

REGULACIO DE METABOLISME

Curs 2010-11

Professors: Antonio Zorzano, Anna Gumà i Maria Soley
Crèdits: 9 (6.5 de teoria i 2.5 de seminaris)

OBJECTIUS

- Anàlisi dels mecanismes més representatius de control metabòlic
- Principals senyals involucrats en la regulació metabòlica
- Estudiar quines són les principals eines de treball en regulació metabòlica
- Descripció de les bases moleculars de regulació de les principals vies metabòliques en teixits animals
- Visió integrada del metabolisme

PROGRAMA

Tema 1. Introducció a la regulació de vies metabòliques: regulació d'activitats enzimàtiques i de transportadors de membrana.

Concepte de regulació metabòlica. Punts de control. Organització de la regulació. Estudi dels punts de regulació. Teoria de control metabòlic. Control de la concentració d'enzims: efectes hormonals. Cooperativitat i al·lostèria. Modulació covalent de l'activitat enzimàtica. Proteïnes quinases: tipus i regulació. Proteïnes serina-fosfatases: tipus i regulació. Proteïnes tirosina-fosfatases. Transport i transportadors de membrana: característiques i tipus. Compartimentació metabòlica i control metabòlic. Principals transportadors de la membrana mitocondrial interna. Mecanismes generals de regulació de l'activitat de transportadors.

Tema 2. Paper dels senyals extracel·lulars en el metabolisme cel·lular: Senyals implicats en la mobilització de reserves: AMP cíclic i calci.

Missatgers químics. Acció hormonal: receptors hormonals. Receptors acoblats a l'adenilat ciclase. Receptors β -adrenèrgics i de glucagó. Proteïnes reguladores G. Acció de l'AMP cíclic. Proteïna quinasa dependent de l'AMP cíclic. Accions biològiques del glucagó. Receptors acoblats a fosfolipases C. Activació del receptor α_1 -adrenèrgic. Metabolisme de fosfatidilinositols i alteracions del calci intracel·lular: inositol trifosfat. Proteïnes receptores de Ca^{2+} . Mecanismes generals de modulació de l'activitat cel·lular per Ca^{2+} . La proteïna quinasa C. Paper del Ca^{2+} durant la contracció muscular.

Tema 3. Senyals anabòlics: la insulina.

Activitats del receptor de la insulina. Paper de l'activació de la tirosina quinasa en les accions biològiques de la insulina. Senyalització a nivell post-receptor. Accions biològiques de la insulina. Interacció dels senyals produïts per la insulina amb altres missatgers intracel·lulars.

Tema 4. Regulació de les vies centrals del metabolisme intermediari: Cicle de Krebs.

Principals vies del metabolisme intermediari. Principals punts de regulació en les vies centrals del metabolisme intermediari. Paper del cicle de Krebs en el metabolisme. Fonts d'acetil CoA. Anàlisi dels punts de control del cicle de Krebs. Reaccions anapleròtiques. Piruvat deshidrogenasa. Control de la respiració mitocondrial e implicacions en l'activitat del cicle de Krebs.

Tema 5. Regulació de l'absorció intestinal de monosacàrids i transport de glucosa per difusió facilitada a través de les membranes cel·lulars.

Digestió dels hidrats de carboni. Absorció intestinal de monosacàrids. Sistemes de transport de glucosa localitzats als microvilis de l'enteròcit. Cotransportadors de Na^+ /glucosa. Metabolisme energètic de l'enteròcit. Transportadors de glucosa. Diferències cinètiques i estructurals de les diferents isoformes de transportadors de glucosa. Regulació de l'activitat dels transportadors de glucosa. Acció de la insulina i de la contracció muscular sobre el transport de glucosa en teixit adipós i múscul.

Tema 6. Vies d'utilització de la glucosa.

Glucòlisi. Destins metabòlics del piruvat. Fosforilació de la glucosa. Hexoquinases. Paper de la glucoquinasa al fetge. Regulació de la fosfofructoquinasa-1: paper modulador de la fructosa-2,6-bisfosfat. Regulació de la piruvat quinasa. Regulació global de la glucòlisi. Cicle de la glucosa-àcids grassos. Regulació hormonal de la glucòlisi. Vía de les pentoses fosfat: significat metabòlic i regulació. Quantificació de la via de les pentoses fosfat respecte a la glucòlisi.

Tema 7. Regulació de la gluconeogènesi.

Etaques de la gluconeogènesi. Compartimentació. Regulació dels enzims de la gluconeogènesi. Principals sustrats de gluconeogènesi. Lactat i piruvat. Cicle de Cori. Aminoàcids precursors de glucosa. Cicle de glucosa-alanina. Glicerol i teixit adipós. Paper dels cicles de sustrats en la regulació de la gluconeogènesi. Control hormonal de la gluconeogènesi.

Tema 8. Regulació del metabolisme del glicogen.

Vies de síntesi i degradació del glicogen a partir de glucosa-6-fosfat. Regulació de la degradació de glicogen: glicogen fosforilasa i fosforilasa b quinasa. Regulació de la síntesi de glicogen: glicogen sintasa. Paper de proteïnes quinases i de proteïnes fosfatases en la regulació del metabolisme del glicogen. Diferències de la regulació del metabolisme del glicogen entre fetge i múscul. Sustrats per a la síntesi de glicogen hepàtic. Paradoxa de la glucosa. Zonació metabòlica del fetge.

Tema 9. Digestió, absorció intestinal i transport dels lípids.

Digestió de lípids. Lipases i colipasa. Fosfolipasa pancreàtica i colesterol esterasa. Metabolització intestinal dels lípids de la ingesta. Transport d'àcids grassos per la sang. Lipoproteïnes: definició i funció. Formació dels quilomicrons. Lipoproteïnes plasmàtiques: tipus i composició. Apoproteïnes. Receptor d'apoproteïnes.

Tema 10. Metabolisme de les lipoproteïnes transportadores de triacilglicerols.

Enzims tissulars que actúen sobre lipoproteïnes: LPL i LH. Captació cel·lular d'àcids grassos. Transport intracel·lular de lípids. FABPs. Metabolisme dels quilomicrons. Metabolisme de les VLDL: formació de IDL i de LDL.

Tema 11. Regulació de la lipogènesi i síntesis de triacilglicerols.

Lipogènesi: fonts d'acetil-CoA citoplasmàtic i NADPH. Regulació de l'acetil-CoA carboxilasa. Paral·lelisme amb la regulació de la hidroximetilglutaril CoA reductasa. Regulació de l'àcid gras sintasa: regulació nutricional. Regulació hormonal de la lipogènesi a teixit adipós i a fetge. Desaturació dels àcids grassos i regulació. Síntesis de triacilglicerols: mecanismes de regulació. Regulació de l'ensamblament de VLDL.

Tema 12. Mobilització de lípids i oxidació dels àcids grassos.

Lipòlisi. Regulació hormonal. Oxidació d'àcids grassos. Control per l'assequibilitat de substrat. Interrelació entre glucòlisi i β -oxidació. Cetogènesi.

Tema 13. Estructura i funció d'òrgans i teixits.

Aparell digestiu. Fetge. Múscul esquelètic i cardíac. Teixit adipós. Cervell. Ronyó. Cèl.lules anaeròbiques.

Tema 14. Ingesta proteica.

Balanç energètic: concepte i exemples. Índex de massa corporal. Deficiència energètico-proteica: concepte. Kwashiorkor i marasme. Importància de les proteïnes a la dieta. Balanç de nitrogen: concepte i significat. Fonts de nitrogen. Pèrdues de nitrogen. Requeriments de proteïnes i d'aminoàcids: càlcul dels requeriments mínims obligatoris, pèrdua obligatòria de nitrogen. Concepte i necessitats d'aminoàcids essencials. Qualitat de les proteïnes. Digestió de proteïnes.

Tema 15. Recanvi protèic i catabolisme d'aminoàcids.

Destinació metabòlica dels aminoàcids. Recanvi protèic: concepte, despesa d'energia i funció. Recanvi proteic en la situació d'estat estacionari dinàmic. Proteòlisi al múscul esquelètic: sistema lisosomal (catepsines), citosòlic (dependent d'ATP i ubiquitina i dependent de calci) i mitocondrial. Especificitat en la degradació de proteïnes. Control nutricional, energètic i endocrí del recanvi protèic. Vies de catabolisme dels aminoàcids: les aminotransferases. Desaminacions. Paper de la glutamat deshidrogenasa. Glutaminasa. Visió general de les vies oxidatives dels alfa-cetoàcids derivats dels aminoàcids.

Tema 16. Transport de pèptids i d'aminoàcids.

Transportadors de pèptids: PEPT1 i PEPT2. Transportadors d'aminoàcids. Classificacions cinètiques i moleculars. Transportadors en sistemes model: transportadors en epitel.lis intestinal i renal, transportadors hepàtics, transportadors musculars. Regulació de l'activitat dels sistemes de transport: control nutricional, control endocrí

Tema 17. Fluxes i utilització d'aminoàcids en l'estat absortiu.

Fluxes i utilització d'aminoàcids en l'estat absortiu: visió integrada de les interaccions entre òrgans. Absorció d'aminoàcids i peptids. Metabolisme d'aminoàcids a l'enteròcit: paper de la glutamina. Aminogrames portal, arterial i relació amb la ingesta. Paper del fetge durant l'ingesta de proteïnes. Metabolisme d'aminoàcids al cervell i patologies relacionades amb aquest metabolisme. Metabolisme d'aminoàcids a múscul i ronyó en l'estat absortiu.

Tema 18. Catabolisme d'aminoàcids: metabolisme del nitrogen.

Relació entre la ingesta proteica i el catabolisme d'aminoàcids : la urea eliminada. El cicle de la urea : localització, substrats, esquema general, balanç energètic. La glutaminasa hepàtica (isoforma L). Modulació allostèrica i impacte sobre la ureogènesi. Enzims del cicle de la urea. Control de llur expressió. Regulació de la carbamil-fosfat sintetasa I (CPS-I). Paper del N-acetil glutamat. N-acetil glutamat sintetasa i la seva regulació. Elements limitants del flux ureogènic: assequibilitat d'ornitina, arginina i N-acetil glutamat. Paper de la ureogènesi en el control del pH cel.lular. Cicle de la glutamina i zonació hepàtica. Paper del ronyó en l'acidosi metabòlica. Metabolisme renal d'aminoàcids: paper del glutamat i la glutamina. Glutaminasa renal (isoforma K). Regulació allostèrica i regulació traduccional per pH. Relació entre l'eliminació d'urea i d'amoni. Relació entre el cicle de la urea i altres vies. Hiperamoèmia: concepte, causes i neurotoxicitat de l'amoni.

Tema 19. Metabolisme dels aminoàcids a teixits durant el dejuni.

Visió integrada del metabolisme d'aminoàcids a teixits durant el dejuni. Adaptacions en el dejuni a curt termini. Balanç net proteolític. Catabolisme dels aminoàcids ramificats en el múscul esquelètic. Formació d'alanina i de glutamina. Alliberament d'aminoàcids pel múscul. Importància i destinació de l'alanina i la glutamina. Adaptacions en el dejuni a llarg termini. (1) A múscul: mecanisme d'inhibició de la proteòlisi, disminució de la sortida d'aminoàcids, alliberament de glutamina a la sang, destinació i funció de la glutamina. (2) A fetge: baixa assequibilitat d'aminoàcid i d'alanina en particular, baixa producció de glucosa, producció de glutamina. (3) A ronyó: reaccions de

desaminació en les cèl·lules del tub distal del nefró, paper de la glutamina, gluconeogènesi renal: substrats i regulació.

Tema 20 . **Metabolisme dels nucleòtids de purina i de pirimidina.**

Regulació de les vies de síntesi de purines i de pirimidines. Degradació de purines i de pirimidines. Generació de desoxinucleòtids. Vies de recuperació: transport de nucleòsids a través de membrana.

Tema 21. **Metabolisme del colesterol.**

El colesterol: importància, distribució i recanvi. Síntesi de colesterol: la colesterogènesi i la seva regulació. Transport de colesterol per la sang: esquema general dels fluxes de colesterol per la sang, metabolisme de les LDL i destinació del colesterol de la dieta. Patologies del metabolisme del colesterol. Cardiopatia isquèmica: conceptes d'isquèmia, ateroma i aterosclerosi, progressió dels ateromes coronaris, factors de risc, relació LDL/HDL i aterosclerosi. Colesterol i aterosclerosi. Funció protectora de les HDL: metabolisme de les HDL, mecanismes d'eflux de colesterol i mecanismes hipotètics de captació selectiva d'esters de colesterol pel fetge.

SEMINARIS

Els seminaris pretenen cobrir aspectes més aplicats, de la regulació metabòlica i plantejaments de problemes d'interès en regulació metabòlica. No es proporciona programa detallat de seminaris ja que es discutiran treballs científics relacionats amb els temes que es tracten al programa teòric.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., i Walter, P. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. 2002.
- Becker, K.L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott-Raven. 1995.
- Bender, D.A. Introduction to Nutrition and Metabolism. Taylor & Francis, Londres. 2002.
- Devlin, T.M. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Reverté. 2002.
- Fell, D. Understanding the Control of Metabolism. Portland Press. 1996.
- Frayn, K.N. Metabolic Regulation. A Human Perspective. Blackwell Science Ltd, Oxford. 2003.
- Gibson, D.M. i Harris, R.A. Metabolic Regulation in Mammals. Taylor & Francis, Londres. 2002.
- Glew, R.H. i Peters, S.P. Clinical Studies in Medical Biochemistry. Oxford University Press. New York. 1987.
- Halperin, M.L. i Rolleston, F.S. Clinical Detective Stories. Portland Press. Londres. 1993.
- Herrera, E. Bioquímica. Ed. Interamericana. Madrid. 1992.
- Lodish H, Berk A, Zipursky S.L., Matsudaira, P, Baltimore, D, i Darnell, J. Biología Molecular de la Célula. Cuarta edición. Editorial Médica Panamericana. 2002.
- Newsholme, E.A. Bioquímica Médica. Ed. Interamericana. Madrid. 1986.
- Schwartz, V. A Clinical Companion to Biochemical Studies. W.H. Freeman and Co. Bristol. 1978.

Adreces d'internet:

National Library of Medicine (PubMed): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Biblioteca UB: <http://www.bib.ub.es/bub/bub.htm>

National Center for Biotechnology Information (NCBI): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

METODOLOGIA DOCENT

Les classes teòriques seran impartides pels professors amb el suport de transparències, diapositives, videos o canó de projecció. En els seminaris els professors promouran la discussió amb els alumnes sobre els diferents temes que es plantejaran.

MÈTODE D'AVUACIÓ.

En relació a l'obligatorietat d'iniciar l'avaluació continuada, hem establert els següents criteris per l'assignatura de Regulació del Metabolisme de l'ensenyament de Bioquímica:

1. La part de teoria i seminaris corresponent a l'últim terç de l'assignatura (temes 13 a 21) val 3 punts de la nota final de tota l'assignatura, inclou el estudi del metabolisme de les proteïnes i del colesterol, i es treballarà i s'avaluarà de la forma següent:
 - La Part de teoria dels temes 13-21 es farà del 25 de novembre fins el 17 de desembre.
 - Es farà la discussió de 6 problemes relacionats amb la teoria els dies 21 i 22 de desembre i els dies 12, 13 i 14 de gener. En aquestes discussions s'avaluarà la participació dels alumnes, fet que modularà la nota final d'aquesta part.
 - Es farà un test de coneixements bàsics (1,5 punts) just després de les vacances de Nadal, el dia **11 de gener**.
 - El dia de la prova de síntesi de gener (21 de gener) hi hauran unes qüestions integratives (1,5 punts) relacionades amb els temes 13 a 21 i amb els 6 problemes. I, a més a més, pels alumnes que no hagin superat el test del dia 11 de gener hi haurà un test de coneixements generals (1,5 punts).

D'acord amb la normativa de la UB, els estudiants hauran de decidir si s'acullen a aquesta avaluació.

2. Es farà una prova de síntesi (21 de gener) a on s'avaluarà el conjunt de la teoria i seminaris.