

UNIDAD 7

Integración Metabólica



Prof. Lilliam Sívoli R.

Objetivo Terminal

ESTABLECER LA RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO
DE GLÚCIDOS, LÍPIDOS, AMINOÁCIDOS Y
NUCLEÓTIDOS

No todas las Rutas Metabólicas principales y procesos del cuerpo operan en cada tejido en un momento dado.

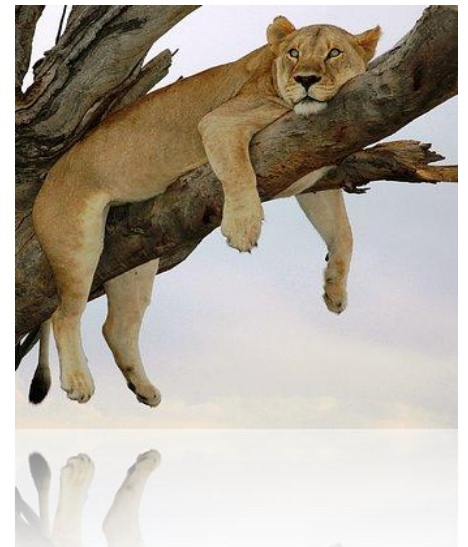
Según el estado nutricional y hormonal de un paciente necesitamos predecir, al menos cualitativamente, que rutas metabólicas principales del cuerpo son funcionales y como se relacionan entre sí.





Al crecer y madurar un animal joven, la acción de los procesos ANABÓLICOS es mayor que la de los procesos CATABÓLICOS. Por que?????????

Al alcanzarse la edad adulta, los procesos anabólicos se hacen mas lentos y el crecimiento esencialmente se detiene





A lo largo del resto de su vida (excepto durante las enfermedades y embarazo), los tejidos del animal se encuentran en un **estado metabólico estacionario**.

En un estado estacionario, la velocidad de los procesos **ANABÓLICOS** es aproximadamente igual a la de los procesos **CATABÓLICOS**

Cubrir las necesidades energéticas de los animales constituye el mayor costo ligado a la alimentación de los mismos, siendo la eficiencia de utilización de la energía, desde un punto de vista cuantitativo y económico de importancia fundamental.

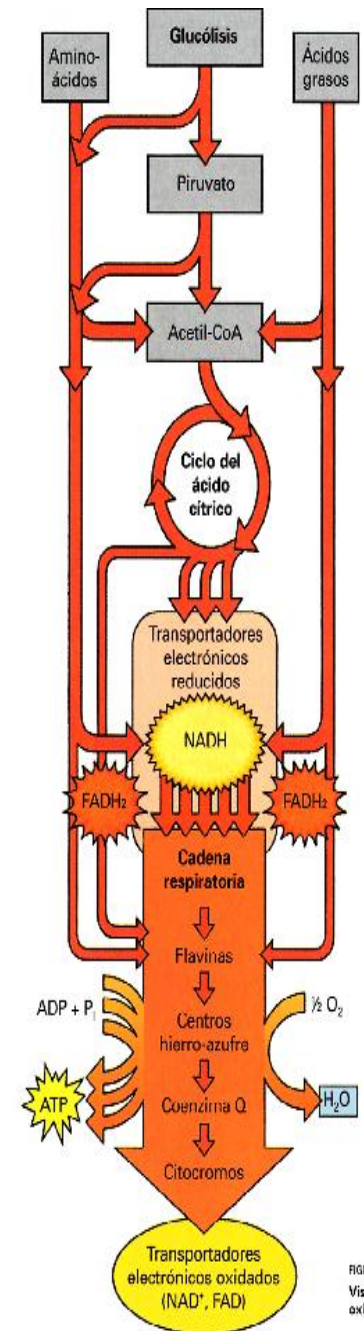


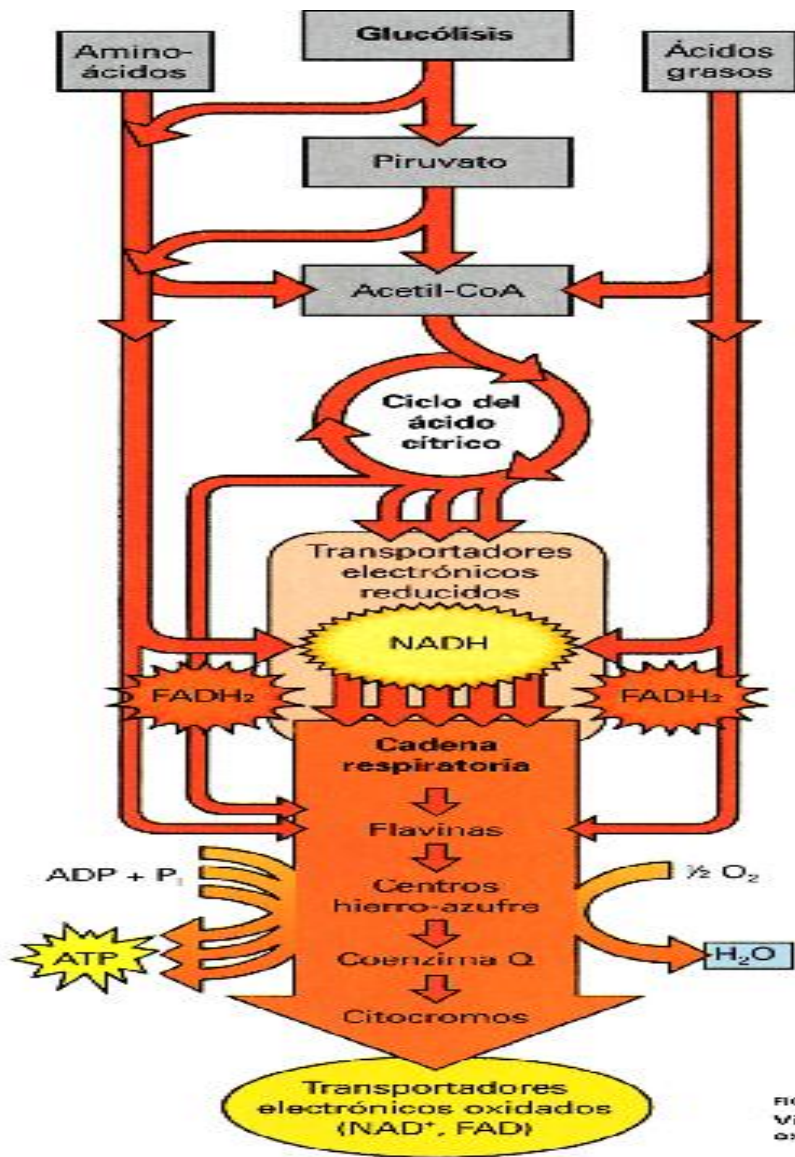


El hombre es capaz de utilizar una ingestión variable de combustible para hacer frente a una demanda metabólica variable.



GENERALIDADES DE LA INTEGRACIÓN METABÓLICA





Visión general de la generación oxidativa de energía.

FIGU
Visi
oxid

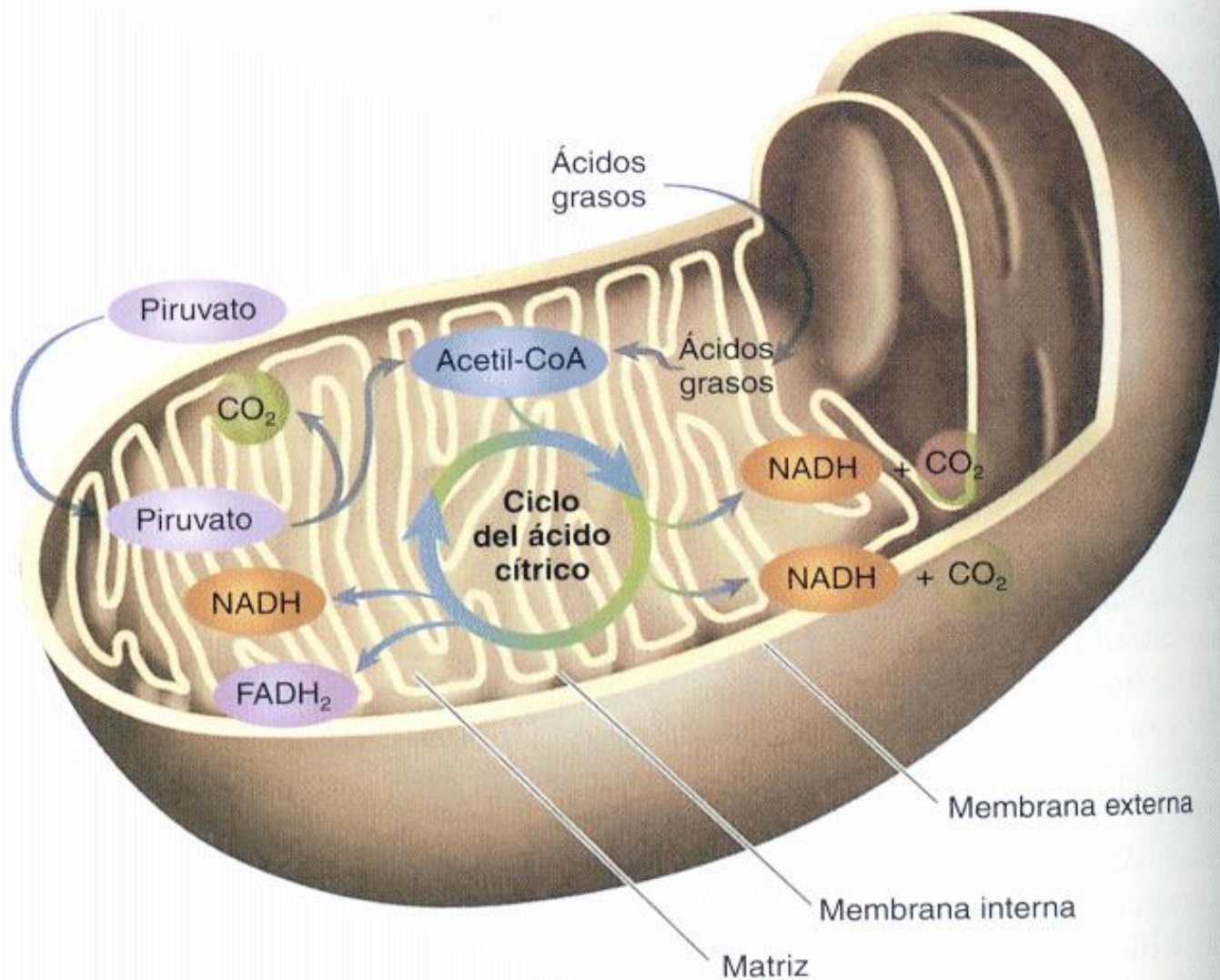


Todos los días ingerimos alimentos que se degradan, y la energía de sus enlaces se transforma en la de los del ATP, y ésta a su vez es la que, en lo fundamental, es también aprovechada por muy diferentes sistemas para la realización de las funciones vitales de los organismos. De suerte que la energía del ATP puede ser aprovechada para el movimiento, la síntesis de ciertas moléculas, el movimiento de otras a través de las membranas, etcétera.

Nutrición animal

- Alimentación • Digestión • Metabolismos
- Alimentación de cerdos, aves, perros, conejos
caballos, borregos, cabras, venados y
ganado productor de carne y productor de leche





Explicar la relación entre el metabolismo de los glúcidos, lípidos, aminoácidos y nucleótidos.

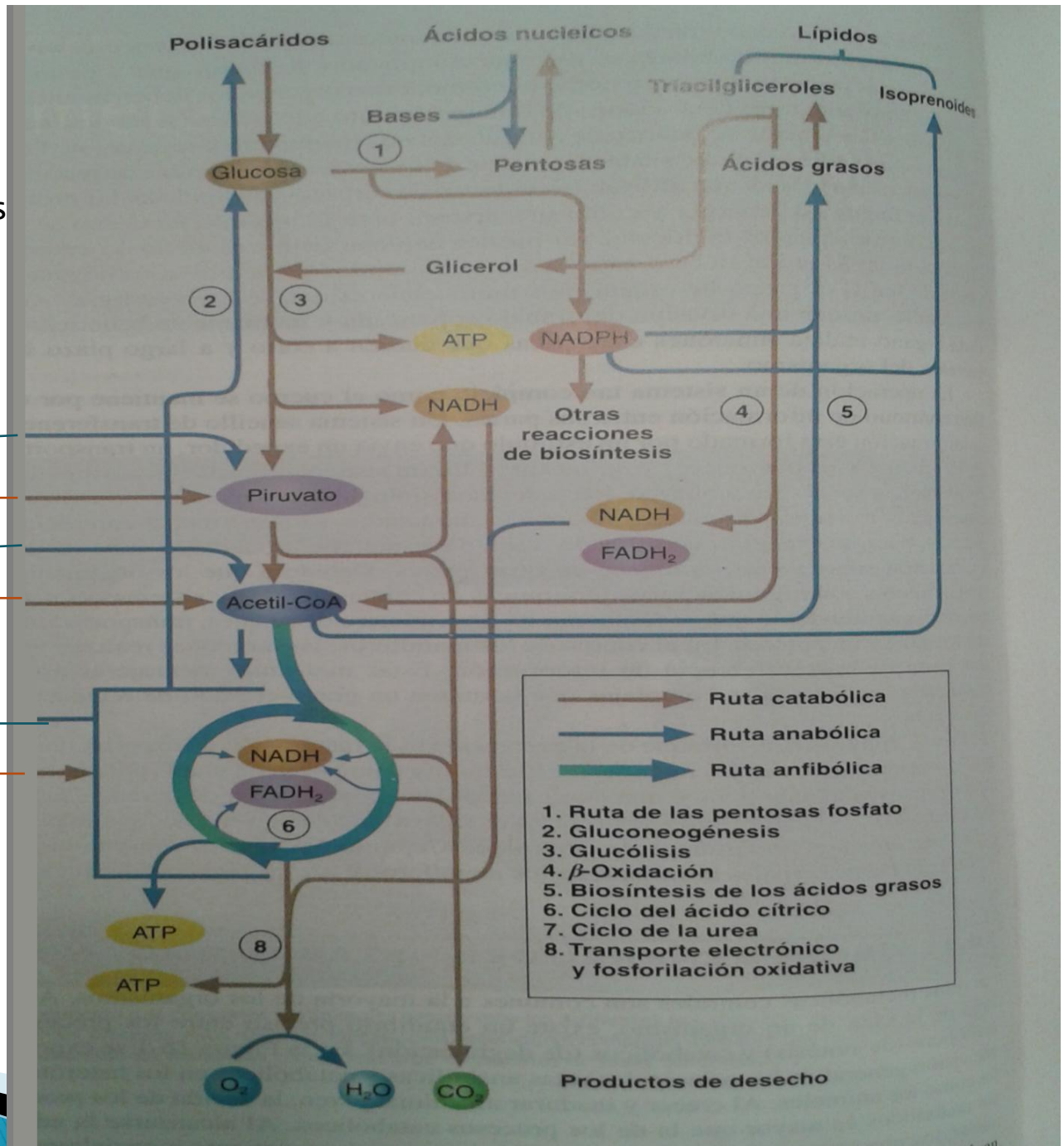
Proteínas

Aminoácidos

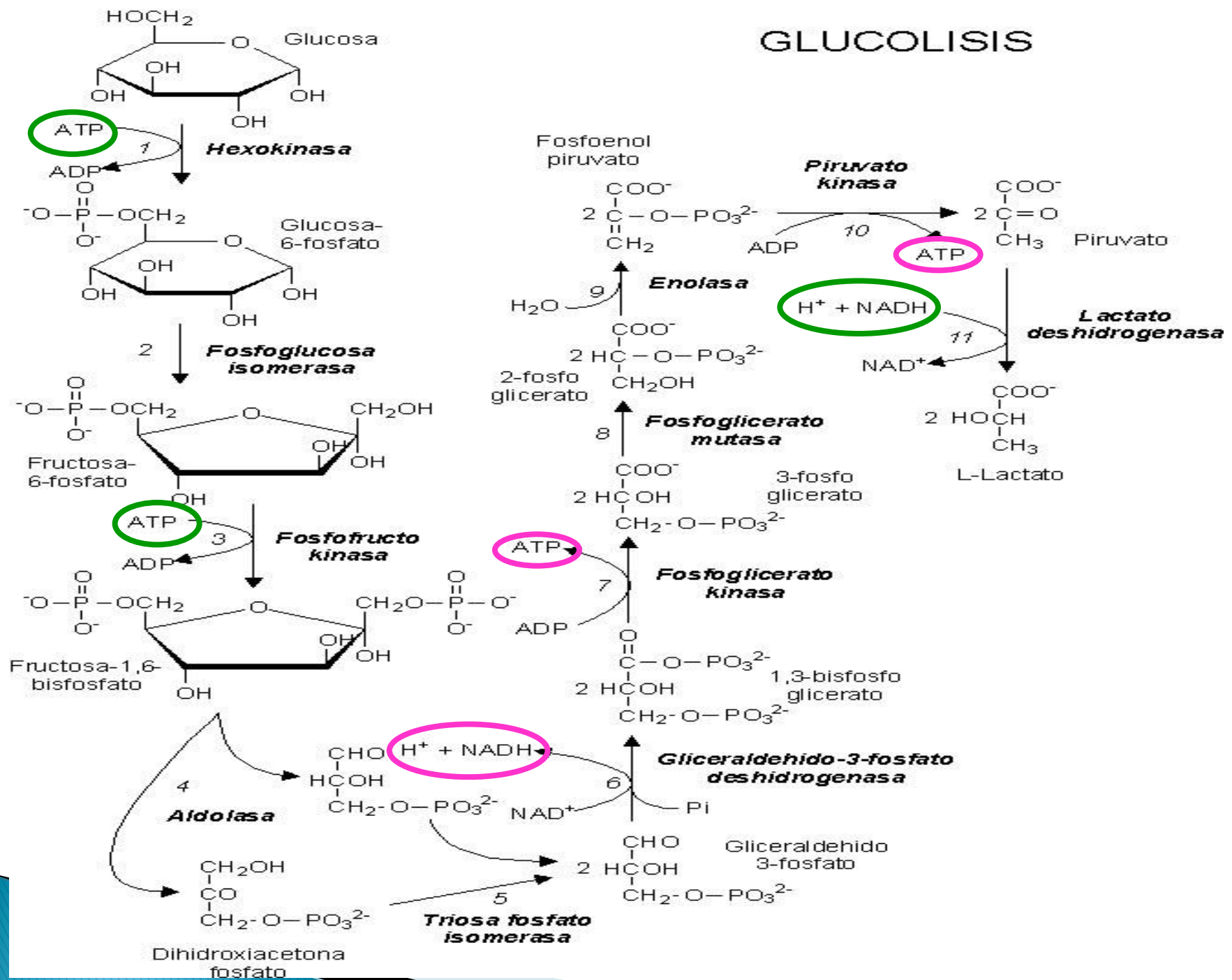
NH₃

Urea

Visión General Metabolismo



GLUCOLISIS



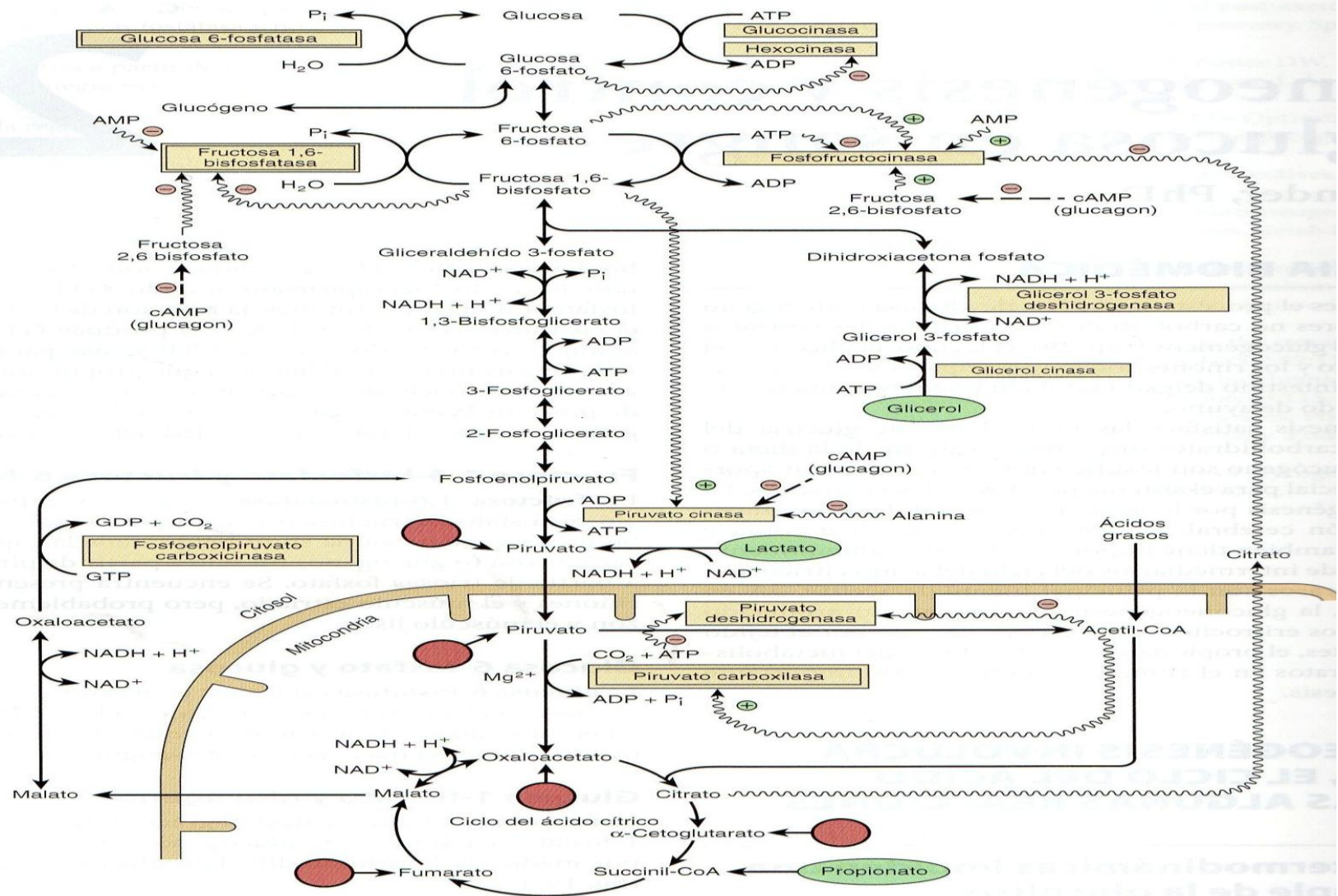
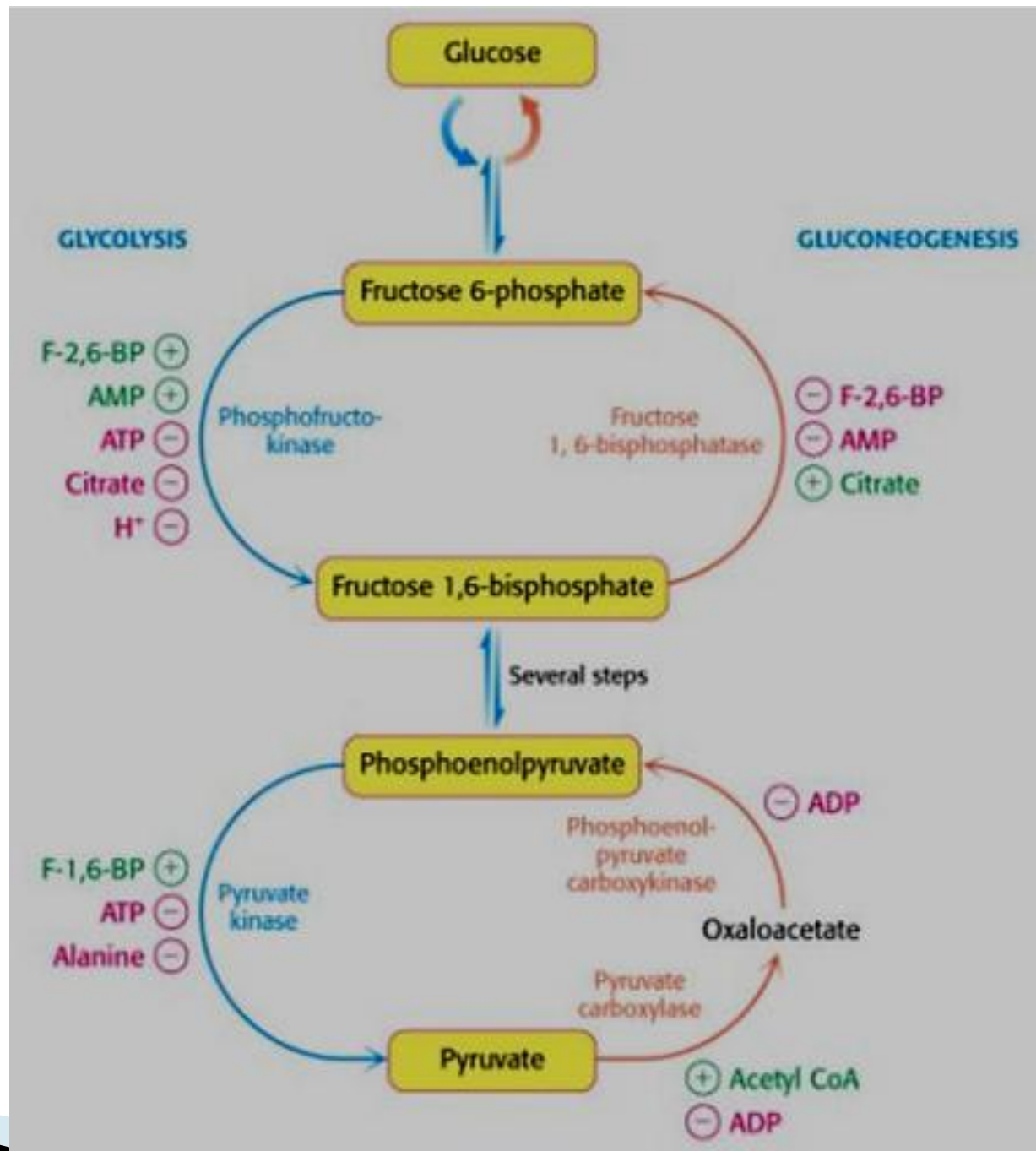


FIGURA 20-1 Principales vías y regulación de la gluconeogénesis y glucólisis en el hígado. Los puntos de entrada de aminoácidos glucogénicos luego de la transaminación están indicados por flechas que se extienden desde círculos (véase también la fig. 17-4). Las enzimas gluconeogénicas clave están encerradas en cuadros con doble marco. El ATP requerido para la gluconeogénesis se obtiene mediante la oxidación de ácidos grasos. El propionato sólo tiene importancia cuantitativa en rumiantes. Las flechas onduladas significan efectos alostéricos; las flechas discontinuas, modificación covalente por fosforilación reversible. Las altas concentraciones de alanina actúan como una "señal gluconeogénica" al inhibir la glucólisis en el paso de la piruvato cinasa.

Regulación de la Glucólisis y Gluconeogénesis:

Efectores alostéricos

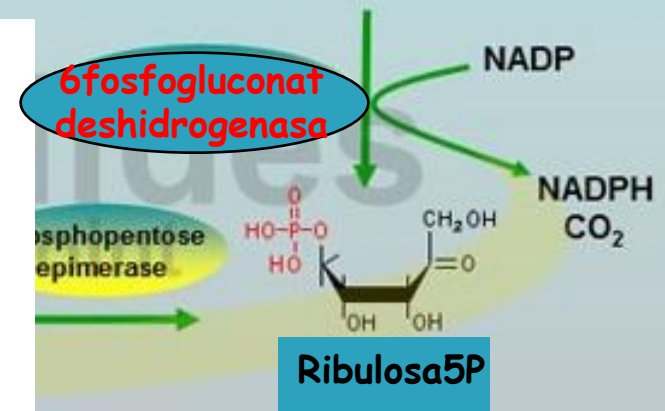
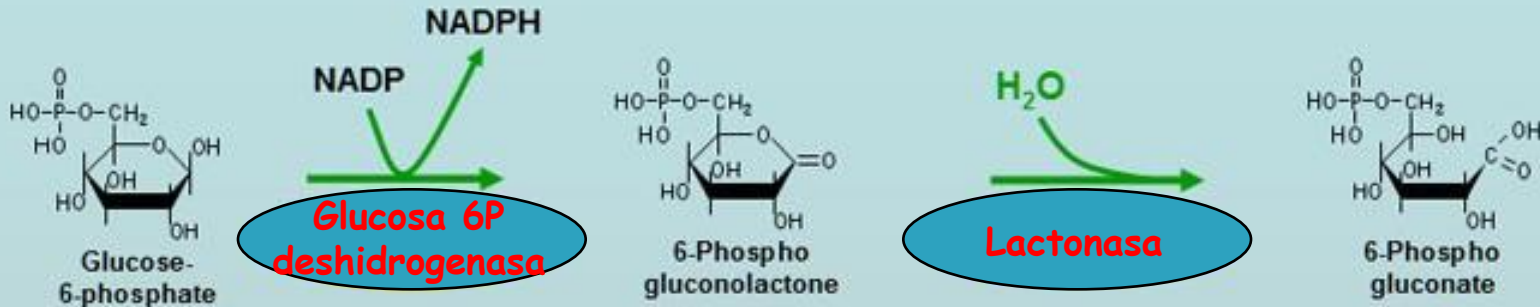


CUADRO 20-1 Enzimas reguladoras y adaptativas relacionadas con el metabolismo de carbohidratos

| | Actividad en | | Inductor | Represor | Activador | Inhibidor |
|---|--------------------------------|------------------|--|----------|--|--|
| | Alimentación con carbohidratos | Ayuno y diabetes | | | | |
| Glucogenólisis, glucólisis y oxidación de piruvato | | | | | | |
| Glucógeno sintasa | ↑ | ↓ | | | Insulina, glucosa 6-fosfato | Glucagon |
| Hexocinasa | | | | | | Glucosa 6-fosfato |
| Glucocinasa | ↑ | ↓ | Insulina | Glucagon | | |
| Fosfofructocinasa-1 | ↑ | ↓ | Insulina | Glucagon | 5'AMP, fructosa 6-fosfato, fructosa 2,6-bisfosfato, P _i | Citrato, ATP, glucagon |
| Piruvato cinasa | ↑ | ↓ | Insulina, fructosa | Glucagon | Fructosa 1,6-bisfosfato, insulina | ATP, alanina, glucagon, norepinefrina |
| Piruvato deshidrogenasa | ↑ | ↓ | | | CoA, NAD ⁺ , insulina, ADP, piruvato | Acetil CoA, NADH, ATP (ácidos grasos, cuerpos cetónicos) |
| Gluconeogénesis | | | | | | |
| Piruvato carboxilasa | ↓ | ↑ | Glucocorticoides, glucagon, epinefrina | Insulina | Acetil CoA | ADP |
| Fosfoenolpiruvato carboxicinas | ↓ | ↑ | Glucocorticoides, glucagon, epinefrina | Insulina | ¿Glucagon? | |
| Glucosa 6-fosfatasa | ↓ | ↑ | Glucocorticoides, glucagon, epinefrina | Insulina | | |

RUTA PENTOSAS FOSFATO

Fase Oxidativa



La hexosa se descarboxila a Pentosa
 $G6P + 2NADP^+ \rightarrow Ribosa\ 5P + CO_2 + 2NADPH + 2H^+$

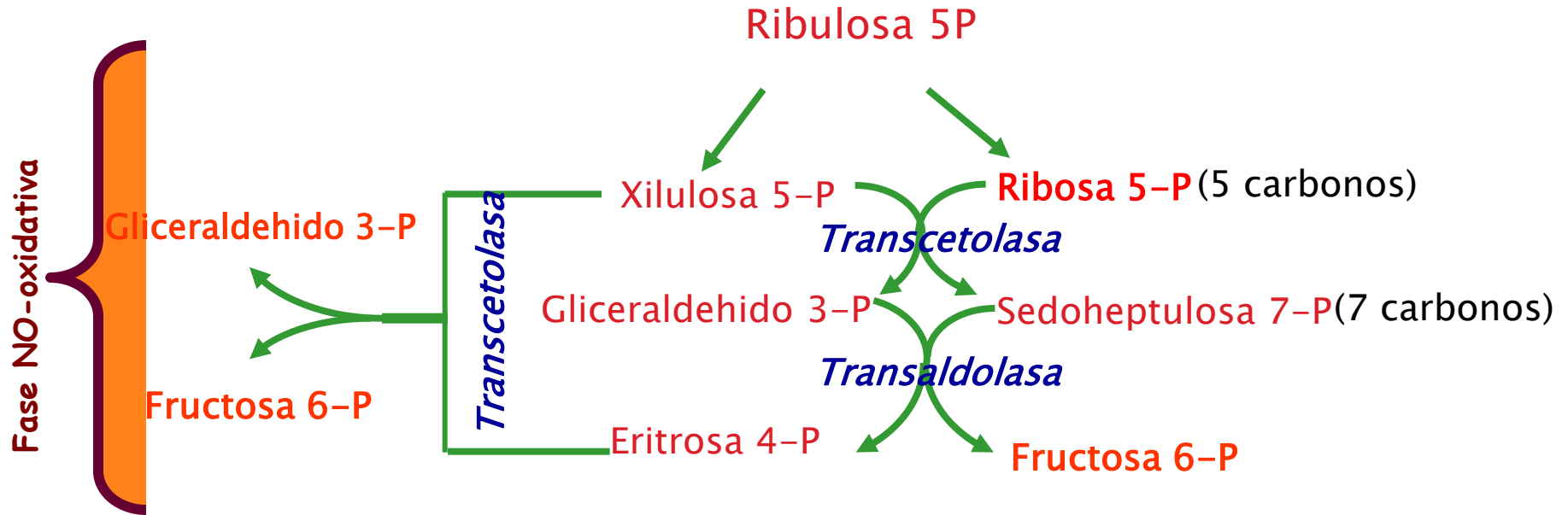
Es irreversible

Enzima Clave: **Glucosa 6P deshidrogenasa**

Producción de 2 moléculas de NADPH (potente antioxidante, requerido en procesos reductores)

Fase No Oxidativa:

-- Isomerizaciones y condensación de varias moléculas de monosacáridos diferentes.



Produce 3 intermediarios, útiles para otras rutas:

1 - Ribosa 5 P → ATP, CoA, NAD, FAD, ARN y AND

2 - Glicerualdehido-3-P
3 - Fructosa-6-P } Glicólisis

A través de la regulación de la **Glucosa- 6P deshidrogenasa**

↑ CHO dieta → ↑ **Glucosa- 6P deshidrogenasa**

NADPH → **Inhibidor competitivo de la enzima**

↑ $\frac{\text{NADPH}}{\text{NADP}}$ → > 90% de inhibición de la enzima

Glucogenogénesis y Glucogenolisis

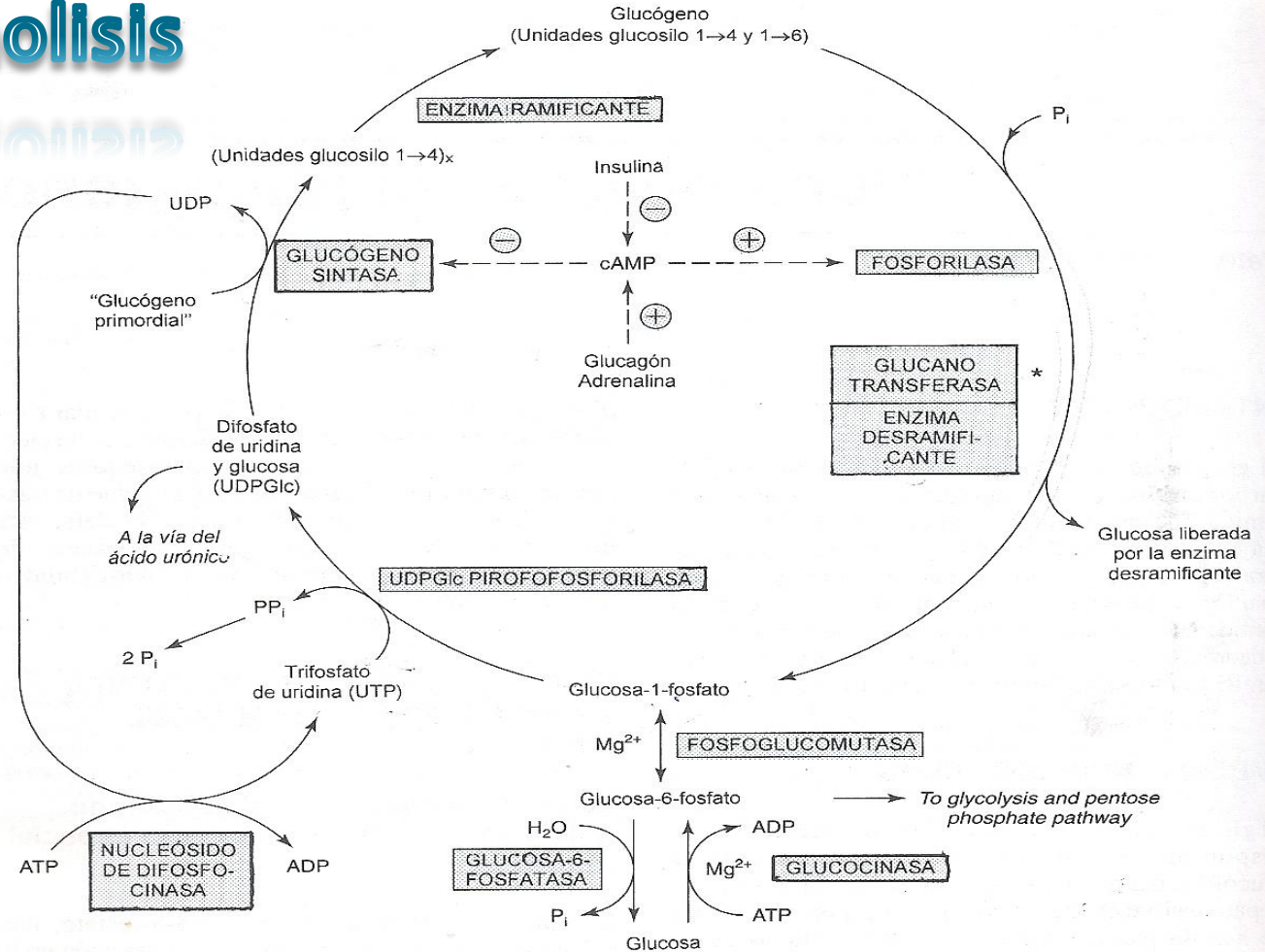
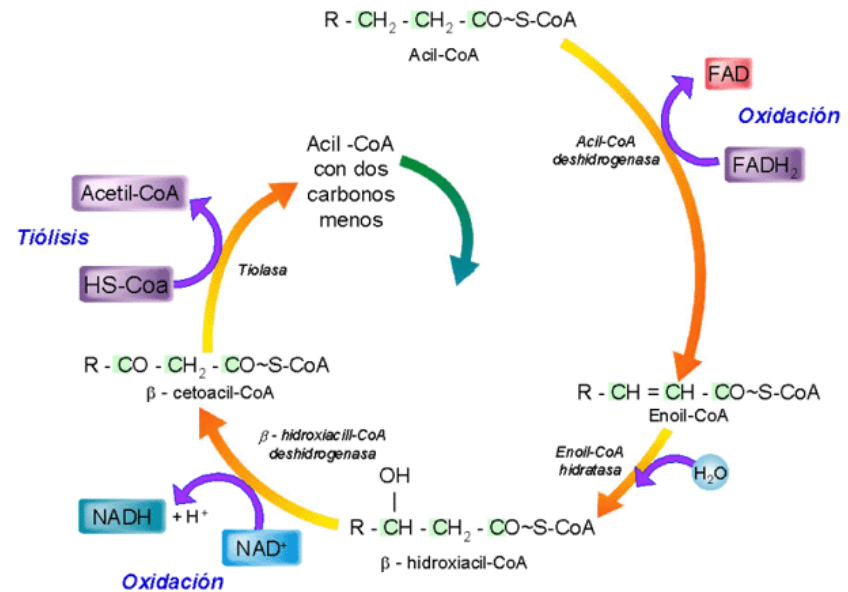
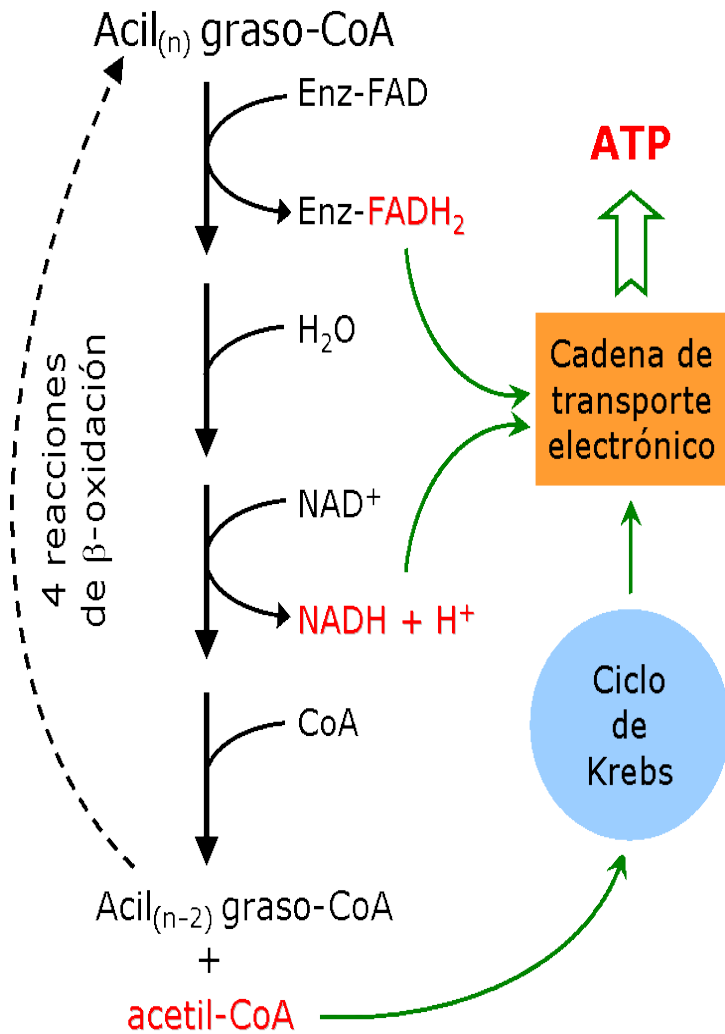
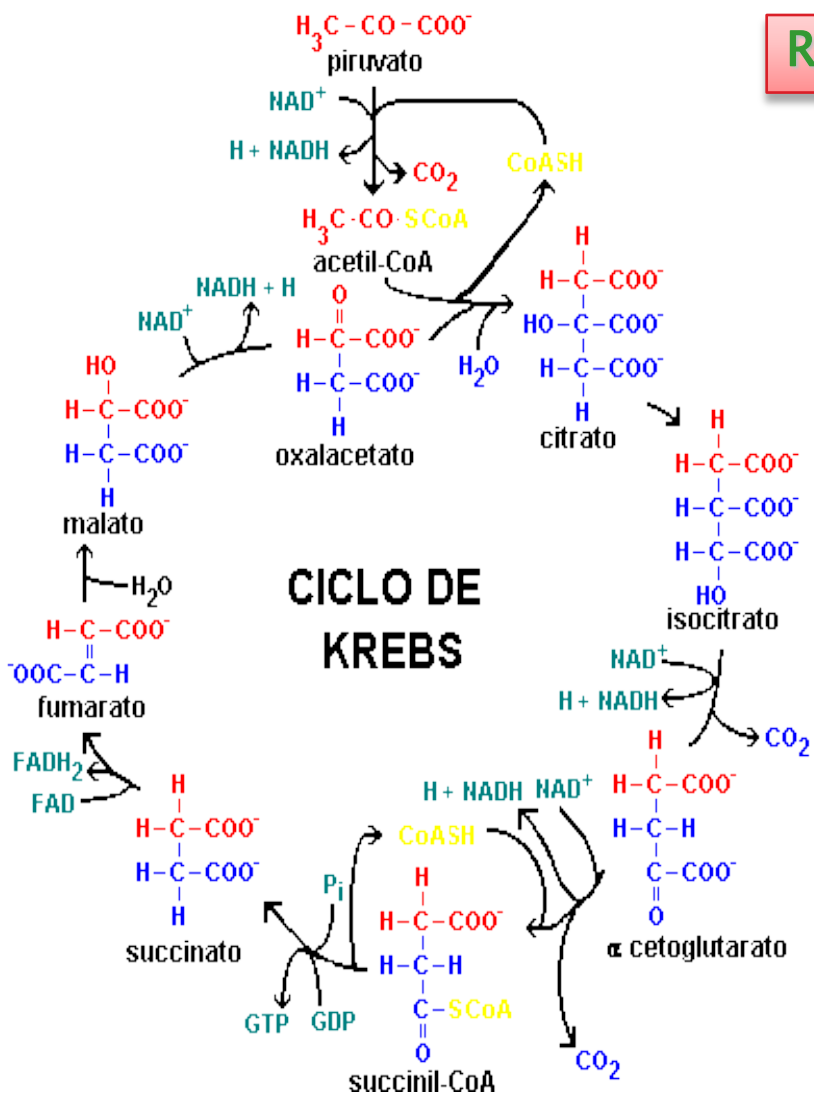


Figura 20-1. Vía de la glucogénesis y glucogenólisis en el hígado. Se emplean dos enlaces fosfato de alta energía en la incorporación de 1 mol de glucosa al glucógeno. ○, estimulación; ⊖ inhibición. La insulina reduce la concentración de cAMP sólo después de que el glucagón o la adrenalina la han elevado; es decir, antagoniza su acción. El glucagón es activo en el músculo cardíaco pero no en el músculo esquelético. Al parecer, la glucanotransferasa y la desramificación son dos actividades separadas de la misma enzima.

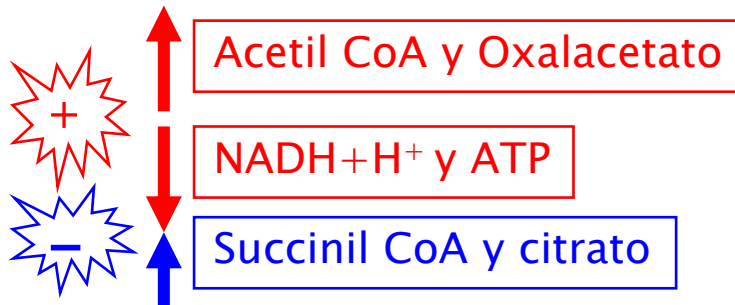
β Oxidación de Ácidos grasos



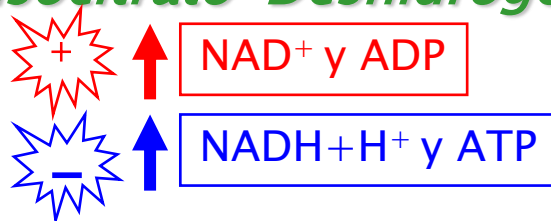
Regulación del Ciclo del Ácido Cítrico



Citrato sintasa

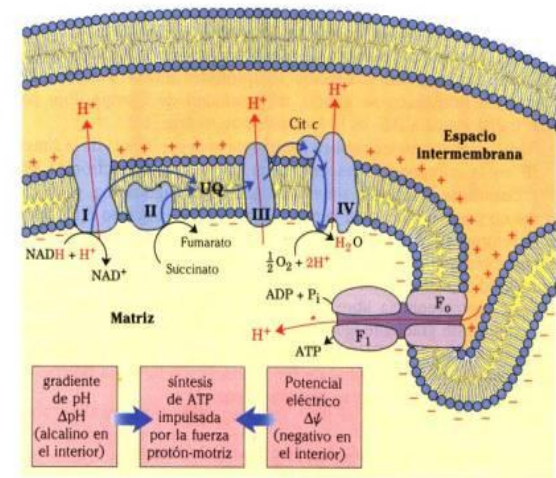
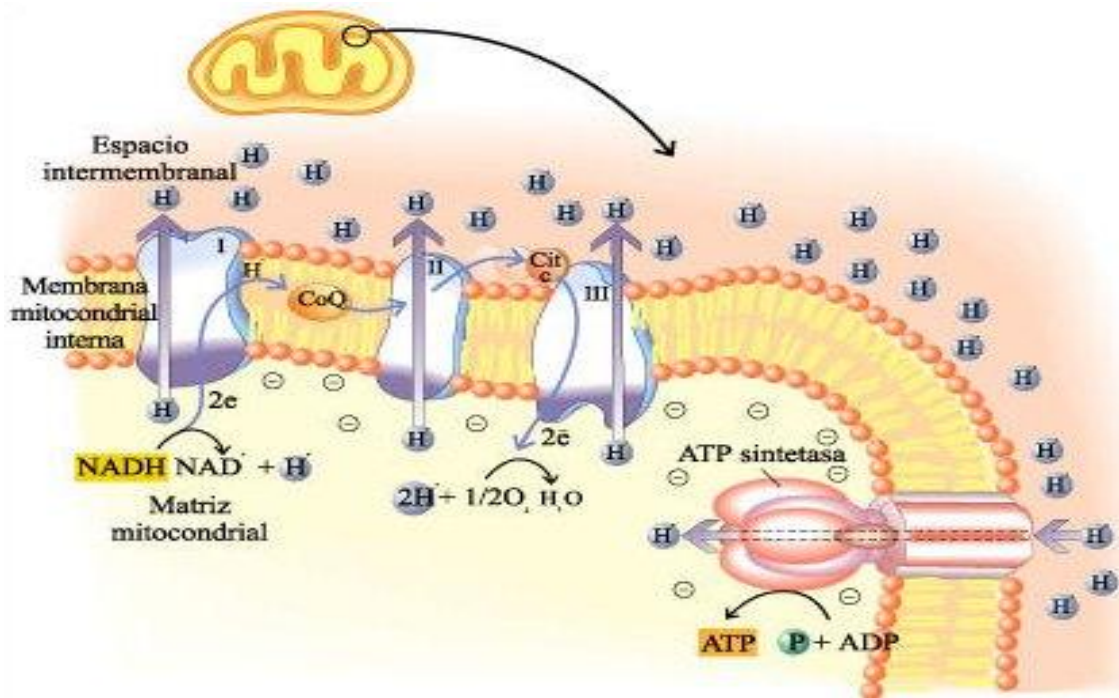


Isocitrato Deshidrogenasa



α -Cetoglutarato Deshidrogenasa





El bombeo de protones y la creación del Potencial eléctrico

Se puede mantener si :

- 1.- Existe disponibilidad de sustratos
- 2.- Membrana interna se conserva intacta (no se ha hecho permeable con agentes físicos o químicos)

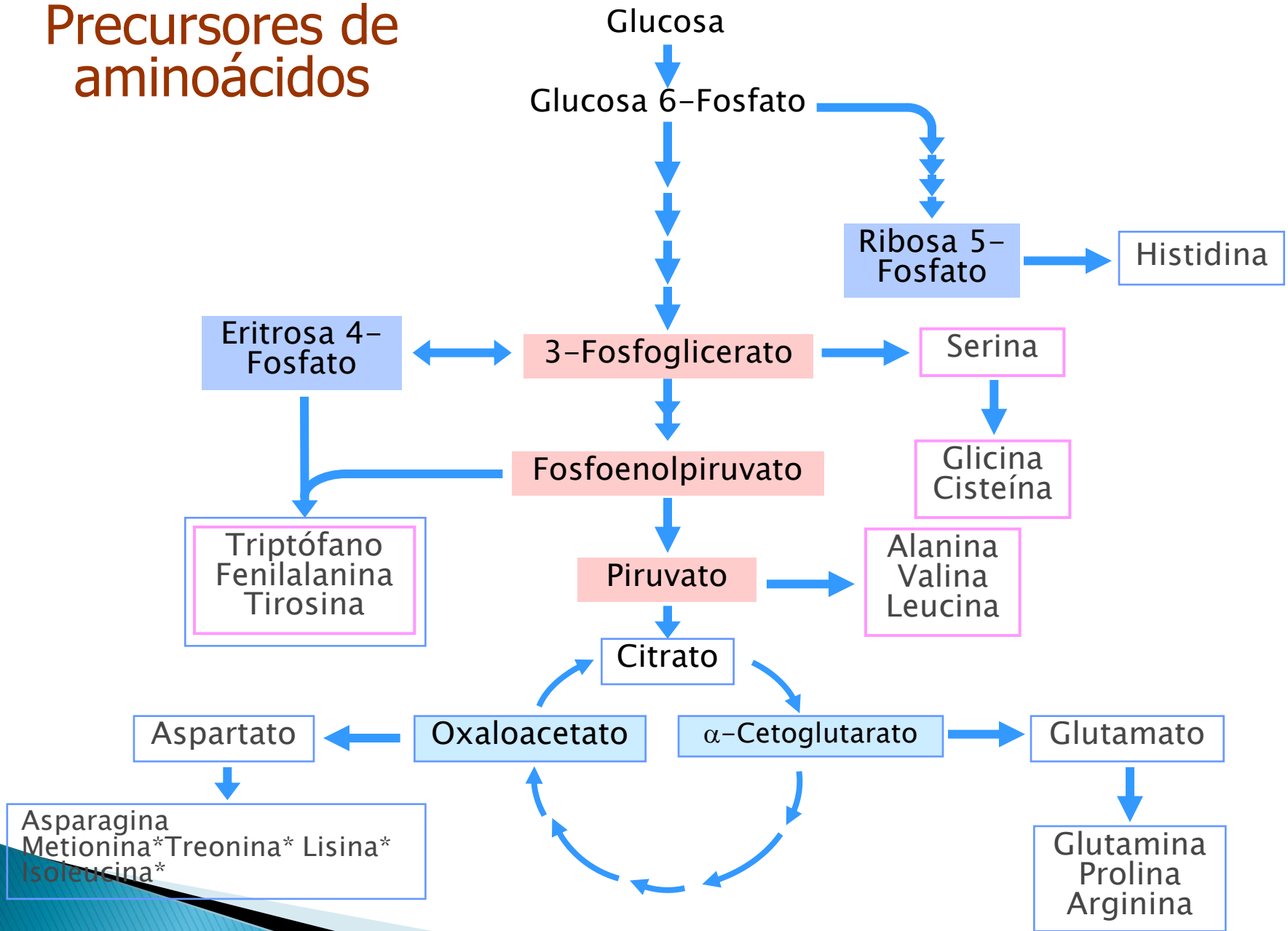
Control de Fosforilación Oxidativa:

El control de la Fosforilación Oxidativa permite a la célula producir sólo la cantidad de ATP que se requiere de inmediato para mantener sus actividades

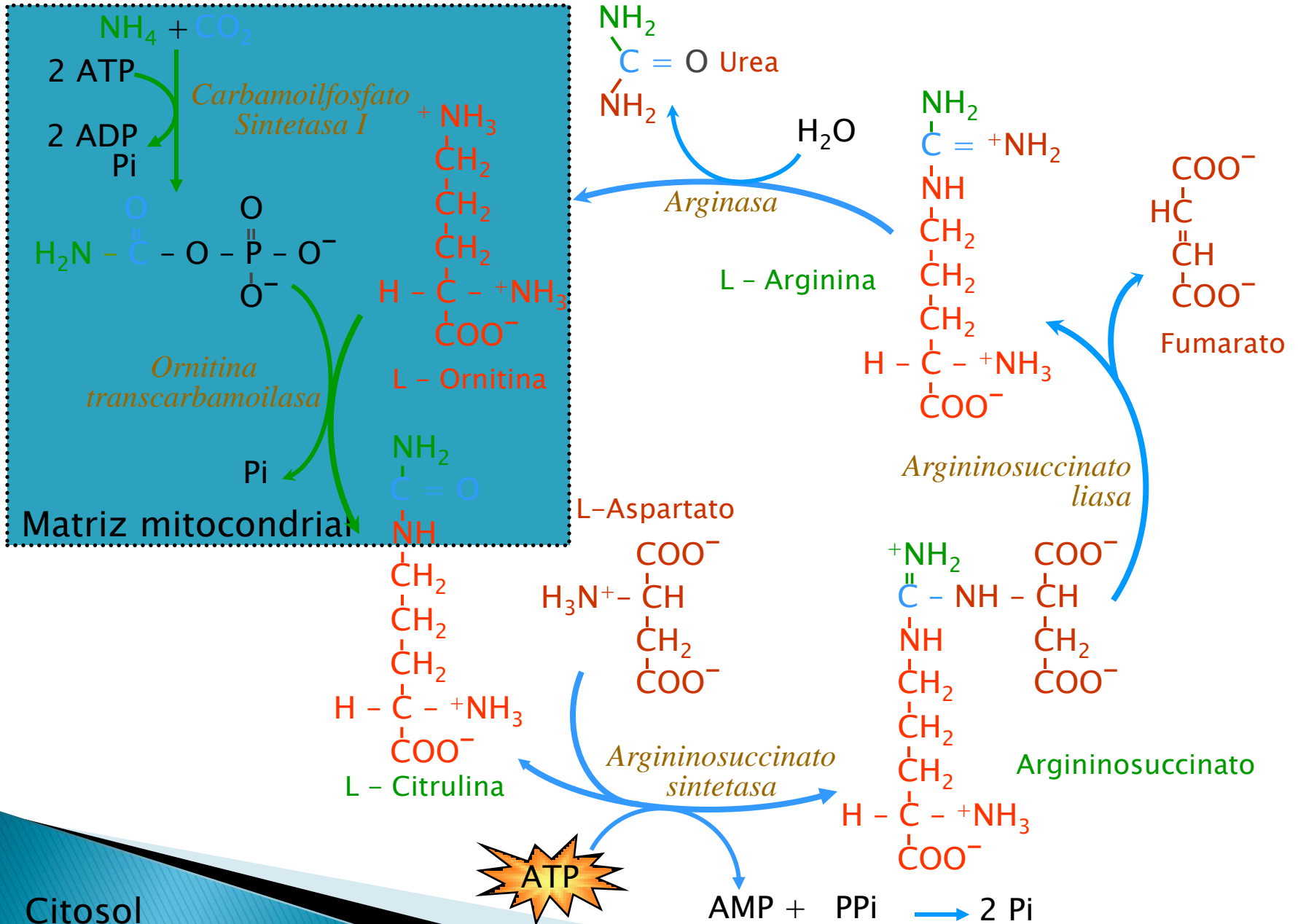
La enzima ATP sintasa (complejo V) se inhibe por una alta concentración de su producto (ATP) Y se activa cuando las concentraciones de ADP y Pi son elevadas



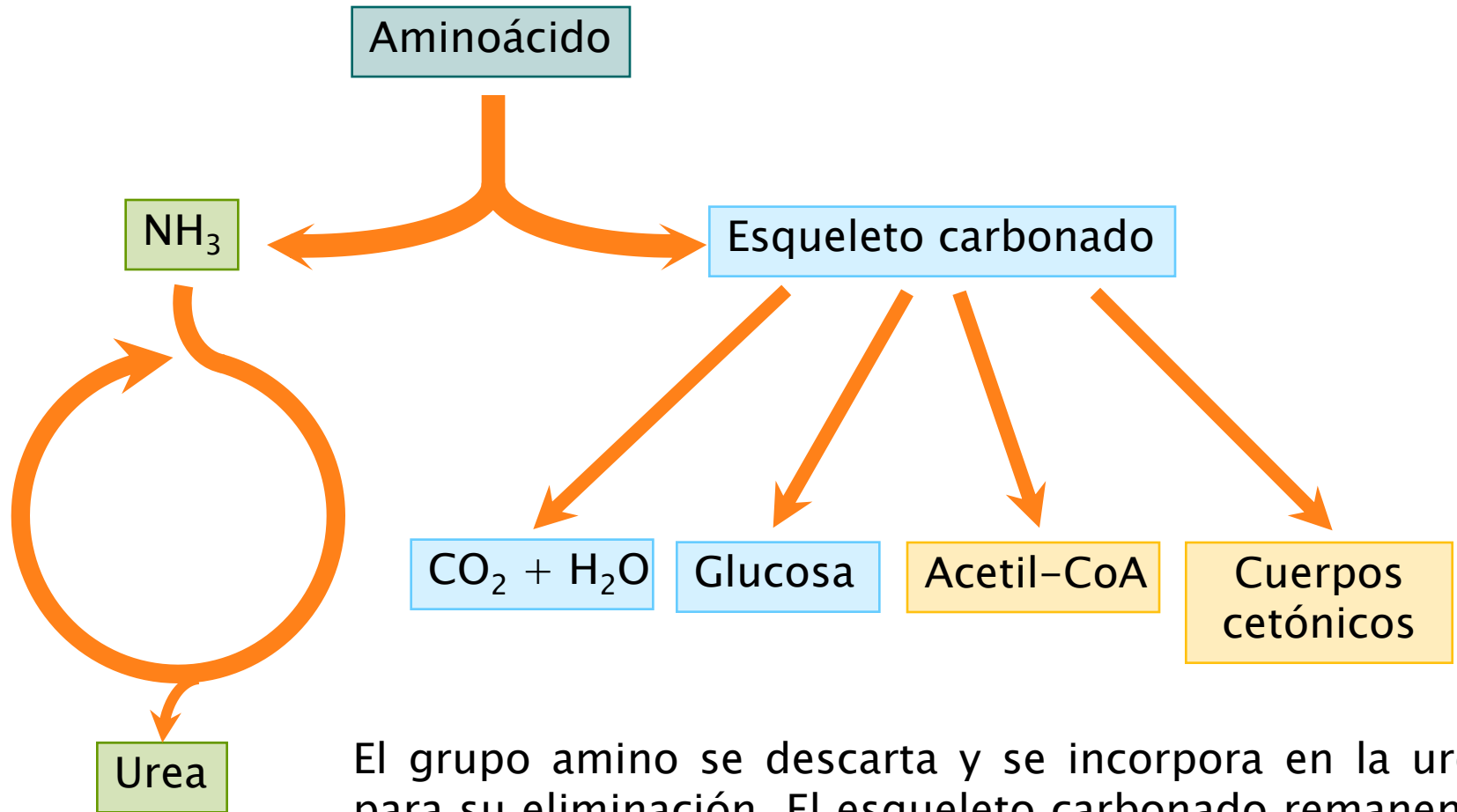
Precursores de aminoácidos



Ciclo de la Urea



Catabolismo de los aminoácidos



El grupo amino se descarta y se incorpora en la urea para su eliminación. El esqueleto carbonado remanente (α -cetoácido) puede degradarse a CO_2 y agua, o convertirse en glucosa, Acetil-CoA o cuerpos cetónicos

Explicar la interrelación de los mecanismos globales de regulación del metabolismo de glúcidos, lípidos, aminoácidos y nucleótidos.

Debe tenerse en cuenta que el control de los
Procesos metabólicos es complejo

No existen reglas sencillas que expliquen
todos los aspectos de la regulación de las
rutas metabólicas

La regulación de las rutas es esencial por varias razones:

1.- Mantenimiento de un estado ordenado

La regulación de cada ruta da lugar a la producción de las sustancias que se requieren para mantener la estructura y función de la célula de una forma conveniente y sin desperdiciar recursos.

2.- Conservación de la energía

Las células controlan constantemente las reacciones que generan energía, de forma que consumen los nutrientes suficientes para satisfacer los requerimientos energéticos.

3.- Respuesta a las variaciones ambientales

Las células pueden realizar ajustes relativamente rápidos de las variaciones de temperatura, pH, fuerza iónica y concentración de nutrientes debido a que pueden aumentar o disminuir las velocidades de reacciones específicas

La regulación de las rutas bioquímicas es compleja. Se consigue principalmente ajustando las concentraciones y las actividades de determinadas enzimas.

El control se realiza por:

- 1.- Control Genético
- 2.- Modificación Covalente
- 3.- Regulación Alostérica
- 4.- Compartimentalización

Control Genético: La síntesis de las enzimas como respuesta a las variaciones de las necesidades metabólicas (inducción enzimática), permite a las células responder de forma eficaz a las variaciones del ambiente.

Ej. Las células de E. coli que crecen sin el azúcar lactosa no pueden metabolizar inicialmente este nutriente cuando se introduce en el medio de crecimiento de la bacteria. Tras su introducción en ausencia de glucosa, se activan los genes que codifican las enzimas necesarias para utilizar la lactosa como fuente de energía. Tras consumirse toda la lactosa, finaliza la síntesis de estas enzimas.

Modificación Covalente: Algunas enzimas se regulan por la interconversión reversible entre sus formas activa e inactiva. Muchas de estas enzimas poseen residuos específicos que pueden estar fosforilados y desfosforilados. Ej. Glucógeno fosforilasa (degradación del glucógeno/ activa fosforilada). Otros tipos de modificación covalente reversible son la metilación, acetilación y nucleotidilación (adición covalente de un nucleótido).

Regulación Alostérica: En cada ruta bioquímica hay una o varias enzimas cuya actividad catalítica puede modularse en respuesta a las necesidades celulares. Estas enzimas reguladoras normalmente catalizan el primer paso de la ruta.

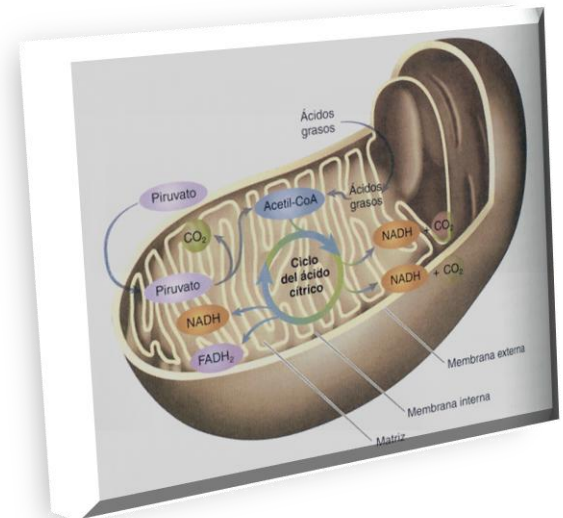
Compartimentalización: Un mecanismo que utilizan las células para controlar las reacciones bioquímicas, desempeña un papel clave en los procesos metabólicos.

En cualquier momento, se están produciendo simultáneamente centenares, sino millares de reacciones químicas diferentes.

La separación espacial de enzimas, sustratos y moléculas reguladoras en diferentes regiones o compartimientos, permite a las células utilizar eficazmente los recursos relativamente escasos.

El confinamiento de determinadas biomoléculas dentro de un compartimiento es crucial para el acoplamiento de reacciones desfavorecidas con reacciones energéticamente favorables.

Las células utilizan varias estrategias para compartimentalizar los procesos bioquímicos, que van desde la asociación de moléculas enzimáticas en complejos multiprotéicos al uso de compartimientos rodeados por membranas fácilmente identificables.



Dado que los animales tienen unos requerimientos energéticos tan variables, el metabolismo de los ácidos grasos (fuente principal de energía) está regulado cuidadosamente

El glucagón o la adrenalina (que se liberan cuando las reservas energéticas del cuerpo son bajas o cuando hay un requerimiento energético) estimulan la fosforilación de varias enzimas.

El efecto de **la insulina** sobre el metabolismo de los ácidos grasos es el opuesto al del glucagón y la adrenalina.

La secreción de insulina en respuesta a las concentraciones elevadas de glucosa estimula la lipogénesis.

La insulina estimula la síntesis de los ácidos grasos al estimular la fosforilación de la Acetil CoA carboxilasa.

La lipólisis se inhibe por la inhibición por la insulina.

La epinefrina actúa uniéndose a una variedad de receptores adrenérgicos.

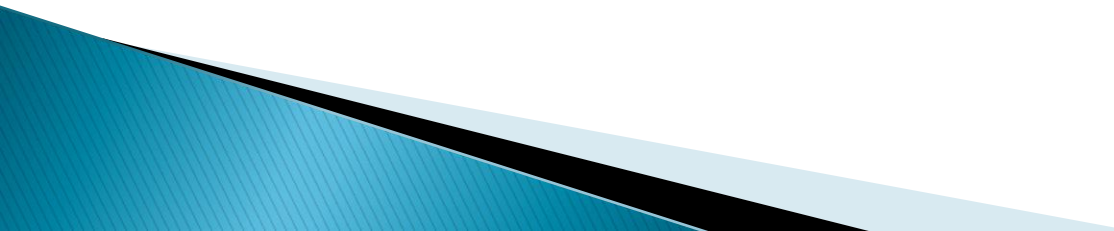
La adrenalina es un agonista no selectivo de todos los receptores adrenérgicos, incluyendo los receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , y β_3 . La unión de la epinefrina a estos receptores origina una serie de cambios metabólicos.

La unión con los receptores adrenérgicos α inhibe la secreción de insulina en el páncreas; estimula la glucogenolisis en el hígado y el músculo; y estimula la glucólisis en el músculo.

La unión con los receptores adrenérgicos β provoca la secreción de glucagón en el páncreas, acrecienta la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la glándula pituitaria e incrementa la lipólisis en el tejido adiposo. Juntos, estos efectos llevan a un incremento de la glucemia y de la concentración de ácidos grasos en la sangre, proporcionando sustratos para la producción de energía dentro de las células de todo el cuerpo.

La adrenalina es el activador más potente de los receptores α , es 2 a 10 veces más activa que la noradrenalina y más de 100 veces más potente que el isoproterenol.

Los principales desencadenantes fisiológicos de la liberación de adrenalina son las tensiones, tales como las amenazas físicas, las emociones intensas, los ruidos, las luces brillantes y la alta temperatura ambiental. Todos estos estímulos se procesan en el sistema nervioso central.



Una de las funciones más importantes de la **norepinefrina** es su rol como neurotransmisor. Es liberada de las neuronas simpáticas afectando el corazón. Un incremento en los niveles de norepinefrina del sistema nervioso simpático incrementa el ritmo de las contracciones.

Explicar la interrelación entre órganos y la regulación integrada en las diferentes fases del ciclo ayuno- alimentación y sus alteraciones.

Alimentación:

Máxima absorción de nutrientes desde el intestino
(2 horas después de recibir alimento)

Ayuno temprano: Inmediatamente al cesar la captación de combustible por el intestino (4 a 12 horas después de recibir alimento)

Ayuno prolongado: No se recibe absolutamente ningún nutriente por el intestino (Después de 12 horas)

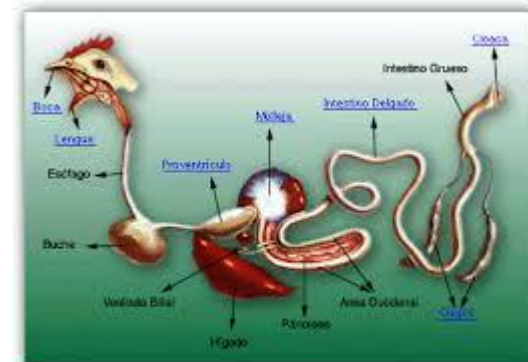
Inanición: Más de tres días sin recibir alimento

Renutrición: Estado inicial al llegar nutrientes provenientes del intestino

Cada órgano del cuerpo de un mamífero tiene varias funciones que contribuyen a la formación del individuo

INTESTINO DELGADO, FUNCIÓN: digestión de los nutrientes, proporcionando moléculas suficientemente pequeñas para que puedan absorberse.

La absorción de los nutrientes por los enterocitos del Id es un proceso vital y complicado que involucra numerosas enzimas y mecanismos de transporte.

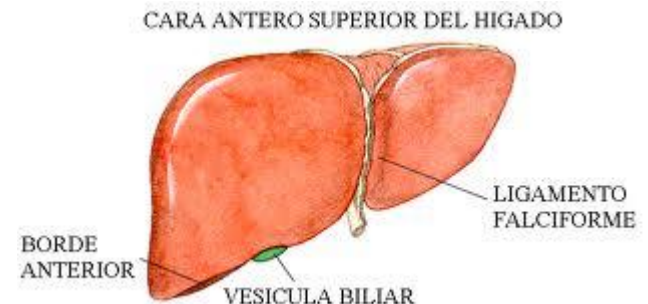


HIGADO, FUNCIÓN: función clave en el metabolismo de la macromoléculas.

Regula la composición química de la sangre y sintetiza varias proteínas plasmáticas.

Distribuye nutrientes a varias partes del cuerpo.

Reduce las fluctuaciones de la disponibilidad de los nutrientes que producen las drásticas variaciones alimentarias y la alimentación y el ayuno intermitente.



MÚSCULO, FUNCIÓN:

Musculo esquelético: esta especializado en la realización de un trabajo mecánico intermitente.

En ayuno e inanición , parte de la proteína se degrada para proporcionar aa al hígado para gluconeogénesis.

Musculo cardíaco: debe contraerse continuamente para mantener el flujo sanguíneo por todo el cuerpo. Utiliza glucosa en el estado de alimentación y ácidos grasos ayuno.



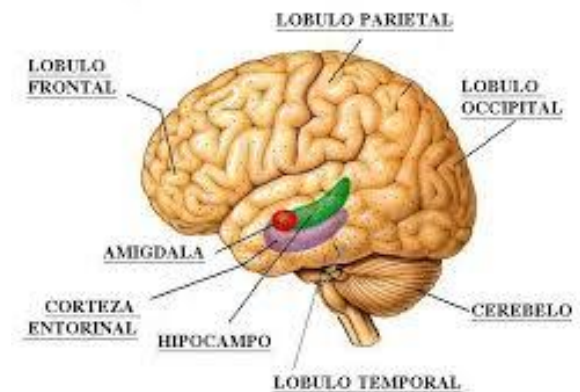
Tejido Adiposo: principalmente almacenamiento de energía en forma de triacilgliceroles.

Dependiendo de las condiciones fisiológicas se da degradación o síntesis.

Actividades metabólicas reguladas por insulina, glucagón y adrenalina

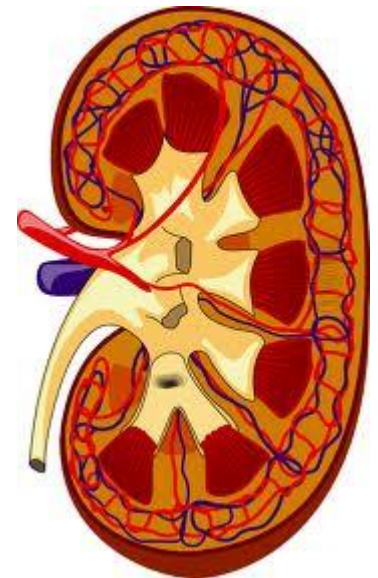
Cerebro : Dirige en ultima instancia la mayoría de los procesos metabólicos corporales. Como el corazón, el cerebro no proporciona energía a otros órganos o tejidos. En condiciones normales, el cerebro utiliza glucosa como único combustible.

Durante la inanición prolongada, el cerebro puede adaptarse y utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía.



Riñón: funciones

- 1.- filtración del plasma sanguíneo
- 2.- reabsorción de electrolitos, azúcares y aminoácidos del filtrado
- 3.- regulación del pH sanguíneo
- 4.- regulación del contenido de agua del cuerpo



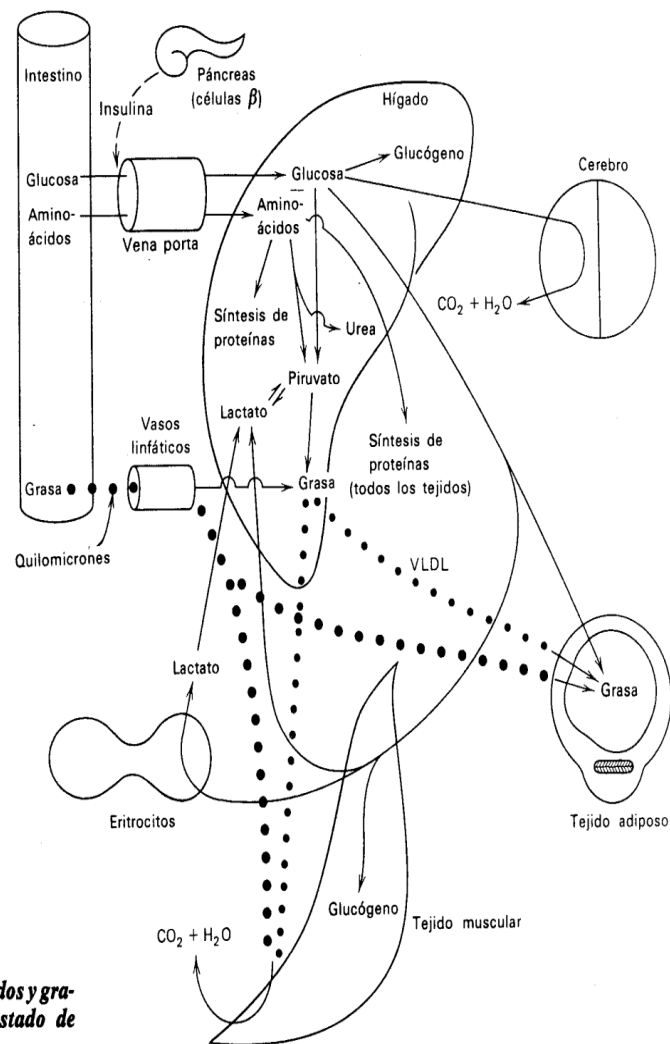
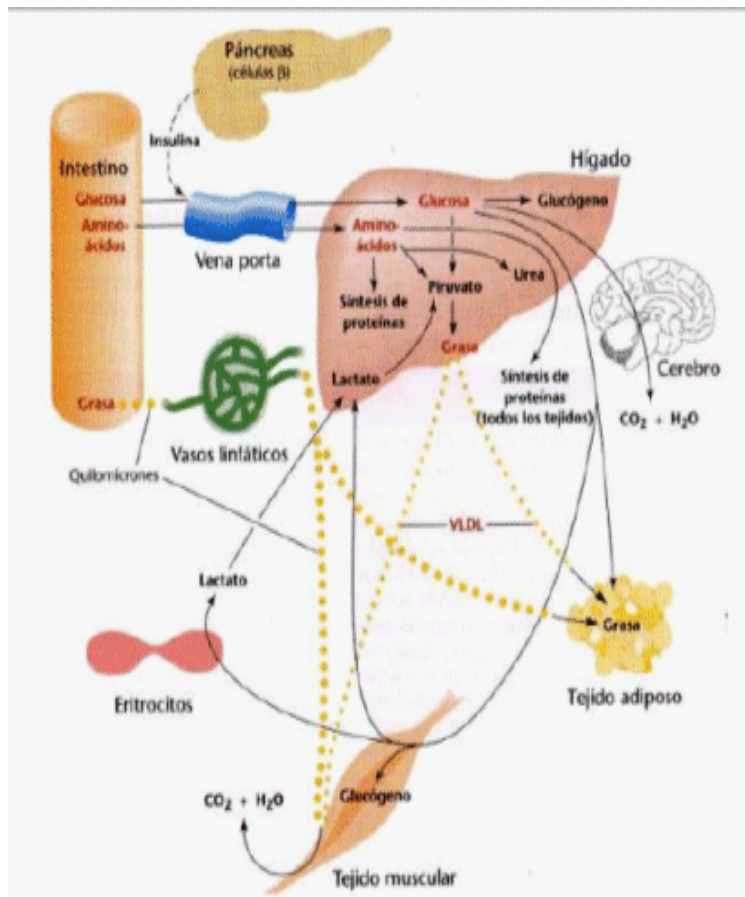


Figura 14.2
Utilización de glucosa, aminoácidos y grasa por diversos tejidos en el estado de buena nutrición.

- ↑ Glucógenolisis
- ↓ Lipogénesis
- ↑ Ciclo de Cori
- ↑ Ciclo Alanina
- ↓ Catabolismo aminoácidos

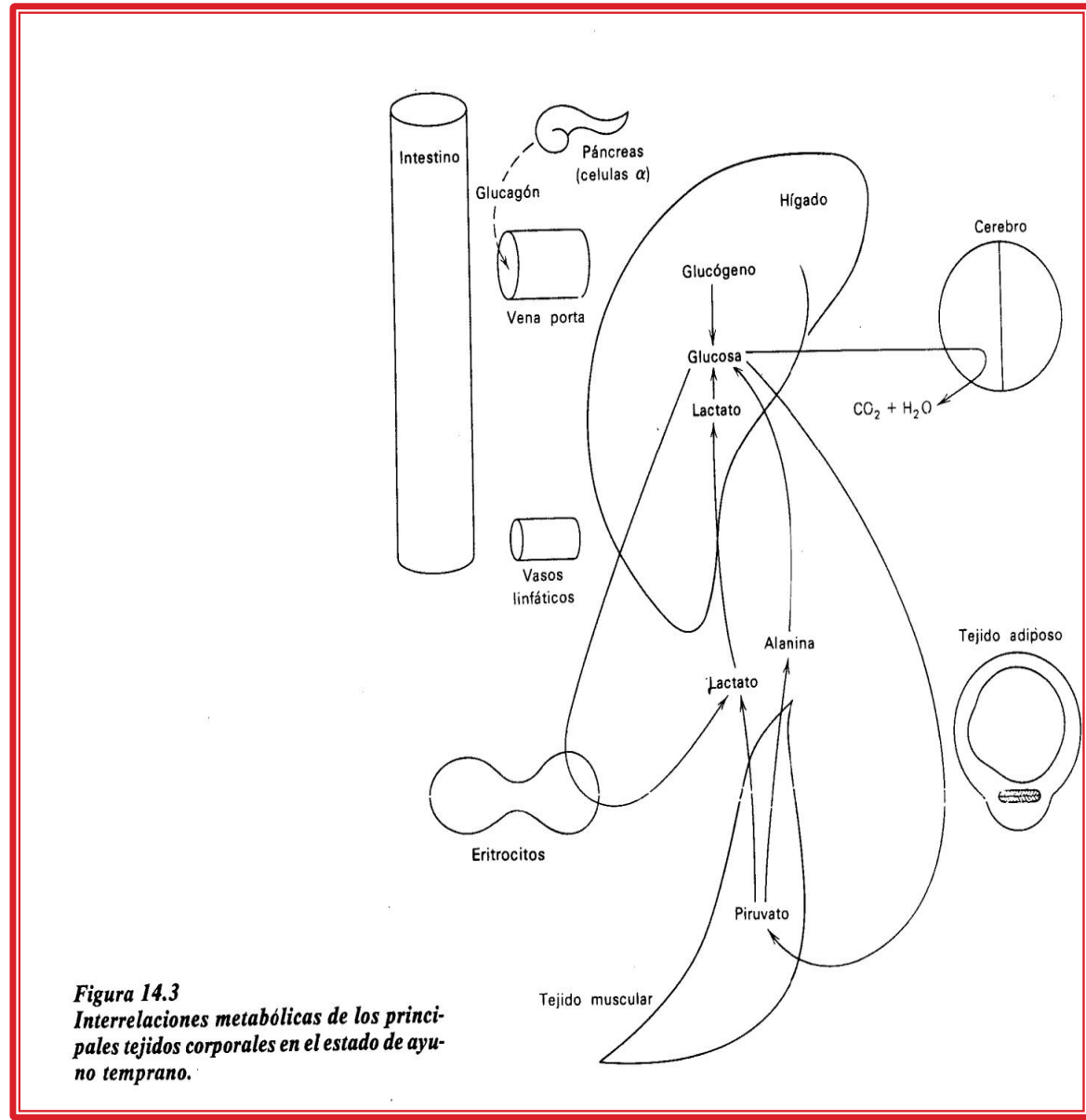


Figura 14.3
Interrelaciones metabólicas de los principales tejidos corporales en el estado de ayuno temprano.

Estado de ayuno temprano

- Muy baja utilización de AA como fuente de energía
- La Glucosa sanguínea disminuye
- La Insulina disminuye y el glucagón incrementa
- El glucagón es la señal del estado de ayuno
- El glucagón dispara la movilización del glucógeno via AMPc
- Lipogénesis está restringida
- Resultado neto: Incrementan los niveles de glucosa en sangre
- Se activan el ciclo de Cori y el Ciclo de la Alanina
- Lactato, piruvato y alanina: síntesis de glucosa(gluconeogénesis)

Ayuno temprano

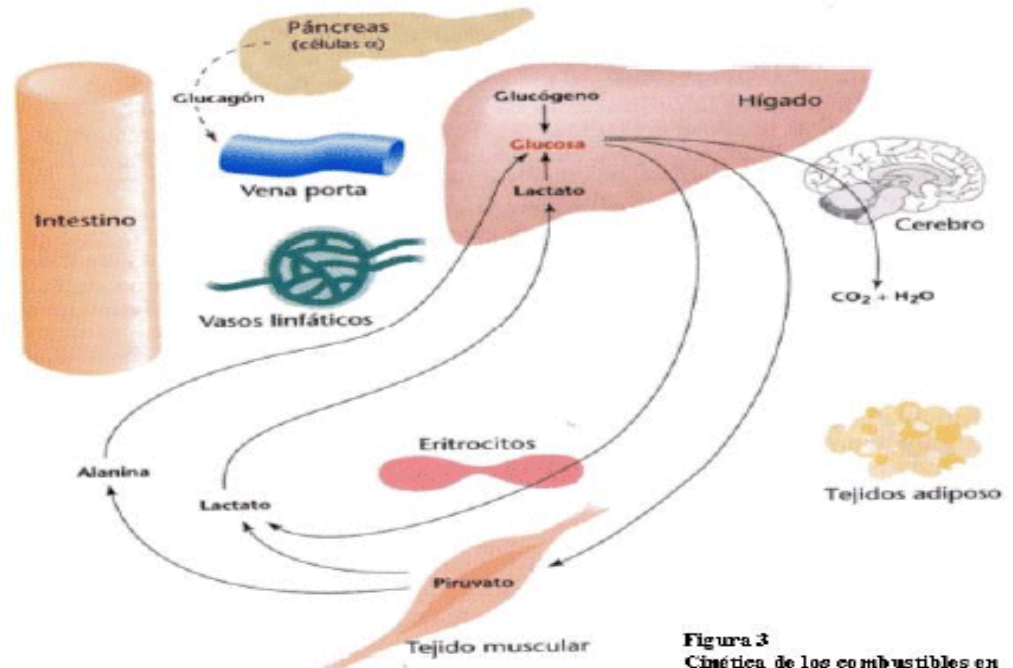


Figura 3
Cinética de los combustibles en el estado de ayuno temprano

Estado de ayuno

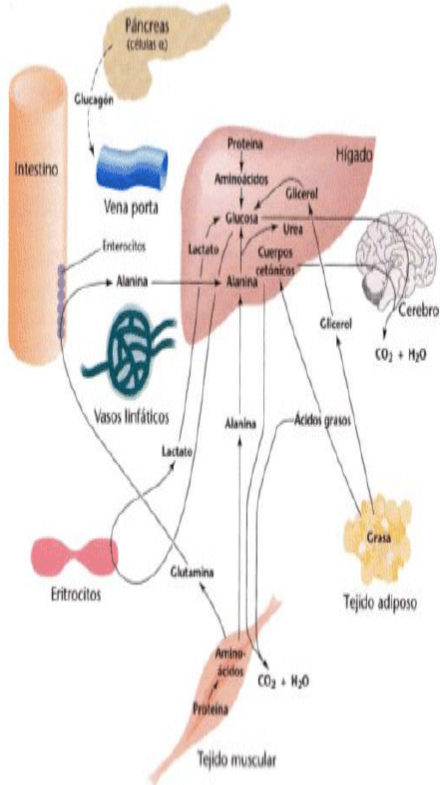


Figura 4 Interrelaciones metabólicas en el estado de ayuno en los principales tejidos corporales

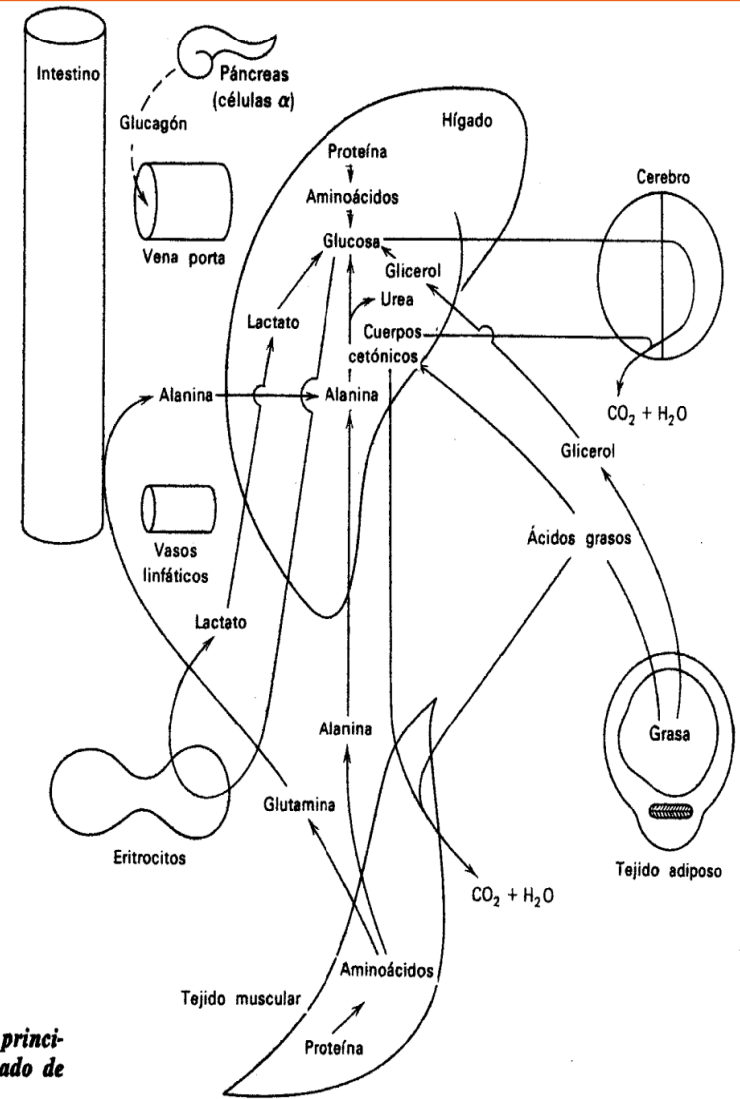


Figura 14.4
Interrelaciones metabólicas de los principales tejidos corporales en el estado de ayuno.

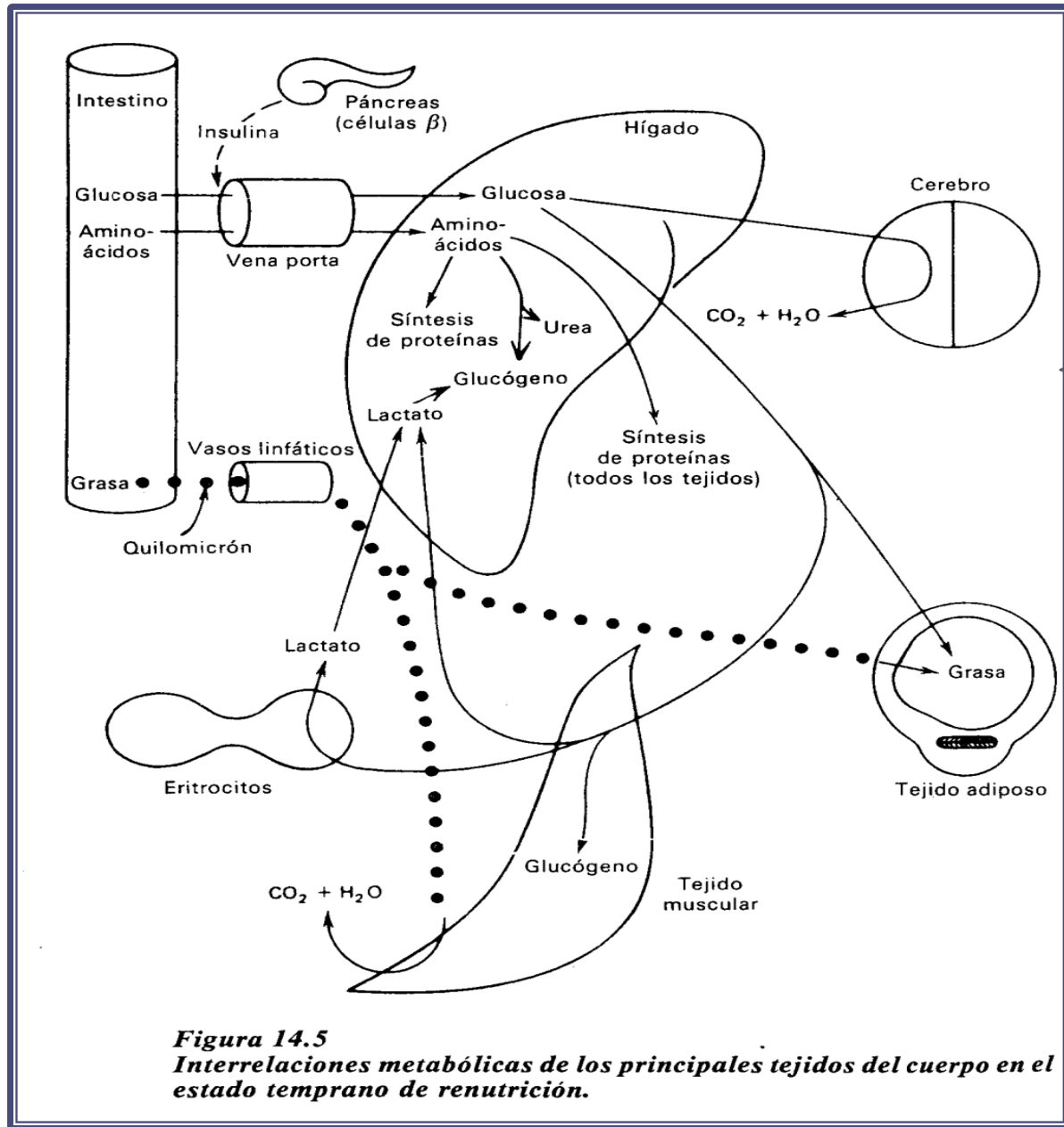
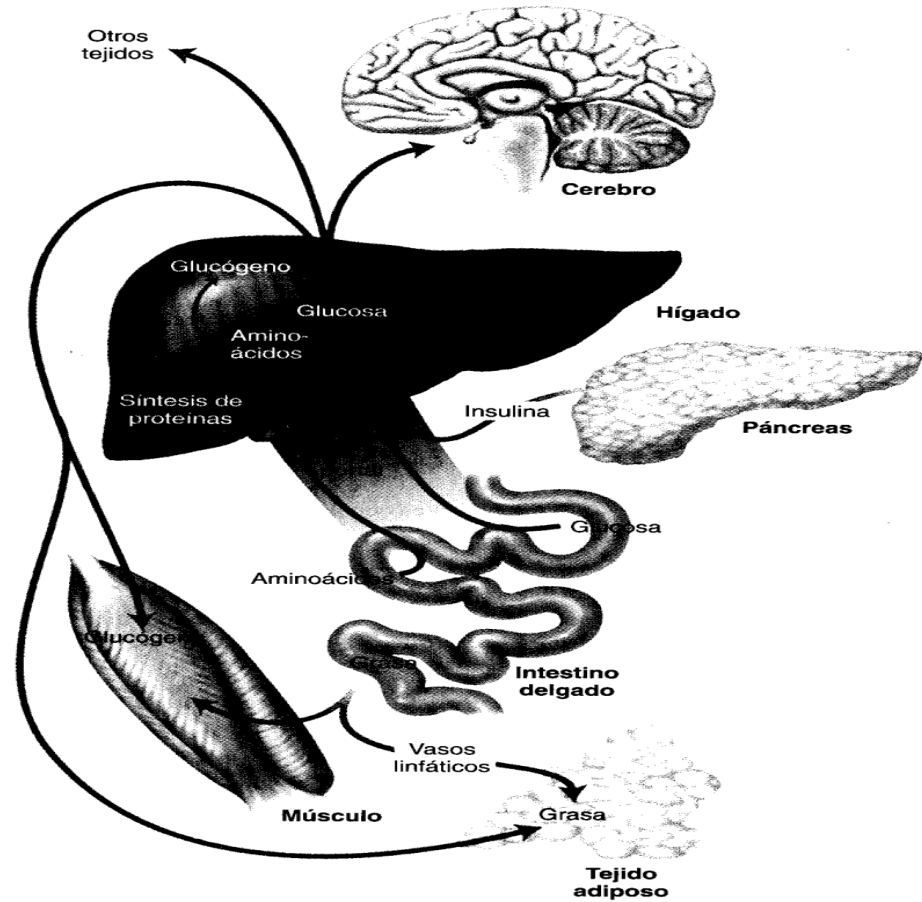


Figura 14.5
Interrelaciones metabólicas de los principales tejidos del cuerpo en el estado temprano de renutrición.

FIGURA 16-4

Estado posprandial inicial.

Los sustratos primarios de la síntesis de glucógeno en el hígado son los aminoácidos y el lactato (no se muestran) procedentes de la sangre portal. Obsérvese que el uso primario de la glucosa en las células grasas es como precursora del glicerol. Las células grasas no realizan una síntesis *de novo* significativa de ácidos grasos.



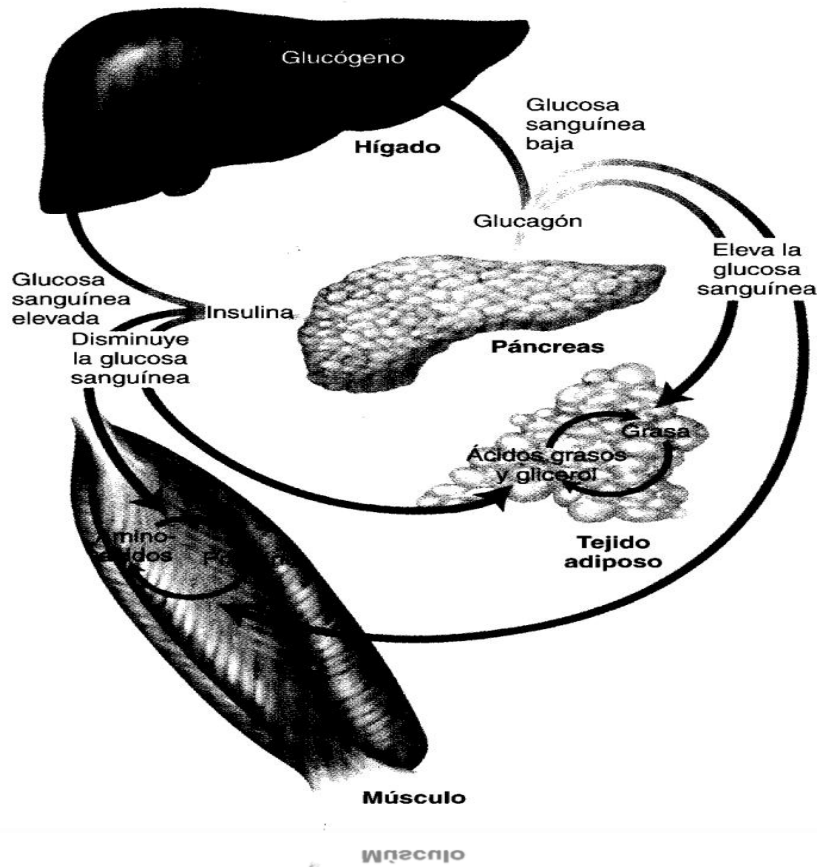


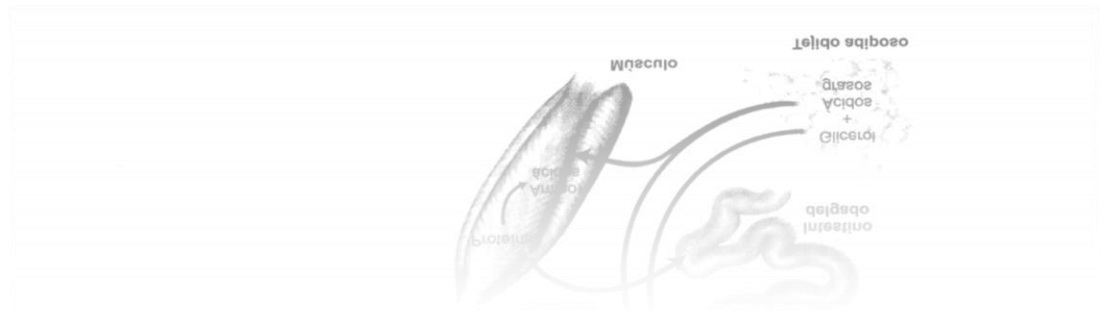
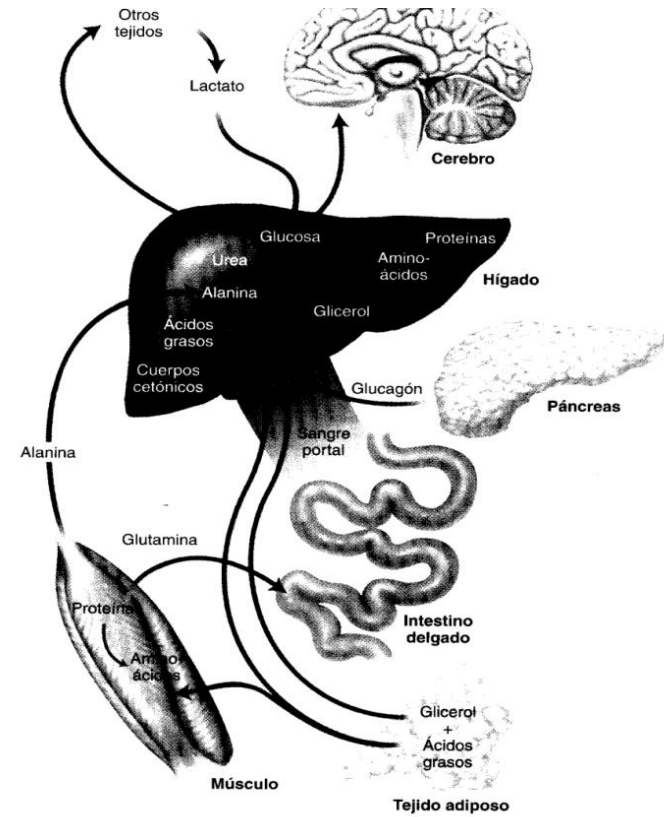
FIGURA 16-5

Efectos opuestos de la insulina y el glucagón sobre las concentraciones sanguíneas de glucosa.

En general, la insulina estimula los procesos anabólicos (p. ej., síntesis de grasas, glucogénesis y síntesis de proteínas). El glucagón aumenta las concentraciones sanguíneas de glucosa estimulando la glucogenólisis en el hígado y la degradación de las proteínas en el músculo. También estimula la lipólisis.

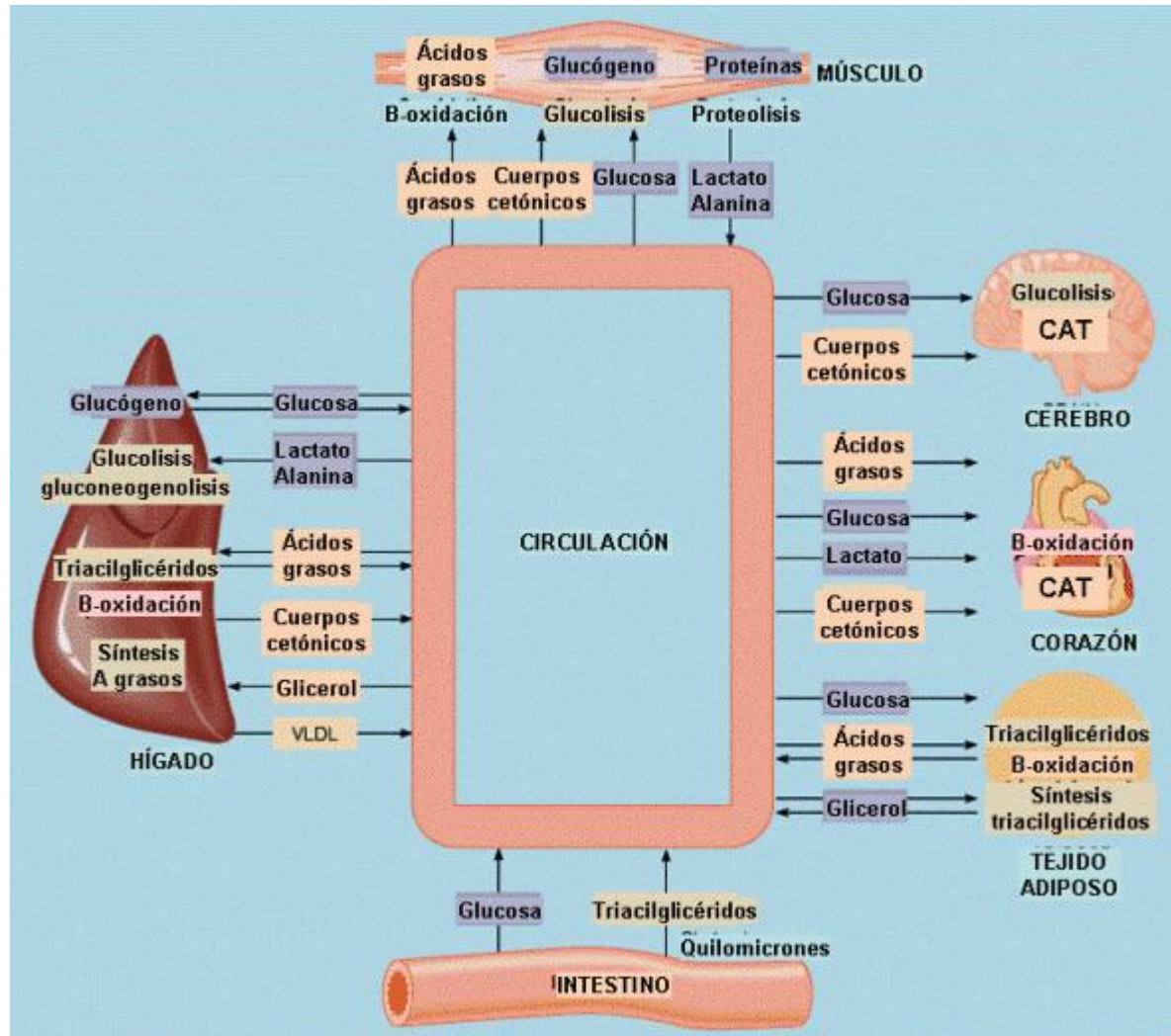
Estado de postabsorción inicial.

Durante la fase de alimentación, el alimento se consume, se digiere y se absorbe. Los nutrientes absorbidos se transportan a los órganos, donde se utilizan o se almacenan. Durante el ayuno, diversas estrategias metabólicas mantienen las concentraciones sanguíneas de glucosa.



Tejidos, combustibles y rutas metabólicas

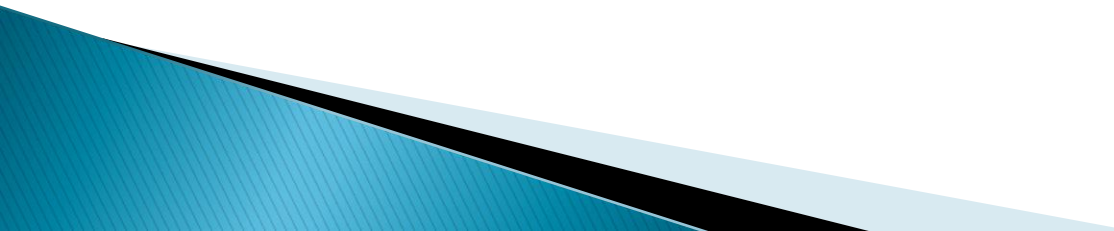
| TEJIDO | COMBUSTIBLE ALMACENADO | COMBUSTIBLE PREFERIDO | COMBUSTIBLES EXPORTADOS |
|--|--|--|---|
| CEREBRO | Ninguno | Glucosa (O ₂) Inanición: Cuerpos cetónicos | Ninguno |
| MÚSCULO ESQUELÉTICO (reposo) | Glucógeno | Ácidos grasos | Ninguno |
| MÚSCULO ESQUELÉTICO (ejercicio) | Ninguno Reserva: Creatina fosfato | Glucosa Inanición: Proteínas | Lactato Alanina |
| MÚSCULO CARDÍACO | Ninguno | Ácidos grasos (O ₂) También: Glucosa, Lactato y cuerpos cetónicos | Ninguno |
| TEJIDO ADIPOSO | Triacilglicéridos (sensor de glucosa) | Ácidos grasos | Ácidos grasos Glicerol |
| HÍGADO | Glucógeno Triacilglicéridos (regula la [Glucosa]) | Aminoácidos Glucosa Ácidos grasos | Ácidos grasos Glucosa Cuerpos cetónicos |
| SANGRE | Transporta: Lipoproteínas, O ₂ , hormonas, y productos (urea) | | |



Tejidos, combustibles y rutas metabólicas

Control del metabolismo

Explicar la interrelación de los mecanismos globales de regulación del metabolismo de glúcidos, lípidos, aminoácidos y nucleótidos.



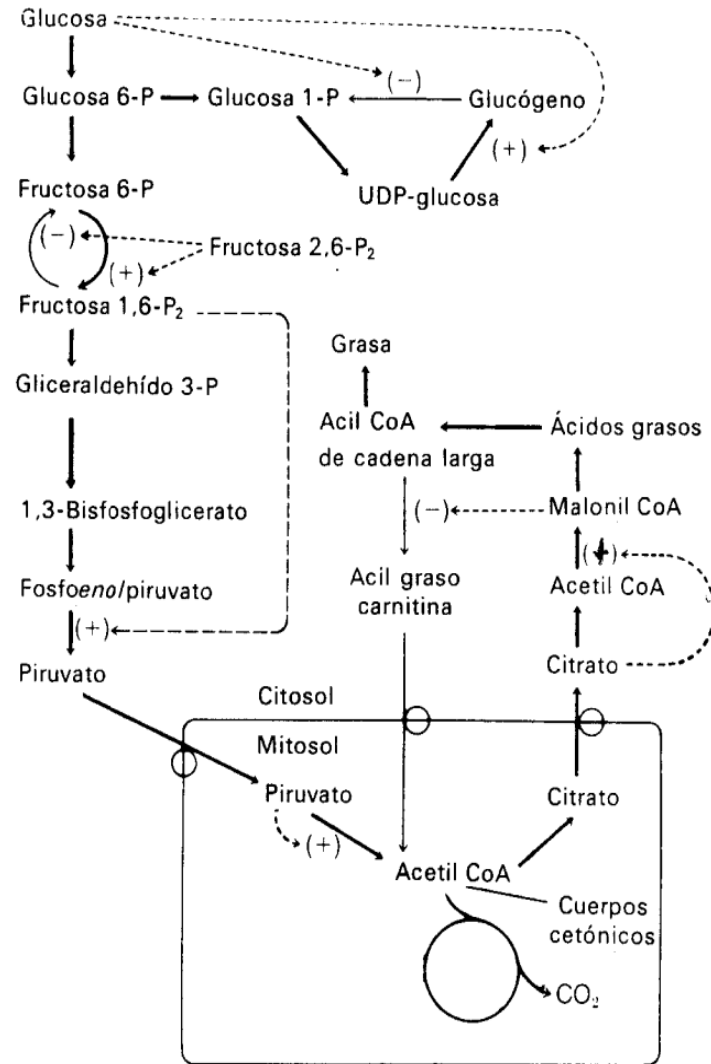


Figura 14.7
Control del metabolismo hepático por efectores alostéricos en el estado bien nutrido.

Interrelaciones metabólicas

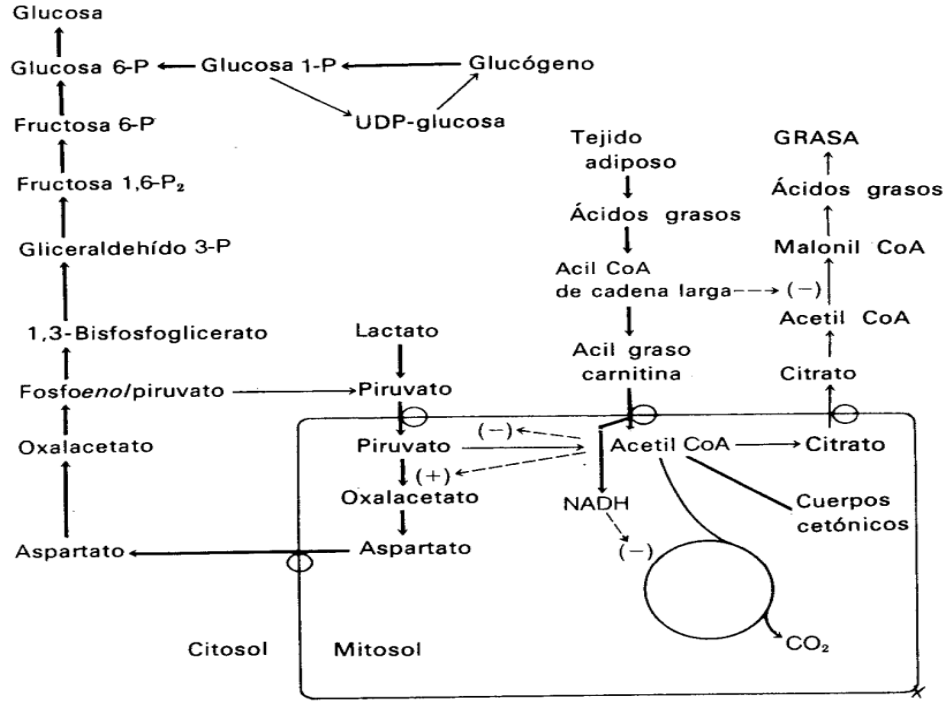


Figura 14.8
Control del metabolismo hepático por efectores alostéricos en el estado de ayuno.

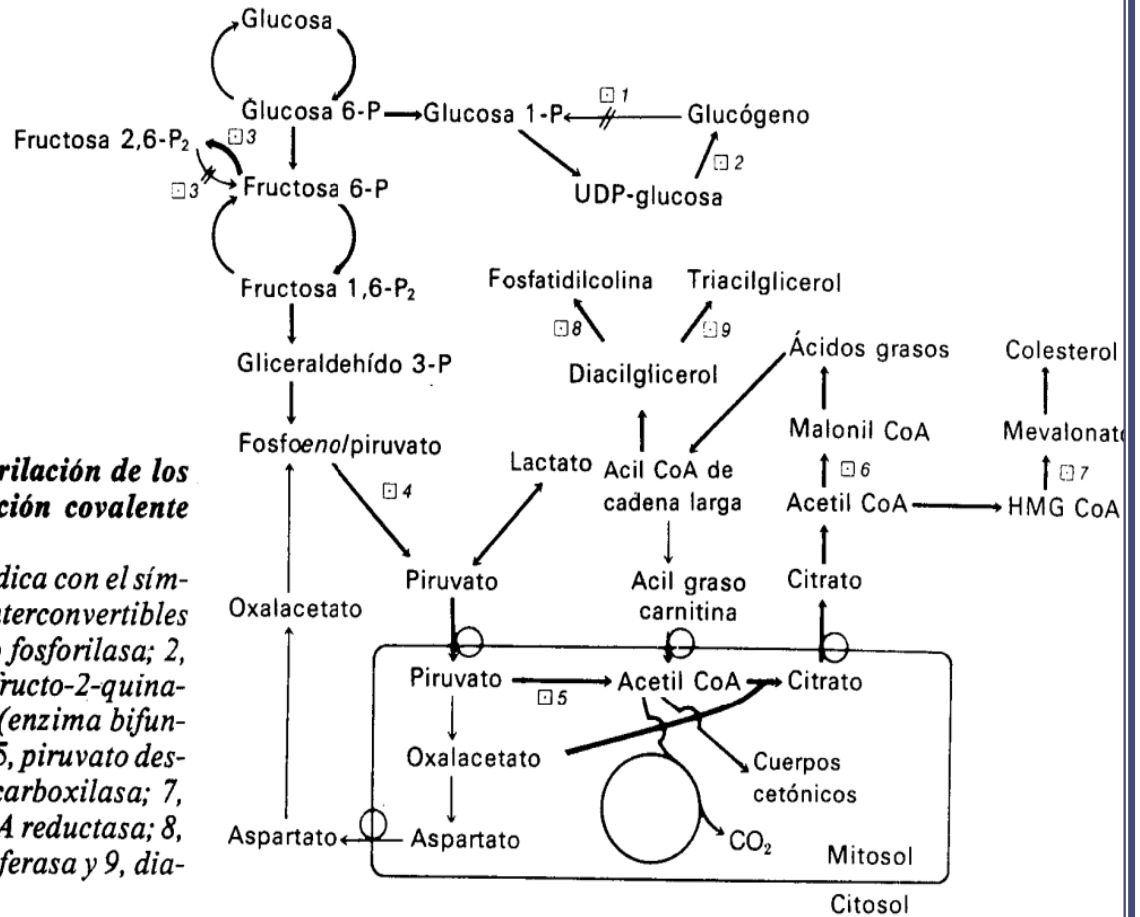


Figura 14.9

Actividad y estado de fosforilación de los enzimas sujetos a modulación covalente en el hígado lipogénico.

El modo desfosforilado se indica con el símbolo □. Los enzimas interconvertibles numerados son 1, glucógeno fosforilasa; 2, glucógeno sintasa; 3, 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa (enzima bifuncional); 4, piruvato quinasa; 5, piruvato deshidrogenasa; 6, acetil CoA carboxilasa; 7, β-hidroxi-β-metilglutaril CoA reductasa; 8, CTP: fosfocolina citidil transferasa y 9, diacilglicerol acil transferasa.

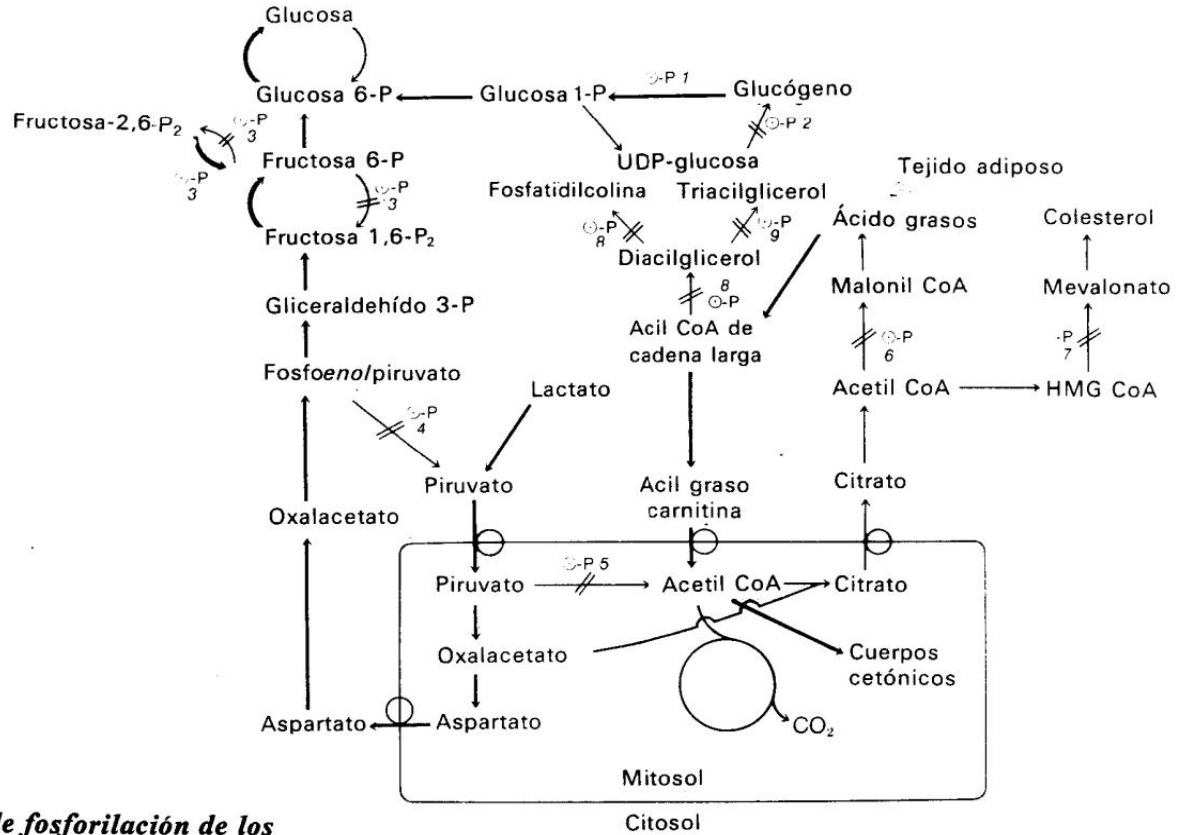


Figura 14.10
Actividad y estado de fosforilación de los
enzimas sujetos a modulación covalente en
el hígado glucogénico.

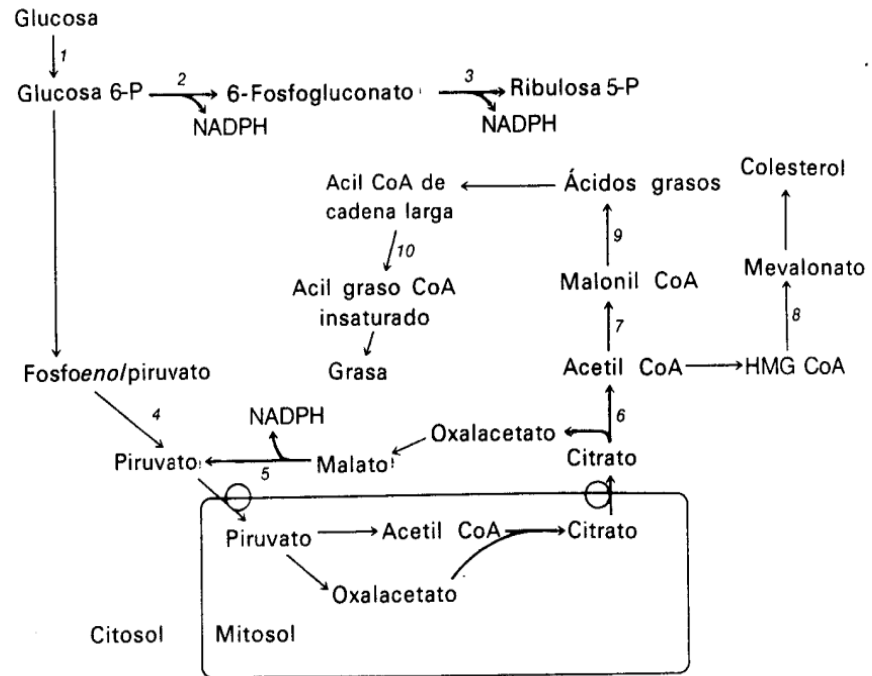
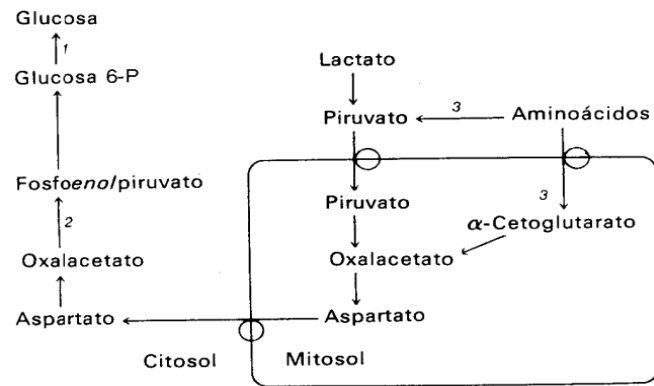


Figura 14.11

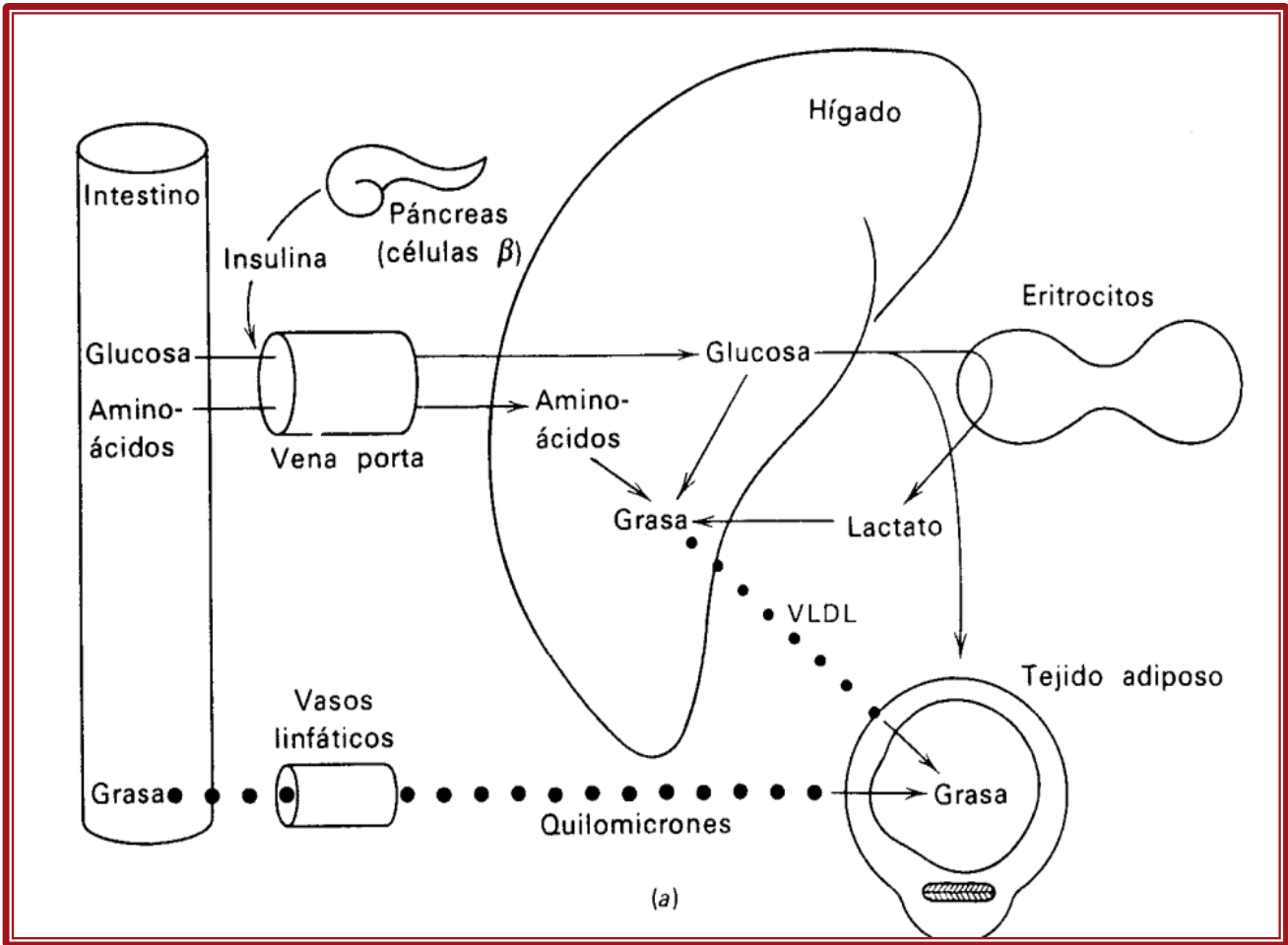
Enzimas inducidos en el hígado del individuo bien nutrido.

Los enzimas inducibles están numerados: 1, glucoquinasa; 2, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; 3, 6-fosfogluconato deshidrogenasa; 4, piruvato quinasa; 5, enzima málico; 6, enzima disociador del citrato; 7, acetil CoA carboxilasa; 8, β -hidroxi- β -metil-glutaril CoA reductasa; 9, sintetasa de ácidos grasos y 10, Δ^9 -desaturasa.

Figura 14.12
Enzimas inducidos en el hígado de un individuo durante el ayuno.
 Los enzimas inducibles están numerados: 1, glucosa 6-fosfatasa; 2, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; 3, diversas aminotransferasas.



Explicar la interrelación entre órganos y la regulación integrada en las diferentes fases del ciclo ayuno- alimentación y sus alteraciones.



OBSIDAD

EJERCICIO

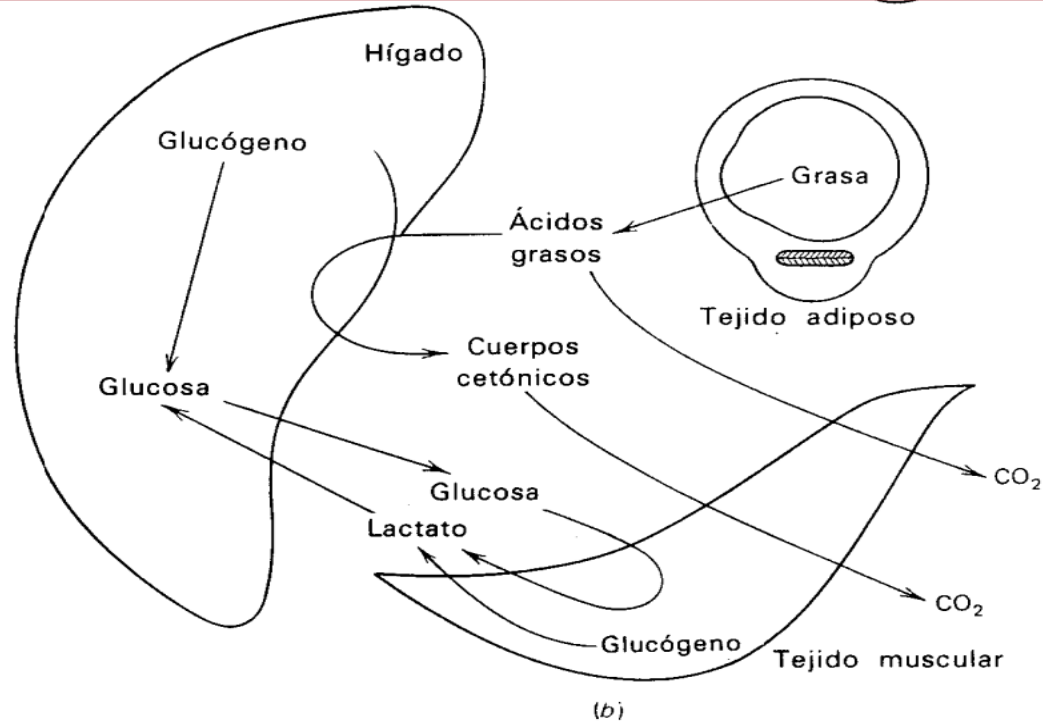
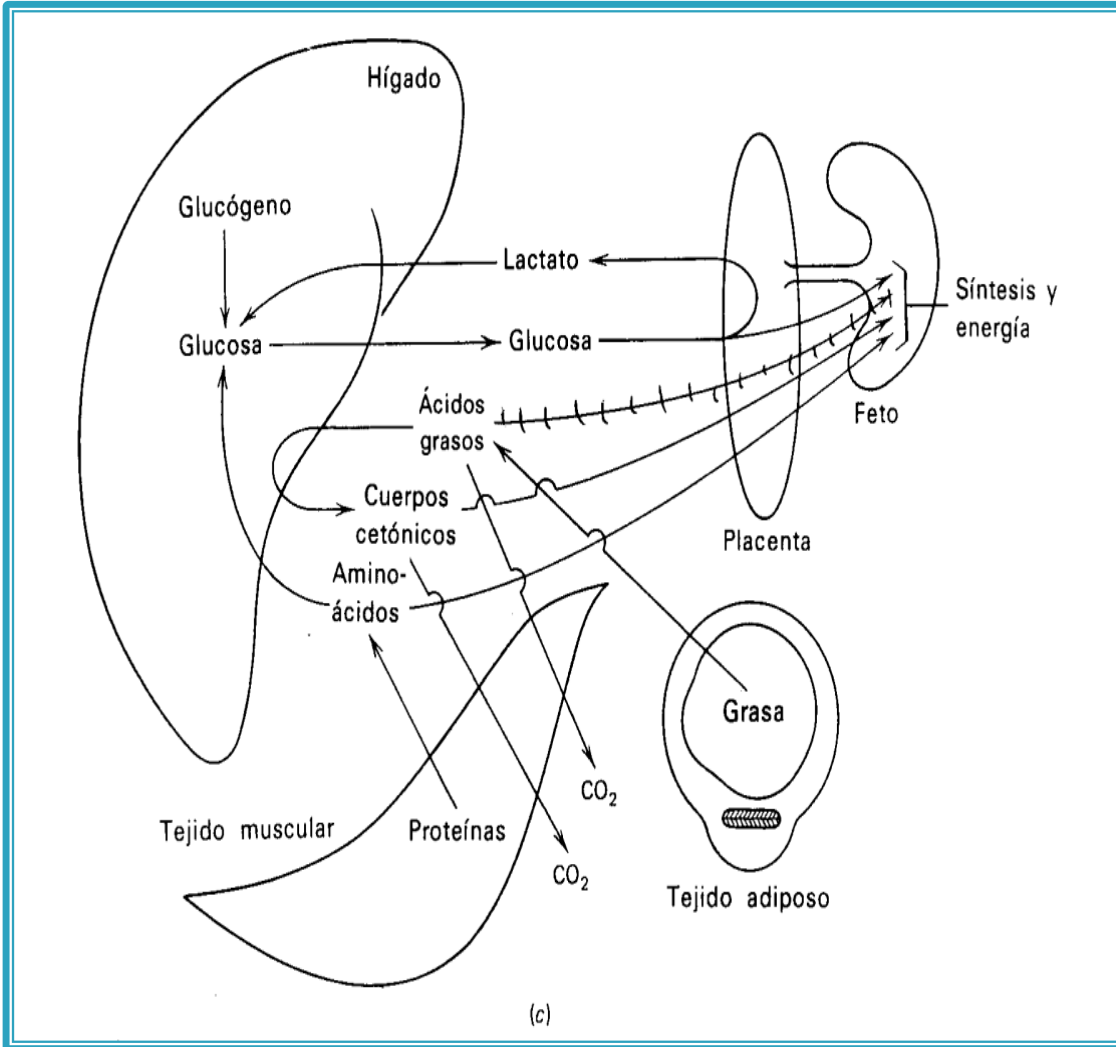


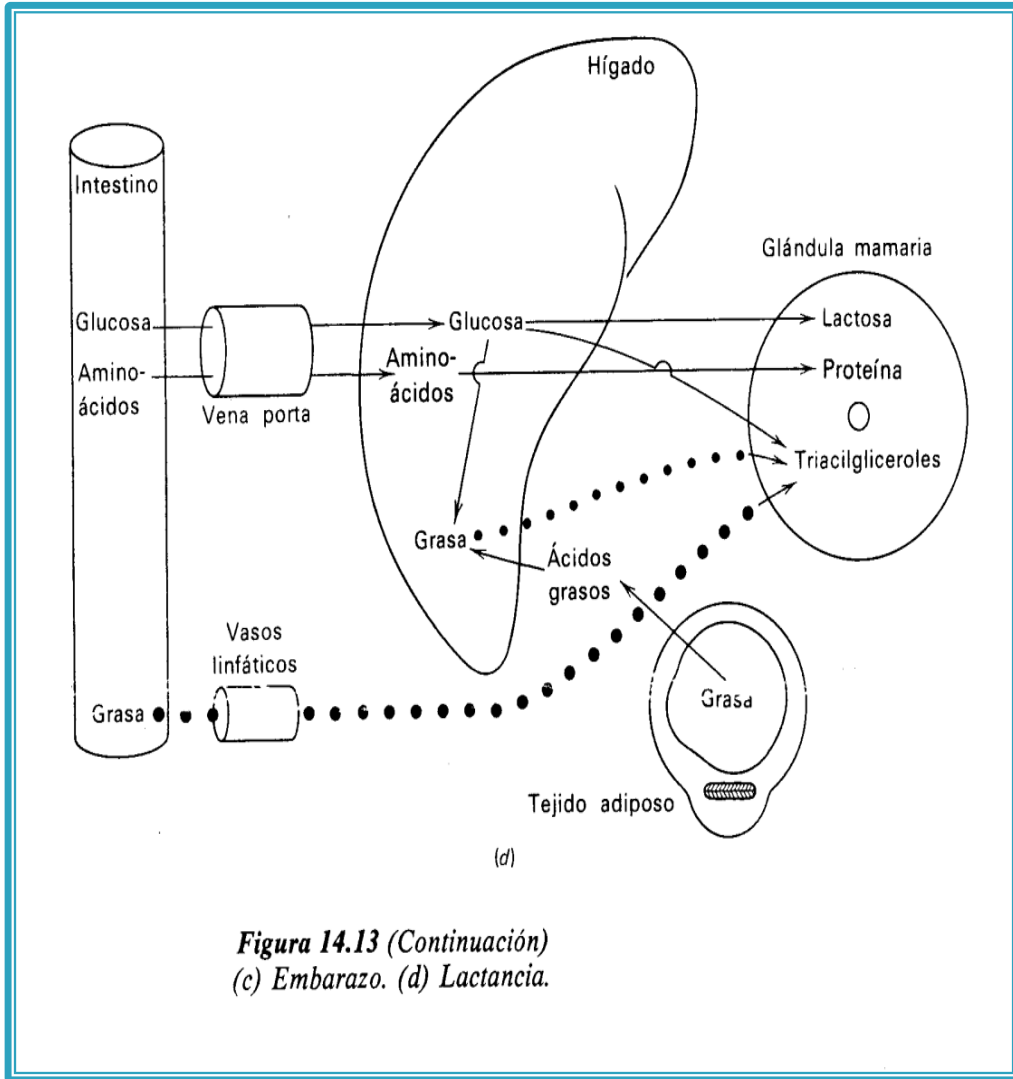
Figura 14.13

Interrelaciones metabólicas de los tejidos en diversos estados nutricionales, hormonales y de enfermedad.

(a) Obesidad. (b) Ejercicio. Continúan en las páginas 694, 695, 699 y 701.



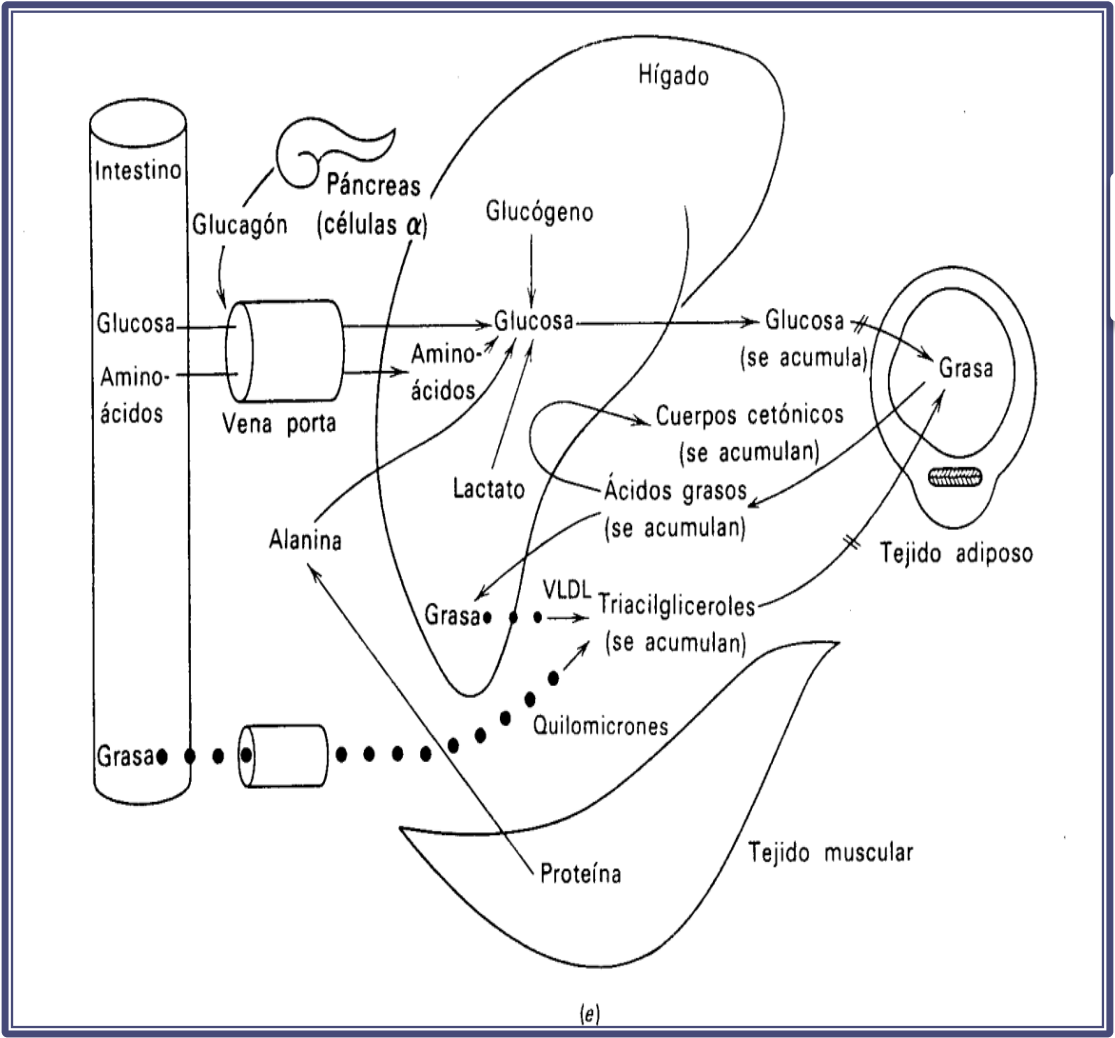
EMBARAZO



LACTANCIA

Figura 14.13 (Continuación)
 (c) Embarazo. (d) Lactancia.

DIABETES MELLITUS DEPENDIENTE DE INSULINA



**DIABETES MELLITUS NO
DEPENDIENTE DE INSULINA**

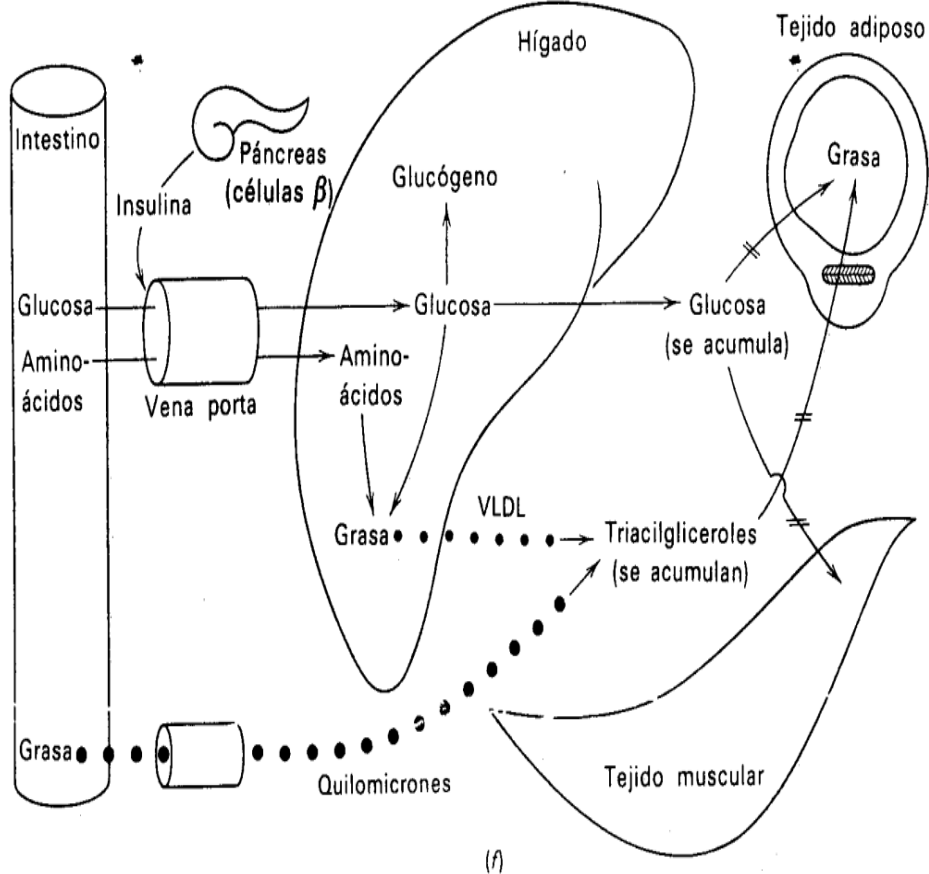
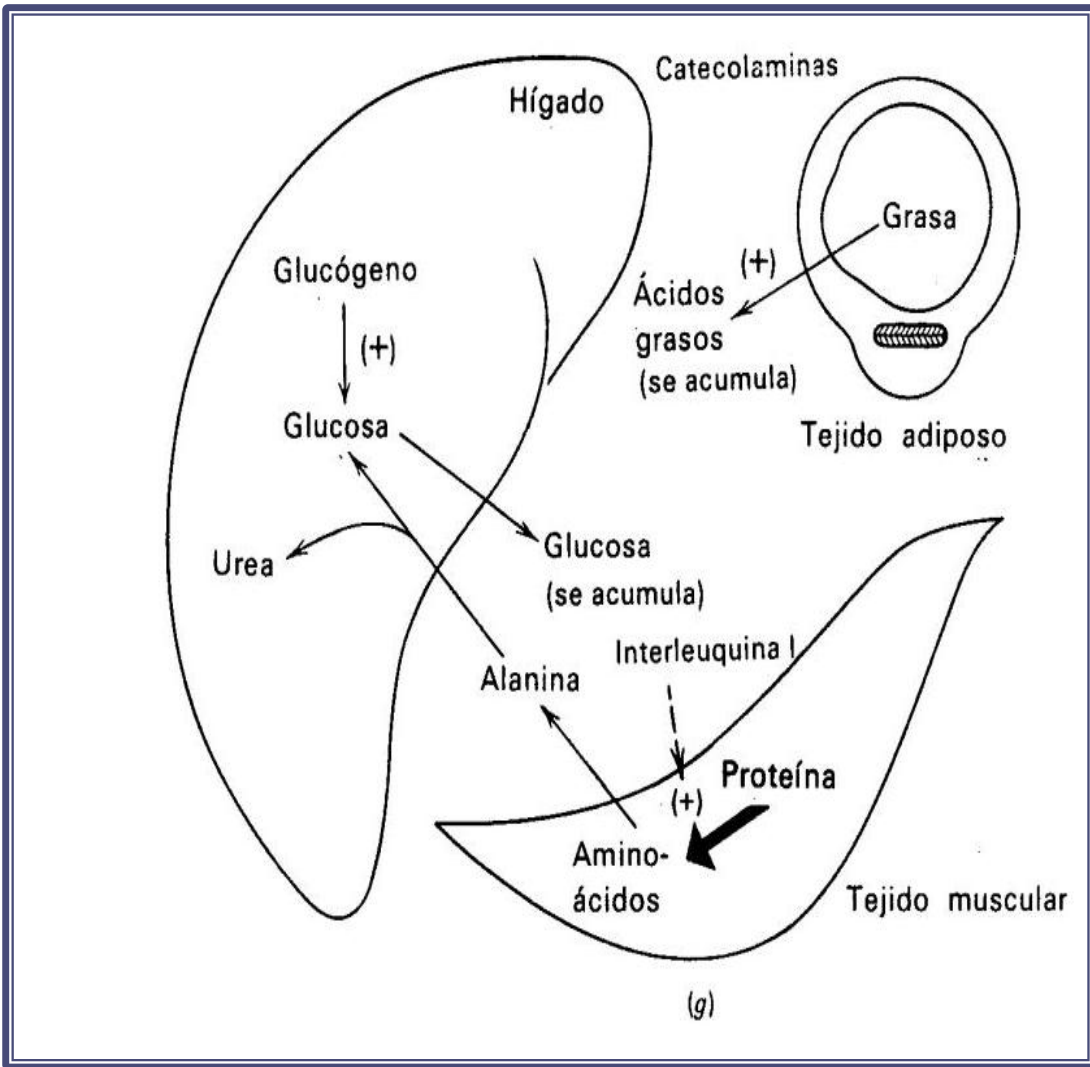


Figura 14.13 (Continuación)

(e) Diabetes mellitus dependiente de insulina. (f) Diabetes mellitus no dependiente de insulina.



STRESS

**ENFERMEDAD
HEPÁTICA**

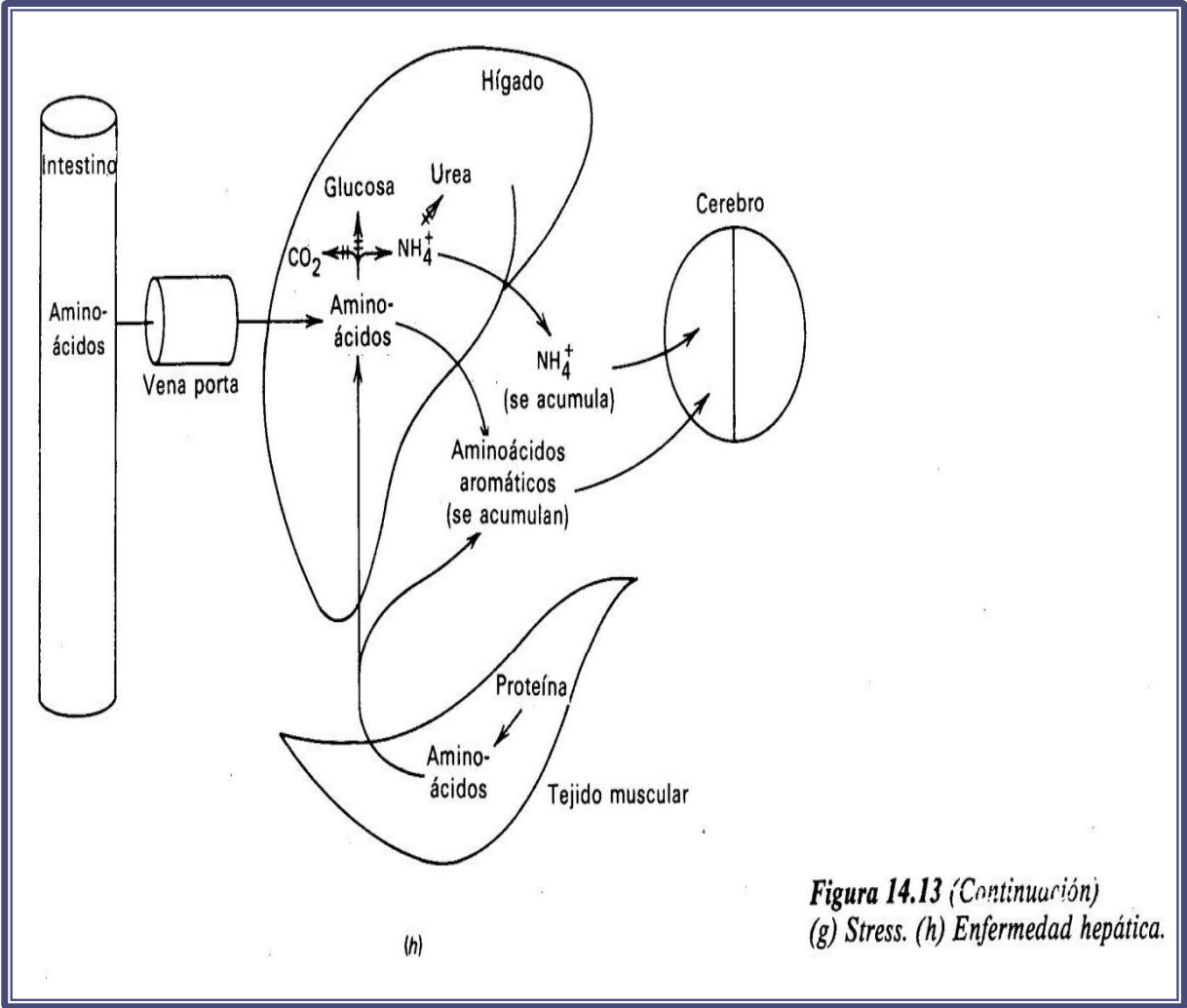


Figura 14.13 (Continuación)
(g) Stress. (h) Enfermedad hepática.

ENFERMEDAD RENAL

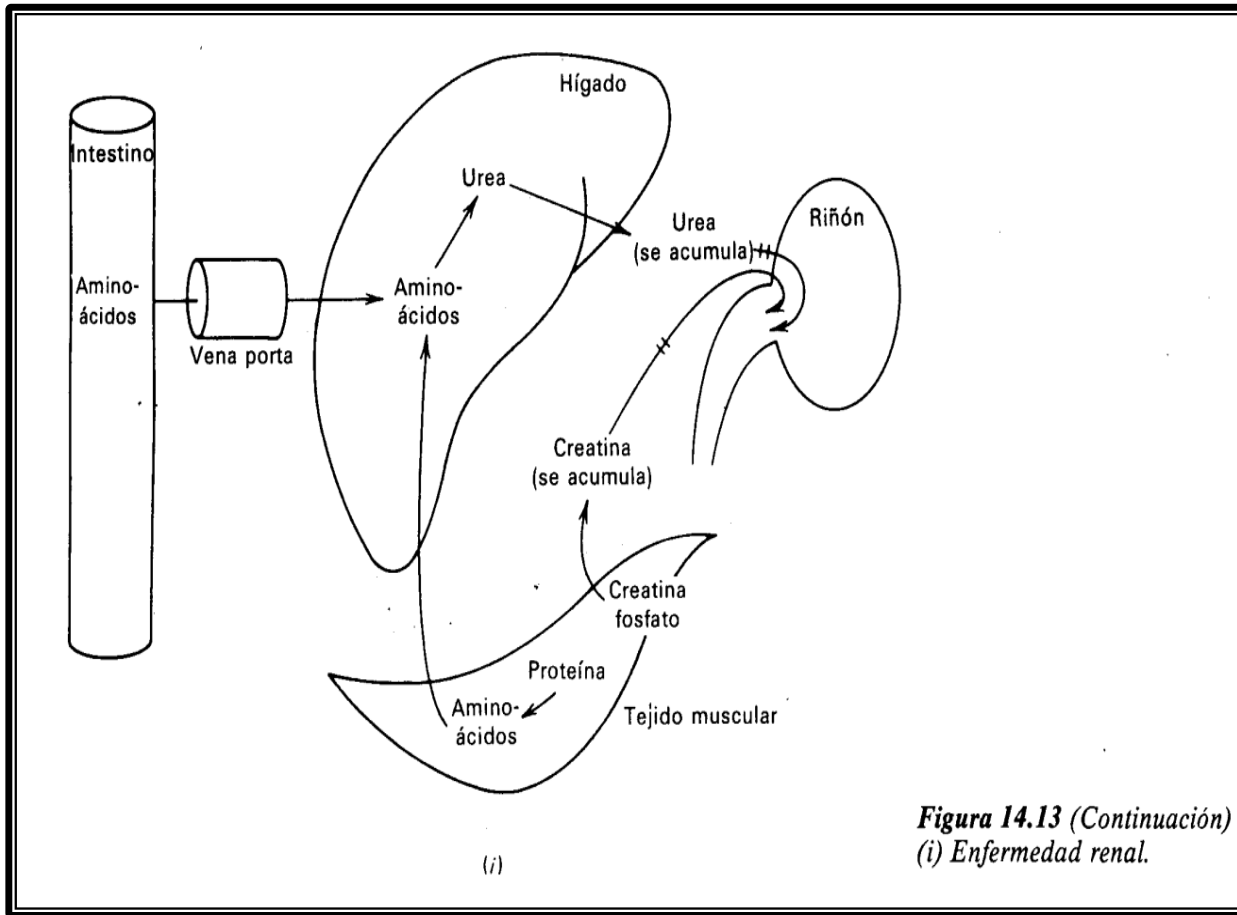


Figura 14.13 (Continuación)
(i) Enfermedad renal.

ACIDOSIS

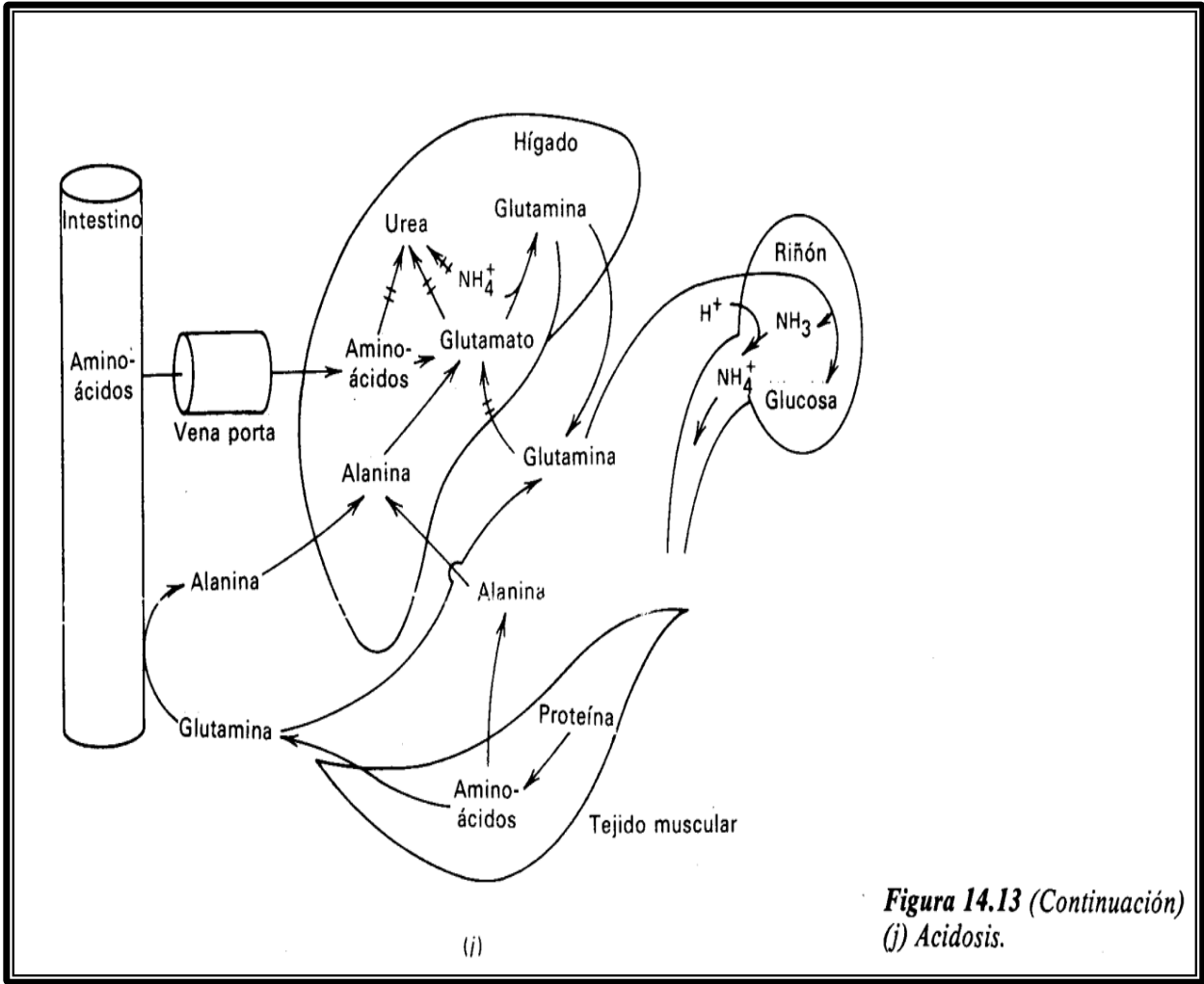


Figura 14.13 (Continuación)
(j) Acidosis.