

GLUCOLISIS

Material elaborado por: J. Monza, P. Díaz y S. Signorelli.

La glucólisis es una vía que permite obtener ATP a las células

La glucólisis (o glicólisis) es una vía catabólica a través de la cual tanto las células de los animales como vegetales, hongos y bacterias oxidan diferentes moléculas de glúcidos y obtienen energía. El hecho de que esta vía ocurra en organismos muy diversos, indica que es una vía metabólica conservada, es decir presente en organismos filogenéticamente distantes.

- Para su estudio, describiremos 9 reacciones enzimáticas que ocurren en el citoplasma y permiten la transformación de una molécula de glucosa a dos moléculas de piruvato (figura 1). La degradación hasta piruvato es parte del proceso catabólico o degradativo de los glúcidos, porque estas moléculas pueden seguir oxidándose y continuar entregando energía a la célula.

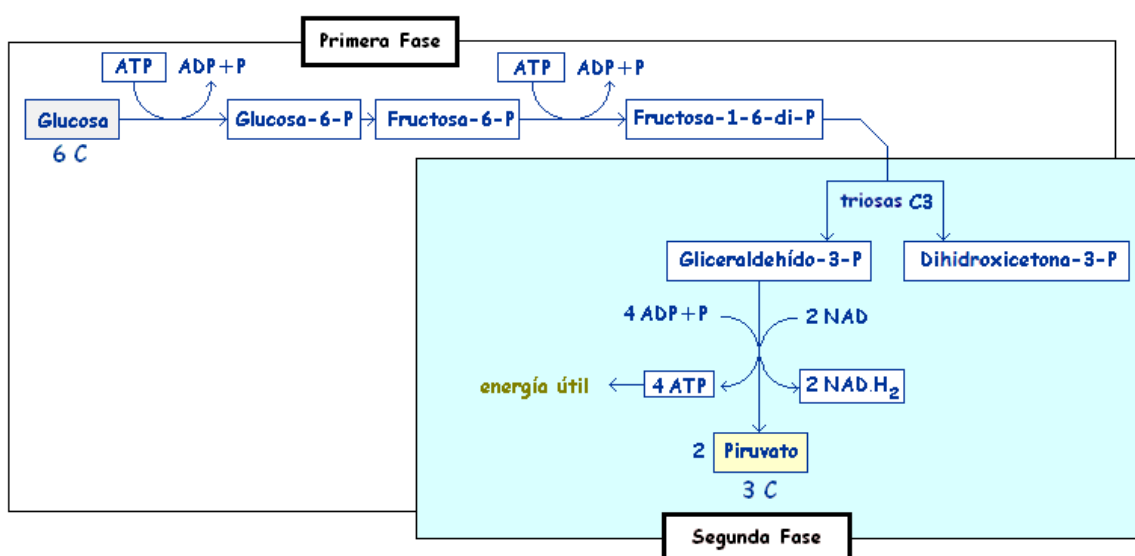
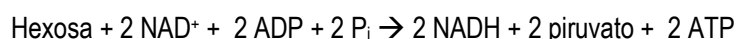


Figura 1. Esquema de la Glucólisis. Se representan los principales intermediarios, su número de carbonos (C) y las fases de consumo y producción de ATP (primera y segunda fase respectivamente). Modificado de *vi.cl*

- El balance neto para la reacción global de la glucólisis es:



En la glucólisis se pueden establecer dos fases

Primera fase → Activación de la hexosa (glucosa por ej.), con gasto de energía como ATP.
Segunda fase → Obtención de energía que se conserva como ATP.

- La primera fase es endergónica, porque se consumen 2 ATP, y consta en la transformación de una hexosa (por ejemplo, glucosa) en dos triosas (dihidroxicetona 3 P y gliceraldehído 3P) (figura 1). La segunda fase es exergónica, dado que se forman 4 ATP utilizando la energía liberada de la conversión de 2 gliceraldehídos 3P en 2 piruvatos (figura 1).
- La glucólisis ocurre a través de reacciones enzimáticas, donde cada enzima cataliza una reacción o paso específico. De esta forma, cuando se hace referencia a una isomerasa, lo es a una específica para determinada molécula, y no a una isomerasa universal que catalice cualquier reacción de isomerización. Lo mismo sucede con las quinazas, deshidrogenasas, etc.

Una visión panorámica de la glucólisis

- Visualizar el conjunto de reacciones que conforma a la glucólisis, previo a la descripción de cada reacción, ayuda a tener una idea general sobre lo que incluye esta vía, que transcurre en el citoplasma. En la figura 2 se observa, al igual que en la figura 1, la etapa de inversión de energía y la de síntesis de ATP, así como a partir de una hexosa, en este caso la glucosa, se obtienen dos moléculas de piruvato, de 3C cada una.

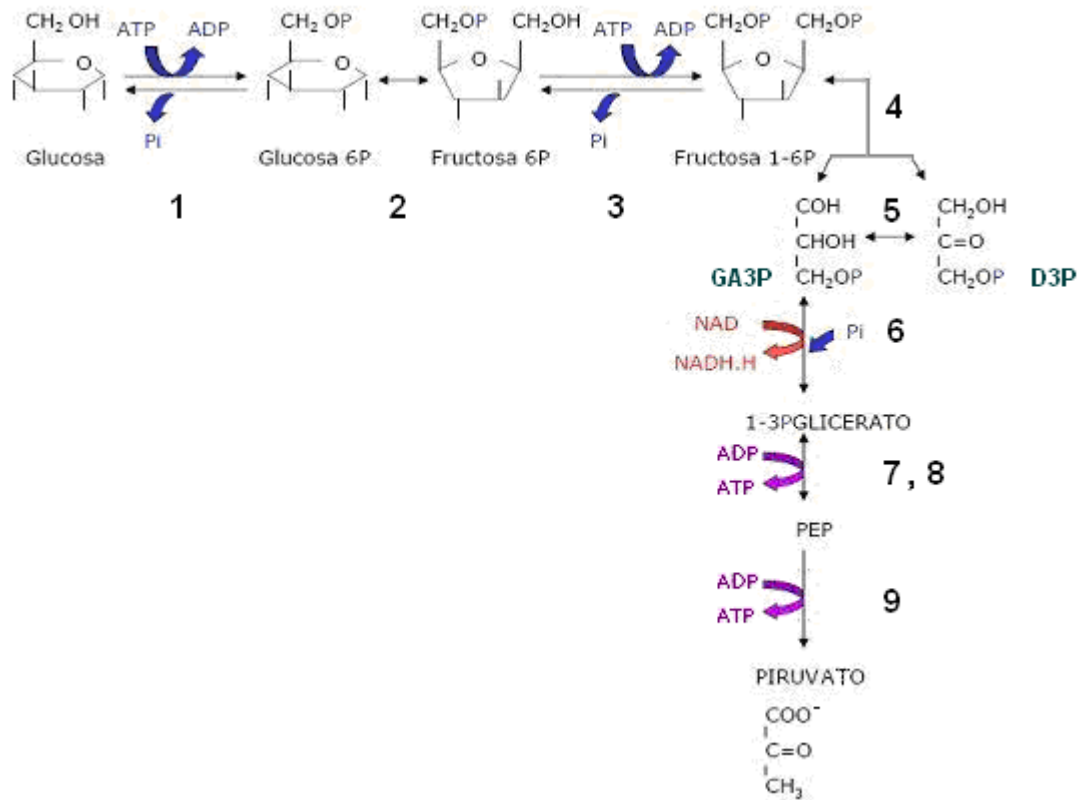
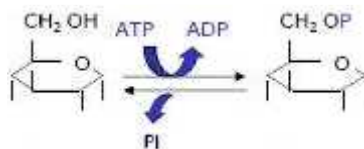


Figura 2. Esquema general con la secuencia de reacciones que incluye la glucólisis. GA3P, gliceraldehído 3-P; D3P, dihidroxicetona 3-P. Se numeran las reacciones tal cual están descritas en el texto.

La fase de gasto de energía va desde una hexosa no fosforilada hasta el GA3P y D3P

Reacción 1

La glucosa, se fosforila y rinde glucosa 6P (G6P), una molécula con mayor energía. La enzima responsable de la reacción, una quinasa (hexoquinasa) consume una molécula de ATP y libera ADP. La misma hexoquinasa fosforila otras hexosas como fructosa, galactosa y manosa.

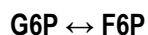
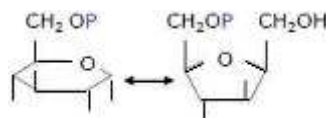


Es irreversible, es decir la los productos (G6P y ADP) no liberan los reactivos (Glucosa y ATP).

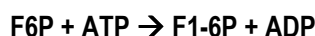
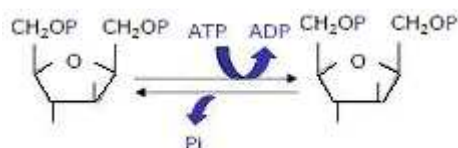
La fosforilación de la glucosa tiene ventajas para la célula: la G6P es más reactiva que la glucosa y a diferencia de ésta no atraviesa la membrana celular porque no tiene transportador. De esta forma se evita la pérdida de un sustrato energético para la célula.

Reacción 2

La G6P se isomeriza a fructosa-6-fosfato (F6P) por acción de una isomerasa, que facilita la isomerización de estas hexosas en los dos sentidos: de F6P a G6P o de F6P a G6P, la reacción es reversible.

**Reacción 3**

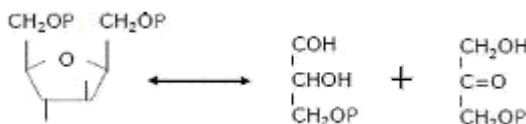
Consiste en la fosforilación de la F6P en el C1, que rinde fructosa 1,6-bifosfato (F1-6P). En esta reacción, catalizada por otra quinasa, la fosfofructoquinasa (FFQ), se consume ATP. Esta enzima merece especial atención porque, como se mencionará más adelante, participa en la regulación de la glucólisis.



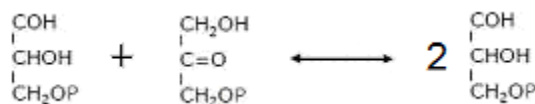
Esta reacción, al igual que la primera, es irreversible, y ambas constituyen pasos importantes porque son los puntos de control de la glucólisis.

Reacción 4

En esta reacción la F1-6P se rompe en 2 moléculas de 3 carbonos (triosas): la dihidroxiacetona 3-fosfato (D3P) y gliceraldehído 3-fosfato (GA3P) mediante una reacción reversible catalizada por una liasa (aldolasa).

**Reacción 5**

El GA3P sigue los pasos de la glucólisis, la otra triosa generada, D3P, por isomerización produce otra molécula de GA3P. La reacción es reversible, y está catalizada por una isomerasa.



Éste es el último paso de la Fase con gasto de energía en la que se consumieron 2 ATP.

- Así, en el cuarto paso se genera una molécula de GA3P, y en el quinto paso se genera la segunda molécula de éste. De aquí en adelante, las reacciones ocurrirán dos veces, debido a que se generan dos moléculas de GA3P por hexosa.
- Hasta el momento solo se han consumido 2ATP, sin embargo, en la segunda etapa, el GA3P se transforma en una molécula de alta energía, a partir de la cual se obtendrá el beneficio final de 4 moléculas de ATP.

Fase de obtención de energía

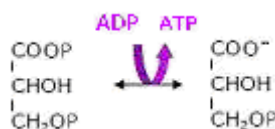
Reacción 6

Consiste en la oxidación del GA3P e incorporación de un fosfato a la molécula, de manera que se genera un compuesto con mayor energía. En este paso, que en realidad implica dos reacciones, actúa una deshidrogenasa que utiliza NAD^+ y se genera NADH.H . Se verá al finalizar la descripción de la vía, cómo y por qué es necesario reoxidar este cofactor.



Reacción 7

En este paso el grupo fosfato del 1,3-bisfosfoglicerato se transfiere a una molécula de ADP, por una quinasa, generando así la primera molécula de ATP de la vía. Esta manera de obtener ATP, en la que no participa la cadena respiratoria, se denomina fosforilación a nivel de sustrato.



Como la glucosa se transformó en 2 moléculas de GA3P se sintetizan un total de 2 ATP en este paso.

Las reacciones 6 y 7 de la glucólisis corresponden a un caso de acoplamiento, donde una reacción energéticamente desfavorable (6) es seguida por una reacción muy favorable energéticamente (7) que induce a que ocurra la primera (figura 2).

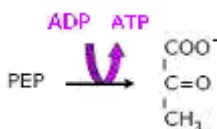
Reacción 8

Consideramos aquí a dos reacciones sucesivas, de las cuales una, la isomerización del 3-fosfoglicerato a 2-fosfoglicerato, no aparece representada en la figura 2 y la otra corresponde a la transformación del 2-fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato (PEP), por acción de la enolasa.



Reacción 9

En la última reacción, irreversible, se desfosforila el PEP y se obtiene piruvato y ATP. La transferencia del grupo fosfato del PEP al ADP la cataliza una quinasa (piruvato quinasa). Es la segunda fosforilación a nivel de sustrato: se fosforila el ADP a ATP independientemente de la cadena respiratoria.



Como se observa, el oxígeno no es necesario en ninguna reacción de la glucólisis; la vía ocurre en células aerobias y fermentativas.

El NADH.H generado en la glucólisis debe reoxidarse y generar NAD

- Para que la glucólisis continúe se debe reoxidar el NADH.H generado en la reacción GA3P a 1,3 P glicerato, de manera de mantener disponible NAD, necesario para que ocurra esa reacción (sexta). De no ser así la glucólisis se interrumpiría porque la enzima no tiene el cofactor oxidado para aceptar los hidrógenos.
- Según las células sean fermentativas o sean aerobias, hay dos formas de reoxidar el NADH.H glicolítico:
 1. **Las fermentaciones.** Este proceso consiste en reoxidar el NADH.H, reduciendo por ejemplo el piruvato que rinde lactato (figura 3 A). Hay diferentes fermentaciones además de la láctica que se acaba de describir, como la alcohólica, la acética, la propiónica etc.
 2. **Las lanzaderas.** Estas corresponden a la estrategia aerobia de reoxidación del NADH.H. En la figura 3 B se representa una de las lanzaderas, la del glicerol 3-P. El mecanismo de la lanzadera es el siguiente: el D3P se reduce a glicerol 3-P a partir del NADH.H, de manera que éste se oxida a NAD (figura 3 B) y se mantiene una concentración de NAD que permite la actividad de la enzima. El glicerol 3-P tiene transportador en la membrana mitocondrial y pasa a la matriz, donde es oxidado y regenera el D3P por una deshidrogenasa que tiene como cofactor al FAD de la cadena respiratoria. De esta forma, mientras el D3P vuelve al citoplasma, el FADH₂ se oxida a FAD y ese poder reductor es usado para reducir al oxígeno y formar H₂O a través de la cadena respiratoria, donde se forman 2 ATP. Otra lanzadera es la del malato-oxalacetato, con la misma función que la del glicerol 3-P, pero a diferencia de ésta es el malato el transportador, y quien se oxida a oxalacetato a través de una deshidrogenasa que usa NAD como cofactor: se generan 3 ATP.

Rendimiento energético de la glucólisis

El rendimiento de la glucólisis es diferente según la célula sea fermentativa o aerobia.

En células fermentativas

- A partir de una hexosa se generan 2ATP por cada triosa, dado que ocurren 2 fosforilaciones a nivel de sustrato (figura 2).
- Como a partir de una hexosa se forman 2 triosas se producen 4 ATP.
- A su vez, se consumen 2 ATP desde la hexosa no fosforilada hasta fructosa 1,6P, de manera que el balance neto es de 2 ATP/hexosa.

En células aerobias

- A partir de una hexosa se generan, igual que en células fermentativas 4 ATP por fosforilaciones a nivel de sustrato (figura 2).
- En células aeróbicas el NADH.H que se genera en la glucólisis se reoxida y genera glicerol 3-P (figura 4) o malato. En el caso de la lanzadera del glicerol 3-P el poder reductor va a cadena respiratoria y genera 2 ATP por triosa (figura 3B).
- Como se producen 2 triosas por cada hexosa, se generan 4 ATP/hexosa por lanzadera de glicerol 3-P.
- En resumen se generan 4 ATP (fosforilación a nivel de sustrato) + 4 ATP (lanzadera) = 8 ATP/hexosa. Como se consumen 2 ATP para producir la fructosa 1,6P el balance neto son 6 ATP/hexosa.
- Si la lanzadera fuera la del malato-oxalacetato se generan 3 ATP/ triosa, es decir, 6 ATP/hexosa. En este caso el balance neto es 8 ATP/hexosa.

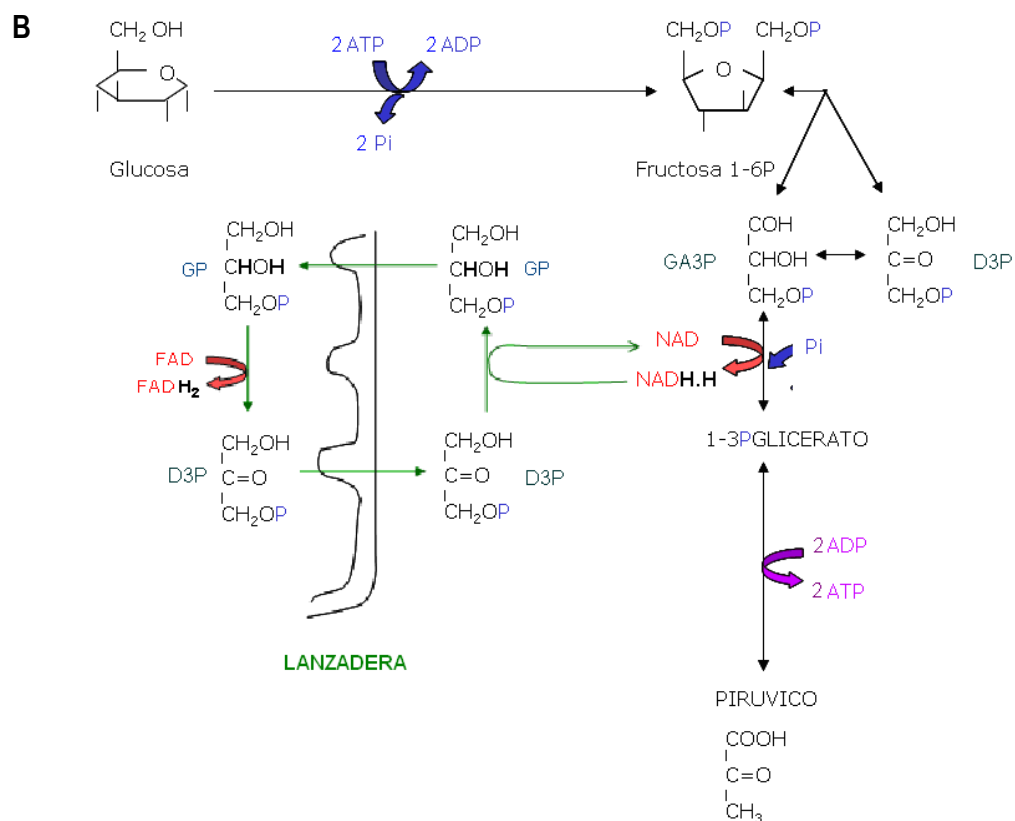
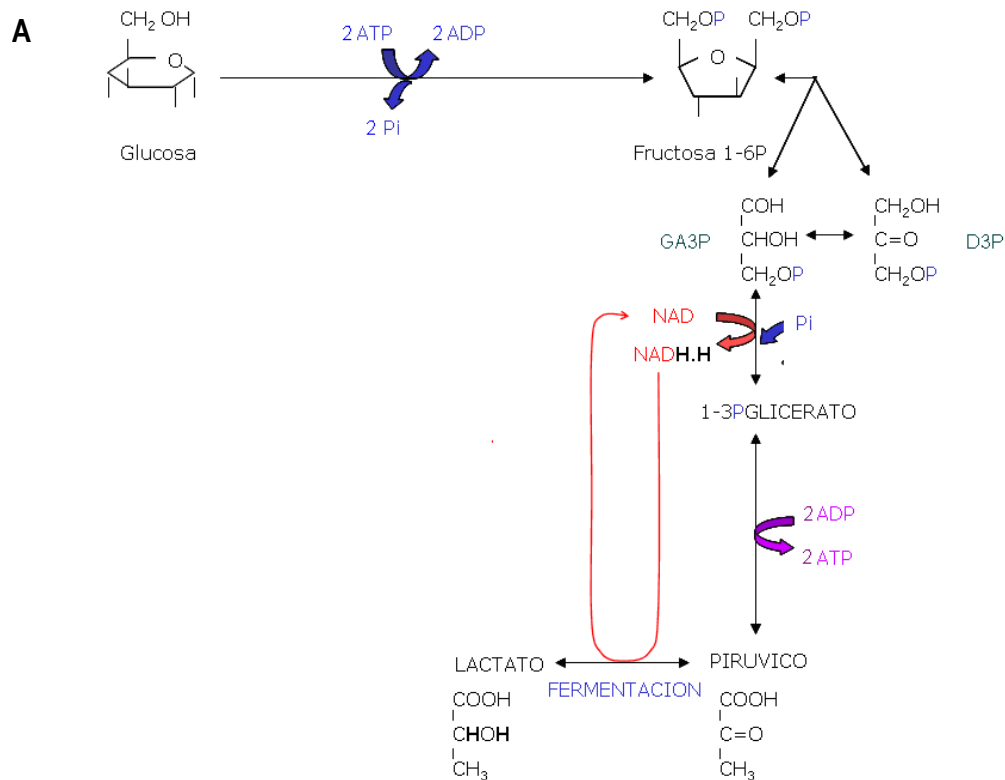


Figura 3. A. Reoxidación del NADH.H glucolítico por Fermentación. El NADH.H se reoxida a NAD mientras el piruvato se reduce a lactato. Este proceso, la fermentación láctica, es una forma de reoxidar el NADH.H generado en la glucólisis. **B.** Reoxidación del NADH.H glucolítico por la Lanzadera del glicerol 3-P. El poder reductor del NADH.H es transferido a la mitocondria por el glicreol 3-P, y desde éste a la cadena respiratoria a través del FAD , lo que permite la producción de 2ATP .

El piruvato tiene diferentes destinos

- En organismos aeróbicos, el piruvato seguirá oxidándose en el ciclo de Krebs, donde se generan intermediarios de cadena respiratoria reducidos, como NADH.H y FADH₂. El poder reductor generará H₂O y parte de la energía liberada ATP.
- En organismos fermentativos, como algunas levaduras, a partir del piruvato tiene lugar la fermentación (figura 3 A), y se generan diferentes moléculas como el lactato, etanol, etc.
- En las células musculares que son aerobias el piruvato deriva al ciclo de Krebs. Sin embargo, cuando el oxígeno no es suficiente en ese tejido por determinadas razones fisiológicas, puede haber en el músculo fermentación láctica.

La glucólisis tiene dos puntos de control

- La actividad de la glucólisis está regulada básicamente a través de dos enzimas: la fosfofructoquinasa (figura 2, reacción 3) y la piruvato quinasa (figura 2, reacción 9).
- La fosfofructoquinasa es una enzima alostérica, clave en la regulación de la glucólisis. Su actividad está regulada de manera tal, que cuando la cantidad de ATP celular es alta se inhibe, mientras que si la cantidad de ATP cae, y por lo tanto aumenta la cantidad de ADP y AMP se activa (figura 4). El citrato también actúa como modulador de la FFQ, y se verá su acción a propósito de la regulación del ciclo de Krebs. De esta forma hay una "lógica metabólica" que asegura el uso de las hexosas según la necesidad celular.

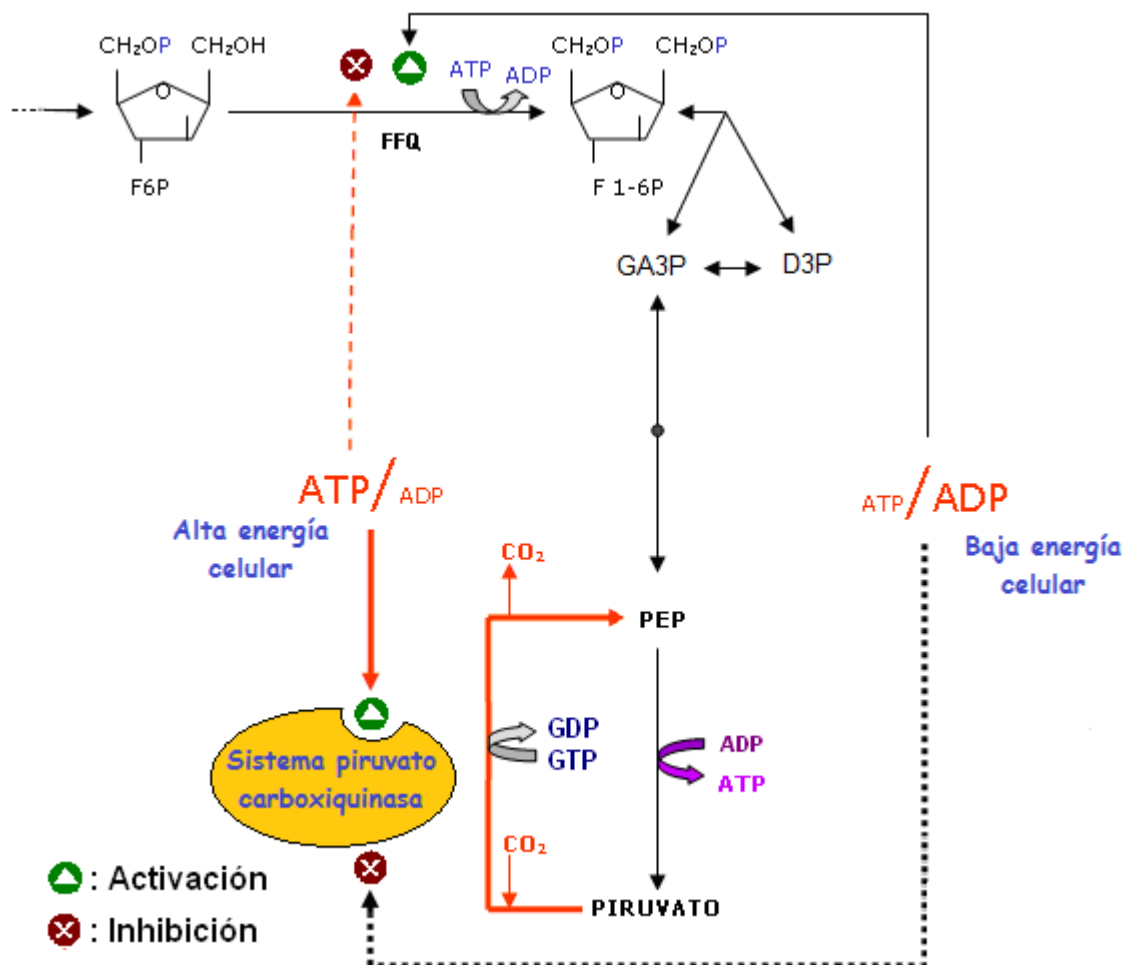


Figura 4. Resumen de la regulación de la glucólisis a través de la modulación por ATP/ADP sobre dos enzimas claves: la fosfofructoquinasa 1 (FFQ o PPK1) y la piruvato carboxilasa. El ATP modula negativamente sobre la FFQ, haciendo que disminuya el flujo de moléculas a través de la glucólisis,

mientras activa la piruvato carboxilasa que permite la formación de PEP. El ADP y AMP (este último no representado en el esquema) modulan negativamente sobre la piruvato carboxilasa y positivamente sobre la FFQ, aumentando el flujo a través de la glucólisis, y por lo tanto la síntesis de ATP.

- La piruvato carboxilasa, también una enzima alostérica, se inhibe por ADP-AMP favoreciendo así que el piruvato, en las células aerobias, se metabolice a través del ciclo de Krebs con la consecuente formación de ATP. Cuando la cantidad de ATP es alta, la enzima se activa y permite la síntesis de PEP (figura 4).
- La síntesis de PEP a partir de piruvato saltea una reacción irreversible de la glucólisis, y es el inicio de una vía anabólica, la glucogénesis.
- De esta forma, el estado energético de la célula, más ATP o más ADP-AMP, es el principal mecanismo de regulación de la glucólisis.

En células del hígado la hexoquinasa (figura 2 y reacción 1), es el primer punto de control, dado que esta enzima alostérica se inhibe por altas concentraciones de G6P, y es independiente de la concentración de ATP (figura 2, reacción 1).

Síntesis de glucosa por glucogénesis ocurre cuando la relación ATP/ADP es alta

La glucogénesis corresponde a la vía anabólica que permite la síntesis de glucosa a partir de moléculas no glucídicas como el lactato, piruvato, glicerol, así como algunos aminoácidos e intermediarios del ciclo de Krebs. Esta vía ocurre en algunos órganos como el hígado y el riñón.

- En la glucogénesis se evitan o saltan las reacciones irreversibles de la glucólisis: piruvato a PEP, fructosa 1,6 P a fructosa y glucosa 6P a glucosa (figura 2). Estas reacciones constituyen las únicas diferentes a la glucólisis.
- Para que estas reacciones tengan lugar la relación ATP/ADP debe ser alta, de manera que la FFQ estará modulada negativamente (figura 4) y la piruvato carboxilasa positivamente (figura 4).

Bibliografía consultada

Mathews van Holde. Bioquímica, Editorial Mc Graw Hill – Interamericana 1999.

Nelson y Cox, Lehninger principios de bioquímica. Editorial Omega. Ediciones varias.

<http://iescarin.educa.aragon.es>

Links de videos

http://www.youtube.com/watch?v=mmACA_eVLTE&feature=related

<http://www.youtube.com/watch?v=x-stLxqPt6E&NR=1>

<http://www.youtube.com/watch?v=YoM4y1PGBrM>