

## VIAS METABÓLICAS DE DEGRADACIÓN

### GLÚCIDOS

#### INTRODUCCIÓN

La molécula de glucosa es el principal combustible para la mayoría de los organismos, y en el metabolismo ocupa una de las posiciones centrales más importantes. Cuando esa reacción transcurre en el interior de las células mediante rutas metabólicas, da lugar a la obtención de energía metabólica.

La glucosa es el único combustible para unas pocas células especializadas (como las neuronas del cerebro, médula renal, córnea, eritrocitos, espermátidas), resultando por lo tanto imprescindible para las mismas, y determinando que varios de los principales tejidos del cuerpo trabajen para asegurar un suministro adecuado de este combustible.

La glucosa puede ser almacenada en forma de glucógeno en algunas células o bien, puede ser degradada mediante oxidación. También puede servir como precursor de múltiples biomoléculas, coenzimas, nucleótidos, esqueleto carbonado de los aminoácidos, etc. Las rutas que se consideran en este capítulo son rutas catabólicas, analizándose las rutas de polimerización y despolimerización de glucosa, o formación y degradación del glucógeno, junto con el resto de las rutas anabólicas.

#### GLUCÓLISIS

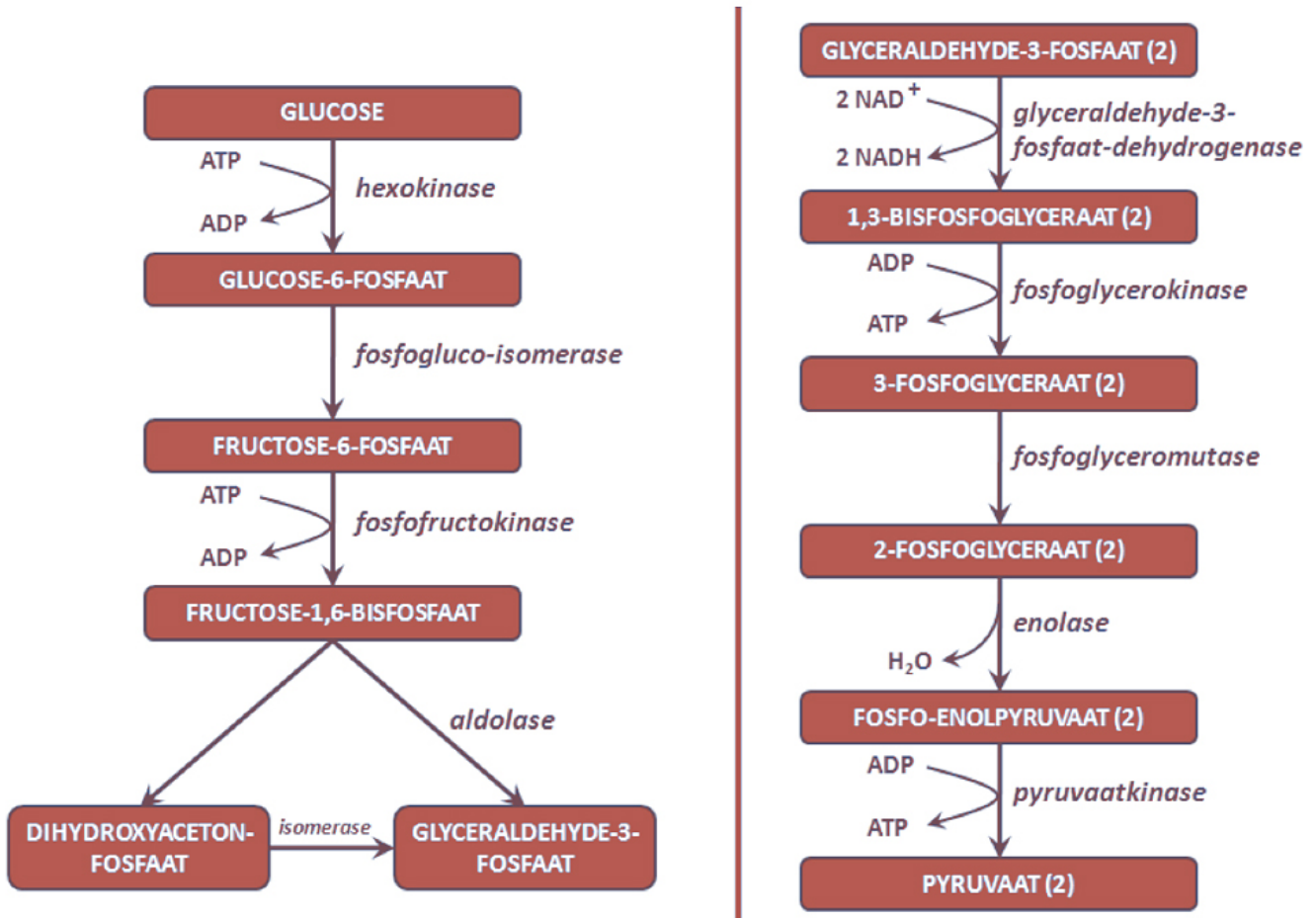
La glucólisis o glicolisis (del griego *glykys* "dulce" y *lysis* "rotura") es una ruta metabólica formada por una secuencia de 10 reacciones catalizadas enzimáticamente, que transforma la glucosa en piruvato obteniéndose en el proceso un pequeño desprendimiento energético.

En células animales es la única ruta que proporciona ATP en ausencia de oxígeno, es, por tanto, un proceso que puede desarrollarse de forma anaerobia, y de ahí, que se le denomine también glucólisis anaerobia. El piruvato puede continuar su degradación a lactato mediante la fermentación láctica, o bien a etanol recibiendo en este caso el nombre de fermentación alcohólica. El término de fermentación es muy amplio en el sentido que designa degradación anaerobia de los nutrientes orgánicos para obtener ATP; en los dos casos mencionados el nutriente utilizado es la molécula de glucosa.

La glucólisis tiene lugar en el citoplasma de las células, encontrándose las enzimas que participan en la ruta en estado disuelto en el citosol.

## Etapas de la glucólisis

Dentro de esta ruta se pueden diferenciar dos fases:



**1ª Fase o fase preparatoria** en la que se produce un consumo de energía, formada por las cinco primeras reacciones y una,

**2ª Fase o fase de degradación**, formada por las cinco últimas reacciones y en la que se produce la obtención de energía.

A lo largo de la primera fase se producen las siguientes reacciones:

- 1) La glucosa es fosforilada en el OH de su carbono 6 pasando a glucosa-6-fosfato (G6P).
- 2) La glucosa-6-fosfato se isomeriza a fructosa-6-fosfato (F6P).
- 3) La fructosa-6-fosfato se fosforila a nivel del carbono 1 pasando a fructosa, 1,6-bisfosfato
- 4) La fructosa1,6-bisfosfato se rompe (lisis) dando dos moléculas de tres átomos de carbono la dihidroxiacetona-fosfato (DHAP) y el gliceraldehído-3-fosfato (G3P).
- 5) La dihidroxiacetona-fosfato se isomeriza a gliceraldehído-3-fosfato.

A lo largo de esta etapa se produce un consumo de ATP, ya que es el dador de los fosfatos en ambas fosforilaciones, elevando la energía libre de cada uno de los metabolitos intermedarios.

A través de esta segunda etapa:

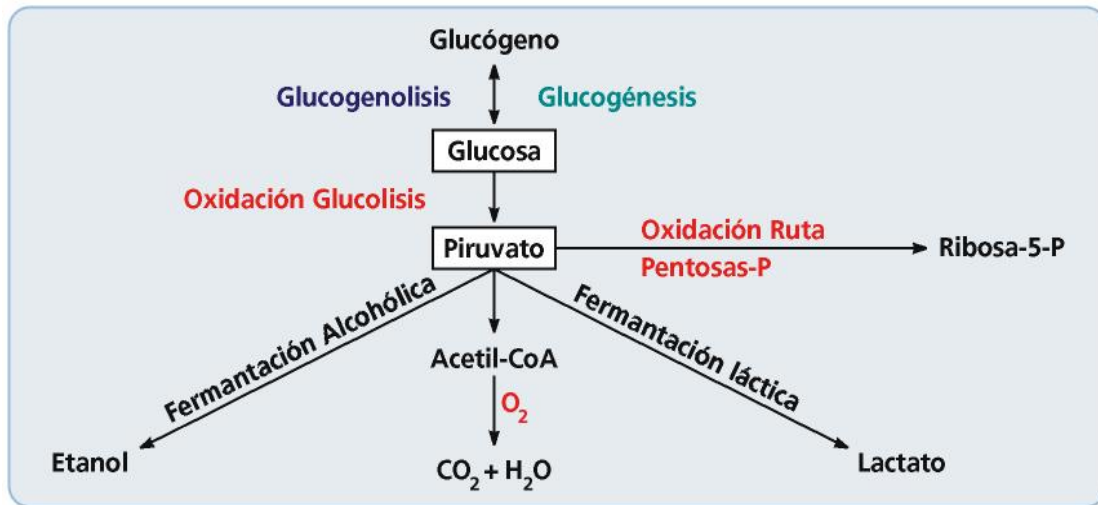
- 6)** El gliceraldehído-3-fosfato es oxidado y fosforilado por fosfato inorgánico del medio, y no por ATP, pasando a 1,3-bisfosfoglicerato. La energía libre de la óxido-reducción se conserva en forma de energía de enlace del fosfato.
- 7)** El 1,3 bisfosfoglicerato realiza una transferencia del grupo fosfato al ADP para formar ATP, ésta es la primera reacción de obtención de energía, mediante fosforilación a nivel de sustrato, pasando el 1,3 bisfosfoglicerato a 3-fosfoglicerato.
- 8)** El 3-fosfoglicerato transfiere internamente en la molécula el fosfato al carbono 2, formándose 2-fosfoglicerato.
- 9)** El 2-fosfoglicerato se deshidrata formando un doble enlace (enol) y convirtiéndose en fosfoenolpiruvato.
- 10)** El fosfoenolpiruvato transfiere el grupo fosfato al ADP, obteniéndose ATP como en la reacción 7 por una fosforilación a nivel de sustrato y liberándose el producto final de la vía, el piruvato.

De forma resumida la glucólisis es una ruta metabólica en la que se produce:

- 1)** Rotura y oxidación de la molécula de glucosa (6 Carbonos) a dos moléculas de piruvato (3 Carbonos).
- 2)** Formación neta de ATP.
- 3)** Transferencia de átomos de hidrógeno cedidos en la oxidación de la glucosa al  $\text{NAD}^+$  formando  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .

Una característica importante de la vía glucolítica es que todos los metabolitos intermediarios son moléculas fosforiladas. La presencia de este grupo fosfato permite, en primer lugar, que estas moléculas tengan una carga negativa, y siendo por lo tanto polares no pueden atravesar la membrana celular, quedando atrapadas en el citoplasma. Además, la transferencia de un enlace de alta energía aporta a la molécula un incremento de energía libre, que le dará una mayor energía de activación, facilitando el curso de las reacciones.

## Rutas del piruvato. Fermentaciones

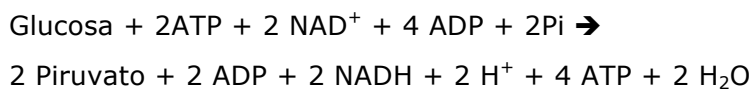


El piruvato formado en la glucólisis puede seguir diferentes rutas catabólicas, dependiendo del organismo o de la célula analizada. En los organismos aerobios, o en células en condiciones aeróbicas, la glucólisis constituye el primer paso en la oxidación de la molécula y el piruvato continúa su degradación hasta la oxidación total en la que los átomos de carbono formarán  $\text{CO}_2$  y los hidrógenos (hidrogeniones y electrones) formarán  $\text{H}_2\text{O}$ . Para llegar a estos productos de desecho se habrán de utilizar otras rutas catabólicas como la del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa.

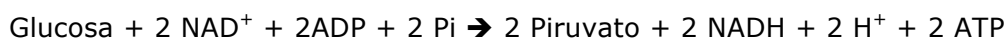
Las otras posibles rutas del piruvato son:

- 1) Fermentación láctica. Es un tipo de vía metabólica se utilizada por parte de algunos tejidos del organismo cuando se incrementa su actividad, y sus necesidades de oxígeno para el primer tipo de degradación no son satisfechas. En este caso de déficit de oxígeno, el piruvato se reduce a lactato, tal como ocurre en el músculo esquelético cuando se requiere una fuerte contracción muscular.
- 2) Fermentación alcohólica. En esta ruta el piruvato se degrada a alcohol liberando  $\text{CO}_2$ , es un proceso que desarrollan algunos microorganismos como la levadura de cerveza.

### Balance global de la glucólisis



La ecuación global de la glucólisis sería:



De toda la energía producida en la degradación de la glucosa a piruvato, 35 Kcal/mol, se aprovecha sólo una parte en forma de energía metabólica, 14,6 Kcal/mol, lo que supone un rendimiento de aproximadamente un 42 %, el resto se disipa como energía calórica y sirve, al igual que muchas otras reacciones, para mantener la temperatura corporal.

## Regulación de la glucólisis

De todas las reacciones que tienen lugar en la vía glucolítica, son tres las catalizadas por enzimas que presentan un alto nivel de control en su actividad. Las enzimas reguladoras o alostéricas de la vía glucolítica son la *hexoquinasa (HK)*, la *fosfofructoquinasa (PFK1)* y la *piruvatoquinasa (PK)*, existiendo algunas diferencias en esta regulación dependiendo del tejido analizado.

- **Reacción 1** catalizada por la enzima hexoquinasa: Es una enzima con una alta afinidad por la glucosa, que es inhibida alostéricamente por el producto de la reacción, la glucosa-6-fosfato. De esta forma es posible mantener el equilibrio entre la velocidad de formación de la glucosa-6-fosfato con su velocidad de utilización. La inhibición de la enzima por el producto de su reacción, garantiza además que no se agote el fosfato inorgánico de la célula en la formación de hexosas fosforiladas.

Los mamíferos tienen varias isozimas de la hexoquinasa, en las células hepáticas se denomina glucoquinasa, cuyas propiedades cinéticas son muy diferentes del resto de isozimas. El funcionamiento de esta isozima determina el mantenimiento de un equilibrio entre la [glucosa] en el interior de la célula con la [glucosa] que hay en sangre, permitiendo al hígado utilizar la glucosa en la vía glucolítica a una velocidad significativa, sólo cuando los niveles de glucosa sanguínea son altos, y así estas células pueden actuar como un sistema tamponadora.

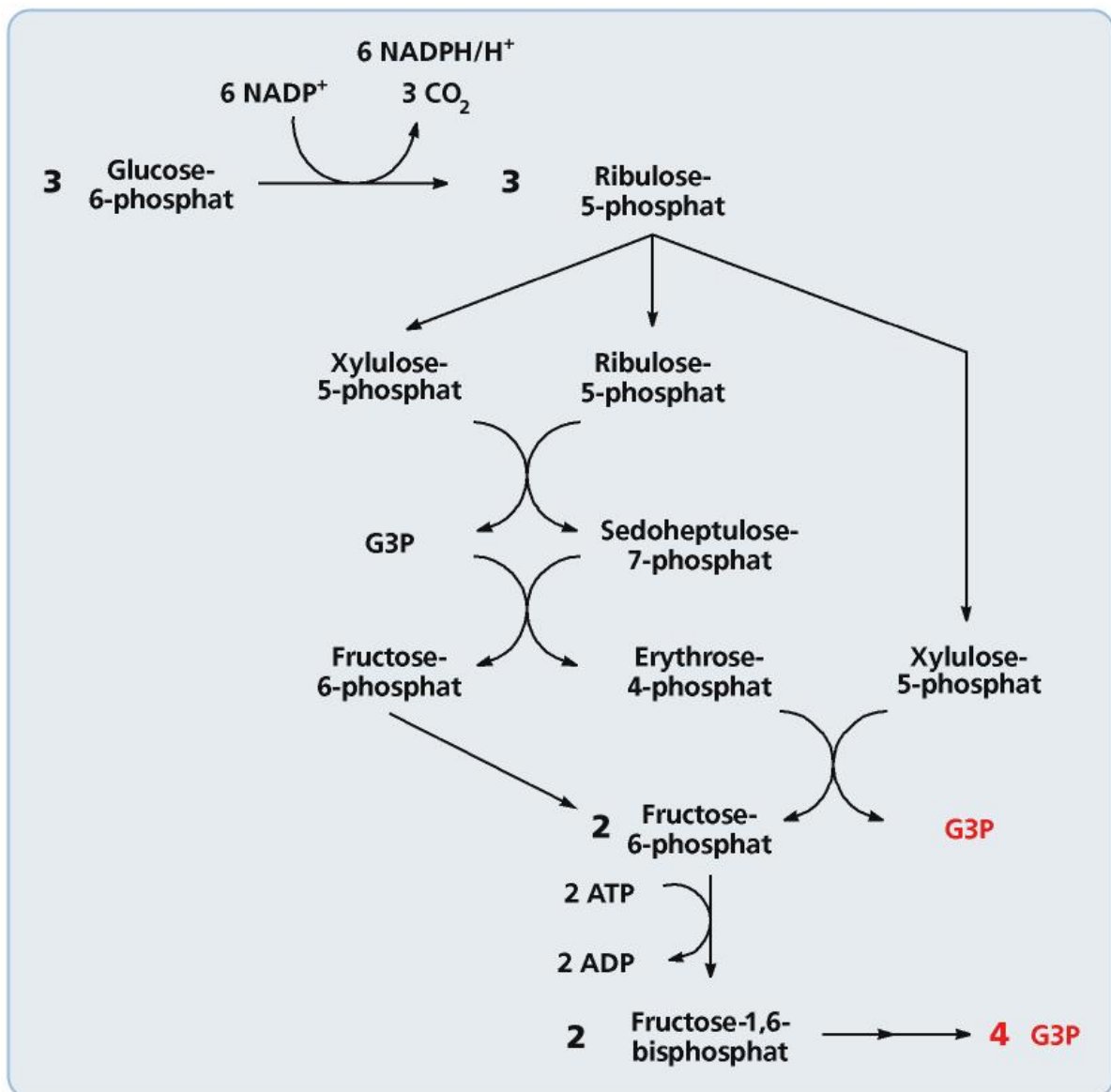
- **Reacción 3** catalizada por la enzima fosfofructoquinasa. La fosfofructoquinasa es la enzima clave o limitante de la velocidad de la ruta glucolítica en la mayoría de los tejidos, es una enzima sometida a una compleja regulación alostérica. El ATP es un inhibidor alostérico mientras que ADP y AMP actúan como activadores, otros compuestos como el citrato, metabolito intermediario de la degradación aerobia del piruvato, actúa inhibiendo la enzima.

El hecho de que sea esta enzima la limitante y no la primera, se apoya en que hasta este punto todavía no hay compromiso en firme para la degradación glucolítica, ya que el precursor bien sea fructosa-6-fosfato o su isómero glucosa-6-fosfato, puede ser utilizado en la mayoría de las células para ser almacenado o para degradarle a través de otras vías.

- **Reacción 10** catalizada por la piruvatoquinasa, esta enzima es inhibida por [ATP] elevada, o bien por acetil-CoA; éste último está presente en elevadas concentraciones cuando se produce la degradación de otros combustibles metabólicos, constituyendo una señal de excedente energético y de desvío para potenciar rutas anabólicas.

**RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO**

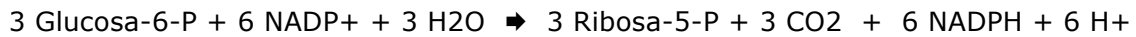
Una ruta secundaria de la degradación de la glucosa, que no persigue como objetivo la formación de ATP, es la ruta de las pentosas-fosfato o del fosfogluconato. Su fin es obtener pentosas-fosfato, como la D-ribosa, necesarias para la biosíntesis de ácidos nucleicos, y NADPH, que constituye un transportador de energía metabólica en forma de poder reductor necesario para los procesos biosintéticos. La degradación de la glucosa a través de esta ruta es necesaria en algunos tejidos concretos (tejido adiposo, corteza adrenal, hígado, etc.) donde las reacciones biosintéticas son elevadas.



Es una ruta citoplasmática y las enzimas que catalizan las correspondientes reacciones se encuentran en solución en el citosol. Consta de dos fases:

- 1) **Fase oxidativa o irreversible** en la que se produce la oxidación de la glucosa-6-fosfato hasta 6-fosfogluconato, la eliminación de un átomo de carbono (decarboxilación) en forma de CO<sub>2</sub> y como producto final, una molécula de pentosa.

El balance de esta primera fase será:



- 2) **Fase no oxidativa o reversible**, en la que se produce una serie de interconversiones entre monosacáridos de 3,4,5 y 6 átomos de carbono para obtener dos metabolitos intermedios de la vía glucolítica, la fructosa-6-fosfato y el gliceraldehído-3-fosfato.

## CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

A nivel citoplasmático la ruta glucolítica termina con la formación del piruvato, a partir de aquí y dependiendo del tejido y del estado metabólico del mismo, el piruvato puede tener diferentes destinos. Como hemos visto las condiciones anaerobias determinan su conversión bien en lactato o etanol, y en condiciones aerobias dependiendo de las necesidades energéticas de la célula, puede ser utilizado en rutas biosintéticas, o continuar el proceso degradativo mediante oxidación hasta CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, recibiendo este último proceso el nombre de respiración celular.

La primera fase del proceso oxidativo (la vía glucolítica para los glúcidos) produce un compuesto más oxidado que sus precursores, pero todavía con una gran reserva de energía extraíble, y a través de esta etapa III del catabolismo (ciclo del ácido cítrico y fosforilación oxidativa) permitirá formar productos de desecho en su estado más oxidado posible (CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O).

## Formación del acetil-CoA

La entrada del piruvato citoplasmático a la matriz mitocondrial se realiza a través de un sistema de transportadores mitocondriales. La primera reacción que tiene lugar en el camino catabólico aeróbico del piruvato es su descarboxilación oxidativa por un complejo enzimático situado en la matriz mitocondrial: el *complejo piruvato deshidrogenasa*, que cataliza la siguiente reacción:



Debido a la gran variación de energía libre, la reacción es esencialmente irreversible, siendo ésta la causa que justifica la incapacidad de convertir lípidos en glúcidos y la facilidad para convertir glúcidos en lípidos.

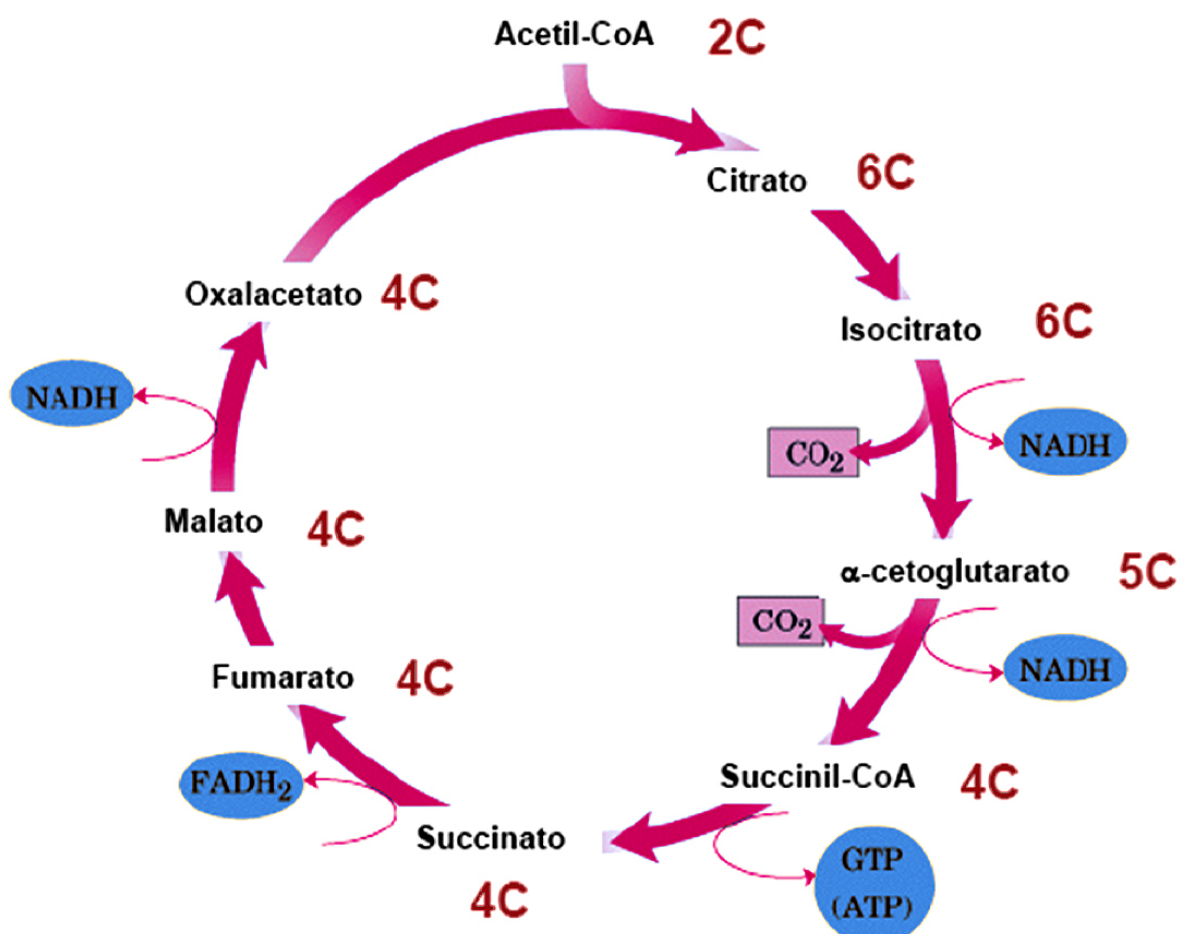
Cada uno de los productos de la reacción permanece en el complejo unido de forma covalente, para ser procesado enzimáticamente sin abandonarle.

En los mamíferos no existen las enzimas del ciclo del glioxilato, que en otros organismos permite revertir la reacción de la piruvato deshidrogenasa, y por lo tanto formar piruvato de acetyl-CoA. En este caso la reversibilidad metabólica entre glúcidos y lípidos no existe, ya que los glúcidos sí pueden formar el precursor biosintético de los lípidos (acetyl-CoA) acumulando su exceso bajo esta forma de reserva energética pero los lípidos NO pueden pasar a glúcidos.

La regulación de la piruvato deshidrogenasa es un proceso clave para el control del flujo catabólico, y se lleva a cabo de varias formas: a) Modificando su estado de actividad entre una forma activa desfosforilada y otra inactiva fosforilada, interconvertibles entre sí por acción de las correspondientes enzimas proteína-quinasas y proteína-fosfatasa, controladas a su vez por hormonas. b) Las concentraciones elevadas de acetyl-CoA y NADH inhiben alostéricamente a la enzima, mientras que las concentraciones altas de CoA o NAD<sup>+</sup> funcionan como activadores alostéricos. c) La carga energética elevada incrementa el estado inactivo de la enzima.

### Ciclo del ácido cítrico

El ciclo del ácido cítrico (**de Krebs**, o **de los ácidos tricarbóxicos**) existe en todos los organismos aerobios, y desde el punto de vista evolutivo es más reciente que la glucólisis.

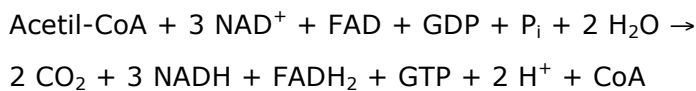




A través de este ciclo se producirá la oxidación total de la molécula de acetilo hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se desarrolla en la matriz mitocondrial y está constituido por una secuencia de ocho reacciones catalizadas enzimáticamente, que son:

1. Condensación del acetil-CoA y oxalacetato para formar citrato.
2. Isomerización del citrato a isocitrato.
3. Oxidación y descarboxilación del isocitrato para dar  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\text{CO}_2$ .
4. Oxidación y descarboxilación del  $\alpha$ -cetoglutarato para dar succinil-CoA y  $\text{CO}_2$ .
5. Conversión del succinil-CoA en succinato con formación de un enlace fosfato de alta energía.
6. Oxidación del succinato a fumarato.
7. Hidratación del fumarato a malato.
8. Oxidación del malato a oxalacetato, recuperándose el compuesto inicial del ciclo.

Los tipos de reacciones que tienen lugar quedan reducidas a: Descarboxilaciones (eliminación de átomos de carbono en forma de  $\text{CO}_2$ ), reacciones de oxidación de los sustratos, y transferencia de un enlace de alta energía. El balance global de la ruta es:



En cada vuelta del ciclo se oxida un residuo acetilo a 2 moléculas de  $\text{CO}_2$ , se origina un ATP por fosforilación a nivel de sustrato (a través de GTP) y se obtienen como producto de las reacciones cuatro coenzimas reducidas, 3  $\text{NADH} + \text{H}^+$  y 1  $\text{FADH}_2$ , que serán reoxidadas en la fosforilación oxidativa generando más enlaces fosfato de alta energía. Aunque el  $\text{O}_2$  molecular no participa directamente en el ciclo de Krebs, éste no se desarrolla en condiciones de ausencia de  $\text{O}_2$ , es por lo tanto estrictamente aeróbico, porque la regeneración de las coenzimas a su forma oxidada, necesaria para la continuidad del ciclo, sólo se realiza por transferencia al  $\text{O}_2$  molecular.

### Importancia del ciclo del ácido cítrico

Analizado de forma somera el diseño de esta ruta metabólica parece excesivamente complejo y costoso, ya que una secuencia de ocho reacciones para llevar a cabo la oxidación de tan sólo dos átomos de carbono parece un despilfarro, entrando así en contradicción con la ley de máxima economía que rige el metabolismo celular. Sin embargo, el papel del ácido cítrico no queda restringido a este proceso oxidativo de obtención de energía, sino que se articula como el primer elemento de una vía que constituye el núcleo central del metabolismo intermediario. Mediante su estructura muchos productos finales de 4 y 5 átomos de carbono entran para continuar su proceso oxidativo utilizando no la puerta principal que es el acetil-CoA, sino la multitud de puertas laterales que son los metabolitos intermediarios de esta ruta, de esta forma existe un aprovechamiento máximo de combustibles.

En segundo lugar, estos mismos metabolitos pueden ser extraídos de la ruta e introducidos en rutas biosintéticas, tanto para glúcidos, como para aminoácidos y nucleótidos. De todo lo mencionado puede deducirse, que el ciclo del ácido cítrico es una vía mixta o anfibólica que participa tanto en el catabolismo como en el anabolismo, y aunque el punto de vista que guía su descripción en este tema sea más bien catabólico que anabólico, debe observarse el amplio papel que desarrolla en todo el metabolismo celular.

La importancia central de esta vía queda aún más realzada cuando se examina la existencia de las reacciones *anapleróticas*. Estas reacciones están destinadas a reponer el déficit de algunos de los intermediarios del ciclo, retirados para procesos sintéticos, evitando que se produzca un descenso en la velocidad global del ciclo.

### **Regulación del ciclo**

Uno de los factores más limitantes en los seres humanos para determinar la velocidad con que opera el ciclo es la cantidad disponible de oxalacetato. Teniendo en cuenta las concentraciones medidas de oxalacetato y el consumo de O<sub>2</sub> en la cadena de transporte electrónico, se ha estimado que el ciclo opera unas 100 veces por minuto lo que permitirá una formación de uno 70 kg de ATP/día.

La regulación que permite un cambio de la velocidad con que se desarrolla el ciclo depende de la disponibilidad de sustratos, de la inhibición por productos acumulados y de la retroinhibición alostérica de algunas de las enzimas. En condiciones normales las velocidades de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico están perfectamente acopladas para conseguir que sólo se metabolice la cantidad de glucosa necesaria para suministrar el combustible adecuado al ciclo del ácido cítrico, y de esta forma queden cubiertas las necesidades energéticas.