

VÍAS METABÓLICAS DE SÍNTESIS

GLÚCIDOS

INTRODUCCIÓN

A lo largo de este tema se abordan las rutas biosintéticas de los glúcidos. Estas vías permiten el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y la reposición de las cantidades de glucosa necesaria para el organismo. La disponibilidad de glucosa es primordial para que las células puedan desarrollar de forma eficaz su metabolismo y sus funciones. Este proceso se lleva a cabo, en parte, regulando la síntesis y degradación del glucógeno, o bien mediante la síntesis de glucosa a partir de precursores hidrocarbonados más simples en una ruta denominada gluconeogénesis.

El mantenimiento de una concentración adecuada de glucosa es crucial para el organismo, y la concentración de glucosa disuelta en plasma está sujeta a una regulación precisa. En condiciones normales la concentración es de 80 mg/100 ml (4,5 mM). En una situación de *hipoglucemia* cuando cae a la mitad de su valor, aparecen molestias y aturdimiento; si sigue disminuyendo se entra en una situación de coma y convulsiones pudiendo llegar a la muerte.

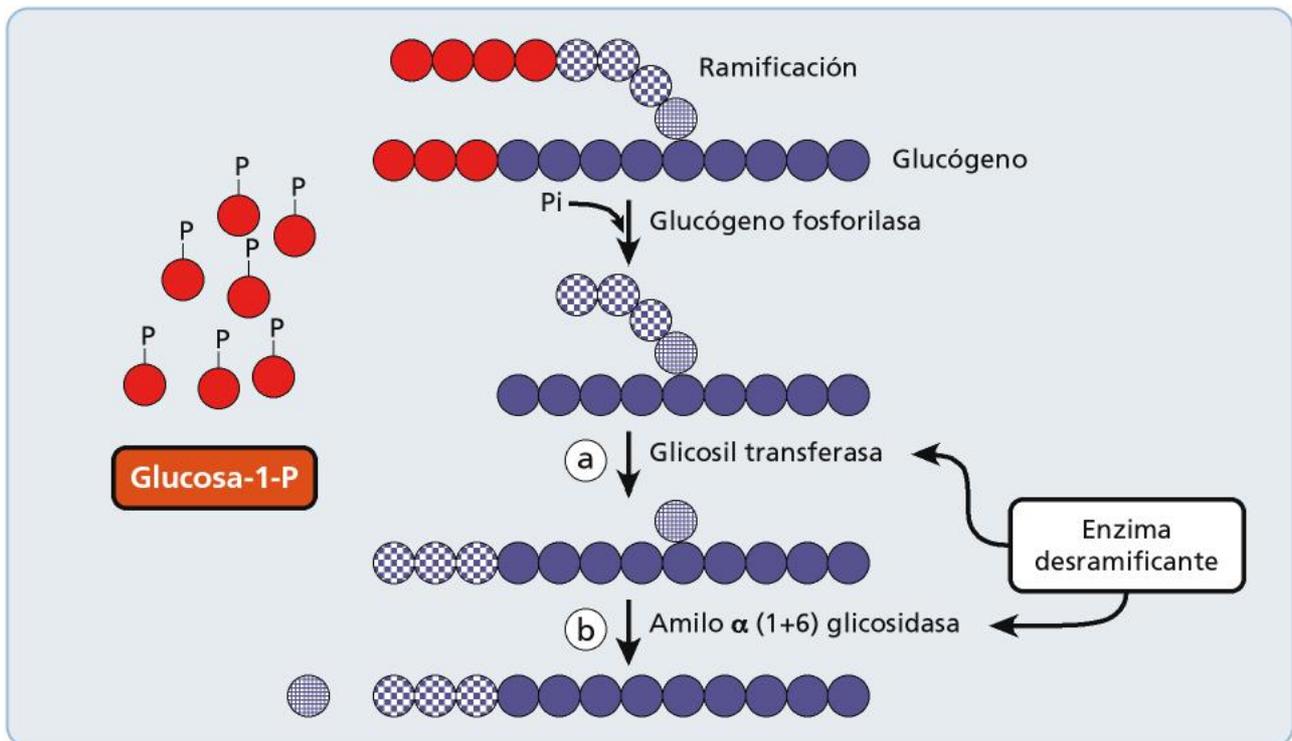
El metabolismo del glucógeno, la gluconeogénesis y las rutas degradativas estudiadas, están perfectamente coordinadas y reguladas, según las necesidades energéticas o sintéticas que tengan las células en cada momento.

METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El glucógeno es el polisacárido de reserva animal pudiendo llegar a ser el 10% de la masa del hígado o el 1% de la masa muscular. Es una macromolécula ramificada y compacta que puede llegar a tener hasta 6×10^5 restos de glucosa. Almacenando la glucosa en forma de polímero de alto peso molecular, se pueden condensar multitud de unidades de hexosa sin cambiar la osmolaridad de la célula, ya que ésta no depende del tamaño de las moléculas sino de su número; por otra parte, la liberación de los monómeros constituyentes de la molécula es muy rápida, ya que resulta fácilmente movilizable. Los gránulos de glucógeno están almacenados en el citoplasma de las células hepáticas y musculares, unidos a las enzimas responsables de la síntesis y degradación.

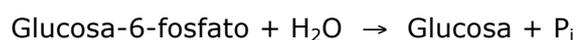
Degradación del glucógeno o glucogenolisis

El proceso de degradación se inicia con la actividad de la glucógeno fosforilasa que cataliza la rotura del enlace glucosídico α (1 \rightarrow 4) del extremo no reductor (OH del carbono 4) de la molécula de glucógeno, separando una molécula de glucosa-1-fosfato y dejando la cadena de glucógeno más corta, con una unidad menos de glucosa. La enzima aprovecha la energía de la rotura del enlace glucosídico para realizar una fosforilación a nivel de sustrato sobre la molécula de glucosa que se separa. Es una reacción de fosforilación pero sin consumo de ATP, ya que se utiliza fosfato inorgánico del citoplasma y muy ventajosa desde el punto de vista energético, ya que el producto sale en su forma activada y no necesita consumir ATP para entrar en la vía glucolítica.



La enzima detiene su actividad antes de llegar al origen de una ramificación, cuando la rama que está siendo degradada tiene ya sólo cuatro restos de glucosa. Para continuar el proceso degradativo deben eliminarse los puntos de ramificación, acción realizada por la enzima desramificante, que presenta dos actividades catalíticas: a) una actividad glicosil-transferasa, que rompe el enlace glucosídico α (1 \rightarrow 4) de tres restos de glucosa de la ramificación para transferirlos a la cadena lineal, dejando en la ramificación únicamente un resto de glucosa unido por enlace α (1 \rightarrow 6); y b) una actividad amilo α (1 \rightarrow 6) glicosidasa, que escinde el último resto de la rama mediante la hidrólisis del enlace glucosídico α (1 \rightarrow 6).

Las unidades de glucosa-1-fosfato, por acción de la fosfoglucomutasa, se convierten en glucosa-6-fosfato pudiendo penetrar en la vía glucolítica. En las células hepáticas existe una enzima, la glucosa-6-fosfatasa, localizada en la cara interna de las membranas del retículo endoplásmico liso, que hidroliza el grupo fosfato de la molécula permitiendo que la glucosa difunda al exterior de las células.

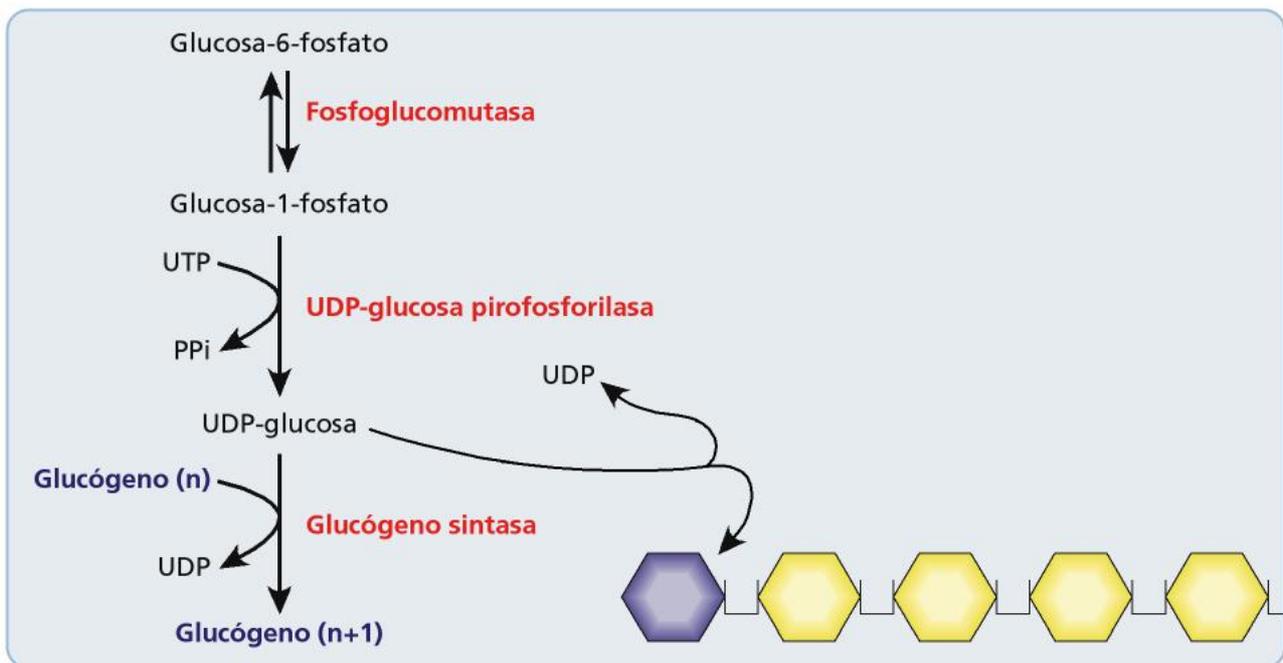


De esta manera, la glucosa libre puede salir fácilmente, proceso que resulta muy difícil para la glucosa fosforilada. Mediante esta última actividad enzimática el hígado libera glucosa a la sangre en los intervalos entre las comidas y cuando se requiere por actividad muscular.

Síntesis de glucógeno o glucogénesis

En los animales el excedente de glucosa se almacena en forma de glucógeno, siendo especialmente relevante en el hígado y en el músculo esquelético. En el hígado, sirve como almacén de glucosa para todo el organismo, mientras que en el músculo funciona como depósito propio para desarrollar la contracción muscular.

La ruta biosintética es una ruta muy diferente de la degradativa. Para realizar la polimerización de la glucosa se necesita la participación del ribonucleótido UTP (uridín trifosfato) que activa las moléculas de glucosa permitiendo la formación de glucógeno.



A continuación, la glucógeno sintasa cataliza la formación de un enlace glucosídico $\alpha(1 \rightarrow 4)$ en una cadena en crecimiento, y en esta reacción de elongación se desprende el nucleótido UDP. La glucógeno sintasa sólo puede añadir unidades de glucosa sobre una cadena mínima de glucógeno formada por cuatro restos de glucosa que funcionan como un cebador. La síntesis "de novo" desde la primera unidad de glucosa, la realiza la glucogenina, una proteína que cataliza la unión de ocho unidades de glucosa, siendo abastecida de igual forma por moléculas de UDP-glucosa; la glucógeno sintasa que se encuentra unida a la glucogenina formando un complejo proteico, comienza entonces su actividad catalítica, de elongación de la molécula. La glucogenina permanece unida a la molécula de glucógeno en crecimiento.

La formación de ramas la realiza un enzima ramificante que cataliza la creación de enlaces $\alpha(1 \rightarrow 6)$. La acción de la enzima ramificante exige que la cadena $\alpha(1 \rightarrow 4)$, o cadena lineal en crecimiento, tenga al menos once residuos para poder realizar el corte de los siete últimos y formar un enlace $\alpha(1 \rightarrow 6)$.

El costo energético de almacenar la glucosa en forma de glucógeno es relativamente bajo, ya que la incorporación de cada unidad de glucosa al polímero, es de un enlace de alta energía (el consumo del UTP a UDP). En la oxidación total de la molécula de glucosa se generan unas 36 moléculas de ATP, si el almacenamiento supone el gasto de 1, la eficacia total es del 97%.

Regulación del metabolismo del glucógeno

Las dos principales enzimas que controlan la biosíntesis y la degradación del glucógeno son la glucógeno sintasa y la glucógeno fosforilasa. Ambas son enzimas alostéricas que están reguladas por la acción de un par de enzimas quinasa/fosfatasa que incorporan o eliminan, respectivamente, un grupo fosfato sobre determinados residuos aminoacídicos. En ambas enzimas los procesos son antagónicos, así para la glucógeno sintasa su forma activa es la forma desfosforilada o glucógeno sintasa a, y la forma inactiva es la fosforilada o glucógeno sintasa b. Para la glucógeno fosforilasa es exactamente al contrario, fosforilada es activa, o forma a, y desfosforilada es la inactiva, o forma b. De esta manera no se encuentran ambas activadas al mismo tiempo.

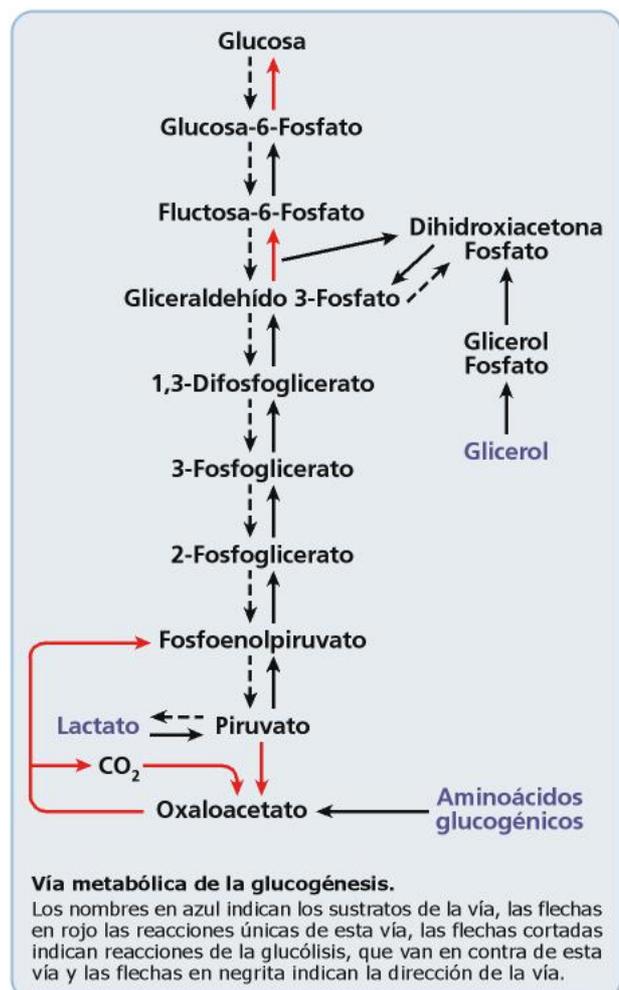
GLUCONEOGÉNESIS

La glucosa es el principal combustible para el cerebro, sistema nervioso, eritrocitos, médula renal, etc. consumiendo tan sólo el cerebro unos 120 gramos al día, y el organismo en conjunto unos 160 gramos. Las reservas glucídicas hepáticas (190 gramos) se agotan en un plazo temporal muy corto, aproximadamente un día, y en periodos más largos sin ingesta de glúcidos, debe formarse glucosa a partir de compuestos no glucídicos para mantener la glucemia. Las células hepáticas disponen, además del metabolismo del glucógeno, de otros mecanismos metabólicos que les permiten disponer de glucosa. La ruta anabólica encargada de esta función es la gluconeogénesis (formación nueva de glucosa), por la cual la glucosa se sintetiza a partir de compuestos no glucídicos, tales como aminoácidos, lactato, piruvato o glicerol. Se desarrolla en un 90% en el hígado y en un 10 % en el riñón.

Esta ruta gluconeogénica es crucial para la supervivencia, ya que permite pasar la noche y otros espacios temporales entre las ingestas, manteniendo un nivel mínimo de glucemia (en condiciones de ayuno sostenido a través de la gluconeogénesis se forman unos 50 gramos/día) para el funcionamiento de cerebro, médula renal, testículos y eritrocitos. El agotamiento de las reservas glucídicas no sólo se produce por falta de entrada de alimentos, también puede originarse por consumo incrementado como en periodos de ejercicio intenso, en esta situación es igualmente importante el papel jugado por la gluconeogénesis.

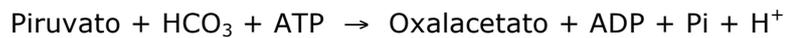
Reacciones específicas de la gluconeogénesis

La glucólisis es una ruta universal en los seres vivos, que convierte la glucosa en piruvato y la gluconeogénesis es también una ruta universal, sólo que al revés convirtiendo el piruvato en glucosa; aunque comparten muchas reacciones estas rutas antagónicas no son iguales, y no pueden considerarse procesos inversos. A nivel de la glucólisis hay tres pasos que son prácticamente irreversibles, y que, por lo tanto, requieren estrategias distintas para realizarlos en la gluconeogénesis. Las reacciones que convierten la glucosa en glucosa-6-fosfato, la fructosa-6-fosfato en fructosa 1,6, bisfosfato y, en último lugar, el fosfoenolpiruvato en piruvato. Estos tres pasos en la gluconeogénesis utilizan enzimas diferentes a las glucolíticas, con equilibrios distintos y también son irreversibles, pero en la dirección gluconeogénica o de síntesis de glucosa.

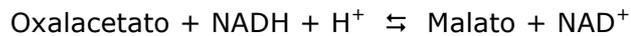


1º Paso: Fosforilación del piruvato a fosfoenolpiruvato: La reacción glucolítica inversa se caracterizaba por la gran variación negativa de energía libre, que la convertía en un proceso irreversible. Para solventar este primer paso se requiere una secuencia de reacciones en la que participan enzimas mitocondriales y citoplasmáticos:

a) El piruvato situado en el citoplasma entra en la mitocondria a través del transportador correspondiente, a continuación la piruvato carboxilasa convierte el piruvato en oxalacetato:



b) El oxalacetato se reduce a malato, mediante la malato deshidrogenasa mitocondrial que utiliza como coenzima NADH, una de las reacciones (reversibles) del ciclo del ácido cítrico:



c) El malato sale de la mitocondria utilizando el transportador malato- α -cetoglutarato y en el citoplasma, se reoxida a oxalacetato mediante la enzima malato deshidrogenasa citoplasmática:



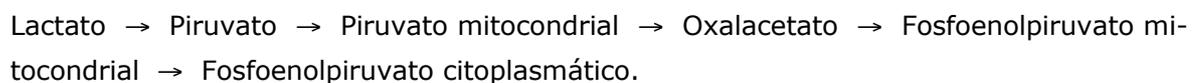
d) Por acción de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, el oxalacetato se convierte en fosfoenolpiruvato con consumo de energía:



La ecuación global para el conjunto de las reacciones descritas sería:



El ciclo de carboxilar y después descarboxilar constituye un sistema de activar a la molécula con gasto de energía. Mientras que la conversión de fosfoenolpiruvato en piruvato en la glucólisis rendía 1 ATP, en la reacción inversa de la gluconeogénesis se produce el consumo de dos enlaces de alta energía. Ahora, si el precursor gluconeogénico es lactato, su oxidación a piruvato en el citoplasma (reacción inversa a la de la fermentación láctica), proporciona NADH y la secuencia queda resumida como sigue:



2º Paso: Hidrólisis de la fructosa-1,6-bisfosfato a fructosa-6-fosfato. Esta reacción es catalizada por la fructosa-1,6-bisfosfatasa,



3º Paso: Desfosforilación de la glucosa-6-fosfato a glucosa libre. Esta reacción catalizada por la glucosa-6-fosfatasa es realizada en el retículo endoplasmático de los hepatocitos, y es la misma que se ha descrito en la glucogenolisis a nivel hepático, justificando que el hígado pueda liberar a la corriente sanguínea glucosa libre, procedente de sus reservas glucogénicas o procedente de la ruta gluconeogénica.

Balance global de la gluconeogénesis

La reacción global de la ruta sería:



Si se compara con la glucólisis, se observa que ambas vías metabólicas son muy diferentes, la formación de glucosa es un proceso de alto coste energético, debido principalmente a la presencia de algunas reacciones de carácter irreversible (1º y 2º paso) que garantizan la irreversibilidad de la ruta.

Precusores de la gluconeogénesis

Esta ruta se inicia no sólo con piruvato, sino también con muchos de los metabolitos intermedios del ciclo del ácido cítrico, ya que en dicha ruta se convierten en oxalacetato y éste es un metabolito de la gluconeogénesis.

Los aminoácidos glucogénicos cuyos esqueletos carbonados se degradan a estos intermediarios generan glucosa; de todos ellos, la alanina y la glutamina, utilizados ampliamente como transportadores de grupos amino, son los más importantes, ya que después de liberarse del grupo amino en las mitocondrias hepáticas, los esqueletos carbonados se desvían hacia la gluconeogénesis. Uno de los sustratos más importantes para la gluconeogénesis es el lactato, producido en el músculo esquelético y en el eritrocito. Cuando se realiza un fuerte ejercicio muscular la formación de piruvato por la glucólisis es muy rápida, impidiendo que continúe su oxidación a través del ciclo del ácido cítrico y fosforilación oxidativa por insuficiencia en el nivel de oxígeno; se dice que el músculo funciona en condiciones anaerobias. En esta situación, la posibilidad de seguir obteniendo energía para la contracción en forma de ATP queda restringida a la glucólisis, y el desarrollo de esta ruta a su vez viene determinado por la presencia de NAD⁺. La fermentación láctica garantiza la recuperación de coenzimas oxidados, pero origina un metabolito final todavía con energía para ser degradado.

Regulación de la gluconeogénesis

El desarrollo al mismo tiempo de glucólisis y gluconeogénesis supone un despilfarro energético que no tiene lugar en la célula hepática en condiciones normales. La regulación de ambas rutas se realiza de manera coordinada y recíproca, garantizándose que el funcionamiento de una bloquee la otra, de igual forma que en la síntesis y degradación del glucógeno. Para ello los metabolitos que favorecen o estimulan las enzimas glucolíticas, actúan inhibiendo las enzimas de la gluconeogénesis y viceversa. Los efectores más importantes son los energéticos, aunque también hay un estrecho control hormonal.