

1. INTRODUCCION AL METABOLISMO. GLUCOLISIS

ESQUEMA

- Introducción al metabolismo
 - Metabolismo intermediario
 - Divisiones del metabolismo intermediario
 - Compartimentación del metabolismo
 - Regulación del metabolismo
 - Compuestos de alto contenido energético
- Glucolisis
 - Generalidades
 - Reacciones de la glucolisis
 - Regulación de la glucolisis
 - Destinos del piruvato
 - Entrada de distintos glúcidos en glucolisis

INTRODUCCION AL METABOLISMO

1. Metabolismo intermediario

Reacciones enzimáticas que tienen lugar en las células e implican intercambios de materia y energía con el entorno.

Características

- Metabolismo integrado
- Compartimentación
- Existencia de pasos intermedios: escalonamiento para poder aprovechar mejor la materia y la energía, así como para ejercer un mejor control sobre las reacciones.

Funciones del metabolismo

- Producción de energía
- Biosíntesis de precursores de macromoléculas
- Biosíntesis de macromoléculas
- Biosíntesis y degradación de moléculas especializadas

2. Divisiones del metabolismo intermediario

- **Anabolismo:** biosíntesis de compuestos ($A + B + \epsilon \rightarrow AB$). Es divergente, ya que a partir de pocos precursores se obtienen un gran número de productos diferentes, y generalmente está acompañado de consumo energético, generalmente en forma de ATP.
- **Catabolismo:** degradación de compuestos ($AB \rightarrow A + B + \epsilon$). Es convergente y suele estar asociado a la producción de energía.
- **Rutas anfibólicas** (ej. Ciclo de Krebs).

Importancia de las reacciones intermediarias. $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F$

1. Flexibilidad en la regulación: regulación en distintos puntos de la ruta para una mejor adaptación a las necesidades metabólicas de la célula.
2. Imposibilidad química. $A \rightarrow F$
3. Razón energética: no liberar energía de forma brusca para no dañar a la célula y permitir un mejor aprovechamiento de la misma.

3. Compartimentación del metabolismo

- Citosol: glucolisis, ruta de las pentosas-P, biosíntesis de ácidos grasos, metabolismo de los aminoácidos, biosíntesis de proteínas.
- Microsomos: ruta secretora, síntesis de glicoproteínas (RE + Golgi).
- Mitocondrias: ciclo de Krebs, degradación de ácidos grasos, cadena de transporte de electrones, fosforilación oxidativa.
- Lisosomas: degradación y/o reciclaje de metabolitos.
- Núcleo: replicación del DNA, transcripción del RNA.

4. Regulación del metabolismo

1. Por productos endógenos (ej. por producto final): muy rápida.
2. Por productos exógenos (ej. hormonas): más lenta. Implica una regulación de la actividad de la enzima (enzimas alostéricos), o bien una regulación de la expresión génica (cantidad de enzima sintetizado).

5. Compuestos de alto contenido energético

Compuestos con un mayor potencial de transferencia de grupos fosforilo que el ATP, por lo que producen una fosforilación a nivel de sustrato: $X\text{-P} + \text{ADP} \rightarrow X + \text{ATP}$. Tales compuestos son el fosfoenolpiruvato (PEP), carbamil-P, acetil-P y creatina-P.

GLUCOLISIS

1. Generalidades

Ruta universal para la degradación de $1 \text{ Glc} \rightarrow 2 \text{ Pir}$.

Aerobia: $\text{Glc} \rightarrow \text{Pir} \rightarrow \text{Acetil-CoA} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Anaerobia: $\text{Glc} \rightarrow \text{Pir} \rightarrow \text{Lac}$

Fases: I. Preparación o cebado: - 2 ATP

II. Obtención de resultados: 4 ATP

Rendimiento de 2 ATP/Glc

Implicación de 10 enzimas citosólicas.

Importancia de los intermediarios fosforilados: evitar su salida de la célula e implicación fundamental en los procesos de obtención de energía

Ecuación general: $\text{Glc} + 2\text{Pi} + 2\text{ADP} + 2\text{NAD}^+ \rightarrow 2\text{Pir} + 2\text{ATP} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$

2. Reacciones de la glucolisis (también se pueden consultar manuales de Bioquímica).

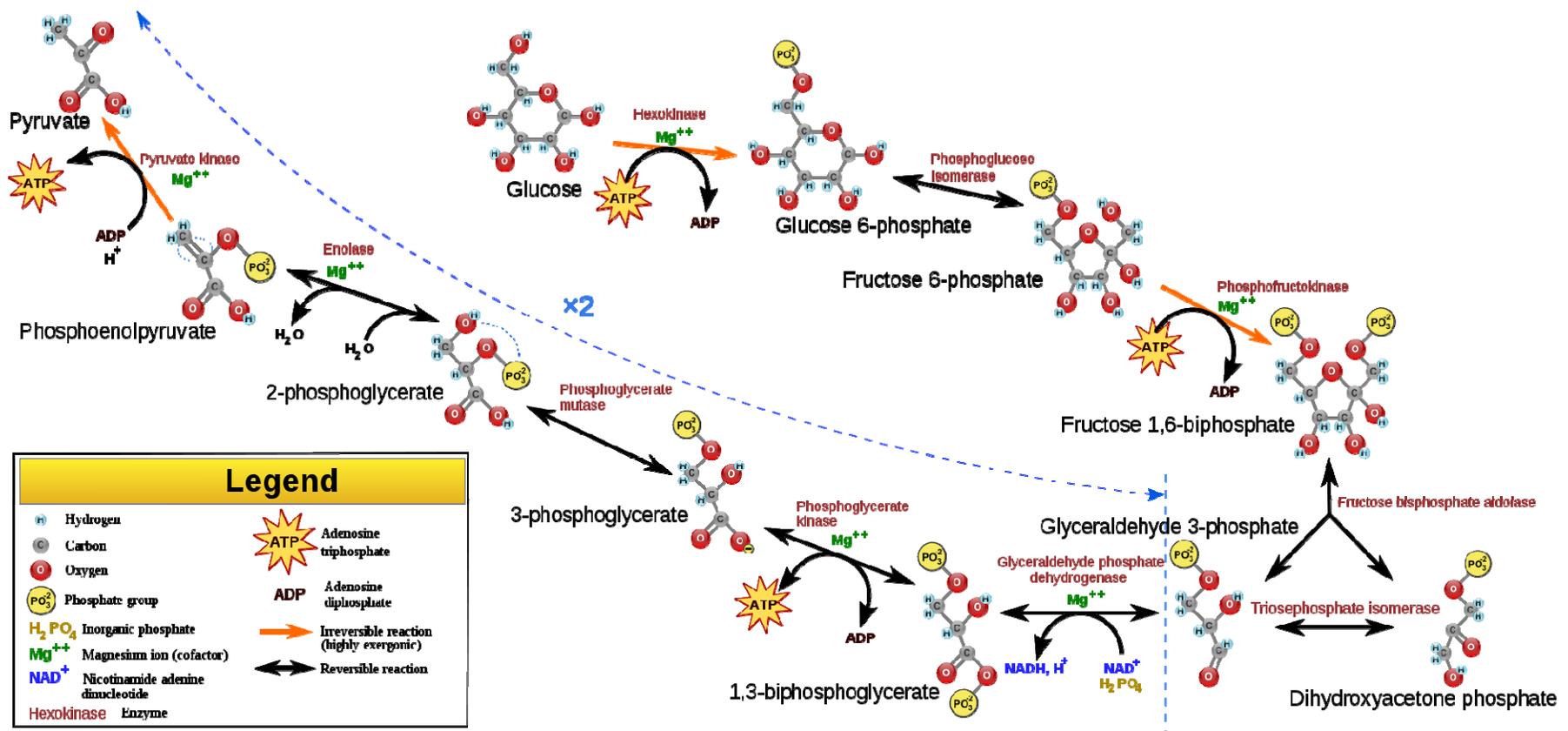


Figura 1: Esquema de la Glucolisis

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

3. Regulación de la glucólisis

3 reacciones irreversibles

Hexokinasa (HK) /Glucokinasa (GK).

HK – poca especificidad, alta afinidad por la Glc. Inhibida por Glc6P

GK – baja afinidad por la Glc, muy específica de Glc. Presente en el hígado.

Fosfofructokinasa 1 (PFK₁).

Reguladores -: ATP, NADH, citrato. vs. **Reguladores +:** AMP, ADP, Fru2,6BisP

- 2 centros de unión al ATP: centro activo (alta afinidad) y centro alostérico (baja afinidad).

- PFK₂: enzima multifuncional

Estado desfosforilado – actividad kinasa: Fru6P → Fru2,6BisP (estimulada por insulina)

Estado fosforilado – actividad fosfatasa: Fru2,6BisP → Fru6P (estimulada por glucagón)

Piruvato kinasa (PirK).

Regulación alostérica -: ATP, NADH, citrato, Ala, Acidos grasos (AG)

Regulación alostérica +: Fru1,6BisP

Regulación covalente: Insulina – promueve el estado de-P = PirK más activa

Glucagón – promueve el estado P = PirK menos activa

4. Destinos del piruvato

Descarboxilación oxidativa: en aerobiosis.

- Transporte a la matriz mitocondrial mediante un transportador Pir/OH-

- Formación de un enlace tioéster de alta energía



- Enzima: Piruvato deshidrogenasa (pir DH) – complejo enzimático formado por 3 enzimas, 2 coenzimas y 3 grupos prostéticos.

E₁. Pir deshidrogenasa (+ TPP)

E₂. Dihidrolipoil-transacetilasa (+ ácido lipoico)

E₃. Dihidrolipoil-DH (FAD, NAD⁺, CoASH)

- Regulación: Alostérica: **reguladores - ATP, NADH, AcetilCoA**
Covalente (fosforilación / desfosforilación): estado P – enzima inactiva
Estado de-P – enzima activa

Glucólisis anaerobia o fermentación láctica: en anaerobiosis.

En ausencia de O₂, la cadena transportadora de e⁻ no funciona y por ello es necesario reoxidar el NADH.



Enzima: lactato DH - produce L-Lactato en eritrocitos y músculo en anaerobiosis y D-Lactato en microorganismos. (Hígado: reacción inversa Lac → Pir ; Ciclo de Cori)

Fermentación alcohólica

En levaduras en anaerobiosis. Proceso necesario para regenerar el NADH.



Enzimas: Pir descarboxilasa y alcohol DH.

Fermentación acética: en presencia de O₂

Mejor aprovechamiento de la energía en el caso de las levaduras y otros microorganismos y metabolización del EtOH → AG en el caso de humanos.



5. Entrada de distintos glúcidos en glucolisis

Galactosa

1. $\text{Lac} \rightarrow \text{Glc} + \text{Gal}$ Enzima: β -galactosidasa
2. $\text{Gal} + \text{ATP} \rightarrow \text{Gal1P} + \text{ADP}$ Enzima: hexokinasa (HK)/ Galactokinasa (GalK)
3. $\text{Gal1P} + \text{UDP-Glc} \rightarrow \text{Glc1P} + \text{UDP-Gal}$ Enzima: Gal1P-uridil-transferasa
4. $\text{Glc1P} \rightarrow \text{Glc6P}$ Enzima: mutasa
- 5a. UDP-Gal: síntesis de glicoproteínas o glicolípidos
- 5b. $\text{UDP-Gal} \rightarrow \text{UDP-Glc}$ Enzima: UDP-hexosa-4-epimerasa

Alteraciones del metabolismo de la galactosa.

- Intolerancia a la lactosa: fisiológica o genética
- Galactosemia: ausencia de Gal1P-uridil-transferasa - produce la acumulación de Gal1P en el organismo.

Fructosa

1. $\text{Sacarosa} \rightarrow \text{Glc} + \text{Fru}$ Enzima: sacarasa
- 2a. $\text{Fru} + \text{ATP} \rightarrow \text{Fru6P} + \text{ADP}$ Enzima: HK –tejido adiposo-
- 2b. $\text{Fru} + \text{ATP} \rightarrow \text{Fru1P} + \text{ADP}$ Enzima: Fructokinasa (FK) –hígado-
3. $\text{Fru1P} \rightarrow \text{DHAP} + \text{gliceraldehido}$ Enzima: aldolasa B
4. $\text{gliceraldehido} + \text{ATP} \rightarrow \text{G3P}$ Enzima: Triosa Kinasa (Triosa K)

Destinos: $\text{DHAP} + \text{G3P} \rightarrow \text{Fru1,6BisP} \rightarrow \text{Glc}$ (via GNG)

Glucolisis hacia Pir

La entrada de fructosa en glucolisis evita la regulación por insulina: importancia en las dietas para diabéticos.