

La Proteína Quinasa activada por AMP en el metabolismo energético y redox

Autores:

Ela María Céspedes Miranda, Niurelkis Suárez Castillo, Alina Guerrero Ramírez, Yudith Chiolded Cabarroi

Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García"

Correo electrónico: elaces@infomed.sld.cu.

Resumen

Introducción. La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es un heterotrímero que presenta funciones sensoras del metabolismo energético de las células. La actividad de esta enzima se incrementa en condiciones de depleción de ATP y puede ser modificada en presencia de especies reactivas del oxígeno. Existen ideas controvertidas en relación con los mecanismos que responden a la actividad de la enzima asociada al metabolismo redox.

Objetivo. Actualizar el papel de la enzima AMPK en el metabolismo energético y redox.

Desarrollo. La AMPK es un heterotrímero formado por las subunidades α , β , γ , de las que existen varias isoformas con diferentes funciones en condiciones fisiológicas diferentes. Dos isoformas de la subunidad alfa, 2 isoformas de la subunidad beta y tres de la subunidad gamma (Figura 1). Los mecanismos regulatorios dependen de la activación alostérica, sensible a los cambios en AMP, ADP y ATP, y de modificaciones postraduccionales.

La activación de la enzima se puede producir por fosforilación en treonina 172 de la subunidad alfa, lo que requiere de la participación de tres enzimas quinasas y tres enzimas fosfatasas. Asimismo la unión de AMP o ADP a la subunidad reguladora gamma constituye otro mecanismo de activación de la enzima. El ATP es un inhibidor competitivo que impide la unión del AMP o el ADP a dicha subunidad.

La enzima estimula procesos catabólicos energéticos e inhibe procesos anabólicos para limitar el uso energético. En función de ello, la enzima inhibe la síntesis de ácidos grasos, inhibiéndose también la síntesis de triacilgliceroles, y la síntesis de colesterol. La fosforilación de la acetil CoA carboxilasa, de la HMG CoA reductasa y del factor de transcripción proteína 1c de unión al elemento regulatorio de esteroides (induce enzimas lipogénicas) se encuentran entre los mecanismos que inhiben la síntesis de lípidos. En

cambio, la AMPK activa la captación de ácidos grasos y la beta oxidación, garantizando la entrada de ácidos grasos a la mitocondria

La captación de glucosa por las células garantiza su utilidad energética. La AMPK regula tanto la glucolisis como la glucogénesis. AMPK inhibe la síntesis de glucógeno al fosforilar a la enzima glucógeno sintasa.

Las especies reactivas del oxígeno pueden modificar la actividad de la enzima, célula y tejido específico, aunque se mediante activación inducida por la quinasa hepática LKB1 y fosforilación en Thr172 o por aumento del calcio intracelular con activación de la proteína quinasa 2 quinasa dependiente de calcio/calmodulina (CaMkk2).

La oxidación directa por especies reactivas del oxígeno puede producirse en residuos de cisteína diferenciales, con cambios en la conformación de la enzima que determinan fosforilación en Thr172 o cambios que no permiten a la enzima ser fosforilada. En estudios de oxidación dependientes de H₂O₂ se ha observado que el cambio en la posición C299/C304 de la subunidad alfa permite la activación de la enzima; sin embargo, si la oxidación ocurre en C130/C174, se inhibe la enzima (Figura 3).

También se le atribuye un papel importante en la expresión de genes antioxidantes, como el gen de la superóxido dismutasa y el factor de transcripción Nrf2, clave para la inducción de los mecanismos enzimáticos de defensa antioxidante. Asimismo, su actividad en el daño al ADN permite considerar un papel importante de la enzima en los mecanismos de reparación, eventos de importancia en el estudio del cáncer.

Conclusiones. La actividad de la proteína quinasa activada por AMP como sensora del metabolismo energético y asociada a los cambios en el metabolismo redox puede ofrecer posibilidades para estrategias de intervención en determinadas condiciones patológicas.

Palabras clave. estrés oxidativo, metabolismo energético, proteína quinasa activada por AMP

Anexos

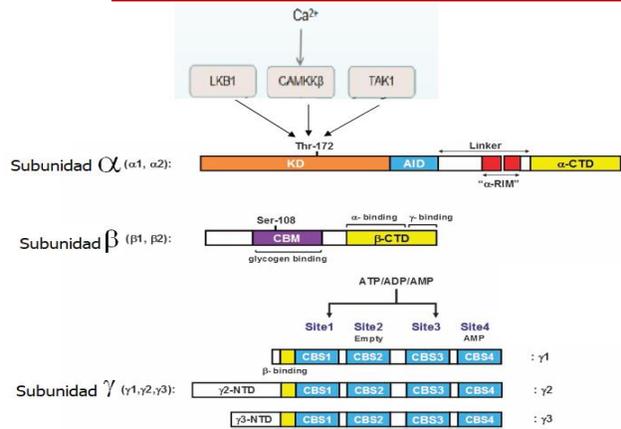


Figura 1. Estructura molecular. AMPK: heterotrímero, subunidades α, β, γ

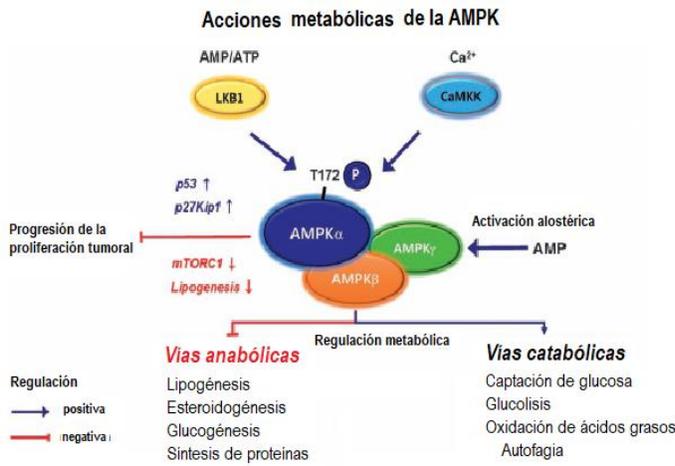


Figura 2. Acciones metabólicas de la AMPK

Tomado de Kim J y otros. AMPK activators : mechanisms of action and physiological activities. ExpMol Med. 2016;48:e224

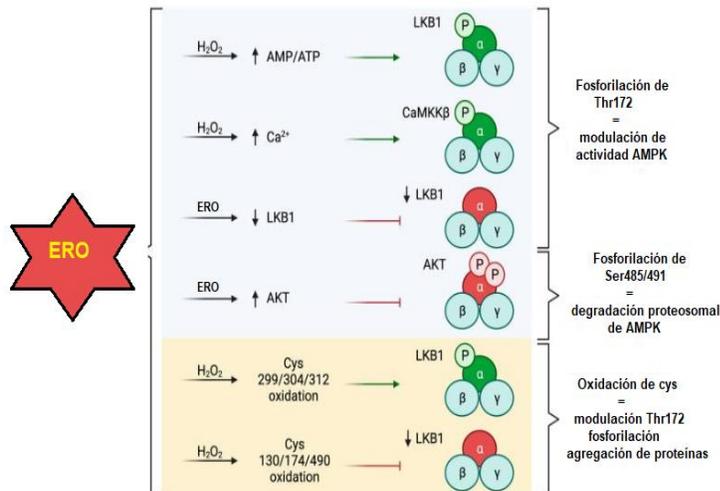


Figura 3. Mecanismo de regulación de AMPK promovido por ERO

Tomado y modificado de Agostini F y otros. Linking ROS levels to autophagy: The key role of AMPK. Antioxidant (Basel). 2023;12(7):1406