

Integración del metabolismo

- Estrategia del metabolismo: Recapitulación
- Mecanismos frecuentes en la regulación metabólica
- Principales vías metabólicas y centros de control
- Conexiones claves: Glucosa-6-fosfato, Piruvato y Acetil-CoA
- Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

Estrategia del metabolismo: Recapitulación

La estrategia básica del metabolismo es formar ATP, poder reductor y precursores para la biosíntesis. Revisemos brevemente estos temas centrales:

El ATP es la unidad biológica universal de energía. El elevado potencial para transferir grupos fosforilos capacita al ATP para ser utilizado como fuente de energía en la contracción muscular, transporte activo, amplificación de señales y biosíntesis.

El ATP se genera en la oxidación de moléculas combustibles, como glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. El intermediario común en la mayoría de estas oxidaciones es el acetil-CoA. Los carbonos del fragmento acetilo se oxidan completamente a CO₂ en el ciclo del ácido cítrico, con formación simultánea de NADH y FADH₂, que transfieren sus electrones de elevado potencial a la cadena respiratoria, con formación final de ATP. La glucólisis es otro proceso generador de ATP, pero la cantidad que se forma es mucho menor que en la fosforilación oxidativa (2 vs. 30 o 32 ATP). Sin embargo, la glucólisis puede transcurrir rápidamente durante un corto tiempo en condiciones anaeróbicas, mientras que la fosforilación oxidativa requiere del suministro continuado de O₂.

El NADPH es el principal dador de electrones en las biosíntesis reductoras. En la mayoría de la biosíntesis, los productos finales están más reducidos que sus precursores, y por ello, requieren, además de ATP, un poder reductor, los cuales proceden normalmente del NADPH. La vía de las pentosas fosfato suministra gran parte del NADPH que se necesita.

Las biomoléculas se construyen a partir de una serie relativamente pequeña de precursores. Las variadas moléculas de los seres vivos se sintetizan a partir de un número mucho menor de precursores. Por ej.: la dihidroxiacetona fosfato formada en la glucólisis proporciona el esqueleto central de glicerol de fosfatidato (fosfolípidos y triacilglicéridos); fosfoenolpiruvato, otro intermediario de la glucólisis, suministra parte del esqueleto carbonado de los AA aromáticos; el acetil-CoA proporciona fragmentos dicarbonados para una amplia gama de biosíntesis; el succinil-CoA, formado en el ciclo del ácido cítrico, es uno de los precursores de las porfirinas; la ribosa-5-fosfato, formada junto con el NADPH en la vía de las pentosas fosfato, es la fuente del azúcar de los nucleótidos.

Las vías biosintéticas y degradativas son casi siempre diferentes. Por ej. la vía de síntesis de ácidos grasos es diferente de la de su degradación. Esta separación posibilita que las vías biosintéticas y degradativas sean termodinámicamente favorables en todo momento; esta separación contribuye, además, en gran manera a la efectividad del control metabólico.

Mecanismos frecuentes en la regulación metabólica

La compleja red de reacciones en la célula está regulada y coordinada con precisión. El metabolismo puede controlarse de varias maneras:

Interacciones alostéricas. El flujo de moléculas en la mayoría de las vías metabólicas viene determinado fundamentalmente por las cantidades y actividades de ciertas enzimas; los puntos de control son generalmente reacciones esencialmente irreversibles. La primera reacción irreversible de una vía (etapa limitante) es normalmente un importante elemento de control. Las enzimas que catalizan etapas limitantes están reguladas alostéricamente, como por ej. La PFK de la glucólisis.

Modificación covalente. Muchas enzimas reguladoras, además del control alostérico, están controlados por modificación covalente. Por ej. la actividad de la glucógeno fosforilasa aumenta mediante la fosforilación de la enzima, mientras que la glucógeno sintasa ocurre lo contrario. Estas modificaciones covalentes están catalizadas por enzimas específicas.

Niveles enzimáticos. Las cantidades de enzimas, al igual que sus actividades están controladas. Las velocidades de síntesis y de degradación de algunas enzimas reguladoras están sometidas a control hormonal.

Compartimentación. La pauta metabólica de las células eucarióticas está considerablemente afectada por la existencia de compartimientos. La glucólisis, la vía de las pentosas fosfato y la síntesis de ácidos grasos tienen lugar en el citosol, mientras que la oxidación de ácidos grasos, ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa se realizan en la mitocondria. Algunos procesos, como la gluconeogénesis y la síntesis de la urea, dependen de un juego de reacciones que transcurren en ambos compartimientos. El destino de determinadas moléculas depende de si están en el citosol o en la mitocondria. Por ej., los ácidos grasos transportados al interior de la mitocondria se degradan rápidamente, a diferencia de los ácidos grasos del citosol, que son esterificados o excretados.

Especializaciones metabólicas de los órganos. La regulación en eucariotas superiores está profundamente afectada y favorecida por la existencia de órganos con funciones metabólicas distintas, cuyas interacciones estudiaremos más adelante.

Principales vías metabólicas y centros de control

Recordaremos el papel de las principales vías del metabolismo y sus centros de control.

Glucólisis. Secuencia de reacciones del citosol que transforma la glucosa en 2 moléculas de piruvato, con la generación simultánea de 2 ATP y 2 NADH. El NAD^+ debe regenerarse para que la glucólisis pueda continuar. En condiciones anaeróbicas, como las que se dan en el músculo esquelético muy activo, esto se logra reduciendo el piruvato a lactato; en cambio en condiciones aeróbicas, el NAD^+ se regenera por transferencia de electrones del NADH al O_2 a través de la cadena respiratoria. La velocidad de transformación de la glucosa en piruvato está regulada: la fosfofructoquinasa, que cataliza la etapa limitante de la glucólisis, es el centro de control más importante. Un nivel elevado de ATP inhibe la PFK, que también es inhibida por el citrato, y se revierte por el AMP. En el hígado el regulador más importante de la actividad de la PFK es la fructosa-2,6-bisfosfato. Cuando la glucemia es baja, una cascada de reacciones desencadenadas por el glucagón, conduce a una disminución en los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato, provocando la desactivación de la PFK, y por tanto, frenando la glucólisis. En el músculo, la PFK se controla de manera diferente. La adrenalina estimula

la glucólisis en el músculo, pero la inhibe en el hígado. El incremento en la glucogenólisis hepática, inducida por adrenalina, sirve para suministrar glucosa al músculo, que la consume rápidamente para generar ATP, para su actividad contráctil.

Ciclo del ácido cítrico. La vía final común para la oxidación de las moléculas combustibles –carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos- tiene lugar en el interior de la mitocondria. La mayoría de los combustibles entran en el ciclo en forma de acetil-CoA. La oxidación completa de una unidad de acetilo genera 1 GTP, 3 NADH y 1 FADH₂. Estos cuatro pares de electrones se transfieren al O₂ a través de la cadena de transporte de electrones, de lo que resulta la formación de un gradiente de protones responsable de la síntesis de 9 ATP. La abundancia de ATP también disminuye la actividad de 3 enzimas del ciclo: citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa y α -cetoglutarato deshidrogenasa. El ciclo del ácido cítrico también tiene una función anabólica, suministrando intermediarios para la biosíntesis, tales como el succinil-CoA, origen de las porfirinas.

Vía de las pentosas fosfato. Estas reacciones que ocurren en el citosol cumplen con 2 funciones: genera NADPH para las biosíntesis reductoras y ribosa-5-fosfato para la síntesis de nucleótidos. En la conversión de la glucosa-6-fosfato en ribosa-5-fosfato se generan 2 NADPH. El grupo fosforilo de más del NADPH lo distingue del NADH. Esta diferencia permite que coexistan en el mismo compartimiento una relación elevada NADPH/ NADP⁺ y otra relación elevada NAD⁺/NADH. Como consecuencia, pueden transcurrir, simultáneamente y a gran velocidad, la glucólisis y la biosíntesis reductora.

Gluconeogénesis. La glucosa puede sintetizarse, en hígado y riñón, a partir de precursores no glucídicos como lactato, glicerol y aminoácidos. El principal punto de entrada en esta vía es el piruvato que, en la mitocondria, se carboxila a oxalacetato. En el citosol, el oxalacetato se decarboxila y fosforila para formar fosfoenolpiruvato. La gluconeogénesis y la glucólisis están normalmente reguladas en forma recíproca, de modo que una de las vías está detenida cuando la otra es muy activa. Por ej., el AMP inhibe y el citrato activa la fructosa-1,6-bifosfatasa, una enzima clave de la gluconeogénesis, mientras que las moléculas tienen efectos opuestos sobre la PFK, enzima reguladora de la glucólisis. La fructosa-2,6-bifosfato también coordina estos procesos porque inhibe a la fructosa-1,6-bifosfatasa. Así pues, cuando la glucosa abunda, el nivel elevado, el nivel elevado de F-2,6-BP inhibe la gluconeogénesis y activa la glucólisis.

Síntesis y degradación del glucógeno. El intermediario activado de su síntesis es la UDP-glucosa, que se forma a partir de glucosa-1-fosfato y UTP. La glucógeno sintasa cataliza la transferencia de glucosa desde la UDP-glucosa al hidroxilo terminal de una cadena en crecimiento. El glucógeno se degrada por una vía diferente. La glucógeno fosforilasa cataliza la escisión del glucógeno formando glucosa-1-fosfato. La síntesis y degradación del glucógeno están controladas coordinadamente por una cascada amplificadora disparada por hormonas, de modo que la sintasa es inactiva cuando la fosforilasa es activa y viceversa. Estas enzimas están controladas por fosforilación y por interacciones alostéricas no covalentes.

La síntesis y degradación de los ácidos grasos. Los ácidos grasos se sintetizan en el citosol por adición de fragmentos dicarbonados a una cadena creciente anclada en una proteína portadora de acilos. El intermediario activado, malonil-CoA, se forma por carboxilación de acetil-CoA. Los grupos acetilo son transportados de la mitocondria al citosol mediante la lanzadera citrato-malato. En el citosol, el citrato estimula la acetil-CoA carboxilasa, la enzima que cataliza la etapa limitante. Cuando abunda el ATP y el acetil-CoA, el nivel de citrato aumenta, y ello acelera la velocidad de síntesis de ácidos grasos. Los ácidos grasos se degradan siguiendo una vía diferente y en un compartimiento distinto (β -

oxidación mitocondrial). Si el suministro de oxalacetato es suficiente, el acetil-CoA entra en el ciclo del ácido cítrico; en caso contrario, el acetil-CoA puede convertirse en cuerpos cetónicos. El FADH_2 y el NADH , formados en la vía de la β -oxidación, transfieren sus electrones al O_2 a través de la cadena respiratoria.

Conexiones claves: Glucosa-6-fosfato, Piruvato y Acetil-CoA

Los factores que regulan el flujo de moléculas en el metabolismo pueden comprenderse mejor examinando 3 puntos claves: la glucosa-6-fosfato, el piruvato y el acetil-CoA. Cada una de ellas tiene varios destinos diferentes:

Glucosa-6-fosfato

La glucosa que entra en la célula se fosforila rápidamente a glucosa-6-fosfato, la cual puede almacenarse como glucógeno, degradarse vía piruvato o convertirse en ribosa-5-fosfato (fig.). Cuando la glucosa-6-fosfato y el ATP abundan se forma glucógeno. Por el contrario, cuando se requiere ATP o esqueletos carbonados para la biosíntesis, la glucosa-6-fosfato se degrada por la vía glicolítica. El tercer destino principal de la glucosa-6-fosfato es transformarse, a través de la vía de las pentosas fosfato, y suministrar NADPH para las biosíntesis reductoras, y ribosa-5-fosfato para la síntesis de nucleótidos. La glucosa-6-fosfato puede formarse por movilización del glucógeno o puede sintetizarse por la vía gluconeogénica a partir de piruvato y aminoácidos glucogénicos. Tal como veremos enseguida, el bajo nivel de glucosa en sangre estimula tanto la gluconeogénesis como la glucogenolisis, tanto en el hígado como en el riñón. Estos órganos se distinguen por tener glucosa-6-fosfatasa, que posibilita la liberación de glucosa hacia la sangre.

Piruvato

El piruvato deriva fundamentalmente de la glucosa-6-fosfato, del lactato y de la alanina (fig.). La fácil reducción del piruvato catalizada por la lactato deshidrogenasa sirve para generar NAD^+ , el cual a su vez, permite que la glicolisis pueda proseguir de modo transitorio en condiciones anaeróbicas. El lactato que se forma en los tejidos activos, como el músculo en contracción, se oxida seguidamente a piruvato, principalmente en el hígado. Otra reacción fácilmente reversible en el citosol, es la transaminación del piruvato (α -cetoácido) a alanina; de modo recíproco, se pueden convertir aminoácidos en piruvato. Así pues, la transaminación constituye la principal conexión entre el metabolismo de aminoácidos y de azúcares. Un tercer destino del piruvato es su carboxilación a oxalacetato en el interior de la mitocondria. Esta reacción y la posterior conversión del oxalacetato en fosfoenolpiruvato evita una etapa irreversible de la glicolisis y permite así sintetizar glucosa a partir de piruvato. La carboxilación del piruvato es también importante para reponer los intermediarios del ciclo del ácido cítrico. Cuando este ciclo es insuficiente debido a la escasez de oxalacetato, la síntesis de este compuesto se ve favorecida por la activación de la piruvato carboxilasa, gracias a la acción del acetil-CoA. Por otro lado, cuando el ciclo del ácido cítrico queda inhibido por la abundancia de ATP, el oxalacetato, sintetizado a partir del piruvato, se desvía hacia la vía gluconeogénica. El cuarto destino del piruvato es su descarboxilación oxidativa a acetil-CoA. Esta reacción irreversible, llevada a cabo en el interior de la mitocondria, es decisiva en el metabolismo: compromete los átomos de carbono de los azúcares y aminoácidos hacia su oxidación en el ciclo del ácido cítrico o hacia la síntesis de lípidos.

Acetil-CoA

Las principales fuentes de este fragmento dicarbonado activo son la descarboxilación oxidativa del piruvato y la β -oxidación de los ácidos grasos. El acetil-CoA también puede derivar de los a.a. cetogénicos. El destino del acetil-CoA, a diferencia de muchas moléculas del metabolismo, es muy restringido. El fragmento acetilo puede oxidarse

completamente a CO₂ en el ciclo del ácido cítrico. Por otra parte, 3 moléculas de acetil-CoA pueden formar 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA. Esta unidad de 6 carbonos es precursor del colesterol y de los cuerpos cetónicos, que son formas de transporte de acetilos entre el hígado y algunos tejidos periféricos. El tercer destino importante del acetil-CoA consiste en su salida al citosol en forma de citrato, para allí sintetizar ácidos grasos. Es importante reiterar que el acetil-CoA en los mamíferos no puede convertirse en piruvato (los mamíferos son incapaces de transformar los lípidos en carbohidratos).

Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas. Consideremos en qué se diferencian estos órganos con respecto a la utilización de combustibles para satisfacer sus necesidades energéticas.

Cerebro

La glucosa es prácticamente el único combustible utilizado por el cerebro humano, excepto durante el ayuno prolongado. El cerebro carece de almacenamiento de combustible y, por consiguiente, requiere un suministro continuo de glucosa, que entra con facilidad en todo momento. El cerebro consume unos 120 g de glucosa al día (equivale a unas 420 kcal). En estado de reposo el cerebro utiliza el 60% de la glucosa total consumida por el organismo entero. Las medidas de resonancia magnética nuclear han demostrado que la concentración de glucosa en el cerebro es aproximadamente 1 mM cuando el nivel en plasma es de 4,7 mM (84,7 mg/dl), un valor normal. Cuando el nivel de glucosa se aproxima a la Km de la hexoquinasa (~ 50µM), la glicolisis se hace más lenta. Este peligroso momento se da cuando el nivel de glucosa en sangre disminuye hasta 2,2 mM (39,6 mg/dl). Durante el ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos (acetoacetato y 3-hidroxiбутирато), sintetizados en el hígado, reemplazan en parte a la glucosa como combustibles cerebrales. El acetoacetato se activa mediante la transferencia de CoA procedente de succinil-CoA y así se convierte en acetoacetil-CoA, que entra en el ciclo del ácido cítrico. Los ácidos grasos no sirven como combustibles cerebrales porque están unidos a la albúmina en el plasma, y en consecuencia, no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. En el fondo, los cuerpos cetónicos son equivalentes a ácidos grasos transportables.

Músculo

Los principales combustibles del músculo son: glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos. El músculo difiere del cerebro en que posee un gran almacenamiento de glucógeno (1200 kcal). De hecho las ¾ partes del glucógeno corporal están almacenadas en el músculo. Este glucógeno se convierte fácilmente en glucosa-6-fosfato para su utilización por las células musculares. El músculo, como el cerebro carece de glucosa-6-fosfatasa, y de este modo no puede liberar glucosa. Más bien, el músculo retiene la glucosa, el mejor combustible para su proceso de actividad. En el músculo esquelético en contracción activa, la velocidad de la glicolisis excede, con mucho, a la del ciclo del ácido cítrico. La mayor parte del piruvato formado en estas condiciones se reduce a lactato, que fluye hacia el hígado, donde se convierte en glucosa. Estos intercambios, conocidos como ciclo de Cori, trasladan parte de la carga metabólica del músculo al hígado. Además, en el músculo activo, se forma gran cantidad de alanina por transaminación de piruvato. En el hígado, la alanina, como el lactato, puede reconvertirse en glucosa.

Tejido adiposo

Los triacilglicérols almacenados en el tejido adiposo constituyen un enorme depósito de combustible metabólico. En un hombre de 70 kg el contenido energético es de 135.000 kcal. El tejido adiposo está especializado en la esterificación

de los ácidos grasos y en su liberación de los TAG. En el hombre, el hígado es el principal centro de síntesis de ácidos grasos, mientras que el principal trabajo biosintético del tejido adiposo consiste en activar estos ácidos grasos y transferir los acetil-CoA resultantes al glicerol. El glicerol-3-fosfato, un intermediario clave en esta biosíntesis, procede de la reducción de la dihidroxiacetona fosfato, formada a partir de glucosa en la vía glucolítica. Las células adiposas son incapaces de fosforilar el glicerol endógeno, porque carecen de quinasa. Así pues, las células adiposas necesitan glucosa para sintetizar triacilgliceroles. Las lipasas hidrolizan los TAG a ácidos grasos y glicerol. La liberación del primer ácido graso de un TAG, la etapa limitante de velocidad catalizada por una lipasa sensible a hormonas, que se fosforila reversiblemente (enzima activada por adrenalina, noradrenalina, glucagón, etc. e inhibida por la insulina). El AMP cíclico actúa como mensajero celular. Los TAG de las células adiposas están continuamente hidrolizándose y resintetizándose. El glicerol liberado en la hidrólisis fluye hacia el hígado. La mayoría de los ácidos grasos formados en la hidrólisis, si el glicerol-3-fosfato abunda, se reesterifican. Por el contrario, si el glicerol-3-fosfato escasea por falta de glucosa, los ácidos grasos se liberan al plasma. De este modo, el nivel de glucosa en las células adiposas es el principal factor determinante de la liberación de ácidos grasos a la sangre.

Hígado

La actividad metabólica del hígado es esencial para suministrar combustible al cerebro, músculo y otros órganos periféricos. La mayoría de los compuestos absorbidos por el intestino pasan a través del hígado, lo que permite regular el nivel de muchos metabolitos de la sangre. El hígado puede retener grandes cantidades de glucosa y convertirla en glucógeno (pueden almacenarse hasta 400 kcal). El hígado puede liberar glucosa en sangre, por degradación del glucógeno almacenado y por realización de gluconeogénesis. Los precursores principales de la glucosa son: lactato y alanina del músculo, el glicerol del tejido adiposo y los AA glucogénicos de la dieta. El hígado juega también un papel central en la regulación del metabolismo lipídico. Cuando los combustibles son abundantes, el hígado esterifica los ácidos grasos o los que él sintetiza, y luego los secreta a la sangre en forma de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Esta lipoproteína es la fuente principal de los ácidos grasos utilizados por el tejido adiposo para sintetizar TAG. Sin embargo, en estado de ayuno, el hígado convierte los ácidos grasos en cuerpos cetónicos. ¿Cómo escoge la célula hepática entre estas 2 vías antagónicas? La selección depende de que los ácidos grasos entren o no en la matriz mitocondrial. Recordemos que los ácidos grasos de cadena larga atraviesan la membrana mitocondrial interna solamente si están esterificados con carnitina. La carnitina aciltransferasa I es inhibida por el malonil-CoA, el intermediario limitante en la síntesis de ácidos grasos. Así, cuando abunda el malonil-CoA, se evita que los ácidos grasos de cadena larga puedan entrar en la matriz mitocondrial, impidiendo la β -oxidación y formación de cuerpos cetónicos. En cambio, los ácidos grasos son exportados al tejido adiposo para que se incorporen a los TAG. Por el contrario, cuando el combustible escasea, el nivel de malonil-CoA desciende. En estas condiciones, los ácidos grasos liberados en el tejido adiposo entran en la matriz mitocondrial para convertirse en cuerpos cetónicos. El hígado prefiere como combustible, para satisfacer sus necesidades energéticas, cetoácidos derivados de la degradación de AA antes que glucosa. El objetivo principal de la glucolisis hepática es formar precursores para la biosíntesis. Además, el hígado no puede utilizar acetoacetato como combustible porque carece de la transferasa capaz de activarlo. Así, el hígado renuncia a los combustibles que debe exportar al músculo y cerebro; realmente el hígado es un órgano altruista.