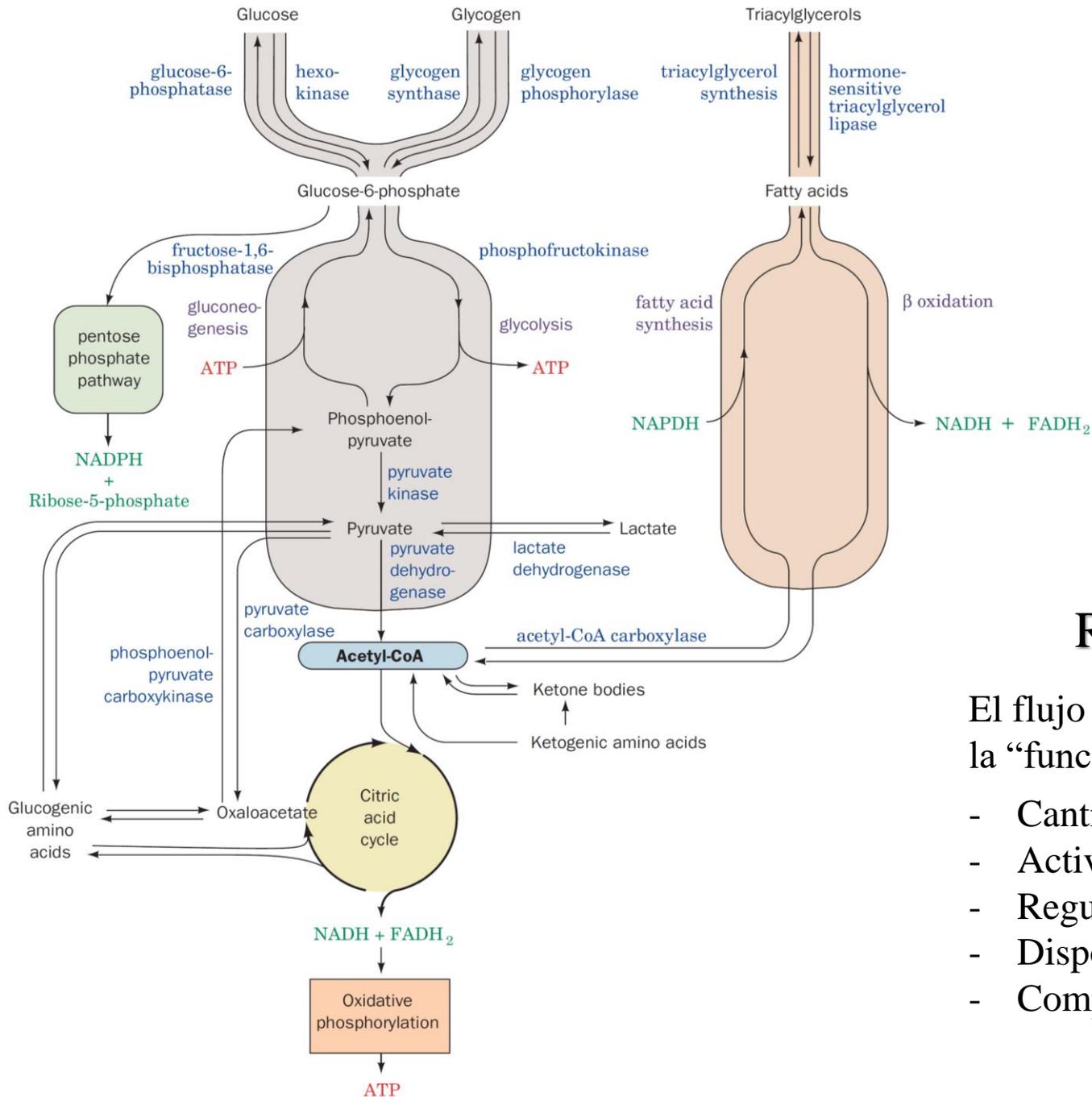


**Unidad XVI:** Integración y control de los procesos metabólicos

# Principales vías de metabolismo energético

Cada organismo dispone, además de un conjunto de vías metabólicas, de un eficiente y preciso sistema de adaptación, integración, regulación y coordinación del metabolismo



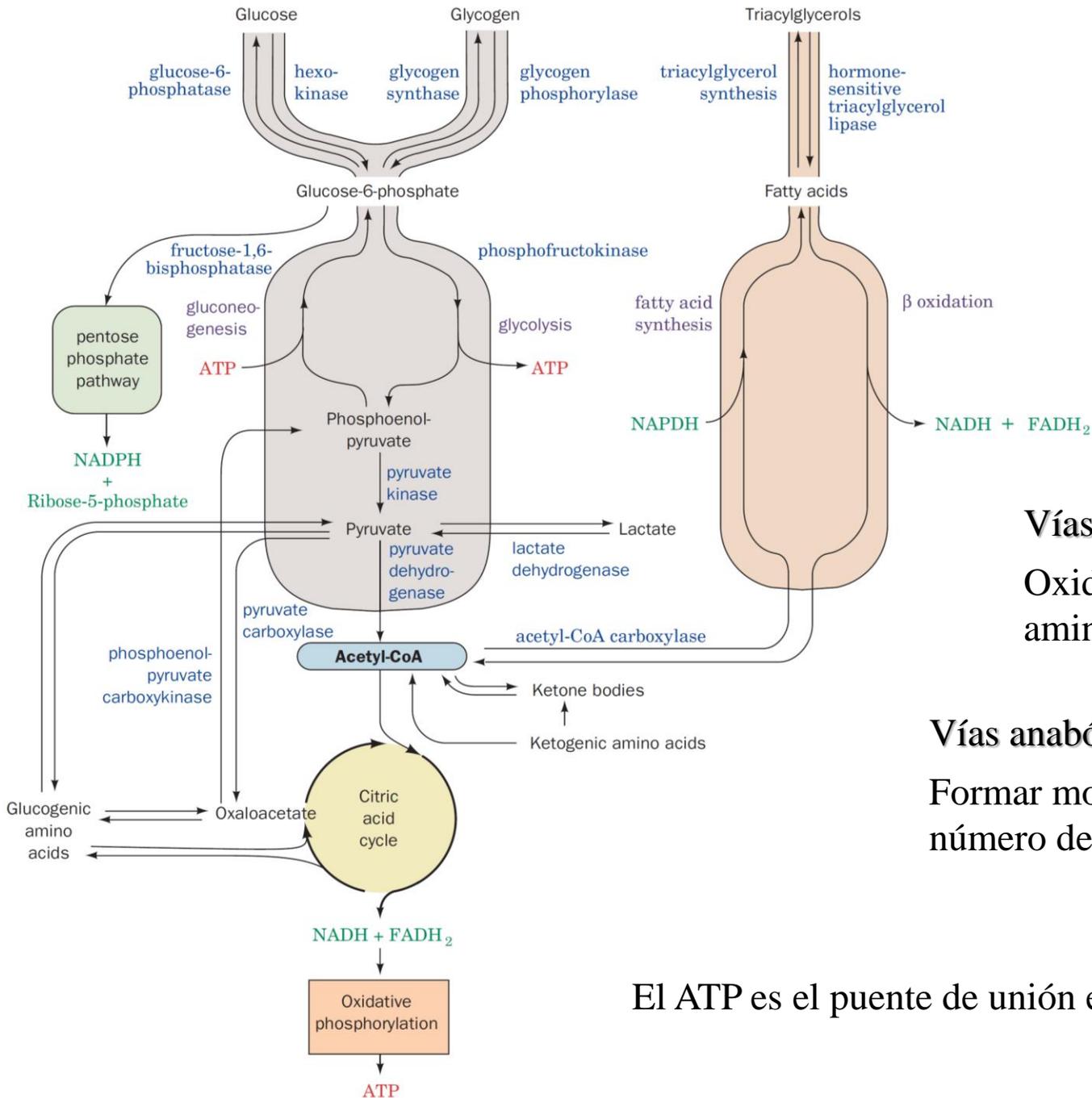
## Regulación de las vías metabólicas

El flujo de metabolitos en las vías metabólicas depende de la “funcionalidad” de la enzima clave de la vía:

- Cantidad de enzima
- Actividad catalítica
- Regulación alostérica y modificaciones covalentes
- Disponibilidad de sustrato
- Compartimentalización celular

# Principales vías de metabolismo energético

Primera premisa en la integración del metabolismo celular:  
Coordinación entre procesos **anabólicos** y **catabólicos**



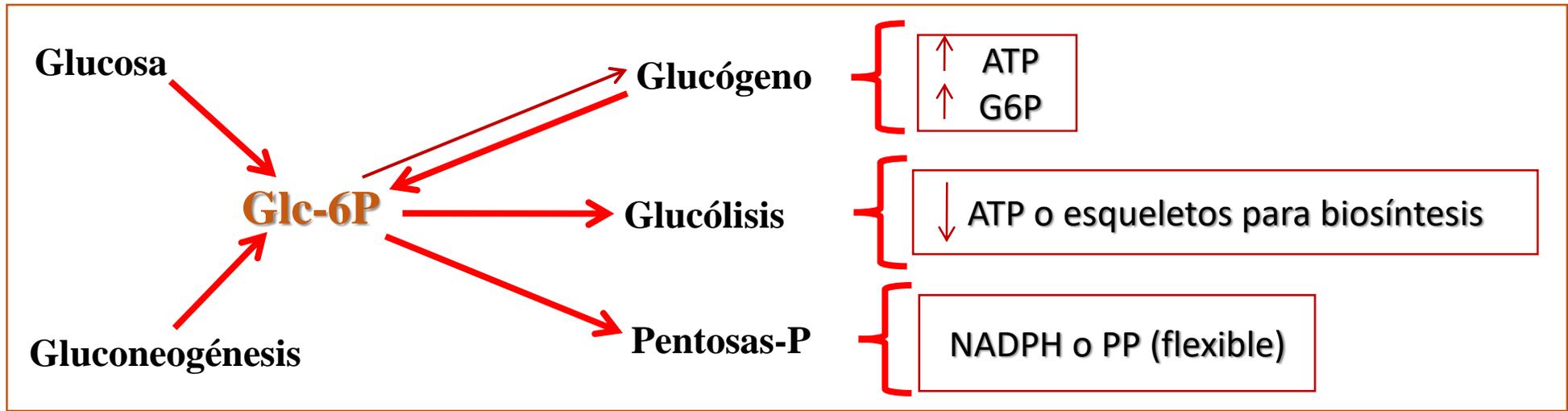
## Vías catabólicas

Oxidar sustratos, derivados de carbohidratos, lípidos o aminoácidos, para generar NADH, FADH<sub>2</sub> y finalmente ATP

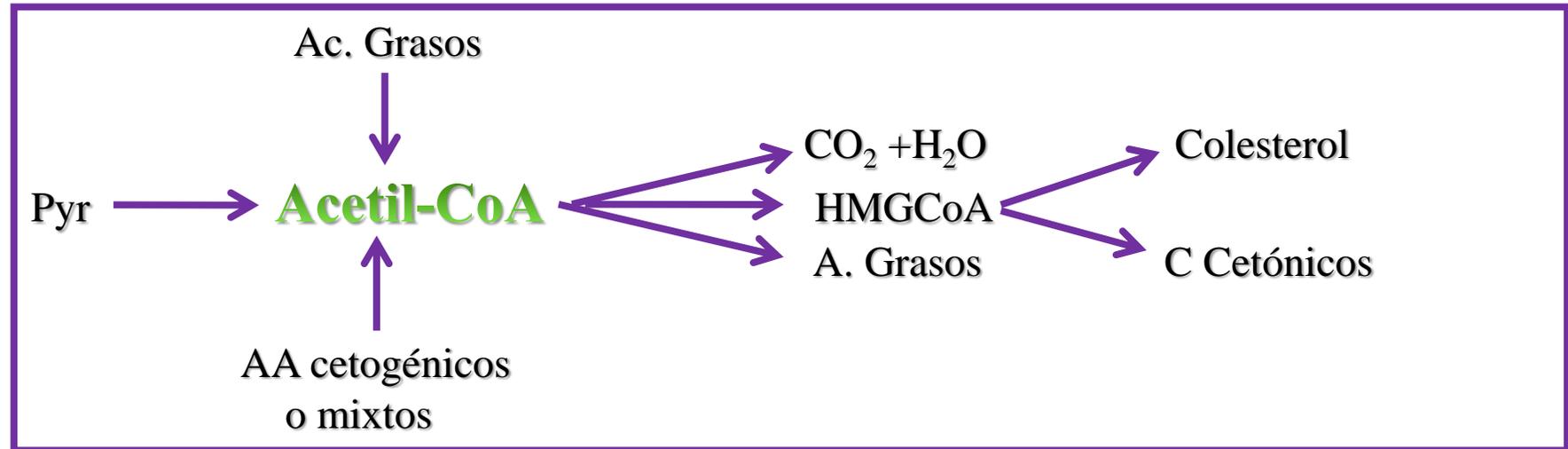
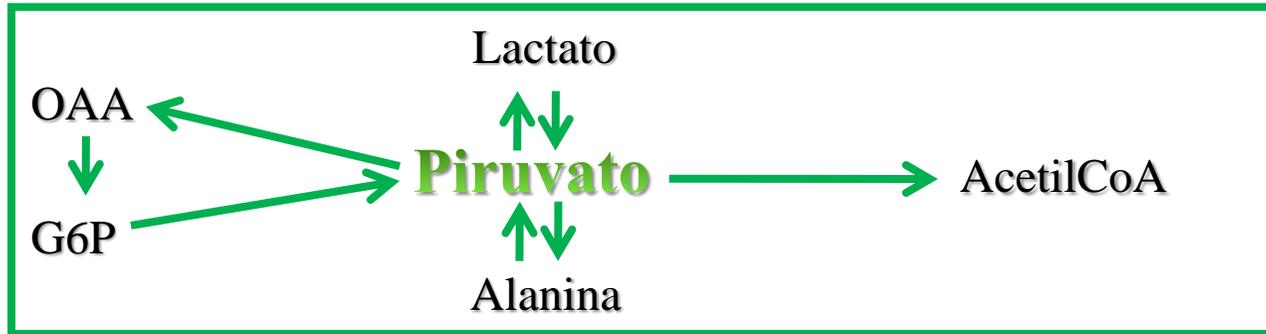
## Vías anabólicas

Formar moléculas propias de la célula a partir de un pequeño número de moléculas precursoras, utilizando NADH y ATP

El ATP es el puente de unión entre el catabolismo, donde se genera, y el anabolismo donde se utiliza



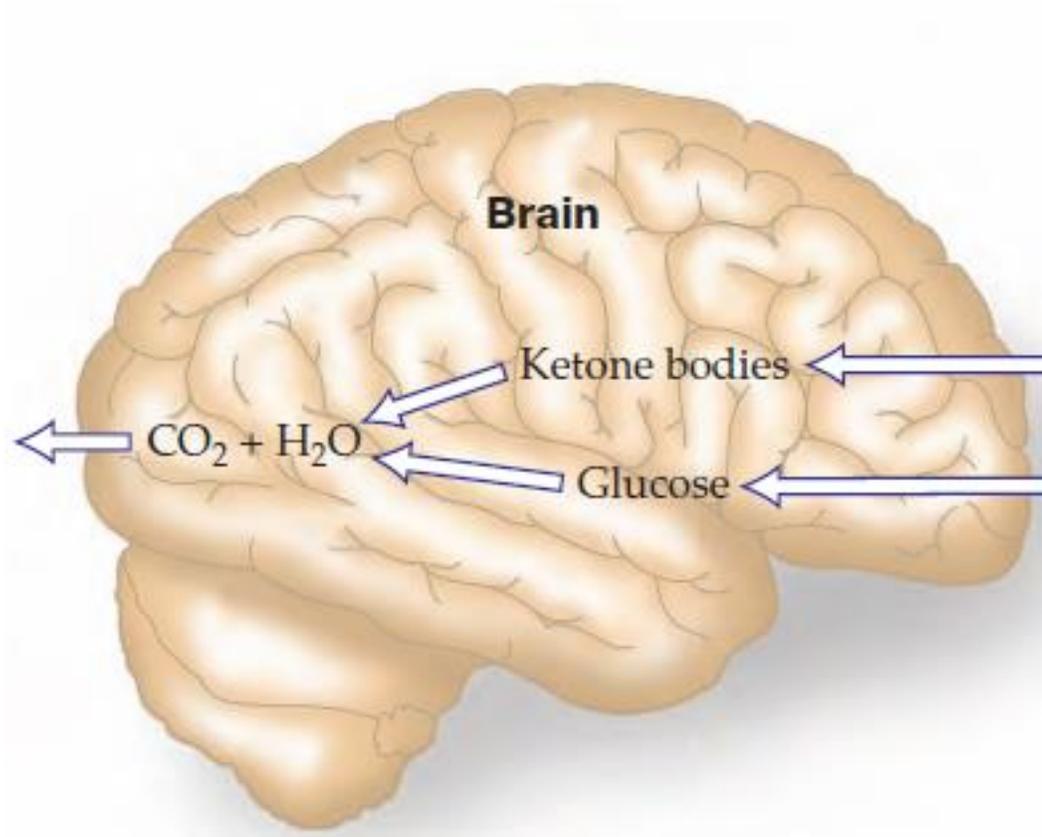
## Las tres grandes encrucijadas metabólicas



\*HMG-CoA: 3-Hidroxi-3 metil-glutaril-CoA

# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

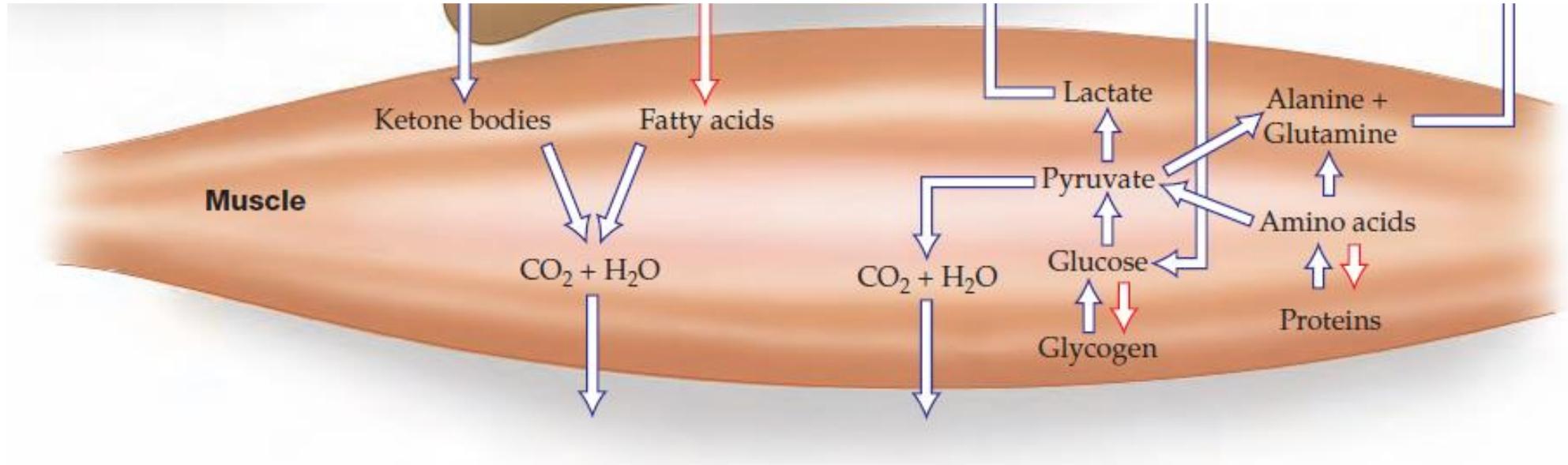
Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas



- La glucosa es prácticamente el único combustible utilizado por el cerebro humano, excepto en el ayuno prolongado
- Requiere de un suministro permanente de glucosa mediante vía sanguínea
- En estado de reposo el cerebro utiliza el 60% de la glucosa total consumida por el organismo entero
- Durante el ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos sintetizados en el hígado, reemplazan en parte a la glucosa como combustibles cerebrales
- Los ácidos grasos no sirven como combustibles cerebral porque están unidos a la albúmina en el plasma, y en consecuencia, no pueden atravesar la barrera hematoencefálica

# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

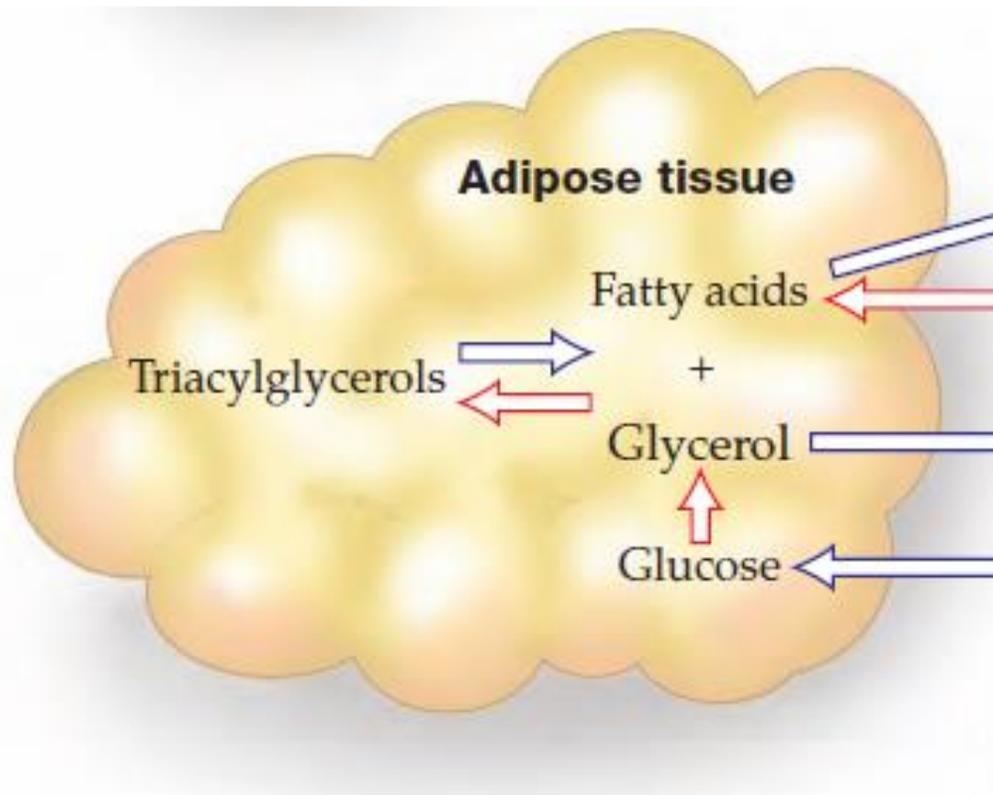
Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas



- Los principales combustibles del músculo son: glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos
- Posee un gran almacenamiento de glucógeno (diferencia con el cerebro). De hecho las  $\frac{3}{4}$  partes del glucógeno corporal están almacenadas en el músculo
- La mayor parte del piruvato formado en estas condiciones (músculo esquelético en contracción activa) se reduce a lactato, que fluye hacia el hígado, donde se convierte en glucosa
- 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

# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

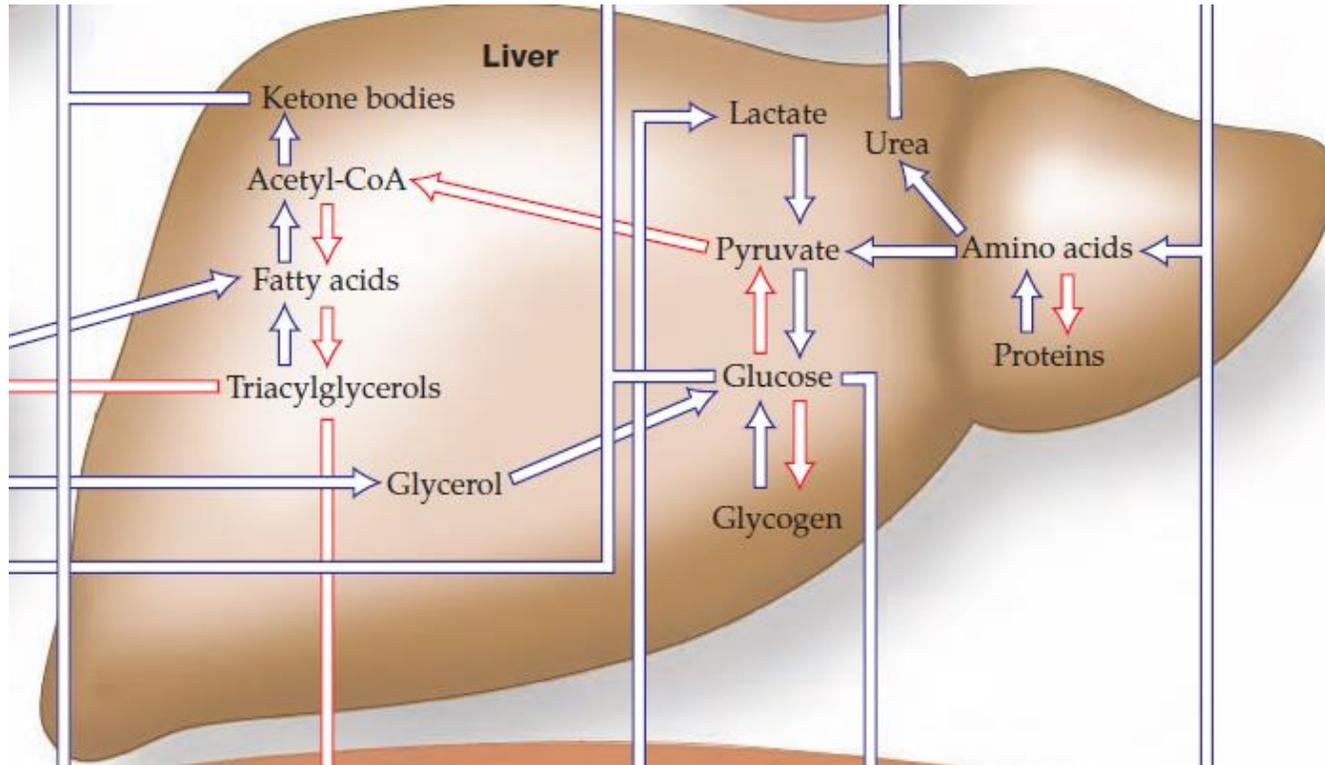
Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas



- Los triacilglicerolos almacenados en el tejido adiposo constituyen un enorme depósito de combustible metabólico
- Está especializado en la esterificación de los ácidos grasos y formación de TAG
- Su principal trabajo biosintético consiste en activar los ácidos grasos y transferir los acil-CoA resultantes al glicerol
- El glicerol-3-fosfato procede de la reducción de la dihidroxiacetona fosfato, formada a partir de glucosa en la vía glucolítica
- Las lipasas hidrolizan los TAG a ácidos grasos y glicerol
- Los TAG de las células adiposas están continuamente hidrolizándose y resintetizándose
- El nivel de glucosa en las células adiposas es el principal factor determinante de la liberación de ácidos grasos a la sangre

# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

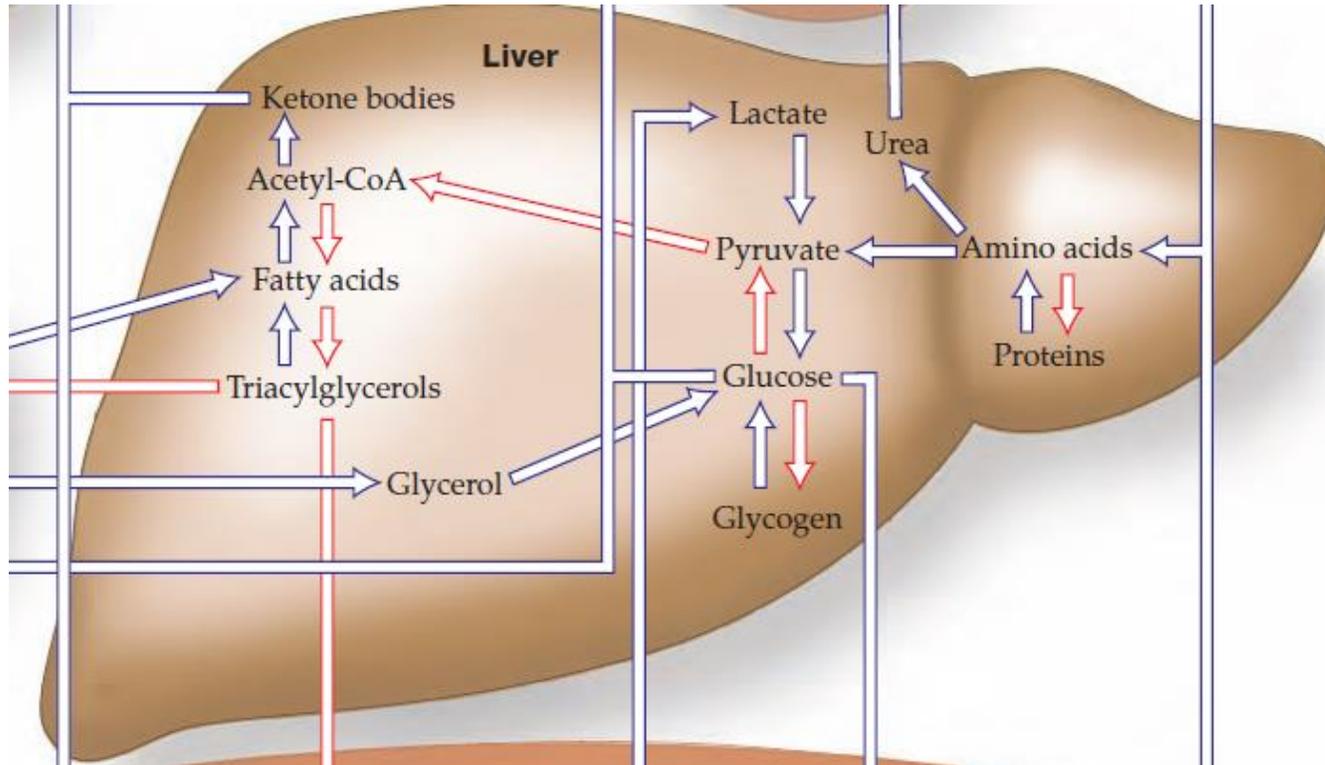
Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas



- La actividad metabólica del hígado es esencial para suministrar combustible al cerebro, músculo y otros órganos periféricos
- Una de sus principales funciones es como *buffer* de glucosa
- Puede retener grandes cantidades de glucosa y convertirla en glucógeno
- 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.

# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

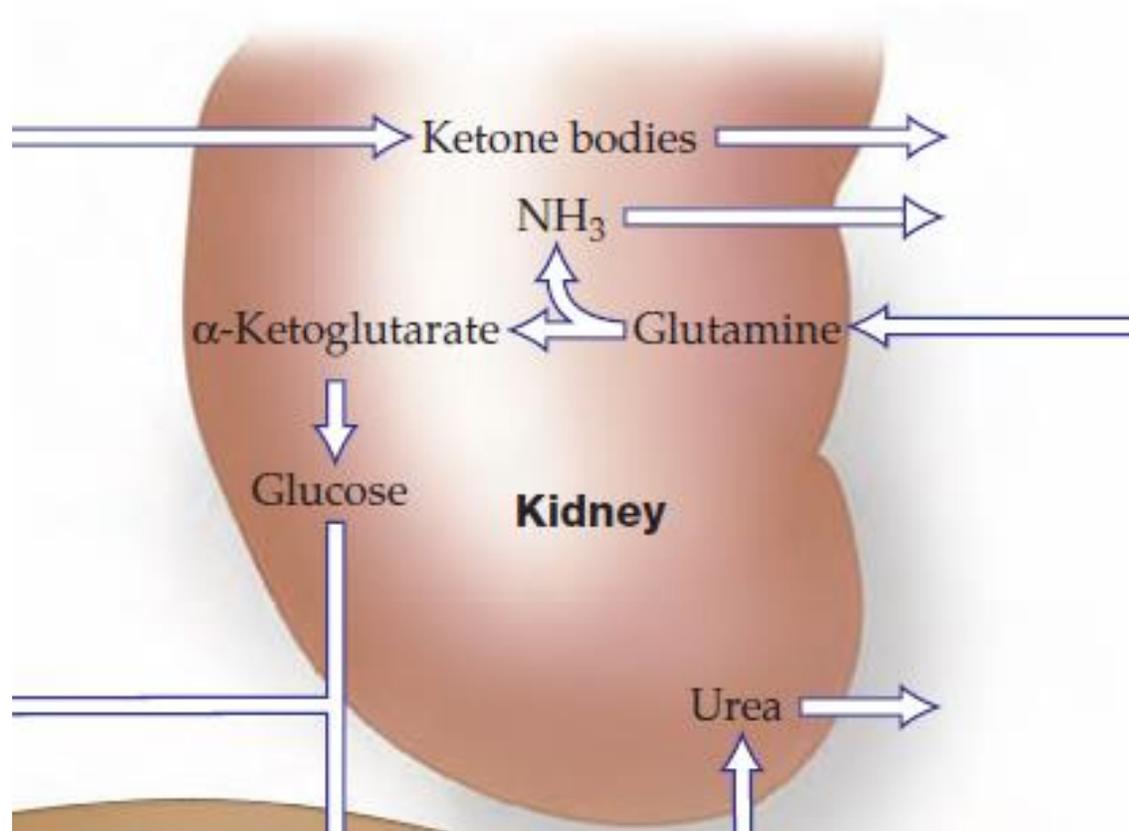
Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas



- Rol central en la regulación del metabolismo lipídico
- Combustible abundante → esterificación de AG y secreción en VLDL
- VLDL → principal fuente de AG para que el tejido adiposo sintetice TAG
- En ayuno → convierte los AG en cuerpos cetónicos
- El hígado prefiere como combustible, para satisfacer sus necesidades energéticas, cetoácidos derivados de la degradación de AA antes que glucosa

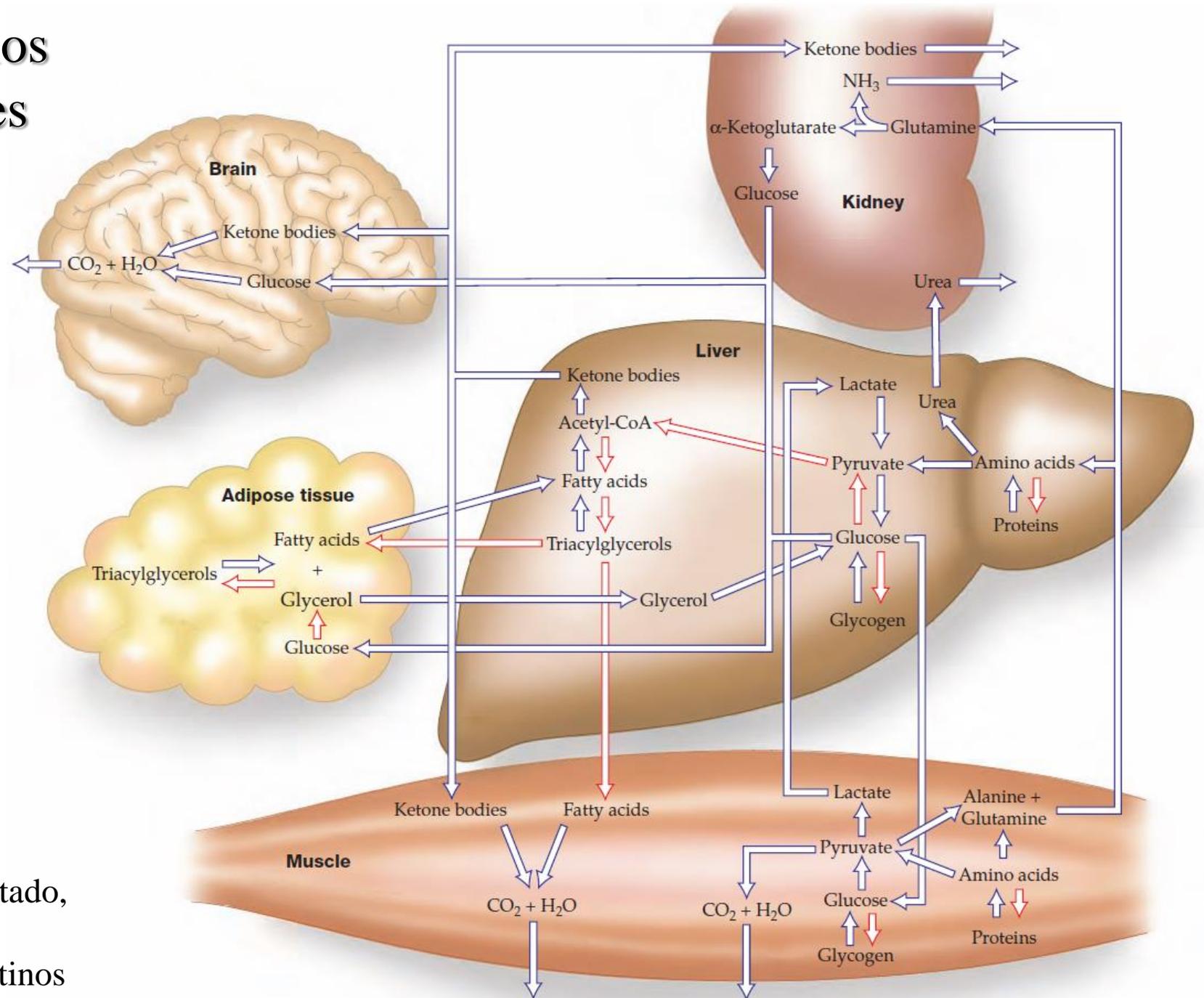
# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes

Las pautas metabólicas de cerebro, músculo, tejido adiposo e hígado son profundamente distintas



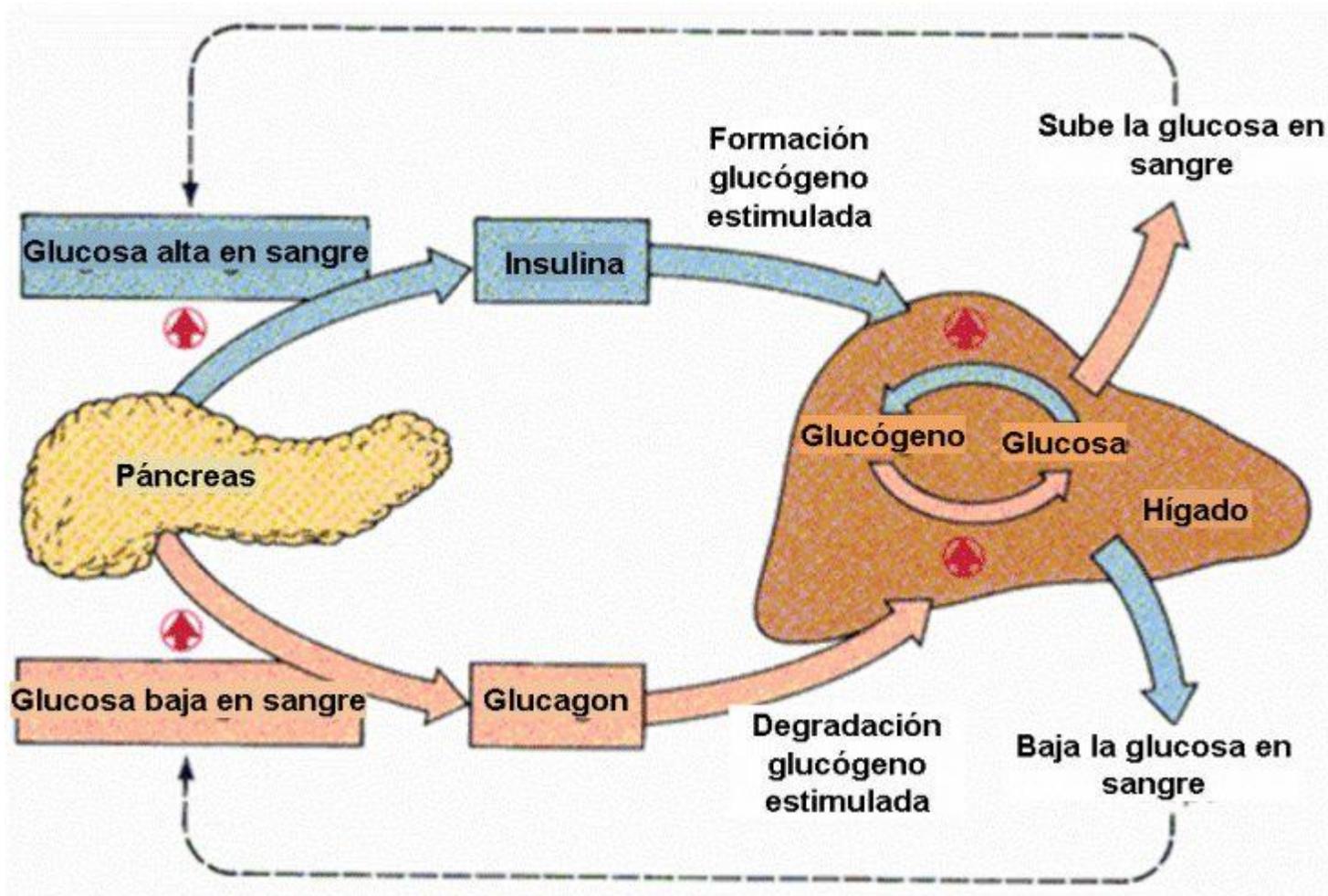
- Su principal rol es filtrar la urea de la sangre y concentrarla para su excreción
- Recuperar metabolitos importantes como la glucosa y mantener el pH sanguíneo
- Durante inanición, el  $\alpha$ -cetoglutarato ingresa a la gluconeogénesis, llegando incluso a generar hasta el 50% del suministro de glucosa del cuerpo

# Perfiles metabólicos de los órganos más importantes



Las flechas rojas indican las vías predominantes en un estado bien alimentado, cuando la glucosa, AA y los AG están directamente disponibles desde los intestinos

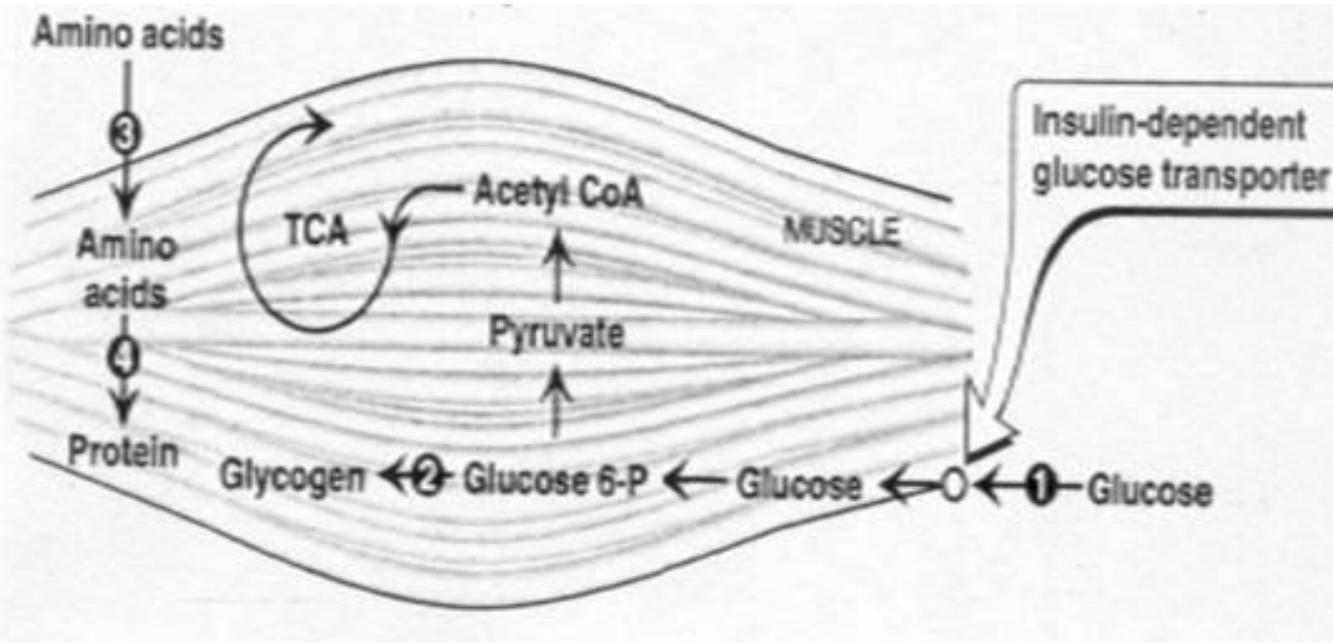
# Adaptación metabólica en ayuno/inanición



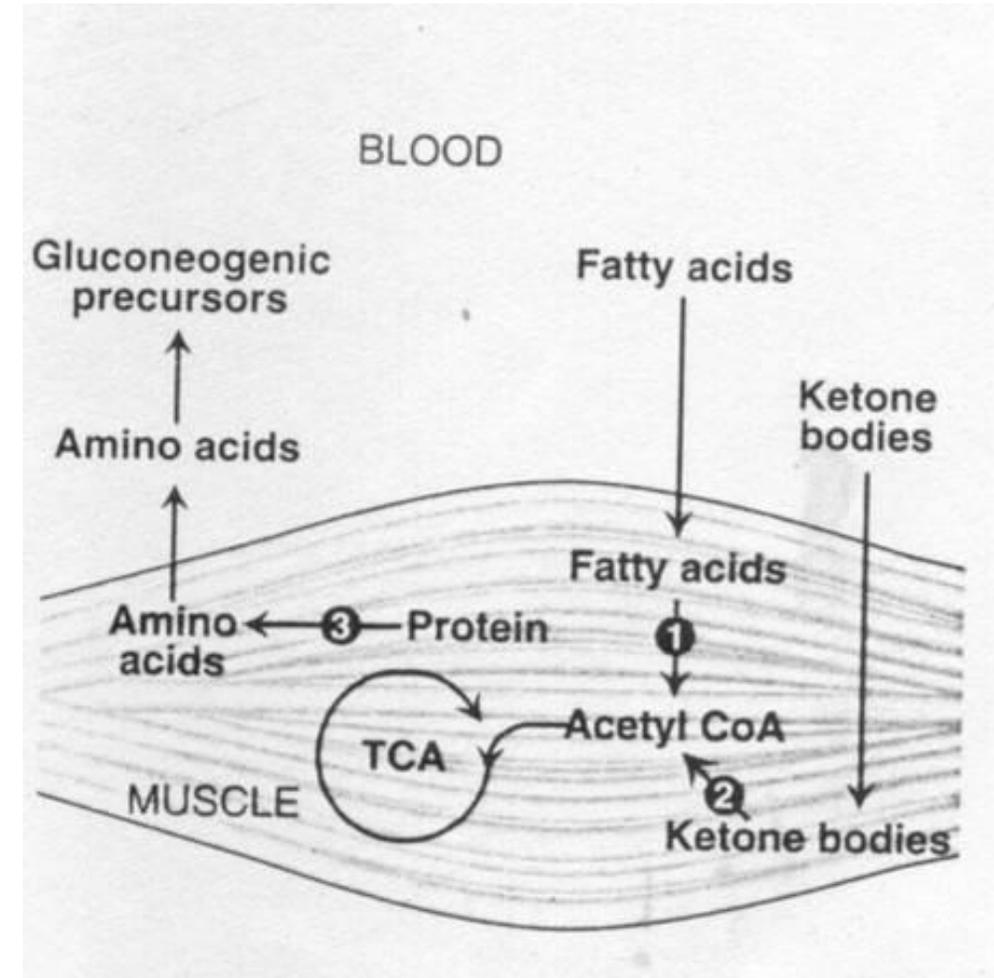
Una disminución en el azúcar sanguíneo resulta en un incremento de los niveles de glucagón secretados y una disminución en la secreción de insulina

# Adaptación metabólica en ayuno/inanición

## Músculo esquelético en animal alimentado

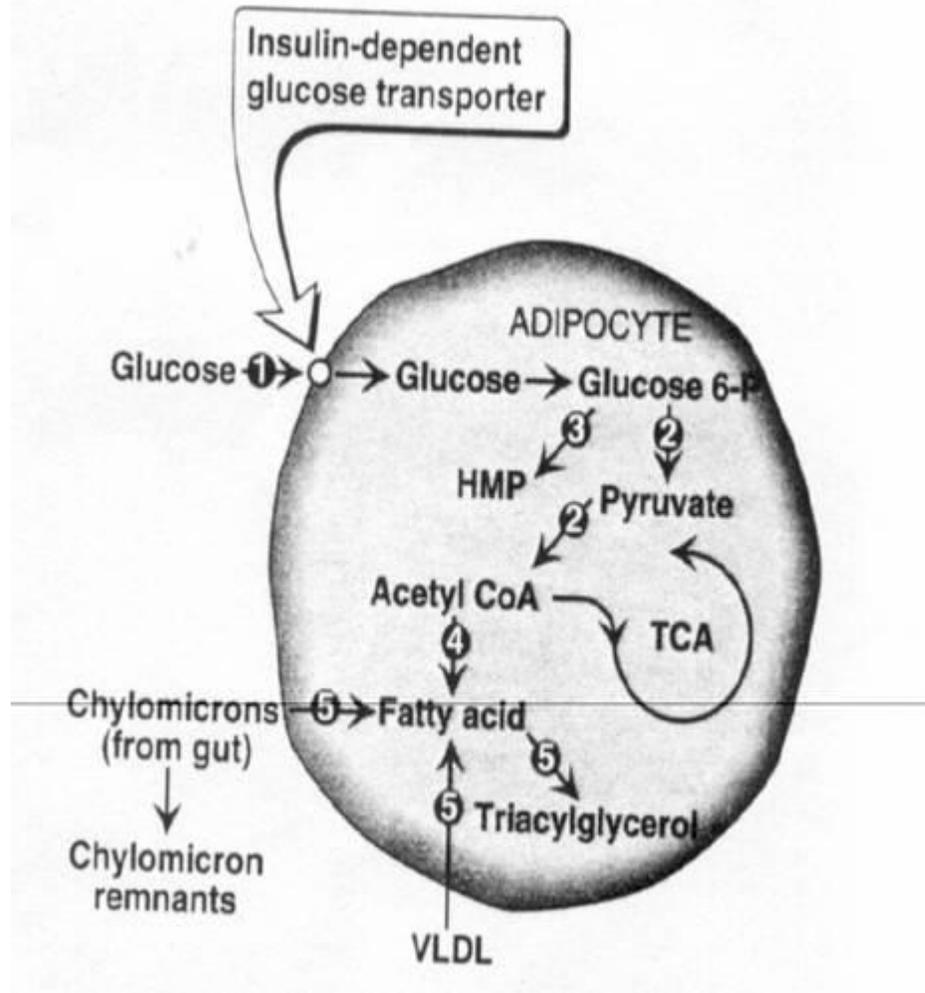


## Músculo esquelético durante el ayuno

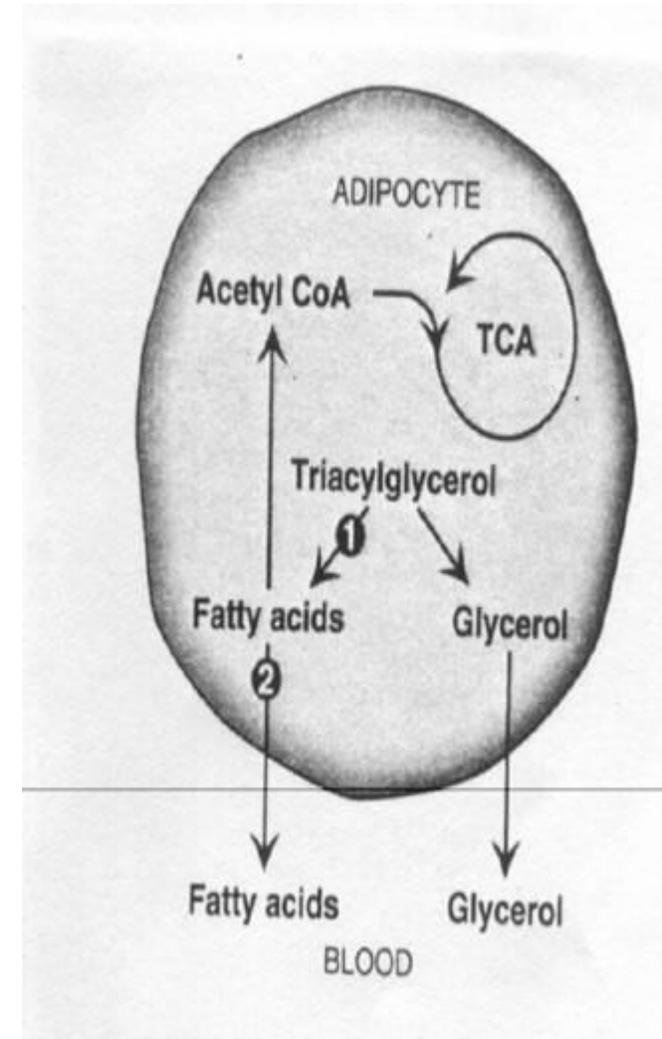


# Adaptación metabólica en ayuno/inanición

## Tejido adiposo en animal alimentado

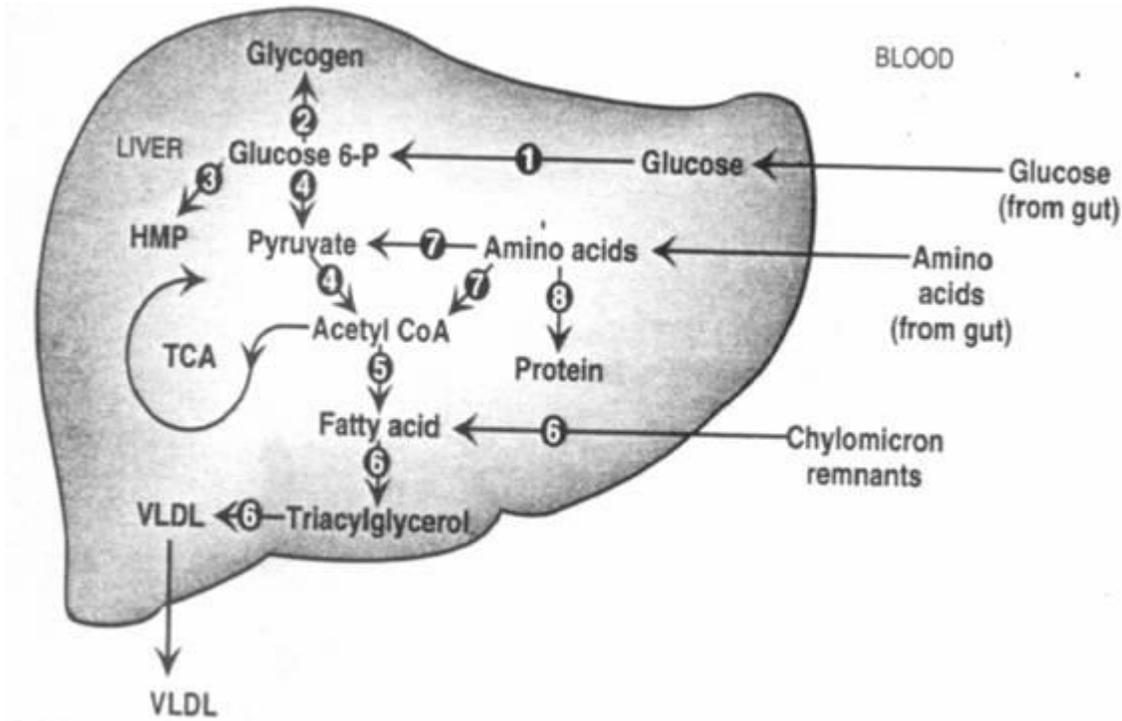


## Tejido adiposo durante el ayuno

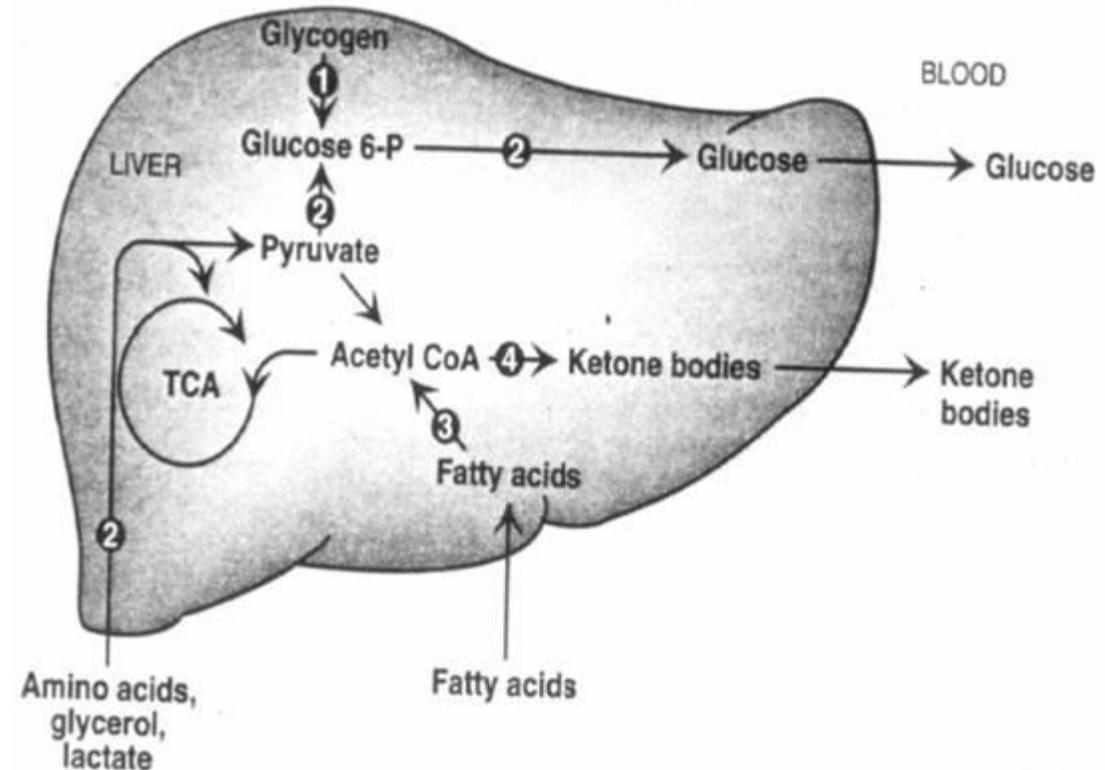


# Adaptación metabólica en ayuno/inanición

## Metabolismo hepático en el animal alimentado

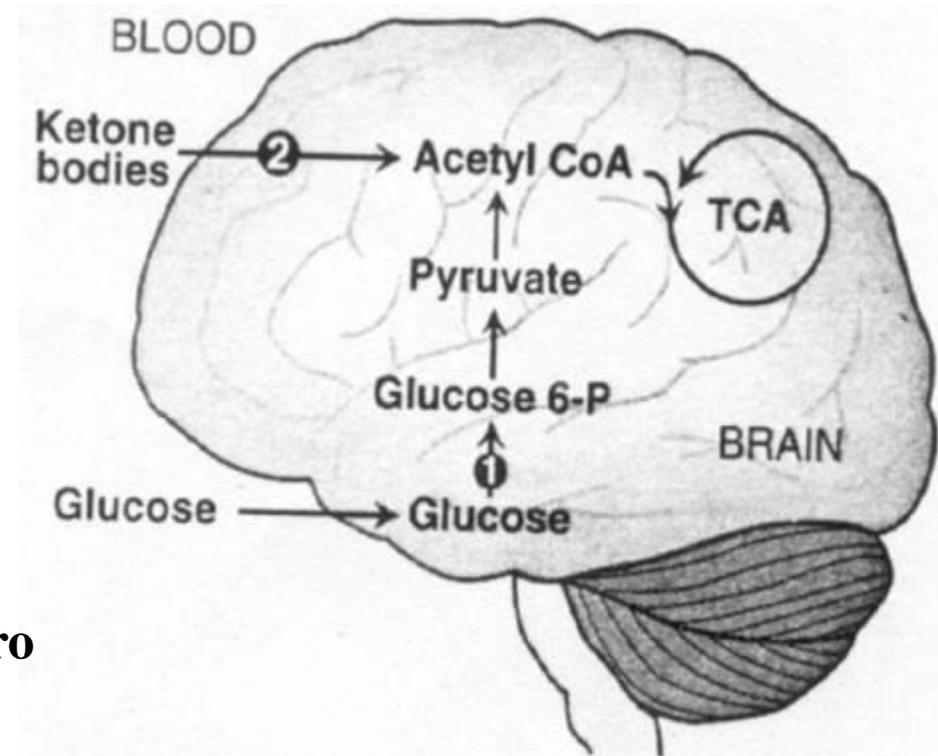
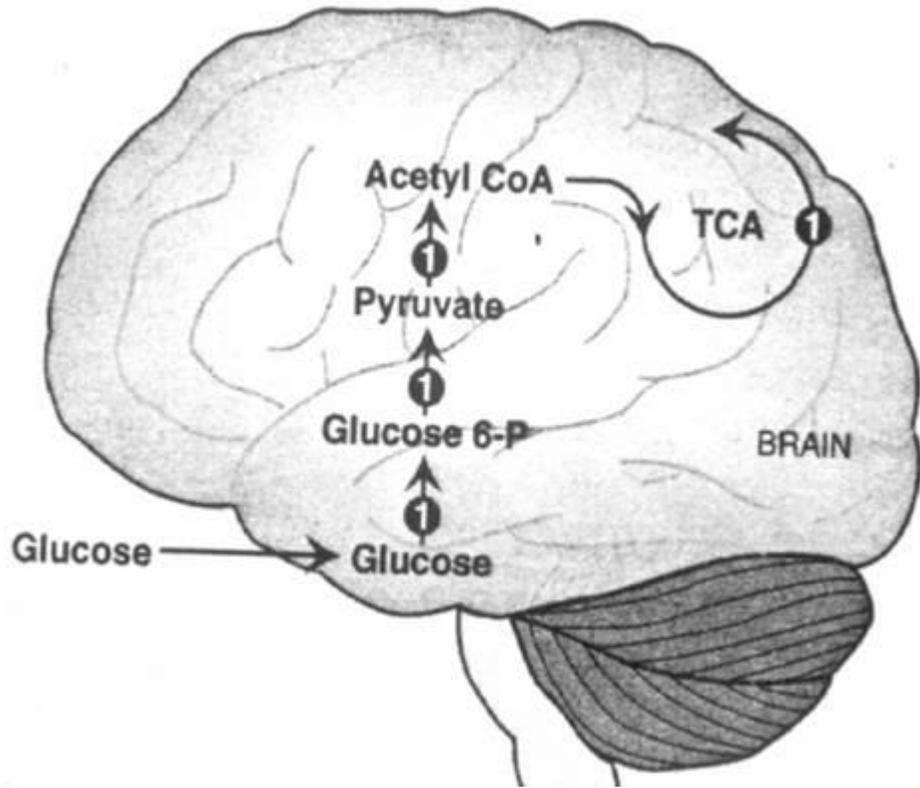


## Metabolismo hepático durante el ayuno



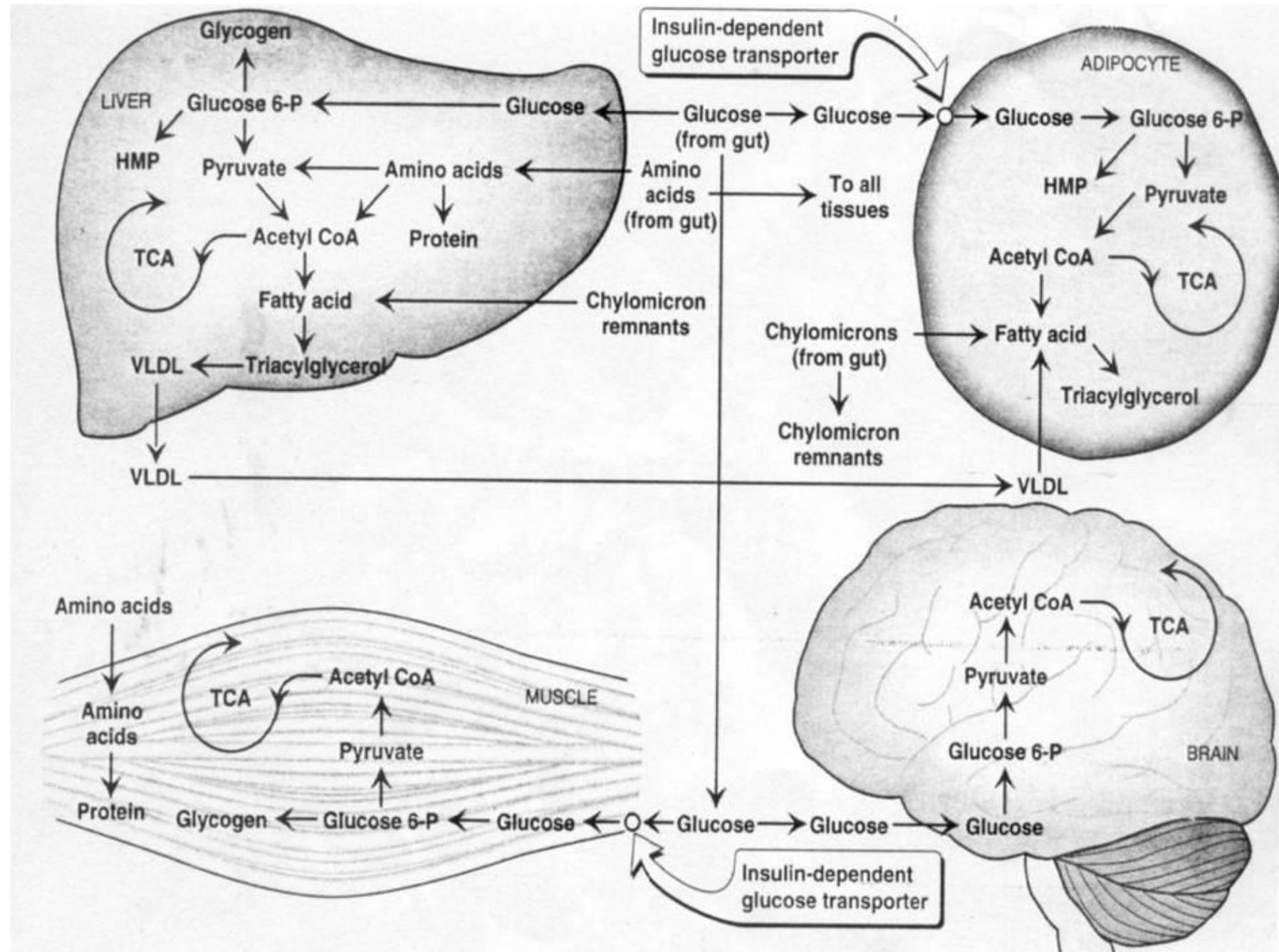
# Adaptación metabólica en ayuno/inanición

## Metabolismo del cerebro en animal alimentado

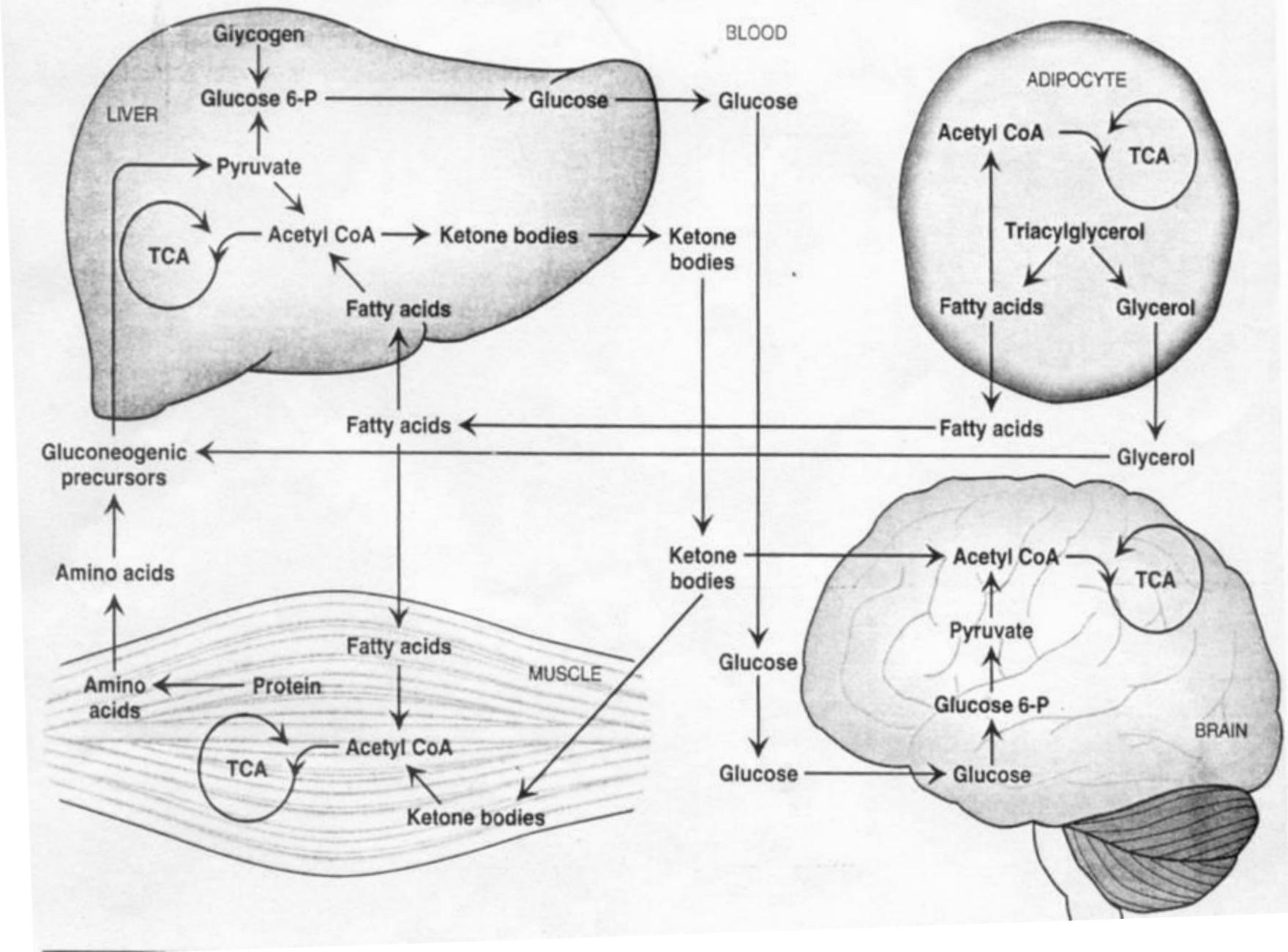


## Metabolismo del cerebro durante el ayuno

Relaciones metabólicas entre tejidos y órganos en el animal alimentado



**Relaciones metabólicas entre tejidos y órganos en el ayuno**



# Principales reguladores de las vías

Vía	Principales enzimas reguladoras	Activador	Inhibidor	Efecto hormonal	Observaciones
Cíclico del Acido Citrico	Citrato sintasa		ATP, acil-CoA de cadena larga		Regulado sobre todo por las necesidades de ATP y, por tanto, por el suministro de NAD+
Glucolisis	Fosfofructosinasa	AMP, Fructuosa 2,6 bifosfato en hígado, fructuosa 1,6-bifosfato en el músculo	Citrato (ácidos Grasos, cuerpos cetónicos), ATP, cAmp	Glucagón	Inducida por la Insulina
Oxidación del Piruvato	Piruvato Deshidrogenasa	CoA, NAD, ADP, piruvato	Acetil-CoA, NADH, ATP (ácidos grasos, Cuerpos cetónicos)ADP	Insulina (en el tejido adiposo)	También importante en la regulación del ácido cítrico
Gluconeogénesis	Piruvato Carboxilasa	Acetil-CoA	ADP	Glucagón (?)	Inducida por glucocorticoides, glucagón, cAMP, Reprimida por insulina
	Fosfoenolpiruvato Carboxilasa	cAMP (?)			
	Fructuosa 1,6 - Bisfosfatasa	cAMP	AMP, Fructuosa 2,6 bifosfato en el hígado, la fructuosa 1,6 bifosfato en el músculo	Glucagón	
Glucogenogenesis	Glucógeno Sintasa		Fosforilasa (en el hígado) cAMP, Ca <sup>2+</sup> (en el músculo)	Insulina (hígado), Glucagón (hígado), Adrenalina	Inducida por insulina
Glucogenólisis	Fosforilasa	cAMP, Ca <sup>2+</sup> (Músculo)		Insulina (hígado), Glucagón (hígado), Adrenalina	
Vía del Fosfato de Pentosa	Glucosa - 6 - Fosfato Deshidrogenasa	NADP+	NADPH		Inducida por insulina
Lipogénesis	Acetil-CoA Carboxilasa	Citrato	acil-CoA de cadena larga cAMP	Insulina (hígado), Glucagón (hígado)	Inducida por insulina
Síntesis del colesterol	HMG-CoA Reductasa		Colesterol, cAMP, mevalonato, ácidos biliares	Insulina (hígado), Glucagón (hígado)	Inhibida por ciertos fármacos; por ejemplo: Lovastatina

# Características Principales y únicas del metabolismo de los órganos más importantes

Organo	Función Principal	Vías Principales	Sustratos Principales	Productos principales
Hígado	Servicio de los demás órganos y tejidos	La mayor parte representados incluso la gluconeogenesis; oxidación $\beta$ , cetogenesis; formación de lipoproteinas, formación de urea, ácido urico, ácidos biliares, síntesis de colesterol, lipogenesis *	Ácidos grasos libres, glucosa (bien alimentado), lactato, glicerol, fructuosa, aminoácidos (Etanol)	Glucosa, VLDL (triacilglicerol), HDL, cuerpos cetónicos, Urea, Ácido úrico, ácidos biliares, proteínas plasmáticas
Encéfalo	Coordinación del Sistema nervioso	Glucólisis, metabolismo de los Aminoácidos	Glucosa, aminoácidos, cuerpos cetónicos (en inanición). En el neonato ácidos grasos poliinsaturados	Lactato
Corazón	Bombeo de la sangre	Vías aerobias; por ejemplo, oxidación $\beta$ y el ciclo del ácido cítrico	Ácidos grasos libres, lactato, cuerpos cetónicos, triacilglicerol de VLDL y del quilomicrón, algo de glucosa	
Tejido Adiposo	Almacenamiento y degradación del triacilglicerol	Esterificación de los ácidos y lipólisis; lipogenesis	Glucosa, Triacilglicerol de lipoproteinas	Ácidos grasos libres
Musculo	Contracción rápida Movimiento rápido Contracción Sostenida Movimiento sostenido	Glucólisis, Vías aerobias; por ejemplo, oxidación $\beta$ y el ciclo del ácido cítrico	Glucosa, Cuerpos Cetónicos, Triacilglicerol de VLDL y quilomicrones, ácidos grasos libres	Lactato
Riñón	Excreción y gluconeogenesis	Gluconeogenesis	Ácidos grasos libres, lactato, glicerol	Glucosa
Eritrocitos	Transporte de O <sub>2</sub>	Glucólisis, Vía del fosfato de pentosa. Carecen de mitocondrias y, por tanto, no existe oxidación $\beta$ ni ciclo del ácido cítrico	Glucosa	Lactato