

La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo

Natalia Miranda,* Armando R. Tovar,* Berenice Palacios,* Nimbe Torres*

*Departamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

AMPK as a cellular energy sensor and its function in the organism.

ABSTRACT

The adenine monophosphate (AMP) activated protein kinase (AMPK), is a heterotrimeric complex that is activated by an increase in the AMP/ATP ratio, and is considered to be a cellular energy sensor that contributes to regulate energy balance and caloric intake. AMPK is activated by LKB1 kinase and it can phosphorylate several enzymes involved in anabolism to prevent further ATP consumption, and induces some catabolic enzymes to increase ATP generation. Furthermore, AMPK regulates the expression of genes involved in lipogenesis and mitochondrial biogenesis, among others. AMPK is distributed in most organs including, liver, skeletal muscle, heart and hypothalamus; and even in adipose cells. In addition, AMPK is activated in the hypothalamus stimulating appetite due to energy depletion. AMPK also participates in glycolysis regulation, glucose uptake, lipid oxidation, fatty acid synthesis, cholesterol synthesis and gluconeogenesis, and it has been considered as a possible target enzyme in the treatment of some diseases such as obesity, type 2 diabetes and hepatic steatosis. This review provides a general overview of AMPK structure, its activators and its function in the organism.

Key words. AMPK. AMP/ATP. Energy sensor. Catabolism. Anabolism.

INTRODUCCIÓN

Para mantener un peso corporal adecuado debe de existir un balance entre la energía aportada por los alimentos consumidos y el gasto de energía realizado por el organismo. Este balance está regulado en gran parte por una proteína que se denomina cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK -de sus si-

RESUMEN

La cinasa activada por monofosfato de adenina (AMP), conocida por sus siglas en inglés como AMPK, es un complejo heterotrimerico que se activa con el incremento en la relación AMP/ATP, por lo que se considera un sensor de energía celular que contribuye a regular el balance energético y la ingesta calórica. La AMPK es activada por la cinasa LKB1 y puede fosforilar una serie de enzimas involucradas en el anabolismo para prevenir el consumo de ATP y en el catabolismo para incrementar la generación de ATP. Asimismo, disminuye o incrementa la expresión de algunos genes involucrados tanto en la lipogénesis y en la biogénesis mitocondrial, entre otros. La AMPK está presente en la mayoría de los órganos incluyendo el hígado, músculo esquelético, corazón, hipotálamo e incluso en las células adiposas. Además, la AMPK es activada en el cerebro para estimular el apetito debido a la depleción de energía. Ya que la AMPK participa en la regulación de la glucólisis, en la entrada de glucosa, en la oxidación de lípidos, en la síntesis de ácidos grasos, en la síntesis de colesterol y en la gluconeogénesis ha sido considerada como una enzima blanco en el posible tratamiento de algunas enfermedades como lo son la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la esteatosis hepática. En esta revisión se da un panorama general de la estructura de la AMPK, de sus activadores y de la función que lleva a cabo en los diversos tejidos.

Palabras clave. AMPK. AMP/ATP. Sensor energético. Catabolismo. Anabolismo.

glas en inglés *Adenin Monophosphate Activated Protein Kinase*). Esta proteína está involucrada en el balance de energía no sólo de células específicas, sino de todo el organismo en respuesta a la disponibilidad de algunos nutrientes o de situaciones de estrés metabólico que actúan en el sistema nervioso central o en tejidos periféricos capaces de regular el consumo de alimentos y el gasto energético.¹ Recientemente, la

AMPK ha adquirido gran importancia precisamente debido a su relación con el balance energético sistémico, de ahí que se le involucre en los mecanismos responsables del desarrollo de la obesidad y otros padecimientos, por lo que su regulación se vislumbra como una posible herramienta en su tratamiento.^{2,3}

Función general de la AMPK

La AMPK se activa por un aumento en la relación AMP/ATP indicativo de que la energía celular está comprometida. Generalmente, esto ocurre en periodos de alta demanda de energía y bajo diferentes tipos de estrés celular,¹ los cuales causan, entre otros fenómenos, depleción de ATP. La enzima AMPK se activa por medio de fosforilación, con la finalidad de iniciar rutas metabólicas que permitan reponer el ATP consumido.⁴ La fosforilación la lleva a cabo el supresor tumoral LKB1 que actúa como cinasa.⁵ El gen *lkb1*, codifica para la cinasa que fosforila los residuos de serina/treonina de AMPK también llamada STK11. Una mutación en este gen se relacionó primero con el síndrome Peutz-Jeghers, de allí que se le llame supresor tumoral.⁶ La LKB1 fosforila a la AMPK en el residuo de treonina 172. Una vez activada, la AMPK fosforila proteínas de sistemas de señalización intracelular que desembocan en la estimulación de vías catabólicas que producen ATP y en la inhibición de vías anabólicas que consumen ATP.⁷

Asimismo, la cinasa de la cinasa dependiente del complejo Ca^{2+} /calmodulina (CaMKK) también se ha relacionado con la activación de la AMPK (Figura 1).

Esto se ha comprobado en estudios con células HeLa las cuales no expresan LKB1; sin embargo, a pesar de esta deficiencia en LKB1, se observa una fosforilación basal y activación de la AMPK en el residuo de treonina 172. Se ha encontrado que la adición de Ca^{2+} incrementa la activación de la AMPK y que de las 2 isoformas de la enzima CaMKK, la isoforma β es la principal responsable de esta actividad. Sin embargo, la activación de AMPK vía CaMKK está restringida a ciertos tipos de células como las neuronas ya que la distribución de la CaMKK es limitada en comparación con la de LKB1.⁸ Se ha sugerido que fisiológicamente la CaMKK pudiera estar involucrada en la regulación del transporte de Ca^{2+} mediante la activación de la AMPK como mecanismo para anticipar la demanda de ATP creada por la entrada de Ca^{2+} .⁹⁻¹¹ En ambos casos, una vez que el balance energético ha sido reestablecido, la AMPK es desfosforilada por la fosfatasa PP2C (Figura 1).¹²

Estructura de la AMPK

La enzima AMPK es un complejo heterotrimérico, el cual consta de las subunidades α , β , γ . La subunidad α es la subunidad catalítica; sin embargo, también es reguladora ya que cuenta con una región autoinhibitoria la cual previene que la enzima sea fosforilada cuando no hay depleción de ATP.¹³ Las subunidades β y γ son únicamente reguladoras. Ambas subunidades son reguladas por las concentraciones de AMP y ATP. La subunidad β constituye la plataforma para la unión de las otras dos subunidades.

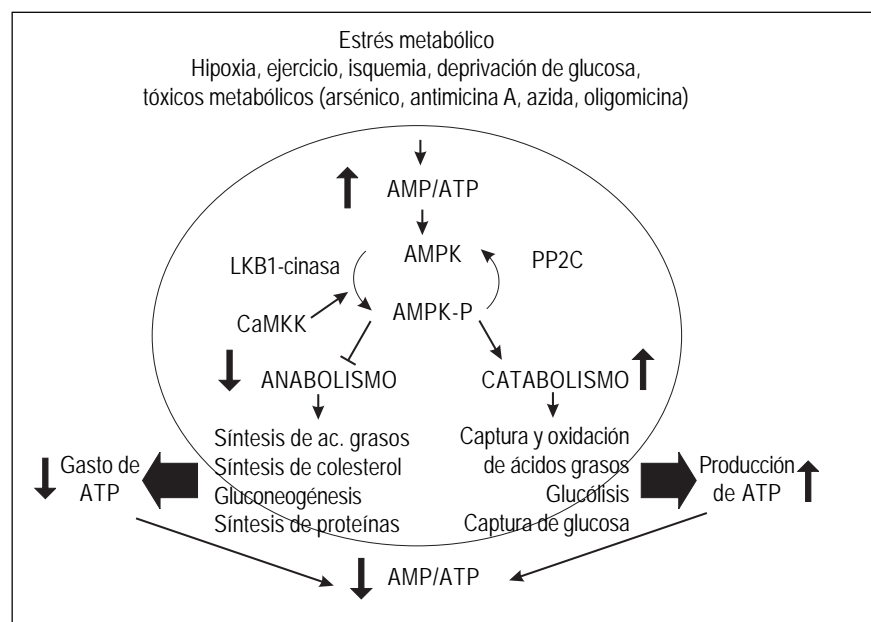


Figura 1. Mecanismo de regulación de la AMPK por estrés metabólico y sus consecuencias en vías anabólicas y catabólicas.

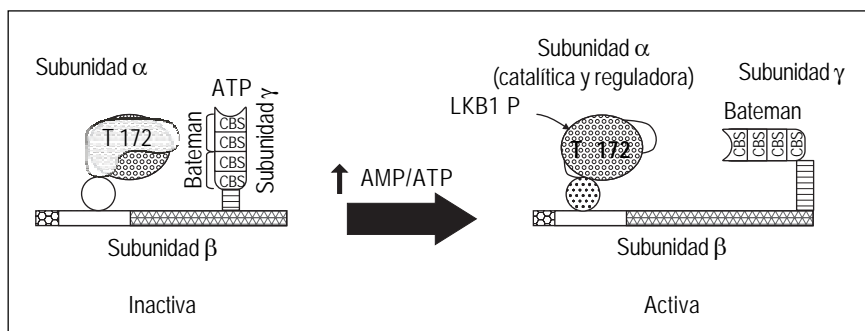


Figura 2. Forma activa e inactiva de la AMPK. Normalmente la concentración de ATP es mayor que la del AMP, por lo que la relación AMP/ATP es baja lo que mantiene a la AMPK en su forma inactiva. Cuando hay consumo de ATP, la relación AMP/ATP aumenta lo que activa a la AMPK

des y se ha involucrado como una parte de la cinasa que puede sensar glucógeno por medio de sus dominios GBD por sus siglas en inglés: *Glycogen-Binding Domain*.¹⁴ La subunidad γ consta de cuatro dominios CBS (cistación β -sintasa).¹⁵ Cada par de dominios CBS se conoce como un dominio Bateman, los cuales son fundamentales para que se lleve a cabo el proceso de fosforilación de la subunidad catalítica por la LKB1.^{16,17} Dependiendo de la relación AMP/ATP se unirá AMP o ATP a los dominios Bateman de la subunidad γ .¹⁸ Si la relación AMP/ATP es elevada, el AMP se une a la subunidad γ , lo que ocasionará un cambio conformacional en la subunidad α , exponiendo el residuo de treonina-172 de la enzima lo que le permite su fosforilación¹⁹ y como consecuencia puede ser activada por la enzima LKB1.²⁰ Bajo condiciones normales, el ATP es más abundante que el AMP, por lo tanto en la relación AMP/ATP disminuye y el exceso de ATP se une a los dominios Bateman evitando que se lleve a cabo el cambio conformacional y la enzima permanecerá no fosforilada y en su forma inactiva (Figura 2).¹⁸

Activadores de la AMPK

- **Estrés celular.** La AMPK se activa por una gran variedad de condiciones que disminuyen las concentraciones de ATP y aumentan las de AMP como es el caso del estrés celular causado por algunos tóxicos metabólicos. El arsenito inhibe el ciclo del ácido tricarboxílico, la antimicina A y azida inhiben la cadena respiratoria, mientras que la oligomicina inhibe a la sintasa mitocondrial de ATP y el dinitrofenol desacopla la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa.¹⁵ La AMPK también se activa por diversos tipos de estrés de origen patológico tales como la privación de glucosa, la isquemia, la hipoxia y el estrés oxidativo.²¹
- **Ejercicio.** Un estrés metabólico que resulta en la activación de la AMPK en condiciones fisiológicas

es el ejercicio, el cual incrementa el consumo de ATP.²² El grado de activación de la AMPK depende de la intensidad del ejercicio. La activación de la AMPK en respuesta al ejercicio en forma aguda inhibe las rutas que consumen ATP y activa el catabolismo para recuperar los niveles de ATP en el músculo. Un aumento en la actividad física reduce el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, ya que la activación de la AMPK por el ejercicio tiene el beneficio de aumentar la oxidación de ácidos grasos.²³ para producir ATP. Se abordará más ampliamente este tema en la sección de músculo esquelético y AMPK.

- **Medicamentos antidiabéticos.** En esta área la AMPK ha tenido una gran importancia ya que se ha reportado que la metformina²⁴ y las tiazolidinedionas, medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la diabetes tipo 2, activan a la AMPK²⁵ (Figura 3) disminuyendo la resistencia a la insulina.

Las tiazolidinedionas, como la rosiglitazona, ocasionan un incremento en la relación AMP/ATP suficiente para llevar a cabo la activación de la AMPK e incrementar la entrada de glucosa al músculo y al tejido adiposo.²⁶ Se ha propuesto que su mecanismo de acción de sensibilización de la insulina es a través de la disminución del exceso de lípidos acumulados en músculo esquelético e hígado mediante la redistribución de los lípidos circulantes al tejido adiposo, esto como consecuencia, en parte, por la estimulación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPAR γ).²⁷ Por otra parte, se ha encontrado que las tiazolidinedionas también pueden activar a la AMPK indirectamente a través de las adipocinas, en particular de la adiponectina^{26,10} que incrementa la fosforilación de la AMPK (Figura 3).

El efecto de las biguanidas en especial de la metformina es aumentar la entrada de glucosa al músculo a través de la translocación del transportador de glucosa GLUT4,²⁸ y de disminuir la pro-

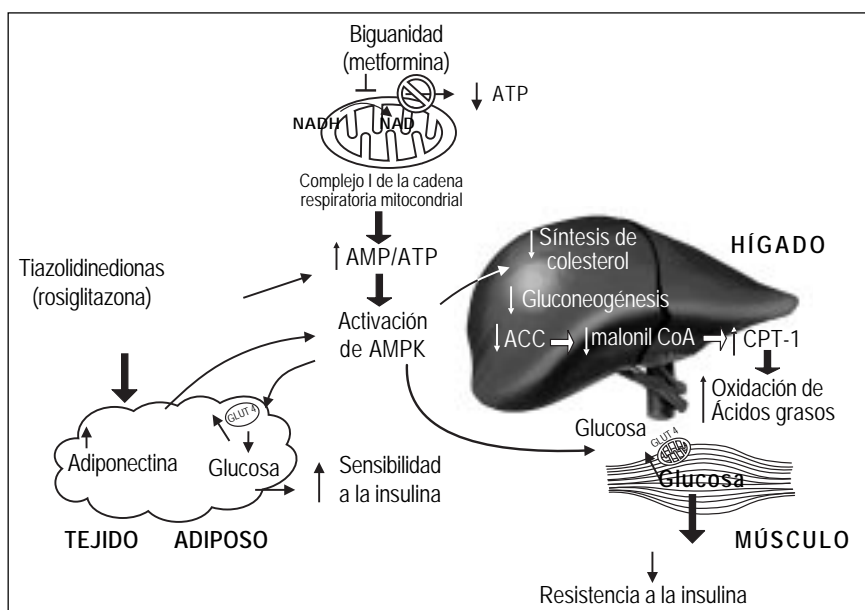


Figura 3. Efecto de los hipoglucemiantes en la activación de la AMPK y su efecto en el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético.

ducción de glucosa hepática a través de una disminución en la gluconeogénesis por medio de la activación de la AMPK aumentando la relación AMP/ATP.²⁹ Sin embargo, cabe mencionar que algunos estudios no han encontrado cambios en esta relación. Por otra parte, la activación de AMPK por la metformina aumenta la oxidación de ácidos grasos por medio de una disminución de la acetil CoA carboxilasa (ACC), la cual disminuye la síntesis de malonil CoA y como consecuencia aumenta la oxidación de ácidos grasos³⁰ mediada por la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1). Sin embargo, algunos otros autores sugieren que estos efectos pudieran no ser directamente debidos a la activación de la AMPK sino también a la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria, lo cual tendría como efecto secundario la depleción de ATP incrementando la relación AMP/ATP (Figura 3).¹⁰

- **Ribonucleosido 5-aminoimidazol 4-carboxamida (AICAR).** El AICAR llamado así en su forma no fosforilada, es un compuesto utilizado para activar a la AMPK y caracterizar sus efectos. Cuando se introduce en la célula por medio de transportadores de adenosinas se convierte por la cinasa de adenosina en el derivado monofosforilado denominado ribonucleósido monofosfato 5-aminoimidazol 4-carboxamida (ZMP) (Figura 4).¹⁰ El ZMP es un análogo de AMP que mimetiza sus efectos sobre la activación alostérica de la AMPK sin cambiar la relación AMP/ATP.³¹ Debido a su constante de afinidad, el ZMP no activa a la AMPK con la misma intensidad que el AMP y en

algunos casos esta menor activación no es suficiente para desencadenar las mismas vías que el AMP.³² Sin embargo, es el compuesto más utilizado para la caracterización de los efectos de la AMPK.

FUNCIÓN DE LA AMPK EN EL CONTROL DE LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA EN DIFERENTES TEJIDOS

Función de la AMPK en el hígado

La AMPK en su función de sensor del estado energético de la célula se ha implicado en el control de la homeostasis de la glucosa y lípidos en el hígado, mediante efectos a corto plazo sobre la inhibición de enzimas y a largo plazo al modificar la expresión de genes.³² Existe evidencia de que la AMPK en el hígado se activa por estímulos fisiológicos tales como el ejercicio, el ayuno de nutrimentos²¹ y fisiopatológicos como la inanición prolongada y el consumo crónico de alcohol, y se inhibe en el posprandio.³²

Ayuno y posprandio

El hígado es un órgano metabólicamente activo donde se sintetizan proteínas, lípidos, colesterol, se almacena glucosa en forma de glucógeno y que además es capaz de aportar glucosa a la circulación a través de la glucogenólisis o de la gluconeogénesis para mantener la concentración adecuada de glucosa en sangre. Estos procesos dependen del estado de ayu-

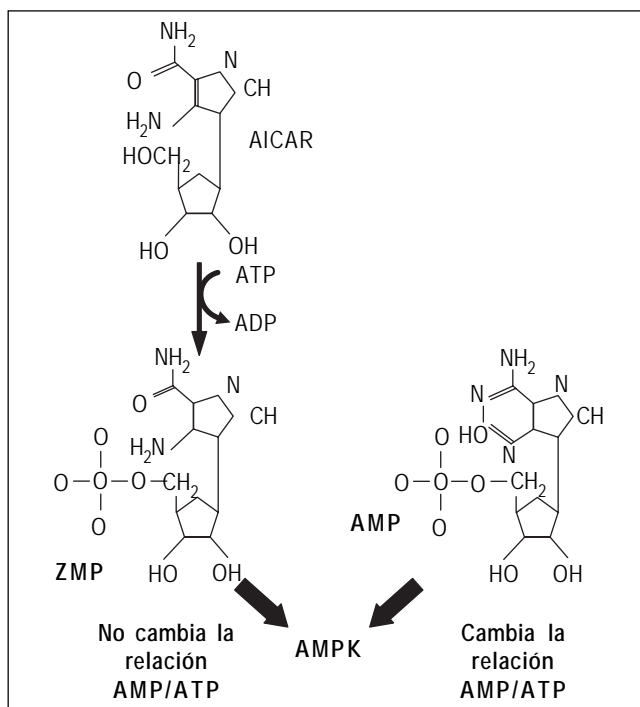


Figura 4. Estructura del activador natural (AMP) de la AMPK y del activador sintético (ribonucleótido 5-aminoimidazol 4-carboxamida (AICAR)) y su efecto sobre la relación AMP/ATP.

no o posprandio del organismo. Durante el ayuno, ocurren modificaciones metabólicas para proveer de glucosa y oxidar lípidos para mantener la homeostasis de energía y de glucosa sanguínea. Al disminuir los niveles de ATP en el ayuno, la enzima AMPK se activa como consecuencia de la demanda de energía.³³ Al activarse la AMPK en el hígado, se inactivan vías anabólicas por medio de la fosforilación de algunas enzimas clave como son la HMG-CoA reductasa (HMGCoAr) en el residuo de serina 872, lo que inhibe la síntesis de colesterol o la fosforilación de la ACC en el residuo de serina 79, inhibiendo la síntesis de ácidos grasos, por medio de una disminución en la concentración de malonil-CoA. Asimismo, de manera indirecta al inactivar la ACC se activa la CPT1 aumentando la oxidación de ácidos grasos.³⁴ Por último, se activa la cinasa del factor de elongación-2 (eEF2), que al estar fosforilado en el residuo de treonina 56 por acción de la AMPK se inactiva, lo que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas.³⁵ También se disminuye la expresión de genes de enzimas involucradas en la gluconeogénesis (fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK), glucosa-6-fosfatasa)³⁶ y la lipogénesis (sintasa de ácidos grasos [FAS]).³² Entre los factores de transcripción que se ven disminuidos en el hígado se encuentran la protei-

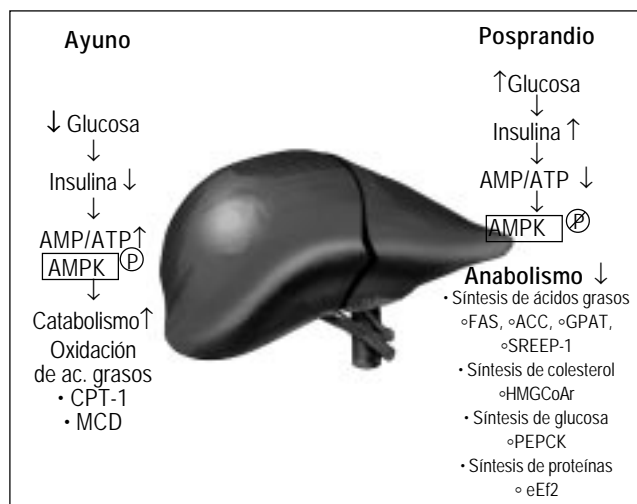


Figura 5. Regulación de la AMPK en el hígado en condiciones de ayuno y posprandio y su efecto en vías catabólicas y anabólicas.

na de unión a los elementos de respuesta a esteroides (SREBP-1c),³⁷ la proteína de unión al elemento de unión a hidratos de carbono (ChREBP)^{38,39} y el factor hepático nuclear (HNF4- α)⁴⁰

En la etapa postprandial, la entrada de glucosa a las células permite que las reservas de glucógeno hepático sean reestablecidas y que el exceso de hidratos de carbono de la dieta sea convertido a triglicéridos, teniendo así un almacén de energía a largo plazo. Durante este proceso, la AMPK se inactiva y los procesos de las vías anabólicas se reestablecen incrementándose la síntesis de ácidos grasos a través de la activación de la ACC e inactivación de la malonil-CoA descarboxilasa (MCD), y a un aumento en la síntesis de colesterol y de síntesis de proteínas mediante la desfosforilación de los sitios que las mantenían inactivas (Figura 5).³³

Esteatosis hepática

El interés en la acción de la AMPK en el hígado durante la obesidad ha ido aumentando después de que se comprobara que esta enzima es mediadora de los efectos de los medicamentos antidiabéticos como la metformina y las tiazolidinedionas. Durante la obesidad, existe un aumento en el depósito de ácidos grasos en forma de triglicéridos en el tejido adiposo. Con el tiempo el adipocito pierde la capacidad de almacenar mayores cantidades de triglicéridos y estos tienen que ser metabolizados en órganos como el hígado, el músculo y el páncreas. En el hígado la acumulación excesiva de triglicéridos conlleva al desarrollo de hígado graso.^{32,41} Debido a esto, se ha pensado que la activación farmacológica de la AMPK pudiera ser una

buena estrategia para aumentar la oxidación de ácidos grasos en el tratamiento de desórdenes metabólicos hepáticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2 y a la obesidad. Asimismo, la activación de la AMPK puede ser protectora en trasplantes de hígados con esteatosis. Sin embargo, se ha encontrado que la activación sostenida de la AMPK pudiera ocasionar acumulación de lípidos en el hígado.^{42,43}

FUNCIÓN DE LA AMPK EN EL MÚSCULO

Ejercicio

Alrededor de 40% del organismo está constituido por músculo esquelético⁴⁴ y probablemente otro 10% corresponde a músculo liso y músculo cardíaco, por lo que la obtención de energía en el músculo para la contracción muscular y durante el ejercicio es de gran importancia. Se ha demostrado que la obtención de energía va a depender del tipo de ejercicio. Los ejercicios de fuerza por periodos cortos por ejemplo levantamiento de pesas no activan la AMPK, mientras que ejercicios de resistencia utilizan la activación de AMPK para la obtención de energía. Durante el ejercicio se incrementa el gasto de energía alrededor de 100 veces con respecto a la condición basal,⁴⁵ hecho que ocasiona un consumo acelerado de ATP produciendo un aumento de AMP que a su vez activa a la AMPK.⁴⁶

Durante el ejercicio de resistencia donde el consumo de ATP es aún mayor, la actividad de la AMPK se incrementa con la intención de mantener con energía al músculo aumentando la oxidación de ácidos grasos y glucólisis,⁴⁷⁻⁴⁹ manteniendo de esta manera la actividad física.⁵⁰

La AMPK en el músculo esquelético durante el ejercicio, también involucra el metabolismo del glucógeno, el metabolismo oxidativo de la glucosa y el de los ácidos grasos y es responsable de las adaptaciones metabólicas a largo plazo del ejercicio de resistencia, particularmente en la regulación de la biogénesis mitocondrial y del metabolismo oxidativo.⁵¹

Durante el ejercicio, la AMPK en el músculo esquelético fosforila a la ACC en el residuo de serina 221 inactivándola,⁵² y además aumenta la activación de la malonil CoA descarboxilasa (MCD),^{48,53,54} como resultado se disminuye la concentración de malonil CoA lo que desinhibe a la CPT1 y con ello se incrementa el ingreso de ácidos grasos a la mitocondria y aumenta la oxidación de ácidos grasos para generar ATP y mantener la actividad física. Existe aún controversia si es que durante el ejercicio la concentración de malonil-CoA disminuye, ya que se ha

observado que la disminución en la concentración de malonil-CoA sólo es detectable en ejercicio muy intenso. Asimismo, estudios *in vivo* han demostrado que la AMPK se activa de forma dependiente a la intensidad del ejercicio^{46,55,56} y aún cuando la AMPK en el músculo esquelético es sensible a citocinas como la leptina y la adiponectina, la activación de la AMPK es dependiente en una mayor proporción de mecanismos locales⁴⁷ como es el contenido de glucógeno.^{55,57}

Durante el ejercicio donde hay un consumo acelerado de ATP, aumenta la relación AMP/ATP que activa a la AMPK y por lo tanto el rompimiento de glucógeno por medio de la glucógeno fosforilasa ocasionando que la concentración glucógeno disminuya y que incremente la oxidación de glucosa y de ácidos grasos para la obtención de energía.⁵⁸

Otra de las funciones de la AMPK durante el ejercicio es promover la entrada de glucosa a la célula de forma independiente a la acción de la insulina a través de la translocación de GLUT4.²⁸ Un mecanismo probable por el cual la AMPK regula la cantidad de GLUT4 en la membrana celular es por medio de la proteína AS160. Se ha observado que en el músculo esquelético, la proteína AS160 puede ser fosforilada por la AMPK, y esto se ha asociado con una mayor translocación de GLUT4 independiente de insulina.⁵⁹ La AMPK puede fosforilar a p38 MAPK (*Mitogen Ac-*

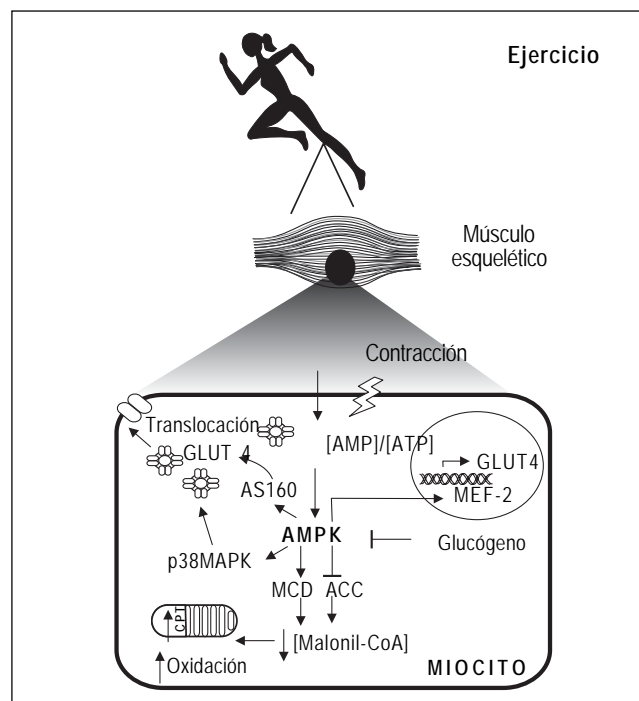


Figura 6. Regulación de la AMPK durante el ejercicio en el músculo esquelético.

tivated Protein Kinase), esta cinasa forma parte de la familia MAP de las cinasas que fosforila residuos de serina/treonina y que activa la translocación de GLUT4 a la membrana.⁶⁰ Otro de los mecanismos por los cuales la AMPK podría incrementar la cantidad de GLUT4 presente en la membrana es incrementando su transcripción activando la unión del factor de transcripción MEF2 a la región promotora del gen de GLUT4 (Figura 6).⁶¹

Por último, otro factor que hace que la AMPK tenga importancia en el ejercicio es que incrementa la biogénesis mitocondrial a través de una aumento en la expresión de PGC1- α (coactivador de PPAR γ)⁶² ya que se ha visto que su expresión incrementa en ratas tratadas con AICAR un activador de la AMPK.⁶³

Resistencia a la insulina

El músculo en reposo es el responsable de 20% del metabolismo de glucosa, pero bajo condiciones de estimulación por insulina es el responsable de 80% de la captación de glucosa^{64,65} y más de un 80% de esta glucosa se acumula en forma de glucógeno. Por lo tanto, el músculo es el tejido que contribuye en mayor proporción a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2. En pacientes diabéticos, la glucosa captada en respuesta a insulina es un 30-40% menor que en individuos no diabéticos, y un 90% de esta disminución se debe a una menor captación por tejidos periféricos, principalmente el músculo. La resistencia a la insulina en el músculo esquelético se define como un defecto en la acción de la insulina sobre la entrada de glucosa. Estudios previos sugieren que una disminución en la actividad de la AMPK pudiera ser uno de los factores involucrados en el desarrollo de la resistencia a la insulina en el músculo e incluso se ha asociado un polimorfismo de la AMPK en una población japonesa con resistencia a la insulina.^{63,66} La resistencia a la insulina ocurre principalmente cuando se fosforila el sustrato del receptor de insulina (IRS) en residuos de serina en lugar de uno de tirosina.⁶⁷ La resistencia a la insulina se disminuye a través de dos mecanismos por la enzima AMPK: El primero consiste en incrementar la fosforilación de IRS1, lo cual incrementa la señalización de la insulina. El segundo mecanismo es a través de la fosforilación de proteínas que incrementan la translocación de GLUT4.^{10,67} Se ha involucrado al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y a la S6 cinasa 1 de mTor (S6K1) como algunos de los responsables de promover la fosforilación del IRS en el residuo de serina. La S6K1 fosforila al IRS en residuos de serina disminuyendo así la fosforilación de residuos de tirosina y

por lo tanto la señalización de la insulina. Asimismo, esta cinasa disminuye la expresión de IRS a través de alteraciones en su transcripción. La función de la AMPK es inhibir la fosforilación de la S6K1, lo cual incrementa la fosforilación en residuos de tirosina del IRS y por lo tanto incrementa la sensibilidad a insulina.⁶⁷ También la AMPK puede fosforilar directamente a mTor (*mammalian target of rapamycin*),⁶⁸ lo cual previene la activación de S6K1 y de este modo directamente se favorece la señalización de la insulina.⁶⁹

El TNF α ha sido relacionado con la resistencia a la insulina debido a que se ha correlacionado con una reducción de la entrada de glucosa por la acción de la insulina, incluso se ha reportado que la neutralización de los efectos de TNF α por un tiempo prolongado en humanos mejora la sensibilidad a la insulina.⁶⁷ Se ha observado que TNF α contribuye a la activación de los residuos de serina/treonina de la cinasa JNK (c-jun Terminal amino kinase), lo cual conlleva a que el IRS se fosforile en los residuos de treonina. Además, TNF α incrementa la expresión de la fosfatasa PP2C, la cual inactiva a la AMPK lo que disminuye la sensibilidad a la insulina.⁷⁰

Asimismo, se han evaluado los efectos de algunos compuestos como el ácido α -lipóico sobre la sensibilidad a la insulina. El ácido α -lipóico disminuye la resistencia a la insulina en el músculo esquelético mediante la estimulación de insulina a través de la PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa) efectos mediados por la activación de la AMPK.⁷¹ También el ejercicio en ratas obesas resistentes a la insulina aumenta la expresión y fosforilación de AMPK debido a que restaura la expresión de la enzima LKB1.

FUNCIÓN DE LA AMPK EN EL TEJIDO ADIPOSO

La principal fuente de energía almacenada en el adipocito está representada por los triglicéridos. El origen de los lípidos almacenados puede ser de la dieta o de la síntesis de novo en el adipocito. La captura de los lípidos del plasma se lleva a cabo por la lipoproteína lipasa, la cual hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones y los de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para producir ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos entran al adipocito y se re-esterifican al esqueleto de glicerol fosfato para formar triglicéridos en el adipocito. Cuando se requiere energía, los triglicéridos son hidrolizados (lipólisis) a ácidos grasos y glicerol y son exportados a la circulación. El tejido adiposo juega un papel clave en la regulación

de la sensibilidad a la insulina a través de la liberación de ácidos grasos.

Al ser la AMPK una de las principales enzimas reguladoras del balance energético, su activación juega un papel importante en la regulación de la lipogénesis, lipólisis y oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo.

La inhibición de la lipogénesis como hemos mencionado es a través de la inhibición de la ACC, lo cual lleva a una disminución en la actividad lipogénica. Esto también ocurre durante el ejercicio en el tejido adiposo disminuyendo la síntesis de triglicéridos.

Otra de las funciones del tejido adiposo es el rompimiento de triglicéridos para la formación de ácidos grasos a través de rutas lipolíticas para ser utilizados en tejidos periféricos. Se ha propuesto que la AMPK antagoniza la lipólisis en adipocitos⁷² y que durante el ejercicio y el ayuno se activaba la AMPK disminuyendo así la lipólisis. La inhibición de la lipólisis por activación de la AMPK es a través de la fosforilación de la lipasa sensible a hormona (HSL por sus siglas en inglés)⁷³ en el residuo de serina 565 en los adipocitos. Su actividad es controlada por los niveles de cAMP que a su vez activan a la proteína cinasa dependiente de cAMP o también llamada PKA por sus siglas en inglés. La PKA fosforila a la HSL en el residuo de serina 563 ocasionando un incremento en su actividad y su translocación a la membrana celular. La fosforilación de la AMPK en el sitio mencionado previene la fosforilación de la HSL por la PKA.⁷⁴ Se ha propuesto que el efecto de la disminución de la lipólisis por la AMPK pudiera ser un mecanismo que limite que se drene energía celular por depleción de ATP.^{72,75} Asimismo, esta acción de la AMPK se piensa pudiera jugar un papel importante en disminuir la disponibilidad de ácidos grasos en el plasma, pudiendo contribuir de este modo a disminuir el desarrollo de resistencia a la insulina.⁷⁶ Sin embargo, el papel de la AMPK en la disminución de la lipólisis es controversial ya que algunos otros estudios han reportado una estimulación de la lipólisis por la AMPK.^{74,77} Estos estudios observaron que al estimular adipocitos con isoprenalina y forskolina, se incrementaba también la fosforilación de la AMPK y que incluso la fosforilación de la HSL por la AMPK pudiera ser responsable de su translocación y de este modo de un incremento en la lipólisis.

En cuanto a la oxidación de ácidos grasos se ha observado en adipocitos de roedores que sobreexpresan la proteína mitocondrial desacoplante (UCP-1) un aumento en la relación AMP/ATP dando lugar a una activación de la AMPK, inactivación de la ACC, disminución en la lipogénesis e

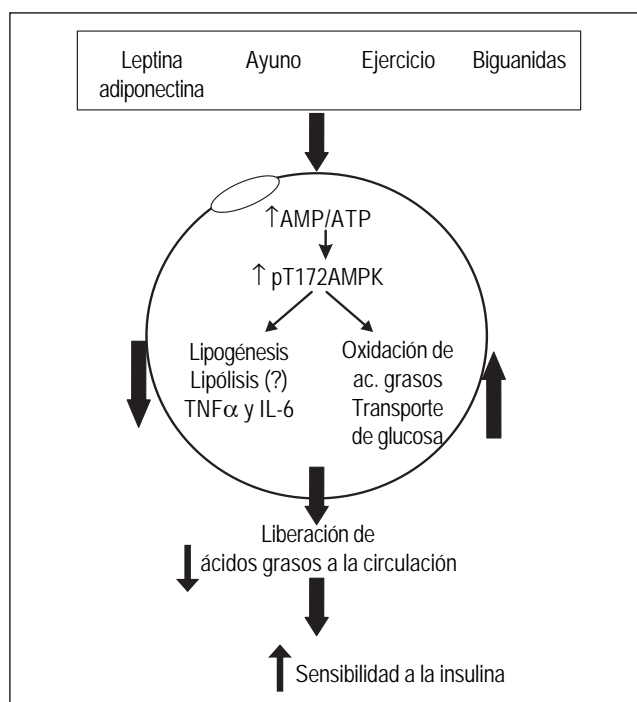


Figura 7. Activación de la AMPK en tejido adiposo y su relación con la sensibilidad a la insulina.

inducción de la capacidad de oxidación de ácidos grasos por desinhibición de la CPT-1, la cual cataliza la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación (Figura 7).⁷⁶

Adipocinas

En la actualidad el tejido adiposo es considerado como un órgano endócrino involucrado en la homeostasis energética del organismo secretando hormonas, citocinas y lípidos.⁷⁸ La leptina es una hormona que juega un papel muy importante en el control de la ingesta de alimentos; asimismo, ha sido involucrada en la oxidación de lípidos, en la entrada de glucosa y en la prevención de la acumulación de lípidos en tejidos no adiposos. Se ha observado que la leptina activa directamente la AMPK en el músculo e incrementa la oxidación de ácidos grasos.^{1,79} La hormona adiponectina incrementa la oxidación de ácidos grasos, incrementa la entrada de glucosa e inhibe la gluconeogénesis.⁸⁰ Estas adipocinas también activan a la AMPK en el tejido adiposo por medio de cambios en la relación AMP/ATP, así como por activación de la cinasa LKB1.^{80,81} Otra adipocina secretada por el tejido adiposo es la interleucina-6 (IL-6)⁷⁸ que también activa a la AMPK de los adipocitos. Asimismo, se ha sugerido que el efecto del ejercicio sobre la AMPK pueda ser secundario a la secreción de interleucina-6

(IL-6) en el músculo ya que el músculo también secreta esta hormona en el ejercicio (Figura 7).⁸²

FUNCIÓN DE LA AMPK EN EL CORAZÓN

La demanda de ATP es elevada en el corazón, debido a que además del metabolismo basal requiere una gran cantidad de energía para su función de contracción. Esta energía es principalmente proporcionada por el metabolismo oxidativo mitocondrial y en una menor proporción también proviene de la glucólisis.⁸³ En el corazón, la AMPK es activada mediante el incremento en la relación AMP/ATP durante la hipertrofia cardíaca o la isquemia o durante el ejercicio aeróbico.¹ Los blancos directos de la AMPK en el corazón son la fosfofructocinasa, la cual aumenta la glucólisis, el complejo p38 MAPK/TAB1, el cual incrementa el transportador GLUT4, la ACC la cual es inhibida e incrementa de manera indirecta la oxidación de ácidos grasos y a la cinasa del eEF2 (factor de elongación 2), la cual disminuye la síntesis de proteínas.^{83,84} La AMPK en el corazón también influye sobre el transporte de glucosa mediante la activación de la vía de señalización del óxido nítrico,⁸⁵ por la activación de la proteína cinasa B (PKB).⁸⁶ La activación de la AMPK en el músculo cardíaco incrementa la producción de energía e inhibe la apoptosis, por lo tanto, protege al corazón en la isquemia. Sin embargo, la activación de la AMPK por isquemia con concentraciones muy elevadas de ácidos grasos, lleva a la oxidación de ácidos grasos no sólo durante la isquemia sino después de ésta. Lo anterior puede contribuir a daño isquémico secundario a la inhibición de la oxidación de la glucosa,⁸⁷ lo cual resulta en una menor eficiencia cardíaca.⁸³ Sin embargo, la activación de la AMPK en el músculo cardíaco sigue siendo mayormente implicada en patologías cardíacas hereditarias. El principal factor que se ha asociado con estas patologías es la subunidad γ de la AMPK. Existen tres isoformas de esta subunidad, siendo la isoforma $\gamma 1$ la que se expresa primordialmente en la mayoría de los tejidos, incluyendo al corazón.^{16,58} Sin embargo, son las mutaciones de la subunidad $\gamma 2$ las que se han asociado con hipertrofia cardíaca por acumulación de glucógeno.⁸⁸ Esta patología se ha asociado a la mutación en el gen PPKAG2, la cual causa cardiomiopatía por acumulación de glucógeno miocárdial, síndrome de preexcitación e hipertrofia cardíaca.^{89,90} Se han identificado seis mutaciones puntuales en el gen que codifica para la isoforma $\gamma 2$ y 4 de ellas que afectan al dominio Bateman N-terminal y dos el C-terminal.^{1,89} También se ha reportado que pudiera existir una relación con el dominio de unión a glucó-

geno (GBD) de la subunidad β de la AMPK, ya que parece tener un efecto en la acumulación de glucógeno cuando la enzima está sobreexpresada.⁹¹ Aún permanece en controversia si la AMPK tiene un efecto protector en patologías cardíacas o si contribuye a exacerbarlas.⁸³

Por último, es importante señalar que los medicamentos antidiabéticos como la metformina también incrementan la actividad de la AMPK en el músculo cardíaco a través de un aumento en las concentraciones de AMP.⁸⁸

FUNCIÓN DE LA AMPK EN EL HIPOTÁLAMO

Las neuronas del hipotálamo responden a señales metabólicas y neuroendocrinas, las cuales coordinan la respuesta del organismo a cambios en la ingestión energética y el gasto energético.⁹² La AMPK también se expresa en las células neuronales⁹³ y participa en la regulación de la ingesta energética y el peso corporal mediante la regulación de las señales orexigénicas y anorexigénicas en el hipotálamo.^{94,95}

Durante el ayuno, cuando hay depleción de energía se observa un incremento de la actividad de la AMPK en diversas regiones hipotalámicas que mandan una señal orexigénica para estimular la ingesta calórica, mientras que durante el posprandio se inhibe. Cuando la relación AMP/ATP se reestablece, las señales anorexigénicas reguladas por la leptina inhiben la activación de la AMPK. Estos efectos pudieran ser resultado de cambios en la glucosa y la insulina, ya que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia suprimen la actividad de la AMPK.¹ Otro factor que inhibe la AMPK en el hipotálamo pero únicamente en el núcleo ventricular y arcuato es la hormona anorexigénica leptina. Se ha observado que para que la leptina pueda ejercer su efecto en la ingesta de energía tiene que existir la inhibición de la AMPK en el hipotálamo, que es dependiente de la señalización del receptor 4 de melanocortina.⁷⁸

La sobreexpresión de una forma predominantemente negativa de la AMPK en el hipotálamo suprime la expresión de neuropéptidos orexigénicos como el neuropéptido Y (NPY) y del AgRP (*agouti-related peptide*) en el núcleo arcuato y se aumenta la expresión cuando se inyecta una forma constitutivamente activa de la AMPK.⁹⁶ Además de éstos, otras moléculas como la grelina y los cannabinoides han demostrado estimular también la actividad de la AMPK en el hipotálamo, lo cual podría contribuir a sus efectos orexigénicos.⁹⁴

Así la vía de la AMPK en el hipotálamo y tejidos periféricos coordinadamente integra señales de varias hormonas, péptidos y nutrientes para mantener la homeostasis.⁹⁷

CONCLUSIÓN

Como se puede ver, la AMPK juega un papel muy importante en la regulación del balance energético en todo el organismo mediante la integración de señales en respuesta a nutrientes y hormonas. La AMPK representa un sensor de energía y un regulador metabólico muy versátil que ejerce efectos regulatorios en el hipotálamo y en diversos tejidos periféricos. La activación de AMPK en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo aumenta el metabolismo, la sensibilidad a la insulina y la expresión de algunos genes, lo cual en conjunto promueve un ambiente metabólico favorable para la prevención o tratamiento de la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y la diabetes tipo 2. Por lo tanto, La AMPK provee un blanco farmacológico que puede servir de herramienta para el tratamiento y control de diversas enfermedades, lo cual hace que su estudio sea muy importante. Dado que numerosas vías metabólicas que son reguladas por la AMPK también se controlan por otras hormonas o señales metabólicas, el descubrimiento de la interrelación de estas señales será de gran interés para el mejor entendimiento de la función de la AMPK.

REFERENCIAS

- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1: 15-25.
- Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade—a unifying system for energy control. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 18-24.
- Steinberg GR, Macaulay SL, Febbraio MA, Kemp BE. AMP-activated protein kinase—the fat controller of the energy railroad. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 655-65.
- Hardie DG, Salt IP, Hawley SA, Davies SP. AMP-activated protein kinase: an ultrasensitive system for monitoring cellular energy charge. *Biochem J* 1999; 338: 717-22.
- Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling pathways. *Annu Rev Biochem* 2006; 75: 137-63.
- Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184-87.
- Carling D, Fryer LG, Woods A, Daniel T, Jarvie SL, Whitrow H. Bypassing the glucose/fatty acid cycle: AMP-activated protein kinase. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1157-60.
- Birnbaum MJ. Activating AMP-activated protein kinase without AMP. *Mol Cell* 2005; 19: 289-90.
- Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ, Ross L, Bain J, Edelman AM, et al. Calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metab* 2005; 2: 9-19.
- Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007; 100: 328-41.
- Evans AM. AMP-activated protein kinase and the regulation of Ca²⁺ signalling in O₂-sensing cells. *J Physiol* 2006; 574: 113-23.
- Hardie DG, Carling D, Carlson M. The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell? *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 821-55.
- Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *BioEssays* 2001; 23: 1112-19.
- Hardie DG. New roles for the LKB1→AMPK pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 167-73.
- Corton JM, Gillespie JG, Hardie DG. Role of the AMP-activated protein kinase in the cellular stress response. *Curr Biol* 1994; 4: 315-24.
- Cheung PCF, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase γ subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 2000; 346: 659-69.
- Kemp BE. Bateman domains and adenosine derivatives form a binding contract. *J Clin Invest* 2004; 113: 182-4.
- Adams J, Chen ZP, Van Denderen BJ, Morton CJ, Parker MW, Witters LA, et al. Intrasteric control of AMPK via the gamma1 subunit AMP allosteric regulatory site. *Protein Sci* 2004; 13: 155-65.
- Hawley SA, Davison M, Woods A, Davies SP, K. BR, Carling D, Hardie DG. Characterization of the AMP-activated protein kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1996; 271: 27879-87.
- Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, Leiper FC, Fryer LGD, Neumann D, et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr Biol* 2003; 13: 2004-08.
- Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway—new players upstream and downstream. *J Cell Sci* 2004; 117: 5479-87.
- Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol* 1996; 270: E299-E304.
- Merrill GF, Kurth EJ, Hardie DG, Winder WW. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. *Am J Physiol* 1997; 273: E1107-E1112.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody JW, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-74.
- Fryer LGD, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 25226-32.
- Ye JM, Dzamko N, Hoy AJ, Iglesias MA, Kemp BE, Kraegen E. Rosiglitazone treatment enhances acute AMP-activated protein kinase mediated muscle and adipose tissue glucose uptake in high fat fed rats. *Diabetes* 2006; 55: 2797-804.
- Lessard SJ, Chen ZP, Watt MJ, Hashem M, Reid JJ, Febbraio MA, et al. Chronic rosiglitazone treatment restores AMPK α 2 activity in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E251-E257.
- Kurth-Kraczek EJ, Hirshman MF, Goodyear LJ, Winder WW. 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT 4 translocation in skeletal muscle. *Diabetes* 1999; 48: 1667-71.
- Suwa M, Egashira T, Nakano H, Sasaki H, Kumagai S. Metformin increases the PGC-1 α protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1685-92.
- McCarty MF. AMPK activation as a strategy for reversing the endothelial lipotoxicity underlying the increased vascular risk associated with insulin resistance syndrome. *Med Hypotheses* 2005; 64: 1211-5.
- Corton JM, Gillespie JG, Hawley SA, Hardie DG. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside. A specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cell? *Eur J Biochem* 1995; 229: 558-65.
- Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a

- new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J Physiol* 2006; 574: 41-53.
33. Assifi MM, Suchankova G, Constant S, Prentki M, Saha K, Ruderman NB. AMP-activated protein kinase and coordination of hepatic fatty acid metabolism of starved-carbohydrate-refed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E794-E800.
 34. Muoio DM, Seefeld K, Witters LA, Coleman RA. AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. *Biochem J* 1999; 338(Pt 3): 783-91.
 35. Horman S, Browne GJ, Krause U, Patel JV, Vertommen D, Bertrand L, et al. Activation of AMP-activated protein kinase leads to the phosphorylation of elongation factor 2 and an inhibition of protein synthesis. *Curr Biol* 2002; 12: 1419-23.
 36. Leclerc I, Kahn A, Doiron B. The 5'-AMP-activated protein kinase inhibits the transcriptional stimulation by glucose in liver cells, acting through the glucose response complex. *FEBS Lett* 1998; 431: 180-4.
 37. Tomita K, Tomiya G, Ando S, Kitamura N, Koizumi H, Kato S, et al. AICAR, an AMPK activator, has protective effects on alcohol-induce fatty liver in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 240S-245S.
 38. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induce transcription. Regulation of carbohydrate responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2002; 277: 3829-35.
 39. Kawaguchi T, Takenoshita M, Kabshima T, Uyeda K. Glucose and cAMP regulate the L-type pyruvate kinase gene by phosphorylation/dephosphorylation of the carbohydrate response element binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13710-15.
 40. Leclerc I, Lenzner C, Gourdon L, Vaulonts S, Khan A, Viollet B. Hepatocyte nuclear factor-4 a involved in type 1 maturity-onset diabetes of the young is anovel target of AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2001; 50: 1515-21.
 41. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 365-73.
 42. Carrasco-Chaumel E, Rosello-Catafau J, Bartrons R, Franco-Gou R, Xaus C, Casillas A, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase and nitric oxide in rat steatotic liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43: 997-1006.
 43. Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A, et al. Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes* 2005; 54: 1331-9.
 44. Watt MJ, Dzamko N, Thomas WG, Rose-John S, Ernst M, Carling D, et al. CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK. *Nat Med* 2006; 12: 541-8.
 45. Sahlin K, Tonkonogi M, Soderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand* 1998; 162: 261-6.
 46. Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol* 1996; 270: E299-E304.
 47. Hayashi T, Hirshman MF, Kurth EJ, Winder WW, Goodyear LJ. Evidence for 5' AMP-activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glucose transport. *Diabetes* 1998; 47: 1369-73.
 48. Saha AK, Schwarzin AJ, Roduit R, Masse F, Kaushik V, Tornheim K, et al. Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside. *J Biol Chem* 2000; 275: 24279-83.
 49. Watt MJ, Steinberg GR, Chen ZP, Kemp BE, Febbraio MA. Fatty acids stimulate AMP-activated protein kinase and enhance fatty acid oxidation in L6 myotubes. *J Physiol* 2006; 574: 139-47.
 50. Ellingson WJ, Chesser DG, Winder WW. Effects of 3-phosphoglycerate and other metabolites on the activation of AMP-activated protein kinase by LKB1-STRAD-MO25. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E400-E407.
 51. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett* 2003; 546: 113-20.
 52. Abu-Elheiga L, Matzuk MM, Abo-Hashema KA, Wakil SJ. Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase 2. *Science* 2001; 291: 2613-6.
 53. Park H, Kaushik VK, Constant S, Prentki M, Przybytkowski E, Ruderman NB, Saha AK. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise. *J Biol Chem* 2002; 277: 32571-7.
 54. Saha AK, Ruderman NB. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase: an expanding partnership. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 65-70.
 55. Wojtaszewski JF, Nielsen P, Hansen BF, Richter EA, Kiens B. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J physiol* 2000; 528: 221-6.
 56. Chen ZP, Stephens TJ, Murthy S, Canny BJ, Hargreaves M, Witters LA, et al. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. *Diabetes* 2003; 52: 2205-12.
 57. Derave W, Ai H, Ihlemann J, Witters LA, Kristiansen S, Richter EA, Ploug T. Dissociation of AMP-activated protein kinase activation and glucose transport in contracting slow-twitch muscle. *Diabetes* 2000; 49: 1281-7.
 58. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144: 5179-83.
 59. Thong FS, Bilan PJ, Klip A. The Rab GTPase-activating protein AS160 integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulating GLUT4 traffic. *Diabetes* 2007; 56: 414-23.
 60. Fryer LG, Fougelle F, Barnes K, Baldwin SA, Woods A, Carling D. Characterization of the role of the AMP-activated protein kinase in the stimulation of glucose transport in skeletal muscle cells. *Biochem J* 2002; 363: 167-74.
 61. Winder WW. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1017-28.
 62. Reznick RM, Shulman GI. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis. *J Physiol* 2006; 574: 33-9.
 63. Sriwijitkamol A, Ivy JL, Christ-Roberts C, DeFronzo RA, Mandarino LJ and Masi N. LKB1-AMPK signaling in muscle from obese insulin-resistant Zucker rats and effects of training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E925-E932.
 64. Masi N, Goodyear LJ. Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2: 119-27.
 65. Muni N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2074-81.
 66. Horikoshi M, Hara K, Ohashi J, Miyake K, Tokunaga K, Ito C, et al. A polymorphism in the AMPKalpha2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2006; 55: 919-23.
 67. Steinberg GR. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. *Cell Cycle* 2007; 6: 888-94.

68. Cheng SW, Fryer LG, Carling D, Shepherd PR. Thr 2446 is a novel mammalian target of rapamycin (mTor) phosphorylation site regulated by nutrient status. *J Biol Chem* 2004; 279: 15719-22.
69. Ju JS, Gitcho MA, Casmaer CA, Patil PB, Han DG, Spencer SA, Fisher JS. Potentiation of insulin-stimulated glucose transport by the AMP-activated protein kinase. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C564-C572.
70. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-6.
71. Lee WJ, Song KH, Koh EH, Won JC, Kim HS, Park HS, et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 885-91.
72. Sullivan JE, Brocklehurst KJ, Marley AE, Carey F, Carling D, Beri RK. Inhibition of lipolysis and lipogenesis in isolated rat adipocytes with AICAR, a cell-permeable activator of AMP-activated protein kinase. *FEBS Lett* 1994; 353: 33-6.
73. Garton AJ, Campbell DG, Carling D, Hardie DG, Colbran RJ, Yeaman SJ. Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism. *Eur J Biochem* 1989; 179: 249-54.
74. Yin W, Mu J, Birnbaum MJ. Role of AMP-activated protein kinase in cyclic AMP-dependent lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 43074-80.
75. Sponarova J, Mustard KJ, Horakova O, Flachs P, Rossmeisl M, Brauner P, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in fat depot-specific metabolic changes during starvation. *FEBS Lett* 2005; 579: 6105-10.
76. Daval M, Foulfelle F, Ferre P. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. *J Physiol* 2006; 574: 55-62.
77. Moule SK, Denton RM. The activation of p38 MAPK by the beta-adrenergic agonist isoproterenol in rat epididymal fat cells. *FEBS Lett* 1998; 439: 287-90.
78. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* (Silver Spring) 2006; 14(Suppl. 5): 242S-249S.
79. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-43.
80. Kola B, Boscaro M, Rutter GA, Grossman AB, Korbonits M. Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 205-15.
81. Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R, Unger RH. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2058-63.
82. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, Saha AK, Luo Z, Xiang X, et al. Interleukin-6 Regulation of AMP-Activated Protein Kinase: Potential Role in the Systemic Response to Exercise and Prevention of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 2006; 55(Suppl. 2): S48-S54.
83. Dyck JR, Lopaschuk GD. AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally? *J Physiol* 2006; 574: 95-112.
84. Browne GJ, Finn SG, Proud CG. Stimulation of the AMP-activated protein kinase leads to activation of eukaryotic elongation factor 2 kinase and to its phosphorylation at a novel site, serine 398. *J Biol Chem* 2004; 279: 12220-31.
85. Li J, Hu X, Selvakumar P, Russell RR 3rd, Cushman SW, Holman GD, Young LH. Role of the nitric oxide pathway in AMPK-mediated glucose uptake and GLUT4 translocation in heart muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E834-E841.
86. Bertrand L, Ginion A, Beauloye C, Hebert AD, Guigas B, Hue L, Vanoverschelde JL. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H239-H250.
87. Zhang L, He H, Balschi JA. Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in the heart by increasing cytosolic AMP concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; In Press DOI:10.1152.
88. Daniel T, Carling D. Functional analysis of mutations in the gamma 2 subunit of AMP-activated protein kinase associated with cardiac hypertrophy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Biol Chem* 2002; 277: 51017-24.
89. Arad M, Seidman CE, Seidman JG. AMP-activated protein kinase in the heart: role during health and disease. *Circ Res* 2007; 100: 474-88.
90. Luptak I, Shen M, He H, Hirshman MF, Musi N, Goodyear LJ, et al. Aberrant activation of AMP-activated protein kinase remodels metabolic network in favor of cardiac glycogen storage. *J Clin Invest* 2007; 117: 1432-39.
91. Hudson ER, Pan DA, James J, Lucocq JM, Hawley SA, Green KA, et al. A novel domain in AMP-activated protein kinase causes glycogen storage bodies similar to those seen in hereditary cardiac arrhythmias. *Curr Biol* 2003; 13: 861-6.
92. Cai F, Gyulhandanyan AV, Wheeler MB, Belsham DD. Glucose regulates AMP-activated protein kinase activity and gene expression in clonal, hypothalamic neurons expressing proopiomelanocortin: additive effects of leptin or insulin. *J Endocrinol* 2007; 192: 605-14.
93. Turnley AM, Stapleton D, Mann RJ, Witters LA, Kemp BE, Bartlett PF. Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system. *J Neurochem* 1999; 72: 1707-16.
94. Xue B, Kahn BB. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J Physiol* 2006; 574: 73-83.
95. Simler N, Malgouyre A, Koulmann N, Alonso A, Peinnequin A, Bigard X. Hypoxic stimulus alters hypothalamic AMP-activated protein kinase phosphorylation concomitant to hypophagia. *J Appl Physiol* 2007.
96. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004; 428: 569-74.
97. Ramamurthy S, Ronnett GV. Developing a head for energy sensing: AMP-activated protein kinase as a multifunctional metabolic sensor in the brain. *J Physiol* 2006; 574: 85-93.
98. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 2004; 279: 12005-8.

Reimpresos:

Dra. Nimbe Torres y Torres

Departamento de Fisiología de la Nutrición,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga No 15, Tlalpan
Col Sección XVI,
14080 México, D.F.
Correo electrónico: nimbet@quetzal.innsz.mx

Recibido el 22 de junio de 2007.
Aceptado el 19 de septiembre de 2007.