temperatura corporal. Explíquese este fenómeno. ¿Por qué no debe usarse este desacoplador como un complemento dietético?
 32. De acuerdo con la teoría quimioosmótica, ¿cuál sería el efecto en la fosforilación oxidativa de permitir que otro ion positivo se difundiera a través de la membrana mitocondrial interna?
 33. El cianuro causa una inhibición irreversible del transporte electrónico que impide la síntesis de ATP, mientras que el efecto inhibitorio de pequeñas cantidades de dinitrofenol sobre la síntesis de ATP es reversible. Explíquese la diferencia.
 34. Los potenciales de reducción del hierro en cada uno de los citocromos del sistema de transporte electrónico pueden variar de -0.1 V a -0.39 V . ¿Por qué son necesarios estos valores diferentes para la operación del sistema?
 35. Explíquese por qué un inhibidor del complejo I no sólo causará un aumento en la proporción de NADH:NAD sino también un incremento del cociente UQ/UQH_2 .
 36. El cianuro se une eficazmente al ion ferroso. Aunque existen varios complejos que contienen hierro en el sistema de transporte electrónico, sólo se inhibe el paso final. Explicar.
 37. Supóngase que los complejos de citocromo no están embebidos en la membrana mitocondrial interna. Conforme a la teoría quimioosmótica, ¿cuáles serían las consecuencias?
 38. Explíquese por qué la rotenona inhibe la fosforilación oxidativa cuando el sustrato es piruvato, pero no cuando se usa succinato.
 39. Si se usa nitrato como aceptor final de electrones en el sistema de transporte electrónico, ¿cuántos ATP podrán sintetizarse?
- [Sugerencia: Consúltense las diferencias de potencial de reducción entre el NADH y el nitrato (Cuadro 9.1).]
40. ¿Cómo se determinaría la diferencia entre los efectos de desacopladores e inhibidores del transporte de electrones sobre la síntesis de ATP?
 41. El deshidroascorbato es inestable en ambientes con valores de pH mayores de 6 y se descompone en tartrato y oxalato. Las células utilizan GSH para reducir la pérdida de ascorbato. ¿Cuál es la vía de reacción para regenerar ascorbato?
 42. La síntesis de ATP en las mitocondrias es regulada por varios mecanismos. Según una hipótesis reciente, la aconitasa y el superóxido contribuyen con la regulación redox del metabolismo energético. Un aumento en las concentraciones de superóxido desactiva la aconitasa al convertir el núcleo de hierro de la enzima de 4Fe-4S a 3Fe-4S . Después, cuando la concentración de superóxido es menor, el núcleo de hierro activo se reensambla. Descríbanse los efectos metabólicos inmediatos de la desactivación de la aconitasa.
 43. En relación con la pregunta 42, describáse el mecanismo general por el que la aconitasa se reactiva.
 44. Los ratones en los que se ha desactivado el gen MnSOD mueren prematuramente. Entre sus signos están la acumulación masiva de lípidos en el hígado y en los músculos esqueléticos. Explicar. [Sugerencia: Consultar la pregunta 42.]
 45. Entre las numerosas consecuencias destructivas del estrés oxidativo están reacciones de $\bullet\text{OH}$ con átomos del esqueleto polipeptídico. El proceso comienza con la extracción de átomos de α -hidrógeno para formar radicales carbonados.



Después, dichos radicales reaccionan con O_2 para formar radicales alquilperoxilo ($\text{ROO}\bullet$). Comenzando con los átomos del esqueleto no dañado y O_2 , describáse la vía que da por resultado la formación de un radical alquilperoxilo.

46. Los polipéptidos bajo ataque oxidativo pueden formar enlaces cruzados intramoleculares e intermoleculares. Haciendo referencia a la pregunta 45, sugiérase un mecanismo por el cual podría formarse un enlace cruzado.