

Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 19. Integración del metabolismo



TEMA 19. Integración del metabolismo.

Panorámica general de las diferentes rutas. Perfiles metabólicos de los diferentes órganos. Puntos de conexión y moléculas clave del metabolismo. AMP quinasa. Regulación hormonal de las enzimas del metabolismo glucídico, de ácidos grasos y de aminoácidos. Modificación de las principales rutas en diferentes condiciones metabólicas. Fases de la homeostasis de la glucosa durante el ayuno prolongado.

Fuentes de energía metabólica de los diferentes tejidos

Tejido	Principales combustibles
Hígado	<p>En general no utiliza glucosa como combustible (Glucoquinasa, GLUT2). Utiliza preferentemente ácidos grasos (AG) y alfa-cetoácidos. No utiliza cuerpos cetónicos (CC). Principal sitio de síntesis de AG, triacilgliceroles (TAG) y CC.</p>
Tejido adip.	<p>Utiliza AG como combustible. Recoge AG (sintetizados en hígado) para síntesis de TAG. Necesita algo de glucosa para síntesis de glicerol-3-fosfato → TAG.</p>
Músculo	<p>Utiliza glucosa (ciclo de Cori), AG y, en menor medida, CC. Utiliza alfa-cetoácidos de AA producto de la degradación de proteínas. (Ciclo Glucosa-Alanina). Hace glucogenolisis pero no exporta glucosa a la sangre.</p>
Cerebro	<p>Utiliza preferentemente glucosa, que oxida completamente a CO₂. No sintetiza ni usa glucógeno. En caso de ausencia de glucosa se adapta con el tiempo a utilizar CC. No puede usar AG como combustible (no pasa barrera hemato-encefálica).</p>
Riñón	<p>Utiliza glucosa, AG y CC. Consume bastante energía en la reabsorción de nutrientes de la orina. Activo en gluconeogénesis en caso de ayunas.</p>
Intestino	<p>El intestino delgado usa preferentemente glutamina como combustible y los colonocitos también usan AG de cadena corta producidos por la flora bacteriana.</p>
Eritrocitos	<p>Solamente utilizan glucosa como fuente de energía y sólo hacen glucólisis anaerobia.</p>

Capacidades metabólicas de los tejidos

Ruta	Hígado	T. adiposo	Músculo	Cerebro	Riñón
Glucólisis → Pir	++	+	++	++	++
Oxid. AcetilCoA → CO ₂	++	+	+	+	++
Glucólisis → Lact	+	+	+++ ¹	–	+
Gluconeogénesis	++	–	–	–	+
Oxidación AG → CO ₂	++	–	++	–	+
Síntesis AG	++	+	–	–	–
Síntesis CC	++	–	–	–	–
Oxidación CC	–	+	++	++ ²	+
Síntesis y degr. GG	++	–	++	–	+
Ciclo urea	++	–	–	–	–

CC: cuerpos cetónicos.

GG: glucógeno.

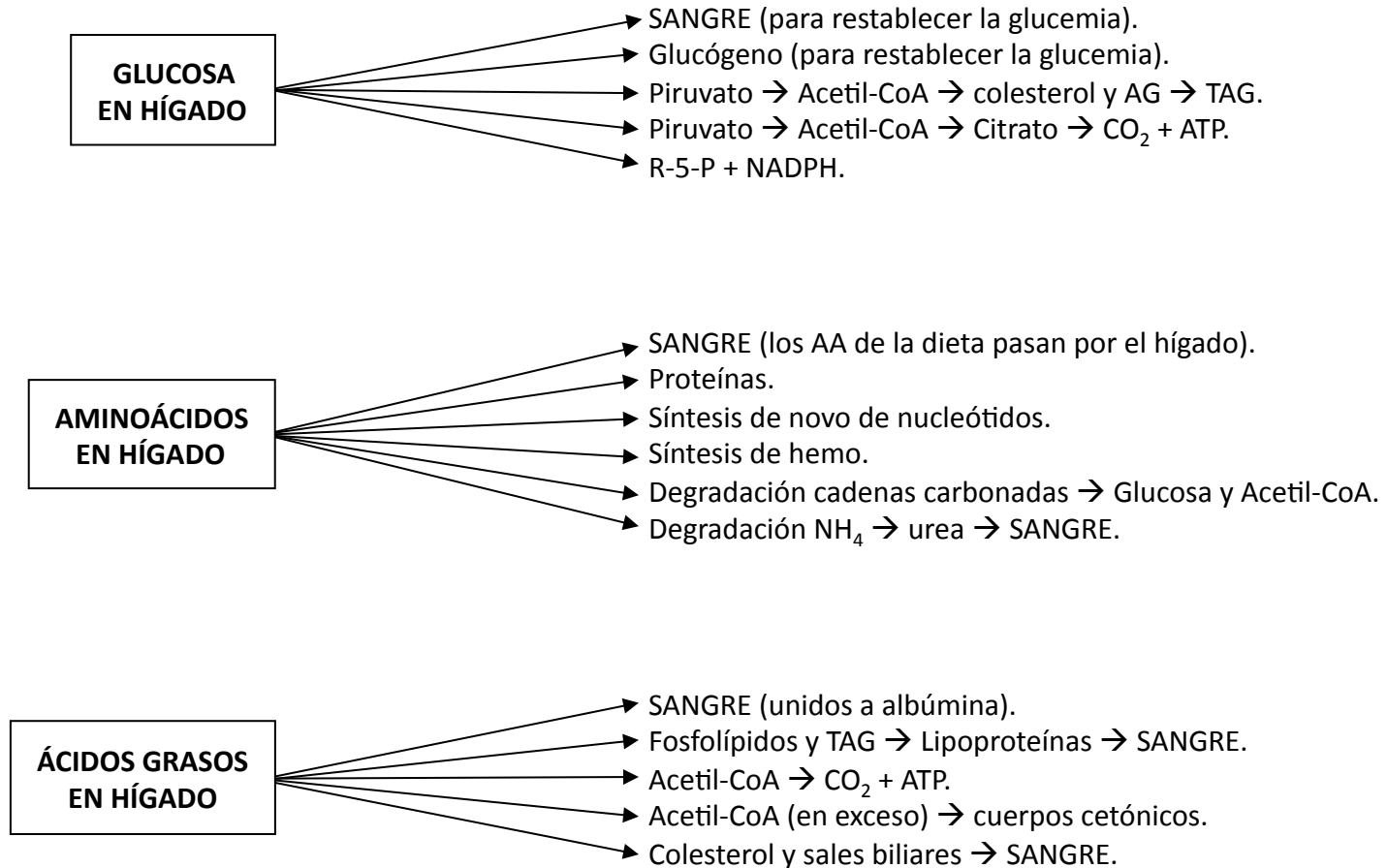
AG: ácidos grasos.

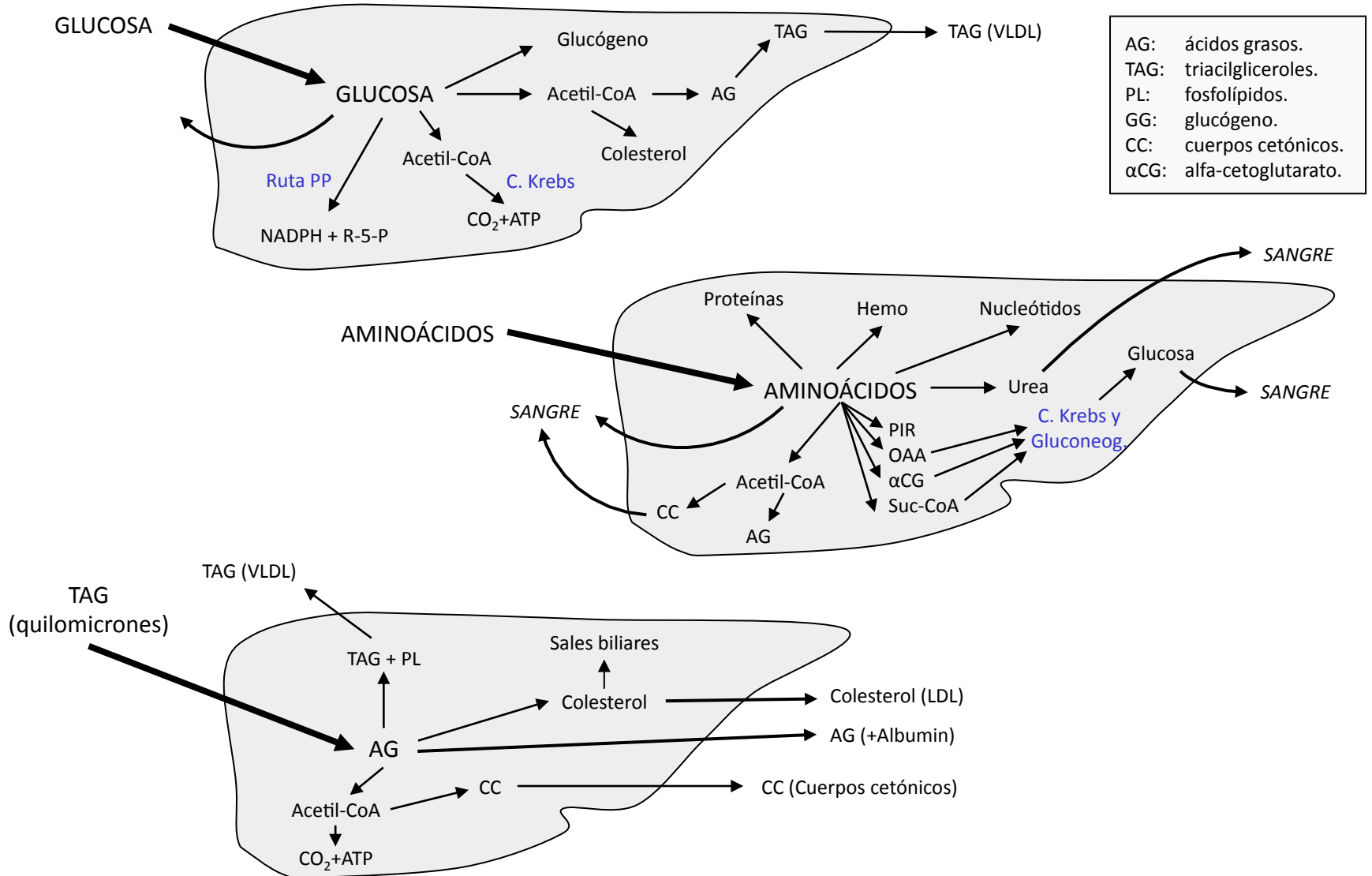
¹ En ejercicio.

² En ayuno prolongado.

Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3 ed. LWW. 2008.

Destinos metabólicos de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos en el hígado





La glucosa es el combustible metabólico más importante PERO un exceso de glucemia es tóxica.

→ La glucemia se mantiene en estrechos límites:

80-120 mg/dl = 4,4 – 6,6 mM en ayunas (ayuno postprandial).

En personas alimentadas y sanas la glucemia mantiene constante mediante:

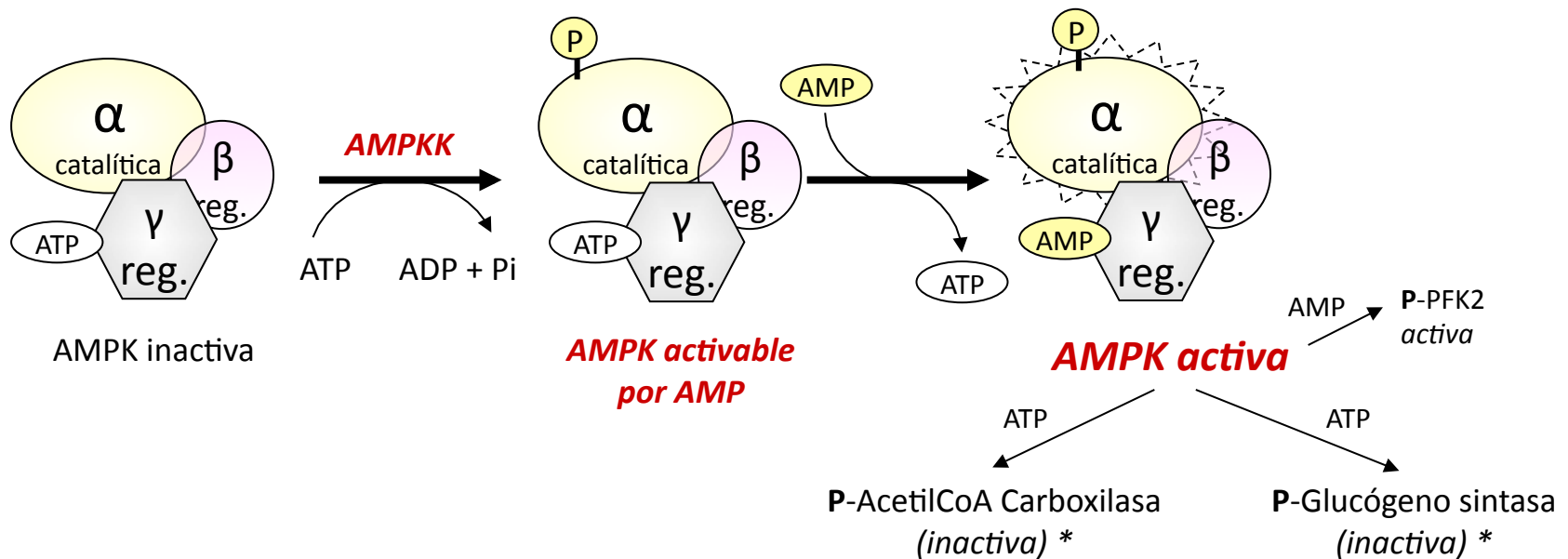
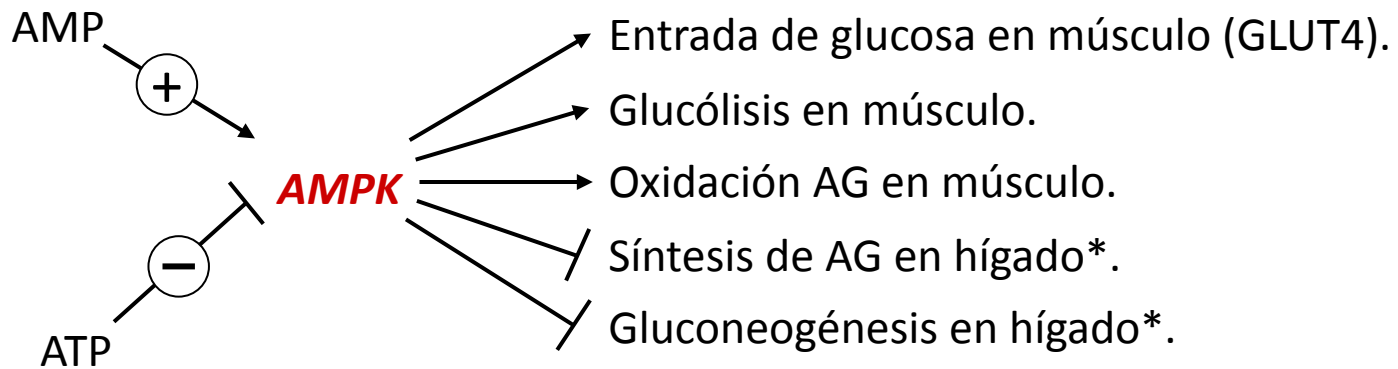
1. La hidrólisis del glucógeno y la liberación de glucosa por el hígado.
2. La liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo y el cambio de combustible de glucosa a ácidos grasos por parte del músculo e hígado...

...lo que se consigue a través de estos mecanismos bioquímicos:

1. Regulación de la expresión (niveles) de enzimas y transportadores.
2. Efectos alostéricos y modificación covalente de enzimas que modifican su actividad.
3. Distintas afinidades o Km de enzimas y transportadores.

La mayoría de estos efectos mantenedores de la glucemia se deben A LA RELACIÓN INSULINA/GLUCAGÓN en la sangre y a la actividad de la Quinasa Dependiente de AMP (AMPK) en la célula.

AMP Quinasa (AMPK): sensor de la carga energética en la célula



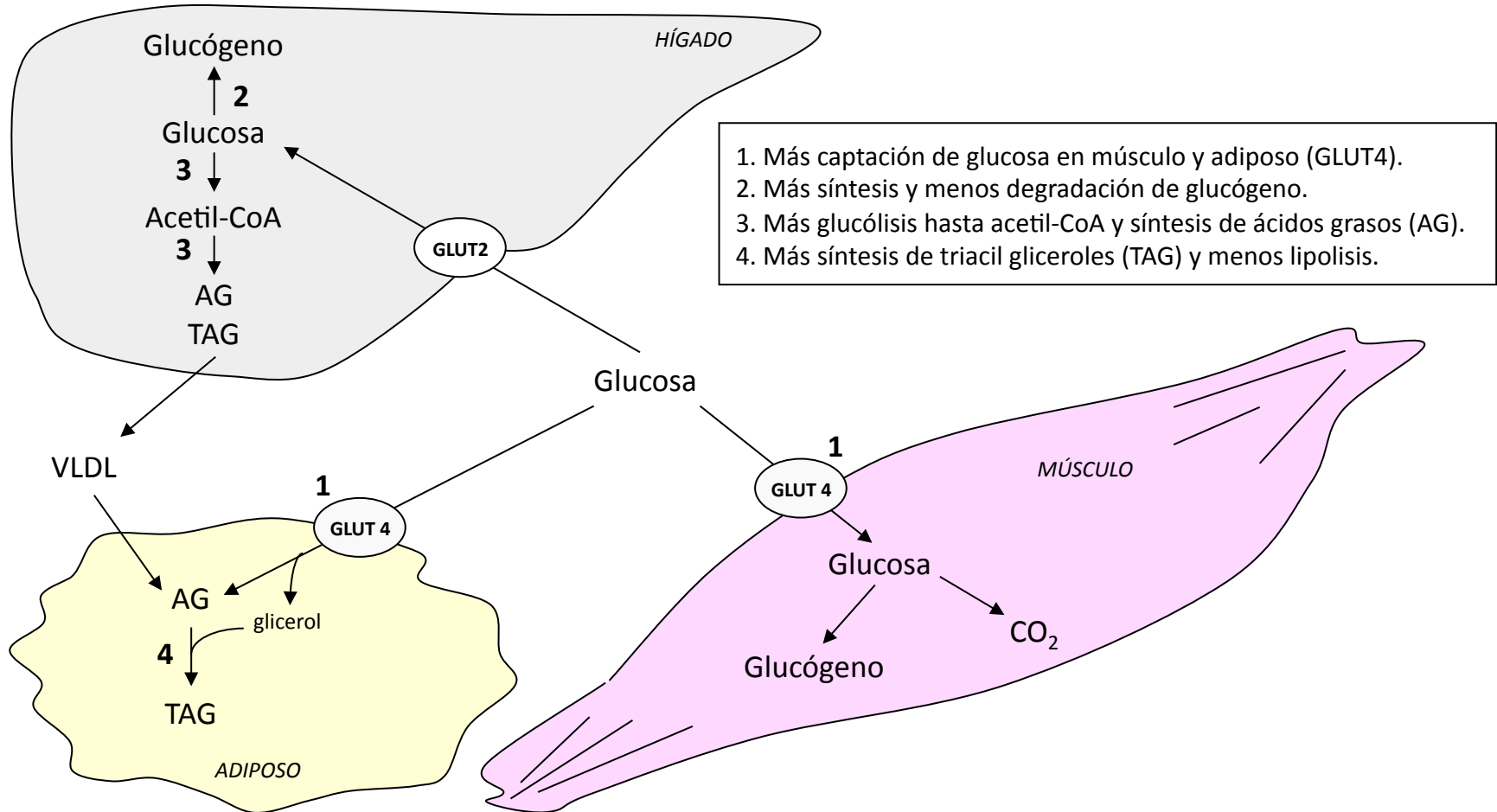
Transportadores de glucosa

Nombre	Distribución	Km (mM)	Propiedades
GLUT1	Todos los tejidos.	1	Transporte basal de glucosa.
GLUT2	Hígado y células β páncreas.	15-20	Baja afinidad (nunca saturado). En el hígado recoge el exceso de glucosa; 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. Activable por insulina.
GLUT5	Intestino delgado, hígado.		Co-transportador/ Na^{2+} : absorción de glucosa y fructosa.

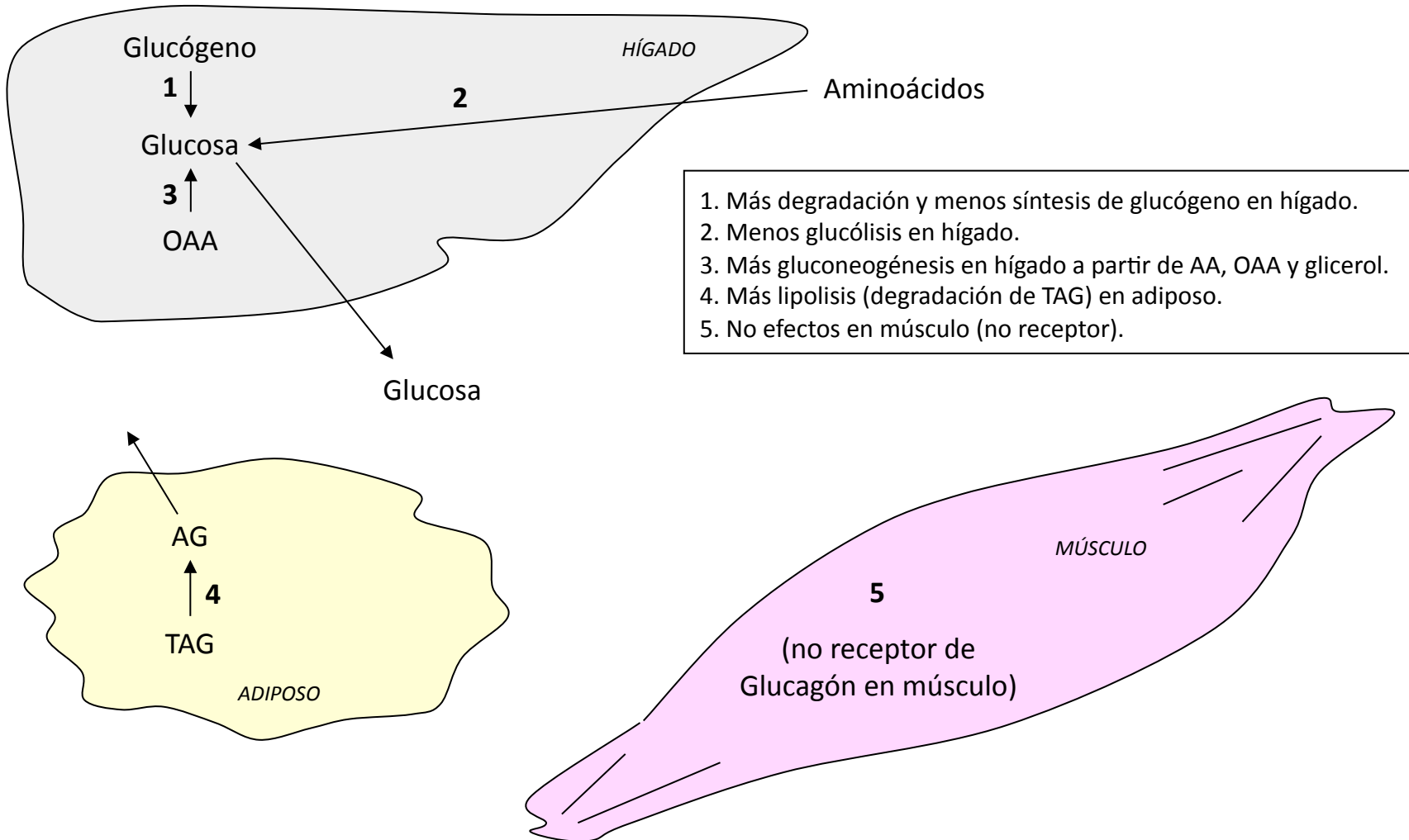
(GLUT 1-4: difusión facilitada. Hay 12 transportadores. GLUT).

Glucemia normal en ayunas ~ 5 mM

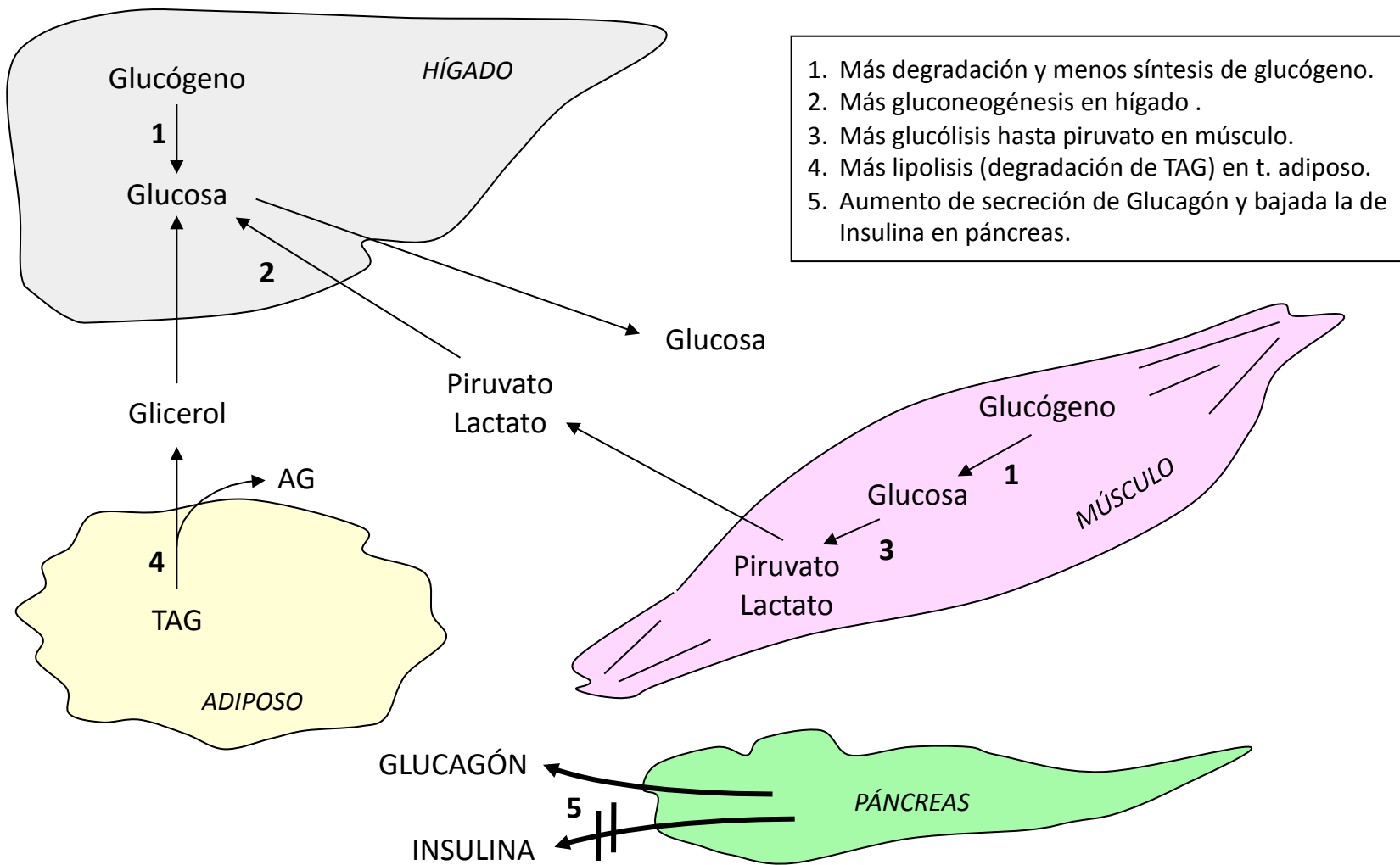
Efectos de la insulina



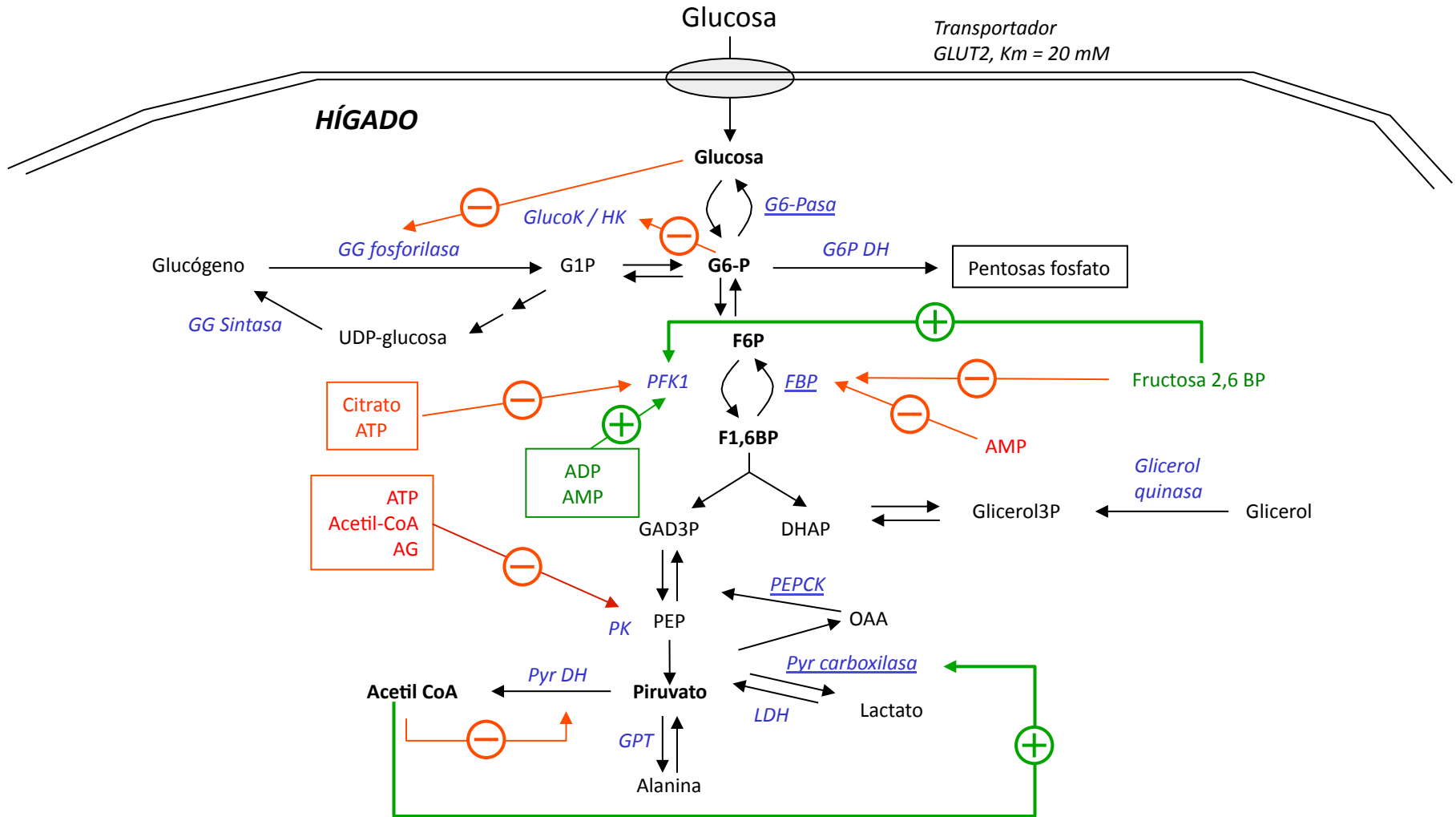
Efectos del glucagón



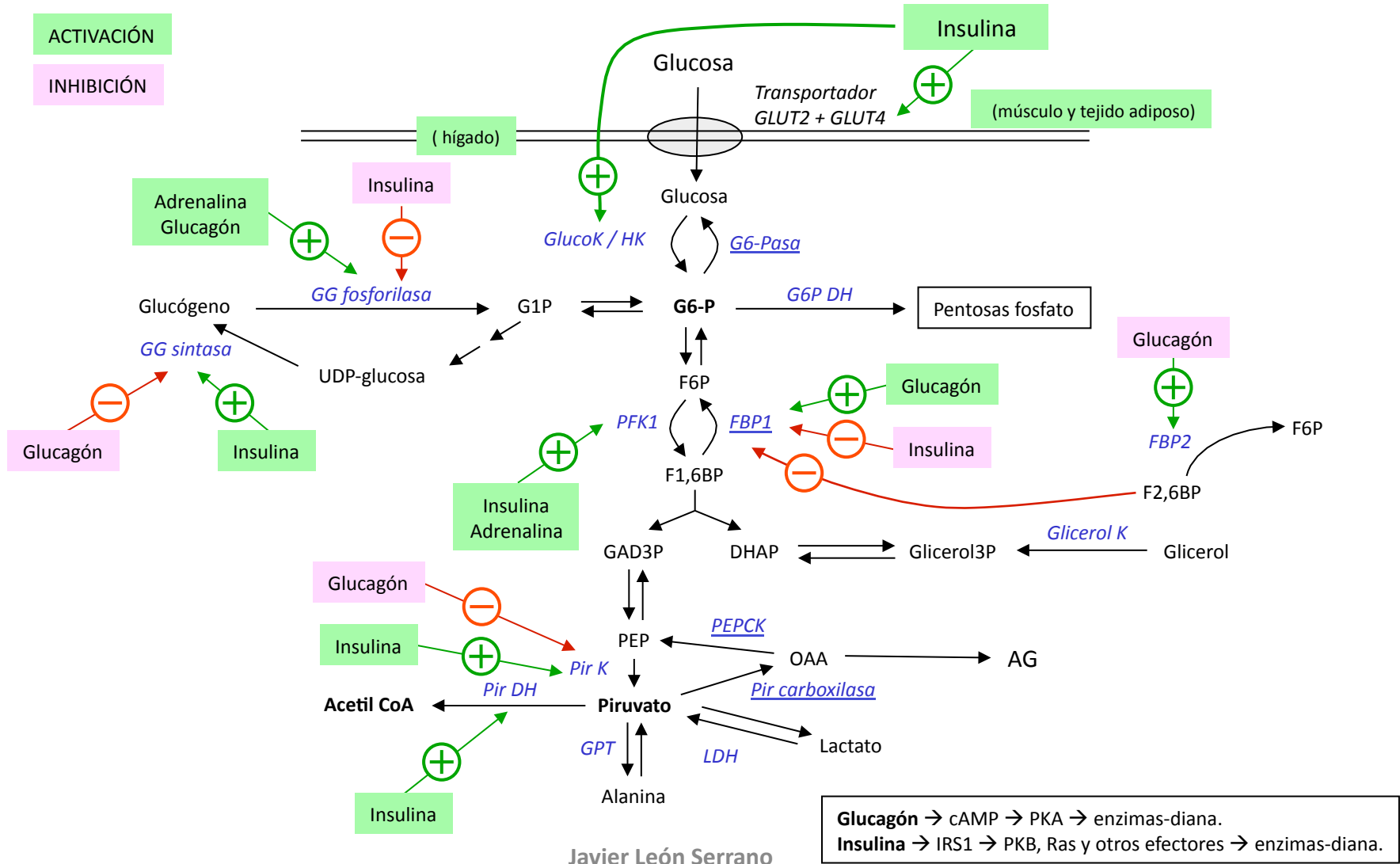
Efectos de la adrenalina



Regulación ALOSTÉRICA del metabolismo glucídico hepático

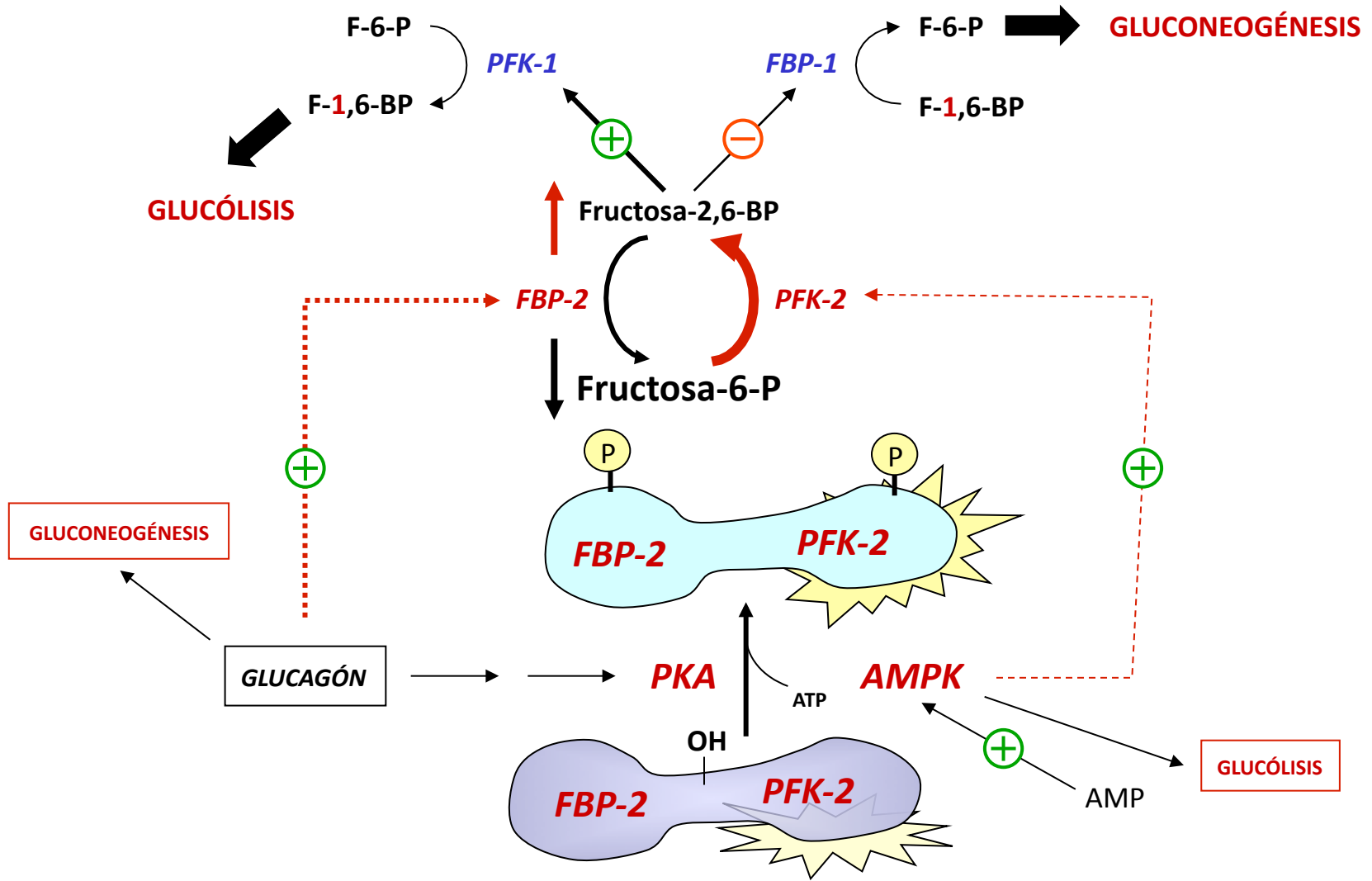


Regulación HORMONAL del metabolismo glucídico

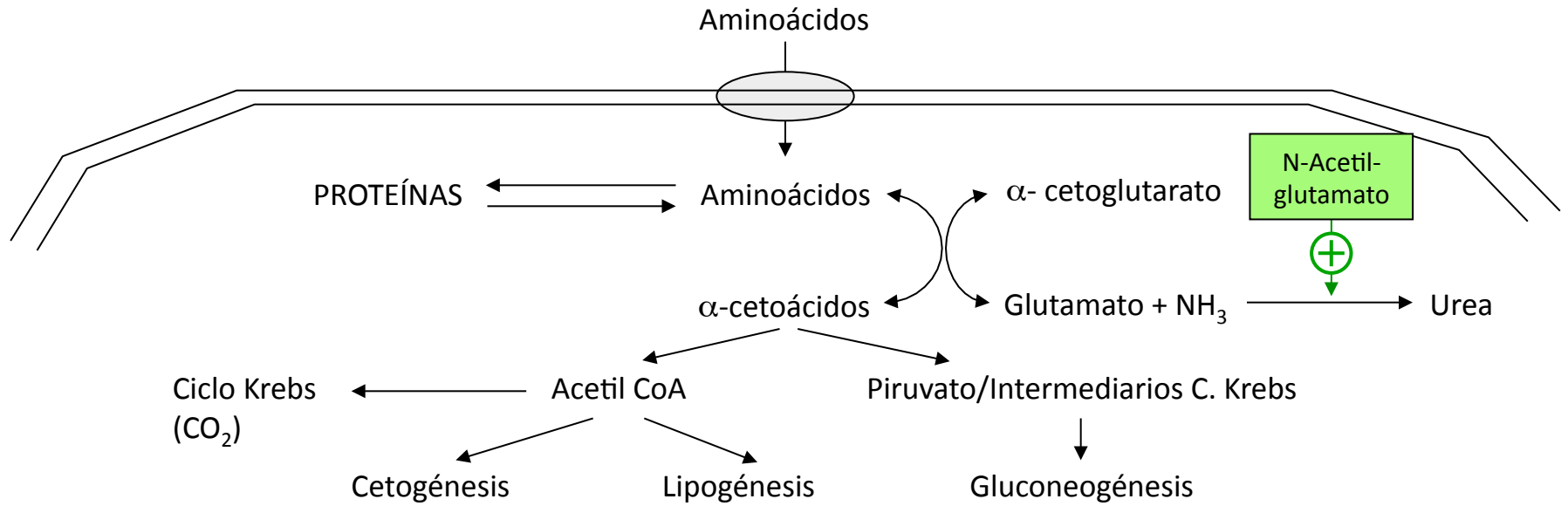


Glucagón → cAMP → PKA → enzimas-diana.
Insulina → IRS1 → PKB, Ras y otros efectores → enzimas-diana.

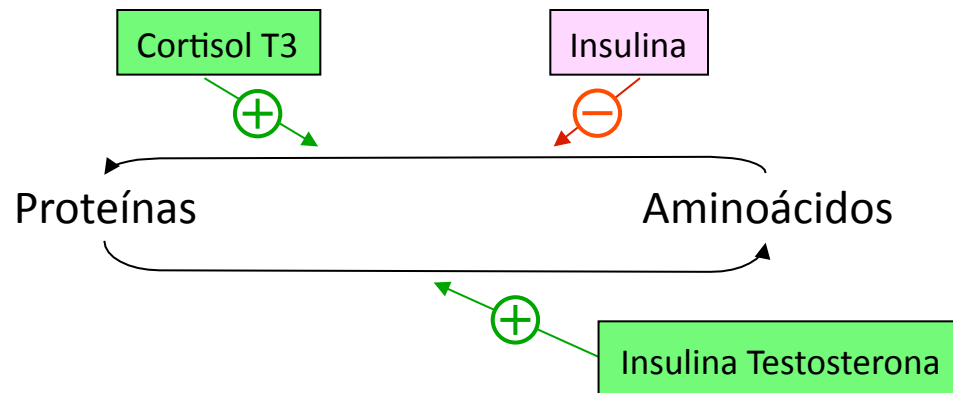
Regulación de la PFK/FBP



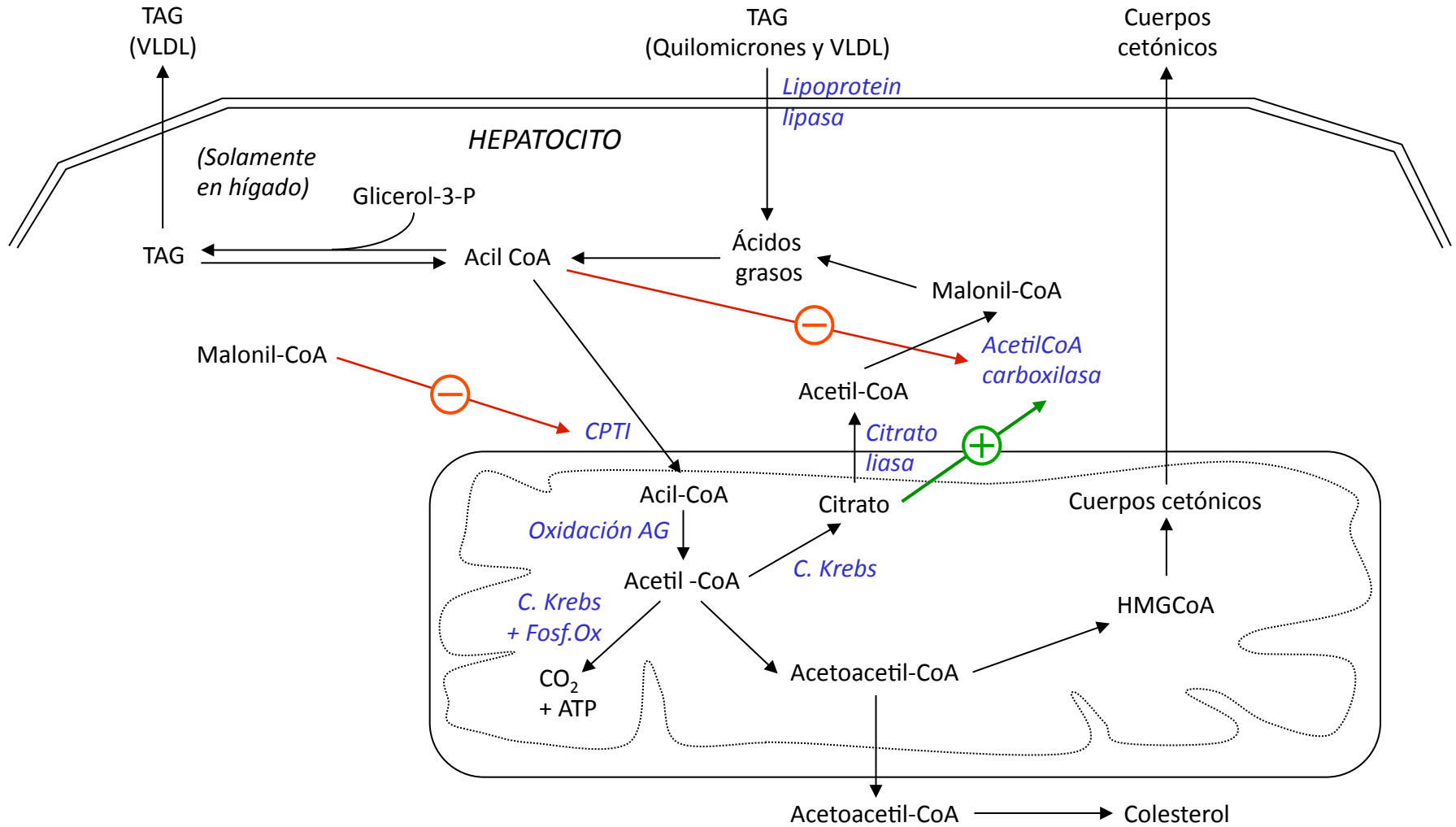
Regulación HORMONAL del metabolismo de aminoácidos



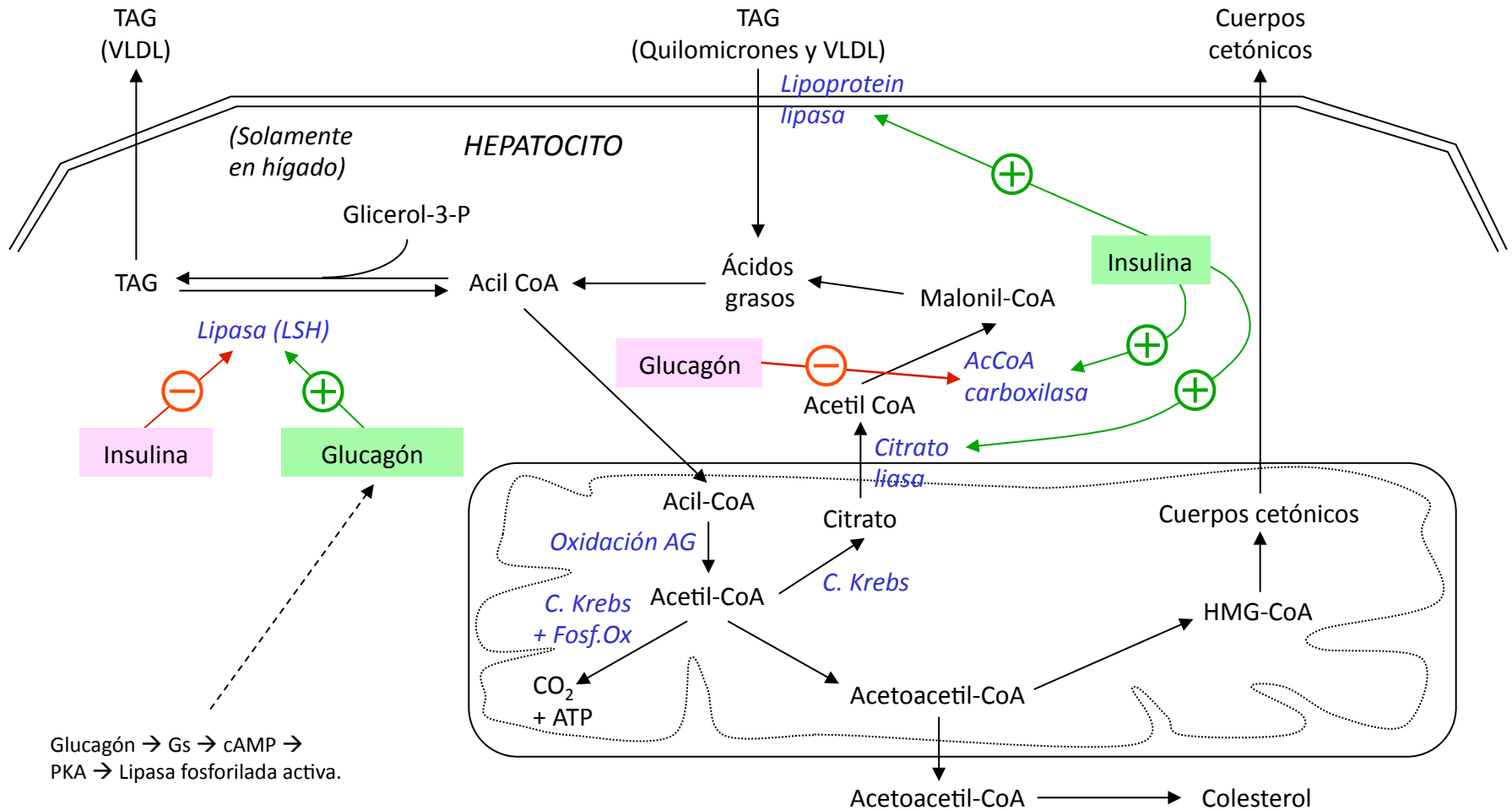
Regulación hormonal



Regulación ALOSTERICA del metabolismo de AG



Regulación HORMONAL del metabolismo de AG



Efectos de la INSULINA sobre el metabolismo energético

EFEECTO	ENZIMAS DIANA
↑ Entrada de glucosa (músculo).	+ Transportador glucosa GLUT4.
↑ Entrada de glucosa (hígado).	+ Glucoquinasa.
↑ Síntesis de glucógeno (hígado, músculo).	+ Glucógeno sintasa.
↓ Degradación de glucógeno (hígado, músculo).	- Glucógeno fosforilasa.
↑ Glucólisis hasta acetilCoA (hígado, músculo).	+ Fosfofructoquinasa-1 y PirDH.
↑ Síntesis de ácidos arasos (hígado).	+ Acetil-CoA carboxil masa.
↑ Síntesis de TAG (tejido adiposo).	+ Lipoproteína lipasa.

Efectos del GLUCAGÓN sobre el metabolismo energético

EFEECTO	ENZIMAS DIANA
↑ Degradación de glucógeno (hígado).	+ Glucógeno fosforilasa.
↓ Síntesis de glucógeno (hígado).	- Glucógeno sintasa.
↓ Glucólisis hasta AcetilCoA (hígado).	- Fosfofructoquinasa-1.
↑ Gluconeogénesis (hígado).	+ F1,6BisPasa y Pir quinasa.
↑ Degradación de TAG (tejido adiposo).	+ TAG lipasa.
(no efectos en músculo, pues no tiene receptores de glucagón).	

Efectos de la ADRENALINA sobre el metabolismo energético

EFEECTO	ENZIMAS DIANA
↑ Degradación de glucógeno (hígado y músculo).	+ Glucógeno fosforilasa.
↓ Síntesis de glucógeno (hígado y músculo).	- Glucógeno sintasa.
↑ Glucólisis hasta piruvato (músculo).	+ Fosfofructoquinasa-1.
↑ Gluconeogénesis (hígado).	+ F1,6BisPasa y Pir quinasa.
↑ Degradación de TAG (tejido adiposo).	+ TAG lipasa.
↑ Secreción de glucagón.	
↓ Secreción de insulina.	
(+ Efectos fisiológicos: ↑ frecuencia cardíaca, ↑ presión sanguínea, broncodilatación).	

La energía que comemos:

- 50% se pierde en forma de calor.
- 5-10% se consume durante la digestión y absorción (termogénesis del postpandrio).
- 25-40% se convierte en ATP → el organismo tiene una eficiencia energética del 25-40%.
- Aproximadamente el 50% de nuestro ATP total se renueva cada hora en reposo.
- El cuerpo contiene 250 g de ATP, renovamos unos 120 g/hora.

La energía que necesitamos:

- Tasa de metabolismo basal = 100 kJ = 24 Kcal/Kg peso/día (1 kcal ~ 4.2 kJ; 1 kJ ~ 0.24 Kcal).
- Necesitamos: tasa de metabolismo basal + 30-50% según se haga vida sedentaria o activa.
- Consumimos aproximadamente: 2.500 kcal diarias en personas activas de 70 kg ó 2.000 kcal en personas 55 kg.

Valores calóricos

Proteína	4 kcal/g
Grasa	9 kcal/g
Glúcido	4 kcal/g
Alcohol	7 kcal/g

Cambios metabólicos en el ciclo ayuno-alimentación

- **OBJETIVOS:** mantener la glucemia > 3mM y evitar la degradación masiva de proteína muscular → producir combustibles ≠ glucosa y adaptar los órganos a usarlos.
- La adaptación al ciclo comida-ayuno depende, sobre todo, de la relación insulina/glucagón:
 - La insulina señala «abundancia de combustible» → almacenamiento de energía en forma de glucógenos y grasas y síntesis de proteínas.
 - El glucagón señala «hace falta glucosa» → degradación de glucógeno y de TAG.

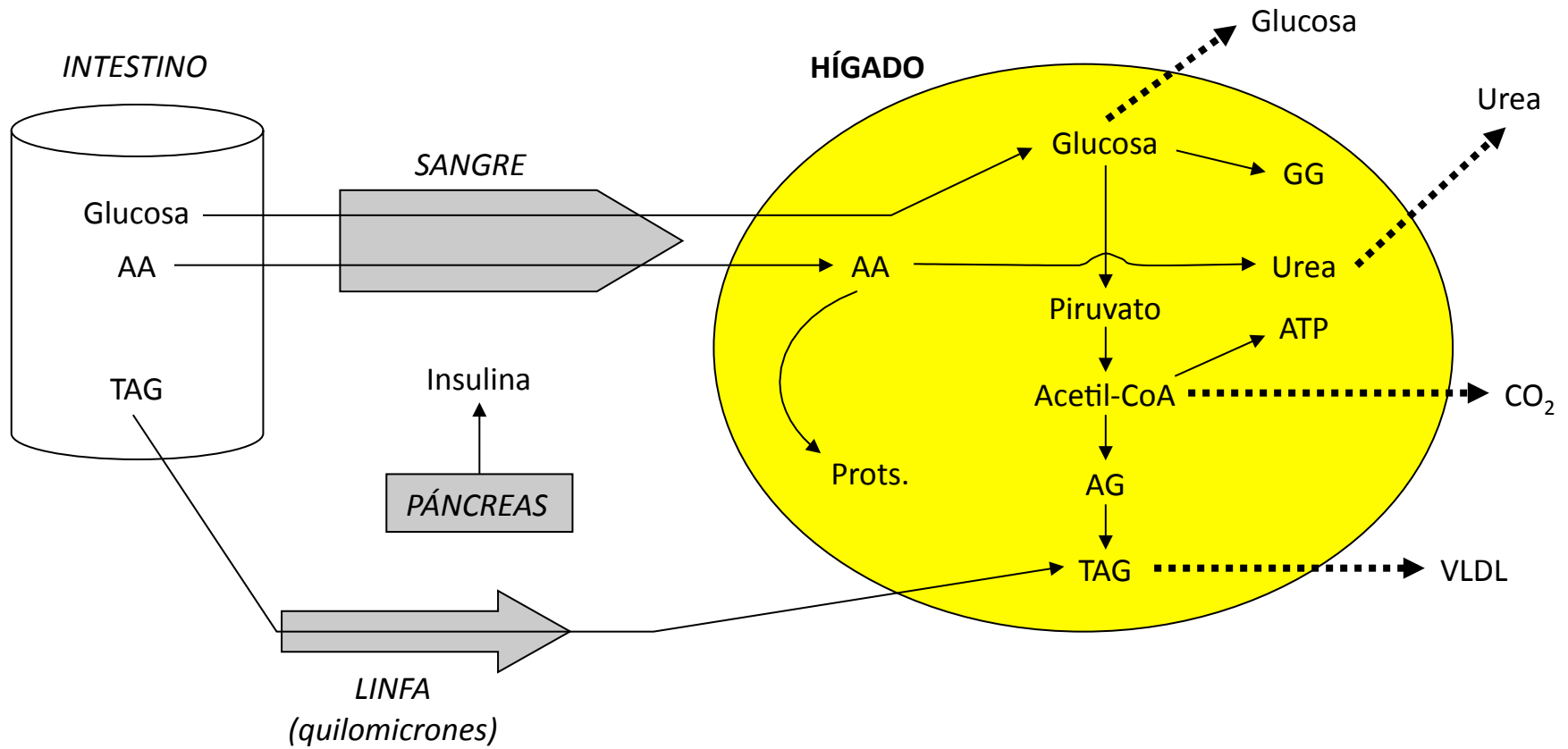
Reservas energéticas del organismo

Combustible almacenado	Gramos	Kilocalorías
Tracilgliceroles en t. adiposo	10-15.000	90-135.000
Glucógeno muscular	70	280
Glucógeno hepático	200	800
Glucosa en sangre	20	80
Proteína muscular	6.000	24.000

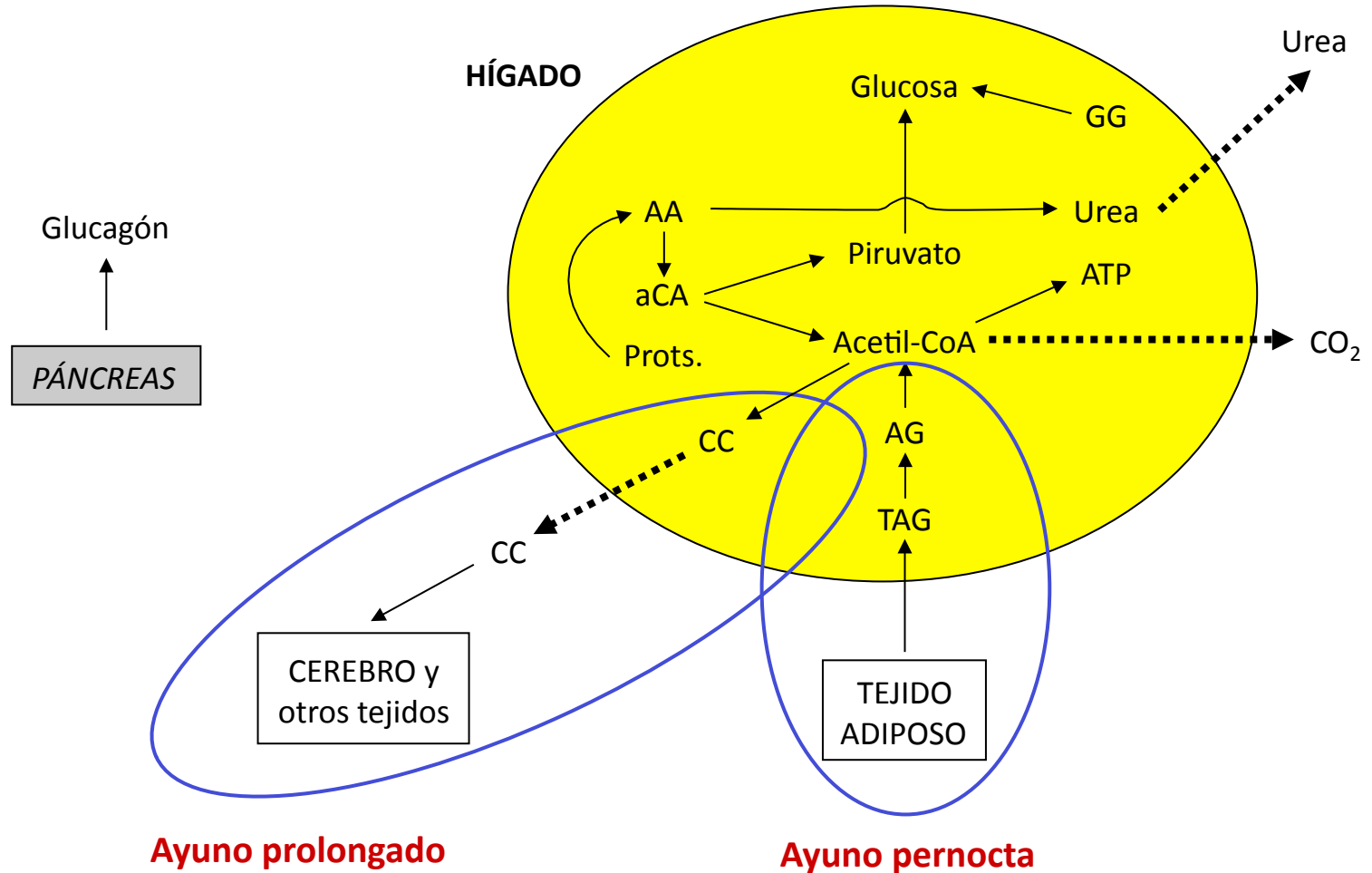
Datos para una persona sana de 70 kilos de peso.

Devlin. Textbook of Biochemistry with Clinical correlations. 7ed. Wiley 2010.

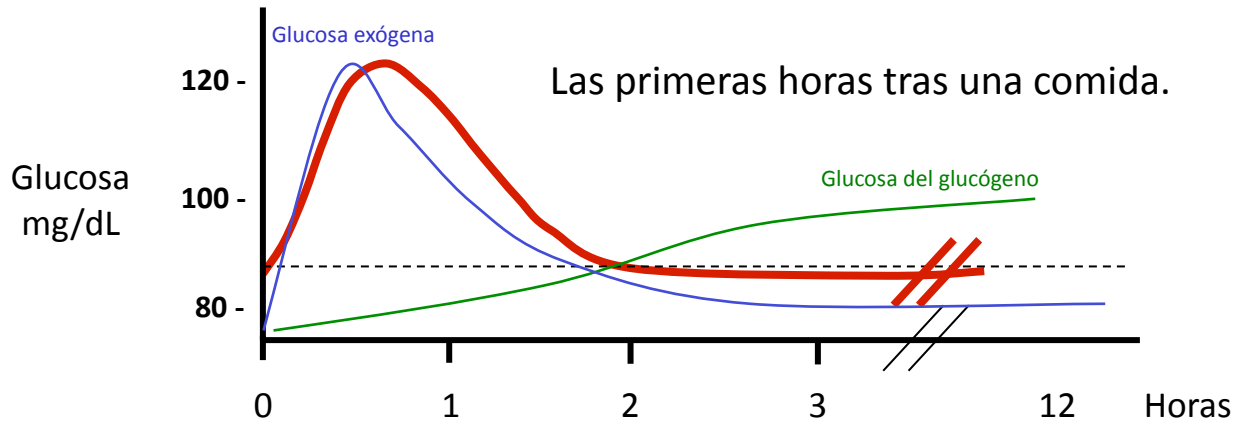
Metabolismo hepático durante la comida



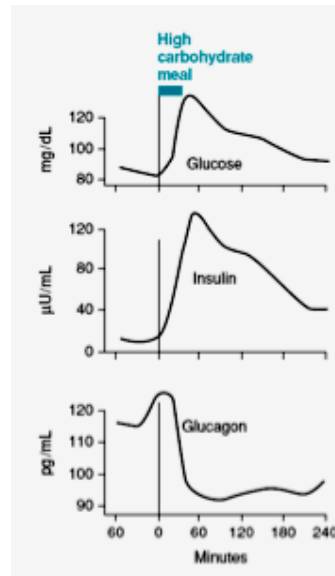
Metabolismo hepático en ayuno



Glucosa en el ciclo alimentación-postpandrio



- Niveles altos de Insulina.
- La glucosa se convierte en Glucógeno y Ácidos Grasos.

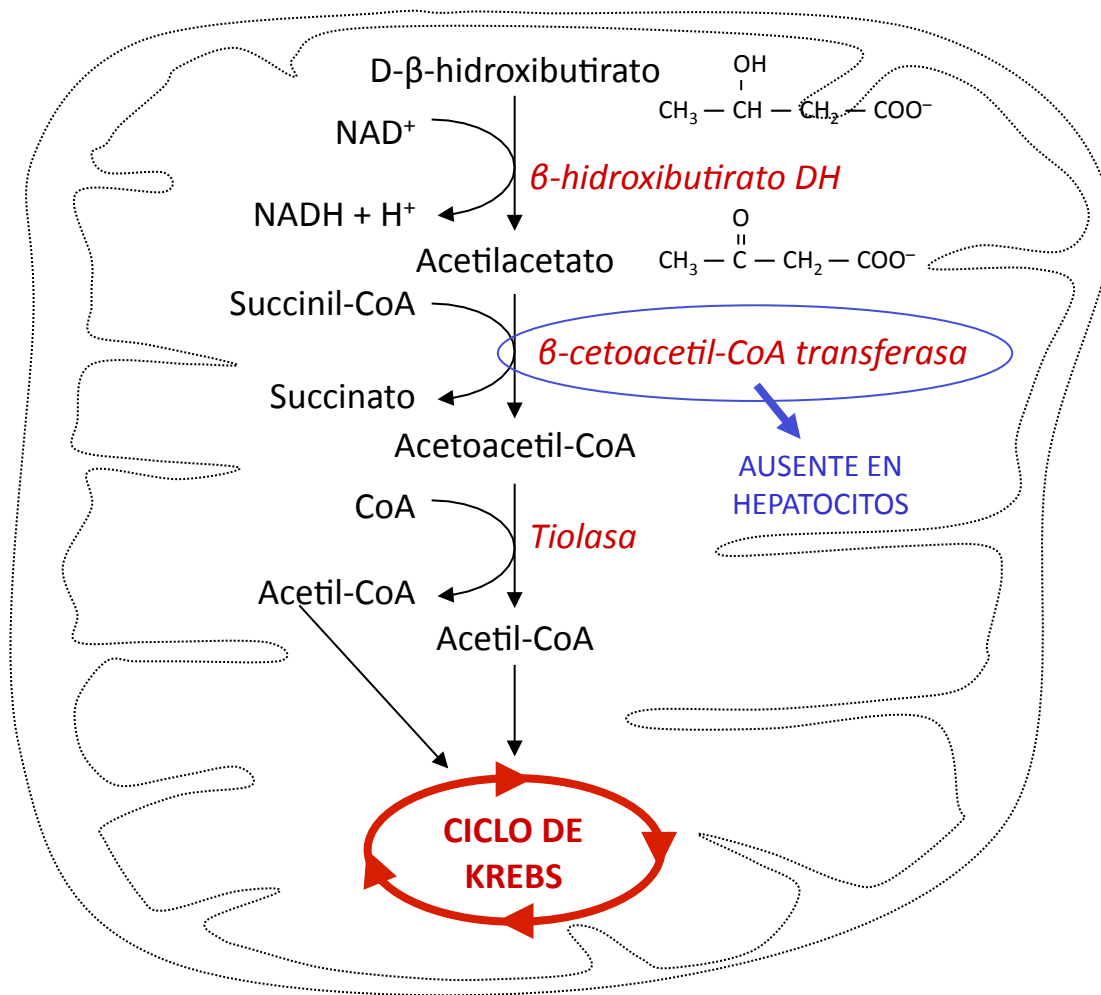


- Estado basal = Estado pos-absorbcional.
- Niveles de Insulina ya bajos y el Glucagón empieza a subir).
- El 75% de la glucosa endógena procede del Glucógeno y el 25% de la gluconeogénesis (que va en aumento).
- La mitad de esta glucosa es absorbida por el cerebro.
- Ciclo de Cori activo.

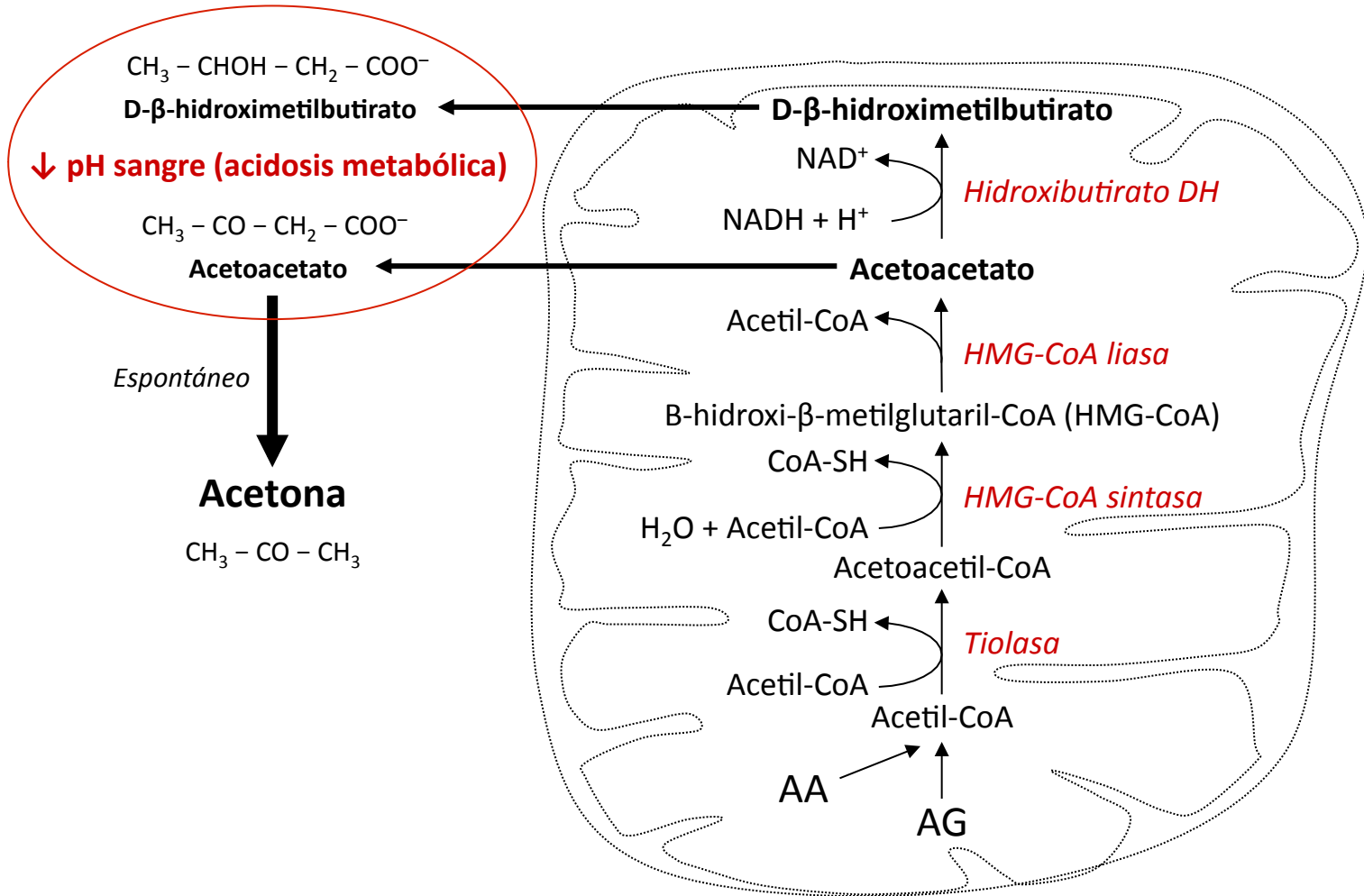
Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3 ed. LWW. 2008.

Los cuerpos cetónicos como combustible en tejidos extrahepáticos

- Músculo esquelético, cardíaco y cerebro.
- No en hígado ni en eritrocitos (no tienen mitocondrias).

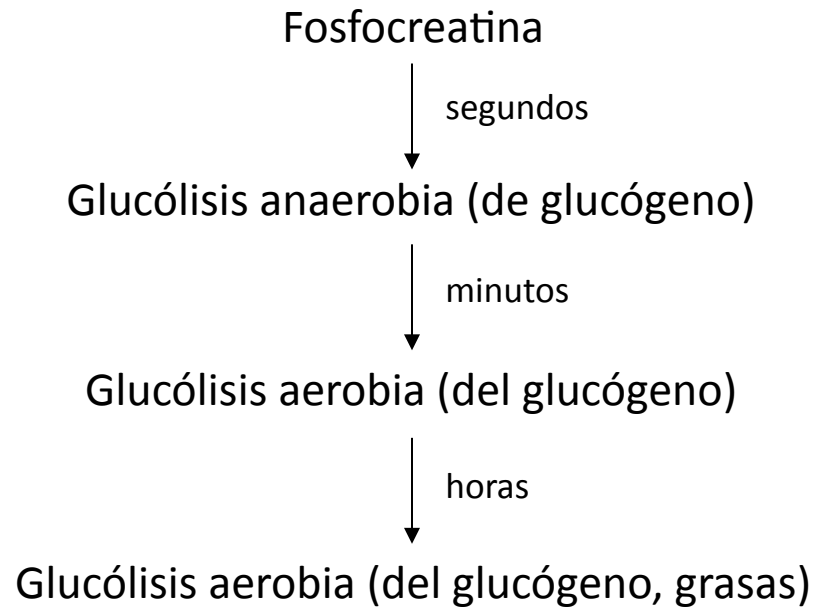


Síntesis de cuerpos cetónicos en hígado



Cambios metabólicos en el ejercicio

- Aproximadamente el 50% de nuestro ATP total se renueva cada hora en reposo.
- El cuerpo contiene 250 g de ATP.
- Un hombre de 70 kg sedentario consume unas 2.000 kCal diarias = 70-80 Kg ATP.



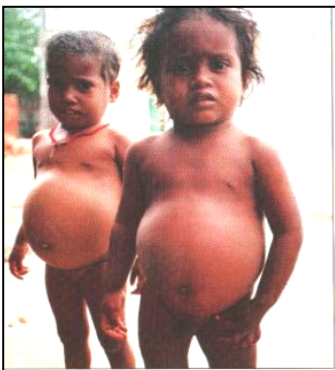
Inanición:

- Inanición o marasmo: déficit de glúcidos y de proteínas.
- No hay grasa subcutánea ni hígado graso.
- Muerte cuando el Índice de Masa Corporal* ~13 en hombres y 11 en mujeres (pérdida del 30-50% proteína y 70-90% grasa).
- Se puede saber si hay pérdida de masa muscular por los niveles de creatinina en orina, normalizados por la talla: el índice creatinina-talla.

Anorexia = marasmo «voluntario».

* **Índice de Masa Corporal (IMC, BMI) = Kg peso/(m altura)²**

- < 18: Malnutrición.
- 20-25: Ideal.
- 26-30: Sobrepeso.
- > 30: Obesidad.

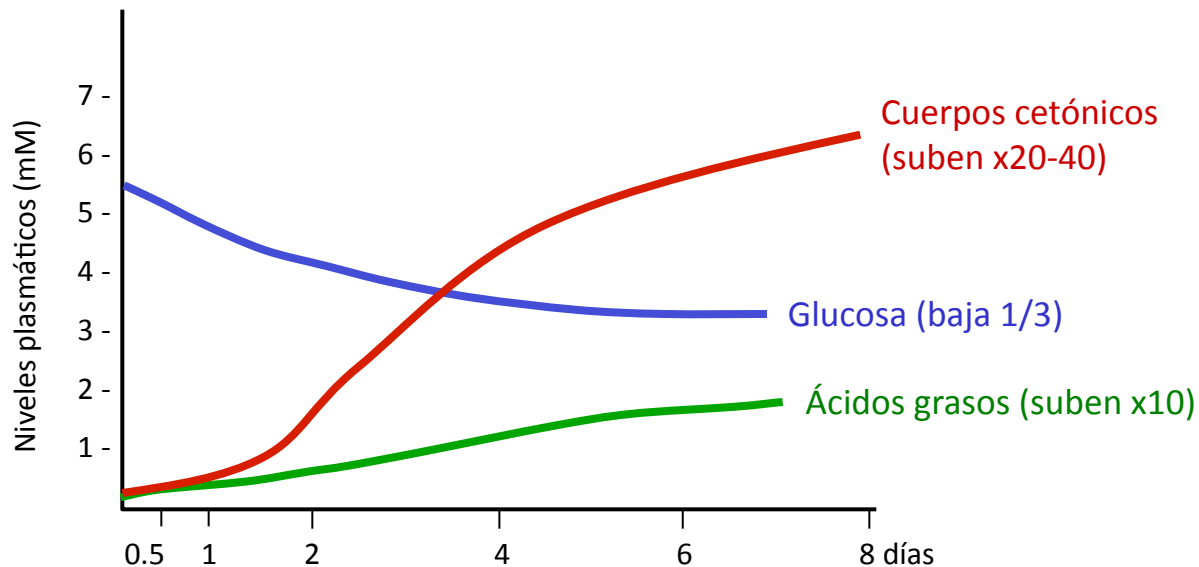


Kwashiorkor:

- Enfermedad generada por una dieta con aporte normal de calorías pero pobre en proteínas.
- Síntomas:
Retraso en el crecimiento, pérdida de la masa muscular y de peso, inflamación generalizada (edema), disminución de la inmunidad, dermatitis y cambios de pigmentación en la piel, debilitamiento del cabello, bajo coeficiente de inteligencia.

Dosis diaria recomendada de proteína = 0.8 g de proteína de alta calidad por Kg.
Aproximadamente: 60 g/día para hombres y 50 g/día para mujeres.

Cambios metabólicos en alimentación → inanición



12 h de ayuno: (4-12 h tras comida).
Glucogenolisis.

- Gluconeogénesis a partir de actato y piruvato.
- Oxidación AG.

- Gluconeogénesis a partir de AA*.
- Continúa la oxidación de AG.
- El músculo se adapta a usar AG.

- Síntesis de cuerpos cetónicos a partir de AG y AA* (ya no queda OAA para oxidar el Ac-CoA).
- AG combustible en musc.
- CC pasan a ser combustible importante en cerebro (1/3 del total a los 4 días).
- CC combustible en músculo (menos que AG) y otros tejidos.

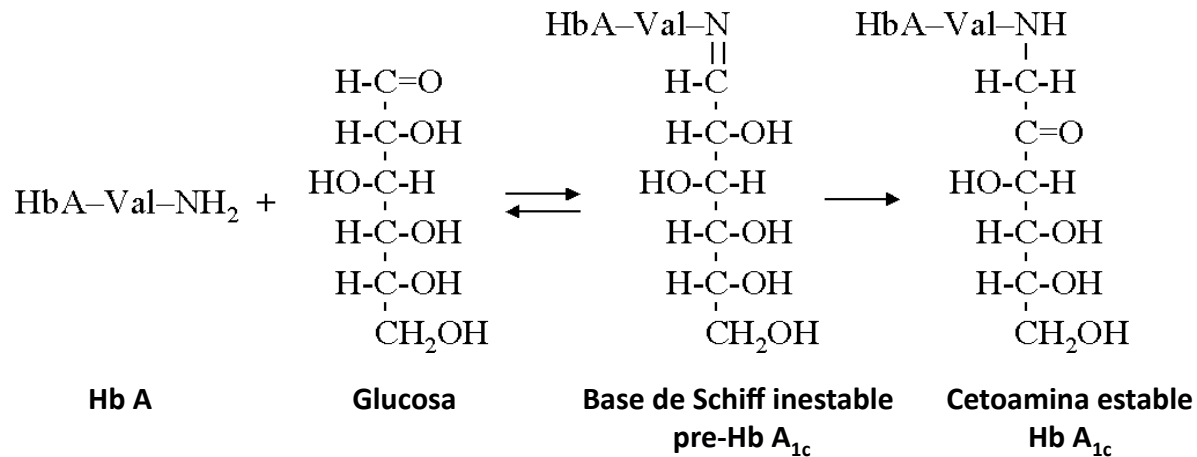
↓ Insulina.
↑ Glucagón.
(a las 2-4 h tras la comida).

↑ Cortisol.
(degradación de proteínas).

Patología del metabolismo energético: Diabetes

Diabetes:

- La glucosa a niveles altos y continuados resulta tóxica.
- Hiperglucemia continuada → neuropatías, retinopatías, nefropatías...
- Producción de ROS.
- Glucosilación y N-acetil-glucosilación de proteínas (por ejemplo: hemoglobina).



Glicosilación de la hemoglobina

Cambios metabólicos en la diabetes tipo I

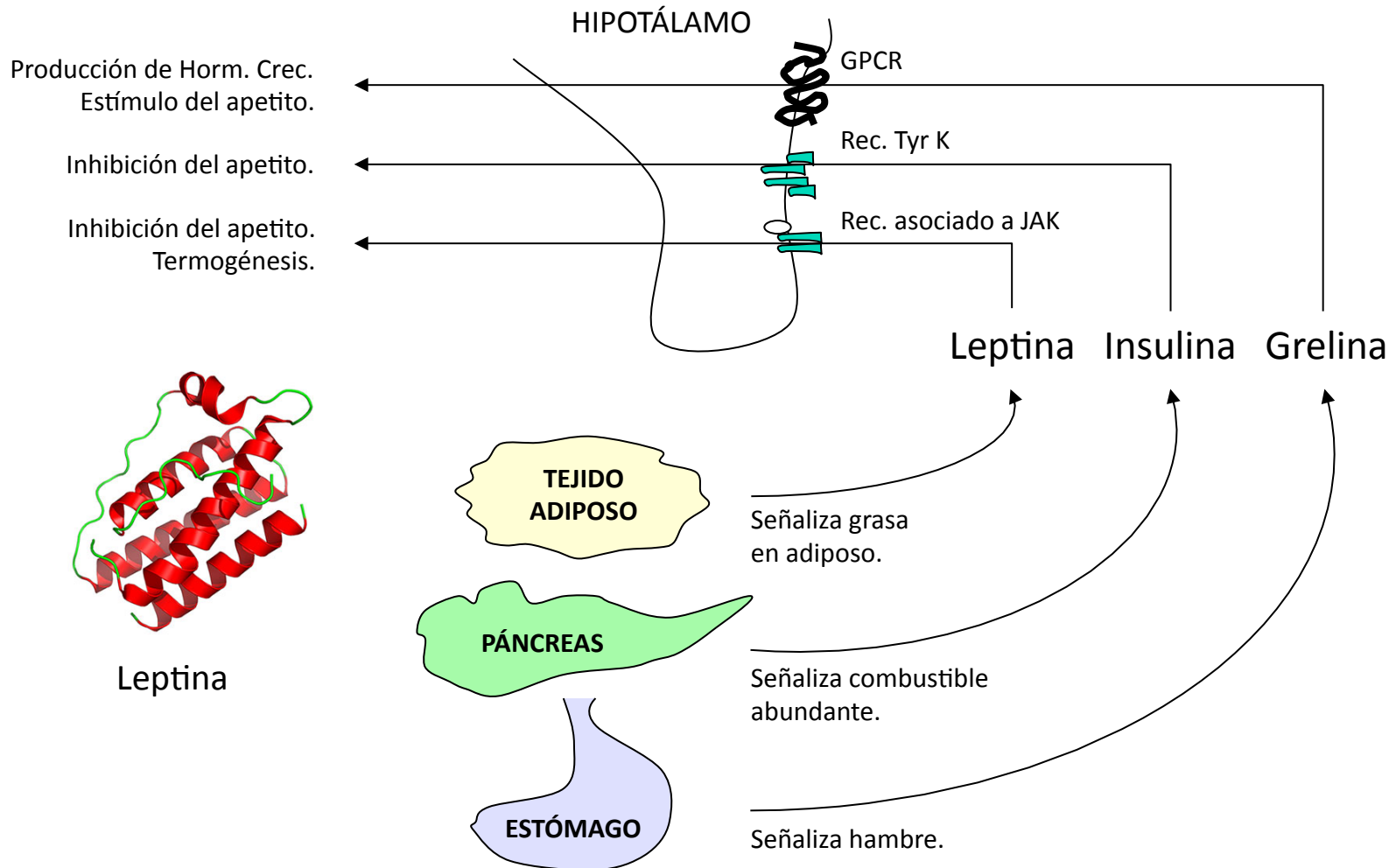
- Dependiente de insulina, juvenil.
- 10-20% de las diabetes son de tipo I, 1/3.000.
- No producción de insulina por destrucción autoinmune de células beta del páncreas.
- Hay factores genéticos (50% de gemelos idénticos).
- Hiperglucemia y glucosuria, poliuria, polidipsia...
- Test de tolerancia a la glucosa.
- Elevada síntesis de C. cetónicos en hígado a partir de AG y AA → Acetil-CoA que no puede quemarse en C. Krebs → cetoacidosis a pesar de la hiperglucemia y acetona en orina y aliento.
- Retinopatía, nefropatía, neuropatía (complicaciones microvasculares).

Cambios metabólicos en la diabetes tipo II

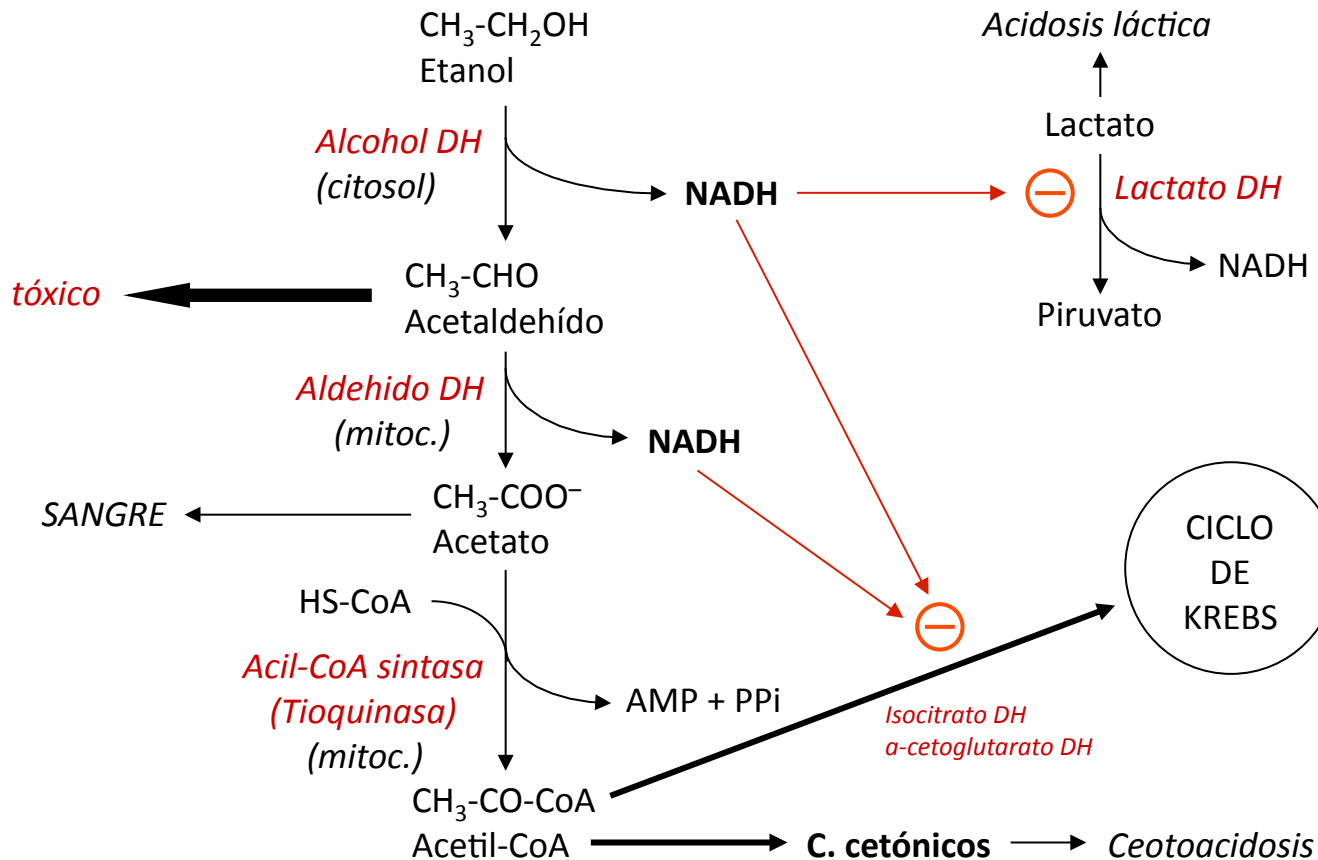
- No dependiente de insulina, adultos y ancianos.
- 80-90% de las diabetes son de tipo II.
- Producción limitada de insulina y/o falta de respuesta a la insulina por los tejidos.
- Aumento de morbilidad del 100% en últimos 20 años.
- Factores genéticos más importantes que en tipo I. Se han descubierto alelos que confieren susceptibilidad.

Diabetes	Tipo 1	Tipo 2
Síntomas	Poliuria, polidipsia.	Igual pero menos severo.
Edad	Jóvenes (< 25 años).	> 35 años.
Factores autoinmunes	Sí.	No.
Cetosis	Frecuente.	Rara.
Obesidad	Rara.	Frecuente.
Factores genéticos de riesgo	Existen (50% gemelos).	Más importantes (100% gemelos).

Regulación hormonal del apetito



Cambios metabólicos en el alcoholismo



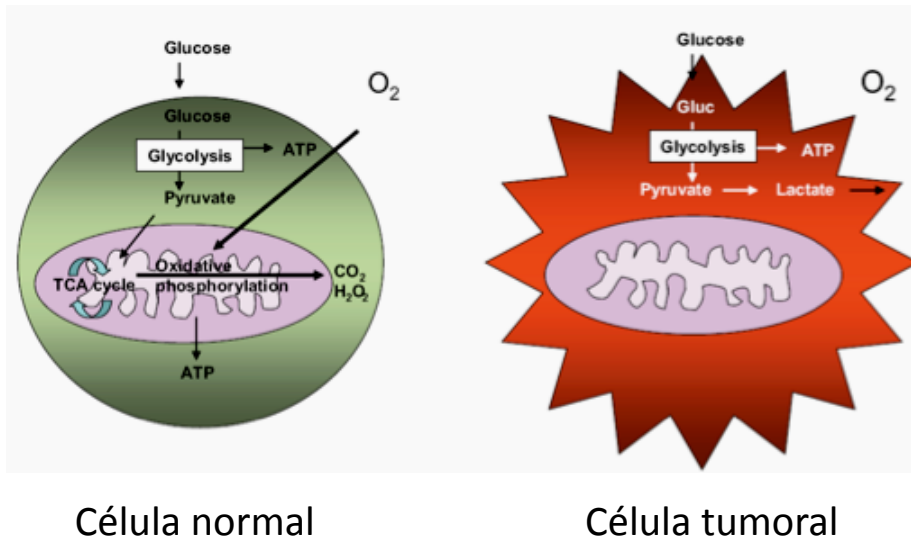
Ethanol \rightarrow Exceso de NADH \rightarrow inhibición de gluconeogénesis y de oxidación de AG.

Rendimiento energético del etanol: 7 kcal/g.

Cambios metabólicos en cáncer

Glucólisis anaerobia más activa, mayor producción de lactato:

- Mayor consumo de glucosa en células tumorales (efecto Warburg).
- Es la base de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para diagnóstico radiológico de tumores.
- Causas poco claras, pero:
 1. Las células de tumores sólidos tienen acceso limitado al oxígeno.
 2. Algunos oncogenes inducen genes de las enzimas glucolíticas y activan PKB → GLUT4.
 3. La disfunción mitocondrial puede suponer menos apoptosis por ROS.



Célula normal

Célula tumoral

(Mérida and Avila-Flores. *Cin Transl Oncol.* 8:711, 2006)



Otto Warburg (1883-1970).
P. Nobel de Medicina, 1931.

«For his discovery of the nature and mode of action of the respiratory enzyme».

BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 23.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Caps 36, 42, 43, 47.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Cap 27.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Cap 27.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Cap 27.
- Devlin. *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 7ª ed. Wiley, 2010. Caps 21, 22.