

## INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO III: ADAPTACIÓN DEL ORGANISMO A LA DISPONIBILIDAD DE LOS NUTRIENTES

Maria Jesús Miró Obradors\* y Evangelina Palacios Alaiz†

\*Profesora Contratada Doctora y †Profesora Titular del departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

La alteración de los valores normales de la concentración plasmática de la glucosa se asocia a una serie de manifestaciones patológicas: la hipoglucemia puede motivar la pérdida de la conciencia y, en situaciones críticas, la muerte —a causa de la dependencia del cerebro de la glucosa como fuente energética—. Por el contrario, la hiperglucemia sostenida, como ocurre en la diabetes, origina desequilibrios metabólicos e induce daños en los tejidos, a través de la glucosilación de las proteínas, ocasionando insuficiencia renal, ceguera y lesiones cardiovasculares, entre otras enfermedades.

Para adaptarse a las distintas situaciones fisiopatológicas que alteran la glucemia, el organismo ha desarrollado una serie de mecanismos homeostáticos intrínsecos que le permiten mantener los valores de la concentración de glucosa en la sangre en el margen fisiológico que asegura nuestra salud.

Para la coordinación de esos mecanismos, el metabolismo de cada órgano y tejido debe estar estrictamente regulado e integrado con el del resto del organismo. En el ciclo alimentación-ayuno (estados: postabsortivo, ayuno y realimentación) las hormonas pancreáticas insulina y glucagón son las principales señales que alertan a las células del estado de la glucemia, para que, mediante un metabolismo integrado, se mantengan disponibles las fuentes energéticas y los precursores biosintéticos que el organismo necesita para sobrevivir.

### Integración metabólica en el estado postabsortivo

Los glúcidos, los lípidos y las proteínas que se ingieren sufren la digestión, a través de hidrólisis enzimáticas, en el tubo digestivo. En el enterocito se resintetizan los triglicéridos, que se transportan incluidos en los quilomicrones, a través de la vía linfática, a la sangre, desde donde se distribuyen a los tejidos extrahepáticos.

La mayor parte de los azúcares y los aminoácidos acceden al hígado a través de la vena porta: los hepatocitos captan estos nutrientes, en mayor o menor cantidad, dependiendo de factores como el tipo de dieta y el intervalo de tiempo entre cada ingesta. Estas células transforman dichos nutrientes en los combustibles y precursores biosintéticos necesarios para otros tejidos, cuyas necesidades varían con la actividad del organismo. En este sentido, el hígado

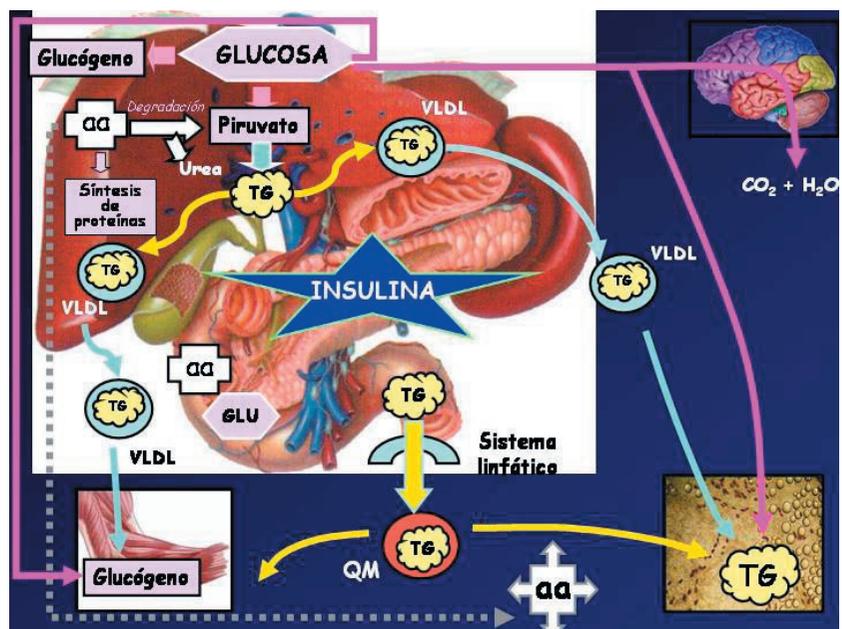
tiene gran flexibilidad metabólica para adaptarse a las distintas circunstancias y mantener la homeostasia de la glucosa.

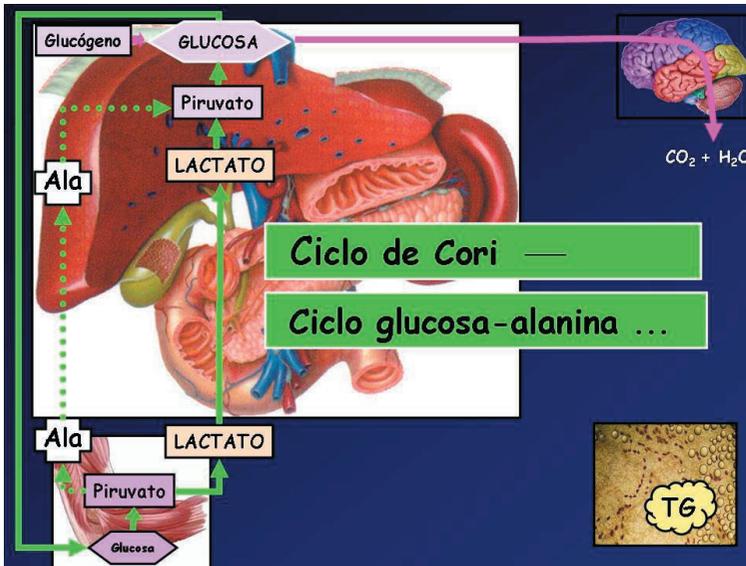
La glucosa que no captan los hepatocitos se distribuye a otros tejidos u órganos que utilizan este azúcar como fuente de energía, como el cerebro, y al tejido adiposo y al muscular, donde se almacena en forma de triacilglicerol y de glucógeno, respectivamente. Los tejidos extrahepáticos captan la mayor parte de los aminoácidos y el excedente se utiliza en el hígado para la síntesis de proteínas o se degrada en este órgano.

La elevación de la concentración de la glucosa en el plasma y la consiguiente liberación de la insulina por el páncreas motiva, en el hígado, la activación de: la síntesis de glucógeno, la glucólisis y la transformación del piruvato generado en acetilCoA, molécula, esta última, que se utiliza como sustrato para la síntesis de los ácidos grasos, cuyo destino inmediato es su oxidación mitocondrial y la consiguiente generación de energía. Los ácidos grasos excedentes se esterifican y, en forma de triacilglicerol, se incluyen en las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) que hacen posible su distribución desde el hígado a los tejidos extrahepáticos.

En definitiva, la insulina favorece la captación de la glucosa por las células y el almacenamiento de su exceso en forma de glucógeno. Así mismo, estimula los procesos que hacen posible la transformación del azúcar en lípidos de reserva (triacilglicerol).

### Integración metabólica en el estado de ayuno



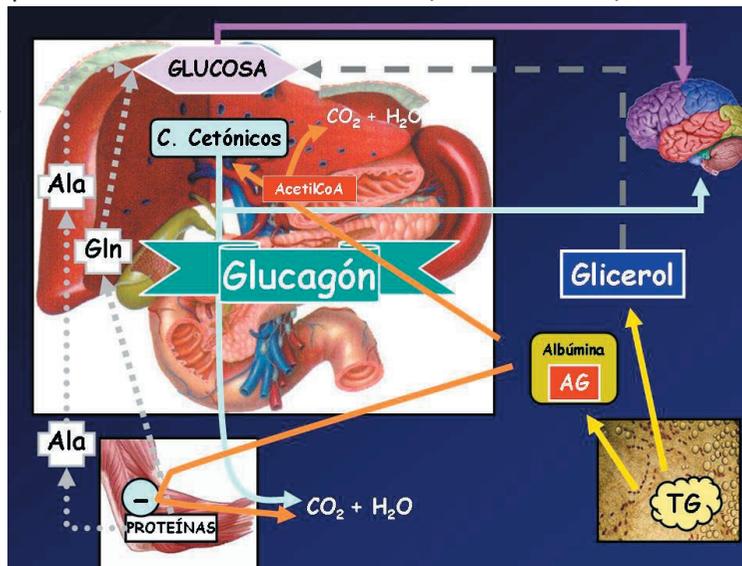


la glucosa que previamente se había convertido en lactato y alanina en los tejidos periféricos. Como el cerebro consume glucosa continuamente, es necesaria su síntesis a partir de otras fuentes carbonadas. Uno de los sustratos que aporta carbonos es el glicerol liberado en la lipólisis en el tejido adiposo; los aminoácidos glutamina y alanina, cuyo origen se encuentra en la proteólisis muscular también son sustratos gluconeogénicos.

Los ácidos grasos que se movilizan del tejido adiposo constituyen una buena fuente energética que se utilizará con preferencia a la glucosa en la mayoría de los tejidos. En el hígado, la oxidación de los ácidos grasos aporta la mayor parte del ATP necesario para la gluconeogénesis. Sin embargo, en el estado de ayuno, sólo una pequeña parte del acetilCoA que se libera en la  $\beta$ -oxidación entra en el ciclo del ácido cítrico para su completa oxidación. El destino principal de esta molécula es la formación hepática de cuerpos cetónicos que se liberan a la

Tras la ingesta, y como consecuencia de la rápida captación de la glucosa por las células de diferentes tejidos, la concentración plasmática del monosacárido desciende y se restablece el valor normal de la glucemia, lo que frena la tasa de liberación de la insulina por el páncreas.

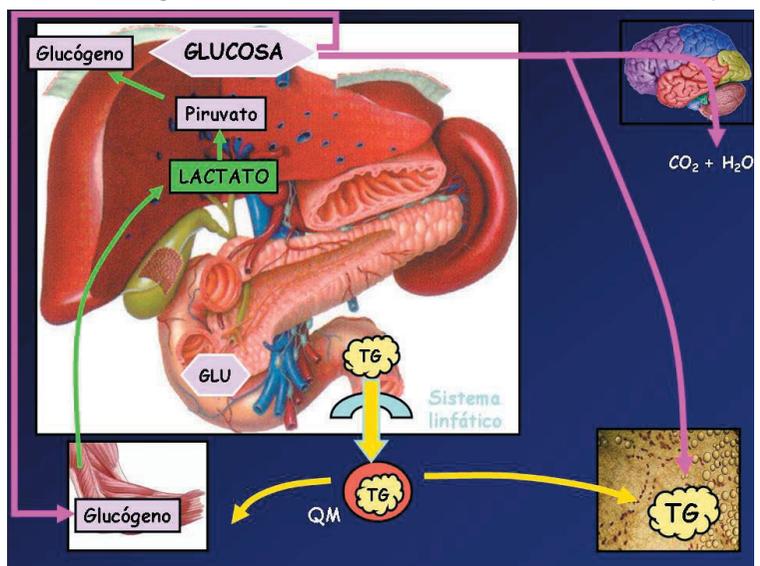
Cuando el organismo entra en fase de ayuno, el descenso adicional de la concentración de la glucosa plasmática motiva que las células  $\alpha$  de esta glándula secreten glucagón. La caída del cociente insulina/glucagón dirige el metabolismo celular de los distintos órganos y tejidos, así como su perfecta interconexión e integración, asegurando el suministro continuo de glucosa al cerebro.

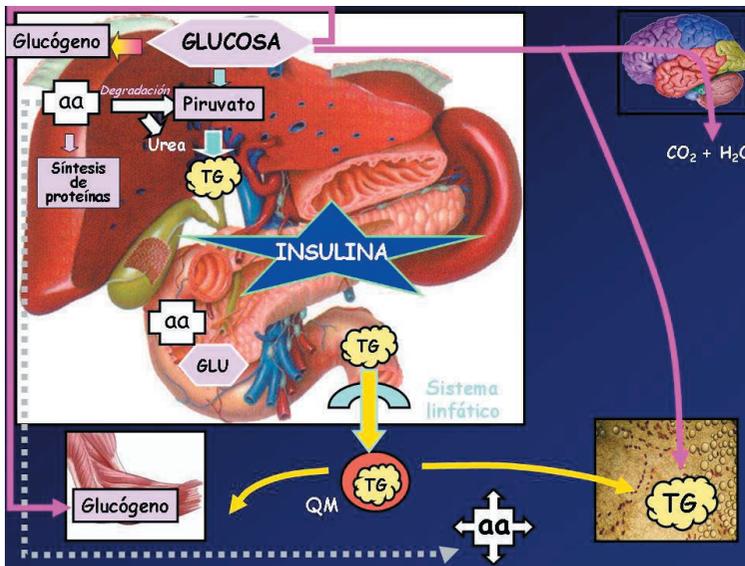


hepática de cuerpos cetónicos que se liberan a la sangre y que se captan en los tejidos que pueden utilizarlos como fuente energética. En el cerebro, aunque constituyen el combustible alternativo a la glucosa, los cuerpos cetónicos no satisfacen por completo las necesidades energéticas de sus células, para las cuales es siempre necesario el suministro del monosacárido. En el músculo esquelético, los cuerpos cetónicos evitan que se produzca la hidrólisis de las proteínas, ya que, a medida que los ácidos grasos se oxidan en el hígado, aumenta la concentración de los cuerpos

En el estado de ayuno, la glucogenólisis hepática es la vía principal que mantiene la glucemia. La glucosa hepática liberada a la sangre constituye la fuente energética que captan las células del cerebro y del músculo. En este último, el piruvato y el lactato originados en la degradación glucolítica del monosacárido se transportan al hígado, donde se utilizan como precursores de la glucosa en la vía gluconeogénica, completándose así el denominado ciclo de Cori (glucosa-lactato). También la alanina, generada por la transaminación del piruvato, se puede convertir en glucosa en el hígado, cerrando el ciclo glucosa-alanina.

A medida que el ayuno se prolonga, las reservas hepáticas de glucógeno se agotan. La gluconeogénesis a partir de lactato y alanina continúa, si bien este proceso únicamente recupera





cetónicos en el plasma y, en consecuencia, las células demandan menos glucosa y menos aminoácidos gluconeogénicos. En estas condiciones, no se activa la proteólisis ni tiene lugar, por tanto, la destrucción del fundamental tejido muscular.

Estas interrelaciones están coordinadas a través del glucagón, cuyo efecto es, en definitiva, la estimulación de la glucogenólisis y la liberación de la glucosa desde el hígado, así como la movilización de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

#### **Integración metabólica en el estado de realimentación**

Con la realimentación, los triacilglicerol se

metabolizan inmediatamente en la forma habitual propia del estado nutricional (postabsortivo), pero la glucosa requiere, en cambio, un tiempo de adaptación: inicialmente —debido a la baja concentración de este azúcar en la sangre— las células hepáticas apenas captan glucosa, por lo que la mayor parte de la que recibe el hígado a través de la vena porta se distribuye al cerebro y a otros tejidos periféricos que necesitan este combustible energético. Realmente, el hígado permanece en estado gluconeogénico durante algunas horas después de la ingesta con el fin principal, no de liberar glucosa a la sangre, sino de proporcionar glucosa fosforilada para restablecer las reservas del glucógeno hepático.

Pero, a medida que la concentración plasmática de la glucosa se eleva, también aumenta la velocidad de captación de este azúcar por el hígado que lo se utiliza para obtener energía mediante la glucólisis; su exceso, queda disponible para la síntesis de glucógeno y, seguidamente, los metabolitos procedentes de la degradación oxidativa de la glucosa se destinarán a la síntesis de ácidos grasos y de triacilglicerol.

Estos ajustes metabólicos desencadenados por la insulina y el glucagón tienen lugar en cortos intervalos de tiempo. A más largo plazo actúan otros mecanismos reguladores para mantener en equilibrio la ingesta de nutrientes y el gasto energético, de manera que el organismo de los mamíferos se mantenga en una homeostasia perfectamente controlada.

## **APROXIMACIONES PROTEÓMICAS A LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**Gianni García Faroldi\* e Ignacio Fajardo#**

*Doctorando (\*) y Profesor Ayudante (#) del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga*

Desde hace mucho tiempo, los científicos conocen que desde las moléculas más pequeñas que conforman las células, como los genes o las proteínas, hasta los propios organismos, pasando por las células y los tejidos, interactúan entre sí de manera muy compleja, y que estudiar una pequeña parte de todo este intrincado sistema es insuficiente. No obstante, la comunidad científica ha tenido que conformarse con realizar estudios reduccionistas de estos sistemas complejos debido principalmente a limitaciones técnicas. Afortunadamente, día a día, estas carencias tecnológicas se van superando y, hoy por hoy, es posible abordar multitud de estudios de sistemas complejos con una perspectiva más amplia, algo que hace tan sólo unos años era pura utopía. Así, por ejemplo, se han desarrollado una serie de disciplinas que poseen el sufijo «ómica», como las genómica, proteómica, metabolómica y otras, que pretenden dar una visión de conjunto que se aproxime un poco mejor, si cabe, a lo

que sucede realmente *in vivo*.

De entre estas disciplinas que pretenden dar una visión de conjunto de lo que ocurre en un tipo celular o un tejido, la que se centra en las proteínas se denomina proteómica. La proteómica se podría definir como una serie de métodos y técnicas destinados a estudiar el conjunto de proteínas que se expresan en una célula o tejido bajo unas condiciones dadas, lo que se conoce como el proteoma. Además, las técnicas proteómicas permiten estudiar los cambios postraduccionales que sufren las proteínas y las interacciones que se producen entre las proteínas, y de éstas con otras moléculas. Las proteínas que se expresan en un tipo celular o en un tejido concreto actúan de un modo coordinado para responder ante un estímulo dado como, por ejemplo, la presencia de un fármaco. Estudiar estos cambios globales desde el punto de vista del proteoma es lo que se propone esta aproximación: la proteómica.