

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XVII - Núm. 2-3

1976

Consejo de Redacción

Director:

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

Director Ejecutivo:

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

Vocales:

Prof. Dr. D. Alberto Ramos
Cormenzana

Prof. Dr. D. Fermín Sánchez
de Medina Contreras

Prof. Dr. D. Antonio Cerezo
Galán

Prof. Dra. María A. López

Secretario de Redacción:

Prof. Dr. D. Luis Bravo Díaz

Redacción y Administración:

Facultad de Farmacia,
Granada - España.

Dep. Legal. GR: núm. 17-1960

Imprime:

Gráficas del Sur, S. A.

Boquerón, 6

Granada 1976.

1.000 ejemplares

Sumario

PAG.

- In memoriam Prof. Dr. Aurelio Murillo. Por el Prof. G. Varela ... 173
- Revisión sobre la aportación científica del Profesor Murillo ... 177

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Adaptación metabólica de la corteza renal al ejercicio. Por F. Sánchez de Medina ... 213
- Metabolismo del ácido mevalónico en vegetales. Por E. García ... 229
- Los pisos de vegetación de Sierra Nevada. Por F. Esteve ... 251
- Disgregación/disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica. I.- Dispositivas, métodos e interpretaciones cinéticas. Por J. Sánchez, A. Cerezo y J. M.^a Suñé ... 259
- Influencia de los procesos metabólicos ruminales sobre la calidad nutritiva del componente nitrogenado de la dieta. Por S. Zamora, J. A. García y M. A. López ... 277

● Investigación de la síntesis y acumulación de Vitaminas por especies del género bacillus	285
● Acido carboxietilendiaminotetraacético. I. Estudio de su estructura y fuerza ácida. Por S. González, F. J. Sánchez y M. F. Moraes	295
● Valoración amperométrica de aminas simpaticomiméticas mediante tetrafenilborato. I. Propiedades físicas y fisico-químicas de las sales. Por G. Crovetto, J. Thomas y L. Crovetto	307
● La Historia de la Farmacia que se ha escrito. Por J. L. Valverde	325
● Resistencia de las larvas de trichinella spiralis a la acción digestiva de las larvas carnívoras de calliphora vicina y lucilia sericata. Por M. ^a C. Mascaró y D. Guevara Pozo	359
● Método «multirresiduo» para la determinación de pesticidas. Por José M. ^a Abenza y M. Monteoliva	371
Bibliografía	381

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA

ADAPTACION METABOLICA DE LA CORTEZA RENAL AL EJERCICIO

FERMIN SANCHEZ DE MEDINA CONTRERAS

RESUMEN

Se ha encontrado un aumento en la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa y las actividades amoniogénica y gluconeogénica renales en ratas durante el ejercicio (natación en agua a 22°C) que parece estar vinculado a la acidosis láctica concomitante a la actividad metabólica muscular. En estas condiciones, el funcionamiento coordinado de amoniogénesis y gluconeogénesis resulta crucial desde un punto de vista fisiológico ya que contribuye a la restauración del equilibrio ácido-básico alterado por la acumulación de lactato en sangre, mientras que el propio lactato puede ser reconvertido en glucosa y utilizado ulteriormente por el músculo.

SUMMARY

We have found an increase in the activities of rat kidney phosphoenolpyruvate carboxykinase, ammoniagenesis and gluconeogenesis during exercise concomitant metabolic acid operation of ammoniagenesis and gluconeogenesis is important from a physiological standpoint. First, it contributes to the restoration of the acid-base balance altered by accumulation of blood lactate. Also, the carbon skeleton of lactate can be reconverted to glucose and used again by the muscle as a metabolic fuel.

RESUMÉ

Nous avons trouvé un accroissement de l'activité de la phosphoenolpyruvate-carboxykinase et des activités de la gluconéogénèse et de l'ammoniagénèse dans le rein à 22°C) qui semble être dû à l'acidose métabolique que se développe au cours de l'effort musculaire. Dans ces conditions, le fonctionnement coordonné de l'ammoniagénèse et de la gluconéogénèse est très important

sur le point de vue physiologique. D'une part, il contribue à restaurer l'équilibre acido-basique altéré par l'accumulation de lactate dans le sang. D'ailleurs, le squelette charbonné du lactate peut être réconverti en glucose and utilisé à la fin pour le muscle.

INTRODUCCION

Está perfectamente establecido que durante el ejercicio se incrementa la glucolisis en las células del músculo esquelético con la consiguiente sobreproducción de lactato (1). Desde que Carl y Gerta Cori describieron en 1929 la formación de glucógeno en hígado a partir de este compuesto (2), fué tomando cuerpo la hipótesis de que este proceso metabólico —la gluconeogénesis— podría constituir la principal vía de consumo del lactato producido durante el ejercicio. El funcionamiento de la gluconeogénesis en el curso de la actividad muscular limita la acidosis láctica concomitante al ejercicio y proporciona al músculo un combustible metabólico —la glucosa— que puede suministrarle muy rápidamente parte de la energía que necesita para la contracción. Aunque es incuestionable que el hígado es el principal órgano implicado en la resíntesis de glucosa, también la corteza renal puede contribuir al funcionamiento del ciclo de Cori. En este sentido cabe destacar el hallazgo por parte de Krebs y Yoshida de que el entrenamiento produce un aumento en la capacidad gluconeogénica renal a partir de lactato, piruvato y fumarato (3).

Al contrario de lo que ocurre en el hígado, el funcionamiento de la gluconeogénesis renal no parece estar vinculado únicamente a la glucemia, sino que está fuertemente influenciada por el estado ácido-básico del organismo, como pusieron de manifiesto Goodman et al. en 1966, al encontrar un fuerte aumento en la capacidad gluconeogénica renal en la acidosis metabólica experimental conseguida por la administración a ratas de cloruro amónico (4). Este hallazgo llamó la atención de numerosos investigadores, dando origen a un gran número de trabajos y revisiones sobre el tema (5-11). La inducción de la acidosis metabólica origina un incremento en la excreción renal de amonio que proviene fundamentalmente de la glutamina (figura 1). La vía principal de degradación de este aminoácido supone su desamidación a glutamato por la actividad de la glutaminasa dependiente de fosfato y la desaminación ulterior de glutamato a α -cetoglutarato en reacción catalizada por la gluta-

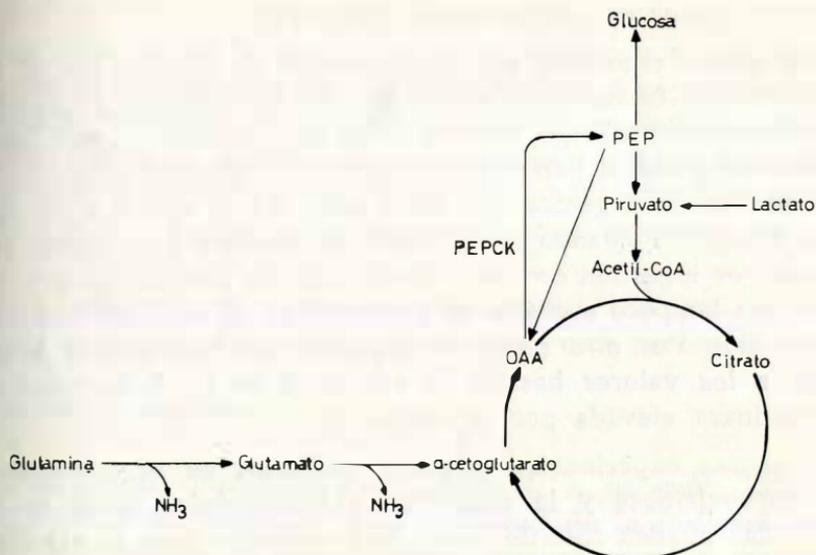


FIGURA 1

mato deshidrogenasa. El α -cetoglutarato es posteriormente convertido en fosfoenolpiruvato gracias a la actividad aumentada de la fosfoenolpiruvato carboxinasa. De esta forma decrece la concentración de glutamato y sus productos y se acelera la producción de amonio por la actividad glutaminásica. A este respecto es importante señalar que el glutamato es un inhibidor de la glutaminasa.

La actividad de la fosfoenolpiruvato carboxinasa controla por tanto la producción de amonio. Pero la fosfoenolpiruvato carboxinasa es también una enzima clave de la gluconeogénesis, por lo que en estas condiciones aumenta también la capacidad gluconeogénica de la corteza renal.

Existen diferencias importantes en relación con la producción de amonio y glucosa entre las especies. Así, mientras que en el perro el destino principal del fosfoenolpiruvato es reciclarse a piruvato y acetyl Coa para quemarse en el ciclo tricarbónico (12), en la rata existe una producción considerable de glucosa a partir del fosfoenolpiruvato (13). Por otra parte, Cahill y colaboradores han llamado la atención sobre la influencia del estado nutricional del animal sobre el destino ulterior de este fosfoenolpiruvato. Así, la conversión en glucosa estaría favorecida en condiciones de ayuno, mientras que la combustión en el ciclo tricarbónico

boxílico sería operativa cuando la glucemia fuera alta y los niveles de ácidos grasos en sangre fueran bajos (14).

No parece razonable que la producción de glucosa por el riñón esté regulada fundamentalmente por las condiciones ácido-básicas del animal. Sin embargo, existen datos que apuntan en este sentido. Así, Kamm y Cahill han demostrado que el conocido aumento de la capacidad gluconeogénica que tiene lugar en el ayuno y en la diabetes no ocurre cuando se previene la acidosis metabólica concomitante por ingestión de bicarbonato (15). La fosfoenolpiruvato carboxicinasa tampoco aumenta su actividad en ratas diabéticas no acidóticas (16). Por otra parte, la ingestión de bicarbonato hace retornar a los valores basales la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa elevada por el ayuno (17).

Nuestras experiencias sobre la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa y la capacidad gluconeogénica renal en ratas ejercitadas pueden inscribirse en este contexto, pues el ejercicio se acompaña también de acidosis metabólica. Es interesante destacar que al estudiar este proceso metabólico durante el ejercicio muscular abordamos una situación acidótica "fisiológica, aun no estudiada desde este punto de vista. Los resultados que se describen a continuación parecen demostrar que en estas condiciones existe un funcionamiento coordinado de gluconeogénesis y amoniogénesis en respuesta directa a la acidosis, lo que debe contribuir en gran medida al mantenimiento del ejercicio.

MATERIAL Y METODOS

La metodología utilizada en estas investigaciones ha sido descrita detalladamente con anterioridad (18-29). En todas las ocasiones se han utilizado ratas Wistar hembras entre 150 y 200 g. de peso, a las que se ha forzado a nadar en agua a 22°C, generalmente durante 2 horas. Los animales se han sacrificado por dislocación cervical. La producción de glucosa y amonio por la corteza renal se ha determinado incubando cortes de dicho tejido con los correspondientes sustratos.

Las actividades enzimáticas se han determinado en todos los casos por métodos espectrofotométricos, siguiendo las variaciones en la absorbancia ligadas a la presencia de piridín nucleótidos reducidos. Las concentraciones tisulares de los metabolitos intermedia-

rios de la gluconeogénesis se han determinado por análisis enzimático utilizando técnicas espectrofotométricas similares.

Las muestras de tejido se han obtenido por congelación instantánea del mismo con nitrógeno líquido a fin de disminuir en lo posible las variaciones "post mortem" en sus concentraciones. Para las determinaciones de lactato y glucosa en sangre, ésta se ha obtenido en un tubo heparinizado tras cortar la yugular. Para las medidas de pH y $p\text{CO}_2$, la sangre se obtuvo de la aorta abdominal en jeringas heparinizadas tras anestesiarse al animal con pentobarbital.

Los resultados se expresan como medias indicando el error estándar y con el número de experiencias entre paréntesis.

RESULTADOS Y DISCUSION

Como puede observarse en la tabla I, la natación durante 2 horas produce un aumento en la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa de la corteza renal, mientras que la enzima de origen hepático no se altera. Paralelamente, las ratas ejercitadas muestran una mayor capacidad gluconeogénica de su corteza renal cuando se utilizan lactato, piruvato, glutamina y glutamato como precursores gluconeogénicos, mientras que no existen diferencias significativas con los controles cuando la producción de glucosa se determina utilizando fructosa o dihidroxiacetona como sustratos. Estos resultados indicaban claramente que el aumento en la capacidad gluconeogénica se debía a la activación de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa en estas condiciones, ya que la producción de glucosa solo se aceleraba a partir de sustratos que utilizan esta enzima en su camino de conversión en glucosa. Todo ello concordaba perfectamente con los datos bibliográficos para la corteza renal de ratas con acidosis clorhídrica experimental (4,31), y parecía sugerir que nuestras observaciones podían atribuirse a la existencia de la acidosis metabólica concomitante al ejercicio muscular. Reforzando esta hipótesis, la prevención de la acidosis por ingestión de bicarbonato sódico antes de la natación se traducía en la abolición del efecto del ejercicio sobre la capacidad gluconeogénica renal, registrándose solo un débil incremento en la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa.

Como era de esperar y a la vista de estos resultados, el ejercicio provoca también un aumento en la capacidad de producir amonio por la corteza renal a partir de glutamina, siendo igual-

TABLA I.—Efecto del ejercicio muscular sobre la capacidad gluconeogénica renal y la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa de hígado y riñón de rata

CAPACIDAD GLUCONEOGENICA

(μ moles glucosa/hr./g peso seco)

Procurador gluconeogénico	Controles	Ejercicio	Controles + CO ₃ HNa	Ejercicio + CO ₃ HNa
Lactato	110.0 \pm 2.3 (10)	155.4 \pm 1.3(10)	94.7 \pm 4.3 (4)	94.2 \pm 4.1 (7)
Piruvato	194.5 \pm 3.9 (6)	305.4 \pm 8.3 (6)	176.6 \pm 6.2 (4)	178.3 \pm 5.2 (3)
Glutamina	117.3 \pm 3.6 (6)	164.0 \pm 4.2 (6)	104.7 \pm 2.3 (6)	84.8 \pm 9.5 (6)
Glutamato	150.1 \pm 1.7 (7)	246.0 \pm 8.0 (6)	139.7 \pm 10.6 (3)	118.0 \pm 11.1 (4)
Fructosa	547.1 \pm 9.4 (4)	643.4 \pm 15.9 (5)	648.9 \pm 8.2 (3)	666.6 \pm 12.4 (3)
Dihidroxiacetona	207.9 \pm 3.7 (4)	221.1 \pm 7.7 (5)	210.0 \pm 6.3 (3)	208.4 \pm 6.6 (4)

Actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa

(nmoles oxalacetato formado/min./mg protetina)

Tejido	Controles	Ejercicio	Controles + CO ₃ HNa	Ejercicio + CO ₃ HNa
Hígado	21.4 \pm 2.1 (5)	20.2 \pm 3.2 (5)	—	—
Riñón	25.0 \pm 1.3 (7)	52.6 \pm 1.9 (8)	21.5 \pm 1.4 (4)	36.4 \pm 1.1 (4)

mente suprimido dicho efecto al prevenir la acidosis por administración de bicarbonato (tabla II), en perfecta concordancia con los datos obtenidos por KAMM y ASHER en ratas con acidosis clorhídrica experimental (32).

La naturaleza de la activación de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas renal que tiene lugar en condiciones experimental provocada por la administración de cloruro amónico ha sido estudiada con detalle por FLORES y ALLEYNE (33) y por LONGSHAW et al. (34, 35). Como resultado de estos estudios se sugirió que los cambios en la actividad ensayable de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas en estas condiciones no se debían a síntesis de nueva proteína enzimática sino, al menos parcialmente, a una prolongación en la vida media de la enzima o a una conversión de un precursor en una proteína activa. Nosotros hemos investigado el efecto de dos inhibidores de la síntesis proteica sobre el estímulo de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas renal que tiene lugar a consecuencia del ejercicio muscular. La actinomicina D reprime la síntesis de RNA mensajero (36). La cicloheximida inhibe la síntesis de proteínas a nivel de traducción (37). Como puede observarse en la tabla III, ambos agentes fueron incapaces de suprimir el efecto estimulante del ejercicio sobre la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas renal. Estos resultados concuerdan estrechamente con los obtenidos por FLORES y ALLEYNE, quienes encontraron que la actinomicina D o la etionina no suprimen el efecto estimulante de la acidosis metabólica experimental sobre la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas renal.

La dosis de actinomicina D utilizada por nosotros fue la misma que la empleada por estos investigadores. Esta dosis fue, sin embargo, suficiente para reprimir completamente el incremento en la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas producido por la administración de corticoides.

En perfecta concordancia con estos resultados, tampoco la capacidad gluconeogénica renal se afectó por el tratamiento con actinomicina D o cicloheximida.

Resulta evidente la analogía entre ambos sistemas —ejercicio muscular y acidosis metabólica experimental— en lo que se refiere al comportamiento de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas. Puede sugerirse razonablemente por tanto que la activación de esta enzima por el ejercicio se debe a la acidosis metabólica (láctica) concomitante a esta situación fisiológica.

TABLA II.—Producción de glucosa y amonio a partir de glutamina por la corteza renal de ratas sometidas a ejercicio

Condiciones experimentales	N.º de experiencias	Producción de glucosa (μ moles/hr/g peso seco)			Producción de amonio (μ moles/hr/g peso seco)		
		A Glutamina	B Sin sustrato	A-B	A Glutamina	B Sin sustrato	A-B
a) Animales normales							
Controles	12	110 \pm 4.8	32 \pm 3.2	71 \pm 1.7	1359 \pm 53	190 \pm 9	1182 \pm 31
Ejercicio	8	168 \pm 4.7	42 \pm 2.9	126 \pm 2.1	1909 \pm 84	102 \pm 5	1807 \pm 45
b) Tratamiento con bicarbonato							
Controles	6	94 \pm 7.5	41 \pm 3.2	53 \pm 4.1	1299 \pm 89	110 \pm 16	1185 \pm 49
Ejercicio	6	107 \pm 13	39 \pm 5.5	68 \pm 7.3	1593 \pm 62	130 \pm 18	1219 \pm 39

TABLA III.—Efecto de la actinomicina D y la cicloheximida sobre los incrementos en la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa y la capacidad gluconeogénica renales producidos por el ejercicio

Condiciones experimentales	Actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (nmoles oxalacetato/min/mg proteína)	Capacidad gluconeogénica (μ moles/hr/g peso seco)
a) Actinomicina D		
Controles	25.5 \pm 0.7 (5)	110 \pm 3.6 (10)
Antibiótico	27.6 \pm 0.5 (9)	114 \pm 4.1 (5)
Ejercicio	50.0 \pm 3.9 (4)	154 \pm 4.0 (5)
Ejercicio + antibiótico	49.3 \pm 1.4 (11)	165 \pm 5.4 (5)
Cortisol	51.2 \pm 2.3 (4)	—
Cortisol + antibiótico	24.1 \pm 1.5 (4)	—
b) Cicloheximida		
Controles	26.2 \pm 0.4 (4)	110 \pm 3.4 (4)
Antibiótico	27.1 \pm 1.8 (5)	111 \pm 3.8 (5)
Ejercicio	47.9 \pm 3.9 (7)	154 \pm 4.0 (5)
Ejercicio + antibiótico	45.6 \pm 2.6 (4)	152 \pm 8.7 (5)

L. Sánchez-Urrutia, J. P. García Ruiz, F. Sánchez Medina y F. Mayor: *Biochem. Med.* 14, 355-367 (1975)

Muy recientemente, Iynedjiand *et al.* han reexaminado el mecanismo de la activación de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa durante la acidosis metabólica experimental utilizando procedimientos isotópicos-inmunoquímicos, llegando a la conclusión de que —al contrario de los postulados anteriores— el fenómeno se debe a síntesis de nueva proteína enzimática (17). Estos investigadores han señalado que dicho efecto puede suprimirse administrando cordicepina o actinomicina D, pero aumentando sustancialmente la dosis de este último antibiótico en relación a la utilizada por FLORES y ALLEYNE (33). Resultados preliminares obtenidos en nuestro laboratorio indican que con altas dosis de actinomicina D también se suprime el efecto estimulante del ejercicio sobre la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa renal, corroborando nuestras anteriores conclusiones.

Como puede observarse en la tabla IV, los valores de pH, pCO₂ y conc *c*onfirman claramente la existencia de acidosis metabólica pa-

TABLA IV.—Valores de pH y pCO₂ y concentración de bicarbonato en sangre de ratas sometidas a ejercicio

Condiciones experimentales	pH	pCO ₂	Bicarbonato (mM)
Control	7.36 ± 0.01 (6)	41.8 ± 3.6 (6)	24.6 ± 0.4 (6)
Ejercicio 15 min	7.06 ± 0.03 (6)	63.7 ± 2.6 (6)	14.8 ± 1.8 (6)
Ejercicio 15 min + bicarbonato	7.11 ± 0.05 (4)	15.0 ± 3.1 (4)	15.0 ± 3.1 (4)
Ejercicio 2 horas	7.12 ± 0.03 (4)	24.5 ± 3,6 (4)	24.5 ± 3.6 (4)
Ejercicio 2 horas + bicarbonato	7.30 ± 0.01 (3)	33.1 ± 1.3 (3)	33.1 ± 1.3 (3)

Rosario Muñoz Clares. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Granada, 1976.

ra nuestras condiciones experimentales, y su marcada disminución por la ingestión de bicarbonato. En la figura 2 a se muestran las fluctuaciones de la lactacidemia y los valores de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa y capacidad gluconeogénica renal durante el ejercicio. Los valores de lactato son muy altos en los 15 primeros minutos —coincidiendo con los más bajos valores de pH— y descienden sustancialmente después, mientras que la actividad de las fosfoenolpiruvato carboxicinasa y la capacidad gluconeogénica renal crecen gradualmente a lo largo del tiempo. La figura 2 b muestra que en las ratas tratadas con bicarbonato, el descenso en la lactacidemia es menos pronunciado después de los 15 primeros minutos de ejercicio. Este hallazgo es interesante, pues parece indicar que en estas condiciones hay un menor consumo de lactato. Hay que tener en cuenta que entre los principales tejidos consumidores de lactato —corteza renal (38, 39), hígado (40) y músculo cardíaco (41), e, incluso, músculo esquelético (42)—, solo la corteza renal exhibe diferencias en su metabolismo con relación al estado ácido-básico del organismo. Dado que la capacidad gluconeogénica de la corteza renal es menor en las ratas tratadas con bicarbonato (tabla I), puede pensarse que existe un menor consumo de lactato por el riñón en estas condiciones, lo que adicionalmente supondría que el papel de la corteza renal en el consumo del lactato muscular durante el ejercicio

importante, sugiriendo que el aumento en la capacidad metabólica de este tejido encontrado "in vitro" se corresponde con una mayor actuación "in vivo".

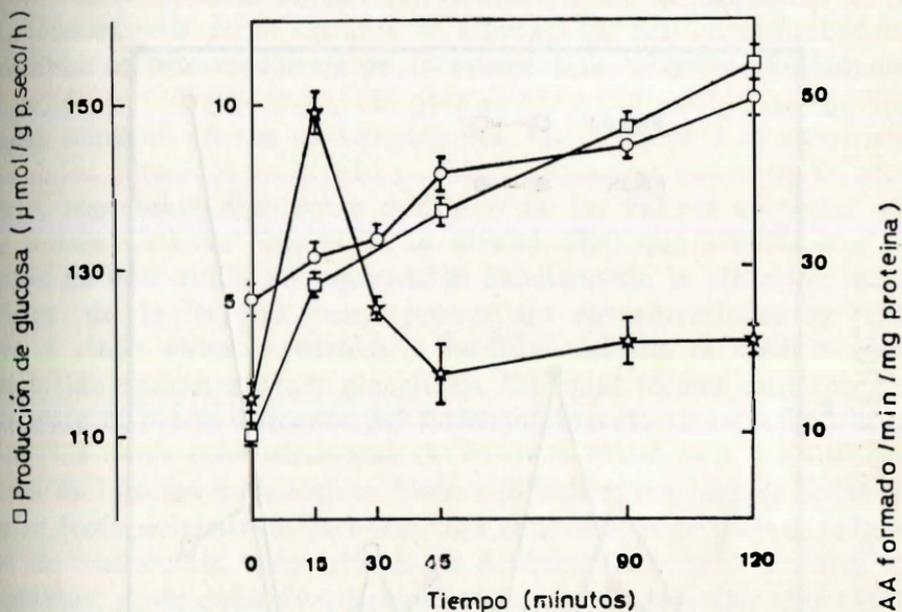


FIGURA 2-A

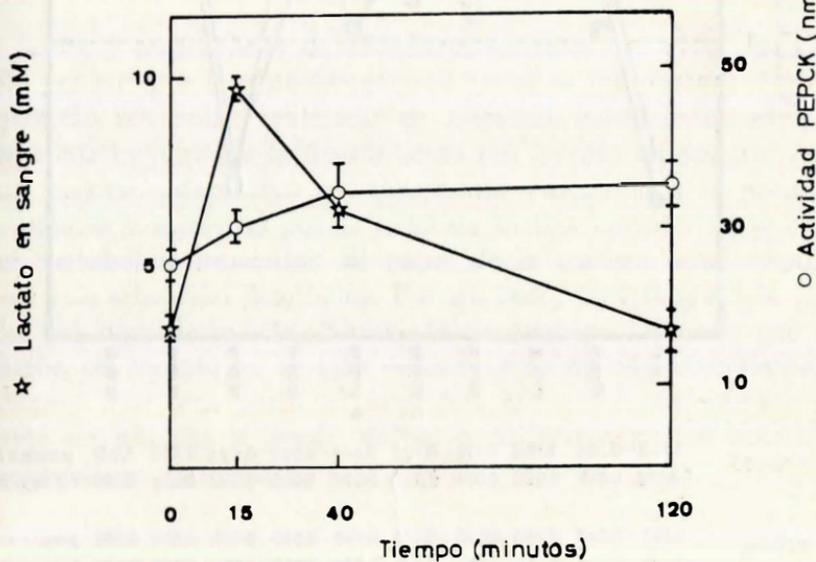


FIGURA 2-B

Como se ha indicado anteriormente, el funcionamiento acelerado de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas no significa necesariamente que el fosfoenolpiruvato que se forma se utilice en la síntesis de glucosa, sino que puede volver a convertirse en piruvato y quemarse

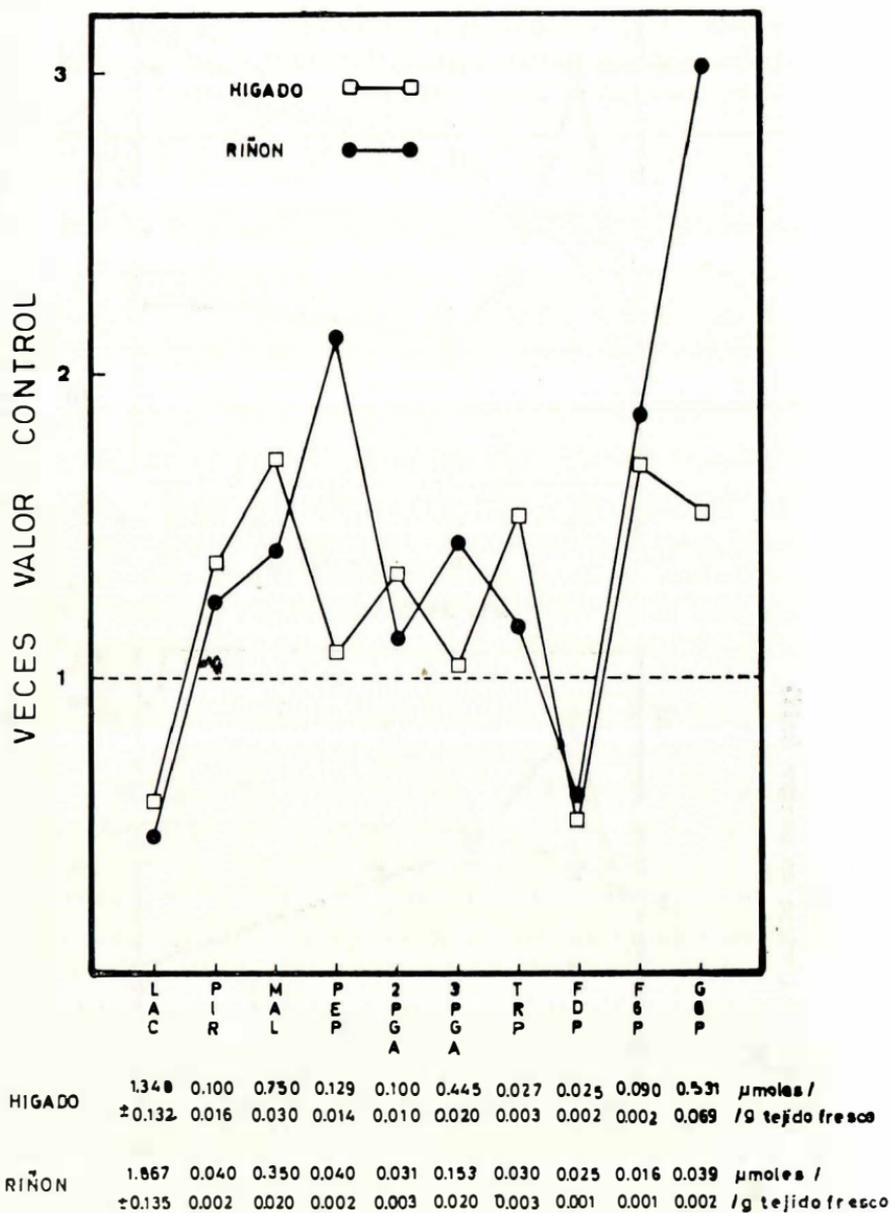


FIGURA 3

en el ciclo tricarbóxico. Es decir, que la mayor capacidad gluconeogénica deducida de nuestras experiencias "in vitro" podía no estar acompañada por un mayor funcionamiento de este proceso "in vivo". Para obtener alguna información sobre la operancia de la gluconeogénesis renal durante el ejercicio se han determinado los metabolitos intermediarios de la misma tras congelar rápidamente el tejido con nitrógeno líquido para evitar en lo posible los cambios "post mortem" en sus concentraciones. En la figura 3 se sumarizan los datos obtenidos en hígado y riñón de rata tras dos horas de ejercicio, representándose como múltiplos de los valores controles que se toman en cada caso como la unidad. Hay que señalar que los datos para el riñón no representan exactamente la situación metabólica de la corteza renal porque las concentraciones se refieren a riñón entero —corteza y médula— siendo la médula renal un tejido exclusivamente glucolítico. De todas formas destacan claramente el fuerte aumento del fosfoenolpiruvato en relación al malato, las bajas concentraciones de fructosa difosfato y los altos valores de hexosas monofosfato. Todo ello irrdica una intensa actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (los valores de malato reflejan los de oxalacetato, más difíciles de determinar) y de la fructosa difosfatasa, y, en definitiva, parece señalar un intenso funcionamiento "in vivo" de la gluconeogénesis renal, incluso mayor que el de la hepática.

Por tanto, y aun a falta de ulteriores estudios "in vivo", parece razonable pensar que la gluconeogénesis renal se incrementa durante el ejercicio muscular realizado en nuestras condiciones experimentales contribuyendo a la disminución del lactato en sangre, gracias a un proceso adaptativo estrechamente vinculado a la producción de amonio e inducido por la acidosis láctica concomitante a la actividad metabólica muscular. El papel de la corteza renal resulta crucial en esta situación fisiológica. Por un lado, contribuye a la restauración del equilibrio ácido-básico del organismo alterado por la acumulación de lactato en sangre —disminuyendo consecuentemente la fatiga—. Por otra parte, el esqueleto carbonado del lactato se reconvierte en glucosa y puede volver a utilizarse por el músculo como combustible metabólico.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Profesor Federico Mayor Zaragoza, Director del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Granada cuando se iniciaron estos trabajos, que orientó y alentó desde el principio.

Esta investigación ha sido financiada en parte por una Ayuda de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica y por varias Becas de Formación del Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HILL, A. V., LONG, C. N. H. y LUPTON, H.: *Proc. Roy. Soc. B.* 97, 84-95 (1924).
- 2.—CORI, C. F. y CORI, G. T.: *J. Biol. Chem.*, 81, 389 (1929).
- 3.—KREBS, H. A. y YOSHIDA, T.: *Biochem Z.*, 338, 241-244 (1963).
- 4.—GOODMAN, A. D., FUISZ, R. E. y CAHILL, G. F. Jr.: *J. Clin. Invest.*, 45, 612-619
- 5.—ORLOFF, J. y BURG, M.: *Ann. Rev. Physiol.*, 33, 83-130 (1971).
- 6.—GOODMAN, A. D., en "Nitrogen Metabolism and the Environment" (editado por Campbell, J. W. y Goldstein, L.), pp. 297-318, Academic Press, London y N. York (1972).
- 7.—KUROKAWA, K. y RASMUSSEN, H.: *Biochim. Biophys. Acta*, 313, 17-31 (1973).
- 8.—KUROKAWA, K., OHNO, T. y RASMUSSEN, H.: *Biochim. Biophys. Acta*, 313, 32-41 (1973).
- 9.—KUROKAWA, K. y RASMUSSEN, H.: *Biochim. Biophys. Acta*, 313, 42-58 (1973).
- 10.—KUROKAWA, K. y RASMUSSEN, H.: *Biochim. Biophys. Acta*, 313, 59-71 (1973).
- 11.—ALLEYNE, G. A. O. y ROOBOL, A.: *The Medical Clinics of North America*, 59, 781-795 (1975).
- 12.—PITTS R. F., PILKINGTON, L. A., MC LEOD, M. B. y LEAL-PINTO, E.: *J. Clin. Invest.*, 51, 557-565 (1972).
- 13.—KAMM, D. E. y STROPE, G. L.: *J. Clin. Invest.*, 51, 1251-1263 (1972).
- 14.—CAHILL, G. F. Jr. y AOKI, T. T.: *The Medical Clinics of Norte America*, 59, 751-761 (1975).
- 15.—KAMM, D. E. y CAHILL, G. F. Jr.: *Amer. J. Physiol.*, 216, 1207-1212 (1969).
- 16.—KAMM, D. E., STROPE, G. L. y KUCHMY, B. L.: *Metabolism*, 23, 1073-1079 (1974).
- 17.—IYNEDJIAN, P. B., BALLARD, F. J. y HANSON, R. W.: *J. Biol. Chem.*, 250, 5596-5603 (1975).
- 18.—ANTONIO, P.: Tesina. Facultad de Farmacia. Granada (1970).

- 19.—SANCHEZ-MEDINA, F., SANCHEZ-URRUTIA, L., MEDINA, J. M. y MAYOR, F.: FEBS Letter, 26, 25-26 (1972).
- 21.—GARCIA RUIZ, J. P.: Tesina. Facultad de Farmacia. Granada (1972).
- 22.—FELIX, J. A.: Tesina. Facultad de Farmacia. Granada (1972)
- 23.—SANCHEZ-URRUTIA, L.: Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Granada (1973).
- 24.—GARCIA-RUIZ, J. P., MORENO, F., SANCHEZ-MEDINA, F. y MAYOR, F.: FEBS Letters, 34, 113-116 (1973).
- 25.—GARCIA-RUIZ, J. P.: Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Granada (1974).
- 26.—MORENO, F.: Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma. Madrid (1974).
- 27.—MORENO, F., SANCHEZ-URRUTIA, L., MEDINA, J. M., SANCHEZ-MEDINA, F. y MAYOR, F.: Biochem. J., 150, 51-58 (1975).
- 28.—LUPIAÑEZ, J. A.: Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Granada (1975).
- 29.—LUPIAÑEZ, J. A., FAUS, M. J., MUÑOZ-CLARES, R. y SANCHEZ-MEDINA, F.: FEBS Letters, 61, 277-281 (1975).
- 30.—SANCHEZ-URRUTIA, L., GARCIA-RUIZ, J. P., SANCHEZ-MEDINA, F. y MAYOR, F.: Biochem. Med. 14, 355-367 (1975).
- 31.—ALLEYNE, G. A. O. y SCULLARD, G. H.: J. Clin. Invest., 48, 364-370 (1969).
- 32.—KAMM, D. E. y ASHER, R. R.: Amer. J. Physiol., 218, 1161-1165 (1970).
- 33.—FLORES, H. y ALLEYNE, G. A. O.: Biochem. J., 123, 35-39 (1971).
- 34.—LONGSHAW, I. D. y POGSON, C. I.: J. Clin. Invest., 51, 2277-2283 (1972).
- 35.—LONGSHAW, I. D., ALLEYNE, G. A. O. y POGSON, C. I.: J. Clin. Invest., 51, 2284-2291 (1972).
- 36.—GOLDBERG, I. H., RABINOWITZ, M. y REICH, E.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 48, 2094-2101 (1962).
- 37.—ENNIS, H. L. y LUBIN, M.: Science, 146, 1474-1476 (1964).
- 38.—KREBS, H. A.: Proc. R. Soc., 159, 545-563 (1964).
- 39.—KREBS, H. A., HEMS, R., WEIDEMANN, M. J. y SPEAKE, R. N.: Biochem. J., 101, 242-249 (1966).
- 40.—KAYNE, H. L. y ALPERT, N. R.: Amer. J. Physiol., 206, 51-56 (1964).
- 41.—CARLSTEN, A., HALLGREN, B., JAGENBURG, R., SVANGORD, A. y WERKÖ, L.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 31, 418-428 (1961).
- 42.—OLSON, R. E.: Ann. Intern. Med., 59, 960-963 (1963).

Figura 1.—Relaciones entre la formación de amonio y la gluconeogénesis en la corteza renal.

PEPCK = fosfoenolpiruvato carboxicinasas

OAA = oxalacetato

PEP = fosfoenolpiruvato

Figura 2.—Evolución de los valores de lactato en sangre y de la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxicinasas durante el ejercicio muscular (natación durante 2 h en agua a 22°C).

a) Ratas normales. También se representa la producción de glucosa a partir de lactato por cortes de corteza renal.

b) Ratas tratadas intragástricamente con 10 ml de CO_2HNa 200 mM inmediatamente antes del ejercicio.

PEPCK = fosfoenolpiruvato carboxicinasas

OAA = oxalacetato

L. Sánchez-Urrutia, J. P. García Ruiz, F. Sánchez Medina y M. Mayor: *Biochem. Med.* 14, 355-367 (1975).

Figura 3.—Concentración tisular de metabolitos intermediarios de la gluconeogénesis en hígado y riñón de ratas sometidas a ejercicio (natación durante 2 horas en agua a 22°C). Los valores controlados se expresan al pie de la gráfica como medias de 6 experiencias con indicación en cada caso del error estándar. Los valores correspondientes al ejercicio se expresan como múltiplos de los controles tomando estos como la unidad.

LAC = lactato, PIR = piruvato, MAL = malato, PEP = fosfoenolpiruvato, 2PGA = 2-fosfoglicerato, 3PGA = 3-fosfoglicerato, TRP = triosas fosfato, FDP = fructosa difosfato, F6P = fructosa-6-fosfato, G6P = glucosa-6-fosfato.

J. P. García Ruiz, M.^a J. Faus, R. Muñoz-Clares y F. Sánchez-Medina (resultados no publicados con anterioridad).