

QUÍMICA BIOLÓGICA AVANZADA PARA INVESTIGADORES DEL ÁREA BIOMÉDICA

Módulo 4 – clase 5

Tabla de contenidos

Metabolismo de glúcidos.....	1
Revisión e introducción.....	1
Vías metabólicas relacionadas a intermediarios de la glucólisis.....	2
Metabolismo de la 2-desoxiglucosa.....	2
Metabolismo del 2-flúor-2-desoxiglucosa	3
Ciclo de Rapoport Luening.....	5
Toxicidad del arsénico.....	6
Vía de los polioles.....	7
Vía de la glucosamina.....	8
Metabolismo del glicerol.....	10

Metabolismo de glúcidos

Revisión e introducción

Como vimos en clases anteriores se entiende por metabolismo de glúcidos el conjunto de todas las reacciones en que participan glúcidos. Estas reacciones agrupadas como metabolismo de glúcidos pueden dividirse en grupos de reacciones a las que llamaremos rutas metabólicas de los glúcidos. La tabla siguiente muestra las principales vías metabólicas de los hidratos de carbono, sus alimentadores y productos.

	ALIMENTADORES	PRODUCTOS
METABOLISMO GLÚCIDOS		
glucólisis	glucosa	piruvato
gluconeogénesis	piruvato, aminoácidos, etc	glucosa
vía de las pentosas	glucosa	pentosas, NADHP
glucógenogenesis	glucosa	glucógeno
glucógenolisis	glucógeno	glucosa
interconversión de hexosas	fructosa y galactosa	glucosa
descarboxilación oxidativa	piruvato	acetil CoA
VÁS COMUNES CON OTROS METABOLISMOS		
Ciclo de Krebs	acetil CoA	CO ₂ , NADH, FADH
cadena respiratoria	NADH, FADH, O ₂	NAD, FAD, H ₂ O
fosforilación oxidativa	ADP, P	ATP

Figura 1. principales vías metabólicas y sus alimentadores y productos. Sombreadas las vías que haremos hincapié en esta clase

A continuación se describen las rutas metabólicas más importantes que involucran glúcidos. La Figura 2, muestra la interrelación entre vías metabólicas de las principales biomoléculas.

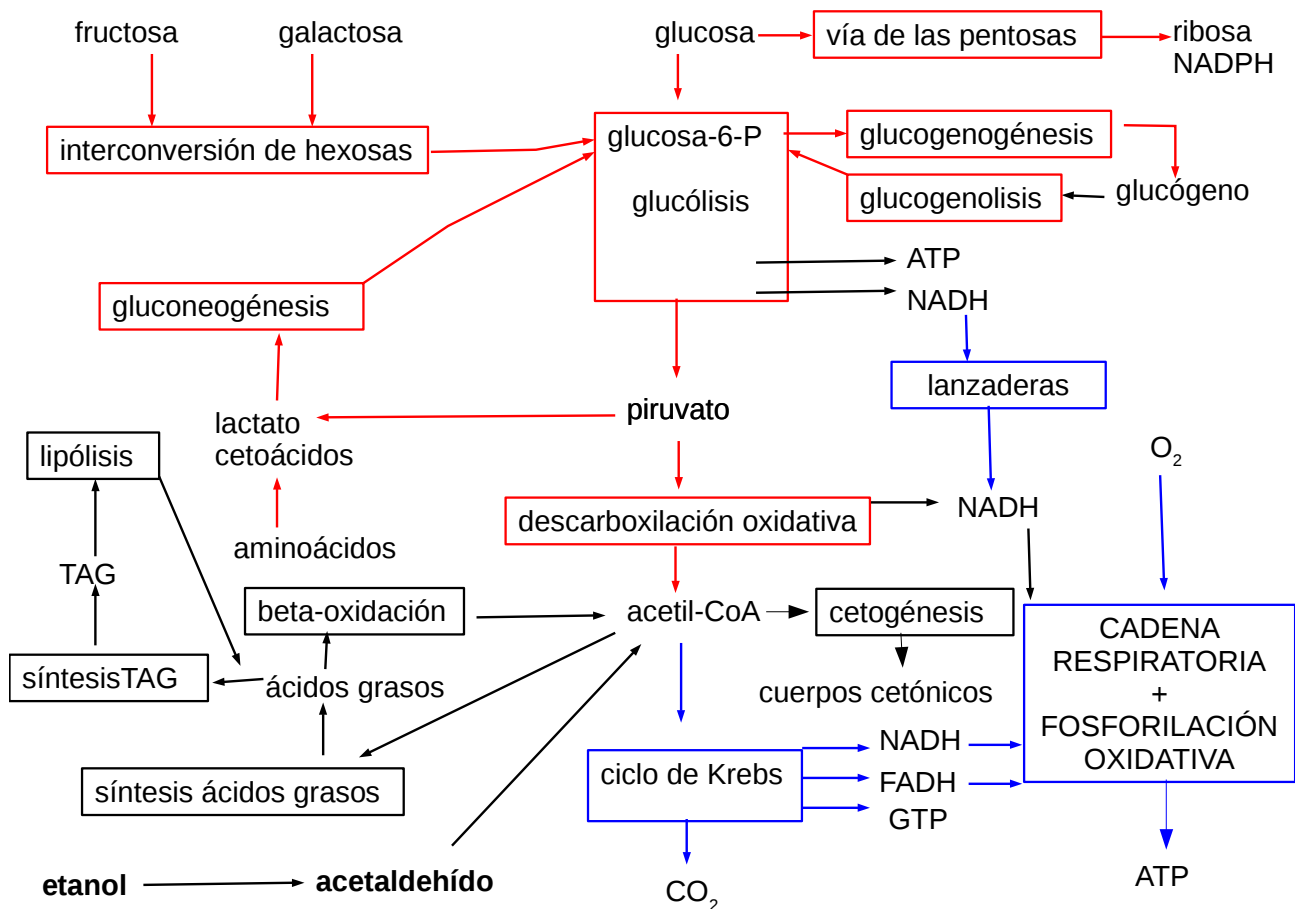


Figura 2: Vías metabólicas de glúcidos lípidos y aminoácidos. En rojo se distinguen las principales vías metabólicas de los glúcidos y en azul aquellas que son comunes al metabolismo de lípidos y otras macromoléculas

En clases anteriores enfrentamos el estudio de la glucólisis, descarboxilación oxidativa del piruvato, ciclo de Krebs, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa, que interpretamos como una sucesión de vías metabólicas involucradas en la producción de energía. En esta clase veremos vías metabólicas accesorias a la glucólisis, es decir vías menos comunes, pero no por ello menos importantes que se relacionan íntimamente con la glucólisis.

Vías metabólicas relacionadas a intermediarios de la glucólisis

Metabolismo de la 2-desoxiglucosa

La 2-desoxiglucosa, es una molécula artificial derivada de la glucosa que carece de oxígeno en posición 2.

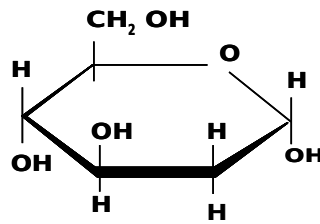


Figura 3. 2-desoxiglucosa

Si bien esta molécula puede ser fosforilada en posición 6 por la hexokinasa, el producto resultante la 2-desoxiglucosa-6-fosfato no puede ser isomerizado a fructosa-6-fosfato. De esta manera la 2-desoxiglucosa puede ser utilizado como un marcador de captación de glucosa por tejidos. Si un tejido capta más glucosa, acumulará más 2-desoxiglucosa-6-fosfato.

En la Figura 4 se muestra el metabolismo de la 2-desoxiglucosa y su metabolización por la hexokinasa. En la misma reacción se muestra parte de la glucólisis, hasta fructosa-6-fosfato, de manera de indicar donde se debería incorporar el metabolito proveniente de la 2-desoxiglucosa, pero no puede hacerlo.

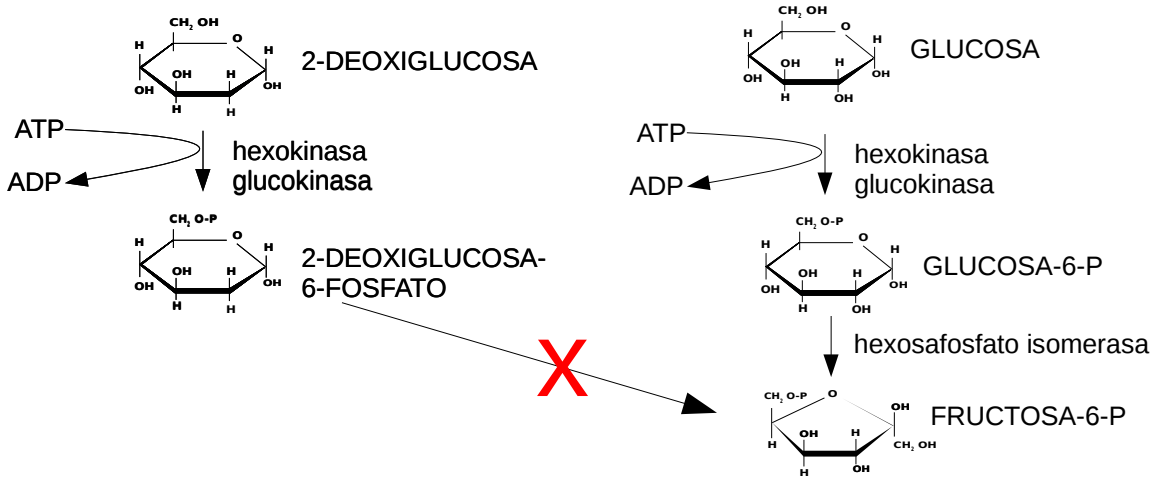


Figura 4. Metabolismo de la 2-desoxiglucosa y parte inicial de la glucólisis. La cruz roja indica que dicha reacción no se puede producir.

Metabolismo del 2-flúor-2-desoxiglucosa

La molécula de 2-flúor-2-desoxiglucosa (FDG), en la cual el flúor es un isótopo del flúor con capacidad de desintegrarse radiactivamente, es utilizado en un método de diagnóstico por imágenes conocido como tomografía de emisión de positrones, Figura 5.

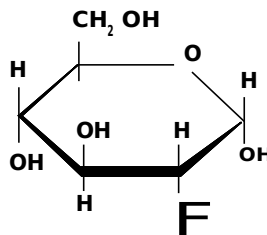


Figura 5. 2-flúor-2-desoxiglucosa

El F radiactivo, en este caso el ^{18}F se desintegra emitiendo positrones que al interactuar con electrones emite radiación gama que puede ser detectada por un equipamiento especial e indicar en que parte del organismo está ocurriendo este fenómeno. Este método de diagnóstico es especialmente importante en la detección de células tumorales, las que están altamente capacitadas para la captación y metabolización de glucosa y por ende la molécula FDG. En síntesis: un tejido tumoral tiene más metabolismo glucídico, capta más FDG y emitirá desde ese sitio más radiación que será detecta por el equipo, permitiendo identificar en que parte del organismo se hallan las células tumorales.

La FDG puede ser captada por numerosas células de nuestro organismo, especialmente aquellas de alto metabolismo glucídico como las células tumorales. Una vez en su interior se fosforila por acción de la hexokinasa y queda atrapada en la célula formado 2-fluor-2-dexosiglucosa-6-fosfato, que no puede ser transformada en fructosa-6-fosfato. Como el flúor se desintegra emitirá radiacion y se transformará en 2-desoxiglucosa, Figura 6.

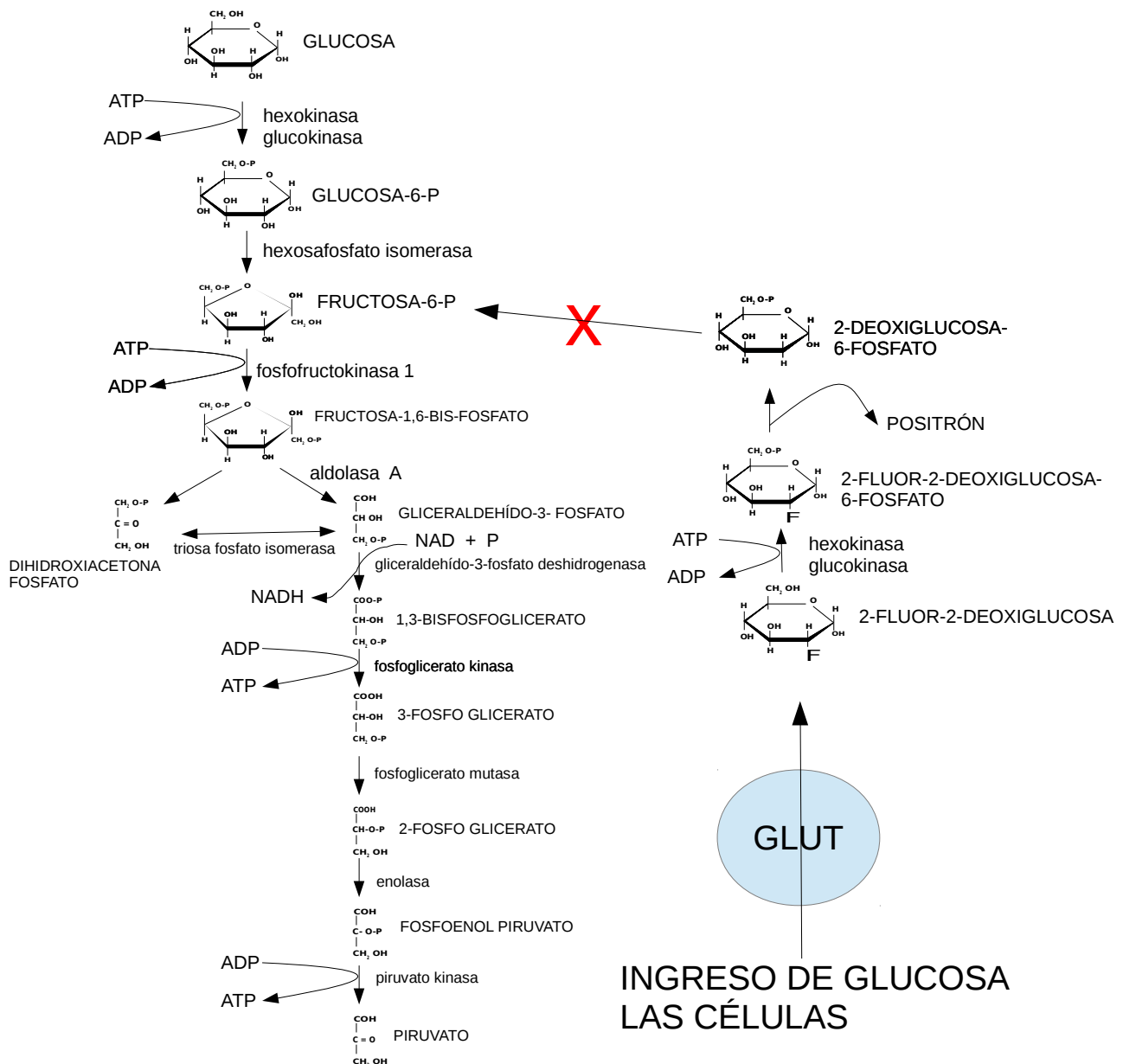


Figura 6. Incorporación de 2-flúor-2-desoxiglucosa en células y la emisión de positrones.

Ciclo de Rapoport Luening

Los tejidos obtienen energía fundamentalmente por la fosforilación oxidativa, acoplada a la cadena respiratoria, la cual funciona con oxígeno. Este oxígeno es transportado por la hemoglobina, en los glóbulos rojos, a través de la sangre. Cuando la hemoglobina llega a los tejidos descarga el oxígeno. Cuando la disponibilidad de oxígeno se reduce el aporte de oxígeno se ve dificultado. En estas circunstancias se activa una vía metabólica relacionada a la glucólisis que produce un metabolito, el 2,3-bisfosfoglicerato (BPG), permite que la hemoglobina libere más oxígeno de lo normal, debido a que la interacción del BPG con la hemoglobina, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. En hipoxia, se activa la frecuencia respiratoria, lo que lleva además de un mayor ingreso de oxígeno a una mayor pérdida de CO_2 y como consecuencia a una alcalosis respiratoria. Esta alcalosis determina que se activen enzimas de la vía que estamos discutiendo. El aumento de pH produce activación de la enzima 2,3-bisfosfogliceratomutasa, una enzima que tiene dos actividades: mutasa y fosfatasa. En estas condiciones se activa fundamentalmente la actividad de mutasa, con lo cual el 1,3-bisfosfoglicerato de la vía glucolítica se transforma en 2,3-bisfosfoglicerato, el que interactuará con la hemoglobina disminuyendo su afinidad con el oxígeno. De esta manera el glóbulo rojo proveerá más oxígeno a los tejidos. Este mecanismo es uno de adaptación rápida a la falta de oxígeno, que ocurre por ejemplo cuando un individuo se halla de repente a gran altura, donde la disponibilidad de oxígeno es baja. Por supuesto que no es el único mecanismo, ya que la falta de oxígeno desencadenará mecanismos que aumenten la producción de eritropoyetina y así incrementar la cantidad de glóbulos rojos de la sangre. La Figura 7 muestra lo expuesto en el texto precedente.

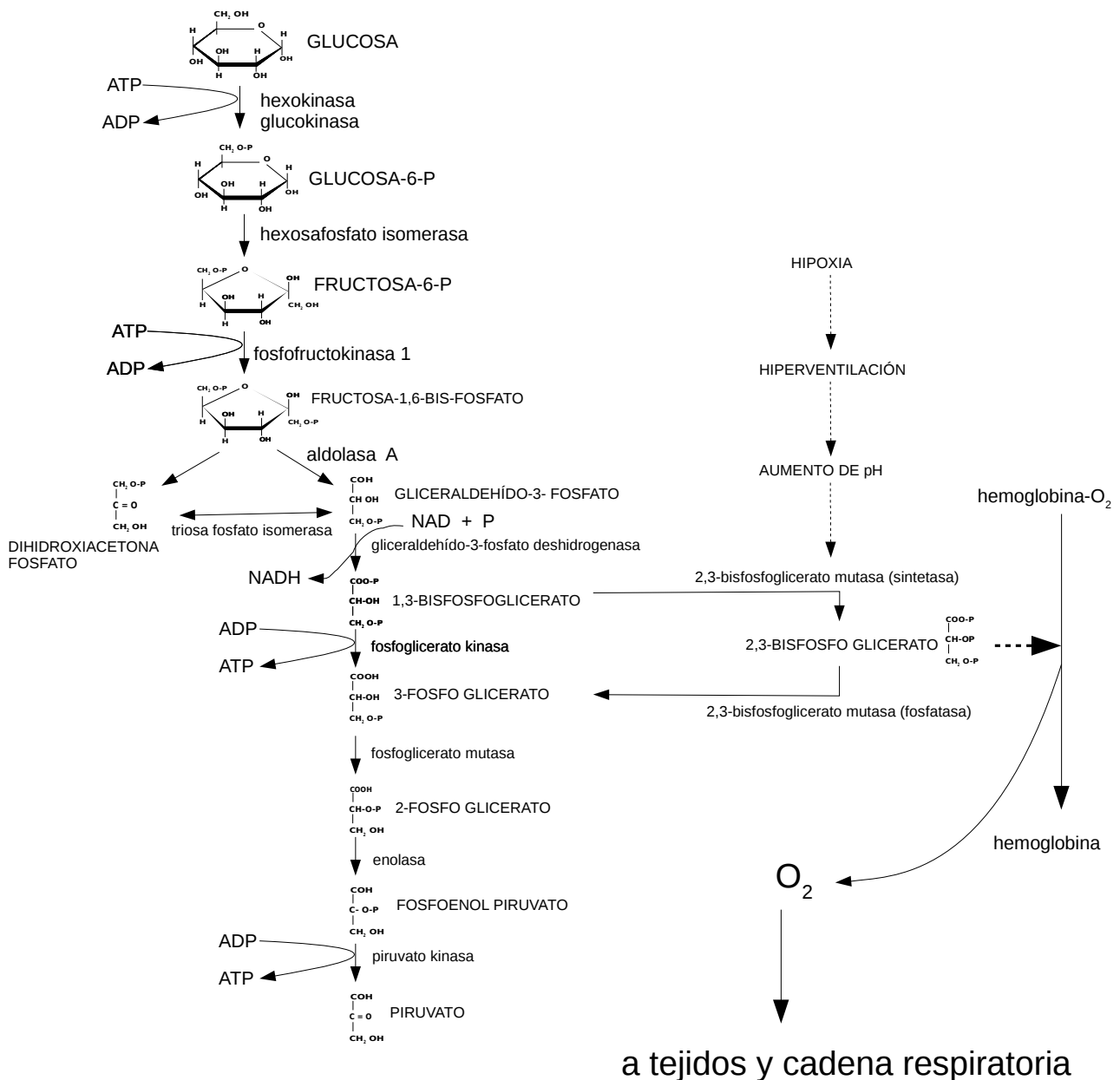


Figura 7. Ciclo de Rapoport Luebering. Adaptación a la falta de oxígeno por disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno inducida por BPG

Toxicidad del arsénico

El arsénico es un metaloide que se halla contaminando aguas de consumo, cuya ingesta por encima de ciertos límites produce una enfermedad conocida como hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE), caracterizado por lesiones cutáneas, hiperqueratosis y diferentes tipos de cáncer. Entre los efectos metabólicos del arsénico, el que se halla en forma de oxianiones como el arseniato (AsO_4^{3-}). Este anión puede ser utilizado en lugar del fosfato por la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa de la glucólisis. Cuando utiliza arseniato, en lugar de formarse el metabolito conocido como 1,3-bisfosfoglicerato que luego formará ATP, forma 1-arseniato-3-fosfoglicerato que se hidroliza espontáneamente, dando 3-fosfoglicerato y de esta manera se produce el salto de un paso de fosforilación oxidativa. De esta manera en presencia de arsénico, la vía glucolítica pierde capacidad de formar ATP, privando a la célula de la posibilidad de realizar los conocidos procesos activos que

mantienen con vida a una célula. La Figura 8, muestra la relación de la glucólisis con la reacción de formación de 1-arseniato-3-fosfoglicerato que se da en presencia de arsénico.

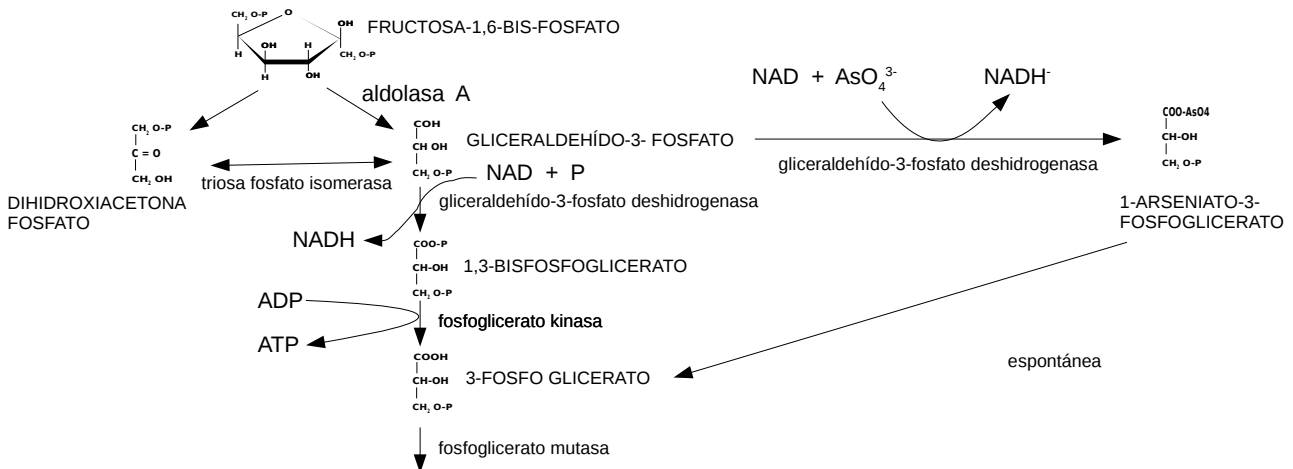


Figura 8. Parte de la vía glucolítica y su relación el metabolismo que ocurre en presencia de arsénico.

Vía de los polioles

Durante la hiperglucemia se produce un mayor aporte de glucosa a las células. La glucosa además de ser metabolizado por vías clásicas como la glucólisis y la glucogenogénesis, puede ingresar en otras vías en mayor proporción. La vía de los polioles es una de ellas donde la glucosa es reducida a sorbitol por acción de la enzima aldehído reductasa. El sorbitol, un alcohol derivado de la glucosa puede ser luego oxidado a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa generando fructosa y luego esta fructosa podrá ingresar a la vía glucolítica, bien sea por acción de la hexokinasa que la transforma en fructosa 6-fosfato o por acción de la enzima aldolasa A que genera dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído, el que es finalmente transformado en gliceraldehído-3-fosfato por acción de la gliceraldehído quinasa, Figura 9. Si bien el funcionamiento descrito parece no afectar al metabolismo de la glucosa, tiene efectos adversos colaterales. La reacción catalizada por la enzima aldehído reductasa consume NADPH, coenzima que es necesaria para transformar el glutatió oxidado (GSSG) en glutatió reducido (GSH) por acción de la glutatió reductasa. El GSH es un sustrato imprescindible para la enzima glutatió peroxidasa que se encarga de descomponer el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), sustancia riesgosa en la célula, ya que de no descomponerse se transforma en radical oxhidrilo, que es un poderoso radical libre que atacará moléculas como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos produciendo un estado que es fuente de patologías y se conoce como estrés oxidativo. En síntesis que la glucosa se metabolice por la vía de los polioles no es un problema en sí, sino que lo es el consumo de NADPH que esta vía exige e impide a la célula poner en acción efectiva los mecanismo antioxidantes contra los radicales libres.

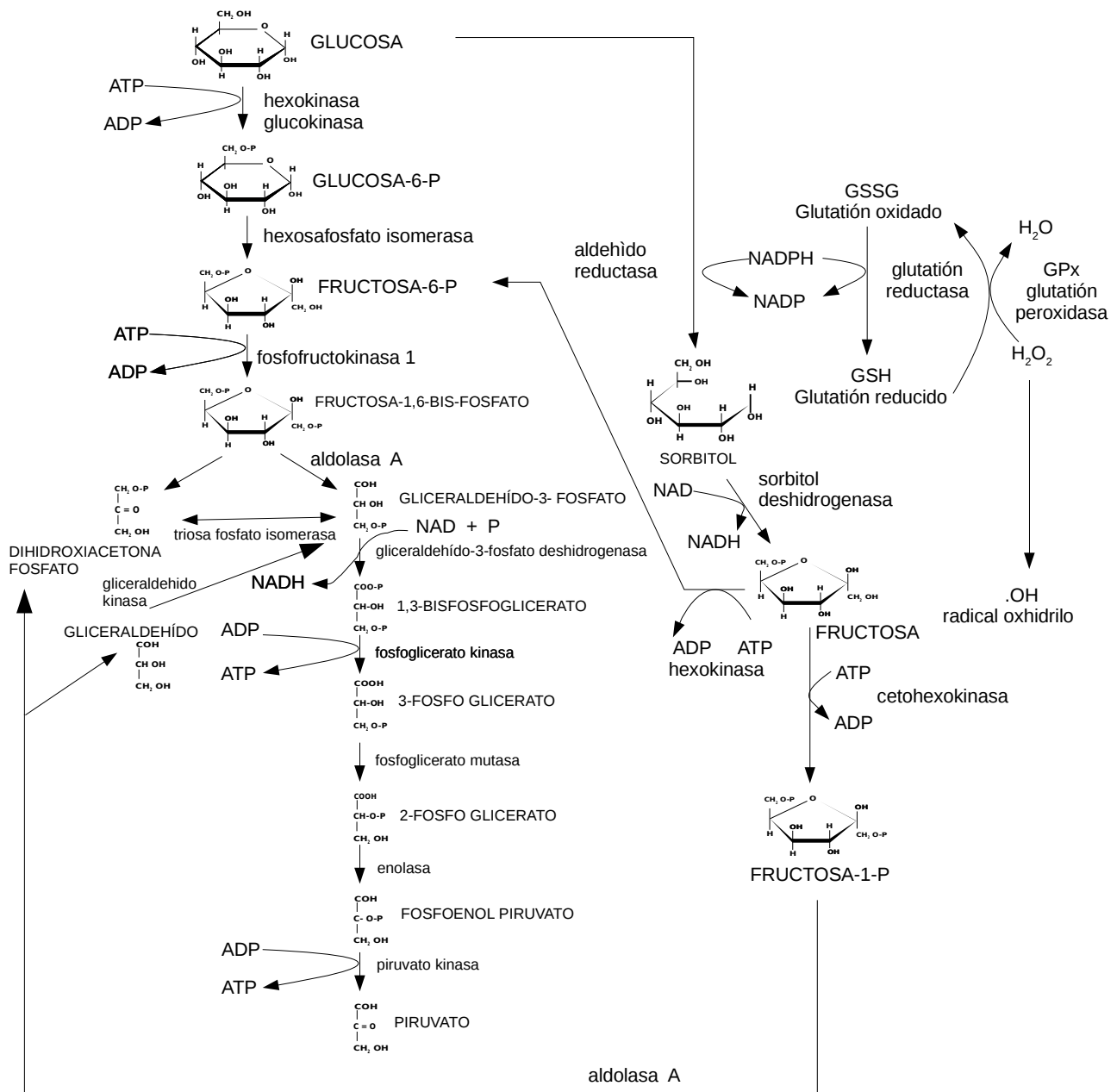


Figura 9. Metabolización de la glucosa por la vía de los polioles y su efecto sobre la aparición de radicales libres.

Vía de la glucosamina

La glucosamina es un metabolito que se puede formar a partir de fructosa-6-fosfato por acción de una enzima amino transferasa que transfiere el grupo amino de la glutamina a la fructosa-6-fosfato dando 2-glucosamina-6-fosfato. Esta molécula puede luego acetilarse dando N-acetilglucosamina-6-fosfato, que por acción de una mutasa genera N-acetilglucosamina-1-fosfato el que por acción de una enzima uridil transferasa utilizando UTP forma UDP-N-acetilglucosamina, un sustrato que puede glicosilar proteínas en los grupos oxhidrilos de los aminoácidos serina y treonina. La glucosilación de proteínas es un proceso que produce cambios en las estructuras de las proteínas alterando su funcionamiento normal. La Figura 10 muestra la vía descrita.

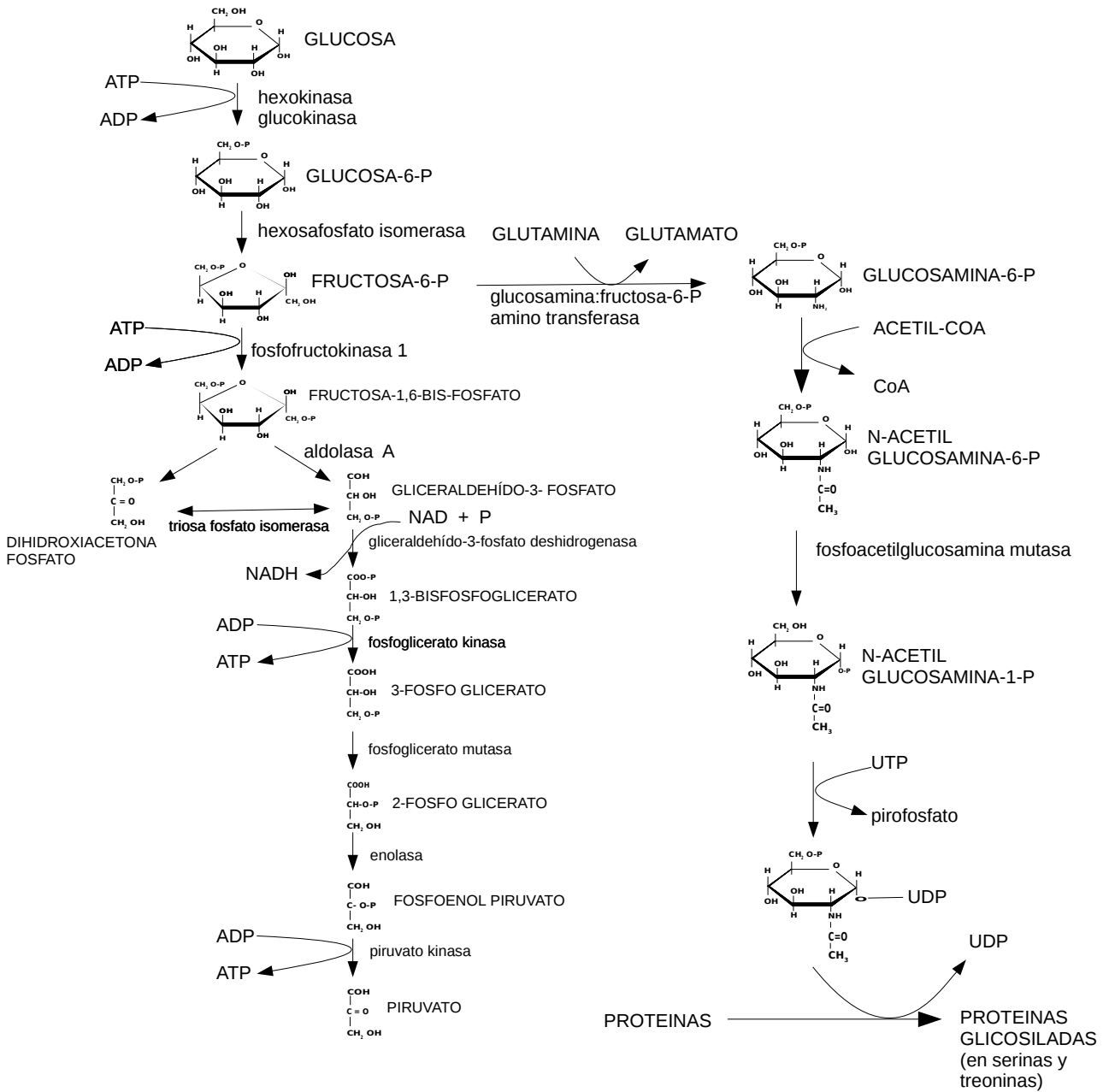


Figura 10. Glicosilación de proteínas por acción de los derivados de la 2-glucosamina

Metabolismo del glicerol

El glicerol es un alcohol de tres carbonos componente de los glicerolípidos, entre los que se hallan los triacilgliceroles y numerosos fosfoacilgliceroles como las lecitinas y cefalinas constituyentes de membranas. Cuando se produce la hidrólisis de los triacilgliceroles, ya sea de aquellos transportados en la sangre desde el intestino al tejido adiposo durante la etapa postprandial o de aquellos almacenados en el tejido adiposo, durante el ayuno, se produce glicerol. El glicerol será metabolizado en tejidos, siendo el hígado un órgano con capacidad importante de metabolización. El glicerol es fosforilado a glicerolfosfato por la enzima glicerol kinasa y luego oxidado a dihidroxiacetona por la enzima glicerolfosfato deshidrogenasa. La dihidroxiacetona seguirá su camino a piruvato durante un estadio postprandial o se transformará por gluconeogénesis en glucosa en estado de ayuno, Figura 11.

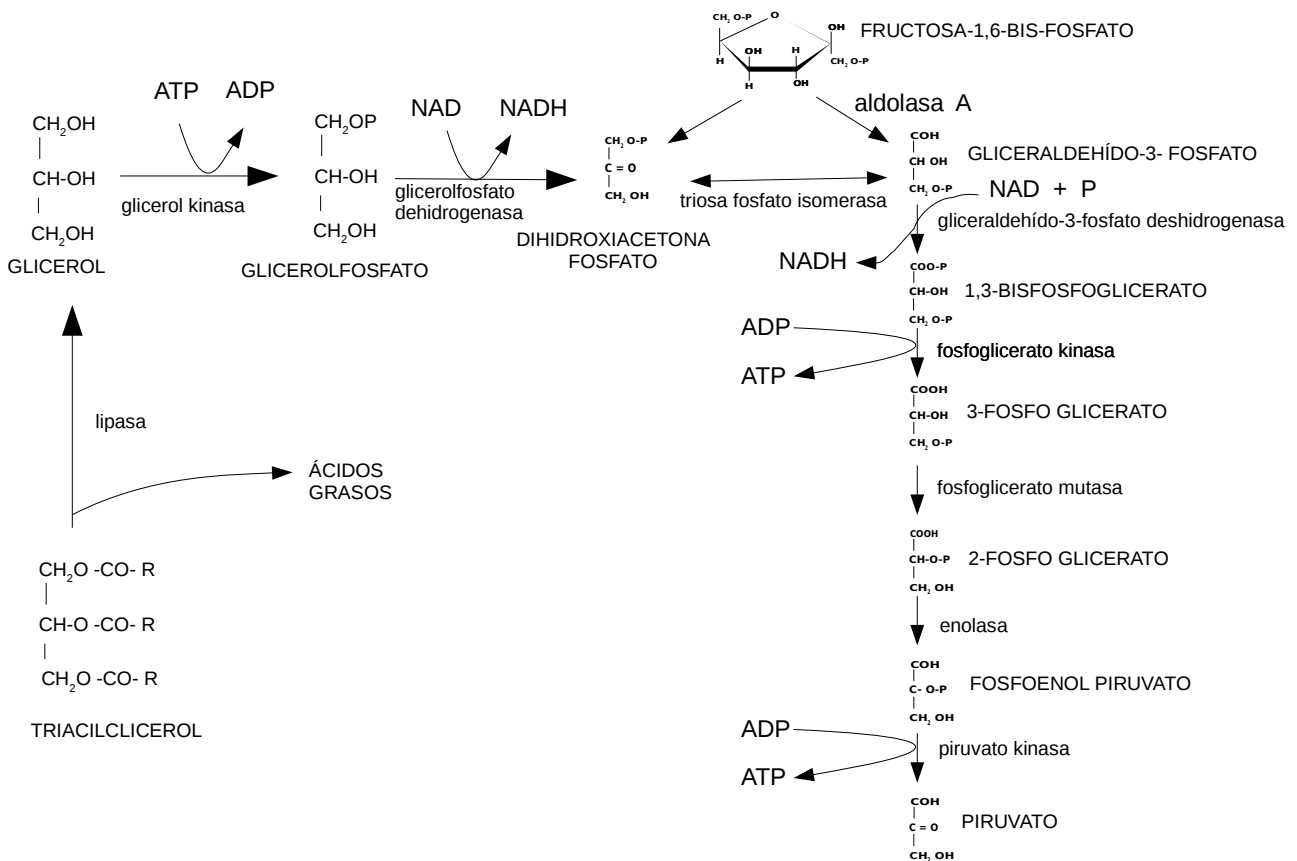


Figura 11. Metabolismo del glicerol. El glicerol producido por la hidrólisis de triacilgliceroles es transformado en dihidroxiacetona.