de energía. Lo mismo es cierto de los aminoácidos, cuyo papel principal es la síntesis de proteínas. Solamente los ácidos grasas son preponderantemente degradados para producir energía, con lo que apenas el exceso se utiliza para fosfolípidos y acilgliceroles.

Una caracten'stica fundamental que diferencia la utilización de glucosa de la de los otros sustratos es que únicamente la primera puede producir ATP en ausencia de oxígeno en el proceso de la glicólisis, y a pesar de que el sistema no es eficiente y rinde tan solo alrededor de un 4% de la energía potencialmente obtenible de glucosa, puede en condiciones de hipoxia o anoxia mantener niveles adecuados de ATP en la mayoría de las células por el simple expediente de aumentar significativamente el flujo glicol ítico.

Los otros sustratos, ácidos grasas y aminoácidos, dependen estrictamente de la presencia de oxígeno para producir ATP.

Regulación del metabolismo energético.

Por cuanto en las células de mamífero la realización de cualquier tipo de trabajo requiere la hidrólisis de ATP, se puede proponer el siguiente ciclo

ATP

SUSTRATO TRABAJO

ESECHOS (C02' HZ)' Calor)

AOP +Pi

Si este ciclo se encuentra bien acoplado, el consumo de sustrato dependerá del trabajo realizado y, en ausencia de síntesis de nava de la molécula purínica, la síntesis de ATP dependerá en última instancia de la disponibilidad de AOP y ortofosfato (13).

Aceptando que concentración no es exactamente igual a disponibilidad, pero que esta última es directamente proporcional a la primera, encontramos que células que llevan a cabo trabajo pesado y continuo, tales como las de músculo card íaco, mantienen una relación [ATP] / [AOP] + [Pi] aproximadamente constante, sin que esta relación disminuya más de 13% en cada ciclo-contracción-relajación. Las concentraciones de estas moléculas para músculo cardíaco son: ATP= 5.2 x $10.^{6}$; AOP = 1 x 10^{-6}; Pi = 3.1 x $10.^{6}$ (expresados como mol/g peso húmedo). Mientras que el corazón produce 5.6 x 10'5 mal ATP/min/g peso húmedo, cada contracción requiere 2.3 x 10^{-7} mal ATP/min/g (14). Presumiendounafrecuenciade70contracciones por minuto, se gastarían 1.6 x $10.^{5}$ mal ATP/ming/g peso húmedo, perfectamente dentro de las posibilidades del corazón. Nótese que un aumento en la frecuencia a 140 todavía resulta en un gasto de ATP perfectamente posible de satisfacer dentro de las condiciones normales.

Cálculos similares se han hecho para músculo esquelético, donde los valores de gasto de ATP varían entre 1 y 2.9 x 10^{-7} mal/sacudida simple/g peso húmedo (14).

De las observaciones anteriores resulta que, contrario a lo que se podría suponer a priori, las concentraciones de ATP y AOP se mantienen aproximadamente constantes a lo largo de la vida de la célula y que en condiciones de estado estacionario (steady . state), el ATP es por lo menos cinco veces más abundante que el AOP.

Por otro lado, como la concentración de ATP + AOP + AMP no puede variar rápidamente excepto si se dan condiciones de síntesis de nucleótidos de adenina, condiciones que tan solo causarían un aumento en concentraciones absolutas sin necesariamente variar la relación [ATP] / [AOP], se deduce que si bien la concentración de AOP puede ejercer el control fino de la velocidad del metabolismo energético, el ortofosfato, cuya concentración intracelular puede cambiar rápidamente a través de captarlo del medio extracelular o secretario al mismo, puede ser el factor más importante en la regulación del flujo metabólico.

En efecto, Racker y Wu (15) demostraron cómo al aumentar la concentración del Pi en el medio se aumentaba el flujo glicolítico en forma proporcional al Pi intracelular en células de tumor ascítico de Ehrlich.

Pero, si bien el flujo metabólico total puede estar regulado por las [AOP] Y [Pi], lo mismo no es totalmente cierto en lo que se refiere a la glicólisis. En términos generales podemos afirmar que la relación NAOH/NAO citoplasmática regula el flujo total a partir de glucosa, como que la disponibilidad de NAO determina la velocidad de la reacción de la gli'ceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa. Una consecuencia de este hecho es que el NAOH formado en esta reacción tiene que reoxidarse en reacciones ancilares que producen compuestos reducidos. Estos compuestos son lactato, glicerol-

bajo. ¿Qué trabajo podría depender principalmente de glicólisis? En tercer lugar, la comportamentalización podría implicar la aparición de isoenzimas de las vías diferentes a la normal. ¿Cómo son las enzimas del metabolismo energético en tumores?

TABLA 3. Captación de glucosa y producción de lactato en varias líneas tumorales.

Línea tumoral	Captación de glucosa	Producción de Acido láctico	% de glucosa a lactato	Captación de O_2 durante 60 mino (% del control sin glucosa)
	!lM/2x 10^7 células			
Hepatoma AH 130	0.444	0.355	40	100
Ascites de Ehrlich	0.889	0.888	50	78
Hepatoma AH 66F	1.111	1.310	59	73
	0.883	1.060	64	71
T3 CI-2	0.172	0.244	71	100
C 1498	0.211	0.355	84	100
L 1210	0.167	0.311	93	100

Referencias

1. KILBERG, M.S., HANDLOGTEN, M.E., CHRISTENSEN. H.N. Charactcristics of an aminoacid transport systcm in fal [iver far glutamine, asparigine and c10sety relatcd analogues. J. Biol. Chem., 255:4.011-4019,1980.

2., OSHAIVA, M., KILBERG, M.s., KIMMET, G., CHRISTENSEN, H.N. Energization of aminoacid transport in encrgy depletcd Ehrlich cells and plasma membrane vesicles. Biochcm. Biphys. Acta., 599:175,1980.

3. BALDWIN, $. A., L1ENHAR, G. E. Gtucose transport accross plasma membranes: facilitated diffusion systems. Trends. Biochem. Sci., 6:208-215,1981.

4. CUSHMAN, S. W. EARDZALA, L. J. In: Desmont. J. G., Núñez, J. Dcnton, R.M., eds: Hormones and cel! regulation, 7,73·84,1983.

5. COBO, M., CORREDOR, C. Studjes on the 4-pentenoic acid enhancement of the palmjtate effect on glucose uptakc. Fed. Proc., 33:1316, 1974.

6. PERRY, T.L., HANSEN. S. Technical pitfalls leading to errors in the quantitation of plasma aminoacidos. Clin. Chim·Acta, 25 :53-58, 1969.

7. BLACK5HEAR, P.)., HOLLOIVAY, P.A.H., ALBERTI, K.G.M.M. Factors regulating aminoacid release from extraplanchnic tlssues in the rato Slochem. *J., 150:379-387,* 1975.

8. FELlG, P., POZEFSKY. T. MARLESS, E. CAHILL. G.F. Ir. AlaJine, kcy roJe in gluconeogenesis. Science., 167: 1003-1004,1970.

9. FELlG, P. Amino acid metabolism in mano Ann. Rey. Biochcm., 44:933-955,1975.

10. MARLISS, E.B., AOKI, T.T., POZEFSKY. T. MOST. A.T., CAHIL, G.F. Jr. MuscJc ans splachnie glutamine mctabolism in postaborptive and stavcrd mano J. Clin Invcst., 50,814-817.1971.

11. WINDMUELLER, H.G., SPAETH, A.E. Uptake and mctabalism of plasma glutaminc by the small intestine. J. Biol. chcm., 249:5070 5079,1974.

12. MCKEEHAN, W.L. Glyeolysis glutaminolysis andcell prolifcration. Cel!. Biol. lnI. Rep., 6:635-649, 1982.

13. ERENCINSKA, M., WILSON, D.F. Hamcostatic regulation of cellularcncrgy metabolism. Trcnd. Biachcm. Sei., 3:219-223,1978_

14. WILSON, D.F., NOSHJKI, K. and ERECIBSKA, M. Energy mctabolism in musele and its regulatian individual contrae·tian-relaxation cyclcs. Trends Biochcm. Sci., 6: 16-19,1981.

15. RACKER, E., WU, R. Limiting factors in gJycoJysis of asciles tumour cells and the Pasteurs effect. In Ciba. Foundation, regulatian of cell metabolism. London, Churchill, 205-21 8, 1959.

16. BOSCA, L. CORREDOR C. Is the phosphofructokinase. The rate limiting step in gJycolisys? Trcnds Brochem. Sci. In press.

17. HOLZER, H. Regulation ofcarbahydrate mctabalism by enzyme competion. Cald. Spring. Harbor_ Symp., 26:277-288.1961.

UN1VERSlDAD DEL t'-lORTl
Ilil..llOIECA

18. PAUL, R.J., BAUER, M. PEASE, E. Vascularsmoth muscle: Aerobic glycolysis linked to sodium and potasium transport processes., Science, 206:1414·1416,1979.

19. WEINBERG, E.A., Celullar oncogenes. Trends. Biochem. SeL,9,]31-133,1984.

20. URI EL, J. Retrodifferentiation and the fetal patterns ofgcne expression in cancer. Adv. Cancer. Res., 29:127-174,1979.

21. WARBURG, O. The metabolism of tumors. Londres. Cour-Jassc & Co., 1930.

22. WARBURG, O. In: Holzer, H. Holldorf, A.H. eds: Molekulare Biologie des Malignes. Wachstums, 1966;

23. CALDERWOOO, S.K. OIKSON, J.A. Effect of hyperglycemia on blod f1ow, pH an response to hyperthermia of Yoshida sarcoma in the raL Cancer Res., 40:4728-4733, 1980.

24. GOLO, J. Cancer cachexia and gluconeagenesis Ann, N.Y. Acad. Sci., 230-231:103-110.1974.

25. WENNER., C.E., MACKNER, J.H. H+ changes ·associated with divaJent cation uptake by mouse liver mitochandria. J. Biol. Chem., 242:5052-5058, 1967.

26. KOUKL, J.F. VORBECK, M.L., MARTIN, AP. Mitochondrial three dimensional form in ascites tumor cells during changes in respiration. J. Ultrastruct. Res., 61 : 158- 165,1977.

27. VILLALOBO, A., LEHNINGER, A. The proton stoichiometry of electron transport in Ehrlich ascites tumor mitochondria. J. Biol. Chem., 254:43524358, 1979.

28. WEINHOUSE, S. Gann Monograph 1,99,1966.

29. WEBER, G., MORRIS, H.P. Comparative biochemlstry of hepatomas. 111. Carbohydrate enzymes in liver tumors of different growth rates. Cancer Res., 23:987-994, 1963.

30. BURK, D., WOODS, M., HUNTE R, J. On significance of glucolysis for cancer growth, whit spetiaJ refcrence to Morris rat hepatomas J. Nat. Cancer. Ins1., 38:839-863, 1967.

31. MIYAMOTO, K., TERASAKI, T. Mechanism of the linkage betwcen the electrophoretic mobiJity and 02 uptakeofascites tumor cells. Cells. Cancer. Res., 40:4751-57, 1980.

32. POUYSSEGUR, T., FRANCHI, A., SALOMON, J.c., SILVESTRE, P.]solation of chinesc hamster fibroblast mutant defective in hexose transport and aerobic glycolysis: [ts use to dissect the malignant phenotype PNAS., 77:2698-2701,1980.