

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR
UNIVERSIDAD DE GRANADA

INTERRELACIONES DEL METABOLISMO GLUCIDICO
CON OTRAS RUTAS DEL METABOLISMO CELULAR

García-Salguero, L., Peragón, J. y Lupiáñez, J.A.

RESUMEN

La síntesis de glucosa a partir de lactato y otros compuestos no glucídicos se denomina gluconeogénesis, y constituye la secuencia inversa del proceso glucolítico. Este proceso tiene también lugar a partir de moléculas de piruvato derivadas de la desaminación de aminoácidos como alanina, serina, etc. Parte de las moléculas de piruvato que entran en la mitocondria son oxidadas en el ciclo del ácido cítrico. Sin embargo si la concentración de ATP es alta la mayor cantidad de piruvato es convertida en oxalacetato y malato, el cual puede dejar la mitocondria y ser reoxidado, para finalmente convertirse en glucosa a través de fosfoenolpiruvato. La gluconeogénesis hepática está fuertemente estimulada por glucagon y catecolaminas. Los efectos de estas hormonas están mediados por cAMP, lo que incluye la estimulación de la fructosa 1,6-bisfosfatasa y la inhibición de la fosfofructoquinasa. Durante el ayuno prolongado los almacenes de glucógeno corporal se agotan y las grasas constituyen el principal combustible para las celulas. Mientras la hidrólisis de lípidos suministra glicerol la cantidad de precursores de glucosa formada en este camino es limitada. Además las relaciones entre el metabolismo de carbohidratos y los metabolismos lipídico, proteico y amoniogénesis renal se tratan en este artículo.

SUMMARY

The conversion of phosphoenolpyruvate to glucose represents a reversal of part of the glycolysis sequence. It will be convenient to discuss this along with the reversal of the complete glycolysis sequence from lactic. The latter, which is called gluconeogenesis, is an essential part of the Cori cycle. The same

process may be used by the body to convert pyruvate derived from deamination of alanine or serine into carbohydrates. If a large amount of lactate enters the liver it is oxidized to pyruvate which enters the mitochondria. There is part of pyruvate that it is oxidized through the citric acid cycle. However if ATP is high pyruvate dehydrogenase is blocked. If this happens, the amount of pyruvate converted to oxalacetate and malate may increase. Malate may leave the mitochondrion to be reoxidized to oxalacetate which is then converted to phosphoenolpyruvate and on to glycogen. Gluconeogenesis in liver is strongly promoted by glucagon and catecholamines. The effects, mediated by cAMP, may include stimulation of fructose 1,6-bisphosphatase and inhibition of phosphofructokinase. During prolonged fasting glycogen supplies are depleted and fats become the principal fuel. Both glucose and pyruvate are in short supply. While the hydrolysis of lipids provide some glycerol the quantity of glucose precursors formed in this way is limited.

INTRODUCCION

La gluconeogénesis es el proceso metabólico mediante el cual es sintetizada la glucosa a partir de precursores no glucídicos, tales como piruvato y lactato (procedentes del metabolismo de carbohidratos), glicerol (procedente de la degradación de ácidos grasos) y un gran número de aminoácidos (procedentes del metabolismo proteico). Aunque todos los aminoácidos naturales, excepto leucina y lisina son potencialmente glucogénicos por su capacidad de convertirse, durante un metabolismo degradativo, en piruvato, oxalacetato, α -cetoglutaratato, succinil-CoA y fumarato, diferentes estudios experimentales indican que solo unos pocos, tales como alanina, serina, prolina, treonina, glutamina, asparagina, glutamato, aspartato y arginina son capaces de producir cantidades significativas de glucosa, dependiendo su utilización del tejido encargado y de la particular situación metabólica en la que se encuentre el organismo.

Aunque el proceso en cuestión es biosintético, la gluconeogénesis conecta el metabolismo de carbohidratos, lipídico y aminoácidos en el animal entero, siendo ésta una característica que llega a ser importante cuando se analizan las diferentes interrelaciones que tienen lugar durante periodos de ayuno (1).

En mamíferos, la gluconeogénesis ocurre solo en dos tejidos, el hígado y la corteza renal. Existen evidencias que muestran que el glucógeno, mas que la glucosa, puede ser sintetizado en el músculo a partir de lactato y esto ocurre significativamente solo cuando la concentración de lactato dentro de las células musculares es muy alta y la concentración de glucógeno muy bajo. Asimismo hay que destacar que este glucógeno solo puede ser metabolizado en el propio músculo y no contribuye a la homeostasis glucémica.

El proceso gluconeogénico/glucolítico se encuentra sometido a una compleja regulación en la que juegan un importante papel tanto las hormonas que se conocen como directoras de este proceso (insulina, glucagon, catecolaminas

y glucocorticoides, fundamentalmente) como el suministro de todos aquellos sustratos que iban a ser utilizados para la síntesis de glucosa y que proceden por una parte de la propia acción hormonal y por otra del correspondiente a los macronutrientes que proporcionan las diferentes dietas.

Una de las características más importantes del flujo gluconeogénico es su capacidad de modulación principalmente debida a las diferentes condiciones nutricionales del organismo. Durante las primeras horas de ayuno es el glucógeno hepático el encargado de mantener constantes los niveles de glucemia; su síntesis y degradación están controladas hormonalmente y por la misma concentración de glucosa (2,3). Tras estas primeras horas, será la gluconeogénesis quien suministre la glucosa necesaria, fundamentalmente a partir de aminoácidos, pero también a partir de lactato y glicerol. Bajo estas condiciones, la glucólisis se encuentra inhibida en hígado y muy disminuida en otros tejidos, pudiendo servir como combustibles ácidos grasos y compuestos cetónicos.

RELACIONES ENTRE EL METABOLISMO GLUCIDICO Y EL METABOLISMO LIPIDICO

El almacén de glucógeno en hígado es bastante limitado e insuficiente para satisfacer las necesidades energéticas de los tejidos periféricos durante un ayuno prolongado. Los ácidos grasos son movilizados a partir del tejido adiposo bajo una serie de condiciones que incluyen ayuno, estrés y ejercicio (4). En estas situaciones el aumento de la concentración de ácidos grasos en la sangre, no solamente provee un combustible adicional para los tejidos, sino que reduce la tasa de utilización de la glucosa y así ayuda a mantener constante el nivel de glucosa en sangre.

En el ayuno prolongado (disminución de la relación insulina/glucagon) el incremento de la lipólisis aporta una gran cantidad de ácidos grasos. Hay varios hechos que indican que la oxidación de ácidos grasos reduce la utilización de glucosa. Así, la oxidación de ácidos grasos en preparaciones de corazón perfundido o músculo esquelético de rata causa una inhibición de la utilización de glucosa (5,6). De la misma forma, una elevación en la concentración de ácidos grasos en el hombre, causa una reducción de oxidación de glucosa por el corazón y músculo esquelético (7,8).

Estudios *in vitro* han demostrado que la oxidación de ácidos grasos tiene como resultado una disminución en la utilización de glucosa a través de sus efectos sobre el transporte de glucosa, hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa. El aumento de la oxidación de ácidos grasos eleva, por una parte los niveles de acetil-CoA que inhiben la piruvato deshidrogenasa, y por otra los de citrato que inhiben la fosfofructoquinasa. De esta forma la concentración de metabolitos intermediarios se ve incrementada, entre ellos la glucosa 6-fosfato que de este modo inhibe a la hexoquinasa.

Durante las primeras fases del ayuno el músculo cambia como combustible energético la glucosa por los ácidos grasos, mientras que el cerebro sigue utilizando glucosa. Si el ayuno continua, hay un aumento considerable de los compuestos cetónicos en sangre que sirven de sustrato al cerebro y otros tejidos, a la vez que va disminuyendo la utilización de glucosa. El mecanismo de control de la oxidación de glucosa por los compuestos cetónicos es similar al de los ácidos grasos (9).

Además de reducir la utilización de glucosa, los ácidos grasos son capaces de incrementar su síntesis. La estimulación de la gluconeogénesis por ácidos grasos se ha demostrado *in vivo* (10,11), en hígado perfundido (12,14) y en cortes de corteza renal (15).

Utilizando diferentes sustratos gluconeogénicos como alanina, piruvato o lactato, la adición de ácido oleico activa varios sitios de control de la gluconeogénesis que han sido identificados a nivel de la piruvato carboxilasa y de la gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa (16). Los principales mecanismos sugeridos para la acción de los ácidos grasos en la gluconeogénesis son: la producción de ATP, que favorece el proceso; la activación de la piruvato carboxilasa, por un aumento de acetil-CoA, efector positivo del enzima (16,17); y la provisión de equivalentes de reducción y su transferencia desde la mitocondria al citosol que permite los requerimientos de la gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa (17).

Cuando la oxidación de ácidos grasos es inhibida, la gluconeogénesis disminuye; mientras que la posterior adición de oleato restaura el proceso gluconeogénico a sus niveles normales (18). Incluso a altas concentraciones, el oleato es capaz de impedir la inhibición de la gluconeogénesis producida por la propia glucosa (19), lo que demuestra claramente que no son los compuestos químicos endógenos o exógenos procedentes de la dieta, quienes se encargan de la regulación de una determinada ruta metabólica, sino que es la carga energética celular quien se encarga en definitiva de llevar o dirigir dicha regulación.

RELACIONES ENTRE EL METABOLISMO GLUCIDICO Y EL METABOLISMO PROTEICO

Los aminoácidos pueden ser degradados y con ello utilizados para la obtención de energía. Los aminoácidos glucogénicos producen en su degradación piruvato o intermediarios del ciclo de Krebs, que pueden ser transformados en glucosa en el hígado y riñón, mientras que los aminoácidos cetogénicos se transforman en compuestos cetónicos en el hígado.

Después del periodo de absorción en el que hay un gran aporte de aminoácidos procedentes de la dieta, la utilización de los mismos como fuente de energía se ve incrementada.

Durante las primeras fases del ayuno hay un aumento del flujo de aminoácidos a partir de las reservas de proteínas del músculo. Estos aminoácidos son utilizados para la síntesis de glucosa, de forma que la homeostasis de glucosa puede ser mantenida. Cuantitativamente el aminoácido más importante para la síntesis de glucosa en hígado es la alanina, y en riñón la glutamina.

Si el ayuno continua, el cerebro gradualmente cambia la oxidación de glucosa por oxidación de compuestos cetónicos, procedentes de los ácidos grasos. La cantidad de aminoácidos que se liberan desde el músculo en esta situación disminuye. El aumento en la concentración de compuestos cetónicos inhibe la degradación de proteínas en el músculo. Si la concentración de compuestos cetónicos se eleva artificialmente en personas normales que han estado varios días en ayuno, la liberación de alanina a partir del músculo disminuye (20).

La inhibición de la degradación de proteínas reduce la gluconeogénesis, aunque el lactato y glicerol, procedentes del músculo y tejido adiposo respectivamente, siguen produciendo glucosa en la misma proporción. Pero a la vez la glucosa es menos requerida ya que su utilización por el cerebro se ha reducido bastante.

La degradación de los aminoácidos da lugar a un nitrógeno α -amínico que es eliminado en el hígado por medio del ciclo de la urea. La síntesis de urea y la gluconeogénesis están relacionados, porque comparten varios metabolitos y además por su dependencia por el ATP, por el que pueden competir (21). En relación con este aspecto, Wojtczak y col. (22) no observan inhibición de la síntesis de urea por la gluconeogénesis en su competencia con el ATP, pero sí encuentran, sin embargo, bajo ciertas condiciones, que la gluconeogénesis puede ser inhibida por una alta síntesis de urea. Esto ocurre a bajas concentraciones de NH_4Cl , y puede indicar que esta competencia podría ocurrir realmente *in vivo*.

RELACION ENTRE LA GLUCONEOGENESIS RENAL Y LA AMONIOGENESIS

La gluconeogénesis tiene lugar tanto en hígado como en riñón, sin embargo teniendo en cuenta que es el hígado el principal encargado de mantener la homeostasis de la glucemia, la mayor parte de los trabajos se han realizado en este órgano.

Aunque la contribución del riñón a la glucemia en condiciones normales sea del 20%, puede llegar a ser del 50% en casos de ayuno prolongado (23), lo que da una gran importancia fisiológica a la gluconeogénesis renal. Así, Kida y col. (24) establecieron que en ratas con diabetes experimental la contribución renal a la glucemia alcanzó hasta el 55%, mientras que en ratas ayunadas 24 horas como en ratas con acidosis metabólica la contribución alcanzó un valor cercano al 50%.

Existen numerosos factores, fundamentalmente, hormonales y nutricionales que afectan a la gluconeogénesis renal, como son el ayuno a corto plazo

(25), ayuno prolongado (23), esteroides (26), el AMP-cíclico (27,28), el ejercicio (29), la acidosis (30-32) y catecolaminas y α -agonistas (33). Sin embargo, sobre el hígado no parecen afectar positivamente la acidosis (34), ni el ayuno prolongado (23); mientras sí lo hace el glucagon, hormona cuyo efecto no está aun claro en riñón, aunque sí se han encontrado receptores de esta hormona a lo largo de la nefrona (35).

El riñón responde a la acidosis metabólica con un aumento en la producción de amonio a partir de glutamina. Cuando se vió que la gluconeogénesis renal también aumentaba en respuesta a la acidosis, se propuso una relación entre amoniogénesis y gluconeogénesis (30,36); lo que impulsó el estudio de la gluconeogénesis en riñón.

La acidosis incrementa la producción de glucosa a partir de glutamina y glutamato, así como de α -cetoglutarato y oxalacetato, pero no a partir de glicerol o fructosa, lo que sugería que el efecto estimulador de la gluconeogénesis era debido a un aumento en la actividad del enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (30), lo que fue realmente confirmado posteriormente (36).

Esta relación entre los dos procesos fue explicada por una disminución de la concentración de α -cetoglutarato y glutamato, resultado de la activación de la PEPCK (30,37). Al ser el glutamato un inhibidor de la glutaminasa dependiente de fosfato (enzima clave en el proceso de amoniogénesis), su disminución causaría una activación del enzima y aumentaría por lo tanto la producción de amonio.

Siguiendo esta teoría varios investigadores (38-40) utilizaron para este estudio un inhibidor de la PEPCK, el 3-mercaptopicolínico (3-MPA). Bennet y Alleyne (41) y Ross (42) demostraron que el 3-MPA inhibía la formación de glucosa y de amonio a partir de glutamina en ratas acidóticas, atribuyendo a la gluconeogénesis el papel regulador de al menos el 50% de la producción de amonio en ratas acidóticas.

Sin embargo Boguski y col (43), utilizando 3-MPA y un inhibidor de transaminasas concluyen que la gluconeogénesis no es el proceso que regula la formación de NH_3 en el riñón. El papel de la PEPCK no es regular la formación de NH_4 renal, pero puede dirigir el metabolismo de aminoácidos por controlar la concentración de oxalacetato. La concentración de oxalacetato determina si el glutamato es desaminado por la vía de la glutamato deshidrogenasa o transaminado aspartato y desaminado por la vía del ciclo de los purín nucleótidos. A bajas concentraciones del oxalacetato, como ocurre en acidosis metabólica crónica en rata, la desaminación de glutamato es por vía de la glutamato deshidrogenasa; a altas concentraciones de oxalacetato, como en las primeras fases de acidosis en la rata, se forma aspartato a partir de glutamato y posteriormente se desamina por vía del ciclo de los nucleótidos derivados de la purina.

BIBLIOGRAFIA

- (1) García-Salguero, L. and Lupiáñez, J.A. (1988): *Mol. Cell. Biochem.* 83, 167-178.
- (2) Hers, H.G. (1976): *Ann. Rev. Biochem.*, 45: 167-189.
- (3) Stalmans, W. (1976): *Curr. Top. Cell. Regul.*, 11: 51-97.
- (4) Newsholme, E.A. (1976): *Clinics in Endocrin. Metabolism.*, 5: 543-578.
- (5) Randle, P.J.; Newsholme, E.A. and Garland, P.B. (1964). *Biochem. J.*, 93: 652-665.
- (6) Rennie, M.J. and Holloszy, J.O. (1977). *Biochem. J.*, 168: 161-170.
- (7) Lassers, B.W.; Wahlqist, M.L. and Kaijser, L. (1971). *Lancet*, ii: 448-450.
- (8) Hagenfeldt, L. (1979). *Diabetes*, 28 suppl. 1: 66-70.
- (9) Ruderman, N.B.; Ross, P.S.; Berger, M. and Goodman, M.N. (1974). *Biochem. J.*, 138: 1-10.
- (10) Williamson, J.R., (1967). *Adv. Enzym. Regul.*, 5: 229-255.
- (11) Friedmann, B.; Goodman, E.H. Jr. and Weinhouse, S. (1967). *J. Biol. Chem.*, 242: 3620-3627.
- (12) Kruger, F.A.; Carhart, J.M. and Austad, R.A. (1964). *J. Lab. Clin. Med.*, 64: 876.
- (13) Struck, E.; Ashmore, J. and Wieland, O. (1966). *Adv. Enzym. Regul.*, 4: 219-224.
- (14) Ross, B.D.; Hems, R. and Krebs, H.A. (1967). *Biochem. J.*, 102: 942-951.
- (15) Krebs, J.A.; Speake, R.N. and Hems, R. (1965). *Biochem. J.*, 94: 712-720.
- (16) Williamson, J.R.; Browning, E.T. and Olson, M.S. (1968). *Adv. Enzym. Regul.*, 6: 67-100.
- (17) Ferré, P.; Pégorier, J.P.; Williamson, D.H. and Girard, J. (1979). *Biochem. J.*, 182: 593-598.
- (18) Ferré, P.; Satabin, P.; El Manoubi, L.; Callikan, S. and Girard, J. (1981). *Biochem. J.*, 200: 429-433.
- (19) Rognstad, R.A. (1984). *IRCS Med. Sci.*, 12: 756-767.
- (20) Sherwin, R.S.; Henoler, R.G. and Felig, P. (1975). *J. Clin. Invest.*, 55: 1382-1390.
- (21) Krebs, H.A.; Lund, P. and Stubbs, M. (1976). In: *Gluconeogenesis. Its regulation in mammalian species* (Hanson, R. W. and Mehلمان, M. E. eds) pp. 269-291, John Wiley and Sons, New York.
- (22) Wojtczak, A.B.; Walajjts-Rode, E.I. and Geelen, M.J.H. (1978). *Biochem. J.*, 170: 379-385.
- (23) Owen, O.E.; Felig, P.; Morgan, A.P.; Wahren, J. and Cahill, G.F. Jr. (1969). *J. Clin. Invest.*, 48: 574-583.
- (24) Kida, K.; Nakajo, S.; Kamiya, F.; Toyama, Y.; Nishio, T. and Nakagawa, H. (1978). *J. Clin. Invest.*, 62: 721-726.
- (25) Krebs, H. A.; Bennett, D.A.H.; De Gasquet, P.; Gascoyne, T. and Yoshida, T. (1963). *Biochem. J.*, 86: 22-27.
- (26) Roobol, A. and Alleyne, G.A.O. (1973). *Biochem. J.*, 134: 157-165.
- (27) Pagliara, A.S. and Goodman, A.D. (1969). *J. Clin. Invest.*, 48: 1408-1412.
- (28) Nagata, N. and Rasmussen, H. (1970). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 65: 368.
- (29) Krebs, H.A. and Yoshida, R. (1963). *Biochem. J.*, 338: 241.
- (30) Goodman, A.D.; Fuisz, R.E. and Cahill, G.F. Jr. (1966). *J. Clin. Invest.*, 45: 612-619.
- (31) Kamm, D.E.; Fuisz, R.E.; Goodman, A.D. and Cahill, G.F. Jr. (1967). *J. Clin. Invest.*, 46: 1172.
- (32) Alleyne, G.A.O. (1970). *J. Clin. Invest.*, 49: 943.
- (33) MacDonald, D.W.R. and Saggerson, E.D. (1977). *Biochem. J.*, 168: 33-42.
- (34) Exton, J.H. (1972). *Metabolism*, 21: 949-990.
- (35) Butlen, D. and Morel, F. (1985). *Pflügers Arch.*, 404: 348-353.
- (36) Alleyne, G.A.O. and Scullard, G. H. (1969). *J. Clin. Invest.*, 48: 364-370.
- (37) Kamm, D.E. and Asher, R.R. (1970). *Am. J. Physiol.*, 218: 1161-1165.
- (38) Ditullio, N. W.; Berkoff, C.E.; Blank, B.; Kostos, V.; Stack, E.J. and Saunders, H.L. (1974). *Biochem. J.*, 138: 387-394.
- (39) Blackshear, P.J.; Holloway, P.A.H. and Alberti, K.G.M.M. (1976). *Biochem. J.*, 148: 353-362.
- (40) Goodman, M.N. (1975). *Biochem. J.*, 150: 137-139.
- (41) Bennet, F.L. and Alleyne, G.A.O. (1976). *Febs Lett.*, 65: 215-219.
- (42) Ross, B.D. (1976). *Clin. Sci. Mol. Med.*, 50: 493-498.
- (43) Bogusky, R.T.; Lowenstein, L.M. and Aoki, T.T. (1983). *Biochem. J.*, 210: 695-698.