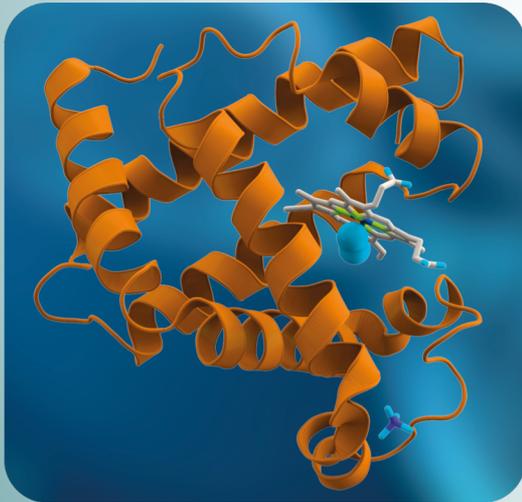


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 11: GLUCÓLISIS



**Flor María Pérez Campo**

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



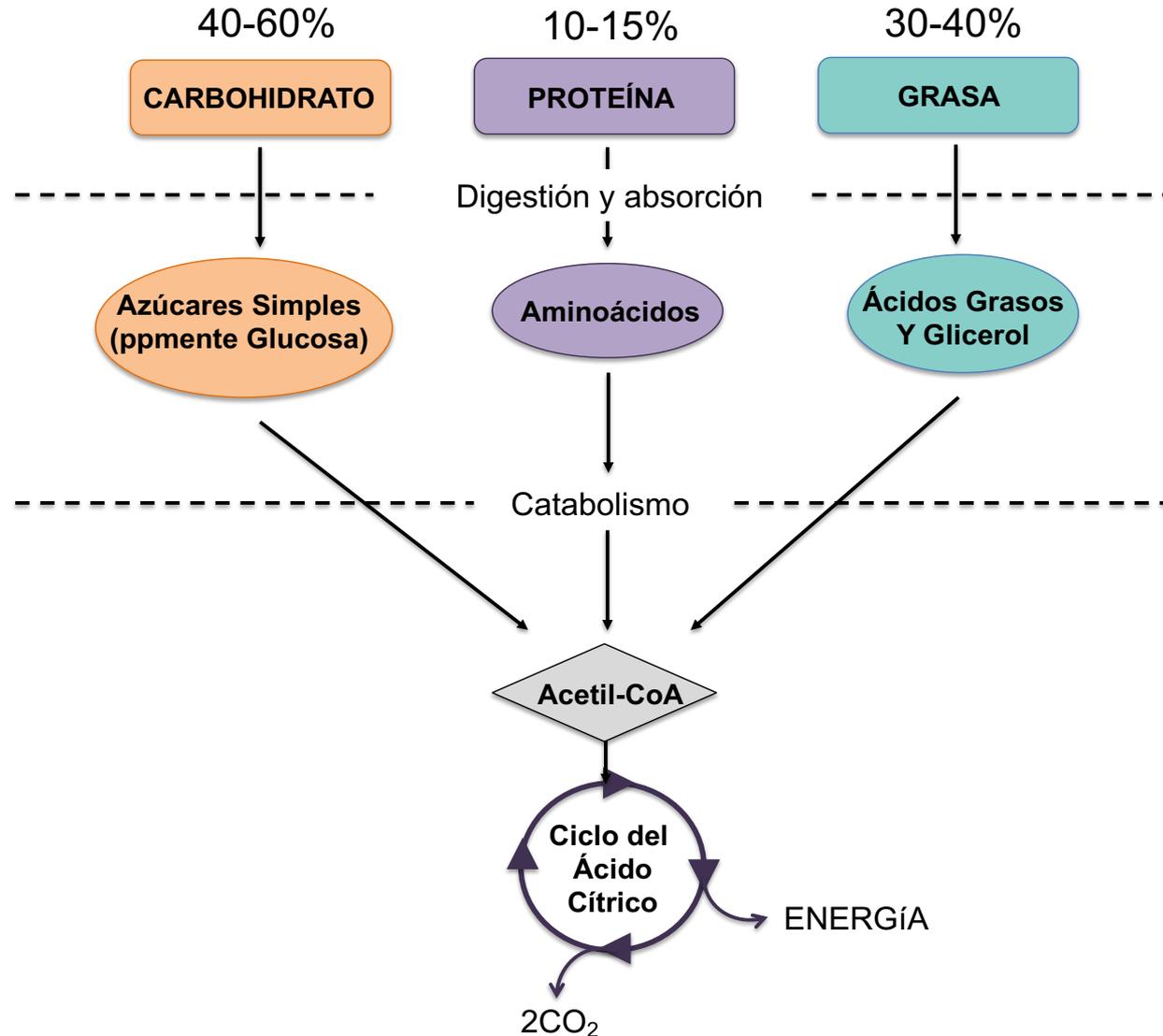
## **TEMA 11. Metabolismo de Glúcidos: Glucolisis.**

Introducción al Metabolismo del Glúcidos. Digestión de Glúcidos en la dieta. Absorción de Monosacáridos. Transportadores de Glucosa. Importancia y Destinos de la Glucosa. Fases de la Glucolisis: Esquema General y Reacciones. Fermentación Láctica. Ciclo de Cori. Regulación de la Glucolisis. Entrada de otros Glúcidos en la Glucolisis.

# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO

Un ser humano adulto de 70 kg requiere entre 8 y 12 MJ (1.920–2.900 kcal) de combustibles metabólicos por día, (dependiendo de la actividad física). En los seres humanos, esta energía se obtiene de la oxidación o el catabolismo de carbohidratos (40–60%), los lípidos (sobre todo el triacilglicerol, 30–40%) y las proteínas (10–15%).

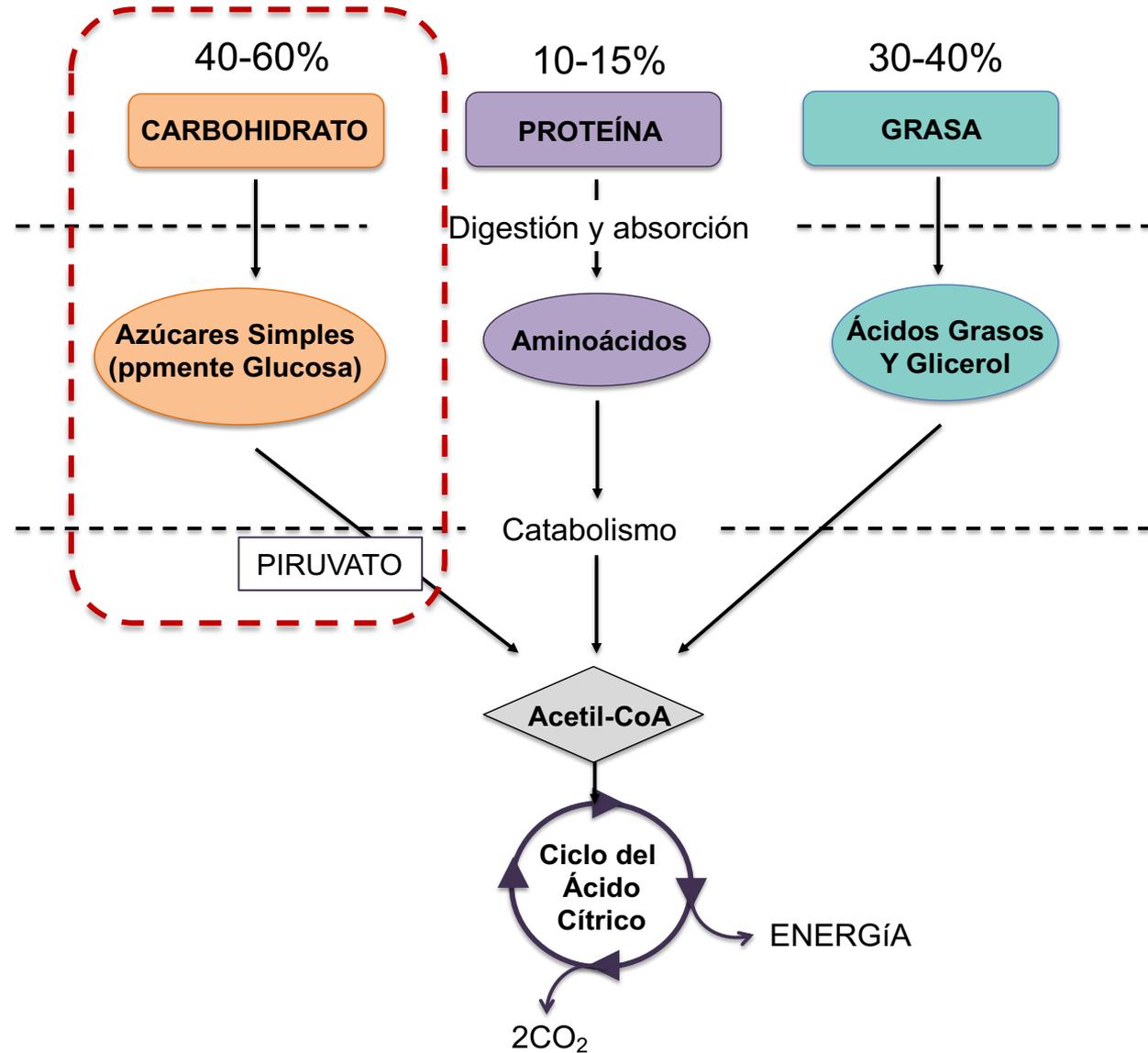
Necesidades energéticas adulto 70kg= entre 1900 y 2900 Kcal/día



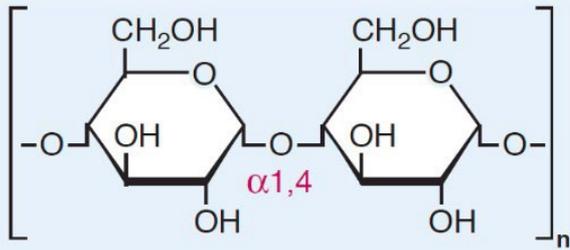
# VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO

Necesidades energéticas diarias adulto 70kg= entre 1900 y 2900 Kcal/día

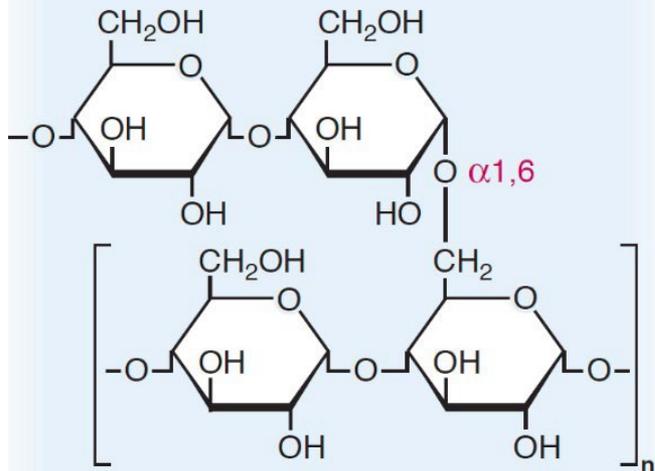
En este tema nos vamos a centrar en las primeras fases del catabolismo de los carbohidratos, su digestión, absorción a nivel intestinal.



# DIGESTIÓN DE GLÚCIDOS DE LA DIETA.



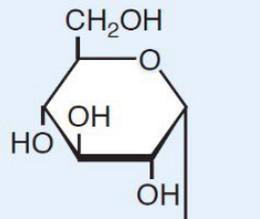
Amilosa



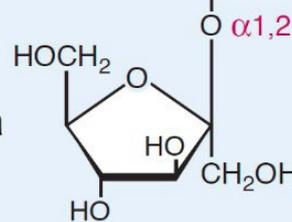
Amipectina

Mas de 40% de nuestra dieta está constituida por carbohidratos, principalmente, el almidón, la sacarosa y la lactosa. La celulosa, otro homopolímero de la glucosa, similar al almidón, no puede digerirse y constituye la fibra alimenticia

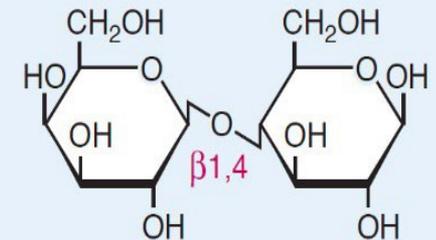
Glucosa



Fructosa



Sacarosa

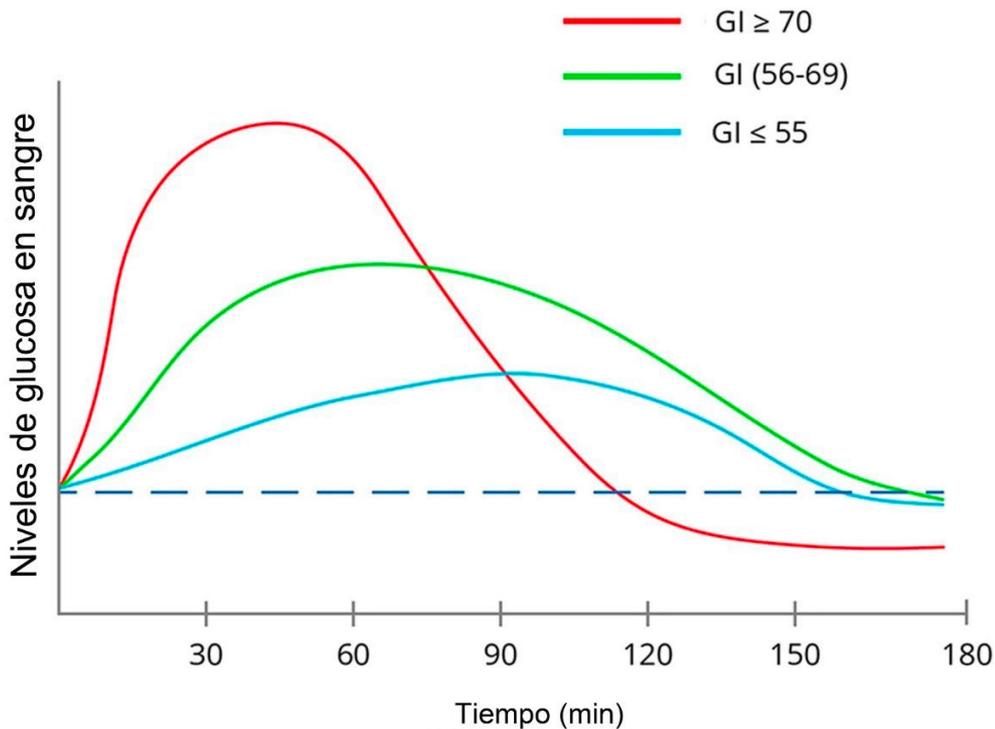


Galactosa Glucosa  
Lactosa

## ALMIDONES

# INDICE GLUCÉMICO

El índice glucémico (IG) es una medida de la **rapidez con la que un alimento puede elevar el nivel de glucosa en sangre.**



Niveles de glucosa tras la ingestión de un alimento

## Alimentos con GI alto

Maltosa,  
Glucosa  
Zanahorias cocidas  
Miel, Mermeladas, etc

## Alimentos con GI medio

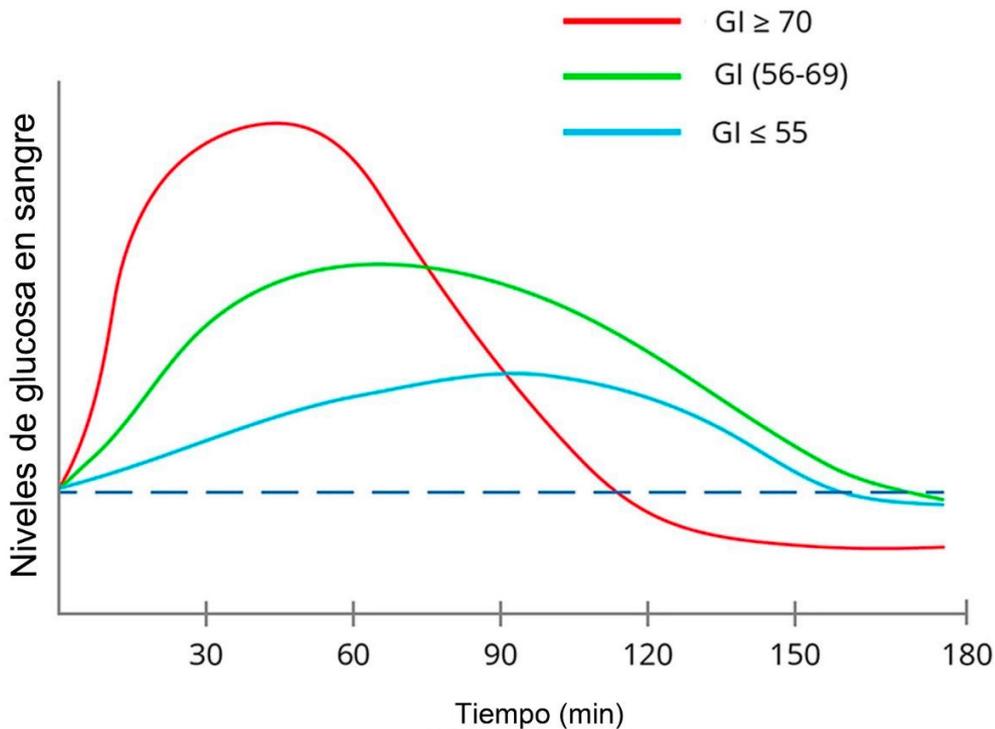
Azúcar Blanco (sacarosa)  
Guisantes  
Patatas fritas  
Pasta

## Alimentos con GI bajo

Yogur  
Arroz integral  
Leche  
Legumbres

# INDICE GLUCÉMICO

El índice glucémico (IG) es una medida de la **rapidez con la que un alimento puede elevar el nivel de glucosa en sangre.**



Niveles de glucosa tras la ingestión de un alimento

Los alimentos con alto IG generan un aumento rápido de la glucosa en sangre, lo que estimula la secreción de insulina y activa la captación de glucosa por las células. Este proceso intensifica el flujo hacia la glucólisis. Por otro lado, los alimentos con bajo IG liberan glucosa de manera más gradual, proporcionando un aporte sostenido que evita picos glucémicos y asegura una regulación más estable de la glucólisis.

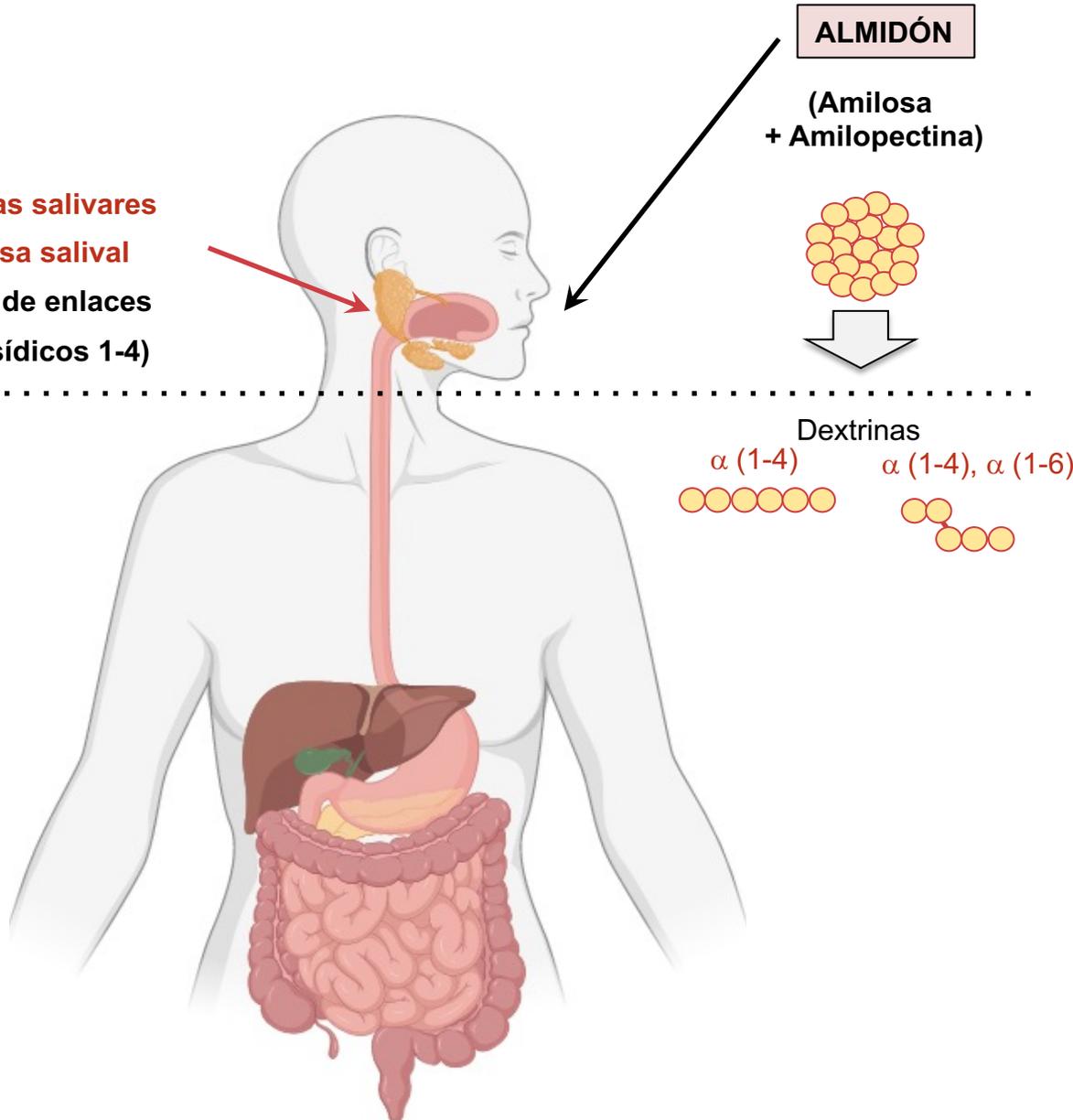
# INDICE GLUCÉMICO

Alimentos de IG alto	Alimentos de IG medio	Alimentos de IG bajo
110 ..... Maltosa	59 ..... Azúcar blanco ( <b>SACAROSA</b> )	36 ..... Yogur
100 ..... <b>GLUCOSA</b>	51 ..... Guisantes verdes	35 ..... Arroz salvaje
92 ..... Zanahorias cocidas	51 ..... Patatas fritas	34 ..... Leche entera
87 ..... Miel, mermelada	51 ..... Patatas dulces (boniatos)	32 ..... Leche desnatada
80 ..... Puré de patatas instantáneo	50 ..... Espaguetis	29 ..... Alubias
80 ..... Maíz en copos	50 ..... Arroz integral	29 ..... Lentejas
72 ..... Arroz blanco	45 ..... Uvas	34 ..... Peras
70 ..... Patatas cocidas	42 ..... Pan de centeno integral	28 ..... Salchichas
70 ..... Pasteles, Pastas	42 ..... Espaguetis de trigo integral	26 ..... Melocotones
69 ..... Pan blanco	40 ..... Naranjas	26 ..... Pomelo
68 ..... Barritas de chocolate	40 ..... Judías verdes	25 ..... Ciruelas
67 ..... Sémola de trigo	40 ..... Avena	23 ..... Cerezas
66 ..... Muesli	39 ..... Manzanas	20 ..... <b>FRUCTOSA</b>
64 ..... Pasas	38 ..... Tomates	15 ..... Soja
64 ..... Remolachas	36 ..... Helados	15 ..... Vegetales verdes
62 ..... Plátanos	36 ..... Garbanzos	13 ..... Cacahuets

**El índice glucémico (IG) se da con respecto a la glucosa, a la que se le atribuye un valor de 100.** Los IGs también se pueden alterar por la manera en la que se procesan los alimentos. Ej.: Un alimento muy cocinado tiene un mayor IG porque en los alimentos muy cocinados la los almidones se liberan con más facilidad (pasta). Además, el IG de algunos almidones (arroz) cambia mediante los procesos de enfriamiento y posterior recalentado (arroz hervido: IG=72). Tras su enfriamiento y recalentado este IG baja de un 10 a un 20%. El almidon que se forma en el proceso de enfriamiento y recalentado se llama "almidon resistente" y aumenta su resistencia a la digestión.

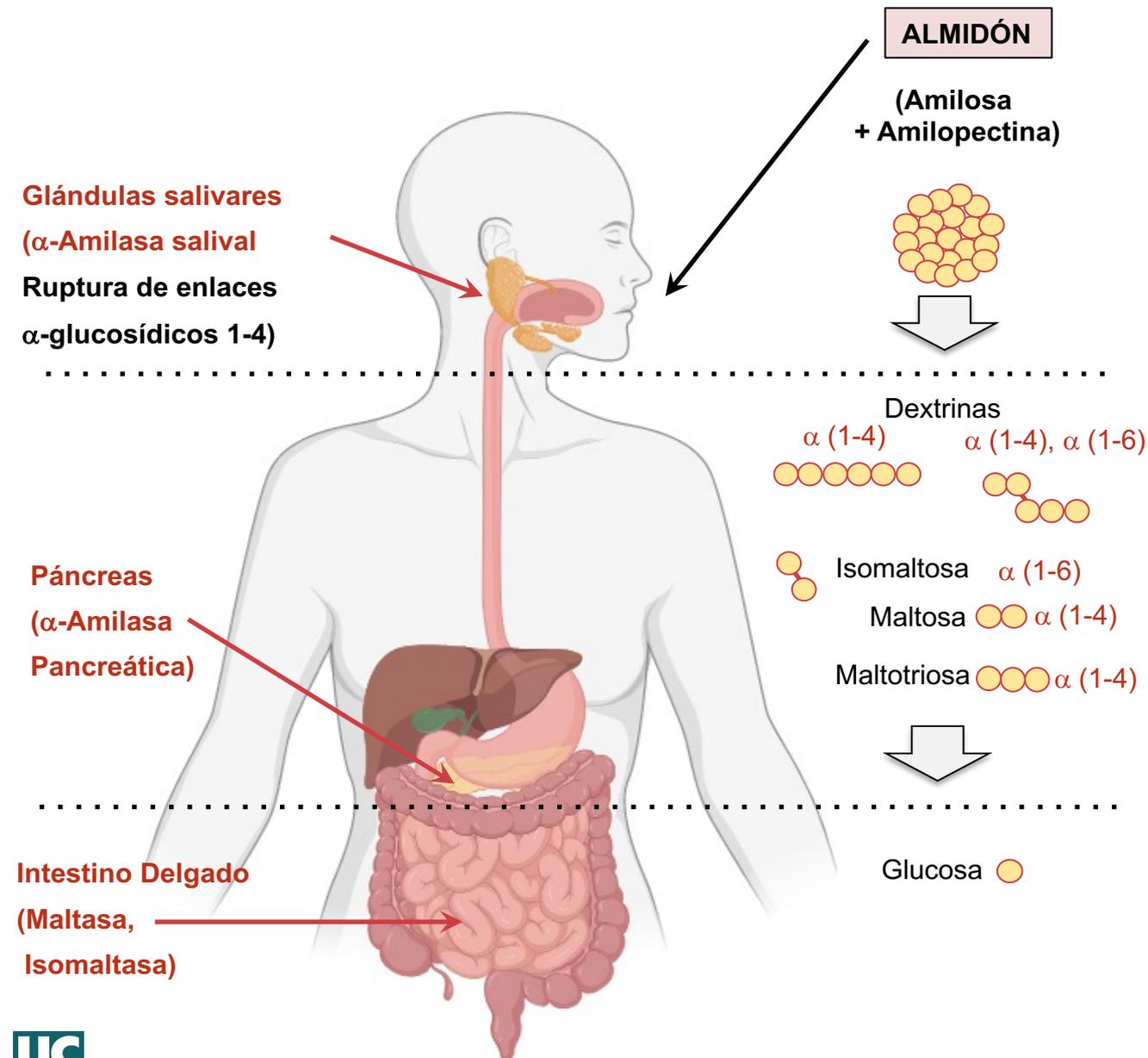
# DIGESTIÓN DE GLÚCIDOS DE LA DIETA.

**Glándulas salivares**  
**( $\alpha$ -Amilasa salival**  
**Ruptura de enlaces**  
 **$\alpha$ -glucosídicos 1-4)**



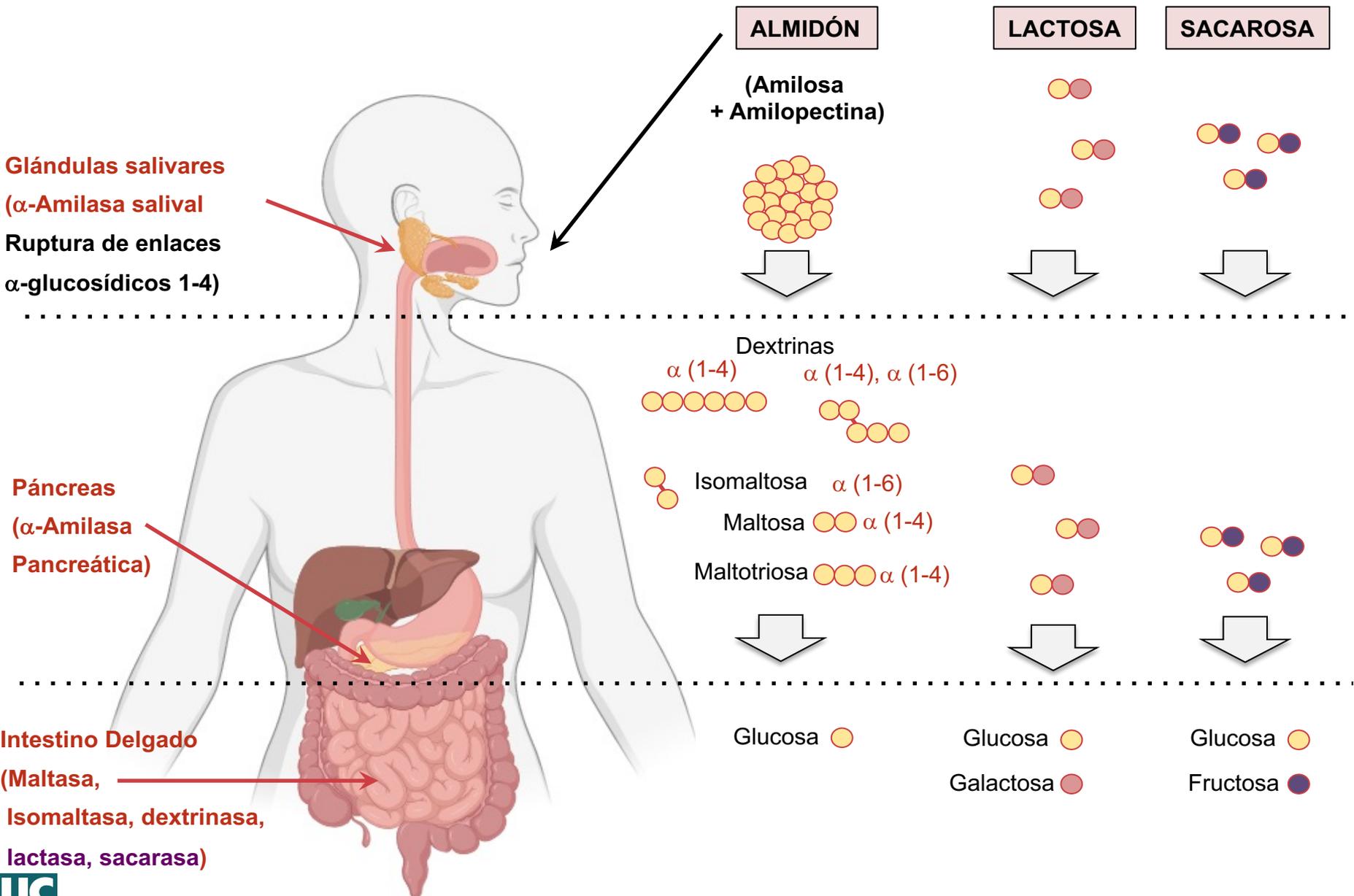
La digestión del almidón comienza en la boca gracias a la acción de una  $\alpha$ -amilasa liberada por las glándulas salivares, que rompe los enlaces  $\alpha$ -glucosídicos 1-4. Este procesamiento da lugar a las  $\alpha$ -dextrinas. Esta  $\alpha$ -amilasa se inactiva por el bajo pH al llegar al estómago.

# DIGESTIÓN DE GLÚCIDOS DE LA DIETA.



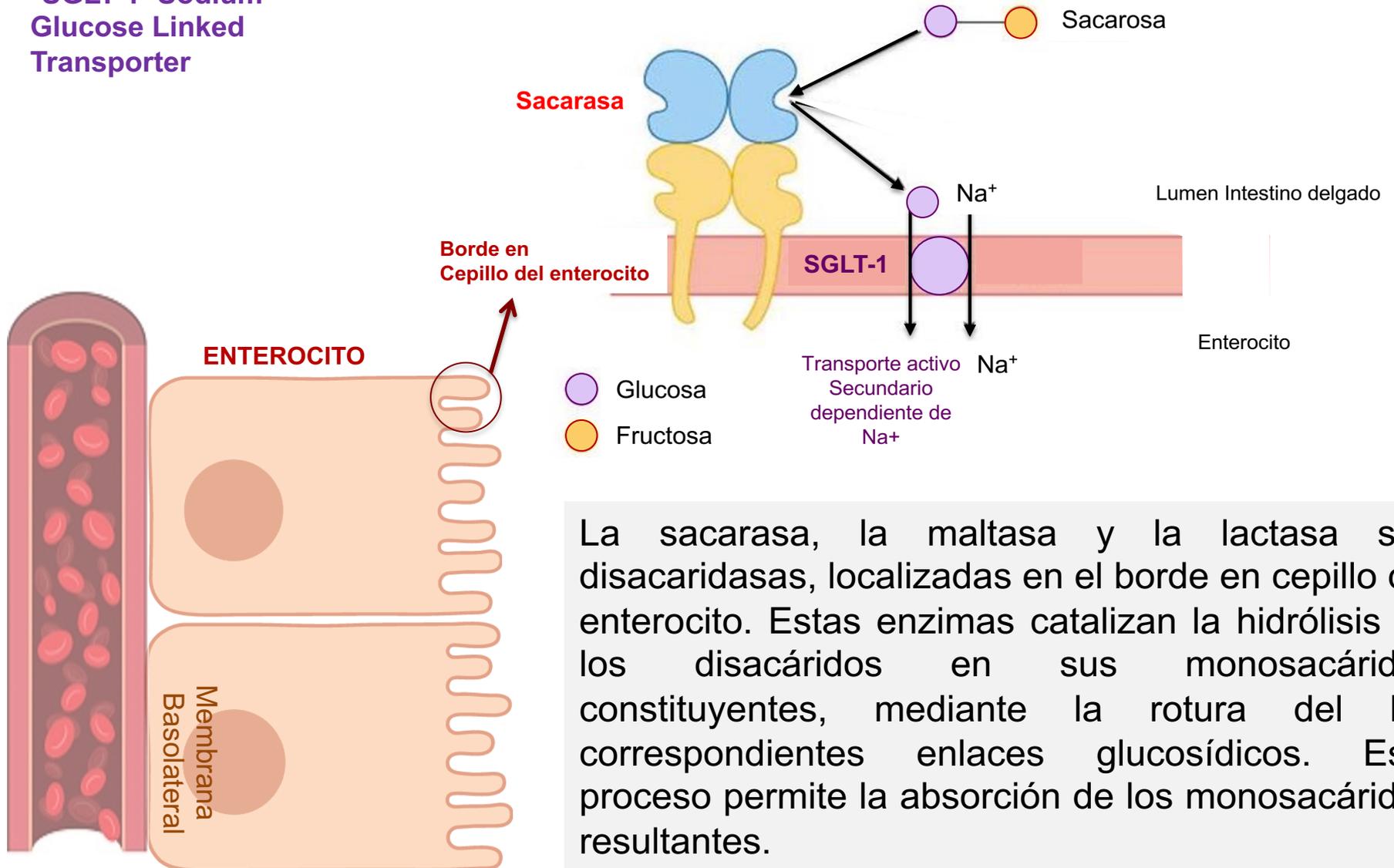
El páncreas secreta la  $\alpha$ -amilasa pancreática que continúa la digestión de las dextrinas, a las que transforma en disacáridos (maltosa), trisacáridos (maltotriosa) y oligosacáridos llamados dextrinas límite, que contienen de 4 a 9 residuos de azúcar y una ramificación de isomaltosa (dos residuos de azúcar unidos por un enlace glucosídico 1-6). El páncreas también secretará bicarbonato para neutralizar el pH ácido de las secreciones gástricas. La lactosa y la sacarosa no sufren ningún procesamiento hasta llegar al intestino.

# DIGESTIÓN DE GLÚCIDOS DE LA DIETA.



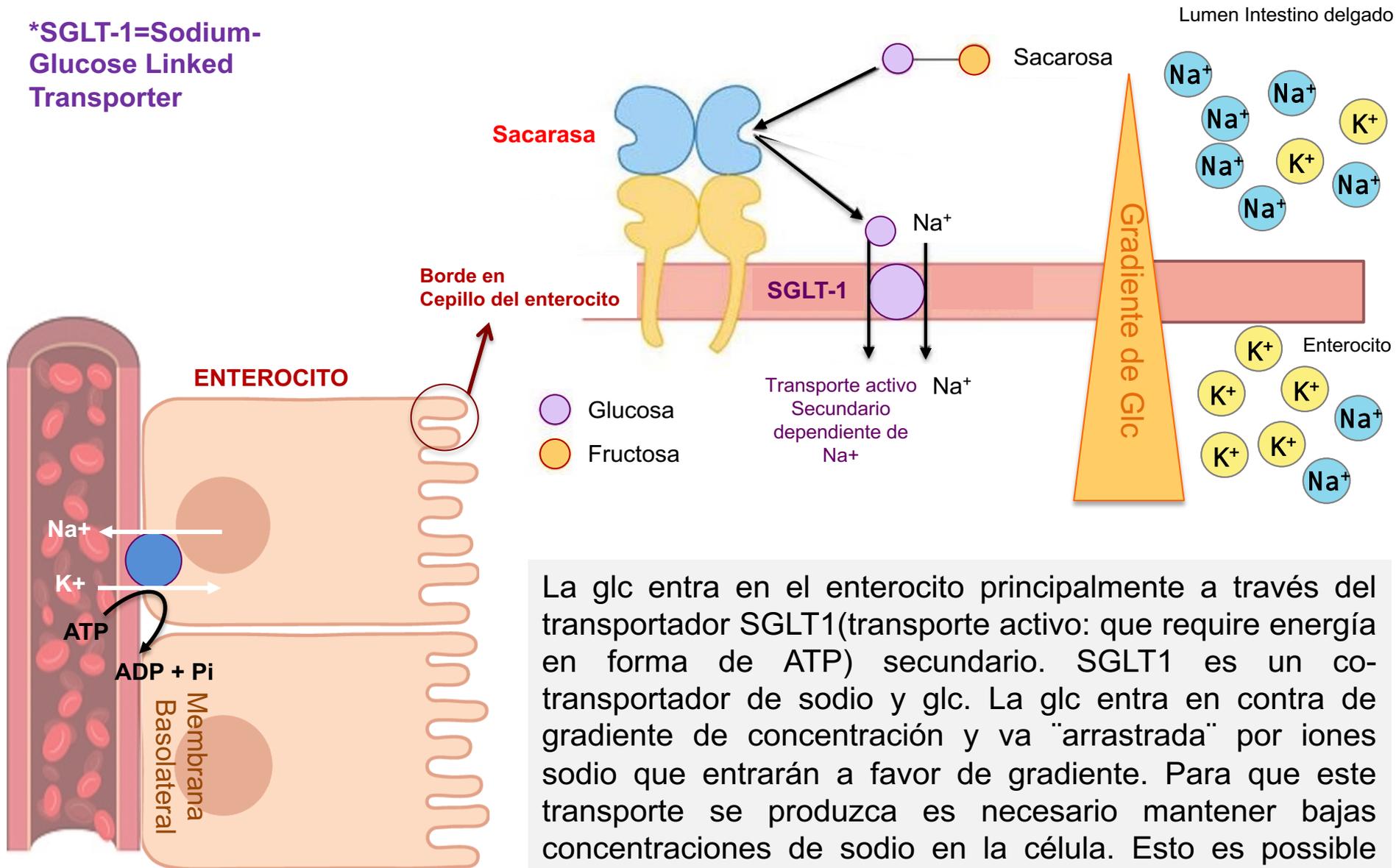
# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

\*SGLT-1=Sodium-Glucose Linked Transporter



# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

\*SGLT-1=Sodium-Glucose Linked Transporter

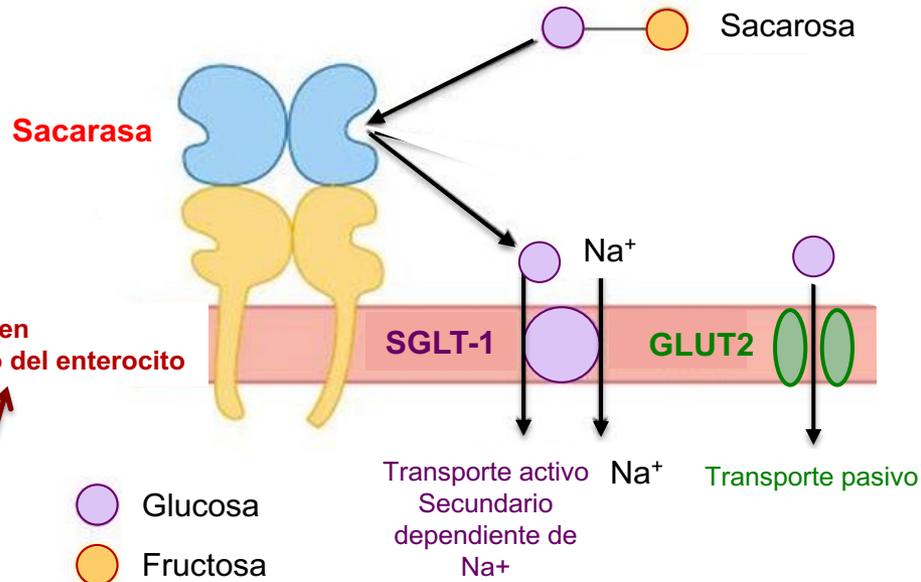
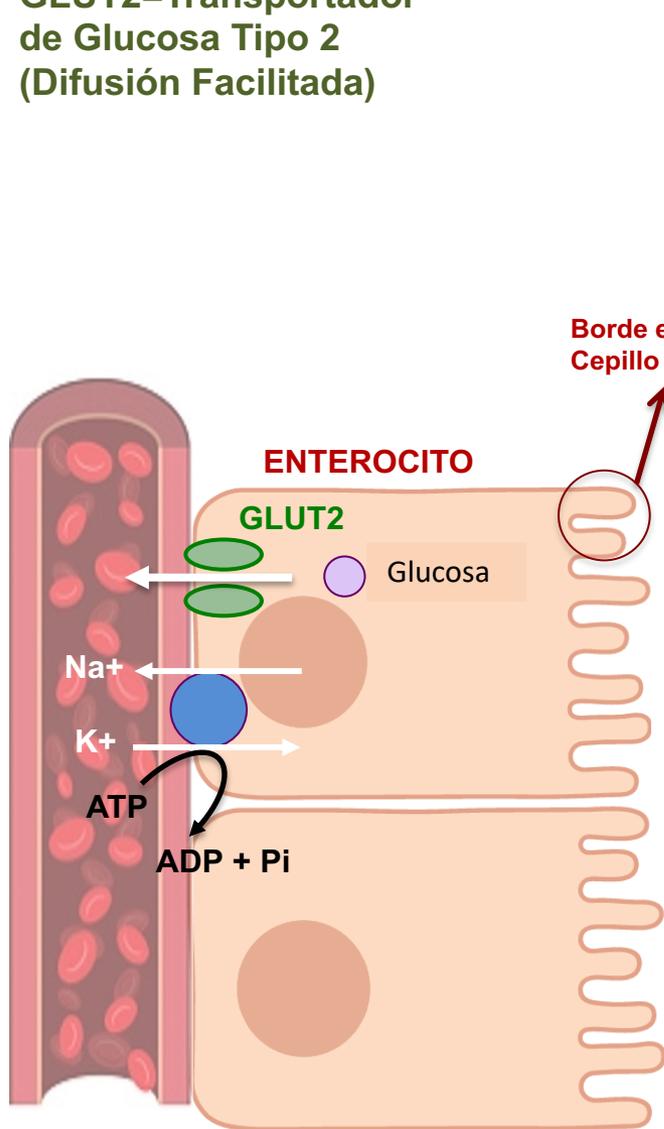


La glc entra en el enterocito principalmente a través del transportador SGLT1 (transporte activo: que requiere energía en forma de ATP) secundario. SGLT1 es un co-transportador de sodio y glc. La glc entra en contra de gradiente de concentración y va "arrastrada" por iones sodio que entrarán a favor de gradiente. Para que este transporte se produzca es necesario mantener bajas concentraciones de sodio en la célula. Esto es posible gracias a las bombas de Na/K (ATPasas localizadas en la membrana basal del enterocito).

# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

Creado con BioRender.com

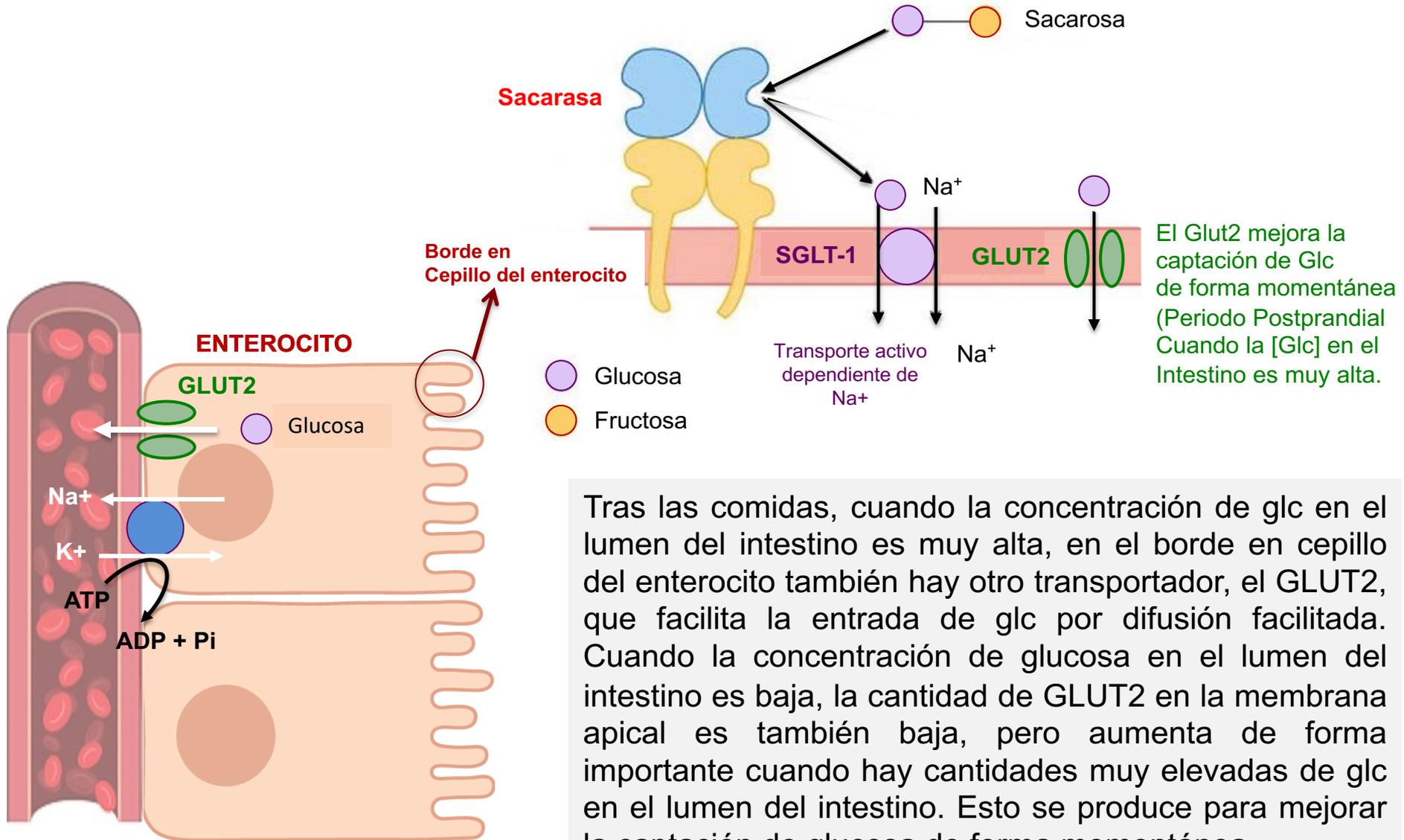
**GLUT2=Transportador de Glucosa Tipo 2 (Difusión Facilitada)**



La salida de glc desde el enterocito al torrente sanguíneo se produce a través del transportador GLUT2 que facilita el transporte pasivo de la glc desde el enterocito, donde hay una elevada concentración de glc, hasta el torrente sanguíneo. El GLUT2 está localizado en la membrana BASOLATERAL que es la que separa el enterocito de la VENA PORTA HEPÁTICA que llevará directamente la glucosa al hígado.

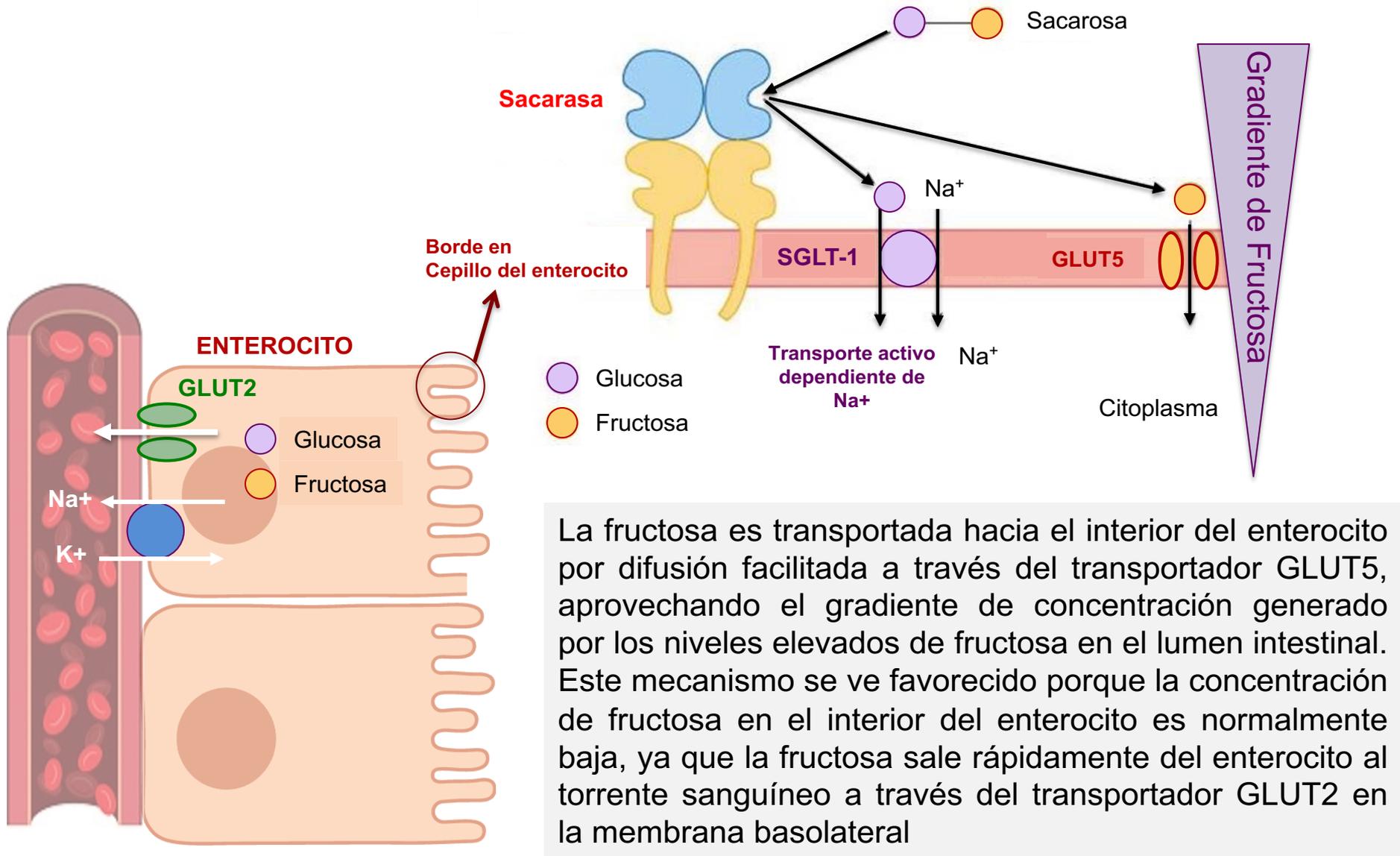
# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

Creado con BioRender.com



# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

Creado con BioRender.com

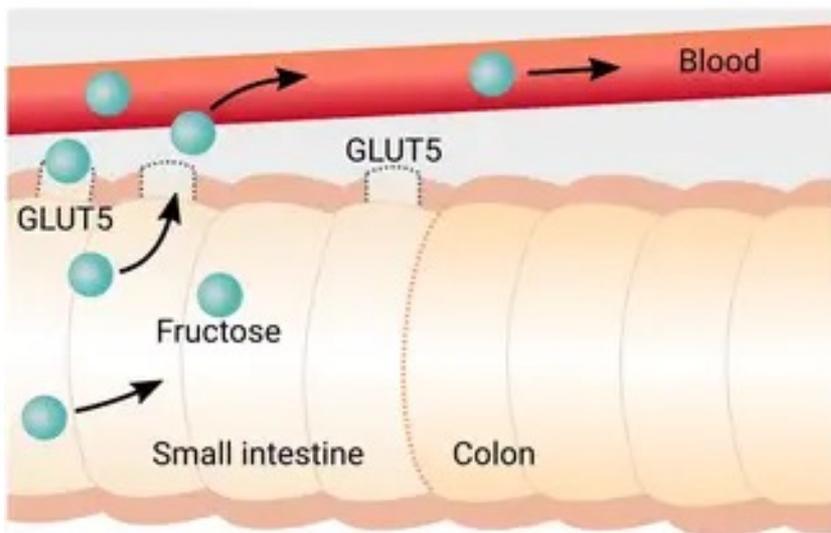


# DEFECTO EN LA ABSORCIÓN DE FRUCTOSA

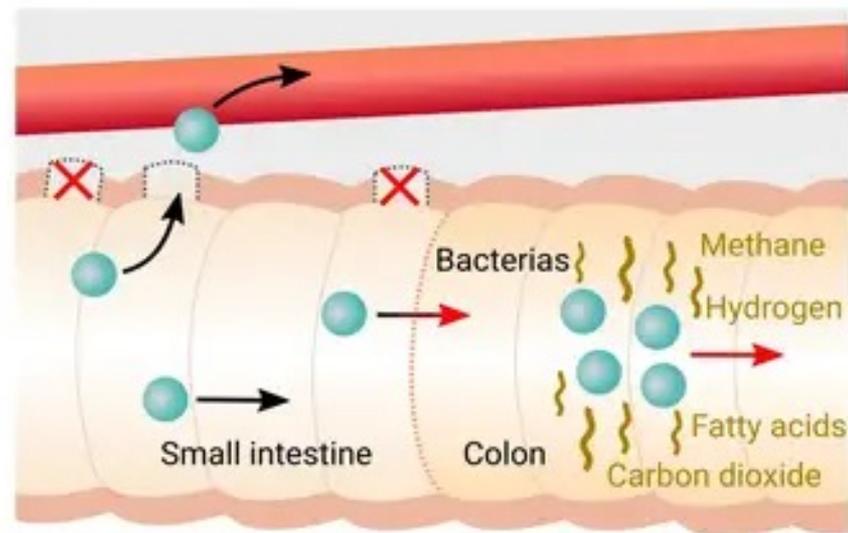
¿Qué sucede en el caso de la malabsorción de fructosa?

En estos casos el transportador GLUT5 está alterado, provocando que la fructosa se absorba solo parcialmente en el intestino delgado. La fructosa no absorbida llega al colon, donde es rápidamente fermentada por las bacterias intestinales. Esta alteración puede deberse a una disminución en la expresión o funcionalidad del transportador. La prevalencia en España de la malabsorción de fructosa es alrededor del 19,8% de la población.

## Normal fructose absorption



## Fructose malabsorption

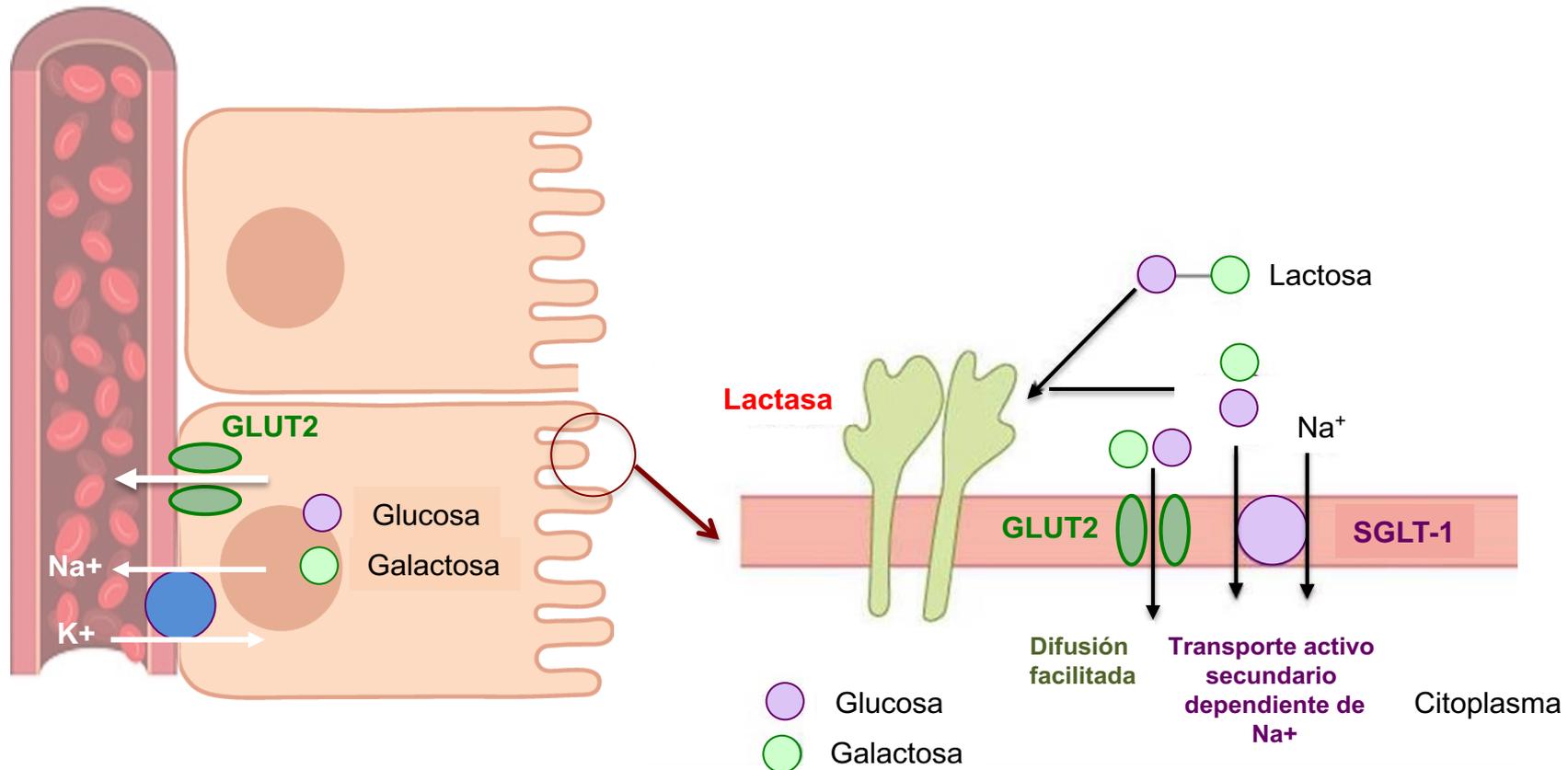


 by [www.fructohelp.com](http://www.fructohelp.com)

# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

Creado con BioRender.com

La galactosa, tras ser liberada junto con glc por la hidrólisis de la lactosa mediada por la lactasa en el borde en cepillo del enterocito, utiliza los mismos mecanismos de transporte que la glucosa para su absorción y su posterior salida al torrente sanguíneo.



# ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

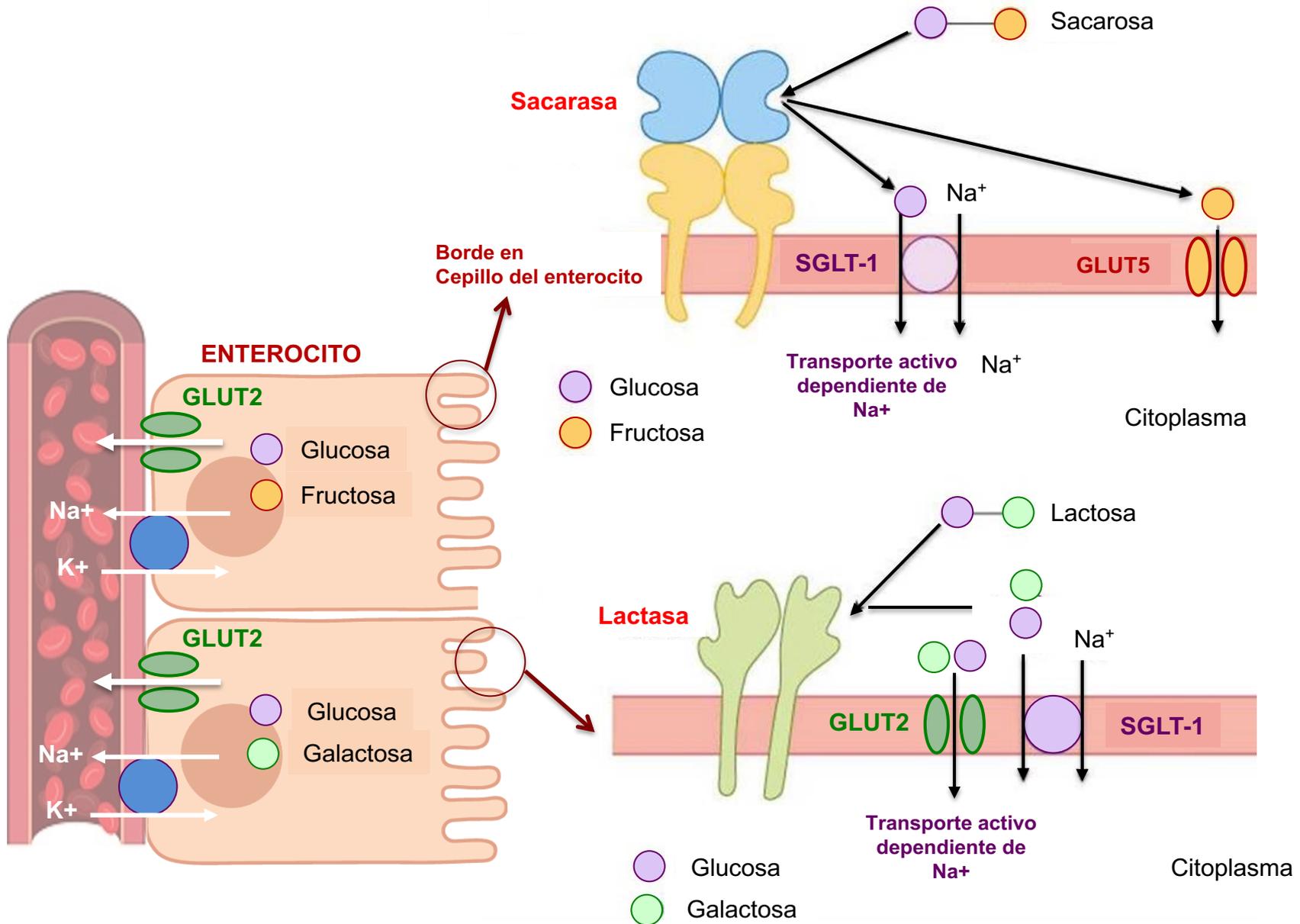
En España, entre el 19% y el 28% de la población presenta **intolerancia a la lactosa**. El déficit en lactasa no permite el procesamiento de la lactosa. La lactosa no se absorbe y fermenta por las bacterias intestinales: CO<sub>2</sub>(gases, hinchazón), aumenta la osmolaridad (diarrea), etc.

**Worldwide prevalence of lactose intolerance in recent populations (schematic)**

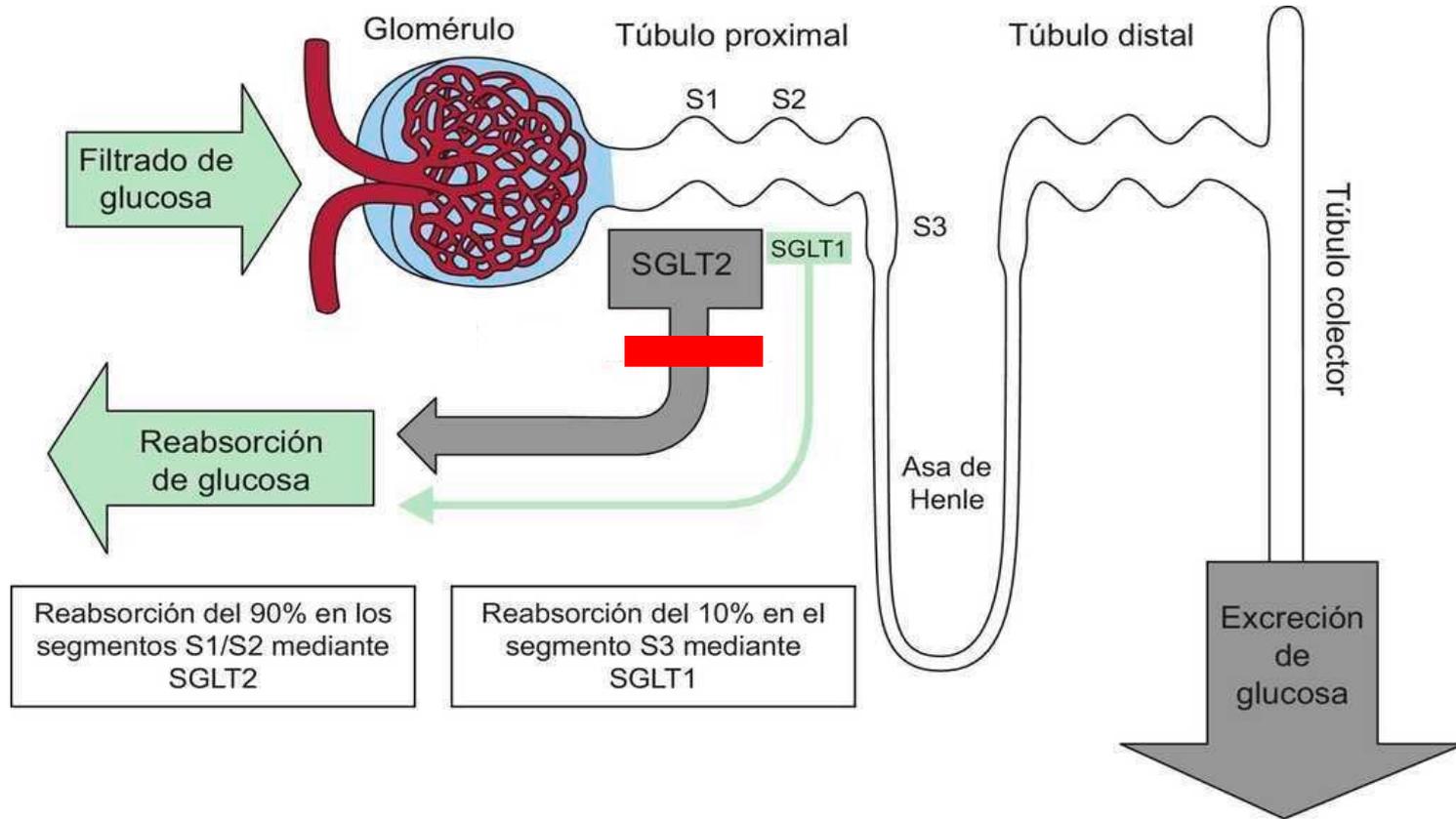


# RESUMEN: ABSORCIÓN DE MONOSACÁRIDOS A NIVEL INTESTINAL

Creado con BioRender.com



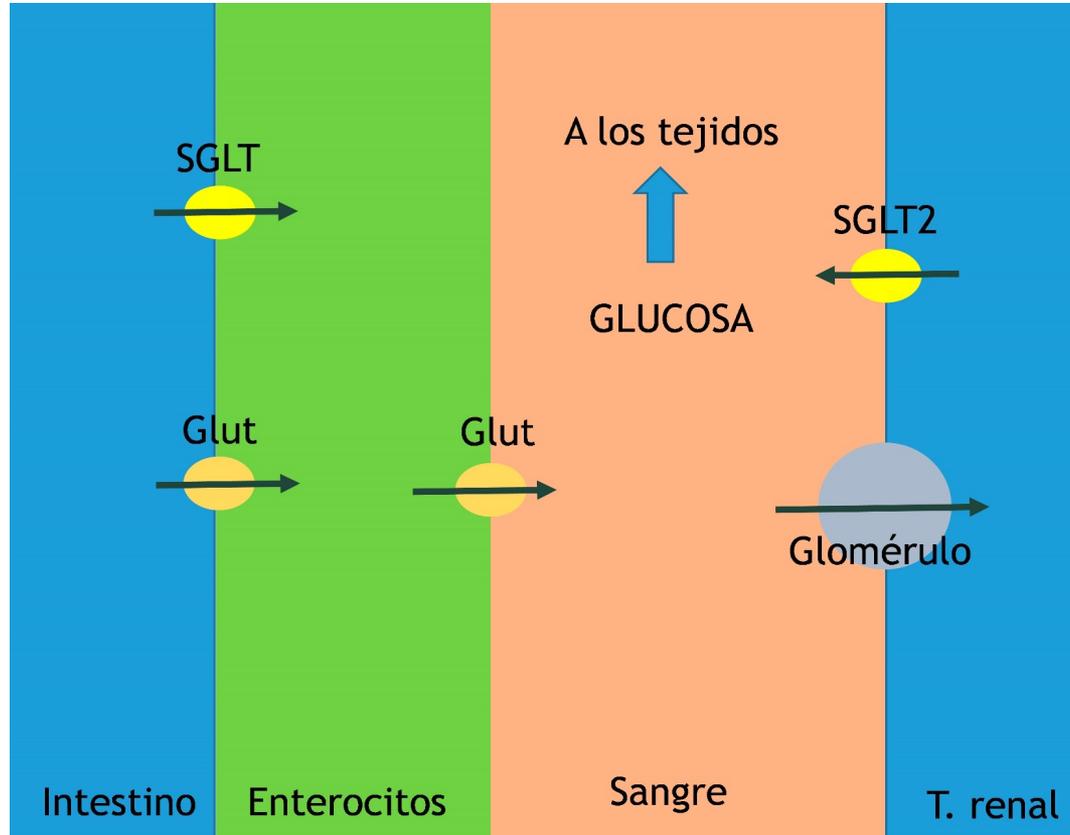
# REABSORCIÓN DE GLUCOSA EN EL TÚBULO PROXIMAL (RIÑÓN)



Tomado de: Revista Española de Cardiología 2016;69:1088-97

En el riñón, la glc se reabsorbe principalmente a través de los transportadores SGLT1 y SGLT2, que dependen de sodio. El SGLT2 **reabsorbe** el 90% de la glucosa filtrada (hacia la sangre), mientras que el SGLT1 se encarga del 10%. Si los niveles de glucosa en sangre son elevados, estos transportadores se saturan y la glucosa aparece en la orina, como ocurre en la diabetes. Los inhibidores de SGLT2 se usan en medicina para tratar niveles elevados de glc en sangre.

# ABSORCIÓN DE GLUCOSA INTESTINAL Y REABSORCIÓN DE GLUCOSA RENAL

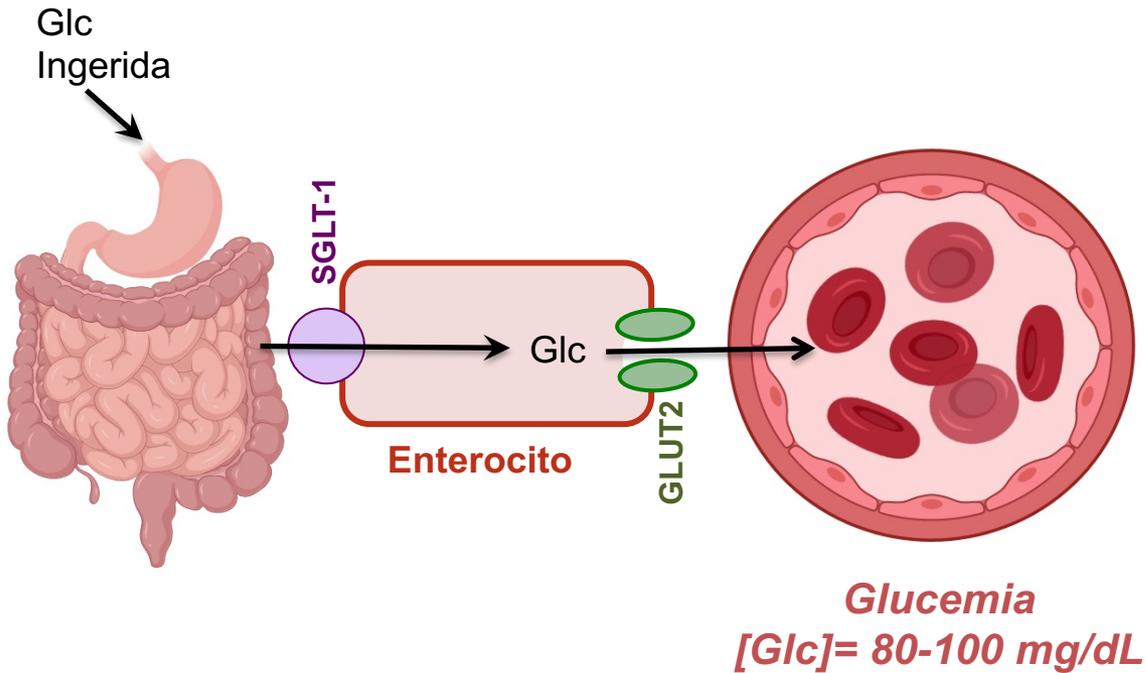


**ESQUEMA GENERAL** Mecanismos de transporte de glucosa en el intestino y el túbulo renal. En el intestino, la glucosa es transportada al interior del enterocito mediante el cotransportador SGLT1, dependiente de sodio, y posteriormente liberada al torrente sanguíneo por el transportador facilitador GLUT2. En el riñón, tras ser filtrada en el glomérulo, la glucosa es reabsorbida en el túbulo proximal a través de SGLT2 y liberada nuevamente a la sangre mediante GLUT2, garantizando su conservación y disponibilidad para los tejidos.

# TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.

## PERIODO POSTPRANDIAL

Creado con biorender.com

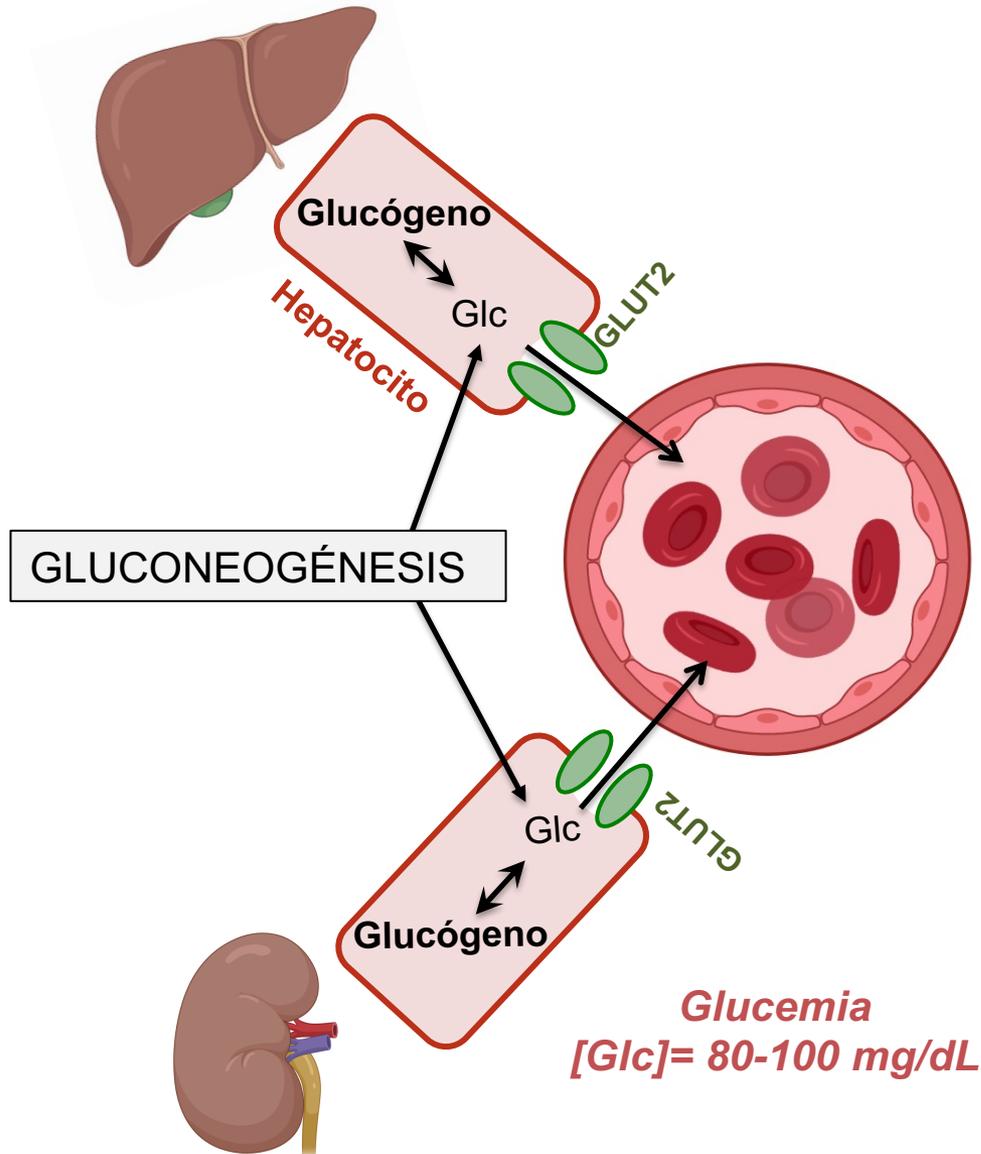


La **glucemia (concentración de glc en sangre)** debe mantenerse dentro de un rango fisiológico estrecho, generalmente entre 80-100 mg/dL, para garantizar un suministro constante de glucosa a los tejidos, especialmente al cerebro, que depende casi exclusivamente de este monosacárido como fuente de energía. Durante el período postprandial (tras las comidas), este equilibrio se logra mediante la absorción de glucosa exógena proveniente de la dieta, lo que aumenta la concentración de glucosa en sangre y estimula la liberación de insulina, facilitando su captación por las células.

# TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.

AYUNO

Creado con biorender.com

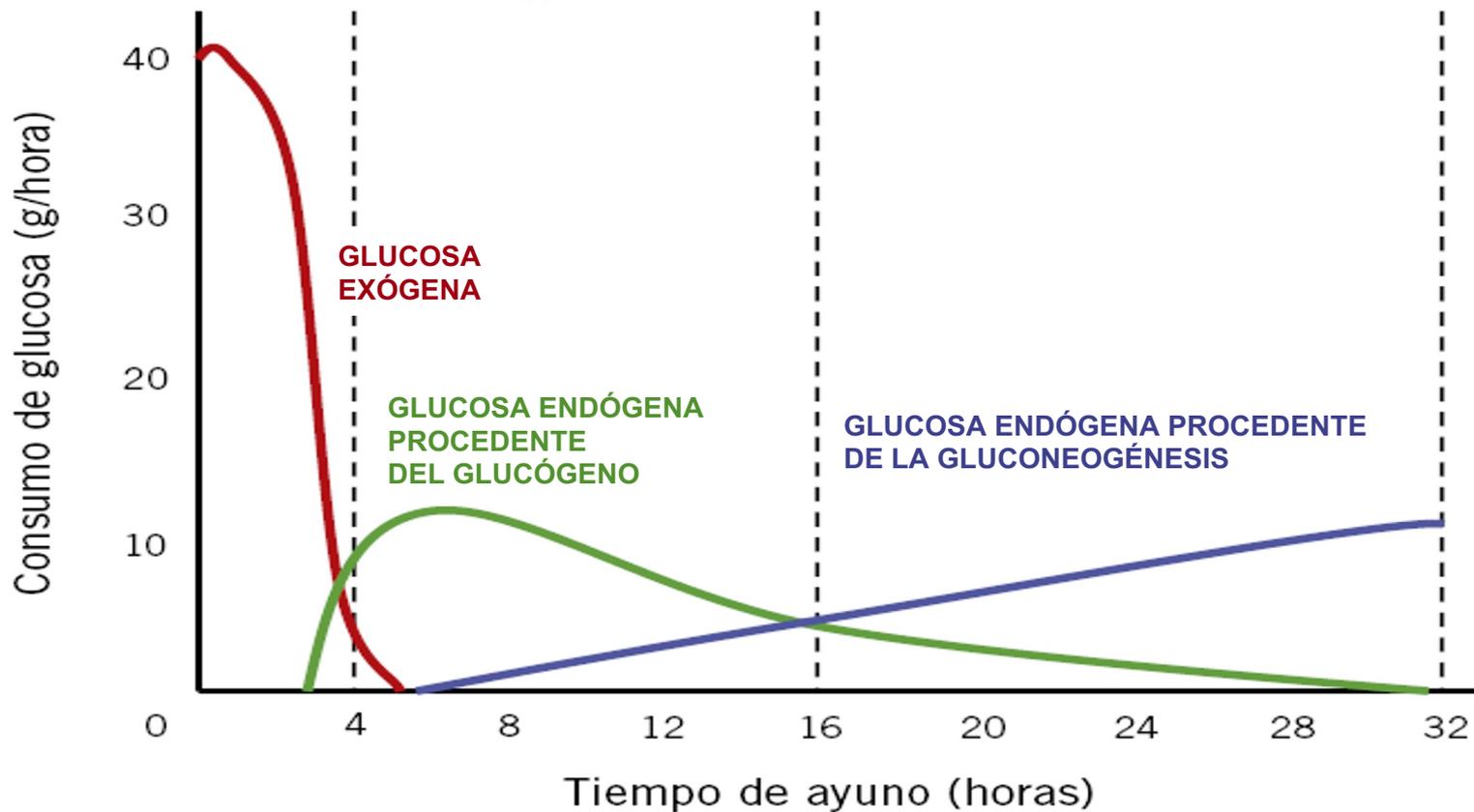
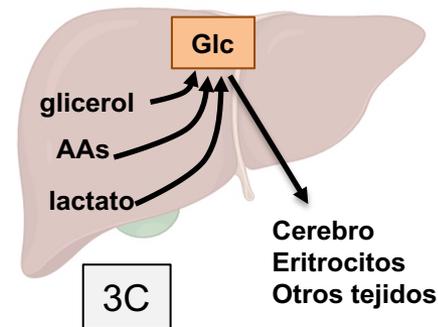
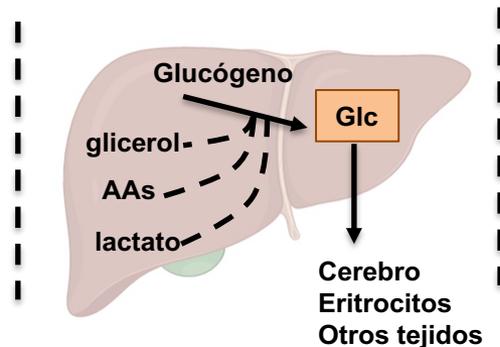
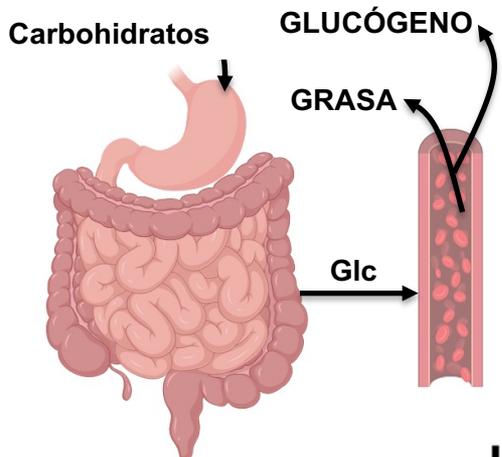


Cuando no hay aporte exógeno de glc (ayuno), el mantenimiento de la glucemia depende de mecanismos endógenos.

Inicialmente, la glucogenólisis permite la movilización del glucógeno almacenado en el hígado (y, en menor medida, en el riñón) para liberar glucosa al torrente sanguíneo. A medida que el ayuno se prolonga y las reservas de glucógeno se agotan, la gluconeogénesis, que sintetiza glc a partir de sustratos no glucídicos como lactato, glicerol y aminoácidos, se convierte en la principal fuente de glc. Estos mecanismos, finamente regulados por hormonas como el glucagón y el cortisol

# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

Creado con biorender.com



# EL MANTENIMIENTO DE LOS NIVELES DE GLUCOSA ES UNA DE LAS FUNCIONES EL CONTROL DEL METABOLISMO HUMANO

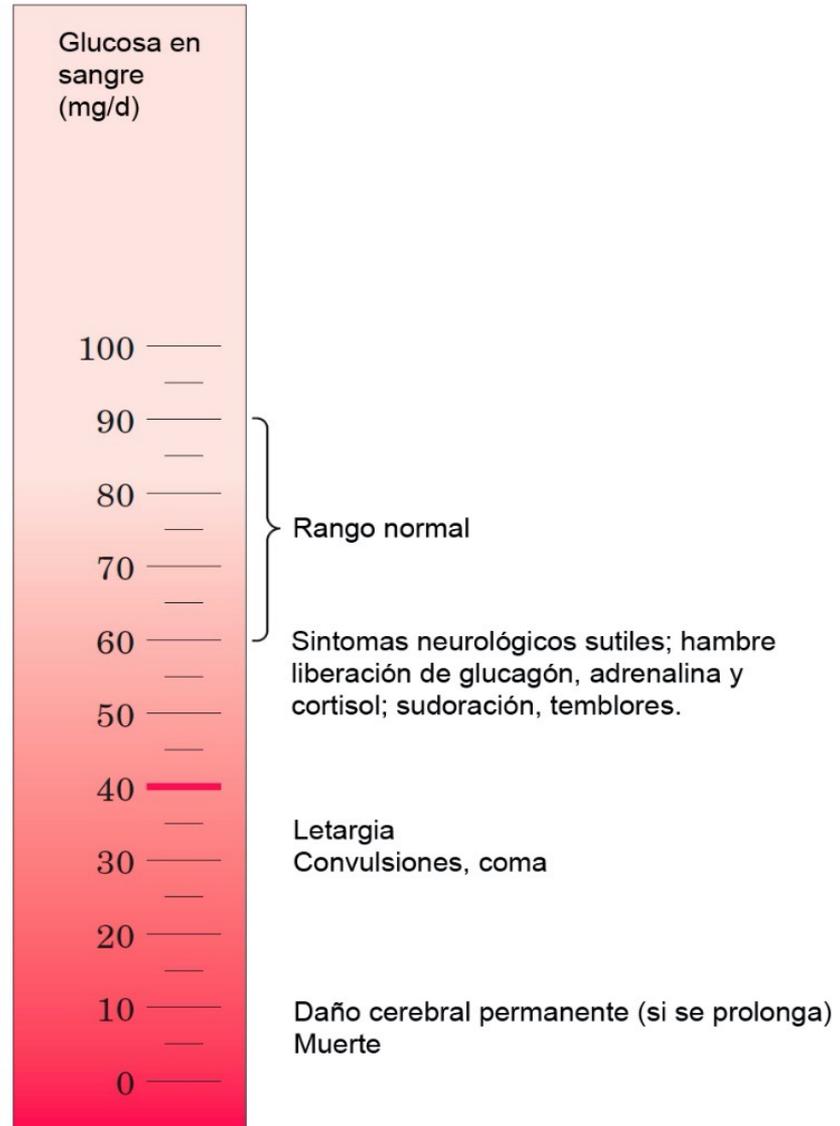
Peso molecular glucosa 180 gr/mol

1mol= 180 g

Solución 1 M = 180 g/L

Solución 1 mM = 180 mg/L = 18 mg/dL

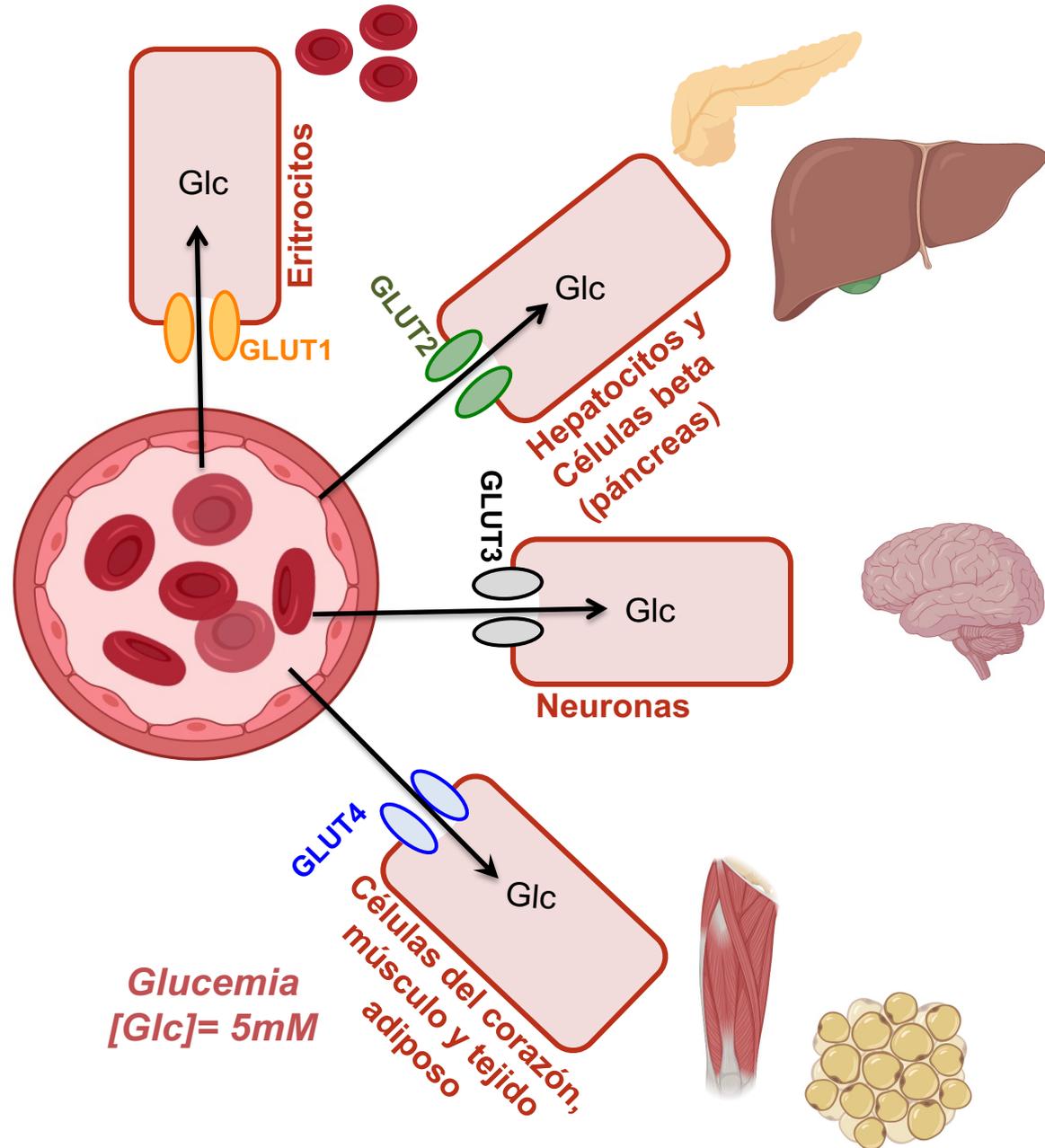
5 mM = 90 mg/dL ,aproximadamente la concentración normal en ayunas



# TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.

La dependencia de la gIC varía entre tejidos:

El cerebro depende casi exclusivamente de la glucosa para sus funciones, mientras que los eritrocitos también son completamente dependientes debido a su incapacidad para metabolizarla más allá de la glucólisis anaerobia. El hígado, en cambio, tiene una menor dependencia directa, ya que su función principal es mantener la glucemia. En el tejido adiposo, la glucosa es necesaria principalmente para la síntesis de triglicéridos, pero no para la obtención de energía y en el músculo esquelético se utiliza como fuente de energía durante la contracción.

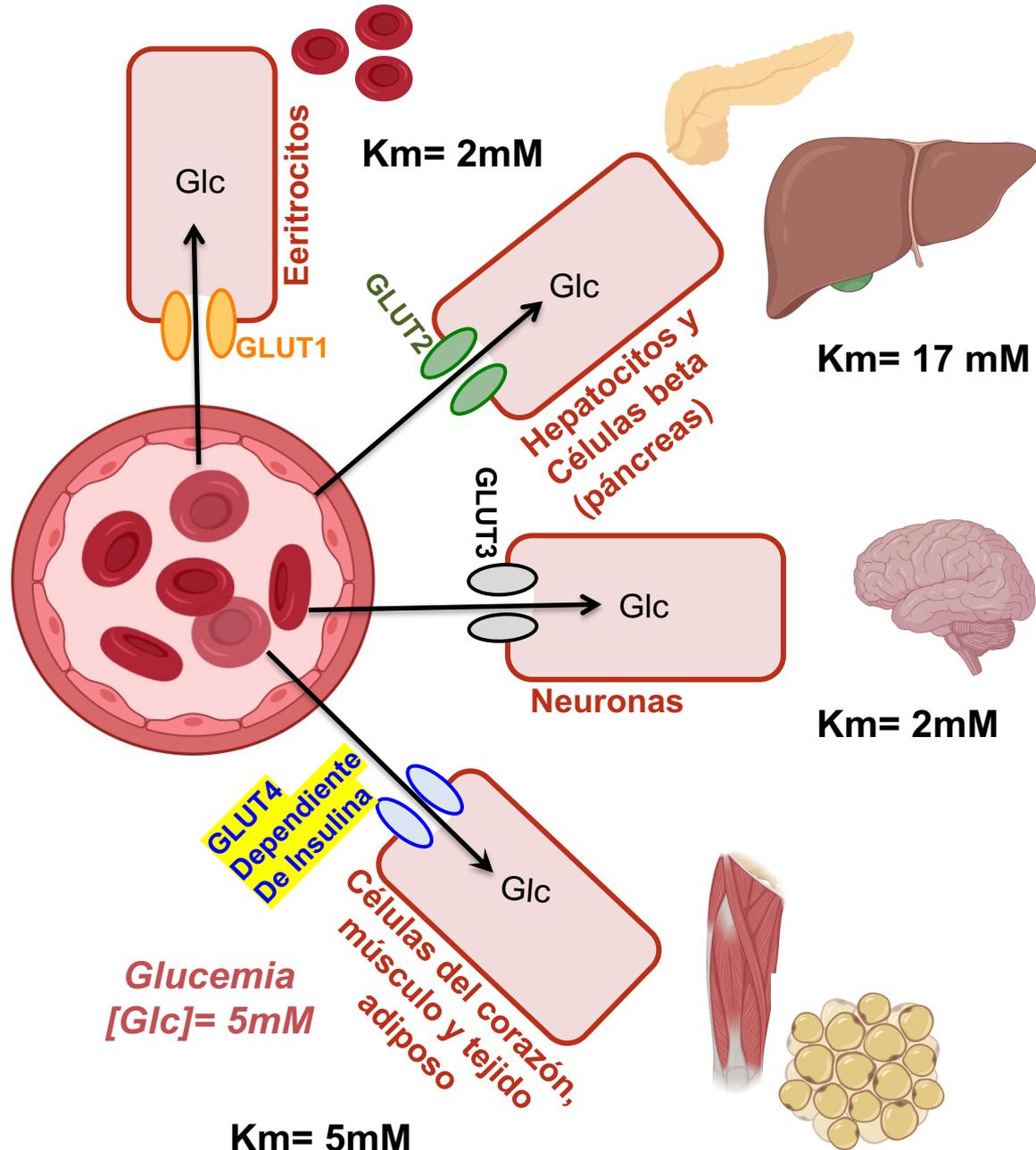


# IMPORTANCIA DE LA GLUCOSA

TEJIDO/ ÓRGANO	FUENTES DE ENERGÍA
Hígado	<b>En general no utiliza glucosa como combustible sino para reacciones del anabolismo</b> (formación de acetil CoA para síntesis de ácidos grasos) Utiliza preferentemente <b>ácidos grasos (AG)</b> y alfa-cetoácidos No utiliza <b>cuerpos cetónicos (CC)</b> Activo en gluconeogénesis en caso de ayunas
Tejido adiposo	<b>Utiliza AG como combustible</b> Recoge AG (sintetizados en hígado) para síntesis de TAG Necesita algo de glucosa para síntesis de TAG
Músculo	<b>Utiliza glucosa</b> (ciclo de Cori), AG y, en menor medida, CC Utiliza alfa-cetoácidos de AA producto de la degradación de proteínas.
Cerebro	<b>Utiliza preferentemente glucosa</b> , que oxida completamente a CO <sub>2</sub> . En caso de ausencia de glucosa se adapta con el tiempo a utilizar CC No puede usar AG como combustible
Riñón	<b>Utiliza glucosa, AG y CC.</b> <b>Activo en gluconeogénesis en caso de ayunas</b>
Intestino	El intestino delgado usa preferentemente glutamina como combustible y los colonocitos también usan AG de cadena corta producidos por la flora bacteriana
Eritrocitos	<b>Solamente utilizan glucosa como fuente de energía</b> y sólo hacen glucólisis anaerobia

# TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.

Los valores de  $K_m$  (constante de Michaelis-Menten) de los transportadores de glc en los diferentes tejidos reflejan su afinidad por la glucosa. GLUT1 y GLUT3, (eritrocitos y neuronas), presentan  $K_m$ s bajas, indicando una alta afinidad, permitiendo la captación eficiente de glc incluso a concentraciones plasmáticas bajas. GLUT2, expresado en hepatocitos tiene una  $K_m$  elevada (17 mM) por lo que únicamente internalizará glc cuando las concentraciones sanguíneas son elevadas. GLUT4, cuya translocación a la membrana es dependiente de insulina (músculo esquelético, tejido adiposo), tiene una  $K_m$  intermedia (5 mM).



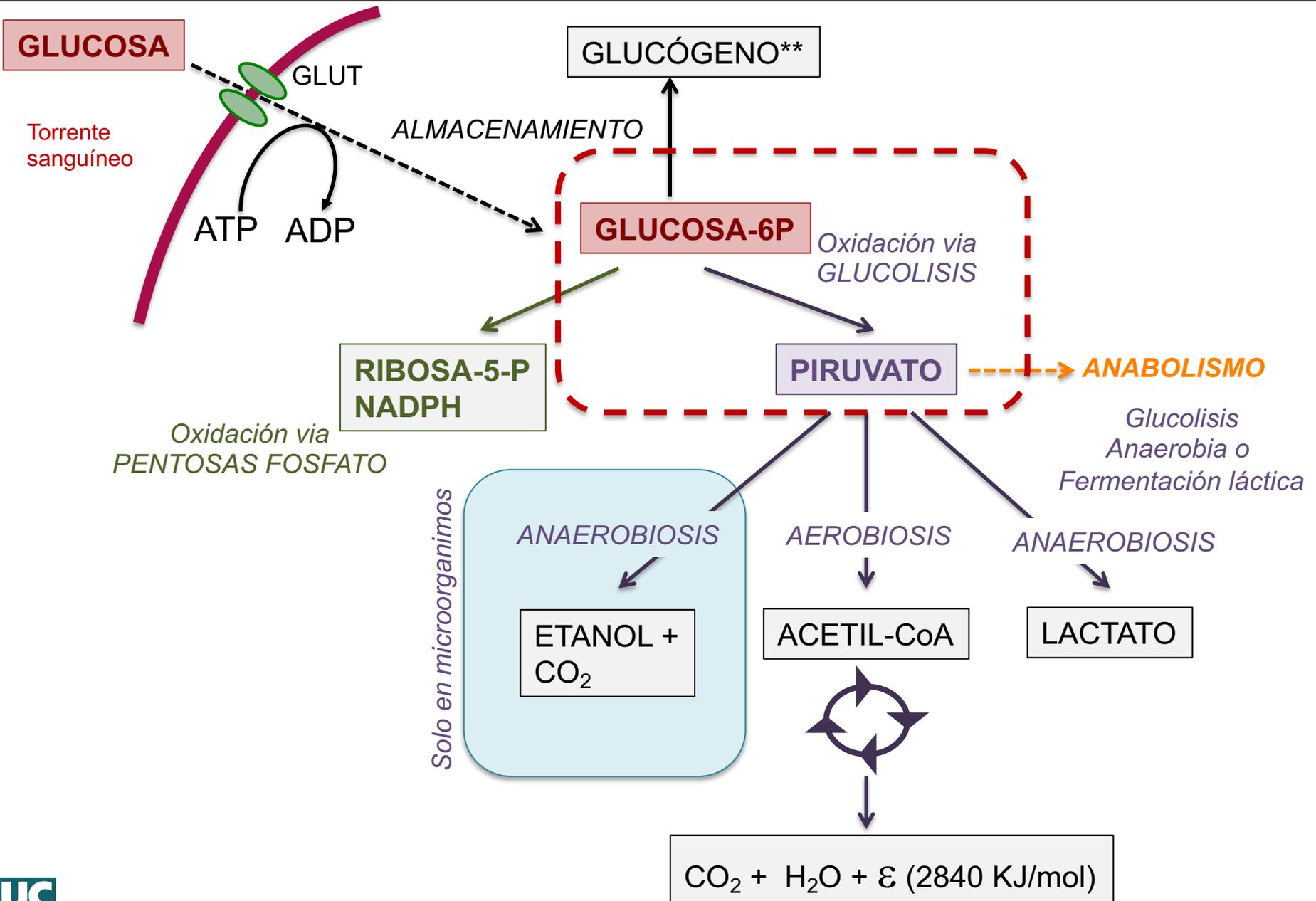
# IMPORTANCIA DE LA GLUCOSA

- ❑ **PRINCIPAL COMBUSTIBLE DE LA MAYORÍA DE LOS ORGANISMOS.**
- ❑ **RICA EN ENERGÍA.** La oxidación completa de la Glc hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  produce una variación de energía libre de  $\Delta G^\circ = -2840 \text{ kJ/mol}$ :



- ❑ **La Glc se almacena en las células animales como Glucógeno (Homopolímero de glucosa de alto peso molecular). Puede liberarse rápidamente cuando aumentan las necesidades energéticas del organismo.**
- ❑ **Su degradación proporciona, además de energía, gran cantidad de metabolitos que se utilizan en reacciones biosintéticas.**

# DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO



# GLUCOLISIS: VISIÓN GLOBAL

**TEJIDOS QUE REALIZAN LA GLUCÓLISIS:** Todos

**LOCALIZACIÓN CELULAR DE LA RUTA:** Citosol

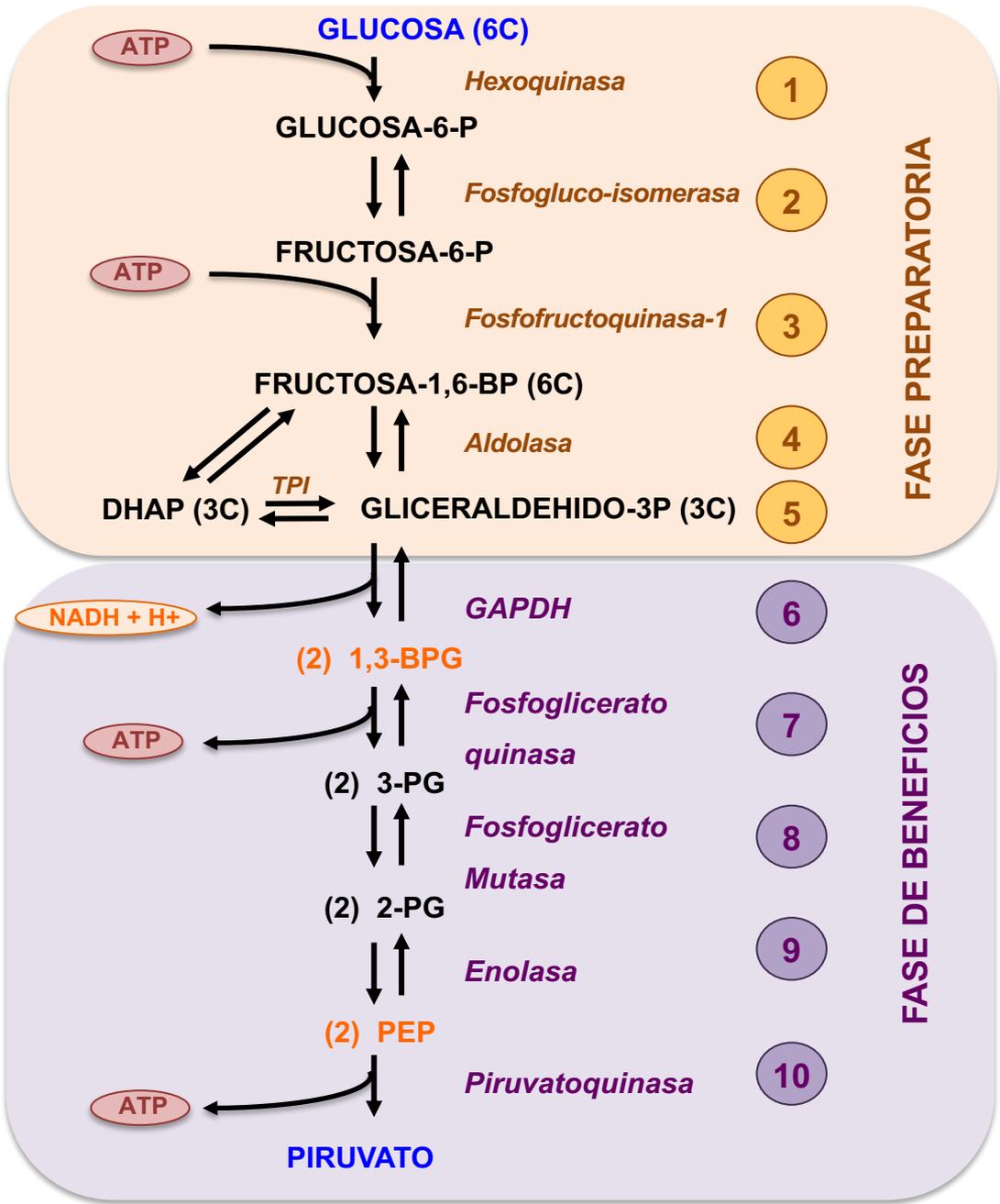
## **CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES:**

10 Reacciones divididas en 2 Fases claramente diferenciadas:

**Fase Preparatoria** (5 reacciones). Se consumen 2 ATPs

**Fase de Beneficios** (5 reacciones). Se forman 4 ATPs y 2 NADH

# GLUCOLISIS. FASES



X2

# GLUCOLISIS: VISIÓN GLOBAL

**TEJIDOS QUE REALIZAN LA GLUCÓLISIS:** Todos

**LOCALIZACIÓN CELULAR DE LA RUTA:** Citosol

## **CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES:**

2 Fases claramente diferenciadas:

Fase Preparatoria (5 reacciones). Se consumen 2ATPs

Fase de Beneficios (5 reacciones). Se forman 4 ATPs y 2 NADH

Intermediarios Fosforilados:

*Compuestos fosforilados de **baja** energía* : Grupos fosfato ionizados a pH 7 (carga negativa). No difunden al exterior de la célula.

*Compuestos fosforilados de **alta** energía:* Hidrólisis de compuestos de alta energía acoplada a la síntesis de ATP.

Balance global:



( $\Delta G^\circ = -85\text{Kj/mol}$ , Reacción exergónica y favorable o espontánea)

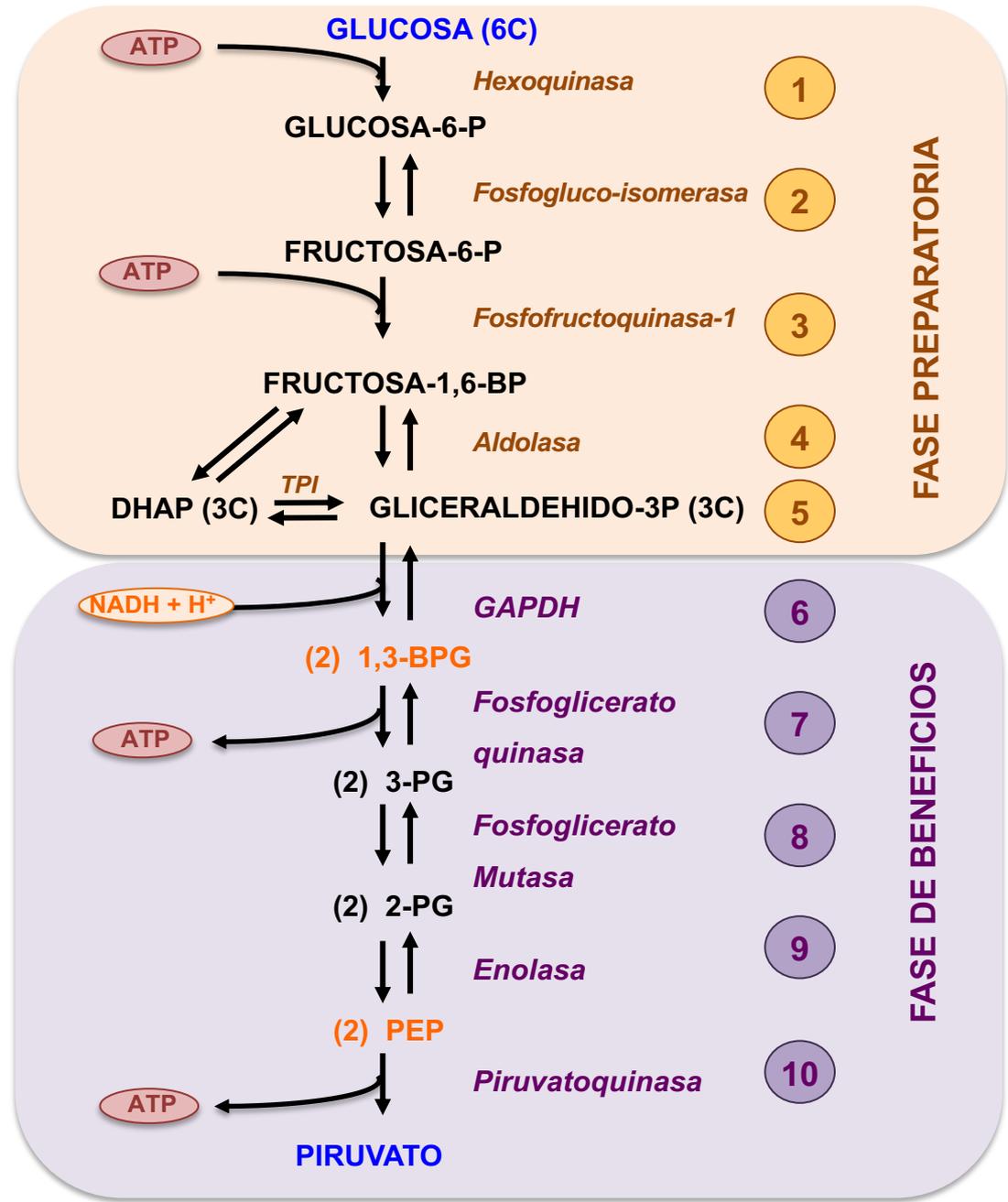
# GLUCOLISIS. FASES

3 Reacciones Irreversibles

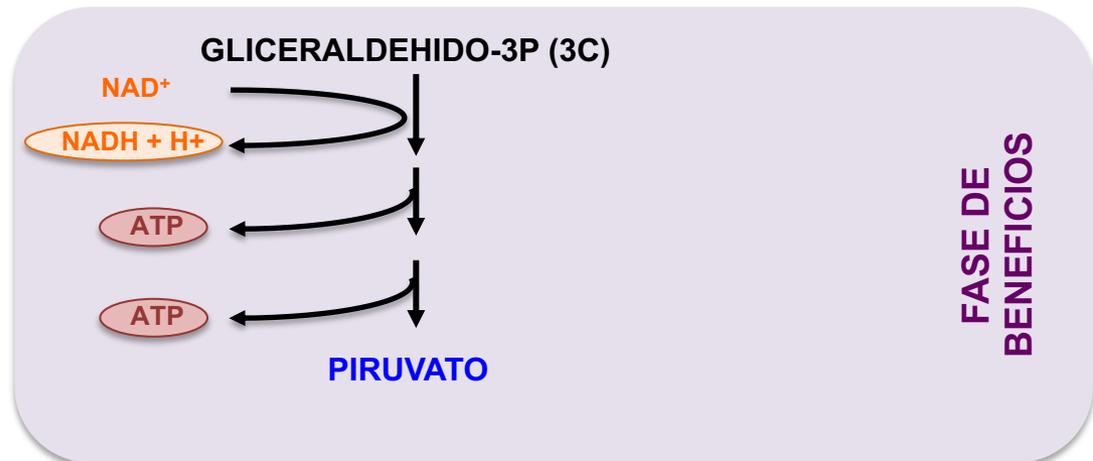
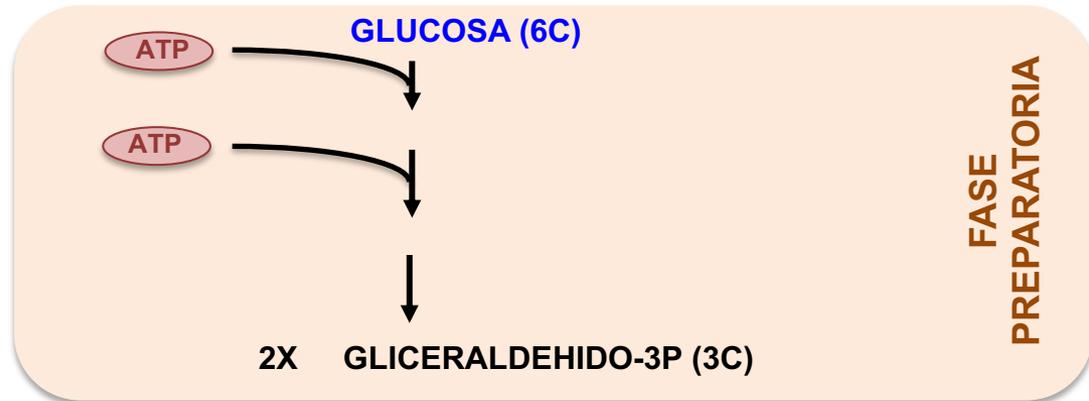


Generación de compuestos De alta energía (1,3-Bisfosfoglicerato\_1,3-BPG y Fosfoenolpiruvato\_PEP)

X2



# GLUCOLISIS. FASES



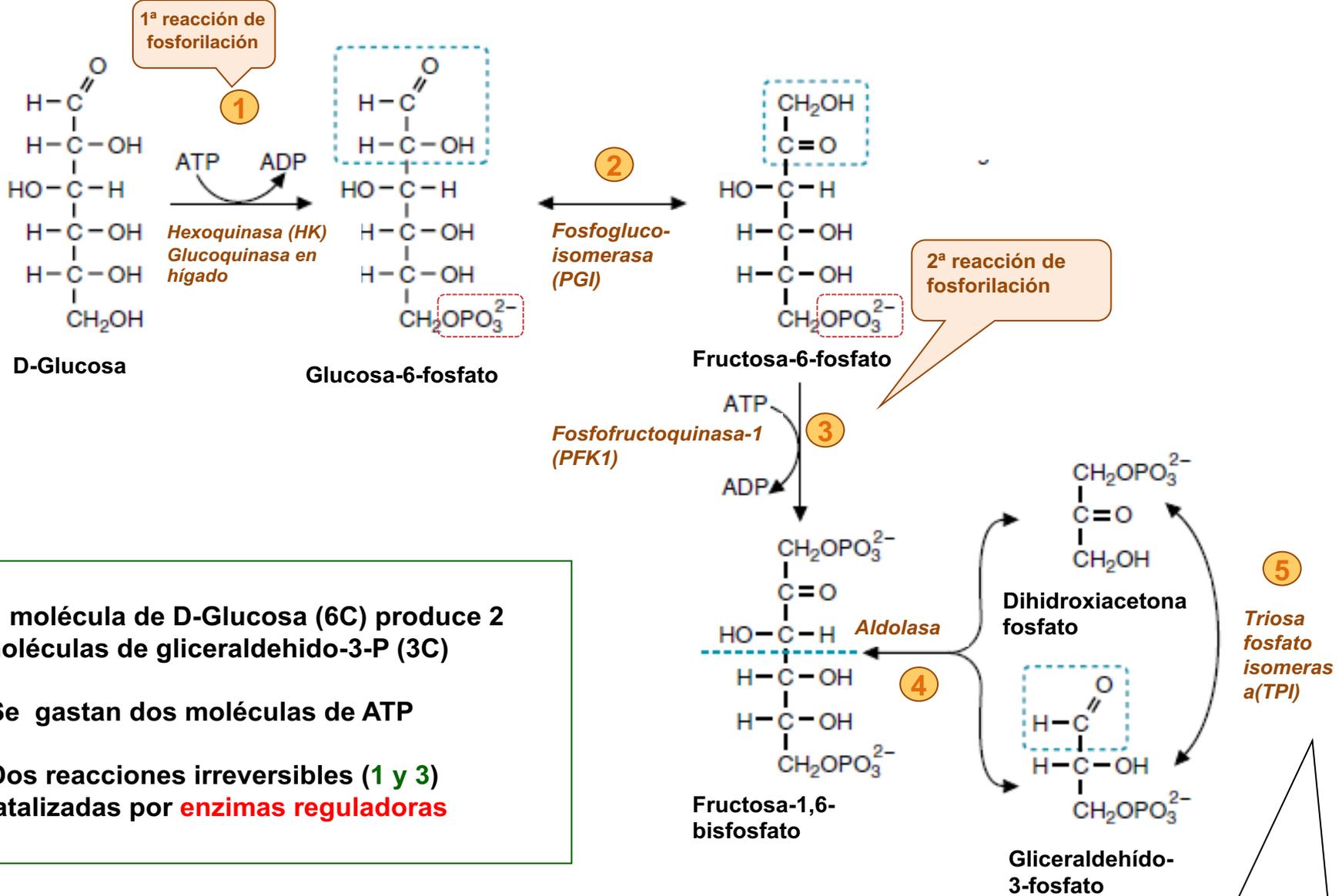
X2



**BALANCE TOTAL:**



# GLUCOLISIS: FASE PREPARATORIA



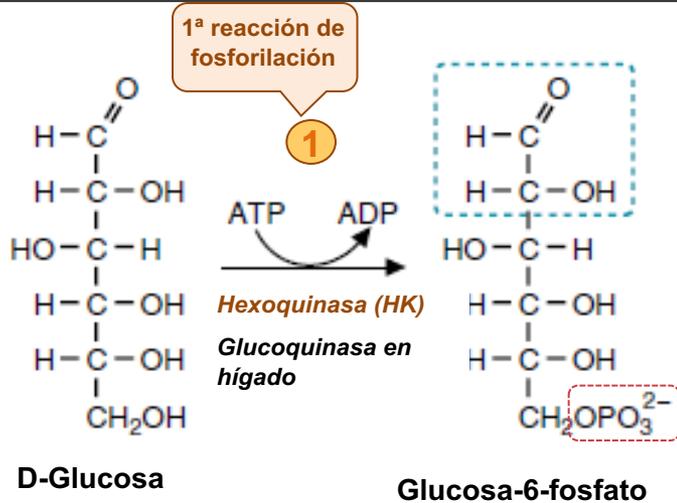
•1 molécula de D-Glucosa (6C) produce 2 moléculas de gliceraldehído-3-P (3C)

•Se gastan dos moléculas de ATP

•Dos reacciones irreversibles (1 y 3) catalizadas por **enzimas reguladoras**

Interconversión de DHAP en gliceraldehído-3-P, que sigue la glucólisis

# GLUCOLISIS: FASE PREPARATORIA



•1 molécula de D-Glucosa (6C) produce 2 moléculas de gliceraldehido-3-P (3C)

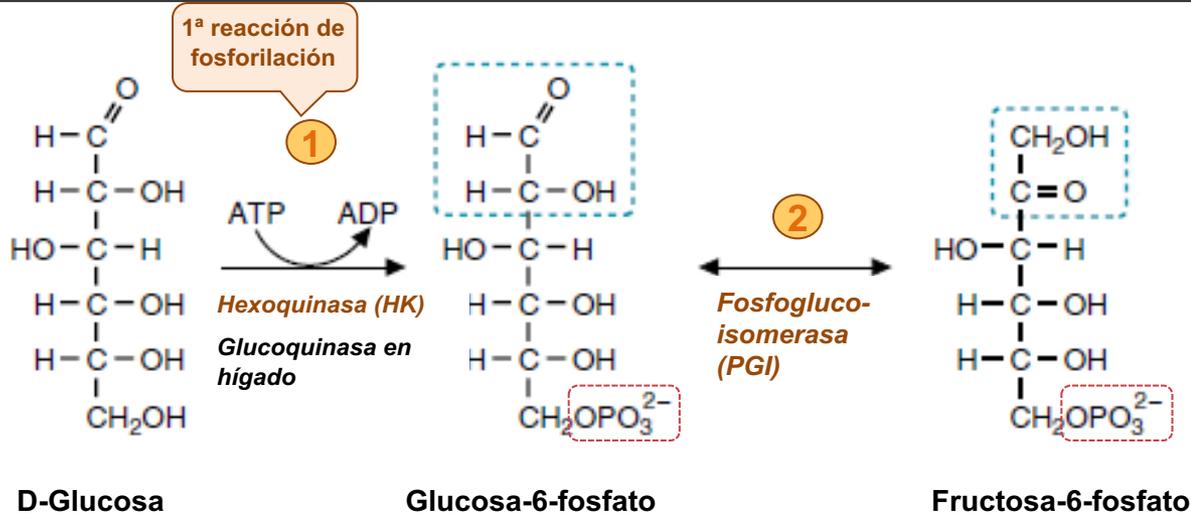
•Se gastan dos moléculas de ATP

•Dos reacciones irreversibles (1 y 3) catalizadas por **enzimas reguladoras**

La fosforilación de la glc se considera una forma de "activarla" porque al añadir un grupo fosfato a la molécula de glc (formando glucosa-6-fosfato se **aumenta la energía de la molécula y su reactividad.**

La glc en su forma libre es relativamente estable y poco reactiva. Al fosforilarse, el enlace fosfoéster generado en la glucosa-6-fosfato introduce una mayor cantidad de energía química en la molécula, preparándola para participar en reacciones metabólicas posteriores.

# GLUCOLISIS: FASE PREPARATORIA



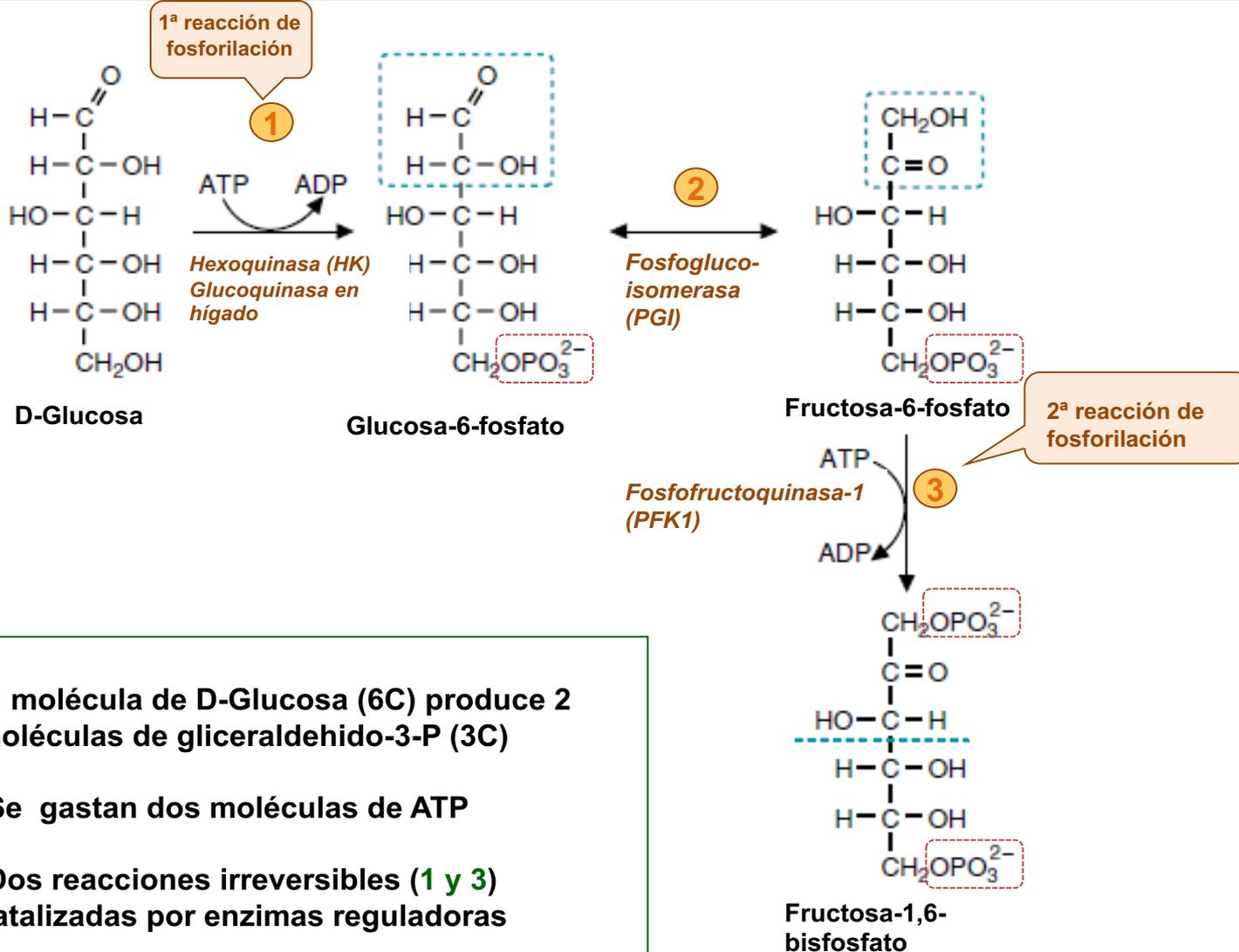
•1 molécula de D-Glucosa (6C) produce 2 moléculas de gliceraldehido-3-P (3C)

•Se gastan dos moléculas de ATP

•Dos reacciones irreversibles (1 y 3) catalizadas por **enzimas reguladoras**

La segunda reacción de la glucólisis es la isomerización de la glucosa-6-fosfato (una aldosa) en fructosa-6-fosfato (una cetosa), catalizada por la fosfoglucoisomerasa (PGI). Esta reacción implica el cambio de un grupo aldehído a un grupo cetona y es reversible debido a su bajo cambio de energía libre estándar ( $\Delta G^\circ$ )

# GLUCOLISIS: FASE PREPARATORIA



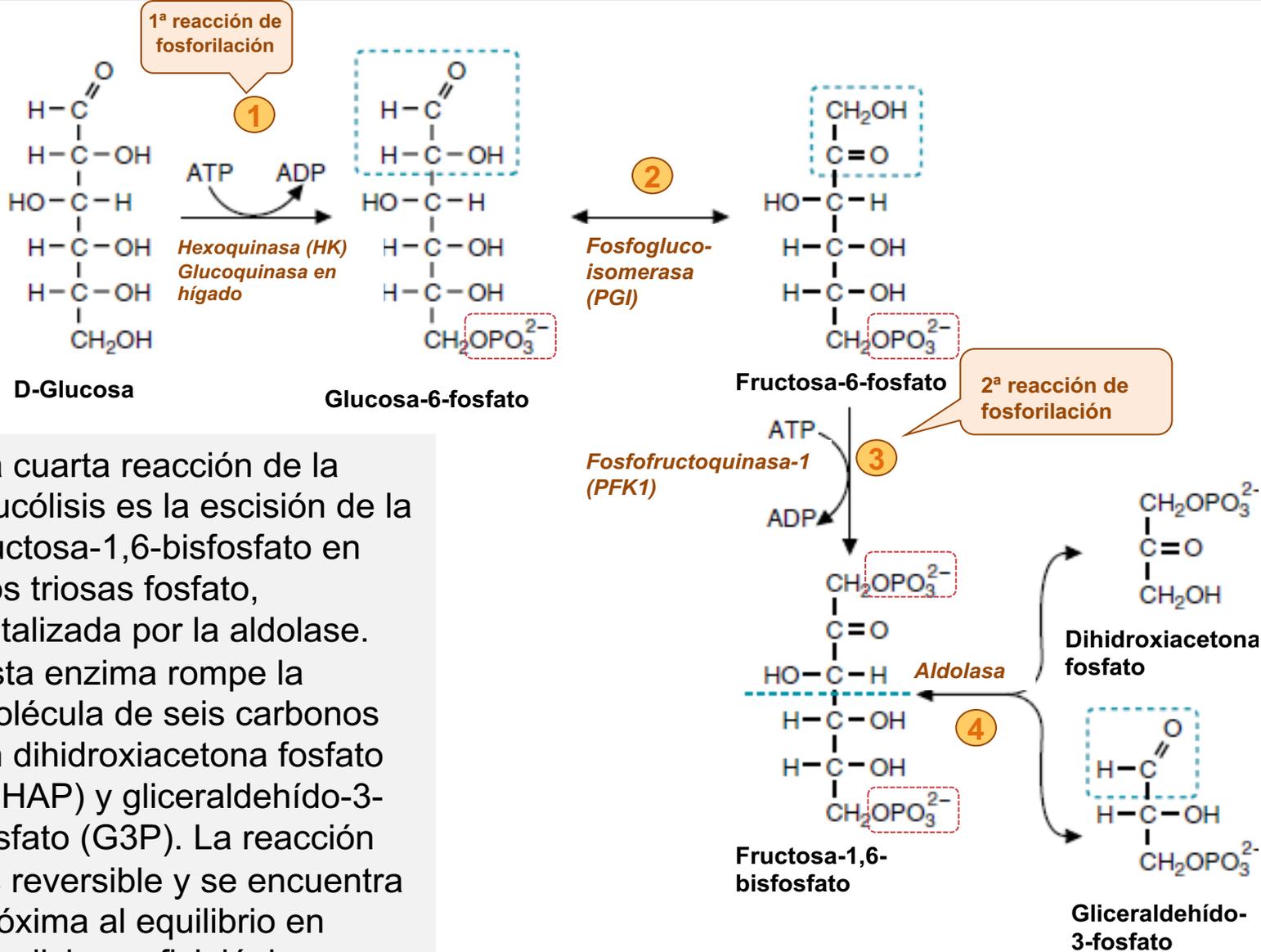
•1 molécula de D-Glucosa (6C) produce 2 moléculas de gliceraldehido-3-P (3C)

•Se gastan dos moléculas de ATP

•Dos reacciones irreversibles (1 y 3) catalizadas por enzimas reguladoras

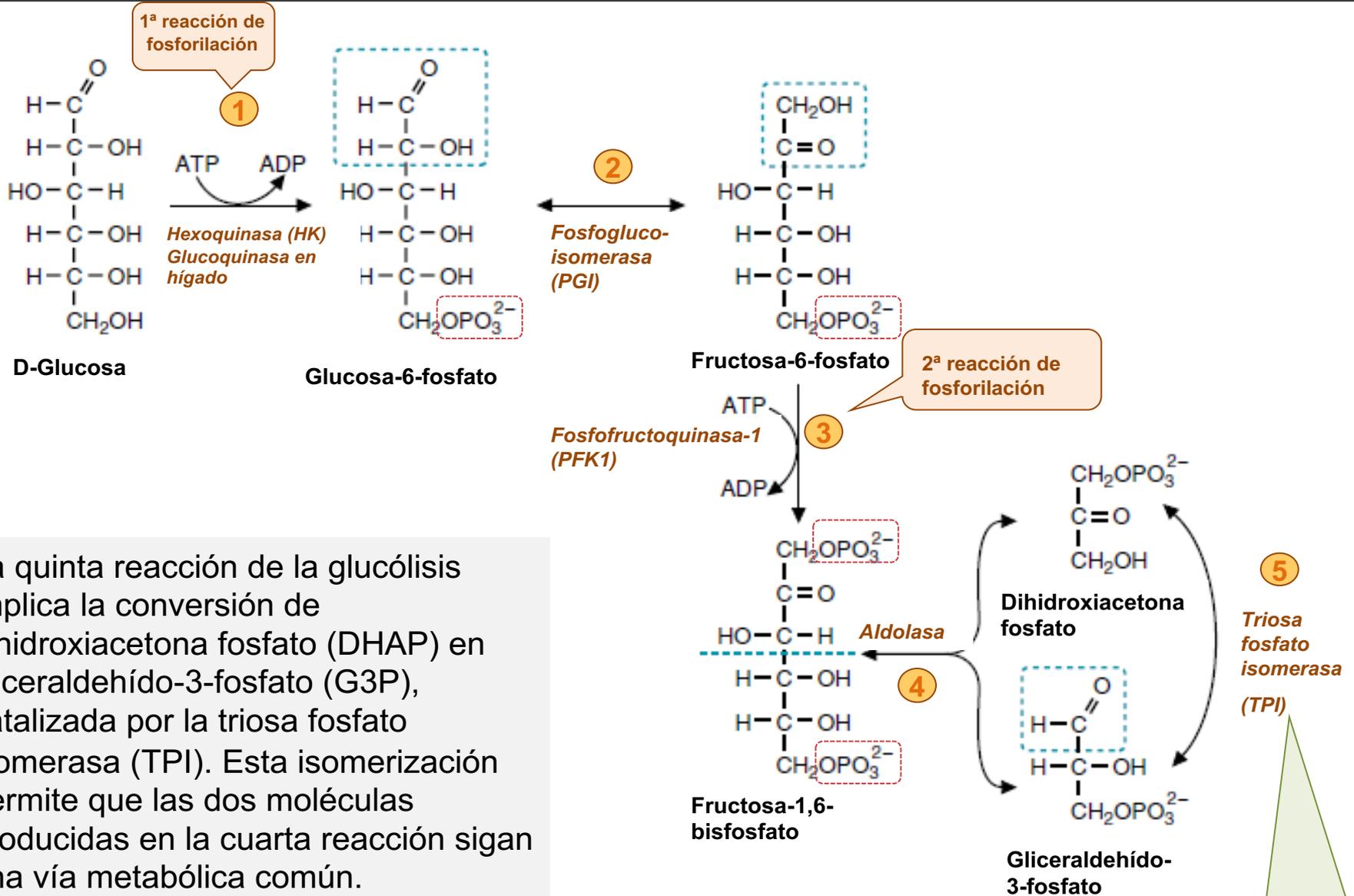
La tercera reacción consiste en la fosforilación de la fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-bisfosfato. Este paso es catalizado por la fosfofructoquinasa-1 (PFK1), utilizando ATP como donador de fosfato. Se añade un segundo grupo fosfato al C1 de la fructosa, con hidrólisis del enlace fosfoanhídrido del ATP. Esta reacción es irreversible bajo condiciones fisiológicas y constituye uno de los principales puntos de regulación de la glucólisis

# GLUCOLISIS: FASE PREPARATORIA



La cuarta reacción de la glucólisis es la escisión de la fructosa-1,6-bisfosfato en dos triosas fosfato, catalizada por la aldolasa. Esta enzima rompe la molécula de seis carbonos en dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído-3-fosfato (G3P). La reacción es reversible y se encuentra próxima al equilibrio en condiciones fisiológicas

# GLUCOLISIS: FASE PREPARATORIA



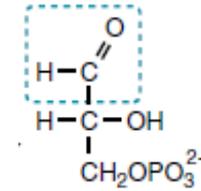
La quinta reacción de la glucólisis implica la conversión de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) en gliceraldehído-3-fosfato (G3P), catalizada por la triosa fosfato isomerasa (TPI). Esta isomerización permite que las dos moléculas producidas en la cuarta reacción sigan una vía metabólica común.

Interconversión de DHAP en gliceraldehído-3-P, que sigue la glucólisis

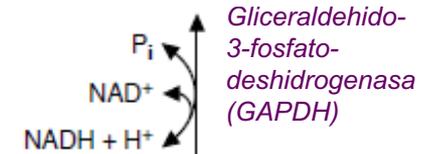
# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

La **Fase de beneficios** consiste en una serie de pasos que producen ATP y NADH. A partir de cada molécula de gliceraldehído-3-fosfato se obtienen dos moléculas de ATP mediante reacciones de fosforilación a nivel de sustrato, y una molécula de NADH mediante una reacción de oxidación. Dado que cada molécula de glc origina dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato, el balance total de la fase de beneficios es la generación de cuatro ATP y dos NADH, compensando el gasto inicial de dos ATP en la fase preparatoria.

X2

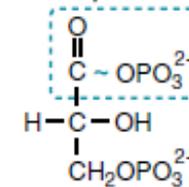


Gliceraldehído-3-fosfato



6 Oxidación y fosforilación

Compuesto de alta energía

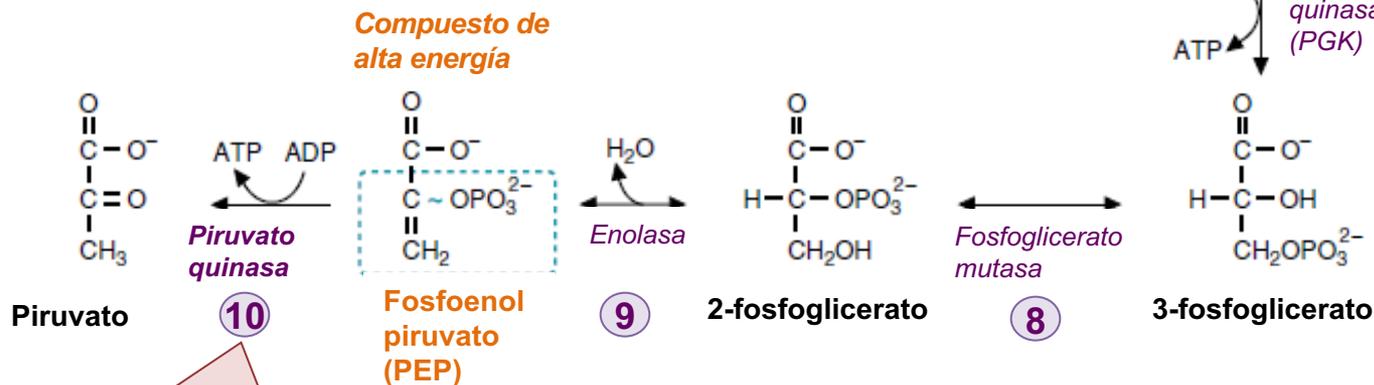


1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG)



7

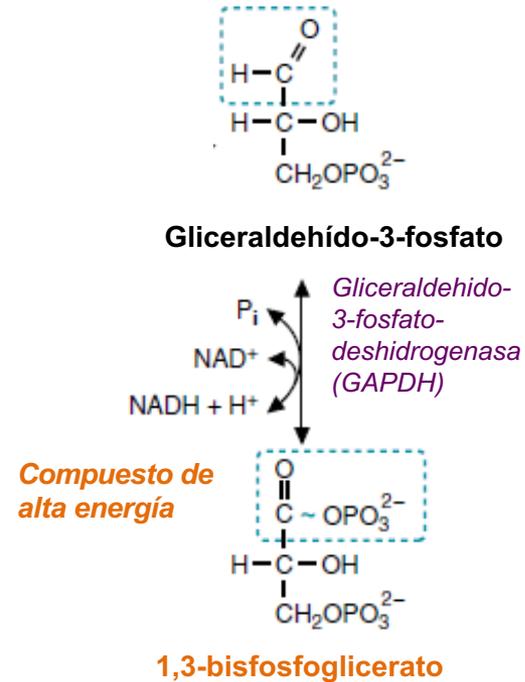
Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato



Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato

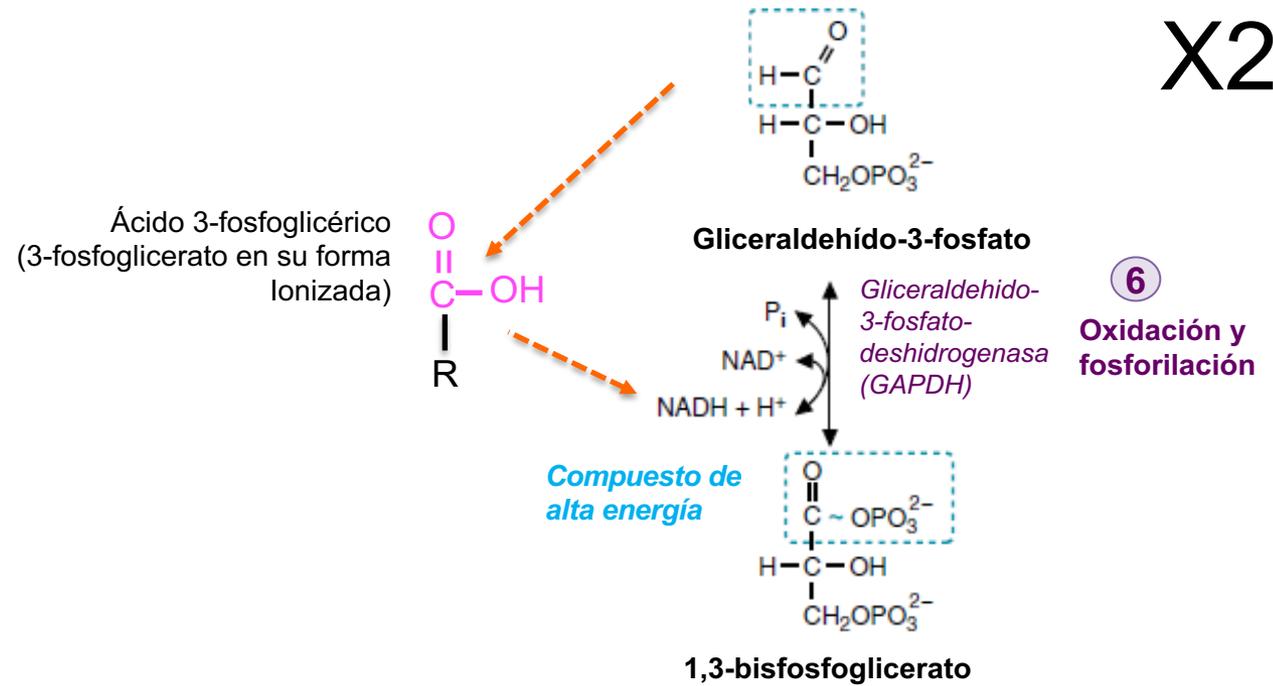
# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

El gliceraldehído-3-fosfato (G3P), que contiene un grupo aldehído en el carbono 1, se oxida a 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG), en el cual el carbono 1 presenta un grupo carboxilado fosforilado. Esta reacción es catalizada por la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y requiere la participación de  $\text{NAD}^+$  como coenzima aceptor de electrones, generando  $\text{NADH}$  y  $\text{H}^+$ . Simultáneamente, un fosfato inorgánico ( $\text{P}_i$ ) se incorpora al producto, sin consumo de ATP. La reacción es reversible y produce un intermediario de alta energía, esencial para la posterior síntesis de ATP



# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

X2

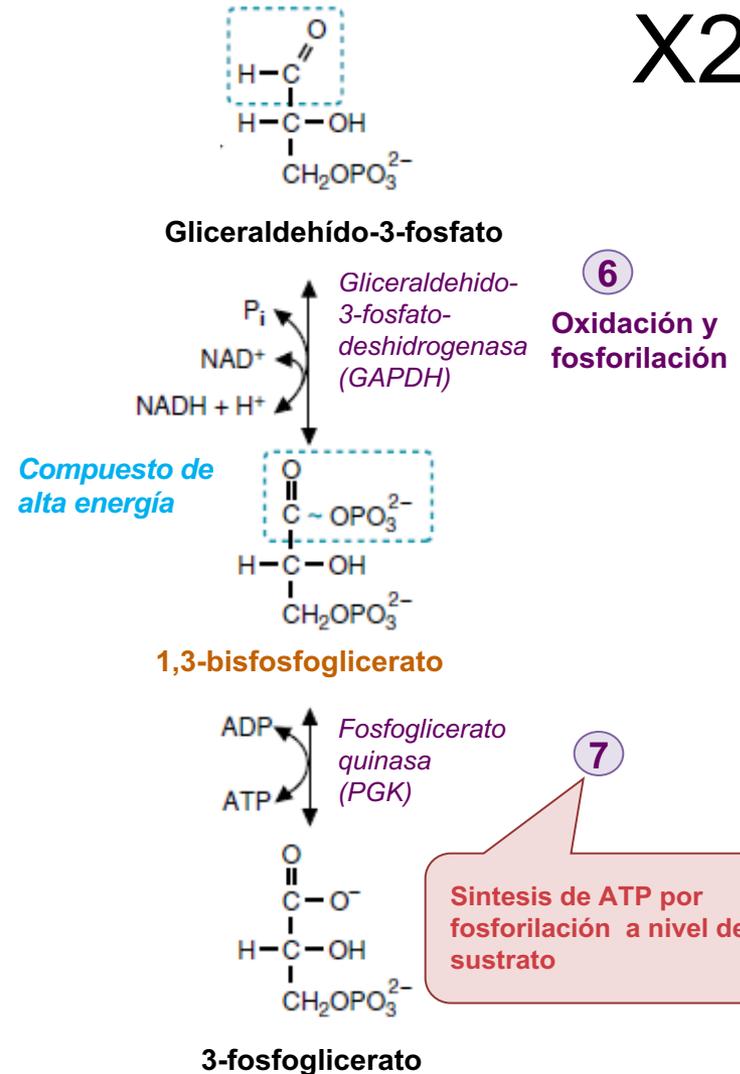




# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

La energía liberada por la conversión de 1,3-BPG a 3-fosfoglicerato (catalizada por la Fosfoglicerato quinasa) es casi equivalente a la energía necesaria para fosforilar el ADP a ATP. Esto significa que la reacción está cerca del equilibrio bajo condiciones estándar, con un  $\Delta G^{\circ}$  que está muy próximo a cero. Como resultado, la reacción es **reversible**, ya que no existe un fuerte impulso termodinámico hacia ninguna de las dos direcciones.

X2

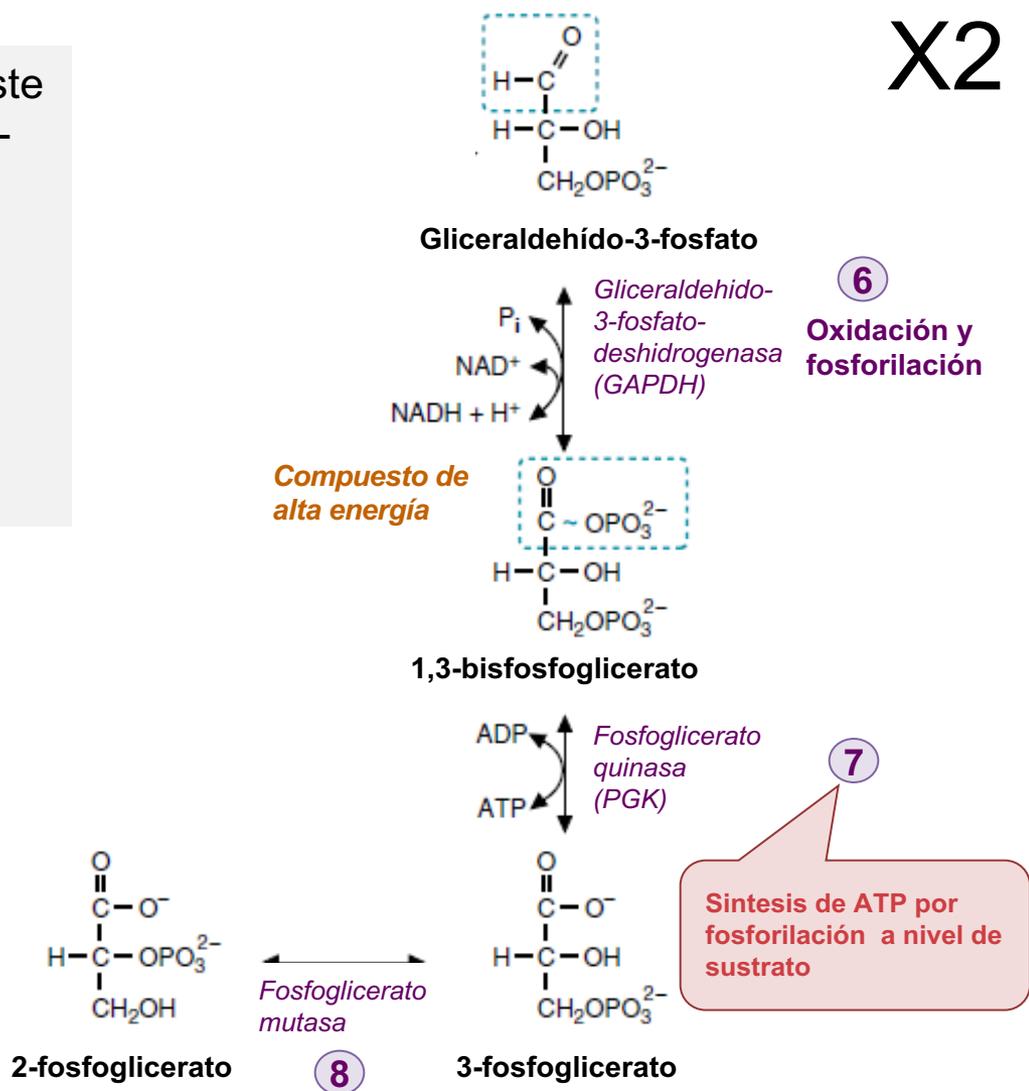


# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

X2

La octava reacción de la glucólisis consiste en la conversión de 3-fosfoglicerato en 2-fosfoglicerato, catalizada por la fosfoglicerato mutasa. Esta enzima transfiere internamente el grupo fosfato desde el carbono 3 al carbono 2 de la molécula.

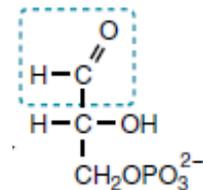
La reacción es reversible y no implica un cambio significativo de energía libre.



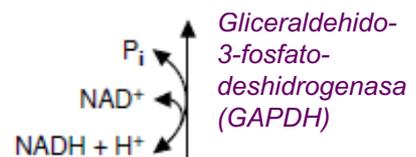
# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

X2

La novena reacción de la glucólisis implica la conversión de 2-fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato (PEP), catalizada por la enolasa. Durante esta reacción reversible se elimina una molécula de agua (H<sub>2</sub>O) mediante la formación de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3. La enolasa, perteneciente al grupo de las liasas, cataliza la formación de este enlace doble con liberación de agua. El PEP es un compuesto de muy alta energía, esencial para la posterior síntesis de ATP

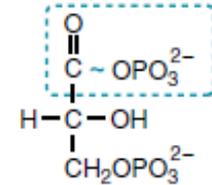


Gliceraldehído-3-fosfato



6 Oxidación y fosforilación

Compuesto de alta energía

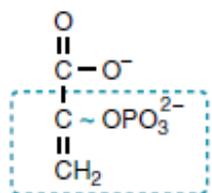


1,3-bisfosfoglicerato

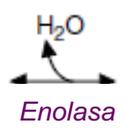


7 Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato

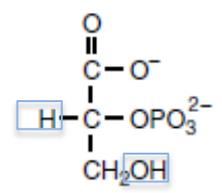
Compuesto de alta energía



fosfoenol piruvato



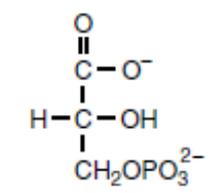
9



2-fosfoglicerato



8

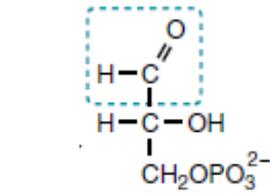


3-fosfoglicerato

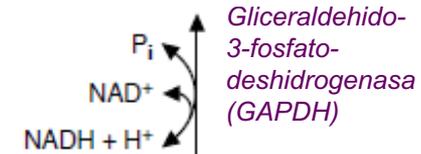
# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

X2

La décima reacción de la glucólisis implica la transferencia del grupo fosfato del PEP al ADP para formar ATP y piruvato, catalizada por la piruvato quinasa. Esta reacción es irreversible y constituye un punto de control de la vía. El PEP es un compuesto de muy alta energía, y su hidrólisis impulsa la síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato. El piruvato, producto final de la glucólisis, presenta un grupo carboxilo (C1), un grupo ceto (C2) y un grupo metilo (C3), y es el único intermediario de la vía que no está fosforilado

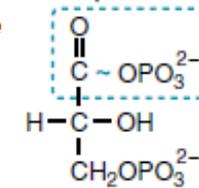


Gliceraldehido-3-fosfato



6 Oxidación y fosforilación

Compuesto de alta energía

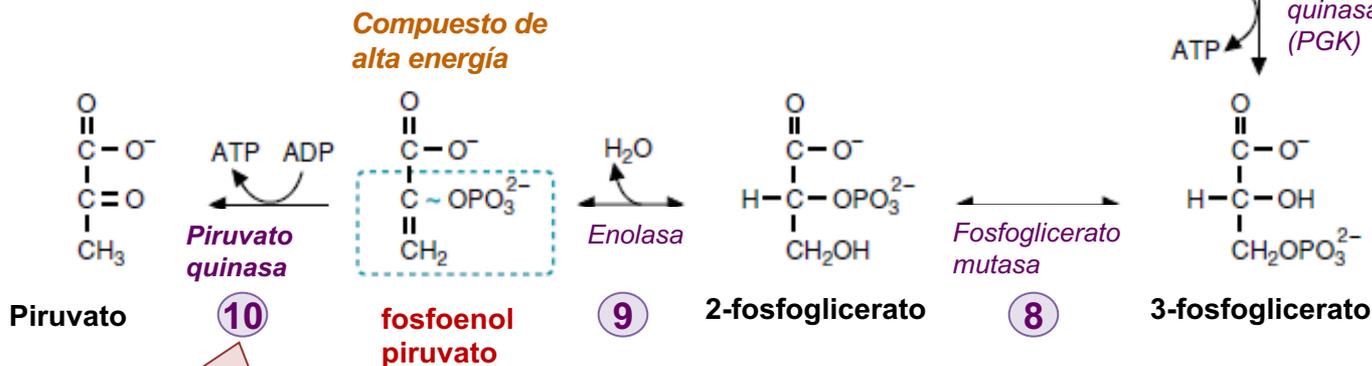


1,3-bisfosfoglicerato



7

Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato

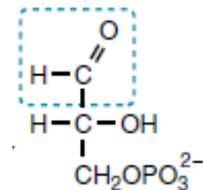
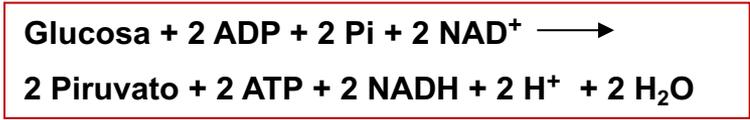


Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato

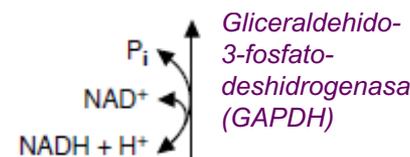
# GLUCOLISIS: FASE DE BENEFICIOS

X2

- 2 moléculas de gliceraldehido-3-P producen 2 moléculas de piruvato
- Reacción de oxidación (6). Se producen 2 moléculas NADH+H<sup>+</sup>.
- Dos reacciones de fosforilación a nivel de sustrato (7 y 10). Se sintetizan 4 moléculas de ATP.
- Una reacción irreversible (10) catalizada por una enzima reguladora

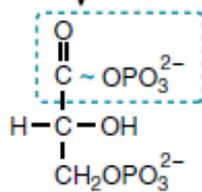


Gliceraldehido-3-fosfato



6 Oxidación y fosforilación

Compuesto de alta energía

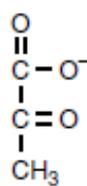


1,3-bisfosfoglicerato

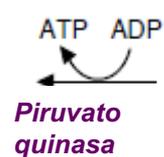


7

Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato



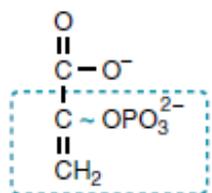
Piruvato



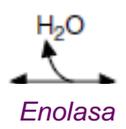
10

Síntesis de ATP por fosforilación a nivel de sustrato

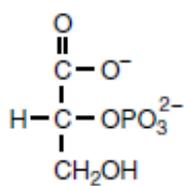
Compuesto de alta energía



fosfoenol piruvato



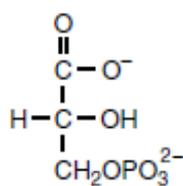
9



2-fosfoglicerato



8



3-fosfoglicerato

# CATABOLISMO DE OTROS GLÚCIDOS DE LA DIETA

## CATABOLISMO DE OTROS GLÚCIDOS DE LA DIETA.

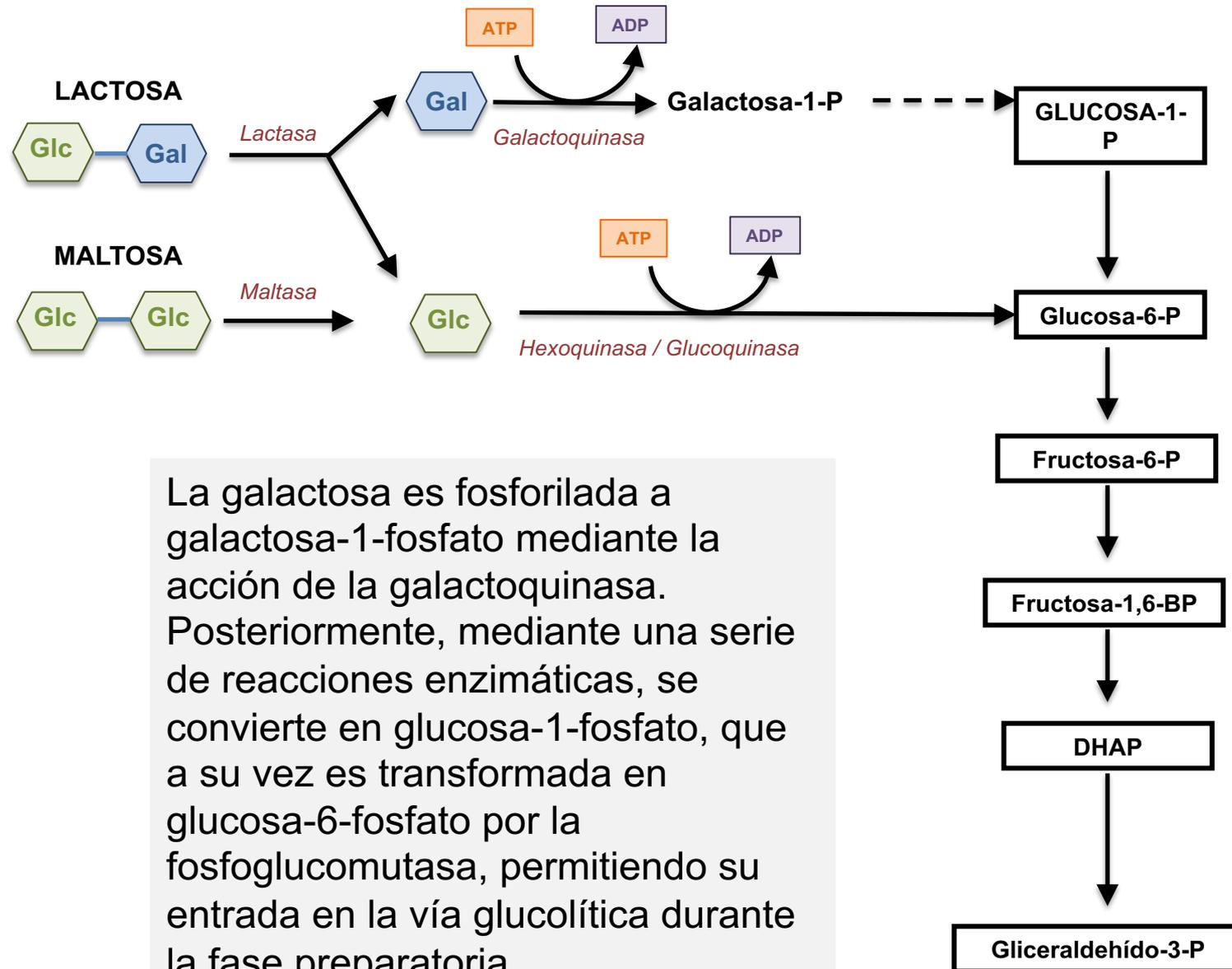
### ENTRADA DE OTROS MONOSACÁRIDOS EN LA GLUCOLISIS:

Además de la glucosa, otros monosacáridos presentes en la dieta, como la galactosa y la fructosa, pueden ser metabolizados para integrarse en la glucólisis. Los disacáridos (maltosa, lactosa y sacarosa) deben ser primero hidrolizados por enzimas específicas (maltasa, lactasa y sacarasa) para liberar monosacáridos. La glucosa es fosforilada a glucosa-6-fosfato por hexoquinasa o glucoquinasa y continúa por la vía glucolítica.

# CATABOLISMO Y ANABOLISMO

## GLÚCIDOS DE LA DIETA

## GLÚCIDOS INTRACELULARES

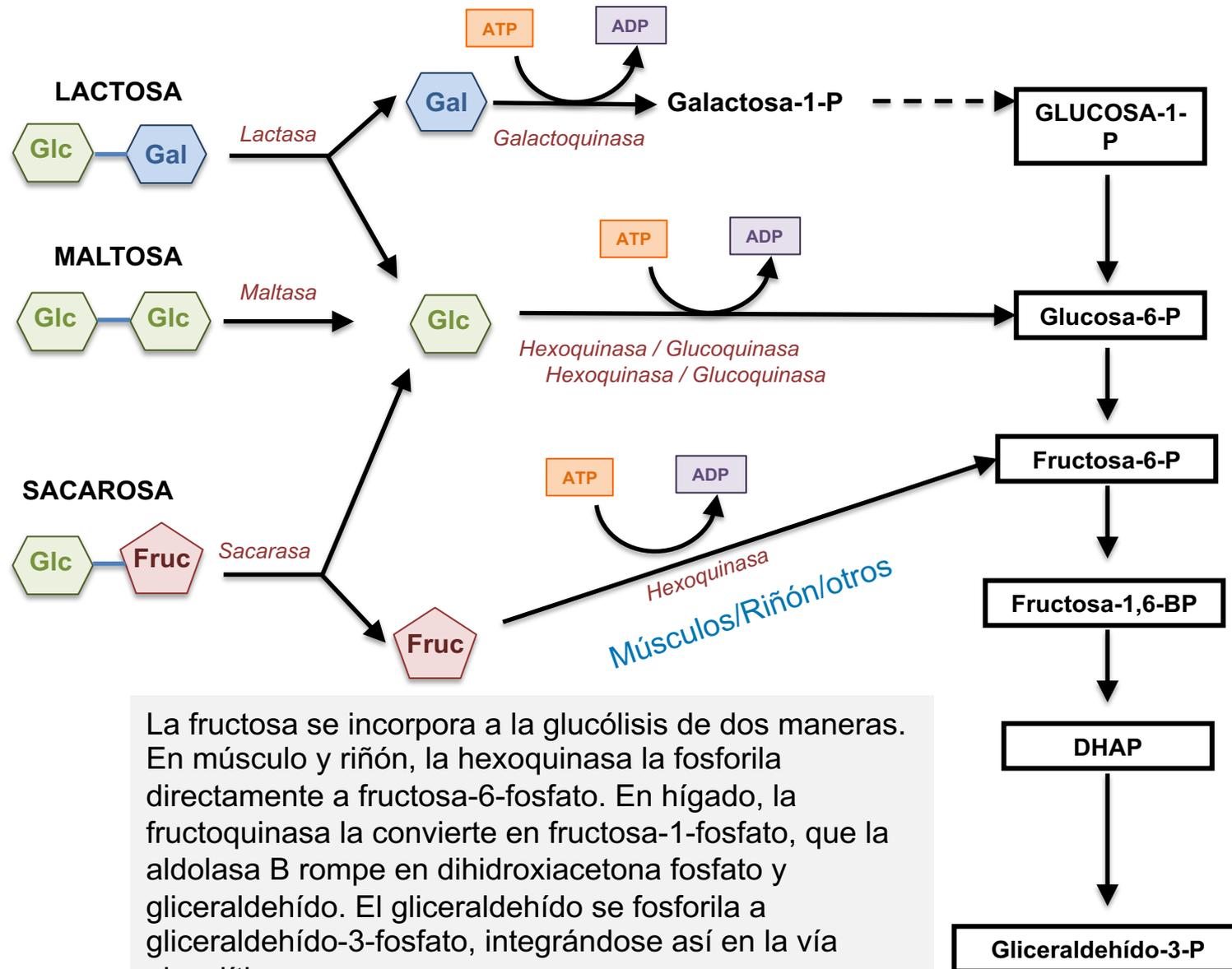


La galactosa es fosforilada a galactosa-1-fosfato mediante la acción de la galactoquinasa. Posteriormente, mediante una serie de reacciones enzimáticas, se convierte en glucosa-1-fosfato, que a su vez es transformada en glucosa-6-fosfato por la fosfoglucomutasa, permitiendo su entrada en la vía glucolítica durante la fase preparatoria

# CATABOLISMO Y ANABOLISMO

## GLÚCIDOS DE LA DIETA

## GLÚCIDOS INTRACELULARES

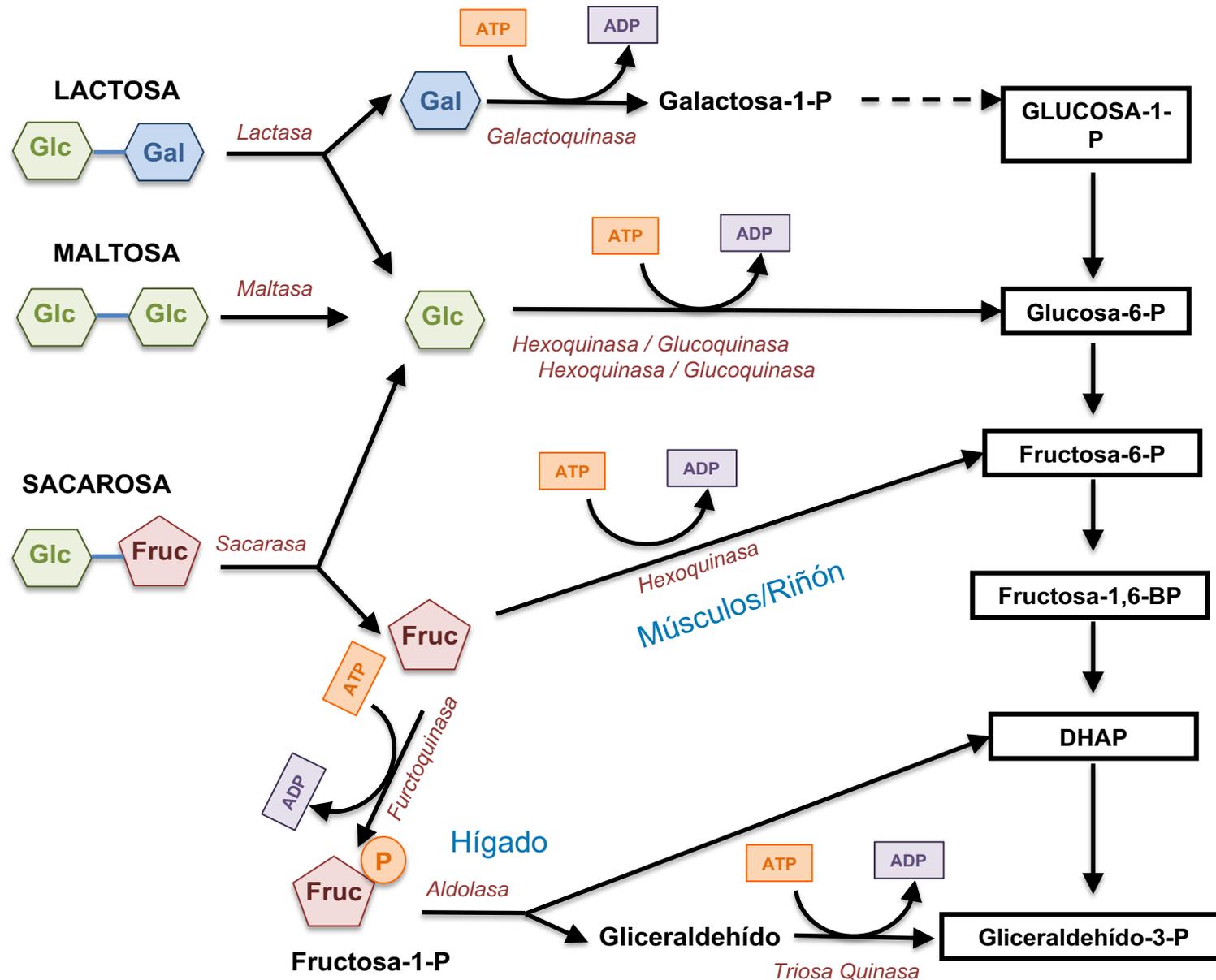


La fructosa se incorpora a la glucólisis de dos maneras. En músculo y riñón, la hexoquinasa la fosforila directamente a fructosa-6-fosfato. En hígado, la fructoquinasa la convierte en fructosa-1-fosfato, que la aldolasa B rompe en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído. El gliceraldehído se fosforila a gliceraldehído-3-fosfato, integrándose así en la vía glucolítica

# CATABOLISMO Y ANABOLISMO

## GLÚCIDOS DE LA DIETA

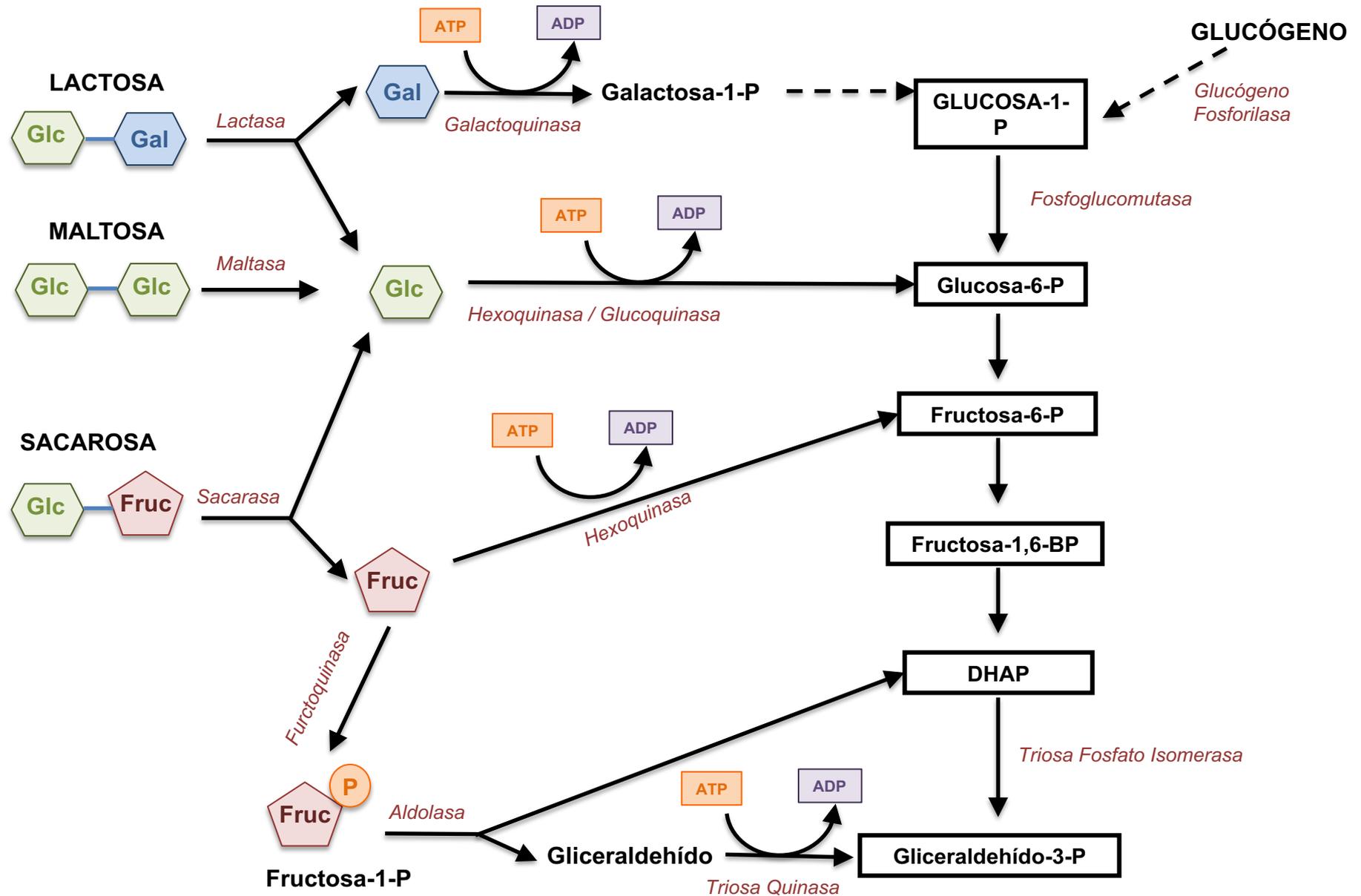
## GLÚCIDOS INTRACELULARES



# CATABOLISMO Y ANABOLISMO

## GLÚCIDOS DE LA DIETA

## GLÚCIDOS INTRACELULARES

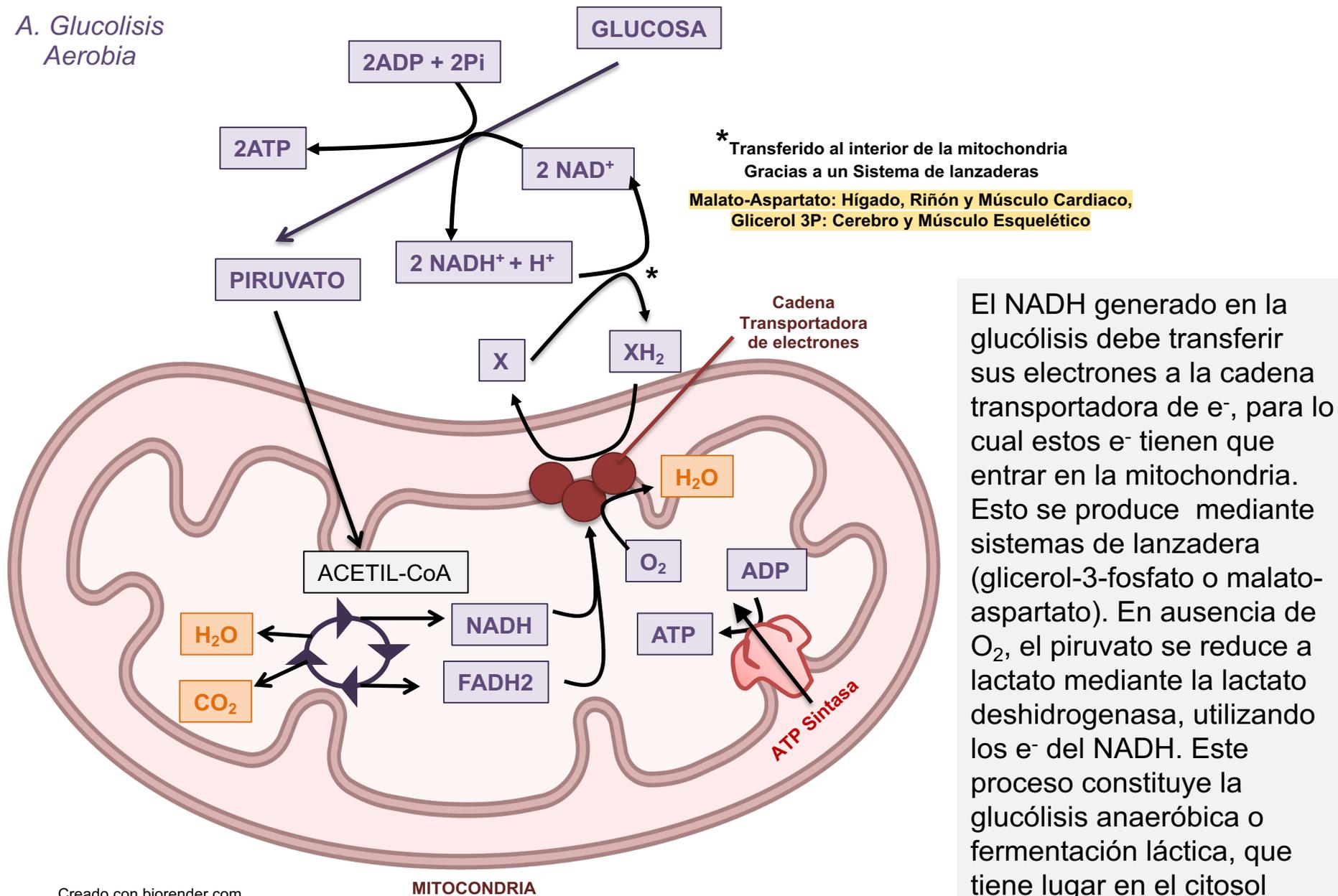




**GLUCOLISIS ANAEROBIA: COMPARACIÓN CON LA GLUCOLISIS AEROBIA  
(POSIBLES DESTINOS DEL PIRUVATO)**

# DESTINOS DEL PIRUVATO: GLUCOLISIS ANAEROBIA

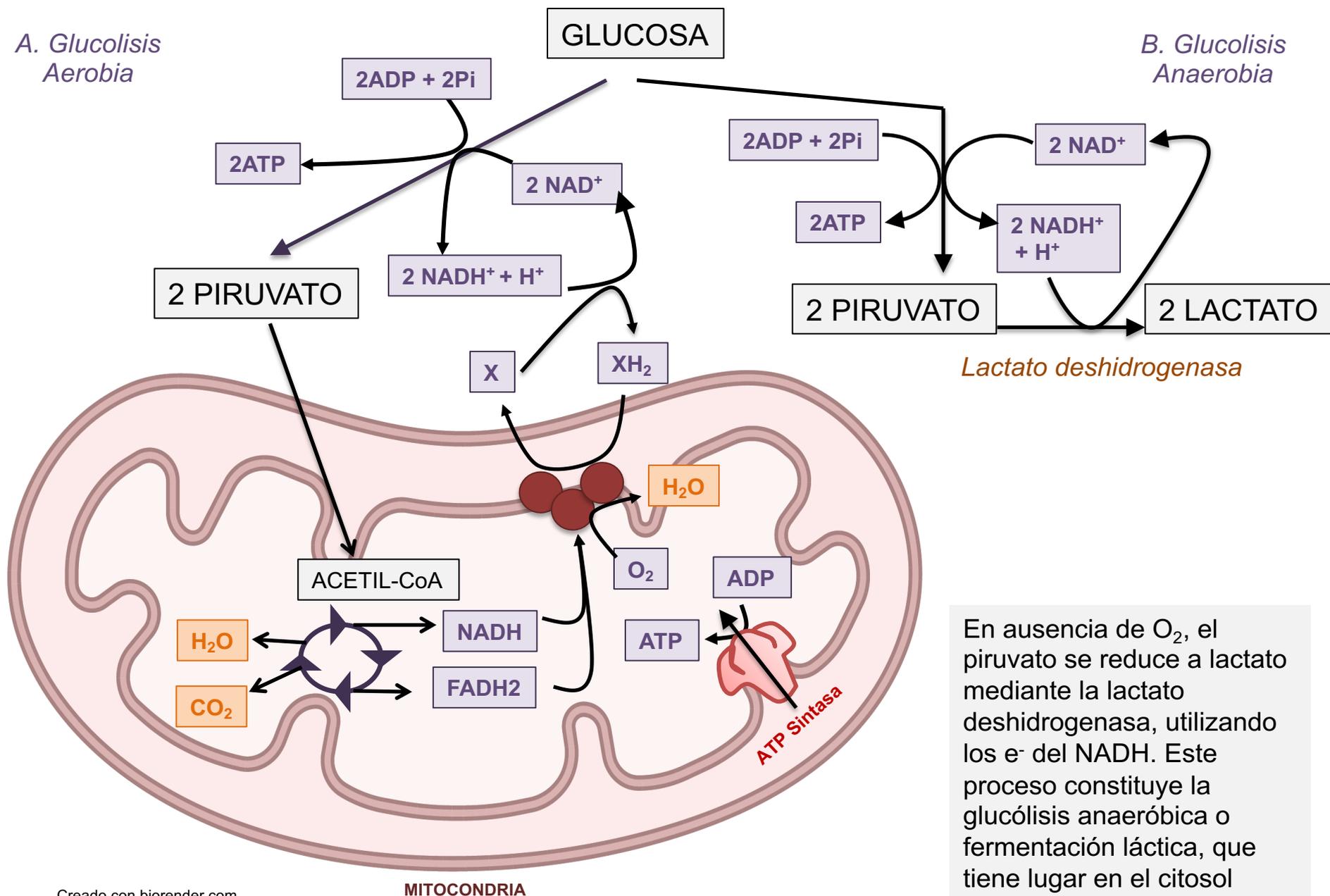
## A. Glucolisis Aerobia



# DESTINOS DEL PIRUVATO: GLUCOLISIS ANAEROBIA

A. Glucolisis Aerobia

B. Glucolisis Anaerobia



*Lactato deshidrogenasa*

En ausencia de  $O_2$ , el piruvato se reduce a lactato mediante la lactato deshidrogenasa, utilizando los  $e^-$  del  $NADH$ . Este proceso constituye la glucólisis anaeróbica o fermentación láctica, que tiene lugar en el citosol

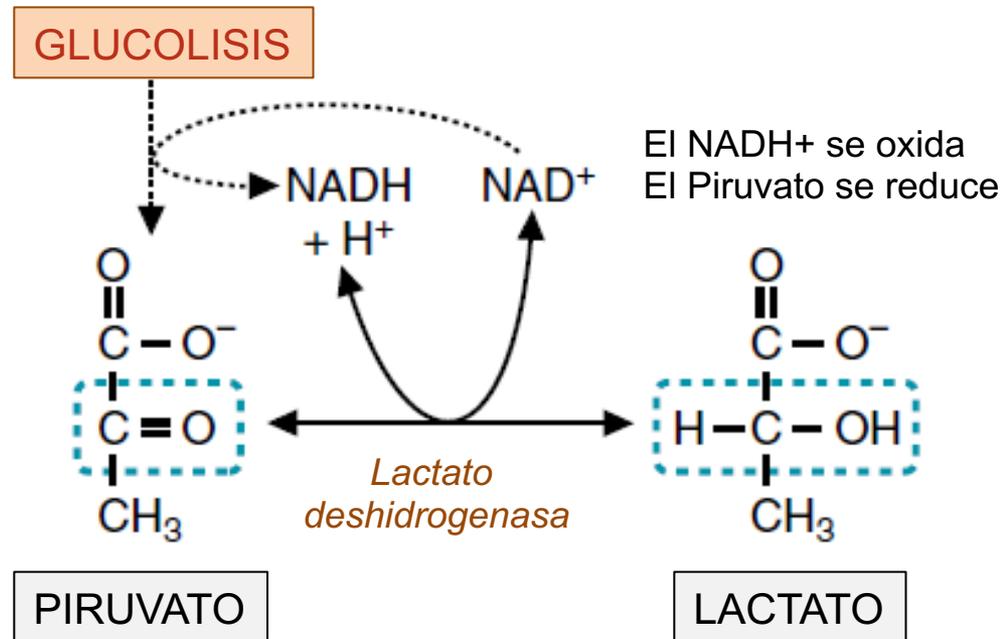
# DESTINOS DEL PIRUVATO: GLUCOLISIS ANAEROBIA

TIENE LUGAR EN TEJIDOS CON UN APORTE POBRE DE OXÍGENO:

Eritrocitos

Músculo Esquelético (ejercicio intenso)

Retina



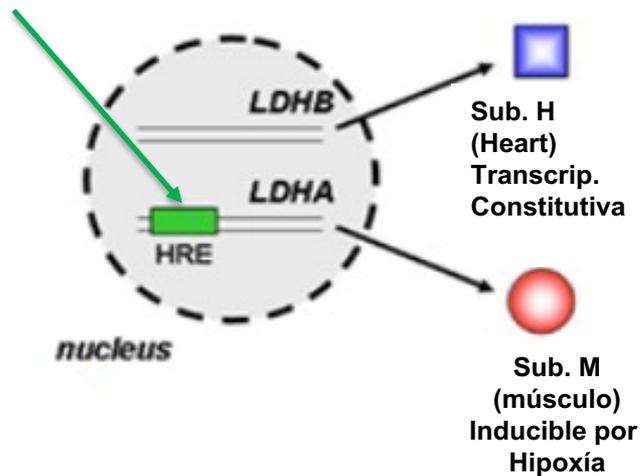
Tomado de :Lieberman, M., & Peet, A. (2014). Bioquímica médica básica de Marks: Un enfoque clínico (4.ª ed.).

La glucólisis anaerobia o fermentación láctica es un proceso reversible y fundamental en tejidos como los eritrocitos y las células de la retina (que carecen de mitocondrias) o el músculo en contracción vigorosa cuando la disponibilidad de O<sub>2</sub> es baja.

# DESTINOS DEL PIRUVATO: GLUCOLISIS ANAEROBIA

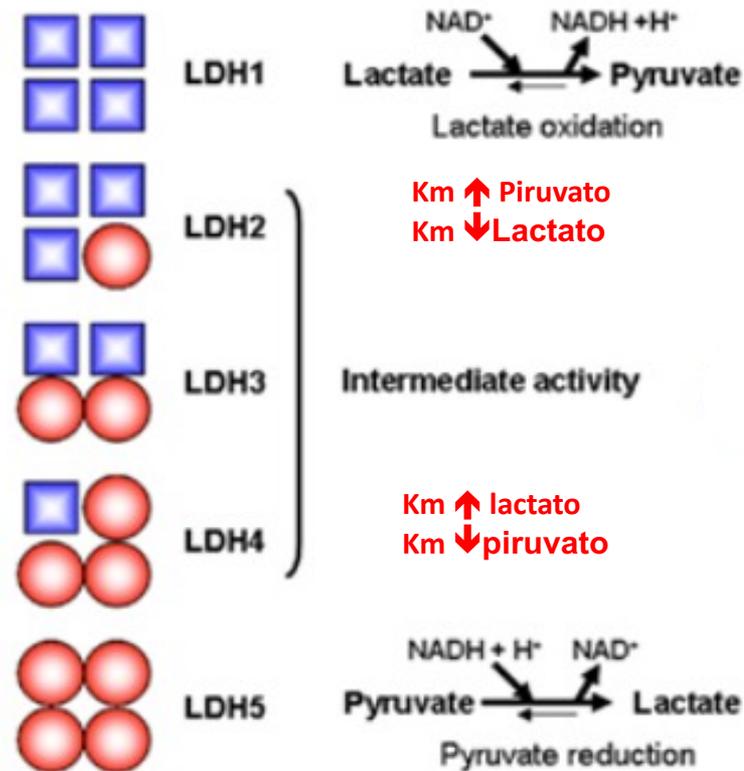
## ISOENZIMAS LACTATO DESHIDROGENASA

HRE: Hypoxia Response Element  
(en tejidos que responden bien hipoxia)



Las diferentes formas isoenzimáticas, que se encontrarán en diferentes tejidos, tienen diferentes  $K_m$ s para los posibles sustratos de la lactato deshidrogenasa. Esto condiciona el metabolismo del piruvato en los diferentes tejidos.

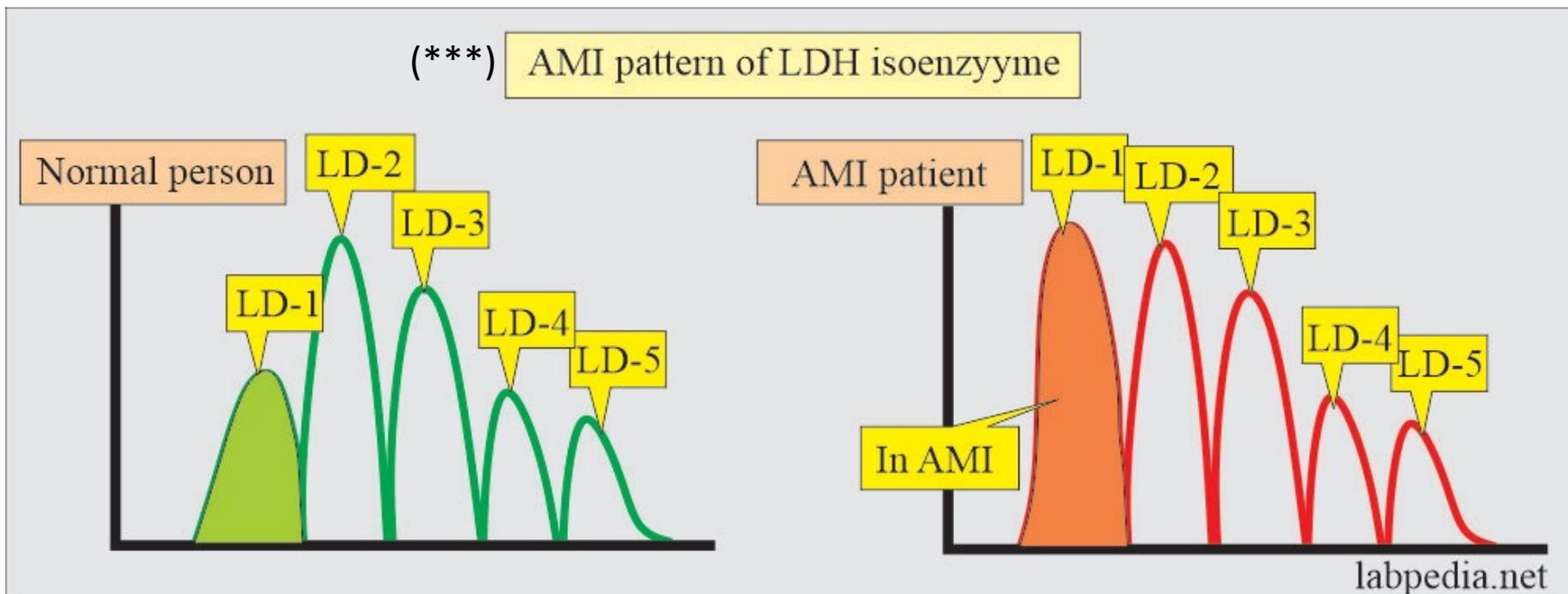
Glucolisis aerobia → Ciclo de Krebs



Glucolisis anaerobia → Ciclo de Cori

# DESTINOS DEL PIRUVATO: GLUCOLISIS ANAEROBIA

## ISOENZIMAS LACTATO DESHIDROGENASA



\*\*\* AMI= Acute Myocardial Infarction= Infarto Agudo de Miocardio

La isoenzima cardíaca favorece el paso lactato a piruvato (por esa razón, el músculo cardíaco no funciona bien en anaerobiosis), mientras que la de músculo esquelético favorece la conversión a lactato.

La presencia de enzimas intracelulares en sangre quiere decir que las células que tenían ese enzima se han roto indicando daño tisular (Infarto de miocardio\_AMI).

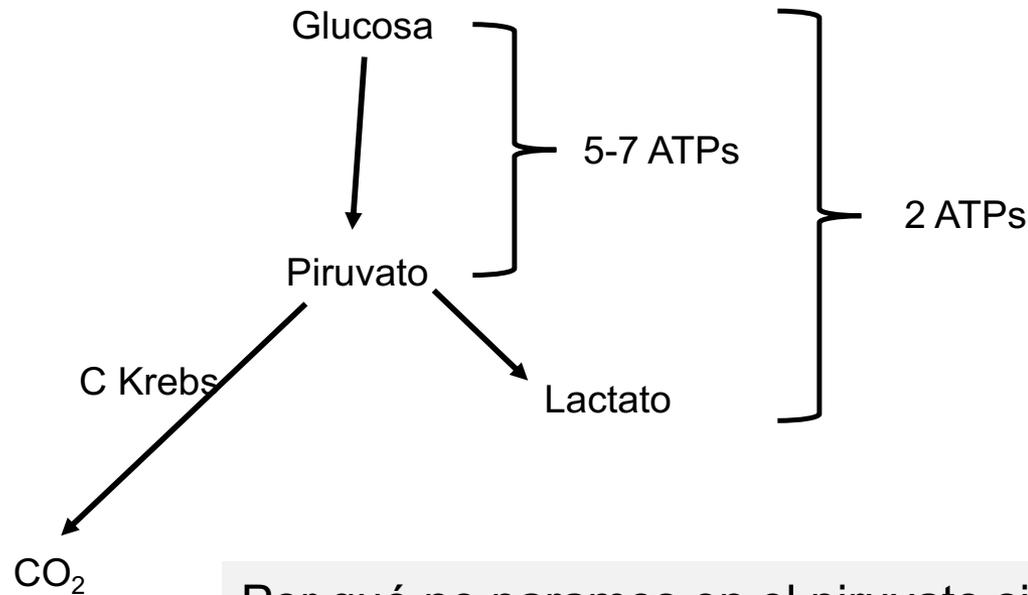
Las isoenzimas se pueden distinguir y permiten identificar qué tejido está dañado. La isoenzima cardíaca, junto a la creatina kinasa se utiliza en el diagnóstico del infarto de miocardio.

# LA FERMENTACIÓN LÁCTICA ES UN “CIRCUITO CERRADO”

Glucolisis en Aerobiosis:

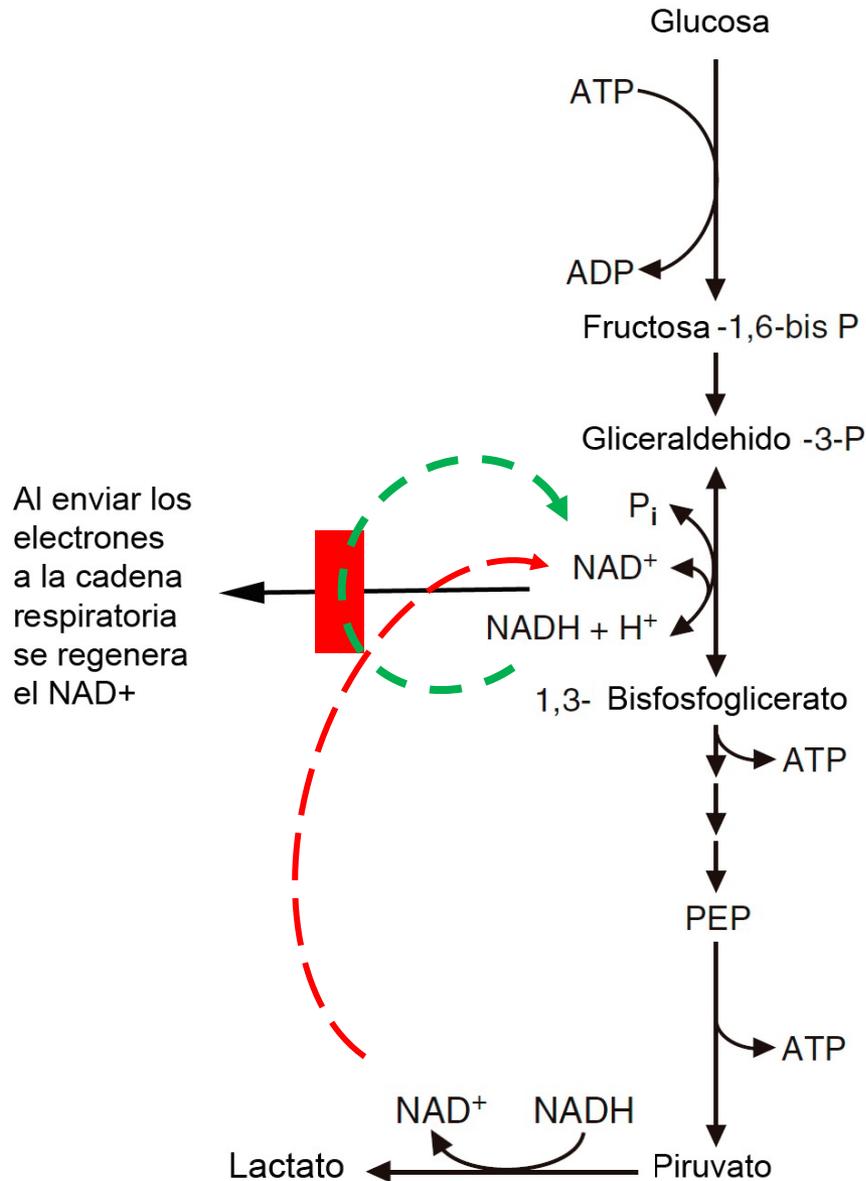


Glucolisis en Anaerobiosis (Fermentación Láctica):



Por qué no paramos en el piruvato si así tendríamos más energía?

# ¿Por qué la formación de lactato es necesaria para la glucólisis anaerobia a pesar de la pérdida de NADH?



- El NAD<sup>+</sup> es limitado (derivado de la Vit B).
- Cuando hay oxígeno, la cadena respiratoria forma ATP, y **recupera** los intermediarios en estado oxidado que son necesarios para que los procesos oxidativos se lleven a cabo.
- En ausencia de oxígeno no tenemos cadena respiratoria para recuperar el NAD<sup>+</sup>.
- El piruvato debe convertirse en lactato para llevar a cabo esta recuperación y poder seguir la glucólisis.

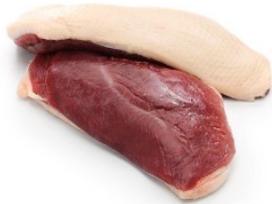
## ¿Es la glucólisis anaerobia una glucólisis de “segunda”?



Comparación entre dos campeonas olímpicas: una velocista, que emplea principalmente glucólisis anaerobia para obtener energía de forma rápida en esfuerzos breves, y una fondista, que utiliza glucólisis aerobia y fosforilación oxidativa para mantener la actividad durante carreras de larga duración.

La glucólisis anaerobia no es un proceso inferior; su eficiencia depende del contexto fisiológico. La actividad de alta intensidad requiere generación rápida de ATP, mientras que la resistencia prolongada necesita producción sostenida de energía. Ambas atletas poseen una musculatura adaptada a las exigencias de su disciplina.

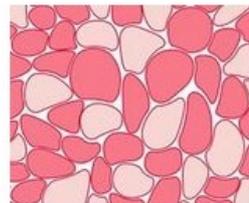
# En el músculo esquelético el tipo de fibra determina el tipo de glucólisis predominante



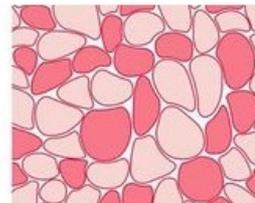
Las *fibras musculares de tipo I*, más resistentes a la fatiga, **llevan a cabo glucólisis aerobia**. Son ricas en mitocondrias y su color es parduzco. Las fibras de tipo I son muy resistentes a la fatiga porque tienen grandes cantidades de mitocondria, hacen mucha fosforilación oxidativa



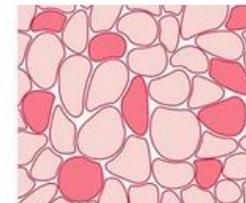
Las **fibras musculares de tipo II** son más blancas, con menor contenido en mitocondrias y **obtienen energía produciendo ácido láctico**. Las fibras de tipo II retiran glucosa a mucha velocidad porque el esfuerzo anaerobico consume mucha más glucosa. Se pierden antes durante el envejecimiento.



Tipo I



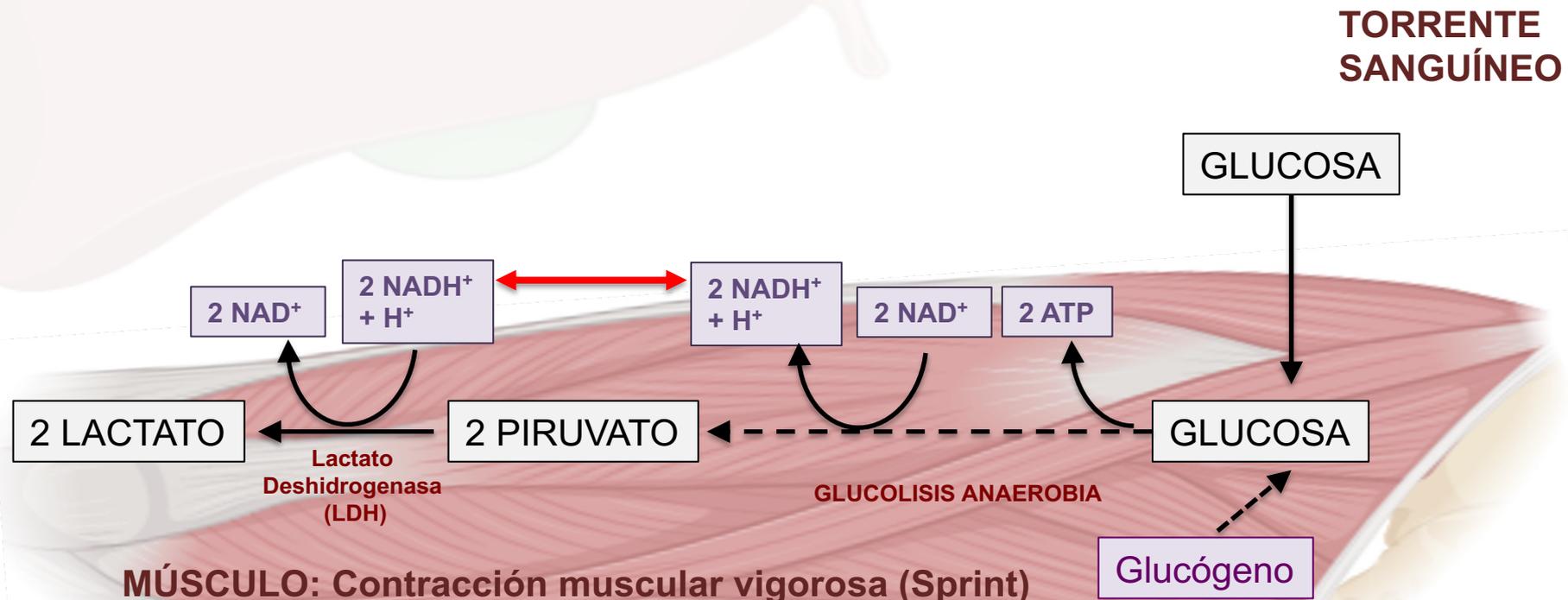
Tipo IIa



Tipo IIb

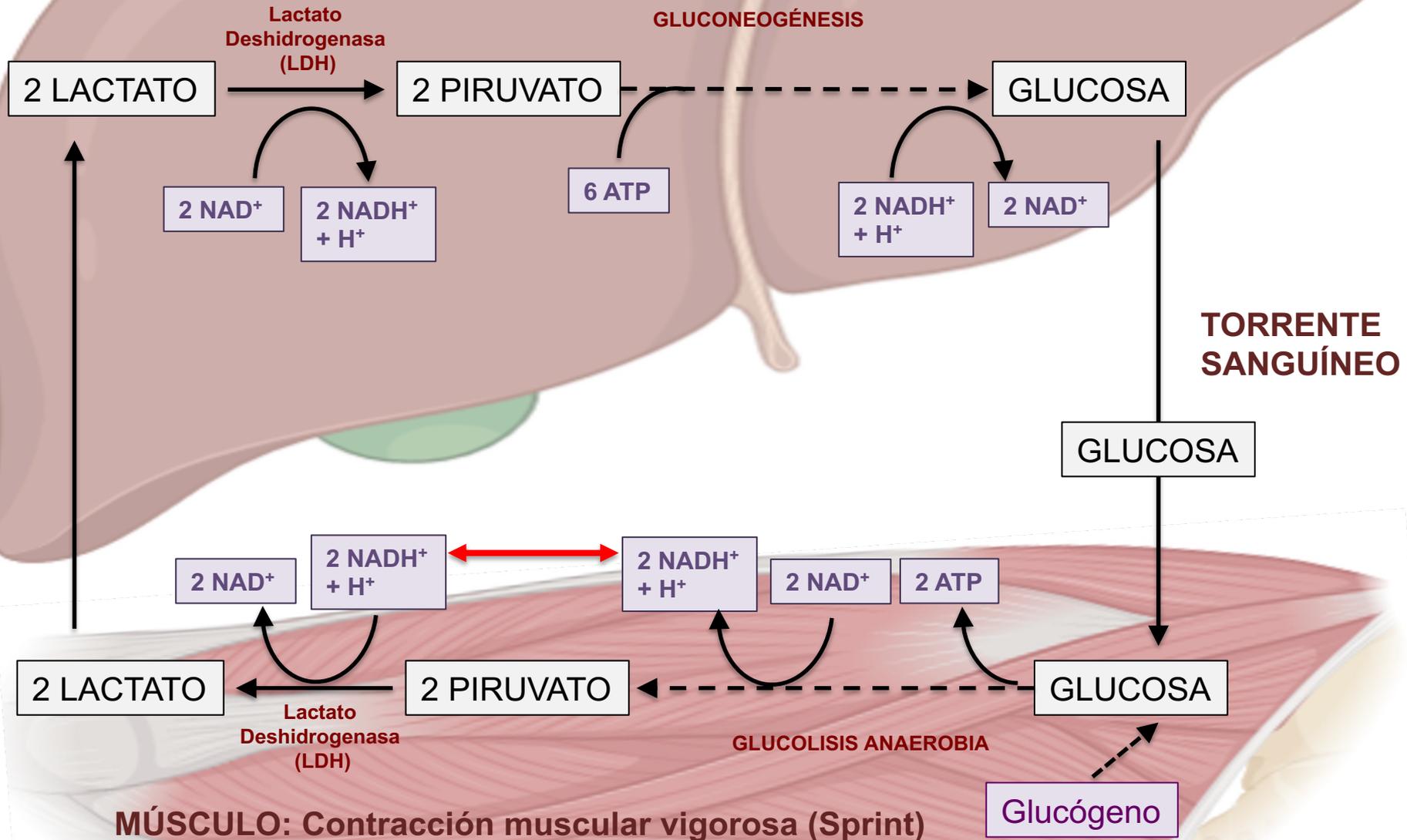
# GLUCOLISIS ANAEROBIA Y CICLO DE CORI

Cuando la demanda de energía excede el suministro de oxígeno, como durante un sprint, el músculo recurre a la glucólisis anaerobia y al ciclo de Cori. La glucosa degradada a partir del glucógeno genera piruvato, que se convierte en lactato. En reposo, el lactato es transportado al hígado, donde se reconvierte en glucosa, un proceso que consume seis moléculas de ATP y requiere gran cantidad de oxígeno. Esta necesidad explica el aumento de la ventilación tras el ejercicio, conocido como deuda de oxígeno.



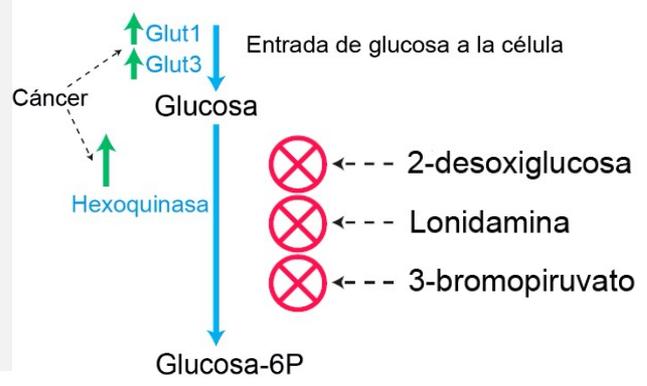
# GLUCOLISIS ANAEROBIA Y CICLO DE CORI

**HÍGADO: Descanso. "Deuda de oxígeno"**

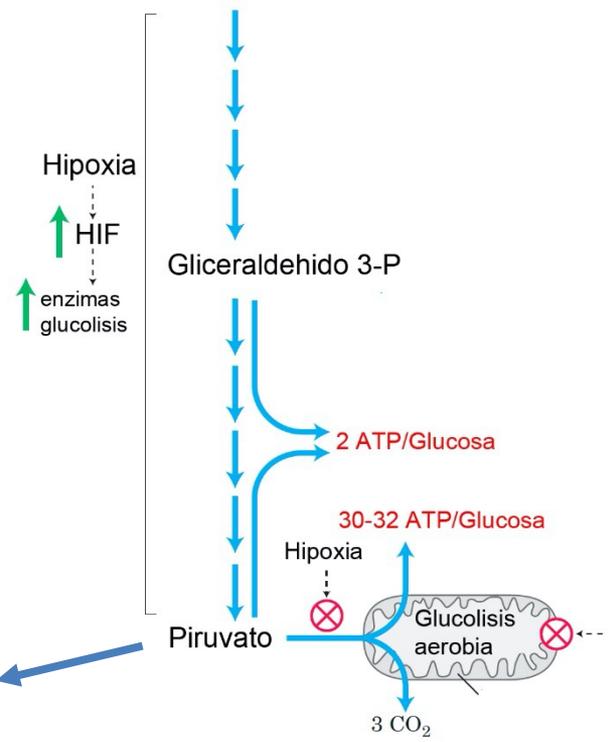


# GLUCOLISIS ANAEROBIA: LOS TUMORES OBTIENEN GRAN PARTE DE SU ENERGÍA DE LA GLUCOLISIS ANAEROBIA (Efecto Warburg)

En los tumores están inducidos los transportadores y la hexoquinasa (entrada y retención de glucosa más eficiente).



La hipoxia (los tumores están peor vascularizados) induce los enzimas de la glucolisis y bloquea la cadena de transporte electrónico a través de los Factores Inducidos por Hipoxia (HIF Hipoxia Inducible Factors)



Algunas proteínas que desaparecen en tumores (p53) son inductores de las proteínas de la cadena respiratoria

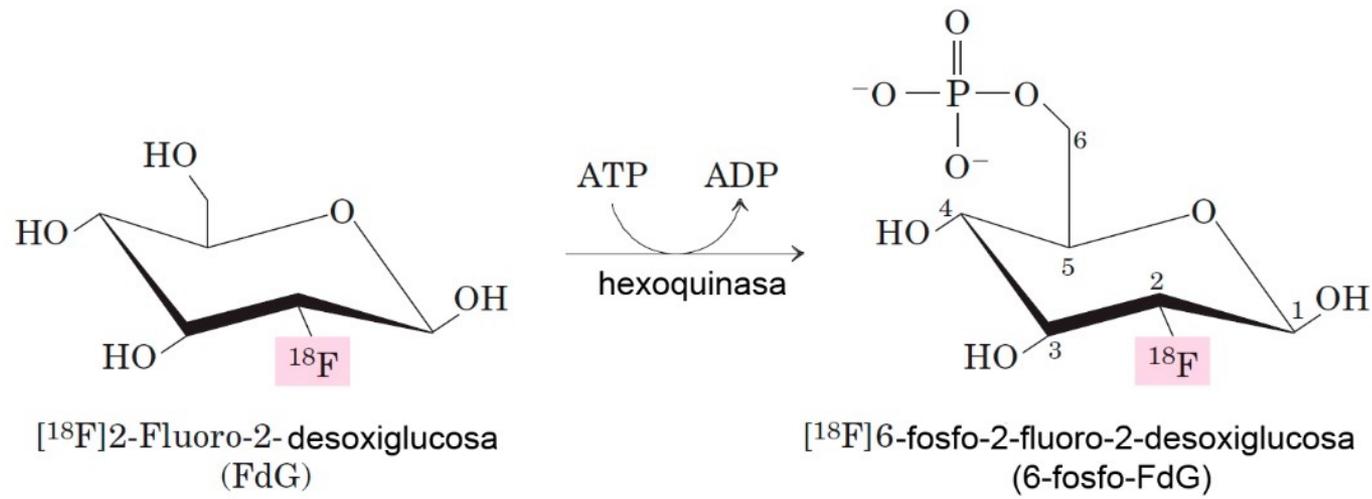
Lactato

Tomado de :Lieberman, M., & Peet, A. (2014). Bioquímica médica básica de Marks: Un enfoque clínico (4.ª ed.).

# GLUCOLISIS ANAEROBIA: LOS TUMORES OBTIENEN GRAN PARTE DE SU ENERGÍA DE LA GLUCOLISIS ANAEROBIA (Efecto Warburg)

Imagen tomada de: Gambhir, S. S. (2002). *Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. Nature Reviews Cancer*, 2(9), 683–693.

Los tumores tienen un metabolismo de la glucosa basado en la glucolisis anaerobia (**efecto Warburg**) y consumen más glucosa que un tejido normal.



Esto se puede utilizar para el diagnóstico por Tomografía de Emisión de Positrones (PET)

# REGULACIÓN DEL METABOLISMO

## ¿POR QUÉ ES NECESARIO REGULAR EL METABOLISMO?

1. Las velocidades de las diferentes rutas anabólicas y catabólicas deben de estar adaptadas a las necesidades de la célula.
2. Hay que evitar el funcionamiento simultáneo de las rutas de biosíntesis y degradación con efectos opuestos.

## NIVELES DE REGULACIÓN DEL METABOLISMO

1. **DISPONIBILIDAD DE SUSTRATO (TRANSPORTADORES)**
2. **COMPARTIMENTALIZACIÓN CELULAR**
3. **REGULACIÓN ENZIMÁTICA:**
  - **MODULADORES ALOSTÉRICOS.** Regulación por **ENZIMAS ALOSTÉRICOS** capaces de cambiar su actividad catalítica en respuesta a efectores alostéricos (activadores o inhibidores) .
  - **MODIFICACIÓN COVALENTE DE ENZIMAS.** (Fosforilación/defosforilación) catalizadas por quinasas y fosfatasas respectivamente.
  - **INDUCCIÓN ENZIMÁTICA.** La inducción enzimática es el aumento de la síntesis de una enzima en respuesta a la presencia de un sustrato, fármaco u otro estímulo.

# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS: TRANSPORTADORES DE GLUCOSA (TRANSPORTE FACILITADO)

Concentración de glucosa en ayunas aproximadamente **5mM**

## TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

Nombre	Distribución	Km (mM)	Propiedades
GLUT 1	Mayoría de los tejidos	4	
GLUT2	Intestino Hígado y células $\beta$ páncreas	15-20	Baja afinidad (nunca saturado). En el páncreas regula la secreción de insulina
GLUT3	Cerebro, condrocitos	1	Alta afinidad (siempre saturado)
GLUT4	Músculo y tejido adiposo	5	Km similar a la glucemia normal (aprox. 5mM). Activable por insulina

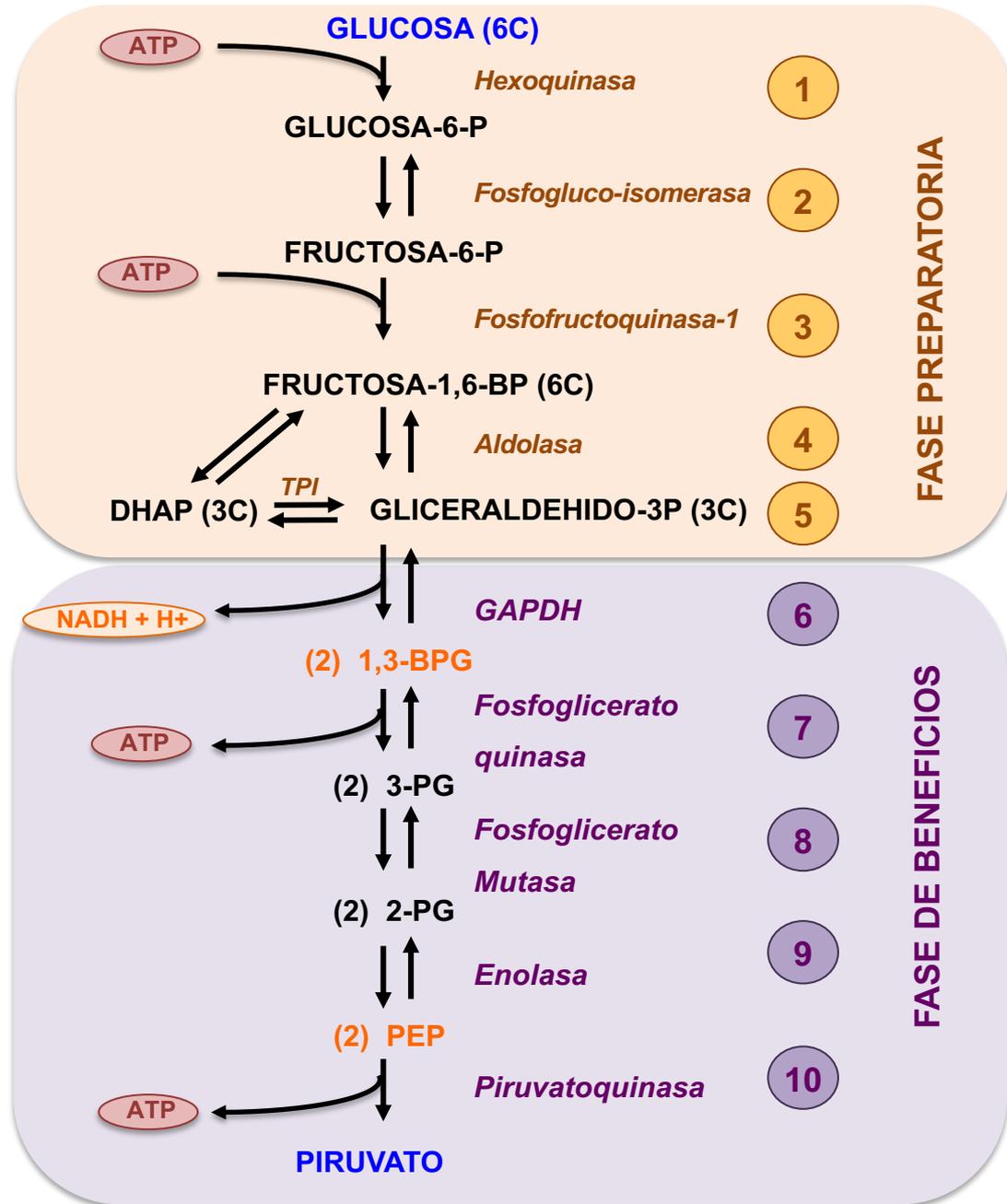


Distintos tejidos expresan transportadores de glucosa con diferente afinidad (Km). Los transportadores de eritrocitos y cerebro, con Km más bajo, captan glucosa de forma preferente a bajas concentraciones. A concentraciones más elevadas, otros tejidos con transportadores de menor afinidad incrementan también su captación.

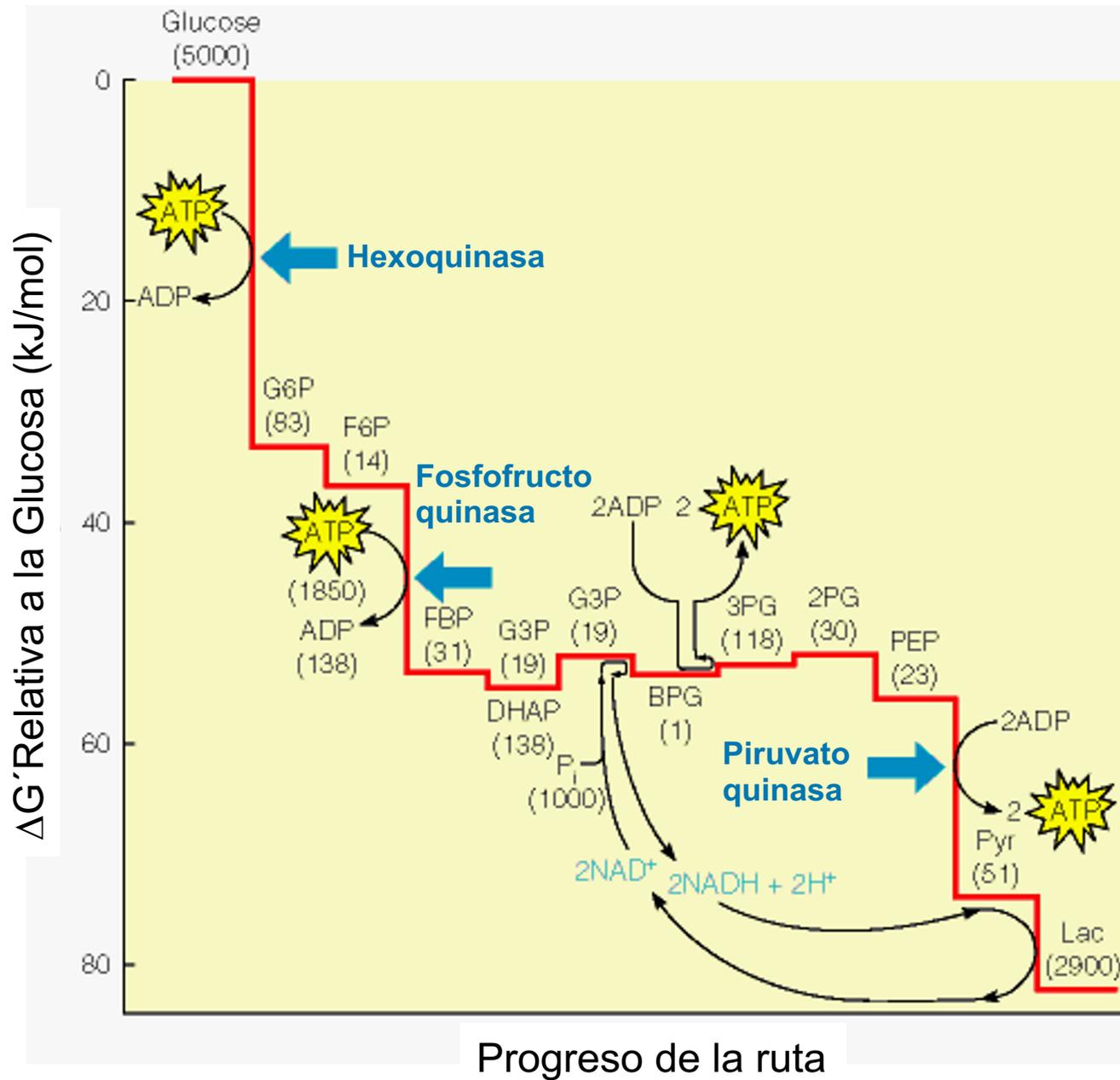
# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS: REGULACIÓN ENZIMÁTICA EN LAS REACCIONES IRREVERSIBLES

La glucólisis está regulada principalmente a nivel de tres enzimas que catalizan reacciones irreversibles: hexoquinasa/glucoquinasa, fosfofructoquinasa -1 (PFK-1) y piruvato quinasa.

X2



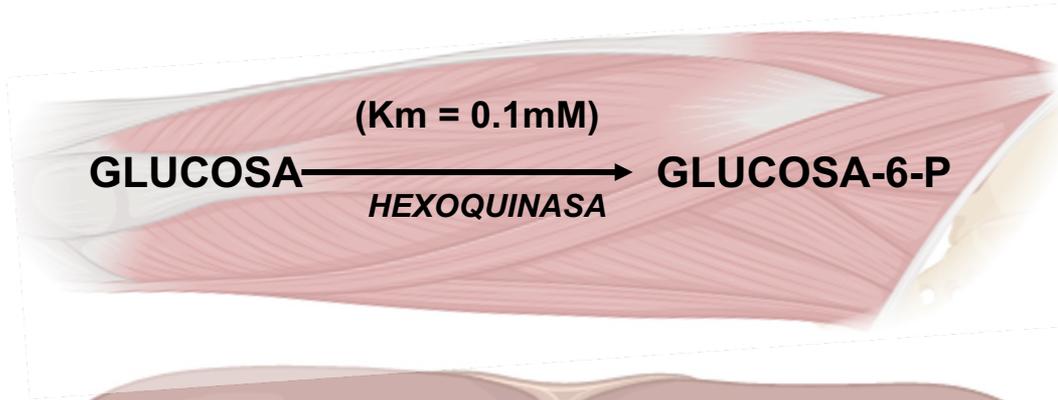
# PERFIL ENERGÉTICO DE LA GLUCOLISIS



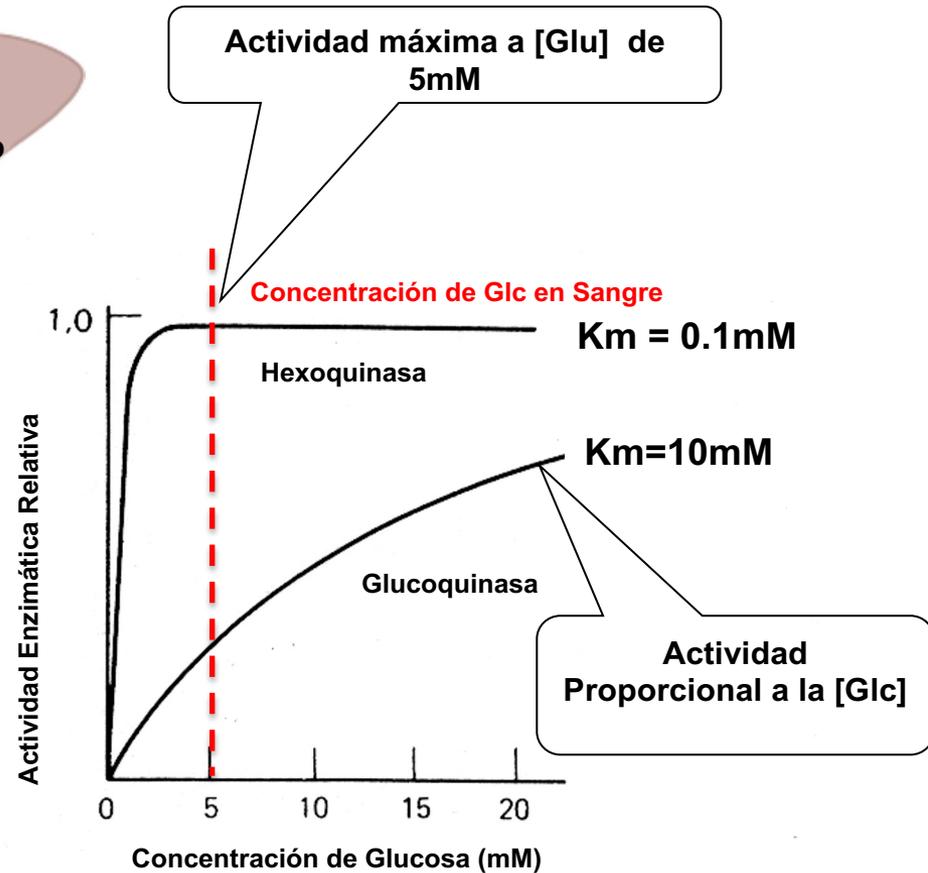
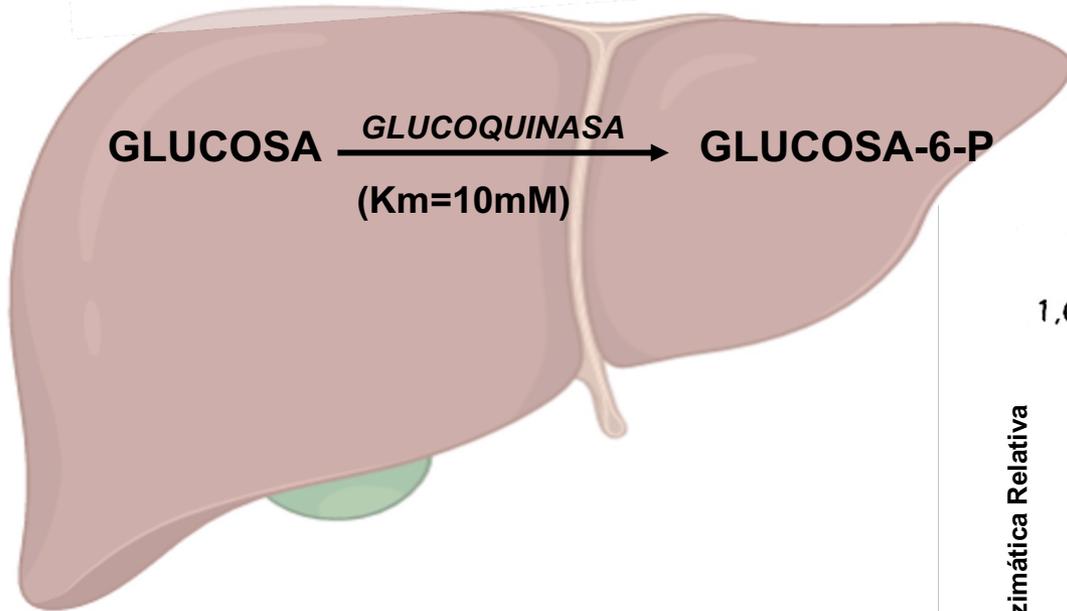
Tomado de Bioquímica". Mathews, C.K. Van Hoide, K.E y Ahern, K.G. Ed. Addison Wesley. 2002.

Las grandes caídas en la energía libre en puntos clave garantizan que la vía siga avanzando hacia el producto final, lo que previene el "equilibrio" que podría hacer que la vía no fuera eficiente. Si todas las reacciones tuvieran pequeñas variaciones de energía libre, muchas de ellas podrían revertirse, y el metabolismo sería ineficaz para producir productos finales como ATP, piruvato, ácidos grasos, etc. En resumen, **la regulación en estos puntos asegura la direccionalidad de la ruta metabólica.**

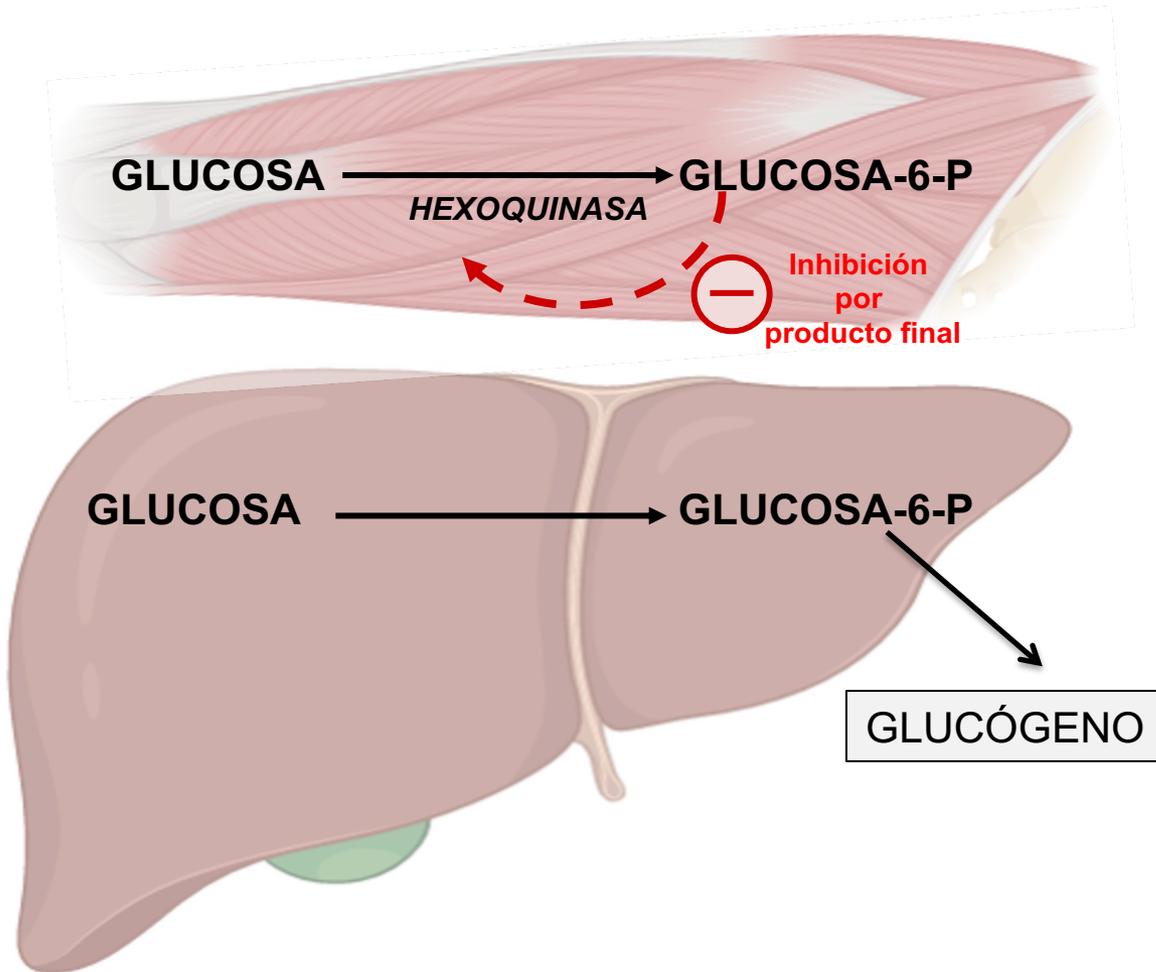
# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (I). Hexoquinasa/Glucoquinasa



La hexoquinasa muscular, con una  $K_m$  baja, fosforila de forma continua la glucosa a niveles fisiológicos (5 mM) para asegurar el aporte energético. En cambio, la glucoquinasa hepática, con  $K_m$  alta, actúa solo a concentraciones elevadas de glucosa, favoreciendo su almacenamiento como glucógeno.



# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (I). Hexoquinasa/Glucoquinasa



**Hexoquinasa:** Su función principal es asegurar que las células, como las del cerebro y el músculo, utilicen la glucosa de manera eficiente. La inhibición previene el uso innecesario de energía (hay que fosforilar la glucosa gastando ATP) y el agotamiento de las reservas de glucosa cuando no es necesario producir más energía.

**Glucoquinasa:** No es inhibida por glucosa-6-fosfato porque su función principal es ayudar al hígado a procesar y almacenar el exceso de glucosa cuando hay abundancia en el torrente sanguíneo. Esto permite que el hígado actúe como un amortiguador, regulando los niveles de glucosa en sangre después de una comida

# COMPARACIÓN HÍGADO: MÚSCULO EN LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA

Hígado	Músculo	Resultado
Glut 2 Km (15-20 mM)	Glut 4 (5 mM)	El músculo es más eficiente captando glucosa que el hígado
Glucoquinasa Km 10 M	Hexoquinasa Km 0,1 mM	En condiciones normales (5 mM glucosa) la hexoquinasa está funcionando a velocidad máxima
G6Pasa. Desfosforila la G6P	No existe la G6Pasa en el músculo	La glucosa que entra en el músculo no puede volver a salir. La del hígado sí

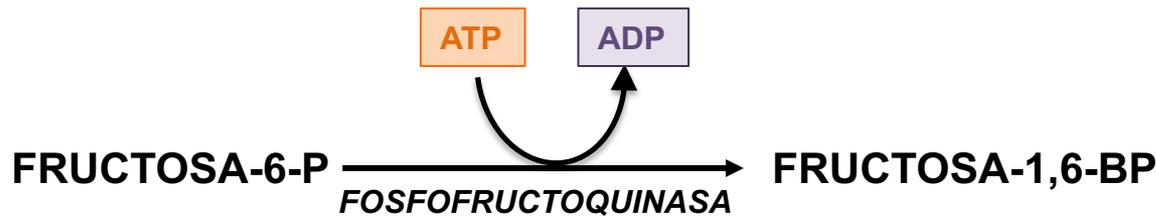
# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (II). Fosfofructoquinasa (PFK)

Las proporciones de ATP, ADP y AMP en una célula varían dependiendo de su estado energético y de las demandas metabólicas en ese momento. Estas variaciones en las proporciones son críticas para la regulación de las vías metabólicas y la disponibilidad de energía.

**Estado de alta energía (alta concentración de ATP):** Cuando una célula está en un estado metabólico de "alta energía", la concentración de ATP es alta en relación con las de ADP y AMP. En este estado, el ATP se encuentra en su forma más abundante, y esto indica que la célula tiene suficiente energía almacenada para llevar a cabo sus procesos metabólicos y actividades celulares. La alta concentración de ATP puede inhibir ciertas vías metabólicas para evitar el desperdicio de energía y la acumulación de productos no deseados.

**Estado de baja energía (alta concentración de ADP y AMP):** En condiciones de demanda energética elevada o disminución del suministro de energía (por ejemplo, durante el ejercicio intenso o la falta de oxígeno en la fermentación), la concentración de ADP y AMP aumenta significativamente. En este estado, la célula reconoce que está experimentando una escasez de energía y activa mecanismos para producir más ATP. Esto puede incluir la estimulación de la glucólisis, la oxidación de ácidos grasos y otros procesos para generar ATP a partir de fuentes de energía disponibles.

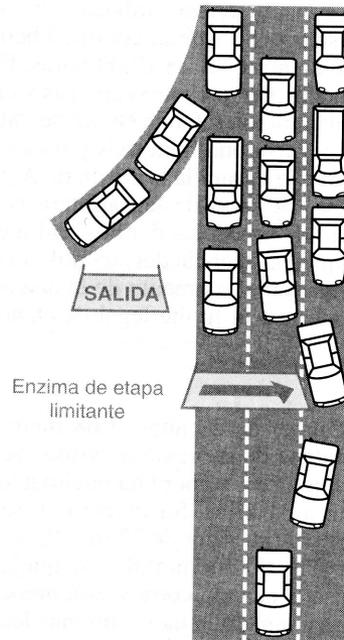
# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (II). Fosfofructoquinasa (PFK)



**Una ETAPA LIMITANTE** de una ruta metabólica es la que posee la menor velocidad de la vía, de forma que la velocidad de toda la ruta depende de la velocidad de esa etapa o reacción.

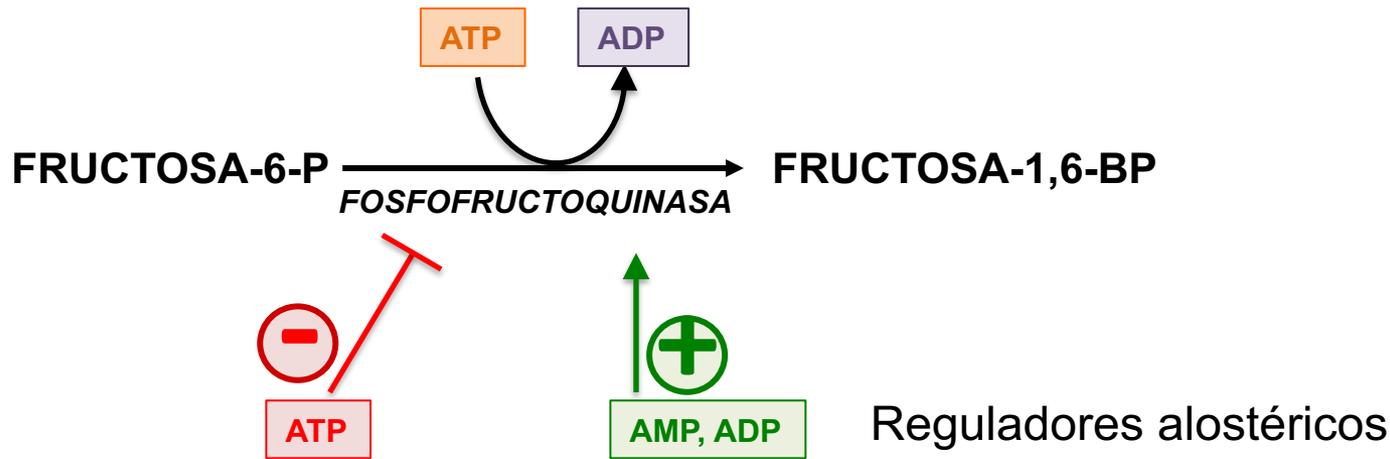
**Una ENZIMA REGULADORA** es aquella que cataliza la **ETAPA LIMITANTE** de una ruta.

La PFK es la principal enzima reguladora de la glucólisis.



La PFK cataliza la conversión de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-bisfosfato, utilizando ATP. Es la principal enzima reguladora de la glucólisis, actuando como etapa limitante de la vía. La velocidad de toda la ruta metabólica depende de la actividad de esta enzima, que está regulada alostéricamente por niveles de energía celular: el ATP inhibe su actividad, mientras que el ADP y el AMP la activan. El citrato también actúa como inhibidor alostérico, reflejando un estado energético elevado.

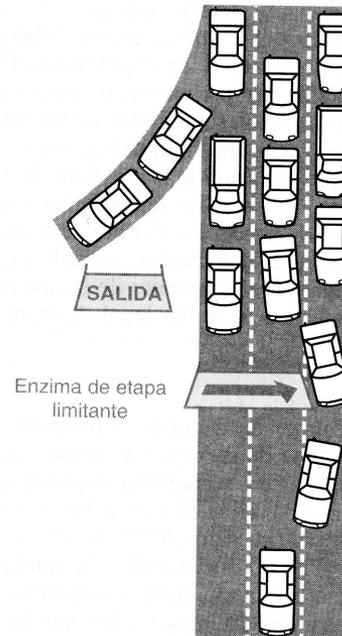
# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (II). Fosfofructoquinasa (PFK)



Una **ETAPA LIMITANTE** de una ruta metabólica es la que posee la menor velocidad de la vía, de forma que la velocidad de toda la ruta depende de la velocidad de esa etapa o reacción.

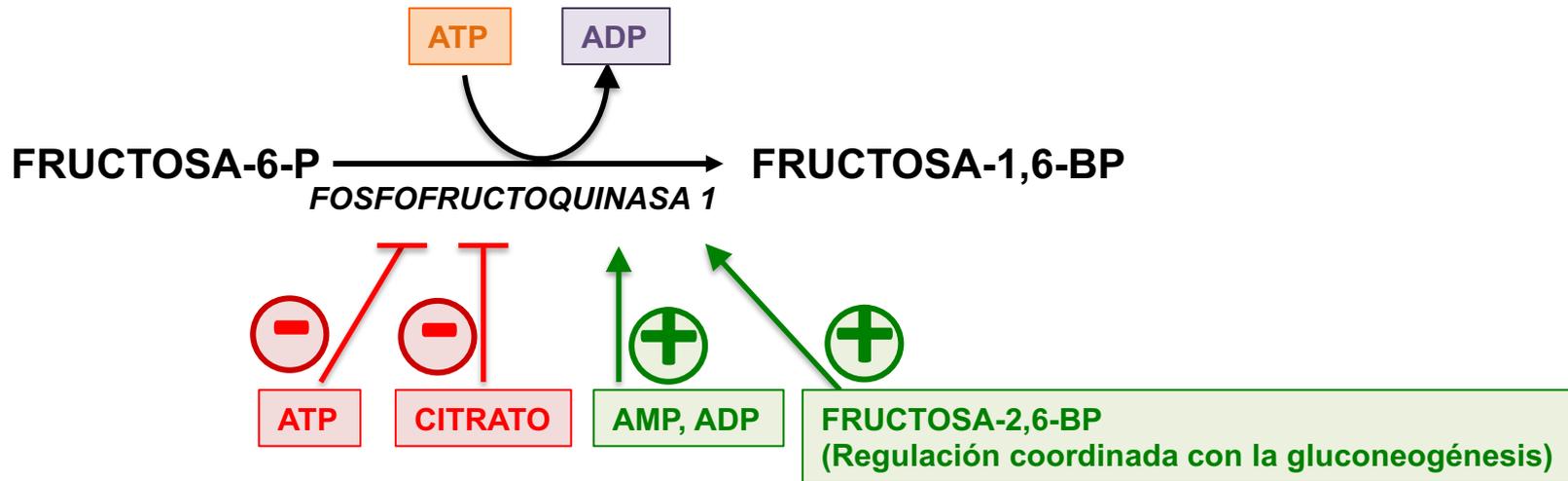
Una **ENZIMA REGULADORA** es aquella que cataliza la **ETAPA LIMITANTE** de una ruta.

La **PFK** es la principal enzima reguladora de la glucólisis.



Bioquímica Básica de Marks. 2006.

# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (II). Fosfofructoquinasa (PFK)

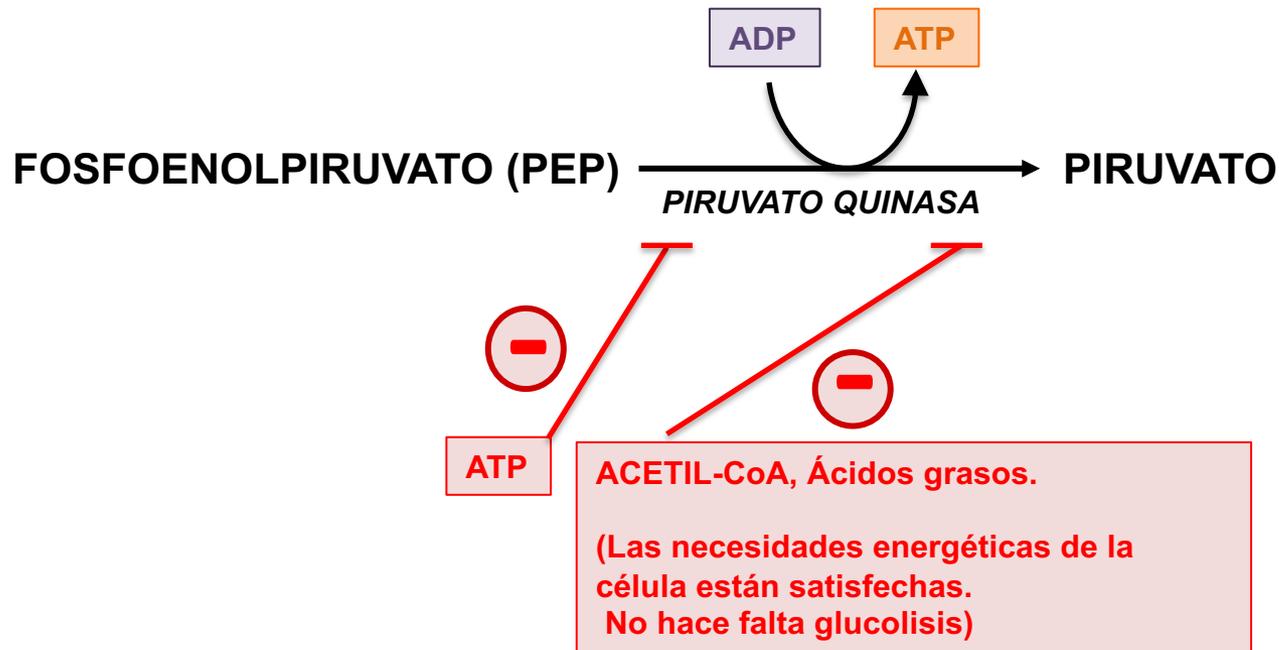


Reguladores alostéricos

**IMPORTANTE: NO CONFUNDIR ESTA FOSFOFRUCTOQUINASA (PFK1), que realiza la conversión de fructosa-6-P en fructosa-1,6-BP en la glucolisis, con la PFK que interviene en la formación de Fructosa-2,6-BP que lleva el nombre de fosfofructoquinas 2 (PFK2)**

# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (II). Piruvato Quinasa (PK)

Cuando el nivel de acetil-CoA es elevado, por ejemplo, debido a la beta-oxidación de ácidos grasos, el hígado inhibe la glucólisis a nivel de la piruvato quinasa. Esto impide que el piruvato generado en la glucólisis se convierta en más acetil-CoA, ya que el hígado está usando ácidos grasos como fuente de acetil-CoA. Este mecanismo asegura que la glucosa disponible se conserve o se derive a otras vías.



Reguladores alostéricos

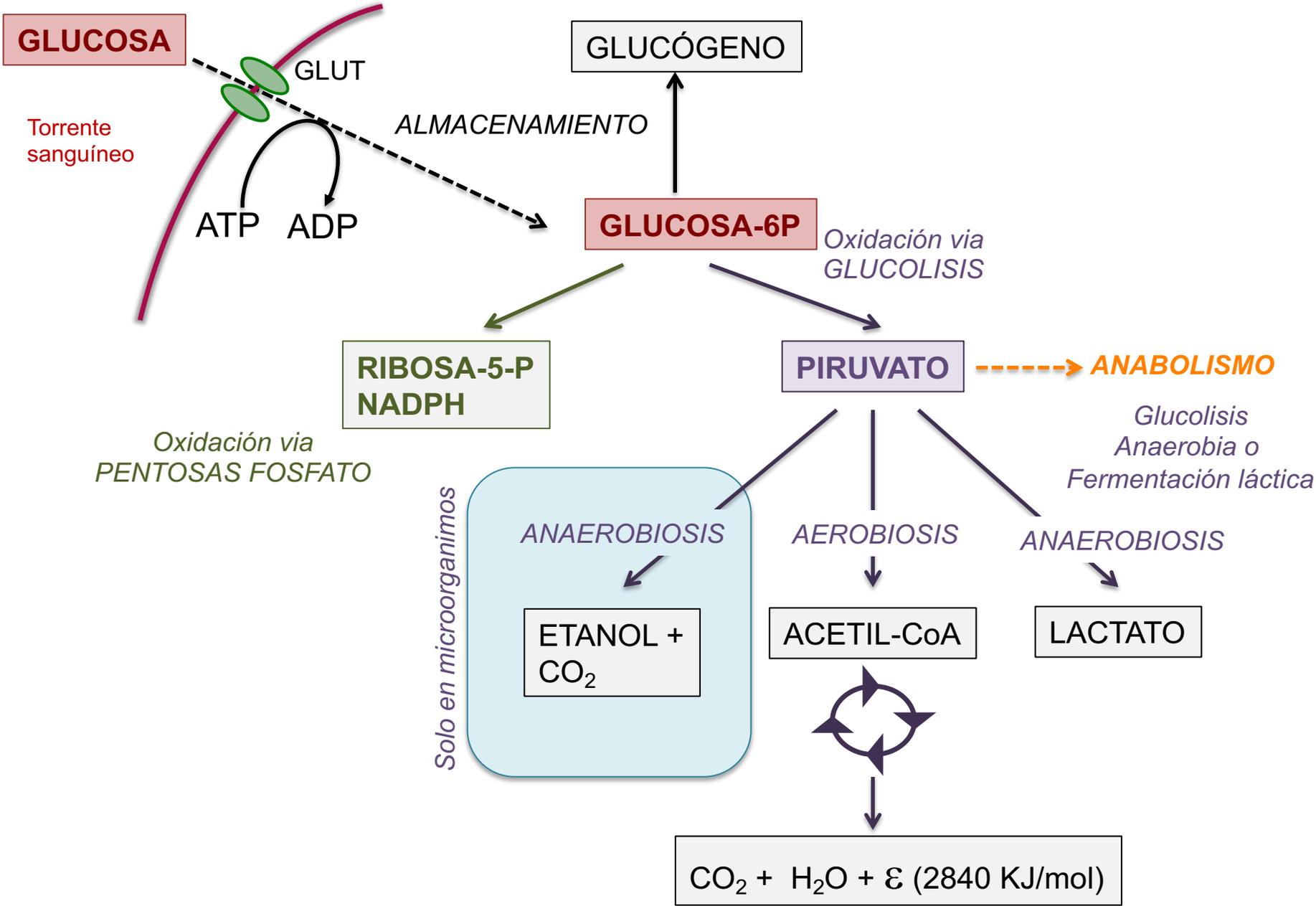
# REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS (II). Piruvato Quinasa (PK)

La glucolisis también tiene una regulación hormonal, ya que la insulina, que se produce en las células beta-pancreáticas en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre, induce la expresión de genes que codifican transportadores de glucosa y enzimas implicadas en el proceso de la glucolisis..

Genes inducidos por insulina\*:

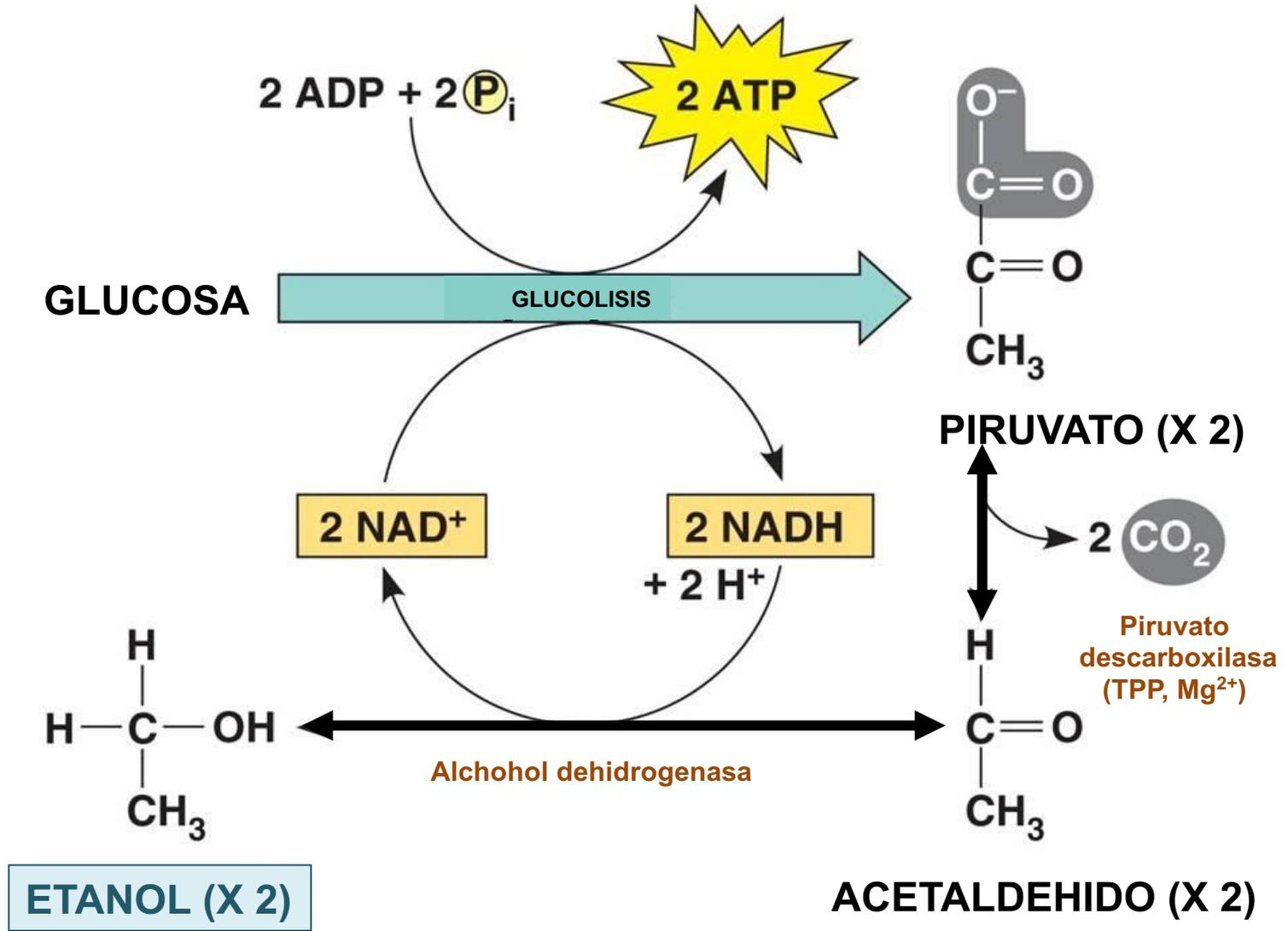
- Transportadores Glut 1, 2 3 y 4
- Hexoquinasa
- Glucoquinasa
- Gliceraldehido 3-P DH
- Piruvato quinasa

# DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO: FERMENTACIÓN ALCOHOLICA (NO OCURRE EN LA BIOQUIMICA HUMANA)

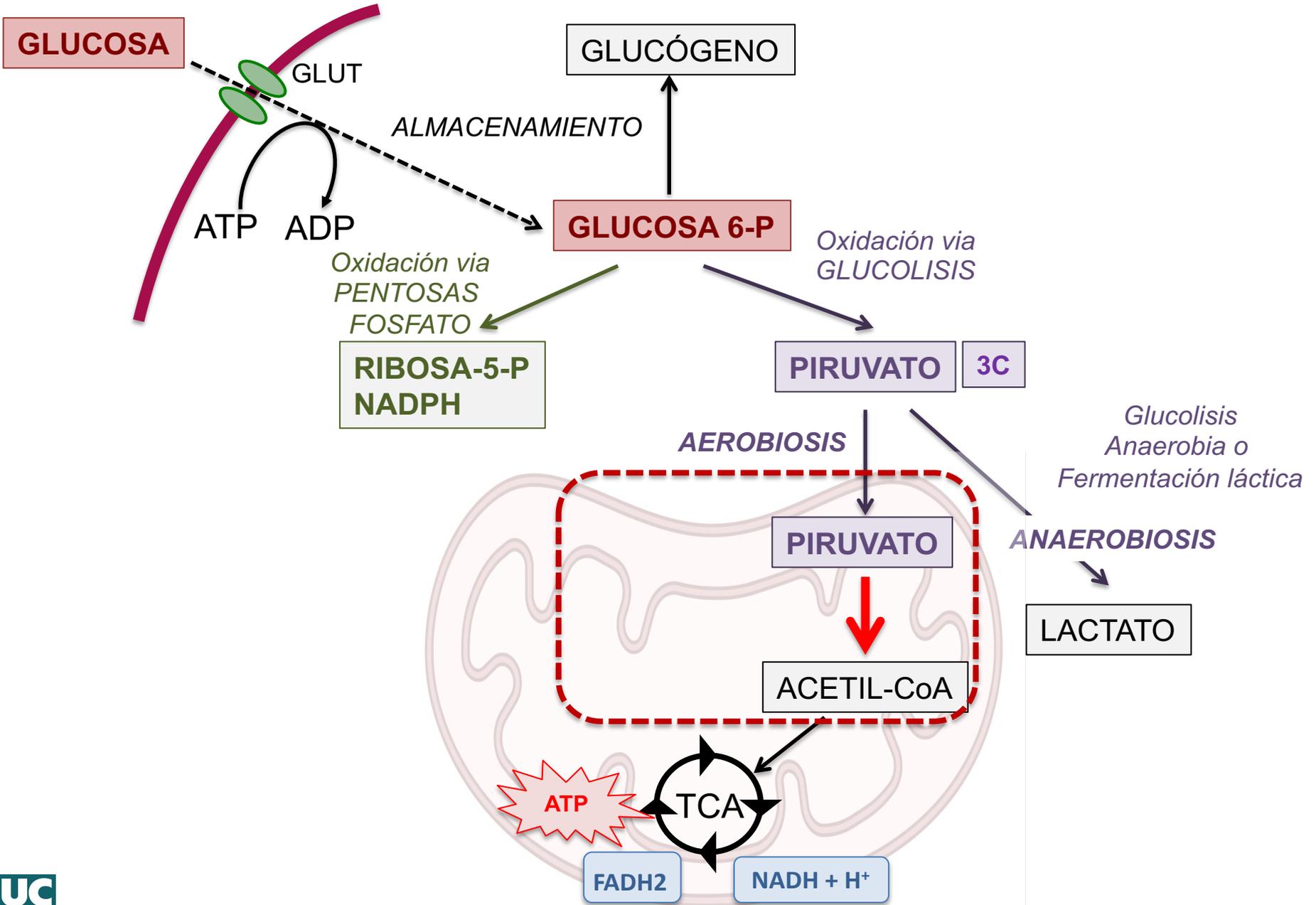


# DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO: FERMENTACIÓN ALCOHOLICA (NO OCURRE EN LA BIOQUIMICA HUMANA)

**LEVADURAS Y CIERTAS BACTERIAS.  
NO SE PRODUCE EN HUMANOS**

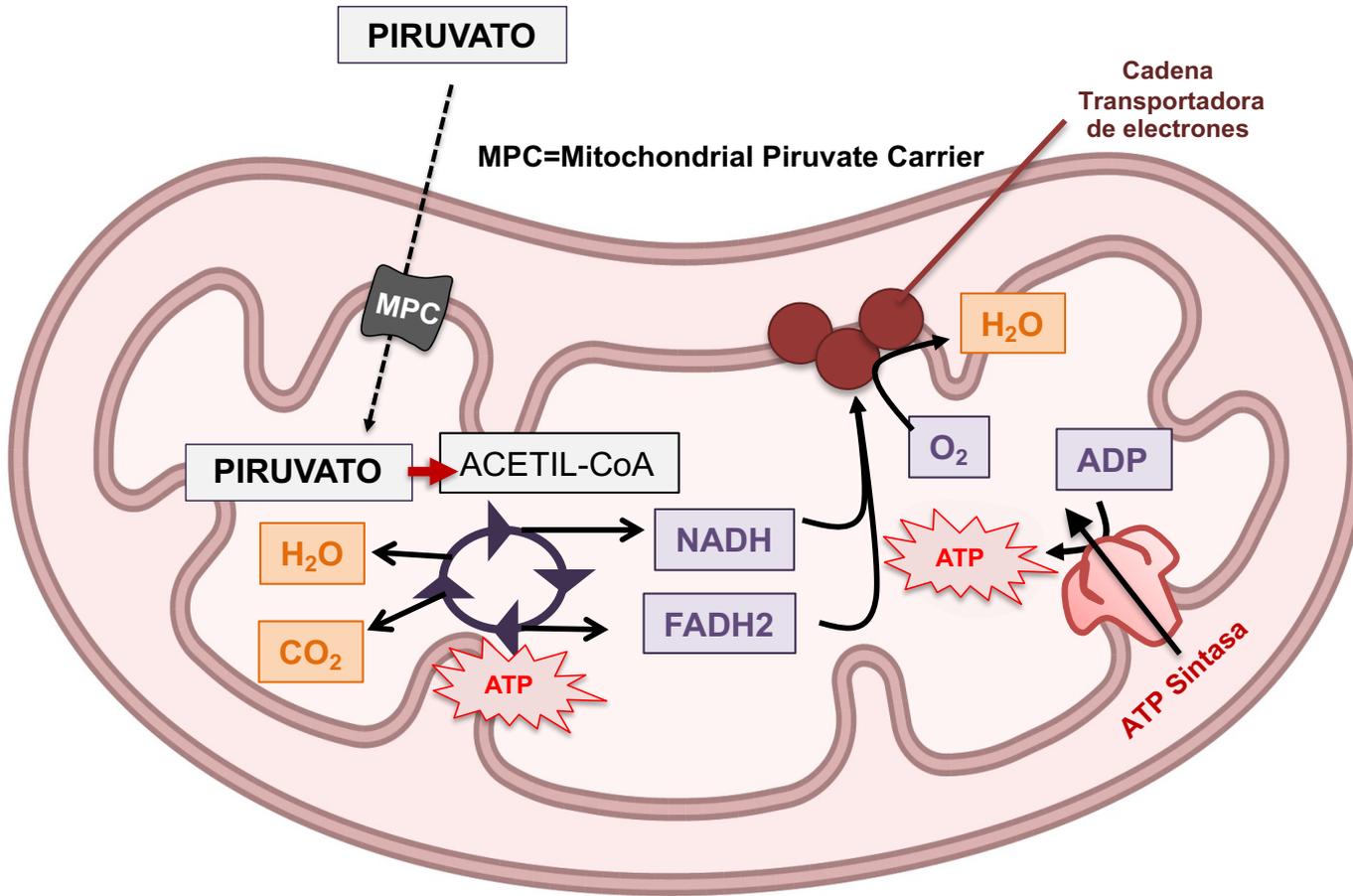


# DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO: CICLO DE KREBS (EN LA MITOCONDRIA)



# ENTRADA DEL PIRUVATO EN LA MITOCONDRIA

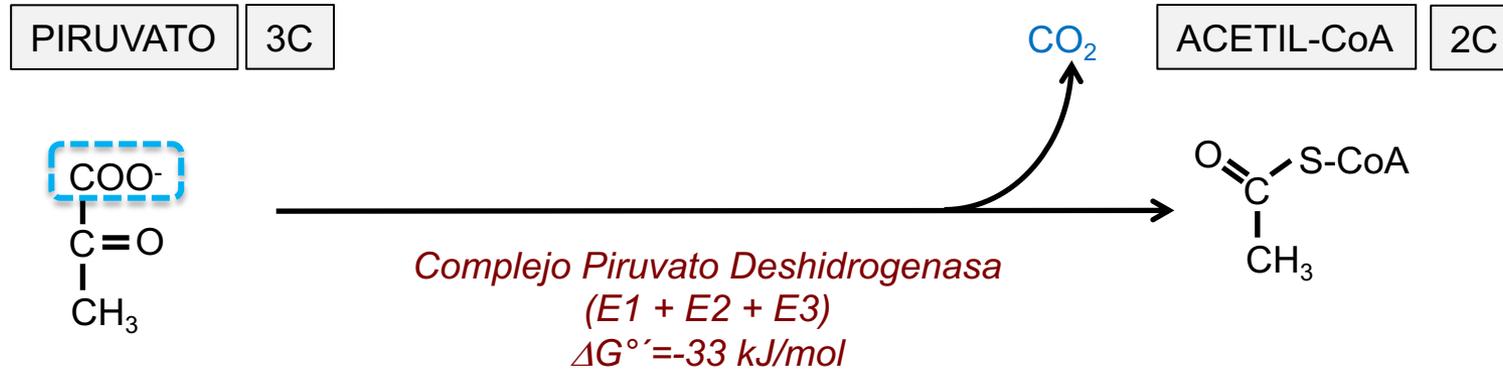
Creado con biorender.com



En condiciones aeróbicas, el piruvato generado en la glucólisis es transportado activamente al interior de la mitocondria a través del transportador mitocondrial de piruvato (MPC, *Mitochondrial Pyruvate Carrier*). Una vez dentro de la matriz mitocondrial, el piruvato es convertido en acetil-CoA por la piruvato deshidrogenasa, liberándose dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y produciéndose equivalentes reductores en forma de NADH. El acetil-CoA entra en el ciclo de Krebs (o ciclo del ácido cítrico), donde se oxida completamente, generando más NADH, FADH<sub>2</sub> y ATP.

# FORMACIÓN DEL ACETIL-CoA A PARTIR DEL PIRUVATO

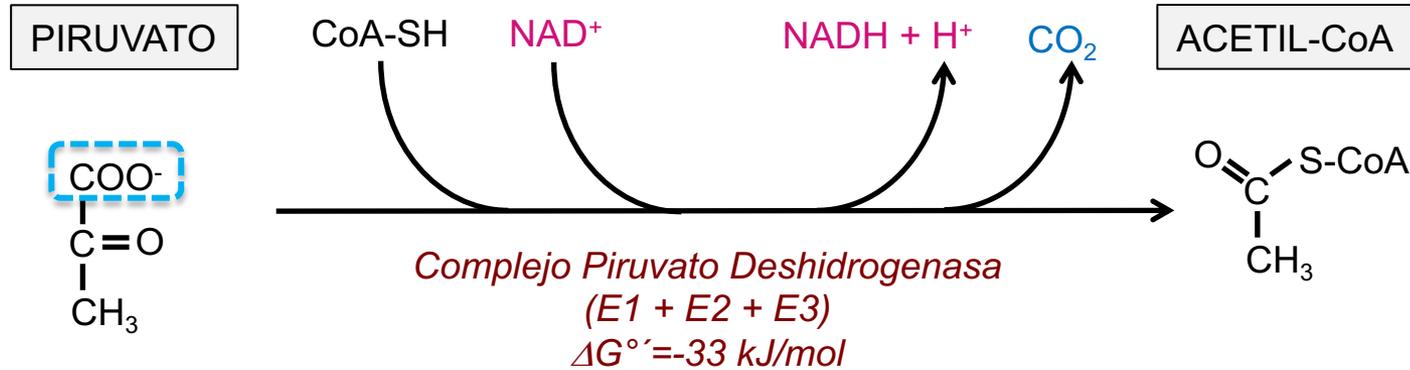
MITOCONDRIA



El ciclo de Krebs utiliza como sustrato el acetil-CoA, una molécula de dos carbonos, mientras que el producto de la glucólisis, el piruvato, posee tres carbonos. Por tanto, antes de entrar en el ciclo, el piruvato debe sufrir una descarboxilación, perdiendo un carbono en forma de  $\text{CO}_2$ . Además, simultáneamente, el piruvato se une a la coenzima A (CoA) para formar acetil-CoA.

# FORMACIÓN DEL ACETIL-CoA A PARTIR DEL PIRUVATO

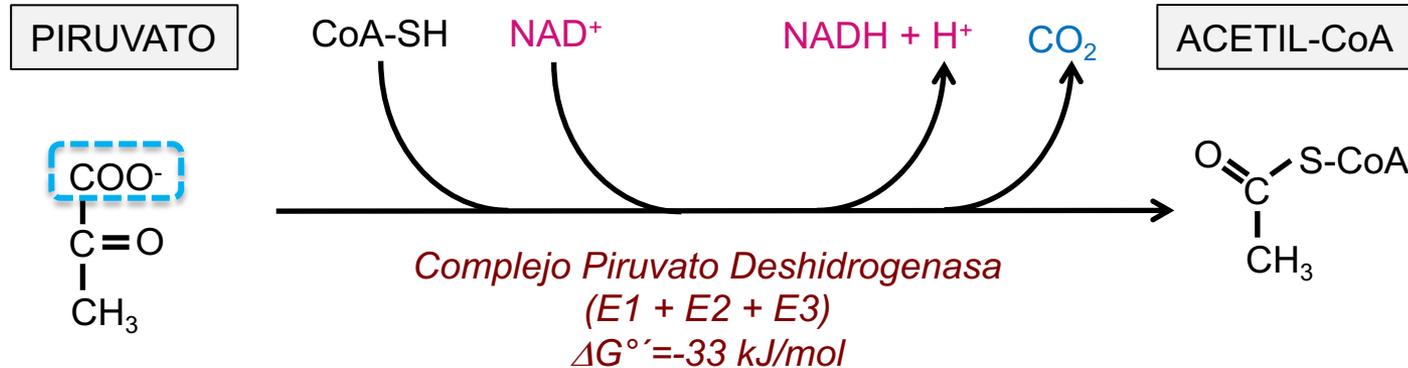
MITOCONDRIA



Esta reacción es una descarboxilación oxidativa: además de la liberación de CO<sub>2</sub>, el piruvato se oxida, transfiriendo electrones al NAD<sup>+</sup> para formar NADH. El proceso es altamente exergónico ( $\Delta G^{\circ} \approx -33 \text{ kJ/mol}$ ) e irreversible, y requiere el transporte previo del piruvato a la mitocondria a través de un transportador específico.

# FORMACIÓN DEL ACETIL-CoA A PARTIR DEL PIRUVATO

MITOCONDRIA



*E1. Piruvato deshidrogenasa (DH) \_ Coenzima: Tiamina Pirofosfato (TPP)  
E2. Dihidrolipoil transacetilasa \_ Coenzimas : lipoato, CoA  
E3. Dihidrolipoil deshidrogenasa \_ Coenzimas \_ FAD, NAD<sup>+</sup>*

La conversión de piruvato en acetil-CoA ocurre en la matriz mitocondrial y es catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa (PDH). El complejo PHD está formado por tres enzimas (piruvato deshidrogenasa, dihidrolipoil transacetilasa y dihidrolipoil deshidrogenasa) y cinco coenzimas esenciales (tiamina pirofosfato, lipoato, CoA, FAD y NAD<sup>+</sup>), de las cuales cuatro derivan de vitaminas. Es un complejo multienzimático de gran tamaño, regulado tanto alostéricamente como por modificación covalente. Además, este complejo es el prototipo de otros complejos similares, como los de la α-cetoglutarato deshidrogenasa y la α-cetoácido deshidrogenasa, compartiendo un origen evolutivo común.

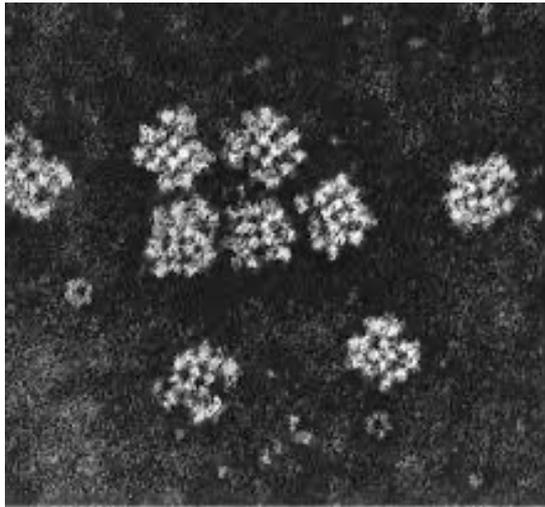
# VITAMINAS Y COENZIMAS

VITAMINA	COENZIMA	ENZIMA	Grupo transportado
B1, Tiamina	TPP	Piruvato deshidrogenasa $\alpha$ -cetoglutarato DH $\alpha$ -cetoácido DH	Aldehido
B2, Riboflavina	FAD, FMN	Deshidrogenasas (flavoproteínas)	electrones
B3, Niacina	NAD, NADPH	Deshidrogenasas	electrones
B5, Pantotenato	CoA	Pir-DH, $\alpha$ -KG -DH, acil-CoA sintetasas...	acilos
B6, Piridoxina	Piridoxal fosfato	Aminotransferasas (Glucógeno fosforilasa)	amino
B8, Biotina	Biotina	Carboxilasas	CO <sub>2</sub>
B9, Folato	Tetrahidrofolato	metab. aminoácidos	grupos monocarbonados
B12, cobalamina	CoenzimaB12	oxidación propionato	hidrógenos

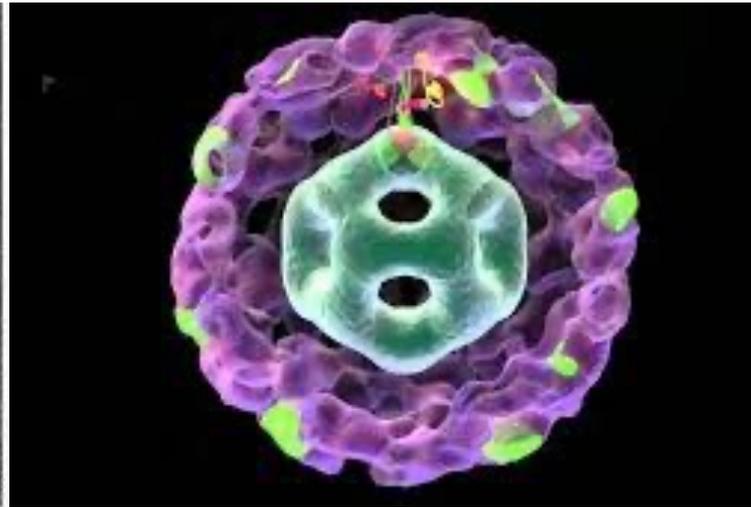
De las cinco coenzimas necesarias para la actividad del complejo PDH, cuatro derivan de vitaminas del grupo B: tiamina (B1) proporciona el TPP, riboflavina (B2) el FAD, niacina (B3) el NAD<sup>+</sup> y ácido pantoténico (B5) el CoA. La quinta coenzima, el lipoato, es un transportador de grupos acetilo y no deriva de ninguna vitamina.

# FORMACIÓN DEL ACETIL-CoA A PARTIR DEL PIRUVATO

El complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) es uno de los mayores complejos enzimáticos celulares, con una masa molecular cercana a los 10 megadaltones (Milne et al., 2002). Su gran tamaño y compleja organización permiten su visualización mediante microscopía electrónica, mostrando una estructura casi esférica y altamente ordenada.



0.05 μm



11.000 kDaltons

# FORMACIÓN DEL ACETIL-CoA A PARTIR DEL PIRUVATO

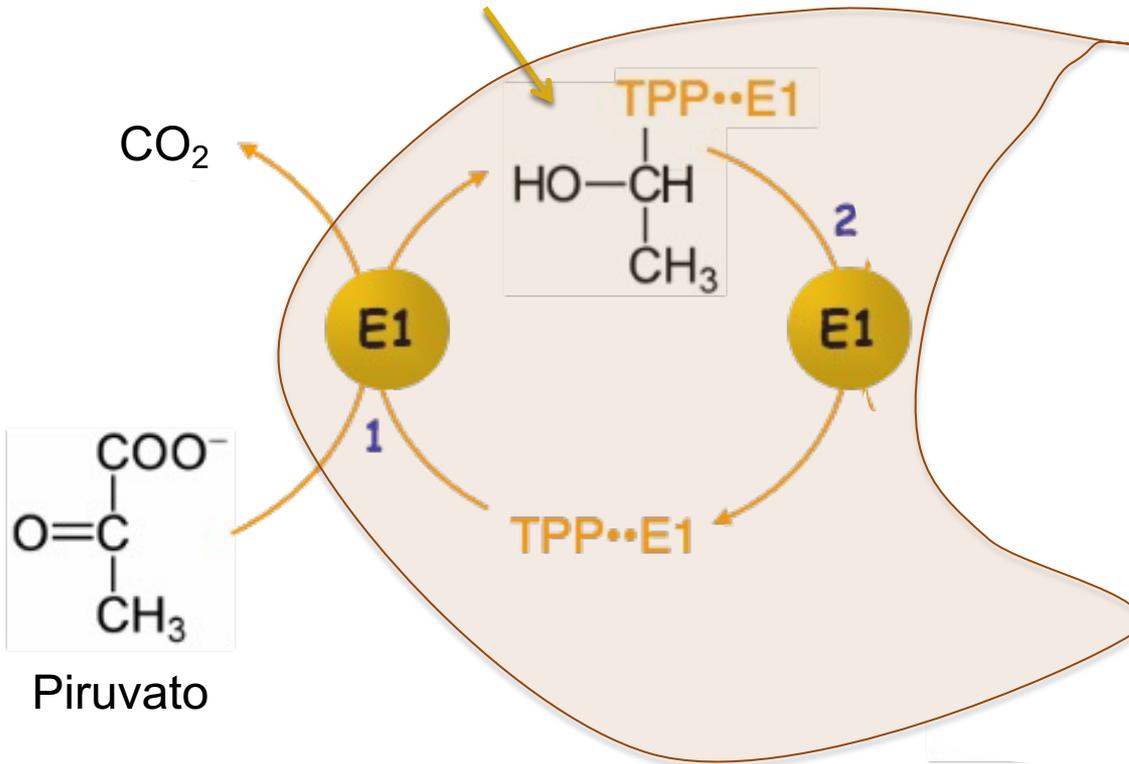
Este complejo multienzimático está formado por múltiples copias de tres tipos de subunidades catalíticas (E1, E2 y E3) organizadas alrededor de un núcleo de E2 (dihidrolipoil transacetilasa), sobre el cual se ensamblan otras enzimas como la piruvato deshidrogenasa quinasa y la piruvato deshidrogenasa fosfatasa. En la imagen, cada tipo de subunidad se representa mediante diferentes colores, ilustrando la elevada complejidad estructural y funcional necesaria para catalizar eficientemente la descarboxilación oxidativa del piruvato.



# COMPLEJO PIRUVATO DESHIDROGENASA



## Hidroxi-etil-tiamina-pirofosfato



1. **E1**- Piruvato deshidrogenasa-Descarboxilación del piruvato
2. **E1**- Piruvato deshidrogenasa-Acetilación *reductora* del grupo lipoilo

Descarboxilación del Piruvato: El piruvato, que es un ácido alfa-ceto ( $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$ ), entra en el complejo PDH y sufre una descarboxilación. Este paso es catalizado por la subunidad E1 del complejo PDH y requiere la presencia de tiamina pirofosfato (TPP) como cofactor. La descarboxilación del piruvato implica la eliminación de un grupo carboxilo ( $\text{COO}^-$ ) como dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), dejando un residuo de dos carbonos unido al TPP.

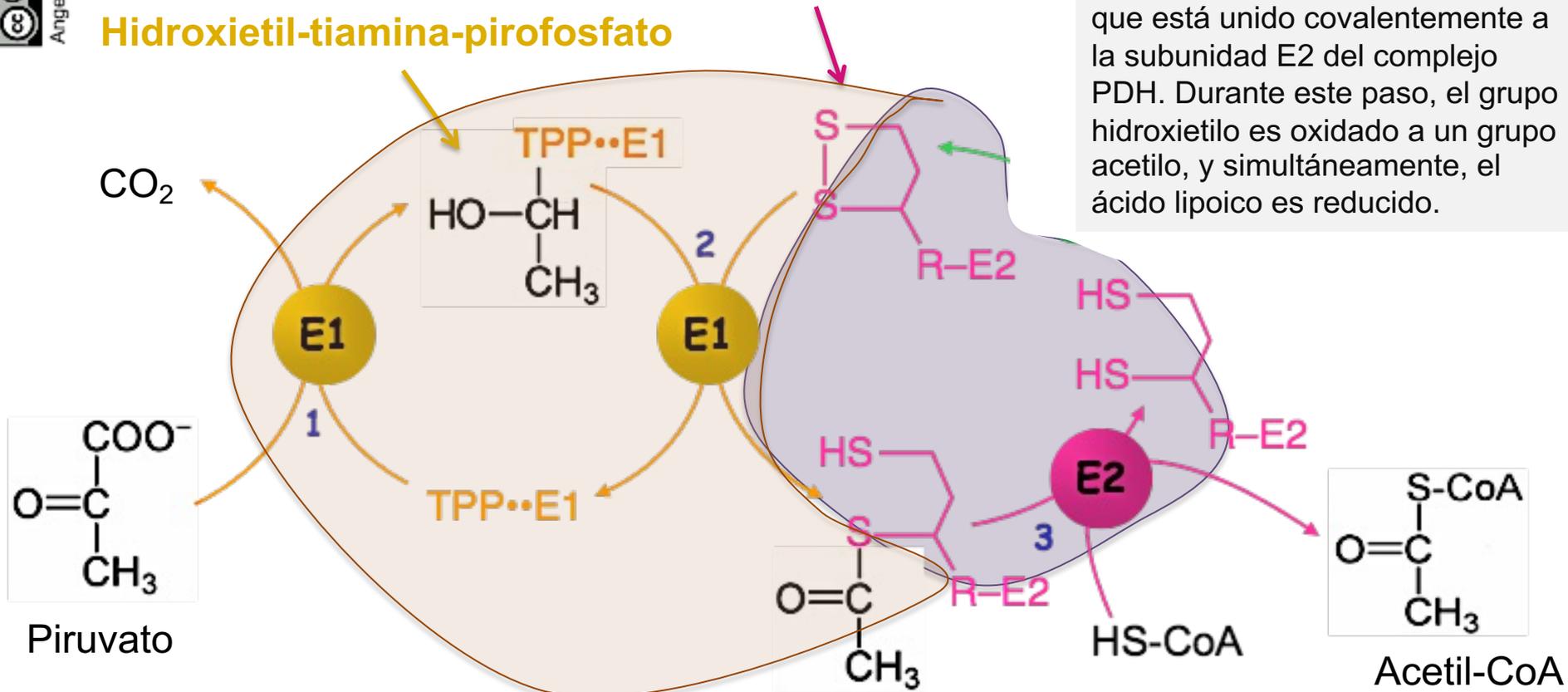
El residuo de dos carbonos que queda tras la descarboxilación del piruvato inicialmente forma un grupo aldehído unido al TPP (un complejo hidroxietil-TPP). La oxidación de este grupo aldehído, aún unido al TPP, resulta en la formación de un grupo hidroxietilo.

# COMPLEJO PIRUVATO DESHIDROGENASA

## Hidroxi-etil-tiamina-pirofosfato

## Grupo lipoilo

El grupo hidroxietilo unido al TPP es transferido al ácido lipoico, que está unido covalentemente a la subunidad E2 del complejo PDH. Durante este paso, el grupo hidroxietilo es oxidado a un grupo acetilo, y simultáneamente, el ácido lipoico es reducido.

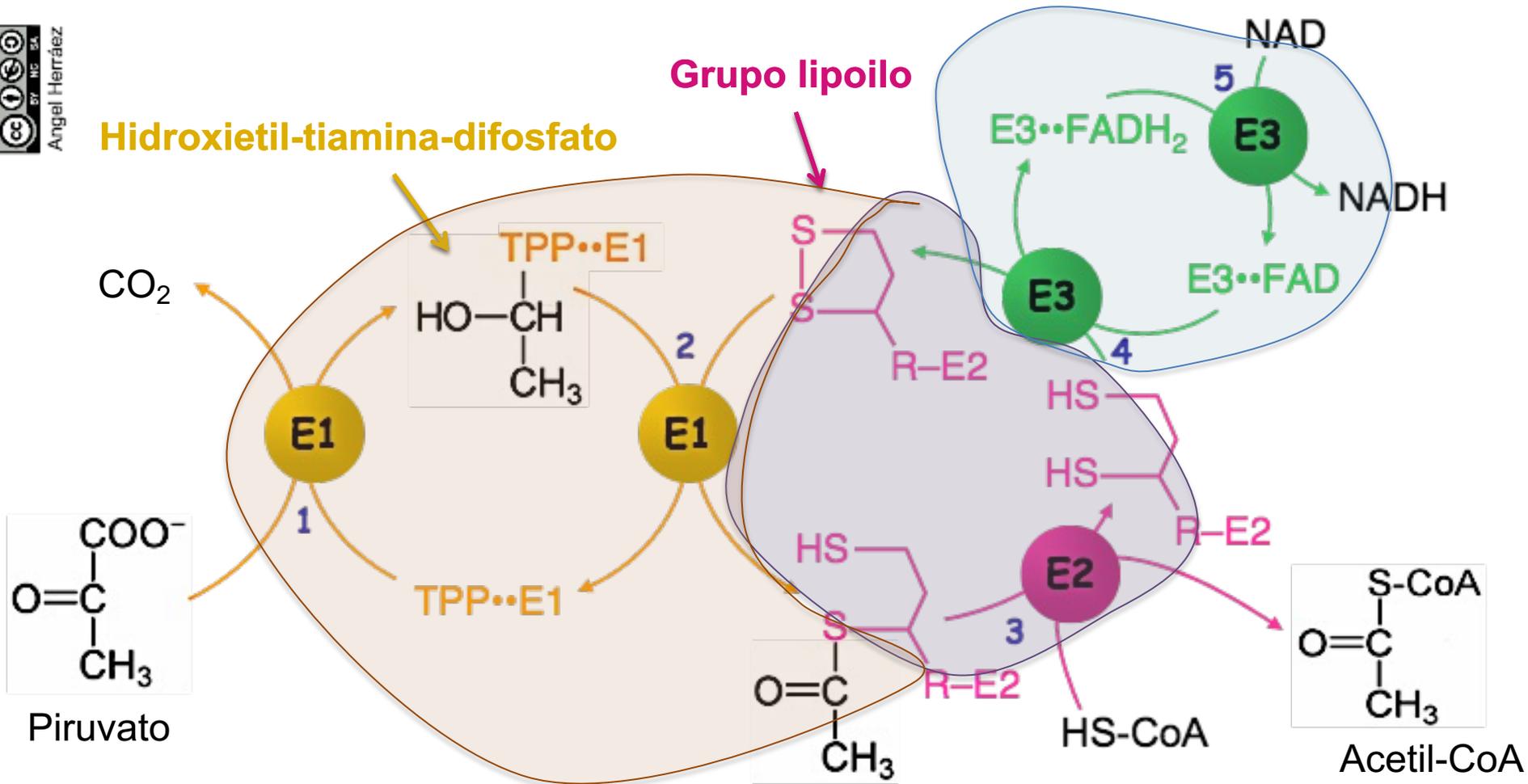


1. **E1**- Piruvato deshidrogenasa- Descarboxilación del piruvato
2. **E1**- Piruvato deshidrogenasa- Acetilación *reductora* del grupo lipoilo
3. **E2**- Dihidrolipoil transacetilasa- Transferencia del grupo acetilo al CoA

# COMPLEJO PIRUVATO DESHIDROGENASA



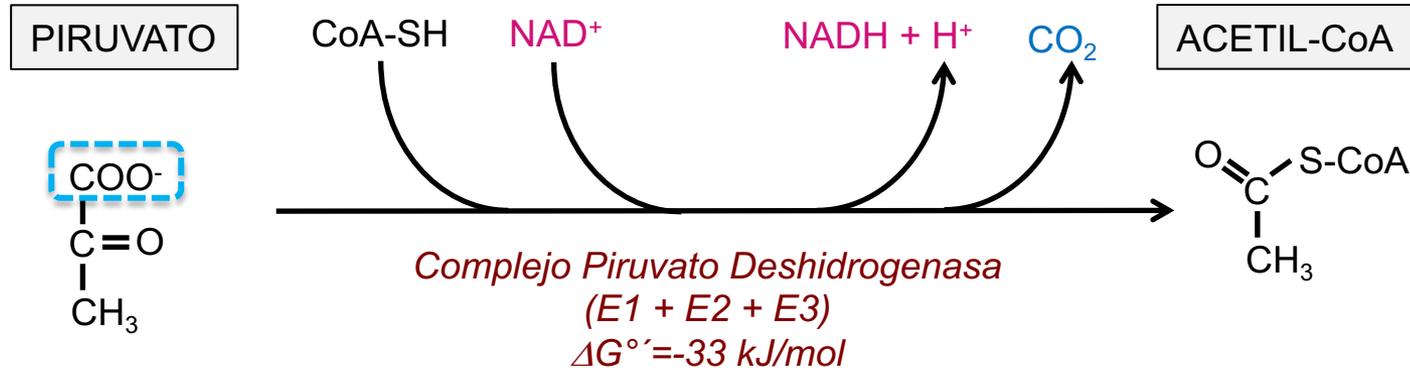
## Hidroxietil-tiamina-difosfato



1. **E1**- Piruvato deshidrogenasa-Descarboxilación del piruvato
2. **E1**- Piruvato deshidrogenasa-Acetilación *reductora* del grupo lipoilo
3. **E2**- Dihidrolipoil transacetilasa-Transferencia del grupo acetilo al CoA
4. **E3**- Dihidrolipoil deshidrogenasa.Regeneración por deshidrogenación (oxidación) del grupo Lipoilo
5. **E3**- Transferencia de electrones del  $\text{FADH}_2$  al  $\text{NAD}^+$

# FORMACIÓN DEL ACETIL-CoA A PARTIR DEL PIRUVATO

MITOCONDRIA



*E1. Piruvato deshidrogenasa (DH) \_ Coenzima: Tiamina Pirofosfato (TPP)*  
*E2. Dihidrolipoil transacetilasa \_ Coenzimas : lipoato, CoA*  
*E3. Dihidrolipoil deshidrogenasa \_ Coenzimas \_ FAD, NAD<sup>+</sup>*

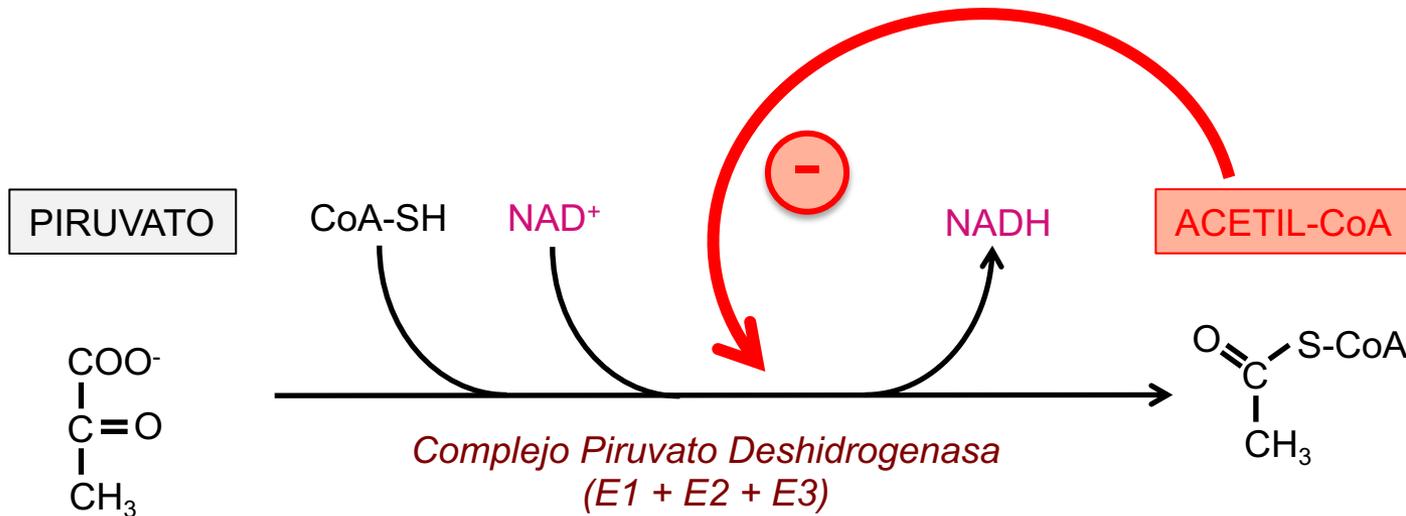
## DESCARBOXILACIÓN OXIDATIVA DEL PIRUVATO.

- **Irreversible.**
- En la mitocondria.
- Complejo multienzimático: tres enzimas; cinco coenzimas.
- Regulación alostérica y por modificación covalente.
- Prototipo de otros dos complejos:  
 $\alpha$ -cetoglutaratoDH (ciclo Krebs) y  $\alpha$ -cetoácidoDH (degradación aminoácidos)

# REGULACIÓN DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA

## 1 Piruvato deshidrogenasa: Regulación

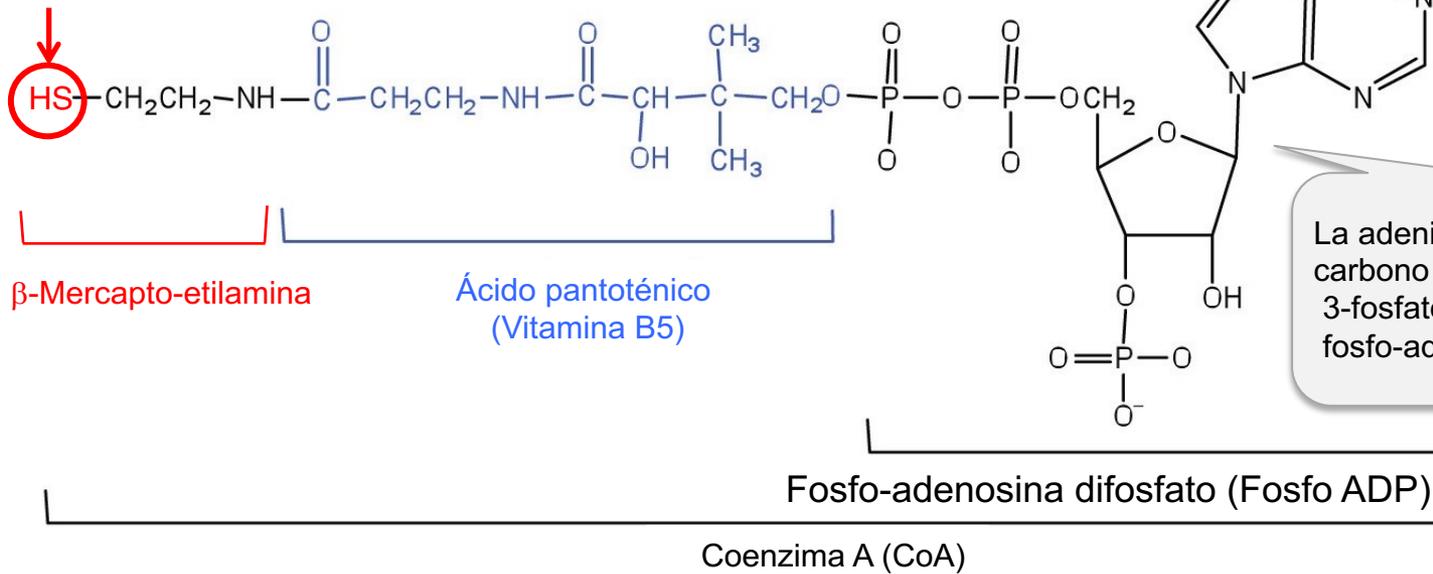
### - INHIBICIÓN (Alostérica) POR PRODUCTO FINAL O RETROINHIBICIÓN



El acetil-CoA actúa como inhibidor alostérico, disminuyendo la actividad del complejo para evitar una producción excesiva de acetil-CoA en condiciones de alta disponibilidad energética.

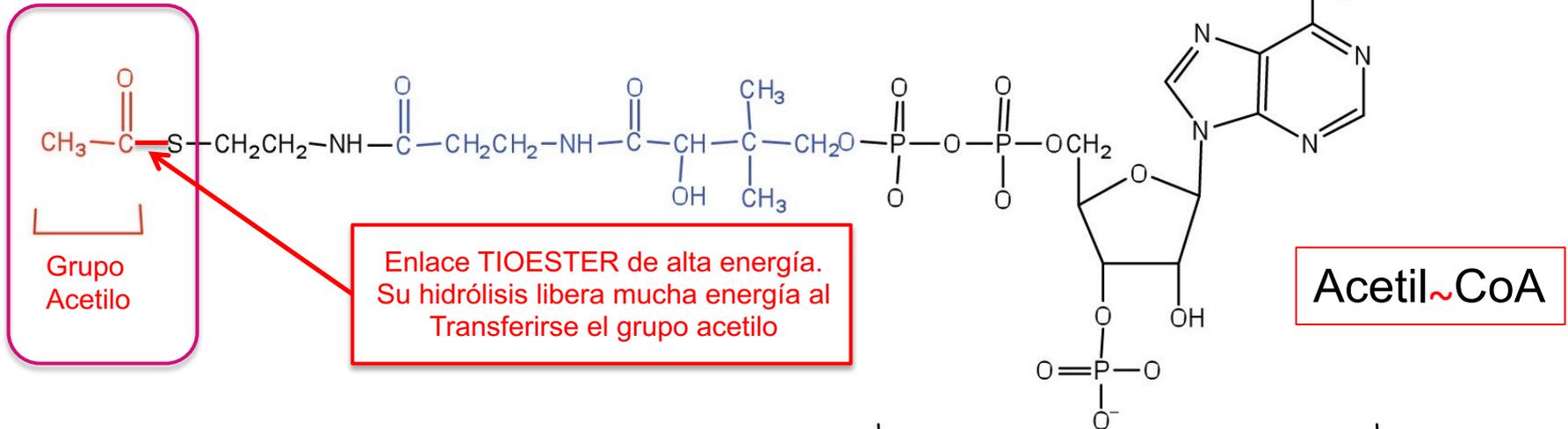
# ESTRUCTURA DEL Coenzima A

## Grupo Tiol/Sulfhidrilo Reactivo



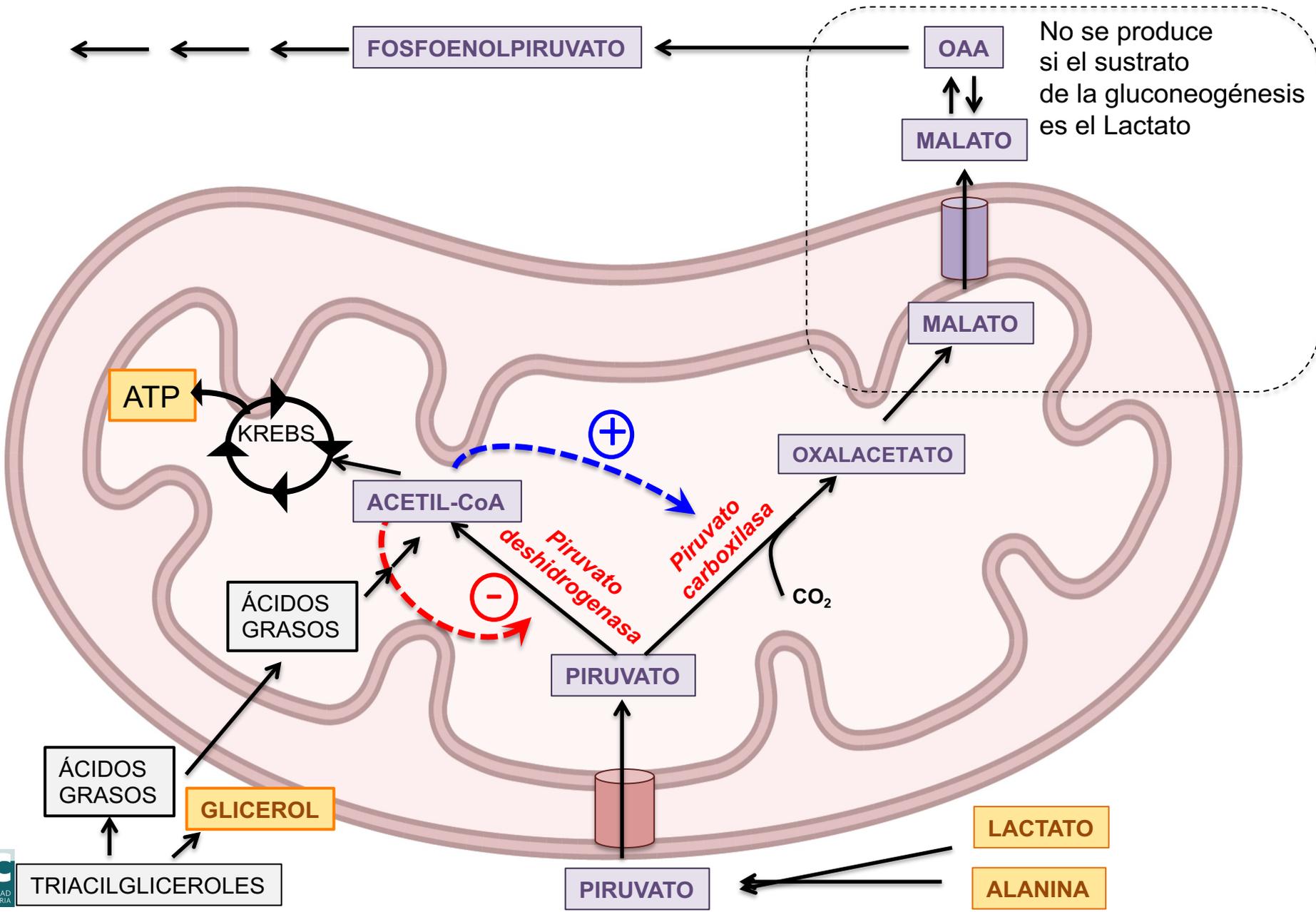
La adenina se une al carbono 1 de la Ribosa 3-fosfato para formar fosfo-adenosina.

## Unión del grupo acetilo para formar el Acetil-CoA



# REGULACIÓN DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA

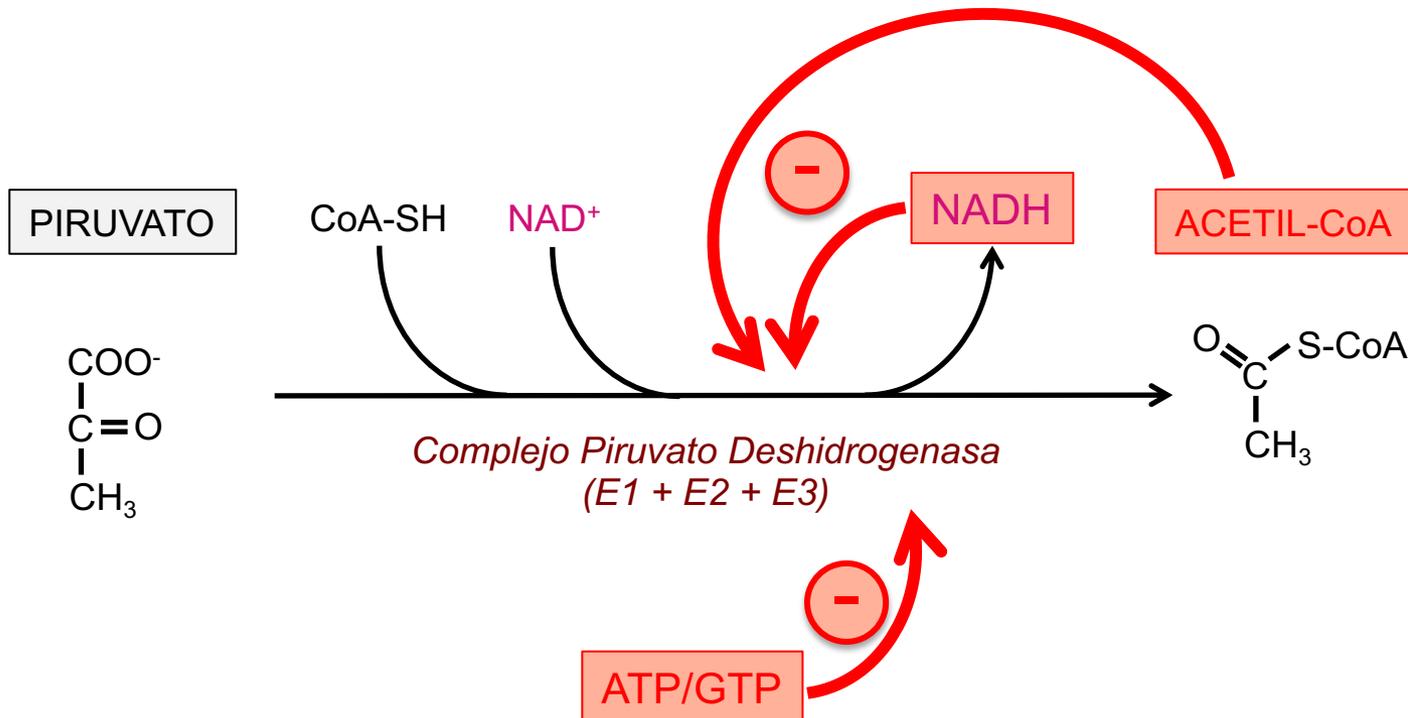
MITOCONDRIA



# REGULACIÓN DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA

## 1 Piruvato deshidrogenasa: Regulación

- INHIBICIÓN (Alostérica) POR PRODUCTO FINAL O RETROINHIBICIÓN
- INHIBICIÓN ALOSTÉRICA POR NUCLEÓTIDOS TRIFOSFATO y NADH.

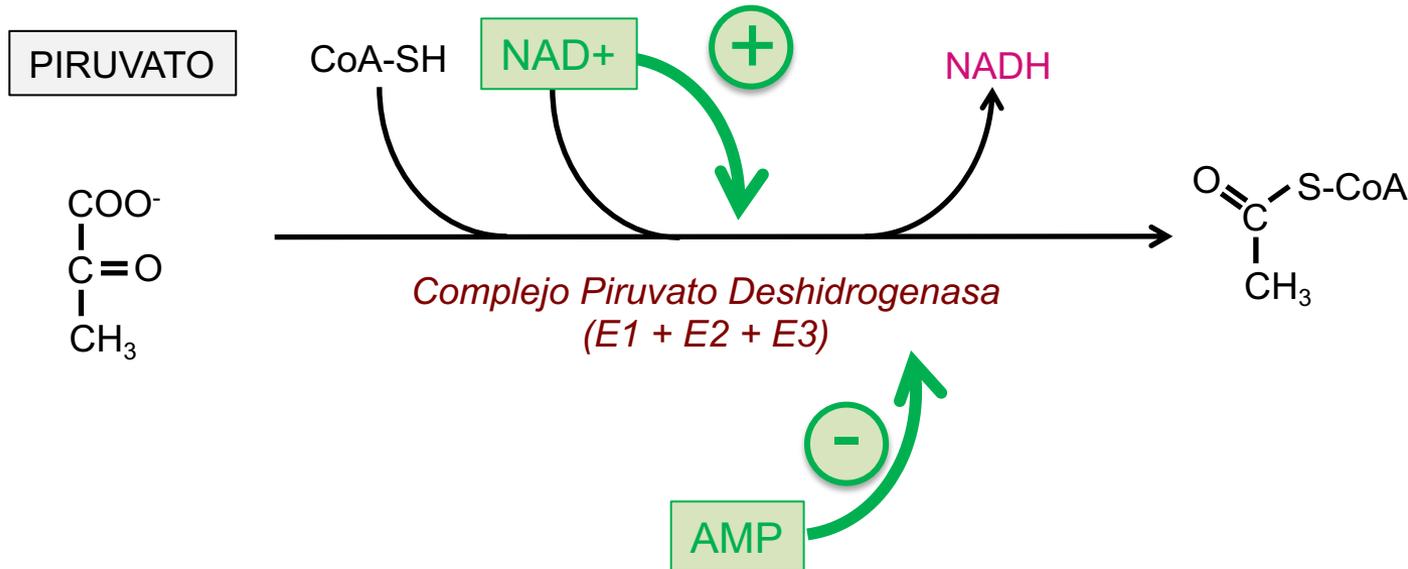


Altos niveles de ATP y NADH, indicativos de un estado energético elevado, inhiben alostéricamente a la PDH para evitar la producción innecesaria de acetil-CoA. Por el contrario, un aumento de ADP refleja un consumo de ATP y favorece la activación de la vía para generar más energía.

# REGULACIÓN DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA

## 1 Piruvato deshidrogenasa: Regulación

- INHIBICIÓN (Alostérica) POR PRODUCTO FINAL O RETROINHIBICIÓN
- INHIBICIÓN ALOSTÉRICA POR NUCLEÓTIDOS TRIFOSFATO y NADH.
- ACTIVACIÓN ALOSTÉRICA POR AMP Y NAD<sup>+</sup>

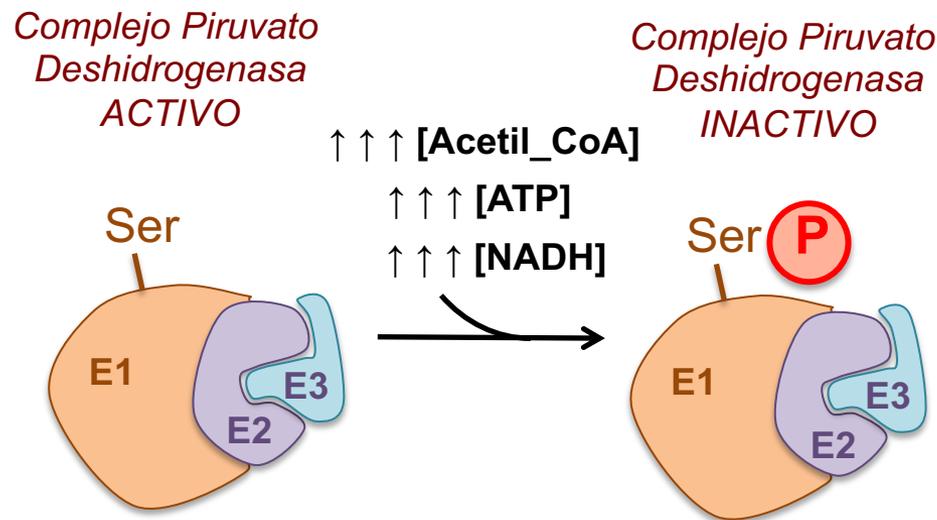


El complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) es activado alostéricamente por el NAD<sup>+</sup> y el AMP. La presencia de NAD<sup>+</sup> indica un estado oxidativo que favorece la conversión de piruvato en acetil-CoA, mientras que el aumento de AMP señala una demanda de energía, estimulando también la actividad de la PDH. Ambos reguladores aseguran que la producción de acetil-CoA se ajuste a las necesidades metabólicas de la célula.

# REGULACIÓN DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA

## 1 Piruvato deshidrogenasa: Regulación

- INHIBICIÓN (Alostérica) POR PRODUCTO FINAL O RETROINHIBICIÓN
- INHIBICIÓN ALOSTÉRICA POR NUCLEÓTIDOS TRIFOSFATO y NADH.
- ACTIVACIÓN ALOSTÉRICA POR AMP Y NAD<sup>+</sup>
- REGULACIÓN POR FOSFORILACIÓN REVERSIBLE (MODIF. COVALENTE)

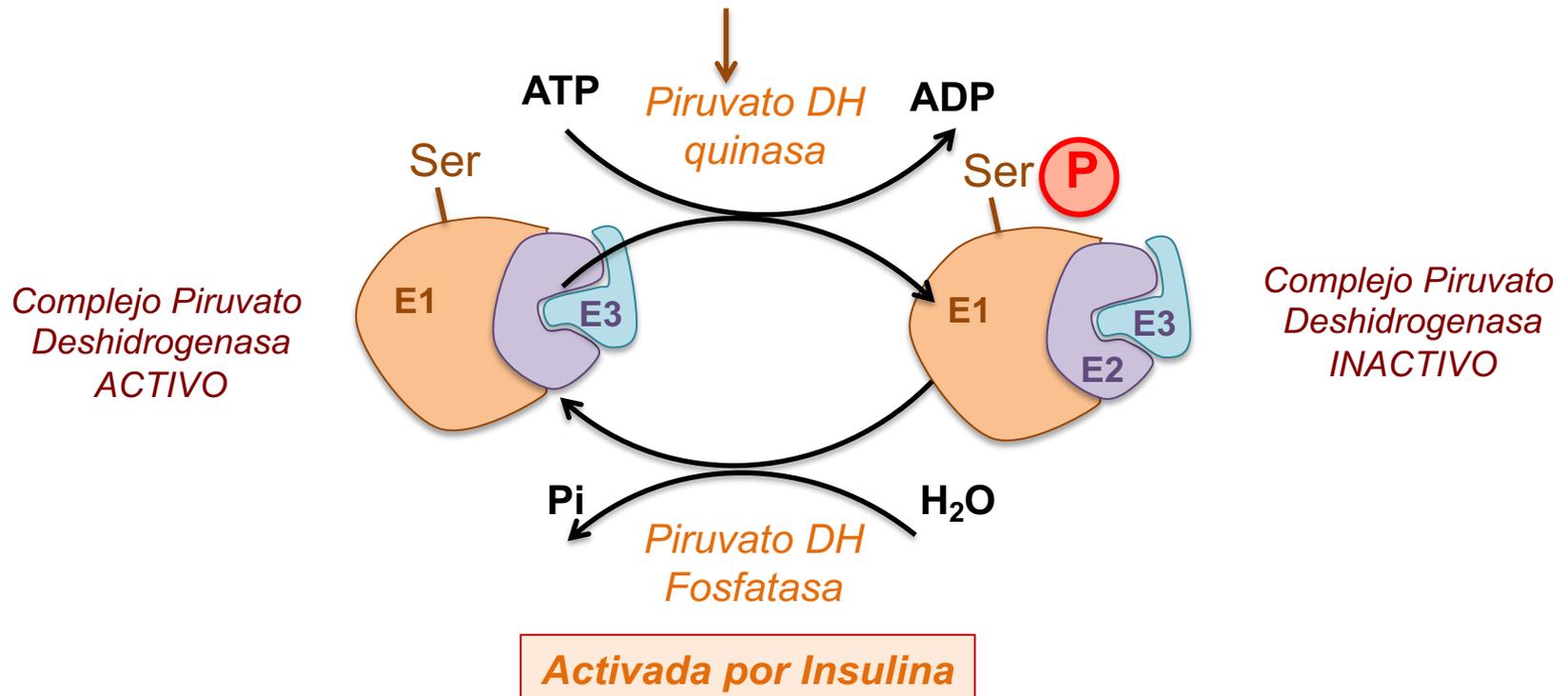


# REGULACIÓN DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA

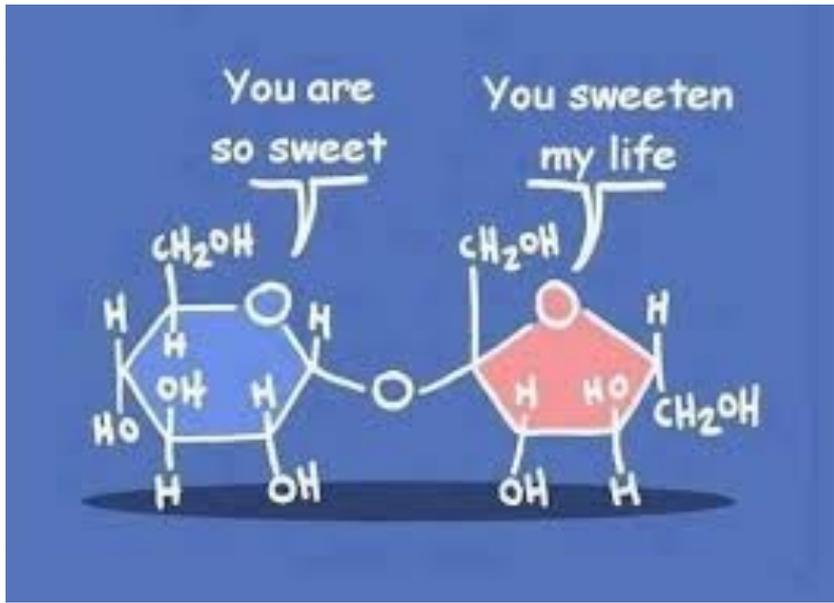
## 1 Piruvato deshidrogenasa: Regulación

- INHIBICIÓN (Alostérica) POR PRODUCTO FINAL O RETROINHIBICIÓN
- INHIBICIÓN ALOSTÉRICA POR NUCLEÓTIDOS TRIFOSFATO y NADH.
- ACTIVACIÓN ALOSTÉRICA POR AMP Y NAD<sup>+</sup>
- REGULACIÓN POR FOSFORILACIÓN REVERSIBLE (MODIF. COVALENTE)

*Activada alostéricamente por ATP/NADH/AcetilCoA*



# TRASTORNOS DEL METABOLISMO GLUCÍDICO.



Gradientes electroquímicos y transporte activo  
(en ingles, Sorry)

<https://www.youtube.com/watch?v=wbWL2wfvsm8>

Resumen de la Glucolisis:

<https://www.youtube.com/watch?v=DMoFq3b2Lis>

<https://www.youtube.com/watch?v=ArmlWtDnuys>

Sobre la glucoquinasa y la hexoquinasa:

<https://www.youtube.com/watch?v=-vIVqWstrb4>