

CARTES AL DIRECTOR

VARIACIONES DE LA GLUCOSA 1,6-P₂ Y DE LA FRUCTOSA 2,6-P₂ MUSCULARES EN DISTINTAS CONDICIONES EXPERIMENTALES

F. Climent, M. Carreras y J. Carreras
Departament de Ciències Fisiològiques Humanes i de la Nutrició. (Bioquímica). Universitat de Barcelona.

En los últimos años se ha hecho evidente la posible implicación en ciertos procesos patológicos de dos hexosas difosforiladas (fructosa 2,6-P₂ y glucosa 1,6-P₂) que actúan como señales intracelulares moduladoras del metabolismo glucídico (Carreras et al., *Clin. Biochem.*, en prensa).

La fructosa 2,6-P₂, al regular la actividad de la fosfofructoquinasa y de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, actúa como uno de los principales moduladores de los flujos glucolítico y neoglucogénico en el hígado. (Hue, L. y Bartrons, R. in *Regulation of Carbohydrate Metabolism*, Beitner, R. ed., vol. I pp. 29-44, 1985). Su posible participación en las alteraciones del metabolismo hepático en la diabetes ha sido comentada en estas páginas (Bartrons et al., 1986).

La glucosa 1,6-P₂, descrita originariamente como cofactor de la fosfoglucomutasa, posee "in vitro" efectos moduladores sobre diversas enzimas de la vía glucolítica y de la vía de las pentosas. Activa la fosfoglucomutasa, la fosfofructoquinasa y la piruvatoquinasa, e inhibe la hexoquinasa, la fructosa 1,6-bisfosfatasa y la gluconato 6-P deshidrogenasa.

En el músculo esquelético, las variaciones de glucosa 1,6-P₂ inducidas por distintos factores fisiológicos, provocan cambios en los enzimas susceptibles de modulación por dicho metabolito. Por ello, se ha sugerido que este compuesto podría desarrollar un papel muy importante en el metabolismo de los carbohidratos en el tejido muscular. Por otra parte, se ha sugerido, también, que la glucosa 1,6-P₂ podría hallarse implicada en las alteraciones metabólicas de la distrofia muscular (Beitner, R. in *Regulation*

of Carbohydrate Metabolism, Beitner, R. ed. vol. I pp. 1-27, 1985).

Con esta perspectiva, hemos estudiado las variaciones que experimentan en el músculo esquelético los niveles de glucosa 1,6-P₂ y de fructosa 2,6-P₂, durante el ayuno y en la diabetes experimental. Simultáneamente, y en las mismas condiciones experimentales, se han determinado las diversas actividades enzimáticas implicadas en la síntesis y degradación de dichos metabolitos. Hemos investigado, también, los efectos que produce la administración de vanadato, por que se ha demostrado que este compuesto, tanto "in vitro" como "in vivo", mimetiza ciertos efectos de la insulina (Heyliger, C.E. et al., 1985. *Science*. 227, 1474-1477).

En la Figura 1 se representan los mecanismos propuestos para la síntesis de glucosa 1,6-P₂ ("A"- "D") y de fructosa 2,6-P₂ ("E"). Cabe destacar que las cuatro actividades de síntesis de glucosa 1,6-P₂ se hallan presentes en el músculo esquelético de mamífero (Climent, F. et al., 1985. *Comp. Biochem. Physiol.* 81B, 737-742). La enzima mayoritaria que cataliza la reacción "D" ha sido altamente purificada de músculo esquelético de cerdo, y se ha procedido a su caracterización estructural y funcional. En músculo se han detectado cuatro fracciones con actividad glucosa 1,6-bisfosfatasa; la fracción mayoritaria ha sido parcialmente purificada y caracterizada funcionalmente (Bassols, A. et al., 1985. *Comp. Biochem. Physiol.* 81B, 981-987).

La Figura 2 muestra las variaciones que las concentraciones de glucosa 1,6-P₂ y de fructosa 2,6-P₂ experimentan en el músculo

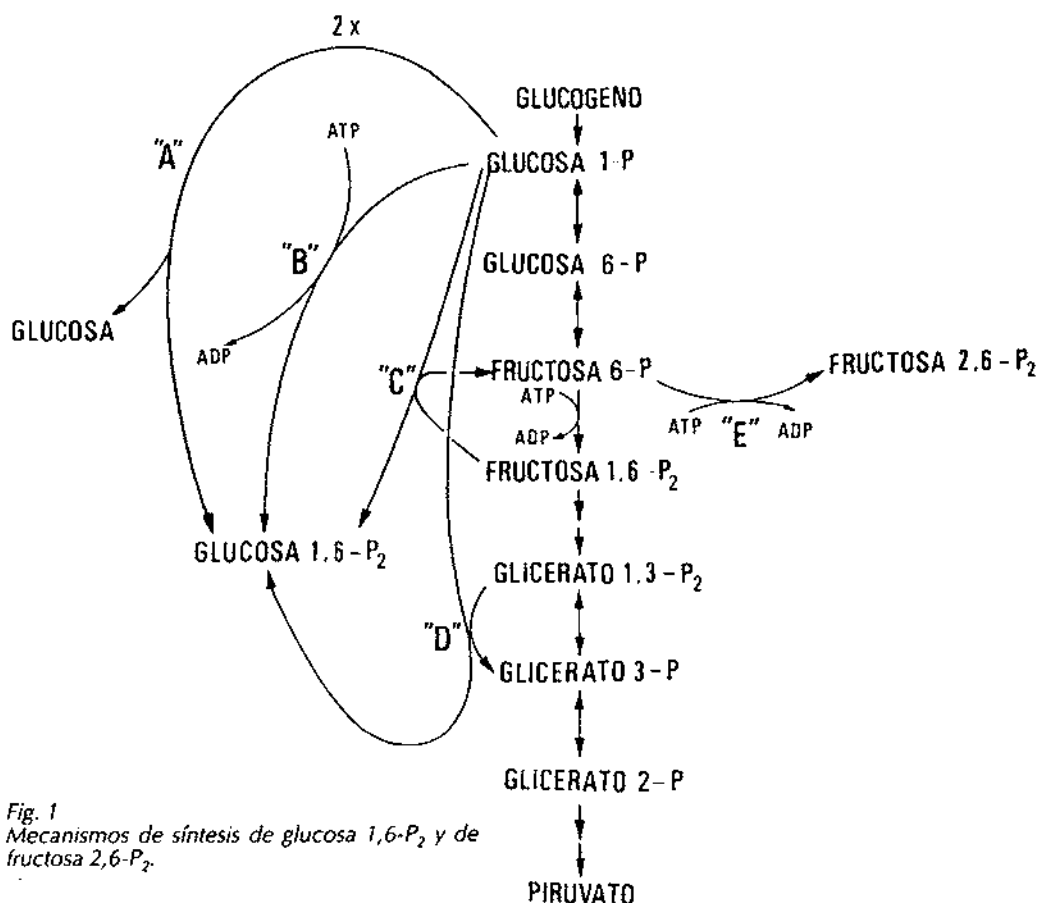


Fig. 1
Mecanismos de síntesis de glucosa 1,6-P₂ y de fructosa 2,6-P₂.

esquelético de rata por el ayuno y en la diabetes aloxánica.

El ayuno provoca un descenso de la concentración de glucosa 1,6-P₂, y la realimentación determina su recuperación.

La diabetes da lugar también a una disminución de los niveles de glucosa 1,6-P₂ y tanto la administración de insulina como de vanadato produce su normalización.

La administración de insulina a ratas control no diabéticas aumenta la concentración de glucosa 1,6-P₂; en cambio, la administración de vanadato da lugar a una disminución de la misma. En contraste con los niveles de glucosa 1,6-P₂, los niveles de fructosa 2,6-P₂ no experimentan variaciones significativas en ninguna de las situaciones experimentales.

Las actividades de síntesis de glucosa

1,6-P₂ no varían de forma significativa en ningún caso. Cabe, pues suponer que las modificaciones de los niveles de glucosa 1,6-P₂ son debidas a variaciones de la actividad glucosa 1,6-bisfosfatasa o bien secundarias a los cambios que experimentan los metabolitos precursores (glucosa y glucosa 6-P).

Estos resultados, aunque preliminares, apoyan el posible valor regulador de la glucosa 1,6-P₂ en el metabolismo de los carbohidratos en el músculo esquelético. En cambio, sugieren que la fructosa 2,6-P₂ no posee en este tejido un papel importante, a diferencia de lo que sucede en el hígado. Por otra parte, nuestros resultados demuestran que en el músculo el vanadato mimetiza los efectos de la insulina "in vivo".

(Este trabajo ha sido subvencionado por el FIS y por la CAICYT).

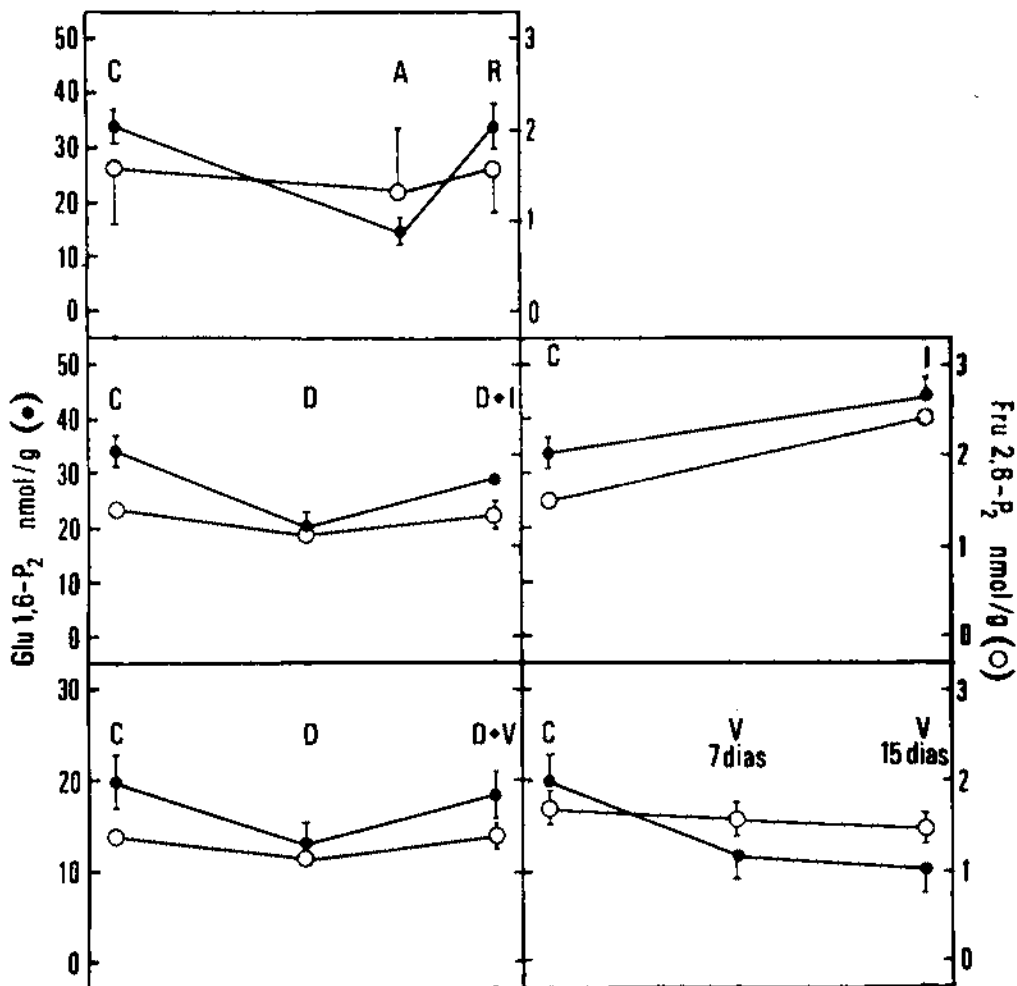


Fig. 2
 Variaciones de las concentraciones de glucosa 1,6-P₂ y de fructosa 2,6-P₂ con el ayuno y en la diabetes aloxánica. (C) control; (A) ayuno 3 días; (R) realimentadas; (D) diabetes; (I) insulina; (V) vanadato.