



Nutrición Hospitalaria



El músculo, paradigma metabólico en la recuperación nutricional *Muscle, metabolic paradigm in nutritional recovery*

Ángel Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada.
Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada. CIBEROBN, Madrid

Resumen

El músculo esquelético es un tejido que representa la mayor parte de la masa corporal total y de las proteínas corporales y que desempeña diversas funciones vitales. La masa muscular es el resultado del equilibrio entre síntesis y degradación y ambos procesos son sensibles a factores como el estado nutricional, el equilibrio hormonal, la actividad física y el ejercicio, así como a la enfermedad. En diversos estados de desnutrición asociados a varias patologías infecciosas y traumáticas, así como a enfermedades crónicas, la masa muscular es afectada más o menos severamente. Asimismo, la sarcopenia es una alteración progresiva y generalizada del músculo esquelético que aparece con la edad y que se asocia con una mayor probabilidad de eventos adversos, como caídas, fracturas, incapacidad física y mortalidad. Por tanto, la recuperación de la masa y de la funcionalidad muscular es clave para mejorar los estados de desnutrición asociados a numerosas patologías.

En el presente artículo se resumen las vías metabólicas y los nutrientes más utilizados por el músculo para la obtención de energía y las vías de señalización celular implicadas en la síntesis y degradación del músculo. Asimismo, se comenta la importancia de algunas mioquinas en la interacción con otros tejidos para el mantenimiento de la homeostasis corporal. Existe un gran número de reguladores positivos de la síntesis de proteína muscular. Especialmente, los aminoácidos de cadena ramificada durante la restricción energética contribuyen a la síntesis de proteína muscular, así como a la atenuación de la excreción de nitrógeno corporal y de la proteólisis muscular.

Palabras clave:

Aminoácidos de cadena ramificada.
Déficit energético.
Proteína dietética.
Recambio muscular.
Síntesis proteica.
Vías de señalización celular en el músculo.

Abstract

Skeletal muscle is a tissue that represents the majority of total body mass and proteins in healthy humans. Muscle mass is the results of balance between synthesis and proteolysis, both processes being sensitive to a variety of factors including nutritional status, hormonal balance, physical activity and exercise, and disease. Indeed, muscle mass loss is associated with several infectious, traumatic and chronic pathologies. Likewise, sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder appearing with ageing associated with increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability, and mortality. Hence, recovery of muscle mass and functionality is a key factor to improve undernutrition associated with many pathological conditions.

The aim of the present article is to summarize the most important substrates, metabolic and cell signaling pathways involved in the synthesis, degradation and turnover in skeletal muscle. Moreover, the importance of some myokines in the interaction between skeletal muscle and other tissues, and in the maintenance of homeostasis is highlighted. A great number of positive regulators for muscle protein synthesis has been reported. Especially, during energy restriction, branched chain amino acids, e.g. leucine, contribute majorly to muscle protein synthesis as well as to attenuate nitrogen body excretion and muscle proteolysis.

Key words:

Branched chain amino acids. Energy deficit. Dietary protein. Muscle turnover. Protein synthesis. Muscle cell signalling pathways.

Correspondencia:

Ángel Gil Hernández. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Parque Tecnológico de la Salud. Avda. del Conocimiento, s/n. 18100 Armilla, Granada
e-mail: agil@ugr.es

Gil Hernández A. El músculo, paradigma metabólico en la recuperación nutricional. *Nutr Hosp* 2019;36(N.º Extra 2):4-11

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02675>

INTRODUCCIÓN

El músculo esquelético es un tejido que representa el 30-40% de la masa corporal total en los individuos sanos y contiene alrededor del 75% de las proteínas corporales (1). El músculo desempeña diversas funciones vitales: a) es el principal determinante del gasto energético; b) participa en el mantenimiento de la termogénesis; c) es un depósito de aminoácidos e hidratos de carbono; d) es un nexo de unión entre diversos tejidos y órganos para la disposición de sustratos, contribuyendo a la integración metabólica del tejido adiposo y del hígado y, por tanto, a la homeostasis energética; y e) es un órgano endocrino que produce mioquinas que participan en la interacción entre diversos órganos (2).

En general, la masa muscular depende del equilibrio entre síntesis y degradación y ambos procesos son sensibles a factores como el estado nutricional, el equilibrio hormonal, la actividad física y el ejercicio, así como a la enfermedad, entre otros factores.

El músculo esquelético es uno de los tres tipos musculares (los otros dos son el músculo cardíaco y el músculo liso) que está bajo el control del sistema nervioso autónomo y presenta un aspecto estriado. La mayor parte de estos músculos se encuentran unidos a los huesos a través de fibras de colágeno, que constituyen los tendones. Los músculos estriados esqueléticos están compuestos principalmente por haces de células multinucleadas en fase posmitótica conocidas como miofibras. Las fibras son estructuras musculares cilíndricas multinucleadas, rodeadas de capas de tejido conectivo denominadas fascias, que se forman por la fusión de mioblastos en desarrollo en un proceso conocido como miogénesis. Además, contienen numerosas mitocondrias para la obtención de energía. A su vez, las miofibras están formadas por miofibrillas compuestas de filamentos de las proteínas actina y miosina en unidades repetidas denominadas sarcómeros, que son las unidades básicas funcionales de las fibras y a las que se debe su apariencia estriada (1).

El tamaño de las miofibras resulta del equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas musculares y los procesos de regeneración (2). Estos últimos incluyen la generación de nuevos miocitos a partir de células progenitoras que se funden con las miofibras existentes (3). Al contrario, el número de miofibras parece estar determinado durante el periodo embrionario (1,3).

Las miofibras exhiben una serie de fenotipos diferentes que se clasifican de acuerdo a la vía metabólica fundamental para la producción de energía (glicolíticas frente a oxidativas), la velocidad de acortamiento durante la acción de un impulso nervioso (rápidas frente a lentas) y el grado de fatiga que experimentan durante la activación sostenida (fatigables frente a resistentes a la fatiga) (4). Las miofibras se nombran usualmente de acuerdo a la cadena pesada de la isoforma de la miosina (MyHC), que se expresa mayoritariamente. Así, las fibras MyHC-I son fibras lentas, mientras que las del tipo MyHC-II, ricas en los tipos MyHC-IIa o IIx, son fibras rápidas (1). El perfil metabólico de las fibras musculares se asocia con el tipo de MyHC, que se expresa principalmente. Por tanto, las fibras MyHC-I son altamente oxidativas, las MyHC-IIa son menos oxidativas y las MyHC-IIx son glicolíticas. Aunque esta clasificación es útil, no es absoluta. Mientras

que algunas fibras expresan exclusiva o predominantemente un tipo MyHC (I, IIa o IIx), otras coexpresan de forma híbrida dos o más MyHC (I/IIa, IIa/IIx) (4). Asimismo, las miofibras exhiben una elevada plasticidad. Por ejemplo, las fibras myHC-II en los músculos de deportistas que realizan deportes de muy larga duración tienen una elevada capacidad oxidativa, similar a la de las fibras MyHC-I, a la vez que retienen su fuerza y potencia características (5).

Junto a las fibras musculares, el tejido contiene otras poblaciones celulares que participan en el mantenimiento de la masa y de la función musculares. Por ejemplo, las células satélite, localizadas debajo de la lámina basal, son claves para la regeneración (3), tienen características de células madre, la división celular es asimétrica y una de las células hijas sirve para la autorrenovación y la otra, para la proliferación y posterior diferenciación a miocitos. Pericitos, células mioendoteliales y fibroblastos son esenciales para la regulación del flujo sanguíneo, la oxigenación y el suministro de sustratos. Por otra parte, las células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) modulan el proceso regenerativo a través de la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (6). Además, las células progenitoras de las células mesenquimales o de fibras y adipocitos son importantes en los procesos de miofibrosis y mioesteatosis (7,8). De hecho, cuando se habla de "alteración muscular", a menudo nos referimos a la pérdida de masa muscular, de la función física y de la infiltración grasa del músculo.

Durante los últimos años ha aumentado la evidencia del valor pronóstico de los cambios en el compartimento muscular sobre el desarrollo de varias enfermedades crónicas, de forma que una baja masa muscular, una pobre funcionalidad y la infiltración grasa están ligadas a numerosas condiciones patológicas (9,10).

En diversos estados de desnutrición asociados a varias patologías infecciosas y traumáticas, así como a enfermedades crónicas, la masa muscular se ve afectada más o menos severamente. Asimismo, la sarcopenia es una alteración progresiva y generalizada de músculo esquelético que aparece con la edad y que se asocia con una mayor probabilidad de eventos adversos, como caídas, fracturas, incapacidad física y mortalidad (11). Por tanto, la recuperación de la masa y de la funcionalidad muscular es clave para mejorar los estados de desnutrición asociados a numerosas patologías.

Existe una "sarcopenia primaria" relacionada con el envejecimiento, pero también hay un "sarcopenia secundaria" a condiciones patológicas impuestas, como el cáncer o la enfermedad crónica hepática, que se relaciona, entre otros aspectos, con inflamación sistémica, señalización de la miostatina y resistencia a la insulina (11). Además, existe una "sarcopenia ligada a la obesidad" para designar la confluencia de la baja masa muscular vinculada a la obesidad (12).

En el presente artículo se resumen las vías metabólicas y los nutrientes más utilizados por el músculo para la obtención de energía y las vías de señalización celular implicadas en la síntesis y degradación del músculo. Asimismo, se comenta la importancia de algunas mioquinas en la interacción con otros tejidos para el mantenimiento de la homeostasis corporal.

NUTRIENTES Y VÍAS METABÓLICAS UTILIZADOS POR EL MÚSCULO

El desarrollo de actividad física depende de un suministro energético adecuado a las fibras musculares responsables del proceso de contracción y que permiten el movimiento. Esta energía proviene de las moléculas de adenosintrifosfato (ATP). Sin embargo, la concentración de ATP en el interior de las células es limitada y se sitúa en torno a 56 μmol por gramo de fibra muscular, cantidad muy escasa, que solo aporta energía para contracciones intensas durante 24 segundos. Para poder mantener la actividad muscular, exceptuando los primeros segundos, es necesario que vaya formándose continuamente nuevo ATP. Esto es posible gracias a la utilización metabólica de los nutrientes por medio de diferentes series de reacciones químicas, las cuales, al liberar energía, permiten su resíntesis. Los sustratos energéticos de la fibra muscular esquelética son los mismos que los de cualquier otra célula, es decir, hidratos de carbono, grasa, proteínas y, además, creatina-fosfato (13).

SISTEMA DE FOSFOCREATINA

La creatina-fosfato o fosfocreatina (PCr) es un compuesto energético almacenado en el músculo, de utilización inmediata, que se constituye como una reserva primaria de energía, ya que se encuentra en concentraciones 56 veces superiores a las de ATP (2550 $\mu\text{mol/g}$ de músculo). La utilización de PCr está limitada por su escasa concentración y por la pequeña cantidad de ATP que genera, que puede ser de 0,6 mol en el varón y de 0,3 mol en la mujer. Resulta evidente que este sistema presenta una baja rentabilidad energética y que solo puede suministrar energía durante muy poco tiempo. Durante los primeros segundos de una actividad muscular intensa, como una carrera de 100 m lisos, el ATP se mantiene a un nivel relativamente constante, pero la concentración de PCr disminuye rápidamente. Sin embargo, al llegar al agotamiento, tanto ATP como PCr presentan niveles muy bajos y son incapaces de suministrar energía para contracciones musculares adicionales.

La recarga de creatina para formar de nuevo PCr solo se hace a partir de ATP formado *de novo*, por lo que la célula debe poseer dicha disponibilidad metabólica (energía o ATP procedente del combustible alimentario) o estar en recuperación o relajación muscular. La recarga posejercicio, tanto de ATP como de PCr, es relativamente rápida, entre 3 y 4 minutos, mientras que durante ejercicios a ritmo estable es más lenta y depende de la intensidad de la actividad. Al conjunto PCr-ATP se le denomina sistema del fosfágeno o también sistema anaerobio aláctico, dado que la utilización de la PCr implica una resíntesis de ATP mediante reacciones en las que no interviene el oxígeno y no se genera ácido láctico. Pese a la baja rentabilidad energética, el contenido de fosfágenos en la célula muscular es de suma importancia, puesto que permiten emprender ejercicios rápidos y de corta duración e iniciar cualquier actividad.

UTILIZACIÓN DE GLUCOSA: GLUCÓLISIS ANAEROBIA

El sistema del ácido láctico, también denominado anaerobio láctico, permite un suministro rápido de energía, aunque menor que el del fosfágeno mencionado anteriormente; asimismo, no depende del consumo de oxígeno (VO_2). Utiliza como sustrato energético el glucógeno muscular que, mediante la glucogenólisis, pasa a glucosa, la cual es metabolizada por vía anaerobia conduciendo a ácido láctico (glucólisis anaerobia). El sistema permite obtener ATP por el proceso denominado fosforilación a nivel de sustrato. Esta vía metabólica pone la energía a disposición muscular con gran celeridad, de forma que por cada 180 g de glucógeno pueden resintetizarse 3 mol de ATP. Este sistema de obtención de energía permite realizar ejercicios de gran intensidad a expensas de producir lactato y mantener un *pool* adecuado de NAD^+ (nicotinamida adenindinucleótido) en el citoplasma de las células musculares para que no se frene la glucólisis y poder utilizar importantes cantidades de glucógeno (13).

El lactato cumple varias funciones sumamente importantes en la práctica deportiva. En primer lugar, es exteriorizado a sangre a través de transportadores monocarboxílicos TCM-4, transportando a la sangre y a otros tejidos la acidez generada en el interior de la célula muscular y retrasando temporalmente la fatiga en este órgano. Al no acumularse lactato en las fibras musculares, se impide que inhiba la glucólisis a nivel de la fosfofructoquinasa. Además, el lactato circulante puede ser captado por el hígado a través de transportadores TCM-1 y convertirse en glucosa, la cual, una vez en sangre, puede ser utilizada, además de por el músculo, por otros tejidos, como el sistema nervioso central, que emplea casi exclusivamente este sustrato energético. La reconversión de lactato a glucosa y la posterior utilización de esta conforman el ciclo de Cori. Por último, el lactato es una fuente energética de primer orden, ya que puede rendir 17 ATP y es captado con avidéz y oxidado a CO_2 y H_2O por el tejido cardíaco. No obstante, es un sistema poco eficiente, ya que durante el ejercicio la producción útil de ATP es solo de 1-1,2 mol de ATP, debido a que los músculos y la sangre solo pueden tolerar 60-70 g de lactato (producto resultante) y la tasa de producción de ATP supondría la formación de 180 g de ácido de lactato, cifra peligrosa para el funcionamiento orgánico (13).

Mediante el sistema aerobio u oxidativo, que implica la utilización de oxígeno —como su nombre indica—, pueden metabolizarse, además de hidratos de carbono (glucólisis aerobia), grasas y proteínas (e incluso alcohol, cuando esté presente), que, como es conocido, rinden finalmente CO_2 y H_2O en los cuatro casos, así como urea cuando se metaboliza proteína. El sistema aerobio es un mecanismo de provisión energética lento que depende de oxígeno. Lo más destacable de este es su gran capacidad de aporte energético en función de las grandes reservas de sustratos oxidables, especialmente grasa, y del alto rendimiento del sistema aerobio (13).

UTILIZACIÓN DE GLUCOSA POR VÍA AEROBIA

La utilización de la glucosa en la vía oxidativa aerobia (fosforilación oxidativa) supone la combustión completa mitocondrial mediante la participación de sus intermediarios metabólicos en el ciclo de Krebs y la transferencia de sus electrones por la cadena respiratoria hasta el aceptor final (oxígeno). El proceso conlleva la oxidación hasta CO_2 y H_2O (subproductos que, a diferencia del ácido láctico, no modifican el pH y no ocasionan fatiga alguna) y produce en músculo 36 ATP por mol de glucosa (es decir, esta vía es 19 veces más rentable que la vía anaerobia). La capacidad energética potencial de los depósitos de glucógeno por esta vía es de 1055 kcal, partiendo de aproximadamente 270 g de glucógeno muscular (13).

La utilización del ácido pirúvico —metabolito intermediario resultante de la glucólisis— ya sea por la vía metabólica anaerobia (conducente a la producción de ácido láctico) o por la vía metabólica aerobia, no depende de que la célula contenga o no oxígeno, puesto que no se ha demostrado que este sea un factor limitante para que se produzca glucogenólisis y acumulación de lactato, sino de la apropiada activación del catabolismo mitocondrial, de la rapidez con que se requiera ATP a nivel sarcomérico y/o del reclutamiento de unidades motoras de contracción rápida (fibras IIb, que son fibras glicolíticas de contracción rápida y con menor contenido de mitocondrias). Si la activación mitocondrial es apropiada, como ocurre durante la mayor parte del tiempo de actividad de dicha célula muscular, el ácido pirúvico sufrirá un proceso de descarboxilación oxidativa irreversible, que lo transformará en acetilcoenzima A (acetil-CoA), e ingresará en el ciclo de Krebs para ultimar su combustión completa (13).

UTILIZACIÓN DE GRASA: β-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL

Con respecto a la grasa, los ácidos grasos, almacenados como triglicéridos intramusculares o procedentes de la sangre circulante, entran en la vía metabólica de la β-oxidación mitocondrial, que conlleva la producción de unidades de acetil-CoA y su entrada en el ciclo de Krebs. Pueden llegar a producirse 9 moléculas de ATP por cada átomo de carbono que integre el ácido graso (el ácido palmítico, de 16 carbonos, genera 130 moléculas de ATP en su combustión; el ácido esteárico, de 18 carbonos, genera 147 moléculas de ATP en su combustión), mientras que la glucosa tan solo aporta 6 moléculas de ATP por átomo de carbono oxidado (13).

Al hablar de fuente energética grasa, se incluye no solo la del depósito adiposo, movilizado a sangre en forma de ácidos grasos que alcanzan el músculo para ser metabolizados, sino los propios triglicéridos musculares y los ácidos grasos sanguíneos. La contribución porcentual de cada uno depende de la intensidad y tiempo de práctica del ejercicio, de la repetición de pruebas, etc. Así, por ejemplo, en un ejercicio aerobio intenso, el papel de los triglicéridos musculares es fundamental, mientras que cuando el ejercicio es ligero tienen una gran importancia los ácidos grasos provenientes de la lipólisis adiposa (13).

La utilización relativa de hidratos de carbono y grasa como combustible durante el ejercicio depende fundamentalmente

de la intensidad y de la duración de la actividad física, aunque también se relaciona con la forma física o el entrenamiento de los individuos o con su estado nutricional. En general, la utilización de hidratos de carbono aumenta con la intensidad del ejercicio y disminuye con su duración. Durante ejercicios de alta intensidad y corta duración, el glucógeno muscular almacenado y la glucosa sanguínea son los principales suministradores de energía mediante la vía de la glucólisis anaerobia. A medida que la intensidad se reduce y aumenta la duración, los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de combustible por el sistema aerobio.

Aunque los ácidos grasos constituyen un combustible fundamental durante los esfuerzos prolongados, la glucosa continúa siendo muy importante, especialmente durante el comienzo de la prueba, aunque posteriormente cede el paso de manera lenta pero continuada a los ácidos grasos. Asimismo, también se necesita glucosa en las fases en las que la provisión de oxígeno no satisface las demandas del metabolismo aerobio, como puede ocurrir en las carreras de resistencia, que requieren un esfuerzo suplementario a la llegada.

Cuando el ejercicio se prolonga durante un tiempo demasiado largo pueden desarrollarse situaciones de hipoglucemia que contribuyen a la aparición de la fatiga, no por falta de sustratos energéticos para el músculo, que aún dispone del suministro de ácidos grasos libres (AGL), sino por la falta de glucosa para el cerebro, que depende casi exclusivamente de esta para sus necesidades energéticas (13).

UTILIZACIÓN DE PROTEÍNA Y AMINOÁCIDOS

En cuanto a la proteína, su capacidad potencial de provisión energética es también elevada, pero mucho menor que la de la grasa. La utilización de la proteína como fuente energética es escasa y no supera el 5% de los requerimientos energéticos celulares. Además, cuanto mayor son las reservas orgánicas de hidratos de carbono y lípidos, tanto menor es la participación de las proteínas en el metabolismo energético. Para su contribución como combustible energético algunos aminoácidos pueden transformarse en glucosa mediante la gluconeogénesis. Alternativamente, pueden transformarse en intermediarios del metabolismo oxidativo, como piruvato y acetil-CoA, entrando en el proceso de oxidación. No obstante, entre los aminoácidos disponibles, el músculo esquelético puede obtener energía de forma eficiente de los aminoácidos de cadena ramificada (AAR) (leucina, isoleucina y valina) y, con menor eficiencia, de la alanina, del glutamato y del aspartato (13).

REGULACIÓN INTRACELULAR DE LA MASA ESQUELÉTICA MUSCULAR

REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS MUSCULARES

La regulación celular de la síntesis de proteínas del músculo esquelético ha sido muy bien descrita (2,14). Brevemente,

una cascada de eventos intracelulares influenciados por el estado energético, por los factores de crecimiento y por la disponibilidad de nutrientes regulan la síntesis de proteínas musculares a través de la modificación de la iniciación y elongación de la traducción (15). La vía de señalización más importante regulada por nutrientes es el complejo proteico denominado "complejo de la diana de la rapamicina de mamíferos 1" (*mammalian target of rapamycin*, mTORC1), que incluye la quinasa mTOR. El mTORC1 es el componente central de la cascada de señalización de la insulina mediada por el factor de crecimiento análogo a la insulina (IGF) y la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa, que regula la síntesis y traducción de mRNA a través de dos mecanismos primarios: 1) inactivación del represor de la traducción del mRNA, denominado factor de iniciación de la traducción en eucariotas (eIF4E-BP1); y 2) activación de la proteína ribosómica 6S quinasa.

Tomados en conjunto, los cambios en el estado de fosforilación de estas proteínas intracelulares afectan a la iniciación y a la elongación de la traducción de los mRNA, lo cual influye directamente en la síntesis proteica.

El complejo mTORC-1 está formado por la propia mTOR, la proteína reguladora asociada a mTOR, denominada Raptor (*regulatory associated protein of mTOR*), la proteína mLST8/G β L (*mammalian LST8/G-protein β -subunit-like protein*), Dep-1, PRAS40 (*proline-rich Akt substrate 40 kDa*: sustrato Akt 40 kDa rico en prolina) y un miembro de la familia de proteínas de unión a FK506, denominado FKBP38. La proteína Raptor tiene un papel fundamental en el reclutamiento del sustrato de mTORC-1, integrando varias señales de modulación de mTOR y estabilizándolo. Igualmente, parece que mLST8 puede ser un componente indispensable para la función de mTORC-1 (se une al dominio quinasa de mTOR y activa la actividad quinasa independiente de Raptor). PRAS40 y FKBP38 actúan como reguladores negativos de mTORC-1. El complejo mTORC-1 regula la síntesis proteica y el crecimiento celular por fosforilación de 4E-BP1 y a través de la proteína S6K1. El complejo mTORC-1 es activado, directa o indirectamente, por diversos estímulos que incluyen, entre otros, factores de crecimiento, hormonas, ATP, estrés celular y nutrientes, principalmente aminoácidos y glucosa (16) (Fig. 1).

Una proteína intracelular clave en la regulación de la respuesta del músculo esquelético al balance energético negativo es la quinasa activada por AMP (AMPK), que funciona como un sensor energético en numerosos tejidos. Esta enzima inhibe las vías de señalización anabólica cuando los niveles intracelulares de ATP disminuyen en respuesta a la limitación de energía disponible. Esto ocurre porque la AMPK inhibe al sistema mTORC1 a través de la fosforilación de dos de sus componentes: el complejo de la escleriosis tuberosa 2 (TSC2) y la mTOR quinasa (17).

Se han identificado varios posibles sensores citosólicos de aminoácidos asociados a la activación del complejo mTORC-1: leucina-tRNA sintetasa (LRS), multiquinasa inositol polifosfato (IPMK), glutamato deshidrogenasa (GDH), proteína A similar a Ras (RalA) y receptores 1 y 2 de aminoácidos no ramificados (UBR-1, UBR-2). LRS es el sensor intracelular de la concentración de leucina, responsable de la activación del complejo mTORC-1 de una manera dependiente de la concentración de leucina. Un agota-

miento de IPMK inhibe la estimulación mediada por aminoácidos del complejo mTORC-1 y reduce la interacción mTOR-Raptor. La leucina es un activador alostérico de GDH, mientras que el GTP actúa como un mediador negativo. La leucina se asocia directamente con GDH, activándola, lo que conduce a la desaminación del glutamato y a la formación de α -cetoglutarato. Además, el flujo de glutamina favorece la captación de leucina, la cual modula mTORC-1. Por lo tanto, la leucina y la glutamina cooperan en activar la glutaminólisis y al complejo mTORC-1. Por otra parte, RalA puede ser regulado por los aminoácidos activando el complejo mTORC-1 (16).

Por tanto, una vía clave de regulación de la traducción que integra y responde a causas ambientales, como la disponibilidad de aminoácidos y de energía y a la presencia de insulina, es la vía mTORC1. Sin embargo, esta vía controla otras importantes funciones metabólicas y celulares, como, por ejemplo, la autofagia implicada en la degradación proteica (16).

Otra vía de interés en el control de la biosíntesis de proteínas musculares incluye la quinasa 2 de control general no desrepresora (GCN-2). Ante una deficiencia de aminoácidos esenciales, la fosforilación del factor 2 α de iniciación de la traducción de eucariotas (eIF-2 α) por la GCN-2 da lugar a una respuesta coordinada que limita la transcripción ribosómica de la mayoría de los mRNA, mientras que activa la transcripción de genes específicos que contienen marcos de lectura abierta en sentido ascendente del gen (uORF), como el factor activador de la transcripción 4 (ATF-4) (16).

DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS MUSCULARES

Además de la regulación de su biosíntesis, existe un control del ritmo de degradación de todas las proteínas vitales, pero muy especialmente de las proteínas musculares. Las cuatro vías principales de degradación intracelular que contribuyen a la regulación de la proteólisis del músculo esquelético son: el sistema de ubiquitina-proteasoma (SUP), el sistema de autofagia lisosómica (SAL), el sistema de proteólisis dependiente de calpaína (SDC) y el sistema mediado por caspasas (SMC) (18,19). Sin embargo, la evidencia disponible indica que, dentro de ellos, el SUP y el SMC son los reguladores más importantes, especialmente en periodos de balance energético negativo.

El SUP es el principal sistema empleado para regular la destrucción específica de las proteínas musculares, es su marcado con una proteína denominada ubiquitina y su destrucción hidrolítica posterior en un complejo proteico denominado proteasoma (20). Este sistema se usa también para destruir proteínas incorrectamente plegadas, previniendo así sus acciones tóxicas. El proteasoma es un complejo de gran tamaño (26S) formado por una gran cantidad de proteínas, muchas de ellas con actividad proteolítica. Está compuesto por dos tipos de subunidades. Una de ellas (20S) tiene una estructura de túnel o barril y es la que posee la actividad proteolítica, que se pone de manifiesto cuando las proteínas que van a ser degradadas la atraviesan. Estas proteínas son reconocidas por el otro tipo de subunidad (subunidad

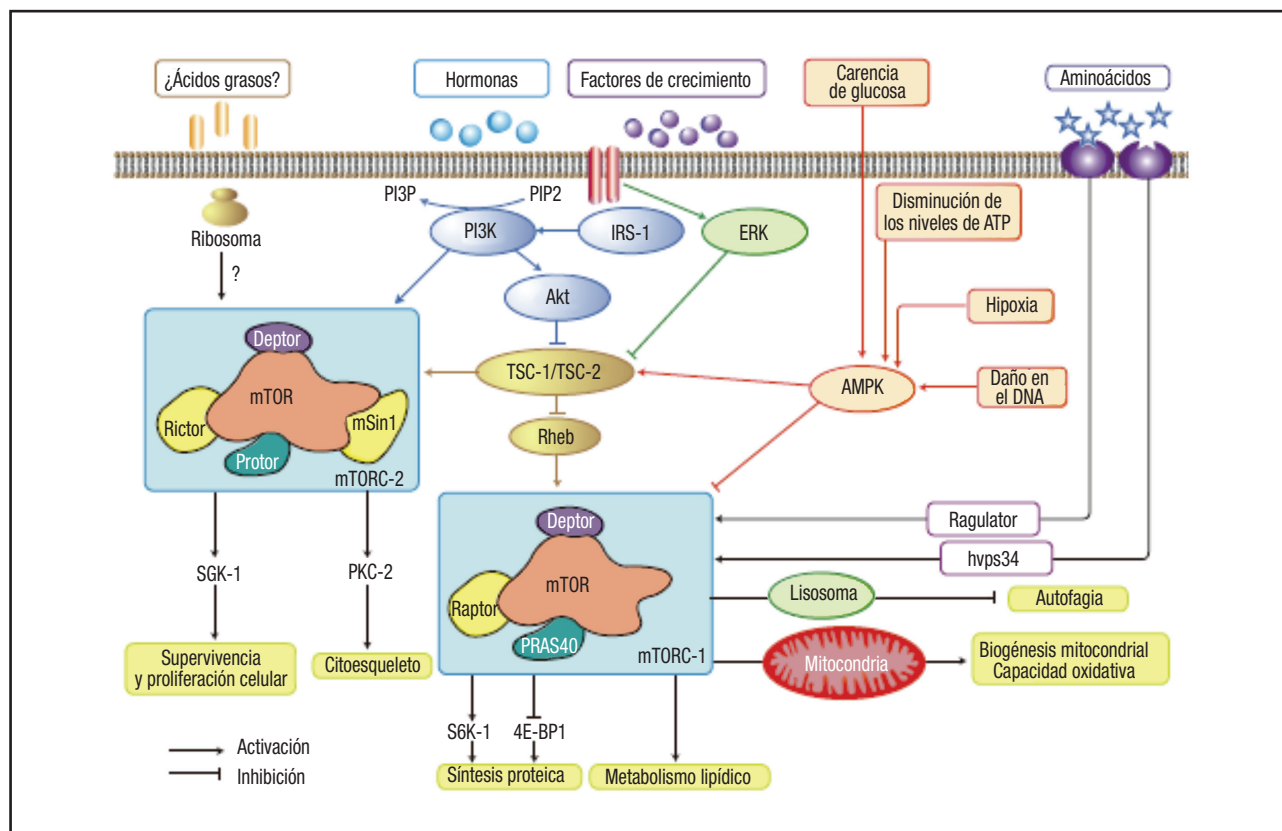


Figura 1.

Mecanismos de activación del complejo 1 de la proteína quinasa dependiente de la rapamicina mTORC-1 por aminoácidos y otras señales. 4E-BP1: proteína de unión al factor eIF-4E; Akt: proteína quinasa; AMPK: proteína quinasa activada por AMP (adenosinmonofosfato); Deptor: proteína que interactúa con mTOR que contiene dominio DEP (*DEP domain containing mTOR interacting protein*); ERK: quinasa regulada por señal extracelular; hVps34: proteína humana vacuolar tipo 34 (*human vacuolar protein sorting-34*); IRS-1: sustrato 1 del receptor de la insulina; mSin1: *mammalian stressactivated MAP kinase-interacting protein 1*; mTORC-2: complejo 2 de la proteína quinasa dependiente de la rapamicina en mamíferos; PI3K: fosfatidilinositol-3-quinasa; PIP3: fosfatidilinositol-3-fosfato; PIP2: fosfatidilinositol-bisfosfato; PKC- α : proteína quinasa C α ; PRAS40: sustrato Akt 40 kDa rico en prolina (*proline-rich Akt substrate 40 kDa*); Protor: proteína observada con Rictor; Raptor: proteína reguladora asociada a mTOR; Rheb: proteína G pequeña unida a GTP; Rictor: compañero de mTOR independiente de rapamicina; S6K: quinasa S6 de los ribosomas; SGK-1: proteína quinasa inducida por glucocorticoides; TSC: complejo de la esclerosis tuberosa; TSC-1: hamartina; TSC-2: tuberina.

reguladora, 19S), que se dispone en uno o en ambos extremos de la subunidad catalítica. La degradación de proteínas por el proteasoma origina la liberación de aminoácidos y péptidos pequeños. En la mayoría de los casos, estos péptidos son hidrolizados rápidamente por proteasas y peptidasas celulares. En su conjunto, los aminoácidos obtenidos pueden utilizarse entonces para la síntesis de nuevos péptidos y proteínas. En cualquier caso, los complejos de proteínas miofibrilares nativas no son sustratos del proteasoma 20 S y deben ser hidrolizadas hasta monómeros de actina y miosina con anterioridad.

La autofagia es un proceso muy regulado por el que se produce una autodigestión vía lisosomas de los orgánulos subcelulares y de numerosas proteínas mal plegadas o con legado incompleto. Vesículas de doble membrana, denominadas autofagosomas, engullen lípidos, proteínas, orgánulos dañados e incluso microorganismos, y los transportan a los lisosomas. Allí, la membrana exterior del autofagosoma se funde con la membrana lisosómica, y la vesícula interior, junto

con el material transportado, es degradada. Las macromoléculas resultantes pueden ser recicladas al citosol para ser reutilizadas (21).

En condiciones normales, el nivel basal de autofagia es muy bajo. Por lo tanto, un mecanismo eficiente de inducción de la autofagia es crucial para que los organismos puedan adaptarse al estrés y otros acontecimientos extracelulares. Así, la autofagia se induce por falta de energía, de nutrientes y de hormonas. Hay dos cascadas de señalización celular bien caracterizadas que regulan la autofagia: la cascada de mTOR, comentada anteriormente, y la vía Ras-cAMP, dependiente de proteína quinasa A (PKA) (21).

Aunque la degradación muscular inducida por la inflamación ha sido muy bien establecida, la contribución del SAL a la pérdida de masa muscular como consecuencia de la deficiencia energética está comenzando a ser dilucidada (22).

Por otra parte, la proteólisis dependiente de calcio y mediada por la calpaína se ha postulado como interviniente en numerosos procesos intramusculares, tales como la miogénesis, la regulación

del recambio muscular y la hidrólisis inicial de las miofibrillas (23). Sin embargo, existe evidencia limitada de que el balance energético negativo module la expresión o activación de la calpaína (19).

Aunque la calpaína puede contribuir al inicio de la hidrólisis miofibrilar, la proteólisis comienza con la acción de la caspasa 3, una cisteína-proteasa implicada en los procesos de apoptosis (24). La procaspasa inactiva 3 es convertida en caspasa 3 activa por la caspasa 9 y su acción produce un polipéptido característico de 14 kDa derivado de la actina, así como otros fragmentos peptídicos que son ubiquitinados por el SUP y reconocidos por el proteasoma 26 S, desnaturalizados y degradados a fragmentos de entre 2 y 25 aminoácidos (25).

RECAMBIO DE LAS PROTEÍNAS MUSCULARES: EFECTOS DE LA INGESTA DE PROTEÍNAS Y DE AMINOÁCIDOS

La síntesis y la degradación continuas de las proteínas corporales ocurre en todos los seres vivos. A este proceso se le denomina recambio o *turnover* proteico. En los seres humanos se recambia diariamente el 1-2% de las proteínas corporales, en particular la proteína muscular. Por otra parte, la velocidad y el sentido de este recambio pueden verse alterados por circunstancias ambientales (desnutrición proteica, ayuno, traumatismos, etc.), de ahí la importancia de poder medir este recambio y conocer su regulación, especialmente por las condiciones nutricionales.

Existe un gran número de reguladores positivos de la síntesis de proteína muscular, como, por ejemplo, el IGF-1, la insulina, la glucosa, la hormona del crecimiento y los aminoácidos (2). Por otra parte, está bien establecido que la composición de aminoácidos de la proteína de la dieta puede influenciar la regulación del recambio muscular. Así, el aumento de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) durante la restricción energética contribuye al mantenimiento de la gluconeogénesis y de la síntesis de proteína muscular, así como a la atenuación de la excreción de nitrógeno corporal y de la proteólisis muscular (26). De particular importancia es la leucina, cuya concentración plasmática se correlaciona con cambios en la síntesis de proteína muscular. Aunque los efectos anabólicos de la leucina han sido bien documentados, el mecanismo exacto por el cual ejerce este efecto no está completamente claro. Los mecanismos que se han propuesto son: a) un aumento de la disponibilidad de sustrato; b) un aumento de la secreción de hormonas anabólicas; c) una modulación directa de los procesos anabólicos en el músculo esquelético; y d) un posible efecto secundario de metabolitos como el β -hidroxi- β -metilbutirato (2).

La leucina es un potente estimulador de la síntesis de proteínas musculares a través de la regulación del aumento de la traducción del mRNA, mediada por la vía del mTORC1 (27,28) y un potente inhibidor de la proteólisis muscular durante el ejercicio (29,30). La suplementación de leucina también parece atenuar la proteólisis y continúa haciéndolo en presencia de rapamicina, por tanto, con independencia de la vía TORC1, aunque depende de la señalización funcional de la vía de la fosfatidil-inositol 3 quinasa (PI3K) (30).

Aunque la ingesta recomendada de leucina es de 14 mg/kg al día (31), la cantidad requerida para maximizar la estimulación de la señalización intracelular muscular es de 40-65 mg/kg al día (32,33), lo que alcanza una ingesta de 7-12 g/d en condiciones en las que hay que preservar la masa muscular en situaciones de estrés metabólico (26).

La estimulación de las vías anabólicas de la leucina aumenta en presencia de cantidad suficiente de aminoácidos esenciales, lo que indica un aumento de la síntesis basal de proteína muscular cuando se ingiere una cantidad adecuada de estos aminoácidos (34), realizando la necesidad de ingerir cantidades apropiadas de proteína de calidad apropiada, especialmente en situaciones de déficit energético (18,19).

Los periodos sostenidos de balance energético negativo representan una situación de estrés metabólico para el músculo. En esas situaciones, el consumo de dietas con elevado contenido proteico puede contribuir a proteger la masa muscular al restaurar la síntesis proteica hasta niveles similares a los que tienen lugar en el equilibrio energético. Asimismo, combinar el ejercicio de resistencia con una ingesta proteica adecuada contribuye a disminuir la proteólisis muscular. No obstante, cuando la magnitud de la deficiencia energética es muy elevada (superior al 40%), la eficacia de una dieta elevada en proteínas disminuye a consecuencia de que los aminoácidos son rápidamente oxidados para la obtención de energía (19).

MIOQUINAS Y FUNCIONALIDAD MUSCULAR

El músculo es también un órgano endocrino que produce mioquinas, que participan en la regulación de la actividad del propio músculo y de otros tejidos y órganos (35). Considerar al músculo como un órgano secretor genera una nueva visión conceptual para entender otras vías plausibles que puedan ligar el compartimento muscular con la progresión de diferentes patologías (36).

La miostatina (también conocida como factor de crecimiento y diferenciación 8, GDF-8) es una mioquina, miembro de la familia de factores transformantes de crecimiento (TGF) beta, producida y liberada por las células musculares que actúa de forma autocrina para inhibir la miogénesis y promover la atrofia muscular, uniéndose a los receptores de la activina (37). Por el contrario, la follistatina, un antagonista natural de la miostatina, que se expresa de forma ubicua en numerosos tejidos, tiene efectos antiatróficos en músculo.

Muchas otras mioquinas, como el factor de crecimiento de los fibroblastos 21 (FGF21), interleuquina (IL) 6 (IL-6), IL15, irisina, análogo 5 de la angiopoyetina (ANGPTL5), etc., se sobreexpresan o se inhiben en el músculo sarcopénico (38). Por otra parte, algunas mioquinas, como la irisina, el FGF-21, ciertos metabolitos, como el ácido β -aminoisobutírico (BAIBA), y algunos factores de crecimiento, como los péptidos natriuréticos, producidos por el músculo cardíaco, son potentes activadores del proceso denominado "pardeamiento" (*browning*), por el que algunos adipocitos blancos adquieren la capacidad de disipar energía al expresar, entre otras, la proteína UCP-1. Todo ello abre la posibilidad de que

el ejercicio y la actividad física en general tengan un efecto sobre el gasto energético que se prolongue más allá del consumo derivado únicamente de la energía mecánica (39). Asimismo, muchas de estas mioquinas pueden modular la sensibilidad a la insulina, el metabolismo lipídico, la inflamación y otros procesos metabólicos, un aspecto que permanece inexplorado, muy especialmente en lo que se refiere a los efectos posibles de los nutrientes y de los compuestos bioactivos de los alimentos sobre la regulación de su secreción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015;96:183-95.
2. Gil Hernández A, Sánchez de Medina C. Síntesis, degradación y recambio de las proteínas. En: Gil A (editor). *Tratado de Nutrición*. Tomo II. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. pp. 177-216.
3. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes M-C, et al. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compar Physiol* 2015;5:1027-59.
4. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 2011;91:1447-531.
5. Ørtenblad N, Nielsen J, Boushel R, et al. The muscle fiber profiles, mitochondrial content, and enzyme activities of the exceptionally well-trained arm and leg muscles of elite cross-country skiers. *Front Physiol* 2018;9:1-11.
6. Sass FA, Fuchs M, Pumberger M, et al. Immunology guides skeletal muscle regeneration. *Int J Mol Sci* 2018;19:1-19.
7. Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, et al. Identification and characterization of PDGFR⁺ mesenchymal progenitors in human skeletal muscle. *Cell Death Dis* 2014;5:1-10.
8. Malecova B, Gatto S, Etxaniz U, et al. Dynamics of cellular states of fibro-adipogenic progenitors during myogenesis and muscular dystrophy. *Nat Commun* 2018;9:3670.
9. Prado CM, Purcell SA, Alish C, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med* 2018;0:1-39.
10. Nachit M, Leclercq IA. Emerging awareness on the importance of skeletal muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms. *Clin Sci* 2019;133:465-81.
11. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2018;48:16-31.
12. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 2006;904:437-48.
13. González Gallego J, González Gross M, Rodríguez Huertas JF. Nutrición en la actividad física y deportiva. En: Gil A (editor). *Tratado de Nutrición*. Tomo III. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. pp. 465-96.
14. Stipanuk MH. Leucine and protein synthesis: mTOR and beyond. *Nutr Rev* 2007;65:122-9.
15. Proud CG. Amino acids and mTOR signalling in anabolic function. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1187-90.
16. Bolster DR, Crozier SJ, Kimball SR, et al. AMP-activated protein kinase suppresses protein synthesis in rat skeletal muscle through down-regulated mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling. *J Biol Chem* 2002;277:23977-80.
17. Gómez Llorente C, Gil Hernández A. Regulación de la expresión génica mediada por compuestos nitrogenados. En: Gil A (editor). *Tratado de Nutrición*. Tomo II. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. pp. 281-307.
18. Carbone JW, McClung JP, Pasiakos SM. Skeletal Muscle Responses to Negative Energy Balance: Effects of Dietary Protein. *Adv Nutr* 2012;3:119-26.
19. Carbone JW, McClung JP, Pasiakos SM. Recent Advances in the Characterization of Skeletal Muscle and Whole-Body Protein Responses to Dietary Protein and Exercise during Negative Energy Balance. *Adv Nutr* 2019;10:70-9.
20. Ben-Nissan G, Sharon M. Regulating the 20S proteasome ubiquitin-independent degradation pathway. *Biomolecules* 2014;4:862-84.
21. He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009;43:67-93.
22. Doyle A, Zhang G, Abdel Fattah EA, et al. Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced muscle catabolism via coordinate activation of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways. *FASEB J* 2011;25:99-110.
23. Costelli P, Reffo P, Penna F, et al. Ca²⁺-dependent proteolysis in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2134-46.
24. Du J, Wang X, Miereles C, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004;113:115-23.
25. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 2002;82:373-428.
26. Layman DK. Protein quantity and quality at levels above the RDA improves adult weight loss. *J Am Coll Nutr* 2004;23(Suppl. 6):631S-6S.
27. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:222-6.
28. Pasiakos SM, McClung JP. Supplemental dietary leucine and the skeletal muscle anabolic response to essential amino acids. *Nutr Rev* 2011;69:550-7.
29. Nair KS, Schwartz RG, Welle S. Leucine as a regulator of whole body and skeletal muscle protein metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;263:E928-34.
30. Nakashima K, Ishida A, Yamazaki M, et al. Leucine suppresses myofibrillar proteolysis by down-regulating ubiquitin-proteasome pathway in chick skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336:660-6.
31. FAO/WHO/UNU. Energy and Protein Requirements: Report of an FAO/WHO/UNU Expert Consultation. WHO Tech Rept Ser 1985;724.
32. Kurpad AV, Raj T, El-Khoury A, et al. Daily requirement for and splanchnic uptake of leucine in healthy adult Indians. *Am J Clin Nutr* 2001;74:747-55.
33. Young VR, Borgonha S. Nitrogen and amino acid requirements: the Massachusetts Institute of Technology amino acid requirement pattern. *J Nutr* 2000;130:1841S-9S.
34. Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ, et al. Excess leucine intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women. *J Nutr* 2010;140:1970-6.
35. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:719-29.
36. Whitham M, Parker BL, Friedrichsen M, et al. Extracellular vesicles provide a means for tissue crosstalk during exercise. *Cell Metab* 2018;27:237-51.
37. Carnac G, Ricaud S, Vernus B, et al. Myostatin: biology and clinical relevance. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2006;6:765-70.
38. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol* 2018;9:1307.
39. Sánchez Pozo A, Gil Hernández A. Metabolismo lipídico tisular. En: Gil A (editor). *Tratado de Nutrición*. Tomo I. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. pp. 131-54.