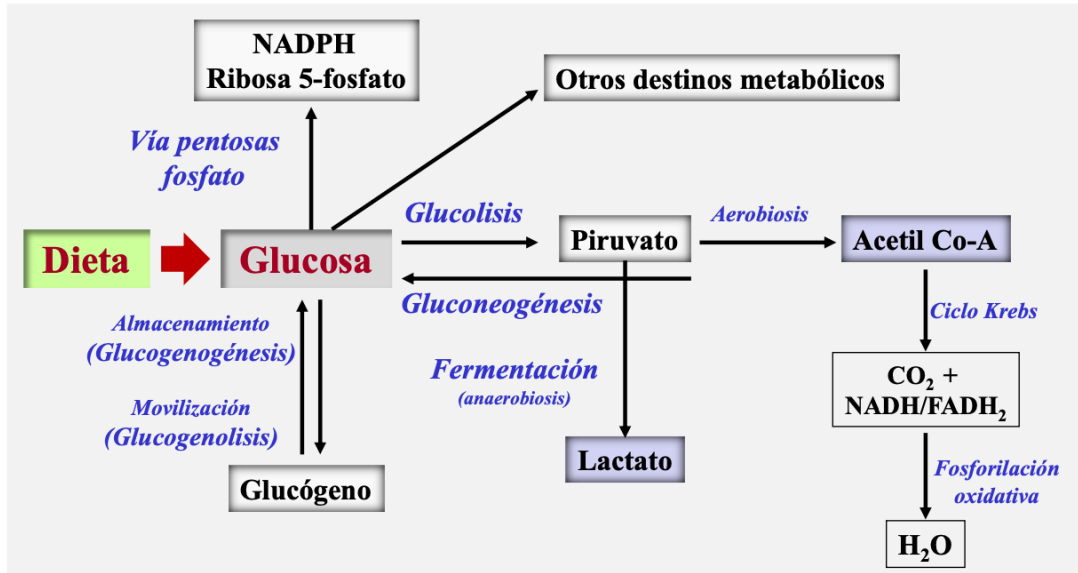


T21. GLUCONEOGÉNESIS Y VÍA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

Glucosa: visión general de sus orígenes y destinos metabólicos



Dieta → Polisacáridos, disacáridos, monosacáridos ... Digestión, transporte, transformación

Control hormonal (Insulina/glucagón)

Importancia de los transportadores

Características generales de la gluconeogénesis

- Vía de **biosíntesis de glucosa** a partir de **precursores no glucídicos**
- Proceso que **consume energía** (hasta 6 enlaces de alta energía)
- Localización: **hígado** (coincide con la glicólisis) y, sólo en determinadas situaciones, en **riñón**
- Fundamentalmente **citoplasmática** (algunas reacciones en mitocondria y RE)

El objetivo de la **gluconeogénesis** es la síntesis de glucosa para el mantenimiento de sus niveles circulantes ("mantenimiento de la glucemia").

Es una vía particularmente activa en ciertas situaciones metabólicas:

- **Ayuno prolongado:** no hay aporte de glucosa y el glucógeno se ha agotado (el cerebro y eritrocitos dependen exclusivamente de la glucosa como fuente energética)
- **Ejercicio intenso:** acumulación muscular de lactato y requerimiento de glucosa (**Ciclo de Cori**).

Estrategia de la ruta:

Es en gran medida la **inversa de la glucólisis**. Utiliza sus reacciones reversibles y sustituyendo las tres reacciones irreversibles (HK, PFK1 y PK) por reacciones irreversibles alternativas que controlan e impulsan energéticamente la ruta.

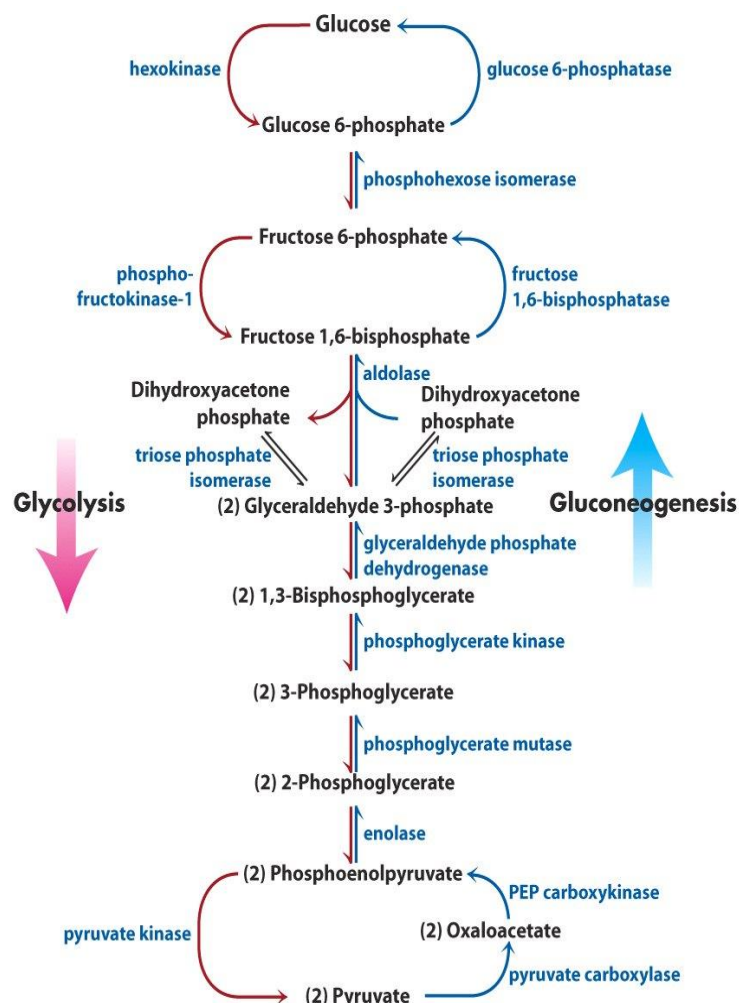
Cada conjunto de estas reacciones irreversibles constituye un **ciclo de sustrato**. Existen tres ciclos de sustrato en la gluconeogénesis, que implican que una misma molécula se sintetiza y se degrada por vías y enzimas diferentes.

Un ciclo de sustrato es aquel en el que se transforman dos compuestos gracias a dos enzimas diferentes que catalizan reacciones irreversibles.

Por tanto, va a ser fundamental que se controlen simultáneamente los dos enzimas que participan en estos ciclos, el de la glucólisis y el de la gluconeogénesis, por lo que aquí se encuentran los puntos de regulación que impiden la pérdida de energía.

Su regulación coordinada impide la pérdida de energía.

Son los puntos de control de ambas vías.



Reacciones irreversibles de la gluconeogénesis

Para evitar los pasos irreversibles que se originan en la glucólisis, la gluconeogénesis utiliza una serie de reacciones alternativas catalizadas por enzimas diferentes. Los tres pasos irreversibles de la glucólisis se solventan a través de las siguientes reacciones termodinámicamente favorables:

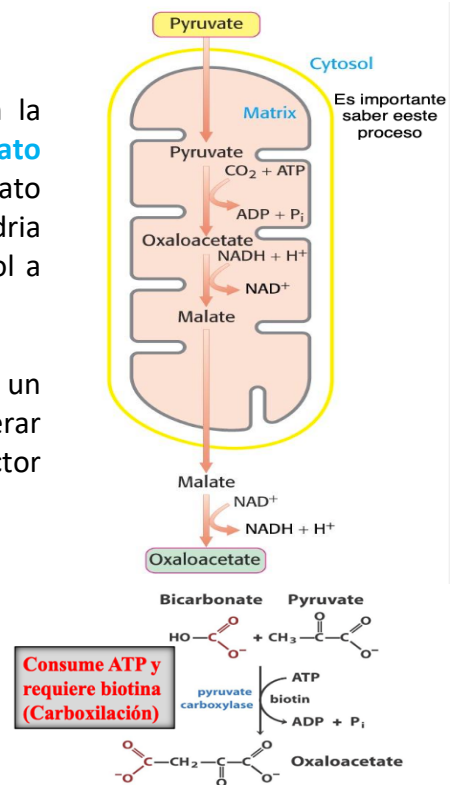
1.- Síntesis de fosfoenolpiruvato (PEP) a partir de piruvato

Dos etapas:

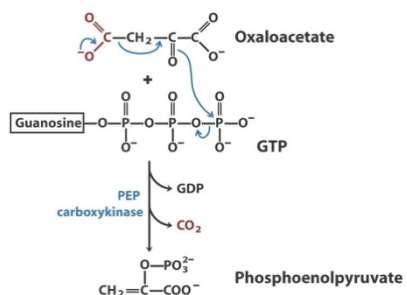
Eta **1. Carboxilación del piruvato:** tiene lugar en la **mitocondria**. La reacción está catalizada por la **piruvato carboxilasa**. El OAA generado debe reducirse a malato (malato deshidrogenasa) para salir de la mitocondria (lanzadera aspartato-malato) y reoxidarse en el citosol a OAA.

Requiere el gasto de una molécula de ATP para fijar un nuevo átomo de carbono procedente del CO₂ para generar oxalacetato, proceso que requiere biotina como cofactor enzimático.

El objetivo es, además de permitir la salida de OAA, permite sacar poder reductor de la mitocondria al citosol (necesario para la gluconeogénesis)



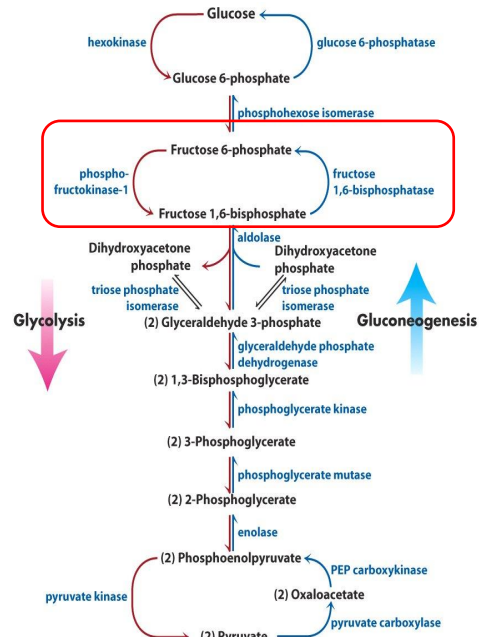
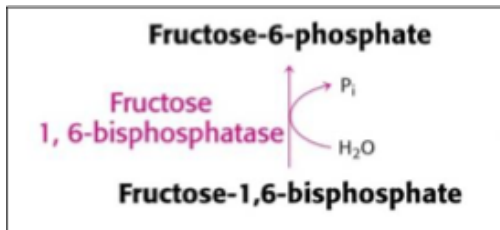
Eta **2. Descarboxilación y fosforilación del oxalacetato a partir de fosfoenolpiruvato (PEP):** reacción **citosólica** catalizada por la **fosfoenolpiruvato carboxiquinasa** (enzima regulada a nivel de expresión genética), que transforma el oxalacetato en fosfoenolpiruvato con **gasto de energía en forma de ATP**.



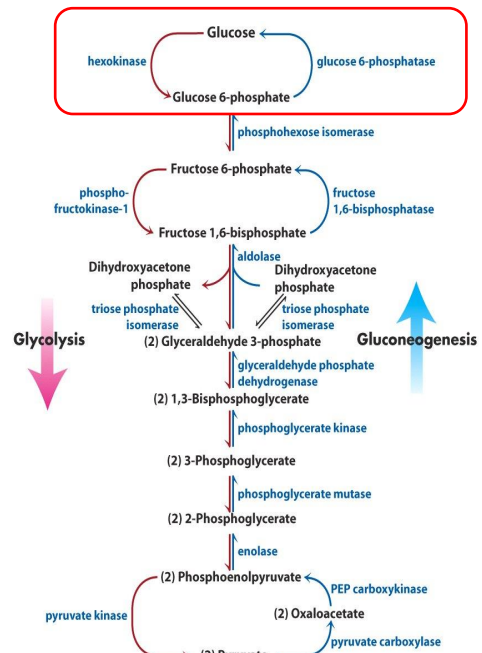
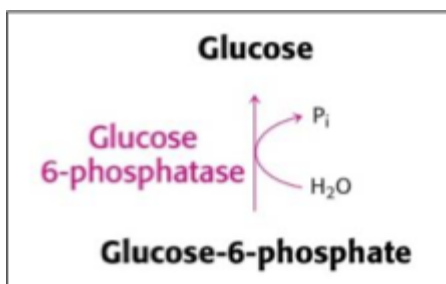
Balance global de este paso: Piruvato + ATP + GTP → PEP + ADP + GDP + Pi

2.- Conversión de la fructosa-1,6-bisfosfato en fructosa-6-fosfato: reacción sencilla de **hidrólisis** en la que se elimina el grupo fosfato en posición 1 de la fructosa por acción de la enzima **fructosa-1,6-bisfosfatasa**. Es una reacción **irreversible** con **regulación alostérica y hormonal**.

Punto más importante de control del flujo glucolisis/gluconeogénesis.



3.- Conversión de glucosa-6-fosfato en glucosa libre: reacción hidrolítica por la cual se libera el grupo fosfato en posición 6 de la glucosa por acción de la **glucosa-6-fosfatasa (retículo endoplásmico)**. Esta enzima sólo se encuentra en el **hígado y riñón** (únicos órganos capaces de liberar glucosa al riñón). Es una reacción irreversible que está **regulada por sustrato y hormonal**.



Balance de la Gluconeogénesis (a partir de piruvato)

La transformación del piruvato en glucosa requiere **11 reacciones**

Tiene un importante consumo de energía en forma de **ATP y GTP**

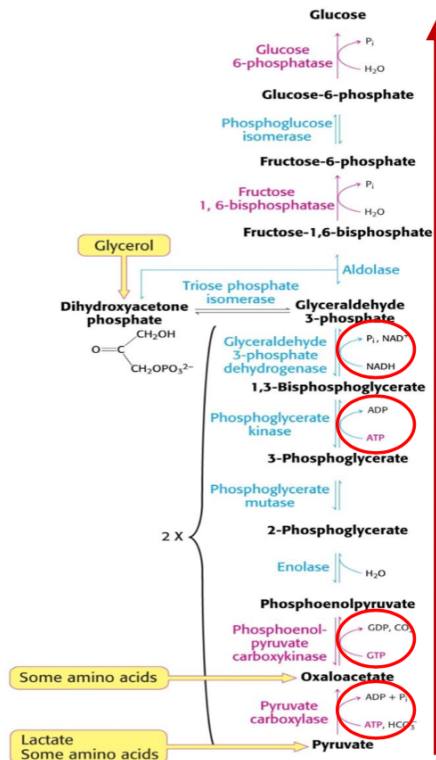


Otros sustratos gluconeogénicos

Lactato
Glicerol

Aminoácidos gluconeogénicos
Intermediarios del Ciclo de Krebs

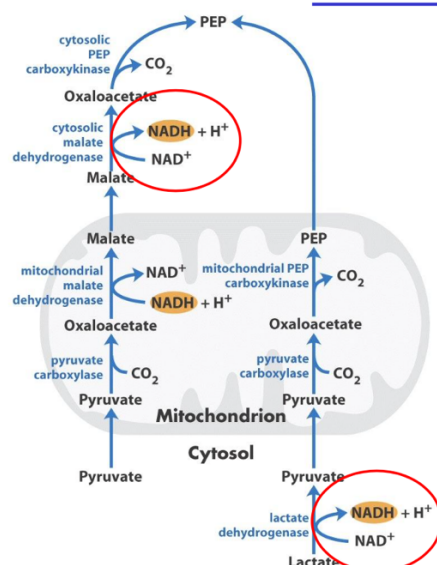
NO son sustratos gluconeogénicos:
Alcohol (Etanol) – Acetil-CoA



Otros sustratos gluconeogénicos

Lactato: se genera en cantidades importantes en diversas células que no poseen mitocondrias (ej. eritrocitos) o que presentan en determinado momento unas bajas concentraciones de oxígeno (ej. músculo durante el ejercicio intenso). Se libera y transporta por vía sanguínea hasta el hígado. En este órgano se transforma en piruvato, que servirá para la síntesis de nuevas moléculas de glucosa. Este proceso es conocido como **ciclo de Cori**.

El lactato como precursor gluconeogénico



El Lactato se transforma en piruvato vía lactato deshidrogenasa

•**Piruvato:** la conversión a PEP se acopla a la salida de NADH desde mitocondria a citosol, para compensar el consumo posterior de NADH en la conversión de 1,3-BPG en G-3-P

•**Lactato:** La conversión de piruvato a PEP se hace en mitocondria, sin salida de NADH a citosol, ya que la conversión de lactato a piruvato en citosol ya produce NADH

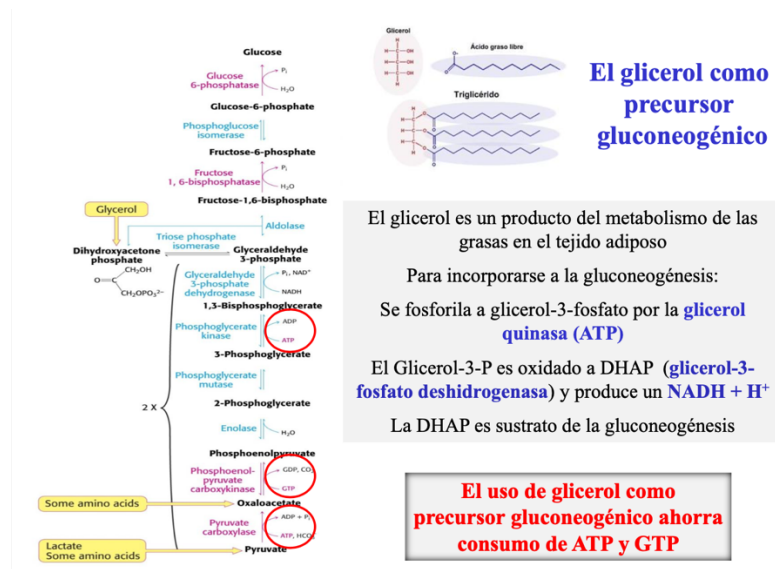
La conversión de lactato en piruvato ya genera poder reductor

Glicerol: los triglicéridos del tejido adiposo tienen un resto de glicerol esterificado con ácidos grasos. Cuando se agotan las reservas de glúcidos se liberan los ácidos grasos y utilizamos el glicerol como combustible gluconeogénico.

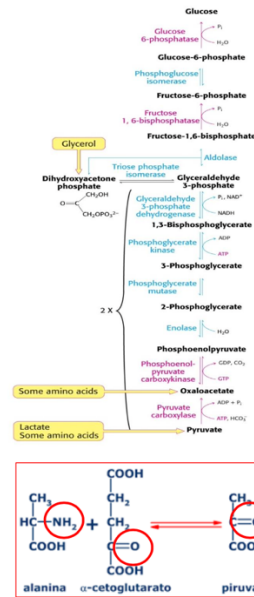
El glicerol se incorpora al nivel de la dihidroxiacetona fosfato. El hecho de que se incorpore a este nivel permite reducir el aporte energético que necesitamos para producir glucosa.

Se fosforila a glicerol-3-fosfato por la glicerol quinasa. El G3-P es oxidado a DHAP (glicerol-3- fosfato deshidrogenasa) y produce un NADH y H⁺. La DHAP es sustrato de la gluconeogénesis.

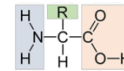
El uso de glicerol como precursor disminuye notablemente el consumo energético, pero tiene el inconveniente de que es un sustrato minoritario, que se encuentra en concentraciones muy reducidas. Las grasas son el único combustible limitado de las células.



Aminoácidos gluconeogénicos: derivan de las proteínas de la dieta y durante el ayuno, de la destrucción de proteínas del músculo. Problema: el grupo amino. Cuando rompamos las proteínas el grupo amino también es liberado, pero el amonio libre es tóxico y sus niveles han de mantenerse estrictamente. El grupo amino mediante las transaminasas se pasa al glutamato, después el grupo amino del glutamato pasa al piruvato y forma alanina. Esta, puede ser vertida al torrente circulatorio y posteriormente al hígado donde se realiza el proceso opuesto. También se libera el esqueleto del piruvato para formar ya la glucosa. Es la forma de transportar el grupo amino camuflado para que llegue al hígado donde se produce el ciclo de la urea y el amonio es excretado por medio de la orina.



Los aminoácidos como precursores gluconeogénicos

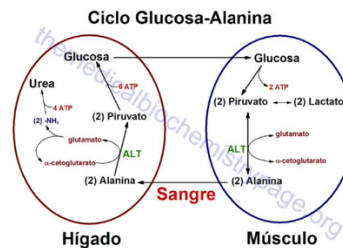


La mayor parte de los aminoácidos pueden ser utilizados para fabricar glucosa

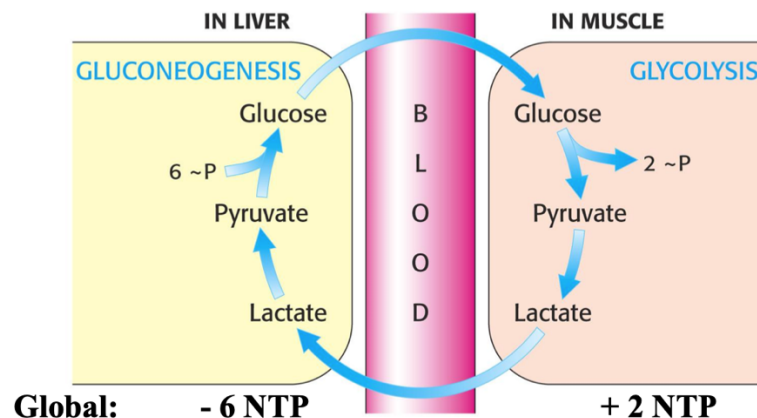
En el **ayuno** es importante la movilización de aminoácidos del **músculo** para la síntesis de glucosa en el **hígado**

Importancia de las **transaminasas**

Ciclo Glucosa-Alanina



El lactato como precursor gluconeogénico: Ciclo de Cori



El **Ciclo de Cori** supone un consumo neto de 4 NTP (ATP + GTP): ciclo fútil

Consumo de 6 NTP en hígado y

Producción de 2 NTP en el músculo **que es donde se necesitan**

En condiciones de ejercicio moderado:

- Velocidad de la glicólisis > velocidad del ciclo de Krebs
- Velocidad de producción de piruvato > velocidad de oxidación
- Velocidad de formación de NADH > velocidad de oxidación
- El lactato entra en el hígado y activa la gluconeogénesis
- La glucosa pasa al músculo para seguir consumiéndose
- Al consumirse la glucosa se genera lactato

El ciclo de Cori supone un ciclo fútil en el que se consumen 4NTP. Sin embargo, es beneficioso porque se consumen 6 NTP en el hígado y se generan 2 NTP en el músculo que es donde se necesitan.

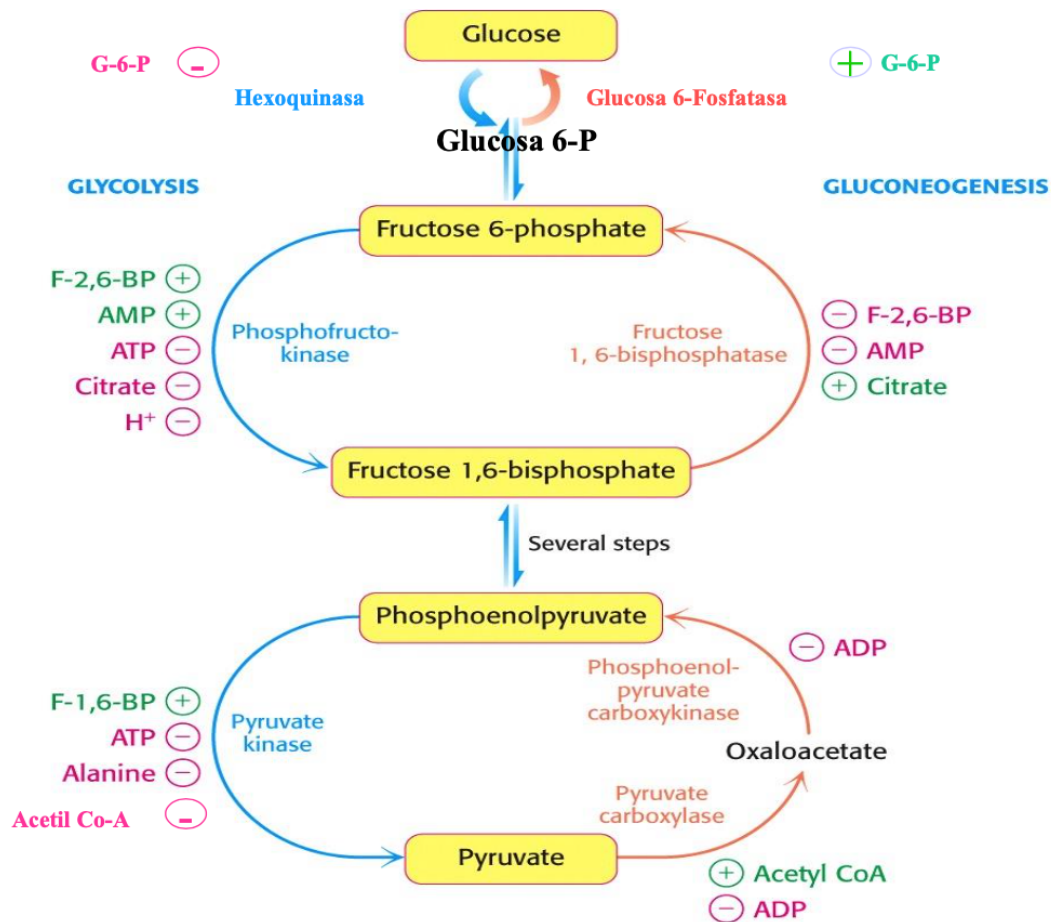
Regulación coordinada de glucólisis y gluconeogénesis

El funcionamiento simultáneo de ambas vías supone un **importante coste energético**. El control de la gluconeogénesis debe estar coordinado con el de la glucólisis. Control de las cantidades y actividades de los enzimas de cada vía, de forma que ambas no puedan ser muy activas a la vez.

La velocidad de la glucólisis viene determinada por la concentración de glucosa, mientras que la velocidad de la gluconeogénesis viene determinada por la concentración de los precursores (lactato, glicerol, aa).

Mecanismos de regulación de los enzimas “clave”

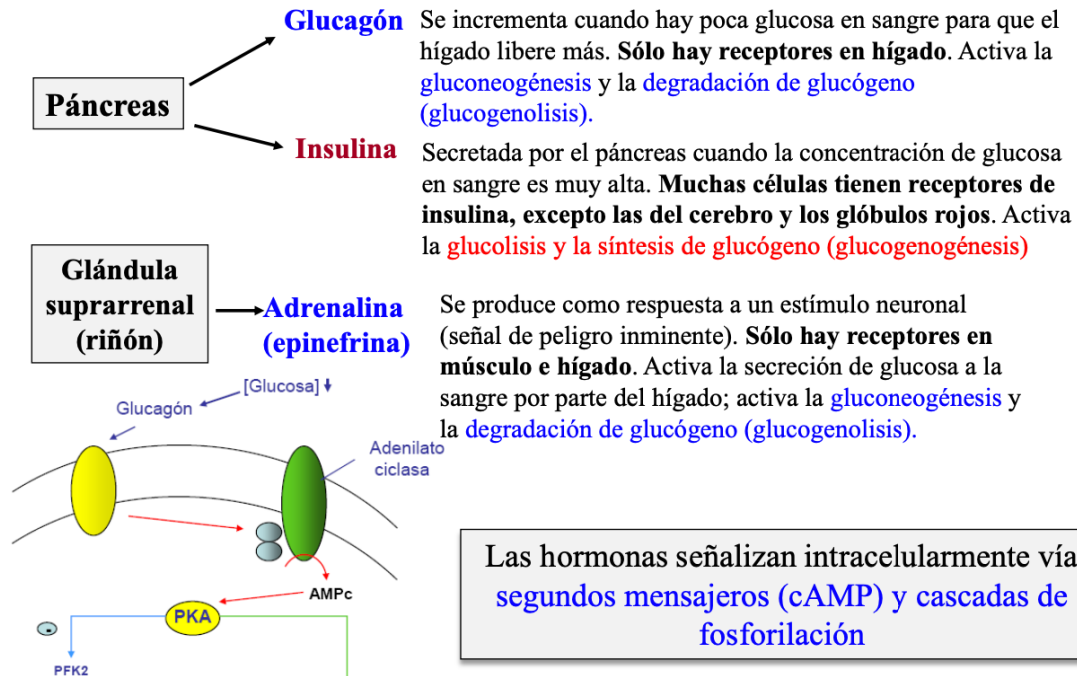
- Regulación de la actividad enzimática por **efectos alostéricos**. *Los activadores de la glicólisis son los inhibidores de la gluconeogénesis y viceversa.*
- Regulación de la **localización subcelular y tisular**.
- Regulación de la actividad del enzima por **modificación covalente**. Fosforilación / desfosforilación.
- Regulación de la cantidad de enzima **regulando la expresión génica**.



Regulación hormonal

Control de la actividad enzimática por modificación covalente.

Regulación de la expresión génica.



Vía de las Pentosas Fosfato

Vía secundaria e oxidación de la glucosa. *Es otra ruta catabólica que parte de la glucosa. En esta ruta la glucosa se oxida, y se obtiene energía, pero NO en forma de ATP.* Citoplasmática.

Objetivos de la vía pentosas fosfato

1. **Obtención de NADPH:** poder reductor requerido en procesos anabólicos.
2. **Obtención de ribosa-5-fosfato:** componente estructural de nucleótidos y ác. nucléicos.

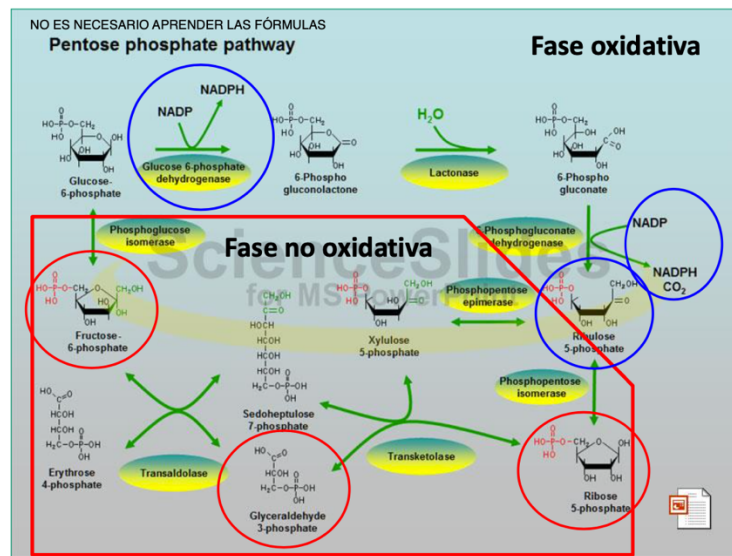
Es una vía particularmente activa en células o tejidos con:

- Una **activa biosíntesis de lípidos** (glándula mamaria, corteza adrenal, hígado, tejido adiposo)
- **Riesgo elevado de daño oxidativo** (NADPH es antioxidante) (eritrocitos, células cristalino)
- Con **alta tasa de síntesis de ác. nucléicos y coenzimas** (tejidos en crecimiento como médula ósea, mucosa intestinal, tumores)

Estrategia de la ruta pentosas fosfato

Las reacciones de la ruta se divide en dos fases:

- I. **Fase oxidativa (irreversible):** la glucosa-6-P se oxida y descarboxila a ribulosa-5-P generando **2NADPH**.
- II. **Fase no oxidativa (reversible):** a partir de ribulosa-5-P se genera Ribosa-5-P y hexosas y triosas que pueden reciclarse a glucosa-6-P, dependiendo de las necesidades celulares.



Regulación de la vía pentosas fosfato

El punto clave de la regulación de la vía pentosas fosfato es el primer paso de la fase oxidativa, que está catalizado por la **glucosa-6-fosfato deshidrogenasa**. Esta enzima se inhibe por el **NADPH**, uno de los productos finales; y se activa por el **GSSG** [glutación oxidado, forma oxidada del glutación reducido (GSH), que es un potente agente antioxidante celular]. También se activa por la presencia de su propio sustrato: la **glucosa-6-fosfato**.

