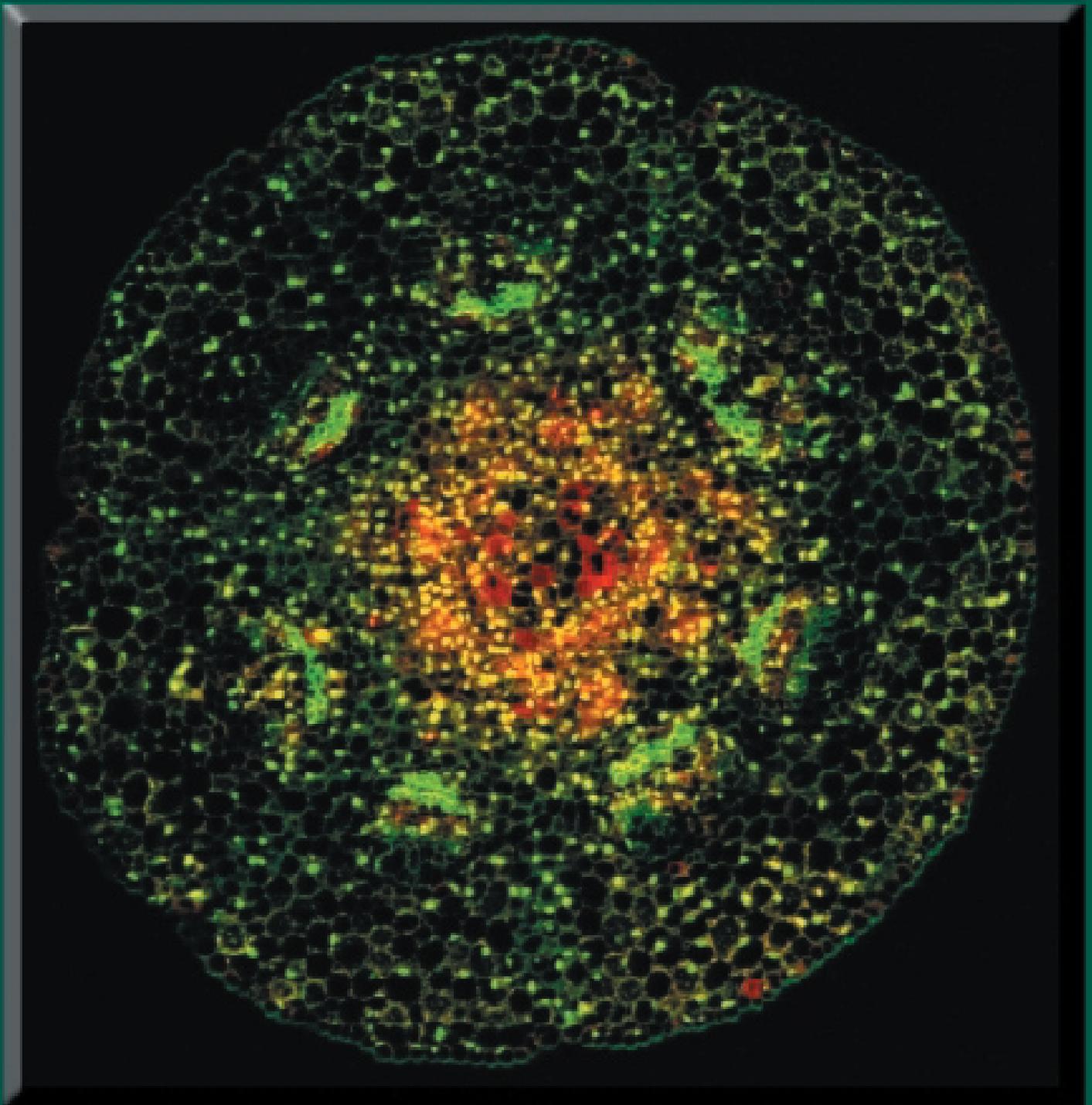


Encuentros en la Biología



Director:
Salvador Guirado

Editor jefe:
M. Gonzalo Claros

Comité editorial:
Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Diseño de la portada:
M. Gonzalo Claros

Correspondencia a:
Encuentros en la Biología,
M. Gonzalo Claros (Editor jefe),
Depto. Biología Molecular y Biquímica,
Facultad de Ciencias,
29071 Málaga
Tfno.: 952 13 7284
email: claros@uma.es

Dirección de internet:
<http://www.encuentros.uma.es/>

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Doctorado de la Universidad de Málaga.

D.L.:MA-1.133/94

ÍNDICE

3 La reproducción en anfibios: interacción espermatozoide-ovocito en el sapo *B. arenarum*.

Florencia Correa Fiz

4 Patrones genéticos conservados en la regulación del sistema nervioso central: insectos frente a mamíferos

Daniel Pineda Tenor

6 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*

Portada: imagen de epifluorescencia de los cotiledones de *Pinus sylvestris* teñidos con anaranjado de acridina (Foto: M^a Fernanda Suárez, Dpto Biología Molecular y Bioquímica, UMA)

Instrucciones para los autores

La revista Encuentros en la Biología es una publicación mensual durante el curso académico español que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. Cualquier persona puede publicar en ella siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:

1. Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
2. El formato del documento puede ser RTF, SXW (OpenOffice), DOC (Microsoft Word) o ABW (AbiWord). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
3. Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
4. Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
5. Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos serán en blanco y negro puros, y deberán ir colocados en su posición, dentro del archivo. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formato GIF o JPG, a una resolución mínima de 150 dpi, máxima de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
6. Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas se citarán entre paréntesis dentro del propio texto indicando el apellido del primer autor (se escribirá «y cols» en caso de ser más), el año, la revista o libro donde aparece, el volumen y las páginas.
7. Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico al editor jefe (claros@uma.es) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un disquete o CD. No se devolverá ningún original a los autores.
8. Los trabajos serán leídos al menos por un editor y/o un revisor externo para asesorar sobre la conveniencia de publicar el trabajo; también se podrán sugerir al autor las mejoras formales o de contenido que harían el artículo más aprovechable. En menos de 30 días se enviará la notificación al autor por correo electrónico.

LA REPRODUCCIÓN EN ANFIBIOS: INTERACCIÓN ESPERMATOZOIDE- OVOCITO EN EL SAPO *B. ARENARUM*.

Florencia Correa Fiz

Becaria de Investigación, Departamento de Biología molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga

Los anfibios son vertebrados primitivos, los primeros que lograron sobrevivir fuera del agua. La fecundación en la mayoría de los anfibios es externa. En este proceso azaroso el macho abrazado a la hembra en el amplexus, descarga los espermatozoides a medida que los ovocitos son liberados en una gran cantidad, para asegurar el éxito del proceso.

Ovulación y deposición del ovocito

Los ovocitos de los anfibios detenidos en profase I pueden estar años en el ovario sin completar la meiosis. Una vez concluida la vitelogénesis y el crecimiento del ovocito, tiene lugar un estímulo hormonal de gonadotrofinas procedentes de la hipófisis, inducido por el hipotálamo en épocas de apareamiento. Esto lleva a que ocurra la primera división meiótica con la formación del primer corpúsculo polar. La segunda división meiótica se detiene en metafase II. Los ovocitos se desprenden del **ovario** y caen a la cavidad celómica transitoriamente, desde donde se dirigen hacia el oviducto (figura 1). Esta liberación al **celoma** ocurre también como resultado de la estimulación hormonal llevada a cabo por la hipófisis, la cual, a su vez, responde a distintos estímulos ambientales (temperatura, luz, lluvia, etc.) (Micei y Cabada, Trends Compar. Biochem. & Physiol, 5, 249-265, 1998). Cuando los ovocitos pasan por la **pars recta** del oviducto, la cubierta celómica se transforma en cubierta vitelina. Estas cubiertas son diferentes en cuanto a sus propiedades biológicas: la envoltura vitelina (**EV**) es fecundable, mientras que la celómica no lo es. Una vez en el **ovisaco**, se almacenan hasta el momento de la deposición, que en condiciones normales ocurre durante el abrazo sexual.

Los espermatozoides que acaba de deponer el

macho inseminan inmediatamente los ovocitos. El espermatozoide penetra a través de la cubierta gelatinosa y la envoltura vitelina, entrando finalmente en contacto con la membrana plasmática del ovocito. Después de la fusión de membranas y la entrada del pronúcleo masculino en el citoplasma de la célula femenina se producen una serie de modificaciones en el ovocito que impiden la penetración de un nuevo espermatozoide.

La EV de anfibios es una entidad única y discreta, que existe en **cuatro** formas relacionadas. La **envoltura ovárica** es la que rodea al ovocito durante su crecimiento en el ovario; la **envoltura celómica**, asociada con la cubierta del ovocito de la cavidad celómica; la **EV** propiamente dicha, característica del ovocito depuesto; y la **cubierta de fecundación**, que sólo aparece en el huevo fecundado o cigoto. Con excepción de las envolturas celómica y ovárica, que presentan las mismas composiciones macromoleculares, estas formas presentan ultraestructuras únicas, que poseen composiciones moleculares diferentes, aunque relacionadas. Cada una de estas estructuras cumple una función distinta durante la fecundación. La EV está implicada en la **unión del espermatozoide**, la **inducción de la reacción acrosómica** y el **bloqueo de la poliespermia**. Se supone, además, que la EV constituye una barrera fundamental para la fecundación cruzada, asegurando la **especificidad de especie**.

La envoltura vitelina está compuesta por glucoproteínas que presentan un dominio característico conocido como **dominio ZP**. Dentro de cada familia existe una considerable conservación en cuanto al número y posición de residuos de cisteína así como de los sitios probables

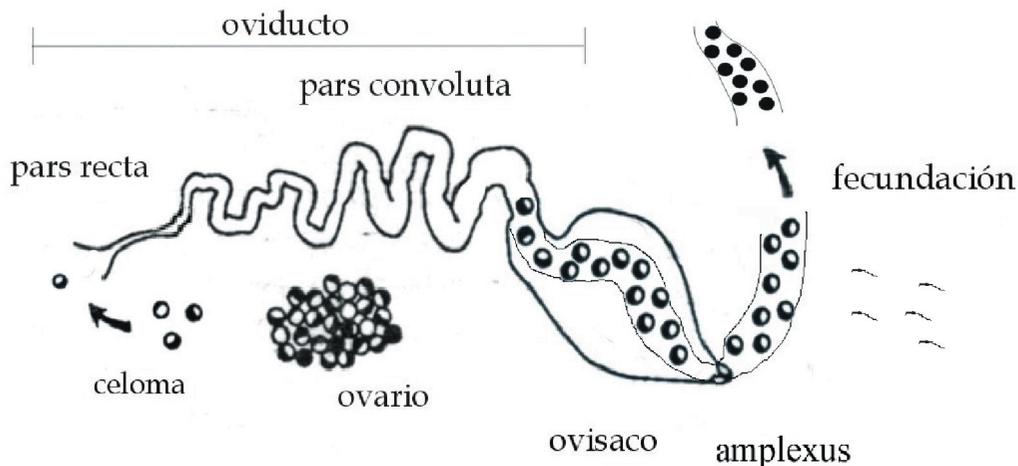


Figura 1. De la ovogénesis a la fecundación. Esquema que indica el camino seguido por los ovocitos desde el ovario, en su paso por el oviducto hasta la deposición en el momento de la fecundación. (Adaptado de Hedrick y Nishihara J. Electron Microsc Tech. 17, 319-335 1991)

de *N*-glucosilación. Estas proteínas componentes se han agrupado en tres **familias de glucoproteínas ZP**. En un principio el grupo de Dunbar (Dev Biol. 106, 1-14, 1984) agrupó a estas familias de acuerdo a la similitud en aminoácidos con las proteínas originalmente informadas para ratón, y las nombraron con números crecientes de acuerdo a la masa molecular aparente en geles de poliacrilamida. Así, ZP1 es la de mayor masa molecular aparente a la que le sigue ZP2 y ZP3. Esta nomenclatura fue modificada años más tarde por Harris y colaboradores (DNA Seq. 4, 361-193, 1994), quienes agruparon estas proteínas en base a la similitud entre las secuencias de ADNc, llamándolas ZPA, ZPB y ZPC. Basándose en el tamaño del ADNc, denominaron ZPA, al producto que correspondía al ADNc más largo y ZPC al de ADNc más corto. Esta nomenclatura es la que más se utiliza hoy en día.

Composición molecular de la EV de los ovocitos de *B. arenarum*

La envoltura vitelina de *B. arenarum* está compuesta por cuatro proteínas mayoritarias, todas ellas glucoproteínas. Por tal motivo se denominaron con la sigla gp, seguidas de un número correspondiente a sus masas moleculares aparentes en kDa. Así, de mayor a menor se las conoce como gp120, gp75, gp41 y gp38 (Barisone *et al.*, Biol Reprod. 66, 1203-9, 2002). Aunque se ha descrito que todos los componentes de la EV de *B. arenarum* son glucoproteínas que intervienen en el proceso de fecundación, entre ellos en la unión del espermatozoide, aún no se ha descrito cuáles de ellas están realmente involucradas, es decir, cuáles de ellas son los ligandos específicos. En un esfuerzo por identificar los ligandos específicos para el espermatozoide de *B. arenarum*,

se han realizado experimentos de fecundación *in vitro* utilizando una técnica que permite evaluar la cantidad de células móviles (espermatozoides) a macromoléculas inmovilizadas en una superficie de vidrio (proteínas purificadas). Los resultados, aunque no son concluyentes, indican que dos de las cuatro proteínas mayoritarias de la EV estarían involucradas en la unión del espermatozoide *in vitro*.

Aunque existe similitud entre estas glicoproteínas de cubierta oocitaria en distintas especies, los componentes responsables de unión al espermatozoide han mostrado ser diferentes. Así, se describió que ZPC es el ligando principal en ratón (Bleil JD *et al.* Cell 1980; 20:873-882), en cerdo es ZPB (Yonezawa N *et al.*, Eur J Biochem 1997; 248:86-92) y ZPC (Vo LH *et al.*, Biol Reprod 2000; 62:766-744) y ZPA (Tian B *et al.*, J Cell Biol 1997; 136:1099-1108) para el anfibio *X. laevis*. Tales diferencias podrían deberse, al menos en parte, al papel crítico en la unión al espermatozoide que juegan las cadenas de azúcares en estas glucoproteínas.

El continuo estudio de las moléculas involucradas en la interacción espermatozoide-ovocito permitirá conocer al menos uno de los sucesos fundamentales en la generación de un nuevo individuo. Conociendo los puntos de control de la fecundación, así como las moléculas involucradas en el reconocimiento entre gametos, se podría intentar la manipulación de éstos para regular el proceso de fecundación positiva o negativamente. Los resultados obtenidos utilizando este anfibio como **modelo** de estudio permiten inferir sobre lo que podría suceder en **otras especies**, para así plantearse nuevas hipótesis que se deben analizar detalladamente en aquella que sea de interés.

PATRONES GENÉTICOS CONSERVADOS EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: INSECTOS FRENTE A MAMÍFEROS

Daniel Pineda Tenor

Becario de Investigación, Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología, Universidad de Málaga

Durante décadas el hombre se ha esforzado en comprender los complejos mecanismos implicados en el desarrollo del sistema nervioso, realizando multitud de experimentos en diversos modelos que abarcan desde la aparente sencillez de los sistemas invertebrados hasta la enorme complejidad presente en la mayoría de los vertebrados. La disparidad aparecida en la morfología de los sistemas nerviosos de estos alejados organismos ha tenido como consecuencia que durante mucho tiempo los investigadores pensasen que los mecanismos de control relacionados con su ontogenia no guardaban relación alguna. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que, pese a la enorme diferencia anatómica existente entre los cerebros de insectos y mamíferos, se

pueden encontrar similitudes en cuanto a la expresión de los genes reguladores del desarrollo en los sistemas nerviosos de ambos grupos.

El cerebro de *Drosophila*, modelo de insecto por excelencia, se halla constituido por un ganglio supraesofágico anterior, subdividido en protocerebro (PC o b1), deutocerebro (DC o b2) y tritocerebro (TC o b3) y por un ganglio subesofágico posterior, subdividido en los neurómeros mandibular (MD o s1), maxilar (MX o s2) y labial (LB o s3) [Younossi-Hartenstein y cols. J Comp Neurol 370:313-329 (1996)].

El cerebro de los mamíferos, por su parte, difiere bastante del anterior, hallándose estructurado en tres regiones principales que, ordenadas rostrocaudalmente,

reciben los nombres de prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Estas regiones se originan a partir de un tubo neural segmentado transversalmente en dominios neuroméricos. Así, la región rostral del tubo se halla dividida en 6 neurómeros denominados prosómeros, los cuales darán origen al diencéfalo (p1 a p3) y al prosencéfalo secundario (p4 a p6). La porción ventral de este último originará el hipotálamo, mientras que la región dorsal dará lugar a las vesículas telencefálicas. El mesencéfalo, por su parte, tiene su origen en un único neurómero central, mientras que el rombencéfalo posee la nada desdeñable cifra de nueve segmentos, llamados rombómeros, que darán lugar a puente, cerebelo (r0 a r5) y bulbo raquídeo (r6 a r8) en el individuo adulto [Rubenstein y cols. *Science* 266:578-580 (1994)].

Pese a la enorme diferencia existente en la macroestructura del sistema nervioso de ambos grupos es posible establecer grandes similitudes en cuanto a la regulación de su ontogenia, en base a la expresión de los genes homeóticos. Estos genes se describieron por primera vez en 1915 por Calvin Bridges, uno de los discípulos del afamado genetista Thomas H. Morgan, el cual observó una curiosa mutación en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* en la que los halterios, estructuras esenciales para la estabilización del vuelo del insecto, estaban transformados en alas. A este tipo de mutación capaz de alterar la morfología del individuo originando que una parte del cuerpo fuese en su apariencia similar a otra distinta se le llamó homeótica, y los genes responsables del control de las distintas estructuras del organismo pasaron a denominarse genes homeóticos. Estos genes se han estudiado de forma intensa por los biólogos moleculares, lo cual no sólo ha permitido caracterizar sus productos génicos y delimitar los efectos generados por su mutación, sino que además ha podido determinar el alto grado de conservación que estos genes han mantenido a lo largo de la evolución. De esta forma, los genes homeóticos (*hox*) se hallan dispuestos en *Drosophila* en dos agrupamientos (*clusters*) que reciben en su conjunto los nombres de complejo *antennapedia* y complejo *bithorax*. El orden en el que se disponen los genes de dichos complejos a lo largo del cromosoma es el mismo que el orden de expresión anteroposterior, o lo que es lo mismo, la mayor proximidad de un gen a la región 3' del cromosoma condiciona la presencia del mismo en las porciones rostrales del organismo. Asimismo, existe también una colinealidad temporal, siendo más temprana la expresión de los genes cercanos a la región 3' del cromosoma que los presentes en la región 5' [Duboule y cols. *Trends Genet* 10:358-364 (1994)]. Uno de los genes incluidos en el complejo *antennapedia*, el llamado *labial*, está implicado en la regulación del desarrollo del tritocerebro, de tal forma que una mutación en el gen tiene como consecuencia defectos en las proyecciones axonales de esta región. Así, tanto las células progenitoras del desarrollo temprano como las neuronas subsiguientes se ubican correctamente en su posición natural, pero

presentan una ausencia total de ramificaciones dendríticas y proyecciones axonales, privando por tanto a esta región del contacto con otras áreas cerebrales. Los resultados de esta carencia se traducen en la ausencia de la comisura tritocerebral, la desaparición de las vías entre los ganglios supra y subesofágicos, y la pérdida de identidad neuronal reflejada en la carencia de expresión de numerosos marcadores moleculares. [Hirth y cols. *Development* 125:1579-1589 (1998)]. En los vertebrados se han descrito genes *hox* homólogos estructural y morfológicamente a los genes homeóticos de *Drosophila*. Así, en el caso de mamíferos se conocen 13 grupos de genes *hox* organizados en 4 agrupamientos llamados *hoxA-hoxD*. Al igual que en insectos, estos genes poseen un paralelismo entre su posición 3'-5' en el cromosoma y la expresión espaciotemporal en el organismo. En este contexto, se ha visto que existen en ratón dos genes considerados homólogos al *labial* de *Drosophila*, denominados *hoxa1* y *hoxb1*. La inactivación funcional del gen *hoxa1* genera defectos de segmentación manifestados de forma evidente en la reducción del tamaño de los rombómeros r4 y r5, alteraciones en las proyecciones axonales de las neuronas motoras de estas regiones y defectos en las localizaciones de los cuerpos celulares de los núcleos del trigémino. Sin embargo, la identidad de r4 se mantiene en estos mutantes. Por el contrario, la pérdida de función de *Hoxb1* no influye en la reducción de tamaño de r4, pero sí en la modificación de la identidad de esta región, de tal forma que induce la transformación parcial de r4 a r2. De esta forma, la actividad combinada de estos genes resulta ser muy similar a la mostrada por su homólogo *labial* de *Drosophila*, reflejando, pues, el paralelismo presente en la regulación de ambos sistemas [Reichert. *Int. J. Dev. Biol.* 46:81-87 (2002)].

Los genes homeóticos son responsables del desarrollo de las estructuras complejas generadas a partir de los segmentos en los que se halla dividido un embrión. Sin embargo, la especificación de dichos segmentos tiene lugar en los estadios iniciales del desarrollo, y se halla regulada por los primeros genes cigóticos expresados en el embrión, entre los cuales encontramos a los genes *gap* (hueco en inglés). El nombre de estos genes se debe a que las mutaciones originadas en su seno tienen como consecuencia la ausencia de grandes regiones que pueden comprender varios segmentos del embrión. El gen *orthodenticle* (*otd*) de *Drosophila* constituye un claro ejemplo de este tipo de genes, hallándose implicado en el desarrollo y segmentación de la porción anterior del cerebro. La pérdida de función de este gen tiene como consecuencia la desaparición de todos los neurómeros del protocerebro y la mayoría de los del deutocerebro, ocasionando, por tanto, una reducción drástica del encéfalo embrionario [Hirth y cols. *Neuron* 15:769-778 (1995)]. Existen en los vertebrados genes *gap* de secuencia homóloga a *otd*, habiéndose aislado éstos en organismos tales como el pez cebrá, el ratón o incluso el ser humano. Así, en el ratón se han encontrado dos

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.

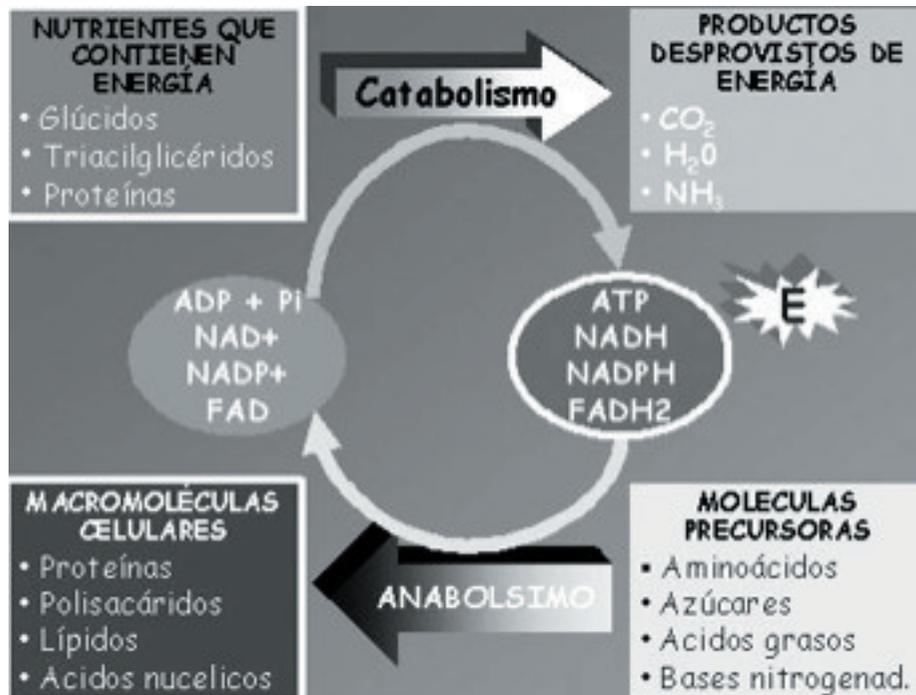
Entre los principales factores que controlan el flujo a través de las vías metabólicas se incluyen: a) disponibilidad de sustratos; b) regulación de la actividad enzimática (alostérica y/o por modificación covalente); y c) regulación de la concentración de moléculas enzimáticas activas. Las variaciones 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 trascurren 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 triacilglicérols (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).

