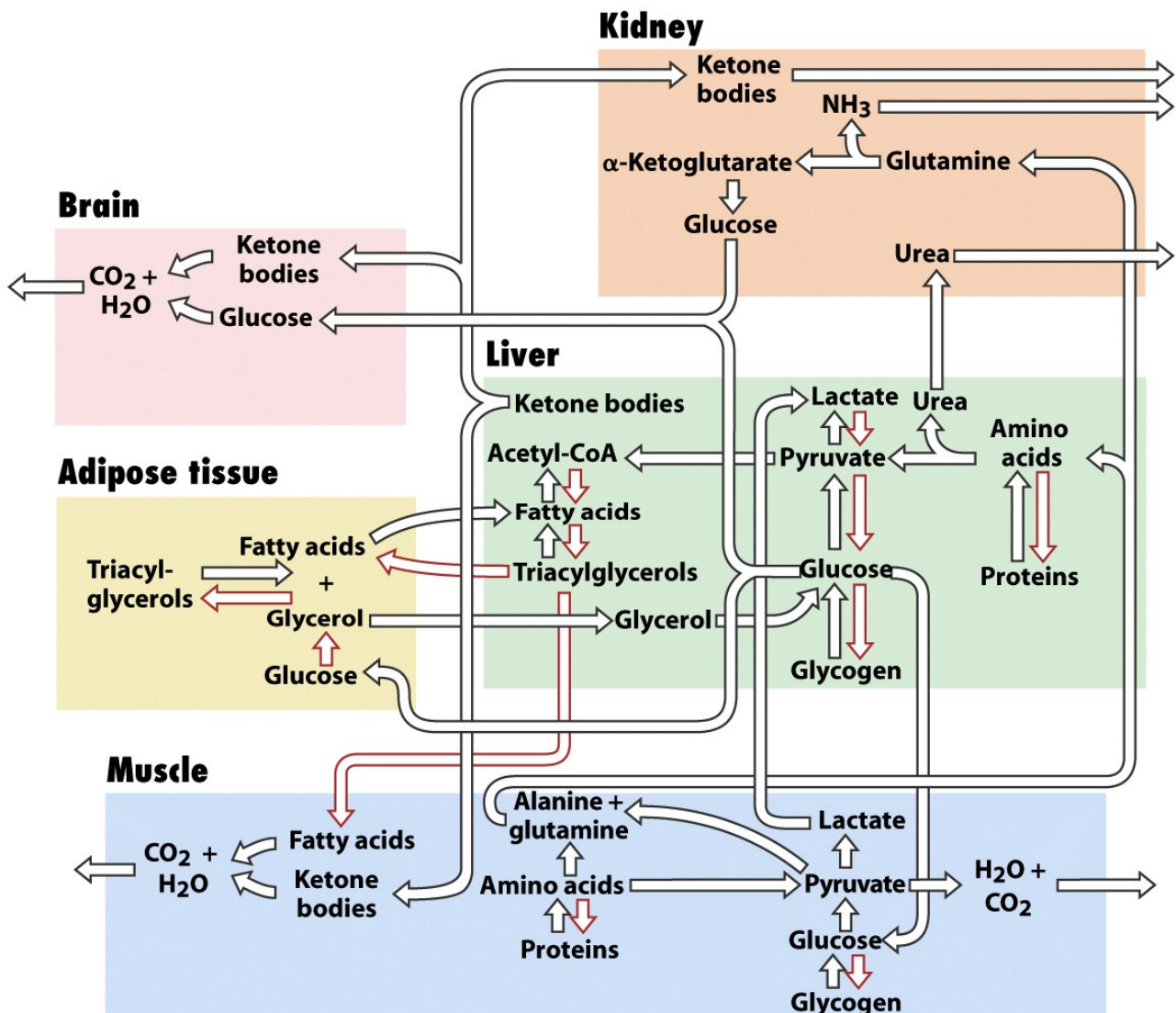


INTEGRACIÓN Y REGULACIÓN METABÓLICAS

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los diferentes temas se han ido estudiando las rutas metabólicas que sirven para satisfacer las necesidades de materia y energía del organismo. En esta complicada maraña de reacciones químicas se analizaron, de manera parcializada, algunos de los controles que se ejercen sobre las mismas. Sin embargo, el estudio individualizado de reacciones y rutas en los capítulos previos, puede producir la impresión errónea de que cada reacción o ruta funciona con independencia de las demás; más bien todo lo contrario. Debe quedar claro, que ciertamente cada una de las vías tiene una regulación propia, pero existe una estrecha interrelación entre ellas, y la actividad de todas se halla integrada en el metabolismo corporal. Aunque los procedimientos de control resulten complejos, todos ellos suelen responder a unas estrategias comunes que, ajustadas siempre al principio de economía celular, permiten que con pocas variantes puedan ser aplicados a todas las rutas metabólicas.



La regulación de los procesos metabólicos es necesaria para equilibrar el aporte de materia y energía en los diversos momentos de la vida celular. La presencia de gran cantidad de nutrientes, activará rutas de aprovechamiento de los mismos; mientras que en periodos de carencia, la célula utilizará las reservas almacenadas anteriormente. En los seres vivos, las rutas sintéticas y degradativas para los mismos metabolitos coexisten, y, además, están diseñadas para que funcionen en sentido unidireccional, tener ambas trabajando al mismo tiempo supone un despilfarro energético sin sentido. Para evitarlo, se ha de realizar una integración que decida en cada momento el sentido más conveniente en el que ha de funcionar el metabolismo.

Niveles de regulación

La regulación metabólica puede ejercerse a varios niveles o escalas:

- a) **A nivel molecular:** mediante el control de las moléculas que participan en las reacciones metabólicas; las más importantes son las enzimas, y sobre ellas se incidirá más adelante.
- b) **A nivel celular:** en las células eucariotas, la existencia de compartimentos u orgánulos subcelulares determina muchas pautas de actividad metabólica. Algunas rutas metabólicas están circunscritas a un compartimento, mientras que otras pueden desarrollarse en varios compartimentos; incluso dos reacciones idénticas, integradas en vías metabólicas diferentes, son catalizadas por enzimas cuya cinética y regulación es diferente.
- c) **A nivel corporal:** en el caso de los organismos superiores pluricelulares, como el ser humano, se alcanza el nivel más alto de regulación ya que al estar formados por una enorme cantidad de células, es imprescindible la existencia de sistemas de integración, que por un lado permitan la realización de funciones especializadas en diferentes grupos celulares, pero que al mismo tiempo, permitan la acción concertada de células, órganos y aparatos o sistemas. Los principales sistemas de integración pluricelular son dos, el hormonal y el nervioso. Las señales hormonales y nerviosas coordinan el metabolismo entre órganos que están alejados unos de otros.

Señalar por último, que las regulaciones pueden catalogarse según su velocidad de actuación en rápidas (algunos segundos o minutos) o lentas (tardan algunas horas o días).

Mecanismos de regulación metabólica a nivel molecular

Ciertas vías metabólicas son comunes a todas las células de un organismo, son las rutas centrales del metabolismo (como la glucólisis). Pero en un organismo, complejo, hay tejidos y órganos con funciones especializadas. Sus requerimientos energéticos y sus recursos metabólicos difieren de unos a otros, y por lo tanto, contarán con rutas metabólicas propias. Sin embargo, los mecanismos de regulación son similares en ambos tipos, generales o particulares.

Los sistemas de regulación a nivel enzimático pueden clasificarse en dos tipos de regulación: Rápidas y lentas, en función del tiempo que tardan en cambiar la velocidad de una reacción o de una ruta metabólica. Las regulaciones rápidas actúan sobre la actividad de la enzima y no sobre su concentración, distinguiéndose dos modelos:

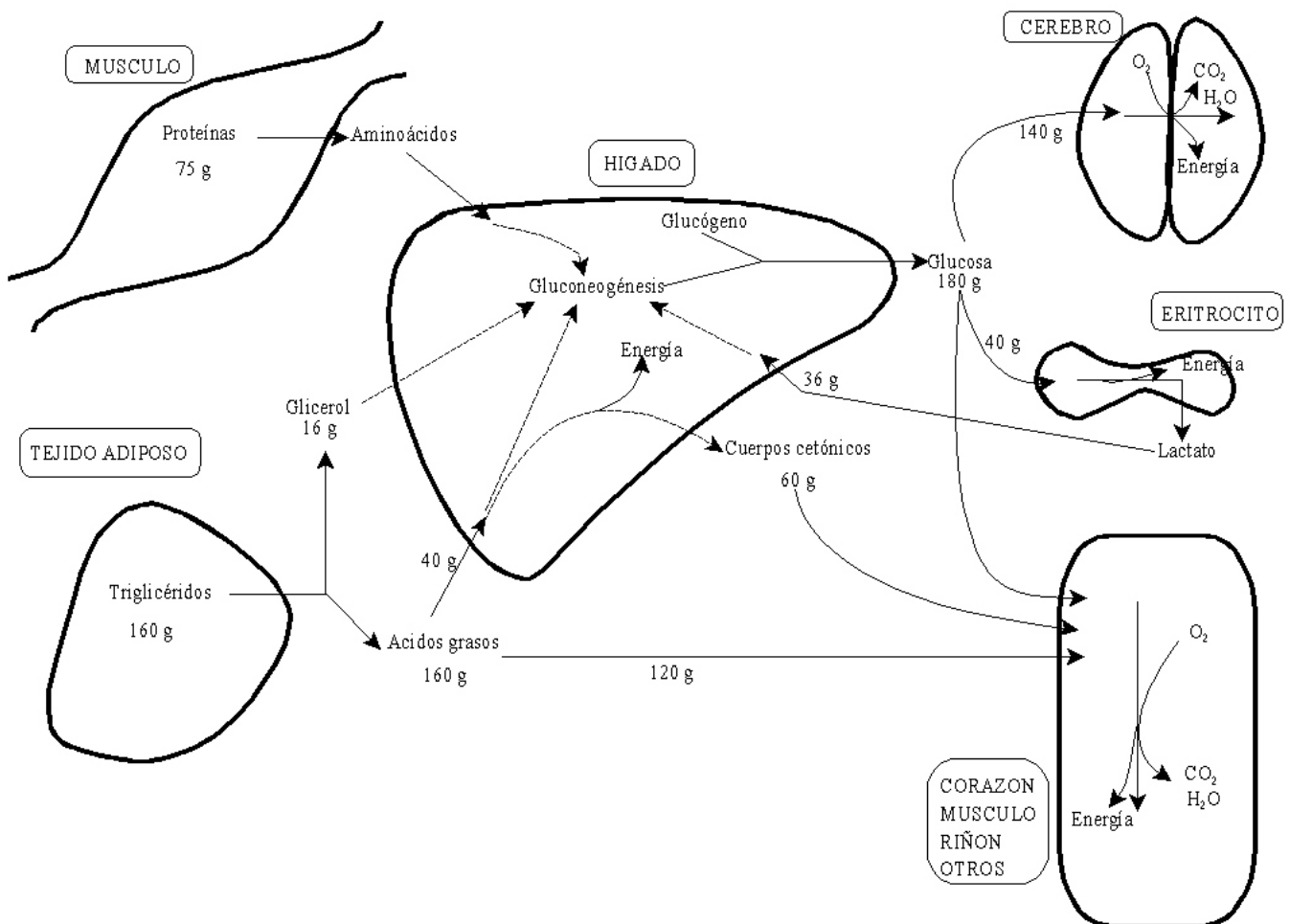
- 1) Interacciones alostéricas** o modificaciones no covalentes. Las enzimas reguladoras o alostéricas se sitúan en etapas claves de las rutas metabólicas, de tal manera que controlando su actividad se regula la velocidad de toda la ruta. Normalmente estas etapas clave corresponden a las primeras reacciones irreversibles de la ruta. Por medio de moduladores o efectores alostéricos estas enzimas identifican diferentes señales e integran esa información modificando su estado de actividad. Un caso particular de regulación alostérica lo constituye la polimerización de subunidades idénticas o distintas (inactivas), bajo el efecto de moduladores o ligandos, para formar grandes agregados enzimáticos activos.
- 2) Modificaciones covalentes.** Muchas enzimas reguladoras, además de las interacciones alostéricas, están controladas por modificación covalente. La modificación consiste en una reacción catalizada por otra enzima u otras enzimas. La adición o separación de un grupo funcional a la enzima cambia su estado de actividad. Normalmente el grupo suele ser un fosfato, y el ciclo fosforilación-defosforilación sobre un aminoácido de una proteína (habitualmente serina o treonina) modifica sus propiedades, en particular en lo que se refiere a su actividad catalítica. Las modificaciones covalentes constituyen el punto final de una cascada de amplificación, tal y como se estudiará más adelante, que puede conectar o interrumpir una vía metabólica por una señal informativa.

Las regulaciones enzimáticas lentas, modifican las concentraciones de enzimas por aumento (inducción) o disminución (represión) de la síntesis proteica, o bien por aumento o disminución de la degradación de las enzimas. Los niveles enzimáticos están sometidos normalmente a control hormonal.

PATRONES METABÓLICOS DE DISTINTOS ÓRGANOS

Cada órgano o tejido del cuerpo presenta unas funciones específicas, que determinan el tipo de patrón o perfil metabólico que utilizará. Así, el tejido nervioso, el muscular, el adiposo o el hígado son órganos importantes que utilizan criterios distintos a la hora de satisfacer sus necesidades energéticas. Por otro lado, hay que añadir que existen dos grandes estados del organismo, saciedad y ayuno, que van a sesgar el perfil metabólico de cada órgano, adaptándolo a cada una de las dos situaciones. Para lograr esa interrelación entre unos y otros órganos, se utilizará el control hormonal y nervioso.

Se describen a continuación, los patrones metabólicos de algunos de los órganos más relevantes.



Hígado

El hígado es el órgano central de procesamiento y reparto de los nutrientes al resto de los tejidos del organismo; estos tejidos se denominan de forma genérica tejidos extrahepáticos o periféricos. La actividad metabólica del hígado es esencial para suministrar combustible al cerebro, al músculo y al resto de los tejidos del cuerpo.

La mayoría de los nutrientes absorbidos por el intestino pasan a la sangre y son captados por los hepatocitos. Las clases y cantidades de nutrientes que llegan al hígado son muy variables dependiendo del tipo de dieta y la cantidad de ingesta que se realice. El hígado procesa estas moléculas, convirtiéndolas en compuestos utilizables por el resto de las células, liberándolos a sangre y regulando de esta forma el nivel de muchos metabolitos en la corriente sanguínea. Según el predominio de unos u otros nutrientes presentes en la dieta el hígado puede modificar rápida y sencillamente su perfil metabólico.

Si se analiza el metabolismo de los glúcidos, el hígado puede retener grandes cantidades de glucosa en forma de glucógeno, pudiendo llegar a almacenar hasta 400 Kcal en forma polimérica. En caso de sobreabundancia por ingesta elevada, y cuando las reservas glucídicas están completas, el hepatocito degrada la glucosa a acetil-CoA para formar ácidos grasos y desviarla hacia los depósitos lipídicos. En caso de caída de la glucemia, la degradación del glucógeno almacenado y la gluconeogénesis con lactato y alanina del músculo, glicerol del tejido adiposo, y aminoácidos glucogénicos, le capacitan para formar y liberar glucosa a la sangre.

Cuando los combustibles son abundantes, el hígado esterifica los ácidos grasos procedentes de la dieta y los libera a sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad. En los adipocitos, estas lipoproteínas se convierten en el principal suministrador de ácidos grasos para sintetizar triacilgliceroles. En situación de ayuno, convierte los ácidos grasos en cuerpos cetónicos que exporta para suministrar combustible a los tejidos periféricos. La discriminación entre ambos caminos, sintético o degradativo, es capaz de realizarla por la localización de los ácidos grasos. En situación de abundancia, se bloquea la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria, permaneciendo en el citoplasma donde se esterifican y se envían al tejido adiposo para su almacenamiento. En el caso de carencia de combustible los ácidos grasos que salen de los adipocitos, en el hígado son convertidos en cuerpos cetónicos y éstos se distribuyen como metabolitos combustibles.

Los aminoácidos pueden ser utilizados en condiciones de abundancia para la síntesis proteica hepática, ya que en el hígado el recambio proteico es extraordinariamente elevado; o bien pueden ser exportados para sostener la síntesis proteica de otros órganos. Los aminoácidos excedentes del recambio proteico, se oxidan a acetil-CoA y son desviados a depósitos lipídicos.

Para sus necesidades energéticas el hígado utiliza preferentemente cetoácidos procedentes de la degradación de aminoácidos, ya que la glucólisis se usa como vía para obtener precursores biosintéticos, y los cuerpos cetónicos no pueden ser utilizados por carecer de enzima que degrade el acetoacetato. En resumen, su función es la de organizar el reparto de nutrientes, balanceando las fluctuaciones metabólicas que se producen por la entrada intermitente de alimentos.

Cerebro

La glucosa es prácticamente el único combustible utilizado por el cerebro humano, excepto durante el ayuno prolongado. Al carecer de sistema de almacenamiento, este órgano necesita un suministro continuo de glucosa. Cuando la glucemia está en valores normales de 4,7 mM (85 mg/dl) en el cerebro se mide 1 mM, si el nivel de glucosa en sangre desciende, por debajo de un nivel crítico, el proceso de la glucólisis empieza a enlentecerse. En esta situación pueden producirse cambios en el funcionamiento cerebral, con el peligro que conlleva no sólo para el cerebro sino para todo el organismo.

El cerebro consume unos 120 gramos de glucosa al día lo que supone unas 420 Kcal. En estado de reposo prácticamente el 60 % de la glucosa utilizada por todo el organismo se oxida totalmente en las neuronas. Esta degradación oxidativa lleva aparejada un elevado consumo de oxígeno, lo que en reposo supone aproximadamente un 20 % del total gastado por el organismo.

Durante el ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos (acetato y 3-hidroxi-butirato), sintetizados en el hígado, reemplazan en parte a la glucosa como combustibles cerebrales. La degradación del acetoacetato proporciona dos moléculas de acetil-CoA, que penetran en el ciclo del ácido cítrico rindiendo energía. Los ácidos grasos no pueden ser utilizados porque al ir unidos en plasma a la albúmina no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, en su sustitución se utilizan los cuerpos cetónicos. Este cambio en el combustible mayoritario de las neuronas permite reducir al mínimo la destrucción de proteínas durante el ayuno.

Músculo

La función básica del músculo esquelético es la contracción, y para poder realizarla todo su metabolismo está dirigido a la obtención de ATP. Como la actividad muscular es intermitente, las necesidades de ATP no son siempre las mismas y el perfil metabólico presentará variaciones según las exigencias energéticas del momento.

Los principales combustibles del músculo son glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos. El músculo difiere del cerebro en que posee una gran capacidad de almacenamiento de glucógeno, de hecho las 3/4 partes de las reservas de glucógeno del organismo están en el músculo. Este depósito glucídico puede movilizarse para dar glucosa-6-fosfato y satisfacer las necesidades metabólicas. A diferencia del hepatocito, la fibra muscular carece de glucosa-6-fosfatasa, y, por lo tanto, no puede liberar glucosa a la sangre, la retiene y oxida, sirviéndole como el mejor combustible para sus estallidos de actividad. En el músculo esquelético en contracción activa, la velocidad de la glucólisis es mucho mayor que la del ácido cítrico, por lo que el piruvato se reduce a lactato (fermentación láctica), que fluye hacia el hígado (ciclo de Cori) donde se convierte en glucosa, logrando así desviar parte de la carga metabólica del músculo al hígado.

Cuando el músculo está en reposo, su actividad metabólica es muy distinta, su principal combustible son los ácidos grasos provenientes del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos, ambos se oxidan a acetil-CoA y proporcionan energía. El músculo cardíaco, a diferencia del esquelético,

co está activo continuamente, además, carece de depósitos energéticos y depende constantemente del suministro de glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos de la sangre. En este tipo de células, los cuerpos cetónicos son utilizados preferentemente a la glucosa. Su metabolismo es aerobio de forma permanente, para lo que dispone de un número de mitocondrias mucho mayor que en el músculo esquelético, y por la misma razón también es mucho más dependiente del suministro de oxígeno desde la sangre.

Tejido adiposo

El tejido adiposo está formado por las células adiposas o adipocitos, de amplia distribución en el organismo. Son células metabólicamente muy activas, que juntamente con los tejidos descritos realizan una regulación metabólica integrada de todo el organismo. La mayor parte de las reservas almacenadas en estas células son triacilgliceroles y constituyen un enorme depósito de combustible metabólico. El 15 % de la masa de un individuo adulto es tejido adiposo, lo que en un hombre de unos 70 Kg, supone un contenido energético de unas 140.000 Kcal.

El tejido adiposo tiene un metabolismo oxidativo y satisface sus necesidades energéticas oxidando glucosa y ácidos grasos. Pero su función específica es la esterificación de los ácidos grasos para formar triacilgliceroles (lipogénesis), y su hidrólisis liberando ácidos grasos (lipolisis). La síntesis de ácidos grasos se realiza en el hígado, en el tejido adiposo se realiza la condensación de estas moléculas lipídicas, por lo que la biosíntesis se reduce a la activación de estos ácidos grasos y su unión con el glicerol. El glicerol-3-fosfato es un intermediario clave que procede de un metabolito glucolítico, por este motivo las células adiposas necesitan glucosa para poder sintetizar triacilgliceroles.

Los triacilgliceroles están hidrolizándose y resintetizándose continuamente; si el nivel de glucosa es alto hay abundancia de glicerol-3-fosfato y la mayoría de los ácidos grasos se reesterifican de nuevo, pero si la cantidad de glucosa presente es escasa, habrá carencia de glicerol-3-fosfato, y los ácidos grasos no se esterifican y salen libres a sangre. De este modo, el nivel de glucosa en las células adiposas es el principal factor que determina la liberación o no de los ácidos grasos a plasma. Existe, además, una regulación hormonal, ya que la enzima que cataliza la separación del primer ácido graso es una lipasa sometida a un estrecho control.