

se va a degradar.

Otro punto interesante a tener en cuenta es si todas las proteínas van a sufrir este proceso de degradación. Pues bien, al igual que existe una señal ubicuitinante que condena a la proteína a su digestión, existe una señal SUMO que implica que la proteína no se ha de degradar, y pase a tener otro destino intracelular —por ejemplo, puede intervenir en la regulación del DNA—. Además, hay una serie de señales que determinan que una proteína se marque para su degradación, como las secuencias PEST (son secuencias cortas ricas en prolina, ácido glutámico, serina y treonina), cuya presencia o ausencia determinan la vida media normal de la proteína.

En conclusión, este «beso de la muerte» es un proceso que, en condiciones normales, se encuentra estrictamente regulado y no debería alterar el funcionamiento de las células o del organismo. Ahora bien, en personas

con diversas enfermedades, como el cáncer, se están investigando fármacos que actúen sobre esta vía, para bloquear la acción proteolítica del proteasoma, e impedir así los efectos carcinógenos.

Todo el estudio de la vía de la ubicuitina y el proteasoma, su implicación en numerosos procesos biológicos, y sus aplicaciones terapéuticas, no han pasado desapercibidos para la comunidad científica. En el año 2004, los científicos Aaron Ciechanover, Irwin Rose y Avram Hershko fueron galardonados con el Premio Nobel de Química, como reconocimiento a una labor iniciada en 1978 y que prosigue en la actualidad, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los enfermos, buscar una posible solución a sus males, demostrar a todo el mundo lo complejo que es el organismo (más, concretamente, la célula), y el esfuerzo y sacrificio que requiere su investigación.

INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO II: FUNCIÓN DEL PÁNCREAS EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO

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.

En el control del metabolismo energético es factor decisivo el estado de fosforilación de determinadas proteínas cuya modificación covalente de la estructura primaria motiva aumento o pérdida de su actividad. El predominio de una u otra forma (fosforilada/no fosforilada) viene determinada por la relación de actividades catalíticas proteína cinasa/fosfoproteína fosfatasa, enzimas que, a su vez, están sometidas a un control hormonal: la insulina (I) estimula la actividad fosfoproteína fosfatasa y, por consiguiente, la desfosforilación de enzimas; el glucagón (G), por el contrario, estimula la fosforilación de las mismas a través de la activación de varias proteínas cinasa. Mediante el equilibrio entre la relación de concentraciones plasmáticas de insulina y de glucagón ($[I]/[G]$), el organismo mantiene la glucemia casi constante a pesar de las grandes fluctuaciones de la ingesta.

Páncreas: órgano clave en la regulación del metabolismo

Esta glándula endocrina responde a la entrada de glucosa en sus células (proceso que tiene lugar durante y después de la ingesta alimenticia), secretando **insulina**, hormona que en estados basales de glucemia, se encuentra almacenada como proinsulina en las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans.

Cuando la concentración de glucosa en plasma es superior al valor normal (5 mM), las células β del páncreas captan rápidamente el monosacárido mediante la proteína transportadora de glucosa GluT2. La elevada constante de transporte propia de esta proteína (aproximadamente 60 mM) permite la entrada de glucosa según una cinética

lineal y no saturable en condiciones fisiológicas. En el interior celular, la glucosa, por la acción catalítica de la glucocinasa, se convierte inmediatamente en glucosa-6-fosfato que sigue la vía glucolítica. La activación de esta ruta degradativa favorece la entrada de Ca^{2+} en las células pancreáticas a través de los canales situados en la membrana plasmática y, como consecuencia, la



ENZIMA	VÍA METABÓLICA EN LA QUE EJERCE SU EFECTO REGULADOR Y REACCIÓN QUE CATALIZA	LOCALIZACIÓN PRINCIPAL	FORMA ACTIVA	EFECTO DEL INCREMENTO DEL COCIENTE [I]/[G] SOBRE	
				ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LA ENZIMA	ACTIVIDAD DE LA VÍA METABÓLICA
Glucógeno fosforilasa	Degradación del glucógeno $Glucógeno + Pi \rightarrow Glucosa\ 1P + Glucógeno$ (n glucosa) (n-1 glucosa)	Hígado Músculo esquelético	P	(-)	Disminución de la glucogenólisis
Glucógeno sintasa	Biosíntesis de glucógeno $UDP-Glucosa + Glucógeno \rightarrow UDP + Glucógeno$ (n glucosa) (n+1 glucosa)	Hígado Músculo esquelético	No-P	(+)	Activación de la glucogenosíntesis
Piruvato cinasa (isoforma L)	Glucólisis $Fosfoenolpiruvato + ADP + H^+ \rightarrow Piruvato + ATP$	Hígado	No-P	(+)	Activación de la glucólisis
AcetilCoA carboxilasa	Biosíntesis de ácidos grasos $Acetil\ CoA + ATP + HCO_3^- \rightarrow Malonil\ CoA + ADP + Pi + H^+$	Hígado Tejido adiposo	No-P	(+)	Activación de la biosíntesis de ácidos grasos
Triacilglicerol lipasa	Degradación de triacilglicérol de los depósitos lipídicos $Triacilglicérol + HOH \rightarrow ácido\ graso + diacilglicérol$	Tejido adiposo	P	(-)	Inactivación de la lipólisis

liberación de insulina por exocitosis.

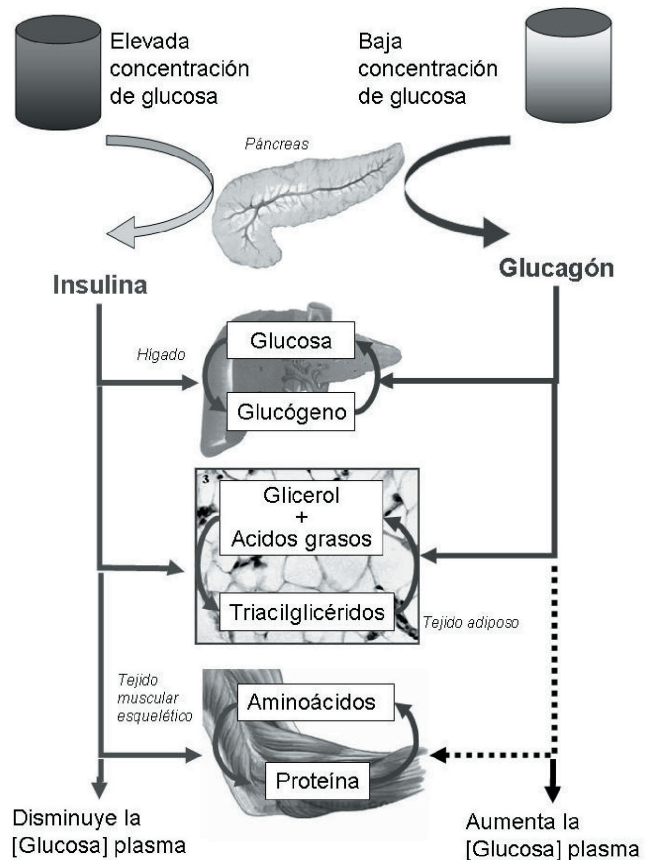
Una vez en el torrente circulatorio, la insulina se une a los receptores específicos presentes en la membrana plasmática de las células de diferentes tejidos. Estos receptores son proteínas que atraviesan la membrana plasmática y poseen actividad tirosina-cinasa, a las que se une la insulina para iniciar una cascada de señalización que regula la transcripción de genes determinados, la síntesis de determinadas proteínas y la actividad de enzimas citosólicas.

Por otra parte, el descenso de la concentración de glucosa que se produce durante el ayuno induce a que las células α del páncreas secreten **glucagón**. Esta hormona se une a receptores específicos (presentes en hepatocitos y adipocitos) que a su vez se acoplan a proteínas G heterotriméricas, lo que activa la cascada de señalización de la adenilato ciclasa. Esta enzima asociada a la membrana plasmática cataliza la transformación de ATP en AMPc, segundo mensajero que, al unirse a algunas proteínas citosólicas, modula su actividad biológica.

La proteína cinasa A (PKA) es una de estas proteínas para las que el AMPc es activador alostérico que se une al correspondiente centro regulador de la enzima, induciendo la disociación de las subunidades reguladoras y catalíticas; estas últimas quedan así dispuestas para la unión de las correspondientes proteínas sustrato, a las que fosforila a expensas de ATP y, como consecuencia, modifica su actividad.

Enzimas cuya actividad catalítica se regula por fosforilación.

La tabla de más arriba recoge una serie de enzimas con importante función reguladora de diferentes vías metabólicas y cuya actividad catalítica depende de su estado de fosforilación, que a su vez viene determinado por la actividad de proteínas cinasa y fosfoproteínas



fosfatasa dependiente de la señal hormonal [I]/[G].

Entre las enzimas indicadas, son sustratos de la PKA: la glucógeno sintasa, la piruvato cinasa, la acetilCoA carboxilasa y la triacilglicerol lipasa. La fosforilación y activación de la glucógeno fosforilasa depende de la **glucógeno fosforilasa cinasa**, enzima que es sustrato de

la PKA. Todas las enzimas citadas en su estado fosforilado son sustrato de la fosfoproteína fosfatasa cuya actividad se estimula en respuesta a la insulina.

Son también sustratos de la PKA las proteínas que se citan a continuación y que desempeñan importantes funciones reguladoras:

1) La **enzima bifuncional fructosa-6-P cinasa 2/fructosa-2,6-bifosfato fosfatasa 2** encargada de sintetizar y degradar la **fructosa-2,6-bifosfato**. Este metabolito es importante activador de la fosfofructocinasa glucolítica, enzima clave en el control de esta vía. La fructosa-2,6-bifosfato es también inhibidor de la fructosa-1,6-bifosfato 1 fosfatasa, reguladora de la gluconeogénesis. El incremento de la relación [I]/[G], regula la velocidad de ambas vías centrales del metabolismo de la glucosa, tanto por la detención de los procesos de fosforilación (inducidos por la proteína cinasa), como por la estimulación de la hidrólisis de enlaces éster fosfato (catalizada por la fosfoproteína fosfatasa).

2) La **proteína inhibidora de la fosfoproteína fosfatasa** que se activa por fosforilación. En su estado fosforilado, este inhibidor contribuye al mantenimiento de la glucógeno fosforilasa cinasa y de la glucógeno fosforilasa en su forma fosforilada y activa; a la vez, este estado de fosforilación inactiva a la glucógeno sintasa y como consecuencia, la glucogenólisis es muy activa. El incremento de la relación [I]/[G], favorece la desfosforiación de las enzimas del metabolismo del glucógeno y conduce a la estimulación de la glucogenosíntesis.

Una proteína citoplasmática regulada por fosforilación dependiente de la señal de insulina pero, a diferencia de las anteriores, a través de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3 cinasa, es la **glucógeno sintasa cinasa 3**. Esta enzima, que se encuentra entre las proteínas con más participación en la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa, es activa en su forma no fosforilada. Su fosforilación implica su incapacitación para fosforilar y con ello inactivar a la glucógeno sintasa que a su vez cataliza la etapa limitante de velocidad en la síntesis de glucógeno. Como consecuencia, el incremento de la relación [I]/[G], tiene como efecto metabólico, la estimulación de la glucogenosíntesis.

Conclusión

El páncreas es el órgano esencial para el control de la glucemia haciendo posible el mantenimiento, prácticamente constante, de la concentración de glucosa en sangre. Esa función clave la desempeña a través de modificaciones en la relación de concentraciones plasmáticas de dos hormonas, insulina y glucagón que el propio órgano biosintetiza y secreta.

La primera de las hormonas citadas reduce la glucemia y estimula los procesos anabólicos: síntesis de lípidos, glucogenosíntesis y síntesis de proteínas, mientras que la segunda, motiva aumento de la concentración de glucosa en plasma y estimula la glucogenólisis en el hígado, la lipólisis en el tejido adiposo y la degradación de las proteínas en el músculo esquelético.

¿CRUCE DE CABLES EN EL CEREBRO?

José Carlos Dávila

Profesor Titular del departamento de Biología Celular y Genética, Universidad de Málaga.

Es posible que entre los lectores de este artículo se encuentre alguna persona que vea las letras del texto de un color determinado (la «a» puede ser verde, la «e» puede ser amarilla, etc.) y que siempre las vea de ese color, aunque formen parte de palabras diferentes. O puede ocurrir incluso que ciertas palabras, escritas o habladas, las vea en color (por ejemplo, la palabra «cerebro» del título podría verla así: **cerebro**, de color azul). Pero eso no es todo. Algunas personas pueden 'ver' los sonidos, 'oler' las formas, 'sentir' los colores, o incluso 'saborear' la música. Esta extraña mezcla de los sentidos recibe el nombre de sinestesia (del griego *syn*, junto, y *aisthesis*, sensación), una condición fisiológica en la que la estimulación de un sentido (el oído, por ejemplo) se percibe como si otro u otros sentidos diferentes (la vista, por ejemplo) fueran estimulados simultáneamente.

La sinestesia puede implicar a cualquiera de los sentidos. Una de las asociaciones más frecuente en los sinestésicos es la de las letras o números coloreados, aunque también hay personas sinestésicas que oyen sonidos en respuesta a olores, que perciben olores en respuesta al tacto, o que el concierto de violín de

Beethoven le 'sabe' a chocolate.

La sinestesia es una condición relativamente rara, cuya frecuencia se estima en una de cada dos mil personas. Algunos estudios muestran que se da más entre las mujeres que entre los hombres y con mayor frecuencia en individuos zurdos, aunque se desconoce la razón de estas diferencias. Se ha sugerido que la sinestesia podría tener un componente genético, ya que parece darse con relativa frecuencia en varios miembros de una misma familia.

Las percepciones sinestésicas son reales (no se trata de 'imaginaciones'), se producen espontáneamente (son involuntarias) y son específicas de cada persona. Así, dos individuos sinestésicos diferirán seguramente en el color de una letra, o asociarán diferentes percepciones con un determinado tipo de estímulo. Otra característica de la sinestesia es que las percepciones sinestésicas son duraderas y consistentes. Es decir, el sinestésico que asocie un sonido («oír campanas», por ejemplo) con un cierto estímulo visual, oirá siempre campanas frente a ese estímulo. Además, la memoria de la percepción sinestésica (secundaria) es muchas veces mejor que la