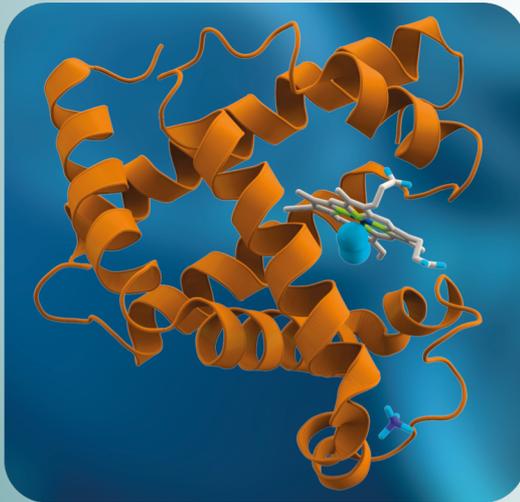


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 12: GLUCONEOGÉNESIS Y RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO



**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/)

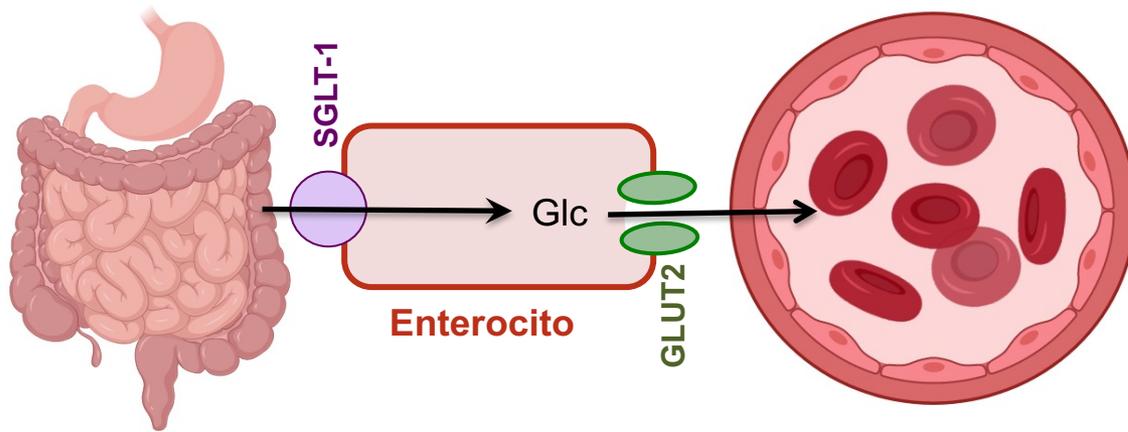


## **TEMA 12. Gluconeogénesis y Ruta de las Pentosas Fosfato.**

Gluconeogénesis. Tejidos Gluconeogénicos. Principales Sustratos de la Gluconeogénesis. Reacciones Enzimáticas y Compartimentos Celulares en los que se Produce la Gluconeogénesis. Balance Energético. Regulación Recíproca de la Glucólisis y la Gluconeogénesis. Ruta de las Pentosas Fosfato.

# MANTENIMIENTO DE LA GLUCEMIA

## APORTE DE GLUCOSA EXÓGENA



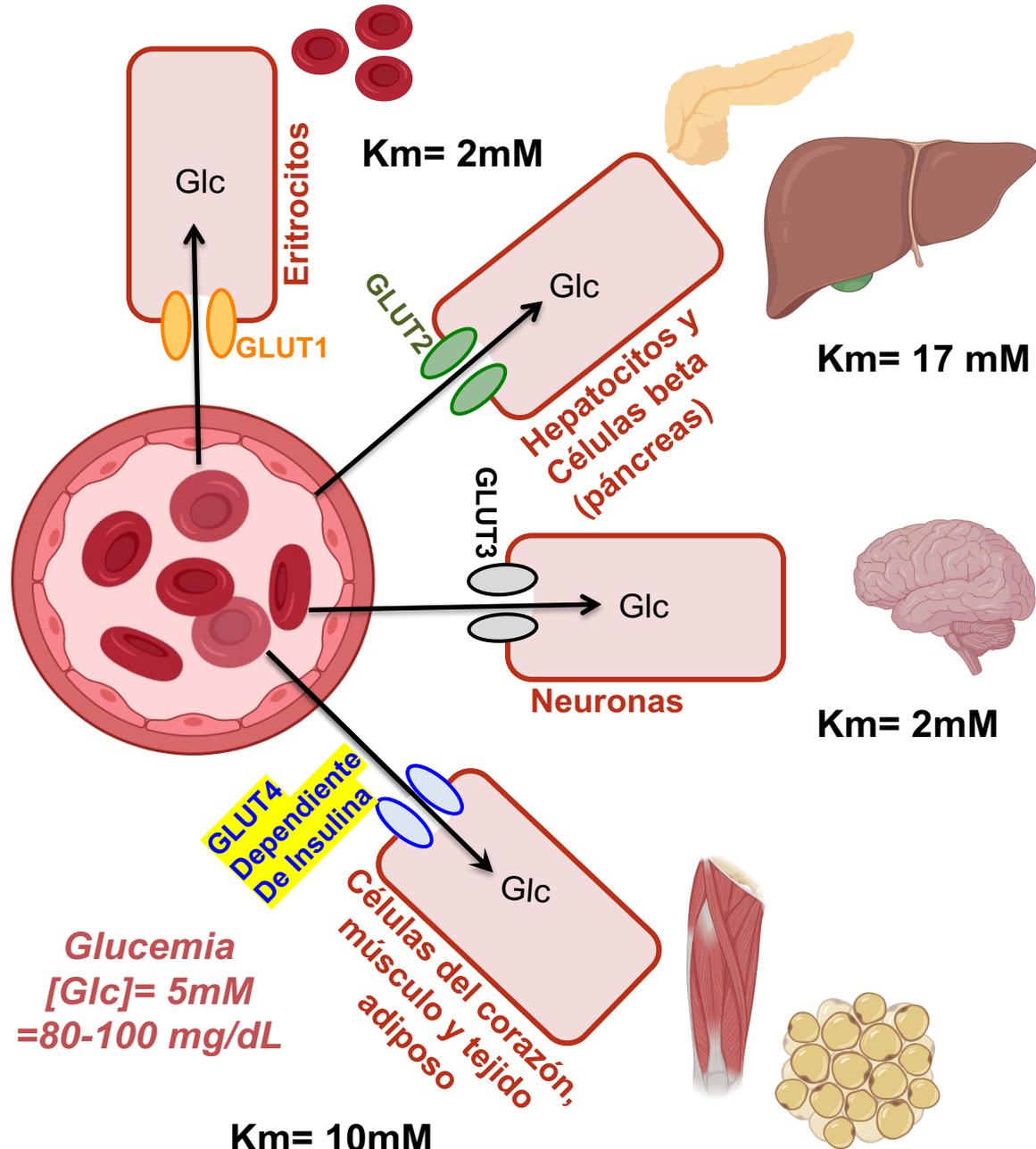
**Glucemia**  
**[Glc]= 5mM**  
**=80-100 mg/dL**

## MANTENIMIENTO DE LA GLUCEMIA:

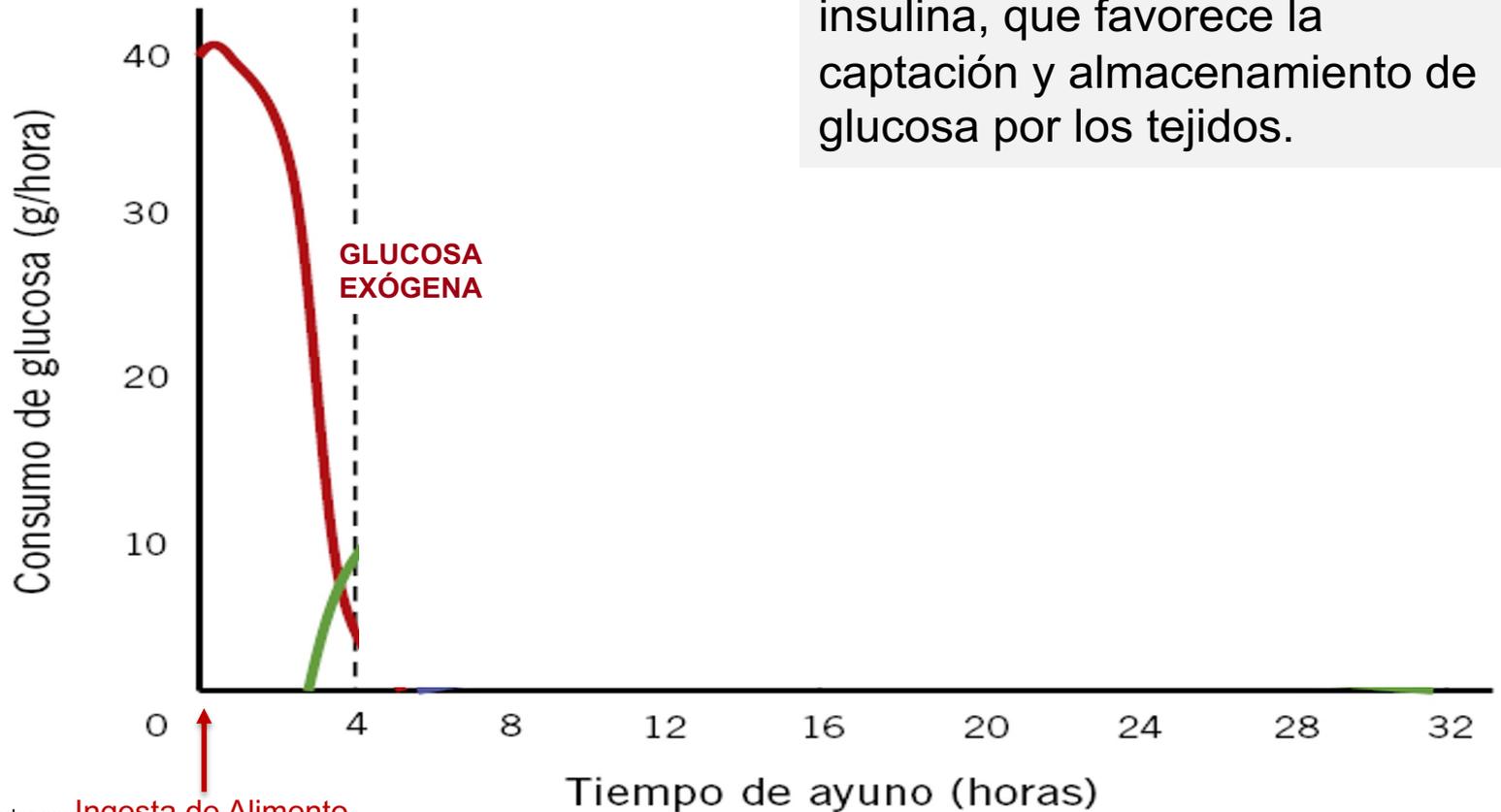
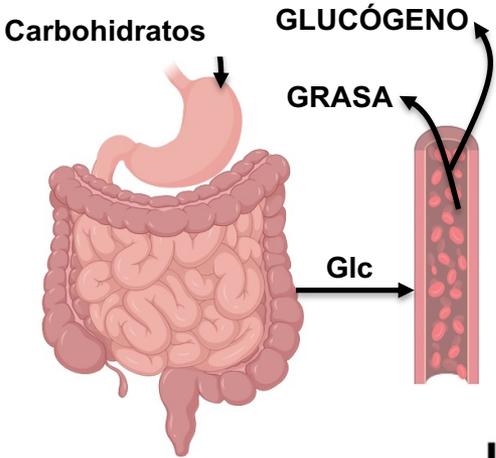
El mantenimiento de la glucemia (~5 mM) es esencial para el aporte energético a tejidos como eritrocitos y neuronas. La absorción intestinal de glucosa permite un equilibrio sencillo mediante transportadores específicos: la glucosa absorbida pasa a la sangre a través de SGLT-1 y GLUT2, y se distribuye hacia los tejidos consumidores mediante transportadores de alta afinidad como GLUT1 y GLUT3.

# TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.

La afinidad de los transportadores de glucosa varía según la dependencia metabólica de cada tejido. Eritrocitos y neuronas utilizan GLUT1 y GLUT3 ( $K_m \approx 2 \text{ mM}$ ) para asegurar captación continua; el hígado y las células beta pancreáticas emplean GLUT2 ( $K_m \approx 17 \text{ mM}$ ) sensible a cambios de glucemia; y músculo, tejido adiposo y corazón captan glucosa mediante GLUT4 ( $K_m \approx 10 \text{ mM}$ ), activado por insulina tras las comidas.



# CONSUMO DE GLUCOSA EN DIFERENTES PERIODOS (POSTPRANDIAL/AYUNO)

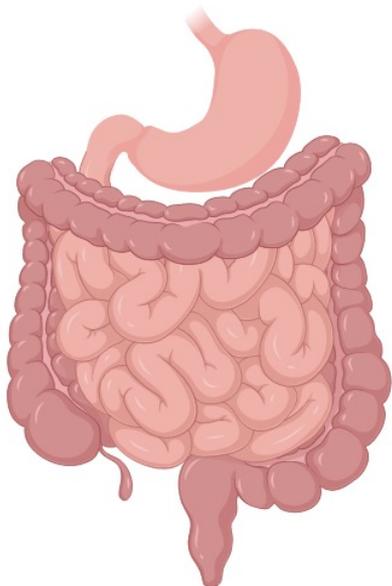


**PERIODO POSTPRANDIAL:**  
Periodo de aprox. 4 tras la ingesta, se caracteriza por digestión y absorción de nutrientes, aumento de glucosa y lípidos en sangre, y elevación de insulina, que favorece la captación y almacenamiento de glucosa por los tejidos.

# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

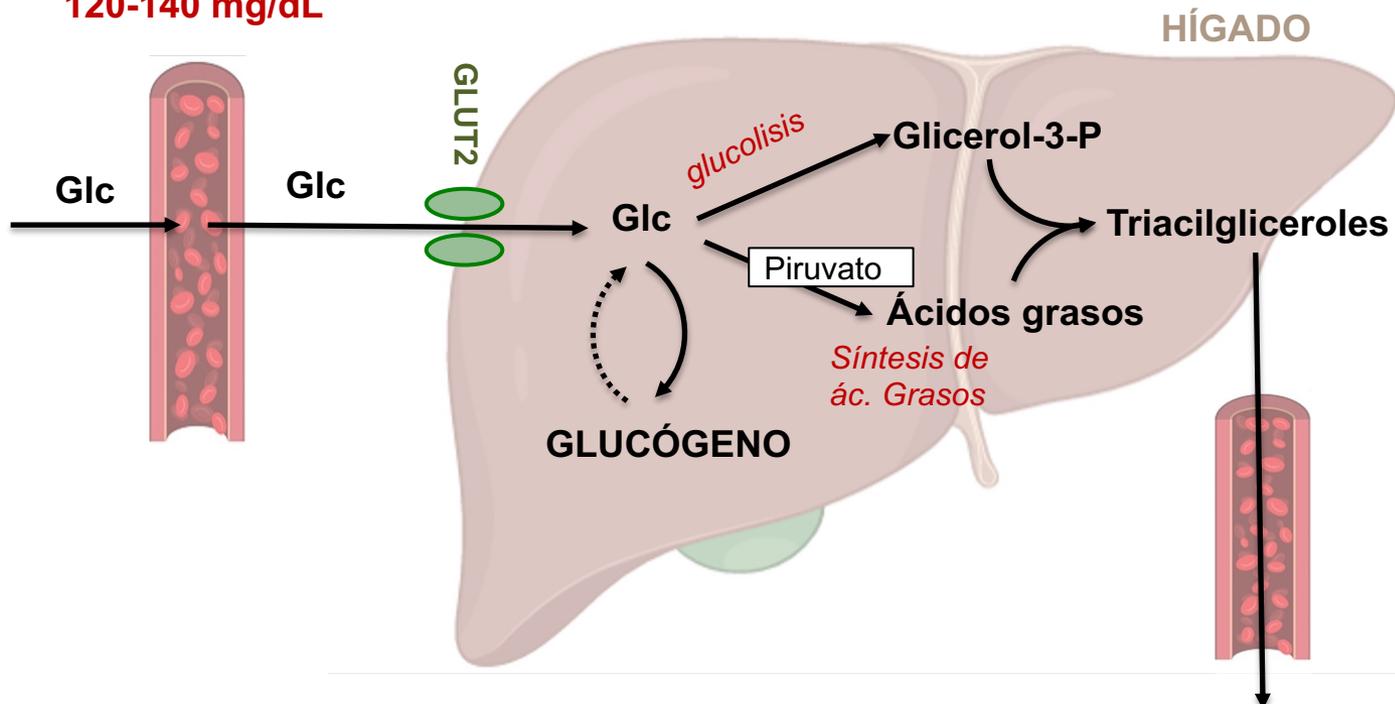
Creado con Biorender.com

Ingesta de Carbohidratos



APORTE DE GLUCOSA EXÓGENA

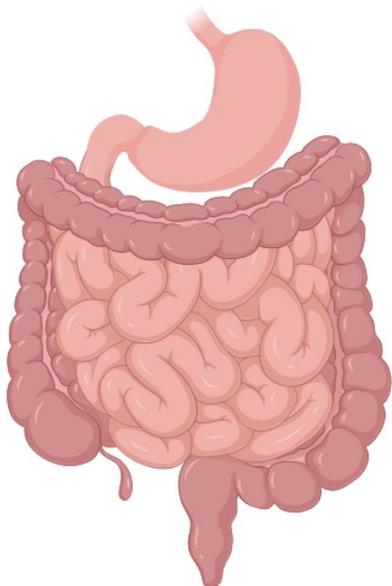
Incremento de la Glc en sangre de 80-100 mg/dL a 120-140 mg/dL



Durante el periodo posprandial, la glucemia aumenta hasta 120–140 mg/dL (~8 mM). La glucosa es captada por las células para su oxidación o almacenamiento. En el hígado, parte se oxida para producir energía, mientras que el exceso se convierte en glucógeno o en ácidos grasos, que se ensamblan en triacilgliceroles y se exportan al tejido adiposo o muscular.

# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

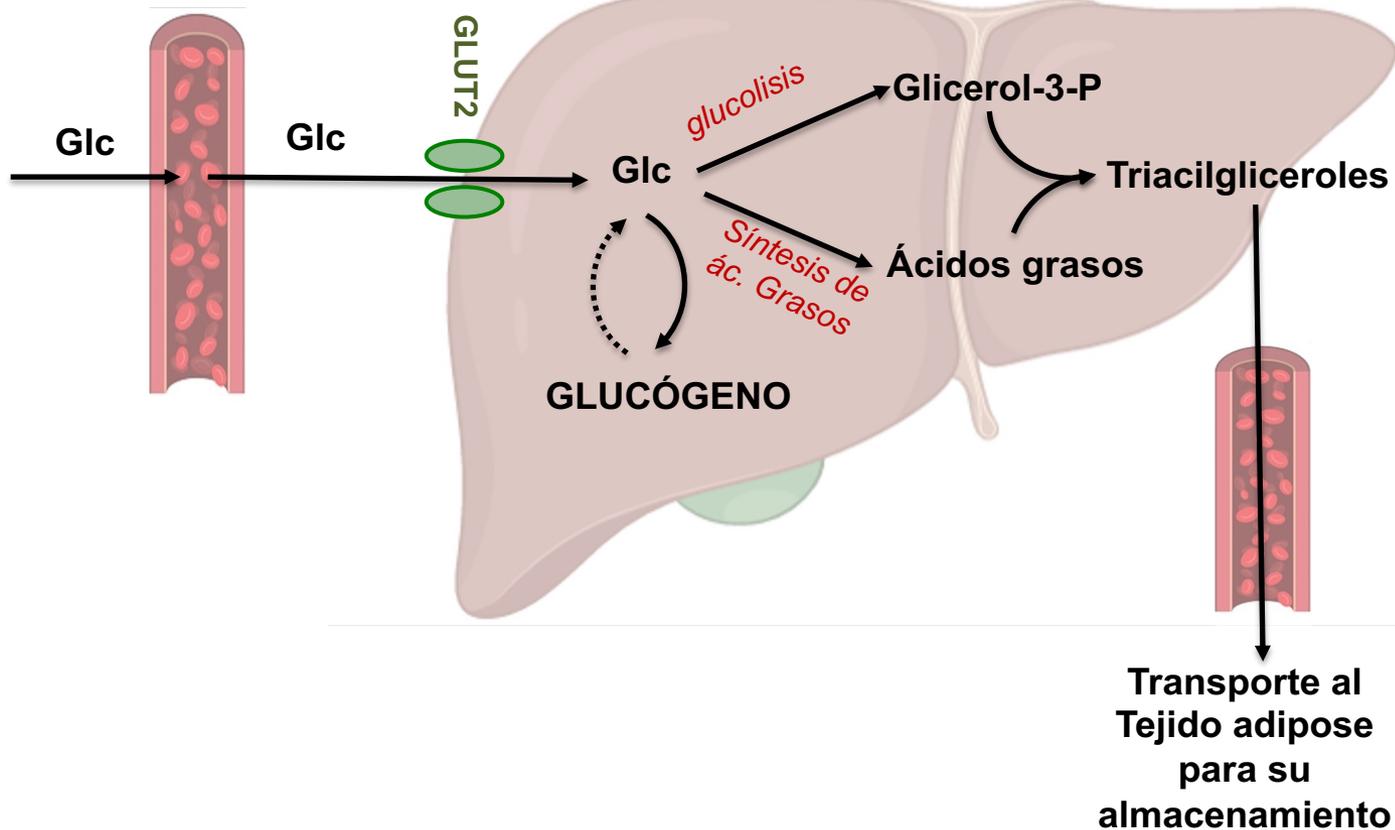
Ingesta de Carbohidratos



APORTE DE GLUCOSA EXÓGENA

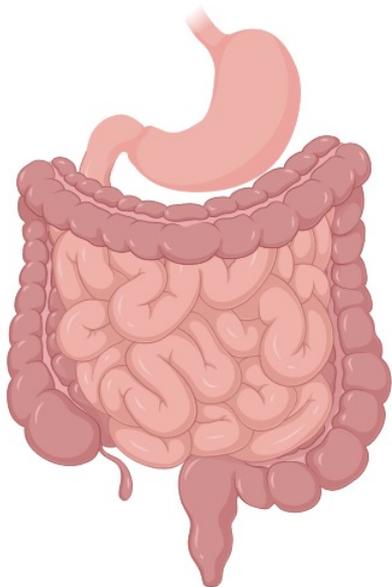
Incremento de la Glc en sangre de 80-100 mg/dL a 120-140 mg/dL

PRODUCCIÓN DE INSULINA POR EL PÁNCREAS



# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

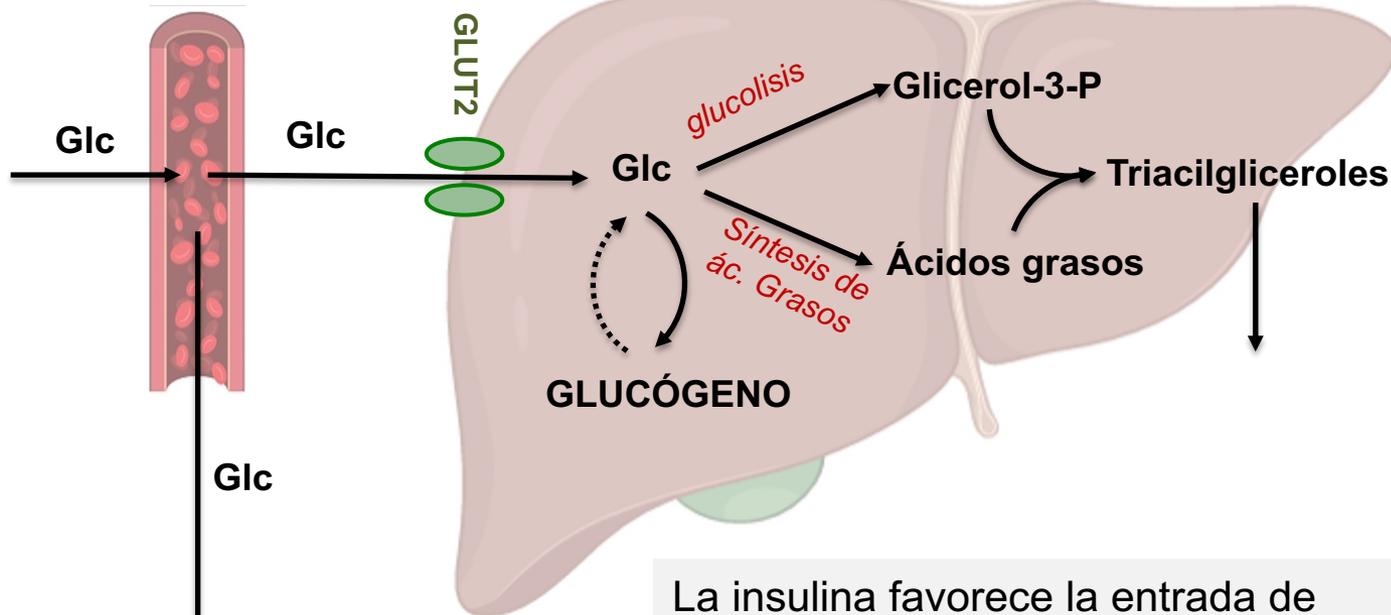
Ingesta de Carbohidratos



Incremento de la Glc en sangre de 80-100 mg/dL a 120-140 mg/dL

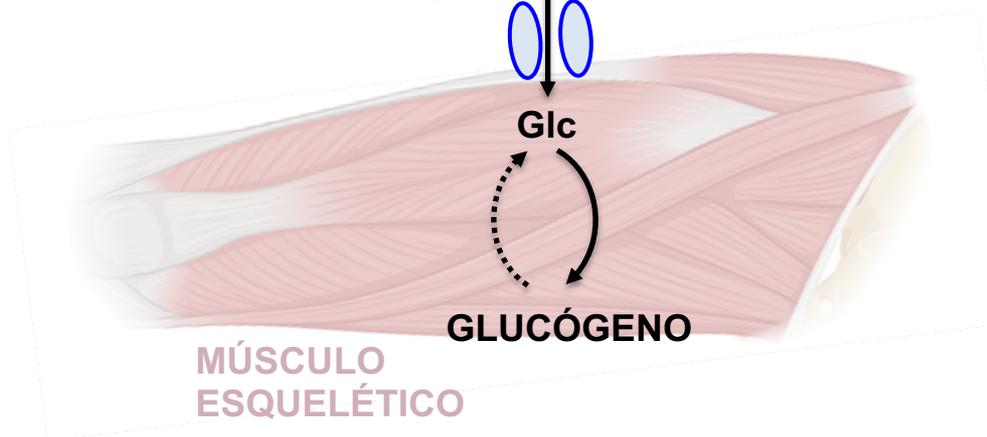
PRODUCCIÓN DE INSULINA POR EL PÁNCREAS

HÍGADO



APORTE DE GLUCOSA EXÓGENA

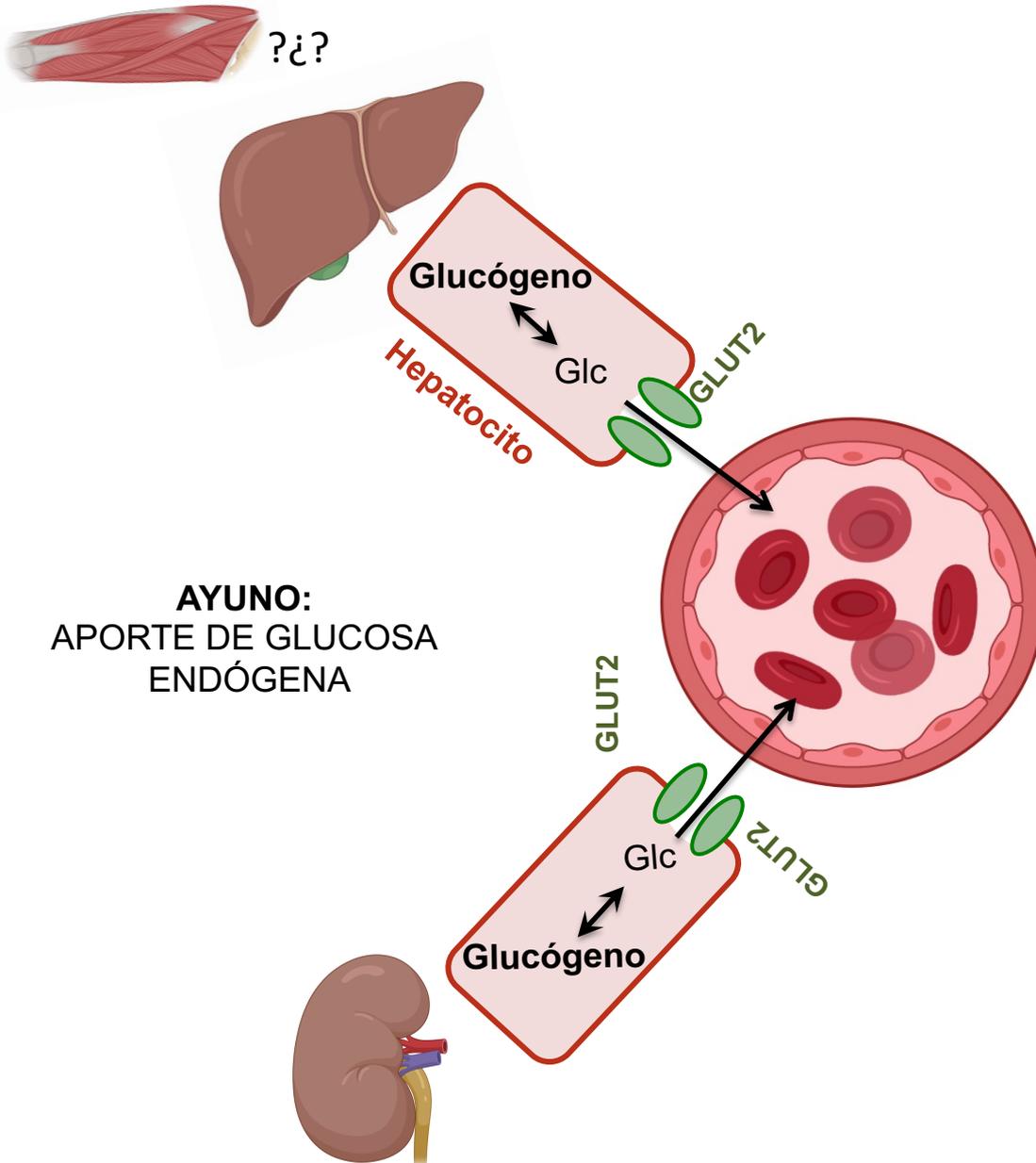
GLUT4



MÚSCULO ESQUELÉTICO

La insulina favorece la entrada de glucosa en el músculo a través del transportador GLUT4 (inducible por insulina), donde se almacena en forma de glucógeno. De este modo, no solo el hígado, sino también el músculo contribuye a la utilización y almacenamiento de la glucosa circulante durante el estado postprandial.

# TRANSPORTADORES DE GLUCOSA.



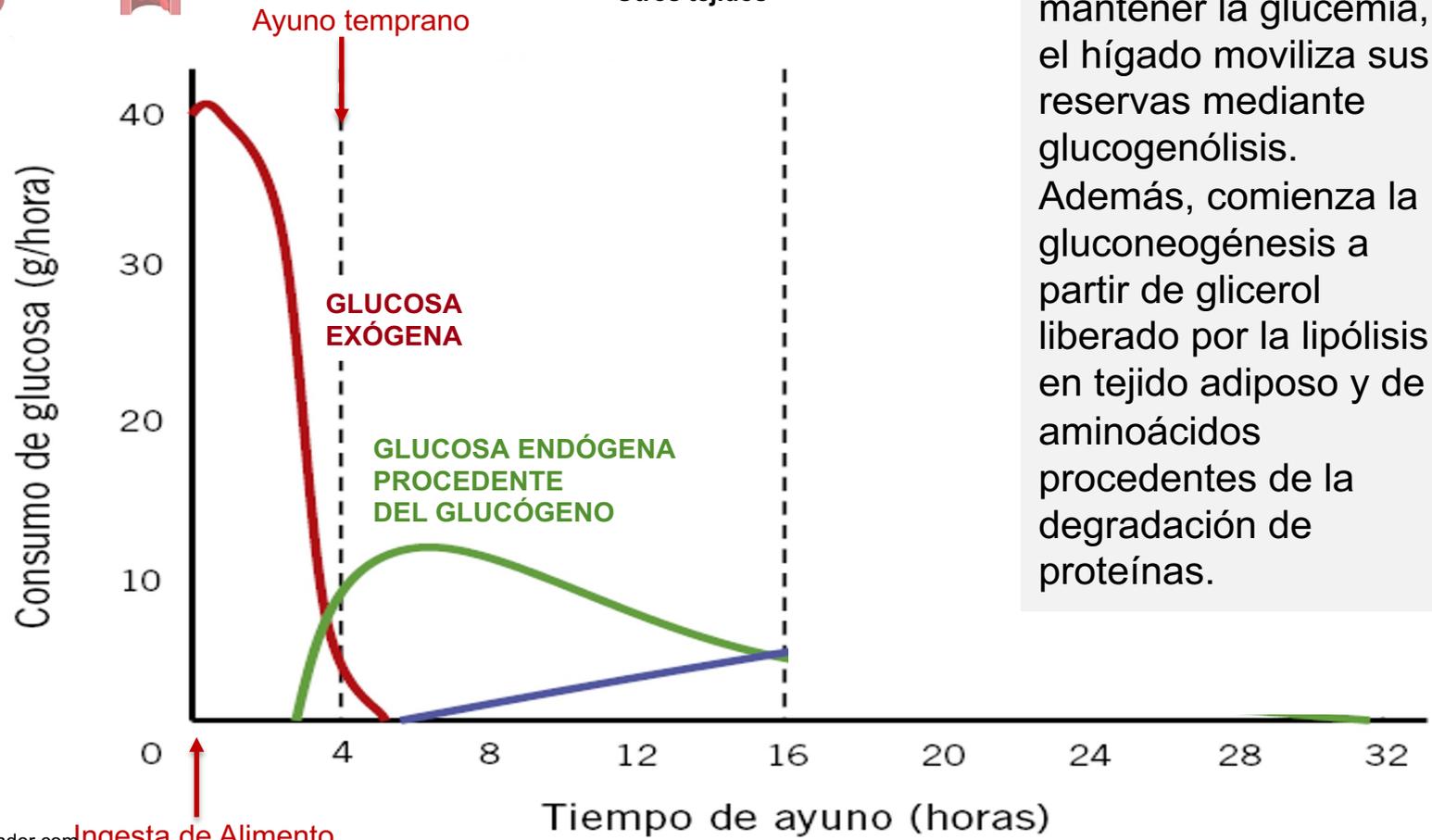
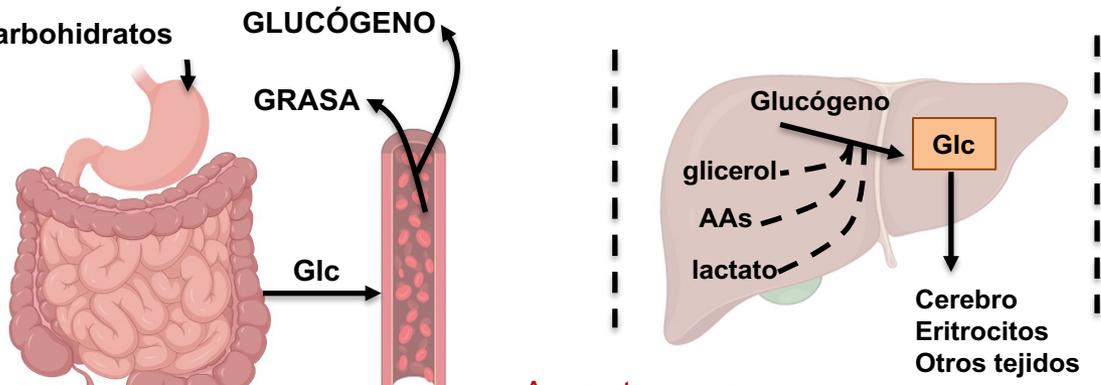
En condiciones de ayuno, aunque cesa el aporte exógeno de glucosa, la concentración plasmática debe mantenerse estable entre 70 y 100 mg/dL. Este equilibrio se logra gracias a fuentes endógenas de glucosa. Inicialmente, la principal fuente es el glucógeno hepático, que se degrada liberando glucosa al torrente sanguíneo a través del transportador GLUT2.

El riñón también almacena glucógeno, en menor medida. El músculo esquelético (que también almacena glucógeno) no contribuye al mantenimiento de la glucemia, ya que carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa necesaria para liberar glucosa libre a la sangre.

El hígado y el riñón son capaces de sintetizar nueva glucosa mediante gluconeogénesis, utilizando precursores no glucídicos para asegurar la homeostasis glucémica a medida que avanza el ayuno.

# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

Creado con Biorender.com



Entre 3 y 4 horas tras la ingesta, al iniciarse el ayuno temprano, la glucosa exógena disminuye por captación tisular. Para mantener la glucemia, el hígado moviliza sus reservas mediante glucogenólisis. Además, comienza la gluconeogénesis a partir de glicerol liberado por la lipólisis en tejido adiposo y de aminoácidos procedentes de la degradación de proteínas.

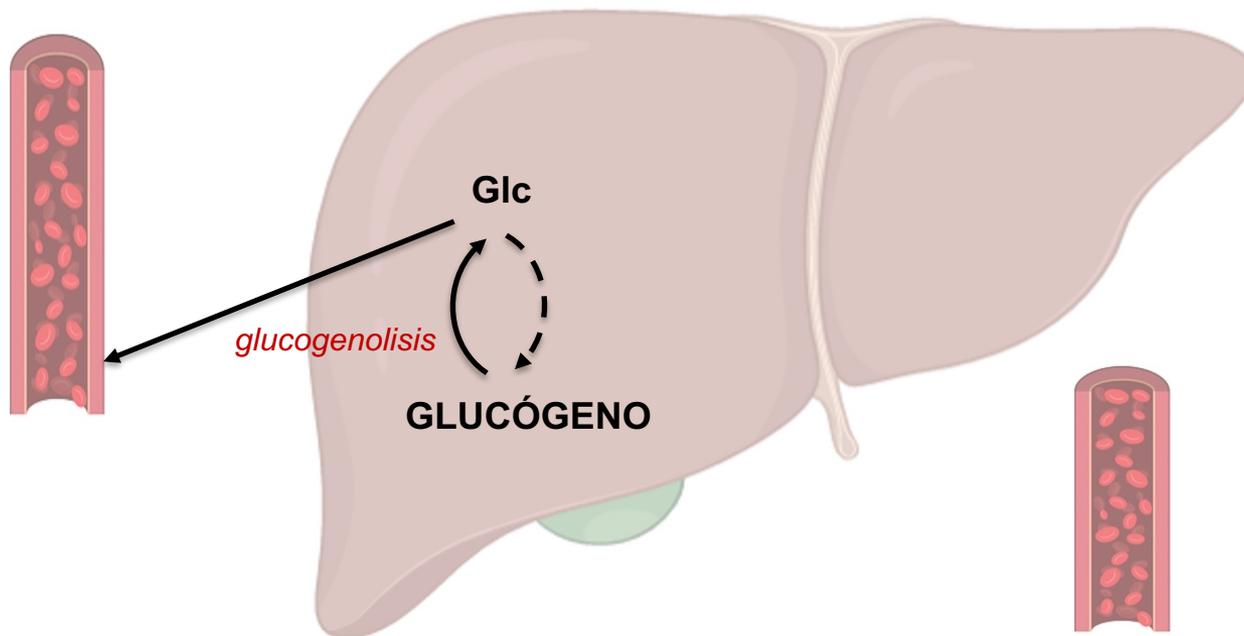
# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

Creado con Biorender.com

BAJADA de la Glc  
en sangre de  
120-140 mg/dL a  
80-100 mg/dL

BAJADA DE INSULINA Y  
SUBIDA DE GLUCAGÓN

HÍGADO



MÚSCULO  
ESQUELÉTICO

Tras el descenso de la glucosa plasmática y la bajada de insulina, se activa la liberación de glucagón, que estimula la glucogenólisis hepática para mantener la glucemia.

!!EL MÚSCULO NO TIENE RECEPTORES PARA EL GLUCAGÓN!!

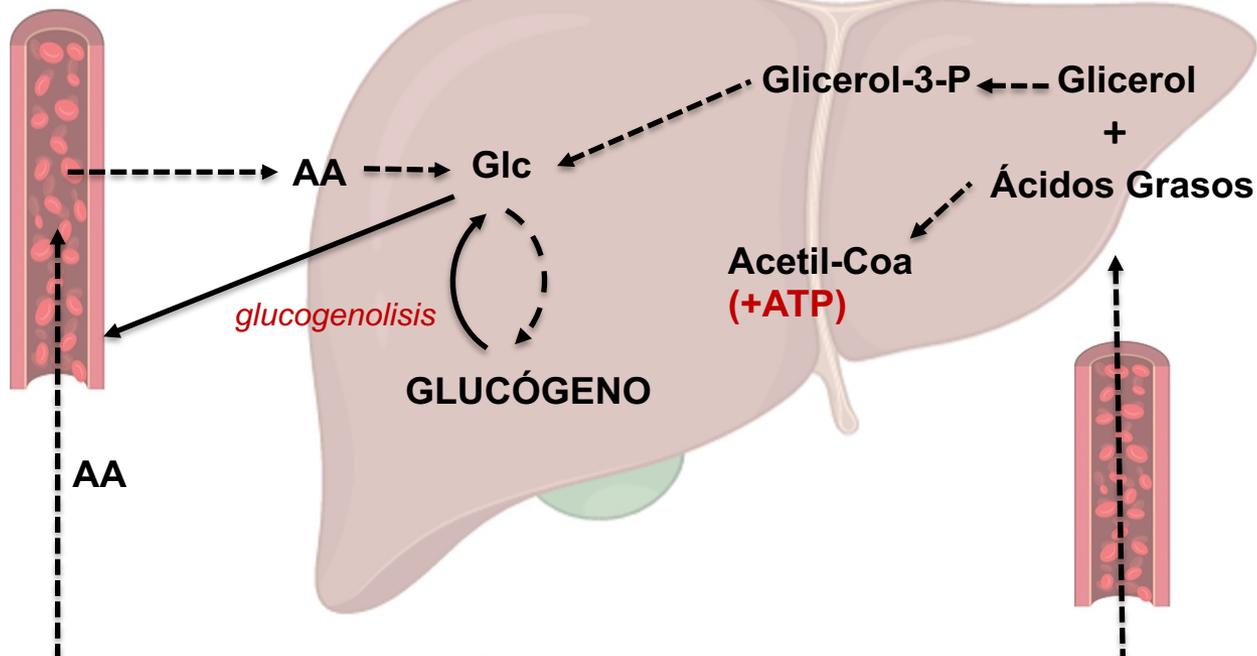
# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO

Creado con Biorender.com

BAJADA de la Glc en sangre de 120-140 mg/dL a 80-100 mg/dL

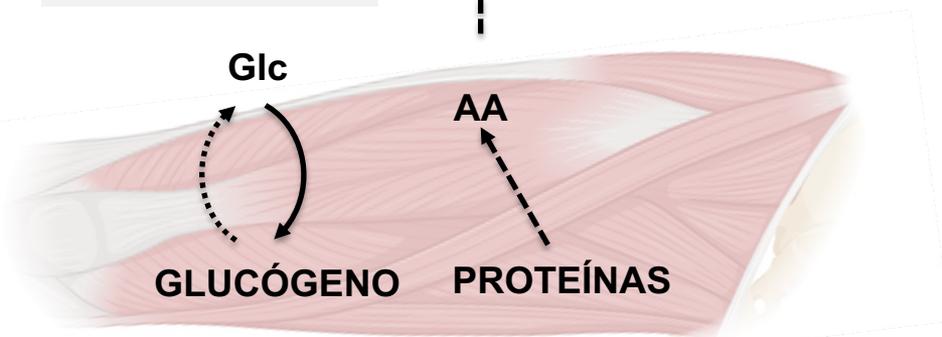
BAJADA DE INSULINA Y SUBIDA DE GLUCAGÓN

Durante el ayuno, la glucogenólisis hepática se complementa con la degradación de proteínas y la lipólisis, aportando glicerol y aminoácidos para la gluconeogénesis y ácidos grasos como fuente de energía.



HÍGADO

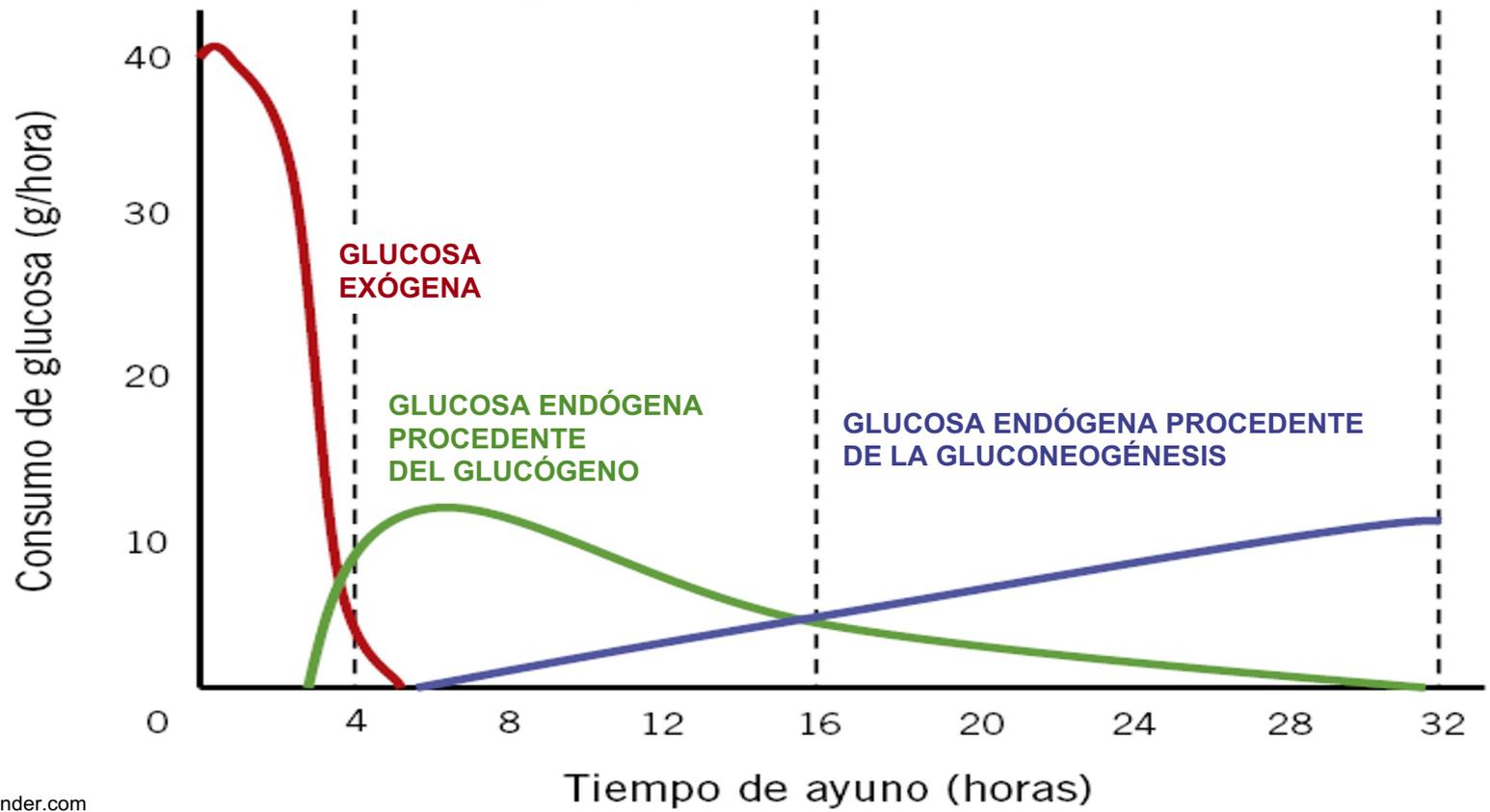
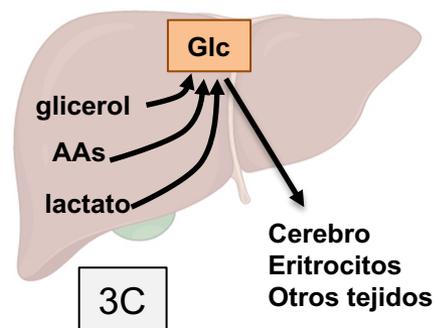
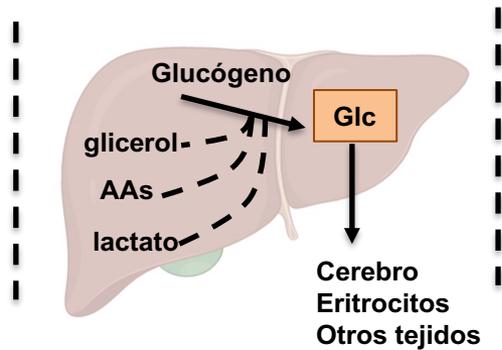
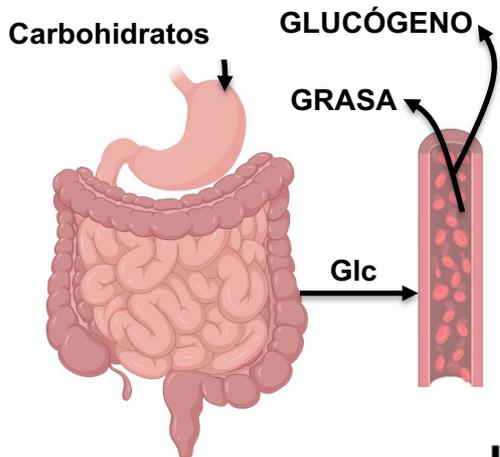
Transporte de ácidos grasos y Glicerol desde el tejido adiposo hasta el hígado para su utilización



MÚSCULO ESQUELÉTICO

!!EL MÚSCULO NO TIENE RECEPTORES PARA EL GLUCAGÓN!!

# CONSUMO DE GLUCOSA DURANTE LOS PERIODOS DE AYUNO



# FUNCIÓN DEL HÍGADO Y RIÑÓN EN EL MANTENIMIENTO DE LA GLUCEMIA.

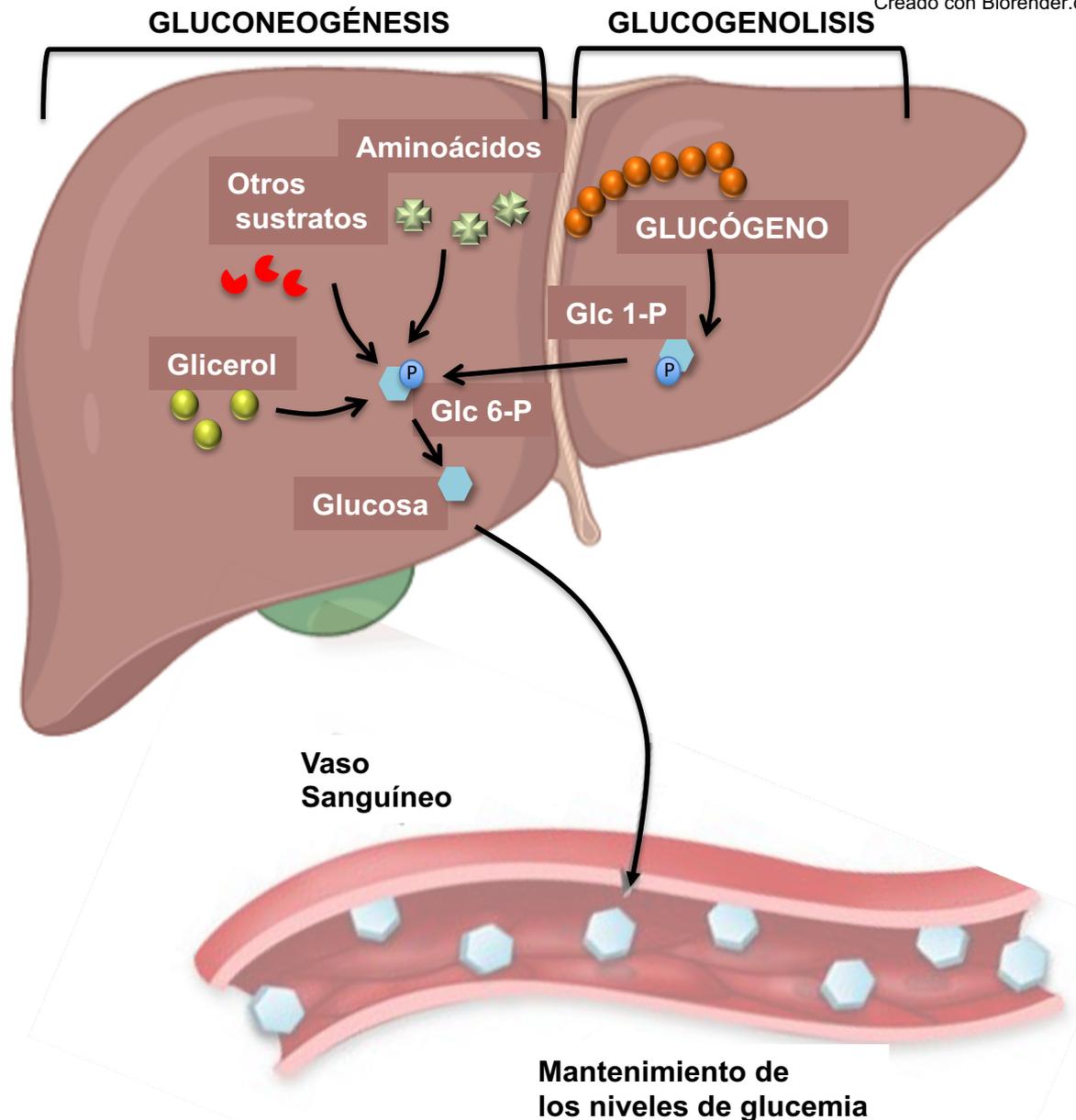
Creado con Biorender.com

## GLUCONEOGENÉNESIS:

“ Via del anabolismo para la síntesis de glucosa a partir de compuestos distintos a los carbohidratos (precursores no glucídicos)”.

Cuando existe necesidad de glc, el hígado moviliza sus reservas mediante glucogenólisis, liberando glc al torrente sanguíneo. La degradación del glucógeno comienza con la glucógeno fosforilasa, que produce glucosa-1-fosfato, posteriormente convertida en glucosa-6-fosfato. Esta debe ser defosforilada para poder salir a la sangre.

Cuando el glucógeno hepático se agota, la glucosa se sintetiza a partir de precursores no glucídicos mediante gluconeogénesis. (aminoácidos glucogénicos, glicerol de la lipólisis y el lactato)



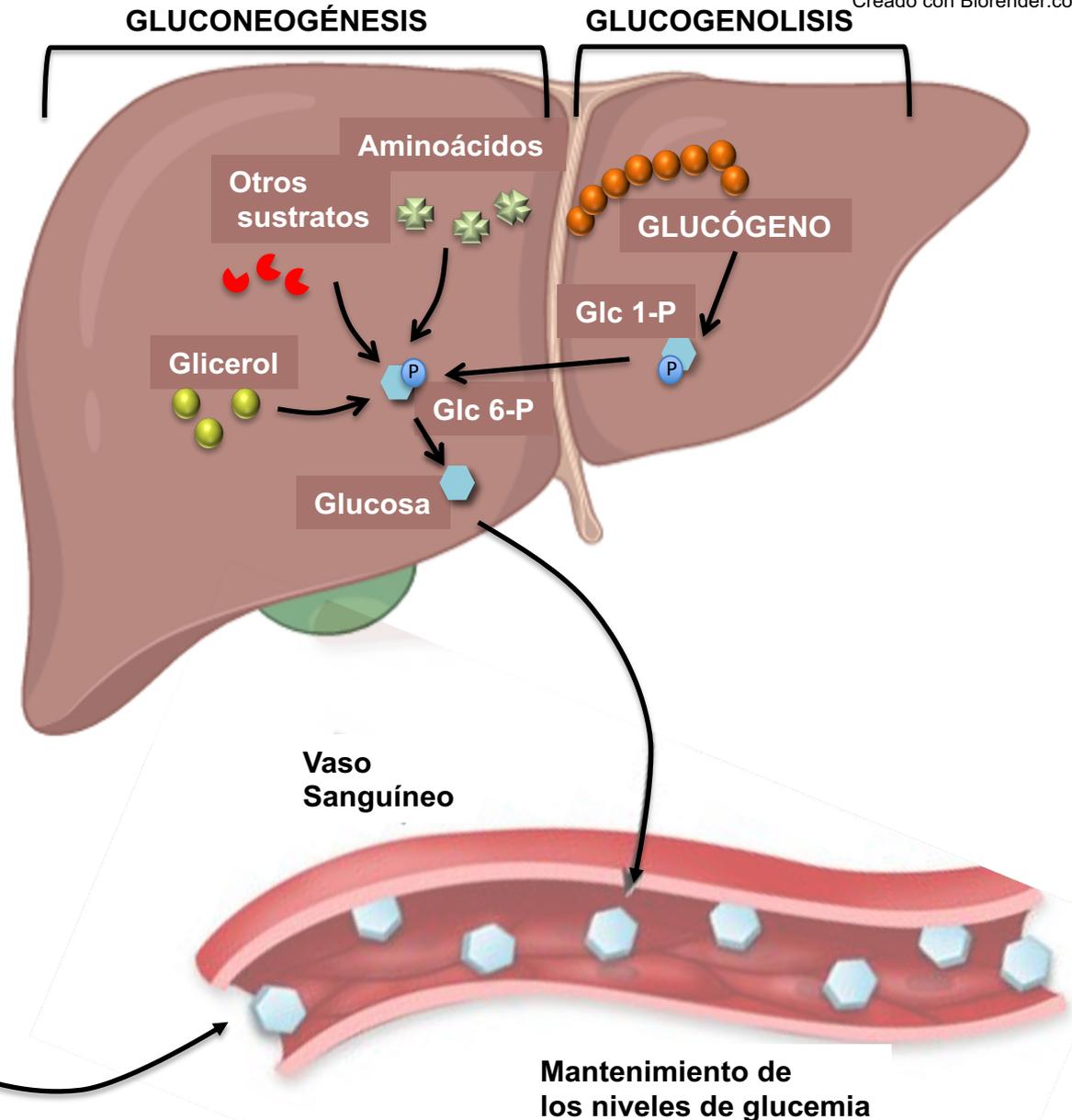
# FUNCIÓN DEL HÍGADO Y RIÑÓN EN EL MANTENIMIENTO DE LA GLUCEMIA.

Creado con Biorender.com

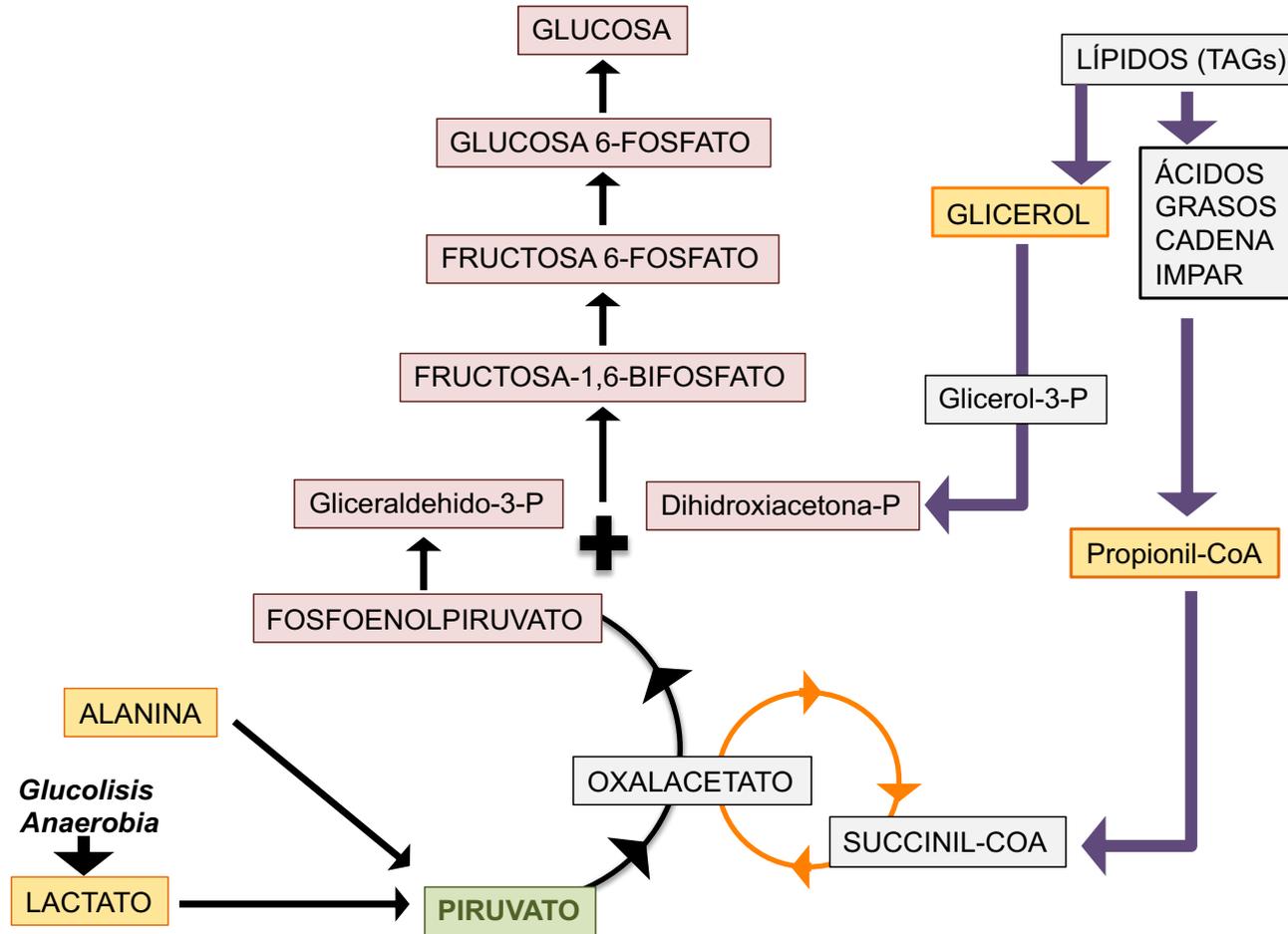
## GLUCONEOGÉNESIS:

“ Via del anabolismo para la síntesis de glucosa a partir de compuestos distintos a los carbohidratos (precursores no glucídicos”.

APROXIMADAMENTE 1/10 DE ESTE PROCESO TIENE LUGAR EN EL RIÑÓN (Estados Inanición)



# PRECURSORES GLUCONEOGENICOS

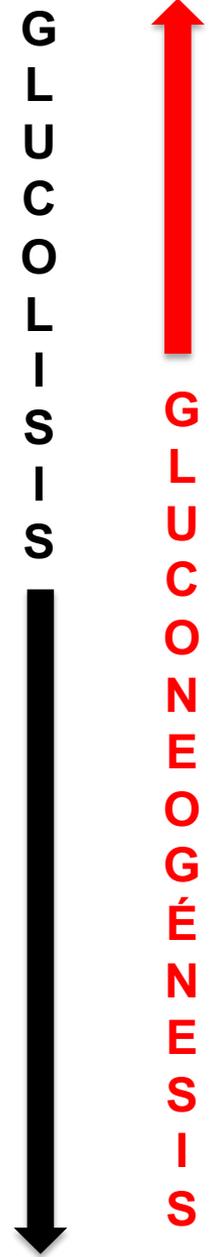
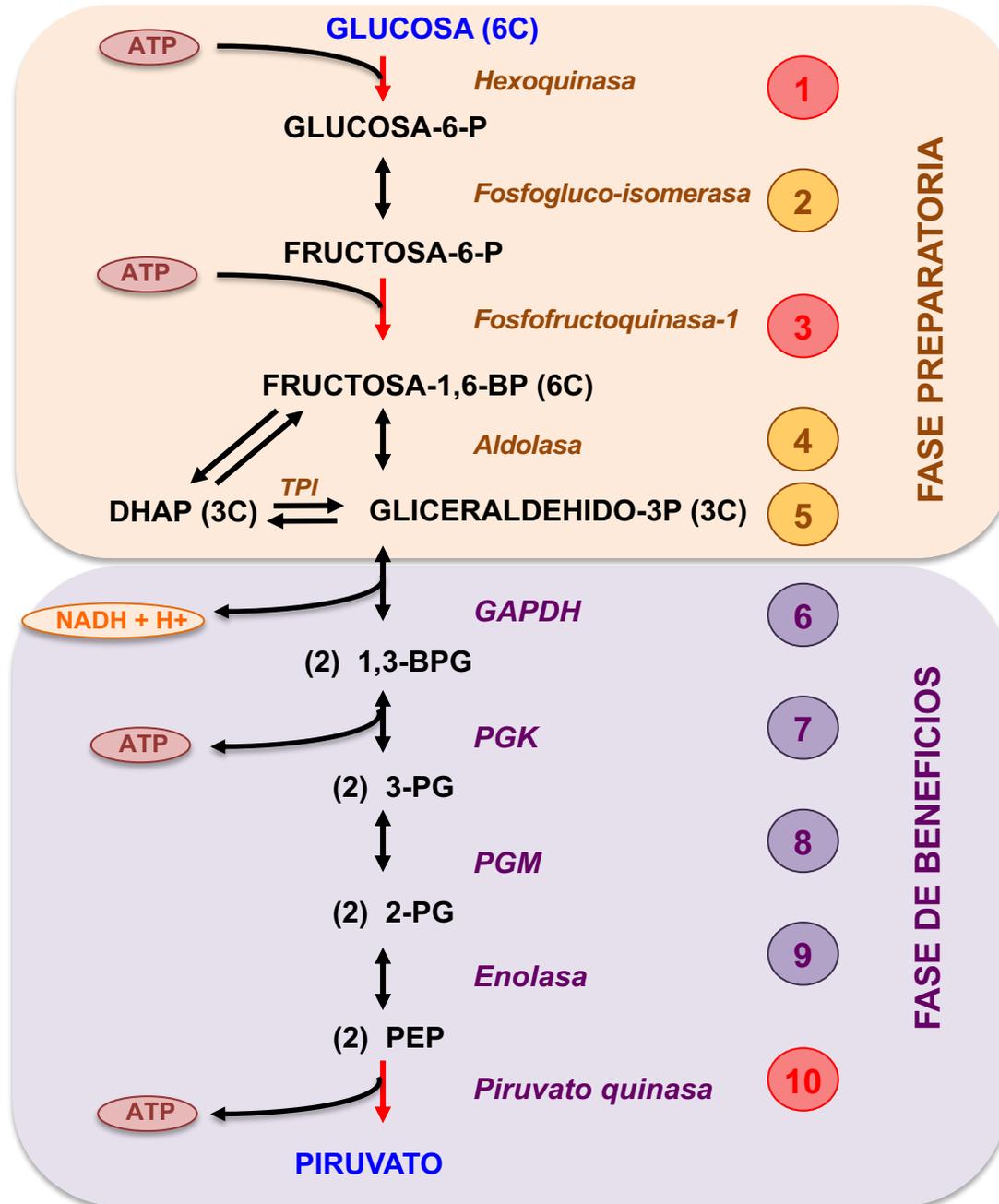


El lactato, la alanina y otros aminoácidos se convierten en piruvato o intermediarios del ciclo de Krebs para su incorporación en la vía gluconeogénica. El glicerol, liberado de la lipólisis, entra como glicerol-3-fosfato, y los ácidos grasos de cadena impar proporcionan propionil-CoA, que también puede integrarse en la síntesis de nueva glucosa.

# CONVERSIÓN DEL PEP EN FRUCTOSA 1,6-BISFOFATO

La gluconeogénesis es la vía opuesta a la glucólisis. A partir de dos moléculas de piruvato se sintetiza una de glucosa. Todas las reacciones reversibles de la glucólisis se realizan en sentido inverso, con inversión del consumo o producción de energía (ATP, NADH). Las reacciones irreversibles de la glucólisis, catalizadas por la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa-1 y la piruvato quinasa, deben ser "salvadas" mediante reacciones alternativas específicas en la gluconeogénesis (Rodeos).

2X



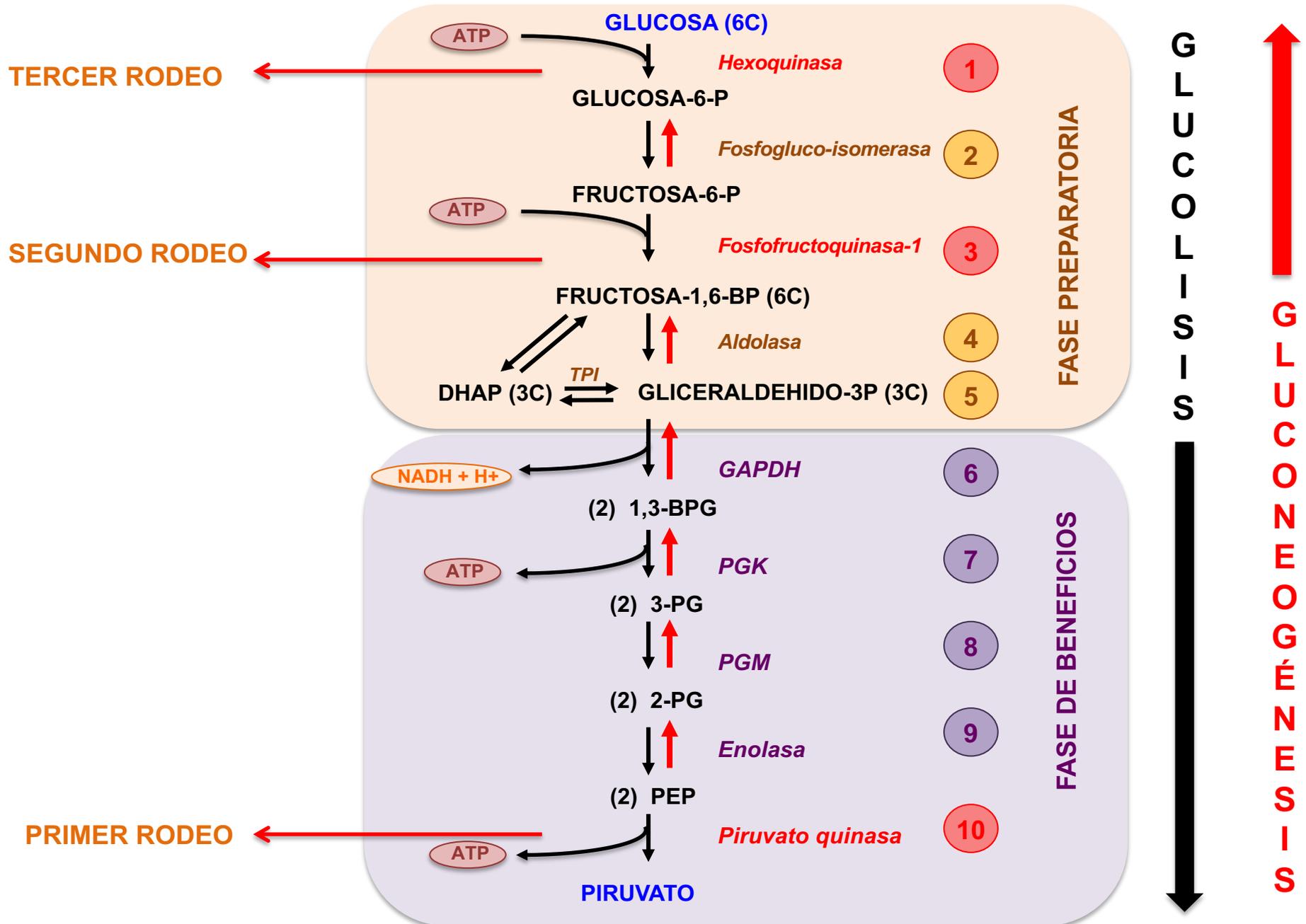
# GLUCOLISIS Y GLUCONEOGÉNESIS

Glycolytic reaction step	$\Delta G^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta G$ (kJ/mol)
1. Glucose + ATP $\rightarrow$ glucose 6-phosphate + ADP + H <sup>+</sup>	-16.7	-33.4
2. Glucose 6-phosphate $\rightleftharpoons$ fructose 6-phosphate	1.7	-2.5
3. Fructose 6-phosphate + ATP $\rightarrow$ fructose 1,6-bisphosphate + ADP + H <sup>+</sup>	-14.2	-22.2
4. Fructose 1,6-bisphosphate $\rightleftharpoons$ dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	23.8	-1.25
5. Dihydroxyacetone phosphate $\rightleftharpoons$ glyceraldehyde 3-phosphate	7.5	2.5
6. Glyceraldehyde 3-phosphate + Pi + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H <sup>+</sup>	6.3	-1.7
7. 1,3-Bisphosphoglycerate + ADP $\rightleftharpoons$ 3-phosphoglycerate + ATP	-18.8	1.25
8. 3-Phosphoglycerate $\rightleftharpoons$ 2-phosphoglycerate	4.4	0.8
9. 2-Phosphoglycerate $\rightleftharpoons$ phosphoenolpyruvate + H <sub>2</sub> O	7.5	-3.3
10. Phosphoenolpyruvate + ADP + H <sup>+</sup> $\rightarrow$ pyruvate + ATP	-31.4	-16.7

" $\Delta G^\circ$ " representa el cambio estándar de energía libre, y " $\Delta G$ " es el cambio de energía libre calculado a partir de las concentraciones actuales de intermediarios glicolíticos bajo condiciones fisiológicas en eritrocitos.

Tres de las reacciones de la glucolisis (reacciones 1, 3 y 10) son irreversibles por lo que no podrán llevarse a cabo en sentido contrario en la gluconeogénesis.

# GLUCOLISIS Y GLUCONEOGENESIS

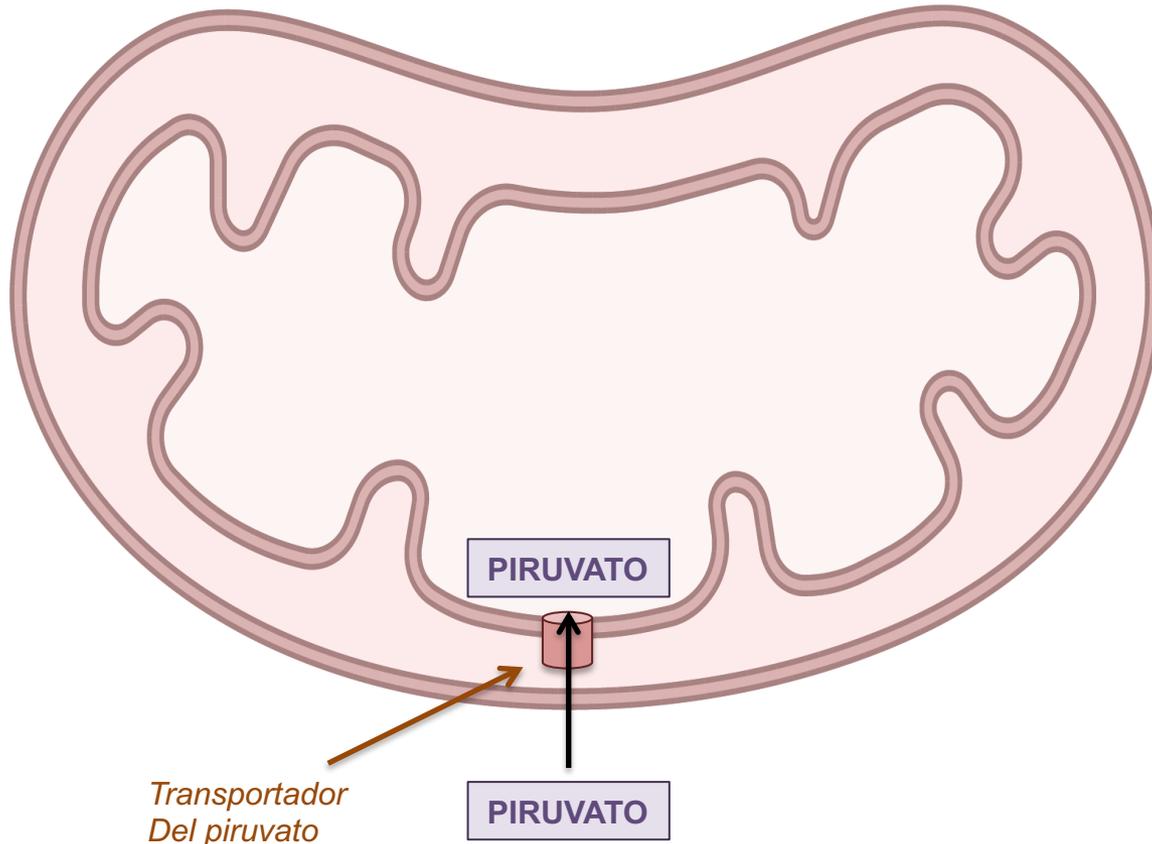


# GLUCONEOGÉNESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

Creado con Biorender.com

CITOSOL

MITOCONDRIA



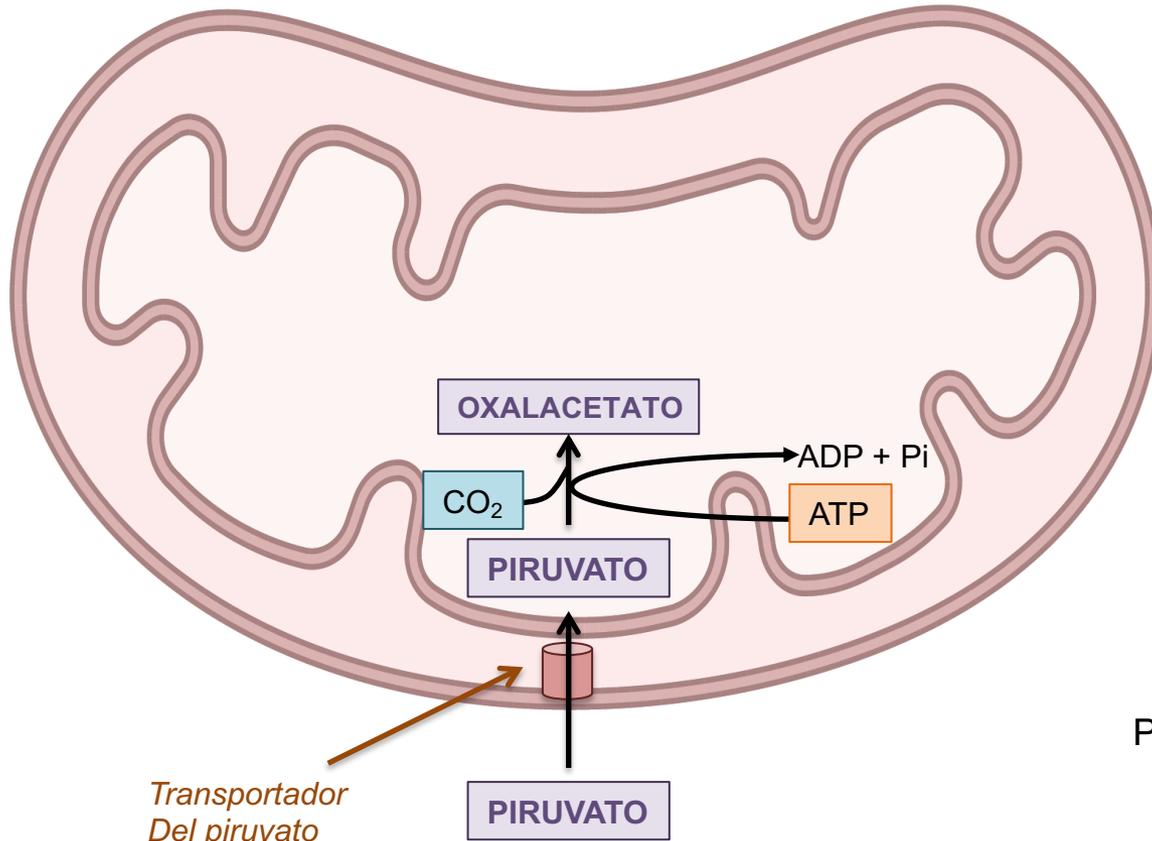
El primer rodeo de la gluconeogénesis permite convertir piruvato en fosfoenolpiruvato, evitando la reacción irreversible catalizada por la piruvato quinasa en la glucólisis. Este proceso ocurre parcialmente en la mitocondria y parcialmente en el citosol, facilitando la regulación entre ambas vías. El piruvato atraviesa la membrana mitocondrial externa por canales de aniones y la interna mediante el transportador específico mitochondrial pyruvate carrier.

# GLUCONEOGÉNESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

En el primer rodeo de la gluconeogénesis, el piruvato entra en la mitocondria y se convierte en oxalacetato mediante la piruvato carboxilasa, una enzima reguladora que requiere ATP y biotina. Esta reacción irreversible incorpora un grupo carboxilo al piruvato.

CITOSOL

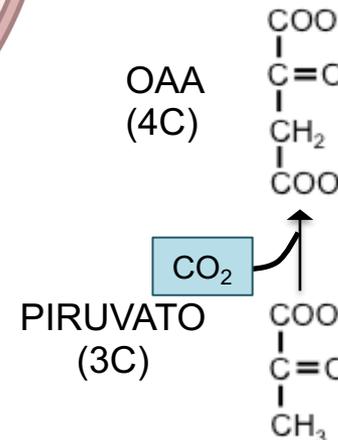
MITOCONDRIA



**PRIMER ENZIMA  
REGULADOR DE LA RUTA.**

Cataliza una reacción  
irreversible

**Utiliza Biotina como  
Coenzima (Biotina:  
transportador de CO<sub>2</sub>  
derivado de la vit B8)**



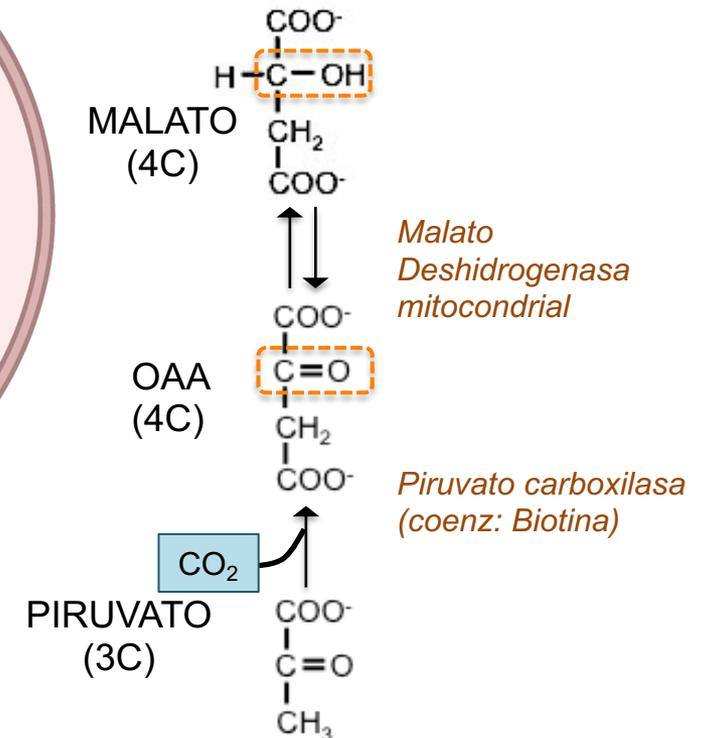
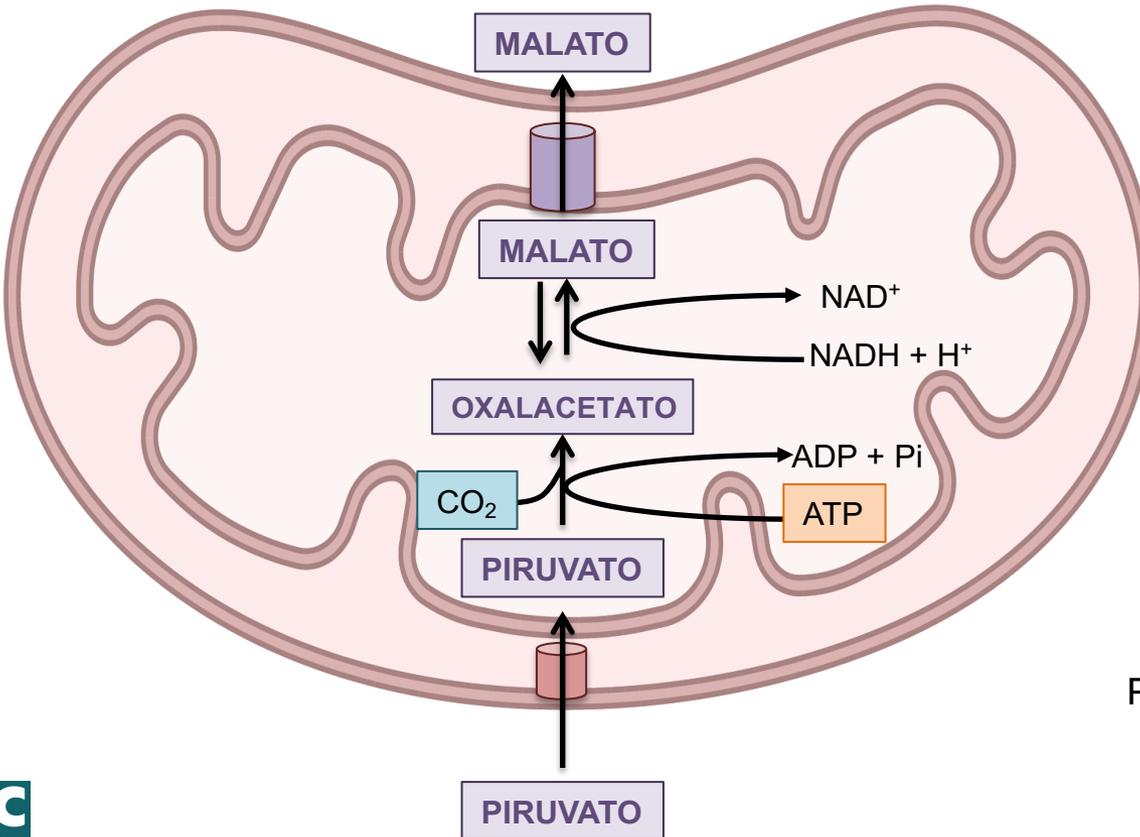
*Piruvato carboxilasa  
(coenz: Biotina)*

# GLUCONEOGÉNESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

El oxalacetato (OAA), intermediario del ciclo de Krebs, se convierte en malato mediante la malato deshidrogenasa mitocondrial, en una reacción de reducción que consume  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Esta transformación permite el transporte del equivalente reducido ( $\text{NADH} + \text{H}^+$ ) hacia el citosol para continuar la gluconeogénesis.

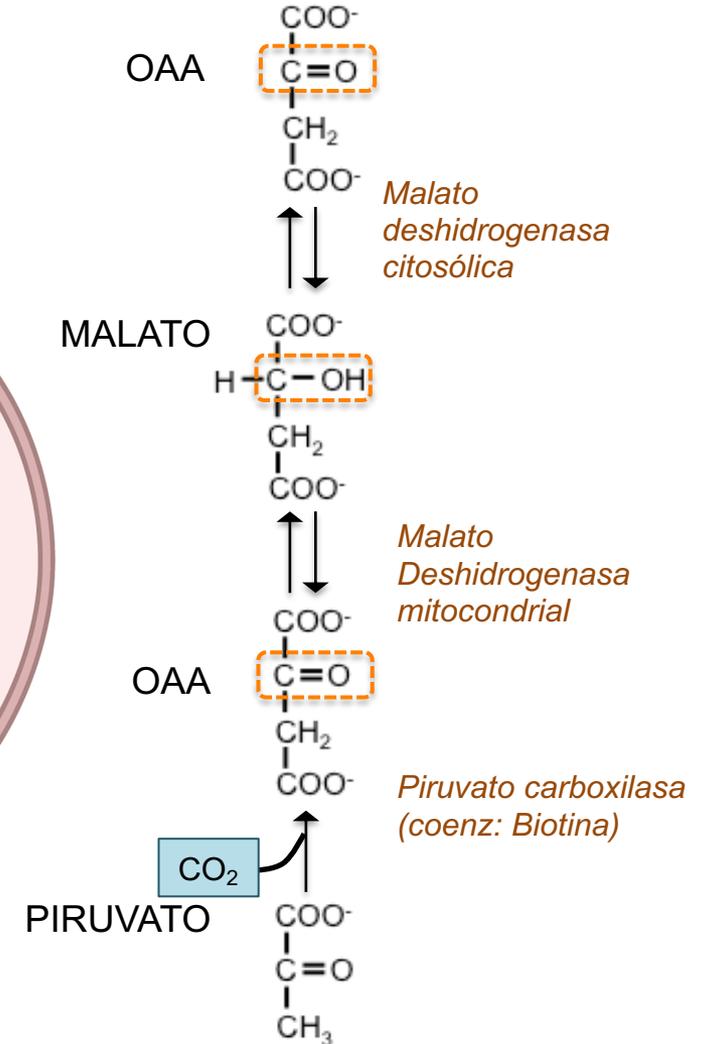
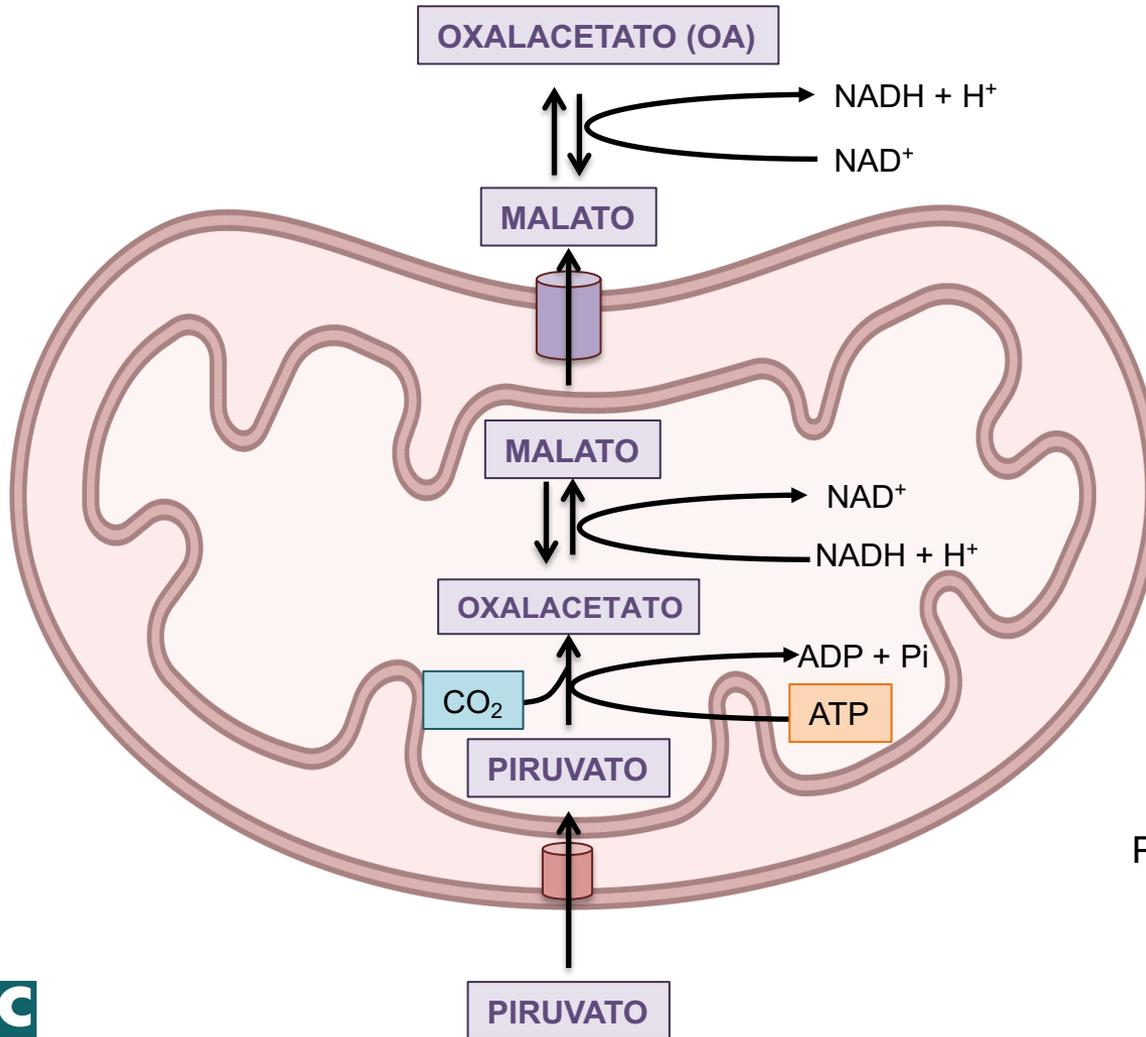
CITOSOL

MITOCONDRIA



# GLUCONEOGENESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

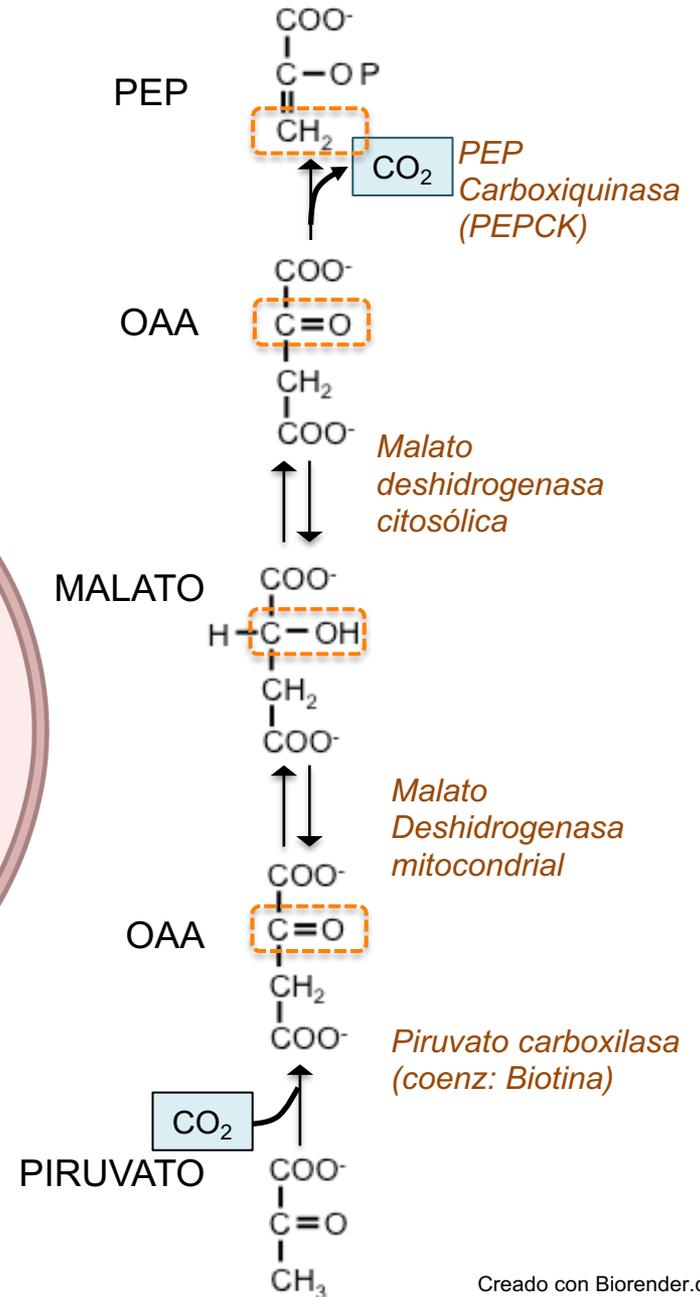
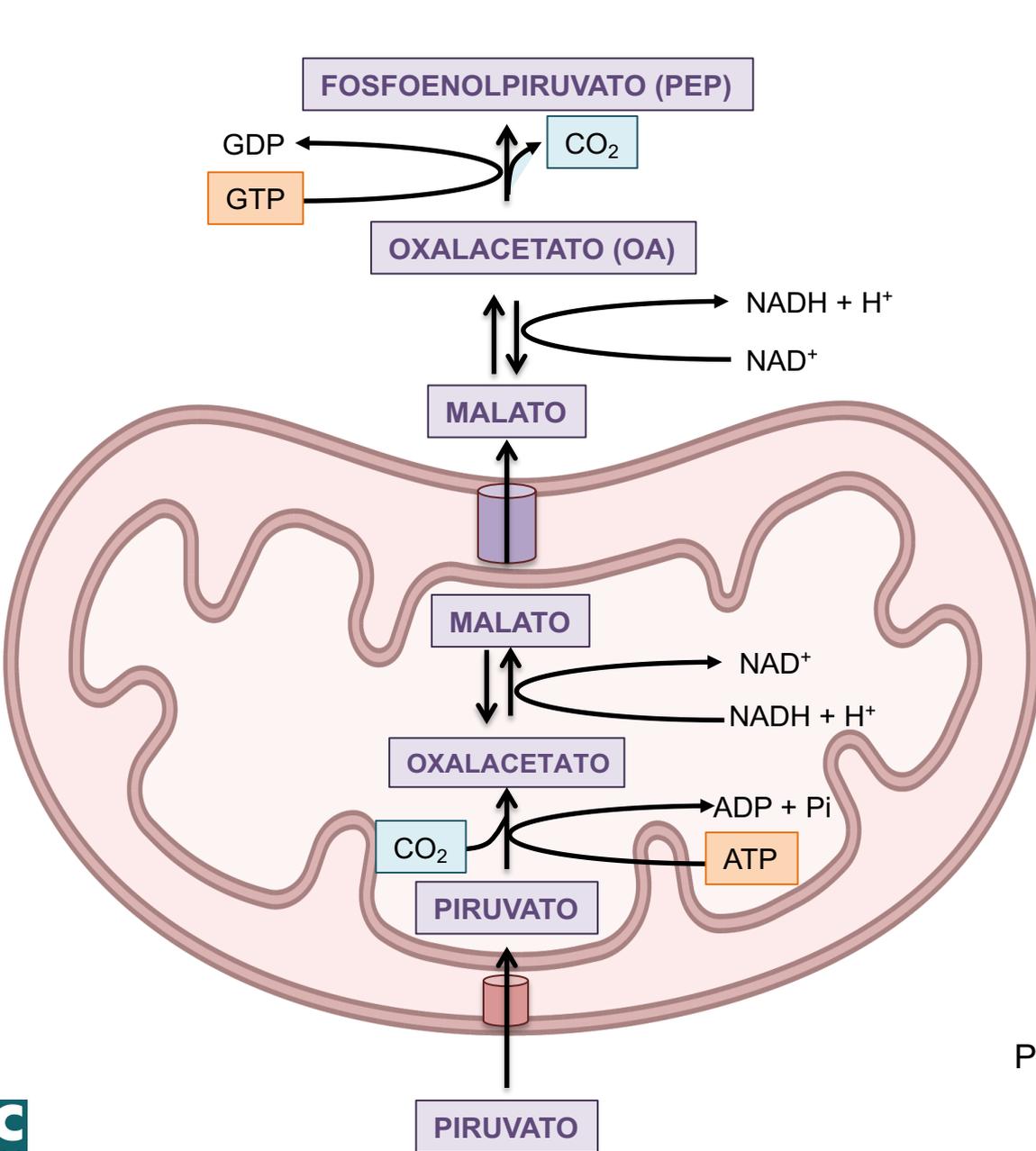
El malato atraviesa la membrana mitocondrial y, ya en el citosol, se reoxida a oxalacetato mediante la malato deshidrogenasa citosólica, regenerando el grupo ceto característico del oxalacetato. Este oxalacetato perderá después un grupo carboxilo en la reacción catalizada por la Fosfoenolpiruvato (PEP) Carboxiquinasa



# GLUCONEOGENESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

CITOSOL

MITOCONDRIA

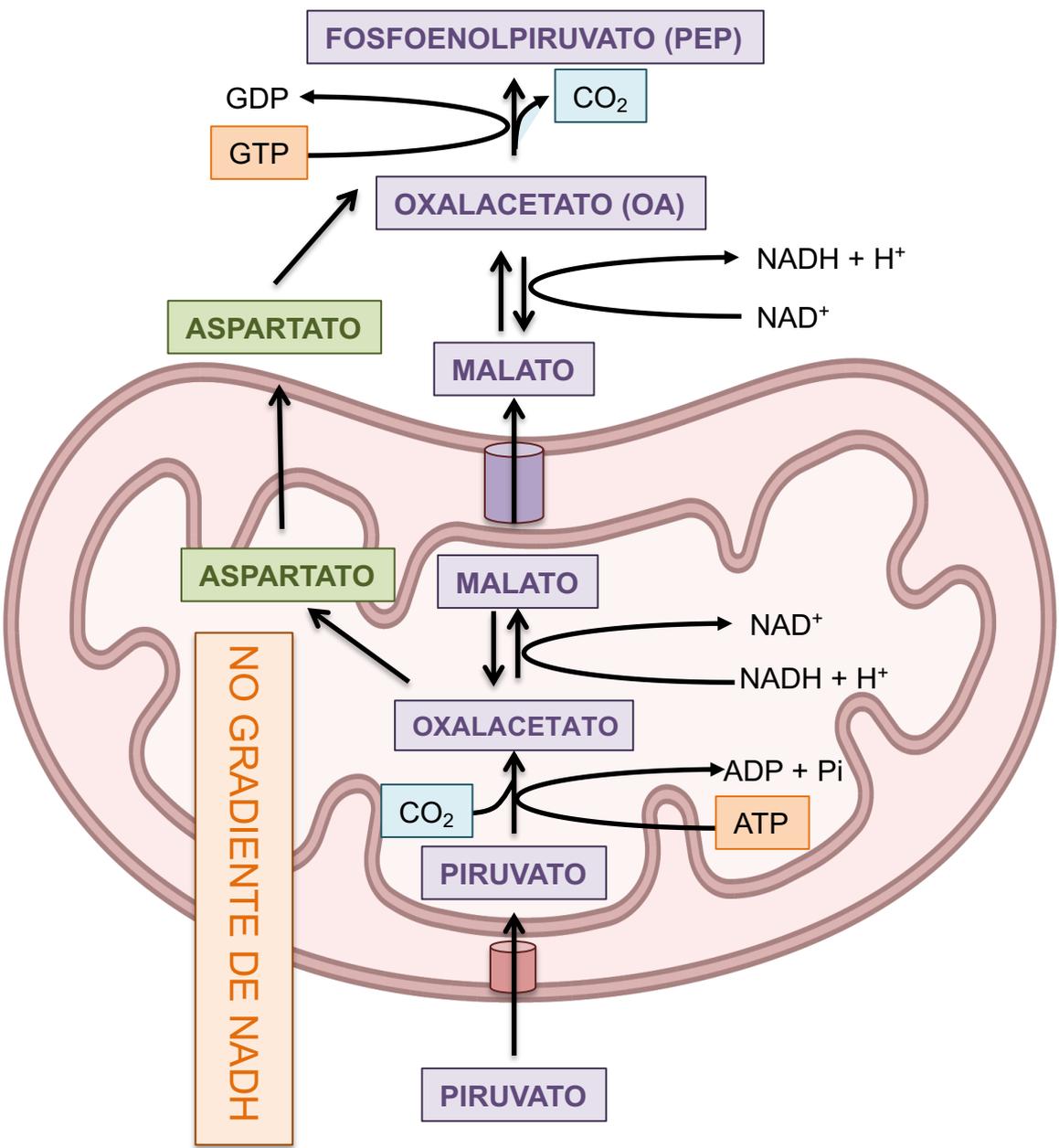




# GLUCONEOGENÉNESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

CITOSOL

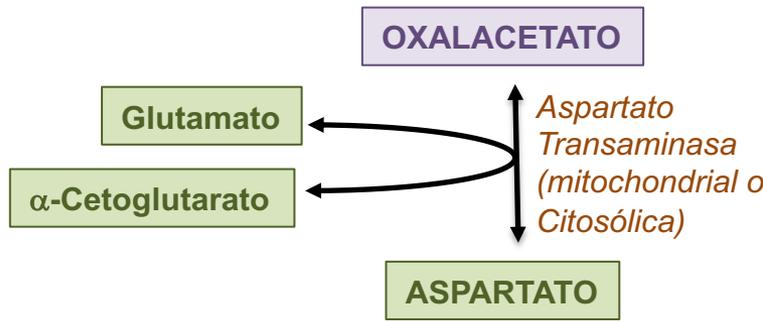
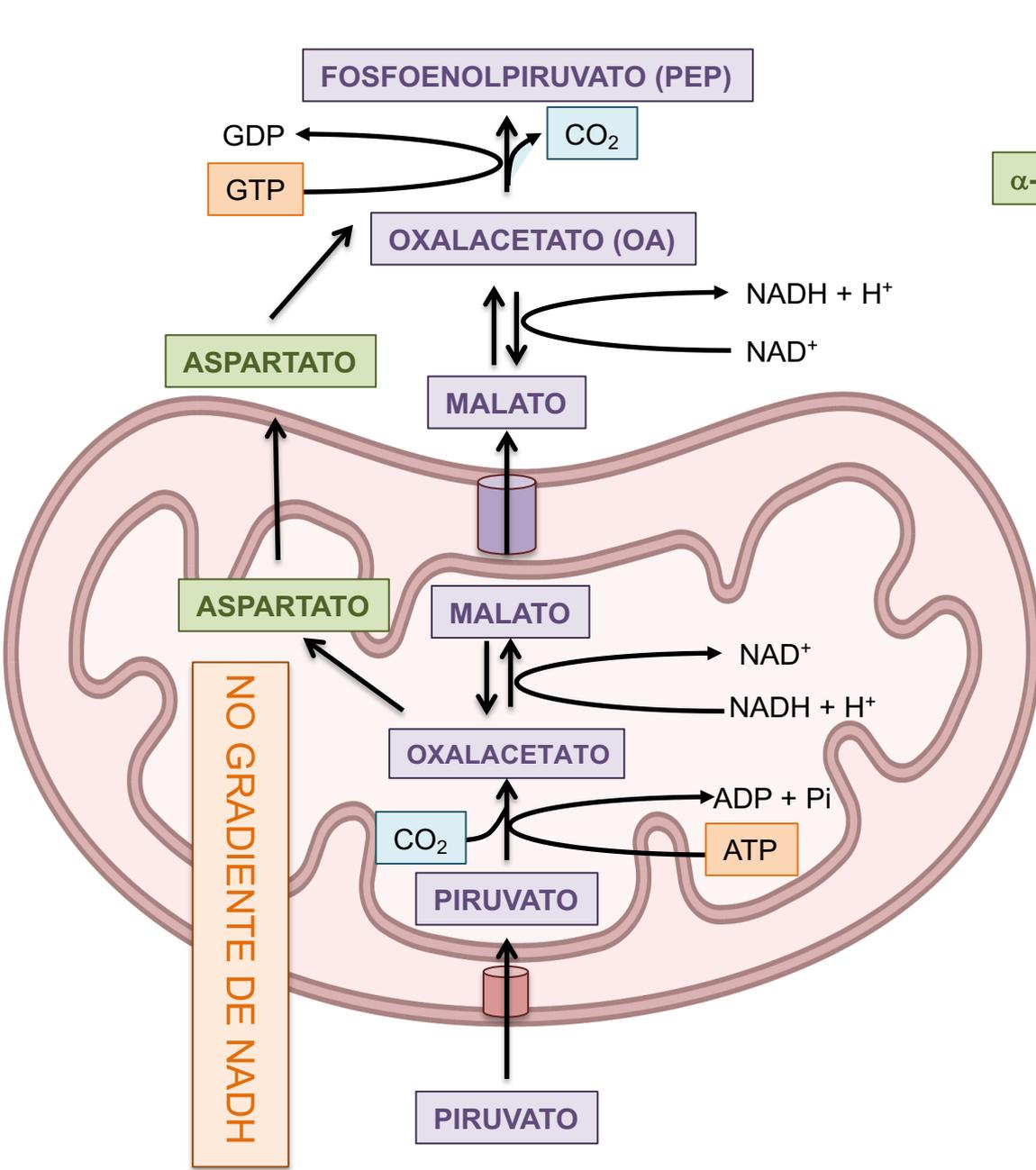
MITOCONDRIA



# GLUCONEOGENESIS. PRIMER RODEO (Piruvato → Fosfoenolpiruvato)

CITOSOL

MITOCONDRIA

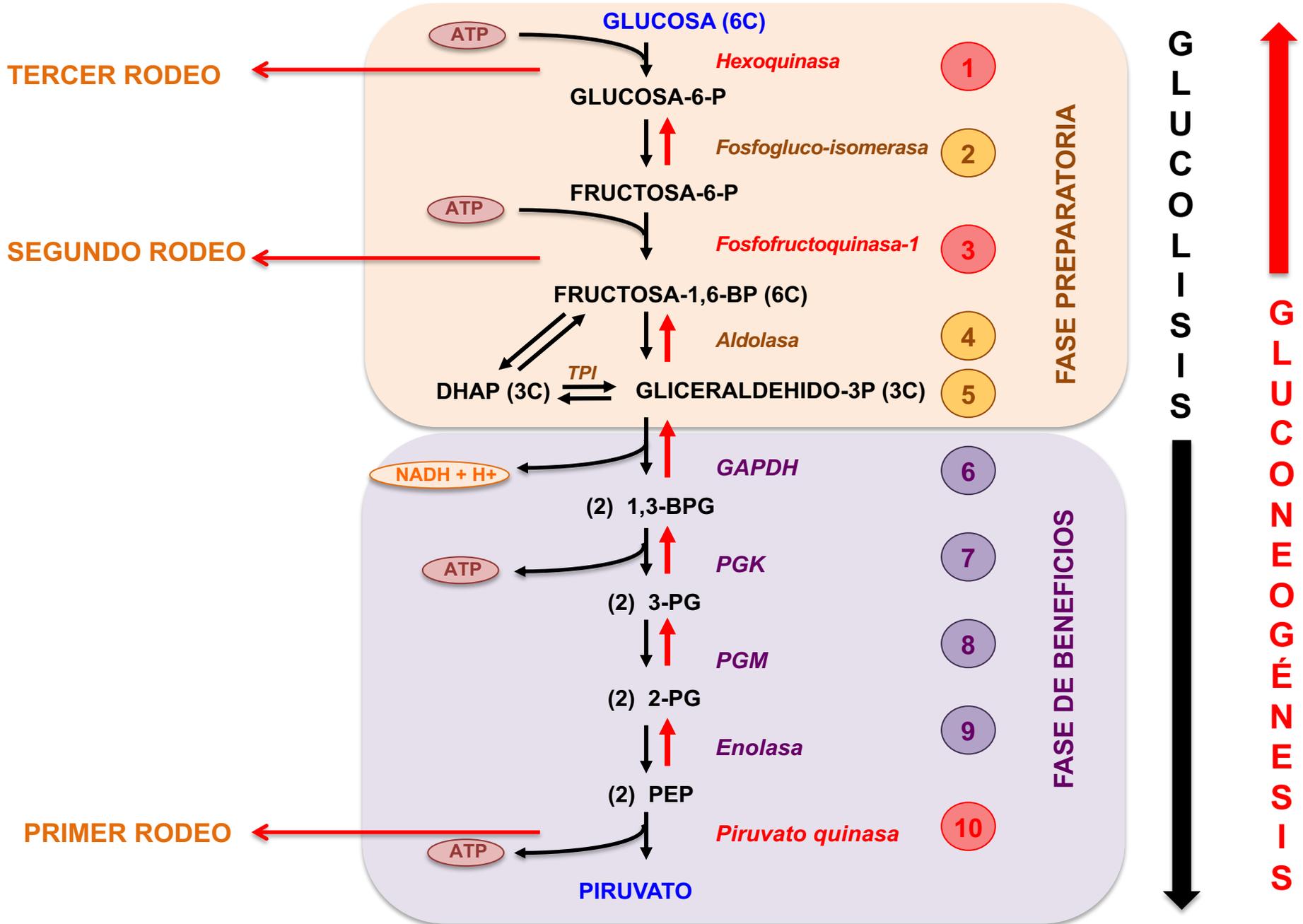


Si el NADH citosólico es suficiente para la gluconeogénesis, el oxaloacetato no necesita salir de la mitocondria en forma de malato. En este caso, la célula puede utilizar otras vías de transporte.

La célula puede emplear la enzima aspartato aminotransferasa. El oxaloacetato acepta un grupo amino de glutamato, generando aspartato y α-cetoglutarato.

Este proceso suele darse en tejidos no gluconeogénicos (se puede dar en la gliceroneogénesis en el adipocito)

# GLUCOLISIS Y GLUCONEOGENESIS

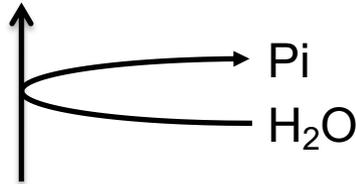


# GLUCONEOGÉNESIS: SEGUNDO Y TERCER RODEO

SEGUNDO ENZIMA  
REGULADOR DE LA RUTA.

FRUCTOSA-6-FOSFATO

*Fructosa  
1,6-Bifosfatasa\**



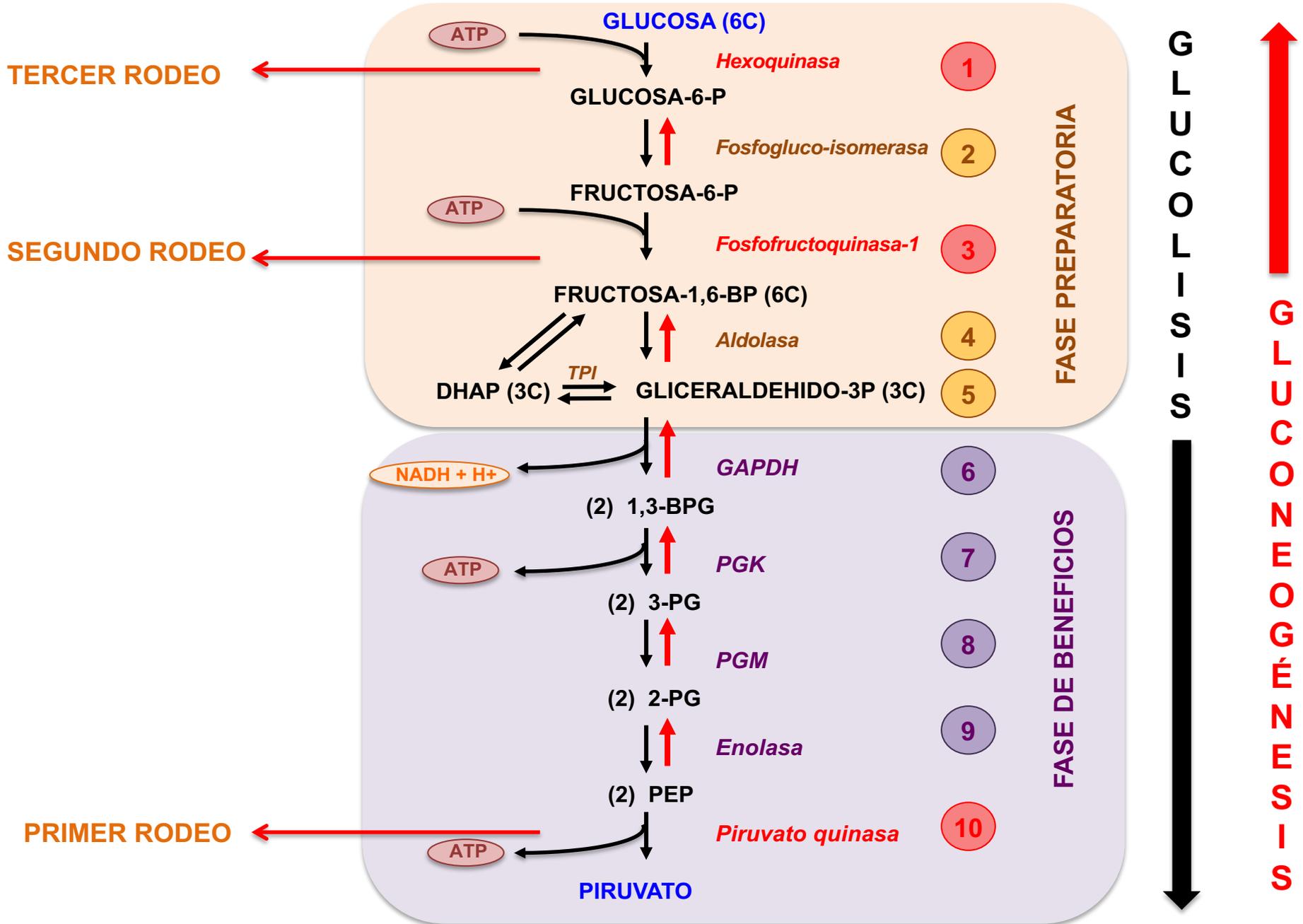
FRUCTOSA-1,6-BIFOSFATO

SEGUNDO RODEO.

El segundo rodeo de la gluconeogénesis consiste en la conversión de **fructosa-1,6-bisfosfato** en **fructosa-6-fosfato** mediante la acción de la **fructosa-1,6-bisfosfatasa**, una de las enzimas reguladoras principales de la vía. En este paso se libera un fosfato inorgánico (Pi) por hidrólisis, sin formación de ATP, ya que la fructosa-1,6-bisfosfato es un compuesto de baja energía. Esta reacción es esencial para la regulación coordinada entre la glucólisis y la gluconeogénesis.

*\* INTERVIENE EN LA REGULACIÓN COORDINADA DE LA GLUCOLISIS Y LA GLUCONEOGÉNESIS*

# GLUCOLISIS Y GLUCONEOGENESIS

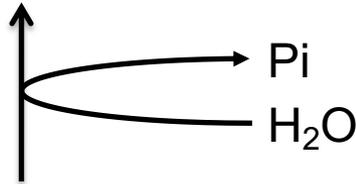


# GLUCONEOGENESIS: SEGUNDO Y TERCER RODEO

SEGUNDO ENZIMA  
REGULADOR DE LA RUTA.

FRUCTOSA-6-FOSFATO

*Fructosa  
1,6-Bifosfatasa\**

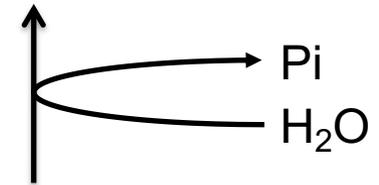


FRUCTOSA-1,6-BIFOSFATO

**SEGUNDO RODEO.**

GLUCOSA

*Glucosa-6-fosfatasa*



GLUCOSA-6-FOSFATO

**TERCER RODEO.**

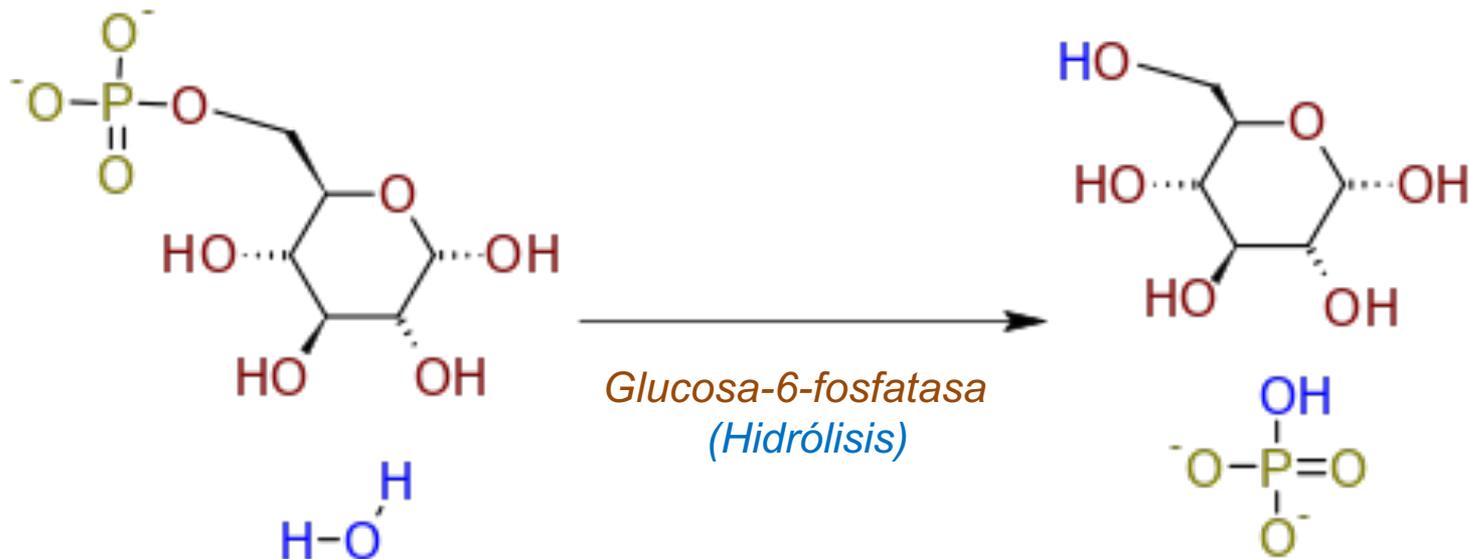
**\* INTERVIENE EN LA REGULACIÓN COORDINADA DE LA GLUCOLISIS Y LA GLUCONEOGENESIS**

En el tercer y último rodeo de la gluconeogenesis se convierte la glucosa-6-fosfato en glucosa libre mediante la acción de la glucosa-6-fosfatasa.

Al igual que en el segundo rodeo, se elimina un grupo fosfato sin formación de ATP, ya que el sustrato es también un compuesto de baja energía. Esto permite la salida de la Glc de la célula.

# GLUCOSA 6-FOSFATASA

La defosforilación de la Glucosa 6-Fosfato se produce en el lumen del retículo endoplásmico (ER)

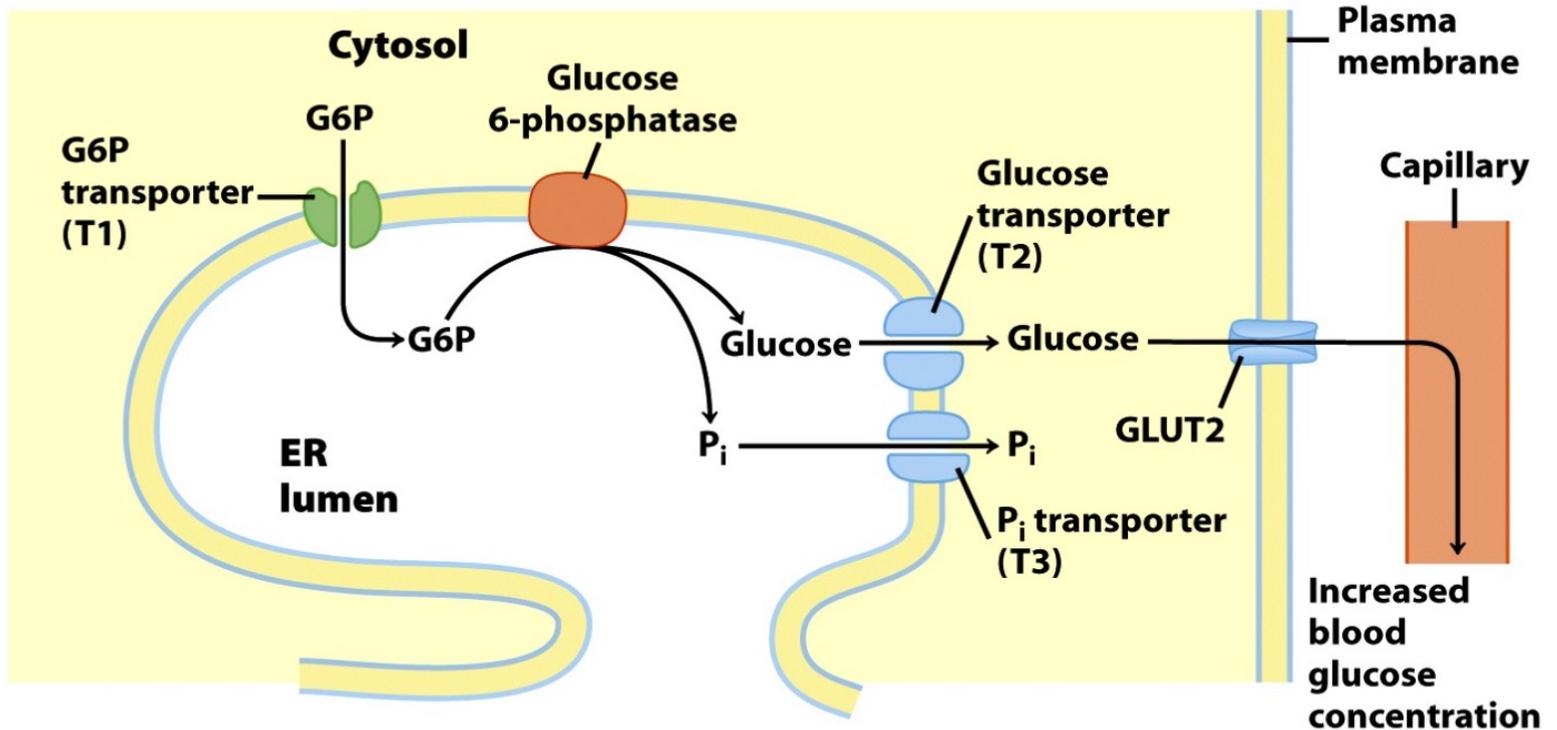


**Esta misma reacción se lleva a cabo al final de la glucogenolisis, donde se movilizará glucosa hepática y renal para mantener la glucemia.**

**Durante el ayuno se incrementa la transcripción de la Glucosa 6-Fosfatasa (ENZIMA INDUCIBLE)**

# ENZIMAS INDUCIBLES: GLUCOSA 6-FOSFATASA

La defosforilación de la Glucosa 6-Fosfato se produce en el lumen del retículo endoplásmico (ER)



Tomado de :Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). *Lehninger. Principios de bioquímica* (5.ª ed)

La defosforilación de la glucosa-6-fosfato ocurre en el lumen del retículo endoplásmico mediante la acción de la glucosa-6-fosfatasa. La glucosa-6-fosfato es transportada al interior del retículo a través del transportador T1, donde se libera glucosa y fosfato inorgánico. Posteriormente, la glucosa sale al citosol y a la circulación a través del transportador T2 y GLUT2, mientras que el fosfato inorgánico es exportado por el transportador T3.

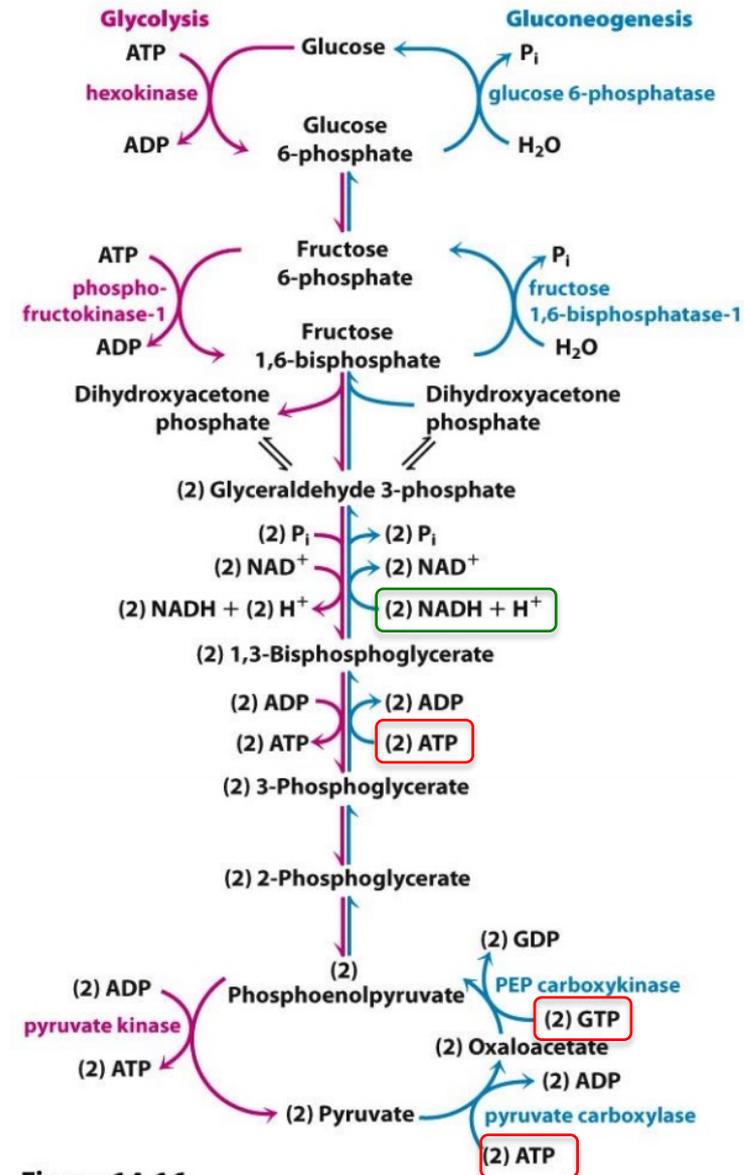
# BALANCE ENERGÉTICO DE LA GLUCONEOGENESIS

Gluconeogenesis Reaction Step	$\Delta G^\circ$	Repeat
Pyruvate + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> + ATP → oxaloacetate + ADP + Pi		x2
Oxaloacetate + GTP ⇌ phosphoenolpyruvate + CO <sub>2</sub> + GDP	$\Delta G^\circ$ 0,9 kJ/mol	x2
Phosphoenolpyruvate + H <sub>2</sub> O ⇌ 2-phosphoglycerate	$\Delta G^\circ$ -25 kJ/mol	x2
2-Phosphoglycerate ⇌ 3-phosphoglycerate		x2
3-Phosphoglycerate + ATP ⇌ 1,3-bisphosphoglycerate + ADP		x2
1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H <sup>+</sup> ⇌ glyceraldehyde 3-phosphate + NAD <sup>+</sup> + Pi		x2
Glyceraldehyde 3-phosphate ⇌ dihydroxyacetone phosphate		x2
Glyceraldehyde 3-phosphate + dihydroxyacetone phosphate ⇌ fructose 1,6-bisphosphate		x2
Fructose 1,6-bisphosphate → fructose 6-phosphate + Pi	$\Delta G^\circ$ -16,3 kJ/mol	x2
Fructose 6-phosphate ⇌ glucose 6-phosphate	$\Delta G^\circ$ -13,8 kJ/mol	x2
Glucose 6-phosphate + H <sub>2</sub> O → glucose + Pi		x2
<b>Sum: 2 Pyruvate + 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH + 2 H<sup>+</sup> + 4 H<sub>2</sub>O → glucose + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2 NAD<sup>+</sup></b>		

Las reacciones que aparecen en rojo son las reacciones correspondientes a los tres rodeos. Todas las demás reacciones son exactamente las reacciones reversas a las que se dan en la glucólisis. Las primeras reacciones tienen que contarse por duplicado (eso es lo que indica el X2) ya que para formar una molécula de glucosa se necesitan dos de piruvato. Aquí no se indican las reacciones de transformación del piruvato a OAA y del OAA a malato.

# BALANCE ENERGÉTICO DE LA GLUCONEOGÉNESIS

LA GLUCONEOGÉNESIS ES UN PROCESO ENERGÉTICAMENTE “MUY CARO”, PERO QUE RESULTA ESENCIAL.

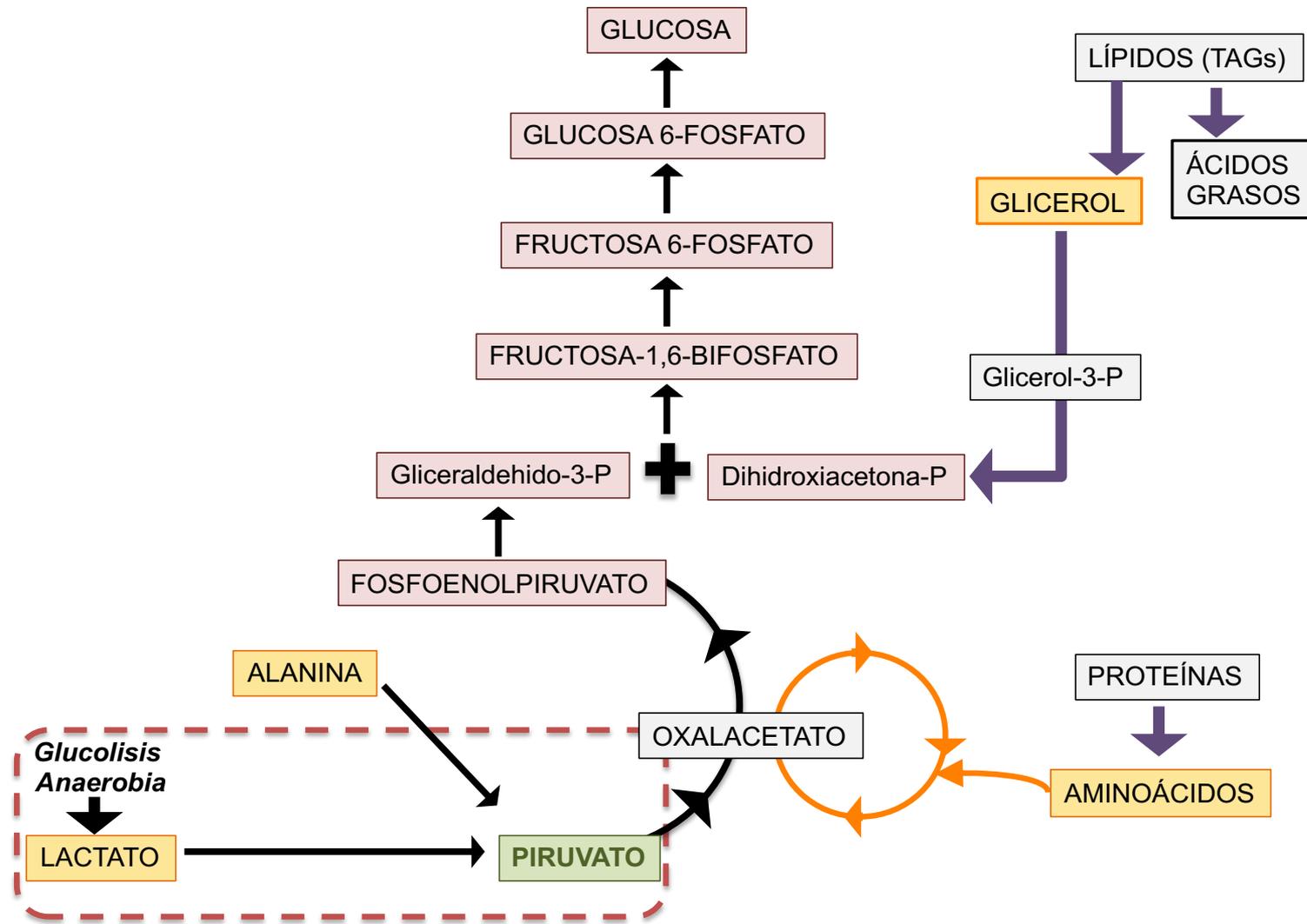


**Figure 14-16**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W.H. Freeman and Company

# PRECURSORES GLUCONEOGENICOS: EL LACTATO



El lactato es uno de los principales sustratos para la síntesis de nueva glucosa en condiciones de ayuno. Generado principalmente en tejidos que realizan glucólisis anaerobia, el lactato se convierte en piruvato, integrándose en la vía gluconeogénica para contribuir al mantenimiento de la glucemia.

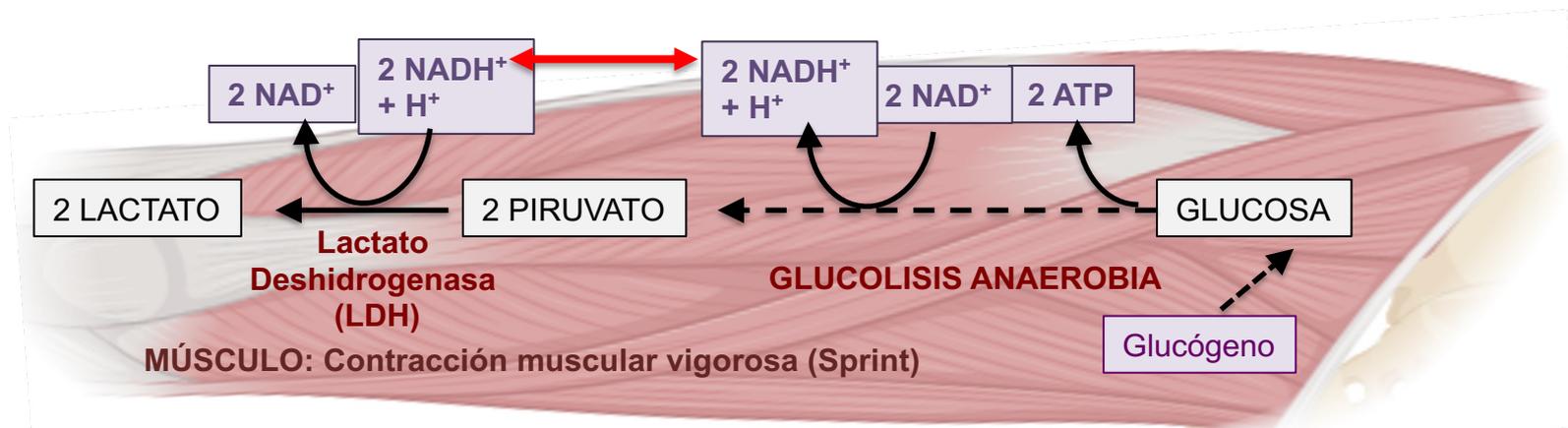
# EL LACTATO COMO SUSTRATO GLUCONEOGENICO

BAJADA de la Glc  
en sangre de  
120-140 mg/dL a  
80-100 mg/dL

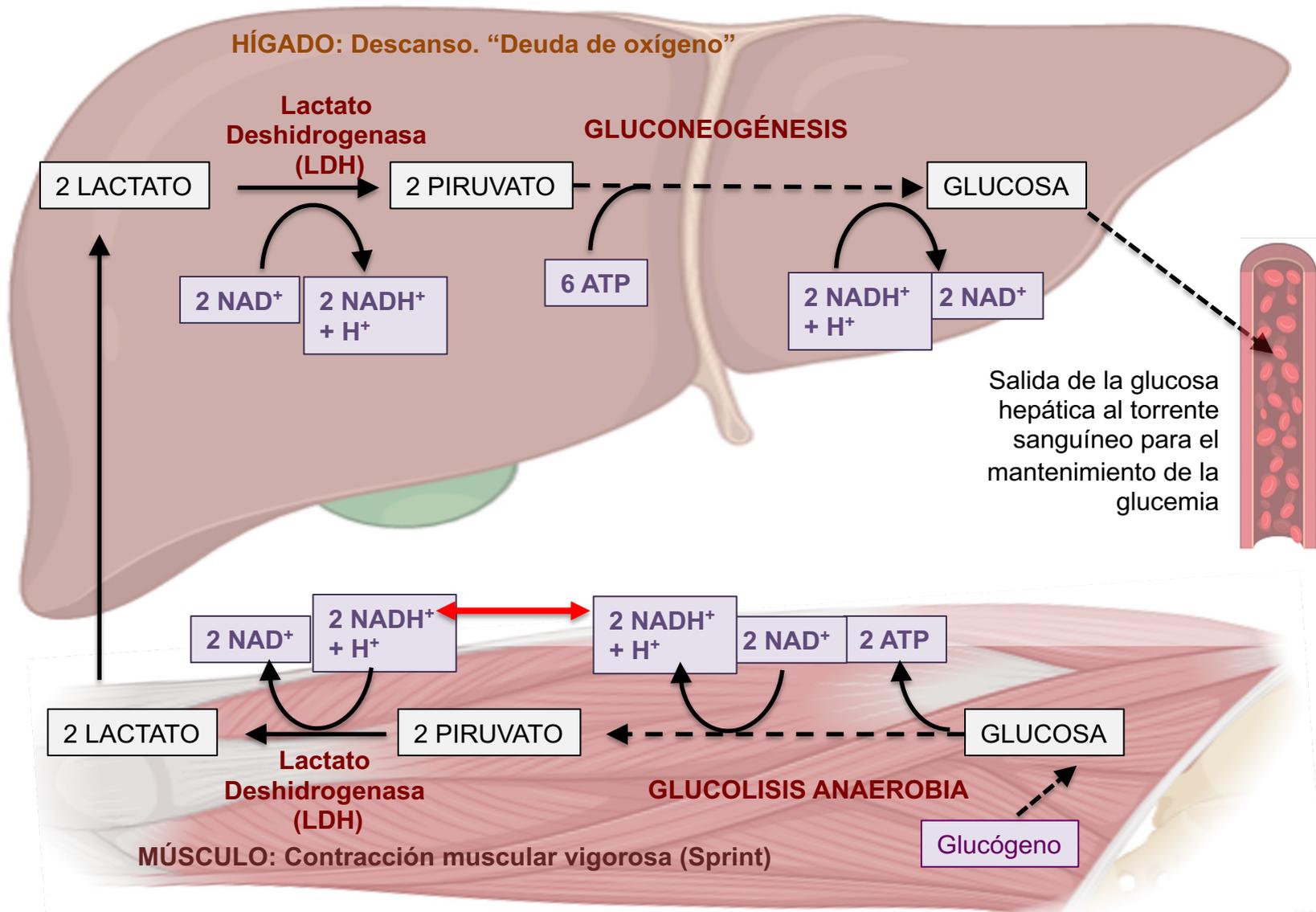
BAJADA DE INSULINA Y  
SUBIDA DE GLUCAGÓN

Durante el ayuno, el músculo moviliza sus reservas de glucógeno (glucogenolisis) para obtener glucosa. El músculo carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa, por lo que la glucosa generada no puede salir al torrente sanguíneo.

En condiciones de ejercicio vigoroso y anaerobiosis, como un sprint, el piruvato formado en la glucólisis anaerobia se reduce a lactato mediante la lactato deshidrogenasa (LDH), regenerando  $\text{NAD}^+$  en el proceso. Este lactato será liberado al torrente sanguíneo, donde podrá ser utilizado por otros tejidos, como el hígado, como sustrato gluconeogénico. El lactato generado en el músculo durante la glucólisis anaerobia se transporta al hígado. Allí, la lactato deshidrogenasa (LDH) convierte el lactato de nuevo en piruvato, generando  $\text{NADH}$ .



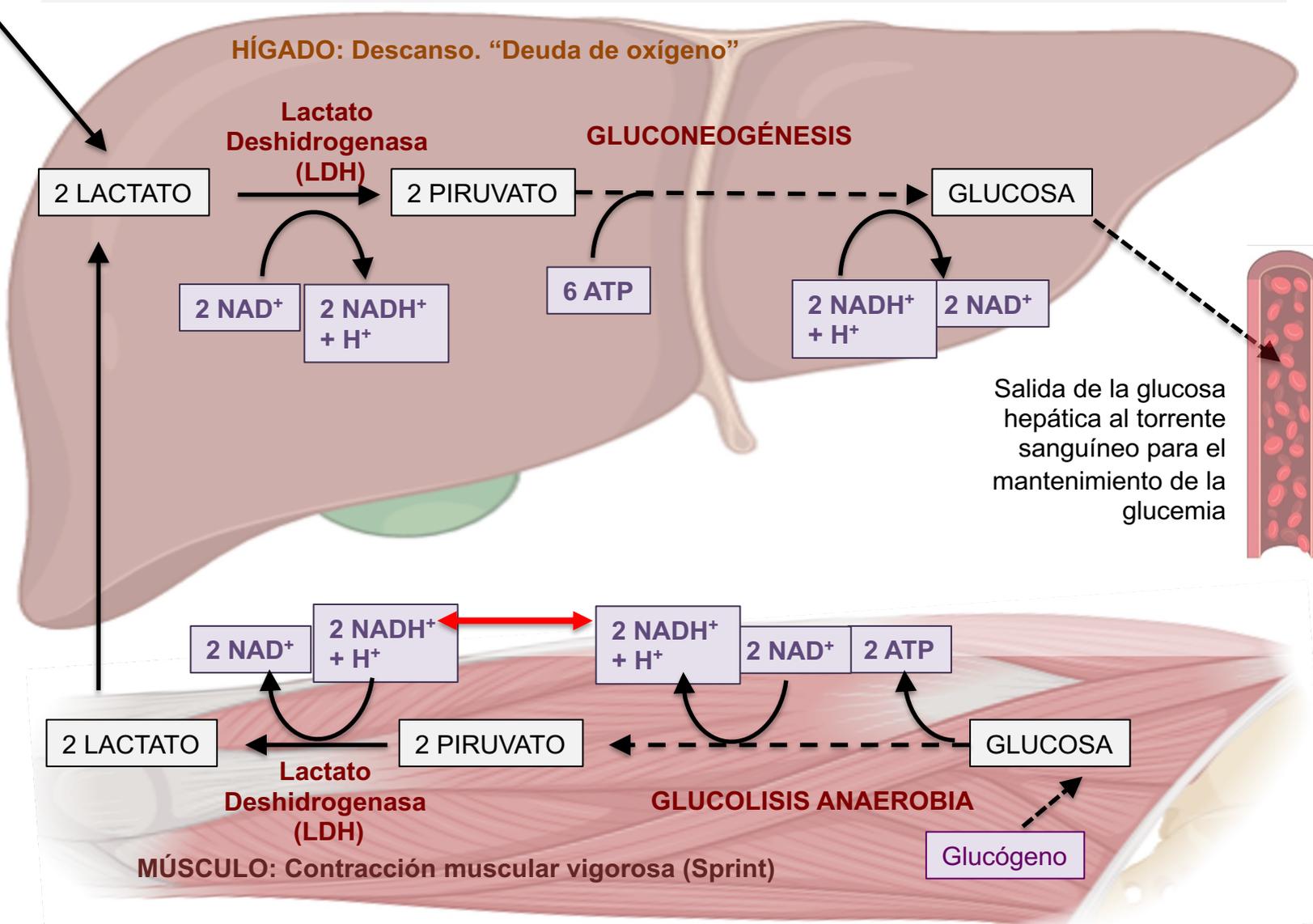
# EL LACTATO COMO SUSTRATO GLUCONEOGENICO



# EL LACTATO COMO SUSTRATO GLUCONEOGENICO

Además del músculo, los glóbulos rojos y, en menor medida, el tejido adiposo durante el ayuno son fuentes importantes de lactato que puede ser utilizado en la gluconeogénesis.

Fermentación láctica en los eritrocitos



Salida de la glucosa hepática al torrente sanguíneo para el mantenimiento de la glucemia

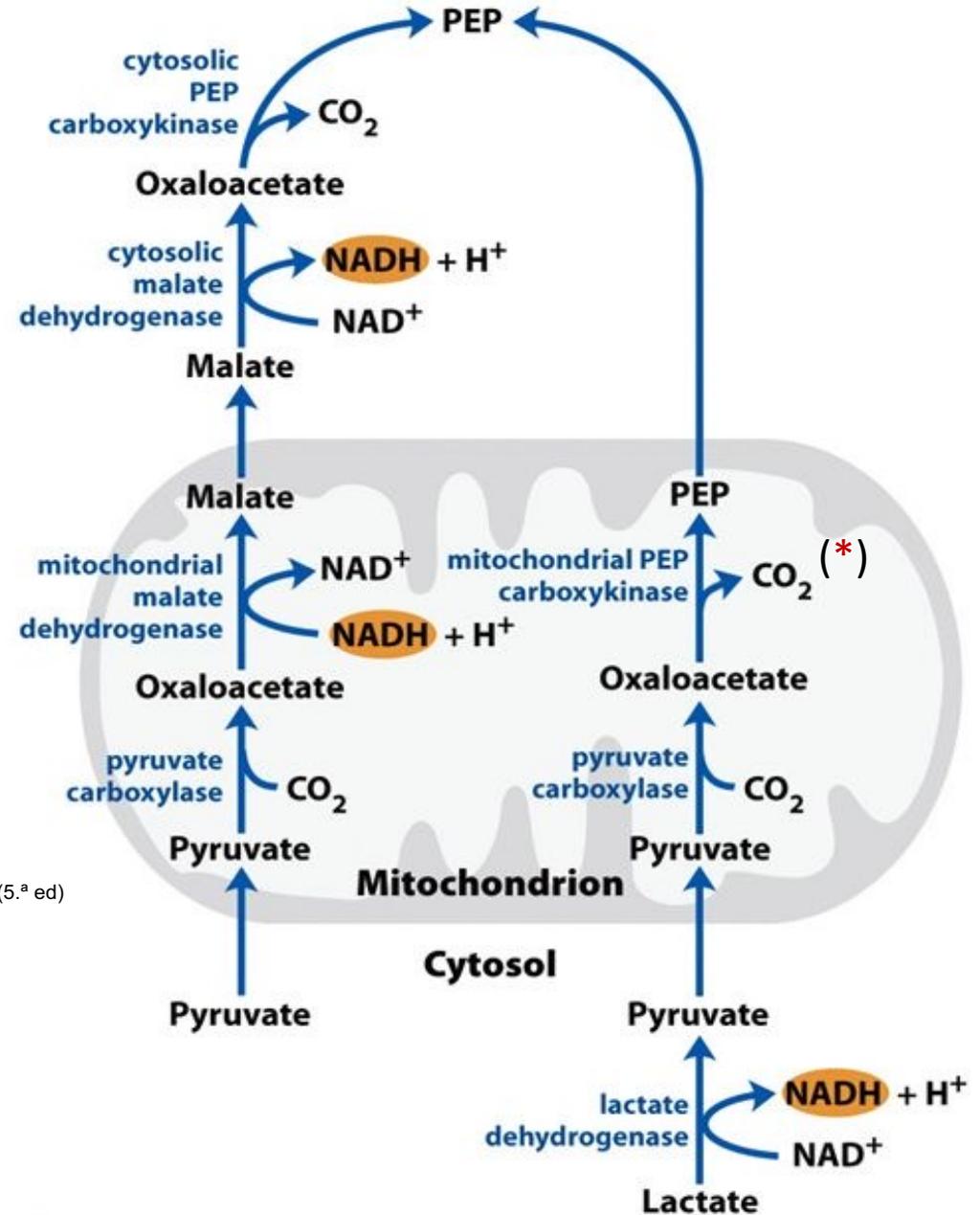
# FUENTES DE GLUCOSA SANGUÍNEA EN DIFERENTES ESTADOS NUTRICIONALES

Cuando el lactato es el sustrato gluconeogénico, se sigue una ruta alternativa para convertir el piruvato en Fosfoenolpiruvato (PEP) a la que se usa si partimos directamente del piruvato.

No es necesario generar  $\text{NADH} + \text{H}^+$  ya que éste se genera en el proceso de conversión del lactato a piruvato.

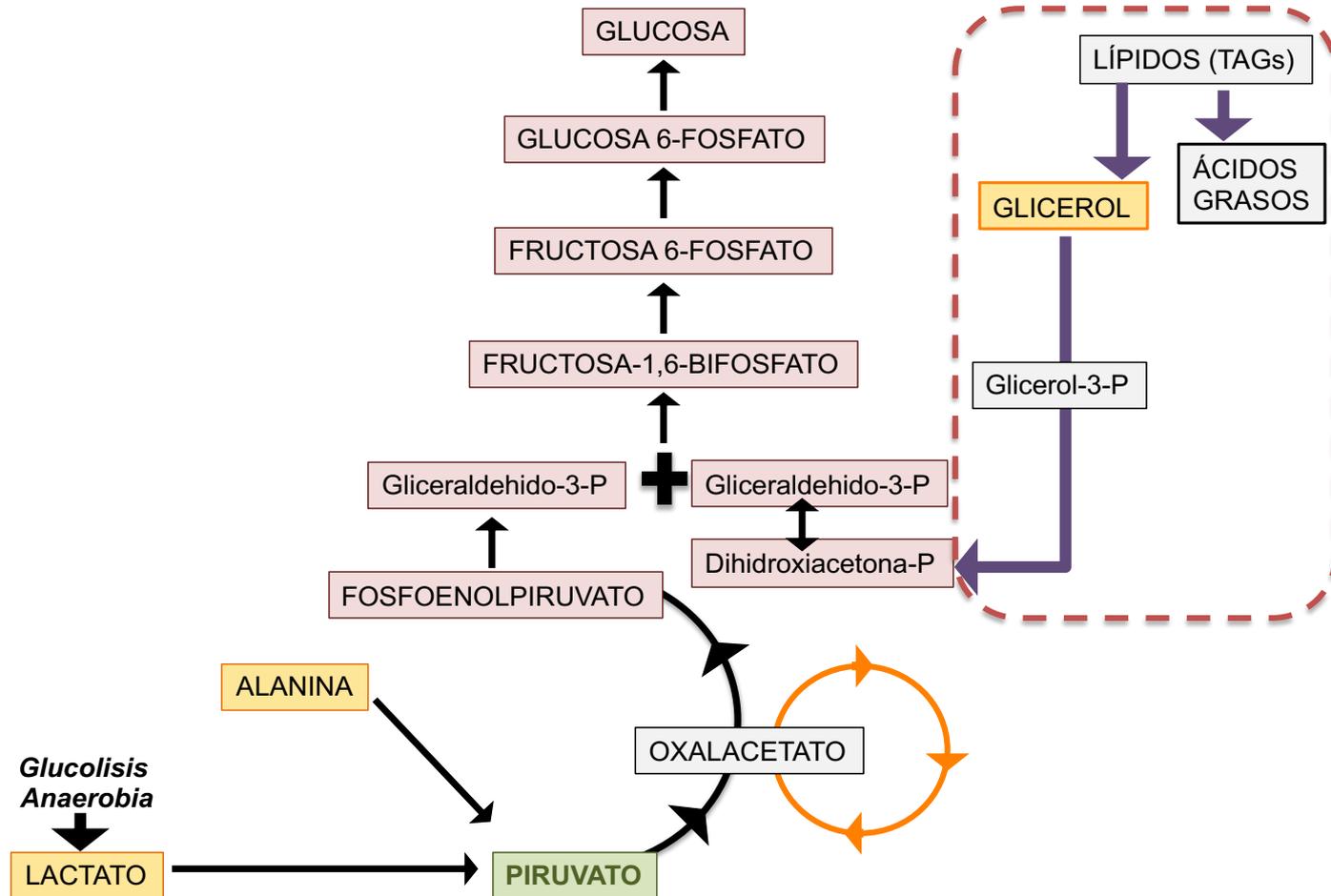
(\*) Otra PEP carboxiquinasa mitocondrial

Se encarga de la transformación Del OAA en PEP en la mitocondria.



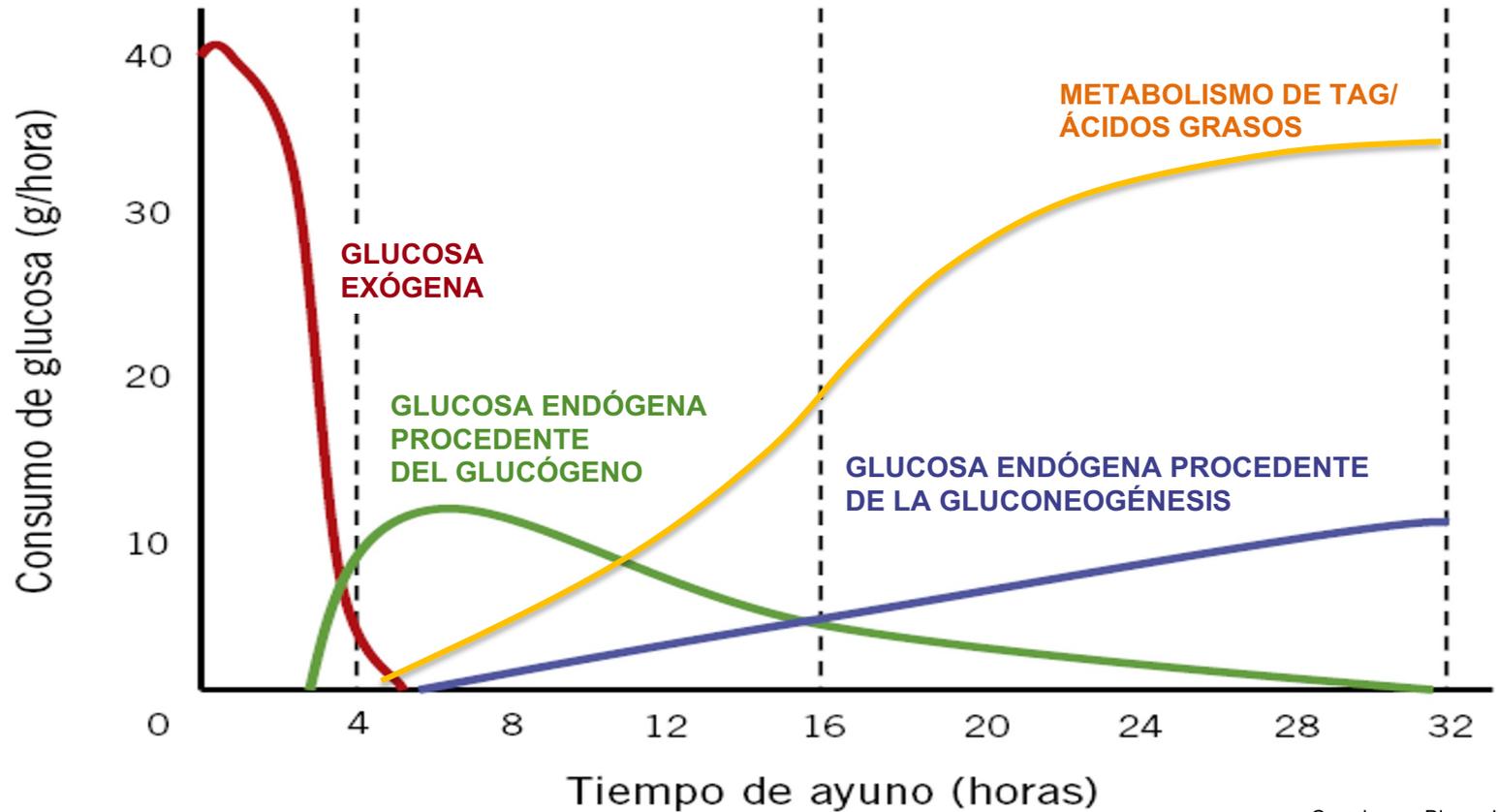
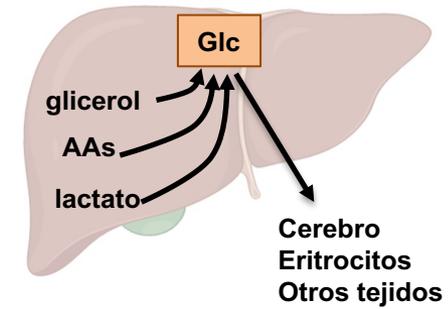
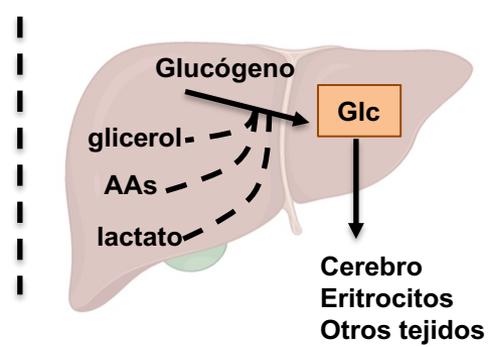
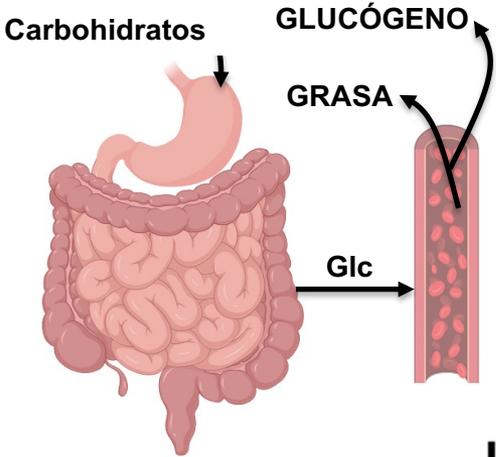
Tomado de :Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). *Lehninger. Principios de bioquímica* (5.ª ed)

# PRECURSORES GLUCONEOGENICOS

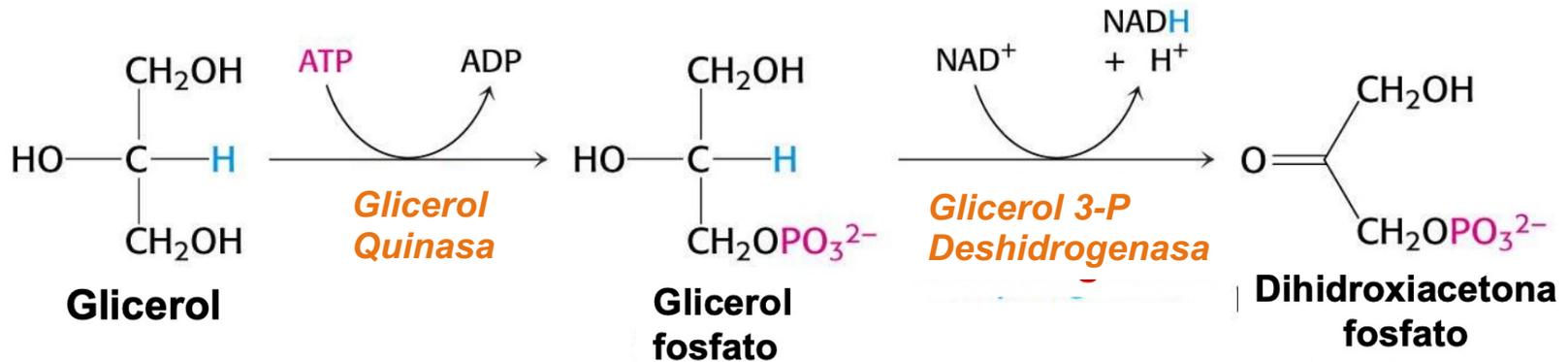


El glicerol, liberado de los triacilglicéridos durante el ayuno, se convierte en dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y alimenta la gluconeogénesis

# FUENTES DE GLUCOSA SANGUÍNEA EN DIFERENTES ESTADOS NUTRICIONALES



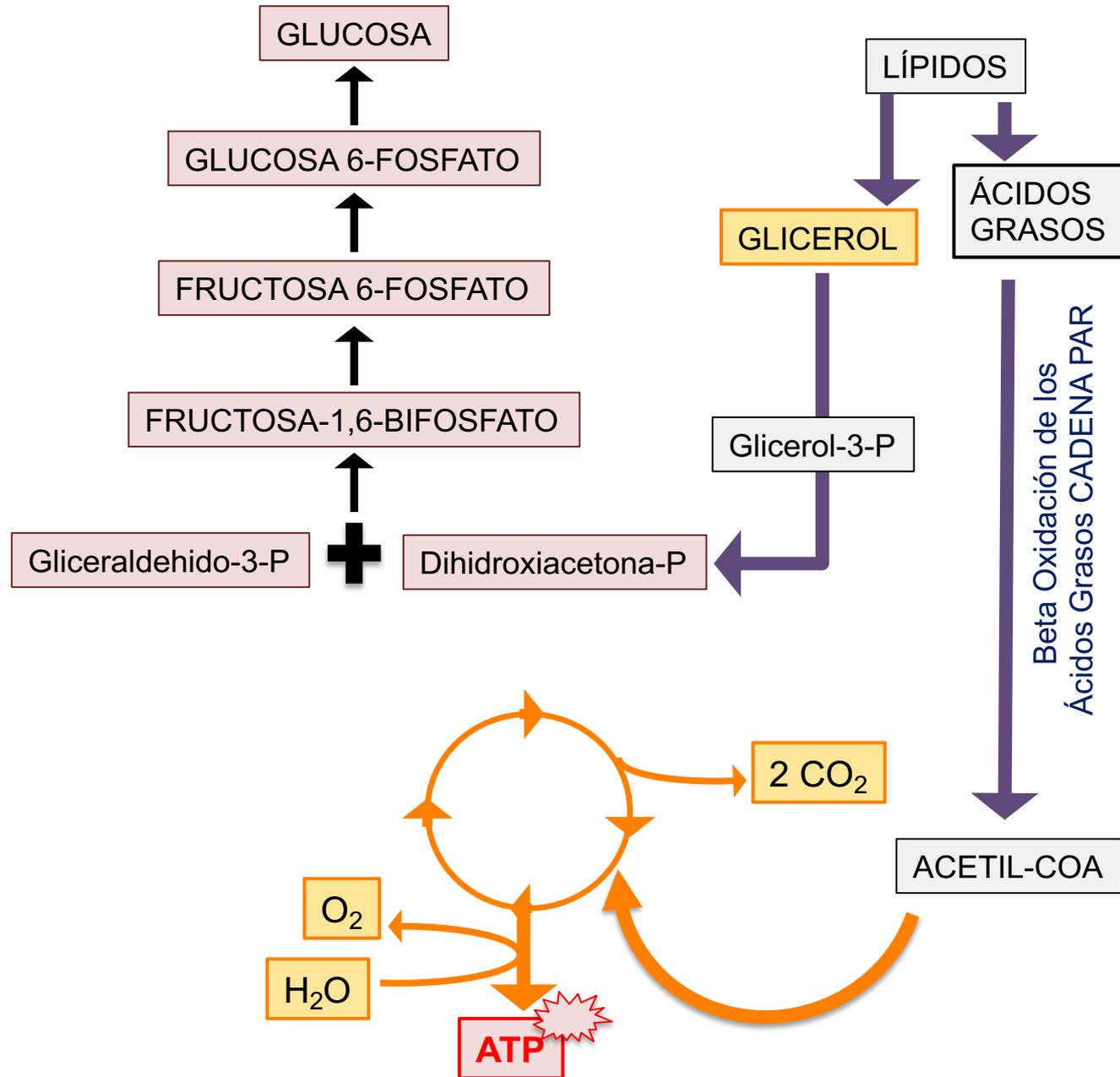
# LOS ÁCIDOS GRASOS NO SON GLUCONEOGENÉTICOS



**Conversión del glicerol en dihidroxiacetona fosfato.** El glicerol liberado de los triacilglicéridos es transportado al hígado, donde se fosforila a glicerol-3-fosfato y posteriormente se oxida a dihidroxiacetona fosfato (DHAP), un intermediario que puede incorporarse a la gluconeogénesis para la producción de glucosa.

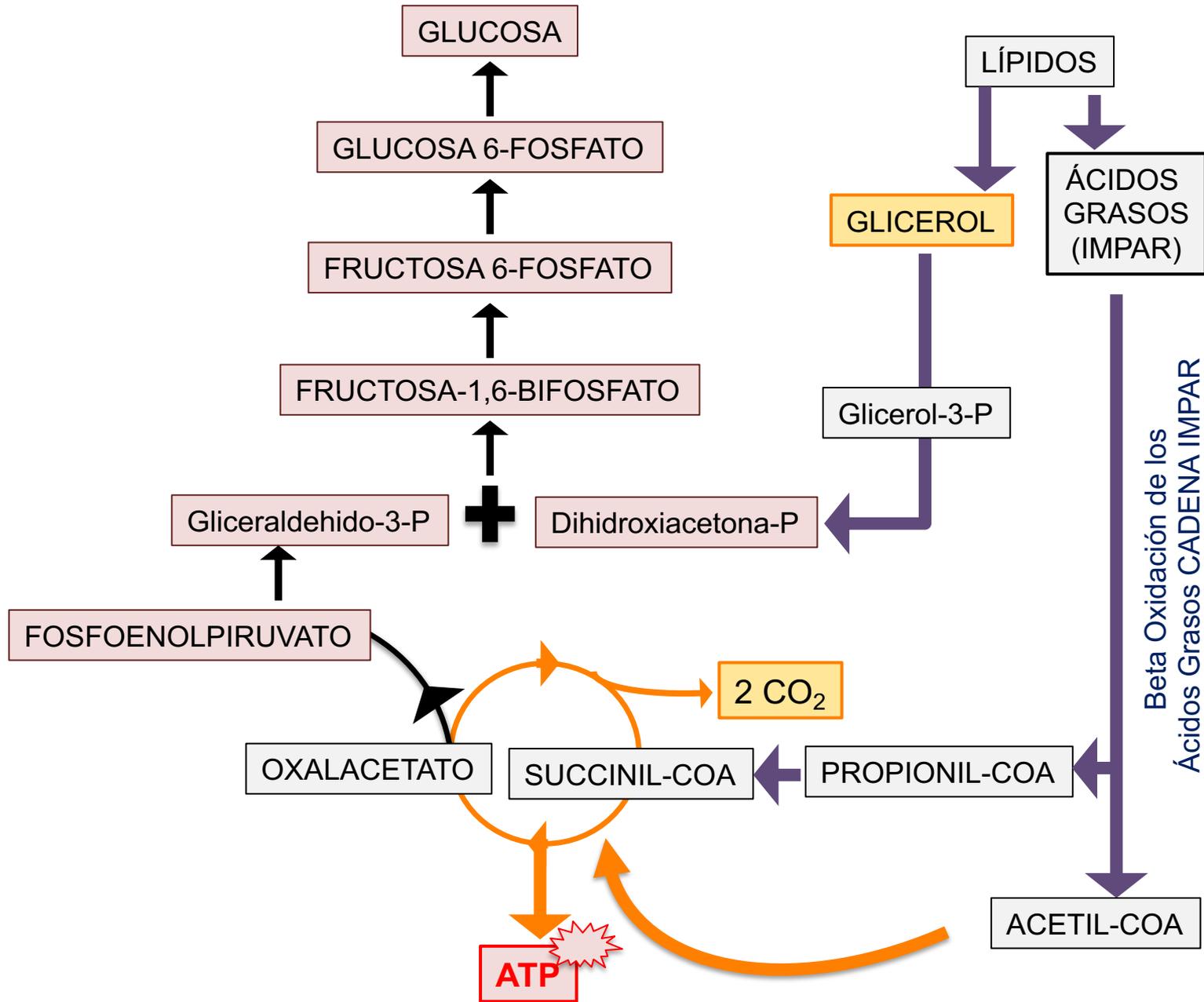
# LOS ÁCIDOS GRASOS NO SON GLUCONEOGENÉTICOS

Aunque los ácidos grasos no se utilizan directamente como sustratos gluconeogénicos, su  $\beta$ -oxidación proporciona NADH,  $FADH_2$  y ATP esenciales para la gluconeogénesis. Además, los ácidos grasos de cadena impar generan propionil-CoA, que puede transformarse en succinil-CoA y oxaloacetato, contribuyendo así a la síntesis de glucosa.

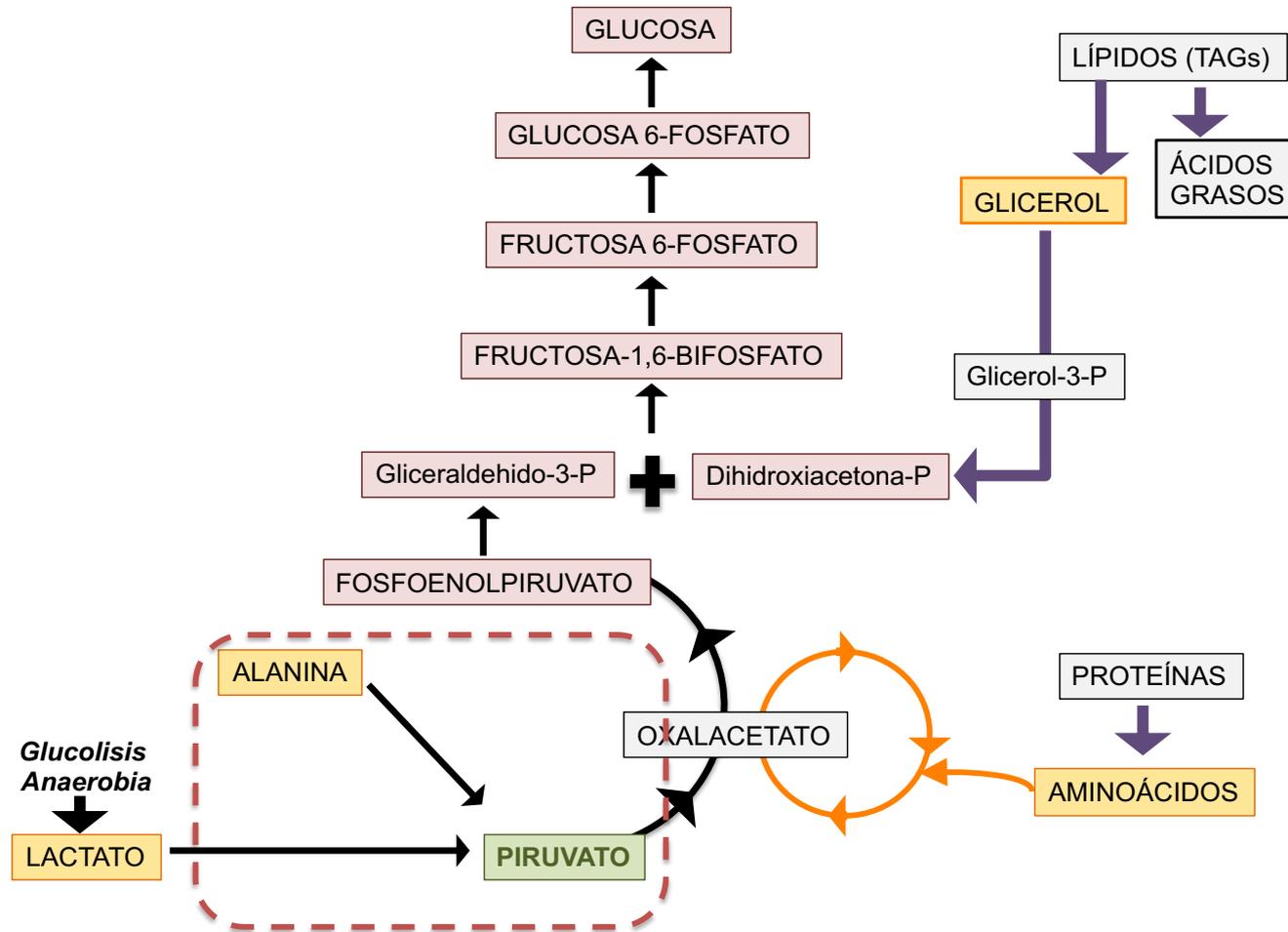


# LOS ÁCIDOS GRASOS NO SON GLUCONEOGENÉTICOS

Aunque los ácidos grasos no generan glucosa, los de cadena impar producen propionil-CoA, que puede convertirse en succinil-CoA y alimentar la gluconeogénesis a través del oxaloacetato.

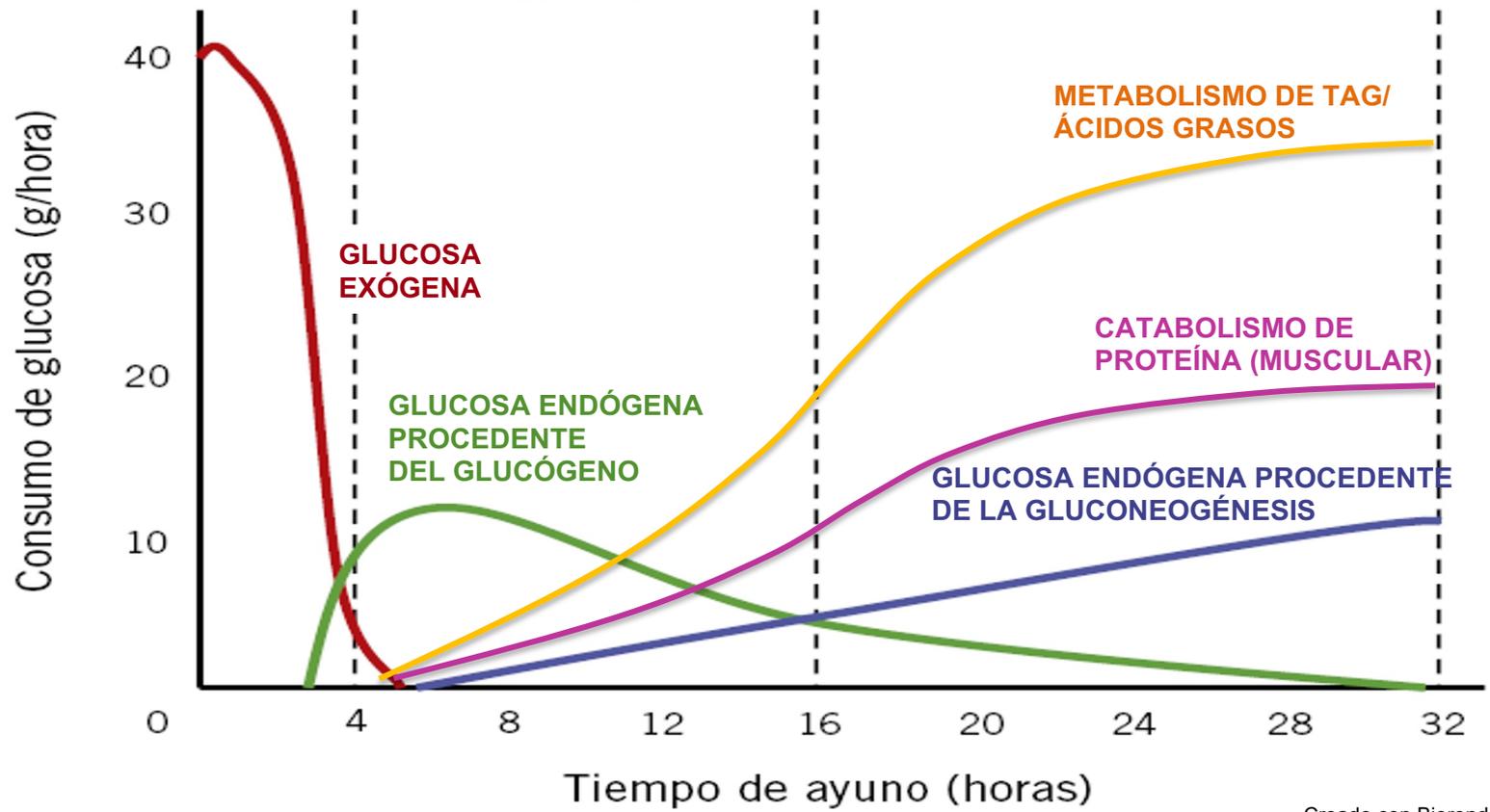
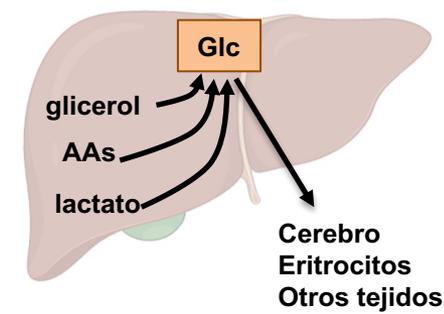
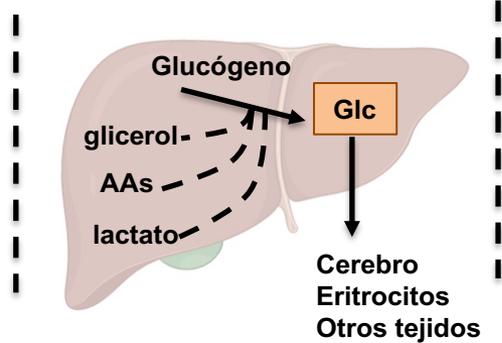
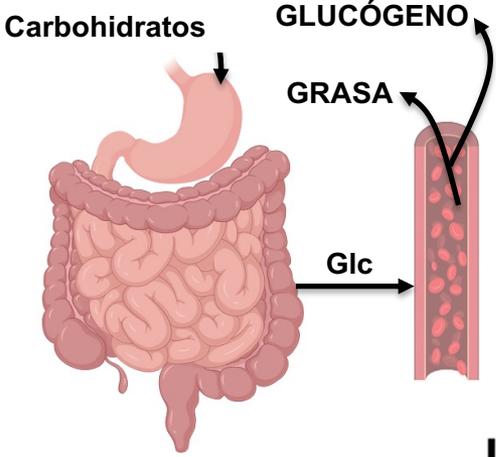


# PRECURSORES GLUCONEOGENICOS

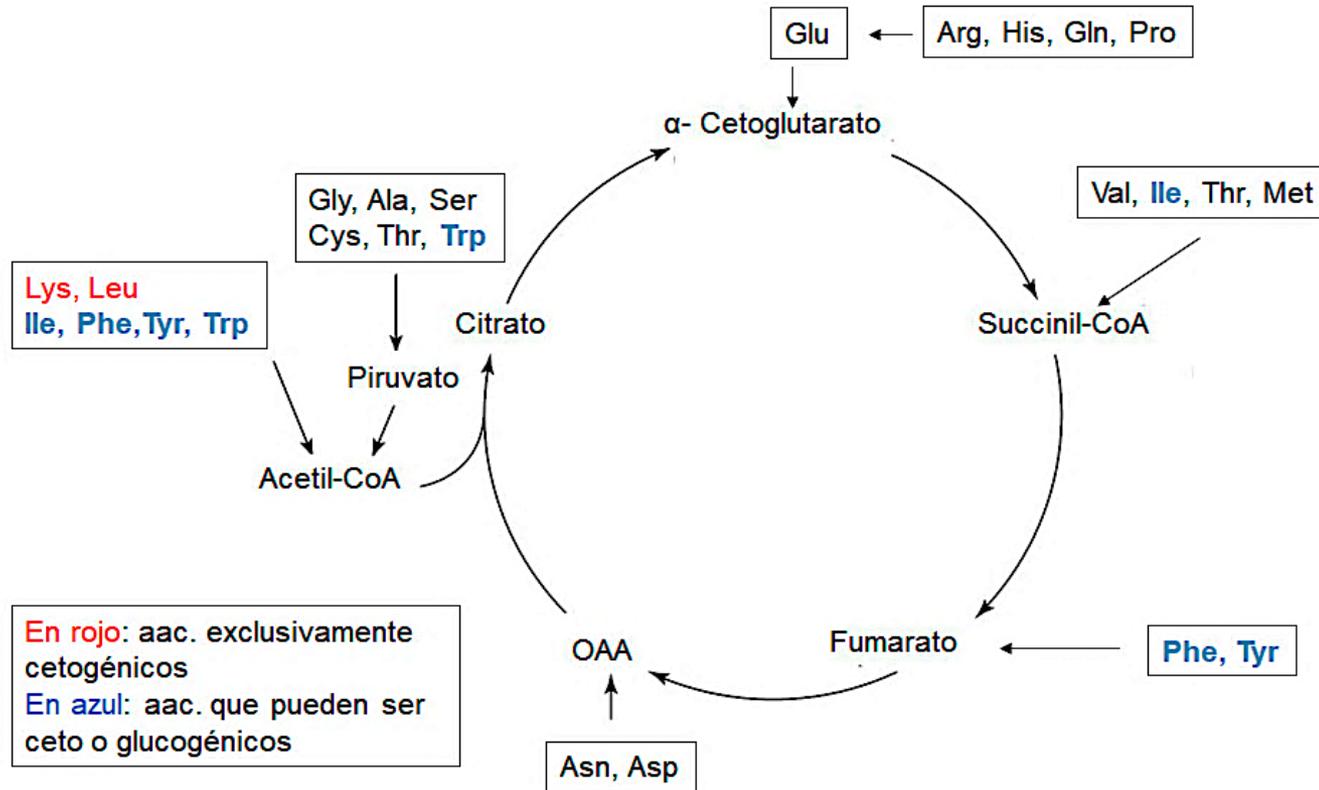


**Precusores gluconeogénicos derivados de proteínas.** La alanina y otros aminoácidos glucogénicos generan piruvato u oxaloacetato y contribuyen a la gluconeogénesis, mientras que los cetogénicos forman acetil-CoA o cuerpos cetónicos y no producen glucosa.

# FUENTES DE GLUCOSA SANGUÍNEA EN DIFERENTES ESTADOS NUTRICIONALES



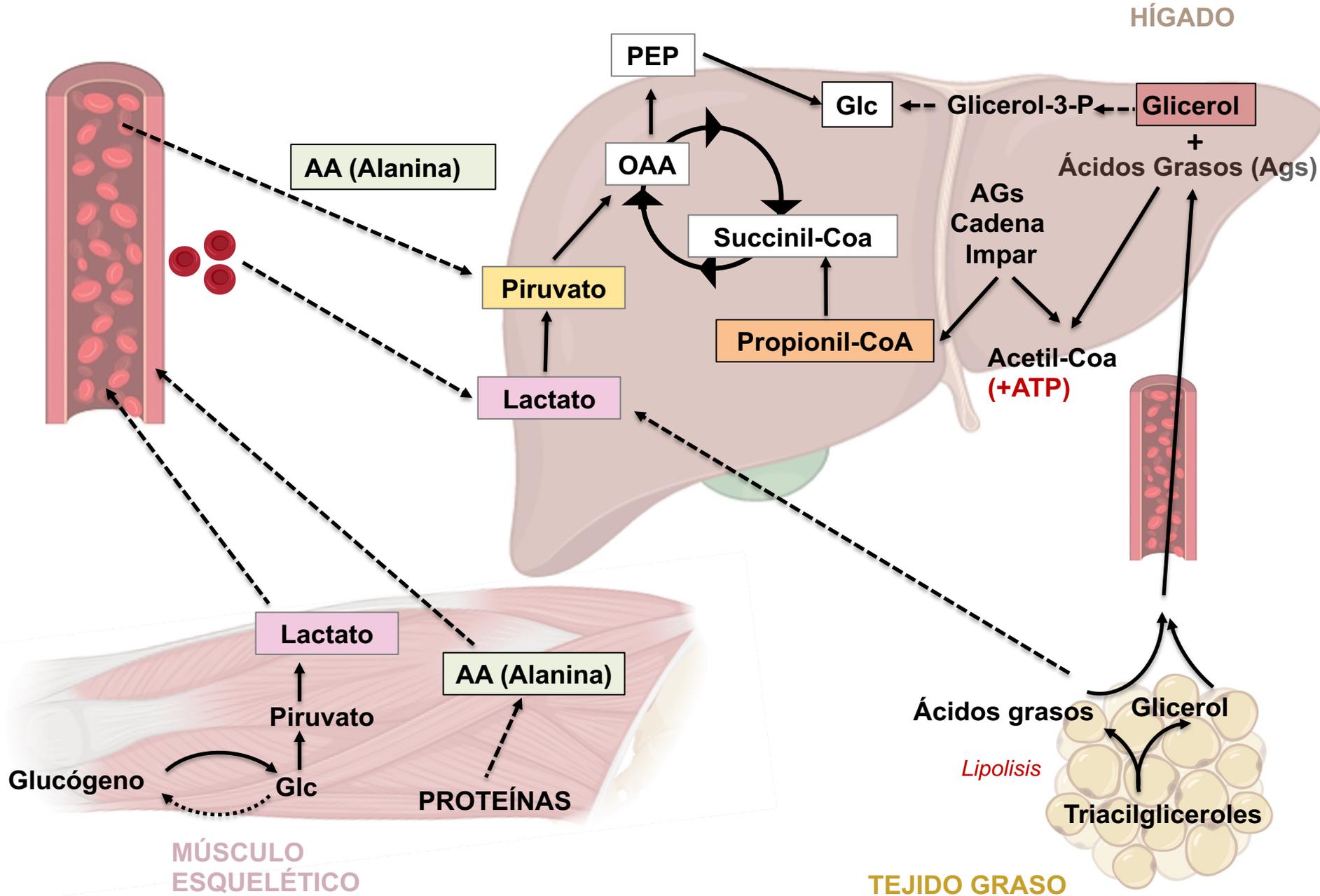
# PRECURSORES GLUCONEOGENICOS



Los esqueletos carbonados de los aminoácidos, tras perder su grupo amino, se degradan a siete moléculas clave. Los aminoácidos que forman intermediarios de la gluconeogénesis son glucogénicos, mientras que los que generan acetil-CoA o acetoacetato son cetogénicos. La leucina y la lisina son exclusivamente cetogénicos, y algunos aminoácidos tienen destinos mixtos.

# ESQUEMA RESUMEN DE LA GLUCONEOGENESIS

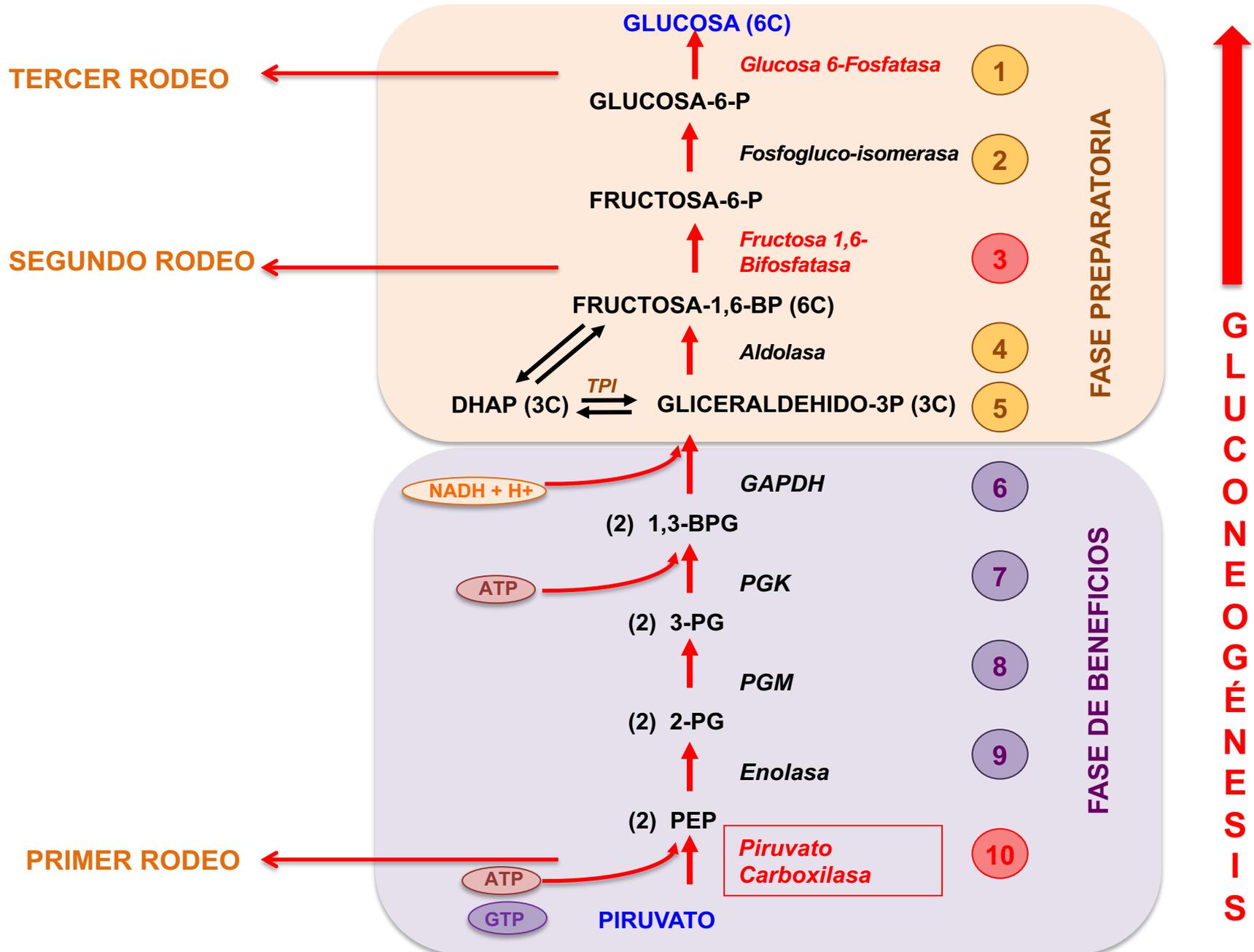
Creado con Biorender.com



# REGULACIÓN DE LA GLUCONEOGÉNESIS

- Es crucial para mantener el nivel de glucemia y por lo tanto, el nivel adecuado de glucosa en sangre, sistema nervioso, etc.
- El flujo de la ruta aumenta o disminuye en función de la disponibilidad de los sustratos (del lactato producido por el músculo durante el ejercicio intenso o de la disponibilidad de otros precursores gluconeogénicos).
- La disponibilidad de glucosa exógena (de la dieta) también regula la gluconeogénesis.
  - Dieta rica en carbohidratos-tasas bajas de gluconeogénesis
  - Dieta pobre en carbohidratos-tasas altas de gluconeogénesis
- La regulación de la glucólisis y gluconeogénesis hepáticas están coordinadas.
- El flujo de la ruta depende de la cantidad y/o actividad de enzimas reguladoras clave.

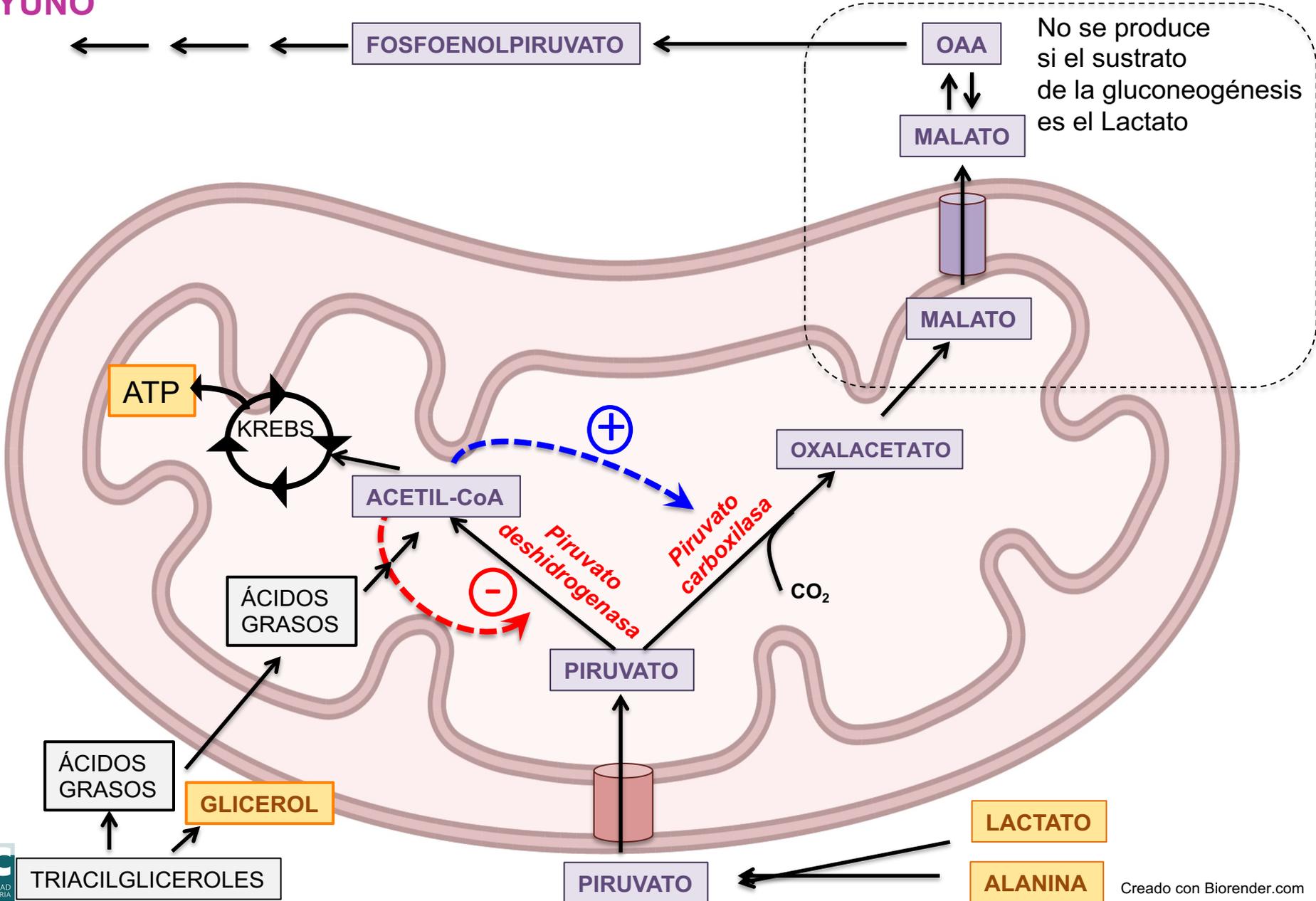
# REGULACIÓN A NIVEL DE LA PIRUVATO CARBOXILASA



# PRIMER ENZIMA REGULADOR. GLUCONEOGENESIS: Piruvato carboxilasa

AYUNO

MITOCONDRIA



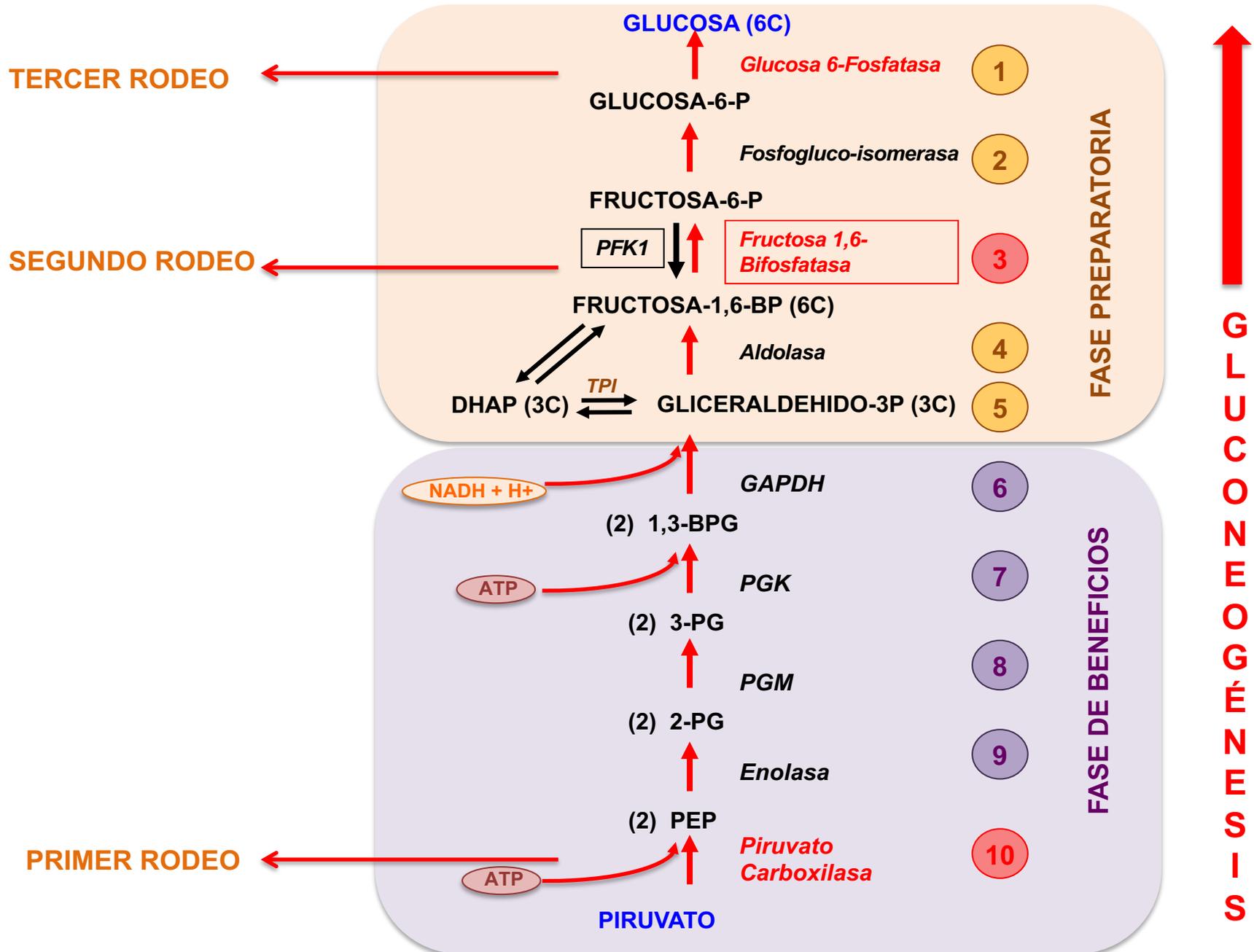
### **Regulación del destino metabólico del piruvato en condiciones de ayuno a nivel de la piruvato Carboxilasa.**

Una vez que el piruvato entra en la mitocondria, su destino depende de las necesidades metabólicas de la célula. Puede ser oxidado a acetil-CoA por el complejo piruvato deshidrogenasa, alimentando así el ciclo de Krebs para la producción de energía, o puede ser carboxilado a oxaloacetato (OAA) por la enzima piruvato carboxilasa, iniciando la gluconeogénesis.

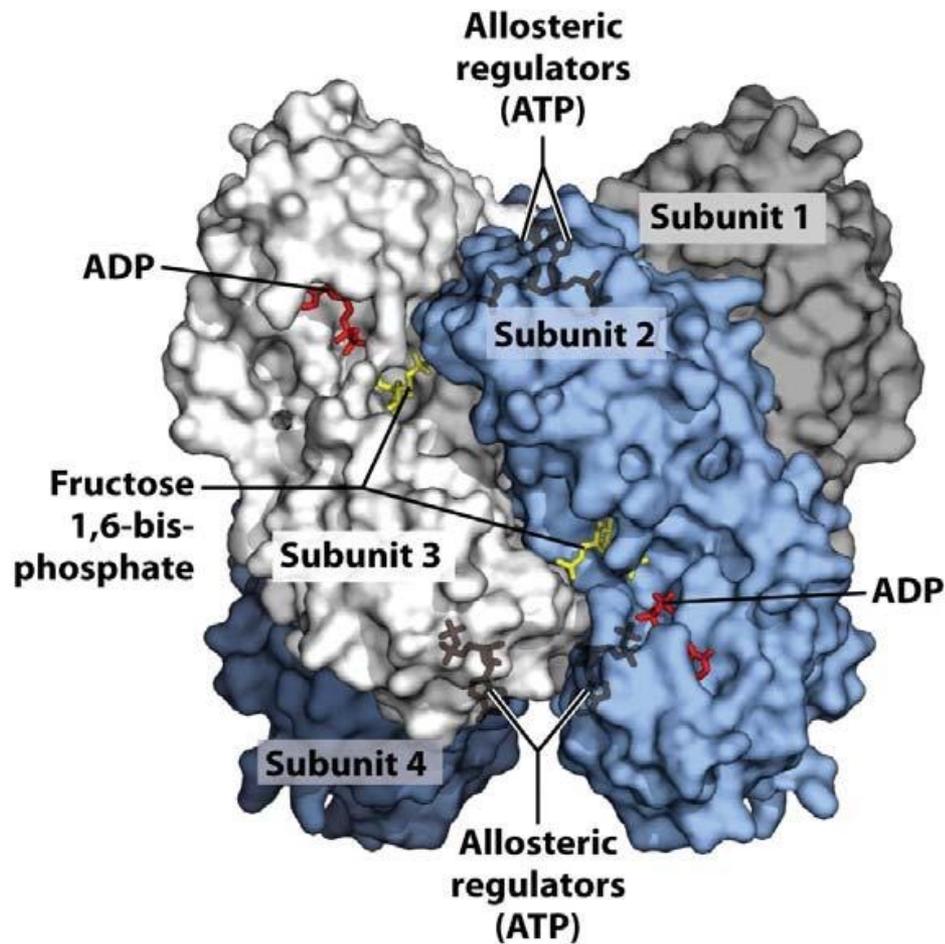
Durante el ayuno, la degradación de triacilglicéridos libera ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se oxidan mediante  $\beta$ -oxidación para generar grandes cantidades de acetil-CoA. Cuando las reservas energéticas son suficientes, la acumulación de acetil-CoA en la mitocondria regula el destino del piruvato de manera coordinada: por un lado, activa la piruvato carboxilasa favoreciendo la conversión del piruvato en oxaloacetato y su posterior entrada en la gluconeogénesis; por otro lado, inhibe al complejo piruvato deshidrogenasa, bloqueando la conversión de piruvato en acetil-CoA y la entrada en el ciclo de Krebs.

Así, la acumulación de acetil-CoA asegura que el piruvato se destine a la síntesis de glucosa en lugar de a la producción de energía. Este mecanismo de regulación recíproca entre piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa constituye un punto de control esencial en la integración metabólica entre la gluconeogénesis y el metabolismo energético mitocondrial.

# REGULACIÓN A NIVEL DE LA FRUCTOSA 1,6-BIFOSFATASA



# SEGUNDO ENZIMA REGULADOR. GLUCONEOGENESIS : Fructosa 1,6-Bifosfatasa



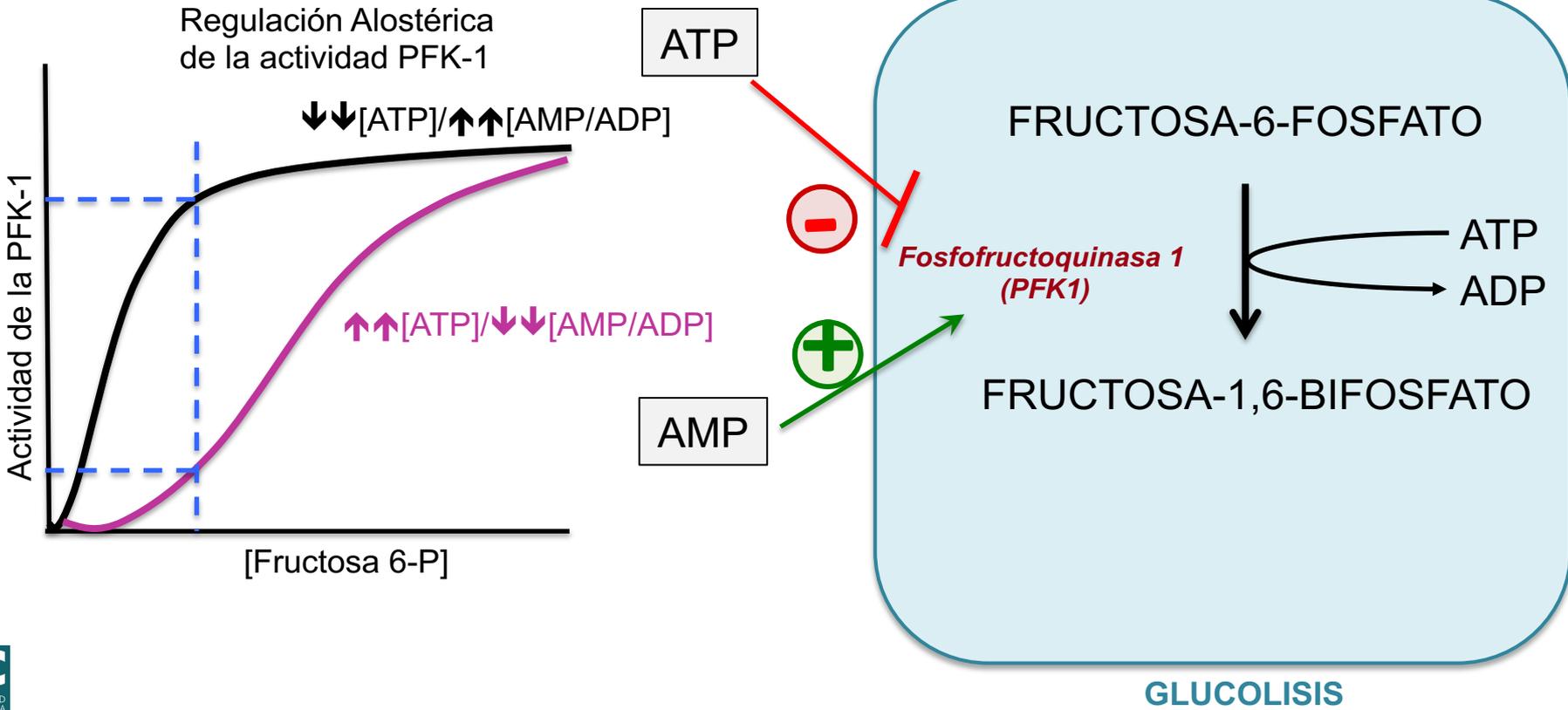
La fructosa-1,6-bisfosfatasa, segundo gran enzima regulador de la gluconeogénesis, cataliza la conversión de fructosa-1,6-bisfosfato a fructosa-6-fosfato. Funciona como un tetrámero con sitios de unión para sustrato y reguladores alostéricos. El ATP actúa como inhibidor alostérico, modulando su actividad según el estado energético celular y coordinando la gluconeogénesis con la glucólisis para mantener la homeostasis de la glucosa.

Figure 15-16a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

# SEGUNDO ENZIMA REGULADOR. GLUCONEOGENESIS : Fructosa 1,6-Bifosfatasa

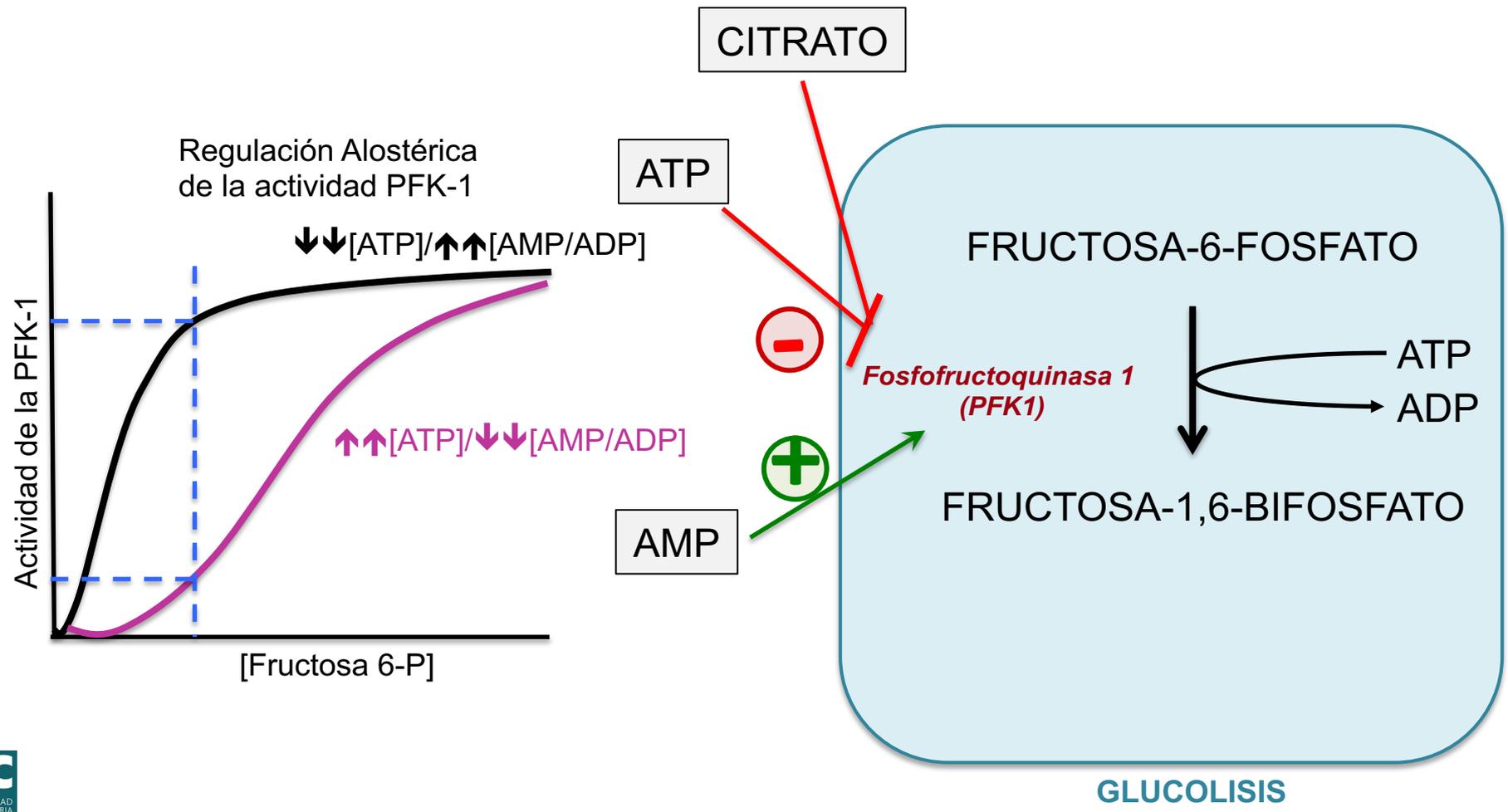
## Regulación coordinada de la fosfofructoquinasa 1 (PFK1) y la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa-1) en el control de la glucólisis y la gluconeogénesis.

El ATP inhibe alostéricamente la PFK1, reduciendo la glucólisis cuando hay exceso de energía, mientras que el AMP y el ADP la activan al aumentar la necesidad energética. La acumulación de citrato refuerza la inhibición por ATP. Estos mecanismos no apagan ni encienden totalmente la ruta, sino que modulan su actividad gradualmente.



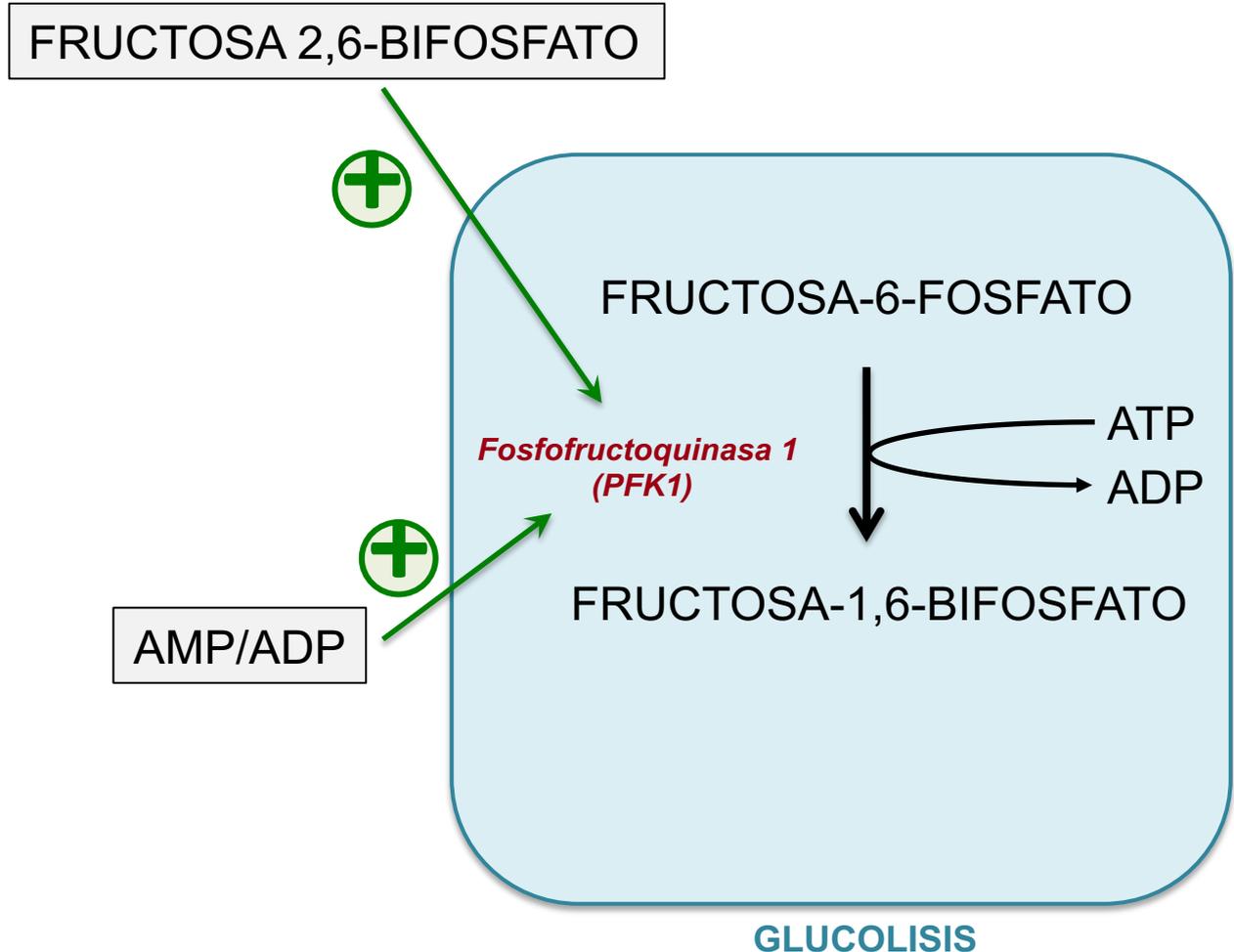
# SEGUNDO ENZIMA REGULADOR. GLUCONEOGENESIS : Fructosa 1,6-Bifosfatasa

La acumulación de citrato, otro inhibidor de la FPK1, en condiciones donde las necesidades energéticas de la células están cubiertas, refuerza el efecto inhibitor del ATP, indicando un exceso de equivalentes energéticos y biosintéticos.



# SEGUNDO ENZIMA REGULADOR. GLUCONEOGÉNESIS : Fructosa 1,6-Bifosfatasa

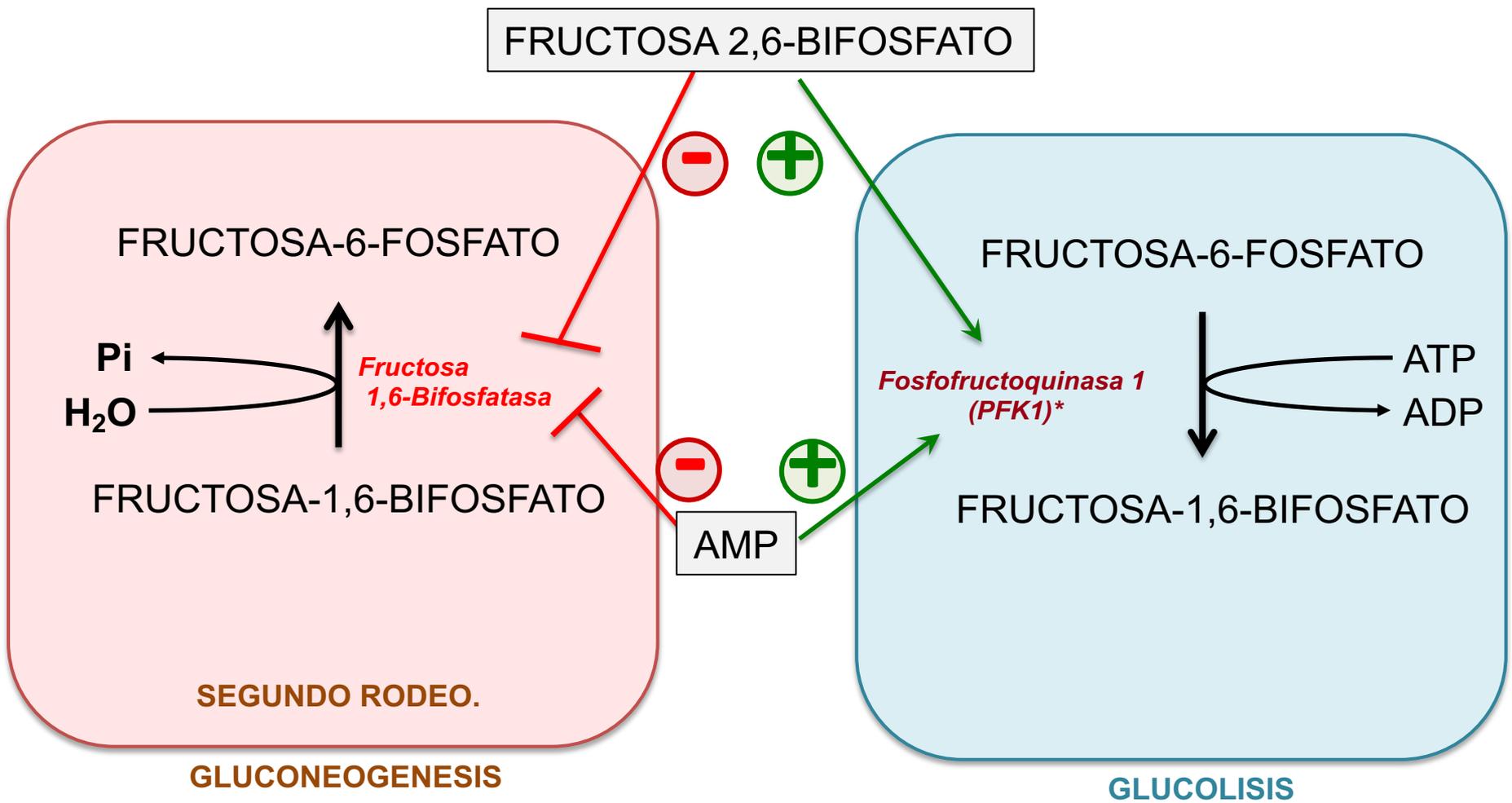
La PFK1, enzima clave en la glucólisis, es prácticamente inactiva a concentraciones fisiológicas de sustrato sin reguladores alostéricos. La fructosa-2,6-bisfosfato y el AMP/ADP actúan como activadores alostéricos, aumentando su afinidad por el sustrato y favoreciendo así la degradación de glucosa para la producción de ATP.



*\*Prácticamente inactiva en condiciones fisiológicas de Fructosa-6-P*

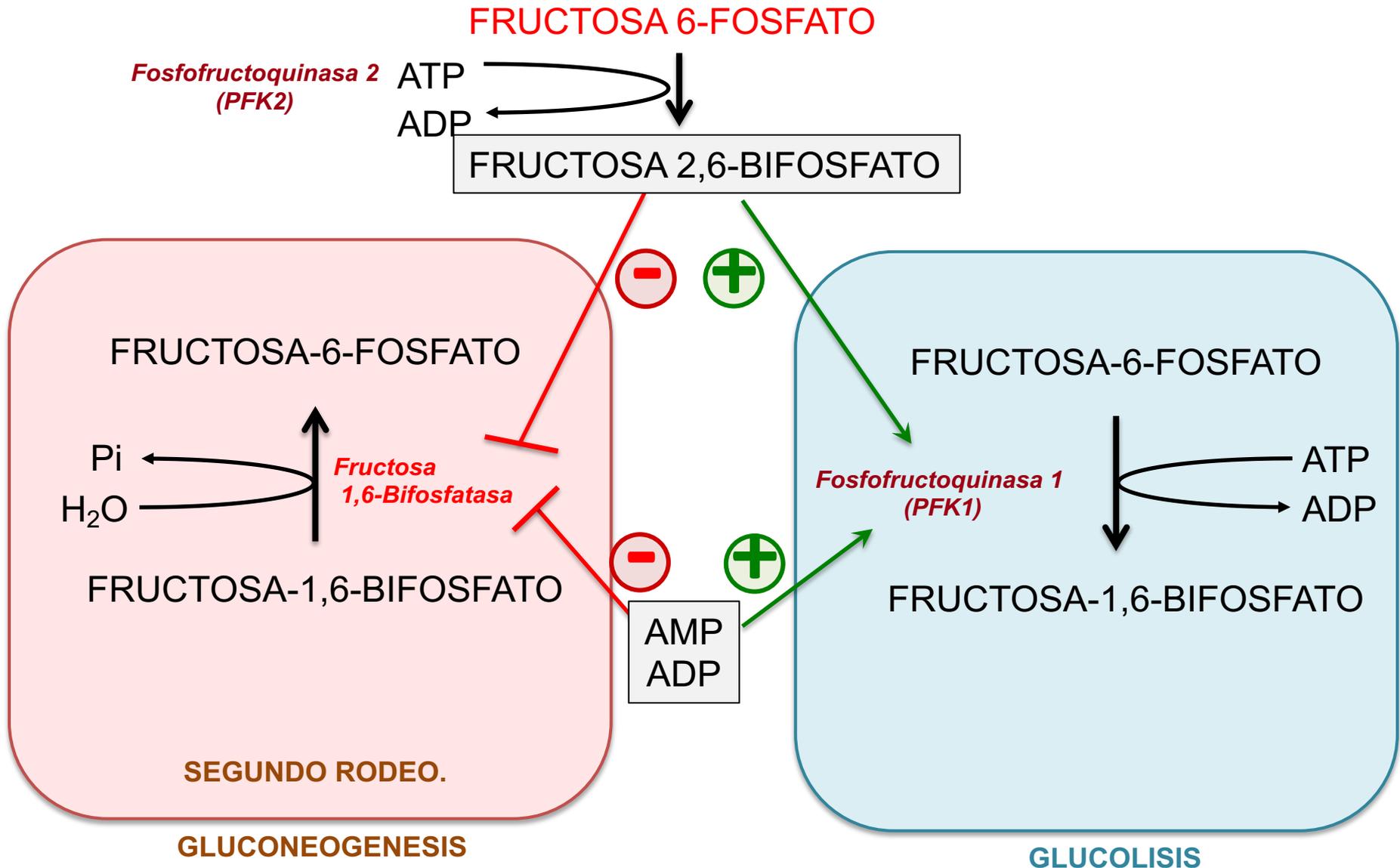
# SEGUNDO ENZIMA REGULADOR. GLUCONEOGENESIS : Fructosa 1,6-Bifosfatasa

La fructosa 2,6-BIFOSFATO y el AMP regulan la glucolisis y la gluconeogéneis de una manera COORDINADA Y RECÍPROCA



*\*Prácticamente inactiva en condiciones fisiológicas de Fructosa-6-P*

# SEGUNDO enzima reguladora de la Gluconeogénesis: Piruvato Carboxilasa



## SEGUNDO enzima reguladora de la Gluconeogénesis: Piruvato Carboxilasa

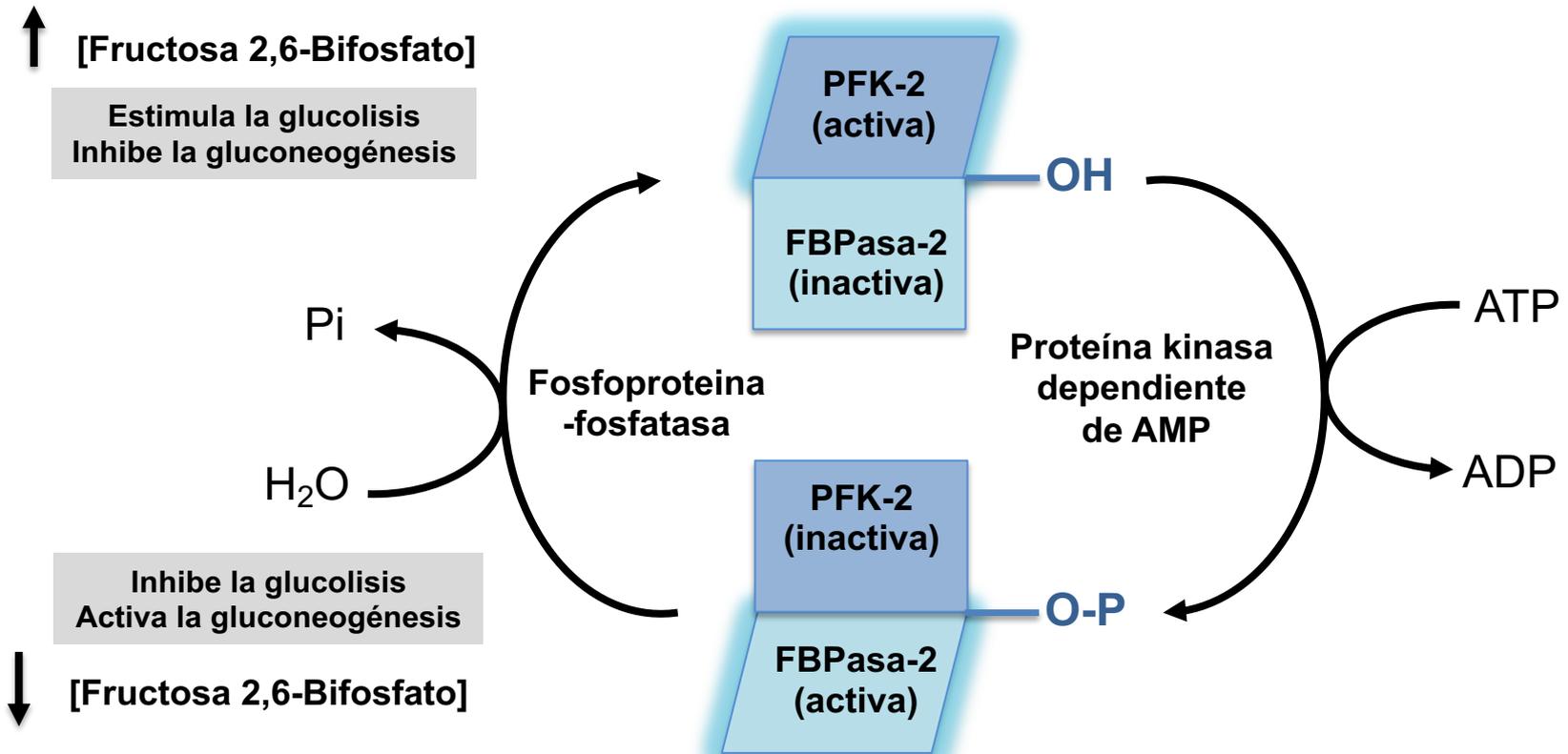
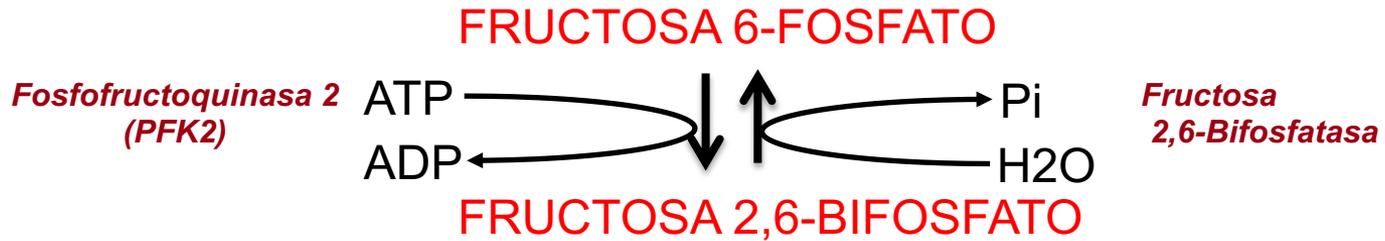


Las actividades Fosfofructoquinasa 2 (PFK2) y Fructosa 2,6-Bifosfatasa residen en una única proteína Bifuncional.

El equilibrio entre estas dos actividades está regulados por dos hormonas (insulina y glucagón)

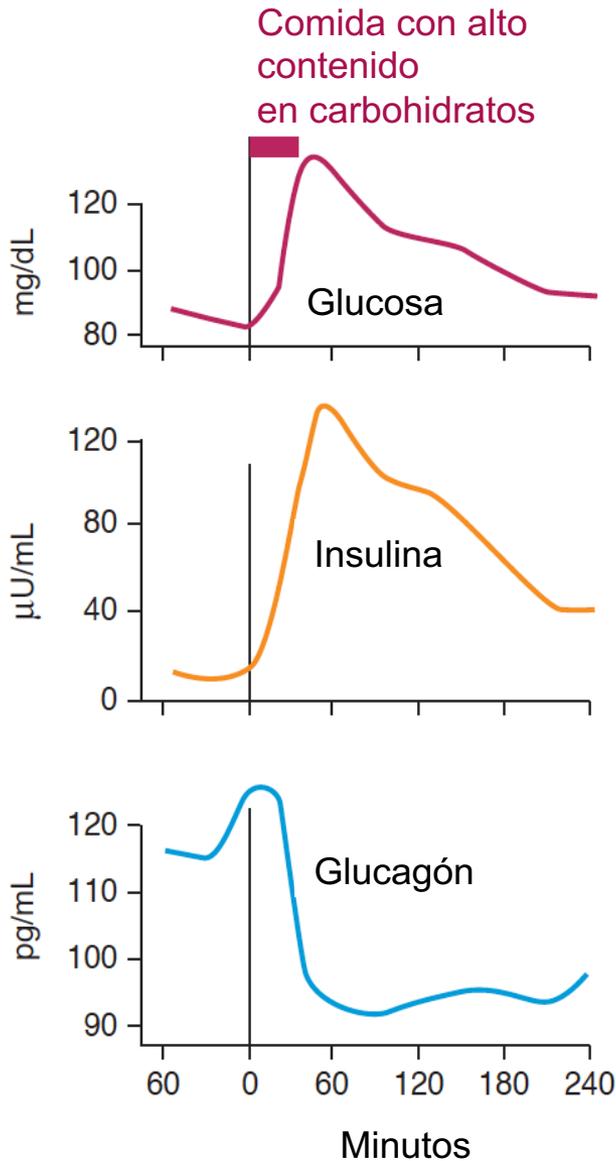
# SEGUNDO enzima reguladora de la Gluconeogénesis: Piruvato Carboxilasa

CITOSOL



# HORMONAS EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA: INSULINA Y GLUCAGÓN

Respuesta hormonal a una comida rica en carbohidratos. El aumento de glucosa sanguínea estimula la secreción de insulina, promoviendo el almacenamiento de nutrientes, mientras que disminuye el glucagón, favoreciendo la inhibición de la movilización de reservas energéticas.



## INSULINA

ALMACENAMIENTO DE NUTRIENTES  
(HORMONA ANABÓLICA)

- ↑ Síntesis de glucógeno
- ↑ Síntesis de TAG
- ↑ Síntesis de Proteínas

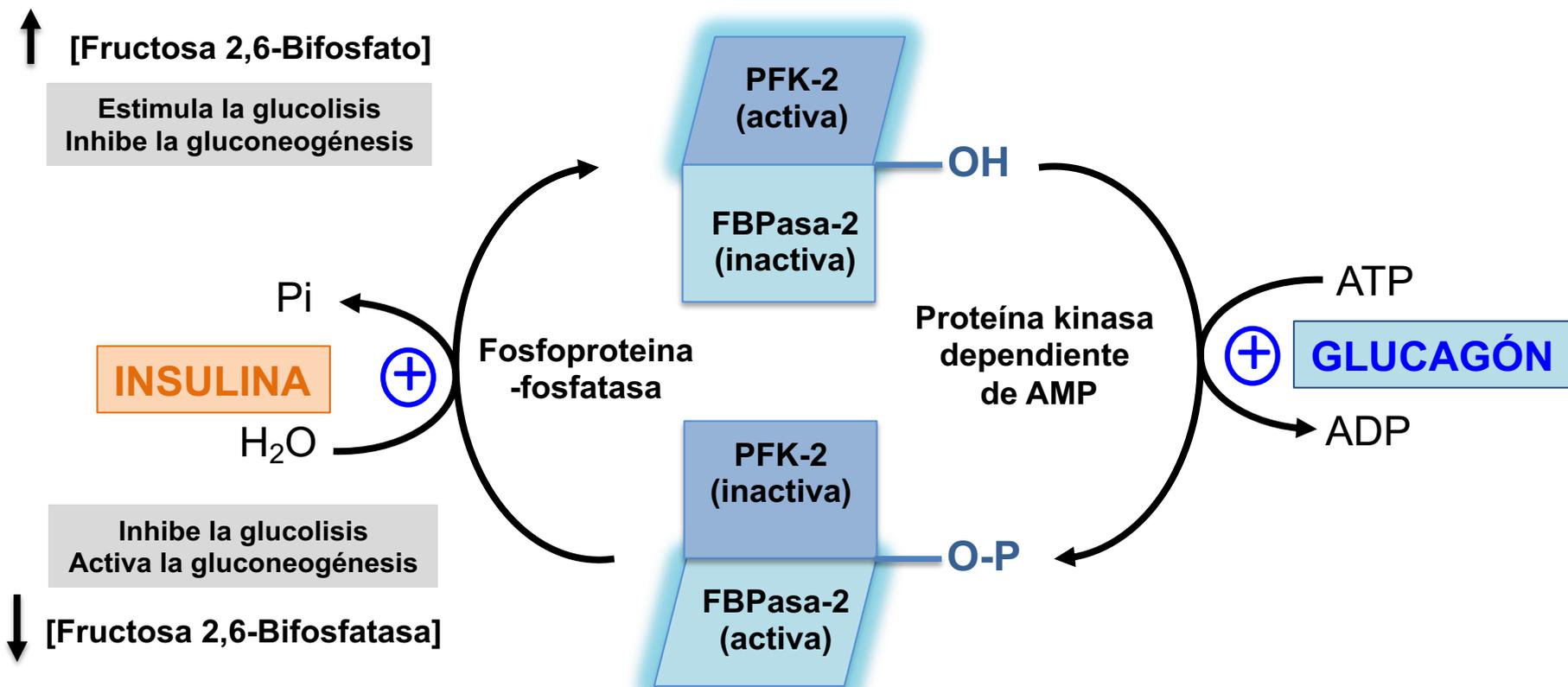
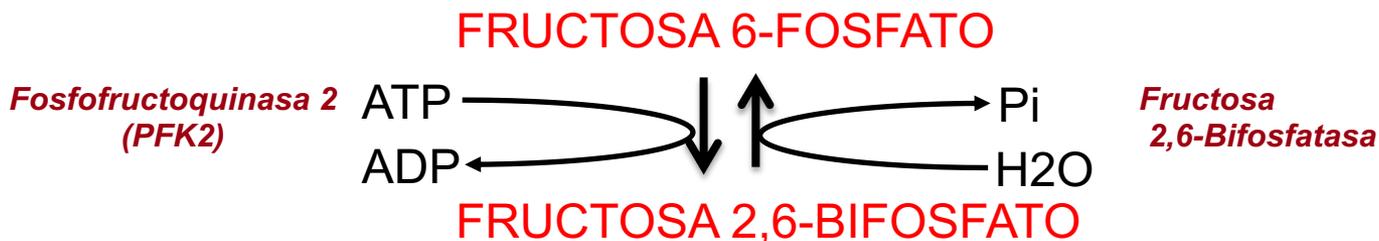
## GLUCAGÓN

MOVILIZACIÓN DE RESERVAS  
(HORMONA CATABÓLICA)

- ↑ Degradación glucógeno
- ↑ Degradación de TAG
- ↑ Gluconeogénesis

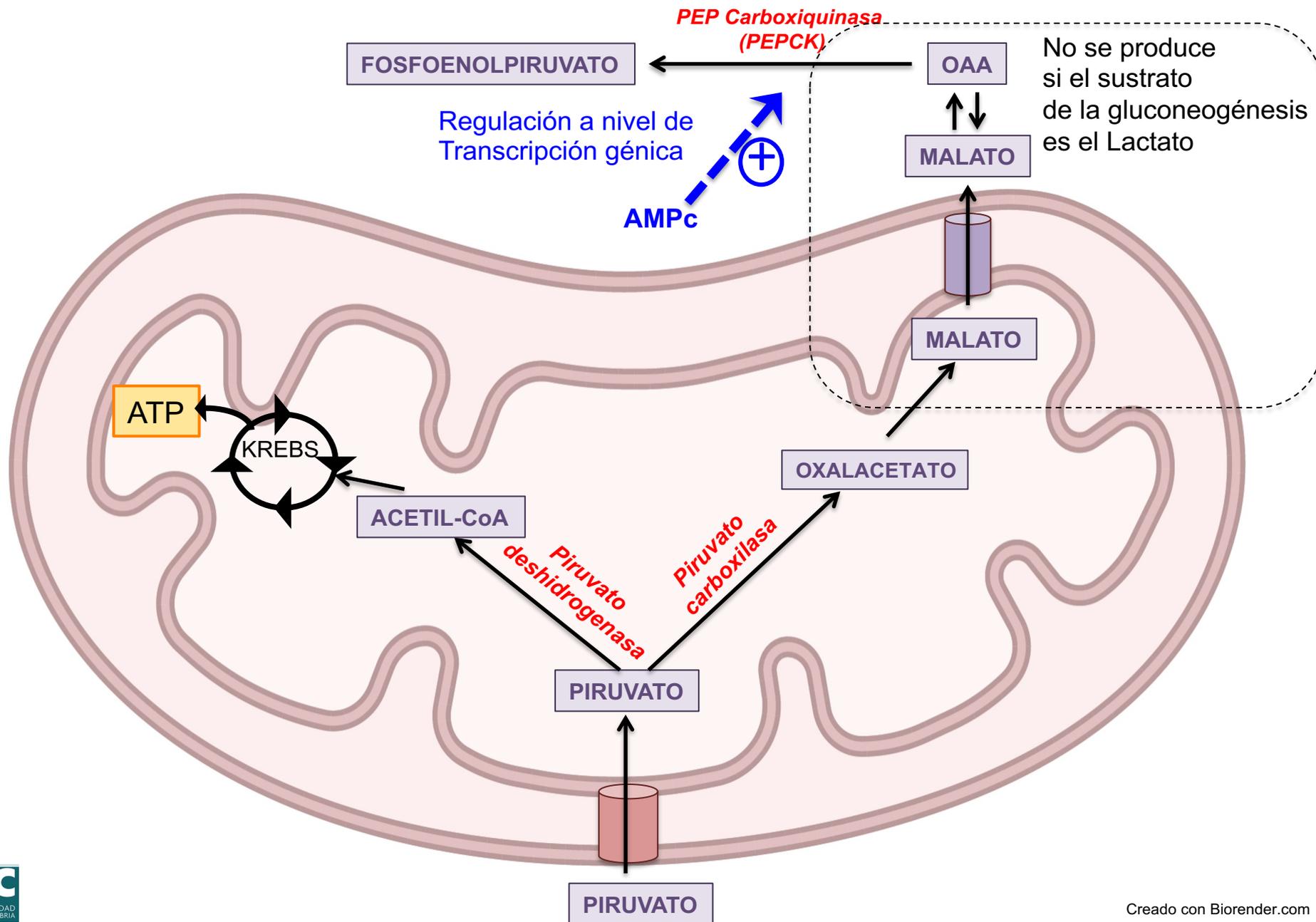
# SEGUNDO enzima reguladora de la Gluconeogénesis: Piruvato Carboxilasa

CITOSOL

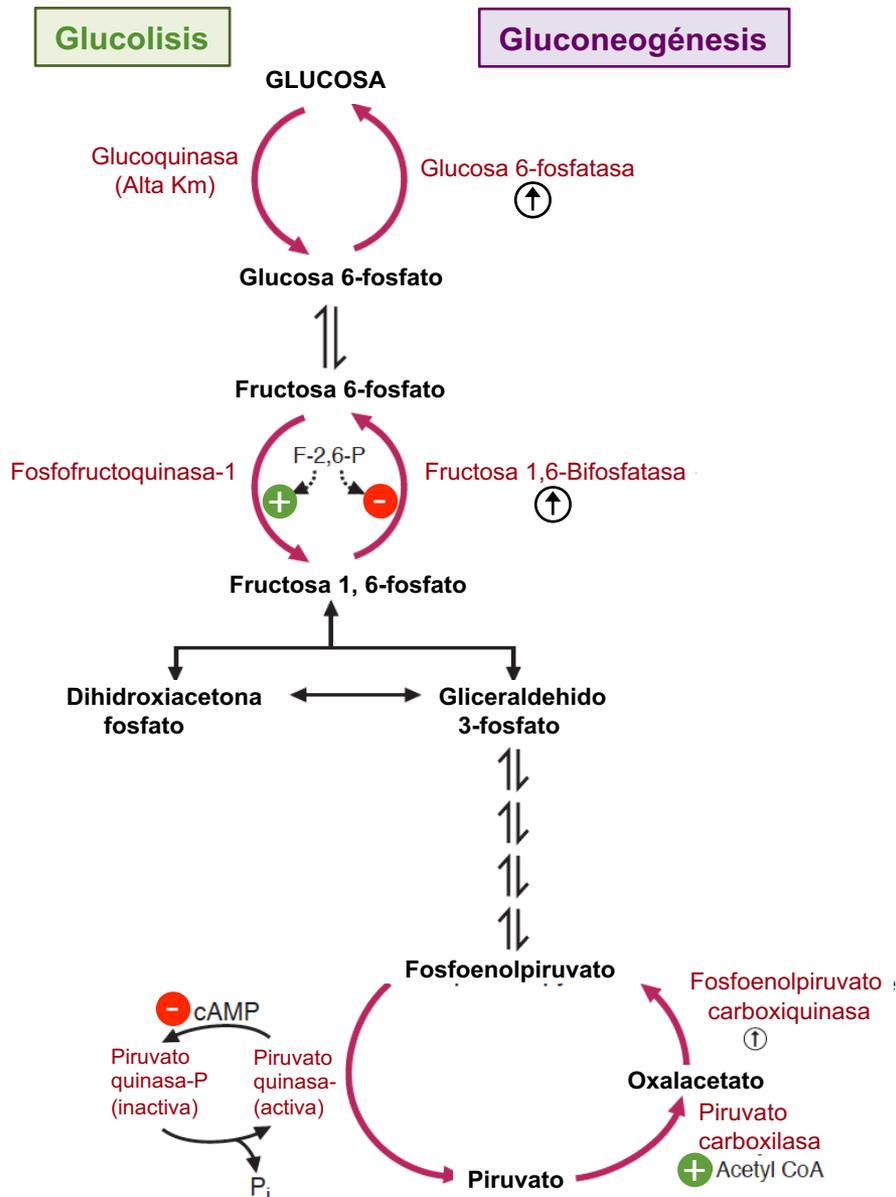


# ENZIMAS INDUCIBLES: FOSFOENOLPIRUVATO CARBOXIQUINASA

MITOCONDRIA



# ruta de las pentosas fosfato



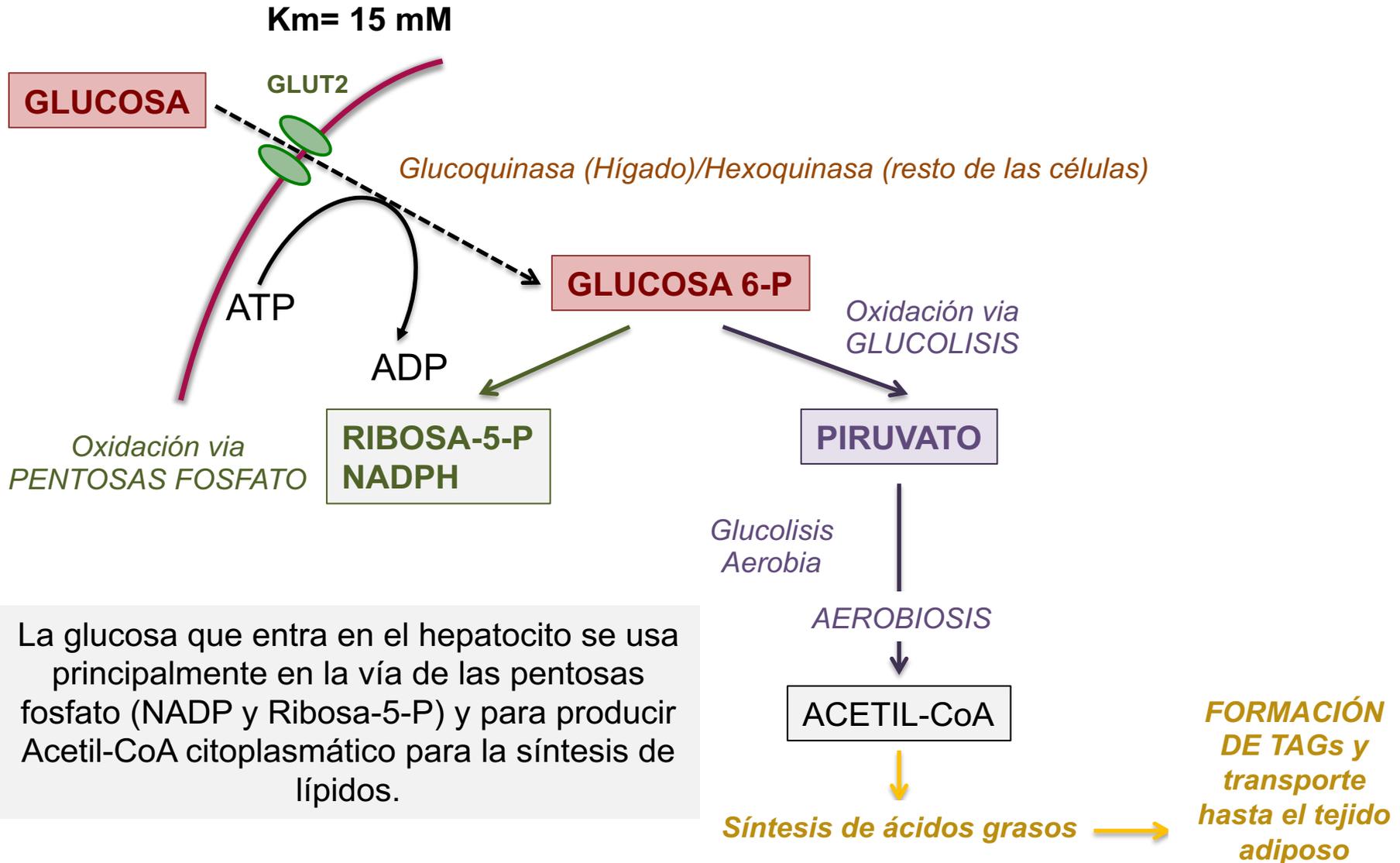
Regulación de las enzimas clave en la gluconeogénesis hepática. La gluconeogénesis se controla en pasos irreversibles mediante la activación o inhibición de enzimas específicas: glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-bisfosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. La piruvato quinasa, inhibida por cAMP, limita la glucólisis favoreciendo la síntesis de glucosa. El control hormonal y alostérico permite el ajuste entre glucólisis y gluconeogénesis según las necesidades energéticas.

## **RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO**

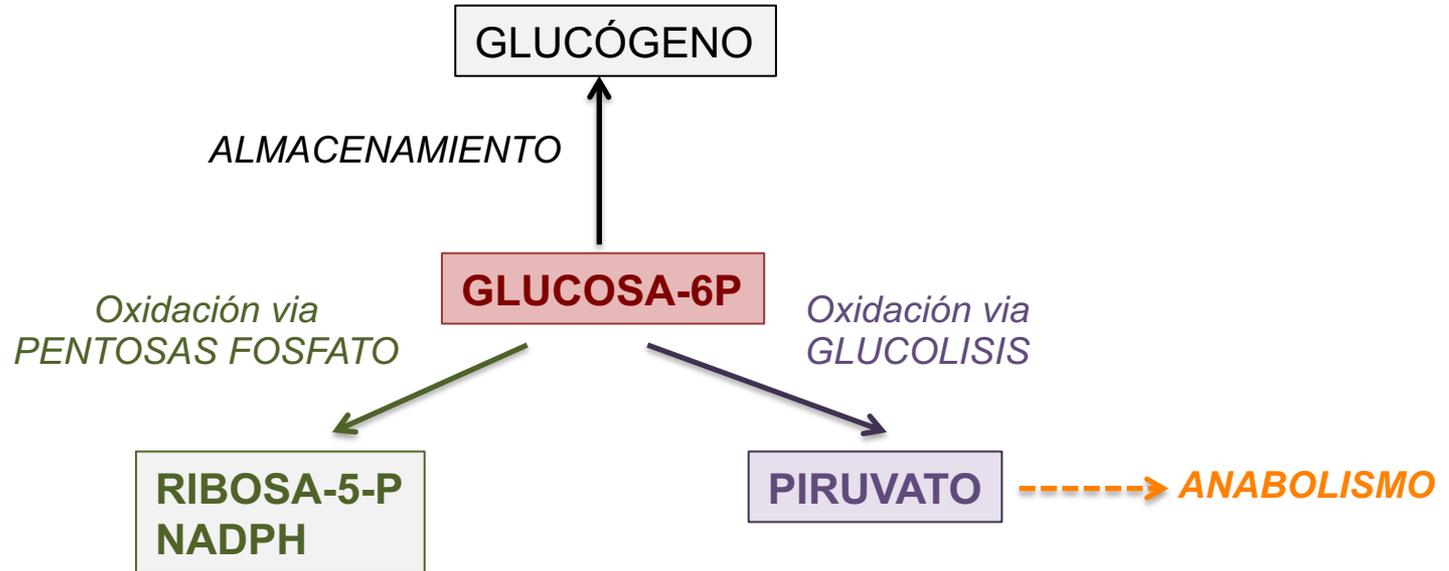
# DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO EN EL HEPATOCITO

HEPATOCITO

Periodo Postprandial [ ↑ ↑ ↑ Glc ]



# DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO

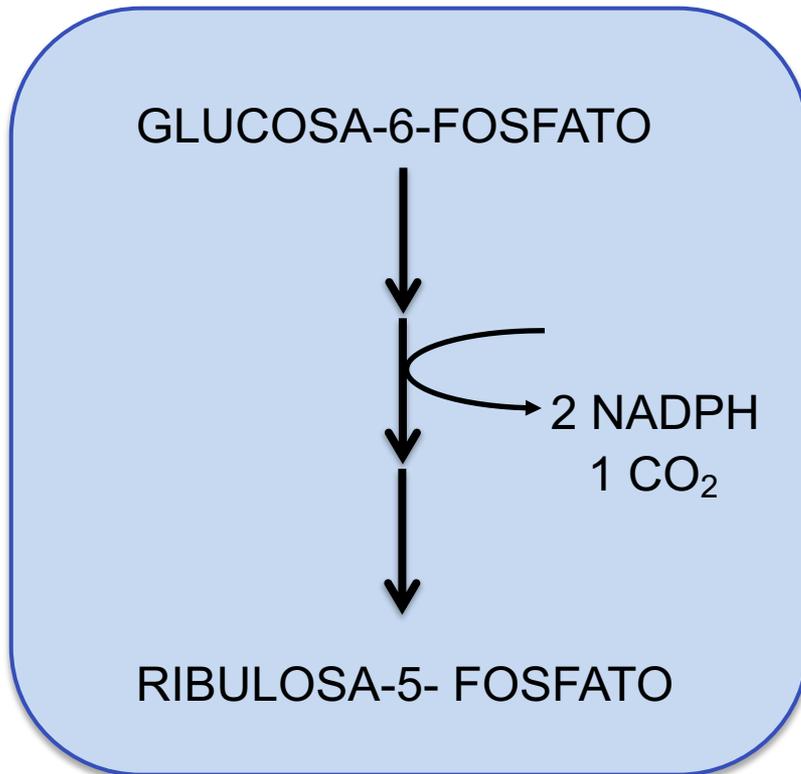


Tras su entrada mediada por GLUT2, la glucosa es fosforilada a glucosa-6-fosfato, que puede seguir la vía de las pentosas fosfato para generar NADPH y ribosa-5-fosfato, o ser oxidada por la glucólisis para producir acetil-CoA y favorecer la síntesis de ácidos grasos. La glucosa puede almacenarse como glucógeno o ser desviada hacia la ruta de las pentosas fosfato para generar precursores anabólicos (ribosa-5-fosfato y NADPH) o hacia la glucólisis para oxidarse a piruvato. La ruta de las pentosas fosfato es una ruta alternativa de la degradación de la glucosa.

# FASES DE LA RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

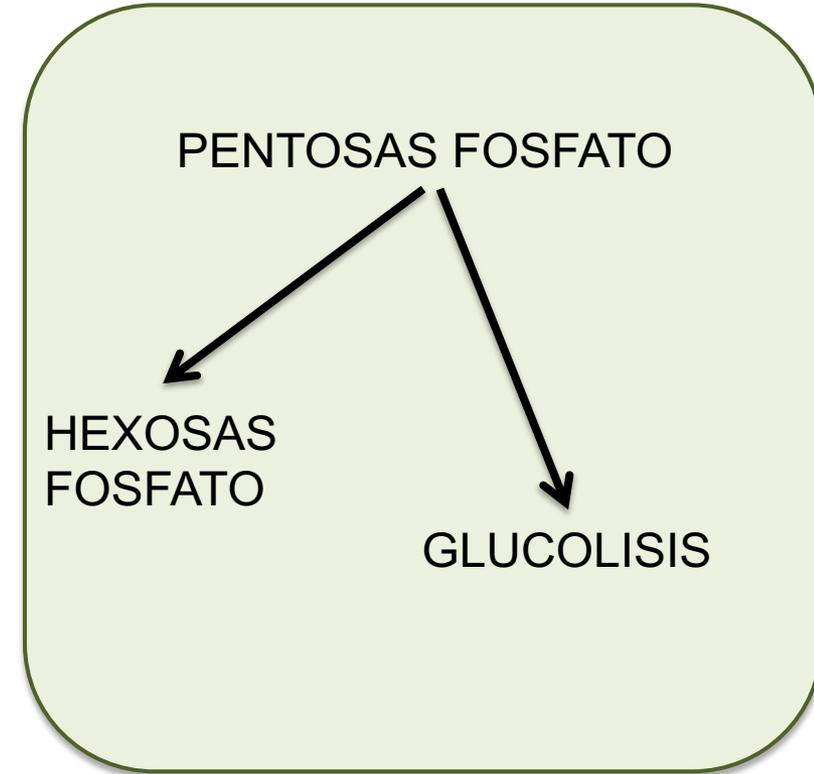
La ruta de las pentosas fosfato puede dividirse en dos fases. La fase oxidativa convierte la glucosa-6-fosfato en ribulosa-5-fosfato, generando 2 NADPH y liberando 1 CO<sub>2</sub> por la pérdida de un átomo de carbono. En la fase no oxidativa, las pentosas fosfato pueden reciclarse para formar hexosas fosfato o incorporarse a la glucólisis.

## FASE OXIDATIVA



IRREVERSIBLE

## FASE NO OXIDATIVA



REVERSIBLE

# RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

## Objetivos de la ruta:

Producción de **NADPH**: Biosíntesis de ácidos grasos, esteroides

Producción de **Ribosa-5-P**: ácidos nucleicos, ATP, CoA, NAD<sup>+</sup>, FAD...

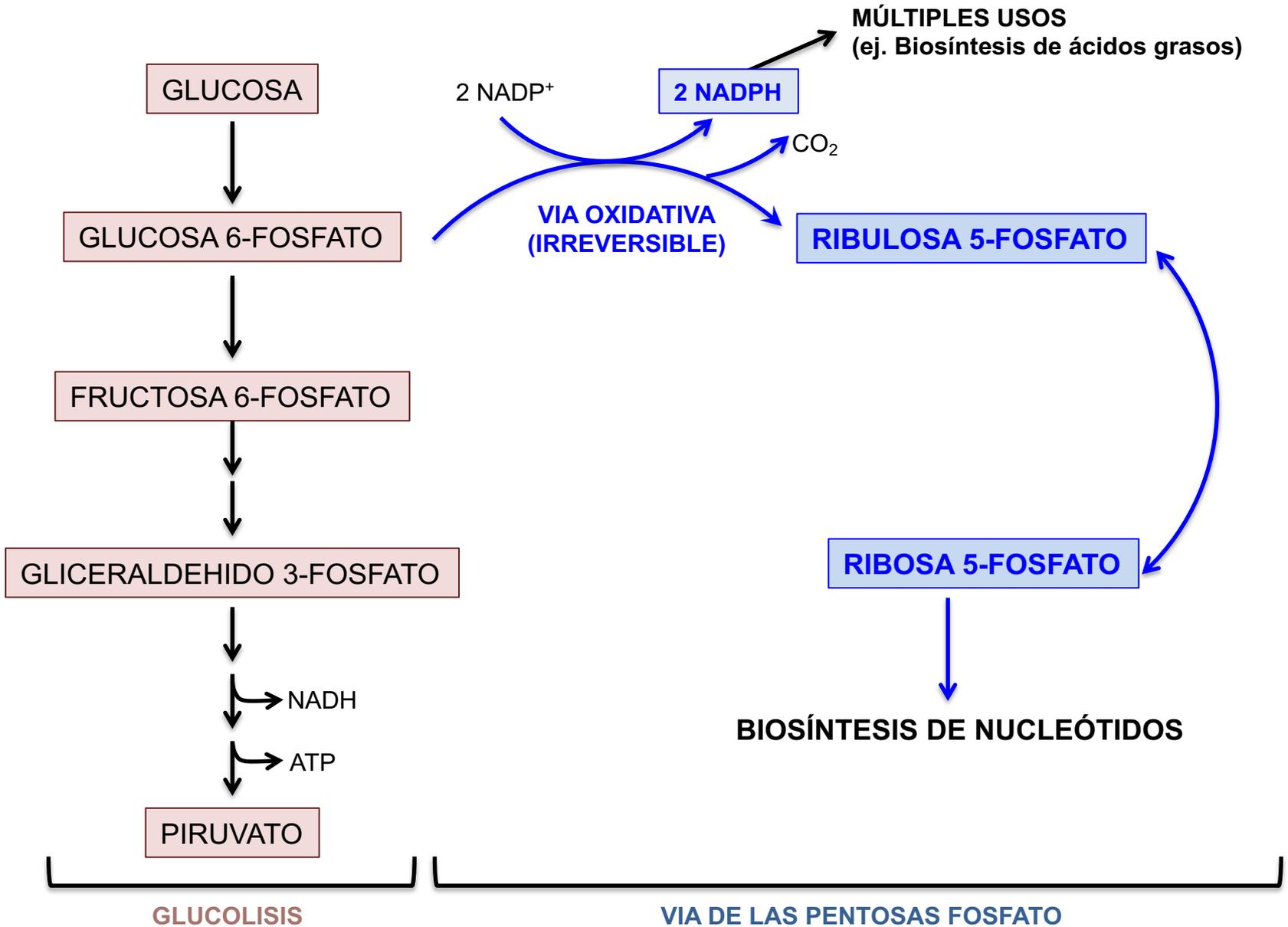
## Tejidos:

adiposo, glándula mamaria, corteza adrenal, eritrocitos, hígado

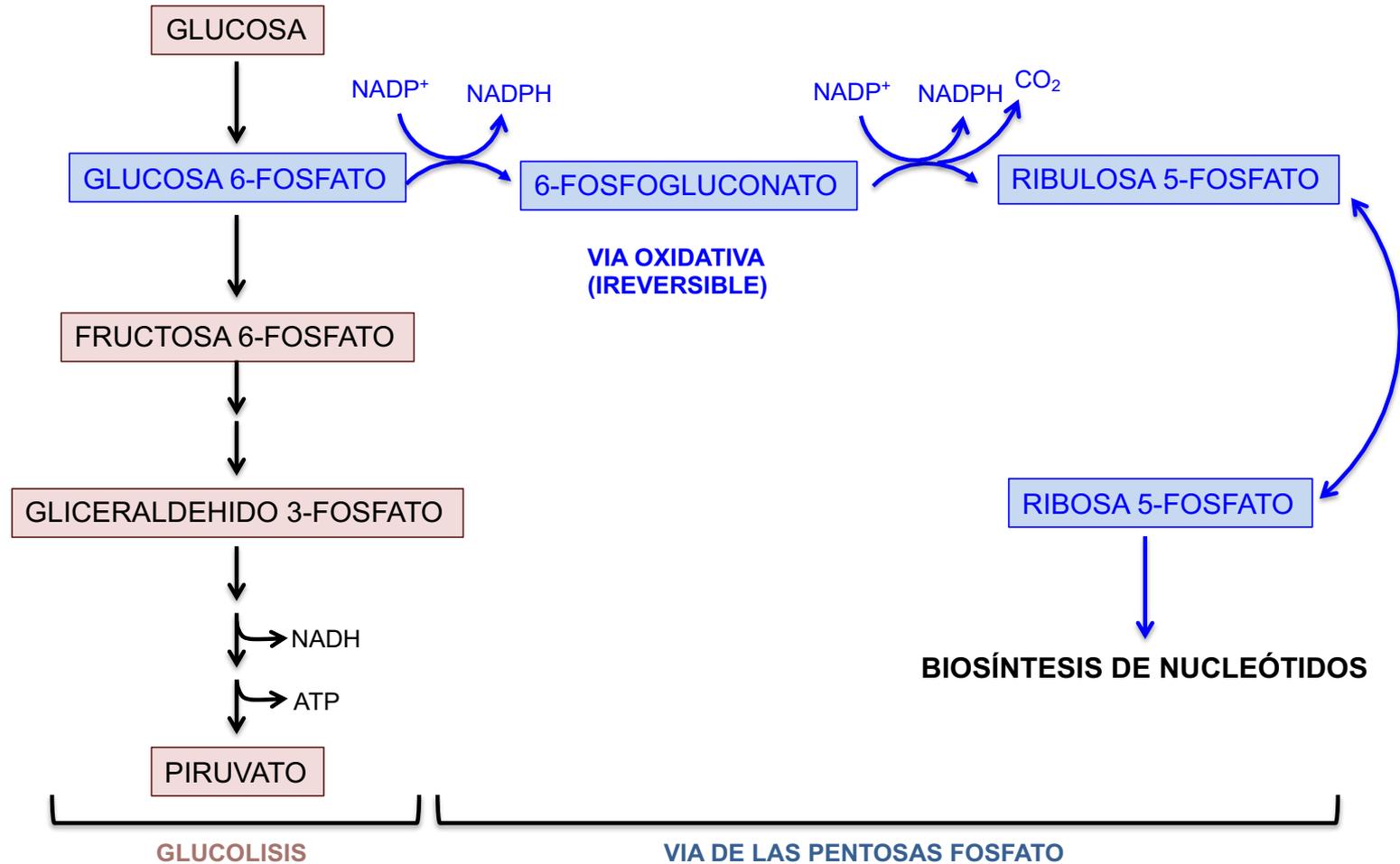
## Modalidades en función de las necesidades de la célula:

1. Se requiere tanto NADPH como ribosa-5-P .....fase oxidativa
2. Se requiere mucho más NADPH.....fase oxidativa + no oxidativa
3. Se requiere más ribosa-5-P...fase no oxidativa desde G6P (a la inversa)

# VIA O FASE OXIDATIVA



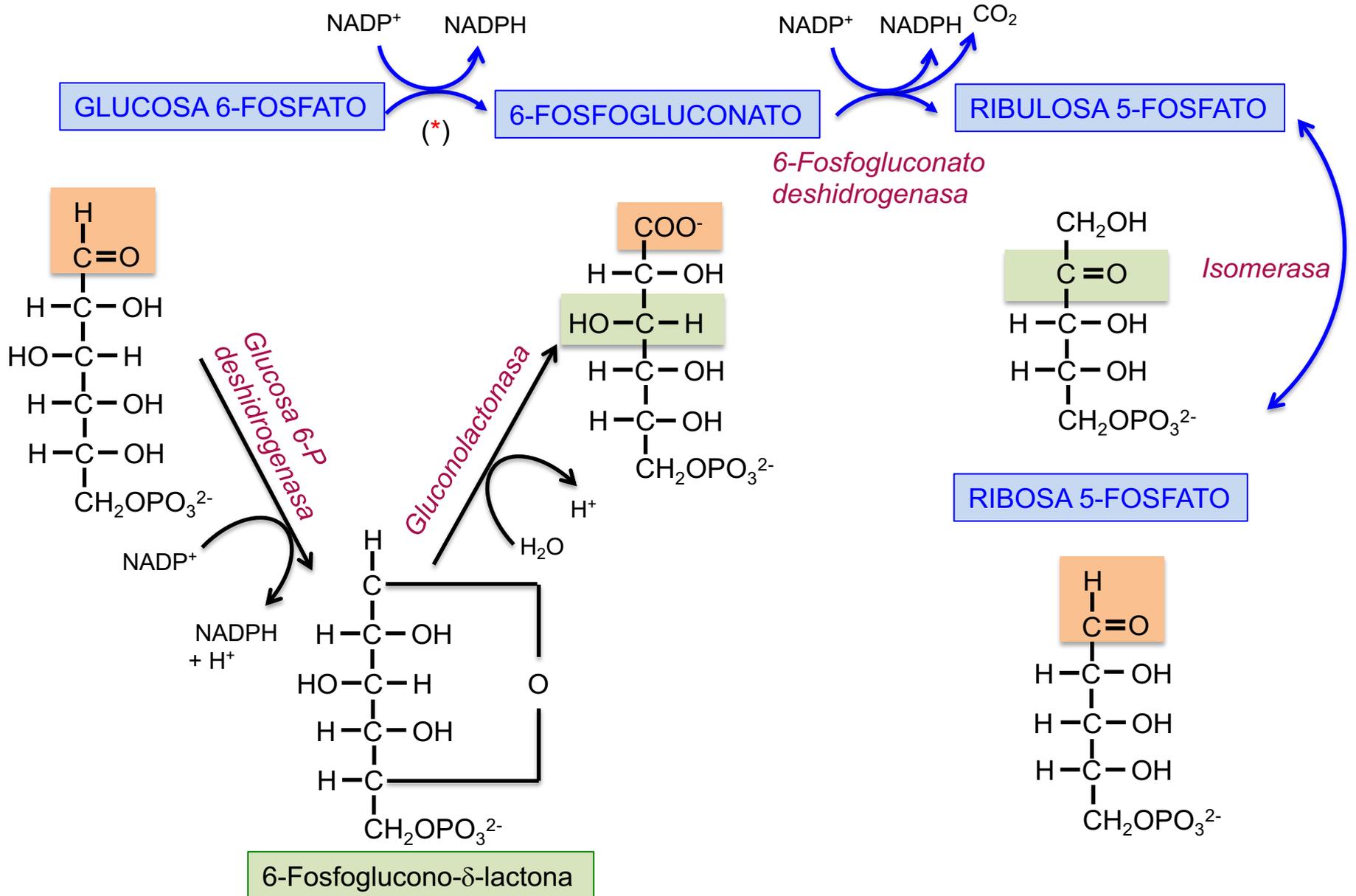
# ruta de las pentosas fofato: via oxidativa



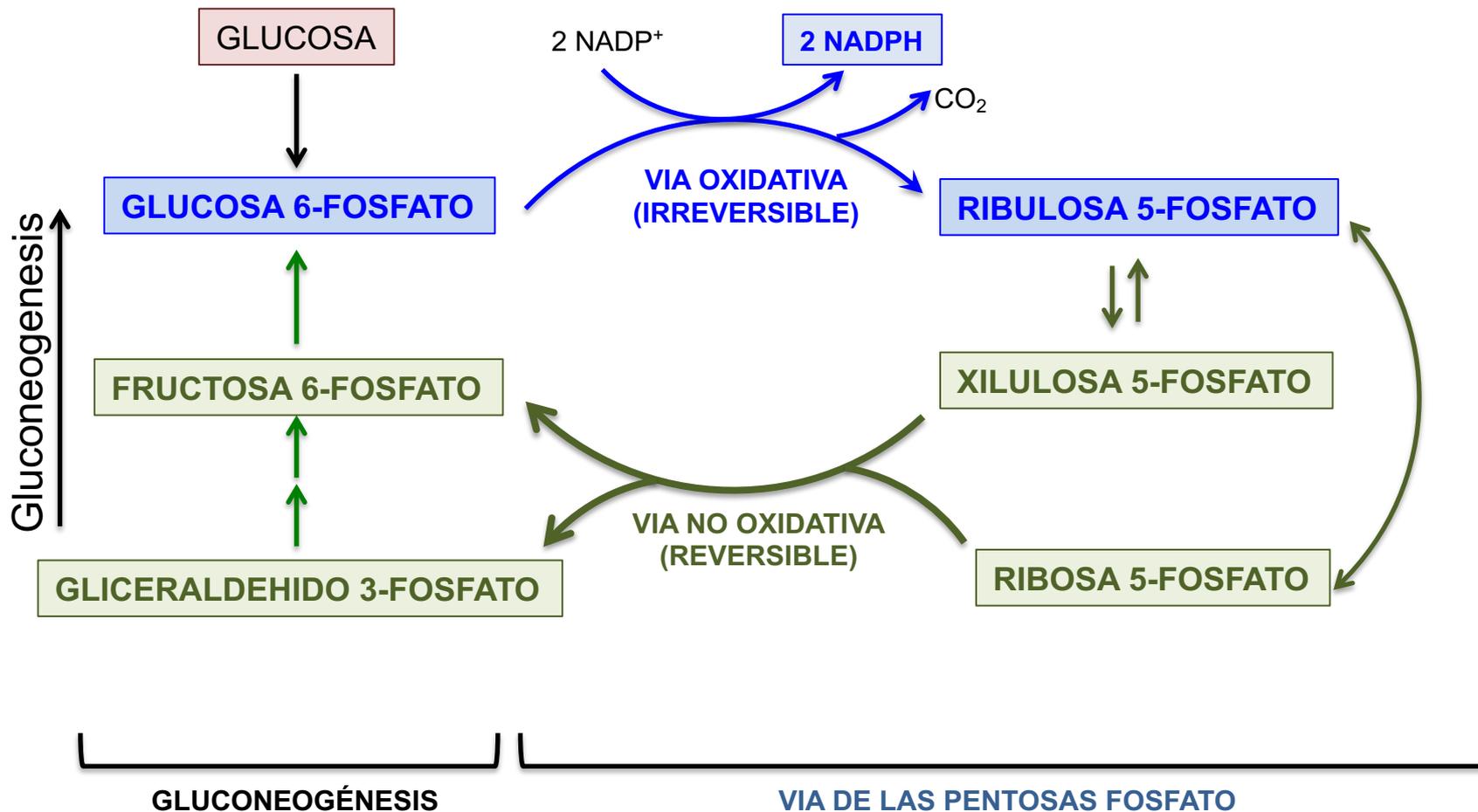
Fase oxidativa de la vía de las pentosas fofato. La glucosa-6-fosfato se oxida a 6-fosfogluconato, liberando hidruros captados por NADP<sup>+</sup> para formar NADPH. Posteriormente, el 6-fosfogluconato sufre una segunda oxidación acompañada de descarboxilación, generando ribulosa-5-fosfato y un segundo NADPH.

# ruta de las pentosas fosfato: via oxidativa

(\*) en realidad son dos reacciones

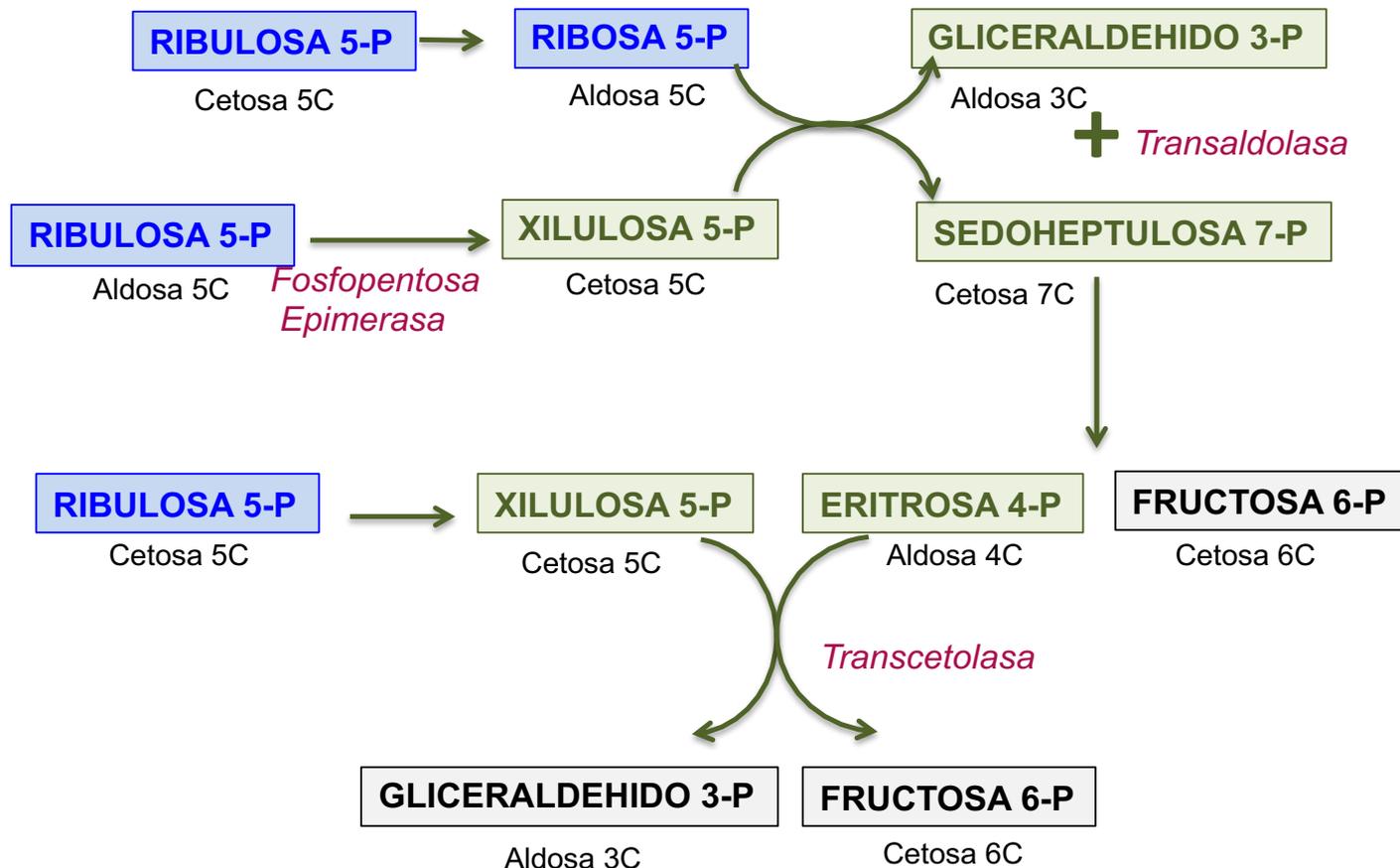


# ruta de las pentosas fosfato: via oxidativa + via no oxidativa



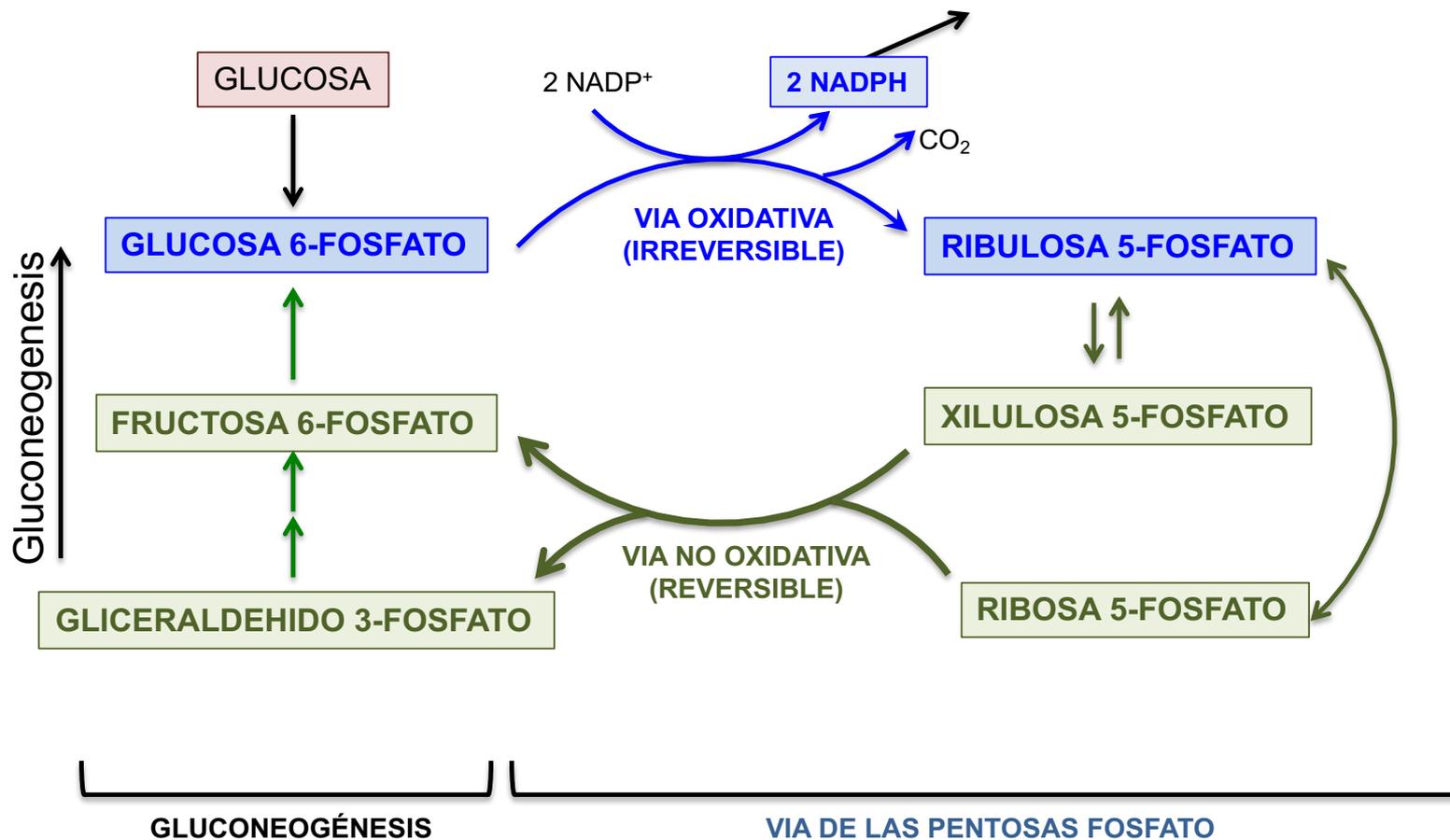
Reciclaje de ribulosa-5-fosfato en la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato. Cuando la célula requiere más NADPH, la ribulosa-5-fosfato se convierte en gliceraldehído-3-fosfato y fructosa-6-fosfato, intermediarios de la gluconeogénesis que permiten regenerar glucosa-6-fosfato. Esta puede reingresar en la fase oxidativa para continuar produciendo NADPH.

# RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO: VIA OXIDATIVA + VIA NO OXIDATIVA



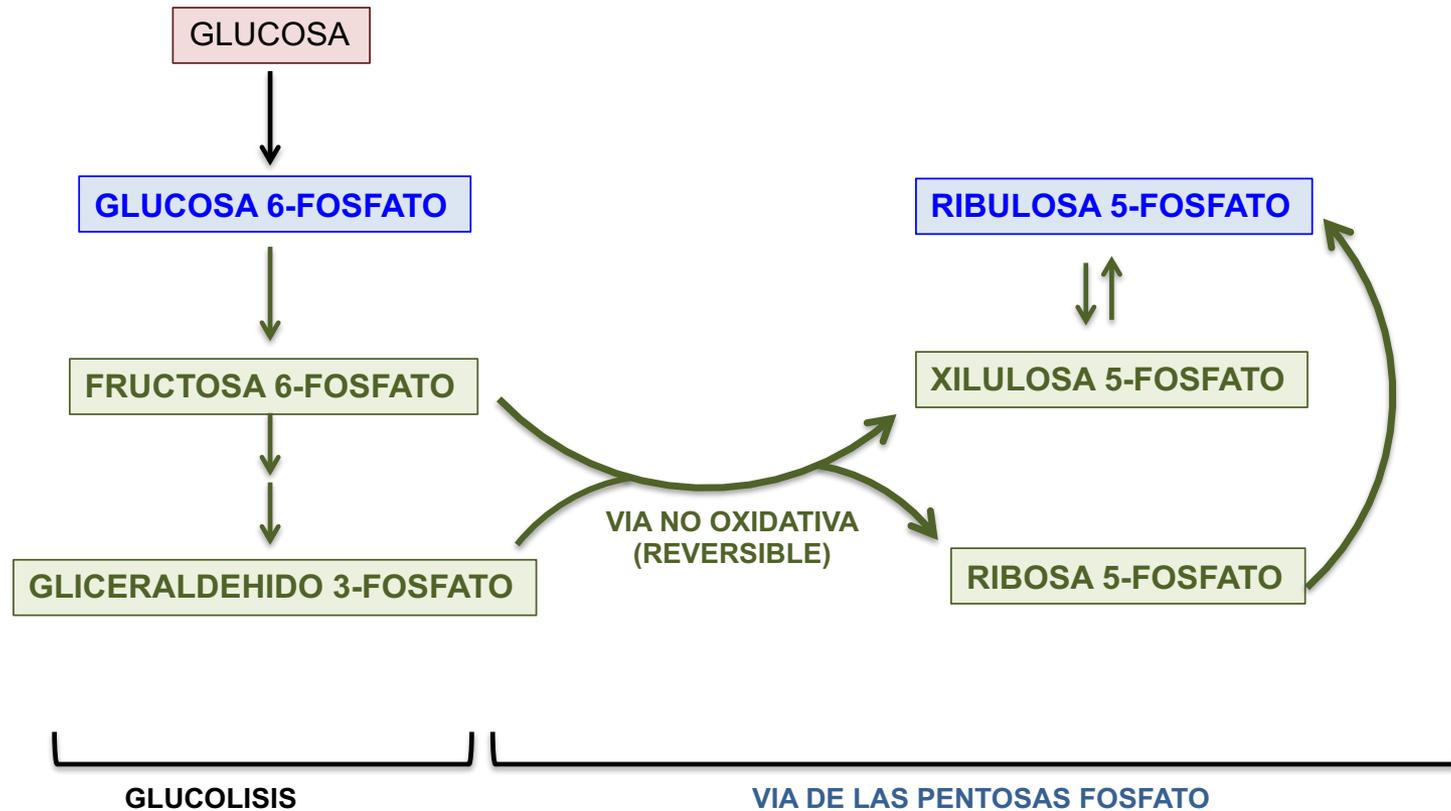
Conversión de pentosas en hexosas en la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato. Cuando la célula necesita más NADPH, la ribulosa-5-fosfato se epimeriza a xilulosa-5-fosfato, que se combina con ribosa-5-fosfato para formar sedoheptulosa-7-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato. Una serie de reacciones entre azúcares de 3, 4, 5 y 6 carbonos permite regenerar glucosa-6-fosfato, que reingresa en la fase oxidativa para seguir produciendo NADPH.

# ruta de las pentosas fosfato: via oxidativa + via no oxidativa



Reciclaje de intermediarios en la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato. Cuando la célula necesita más NADPH, la ribulosa-5-fosfato se convierte en xilulosa-5-fosfato y ribosa-5-fosfato, que, mediante una serie de reacciones, generan gliceraldehído-3-fosfato y fructosa-6-fosfato. Estos metabolitos, a través de la gluconeogénesis, permiten regenerar glucosa-6-fosfato, que puede volver a entrar en la fase oxidativa para producir más NADPH.

# RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO: VIA NO OXIDATIVA EN SENTIDO CONTRARIO



Síntesis de ribosa-5-fosfato a partir de intermediarios glucolíticos en la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato. Cuando la célula requiere más ribosa-5-fosfato que NADPH, las reacciones reversibles de la fase no oxidativa permiten convertir fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato en ribosa-5-fosfato, facilitadas por la acción de la transcetolasa y la transaldolasa.

