

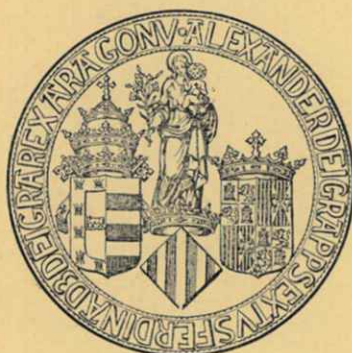
ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

J. GARCIA-BLANCO OYARZABAL

CATEDRATICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

ALGUNOS ASPECTOS DEL
RECAMBIO GLUCIDICO

LECCION INAUGURAL DEL CURSO 1958-59



VOL. XXXII - CURSO 1958-59
CUADERNO I - MEDICINA

ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Edita el Secretariado de Publicaciones, Intercambio Científico y Extensión Universitaria.

Aparece cada curso un volumen que comprende fascículos correspondientes a las distintas Facultades.

DIRECCIÓN:

Magnífico y Excmo. Sr. Rector de la Universidad.
Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Filosofía y Letras.
Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Ciencias.
Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Derecho.
Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Medicina.

CONSEJO DE REDACCIÓN:

ILMO. SR. PROF. JOSÉ SANTA CRUZ TEJEIRO, Director del Secretariado.

VOCALES:

PROF. PABLO ÁLVAREZ RUBIANO, de la Facultad de Filosofía y Letras.
PROF. ENRIQUE COSTA NOVELLA, de la Facultad de Ciencias.
PROF. ANTONIO LLOMBART RODRÍGUEZ, de la Facultad de Medicina.
PROF. ADOLFO MIAJA DE LA MUELA, de la Facultad de Derecho.
PROF. MIGUEL TARRADELL MATEU, Secretario del Secretariado.

Dirección para canje y obtención de publicaciones: SECRETARIADO
DE PUBLICACIONES, INTERCAMBIO CIENTÍFICO Y EXTENSIÓN UNIVERSITARIA.
Universidad de VALENCIA.
(España)

J. GARCIA-BLANCO OYARZABAL

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

J. GARCIA-BLANCO OYARZABAL

CATEDRÁTICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

ALGUNOS ASPECTOS DEL
RECAMBIO GLUCIDICO

LECCION INAUGURAL DEL CURSO 1958-59



VOL. XXXII - CURSO 1958-59
CUADERNO I - MEDICINA

MAGNÍFICO Y EXCELENTÍSIMO SEÑOR RECTOR,
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORES,
SEÑORAS Y SEÑORES,
COMPAÑEROS DE CLAUSTRO,
ESTUDIANTES:

Un rígido turno reglamentario me obliga a aceptar la tarea de llevar la voz del Claustro Universitario en esta solemne apertura del curso 1958-59. Sirva esta razón para excusar mi presencia en esta Tribuna, a la que nunca hubiera osado subir espontáneamente, conocedor de mis escasos méritos y del excepcional valor de los ilustres profesores que la ocuparon en ocasión idéntica.

No os ocultaré mi emoción en este acto, que me trae a la memoria los recuerdos de treinta y dos años de vida universitaria, y en el que resulta difícil eludir un balance de lo hecho y de lo que pudo hacerse, y evitar el remordimiento de lo que no llegó a realizarse por incompetencia unas veces, por escaso conocimiento del alma humana otras.

Percibo con claridad el recuerdo del ambiente plenamente universitario de Santiago y Salamanca en aquellas épocas en las que la vida fácil y el espacio angosto permitían a los biólogos oír las enseñanzas de los humanistas, y a éstos escuchar los grandes problemas biológicos; tiempo en que los jóvenes licenciados contemplaban su porvenir con seguridad y alegría porque había un puesto para todos en una Sociedad con pocos reglamentos pero donde los valores humanos se movían con espontaneidad.

Recuerdo luego los cambios que se iniciaron al término de la Segunda Guerra Mundial, en el año 1945. Los grandes avances iniciados por el actual Estado, tanto en materia de previsión social como en el campo de la enseñanza universitaria y de la investigación, perdieron pronto buena parte de su efectividad debido a factores hoy frecuentes en varias naciones: la desnivelación económica, más acentuada en las clases medias y agudizada por la rápida implantación de seguros sociales, que cambió súbitamente el porvenir tradicional de las profesiones de origen universitario, y que se agravó todavía más con la plétora de nuestras aulas, característica de estos últimos años. No puede, pues, extrañar que esta situación haya alarmado a la juventud estudiosa próxima a abandonar nuestras escuelas superiores, y que asistamos hoy al espectáculo penoso de que tantos jóvenes valores salidos de aquéllas abandonen el suelo patrio para encontrar

acogida favorable y mayor estimación de su trabajo en centros extranjeros de enseñanza superior o de investigación.

Pero no quisiera que estas palabras contribuyeran a aumentar el tono sombrío del panorama que actualmente se ofrece al postgraduado. Toda transformación rápida ocurrida en la sociedad va unida a convulsiones, desequilibrios y catástrofes que, si afectan desigualmente a los componentes de aquélla, en plazo breve, pues hoy el mundo es rápido en sus mutaciones, acaba restableciéndose el debido equilibrio social y la justipreciación de los valores del intelecto, que, al lado de los principios cristianos puros, son los únicos capaces de gobernar el actual mundo inestable de una forma duradera. A mi entender, no está lejana la fecha en que nuestro país, que en otras épocas conquistó para la creencia y la civilización tantas naciones, hoy ejemplo de progreso, volverá a ser en el mundo el rector de la Virtud y de la Ciencia.

* * *

Cumplimos ahora con la costumbre, que la tradición sancionó, de dar cuenta sumaria de las altas y bajas habidas en nuestra Universidad durante el curso precedente.

En esta ocasión, la suerte no fue propicia para nuestro profesorado. En diciembre pasado, una penosa enfermedad arrebató para siempre de nuestro Claustro al Catedrático de Patología Quirúrgica don José Gascó Pascual, en plena juventud y cuando, a juzgar por la obra ya realizada, podía esperarse un gran fruto de su madurez. Por su espíritu altamente universitario, la elevación de sus dotes morales y la cordialidad de su trato, su figura servirá de ejemplo para todos los que sienten vocación por la enseñanza.

En el mes de marzo dejaba de existir, pocos meses antes de su jubilación, don Dámaso Rodrigo Pérez, Catedrático de Pediatría en nuestra Facultad de Medicina y uno de los valores más sólidos que poseía nuestra patria en el campo de las enfermedades de la infancia. Por la amplitud de sus conocimientos en las diversas ramas de la Medicina, por lo certero y profundo de su juicio al abordar un diagnóstico, deja un vacío difícil de cubrir, lo mismo en el terreno de la enseñanza como en el de su actividad profesional, donde tantos problemas angustiosos pudo resolver, sin que jamás los que le rodeaban pudieran apreciar en él el menor signo que exteriorizara el orgullo sentido por sus triunfos.

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

La tercera baja claustral corresponde también a la Facultad de Medicina, debida esta vez a jubilación forzosa por cumplir la edad reglamentaria: es la de don Jesús Basterra Santa Cruz, oftalmólogo insigne, cuya ambición de saber no logró frenar el paso de los años. Su inflexible amor a la verdad, lejos de crearle enemistades, le ha granjeado el respeto y admiración de sus compañeros y discípulos.

Dos nuevos catedráticos han venido en el curso pasado a engrosar nuestro Claustro Universitario: don Julio Martínez Santa Olalla, que por concurso de traslado y procedente de la Universidad de Zaragoza ha venido a ocupar la Cátedra de Etnografía y Prehistoria, y don Antonio Ubieta Arteta, que ha ocupado la Cátedra de Historia de España Antigua y Media, también por concurso de traslado, procedente de la Universidad de Santiago de Compostela. Deseamos que ambos catedráticos encuentren en Valencia el ambiente favorable para el pleno desarrollo de sus actividades científicas y pedagógicas.

Don Vicente Salvatierra Mateu, uno de los más sólidos valores de nuestra juventud universitaria, cesó en marzo en su cargo de Profesor Adjunto de Obstetricia y Ginecología. Tras brillantes oposiciones, ganó dicha Cátedra en la Universidad de Salamanca. Estamos seguros de que continuará en su nuevo cargo la carrera triunfal que comenzó en Valencia.

Finalmente, don Federico Welsch Stade, Profesor de Clases Prácticas adscrito a la Cátedra de Bioquímica y Fisiología, tomó en enero posesión de la Cátedra de Fisiología en la Universidad Autónoma de Guadalajara (Méjico). Esperamos que su inteligencia y gran capacidad de trabajo le permitirán escalar el alto puesto que merece como investigador médico.

PREFACIO

Séame permitido comenzar esta lección inaugural glosando algunos conceptos vertidos por Szent-György en su luminosa monografía sobre Bioenergética.

La Bioquímica actual, ciencia reciente pero de crecimiento rapidísimo, ha realizado progresos tan espectaculares que, saliendo ya del campo técnico, han llegado a impresionar a profanos, especialmente cuando los avances trascendieron al campo de la terapéutica o de la mera elevación del nivel fisiológico individual, no siempre óptimo. Baste citar los hallazgos sobre las llamadas drogas milagrosas, hormonas y antibióticos, que han culminado, en algunos casos, en la síntesis de sustancias más activas que las del mismo orden producidas por la célula. Para el enfermo que se beneficia de alguno de estos descubrimientos, la misión de la ciencia que los creó llegó a su meta. En la realidad, al lado de estas zonas brillantemente iluminadas, tenemos otras sumidas en la oscuridad más absoluta, ofreciendo un penoso contraste de la sabiduría con la ignorancia. Baste recordar que, en múltiples casos, decenios después de utilizar con sorprendente resultado las drogas antes referidas, aún se desconoce su mecanismo de acción.

De igual modo, la Química Biológica ha llegado a averiguar con detalle los procesos reaccionales que, partiendo del alimento, llegan a constituir el edificio del organismo animal y su maquinaria compleja, pero se desconoce totalmente la energía que mueve esta maquinaria, cómo se realiza el trabajo mecánico, eléctrico u osmótico. Deslumbrados por los éxitos obtenidos, nos hemos olvidado hasta de inquirirlo, dice el autor antes citado.

La explicación se encuentra en que, en el fondo, la Bioquímica, para su progreso, se apoya en la Química pura, y ésta, hasta el presente, ha descubierto y aislado un centenar de átomos, ha representado éstos por letras y, con ayuda de guiones, expresa las moléculas complejas y sus cam-

bios reaccionales. La Química Biológica, siguiendo estos mismos pasos, ha logrado la exposición de muchas de las reacciones químicas que tienen lugar en el organismo vivo. En esta Bioquímica lucreciana se supone que no puede haber reacción entre moléculas sin previo contacto de éstas.

El futuro bioquímico edificará sobre otro terreno, el de la constitución atómica, inaugurado por Bohr, que no considera al átomo como una unidad indivisible, sino como una nube electrónica, y a las moléculas como un aglomerado de estas nubes, de formas fantásticas y cambiantes. Bajo una misma representación de determinada molécula por símbolos atómicos y guiones, ese conglomerado de nubes atómicas puede ofrecerse en múltiples cambios, cuya representación escapa a la expresión actual de la Química; muy probablemente, los fenómenos biológicos serán manifestación de estos cambios sutiles, que ya pertenecen a la mecánica cuántica y que sólo ésta posee un lenguaje capaz de expresar.

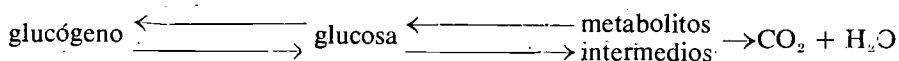
La Bioquímica del futuro estudiará interacciones moleculares a través de bandas energéticas o de campos electromagnéticos, sin necesidad alguna de contacto material. El agua celular ya no podrá considerarse como un medio indiferente que separa los sólidos activos; las estructuras citoplásmicas engendrarán sobre el agua formas de excitaciones electrónicas y de transmisiones energéticas que, sin ella, serían imposibles, y que dan su carácter a las manifestaciones vitales.

El célebre autor húngaro citado plantea la nueva Bioquímica del futuro siglo. Pero, con la audacia propia de los genios, escribe el primer capítulo de aquélla. Y también, con la modestia de los verdaderos sabios, presenta este capítulo a los más versados en mecánica cuántica, para que enmenden sus yerros.

Terminemos este prólogo recordando las palabras que constituyen el pórtico de su obra: "Sólo hay un medio seguro de evitar errores científicos, quedar inactivo o, por lo menos, eludir todo trabajo que sea original. Pero esto es el error más grave de todos."

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

El recambio glucídico nos ofrece características notables que le distinguen de los otros metabolismos orgánicos. Uno de ellos es su universalidad: sigue las mismas vías en los animales más sencillos unicelulares que en el complejo mamífero: la glucosa o el glucógeno se degrada a anhídrido carbónico y agua en pasos sucesivos que proporcionan desprendimientos energéticos graduales, utilizados por el organismo en sus diversos procesos vitales. En su fase anabólica, la glucosa y algunos de sus derivados degradatorios intermedios se resintetizan a glucógeno, polímero de reserva fácilmente hidrolizable a glucosa. En esquema:



Esta formulación general tan sencilla nos oculta la complejidad de las numerosas reacciones intermedias, sus velocidades respectivas, los mecanismos catalizadores de cada una, las reacciones acopladas que conllevan; nada nos dice respecto a los mecanismos reguladores que activan o frenan los diversos eslabones de la cadena reaccional.

Tampoco nos informa de las relaciones que han de establecerse entre los recambios de los azúcares y los de los prótidos y lípidos, pues sin ellos el organismo complejo estaría a merced de cualquier dificultad surgida en uno de los caminos metabólicos, incapaz de obtener por otra vía la vital suplencia energética.

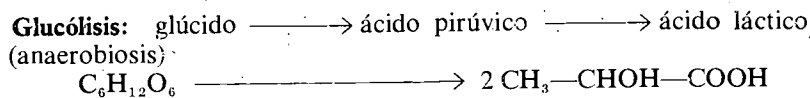
Nuestro propósito es modesto, como corresponde a nuestras débiles fuerzas. Intentaremos presentar en primer término lo que conocemos en la

actualidad, o creemos conocer, de las más importantes fases de la degradación glucídica en el hombre y mamíferos de laboratorio, incluyendo sus mecanismos reguladores, y las lagunas que encontramos en el conocimiento de los problemas objeto de nuestro estudio, que sólo pretendemos abordar parcialmente para no hacer excesivamente extensa esta lección inaugural.

LA GLUCÓLISIS

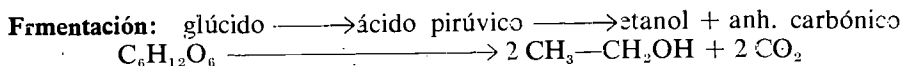
Se ha utilizado este vocablo en acepciones distintas. En su más amplio sentido, expresa la degradación total de los glúcidos en el organismo; esto es, la transformación de la glucosa (o el glucógeno) en anhídrido carbónico y agua. Entre el producto inicial y los finales de esta reacción total se intercala una cadena de más de 20 reacciones parciales. En el curso de ellas se aprecia el hecho, de gran importancia bioquímica, que un grupo reaccional discurre en ausencia de oxígeno (o anaerobiosis), mientras que el resto requiere la presencia del oxígeno (aerobiosis).

La tendencia actual, por razones varias, es a denominar glucólisis a la desaparición anaerobia de la glucosa, que se transforma en ácido láctico, con el paso intermedio del pirúvico. Así, pues:

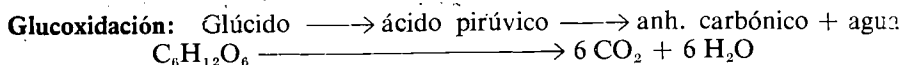


Este proceso tiene lugar en tejidos animales y también en bacterias.

Igualmente en anaerobiosis, por levaduras y ciertas bacterias, se efectúa la fermentación:



Finalmente, la degradación aerobia de los glúcidos (glucooxidación, respiración) transforma el azúcar, en presencia del oxígeno, en anhídrido carbónico y agua:



ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

Desde un punto de vista energético global, los tres procesos son muy distintos en su rendimiento por mol. de hexosa utilizada,

Glucólisis	36 kilocalorías
Fermentación	50 "
Oxidación	686 "

Tienen interés biológico considerable, aunque no sean totalmente conocidas, las relaciones entre glucólisis y respiración, que se conocen con el nombre de:

Efecto Pasteur.—Incubando cortes de tejidos diversos en presencia de glucosa y ausencia de oxígeno (condiciones anaerobias), la glucosa desaparece, siendo sustituida por el ácido láctico. La velocidad de este proceso varía según el tejido estudiado. Por el contrario, si operamos en presencia de oxígeno (aerobiosis), en un cierto número de tejidos se observa que disminuye considerablemente esta producción láctica y la utilización de la glucosa (efecto Pasteur). En ciertos tejidos, como la mucosa intestinal, no se manifiesta este fenómeno; mientras que en otros, como la médula renal, la retina y tejidos embrionarios, así como determinados tumores, el proceso se efectúa parcialmente. Esto es, se forma ácido láctico en proporciones diversas pese a la existencia del oxígeno. La formación de ácido láctico en presencia del oxígeno recibe el nombre de glucólisis aerobia.

En términos generales, puede afirmarse que nuestros tejidos degradan los glúcidos en anaerobiosis, hasta la etapa ácido pirúvico \longleftrightarrow ácido láctico, y que a esta glucólisis sucede, en presencia de oxígeno, la oxidación pirúvica a anhídrido carbónico y agua.

Glucólisis y glucoxidación se efectúan por una cadena de reacciones acopladas que resumiremos a continuación. Es de interés aportar antes una breve consideración sobre el papel de ambos procesos en la escala animal. A este respecto podemos clasificar dichos organismos en:

- 1) Estrictamente anaerobios, para los cuales el oxígeno actúa tóxicamente, como ciertos flagelados intestinales de las termitas.
- 2) Aquellos, como los platelmintos, que viven normalmente en ausencia práctica de oxígeno, pero capaces de utilizar éste si existe en el medio.
- 3) Los que, requiriendo oxígeno en su vida normal, pueden resistir largo tiempo, hasta varios meses, en ausencia oxigenada, como ciertos moluscos, crustáceos y gusanos.

4) En el cuarto grupo tenemos al hombre, esencialmente aerobio, pero en él se conservan los procesos anaerobióticos, entre los cuales el más interesante es la glucólisis muscular.

En múltiples casos parece claro que la anaerobiosis es una adaptación fisiológica a las condiciones vitales establecidas y compatibles con la vida, dadas las escasas exigencias energéticas de tales organismos, que, por otra parte, han de acrecentar su tolerancia a los metabolitos ácidos generados en el proceso glucolítico, a la vez que facilitar su rápida excreción.

Sin entrar en más detalles a este respecto, todo parece indicar actualmente que ambos mecanismos, anaerobio y aerobio, se originaron precozmente, y nada indica que uno de ellos precedió al otro en el proceso evolutivo.

ENZIMAS Y COENZIMAS QUE INTERVIENEN EN LA GLUCÓLISIS Y GLUCOXIDACIÓN.

La transformación de la glucosa en CO_2 y H_2O por intermedio del ácido pirúvico requiere la colaboración sucesiva de múltiples enzimas y coenzimas. Dada la variedad de reacciones, en su mayoría reversibles, que se encadenan, los catalizadores que intervienen han de pertenecer a muy diversos grupos enzimáticos.

Las *fosfoquinasas*, en presencia de un dador fosfórico (como el ATP) permiten engarzar un resto forfórico en la hexosa o triosa. Tenemos en este caso la hexocinasa, glucocinasa, fructocinasa, fosfofructocinasa, fosfoglucocinasa, 3-fosfoglicerocinasa, piruvicocinasa.

La intervención de varias *transfosforilasas*, *fosfomutatas*, se hace precisa para activar la transposición del grupo fosfórico desde un carbono a otro de la molécula, para hacer posible la ulterior degradación de ésta. Contamos en este grupo a la fosfogliceromutasa, y, entre las hexosas, a la fosfoglucumutasa y fosfofructomutasa.

Entre las *isomerasas*, las *fosfoisomerasas* son esenciales para que tenga lugar la transformación del éster fosfórico de un monoglícido en un isómero de este azúcar. La fosfohexosa-isomerasa hace posible la reacción glucosa-6-fosfato \longleftrightarrow fructosa-6-fosfato, y la triosa-fosfoisomerasa el paso análogo entre el fosfoaldehidoglicérico y la fosfodioxiacetona.

La aconitasa es otra *isomerasa* que permite la mutación citrato \longrightarrow isocitrato y cis-aconitato.

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

La *adolasa* asume un punto esencial de las reacciones que estudiamos al activar el desdoblamiento de la fructosa-1-6-difosfato en 3-fosfogliceraldehido y fosfodioxiacetona.

La intervención de las *deshidratasas* se precisa en tres reacciones intermedias para constituir otros tantos eslabones de la cadena reaccional. La *enolasa*, que permite al ácido 3-fosfoglicérico transformarse en ácido fosfoenolpirúvico, es una de ellas. La *fumarasa*, para la reacción fumarato \longrightarrow malato, y la *glioxalasa* para el paso metil-glioxal \longrightarrow ácido láctico.

Una *transacetilasa*, la *cítrica*, hace posible la condensación del acetyl-coenzima A con el oxalacetato para constituir el citrato, paso que inicia la fase oxidativa o ciclo tricarboxílico.

La *desmolisis* propiamente dicha se efectúa por una combinación de *deshidrogenasas* y *descarboxilasas*. Entre las primeras, la deshidrogenasa pirúvica, la isocítrica, la cetoglutárica, la succínica y la málica. La descarboxilasa oxalosuccínica y cetoglutárica son ejemplo de las segundas.

La enumeración anterior no pretende ser completa, pero basta para dar una idea de la complejidad del sistema enzimático que interviene.

Tan esenciales como los fermentos son los coenzimas. Las reacciones que conllevan adición y sustracción de fosfato dependen del sistema $ATP \longrightarrow ADP + PO_4H_3$ necesaria para la acción de hexocinasa, fosfofructocinasa, fosfoglicerocinasa, piruvicocinasa.

La presencia de Mg^{++} es precisa, en general, para la actividad de las fosfoquinasas y de la enclasa, pero también en varias activaciones deshidrogenásicas, como pirúvica, isocítrica, cetoglutárica y reacción de condensación como la que da origen al citrato. El Mn^{++} es indispensable para la descarboxilación oxalosuccínica, y el K^+ para activar la piruvicocinasa.

Las deshidrogenaciones que tienen lugar en este ciclo reaccional se efectúan, en su casi totalidad, sobre el nucleótido fosfopiridínico $H_2 + DPN \longrightarrow DPN-H_2$, con intervención ulterior, en el transporte electrónico, de flavoproteínas y citocromos.

LA FORMACIÓN DE LOS HEXOSAFOSFATOS

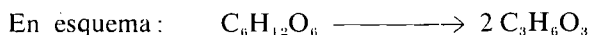
Tomando la glucosa como punto de partida, en la primera reacción se transforma la glucosa en glucosa-6-fosfato en presencia de ATP y de iones magnesio. La hexocinasa (denominada por otros glucoquinasa) activa este proceso.

La glucosa-6-fosfato se forma también en el curso de la glucogenólisis, pues la glucosa-1-fosfato originada en la fosforólisis del glucógeno se transforma en el antes citado por intervención enzimática de la fosfoglucomutasa.

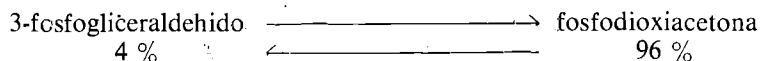
La fosfohexosaisomerasa realiza, como indica su nombre, el cambio de la glucosa-6-fosfato en su isómero fructosa-6-fosfato, paso necesario para que se forme el difosfato de la cetosa, 1-6-difosfofructosa, proceso que requiere ATP, iones magnesio y una nueva cinasa, la fosfofructocinasa.

Podemos, pues, resumir el conjunto de esta formación de hexosafosfato como las reacciones que, partiendo de la glucosa libre o de la hexosaunidad del glucógeno, terminan en la formación fructosa-1-6 difosfato.

El segundo grupo reaccional de la glucólisis está dirigido a la partición de la fructosa-1-6-difosfato en las moléculas de las fosfotriosas.

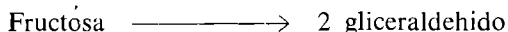


Para ello, en primer término, la aldclasa desdobra la fructosa-1-6-difosfato en 3-fosfogliceraldehido y fosfodihidroxiacetona. Se establece un equilibrio entre ambas que, bajo la influencia de la fosfotriosaisomerasa favorece la formación de la cetosa.



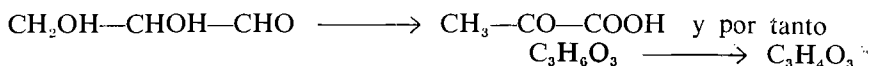
Este equilibrio cambia de signo por la cointervención del proceso oxidativo del aldehído glicérico al ácido del mismo nombre, que, por ser más rápido que el de isomerización a la dioxiacetona, obliga a la formación preponderante del gliceraldehido.

Podemos, pues, considerar como resumen:



sin que en el proceso haya cambios oxorreductivos, de hidratación o deshidratación, ni se altere por tanto la ecuación total de los elementos integrantes.

El conjunto de reacciones siguientes va a originar el proceso

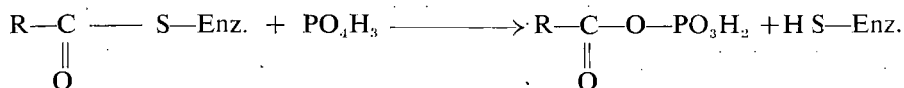


ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

Ha habido, pues, en conjunto, una simple pérdida de dos hidrógenos (deshidrogenación), pero como el cambio implica además oxidación en el grupo carbonílico y en el alcohólico secundario, y reducción en el alcohólico primario, el proceso es más complejo, iniciándose con la adición de agua y pérdida luego de los dos hidrógenos para generar el ácido glicérico (oxidación del grupo carbonílico del gliceraldehído); la deshidratación del citado ácido da lugar al ácido pirúvico.

El curso reaccional se complica más aún por razones energéticas, que exigen adiciones y pérdidas fosfóricas.

La primera reacción de esta nueva etapa es la transformación oxidativa del gliceraldehído-3-fosfato en ácido-1-3-difosfoglicérico, que requiere un enzima glutatiónico, esto es, que contenga dicho tripéptido y el coenzima nucleótido-difosfo-piridínico. En un primer paso, el grupo aldehídico se condensa con el grupo sulfhidrónico del glutatión, y el cuerpo así formado cede dos hidrógenos al nucleótido piridínico, quedando así constituido un tioéster capaz de reaccionar con el fosfórico y regenerar el enzima.

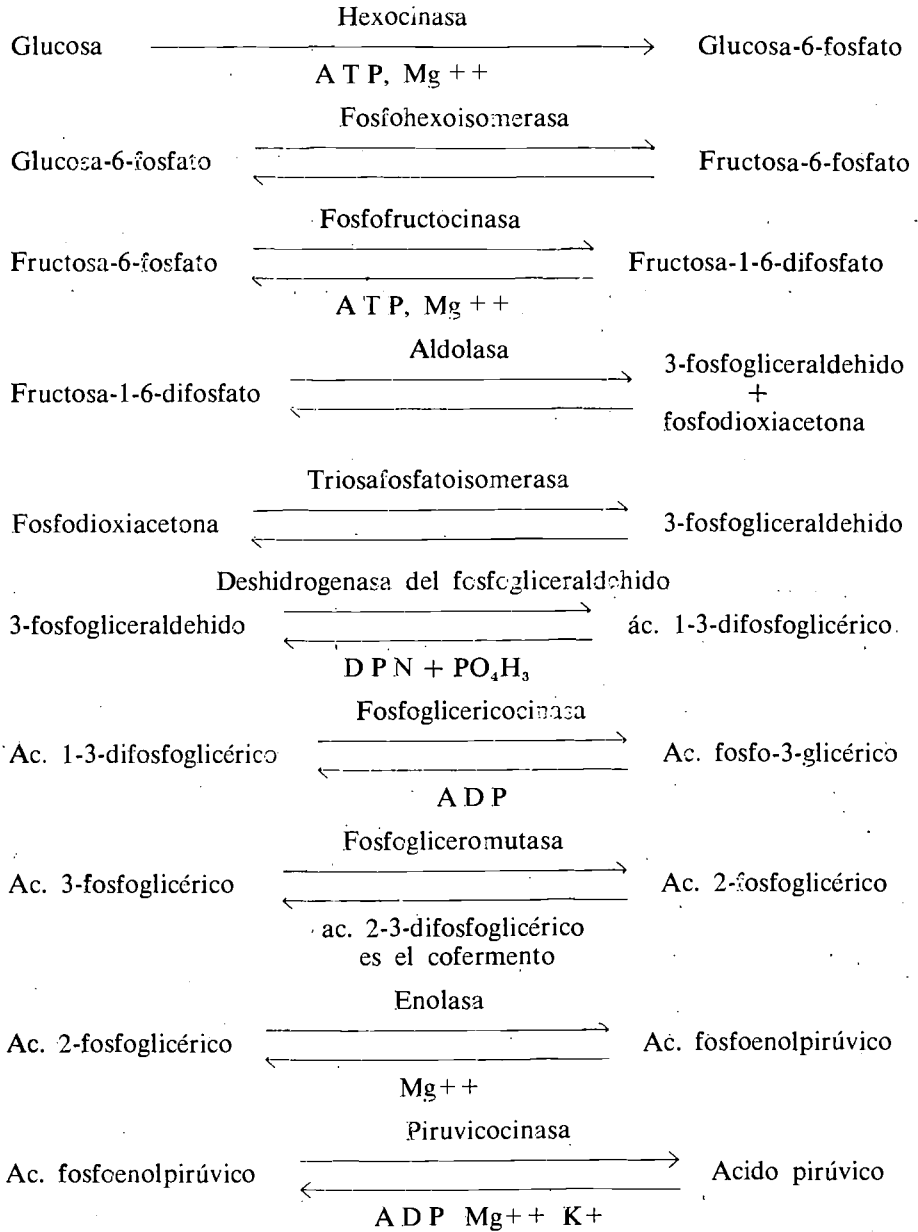


El 1-3-difosfoglicérico así obtenido pierde, bajo la acción catalítica de la fosfoglicericocinasa (defosforilasa del ácido difosfoglicérico) y del Mg, el resto fosfórico carboxílico que reacciona con el adenosindifosfato formando el adenosintrifosfato, para quedar el ácido 3-fosfoglicérico apto para la reacción siguiente, la transposición del resto fosfórico al carbono 2, por la intervención de la fosfoglicercmutasa, a la que sirve de cofermento el 2-3-difosfoglicérico. El ácido 2-fosfoglicérico, por pérdida de una molécula de agua intramolecular, se transforma en ácido fosfoenolpirúvico en reacción que requiere la presencia del fermento enolasa y del magnesio.

Finalmente, el adenosindifosfato acepta el resto fosfórico del ácido fosfoenolpirúvico, formándose adenosintrifosfato y ácido pirúvico. Los iones potasio y magnesio y la piruvicocinasa activan esta reacción.

Las reacciones antes expuestas se recogen en el Cuadro I, a fin de hacer más visibles sus detalles.

CUADRO I



ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

LA DEGRADACIÓN OXIDATIVA DEL ÁCIDO PIRÚVICO

La transformación del ácido pirúvico en anhídrido carbónico y agua se inicia con una reacción compleja en la que intervienen el ácido lipóico (6-8-ditiooctanoico), el pirofosfato de tiamina, el Mg^{++} , el dinucleótido difosfopiridínico, el Co-A y la carboxilasa pirúvica (oxidasa).

En primer término, en presencia de fosfotiamina y del magnesio, el ácido pirúvico se condensa con la forma disulfuro del ácido lipóico, dando origen a la formación de anhídrido carbónico y del ácido acetil-lipóico; éste, en colisión con el coenzima A, genera el acetil-coenzima A y la forma disulfhidrónica del ácido lipóico. El nucleótido difosfopiridínico, al aceptar dos hidrógenos de dicha forma disulfhidrónica, genera el ácido lipóico y se regenera a sí mismo entregando dichos hidrógenos a los sistemas flavoproteínico y citocromicos.

EL CICLO TRICARBOXÍLICO

La reacción precedente transformó el ácido pirúvico en anhídrido carbónico y acetil-Co-A. Acto seguido, el ácido oxalacético reacciona con el acetil-Co-A para dar origen al ácido cítrico, al mismo tiempo que se libera el Co-A para intervenir en nuevas reacciones. Este proceso requiere la presencia del enzima de condensación, siendo hasta el presente desconocidos el coenzima o activadores del citado fermento.

Las dos reacciones siguientes tienden a transformar el ácido cítrico en isocítrico. Es una isomerización, en la que el hidróxilo central de la molécula pasa al carbono inmediato. Este proceso requiere el establecimiento previo de un doble enlace, y para ello se elimina una molécula de agua formándose el cis-acetónido, el cual, por adición de agua, constituye el isocítrico. Los cambios son posibles por intervención de la aconitasa y quizá del hierro, bivalente. La estructura molecular del ácido isocítrico hace posible que, por pérdida de dos hidrógenos, se genere el ácido oxalosuccínico. Esta reacción exige la presencia de una deshidrogenasa específica y un aceptor de hidrógeno, el nucleótido trifosfopiridínico.

La descarboxilación no oxidativa del ácido oxalosuccínico para formar el ácido alfa-cetoglutarico es la reacción inmediata. Se admite la intervención de una descarboxilasa oxalosuccínica, pero la individualidad de este

fermento es discutible y no bien separado de la deshidrogenasa isocítrica. El manganeso es activador imprescindible. La descarboxilación oxidativa del ácido alfa-cetoglutarico es compleja y no totalmente conocida. Intervienen en ella como enzimas y coenzimas la carboxilasa oxidativa específica, el tiaminpirofosfato, el ácido lipoínico, el Mg, el coenzima A y el nucleótido difosfopiridínico. La forma disulfuro del ácido lipoínico en presencia de Mg y de tiamin-pirofosfato se combina con el producto de descarboxilación del ácido alfa-cetoglutarico, originándose un ácido succinil-lipoínico que cede el resto succínico al coenzima A al tiempo que se constituye la forma disulfhidrúlica del citado lipoico, la cual, entregando dos hidrógenos al nucleótido difosfopiridínico, se reconstruye en su forma primitiva disulfuro. El succinil-Co-A reacciona con la difosfoguanosina y el ácido fosfórico para originar ácido succínico, coenzima A y trifosfoguanosina, la cual entrega un resto fosfórico a la difosfoadensina para reconstruir el adenosintrifosfato a la vez que se regenera el guanosindifosfato.

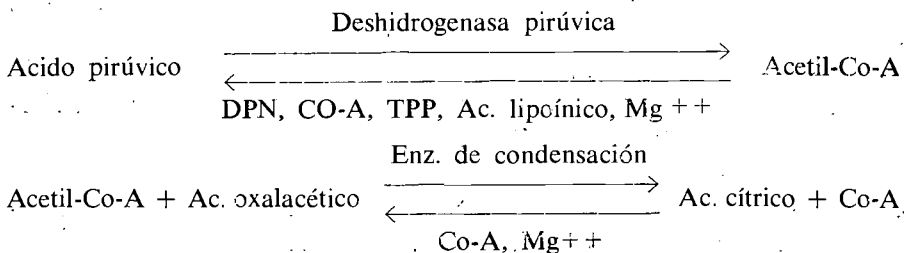
La inmediata reacción es la deshidrogenación del ácido succínico a fumárico, en la que interviene la deshidrogenasa succínica. Los dos hidrógenos pasan en primer término al proteido ferroflavínico, de donde siguen al sistema citocrómico.

La fumarasa, en presencia de fosfato inorgánico, cataliza la hidratación del ácido fumárico al málico, el cual, perdiendo dos hidrógenos, que acepta el nucleótido difosfopiridínico, se transforma en ácido oxalacético, punto de partida del ciclo.

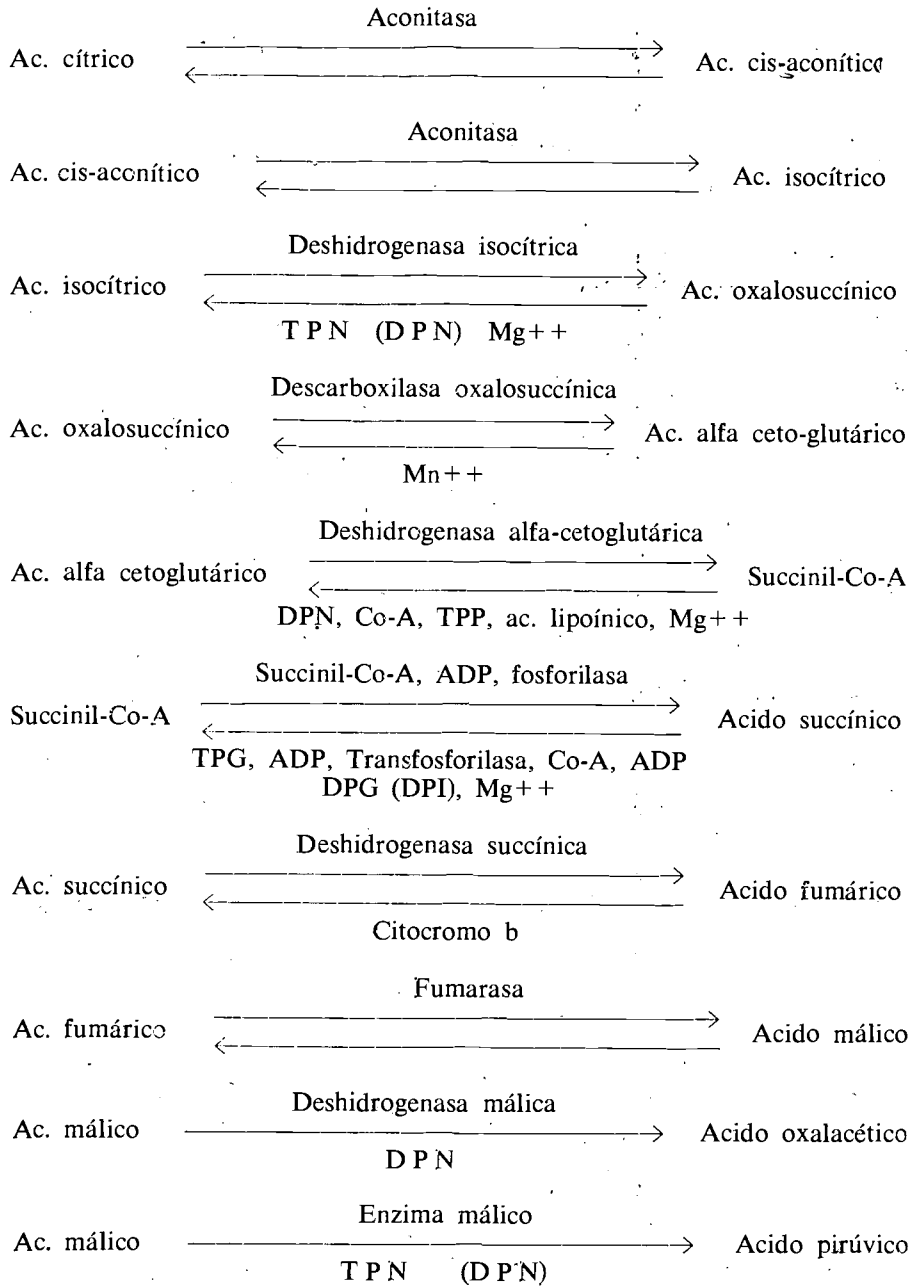
Todas estas reacciones se resumen en el Cuadro II. En la figura I se recoge, además, el balance esencial de los metabolitos reaccionantes.

CUADRO II

Ciclo cítrico



ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO



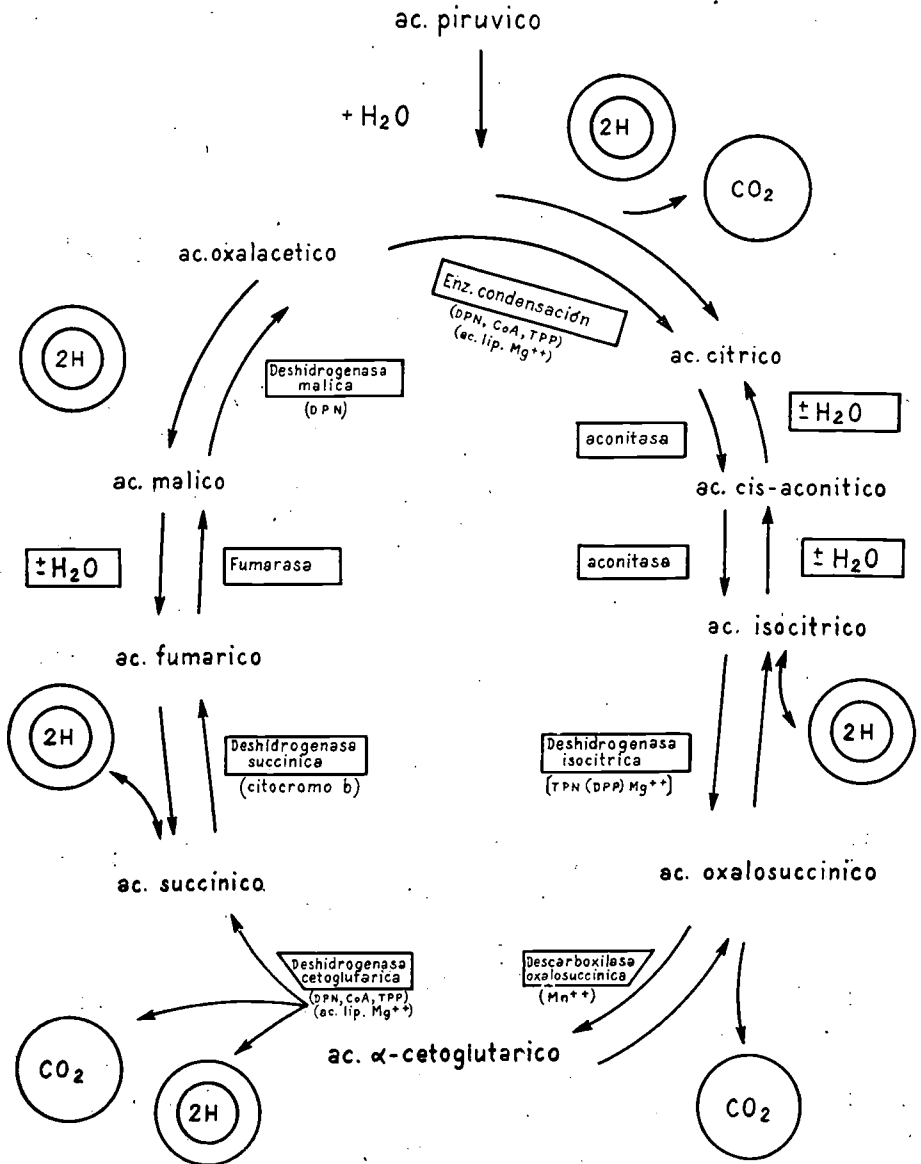


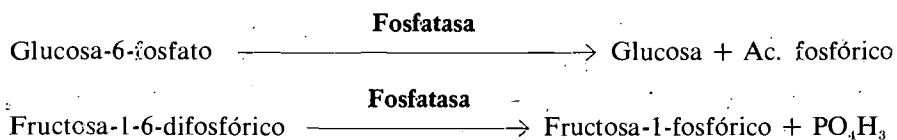
FIGURA 1

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

REVERSIBILIDAD DE LAS REACCIONES GLUCOLÍICAS

Las reacciones parciales antes estudiadas son, en términos generales, reversibles. Hay, sin embargo, algunas que no lo son prácticamente.

La glucocinasa (hexocinasa) es uno de los ejemplos, pues sólo transforma la glucosa en glucosa-6-fosfato. La formación de fructosa-1-6-difosfato a expensas del ATP y catalisis fosfofructocinásica es otro caso de irreversibilidad. Debemos añadir, sin embargo, que la intervención de fosfatasa convierte en reversibles ambos procesos.



La formación del ácido cítrico por condensación del acetyl-coenzima A con el oxalacetato tampoco puede considerarse reversible.

La descarboxilación del ácido oxalosuccínico al alfa cetoglutárico sólo es reversible en proporciones muy limitadas y ciertas condiciones fisiológicas.

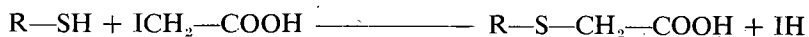
La reacción alfa-cetoglutárico a succinato tiene lugar exclusivamente en la citada dirección, no estando capacitado el organismo para transformar el succínico en el cetoglutárico.

INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE LA DEGRADACIÓN GLUCÍDICA

Dado el carácter exclusivamente enzimático de las reacciones, puede sospecharse que, posiblemente, ciertas sustancias del grupo de los inhibidores o tóxicos de los fermentos han de actuar sobre alguno de los catalizadores que intervienen en la glucólisis. Es también previsible que una de estas inhibiciones conllevaría un acúmulo de los metabolitos que preceden a la reacción cuyo curso hemos entorpecido por la intoxicación enzimática.

Son varios los *inhibidores* enzimáticos capaces de actuar sobre el metabolismo glucídico.

La fosfotriosadeshidrogenasa es uno de estos fermentos sensible a los llamados inhibidores sulfhidrúlicos como el ácido monoiodoacético.



realizándose la reacción sobre el grupo sulfhidrilo del glutatión que, como hemos indicado, forma parte del complejo enzimático.

El bloqueo del activador metálico explica el caso de la inhibición de la enclasa por el fluoruro en presencia de fosfatos por formarse fluorofosfato magnésico.

El fluoruro inhibe también la succino-deshidrogenasa, probablemente también por la formación de fluorofosfato.

El ácido fluoracético al reaccionar con el cítrico impide la degradación ulterior de este ácido, que se acumula en el medio. El mecanismo se explica porque al reaccionar el fluoracético con el oxalacético se formará el fluorocítrico, que es sustancia de más elevada toxicidad que el cuerpo originario y actuaría bloqueando la aconitasa.

Por *antagonismo metabólico* o acción competitiva se explica la inhibición de la succinodeshidrogenasa por el ácido malónico, estructuralmente análogo al succínico y que desplaza a éste de la superficie del enzima.

Dentro del campo farmacológico encontraríamos otros ejemplos que estarían aquí fuera de lugar.

LA GLUCOGENOFORMACIÓN Y LA GLUCOGENOLISIS HEPÁTICAS

Suele designarse con el nombre de glucogenoformación a la transformación en glucógeno hepático de monoglúcidos y algunos de sus derivados fisiológicos, como ácidos láctico, pirúvico, glicérico. El proceso, por lo que a éstos últimos y a las triosas se refiere, se explica sin dificultad dada la reversibilidad de las reacciones de la glucólisis.

Tiene especial interés la glucogenoformación a expensas de las hexosas alimenticias; esto es, las absorbidas en el intestino como resultado de su ingestión e hidrólisis de diglúcidos o poliglúcidos.

El proceso, así considerado, queda prácticamente reducido a la transformación en glucógeno de glucosa, fructosa, galactosa y manosa.

La primera reacción tiene el mismo carácter en las cuatro hexosas citadas; en presencia de ATP y Mg^{++} y bajo la catalisis enzimática de una hexocinasa específica, se forma el monofosfato de hexosa que es el 6-fosfato o el 1-fosfato.

La segunda reacción en esta cadena es la isomerización de manosa-6-fosfato y fructosa-6-fosfato en glucosa-6-fosfato, activadas por fosfohexoisomerasas específicas.

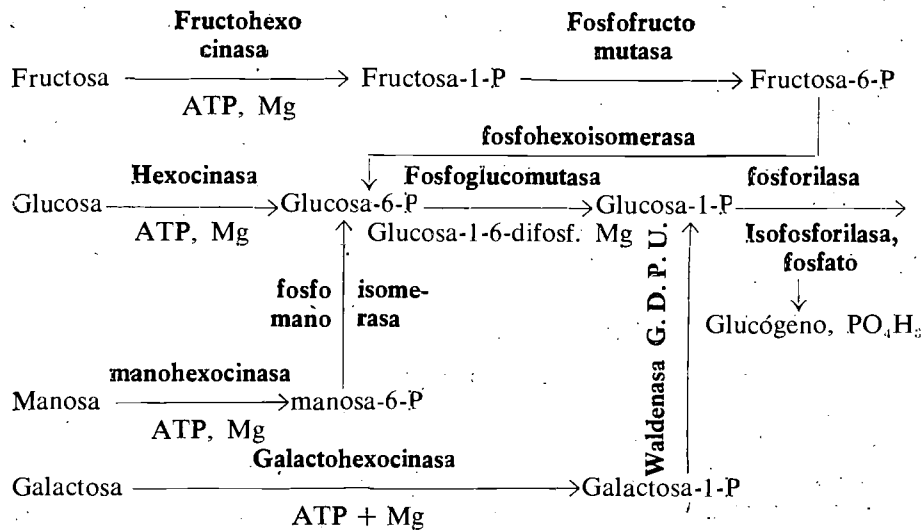
ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

La glucosa-6-fosfato en presencia de la fosfoglucomutasa, de la glucosa-1-6-difosfato y del Mg se transforma en glucosa-1-fosfato, que constituye el cuerpo de unificación reaccional de manosa, fructosa, glucosa y galactosa, pues ésta, a diferencia de manosa y fructosa, se transforma directamente por acción de la galactohexocinasa en galactosa-1-fosfato, la cual a su vez experimenta su transformación en glucosa-1-fosfato en reacción activada por la waldenasa, denominada así por tratarse químicamente de una inversión de Walden. Este proceso tiene lugar por intermedio del cofermento glucosadi-fosfouridina.

La integración de la glucosa en la macromolécula glucogénica se efectúa sobre la glucosa-1-fosfato, que se une con la glucosa terminal de una cadena glucogénica en combinación osídica con el C-4 al propio tiempo que pierde el resto forfórico; la fosforilasa cataliza esta reacción, que se completa con la activada por la isofosforilasa (enzima Q) que al facilitar la transformación de ciertas uniones 1-4 en 1-6 hace posible la creación de las cadenas laterales características del glucógeno.

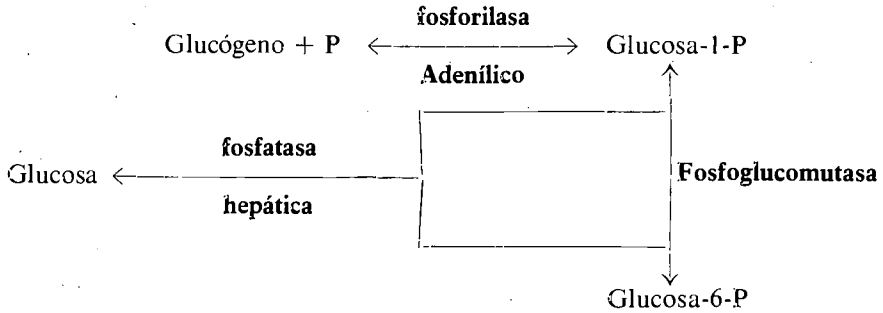
En el Cuadro III se ven con claridad estas reacciones.

CUADRO III



La glucogenólisis hepática es la transformación del glucógeno hepático en glucosa, que difunde a la sangre para reponer el nivel glucémico en continuo descenso por la demanda de azúcar hemático por parte de los tejidos.

Las reacciones suceden esquemáticamente:



La transformación reversible de la glucosa-1-P en glucosa-6-P requiere la intervención del enzima fosfoglucomutasa cuyo coenzima es la glucosa-1-6-difosfato.

LA VÍA GLUCÓNICA DEL CATABOLISMO GLUCÍDICO

Si bien la glucólisis anaerobia y aerobia antes expuesta es la vía catabólica de los glúcidos mejor estudiada y la propia del tejido muscular y de múltiples tejidos vegetales, se conocen otras vías degradatorias de la dextrosa, entre las cuales alcanza interés especial la oxidación del citado azúcar a través de las pentosas, tetrasas y heptosas. En efecto, este camino establece el puente de unión con el recambio de ribosa y desoxiribosa, de tanta importancia para la síntesis nucleica, y establece una posible vía degradatoria de la glucosa ante la eventual inutilización del camino pirúvico-cítrico. Por otra parte, esta dirección glucónico-pentosa es la seguida de preferencia o exclusivamente por ciertos tejidos y órganos.

Esta nueva cadena reaccional se desvía de la glucolítica en la glucosa-6-fosfato. Por tanto, el paso de la glucosa a su 6-fosfato, catalizado por la hexocinasa, es común a ambas.

En su primer paso, la glucosa-6-fosfato se oxida directamente a ácido glucónico, para lo cual entrega dos hidrógenos del carbono 1 que acepta el

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

nucleótido trifosfopiridínico, en reacción catalizada por la deshidrogenasa de la 6-fosfoglucosa. Se admite que el proceso tiene lugar a través de la 6-fosfogluconolactona.

En todo caso, el producto resultante es el ácido glucónico-6-fosfato. Este, en presencia de la deshidrogenasa-6-fosfogluconica y el nucleótido trifosfopiridínico, se oxida en el carbono 3 para dar probable origen al ácido 3-ceto-6-fosfogluconico, que a su vez es sustrato de descarboxilación, en la que se produce ribulosa-5-fosfato.

La fosforribulosa establece un equilibrio con la ribosa-5-fosfato regulado por la fosforriboisomerasa. De esta forma se establece el puente de unión con el recambio de los glúcidos nucleotídicos.

Una epimerasa convierte la ribulosa-5-P en xilulosa-5-P, constituyéndose así un nuevo equilibrio entre las dos cetopentosas.

La xilulosa-5-P (o la ribulosa-5-P según otros) bajo la catalisis de la transcetolasa se fragmenta en 3-fosfogliceraldehido y un resto dicarbonado, la glicolosa activa. Dedemos añadir que la transcetolasa requiere para esta actividad tanto el magnesio como el tiamin-pirofosfato.

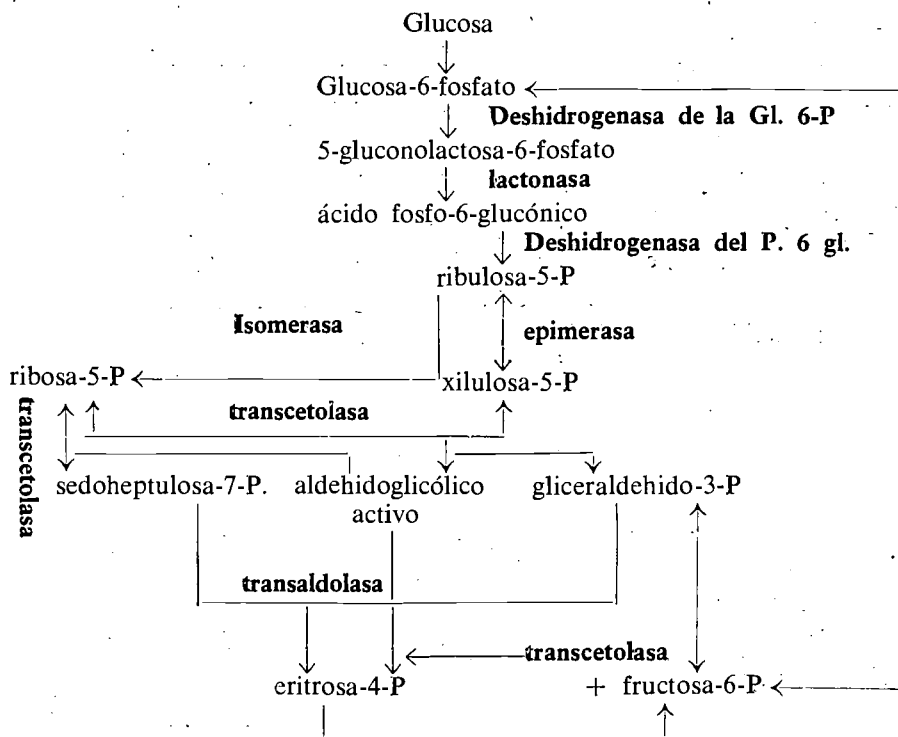
Este resto cetólico o glicolosa activa, en presencia de la transcetolasa se condensa con la ribosa-5-P, alargando la cadena de ésta para transformarse en sedoheptulosa-7-P.

La intervención de la transaldolasa permite despojar a la sedoheptulosa de los tres primeros carbonos (que constituye un resto dioxiacetónico) y su transferencia al gliceraldehido-3-fosfato; de esta síntesis nace la fructosa-6-fosfato, y de la degradación de la sedoheptosa queda un resto tetracarbonado que es la molécula de eritrosa-4-fosfato.

Esta tetrosa no es bioquímicamente inactiva; por el contrario, sometida también a la influencia de la transcetolasa, es capaz de aceptar su condensación con la glicolosa activa para generar la fructosa-6-fosfato.

En el Cuadro IV se recogen estas transformaciones.

CUADRO IV



LA GLUCONEOFORMACIÓN

Es la formación de glúcidos a expensas de sustancias de carácter no glúcido, sin contar en este último grupo aquellas moléculas derivadas de los azúcares en su catabolismo.

El papel glucoformador de las proteínas es, en este concepto, el de máximo interés. Se ofrecen a nuestra consideración, además de la existencia del proceso, el valor cuantitativo del mismo y el mecanismo intermedio de transformación de los aminoácidos en glucosa.

La realidad del proceso no se discute siquiera desde hace medio siglo, pues fue bien demostrada por la administración de proteínas o aminoácidos a animales diabéticos a consecuencia de la extirpación pancreática o de la

ALGUNOS ASPECTOS DEL RÉCAMBIO GLUCIDICO

administración de florrizina. En efecto, si a un perro florrizinado que durante doce horas de ayuno elimina 24 gr de glucosa y 7 gr de nitrógeno por vía urinaria se le hace ingerir 500 gr de carne, en las doce horas que siguen a este ingreso eliminará 49'5 gr de glucosa y 14 gr de nitrógeno; y en las próximas doce horas 25 y 7 gr respectivamente. El cociente D : N es de 3'41 a 3'56, prácticamente el mismo. Esta cifra en experimentos posteriores se corrigió a 2'80. Como cada gramo de nitrógeno urinario representa la degradación de 6'25 gr de proteína, se llegó al resultado de que el 58 % de la proteína destruida se transformó en glucosa, como máximo:

En época temprana se utilizó la misma técnica para averiguar qué aminoácidos y en qué proporción podrían transformarse en glucosa. Los resultados obtenidos se reúnen en el Cuadro siguiente, V.

CUADRO V

<i>Aminoácidos</i>	<i>Transformación en glucosa.</i>	<i>Número de carbonos de la molécula transformados</i>
Glúcocola	+	Los dos carbonos (probablemente)
Alanina	+	Los tres carbonos
Serina	+	Los tres carbonos
Cistina	+	Los seis (probablemente)
Ac. aspártico	+	Tres de los cuatro
Ac. glutámico	+	Tres de los cinco
Arginina	+	Tres de los seis
Prolina	+	Tres de los cinco

A esta relación, correspondiente a las investigaciones realizadas en aquella época, habría que añadir ahora la cisteína, la treonina, la valina, hidroxiprolina, norleucina, metionina, histidina.

El metabolismo intermedio de esta conversión está aclarado en la mayoría de los casos. Debe distinguirse en primer término que la mayoría de los tejidos sólo están capacitados para formar su glucógeno sobre la molécula de la glucosa; algunos, sobre la fructosa y sobre ácido láctico.

En el hígado (y en menor proporción en el riñón) es donde tiene lugar la transformación en glucosa de los aminoácidos antes indicados; así como

también de los ácidos del ciclo de Krebs, cítrico, cisaconítico, isocítrico, alfa cetoglutárico, succínico, fumárico, málico y oxalacético.

Varios ácidos aminados, alanina, serina, cisteína, cistina, treonina y valina, son glucogenoformadores en el hígado por formación intermedia de pirúvico, esto es, son pirúvicoformadores.

El ácido aspártico puede formar glucógeno hepático por su fácil transformación en oxalacético. Lo mismo puede decirse del ácido glutámico con respecto al ácido alfa-cetoglutárico. La glucogenoformación de la prolina, oxiprolina, arginina e histidina se aclara considerando que todos ellos son glutamatoformadores.

La glicina parece realizar su paso a glúcido por intermedio de la serina, que a su vez es pirúvicoformadora.

En la figura 2 se aprecian las relaciones entre el recambio anaerobio y aerobio de los glúcidos, con el de los diferentes aminoácidos, así como con los lípidos y sus derivados.

LA DETERMINACIÓN DEL CAMINO REACCIONAL ENTRE LAS RUTAS METABÓLICAS ALTERNATIVAS

Un rápido estudio del Cuadro VIII nos muestra que la glucosa, al entrar en su camino metabólico, encuentra en el curso de éste rutas variadas que conducen, unas, a su total oxidación; otras, a su polimerización y depósito en forma de glucógeno; otras, a su transformación en grasa, en esteroides, en aminoácidos o en porfirinas.

Consideremos primero el problema en ausencia de los reguladores hormonales, esto es, en su aspecto bioquímico aislado.

Uno de los factores esenciales que determinan el camino que seguirá la reacción ha de ser la concentración de los enzimas que han de intervenir en las reacciones correspondientes. Este caso se nos aparece claro en la levadura; en ella encontramos todos los fermentos necesarios para llevar a cabo la degradación glucídica por la vía glucónica, pero la mayor concentración del otro sistema enzimático le conduce por la vía de las triosas.

La concentración de un determinado substrato es en algunos casos factor decisivo para el curso reaccional de ciertos procesos catabólicos a anabólicos. Tenemos un ejemplo de esto en el ácido oxalacético, que es factor esencial en el curso que ha de tomar el acetyl-Co-A. En efecto, esta sustancia en el hígado puede seguir dos caminos:

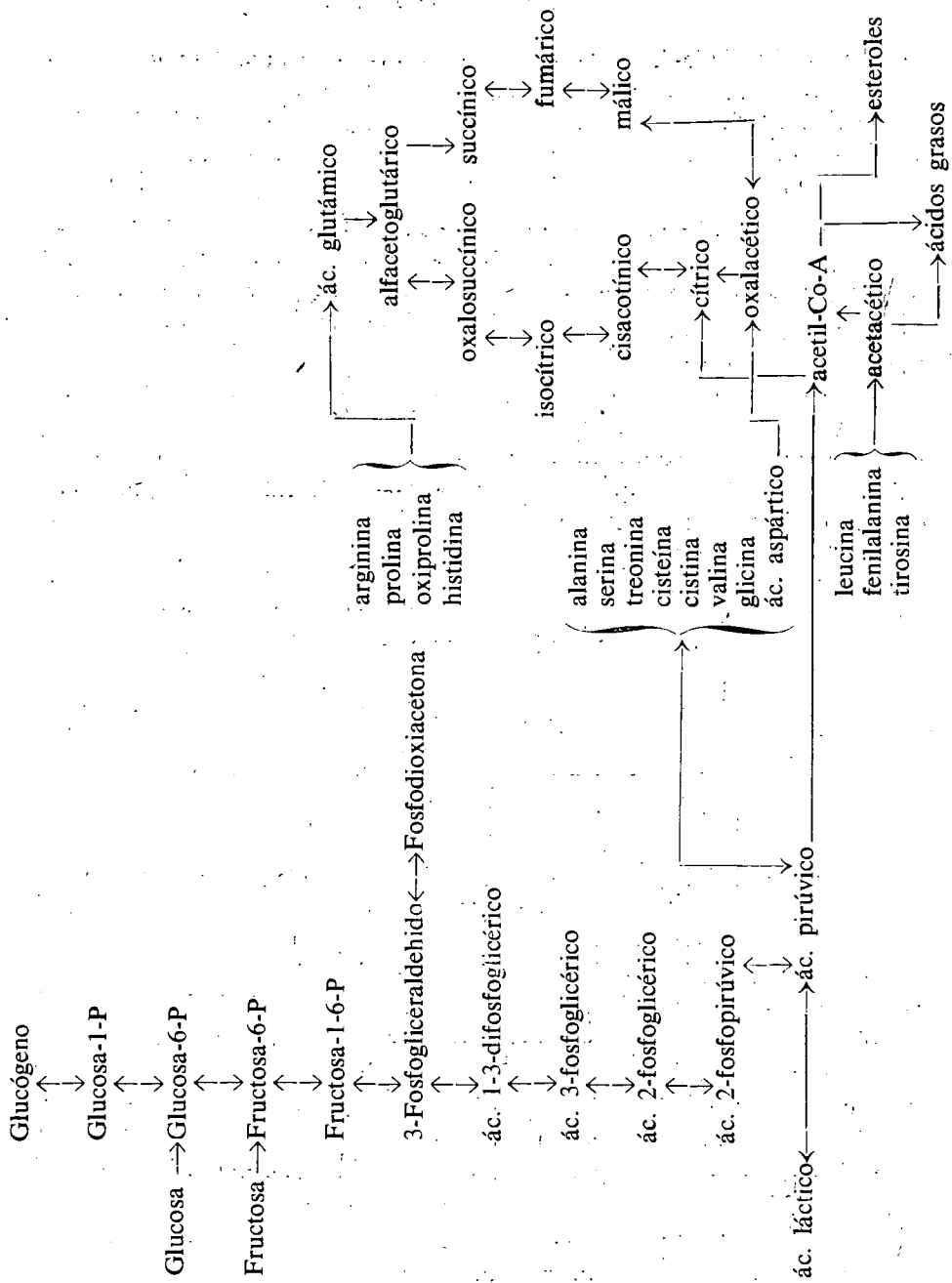
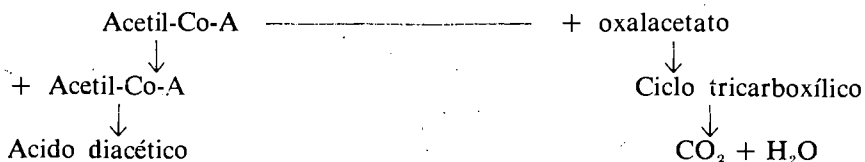
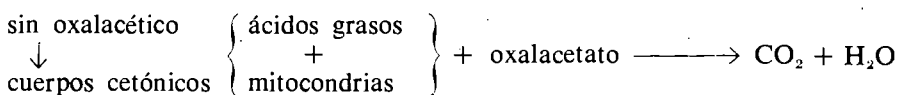


FIGURA 2

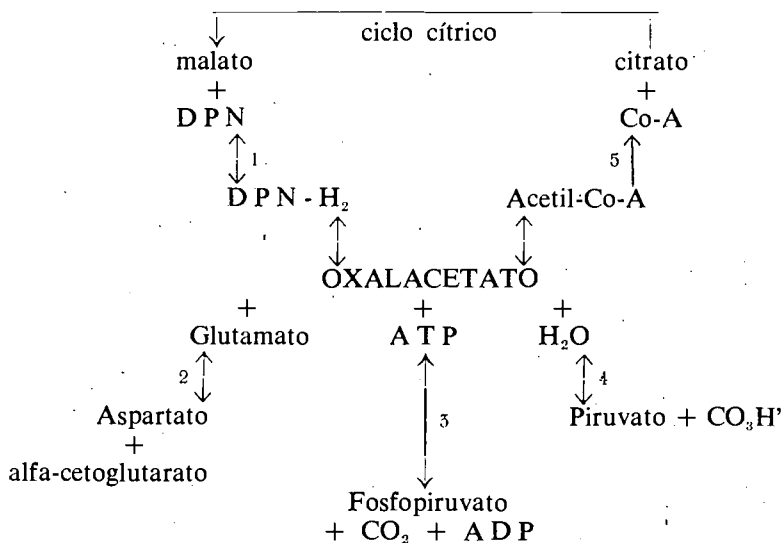


Teóricamente podríamos admitir que el acetil-Co-A en presencia de oxalacético en concentración suficiente derivará, por la vía cítrica, a CO₂ y H₂O, y por el contrario, si no es suficiente el nivel de dicho ácido, las moléculas de acetil-Co-A reaccionarán consigo mismas para generar cuerpos cetónicos. Esta conclusión teórica ha encontrado su confirmación en experimentos con mitocondrias hepáticas aisladas en reacción.



Un examen más detenido nos muestra que la concentración de oxalacetato en un determinado momento es la resultante de múltiples reacciones reversibles, de las que citaremos las mejor conocidas (Cuadro VII).

CUADRO VII

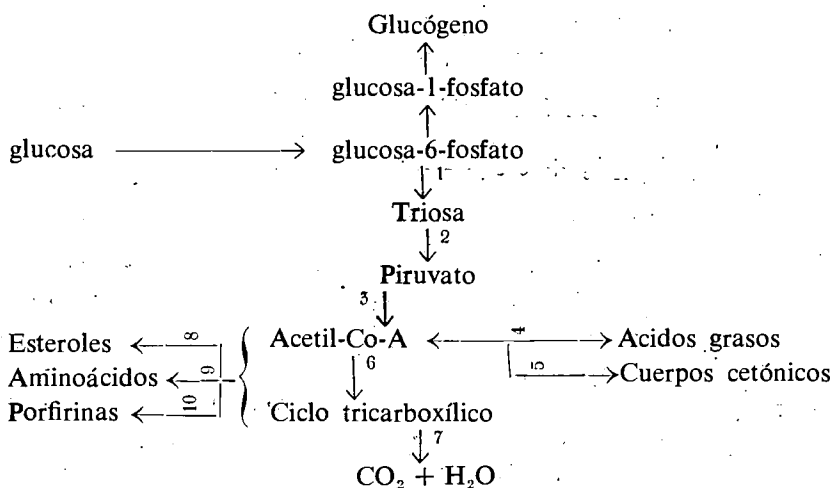


ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

Prescindiendo momentáneamente de las reacciones 2, 3 y 4, es lógico esperar que cualquier interrupción experimental en una de las reacciones del ciclo cítrico debe ir seguida de una disminución en la cantidad de oxalacético formado, y que ello provocará una menor oxidación acetilica a través del ciclo tricarboxílico, resultando favorecida la condensación del Acetil-Co-A consigo mismo, esto es, la cetogénesis. Esta deducción teórica se ha probado experimentalmente inhibiendo la oxidación del ácido succínico.

Consideremos ahora otra posible ruta metabólica, la transformación de glúcidos en grasa. Es sabido que esta reacción tiene lugar en el organismo del mamífero en condiciones favorables de ingestión calórica con ingreso suficiente de glúcidos y capacidad secretora de insulina. La reacción se explica sin dificultad: para que la síntesis de grasa tenga lugar hemos de desplazar las reacciones del Cuadro VIII.

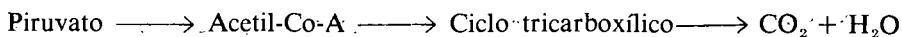
CUADRO VIII



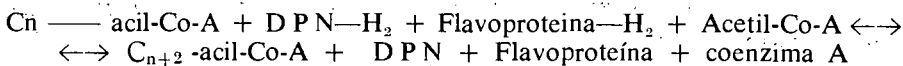
en el sentido



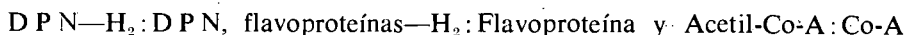
Para ello ha de haber suficiente piruvato para satisfacer las demandas energéticas que se cubren por su oxidación.



y un exceso del mismo para que pueda llevarse a cabo la adición de grupos de dos carbonos que reaccionan como acetil-coenzima-A. Podremos formular



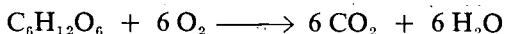
Esta dirección predominará sobre la inversa cuando las razones



sobrepassen un nivel determinado, condición que se realiza cuando hay el exceso de piruvato antes aludido, pues no debemos olvidar que la reducción de nucleótido piridínico y del flavoprótido se efectúan al mismo tiempo que se forma acetil-Co-A a expensas del ácido pirúvico.

LOS MECANISMOS REGULADORES DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Consideremos de nuevo la reacción.



Como hemos visto, en este proceso podemos distinguir más de veinte reacciones intermedias, catalizadas por otros tantos enzimas, que van a permitir un desprendimiento gradual de energía utilizable por la célula, a la vez que por varios de sus eslabones permiten establecer fuentes de unión con los productos reaccionales resultantes del metabolismo lipídico y protídico.

Examinando el problema en su aspecto cinético, podemos estudiarlo en primer término como reacciones en cadena independientes de toda influencia exterior, esto es, de agentes que puedan modificar el curso o la velocidad de alguna de las reacciones parciales del sistema.

Nos encontramos en este caso con un curso reaccional sometido exclusivamente a los procesos reguladores que denominaremos autónomos o primitivos.

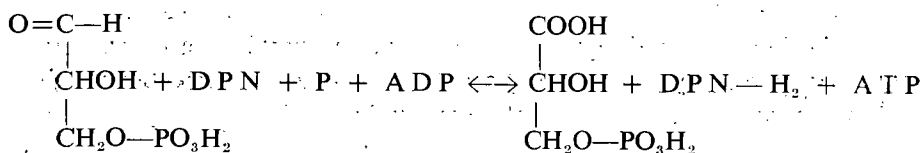
No existiendo gasto de los enzimas que intervienen, la velocidad reaccional estará regulada por las condiciones favorables o adversas que los propios productos de reacción crean en el sistema.

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

Sin abandonar la vía glucosa \longrightarrow pirúvico, el proceso abandonado a sí mismo experimentará alteraciones en la concentración de los productos de reacción que reducirá la velocidad reaccional; esta disminución crea las condiciones necesarias para que el curso reaccional se acelere.

En nuestro caso tenemos dos factores clave: el fosfato inorgánico y el adenosin-difosfatò (A D P).

En efecto, la transformación del 3-fosfogliceraldehido en ácido 3-fosfoglicérico requiere, además de deshidrogenasa de la fosfotriosa, la presencia del fosfato y de A D P. Simplificando la reacción, podríamos escribir, llamando D P N al dinucleótido difosfopiridínico:



Para que el aldehido se oxide al ácido ha de haber P y A D P en concentración suficiente, o expuesto en otra forma, que la velocidad de deshidrogenación del gliceraldehido disminuirá al decrecer la proporción de fosfato y de A D P; esto es lo que sucede con la respiración. Algunos autores llegan a creer que esta es la explicación del efecto Pasteur: el oxígeno detiene la fermentación. Así, pues, la presencia de P y de A D P aumenta la velocidad de degradación del azúcar y con ello favorece la utilización de la energía; esta utilización tiene por consecuencia un aumento de la concentración de los citados P y A D P, con las naturales consecuencias reguladoras de la velocidad reaccional.

Debemos reconocer, sin embargo, que el proceso es bastante más complejo, y que intervienen o pueden intervenir otros factores de difícil evaluación.

Al actuar la hexocinasa sobre la glucosa se da lugar a la formación de las diversas fosfohexosas antes indicadas. Cabe admitir que el acúmulo de uno de estos productos de reacción traiga por consecuencia una inhibición de la acción hexocinásica; y, en efecto, el hecho ha sido demostrado para la glucosa-6-fosfato en concentraciones relativamente débiles.

Intentemos ahora una explicación retrorreaccional consiguiente a la detención del paso gliceraldehido \longrightarrow ácido glicérico.

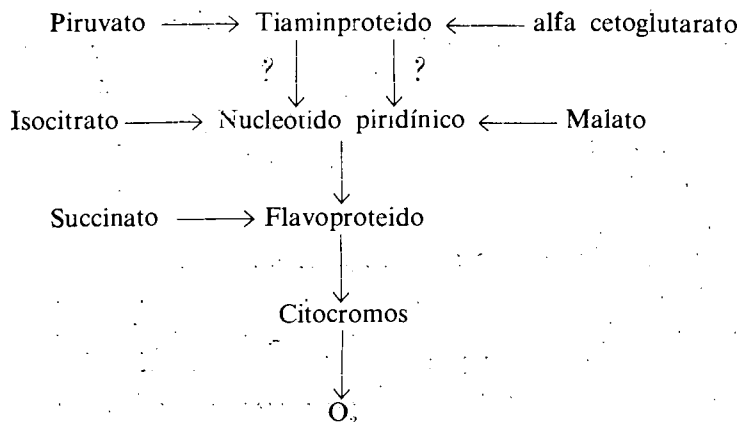
Ocurrirá primero un acúmulo de aldehido glicérico y dioxiacetona (fos-

fatos), que en presencia de la aldolasa se transformarán fácilmente en fructosa-1-6-difosfato; pero éste último origina fructosa-6-fosfato con gran lentitud, por lo que las reacciones de formación de glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato, fructosa-1-6-difosfato, continuarán su marcha, y sólo habrá acumulación de este último difosfato. No se conoce experimentalmente hasta qué punto este aumento de concentración de la difosfocetosa origine otro de fructosa-6-fosfato y de glucosa-6-fosfato para que el último sea capaz de frenar la reacción hexocinásica.

REGULADORES INTRÍNSECOS DEL PROCESO AEROBIO

Partiendo del caso de que las necesidades de energía han determinado ya el consumo de oxígeno y de que el curso reaccional seguirá la vía tricarbóxica, se llega rápidamente a la conclusión provisional de que la velocidad de las reacciones ha de estar regulada por las condiciones de actividad de las varias series de catalizadores que han de hacer posible la oxidación del sustrato por el oxígeno molecular: tiaminproteidos, nucleótidos nicotinamídicos, flavoproteínas y proteidoferroporfínicos, sin contar el posible factor vitamínico K.

El transporte electrónico puede resumirse en esencia de la forma esquemática:



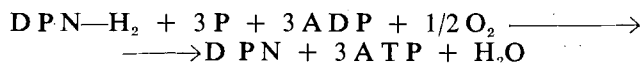
Hay, pues, un transporte escalonado de hidrógeno, que en sí mismo no crearía mayores dificultades cinéticas, de no existir más sustratos que los

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

indicados. En realidad, sin embargo, el nucleótido de la piridina es objeto de competición por parte de otros substratos, como el beta-hidroxibutirato, el ácido glutámico, el láctico y la fosfotriosa. A su vez, la flavoproteína es objeto de solicitud competitiva, entre otros, por ácidos grasos, por ácido succínico y por el propio nucleótido de nicotinamida.

Si bien queda claro que un cierto número de metabolitos compiten por los catalizadores del transporte hidrogenado, no resulta fácil discernir cuáles entre ellos han de tener la preferencia, aunque parece lógico que las afinidades y velocidades respectivas jueguen papel preponderante.

La velocidad de transporte de H por el sistema piridonucleótido-flavo-proteico-citocromo y su donación al oxígeno es factor esencial como regulador del consumo oxigenado. Para que la velocidad indicada sea máxima ha de tener lugar la reacción conjunta de oxidación y fosforilación, conocida con el nombre de fosforilación oxidante, que podemos formular:



Volvemos a encontrar aquí que las concentraciones de ADP y de P son esenciales para el transporte de H₂ desde el nucleótido piridínico al oxígeno. Se llega a la conclusión de que la fosforilación oxidante regula la velocidad de la degradación del sustrato al activar la deshidrogenación del DPN-H₂ y aumentar por tanto la concentración de DPN, cuerpo esencial para aceptar el hidrógeno de otras moléculas de sustrato.

LA REGULACIÓN DEL RECAMBIO GLUCÍDICO EN EL ANIMAL COMPLEJO

En la célula aislada o en el animal unicelular, el problema de adaptar el consumo glucídico a las necesidades variables (aunque no en gran escala), puede quedar reducido, por una parte, a variaciones en la permeabilidad celular, aceptando una penetración más o menos rápida del azúcar exterior y haciendo posible una salida al exterior de los productos excretorios resultantes; por otra, a los mecanismos reguladores intrínsecos antes referidos.

Al ascender en la escala biológica y llegar al hombre, nos encontramos con una serie de procesos biológicos inherentes a su elevada diferenciación, que se manifiesta en primer término por la formación de tejidos funcional-

mente especializados con exigencias metabólicas cuali y cuantitativamente muy diferentes unos de otros; con una superficie absorbente localizada prácticamente en intestino y pulmón, con órganos especiales para la excreción de los productos de desecho orgánicos. Los tejidos diversos y órganos formados por asociación compleja de aquéllos se alejan de las superficies absorbentes y de las excretoras. Estas y otras condiciones crean la necesidad de un sistema de canalización que haga llegar a las células tanto el oxígeno y los alimentos asimilables como aleje de ellas los productos excretorios.

En determinadas ocasiones, otros tejidos como el glandular o el muscular estriado aumentan sus exigencias energéticas en proporciones considerables. Tomemos el caso de un ejercicio muscular enérgico y prolongado durante varias horas, que requerirá por ejemplo el consumo extraordinario de 2.000 calorías sobre las básicas en el mismo tiempo. Como el combustible utilizado por el músculo es la glucosa, dicho ejercicio exigirá en unas horas la combustión de 500 gr de dextrosa obtenida gradualmente de la sangre que irriga el tejido en actividad. Como el individuo en cuestión puede estar todo este tiempo sometido al ayuno o a una dieta carente de glúcidos, el organismo debe disponer de medios adecuados para asegurar el aporte de hexosa al tejido activo.

En primer término dispone de una reserva o depósito glucídico local, en forma de glucógeno muscular, capaz de atender a las primeras fases de exigencias energéticas. Como la parte esencial del gasto de energía se toma de la glucosa de la sangre y ésta sólo contiene en un momento dado unos seis gramos de hexosa, se precisa un depósito que sostenga la glucemia en el nivel de un gramo por litro, imprescindible para el normal funcionamiento de todos los tejidos y órganos. Este almacén se halla en el hígado, capaz de contener unos 200 gr de glucógeno al servicio de todas las células del organismo por intermedio de la sangre. Aun calculando sobre las cifras máximas posibles, este depósito apenas llegará por sí solo para cubrir una mitad escasa del trabajo muscular antes indicado, y conllevaría al final la desaparición del azúcar sanguíneo y, con ella, la del organismo. La solución bioquímica es la reposición de los depósitos glucogénicos hepáticos a expensas del esqueleto carbohidrogenado del material no glucídico (prótidos y lípidos), a cuyo proceso intermedio nos referimos en otro lugar. Réstanos considerar ahora el mecanismo de la adaptación fisiológica a esta demanda excesiva tisular.

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

Los factores que intervienen pueden resumirse:

a) Factores histicos:

1. Utilización inicial de la reserva glucogénica muscular, en proceso inicialmente anoxibiótico, con producción de ácido láctico que difunde a la sangre.

2. Solicitación inmediata, por parte del tejido activo, de un mayor aporte por la sangre de glucosa y de oxígeno, para resintetizar el glucógeno local y acelerar adecuadamente el proceso de la combustión glucídica, liberador de más energía que el glucolítico. Todo ello necesariamente acompañado de variaciones en la permeabilidad celular.

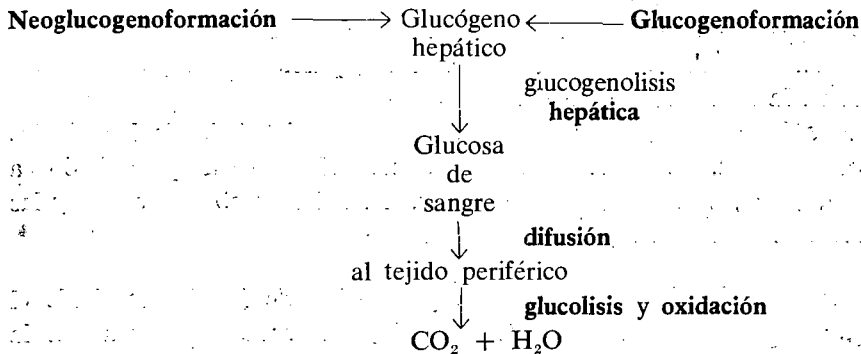
b) Factores hemáticos:

En este medio líquido, al encontrarse sometido a una sustracción acelerada de la glucosa por parte del tejido activo, se inicia el descenso del nivel glucémico. Si no hubiera reacción adecuada, pronto la hipoglucemia alcanzaría niveles tan bajos que serían primero incompatibles con la hiperactividad muscular establecida y luego con la normalidad de los demás. Se comprende, pues, la necesidad de una glucogenólisis hepática también acelerada y proporcional a la nueva velocidad del descenso glucémico, a fin de mantener la normoglucemia.

c) Factores hepáticos:

La aceleración en la glucogenólisis, al disminuir la proporción del glucógeno hepático, crea con respecto a este poliglúcido condiciones análogas a las indicadas para la glucosa hemática. El equilibrio futuro sólo puede mantenerse intensificando la neoformación glucogénica en el hígado.

En esquema, los factores que intervienen pueden resumirse:



Nos hallamos, pues, ante los cuatro procesos bioquímicos en condiciones post-absortivas:

1. Neoglucogenoformación hepática.
2. Glucogenolisis hepática.
3. Permeabilidad celular en los tejidos.
4. Velocidad de la degradación glucídica en el tejido, que en múltiples casos va asociada a la glucogenoformación hística.

En otros términos, distinguimos tres factores: *a*) el tisular, que es el primitivo, integrado por variaciones coordinadas de la permeabilidad celular y de la velocidad glucooxidativa; *b*) el factor glucogenolítico hepático, que ha de adaptar su velocidad reaccional a la del factor "a" antes citado para evitar la hipoglucemia; *c*) el neoglucogenoformador hepático, que debe ser igualmente rápido que el "b" si ha de conservarse el nivel de glucógeno hepático, única reserva para reponer la glucosa sustraída a la sangre por los tejidos.

Aun considerando el problema en esta forma simplista en que lo hemos expuesto, no se concibe el acoplamiento de los tres procesos sin un sistema regulador que dirija aquél. En efecto, el mamífero, y especialmente el hombre, dispone de un complejo sistema neuro-hormonal capaz de mantener el equilibrio indicado con la rapidez deseable.

Ateniéndonos exclusivamente a los factores hormonales, se admite modernamente la intervención de:

- a*) Insulina, segregada por las células beta de los islotes pancreáticos.
- b*) Glucagón, producido por las células alfa de los citados islotes.
- c*) Glucocorticoides suprarrenales, originados en la corteza suprarrenal.
- d*) Adrenalina, nacida de la médula suprarrenal.
- e*) Hormona somatotrófica de la prehipófisis.
- f*) Hormona tiroidea, cuyo origen queda indicado por su nombre.

Otros factores hormonales, como oxitocina, pitresina, etc., juegan escaso papel en la regulación glucídica.

Dada la extensión que alcanzaría un estudio detallado de los citados factores hormonales, nos limitaremos, siguiendo el propósito que animó esta lección, a comentar el mecanismo de acción en el recambio glucídico y las consecuencias fisiopatológicas.

Insulina. — La insulina facilita la penetración de la glucosa desde el líquido extracelular al interior de la célula, venciendo la barrera que la

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

membrana de aquélla opone al ingreso de la hexosa. Este mecanismo, mal conocido, no parece ser de caracter enzimático.

Para la misma concentración de glucosa extracelular, el hígado forma más glucógeno en presencia de insulina que en ausencia de ella, pero no se conoce si el mecanismo es directo o indirecto, esto es, oponiéndose a la acción glucogenolítica de otras hormonas.

En el recambio intermedio, la insulina activa la transformación de la glucosa a ácidos grasos facilitando la reacción.



que hemos indicado en páginas anteriores.

Por el contrario, no es necesaria para la síntesis de la colessterina sobre el resto acetílico; no es esencial para la utilización del azúcar, pero sí lo es en presencia de STH y corticoides.

Mecanismo de acción del *glucagón*.—La acción del glucagón sobre la glucogenólisis hepática tiene lugar sobre la fosforilasa del hígado, enzima esencial en la degradación del glucógeno a glucosa.

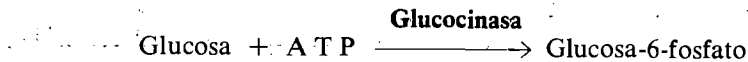
La fosforilasa mencionada se encuentra sujeta a un sistema reaccional constituido por:

- 1) Fosforilasa + fosfatasa específica \longrightarrow defosfosforilasa
- 2) Defosfosforilasa + fosfocinasa específica \longrightarrow fosforilasa activa

La cantidad de fosforilasa activa depende del punto de equilibrio de ambas reacciones. El glucagón parece estimular la fosfocinasa específica, aumentando así la proporción de fosforilasa activa del hígado.

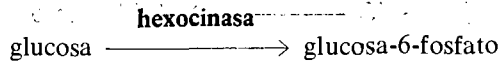
El glucagón favorece la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, independientemente de la insulina, pues surte el mismo efecto en perros pancreoprivos.

La *hormona prehipofisaria somatótropa* (STH) dificulta la penetración de la glucosa en el tejido periférico (músculo estriado). Se cree que esta acción es debida a que la hormona provoca la producción de una beta-lipoproteína que inhibe la reacción de la glucocinasa.



El STH interfiere alguna reacción entre la glucosa-6-fosfato y el ácido pirúvico. Es antagonista de la insulina.

Glucocorticoides suprarrenales.—La administración de estos 11-oxicorticoides provoca: aumento de la glucemia; aumento del glucógeno hepático; disminuye la glucogenólisis hepática a glucosa; disminuye la tolerancia a la glucosa y la oxidación de la misma; aumenta la gluconeogénesis sobre proteínas; actúan sobre la reacción:



Adrenalina.—Activa la glucogenólisis hepática, produce hiperglucemia e glucólisis muscular (láctico), asociada con estimulación de la actividad fosforilásica (reactivación de la fosforilasa inactivada). La glucogenólisis se acompaña de una acumulación de hexosa fosfato en el músculo. La utilización de los glúcidos disminuye algo, probablemente porque dificulta la entrada de glucosa por la membrana celular.

Tiroides.—Aumenta la glucogenólisis hepática; eleva la glucemia. Acrece la utilización de glúcidos por los tejidos y la neoglucogénesis (ésta, de forma diferente que los corticoides suprarrenales).

En los cuadros IX y X se resumen los párrafos anteriores.

Resúmamos ahora el juego hormonal que mantiene la utilización de la glucosa por los tejidos, la glucemia y los depósitos glucogénicos del hígado dentro de límites normales.

La utilización por los tejidos, variables como las necesidades de éstos, depende en primer término del nivel de la glucosa extracelular; a mayor nivel, utilización más rápida, por simple acción de masas. Los glucocorticoides suprarrenales y la STH se oponen a una penetración aumentada de la hexosa en el tejido. Los islotes pancreáticos irrigados con sangre hiperglucémica segregan un exceso de insulina que facilita la penetración de la glucosa en el tejido y su degradación total, anulando la acción en sentido contrario de STH y corticoides suprarrenales.

La presencia en la sangre de un exceso de insulina actúa sobre el hígado retardando la glucogenólisis y la neoglucogenoformación; estos dos procesos, unidos a una mayor penetración de la glucosa sanguínea en los tejidos

ALGUNOS ASPECTOS DEL RECAMBIO GLUCIDICO

periféricos, tendrán como inmediata consecuencia un descenso de la glucemia.

Es muy probable que el glucagón segregado entonces por las células alfa de los islotes pancreáticos contribuya a facilitar la utilización de la glucosa por los tejidos, pero por su rápida acción glucogenolítica hepática enmiende inicialmente el desequilibrio causado por la hipoglucemia. La sangre hipoglucémica, al atravesar las glándulas suprarrenales, estimula la descarga de adrenalina, que, en acción rápida, activa la glucogenolisis hepática y eleva el nivel glucémico a la vez que dificulta el ingreso de azúcar en el tejido. Los 11-oxicorticoides suprarrenales segregados actúan en el mismo sentido y activando la neoglucogenoformación hepática. Por otra parte, la hipoglucemia que se estableció a consecuencia de la insulinemia excesiva detiene la ulterior secreción de insulina.

No quisiéramos terminar estas palabras sin rendir un homenaje de gratitud a esa pléyade de investigadores de la Fisiología y Bioquímica del recambio glucídico cuyos trabajos hicieron posible el rápido progreso científico alcanzado en dicho campo.

Mencionemos solamente a un pequeño número de ellos, entre los más recientes: Minkowski, que en 1889 descubrió la diabetes por extirpación pancreática total; Banting, Best y Macleod, a los que debemos el hallazgo de la insulina, en 1922; Jacob (1937) y Shaw Dunn, descubridores de la diabetes aloxánica; Houssay, Young y Long y sus colaboradores, a los que debemos lo esencial de lo que hoy se conoce respecto al papel de la prehipófisis y corteza suprarrenal en el recambio glucídico.

La obra de los fisiólogos no hubiera sido efectiva sin la cooperación de los bioquímicos que desentrañaron el complejo mecanismo del recambio intermedio de los carbohidratos. Citemos los nombres de E. Fisher, Haworth, Neuberger, Harden, Wieland, Warburg, Meyerhof, Peters, los Cori, Krebs, Ochoa, Lippmann, como representantes de otros muchos que, si no unieron sus nombres a hallazgos brillantes, prepararon el camino que habrían de seguir aquéllos.

Todos ellos renunciaron a las recompensas materiales y a las morales que proporciona el agradecimiento público, y sacrificaron sus vidas sin otro premio que ver mejorar las de sus semejantes.

HE DICHO.

IMPRESO EN TIPOGRAFÍA MODERNA
VALENCIA

125