

HOMEÒSTASI ENERGÈTICA. Com gestionem l'energia?

Laura Vila Tura

Gener del 2016

Bioquímica de la Nutrició

Visió global

L'energia no es crea ni es destrueix; només es transforma¹. Els éssers vius obeïm aquest principi i com a tal, el trànsit d'energia que ens permet viure pot descriure's en termes de balanç energètic (figura 1). Aquest és dependent de la ingesta i l'emmagatzematge energètics, així com del seu consum. En conseqüència, la relació entre els seus elements ens permet predir si un individu mantindrà constant o no el seu pes corporal.

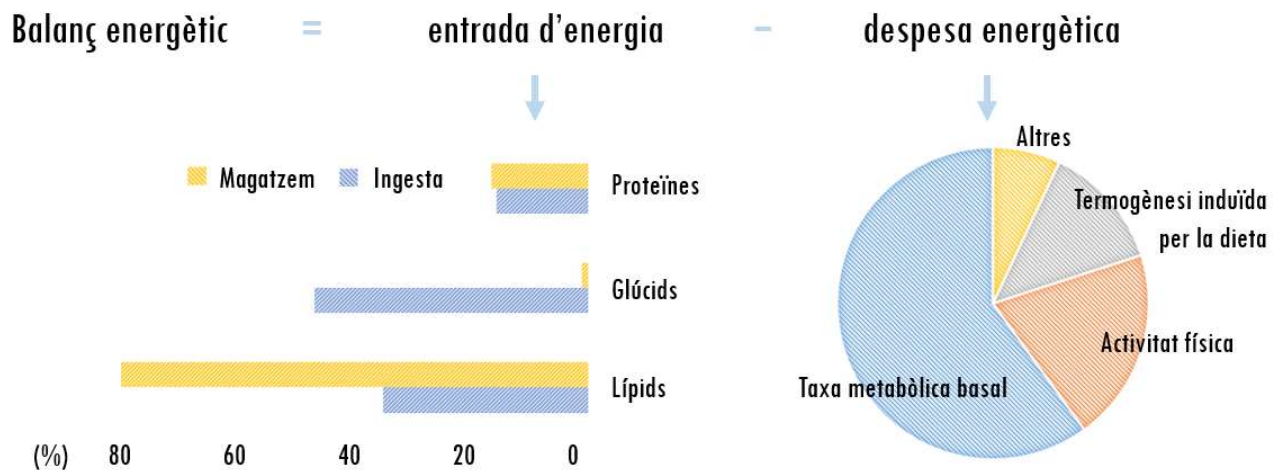
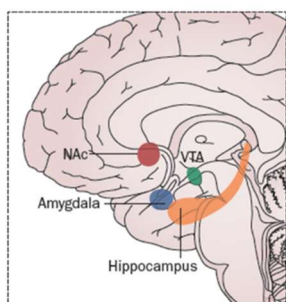


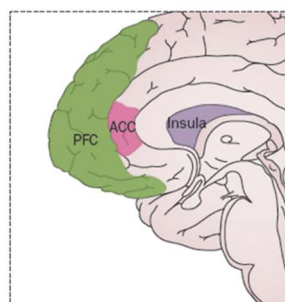
Figura 1. Elements que componen el balanç energètic. Es presenten les dades de forma qualitativa per simplificar. Si bé a la ingesta hi predominen els glúcids, el seu magatzem en forma de glicogen és molt pobre. Les proteïnes tampoc poden considerar-se un magatzem d'energia, donat que la seva utilització com a substrat energètic implica una pèrdua de funció (enzimàtica, estructural, etc.) i per tant només s'utilitzen sota condicions extremes. En conseqüència, el magatzem d'energia principal són els lípids, àmpliament distribuïts pel cos. *Imatge adaptada de Keith. N. Frayn, 3era edició [4].*

Aquest balanç energètic ha d'estar finament regulat. Parlem d'homeòstasi energètica per referir-nos al conjunt de processos fisiològics implicats en la digestió, absorció i assimilació de nutrients, distribució, emmagatzematge als principals dipòsits² per ser recuperats, quan siguin necessaris, per altres processos metabòlics³ i utilitzats per obtenir-ne energia. Tots aquests processos estan controlats per una àmplia xarxa, que inclou senyals nerviosos perifèrics així



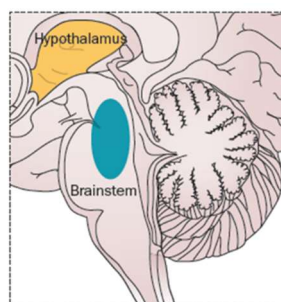
Circuit de recompensa

auto-control de la ingesta, devoció per l'activitat física



Circuits corticals d'execució

control de plaer i motivació relacionats amb la ingesta



Circuits autònoms

modulació dels dos altres circuits i dels components de la despesa energètica, com la termogènesi.

com molècules de senyalització neuroendocrina governats tots ells pel SNC⁴, que induiran gana o sacietat en funció dels requeriments energètics de l'organisme (figura 2).

Figura 2. Circuits cerebrals relacionats amb l'homeòstasi energètica i accions principals sobre el control de la ingesta i la despesa energètiques. *Imatge adaptada de Richard D, 2015 [9].*

¹ Primer principi de la termodinàmica (lleis de la conservació de l'energia).

² Glicogen hepàtic i muscular; triacilglicèrids als adipòcits.

³ Lipòlisi (obtenció d'àcids grassos) i glucogenòlisi i gluconeogènesi (obtenció de glucosa).

⁴ SNC, Sistema Nerviós Central

Regulació de l'entrada i la despesa energètiques

Existeixen mecanismes reguladors de l'entrada d'energia amb efectes anorexígens (sacietat) i orexígens (gana). En ambdós casos, els senyals poden ser perifèrics (alliberats per òrgans com l'estómac, el pàncrees o el teixit adipós) o bé centrals (a nivell de SNC). Entre ells, poden distingir-se mecanismes a curt termini, que generalment són pèptids digestius o senyals físics en resposta a la ingesta, i senyals a mitjà-llarg termini, que informen de l'estat nutricional de l'organisme.

Els mediadors claus de la resposta a la ingesta, a llarg termini, són la leptina i la insulina, hormones anorexígens. Ambdues inhibeixen els processos anabòlics i estimulen els catabòlics, és a dir, indueixen sacietat en resposta a la ingesta (figura 3).

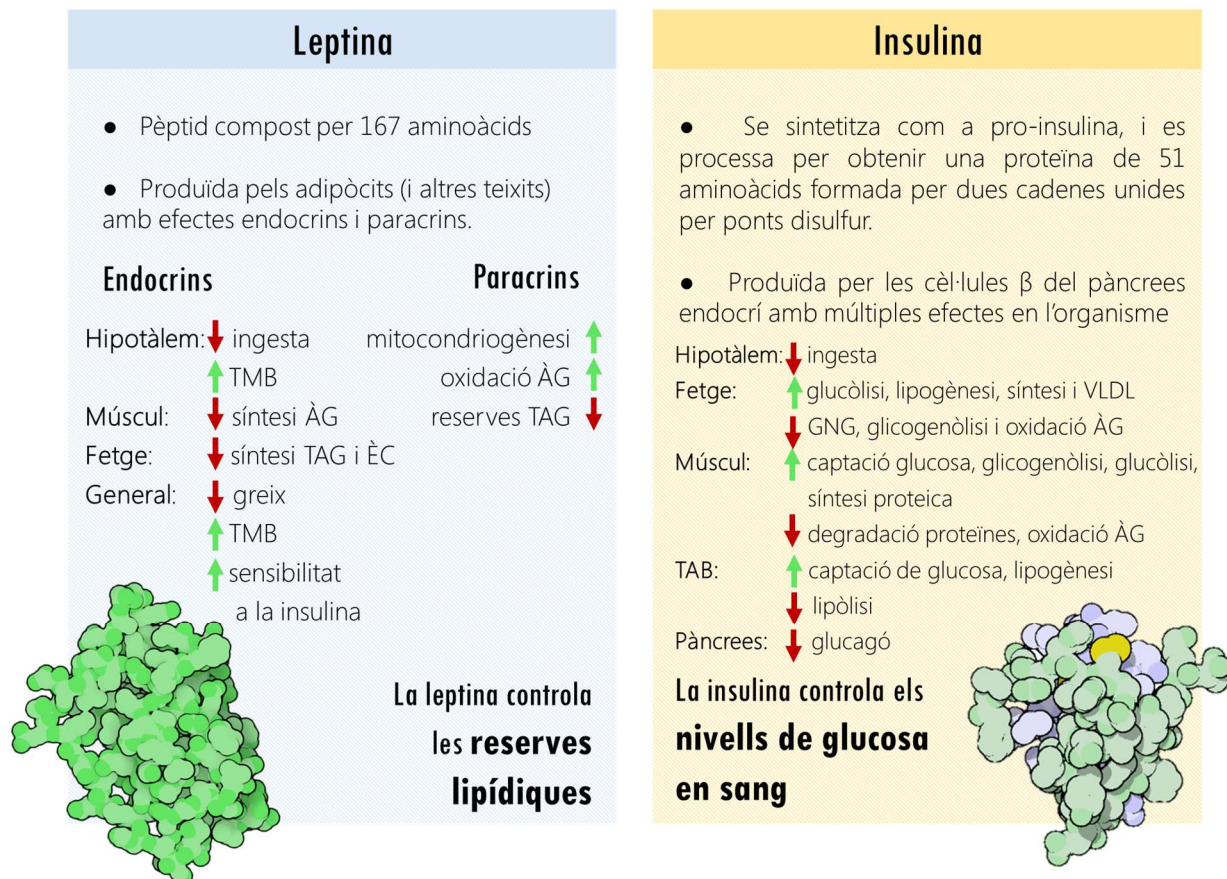


Figura 3. Principals mecanismes de regulació de l'entrada d'energia a llarg termini. TMB, taxa metabòlica basal; ÀG, àcids grassos; TAG, triacilglicèrids; ÈC, èsters de colesterol; VLDL, *very low density lipoproteins*; GNG, gluconeogènesi. Font pròpia. Informació extreta del material universitari de la Dra. Roser Iglesias referent a l'assignatura d'Endocrinologia Molecular i Senyalització Cel·lular del curs 14/15. Estructures proteiques extretes del portal d'educació sobre proteïnes <http://pdb101.rcsb.org/>.

És a nivell de nucli hipotalàmic on s'estimulen les vies que induiran gana o sacietat segons l'estat nutricional de l'organisme. Aquesta resposta es basa en la síntesi i senyalització per part de diversos pèptids estretament relacionats amb l'homeòstasi energètica. Els principals són el NPY⁵, un potent inductor de la gana, i POMC⁶, un pèptid gran que al tallar-se dona lloc a pèptids actius com ACTH i MSH⁷, promotors de sacietat [4]. A nivell central, actuen altres senyals a llarg termini, com AgPR i MCH⁸, ambdues orexígenes, i CRH i TRH⁹, anorexígenes. Un senyal clau, en aquest cas

⁵ Neuropeptid Y

⁶ Pèptids relacionats amb pro-opiomelanocortines

⁷ ACTH, hormona adenocorticotropina o corticotropina; MSH, hormona estimuladora de melanòcits

⁸ AgPR, proteïna relacionada amb agoutí; MCH, hormona concentradora de melanina

⁹ CRH, hormona alliberadora de corticotropina; TRH, hormona alliberadora de tirotròpina

perifèric, és la grelina, sintetitzada principalment a l'estómac i amb efecte endocrí sobre l'hipotàlem. És la principal hormona orexígena que s'allibera en estats de dejú o caquèxia i induïx motilitat i secreció gàstrica, així com també estimula la síntesi d'altres pèptids inductors de gana a l'hipotàlem (NPY i AgPR). A nivell central, destaquen també els mecanismes de recompensa, basats en els sistemes dopaminèrgic, opioide i endocannabinoide, que s'encarreguen de transformar els estímuls neutres en condicionats¹⁰, i via molècules com les endorfines, les encefalines o l'anandamida, promouen l'acumulació d'energia per augment de la ingesta i disminució de termogènesi a TAM¹¹ [9].

A curt termini, s'alliberen també tot un conjunt de pèptids en resposta a la ingesta. La principal és la CCK¹², secretada per les cèl·lules enteroendocrines de la mucosa duodè-jejunal en resposta a la ingesta d'àcids grassos no saturats i de cadena llarga, i de proteïnes. A part d'induir els sistemes de sacietat a nivell d'hipotàlem, és capaç d'activar la síntesi de leptina. Se secreten també altres pèptids inductors de sacietat, com la bombesina, el glucagó, l'enterostatina, el polipèptid pancreàtic i l'amilina [3].

Tots aquests senyals culminaran bé amb la ingesta, bé amb l'activació de vies catabòliques, com la despesa energètica i la termogènesi a teixit adipós marró. Totes aquestes vies es resumeixen a la figura 4.

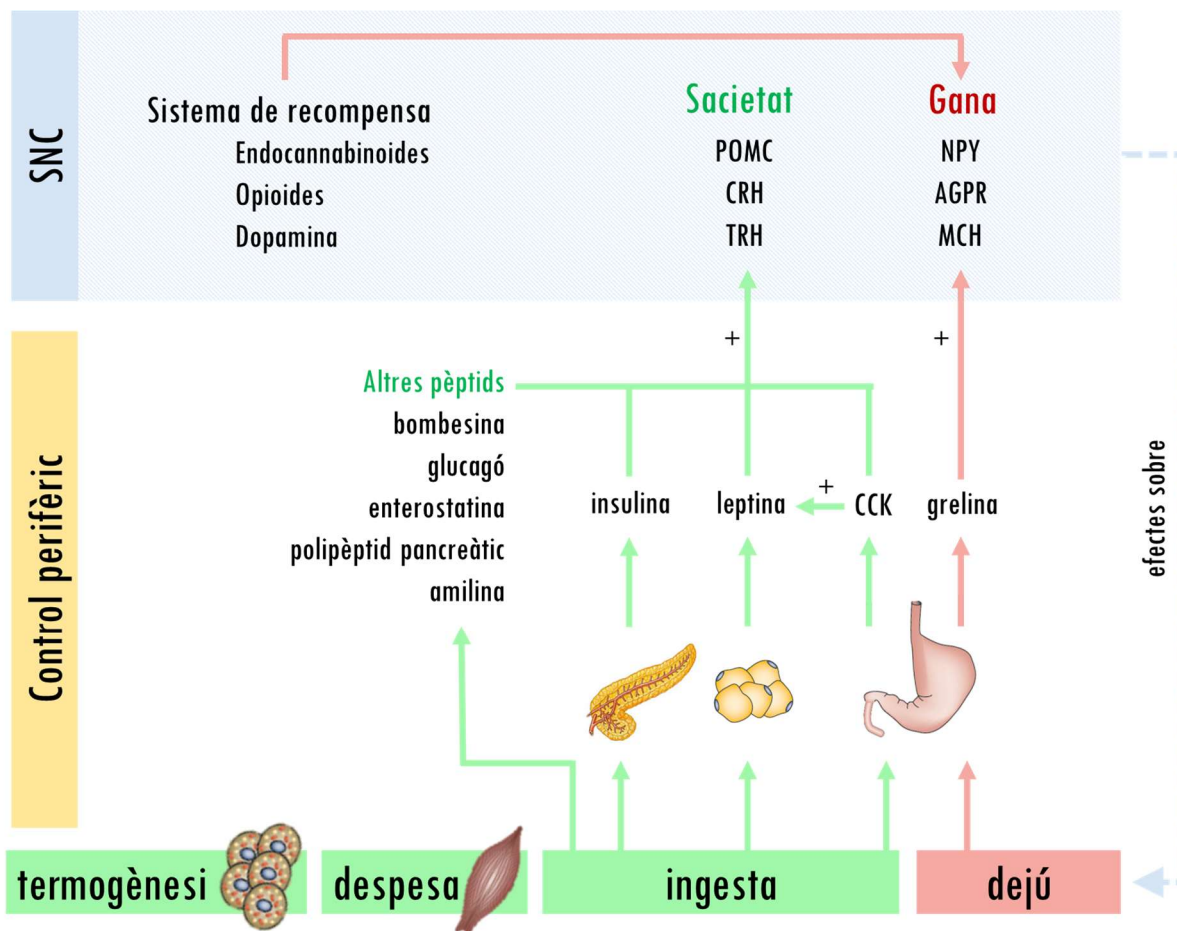


Figura 4. Mecanismes de control de l'entrada d'energia. Per simplificació, no es distingeixen els circuits a curt i llarg termini. Quant a la despesa, és molt variable entre individus en funció de l'estil de vida i la predisposició genètica. A la figura 1 pot apreciar-se que el component principal de la despesa energètica és la TMB, que representa tots els requeriments bàsics per viure; manteniment cel·lular, circulació sanguínia, respiració, etc. La despesa, però, variarà molt en funció de l'activitat física realitzada. Un tercer component rellevant és la termogènesi induïda per la dieta (figura 6) Font pròpia, adaptada de Keith N Frayn, 2010; [4] Richard D, 2015 [9]; González-Jiménez E. i col., 2012 [3]; Palou A i col, 2000 [8]

¹⁰ és a dir, promouen el "voler" menjar, perquè ens causa plaer i/o addicció

¹¹ TAM, teixit adipós marró

¹² CCK, colecistocinina

D'entre els senyals esmentats, cal destacar la importància de la TRH¹³, una integrant de l'eix hipotàlem-hipòfisi-tiroides (figura 5), que estimula l'alliberació de TH¹⁴. La senyalització per TH juga un paper cabdal en el control de la despesa energètica a nivell central i perifèric, amb acció a diferents teixits.

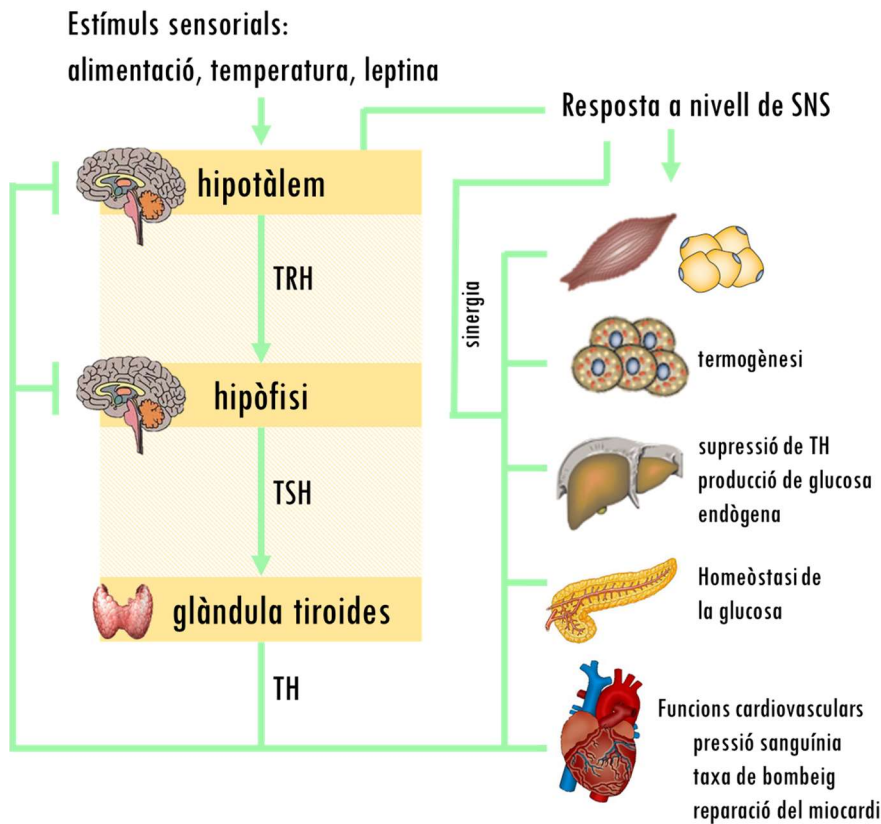


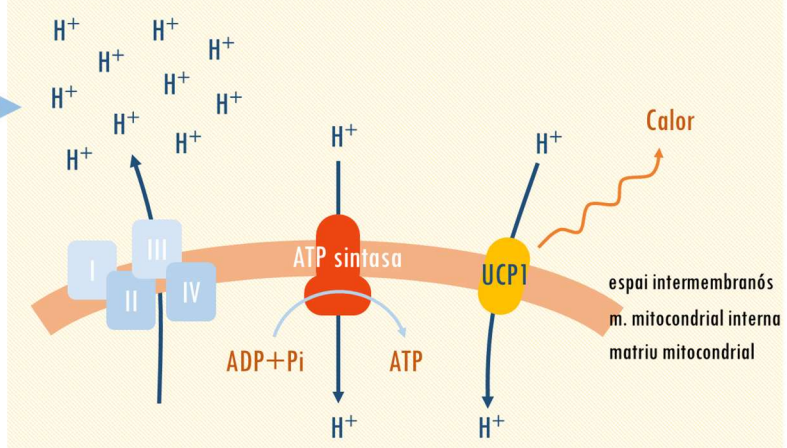
Figura 5. Regulació de l'alliberació d'hormona tiroide (TH) via l'eix hipotàlem-hipòfisi-tiroides. Diversos estímuls indueixen l'hipotàlem a produir TRH, que al seu torn estimula la hipòfisi a produir hormona estimuladora de la tiroide (TSH), que a la glàndula tiroide provocarà l'alliberació de TH. TH al seu torn exerceix un feedback negatiu sobre l'hipotàlem i la hipòfisi per deixar de produir TH. TH té efectes metabòlics sobre diversos òrgans per la qual cosa és un regulador clau de la homeòstasi energètica. Font pròpia, adaptació de McAninch E.A, i col. 2014 [12].

Mecanismes fisiològics de termogènesi

- Activitat
- Termogènesi amb tremolor
- Termogènesi sense tremolor a TAM
- Hormonal (tiroxina)

Figura 6. Mecanismes fisiològics d'inducció de termogènesi. Si bé la majoria de processos termogènics consumeixen ATP sintetitzat per fosforilació oxidativa (fent servir l'ATP sintasa habitual), el teixit adipós marró (TAM) té la particularitat de generar calor fent retornar els protons –enviats a l'espai intermembranós gràcies a la cadena respiratòria– a la matriu mitocondrial a través de la proteïna UCP1. Aquest pas no està acoblat a la síntesi d'ATP i en conseqüència s'allibera calor (termogènesi).

El TAM dissipa energia en forma de calor gràcies a la proteïna UCP1, exclusiva en aquest teixit, que desacobla la síntesi d'ATP de l'oxidació de substrats.



Font pròpia, adaptació de http://parts.igem.org/Part:BBa_K141000

¹³ TRH, hormona alliberadora de tiotropina (de l'anglès, *thyroid releasing hormone*)

¹⁴ TH, hormona tiroide

Ritmes circadianis i homeòstasi energètica

Donat que l'ambient experimenta fluctuacions cícliques¹⁵, els organismes s'hi han adaptat sincronitzant-hi els seus sistemes fisiològics amb el que s'anomenen els ritmes circadianis (figura 7).

Els rellotges perifèrics es sincronitzen respecte a l'alimentació, per tal de predir la disponibilitat d'aliments. S'ha demostrat que diverses variables i funcions fisiològiques es troben elevades abans de la ingesta [2]. Existeix tot un seguit d'hormones, òrgans digestius i teixits que segueixen ritmes circadianis (figura 8). Un dels ritmes més estudiats és el del teixit adipós. Com que els aliments són la font d'energia del TAB, aquest segueix una "compartimentalització temporal", és a dir, un patró temporal d'acumulació o mobilització dels greixos al llarg del dia per l'expressió d'uns o altres gens (figura 9). En conseqüència, tant l'organització temporal dels nostres àpats com el repartiment del contingut calòric diari, determinarà com el nostre organisme gestiona l'energia.

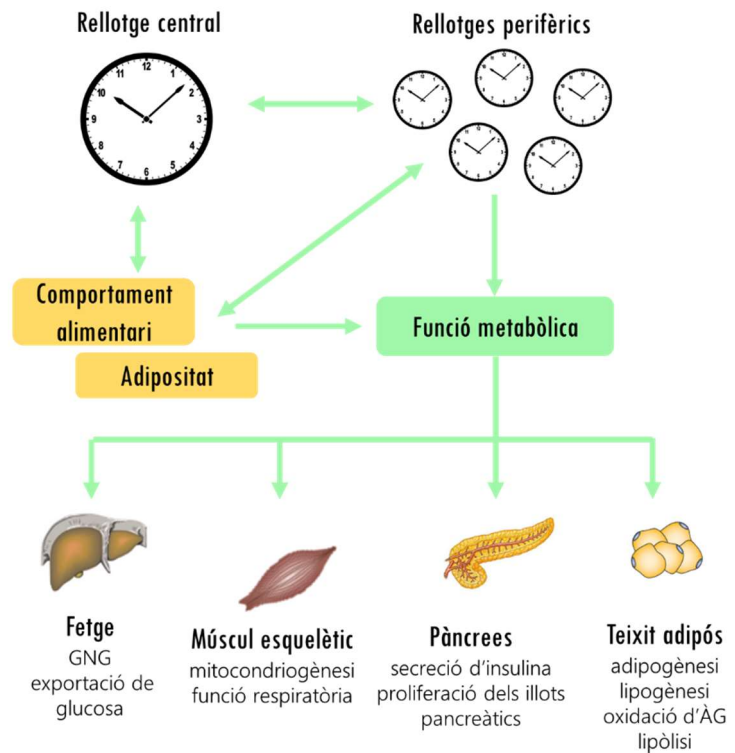
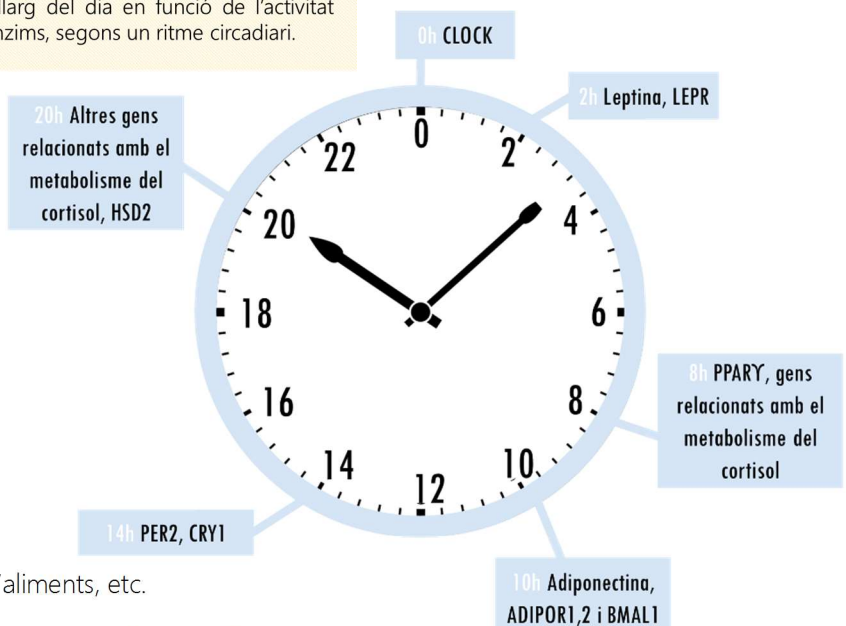


Figura 7. A l'organisme hi existeixen un rellotge central, al nucli supraquiasmàtic del SNC, i una sèrie de rellotges perifèrics (cor, fetge, pàncrees, etc.). Tots ells treballen conjuntament i de manera sincronitzada, controlant fluctuacions d'hormones i variables fisiològiques. Font pròpia, adaptació de Yoshino J i Klein S, 2013 [10].

Elements o processos	Relacions circadianes
Leptina	Augmenta en plasma després dels àpats i disminueix en dejú.
α-amilasa salival	Elevada en individus amb ingesta principal al vespre i disminuïda en individus amb ingesta principal al matí.
Buidat gàstric i motilitat	Taxes més baixes després d'àpats al vespre que al matí.
Grelina	Augmenta en plasma abans dels àpats i disminueix després.
Gens relacionats amb la sensibilitat a glucosa	Segueixen un patró d'expressió circadiani en funció dels àpats.
Enzims d'acumulació del glicogen	Les reserves canvien al llarg del dia en funció de l'activitat que presenten els seus enzims, segons un ritme circadiani.

Figura 8. Ritmes circadianis en elements o processos relacionats amb la gestió de l'energia en l'organisme. Veure que molts processos funcionen amb major eficiència al matí que al vespre i, per tant, això determinarà que els àpats abundants a la nit siguin més pesats. Font pròpia, informació extreta de Garaulet Mi Gómez-Abellán P, 2014 [2].

Figura 9. Acrofase d'expressió de gens circadianis (moment de màxima expressió) al teixit adipós humà. D'entre tots aquests, uns dels gens principals que guien els ritmes circadianis són CLOCK, BMAL, PER i CRY. CLOCK i BMAL1 heterodimeritzen activant l'expressió de PER i CRY, que al seu torn s'uneixen per inhibir l'expressió dels primers. Si disminueix l'expressió de CLOC/BMAL1, disminueix també la de PER/CRY. Això dona lloc a l'expressió cíclica de gens circadianis per feedbacks [11]. Font pròpia, adaptació de Garaulet Mi Gómez-Abellán P, 2014 [2].



¹⁵ canvis de llum, temperatura, disponibilitat d'aliments, etc.

CONCLUSIONS

- L'homeòstasi energètica depèn de la regulació de l'entrada d'energia i de la seva despesa, i ambdues es troben relacionades pel concepte de balanç energètic.
- El balanç energètic es troba regulat per mecanismes perifèrics que convergeixen al SNC.
- Existeix tota una bateria de reguladors orexigènics i anorexigènics, a curt i llarg termini, perifèrics o centrals.
- L'homeòstasi energètica es troba guiada per ritmes circadianis controlats per rellotges perifèrics sincronitzats a un rellotge central a nivell de SNC.

Bibliografia:

- [1] Galgani J, Ravussin E, Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes* (Lond). Desembre 2008. N° 32 (supplement 7). S109-S119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136979>
- [2] Garaulet M, Gómez-Abellán P, Timing of food intake and obesity: A novel association. *Physiology & Behaviour*. 2014. N° 134. 44-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467926>
- [3] González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J, Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutrición Hospitalaria*. 2012. N° 27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588431>
- [4] Keith N. Frayn, *Metabolic Regulation. A Human Perspective*. 3era edició. UK: Wiley-Blackwel, 2010. 978-1-40518359-8. Lloc web: <http://bcs.wiley.com/he-bcs/Books?action=index&bcsId=5402&itemId=1405183594>
- [5] Klok M, D, Jakobsdottir S, Drent M.L, The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews*. 2007. N°8. 21-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212793>
- [6] Laposky A. D, i col, Sleep and circadian rythms: Key components in regulation of energy metabolism. *FEBS Letters*. 2008. N° 582. 142-151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707819>
- [7] Metallo C.M, Vander Heiden M.G, Understanding Metabolic Regulation and Its Influence on Cell Physiology. *Molecular Cell. Review*. Febrer del 2013. N° 49. 388-398. <http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765%2813%2900052-X>
- [8] Palou A, i col. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr*. 2000. N° 39. 127-144. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs003940070017>
- [9] Richard D, Cognitive and autosomic determinants of energy homeostasis in obesity. *Nature reviews. Endocrinologia*. Agost del 2015. N° 11. 489-501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122319>
- [10] Yoshino J, Klein S, A Novel Link Between Circadian Clocks and Adipose Tissue Energy Metabolism. *Diabetes*. Juliol del 2013. N°62. 2175-2177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801717>
- [11] Zvonic S, i col., Circadian Rhythms and the Regulation of Metabolic Tissue Function and Energy Homeostasis. *Obesity*. 2007. N°3. Vol. 15. 539- 543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372301>
- [12] McAninch E.A, Bianco A.C, Thyroid hormone signaling in energy homeòstasi and energy metabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2014. 1311. 77-78.
- [13] Material universitari de la Dra. Roser Iglesias referent a l'assignatura d'Endocrinologia Molecular i Senyalització Cel·lular del curs 14/15
- [14] <http://pdb101.rcsb.org/>
- [15] http://parts.igem.org/Part:BBa_K141000