

genes homólogos, denominados *otx1* y *otx2*, esenciales para el correcto desarrollo de la porción anterior del cerebro. Los mutantes *otx1* muestran anomalías que afectan al córtex dorsal, mesencéfalo y cerebelo, mientras que los mutantes *otx2* originan la pérdida total del prosencéfalo, mesencéfalo y la parte más rostral del rombencéfalo [Acampora y cols. *Development* 25:1691-1702 (1998)]. Lo que resulta realmente sorprendente es la enorme similitud existente en los mecanismos de regulación del desarrollo cerebral mostrado por el gen *otd* de *Drosophila* y los genes *otx* del ratón. Este hecho ha sido puesto de manifiesto mediante experimentos de rescate genético, en los que se han introducido y sobreexpresado genes *otx1* y *otx2* de humanos en moscas dotadas de una mutación nula *otd*, obteniéndose como resultado el perfecto desarrollo de un cerebro de insecto carente de los defectos propios de la mutación *otd*. De la misma forma, la incorporación de genes *otd* en ratones mutantes nulos *otx1* tiene como consecuencia la supresión

de todas las anomalías cerebrales del mamífero [Leuzinger y cols. *Development* 125:1703-1710 (1998)]. El hecho de que los sistemas de regulación del desarrollo mantengan un nivel de conservación tal, que incluso sus genes pueden ser potencialmente intercambiables entre especies, contrasta con la diversidad de estructuras cerebrales aparecidas a lo largo de la evolución. Una posible respuesta a esta paradoja podría venir dada por el hecho de que estos genes conservados adquiriesen, pese a mantener casi intacta su secuencia, diferentes papeles en el contexto global de un sistema de regulación superior de mayor complejidad. Otras opciones posibles pasan por la variación en el número de copias del gen, las diferencias en cuanto a patrones de expresión o las modificaciones en los procesos postranscripcionales, las cuales podrían originar interacciones previamente inexistentes que contribuyesen a la aparición de nuevos procesos morfogénicos.

INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO I: ¿CÓMO SE ADAPTA EL ORGANISMO A LAS FLUCTUACIONES EN LA DISPONIBILIDAD DE SUS FUENTES ENERGÉTICAS?

Evangelina Palacios Alaiz* y María Jesús Miró Obradors¶

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

Entre los múltiples desafíos que la bioquímica hubo de afrontar en el siglo XX, se encuentra el de proporcionar una imagen de la célula, organizada como un sistema químico funcional. En la década de los sesenta, el intento fue brillantemente coronado y el bioquímico se planteó la necesidad de conocer, no sólo la química interna de las células, sino también el lenguaje para su intercomunicación. La investigación fue dando respuestas parciales que han permitido entender los mecanismos mediante los cuales el flujo de moléculas a través de encrucijadas metabólicas fundamentales, la compartimentación celular y la interconexión entre órganos y tejidos con diferentes perfiles metabólicos permiten coordinar una complicada red de reacciones para satisfacer las necesidades de ATP, poder reductor y precursores biosintéticos del organismo completo y asegurar su perfecto funcionamiento.

El metabolismo debe estar estrictamente regulado y coordinado para atender a las necesidades de la célula en diferentes situaciones

Para el ser humano, así como para otros muchos organismos, los alimentos representan la fuente que puede cubrir las necesidades energéticas inmediatas, a la vez que transformarse en una reserva de nutrientes y energía que las células de los diferentes tejidos puedan

utilizar en periodos de ayuno o restricción de aporte exógeno de nutrientes.

El metabolismo, definido como el conjunto de reacciones que proporciona un aporte continuo de sustratos para el mantenimiento de la vida, incluye procesos catabólicos y anabólicos. En las rutas catabólicas se libera energía, parte de la cual se transforma en trifosfato de adenosina (ATP) y se recoge en nucleótidos reducidos (NADH, NADPH y FADH₂). Las reacciones anabólicas necesitan un aporte energético que usualmente lo proporciona la hidrólisis del ATP, molécula que es transportadora universal de energía metabólica y que también es el poder reductor necesario, suministrado por los nucleótidos reducidos.

Tanto las rutas catabólicas como las anabólicas se suceden en tres niveles. En el nivel 1, se produce la interconversión entre las macromoléculas complejas (proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y lípidos) y las moléculas sencillas, monoméricas (aminoácidos, nucleótidos, azúcares, ácidos grasos y glicerol). En el nivel 2 tiene lugar la interconversión de los monómeros y compuestos orgánicos más sencillos (piruvato y acetilCoA). Finalmente, en el nivel 3, se lleva a cabo la degradación de estos intermediarios metabólicos a compuestos inorgánicos (CO₂, H₂O y NH₃) o la utilización de estos

precursores para la síntesis de las diferentes biomoléculas.

Los organismos vivos deben coordinar estas vías metabólicas para sobrevivir en etapas deficitarias y en aquellas otras en las que la disponibilidad de energía excede las necesidades inmediatas de la misma.

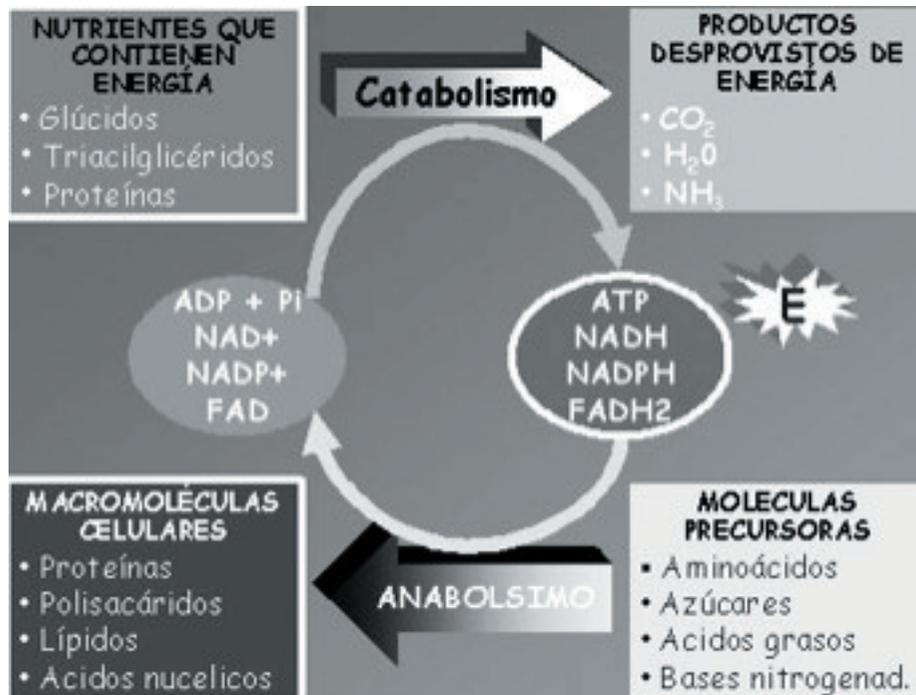
Entre los principales factores que controlan el flujo a través de las vías metabólicas se incluyen: a) disponibilidad de sustratos; b) regulación de la actividad enzimática (alostérica y/o por modificación covalente); y c) regulación de la concentración de moléculas enzimáticas activas. Las variaciones en estos parámetros están, a menudo, ligadas a la presencia en el torrente circulatorio de hormonas que constituyen una señal que, simultáneamente, detectan células distribuidas en órganos y tejidos diversos y que, en definitiva, dirigen la integración metabólica del organismo completo.

Cada tejido tiene un perfil metabólico característico

Cada tejido y órgano del cuerpo humano desempeña una función específica, para la cual ha desarrollado una anatomía y las actividades metabólicas acordes con dicha función. De entre ellos, el hígado, por su destacada función en la homeostasis del organismo, puede llevar a cabo la más extensa red de reacciones metabólicas.

El cerebro tiene como función principal la transmisión de los impulsos nerviosos mediante un mecanismo que necesita el continuo aporte de ATP, que obtiene a partir de la glucosa (en condiciones normales) o de los cuerpos cetónicos (en situaciones como la inanición), siempre que el suministro de oxígeno sea el adecuado.

El tejido adiposo está constituido por células (adipocitos) especializadas en la reesterificación de los ácidos grasos (que almacenan como triacilgliceroles en el citosol) y en la movilización de estos lípidos para satisfacer la demanda energética de las células de otros órganos y tejidos. Por tanto, los adipocitos son células metabólicamente muy activas que conservan los ácidos grasos y los liberan como fuente energética respondiendo con rapidez a distintos estímulos hormonales en coordinación metabólica con el hígado, el músculo



esquelético y el corazón.

El tejido muscular esquelético actúa transformando la energía química (en forma de ATP) en energía mecánica que permite a sus células realizar trabajo y desarrollar movimiento. Su característica metabólica más importante es la de estar muy especializado en la generación de ATP como fuente inmediata

de energía a partir de creatina fosfato, glucosa, glucógeno, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, según su tipo y grado de actividad.

El hígado es la central metabólica del organismo. Regula los niveles de metabolitos en el plasma, para asegurar el adecuado suministro de los mismos al cerebro, músculo y otros órganos periféricos. La organización estructural del parénquima hepático y los elementos vasculares de este órgano son los más idóneos para llevar a cabo esta función. Todos los nutrientes absorbidos en el intestino (a excepción de los ácidos grasos) se liberan en la vena porta que drena directamente en el hígado, órgano que actúa así, como un «vigilante» interpuesto entre el tubo digestivo y el resto del organismo para controlar y distribuir tales nutrientes. Es especialmente importante la función del hígado como «regulador de la glucemia».

Aunque sensible a distintas hormonas, la concentración de glucosa en el plasma es, en sí, el verdadero sensor que alerta al hígado del estado metabólico del organismo. Dos proteínas hepáticas intervienen en este proceso: la proteína transportadora de glucosa GLUT2 y la glucocinasa, proteína enzimática que cataliza la fosforilación de la glucosa en el hepatocito. El suministro de glucosa hepática al torrente sanguíneo e, indirectamente, a los tejidos extrahepáticos está asegurado por la actividad glucosa-6-fosfato fosfatasa, ligada al retículo endoplasmático de los hepatocitos. Además, el hígado contiene una importante reserva de glucosa en forma de glucógeno y lleva a cabo la ruta de la gluconeogénesis al biosintetizar glucosa a partir de precursores no glucídicos (piruvato, lactato, glicerol y ciertos aminoácidos).

Ciclo «alimentación-ayuno»

La complejidad de los mecanismos que regulan el

metabolismo energético en los mamíferos permite a los mismos responder con eficacia a los cambios en sus demandas energéticas, integrando el metabolismo especializado de los distintos órganos y tejidos en el conjunto del organismo.

Ya se ha citado la función de los alimentos como fuente de energía, pero como la ingesta en el ser humano no es continua, la utilización de los mismos y la movilización de las reservas endógenas se desplazan claramente durante las pocas horas que transcurren entre las comidas cerrando un ciclo denominado de alimentación-ayuno, en el que se diferencian

tres etapas: estado postabsortivo después de una comida, ayuno nocturno y estado de realimentación (primera ingesta). En todas ellas, el metabolismo energético del organismo está integrado y regulado con el fin principal de mantener la glucemia relativamente constante.

La estrategia metabólica consiste en almacenar calorías cuando los nutrientes están disponibles y movilizar las reservas cuando no los hay. El hígado actúa como un interruptor que desvía el metabolismo hacia uno u otro perfil, utilizando para ello los distintos mecanismos

reguladores que ya se han mencionado.

En el hígado de un organismo bien nutrido se favorece la degradación oxidativa de la glucosa (glucólisis), la síntesis del glucógeno (glucogenosíntesis) y la de los triacilgliceroles (lipogénesis). Sin embargo, el perfil metabólico de este órgano en un estado de ayuno es bastante diferente:

se activa la degradación del glucógeno (glucogenólisis), la síntesis de la glucosa a partir de los precursores endógenos (gluconeogénesis), la síntesis de los cuerpos cetónicos (cetogénesis) y la degradación de las proteínas (proteólisis).

