

3. GLUCONEOGENESIS. METABOLISMO DEL GLUCOGENO

ESQUEMA

- Gluconeogénesis: Generalidades
Fases
Transformación de 2Pir → Glc
Sustratos gluconeogénicos
Regulación coordinada de la glucólisis y GNG.
- Metabolismo del glucógeno: Generalidades
Degradación del glucógeno
Biosíntesis del glucógeno
Regulación del metabolismo del glucógeno

GLUCONEOGENESIS (GNG)

1. Generalidades

Ruta de biosíntesis de Glc a partir de otros sustratos no glucídicos, tales como:

- lípidos: → AG [ciclo del glioxilato (plantas y microorganismos)], glicerol.
- $\alpha\alpha$ gluconeogénicos: Ala, Glu, Asp...
- compuestos de menor tamaño, tales como el lactato, acetato, propionato...
- intermediarios del ciclo de Krebs.

Importancia de la GNG

Hay tejidos como el cerebro y los eritrocitos que sólo aceptan Glc como fuente energética, de forma tal que es necesario llevar a cabo la GNG cuando no se ingiere Glc en la dieta o se han agotado las reservas de glucógeno (ayuno o inanición).

2 Fases

1. Transformación de otros **compuestos** → **Pir**
2. Transformación de **2 Pir** → **Glc**. Paso energéticamente caro que tiene lugar fundamentalmente en el hígado y en la corteza renal.

2. Transformación de 2Pir → Glc

Reacciones inversas a la glucólisis, excepto para las tres reacciones irreversibles.

Glc6P → **Glc + Pi** Enzima: Glc-6-fosfatasa en GNG

Glc → Glc6P Enzima: HK/GK en glucólisis

La Glc puede atravesar la m.p. mediante transportadores de Glc (GLUT) e incorporarse al torrente sanguíneo.

Fru1,6BisP → **Fru6P** Enzima: Fru1,6Bis-fosfatasa

Fru6P → Fru 1,6BisP Enzima: PFK1 en glucólisis

Pir → **OAA** Enzima: Pir carboxilasa + **OAA** → **PEP** Enzima: PEP-CK

PEP → Pir Enzima: PirK en glucólisis

1. Acción de la Piruvato carboxilasa en la matriz mitocondrial

Pir + CO₂ + ATP → **OAA + H₂O + ADP + Pi**

2. Transporte del OOA desde la matriz mitocondrial hasta el citosol

OAA → malato en la matriz mitocondrial

lanzadera del malato para atravesar la m.m.i.

malato en el citosol → OAA

3. Acción de la PEP CK (PEP carboxikinasa): **OAA + GTP** → **PEP + CO₂ + GDP**

Balance energético: Consumo de 6 ATP / Glc 2 Pir → 2 PEP Consumo: 2*2 ATP = 4 ATP

2 3PG → 2 BPG Consumo: 2 *1 ATP = 2 ATP

Por lo tanto: Glucólisis (2 ATP) + GNG (-6 ATP) = **-4 ATP / Glc**

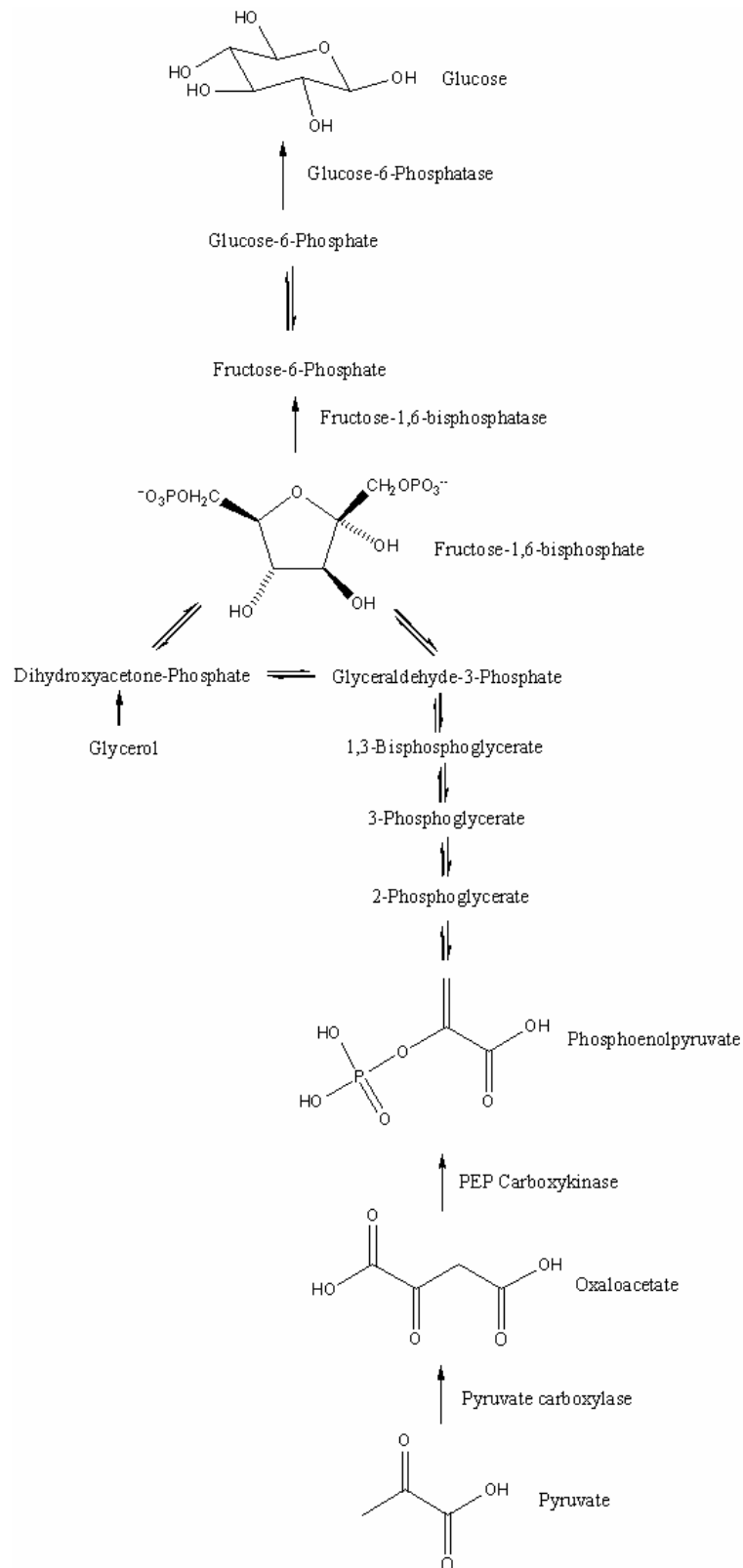


Figura 1: Esquema de la gluconeogénesis desde 2 Pir → Glc

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
 Creative Commons Attribution-Share Alike license

3. Sustratos gluconeogénicos

Glicerol: presente en los TAG

$\text{Glicerol} + \text{ATP} \rightarrow \text{glicerol-3P} + \text{ADP}$ Enzima: glicerol K

$\text{Glicerol-3P} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{DHAP} + \text{NADH}$ Enzima: glicerol-3P DH (DHAP \leftrightarrow G3P)

Lactato: Ciclo de Cori. El músculo (en anaerobiosis) y los eritrocitos consumen $\text{Glc} \rightarrow \text{Pir} \rightarrow \text{Lac}$ (LDH), liberando lactato a la sangre. El hígado toma el lactato y lo transforma en piruvato por medio de la LDH (reacción inversa a la producida en el músculo); este piruvato se emplea para producir nuevas moléculas de Glc, que son liberadas a la sangre hacia los tejidos periféricos.

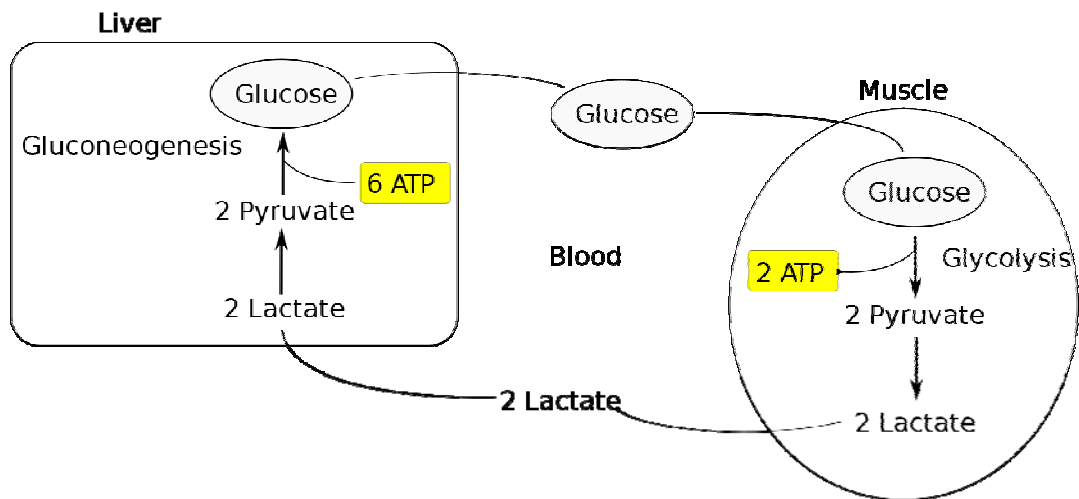


Figura 2: Ciclo de Cori

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
Creative Commons Attribution-Share Alike license

aminoácidos gluconeogénicos

Ala: $\text{Ala} + \alpha\text{-KG} \rightarrow \text{Glu} + \text{Pir}$ Enzima: ALAT = GPT (aminotransferasa)

*Glu: el NH_4^+ se elimina mediante el ciclo de la urea.

Ciclo Glc-Ala: la Ala se libera desde el músculo hacia sangre y llega al hígado. En el hígado se produce la transaminación, transformándose la Ala \rightarrow Pir, y éste mediante la GNG en Glc. Posteriormente, el hígado devuelve la Glc sintetizada a la sangre. Este ciclo es parecido al ciclo de Cori.

Asp: $\text{Asp} + \alpha\text{-KG} \rightarrow \text{OAA} + \text{Glu}$. Enzima: ASAT = GOT (aminotransferasa)

*Glu: el NH_4^+ se elimina mediante el ciclo de la urea.

4. Regulación coordinada de la glucolisis y GNG

Niveles ε altos: \uparrow ATP, NADH, citrato: + GNG y - glucolisis

bajos: \uparrow AMP, NAD, Fru2,6BisP: - GNG y + glucolisis

\uparrow Acetil-CoA: + GNG (empleo de fuentes ε alternativas, p. ej. AG).

Hormonas: insulina (induce des-fosforilaciones): + glucolisis

glucagón (induce fosforilaciones): - glucolisis

METABOLISMO DEL GLUCOGENO

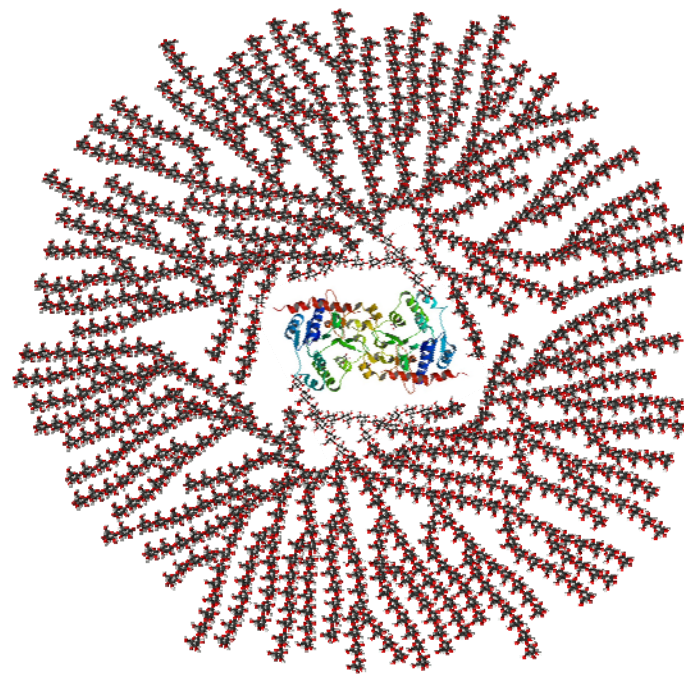
1. Generalidades

El glucógeno es el polisacárido de reserva de células animales, formado por Glc unidas mediante enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$, y con ramificaciones en $\alpha 1 \rightarrow 6$. Por ello, posee un extremo reductor y varios extremos no reductores.

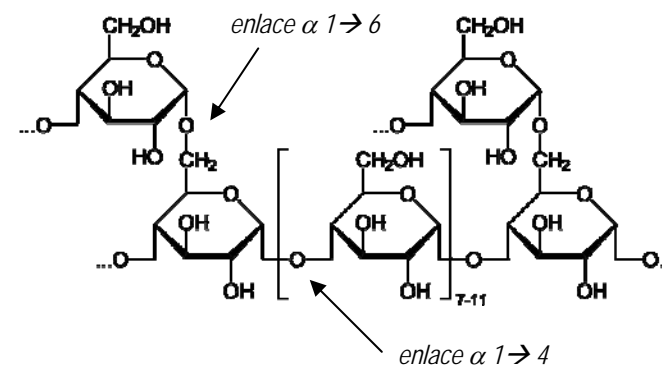
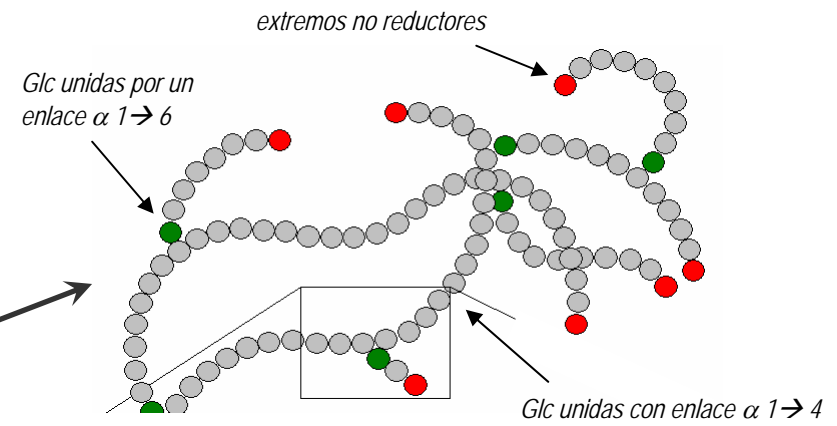
Se encuentra en:

- el músculo (14 g/Kg = 400 g totales), como reserva propia.
- el hígado (65g/Kg = 100g totales) como reserva para el mantenimiento de la glucemia.

Es una mejor forma de almacenamiento ε que la Glc libre, puesto que al estar menos hidratado, ejerce una menor presión osmótica y ocupa menos espacio.



Estructura del glucógeno unido a la glucogenina



Detalles de la estructura del glucógeno

Figura 3: Estructura del glucógeno

Modificado de http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
Creative Commons Attribution-Share Alike license

2. Degradación del glucógeno (glucogenolisis)

Glucógeno fosforilasa (GF)

cataliza la reacción $(\text{Glc})_n + \text{Pi} \rightarrow (\text{Glc})_{n-1} + \text{Glc-1P}$

Acción sobre los extremos no reductores, en los enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$, pero se para 4 Glc antes de una ramificación, debido a un impedimento estérico.

Ventajas:

- Al haber muchos extremos no reductores en el glucógeno, el proceso es muy rápido.
- Como $[\text{Pi}] \gg \gg \gg [\text{Glc1P}]$ y la Glc-1P se metaboliza muy rápidamente, el equilibrio está desplazado hacia la degradación de glucógeno.
- La Glc-1P ya está fosforilada, por lo que no puede salir de la célula, además de constituir un ahorro ϵ .

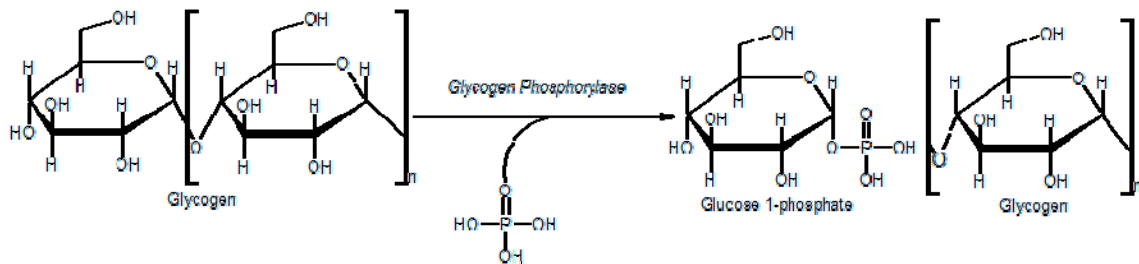


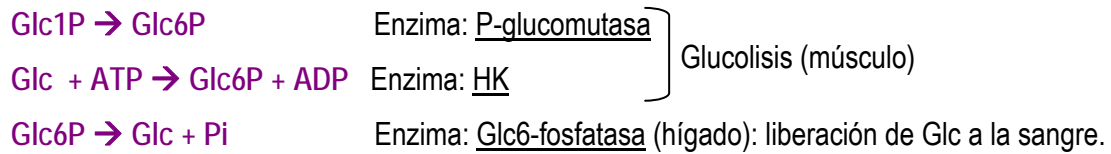
Figura 4: Degradación del glucógeno por la glucógeno fosforilasa (GF)

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Category:Metabolic_pathways
Creative Commons Attribution-Share Alike license

Oligo $\alpha 1,4 \rightarrow 1,4$ glucan-transferasa o enzima desramificante: transfiere los restos glucídicos $\alpha 1 \rightarrow 4$ desde una ramificación hasta la cadena central $\alpha 1 \rightarrow 4$, de forma tal que la Glc $\alpha 1 \rightarrow 6$ ya se encuentra accesible.

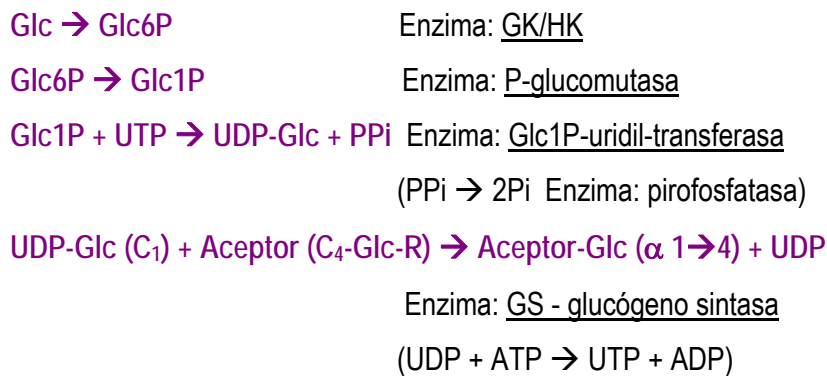
Amilo $\alpha 1 \rightarrow 6$ glucosidasa: cataliza una hidrólisis que libera Glc libre (sin fosforilar).

Productos de la degradación del glucógeno



3. Biosíntesis del glucógeno

Formación de enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$ en los extremos no reductores.

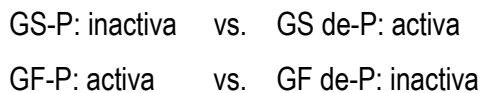


Enzima ramificante: glucosil 4,6 transferasa – rompe el enlace $\alpha 1 \rightarrow 4$ entre dos Glc y transfiere 5 - 7 Glc sobre una Glc central, formando un enlace $\alpha 1 \rightarrow 6$.

4. Regulación del metabolismo del glucógeno

Cascada de fosforilaciones / desfosforilaciones.

La PK_A regula conjuntamente la biosíntesis y la degradación del glucógeno:



Músculo

- Adrenalina: estimula la degradación e inhibe la biosíntesis del glucógeno (acción vía PK_A).
- Insulina: estimula la biosíntesis del glucógeno (acción vía receptores Tyr-K y otra cascada de fosforilaciones distinta a la anterior).

Hígado

- Glucagón (hormona hiperglucemiante): acción vía PK_A = inhibe la biosíntesis y estimula la degradación del glucógeno. De esta forma aumenta la glucemia ([Glc] en sangre).
- Insulina (hormona hipoglucemiante): estimula la biosíntesis del glucógeno e inhibe su degradación.
- Adrenalina: estimula la degradación del glucógeno e inhibe su biosíntesis (otra vía de señalización intracelular).

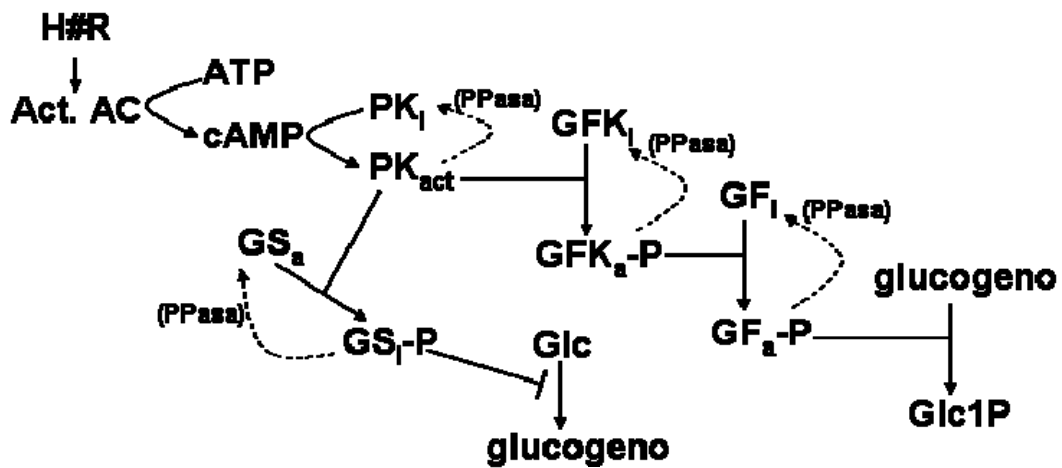


Figura 5: Regulación del metabolismo del glucógeno

Cascada de señalización intracelular mediada por hormonas que favorecen la degradación del glucógeno (glucagón, adrenalina).