

Glucólisis y gluconeogénesis. Algunos aspectos puntuales

Dr. Alfredo Rigalli

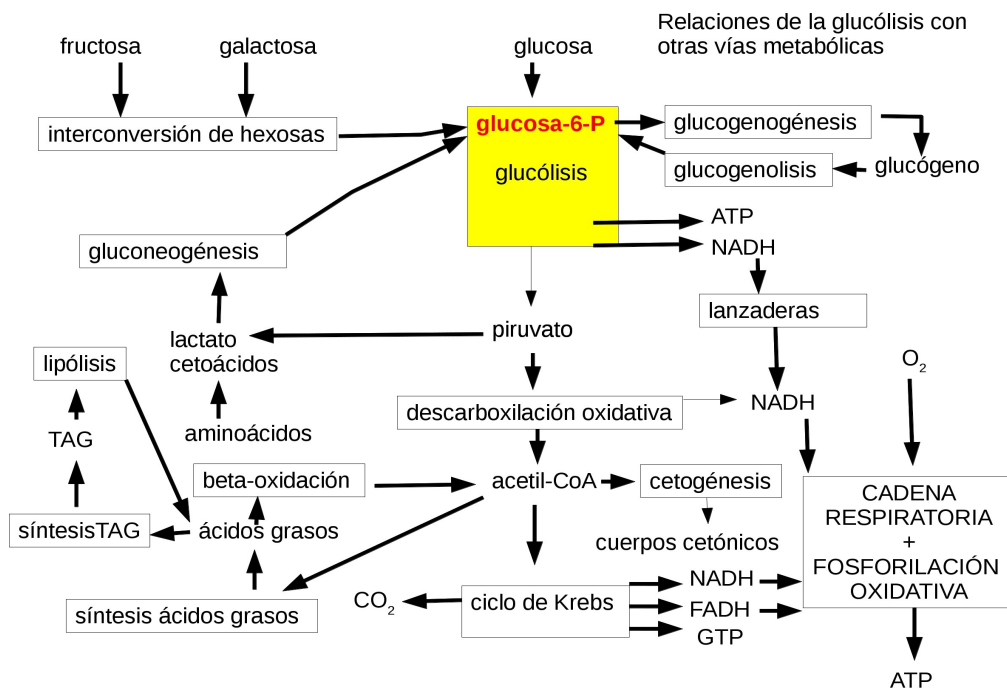
Tabla de contenidos

1.Aspectos generales de glucólisis.....	1
2.Algunos aspectos particulares de la glucólisis.....	4
2.1.Glucokinase (EC 2.7.1.2 – P35557).....	4
2.2.Hexokinase-1 (EC 2.7.1.1 – P19367).....	7
2.3.Hexokinase-2 (EC 2.7.1.1 – P52789).....	9
2.4.Hexokinase-3 (EC 2.7.1.1 - P52790).....	11
3.Aspectos generales de la gluconeogénesis.....	12
Gluconeogénesis.....	12
4.Aspectos particulares de la gluconeogénesis.....	14
4.1.Glucosa -6-fosfatasa.....	15
4.2.Glucose-6-phosphate exchanger SLC37A4.....	17
4.3.GLUT2 (P11168).....	17

1. Aspectos generales de glucólisis

Brevemente, la glucólisis es un conjunto de reacciones que ocurren en el citosol de células eucariotas, cuyo fin fundamental es comenzar el catabolismo de las moléculas de glucosa. Comienza con la glucosa y sus productos finales pueden ser diferentes dependiendo si hay o no aporte suficiente de oxígeno. Cuando hay déficit de oxígeno el producto es lactato, mientras que en presencia de oxígeno suficiente, el producto final es piruvato, que pasa al interior de la mitocondria donde forma acetil-CoA.

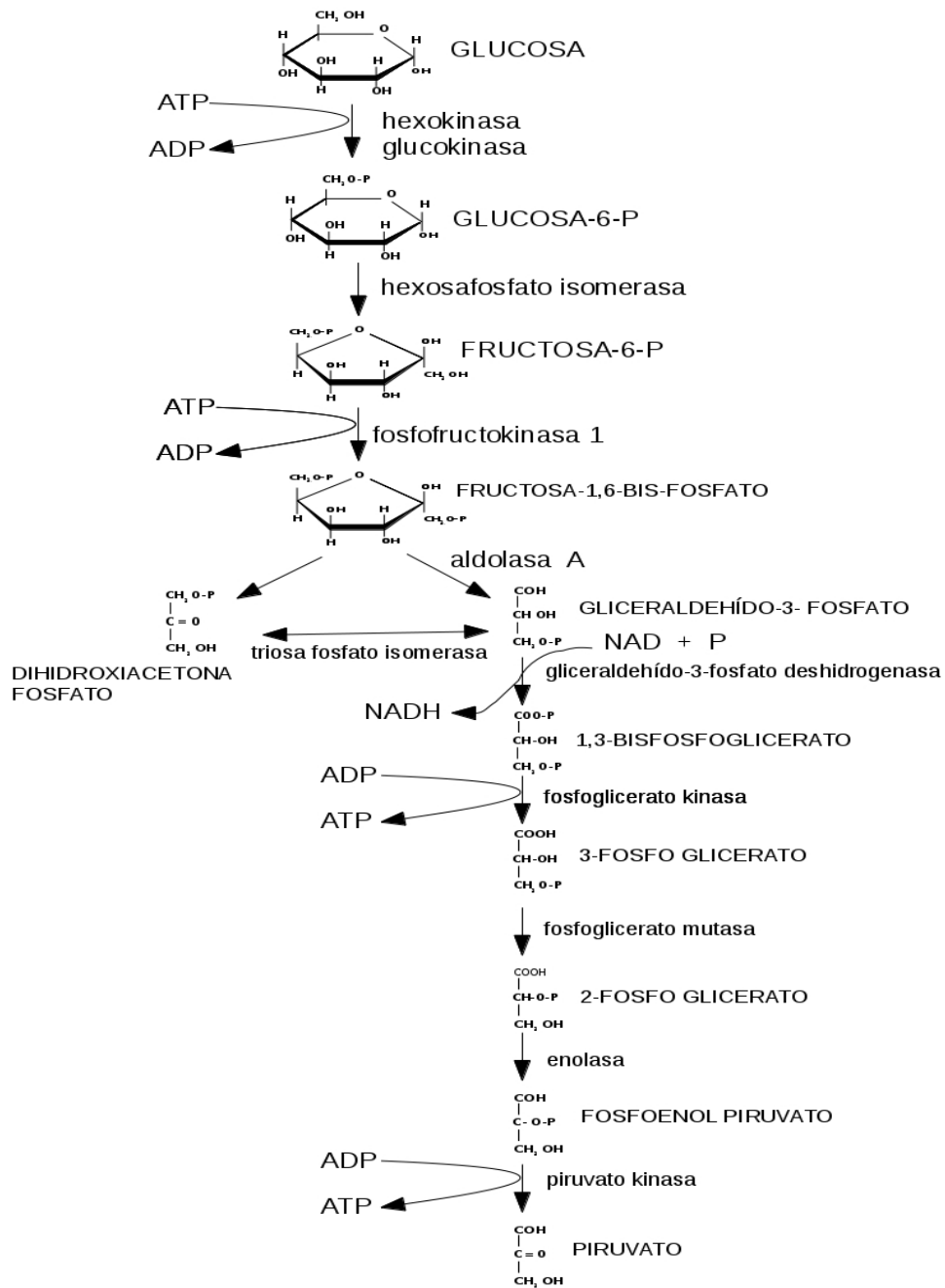
La figura siguiente esquematiza las principales vías metabólicas y su relación a través de sus sustratos iniciadores o productos finales.



El esquema nos muestra que la glucólisis tiene puntos en común con la interconversión de hexosas,

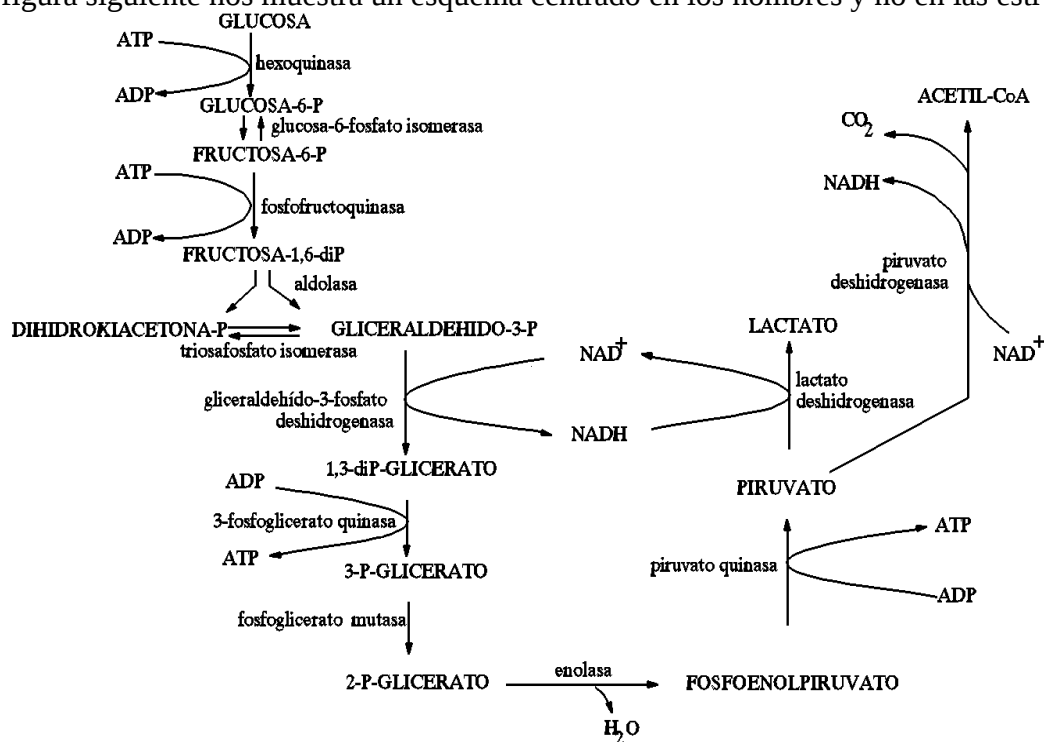
la glucogenolisis, glucógenogénesis, descarboxilación oxidativa del piruvato, cadena respiratoria y glucogénesis.

La figura siguiente describe en con algunos detalles estructurales, enzimas y coenzimas a la vía glucolítica



La primer reacción es catalizada por las enzimas glucoquinasa (en hígado) y hexoquinasa (en hígado y demás tejidos). En esta reacción se forma glucosa-6-P, y se requiere ATP que aporta energía para el proceso y fosfato para formar el producto, que al tener fosfato se torna impermeable a la membrana, no pudiendo escaparse de la célula. La glucosa-6-P es transformada en fructosa-6-P por la acción de la enzima glucosa-6-fosfato isomerasa. La fructosa-6-P es luego fosforilada en la posición 1, catalizada por la enzima fosfofructoquinasa, que utiliza ATP como fuente de energía y fosfato. La fructosa-1,6-bisfosfato obtenida en la reacción anterior es escindida en dos triosas fosfato por la acción catalítica de la enzima aldolasa A. Como productos de esta reacción se

obtienen el gliceraldehído-3-fosfato y el fosfato de dihidroxiacetona. Esta última triosa no puede continuar en la vía metabólica, sin embargo por acción de la enzima triosa fosfato isomerasa es transformada en gliceraldehído-3-fosfato, el cual es utilizado como sustrato de la próxima reacción. La enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa cataliza la oxidación del gliceraldehído-3-fosfato a 1,3-bisfosfoglicerato, reacción en la que actúa como agente oxidante el NAD^+ . En esta reacción se incorpora un fosfato del medio, el cual se une a la molécula por un enlace macroérgico del tipo anhídrido. En la próxima reacción este enlace macroérgico se hidroliza, en una reacción catalizada por la enzima fosfoglicerato quinasa, en la que participa ADP, formándose ATP y 3-fosfoglicerato. Este proceso se denomina fosforilación a nivel de sustrato y constituye uno de los pasos en que conserva la energía almacenada en la molécula de glucosa. El 3-fosfoglicerato luego es transformado en 2-fosfoglicerato en una reacción catalizada por la enzima fosfoglicerato mutasa. En la reacción siguiente la acción de la enzima enolasa, transforma al 2-fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato. En esta transformación el fosfato que estaba en la posición 2, unido por enlace éster, pasa a formar parte un un enlace macroérgico del tipo fosfoenol. En la reacción siguiente este enlace se hidroliza, catalizando el proceso la enzima piruvato quinasa, y con la energía liberada se forma una segunda molécula de ATP (segunda fosforilación a nivel de sustrato). Si no existe oxígeno el piruvato es reducido a lactato, utilizando NADH. La lactato deshidrogenasa cataliza esta reducción. En el caso de existir oxígeno el piruvato es oxidado a acetyl-CoA por acción del complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa. Este complejo está formado por tres enzimas: piruvato descarboxilasa, dihidrolipoil transacetilasa y dihidrolipoil deshidrogenasa. Participan en este complejo además cinco coenzimas: NADH, FAD, pirofosfato de tiamina, CoA y ácido lipoico. La figura siguiente nos muestra un esquema centrado en los nombres y no en las estructuras.



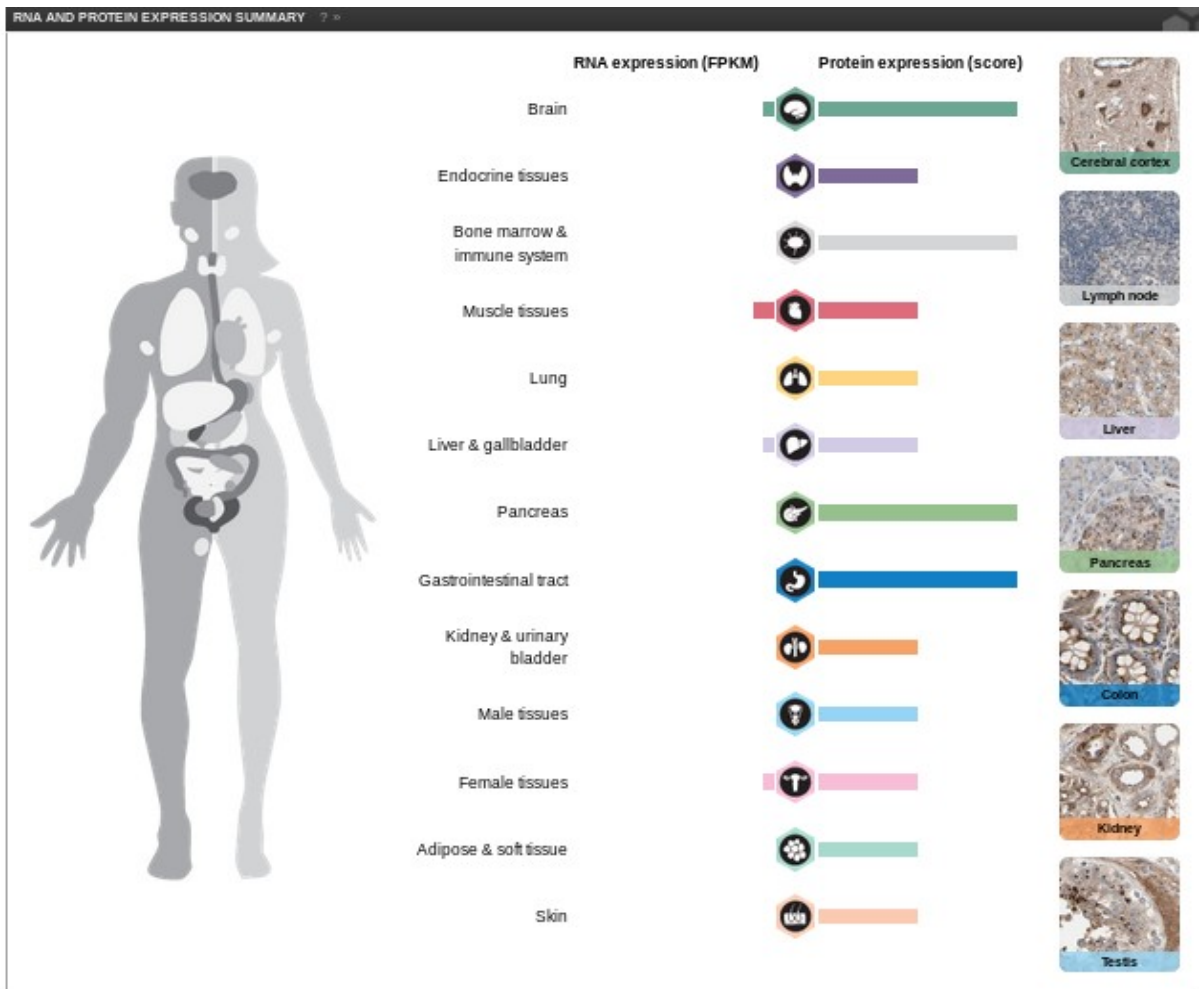
2. Algunos aspectos particulares de la glucólisis

Si bien todas las reacciones, sustratos y enzimas de la glucólisis tiene aspectos particulares, centraremos la atención en el primer paso en que la glucosa se transforma en glucosa-6-fosfato. En seres humanos hay al menos 4 isoenzimas que pueden catalizar la reacción originada a partir de diferentes genes.

2.1. Glucokinase (EC 2.7.1.2 – P35557)

Es una molécula de 465 aminoácidos generada a partir del gen GCK. Tiene un alto K_M y por lo tanto tiene actividad importante cuando la disponibilidad de glucosa es elevada. Actúa fundamentalmente en hígado en estado postprandial y en células beta proveyendo glucosa cuyo metabolismo controla la secreción de insulina.

El valor de K_M según la base BRENDA es 6mM para la forma típica. Dado que en condiciones normales de glucemia se halla entre 0,7-1,1 g/l (4-6mM), en el interior de la célula se esperan menores valores debido a que el ingreso es a través de mecanismos pasivos. Por ende esta enzima tendrá poca actividad en situaciones lejos de las comidas. Su mayor actividad será luego del ingreso de alimentos en el hígado debido la alta concentración de glucosa en vena porta. Sin embargo su expresión es prácticamente en todo el organismo como se puede extraer de HPA

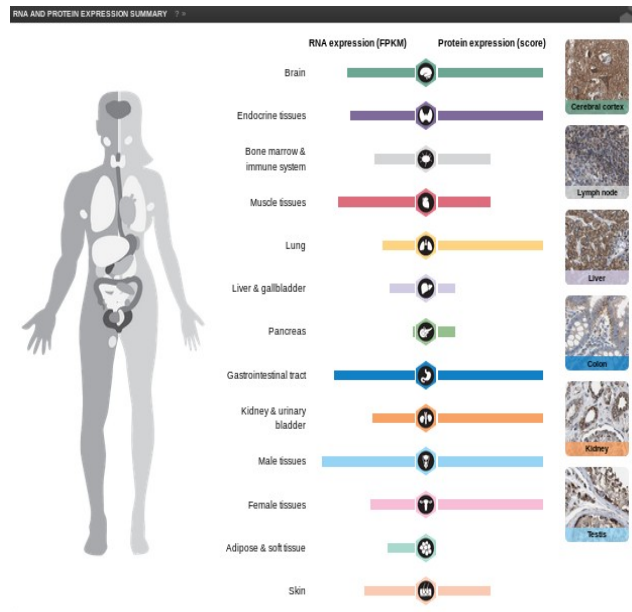


2.2. Hexokinase-1 (EC 2.7.1.1 – P19367)

forma cerebro.

Es una proteína de 917 aminoácidos producto del gen HK1. Es una enzima alostérica inhibida por glucosa-6-fosfato.

Se expresa prácticamente en todos los tejidos

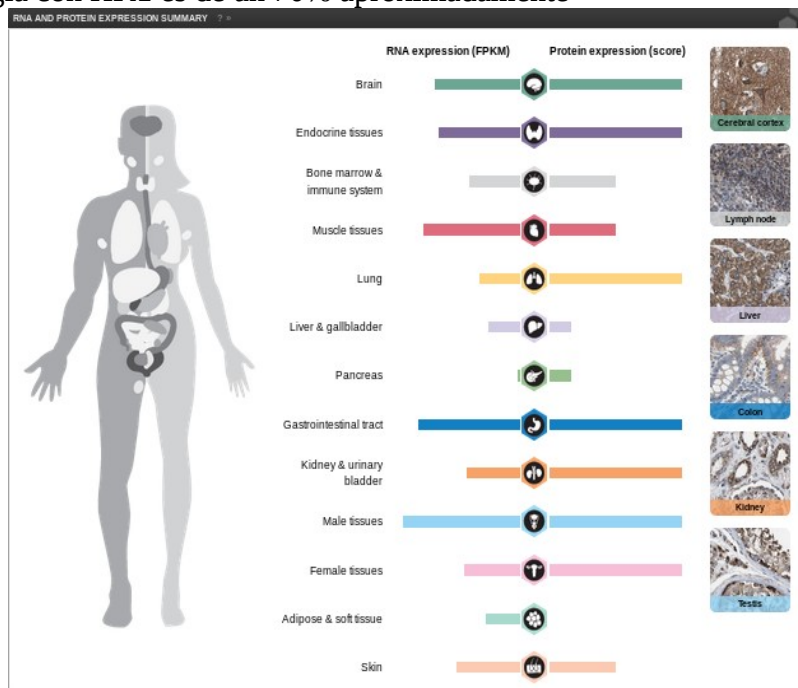


Tiene un K_M de 0,0732 mM, lo que garantiza buena actividad a glucemias de ayuno cercanas a 5 mM. Sin embargo como se vió el exceso de glucosa-6-fosfato la inhibirá.

2.3. Hexokinase-2 (EC 2.7.1.1 – P52789)

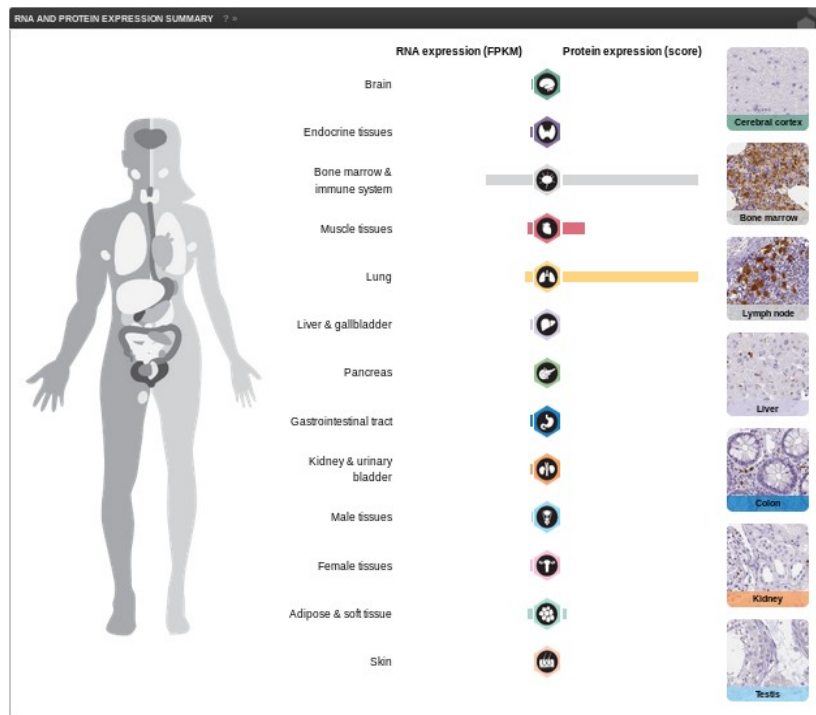
forma muscular

Tiene 917 aminoácidos al igual que la HK1 y es el producto del gen HK2. Inhibida por glucosa-6-fosfato. La homología con HK1 es de un 70% aproximadamente



Hexokinase-3 (EC 2.7.1.1 - P52790)

Es una proteína de 923 aminoácidos producto del gen HK3. Se expresa principalmente en células de la médula ósea y pulmón.



A pesar de ser HK1, HK2 y HK3 proteínas de prácticamente el mismo largo, la coincidencia de sus secuencias de aminoácidos no es completa como se puede ver en una porción del análisis realizado. En la figura siguiente se observa el resultado del análisis de alineamiento de secuencias con BLAST. El asterisco (*) indica un residuo de aminoácido completamente conservado y presente en las tres proteínas, mientras que (.) y (:.) indican menor coincidencia.

La figura siguiente muestra en tres líneas consecutivas las secuencias de aminoácidos de las tres proteínas, indicando al principio y al final el número de aminoácido inicial y final de la secuencia. Al alinear las secuencias toma como referencia la HK3 y ordena las otras secuencias. Si se debe desplazar la secuencia se indica con (-)

Alignment

How to print an alignment in color

P52790	HXK3_HUMAN	1	MDSIGSSGLRQGEETLSCSEEGLPGPSDSSELVQECLQQFKVTRAQLQQIQASLLGSMEQ	60
P52789	HXK2_HUMAN	1	--MIASH-----LLAYFFTE--LNHDQVQKVDQYLHMRLSDETLLEISKFRKEMEK	49
P19367	HXK1_HUMAN	1	--MIAAQ-----LLAYFFTE--LKDDQVKKIDKLYAMRLSDETLIDIMTRFRKEMKN	49
			*.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.:	
P52790	HXK3_HUMAN	61	ALRGQASPAPAVRMLPTYVVGSTPHGTEQGDFVVLLELGATGASLRVLVWTLTGIEGHRVPEP	120
P52789	HXK2_HUMAN	50	GLGATTHPTAAVKMLPTFVRSIPDGTEHGEFLALDLG--GTNFRVLVVKVTDNGLQKVEM	107
P19367	HXK1_HUMAN	50	GLSRDFNPTATVKMLPTFVRSIPDGSEKGFIALDLG--GSSFRIILRVQVNHKQNQVHM	107
			. * *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.:	
P52790	HXK3_HUMAN	121	RSQEFVIPQEVMLGAGQQLFDFAAHCLSEFLDAQPVNKQGLQLGFSFSPCHQTGLDRST	180
P52789	HXK2_HUMAN	108	ENQIYAIPEDIMRGSQTQLFDHIAECLANFMDKQLIKDKKLPFGFTFSFPCHQTKLDESF	167
P19367	HXK1_HUMAN	108	ESEVYDTPENIVHSGSGLFDHVAECLGDFMEKRKIKDKKLPVGFTFSPCQSKIDEAI	167
			.: : *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.:	
P52790	HXK3_HUMAN	181	LISWTKGFRCSGVEGQDVVQLLRDAIRRQGANIDVVAVVNDTVGTMMGCEPQVVRPCEVG	240
P52789	HXK2_HUMAN	168	LVSWTGKGFSSGVEGRDVVALIRKAIQRRGDFIDIVAVVNDTVGTMTCGYDDHNCIEIG	227
P19367	HXK1_HUMAN	168	LITWTKRFKASGVEGADVVKLLNKAIKKRGDYDANIVAVVNDTVGTMTCGYDDQHCEVG	227
			*.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.: *.:	

3. Aspectos generales de la gluconeogénesis

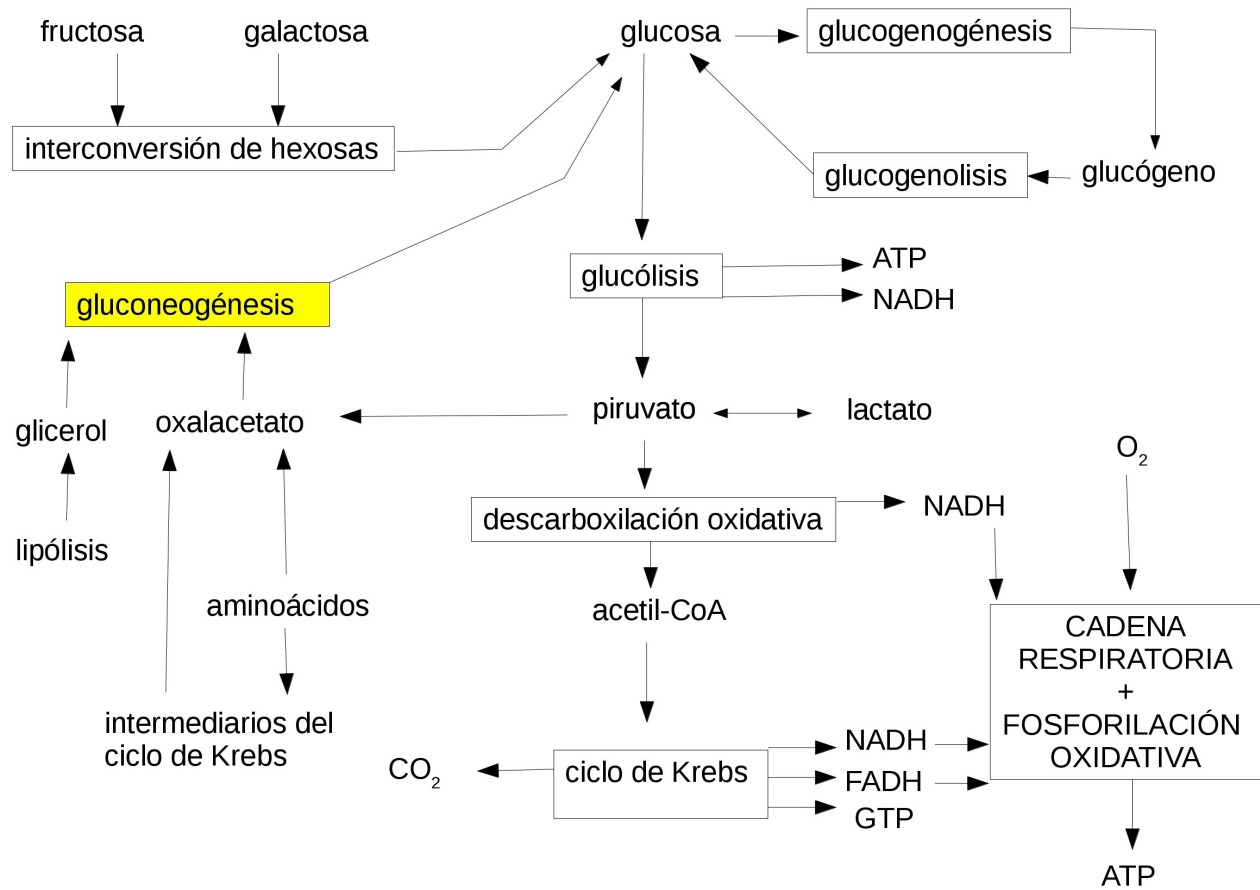
Por otra parte la gluconeogénesis es una vía metabólica que se vincula con la glucólisis, gluconenogénesis y vía de las pentosas. Sin embargo cuando la gluconeogénesis funciona las otras vías no lo harán gobernado por las enzimas reinante (glucagón, adrenalina y corticoides).

Es un conjunto de reacciones que conducen a la formación de glucosa, partiendo de diferentes

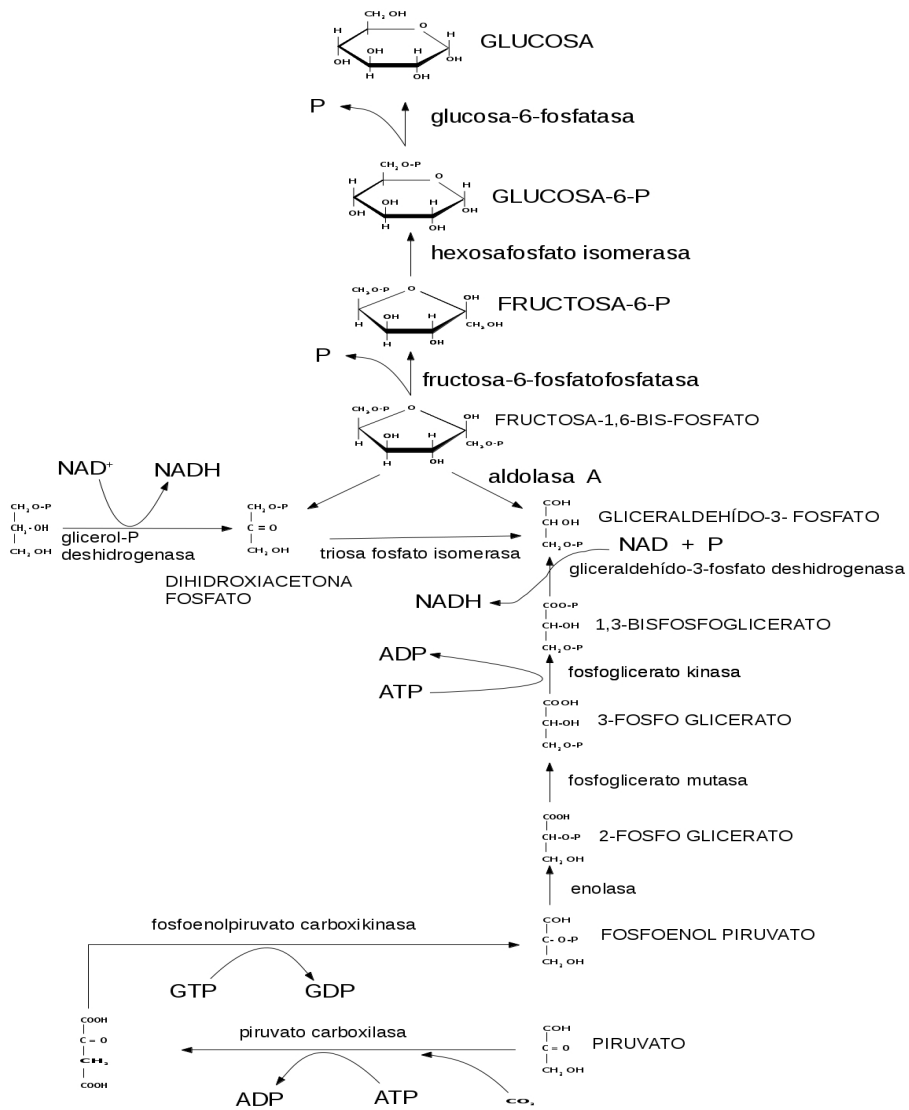
moléculas, como ser lactato, glicerol y aminoácidos. Esta ruta metabólica ocurre principalmente en el citosol, pero las dos primeras reacciones ocurren en la matriz mitocondrial. Las enzimas de la gluconeogénesis son las mismas que las de la glucólisis, salvo algunas que catalizan pasos no comunes a ambas rutas.

Partiendo de lactato, éste es oxidado a piruvato por la enzima lactato deshidrogenasa. Esta reacción ocurre en este sentido cuanto la concentración de NADH es baja. Situación contraria a la encontrada en la glucólisis en ausencia de oxígeno. El piruvato formado es carboxilado a oxalacetato en el interior de la mitocondria por acción de la enzima piruvato carboxilasa. Esta enzima requiere del grupo prostético biotina además del aporte de energía por parte de ATP. En el esquema no se muestra, sin embargo el oxalacetato para salir de la mitocondria debe transformarse en malato y luego nuevamente en oxalacetato. La enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa utilizando GTP y liberando un mol de dióxido de carbono transforma el oxalacetato en fosfoenolpiruvato. Desde este último compuesto las enzimas que catalizan los pasos son las mismas que la glucólisis. La enzima enolasa transforma el fosfoenolpiruvato en 2-fosfoglicerato, este último es transformado en 3-fosfoglicerato por la enzima fosfoglicerato mutasa y luego catalizada por la fosfoglicerato quinasa se obtiene 1,3-difosfoglicerato. La enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa reduce el 1,3-fosfoglicerato a gliceraldehído-3-fosfato. Una molécula de gliceraldehído-3-fosfato es isomerizada a fosfato de dihidroxiacetona en presencia de la enzima triosafosfato isomerasa. A continuación una molécula de dihidroxiacetona fosfato y una de gliceraldehído-3-fosfato son transformadas en una molécula de fructosa-1,6-bisfosfato por acción de la enzima aldolasa. La enzima fructosa-1,6-bisfosfato fosfatasa, hidroliza el éster fosfórico de la posición 1 de la fructosa generando fructosa-6-fosfato, que es luego isomerizada a glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima glucosa-6-fosfato isomerasa. La glucosa-6-fosfato es transformada en glucosa por la acción de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Si bien esta enzima se halla en todos los tejidos el pasaje a glucosa es condicionado por otras proteínas involucradas en el transporte a través de la membrana del retículo endoplasmático, donde ocurre la reacción

La figura siguiente muestra las vinculaciones de gluconeogénesis con otras vías metabólicas

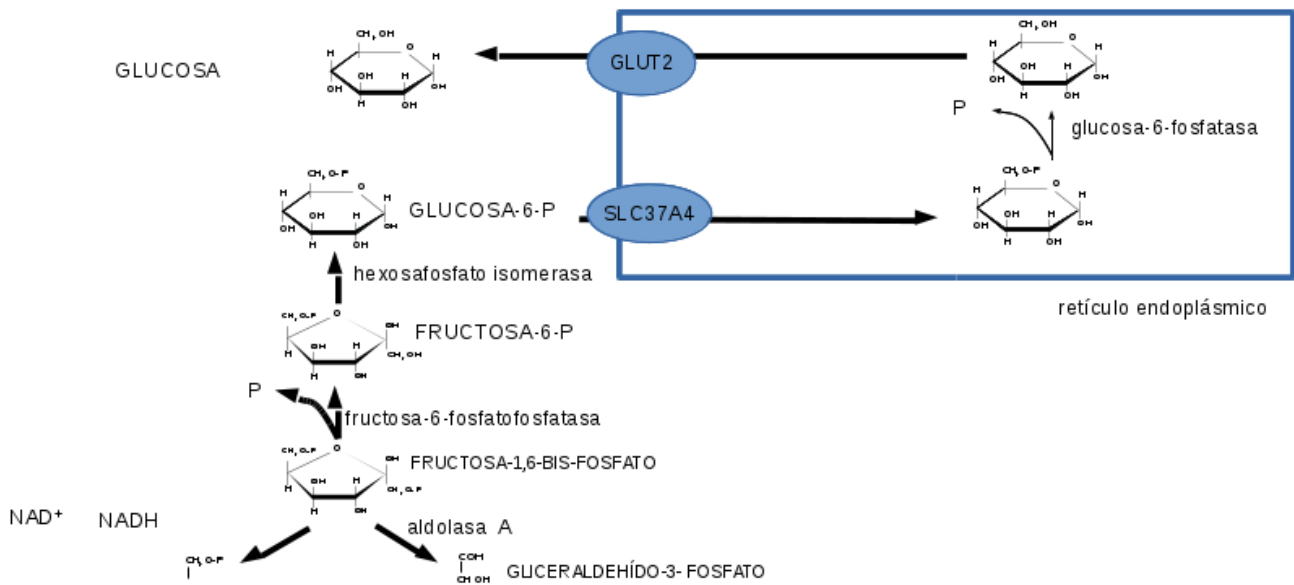


En la próxima figura vemos la gluconeogénesis con un enfoque estructural y detallando sus enzimas



4. Aspectos particulares de la gluconeogénesis

Es esquema siguiente muestra el pasaje de glucosa-6-fosfato a glucosa, proceso que ocurre en el retículo endoplasmático

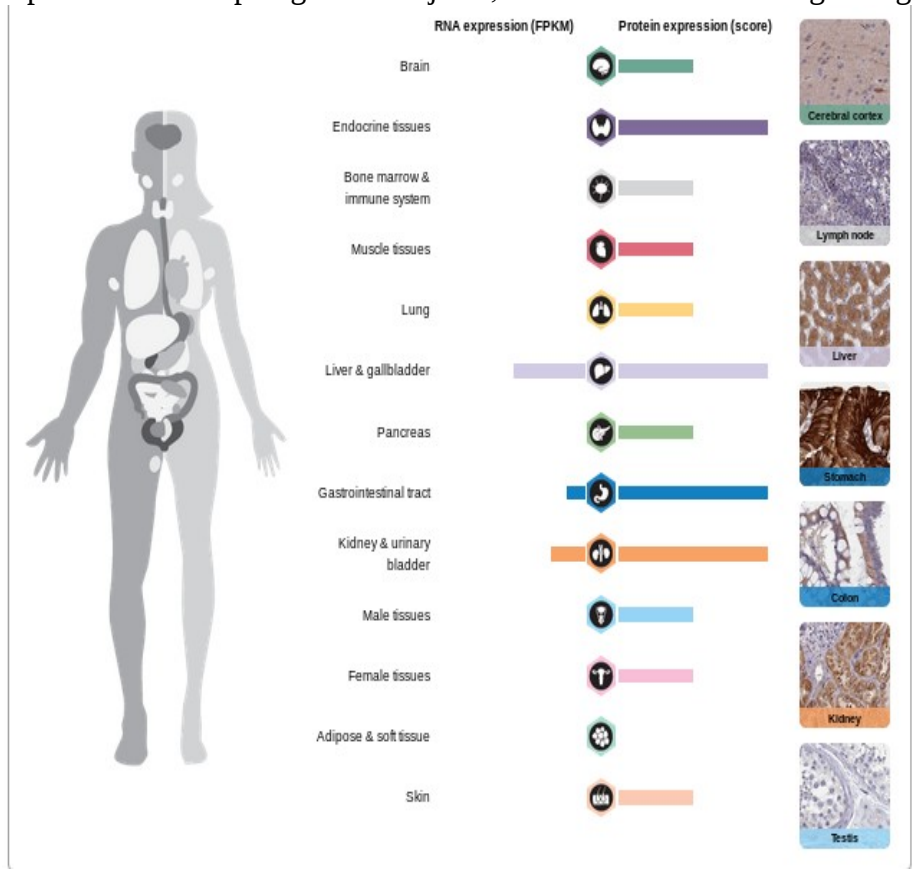


Analicemos la expresión de estas proteínas y su incidencia sobre el proceso de aporte de glucosa a la sangre

4.1. Glucosa -6-fosfatasa

Produce glucosa a partir de glucosa en el retículo endoplasmático actuando en conjunto con los transportadores (SLC37A4/G6PT)

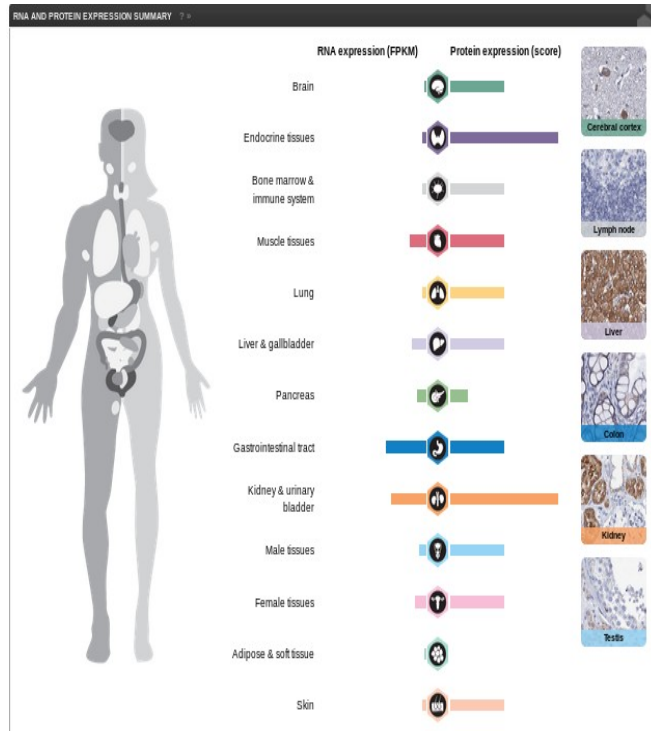
La G6PC se expresa en una amplia gama de tejidos, como lo demuestra la figura siguiente.



4.2. Glucose-6-phosphate exchanger SLC37A4

(SLC37A4 [O43826](#))

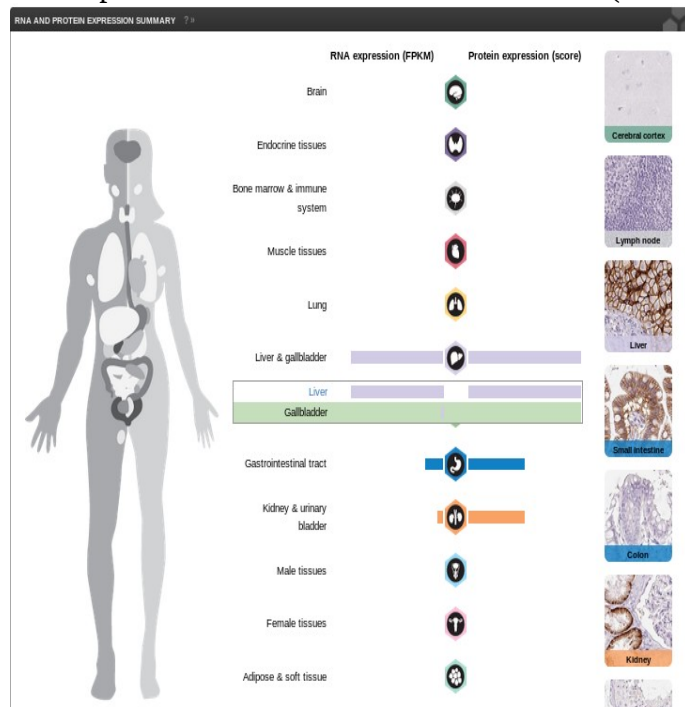
Es un contratransporte de fosfato y glucosa-6-fosfato hacia el lumen del retículo endoplasmático. Junto a las glucosa-6-fosfatasa es responsable de la producción de glucosa por glucogenólisis y gluconeogénesis.



4.3. GLUT2 (P11168)

Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 2

Es responsable del ingreso de glucosa a hepatocitos y células beta. También se halla en intestino delgado y riñón. Su deficiencia produce el síndrome de Fanconi Bickel ([227810](#)).



De lo expuesto se deduce que hígado y riñón tienen la capacidad de ceder glucosa a la sangre por poseer las tres proteínas involucradas en el ingreso e hidrólisis de la glucosa-6-fosfato y la salida de glucosa, siendo esta última la ausente en los órganos que no producen glucosa a la sangre