

Metabolismo de Glúcidos

Miguel Ángel Ordorica Vargas & María de la Luz Velázquez Monroy

Introducción

El estudio del metabolismo de Glúcidos se inició en **1897** cuando *Eduard Buchner* descubrió que la fermentación alcohólica se puede efectuar en extractos de levadura libres de células, dando así inicio al desarrollo de la Bioquímica moderna. Como fue el primero que se estudio, se conocen muchos detalles acerca del metabolismo de Glúcidos. En el curso, únicamente estudiaremos algunas de las vías metabólicas en las cuales los Glucidos participan como almacén y fuente de energía.

Digestión y Transporte

La dieta humana contiene muchos tipos de Glúcidos desde monosacáridos como la Fructosa de la fruta y la miel, hasta polímeros como Almidón y Glucógeno. La digestión de Glúcidos se inicia desde la boca por acción de la enzima Amilasa Salival, que actúa sobre Almidón y Glucógeno liberando principalmente el disacárido Maltosa. La acción de esta enzima termina cuando el alimento llega al estómago, pues su pH óptimo es neutro. En el estómago los polisacáridos se degradan poco por acción del ácido clorhídrico secretado y pasan casi intactos al intestino delgado. La digestión intestinal de Glúcidos depende de enzimas pancreáticas de las cuales la más importante es la α -Amilasa, que tiene la misma acción que la salival, liberando Maltosa, la cual es degradada a Glucosa por la Maltasa. Otros disacáridos son hidrolizados por enzimas específicas como la Sacarasa, Lactasa y Trehalasa.

Los monosacáridos que se producen en la digestión, son absorbidos por las células intestinales y liberados a la circulación en la vena porta para llegar al Hígado y otros tejidos, que los pueden utilizar como fuentes de energía, almacenarlos o transformarlos en ácidos grasos o aminoácidos.

Metabolismo del Glucógeno

El Glucógeno es la forma de almacenamiento de energía de los Glúcidos en los animales. Se almacena en todos los tejidos. En el músculo constituye la reserva de respuesta rápida al aumento en las necesidades de energía. La reserva hepática de Glucógeno sirve para mantener la glicemia normal.

Glucogenogénesis. Síntesis de Glucógeno.

La forma más común de síntesis de Glucógeno depende de la enzima Glucógeno Sintasa y consiste en la adición de moléculas de Glucosa a los extremos de los gránulos ya existentes. La síntesis *de novo* de Glucógeno depende de la Glucogenina, una enzima que se autoglicosila, formando un oligosacárido que sirve de aceptor para la Glucógeno Sintasa.

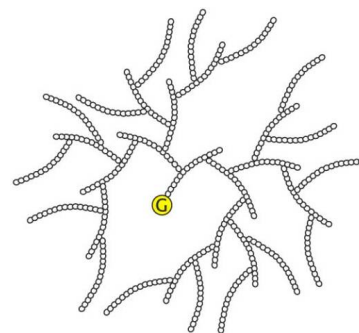


Figura 1. Estructura del Glucógeno

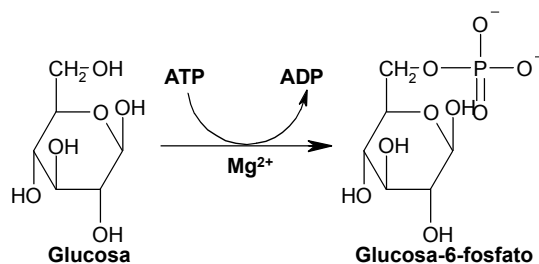
maov/mlvm/enero de 2010

Glucogenina (EC 2.4.1.186)

Esta enzima cataliza dos tipos de transferencia. En la primera, se transfiere una molécula de Glucosa, de UDP-Glucosa al OH de un residuo de Tirosina de la misma proteína. Después transfiere la Glucosa al Carbono 4 de la molécula en el extremo no reductor de la cadena en crecimiento. Repitiendo la segunda reacción varias veces, se forma un oligosacárido lineal que sirve como aceptor inicial para la formación de un gránulo de Glucógeno, quedando la molécula de Glucogenina en el centro del gránulo. (**G** en la **Figura 1**)

Glucocinasa (EC 2.7.1.2)

La Glucocinasa cataliza la “activación” de la Glucosa, mediante la transferencia del fosfato γ de una molécula de ATP al grupo OH del Carbono 2. La fosforilación impide que la Glucosa salga de la célula porque el grupo fosfato es iónico y porque el transportador de la membrana celular no reconoce la Glucosa-6-Fosfato que se forma. Actualmente, la Glucocinasa se clasifica como una de las isoenzimas de la Hexocinasa, la número IV.



La enzima es específica de Glucosa pero tiene afinidad baja por ella ($K_M = 10$ mM) y no es inhibida por su producto la Glucosa-6-fosfato. Estas características la hacen ideal para participar en la síntesis de Glucógeno. Primero únicamente puede fosforilar la Glucosa, que es el precursor del Glucógeno. Debido a su baja afinidad, su actividad será más importante en los periodos de alta concentración de Glucosa, como después de las comidas. En cambio, la concentración de Glucosa en condiciones de glicemia normal (~ 150 μ M), es menor que el K_M de enzima por lo que no se captará la Glucosa de la sangre. Además, al no ser inhibida por su producto, puede seguir fosforilando Glucosa aún cuando se ha acumulado Glucosa-6-fosfato. Además, la actividad de Glucocinasa aumenta por acción de Insulina, favoreciendo la captura de Glucosa cuando la concentración de esta es alta.

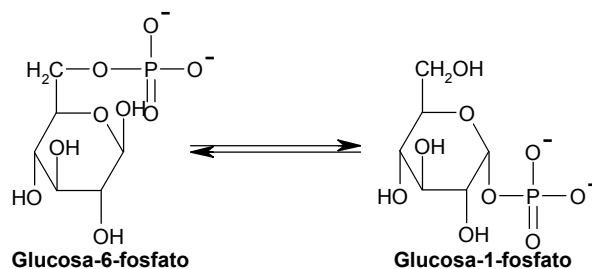
La actividad de Glucocinasa es mayor en Hígado, Pulmón y Riñón, y esta ausente de tejido muscular, cardíaco y adiposo. Aunque la Glucosa-6-fosfato es un intermediario común a muchas vías del metabolismo de Glúcidos, se considera que la sintetizada por Glucocinasa, participa principalmente en la Glucogenogénesis porque la enzima está activa en condiciones que favorecen este proceso.

Fosfoglucomutasa (EC 5.4.2.2)

Esta es la enzima que dirige la Glucosa-6-fosfato hacia la síntesis de Glucógeno. La enzima se clasificaba como Transferasa, porque el carbono que cede y el que recibe el fosfato, no son equi-

Metabolismo de Glúcidos

valentes, sin embargo una revisión actualizada de su mecanismo obligó a reclasificarla como Isomerasa. El OH del Carbono 6 es un alcohol primario mientras que el OH del Carbono 1 es parte del hemiacetal interno que le da forma piranosa a la Glucosa. La enzima prefiere utilizar el anómero β de la Glucosa y para ser activa debe estar fosforilada.

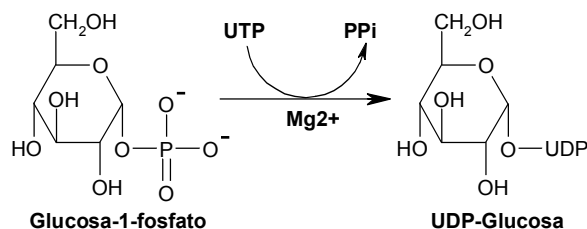


En el primer paso de la reacción, la enzima cede su fosfato al OH del Carbono 1 para formar Glucosa-1,6-bisfosfato, intermediario que permanece unido a la enzima. Después, se vuelve a fosforilar la enzima, pero ahora tomando el fosfato del Carbono 6.

La reacción tiene ΔG° casi cero y por lo tanto, su dirección es determinada por la relación entre las concentraciones de producto y reactivo. Cuando se absorbe Glucosa después de los alimentos, aumenta la concentración de Glucosa-6-fosfato y la reacción se desplaza hacia la formación de Glucosa-1-fosfato. Por el contrario, cuando se degrada el Glucógeno, aumenta la concentración de Glucosa-1-fosfato y la reacción se desplaza hacia la formación de Glucosa-6-fosfato.

UDP-Glucosa Pirofosforilasa (EC 2.7.7.9)

Mediante la transferencia de la Glucosa-1-fosfato al fosfato α del Uridintrifosfato (UTP) liberando pirofosfato, la enzima forma un compuesto de alta energía de hidrólisis, con una potencial elevado de transferencia de Glucosa. Además de ser el donador directo de Glucosa para la síntesis de Glucógeno, la UDP-Glucosa también participa en el metabolismo de Galactosa, la síntesis de ác. Glucurónico y reacciones de biotransformación de fármacos

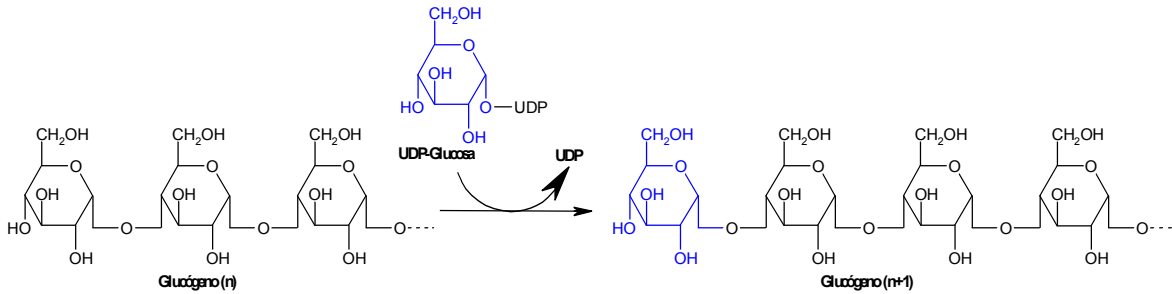


La transferencia es endergónica pero la hidrólisis del pirofosfato liberado, la hace exergónica y prácticamente irreversible.

Glucógeno Sintasa (EC 2.4.1.11)

Esta es la enzima que sintetiza la cadena de Glucosas mediante la transferencia de la Glucosa del UDP, al Carbono 4 del extremo no reductor de la cadena de Glucógeno formando un enlace glicosídico $\alpha(1-4)$ El sustrato mínimo es una tetramaltosa.

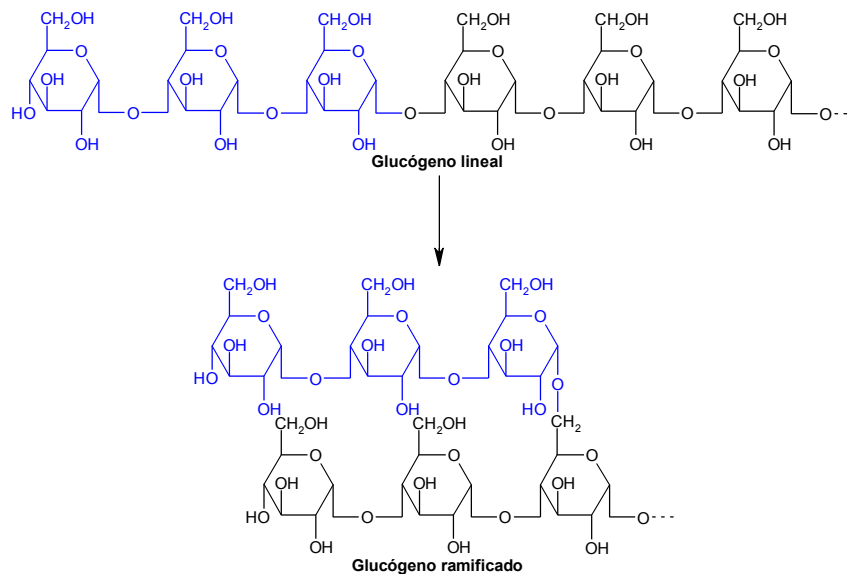
Metabolismo de Glúcidos



La enzima existe en dos formas denominadas I y D. La forma I no tiene fosfato y es activa; cuando se fosforila la enzima, se convierte en la forma D que no es activa, pero es activada por Glucosa-6-fosfato. La conversión $I \rightarrow D$ es estimulada por AMP cíclico a través de la activación en cascada de enzimas Proteín Cinasas.

Enzima Ramificante (EC 2.4.1.18)

Forma las ramificaciones moviendo una cadena de tres o cuatro Glucosas desde el extremo no reductor, dos o tres Glucosas hacia el interior de la cadena.



Rompe enlaces $\alpha(1-4)$ y forma $\alpha(1-6)$ en cada punto de ramificación. La ausencia de esta enzima provoca algunas de las patologías conocidas como Glucogenosis, que se enlistan en la Tabla 1, que son poco frecuentes pero graves.

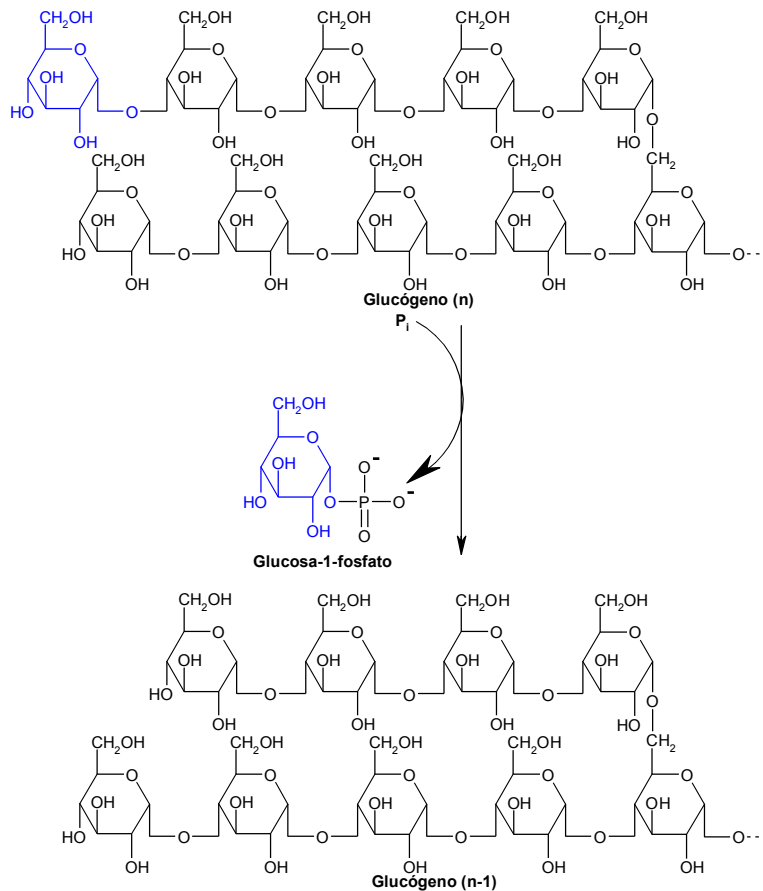
La molécula de Glucógeno crece hacia el extremo no reductor y la creación de ramificaciones permite que aumente la velocidad de crecimiento de la molécula. Cada Glucosa que se incorpora al Glucógeno gasta 2 moléculas de alta energía, un ATP y un UTP, pero la segunda se recupera durante la degradación, por lo tanto, el almacenamiento de una molécula de Glucosa en el Glucógeno consume sólo una molécula de ATP.

Metabolismo de Glúcidos
Glucogenólisis. Degradación del Glucógeno

Glucógeno Fosforilasa (EC 2.4.1.1)

La enzima actúa sobre el extremo no reductor del Glucógeno rompiendo enlaces $\alpha(1-4)$ mediante la introducción de un fosfato inorgánico, liberando Glucosa-1-fosfato. No puede romper ningún otro tipo de enlace.

Existe en dos formas denominadas **a** y **b**. La forma **b** no tiene fosfato y es inactiva, pero es activada por AMP e inhibida por ATP y Glucosa-6-fosfato. La forma **a** tiene fosfato y es activa. La conversión **b** \rightarrow **a** es estimulada por AMP cíclico.

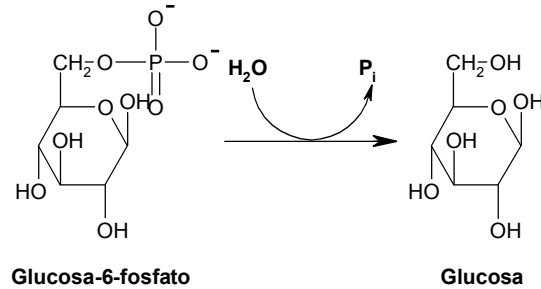


La actividad de Glucógeno Fosforilasa provoca un aumento en la concentración de Glucosa-1-fosfato que por acción de la **Fosfoglucomutasa**, se convierte en Glucosa-6-fosfato, para que pueda entrar a la vía de la Glicólisis.

Glucosa-6 Fosfatasa (EC 3.1.3.9)

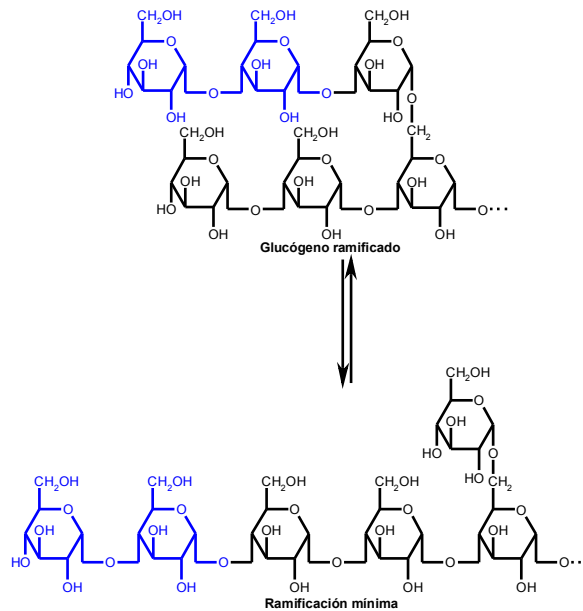
En las células que pueden liberar Glucosa a la sangre, Hígado, Pulmón y Riñón, la Glucosa-6-fosfatasa se encarga de hidrolizar el enlace éster del fosfato en 6, la desfosforilación permite que la Glucosa libre salga de la célula.

Metabolismo de Glúcidos



Oligosacárido Transferasa (EC 2.4.1.25)

La actividad de Oligosacárido transferasa es necesaria para eliminar las ramificaciones porque la Glucógeno fosforilasa únicamente puede romper enlaces $\alpha(1-4)$. Esta enzima transfiere un oligosacárido del Carbono 4 del extremo no reductor de la ramificación al Carbono 4 de extremo no reductor de la cadena principal.

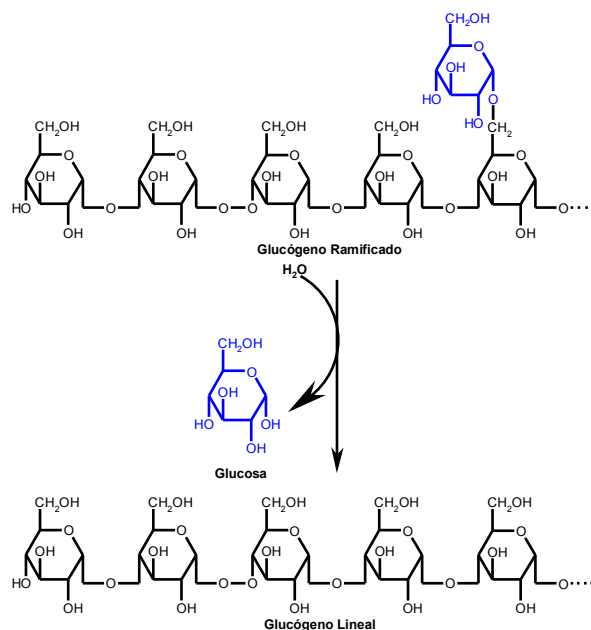


Únicamente rompe y forma enlaces $\alpha(1-4)$ y por lo tanto, no puede eliminar la primera molécula de Glucosa de la ramificación, que está unida con un enlace $\alpha(1-6)$. La eliminación de la ramificación disminuye la velocidad de metabolismo de Glucógeno.

Enzima Desramificante (EC 3.2.1.68)

Es una $\alpha(1-6)$ Glucosidasa que hidroliza el enlace $\alpha(1-6)$ que deja la Oligosacárido transferasa en la posición de la ramificación, liberándola como Glucosa simple.

Metabolismo de Glúcidos



La ausencia de la Glicosidasa provoca otras de las formas de Glucogenosis, también raras y fatales, que se describen en la Tabla 1.

La fosforólisis del Glucógeno libera Glucosa-1-fosfato, que regresa a la vía principal de metabolismo de Glúcidos; debido a ello se dice que el almacenamiento de Glucosa en forma de Glucógeno consume únicamente un ATP ya que el UTP consumido se regenera en la fosforólisis. Como el Glucógeno se sintetiza cuando hay energía y al momento de su degradación se libera Glucosa fosforilada, en el balance de energía frecuentemente se olvida incluir el ATP consumido por la Glucocinasa al inicio de la síntesis, lo cual no es correcto.

Regulación del metabolismo de Glucógeno

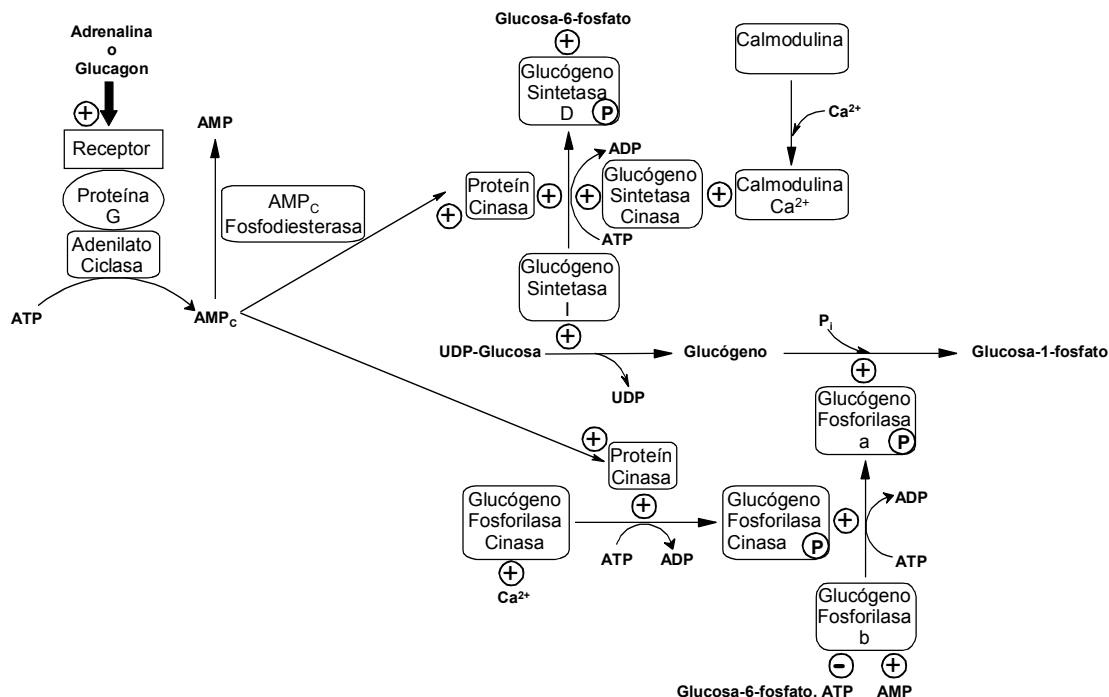
El metabolismo del Glucógeno tiene mecanismos de regulación, tanto endógenos como exógenos. En condiciones normales, la síntesis de Glucógeno predomina sobre la degradación. Cuando hay necesidad de energía, se activa la degradación y se detiene la síntesis.

El aumento en la concentración de Ca^{2+} , activa la degradación y además detiene la síntesis, ambos efectos los ejerce activando varias enzimas del grupo de las Proteín Cinasas, ya sea directamente o a través de la interacción con Calmodulina, para que se fosforilen otras enzimas.

La adrenalina en Músculo e Hígado y el Glucagon en Hígado, activan la degradación y detienen la síntesis fosforilando las enzimas Glucógeno sintasa y Glucógeno fosforilasa, mediante una cascada de amplificación que depende del AMP cíclico como segundo mensajero. En el diagrama de la página siguiente se presenta un resumen del mecanismo de regulación de estas enzimas..

Además del efecto de Adrenalina y Glucagon, la Insulina, también modifica el Metabolismo de Glucógeno, estimulando la actividad de Glucocinasa y de Glucógeno Sintasa, por otros mecanismos. Este efecto ayuda al almacenamiento de Glucosa en los tejidos.

Metabolismo de Glúcidos



Desordenes del Metabolismo del Glucógeno

En la Tabla 1, se enlistan desordenes del metabolismo de Glucógeno, junto con la enzima cuya deficiencia en tejidos específicos, los provoca y los síntomas que genera. Todos estos desordenes son raros porque son fatales y los individuos afectados no alcanzan la edad de reproducción.

Glicólisis

La Glicólisis es la vía principal de metabolismo de Glúcidos, es una vía metabólica muy antigua pues se encuentra en el citoplasma de todas las células. Consiste en una secuencia de nueve reacciones mediante la cual se convierte una molécula de Glucosa en dos moléculas de Piruvato. El destino del Piruvato, depende de la célula y su estado metabólico.

Tradicionalmente y para facilitar su estudio, la Glicólisis se divide en dos fases. Primero, la “Fase de las Hexosas”, se inicia con la Glucosa y termina con la Fructosa 1,6-bisfosfato, llamada así porque todos los sustratos son hexosas. También se conoce como “Fase de gasto” ó “de inversión” debido a que en ella se gasta ATP para activar las hexosas. Por último, también se llama “Fase de convergencia”, porque los intermediarios de estas reacciones, también pueden pasar a otras vías o ser producidos por otras vías metabólicas, como veremos más adelante.

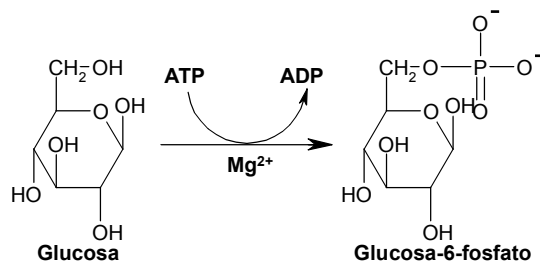
La segunda etapa de la Glicólisis, que se inicia con el Gliceraldehído-3-fosfato y termina con el Piruvato, ha sido mal denominada “Fase de las triosas”, pues aunque todos los sustratos tienen tres carbonos, solo las primeras son triosas. También se le conoce como la “Fase de ganancia” ya que en dos de sus reacciones se sintetiza ATP.

Tabla 1. Desordenes del metabolismo de Glucógeno

Tipo	Nombre	Deficiencia	Síntomas
I	von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa en Hígado, Riñón e Intestino	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Falta de desarrollo • No responde a Glucagon
II	Pompe	$\alpha(1-4)$ Glicosidasa ácida Lisosomal	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular • Aumento de Glucógeno celular • Muerte a edad temprana
III	Cori	$\alpha(1-6)$ Glicosidasa	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de Glucógeno celular • No responde a Glucagon en ayuno • Sí en periodo posprandial • Muerte infantil
IV	Anderson	Enzima Ramificante	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Debilidad muscular • Cirrosis • Muerte infantil
V	McArdle	Glucógeno fosforilasa Muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Acumulación de Glucógeno celular • Dolor muscular y Calambres durante el ejercicio • Mioglobinuria
VI	Her	Glucógeno fosforilasa Hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Hipoglucemia leve • No responde a Glucagon
VII	Tarui	Fosfofructocinasa-1 de Músculo y Eritrocito	<ul style="list-style-type: none"> • Acumulación de Glucógeno celular • Dolor muscular y Calambres durante el ejercicio • Anemia Hemolítica
VIII		Glucógeno fosforilasa cinasa Hepática, Muscular y de Leucocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Hipoglucemia leve • No responde a Glucagon

Hexocinasa (EC 2.7.1.1)

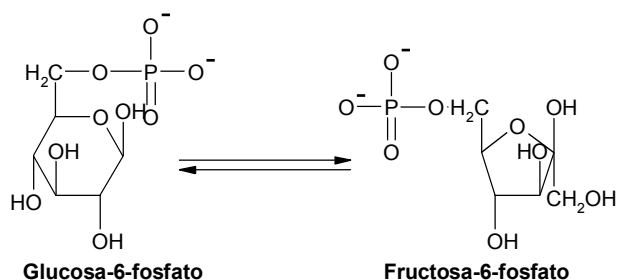
La reacción de la Hexocinasa es igual a la descrita para la Glucocinasa (Isoenzima IV), pero hay diferencias entre esta y el resto de las isoenzimas. Primero las Hexocinasas tienen mayor afinidad por Glucosa ($K_M = 150 \mu\text{M}$) que la Glucocinasa (10 mM) y son menos selectivas pues además de Glucosa, también pueden fosforilar Manosa ($K_M = 100 \mu\text{M}$) y Fructosa ($K_M = 150 \text{ mM}$).



Además, las isoenzimas I, II y III son inhibidas por ATP y Glucosa-6-fosfato y no son afectadas por hormonas. Esta es la primera reacción irreversible de la Glicólisis, debido a que tiene un cambio de energía libre muy negativo ($\Delta G^{\circ} = -16.7 \text{ kJ mol}^{-1}$)

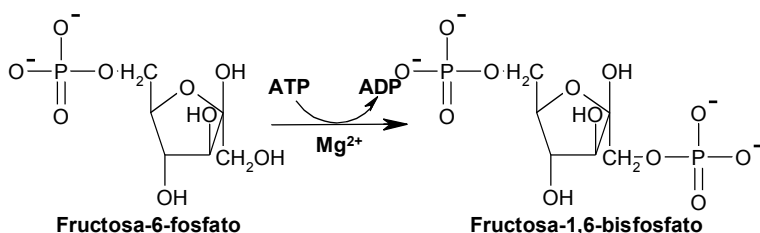
Glucosafosfato Isomerasa (EC 5.3.1.9)

Esta enzima isomerasa, convierte la aldosa Glucosa, en la cetosa Fructosa, a través del intermedio de cadena abierta. La enzima actúa mejor sobre el anómero α de Glucosa y además tiene actividad de anomerasa $\alpha \leftrightarrow \beta$. Esta enzima dirige la Glucosa-6-fosfato hacia la Glicólisis, pero es totalmente reversible y puede participar tanto en la Glicólisis como en la Gluconeogénesis.



Fosfofructocinasa (EC 2.7.1.11)

La Fosfofructocinasa, también conocida como **Fosfofructocinasa 1** ó **6-fosfofructosa-1-cinasa**, cataliza la segunda reacción irreversible de Glicólisis que consiste en transferir el fosfato del ATP al OH de carbono 1 de la Fructosa-6-fosfato. Esta, es la principal enzima regulable de la vía. ATP, Citrato y Acil-CoA son inhibidores alostéricos de la Fosfofructocinasa mientras que ADP y Fructosa-6-Fosfato son activadores alostéricos. La Fosfofructocinasa de Hígado se inhibe por AMP cíclico. La ausencia de Fosfofructocinasa en músculo, provoca calambres al inicio de la actividad física.

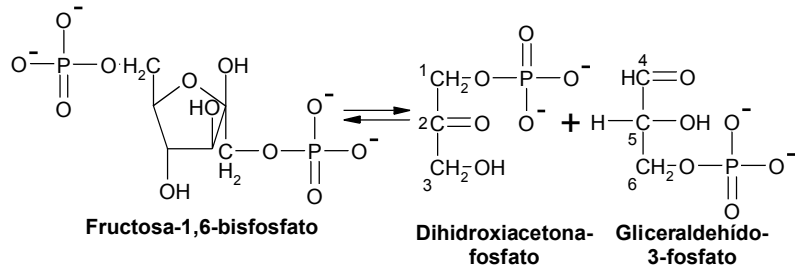


Muchos autores consideran esta como la primera reacción de la Glicólisis ya que la Fructosa-6-fosfato puede regresar a las otras vías de metabolismo, pero la Fructosa-1,6-bisfosfato no. Por otro lado, la regulación de la actividad de esta enzima controla la velocidad total de la vía.

Aldolasa (EC 4.1.2.13)

Esta es la primera liasa de la vía. Cataliza el rompimiento reversible de la Fructosa-1,6-bisfosfato en Gliceraldehído-3-fosfato y Dihidroxiacetona-fosfato y es totalmente específica de su sustrato. La reacción es totalmente reversible y participa tanto en Glicólisis y Gluconeogénesis. La reacción inversa es una **Condensación Aldólica** (entre un **aldehído** y un **alcohol**), de ahí el nombre

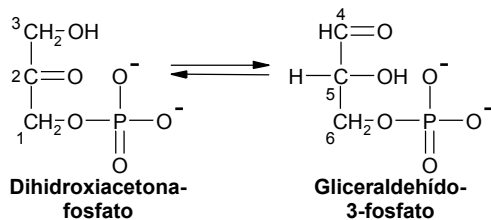
de la enzima.



Esta es la última reacción de la “Fase de la Hexosas”. El Gliceraldehído-3-fosfato continúa la Glicólisis, mientras que la Dihidroxiacetona-fosfato puede servir como precursor para la síntesis de Lípidos o convertirse en Gliceraldehído y continuar la Glicólisis.

Triosafosfato Isomerasa (EC 5.3.1.9)

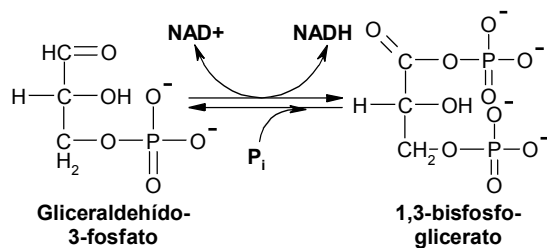
La reacción es una isomerización aldosa↔cetosa en la que se hace equivalentes los carbonos 1 - 6, 2 - 5, y 3 - 4 de Glucosa.



Mediante esta reacción la Dihidroxiacetona también puede continuar en la Glicólisis, cuando sucede esto, el resto de las reacciones de la vía se llevan a cabo dos veces por cada Glucosa que entra a la Glicólisis. Esta reacción también es la vía de entrada del Glicerol producido en la degradación de Lípidos, el cual se oxida a Dihidroxiacetona.

Gliceraldehído-3-fosfato Deshidrogenasa (EC 1.2.1.12)

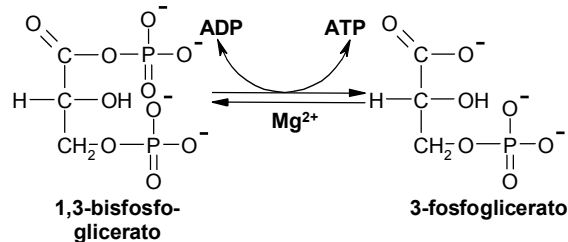
Esta es la única reacción de oxidorreducción de la Glicólisis. La energía liberada en la oxidación del aldehído se conserva en dos formas, una parte como NADH y la otra en el enlace anhidro mixto del bisfosfoglicerato, que es un compuesto de alta energía de hidrólisis.



La enzima es inhibida en forma competitiva por sus productos. La reacción es reversible y la enzima también participa en la Gluconeogénesis.

Fosfoglicerato Cinasa (EC 2.7.2.3)

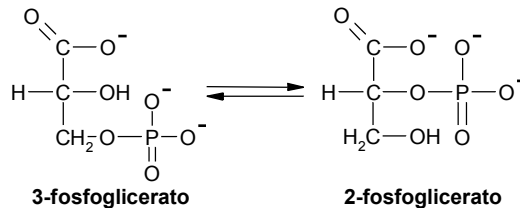
Es la primera reacción de la Glicólisis en la que se gana ATP. Es una fosforilación a nivel de sustrato dependiente del 1,3-bisfosfoglicerato. Es la única reacción de Glicólisis catalizada por una Cinasa, que es reversible.



En condiciones intracelulares la reacción está prácticamente en equilibrio ya que se libera energía en la hidrólisis del 1,3-bisfosfoglicerato, pero la mayoría se conserva en el ATP. Como se metabolizan dos moléculas de bisfosfoglicerato, se ganan 2 moléculas de ATP, equivalentes a las dos empleadas en la fase de las hexosas.

Fosfoglicerato Mutasa (EC 5.4.2.1)

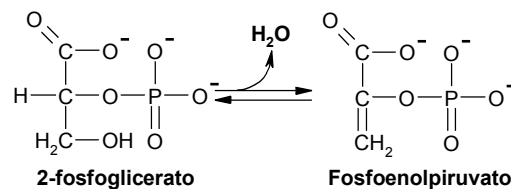
Es una reacción de isomerización de posición en la cual participa el 2,3-bisfosfoglicerato como intermediario que permanece unido a la enzima.



La reacción está en equilibrio en condiciones intracelulares y por lo tanto la dirección depende de la relación entre las concentraciones de producto y reactivo.

Enolasa (EC 4.2.1.11)

Esta enzima del grupo de las liasas, cataliza una reacción de deshidratación que aumenta la energía libre de hidrólisis del fosfato al convertir el alcohol del Carbono 2 en un enol atrapado en una forma tautomérica poco favorable.



La deshidratación también produce una óxido – reducción interna, el Carbono 2 se oxida al per-

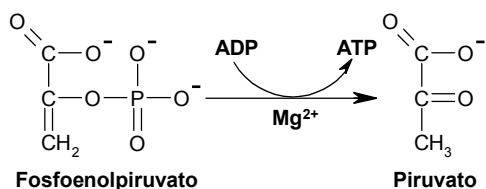
der un átomo de Hidrógeno y el 3 se reduce por eliminación del OH. El Fosfoenolpiruvato es el intermediario de Glicólisis con mayor energía libre de hidrólisis.

En las condiciones intracelulares, la reacción es reversible y puede participar también en la síntesis de Glucosa.

Piruvato Cinasa (EC 2.7.1.40)

Esta es la segunda fosforilación a nivel de sustrato y última reacción de la Glicólisis. La hidrólisis del Fosfoenolpiruvato libera suficiente energía para sintetizar dos moléculas ATP, pero como únicamente tiene un fosfato para transferir, sólo se forma un ATP. El resto de la energía libre liberada, hace la reacción irreversible, tercera de este tipo en la Glicólisis, arrastrando con ella toda la fase de las triosas.

La reacción procede en dos etapas, primero se transfiere el fosfato al ATP, formando el Enolpiruvato, que en forma espontánea se equilibra a la forma cetónica, que es más estable.



La Piruvato Cinasa es activada por ADP, cuando hay necesidad de energía, y es inhibida por ATP. En Hígado, es inhibida por fosforilación dependiente de AMP cíclico.

El Piruvato es el producto final de la Glicólisis. En diferentes organismos tiene destinos distintos como la producción de etanol, ácido propiónico, ácido láctico, etc. Hasta este punto, la Glicólisis tiene un rendimiento de 2 moléculas de Piruvato, ATP y NADH, por cada molécula de Glucosa.

El balance global de la Glicólisis como se ha descrito hasta aquí es:

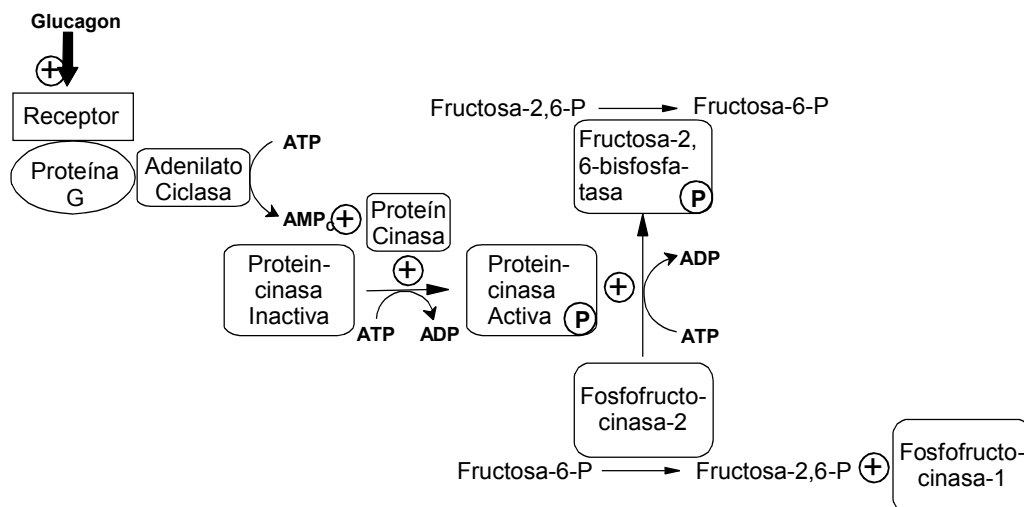


Regulación hormonal de la Glicólisis

Además de la regulación endógena descrita para cada enzima, la Glicólisis también responde a los estímulos hormonales, como se describe a continuación.

Fosfofructocinasa

El Glucagon detiene la síntesis y estimula la degradación de Glucógeno, para favorecer la liberación de Glucosa a la Sangre y también inhibe la actividad de la Fosfofructocinasa. La inhibición de Fosfofructocinasa hepática por Glucagon, evita que la Glucosa-6-fosfato se degrade en la Glicólisis, facilitando su liberación. El mecanismo de regulación se resume en la figura siguiente.



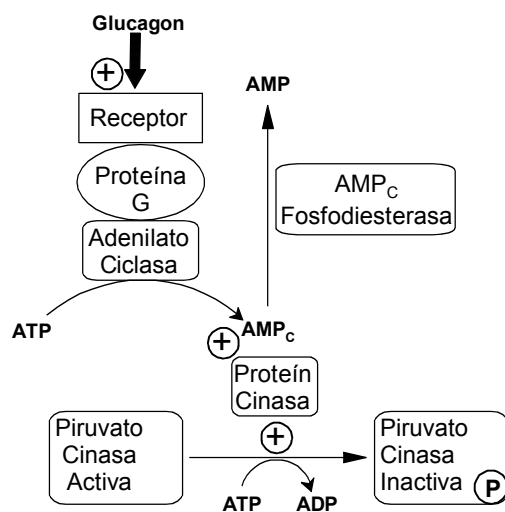
El efecto del Glucagon es mediado por una enzima que tiene dos actividades catalíticas, como 6-fosfofructosa-2-cinasa o Fosfofructocinasa-2 (EC 2.7.1.105), responsable de la síntesis de Fructosa-2,6-bisfosfato a partir de Fructosa-6-fosfato, y como Fructosa-2,6-bisfosfatasa (EC 3.1.3.46), que degrada el compuesto de vuelta a Fructosa-6-fosfato. La Fructosa-2,6-bisfosfato es activador alostérico potente de la Fosfofructocinasa-1. En condiciones normales, la Fosfofructocinasa-2 es activa y mantiene la concentración elevada de Fructosa-2,6-bisfosfato la cual activa la Fosfofructocinasa-1. La presencia de Glucagon, provoca la activación de la Adenilato Ciclasa y el aumento en la concentración de AMP_c. El AMP_c, es activador de Proteín Cinasas que fosforilan y modifican la actividad de varias enzimas, entre ellas la Fosfofructocinasa-2. Al ser fosforilada, la Fosfofructocinasa-2 se convierte en Fructosa-2,6-bisfosfatasa, este cambio de actividad elimina la Fructosa-2,6-bisfosfato del citoplasma y con ello desactiva la Fosfofructocinasa-1 y detiene la Glicólisis.

Piruvato Cinasa

La misma fosforilación que activa la degradación de Glucógeno en el Hígado, inhibe la Piruvato Cinasa, en estas condiciones el Fosfoenolpiruvato producido en la Glicólisis, se puede usar en Gluconeogénesis, contribuyendo a la liberación hepática de Glucosa, inducida por Glucagon.

Vías terminales de la Glicólisis

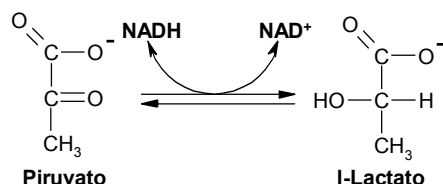
En los humanos, el Piruvato puede transformarse en ácido Láctico, cuando el metabolismo es anaerobio, o en Acetil-CoA, cuando es aerobio. La variación en las condiciones, hace que en ocasiones se designe como “Glicólisis anaerobia” a la terminación en Lactato y “Glicólisis aerobia” a la que termina en Acetil-CoA.



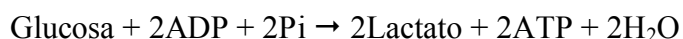
Terminación Anaerobia

Lactato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.27)

Esta reacción, sirve para oxidar el NADH producido en la Glicólisis, en ausencia de Oxígeno.



El l-Lactato formado no sigue ninguna vía metabólica y es eliminado a la sangre. Cuando el NADH se oxida en esta terminación, la Glicólisis rinde únicamente 2 moléculas de ATP por cada Glucosa, ya que las dos moléculas de Lactato se liberan a la sangre.

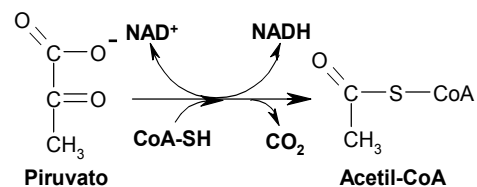


La Lactato Deshidrogenasa (LDH) es un tetrámero que existe en 5 formas isoenzimáticas, formadas a partir de dos tipos de subunidades, una que abunda en tejidos aeróbicos (tipo H) y otra de tejido anaeróbico (tipo M). Las isoenzimas con predominio de subunidades tipo H tienen K_M bajo por Piruvato y también son inhibidas por él. En cambio, las isoenzimas con predominio de tipo M tienen K_M grande y no son inhibidas por Piruvato. La distribución de las isoenzimas es característica de cada tejido, H_4 predomina en el tejido cardíaco y M_4 en músculo estriado, por eso la LDH es empleada en Diagnóstico Clínico.

Terminación Aeróbica

Cuando la célula necesita energía y la oxigenación es suficiente, el Piruvato producto de la Glicólisis se puede convertir en Acetil-CoA por acción del **Complejo de la Piruvato Deshidrogenasa**. Este complejo conecta la Glicólisis no oxidativa, con el Ciclo del ácido Cítrico que oxida la Acetil-CoA, para obtener el máximo rendimiento de energía de los Glúcidos que es alrededor de 38 ATP por molécula de Glucosa. El complejo se encuentra en la matriz mitocondrial, por lo tanto el Piruvato de la Glicólisis debe atravesar la membrana mitocondrial interna; este proceso depende de un transportador específico que utiliza el gradiente de protones como fuente de energía.

Complejo de la Piruvato Deshidrogenasa

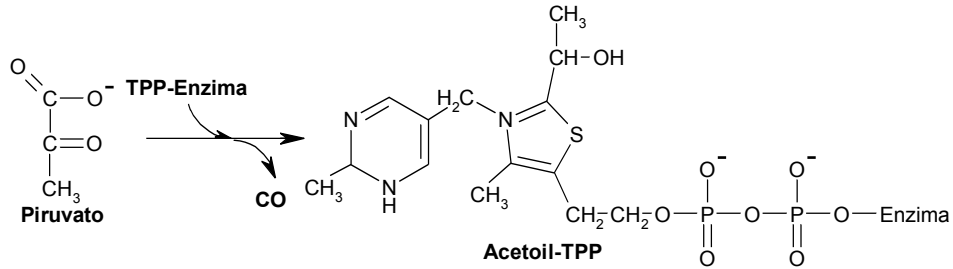


La reacción global del complejo oculta su complejidad que se pone de manifiesto cuando averiguamos que además de NAD^+ y CoA-SH , la reacción requiere TPP, Lipoato y FAD como coenzimas.

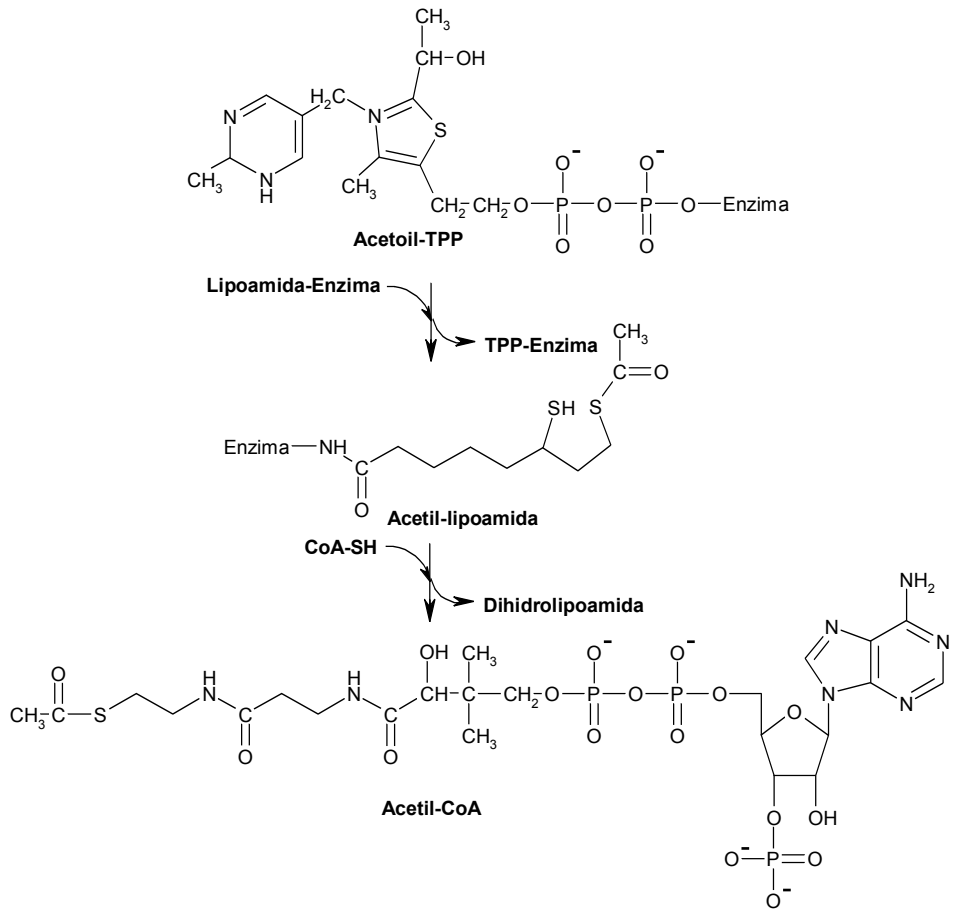
El complejo está formado por cinco actividades enzimáticas, que se describen a continuación.

Piruvato Deshidrogenasa (EC 1.2.4.1)

Esta enzima tiene Pirofosfato de Tiamina (TPP) como grupo prostético. El Piruvato se une al TPP y se descarboxila, convirtiéndose en el radical Acetoil..



La enzima es activada por sustrato e inhibida por producto. También es activada por Ca²⁺ e Insulina, e inhibida por ATP, y NADH. La regulación depende de enzimas cinasas y fosfatasas, que también forman parte del complejo.



Lipoato Acetil Transferasa (EC 2.3.1.12)

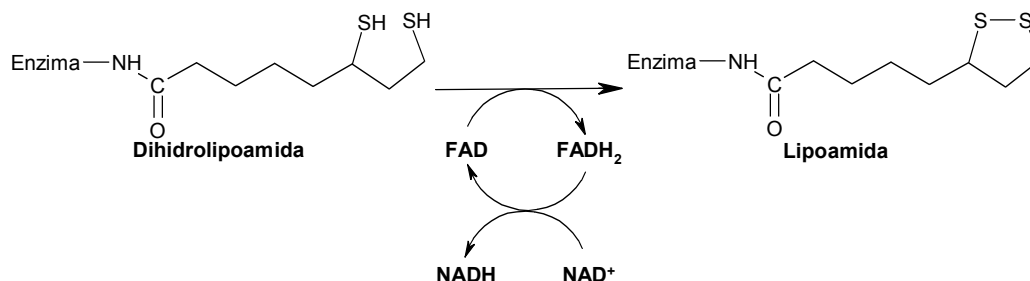
La enzima tiene como grupo prostético Ácido Lipóico, unido al grupo amino de un resto de Lisi-

na en forma de Lipoamida. Cataliza la transferencia del acetoilo a la Coenzima-A.

Durante la transferencia, la Lipoamida oxida el acetoilo a acetilo, reduciéndose a dihidrolipoamida que debe re – oxidarse para que el complejo siga funcionando.

Lipoamida Deshidrogenasa (EC 1.8.1.4)

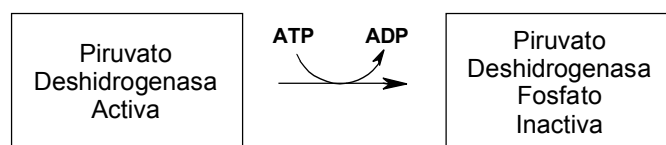
La tercera enzima catalítica del complejo, requiere FAD como grupo prostético. Cataliza la oxidación de la dihidrolipoamida, dependiente de FAD.



La oxidación del FADH₂ depende de NAD⁺, lo cual es raro, pues el NAD⁺ es más reductor que el FAD y la reacción debía ser a la inversa, pero la oxidación rápida del NADH en la Cadena Respiratoria, permite que la reacción se lleve a cabo en el sentido indicado.

Piruvato Deshidrogenasa Cinasa (EC 2.7.1.99)

Esta enzima participa en la regulación de la actividad del complejo. Fosforila e inactiva a la Piruvato Deshidrogenasa, evitando el consumo de Piruvato.

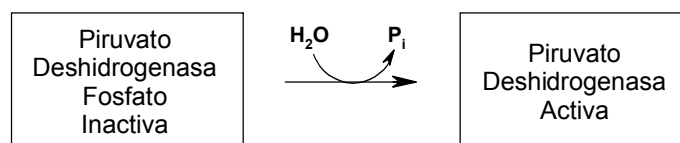


La enzima es activada por ATP, Acetil-CoA y NADH e inhibida por Piruvato.

La activación de la Cinasa, provoca la inhibición del complejo por lo tanto, ATP, Acetil-CoA y NADH, inhiben la transformación de Piruvato en Acetil-CoA, mientras que el Piruvato activa su transformación.

Piruvato Deshidrogenasa Fosfatasa (EC 3.1.3.43)

Esta enzima cataliza la desfosforilación de la Piruvato Deshidrogenasa y con ello la activa.



Metabolismo de Glúcidos

La fosfatasa es activada por Ca^{2+} e Insulina. En oposición a la enzima anterior, las sustancias que activan la Fosfatasa, también activan al complejo, entonces, Ca^{2+} e Insulina activan la transformación de Piruvato en Acetil-CoA.

Muchos autores consideran que la síntesis de Acetil-CoA es una vía metabólica en si misma pues cuenta con una enzima generadora de flujo, la Piruvato Deshidrogenasa y regulación independiente.

La conversión de Piruvato en Acetil-CoA añade 2 NADH al rendimiento de la Glicólisis quedando como:

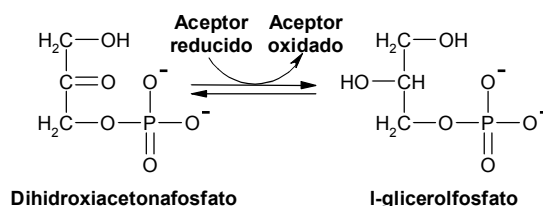


Vía de la Glicerolfosfato Deshidrogenasa

Para que los equivalentes reductores producidos en la Glicólisis se puedan oxidar en la terminación aeróbica, deben entrar a la Mitocondria. Existen dos rutas de entrada, la Vía de la Glicerolfosfato Deshidrogenasa y la lanzadera del Malato-Aspartato

Glicerolfosfato Deshidrogenasa (NAD^+) (EC 1.1.1.8) y Glicerolfosfato Deshidrogenasa (Flavina) (EC 1.1.99.5)

La Glicerolfosfato Deshidrogenasa, tiene dos isoenzimas, que dependen una de NAD^+ y otra de Flavina, que se encuentran en ambas caras de la membrana mitocondrial catalizando la interconversión de Glicerolfosfato y Dihidroxiacetonafofosfato, en la reacción siguiente.



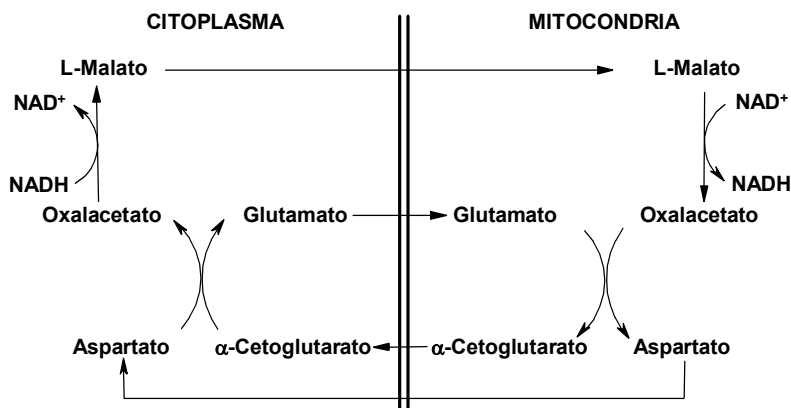
La enzima dependiente de NAD^+ se encuentra en la cara externa de la membrana mitocondrial. La enzima dependiente de Flavina está en la membrana mitocondrial interna y transfiere los equivalentes reductores a la CoQ de cadena respiratoria a través de una **Flavoproteína Deshidrogenasa (EC 1.5.5.1)**. El resultado de la acción conjunta de ambas enzimas es la conversión del NADH citoplásmico en FADH_2 mitocondrial.

Esta ruta de entrada de equivalentes reductores no es importante en los humanos. La reacción dependiente de NAD^+ es importante en la síntesis de lípidos pues produce Glicerolfosfato.

Al introducir los equivalentes reductores por esta vía, el NADH se convierte en FADH_2 , por lo que el rendimiento máximo de energía por Glucosa disminuye a 36 ATP. Sin embargo, la importancia de esta vía en los humanos es discutible, y se considera que la entrada principal de los equivalentes reductores del NADH a la mitocondria se efectúa a través de la Lanzadera Malato-Aspartato.

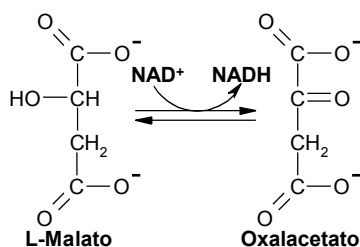
Vía del Malato-Aspartato ó Lanzadera Malato-Aspartato

En la entrada de equivalentes reductores mediante la Lanzadera Malato-Aspartato, intervienen dos enzimas y dos transportadores de la membrana mitocondrial.



Malato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.37)

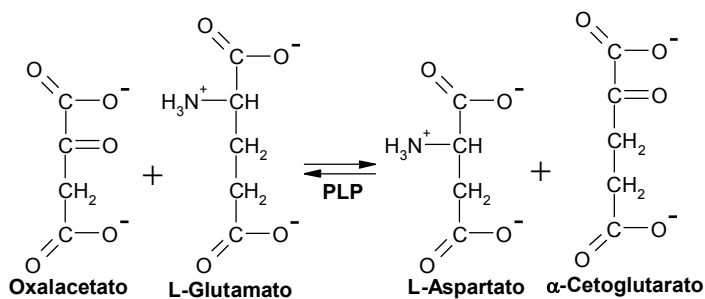
En el citoplasma, la reacción oxidaría el NADH, formando Malato el cual entra a la mitocondria intercambiándose con α-Cetoglutarato. Dentro de la mitocondria la reacción regenera el NADH, formando Oxalacetato.



El Oxalacetato formado no sale como tal sino que es sustrato para la reacción siguiente.

Aspartato Aminotransferasa (EC 2.6.1.1)

La enzima depende de la coenzima Fosfato de Piridoxal (PLP). En la Mitocondria la reacción transfiere el amino del Glutamato al Oxalacetato transformándolo en Aspartato, que sale al citoplasma intercambiándose con Glutamato. En el citoplasma, la reacción convierte el Aspartato en Oxalacetato, devolviendo el amino del Aspartato al α-Cetoglutarato.



El Oxalacetato nuevamente actúa como aceptor de los equivalentes reductores del NADH y vuel-

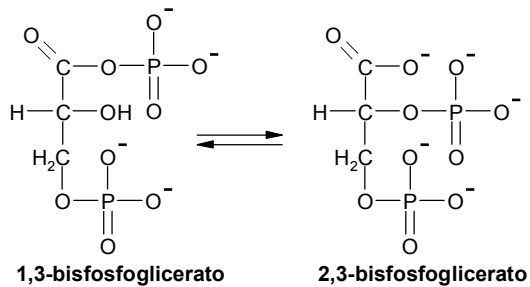
ve a entrar a la mitocondria.

Funcionando de esta manera, la lanzadera introduce equivalentes reductores del citoplasma a la mitocondria como NADH. Debido a que ambas reacciones son reversibles, la lanzadera puede funcionar en ambos sentidos y por lo tanto, también puede sacar equivalentes reductores de la mitocondria. La dirección preferente está determinada por la concentración de NAD reducido a ambos lados de la membrana mitocondrial. Algunos autores consideran que la reversibilidad de la lanzadera la hace inapropiada para introducir equivalentes reductores a la mitocondria y por ello prefieren considerar que la entrada es a través de la Glicerolfosfato Deshidrogenasa. Sin embargo, como ya se apuntó, la importancia relativa de esta vía en los humanos es materia de debate. Por otro lado, aunque las vías metabólicas de la matriz mitocondrial producen muchos equivalentes reductores, en condiciones normales, estos son consumidos rápidamente por la cadena respiratoria y no se acumulan.

Derivación del Bisfosfoglicerato

En el eritrocito, el 2,3-bisfosfoglicerato actúa como modulador alostérico de la Hemoglobina, disminuyendo su afinidad por el Oxígeno. Cuando los eritrocitos pasan por los pulmones, la presión parcial de Oxígeno es alta y la hemoglobina se satura, desplazando el bisfosfoglicerato. En la circulación periférica, cuando la saturación disminuye, el bisfosfoglicerato se une a la hemoglobina y disminuye la afinidad por el Oxígeno facilitando la liberación. Al regresar a los pulmones el ciclo se repite. La concentración de bisfosfoglicerato está determinada por dos enzimas que forman una derivación de la Glicólisis.

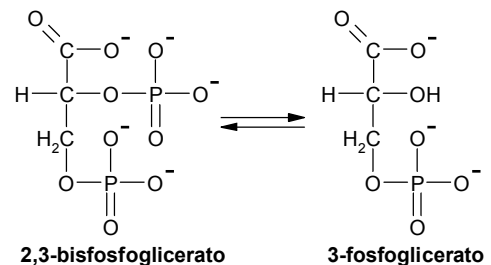
Bisfosfoglicetato Mutasa (EC 5.4.2.4)



Al cambiar el fosfato del carboxilo 1 al alcohol en 2, se pierde la contribución energética del enlace anhidro, por lo que el 2,3 - bisfosfoglicerato no tiene energía de hidrólisis suficiente para la síntesis de ATP.

Bisfosfoglicerato fosfatasa (EC 3.1.3.13)

Esta secuencia de reacciones desvía el fosfoglicerato de la ruta de Glicólisis normal, y resulta en la pérdida de un enlace de alta energía, que no se aprovecha en síntesis de ATP. A consecuencia de lo anterior, en el Eritrocito el rendimiento de la Glicólisis es únicamente de 1 ATP.



Desordenes del metabolismo del 2,3-bisfosfoglicerato

Se ha descrito un desorden genético que consiste en la disminución de la actividad de la Hexocinasa en Eritrocitos, que produce deficiencia de 2,3-bisfosfoglicerato. En estas condiciones la afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno está aumentada, provocando hipoxia en los tejidos y estimulando la liberación de Eritropoyetina, en forma semejante a la adaptación a grandes alturas. El aumento de Eritrocitos que resulta, puede provocar problemas de Hemodinámica.

También existe una condición generada por la deficiencia de Piruvato cinasa, que provoca la acumulación de 2,3-bisfosfoglicerato, resultando en la disminución de la afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno, que se libera en mayor cantidad en los tejidos y disminuye la liberación de Eritropoyetina, lo cual puede causar anemia.

Gluconeogénesis o Síntesis de Glucosa

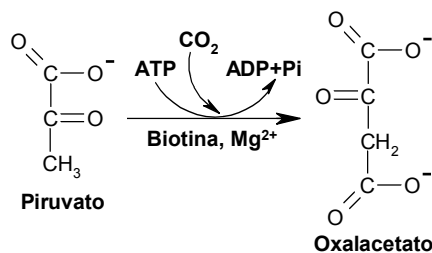
Todos los monosacáridos que necesita el organismo pueden sintetizarse a partir de Glucosa la cual a su vez, se forma a partir de aminoácidos y otras sustancias que no son glúcidos, mediante la ruta conocida como Gluconeogénesis. Esta vía es importante en casi todos los tejidos, pero en especial en el Hígado donde sirve para mantener la Glicemia durante períodos de ayuno.

La Gluconeogénesis emplea las enzimas que catalizan reacciones reversibles de la Glicólisis y únicamente sustituye las que catalizan reacciones irreversibles.

Cuando la célula tiene suficiente energía, para inhibir la conversión de Piruvato en Acetil-CoA, este se convierte en el precursor de la Glucosa. Para iniciar la Gluconeogénesis, el Piruvato debe convertirse en Fosfoenolpiruvato, pero como esta es una de las reacciones irreversibles de la Glicólisis, en la Gluconeogénesis se sigue la secuencia de reacciones siguiente.

Piruvato Carboxilasa (EC 6.4.1.1)

Esta enzima es mitocondrial y como casi todas las carboxilasas, usa Biotina como coenzima. El Piruvato también se puede obtener de la oxidación del Lactato.



La Piruvato Carboxilasa es inhibida por ADP, por lo tanto, la Gluconeogénesis sólo proceder cuando hay energía. Por otro lado, es activada por Acetil-CoA, lo cual es una señal de que esta molécula no está entrando al ciclo del ácido Cítrico.

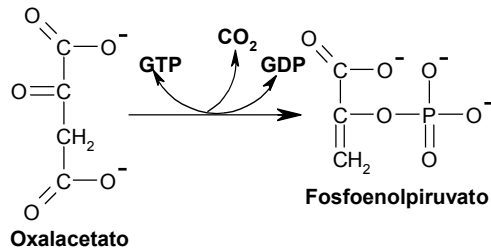
El Oxalacetato producido en la reacción se puede combinar con Acetil-CoA para formar Citrato.

Por lo anterior, se considera que la carboxilación del Piruvato, además de participar en la Gluconeogénesis también es una reacción anaplerótica del ciclo del ácido Cítrico.

Para participar en la Glicólisis, el Oxalacetato que se ha formado en la mitocondria, se debe transportar al citoplasma, esto se logra mediante la lanzadera del Malato-Aspartato.

Fosfoenolpiruvato Carboxicina (EC 4.1.1.32)

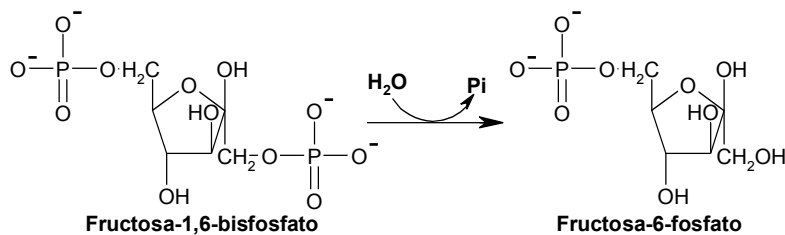
La enzima se encuentra tanto en mitocondria como citoplasma. Es inhibida por GDP, lo que indica un nivel bajo de energía.



El Fosfoenolpiruvato se transforma en Fructosa-1,6-bisfosfato mediante la acción secuencial de las enzimas Enolasa, Fosfoglicerato Mutasa, Fosfoglicerato Cinasa, Gliceraldehído-3-fosfato Deshidrogenasa, Triosafofosfato Isomerasa y Aldolasa. En este camino se gastan 2 moléculas de ATP y dos de NADH, para formar las triosas que se deben condensar para formar la Fructosa-1,6- bisfosfato. La siguiente enzima de Glicólisis, la Fosfofructocinasa cataliza otra reacción irreversible y debe ser sustituida en la Gluconeogénesis, por la enzima siguiente.

Fructosa bisfosfatasa (EC 3.1.3.11)

Es la principal enzima regulable de la Gluconeogénesis. Tiene inhibición “cruzada” con Fosfofructocinasa. Es activada por ATP e inhibida por AMP y ADP.



La Fructosa-6-fosfato producida en esta reacción es convertida en Glucosa-6-fosfato por la Glucosa Fosfato Isomerasa.

En el Hígado, la Glucogenogénesis, al igual que la Glucogenolisis, sirve para liberar Glucosa a la sangre, para ello se necesita la acción de la enzima Glucosa-6-fosfatasa mencionada al estudiar esta última vía. En músculo, cerebro y corazón, la Gluconeogénesis se lleva a cabo a partir de aminoácidos y sirve para generar los monosacáridos que requiere la célula, ya que estas carecen de la fosfatasa y por ende no permiten la salida de Glucosa.

Vía de las Pentosas

También se conoce como la Vía Oxidativa Directa, Vía de la Hexosamonofosfato o Vía del ácido Glucónico. Tiene tres funciones: (1) Producción de NADPH, necesario en las reacciones de síntesis de ácidos grasos, colesterol, aminoácidos y desoxinucleótidos; (2) Producción de Ribosa para síntesis de ácidos nucleicos y (3) Interconversión de monosacáridos, para permitir su entrada a la Glicólisis.

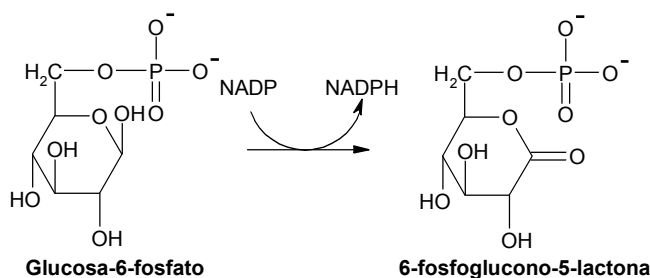
La vía consta de dos fases, la primera oxidativa, que produce NADPH y la segunda no oxidativa, que produce Ribosa e interconversión de monosacáridos.

En forma semejante a la Glicólisis, que tiene diferente terminación, dependiendo del tejido y el estado metabólico de las células. Durante la síntesis de ácidos nucleicos se detendrá en Ribosa; si se requieren equivalentes reductores, puede regresar a Fructosa-6-fosfato, o cuando se tiene monosacáridos poco comunes, se dirigirán estos hacia la Glicólisis.

La cantidad de Glucosa que pasa por la vía de las Pentosas también varía según el tejidos y el estado metabólico de la células; en general es mayor en los tejidos que están realizando síntesis en forma activa (Hígado, Tejido adiposo, Glándula mamaria, Glándulas suprarrenales), que en los realizan menos síntesis (Músculo, Osteocito).

Glucosa-6-fosfato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.49)

Esta enzima dirige la Glucosa-6-fosfato hacia la vía de las Pentosas. Prefiere el anómero β . Es inhibida por NADPH y Acil-CoA, ambos compuestos se acumulan cuando ya no hacen falta equivalentes reductores para síntesis.

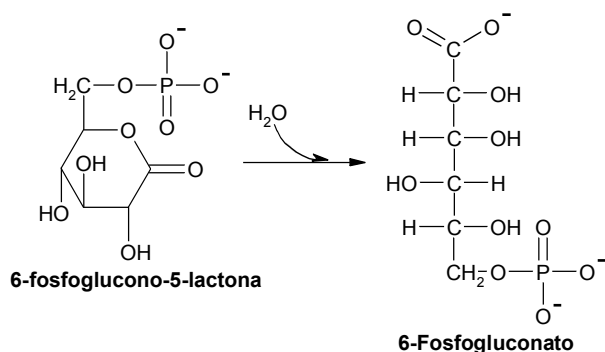


Su ausencia produce crisis hemolíticas al consumir sustancias oxidantes, como fármacos anticoagulantes. Los individuos heterocigóticos para este carácter son resistentes al parásito que provoca el paludismo (*Plasmodium falciparum malarie*)

6-Fosfoglucono-5-lactona hidrolasa ó Lactonasa (EC 3.1.1.31)

La reacción es espontánea, pero muy lenta, por eso se requiere la enzima.

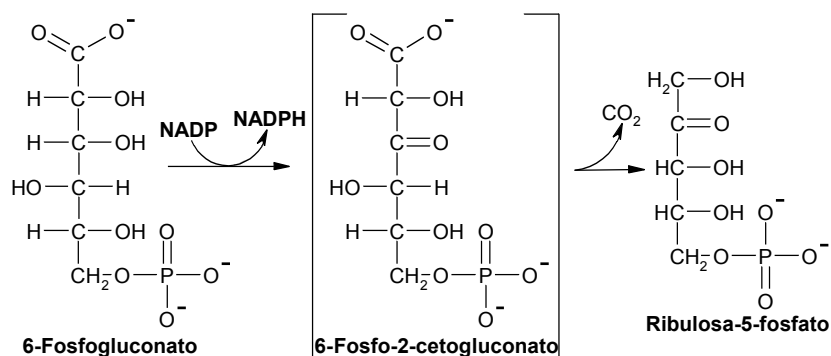
Metabolismo de Glúcidos



Aunque teóricamente es reversible, la siguiente reacción, es irreversible y desplaza toda la secuencia hacia la derecha.

6-Fosfogluconato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.44)

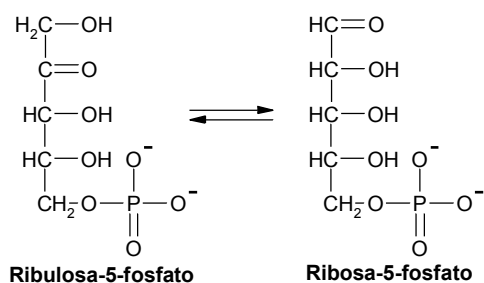
Primero se oxida el carbono 3 de fosfogluconato, produciendo un β -cetoácido inestable. El intermediario permanece unido a la enzima, hasta que se descarboxila para formar el producto. La descarboxilación hace que la reacción total sea irreversible y además, hace la vía irreversible.



Con esta reacción, termina la fase oxidativa de la vía.

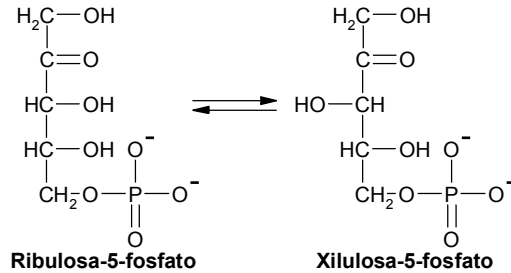
Pentosafosfato Isomerasa (EC 5.3.1.6)

Es una isomerización aldosa \leftrightarrow cetosa en la que se produce toda la Ribosa necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos.



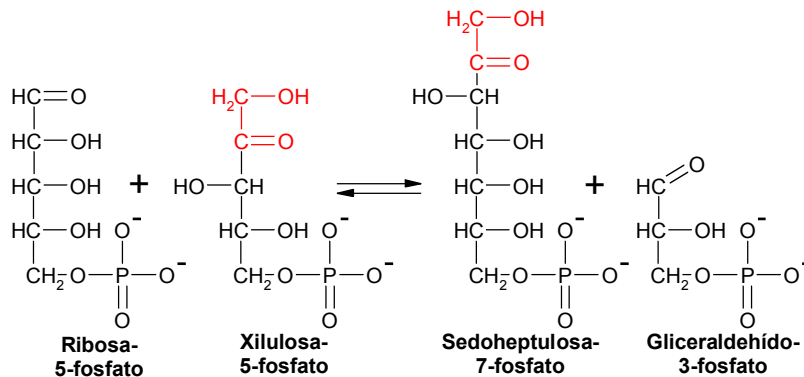
Pentosafosfato Epimerasa (EC 5.1.3.1)

La epimerización de la Ribosa se necesita cuando hay que regresar los carbonos a la Glucosa a la Glicólisis.



Transcetolasa (EC 2.2.1.1)

La enzima transfiere dos átomos de carbono. El donador siempre es una cetosa y el aceptor una aldosa. El carbono donador debe tener configuración L, y el carbono aldehídico aceptor adquiere esta configuración.

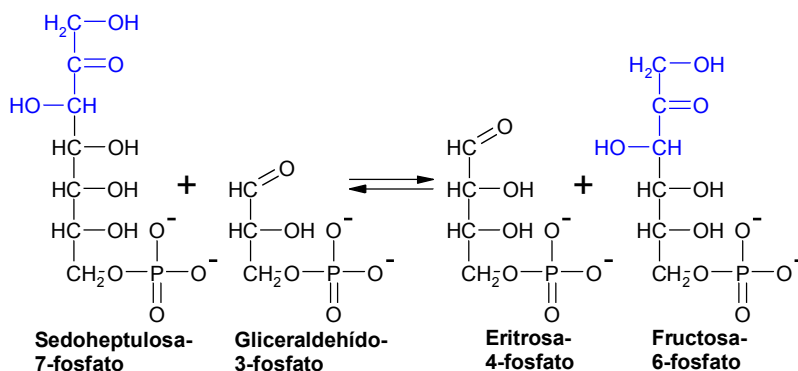


La enzima puede usar varios sustratos y requiere TPP como coenzima.

Transaldolasa (EC 2.2.1.2)

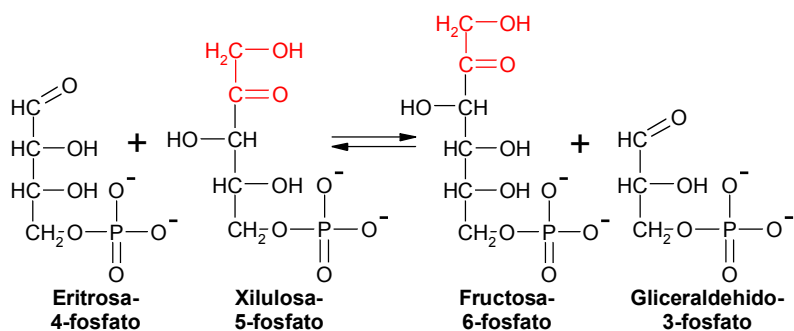
Transfiere tres átomos de carbono. El donador siempre es una cetosa y el aceptor una aldosa. El carbono donador debe tener configuración D, y el carbono aldehídico aceptor adquiere esta configuración. La reacción regenera una hexosa.

Metabolismo de Glúcidos



Transcetolasa (EC 2.2.1.1)

Con esta reacción, los carbonos de la Eritrosa se convierten en un intermediario de Glicólisis.



Cuando la célula requiere equivalentes reductores el Gliceraldehído-3-fosfato también puede convertirse en Fructosa mediante las reacciones de la Gluconeogénesis: Triosafofosfato Isomerasa, para convertir el Gliceraldehído en Dihidroxiacetona; Aldolasa para condensar ambas triosas y formar Fructosa-1,6-bisfosfato, y Fructosa bisfosfato Fosfatasa para formar Fructosa-6-fosfato.

Metabolismo de otros Monosacáridos

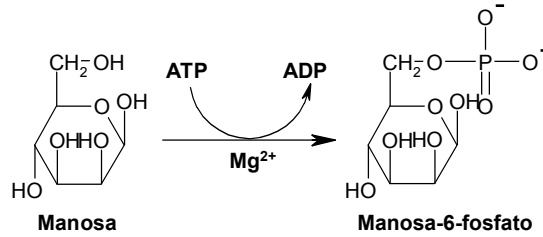
Aunque la Glucosa es con mucho el monosacárido más importante en el metabolismo, en la dieta normal se ingieren otros monosacáridos que también deben ser metabolizados, los más importantes son Fructosa, proveniente de la degradación del azúcar de mesa, Sacarosa y de las frutas; Galactosa, que se obtiene a partir del azúcar de la leche, la Lactosa; y Manosa, que forma parte de los glúcidos digeribles de varios vegetales.

Metabolismo de Manosa

Hexocinasa (EC 2.7.1.1)

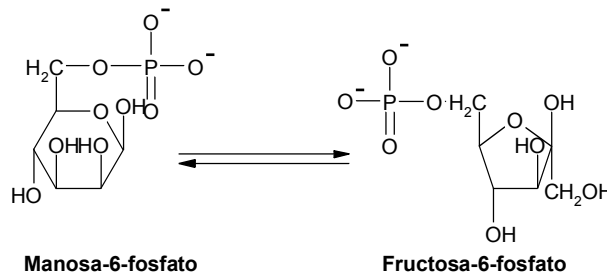
Es la misma enzima que fosforila Glucosa. Tiene mayor afinidad por Manosa ($K_M = 100 \mu\text{M}$) que por Glucosa ($K_M = 150 \mu\text{M}$).

Metabolismo de Glúcidos



Manosa Fosfato Isomerasa (EC 5.3.1.8)

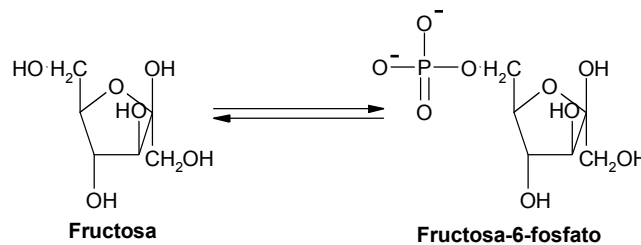
Interconvierte específicamente Manosa y Fructosa. Prefiere actuar sobre el anómero α de Manosa, pero tiene actividad de amonerasa $\alpha \leftrightarrow \beta$



Con estas dos enzimas la Manosa se incorpora a la vía de la Glicólisis. El problema principal que presenta el metabolismo de Manosa, es la competencia por la Hexocinasa que mantiene con la Glucosa. El K_M , favorece a la Manosa que tiene más afinidad, pero la concentración favorece a la Glucosa que está siempre en mayor cantidad.

Metabolismo de Fructosa

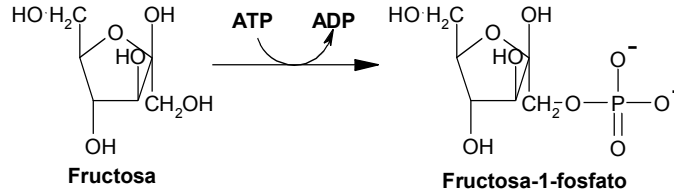
En teoría, la Fructosa puede seguir dos caminos para entrar a la Glicólisis. El primero es a través de la Hexocinasa, que la convierte directamente en Fructosa-6-fosfato.



Sin embargo, como la afinidad por Fructosa ($K_M = 0.15 \text{ M}$) es 1000 veces menor que por Glucosa ($K_M = 150 \mu\text{M}$), y la concentración de esta también es mayor, esta ruta de entrada de Fructosa al metabolismo es poco importante, excepto en tejido adiposo, y por tal motivo, la Fructosa tiene una vía metabólica propia que se lleva a cabo, casi exclusivamente, en el citoplasma de las células Hepáticas.

Fructocinasa (EC 2.7.1.3)

Es una enzima hepática, específica de Fructosa, que cataliza la fosforilación en el carbono 1 para formar Fructosa-1-fosfato.

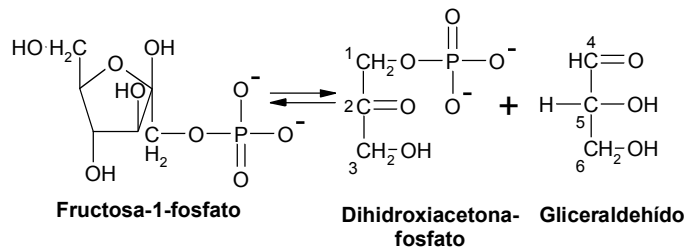


Su ausencia provoca un estado asintomático denominado “Fructosuria Esencial”, porque no se puede absorber la Fructosa de la sangre y la mayor parte debe eliminarse por orina.

La Fructosa-1-fosfato que se produce no es sustrato para la Aldolasa 1 de la Glicólisis y por tanto se necesita otra enzima específica para el metabolismo de Fructosa.

Fructosa-1-fosfato Aldolasa, Aldolasa B ó Aldolasa 2. (EC 4.1.2.13)

Cataliza el mismo tipo de reacción que la Aldolasa 1, pero es específica de Fructosa-1-fosfato, formado Dihidroxiacetona-fosfato a partir de los carbonos 1 a 3 de Fructosa y Gliceraldehído del 4 al 6.



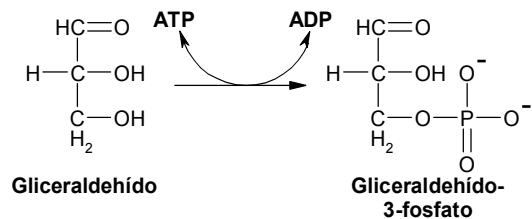
Su ausencia provoca “Intolerancia a la Fructosa”, por acumulación en tejido hepático de Fructosa-1-fosfato que inhibe la Glicólisis y la Gluconeogénesis provocando hipoglicemia severa, lo cual que resulta en Vómito, Ictericia, Hepatomegalia y desarrollo pobre.

La Dihidroxiacetona-fosfato puede entrar directamente a la Glicólisis pero el Gliceraldehído no porque carece del fosfato necesario.

Triosa Cinasa (EC 2.7.1.28)

Convierte el Gliceraldehído en Gliceraldehído-3-fosfato, para que pueda entrar a la Glicólisis.

Esta vía de entrada de Fructosa a Glicólisis, evita la reacción de la Fosfofructocinasa, que es el punto principal de regulación, por lo tanto, la ingesta aumentada



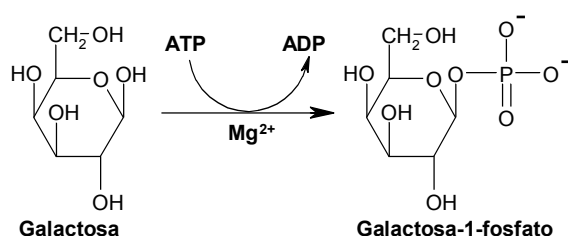
de Fructosa, como durante la aplicación de sueros fructosados, puede provocar estados de Hiper-glicemia que deben ser considerados en el tratamiento de pacientes diabéticos.

Metabolismo de Galactosa

La Galactosa no es sustrato de ninguna de las cinasas de otros monosacáridos y por lo tanto también presenta una vía metabólica propia, que se realiza principalmente en el Hígado.

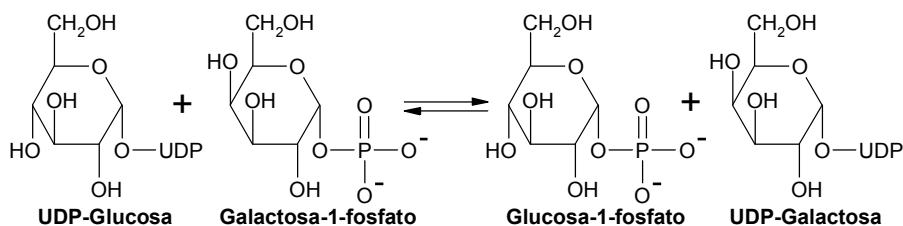
Galactocinasa (EC 2.7.1.6)

Esta enzima es específica de Galactosa a la que fosforila en el carbono 1. Su actividad no responde a hormonas.



Galactosa-1-fosfato Uridiltransferasa (EC 2.7.7.12)

Transfiere el UDP de la Glucosa a la Galactosa. La UDP-Galactosa puede seguir varios destinos, entre ellos, la Glicólisis.

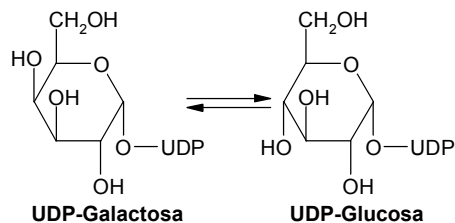


La ausencia de la enzima provoca la “Galactosemia”, que causa Desnutrición, Hepatomegalia, Retraso mental, Ictericia, Cataratas, Vómito y Muerte.

La Galactosemia es uno de los desordenes congénitos del metabolismo más comunes. En algunos países alcanza una frecuencia de 1 en 30 000.

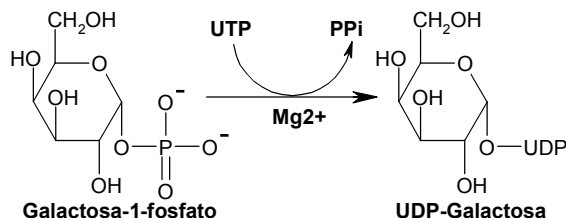
UDP-Glucosa-4-Epimerasa (EC 5.1.3.2)

Isomeriza la UDP-Galactosa a UDP-Glucosa. La conversión a UDP-Glucosa permite que la Galactosa se incorpore al metabolismo general de Glúcidos.



UDP-Galactosa Pirofosforilasa (EC 2.7.7.10)

En algunos individuos puede aparecer esta enzima en la adolescencia. Permite emplear la Galactosa sin que pase por la Uridil transferasa.



Otras vías metabólicas relacionadas con los Glúcidos

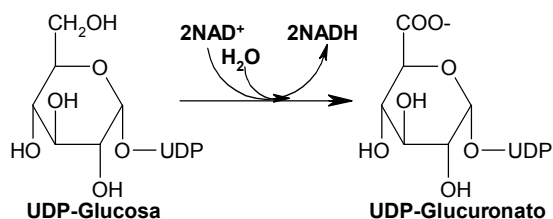
Algunos derivados de monosacáridos y otras moléculas, siguen rutas metabólicas que se relacionan con los Glúcidos, entre los más importantes están el ácido Glucurónico y el Etanol.

Metabolismo del ácido Glucurónico

Este derivado de Glucosa es componente de varios polisacáridos estructurales y también se utiliza en reacciones de biotransformación de fármacos. Cuando se degradan los mucopolisacáridos estructurales, el ácido Glucurónico liberado debe metabolizarse o eliminarse, para evitar patologías.

UDP-Glucosa-6-Deshidrogenasa (EC 1.1.1.22)

Esta es la enzima que sintetiza el ácido Glucurónico para que se incorpore a polisacáridos estructurales.



UDP-Glucuronato Transferasa (EC 2.4.1.17)

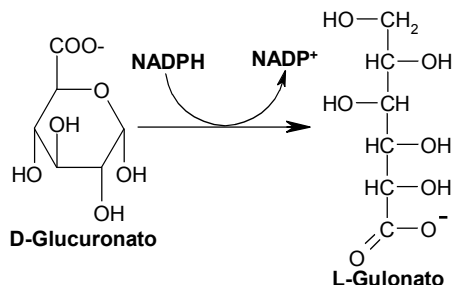
Esta enzima transfiere el Glucuronato a radicales OH de diversos receptores. Su actividad es importante en el metabolismo de fármacos, esteroides y porfirinas, y para la síntesis de mucopolisacáridos.

B-Glucuronidasa (EC 3.2.1.31)

Hidroliza el enlace glicosídico entre el glucuronato y el aglicón, produciendo el Glucuronato libre, que puede ser eliminado en orina, o degradarse por acción de las enzimas siguientes.

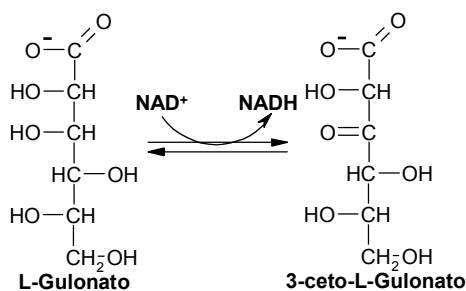
Glucuronato Reductasa (EC 1.1.1.19)

Al reducir el carbono 1 de aldehído a alcohol, el carbono 6 se vuelve más importante. Por lo tanto, se invierte la numeración de los carbonos y entonces el penúltimo carbono es L.



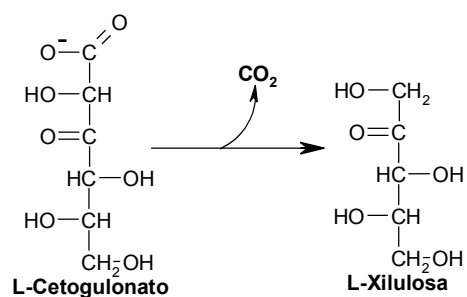
L-Gulonato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.45)

Se produce un 3-cetoácido inestable.



L-Dehidrogulonato Descarboxilasa (EC 4.1.1.34)

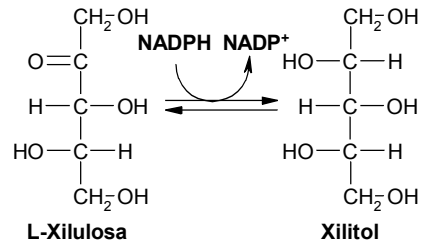
La eliminación de CO_2 , hace la reacción irreversible.



L-Xilulosa Reductasa (EC 1.1.1.10)

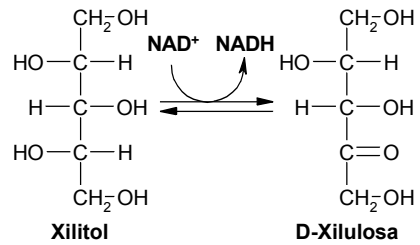
Oxido-reductasa dependiente de NADPH. Su ausencia produce “Pentosuria Esencial”, asintomática.

Metabolismo de Glúcidos



D-Xilitol Desihdrogenasa (EC 1.1.1.9)

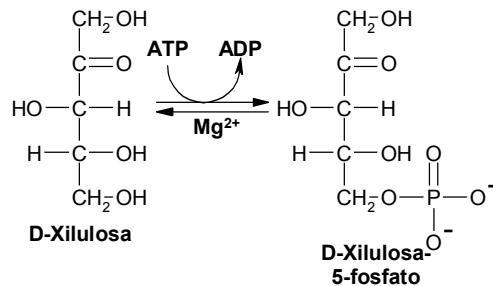
Depende de NAD^+ . Oxida el carbono simétrico que fue reducido, invirtiendo la numeración de los carbonos y regresando a la familia D.



Junto con la reducción anterior, interconvierte los enantiómeros de la Xilulosa.

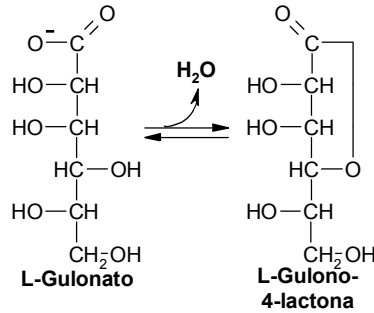
Xilulosa Cinasa (EC 2.7.1.17)

La Xilulosa-5-fosfato puede entrar a la fase no oxidativa de la vía de las pentosas, transformarse en Ribosa, Fructosa o Gliceraldehído y pasar al metabolismo general de Glúcidos.



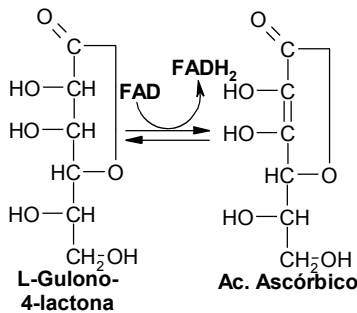
Casi todos los organismos, con excepción de primates y cobayos, pueden sintetizar la vitamina C (Ácido ascórbico) a partir del ácido L-Gulónico, comenzando con una reacción de ciclización espontánea.

Metabolismo de Glúcidos



L-Gulonolactona Oxidasa (EC 1.1.3.8)

Los animales que no pueden sintetizar vitamina C, carecen de esta enzima.

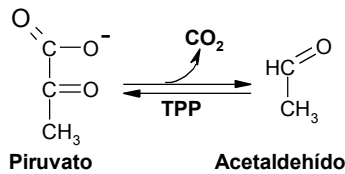


Metabolismo del Etanol

La síntesis de Etanol la efectúan únicamente las levaduras y aunque los humanos no son capaces de producirlo, el estudio de su metabolismo es digno de atención a causa de su elevado consumo.

Piruvato Descarboxilasa. (EC 4.1.1.1)

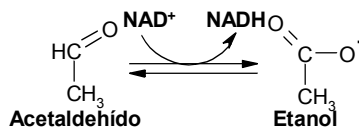
La enzima requiere Pirofosfato de Tiamina (TPP) y está ausente en los organismos superiores.



La descarboxilación hace la reacción irreversible.

Alcohol Deshidrogenasa (EC 1.1.1.1)

La enzima de levadura es diferente de la de mamíferos.

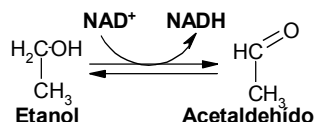


Metabolismo de Glúcidos

El etanol es un componente importante de la dieta de los humanos, aunque el propósito del consumo no es nutricional, es una magnífica fuente de energía.

Alcohol Deshidrogenasa (EC 1.1.1.1)

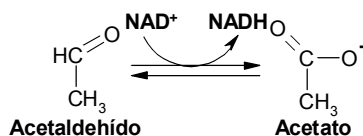
Esta enzima es muy rápida, aunque se encuentra en poca cantidad, es inducible. Tiene propiedades y especificidad diferente a la de levadura.



El acetaldehído formado es citotóxico.

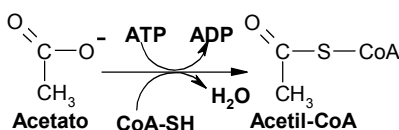
Aldehído Deshidrogenasa (EC 1.2.1.3)

Esta es una enzima más lenta que la anterior, por lo que el consumo de grandes cantidades de Etanol puede llevar a la acumulación de acetaldehído hasta niveles tóxicos. El acetaldehído acumulado produce el síndrome del “día siguiente”.



Acetil-CoA Sintetasa (EC 6.2.1.1)

Esta reacción es irreversible y hace que toda la vía lo sea. El Acetil-CoA, sirve como fuente de energía, si se oxida en el ciclo de Krebs. Si no se usa como fuente de energía, se guarda en forma de ácidos grasos.



Las vías metabólicas que mostramos aquí, son las más interesantes, pero en realidad son sólo una pequeña parte de todo el metabolismo de Glúcidos.