



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias  
Experimentales

# La quinasa activada por AMP, un regulador clave en la adaptación metabólica al ejercicio.

Autor: Mónica Poza Perales

Grado: Biología

Fecha: 24/06/2025



CREA



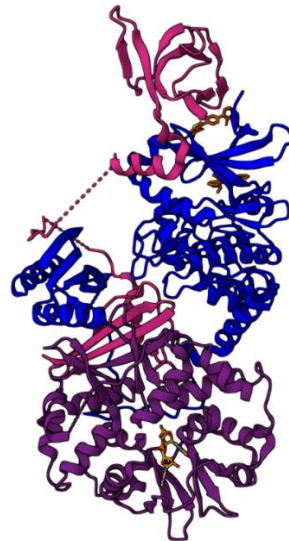
Universidad de Jaén



Facultad de  
Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

# La quinasa activada por AMP, un regulador clave en la adaptación metabólica al ejercicio.



Alumno/a: Mónica Poza Perales  
Jaén, Junio, 2025

# ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE. ....	1
ABSTRACT AND KEY WORDS. ....	1
1. INTRODUCCIÓN. ....	2
2. OBJETIVOS. ....	3
3. AMPK ESTRUCTURA Y ACTIVACIÓN. ....	4
3.1. AMPK estructura. ....	4
3.2. Activación de la AMPK. ....	6
4. ADAPTACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA AMPK DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO. ....	9
4.1. Efecto de la AMPK sobre el metabolismo glucídico. ....	10
4.1.1. La AMPK en la captación de glucosa. ....	10
4.1.2. La AMPK en la activación de la glucólisis. ....	12
4.1.3. La AMPK en la inhibición de la gluconeogénesis. ....	14
4.2. Efecto de la AMPK sobre el metabolismo lipídico. ....	16
4.2.1. La AMPK en la activación de la $\beta$ -oxidación. ....	16
4.2.2. La AMPK y la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol. ....	17
4.3. Efecto de la AMPK en la inducción de la autofagia. ....	20
4.4. Efecto de la AMPK sobre el estrés oxidativo. ....	23
4.5. La AMPK como regulador antiinflamatorio. ....	26
5. APLICACIONES CLÍNICAS. ....	30
6. CONCLUSIÓN. ....	32
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	32

## **RESUMEN.**

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima que responde a situaciones de baja energía celular como las desencadenadas durante el ejercicio físico. Su activación regula el metabolismo glucídico y lipídico, la autofagia de orgánulos o proteínas disfuncionales, el mantenimiento del equilibrio redox y la inflamación aguda. Estos efectos explican parte de los beneficios del ejercicio en la salud. Es por ello que la activación de la AMPK asociada a la práctica del ejercicio tiene potencial terapéutico en enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas e incluso el envejecimiento. Esta revisión analiza los mecanismos por los que el ejercicio físico activa a la AMPK, las vías moleculares que desencadenan los cambios metabólicos y su potencial clínico. La AMPK se presenta como un puente entre el conocimiento molecular y la clínica, consolidando al ejercicio físico como un modulador biológico con gran potencial terapéutico.

*Palabras clave: AMPK, ejercicio físico, metabolismo energético, autofagia, aplicaciones clínicas.*

## **ABSTRACT.**

AMP-activated protein kinase (AMPK) is an enzyme that responds to low cellular energy situations such as those triggered during physical exercise. Its activation regulates glucose and lipid metabolism, autophagy of dysfunctional organelles or proteins, maintenance of redox balance and acute inflammation. These effects explain part of the health benefits of exercise. That is why AMPK activation associated with exercise has therapeutic potential in diseases such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, neurodegenerative diseases and even aging. This review discusses the mechanisms by which physical exercise activates AMPK, the molecular pathways that trigger metabolic changes and its clinical potential. AMPK is presented as a bridge between molecular and clinical knowledge, consolidating physical exercise as a biological modulator with great therapeutic potential.

*Key words: AMPK, physical exercise, energy metabolism, autophagy, therapeutic applications.*

## 1. INTRODUCCIÓN.

Hoy en día el estilo de vida cada vez más sedentario que predomina en nuestras sociedades, ha dado lugar a un aumento en enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 y la obesidad. Pero sus efectos van más allá: también se han vinculado a problemas de infertilidad, trastornos psicológicos e incluso enfermedades neurodegenerativas. Muchos expertos subrayan la importancia de mantener activo el cuerpo para evitar o contrarrestar estos efectos, de forma que el ejercicio físico, se presenta como un potente activador de procesos que mantienen la homeostasis en el organismo e incluso la regulación de la expresión génica. Durante la práctica del ejercicio, el organismo incrementa de forma rápida el consumo de adenosín trifosfato (ATP) en el músculo, lo que genera un incremento en adenosín monofosfato (AMP). La AMPK surge en este contexto como un regulador clave que se une al AMP o al difosfato de adenosina (ADP), lo que le permite detectar el estado energético y activar diferentes rutas metabólicas que contribuyan a restablecer el equilibrio entre la producción y el consumo de ATP, molécula esencial y principal fuente de energía en los procesos metabólicos (Ovens et al., 2022).

La historia del descubrimiento de la AMPK está estrechamente ligada al estudio del metabolismo lipídico. El origen de la investigación se remonta a finales de los años 70 y principios de los 80, cuando varios grupos científicos empezaron a observar que ciertos procesos metabólicos, como la síntesis de ácidos grasos y colesterol, eran inhibidos en condiciones de baja energía celular. Estas observaciones condujeron al descubrimiento de una actividad quinasa que se inducía en presencia de AMP y que fosforilaba e inhibía enzimas clave del metabolismo lipídico (Hardie et al., 1998). Fue en 1989 cuando se consolidó la identificación de esta quinasa como un complejo enzimático específico, en el laboratorio de David Grahame Hardie, en la Universidad de Dundee (Escocia). Hardie y su equipo caracterizaron por primera vez una actividad enzimática estimulada por AMP que actuaba como un interruptor metabólico, una enzima que respondía a cambios en los niveles de energía celular. La bautizaron como AMP-activated protein kinase (AMPK) (Hardie, 2003).

Hardie, considerado el padre de la AMPK, fue fundamental para establecer su función más allá del metabolismo lipídico, reconociendo que esta quinasa tenía una influencia

generalizada en múltiples vías metabólicas. Así, su función inicialmente estudiada en el metabolismo lipídico, se expandió rápidamente a múltiples procesos celulares. En las décadas siguientes se demostró su participación en rutas como la glucólisis, la oxidación de ácidos grasos, la autofagia, e incluso en la regulación de la expresión génica y el crecimiento celular, lo que consolidó a la AMPK como un regulador clave en la bioquímica metabólica (Hardie, 2011).

Desde entonces, la AMPK ha sido objeto de cientos de estudios, y su papel como regulador metabólico ha sido ampliamente documentado en organismos muy diversos como levaduras, mamíferos y plantas, lo que pone de manifiesto su alta conservación evolutiva (Hardie, Ross, & Hawley, 2012). A día de hoy, se considera una diana terapéutica de gran interés en el tratamiento de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas.

## **2. OBJETIVOS.**

El presente Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo principal analizar el papel de la AMPK en la regulación metabólica durante el ejercicio físico y evaluar su potencial terapéutico en patologías asociadas al metabolismo energético y la inflamación. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Describir la estructura molecular y los mecanismos de activación de la AMPK, enfatizando su función como sensor energético celular.
- Revisar las vías moleculares implicadas en la activación de AMPK durante la práctica del ejercicio físico, considerando los distintos tipos de estímulos y tejidos afectados.
- Analizar los efectos fisiológicos de la activación de AMPK sobre el metabolismo glucídico y lipídico, la autofagia, el equilibrio redox y la modulación de la inflamación aguda.
- Evaluar la evidencia científica actual que relaciona la activación de AMPK con la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas, neurodegenerativas y procesos de envejecimiento.
- Explorar las posibles aplicaciones clínicas y terapéuticas derivadas de la modulación de AMPK mediante la actividad física.

Este trabajo pretende, en definitiva, aportar una visión integradora y actualizada sobre la importancia de AMPK como mediador clave en los beneficios del ejercicio físico para la salud y su relevancia en el desarrollo de estrategias terapéuticas.

### **3. AMPK ESTRUCTURA Y ACTIVACIÓN.**

#### **3.1. AMPK estructura.**

La AMPK es una enzima altamente distribuida entre los organismos vivos que se presenta como un complejo heterotrimérico, compuesto por una subunidad catalítica  $\alpha$  y dos subunidades reguladoras,  $\beta$  y  $\gamma$  (Fig.1). Estas subunidades existen en varias isoformas ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$ ), lo que permite formar hasta 12 combinaciones posibles del complejo AMPK (Hardie et al., 2003). Los genes que las codifican están muy conservados en eucariotas, desde organismos simples como protistas y hongos hasta plantas y animales (Hardie et al., 2003). La función de la AMPK como sensor energético celular se basa en la capacidad de la subunidad  $\gamma$  para detectar cambios en las concentraciones de AMP, ADP y ATP, gracias a tres sitios de unión a nucleótidos de adenina. Esta característica le permite controlar el balance energético en la célula y responder a las fluctuaciones metabólicas que se dan (Ovens et al., 2022).

En la subunidad  $\alpha$ , se encuentran dominios funcionales esenciales como un dominio quinasa Ser/Thr (KD) canónico, un dominio autoinhibitorio (AID), una región  $\alpha$ -enlazadora conectada con la subunidad  $\gamma$ , y un dominio C-terminal ( $\alpha$ -CTD) que interactúa con la subunidad  $\beta$ . Además, la subunidad  $\alpha$  contiene también un segmento llamado bucle ST, con sitios susceptibles de fosforilación, regulados por quinasas como proteína quinasa B (AKT), proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) y Glucógeno Sintasa Quinasa (GSK), que modulan la actividad y sensibilidad de la AMPK al alterar su estado de fosforilación (Yan et al., 2018).

Por otra parte, las subunidades  $\beta$  contienen un extremo N-terminal, un módulo de unión a carbohidratos (CBM) que interactúa con el glucógeno, un dominio C-terminal de andamiaje ( $\beta$ -CTD) que conecta con las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ , y un bucle  $\beta$  extendido que une el CBM con el  $\beta$ -CTD. Estas características estructurales hacen a la

subunidad  $\beta$  un componente clave en la estabilización y regulación del complejo AMPK (Yan et al., 2018).

Las subunidades  $\gamma$ , por otro lado, presentan regiones N-terminales con longitud variable, cuya función aún no está clara. Estas subunidades presentan cuatro regiones de unión conocidas como dominios CBS (cystathionine  $\beta$ -synthase). Aunque estos dominios no poseen actividad catalítica propia, se agrupan en pares para formar las estructuras denominadas dominios Bateman o sitios de unión a nucleótidos (NBD, por sus siglas en inglés), de los cuales CBS1, CBS3 y CBS4 son funcionales y se unen a AMP, ADP o ATP. Por el contrario, el sitio CBS2 no es funcional debido a la sustitución de un residuo de Asp por Arg, lo que impide la unión de nucleótidos, según se ha observado en las estructuras cristalográficas de los complejos heterotriméricos de AMPK (Yan et al., 2018). A través de sus motivos estructurales CBS, la unión de AMP, en particular, genera un cambio conformacional que no sólo favorece la fosforilación de Thr172 (residuo ubicado en el bucle de activación del dominio KD de la subunidad  $\alpha$ , esencial para la activación de esta enzima) por parte de quinasas aguas arriba, como LKB1 o CaMKK $\beta$ . (La activación de la AMPK será abordada con mayor profundidad en el siguiente apartado).

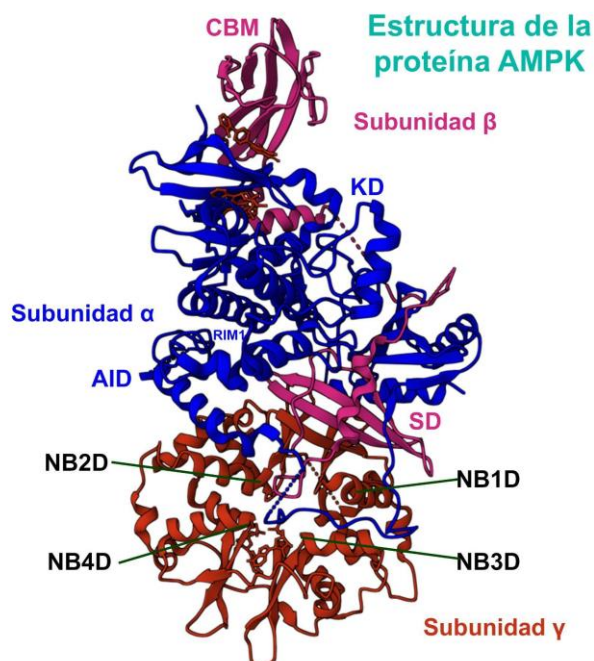


Figura 1. Estructura de la AMPK. Dominios de Unión a Nucleótidos (NBD1-4). Imagen obtenida del Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/structure/4CFF>).

Un rasgo distintivo de las proteínas quinasas activas es la precisa organización tridimensional de diversos motivos estructurales que permiten la unión y correcta orientación tanto del ATP como del sustrato peptídico, facilitando así la transferencia eficiente del grupo fosfato. En el caso específico de la AMPK, cuatro residuos fundamentales contribuyen a esta arquitectura catalítica dentro del dominio quinasa. El primero, His139, está ubicado en el bucle catalítico y participa en la estabilización de la interacción con el sustrato, contribuyendo a la correcta posición del grupo hidroxilo de la serina o treonina que será fosforilada. El segundo, Phe160, forma parte del motivo DFG y desempeña un papel crucial en la coordinación del ion  $Mg^{2+}$ , necesario para estabilizar el ATP y facilitar la transferencia del fosfato. Este residuo también contribuye a la conformación “DFG-in” típica del estado activo de la quinasa (Yan et al., 2018).

Por otro lado, la hélice  $\alpha C$ , que contiene el residuo Leu70, es un elemento estructural clave que participa en la formación de la hendidura activa y en la estabilización del sitio de unión al ATP. Junto con esto, el bucle entre las hélices  $\alpha C$  y  $\alpha D$ , donde se encuentra Leu81, ayuda a formar una columna hidrofóbica que, al apilarse con los otros residuos mencionados, mantiene la integridad y rigidez del sitio catalítico. Esta disposición apilada de residuos hidrofóbicos crea un marco estructural que posiciona con precisión los elementos esenciales para la catálisis y asegura la eficiencia de la transferencia fosfórica (Yan et al., 2018).

Las estructuras cristalográficas de AMPK en su forma activa confirman esta organización, evidenciando que estos residuos no sólo sostienen la estructura, sino que actúan como reguladores dinámicos del estado catalítico de la enzima. Esta disposición, conservada en quinasas RD (Arg-Asp), es fundamental para que AMPK cumpla su función en la regulación metabólica celular, permitiendo que responda de manera rápida y eficiente a las señales energéticas mediante la fosforilación de proteínas diana (Yan et al., 2018).

### **3.2. Activación de la AMPK.**

La AMPK se activa como respuesta directa a las alteraciones en el estado energético celular, particularmente evidentes durante el ejercicio físico. En esta situación, el músculo esquelético incrementa drásticamente su consumo de ATP para sostener la

contracción muscular, lo que conduce a un aumento en las concentraciones de AMP y ADP, acompañado de una disminución relativa del ATP. Este aumento en la relación AMP/ATP actúa como señal metabólica clave que desencadena la activación de la AMPK. El AMP se une específicamente a los dominios CBS presentes en la subunidad  $\alpha$  y del complejo AMPK, induciendo un cambio conformacional que tiene varios efectos funcionales. Por un lado, este cambio protege al sitio de fosforilación de la subunidad catalítica  $\alpha$  frente a la desfosforilación; por otro, favorece su fosforilación en el residuo treonina-172 (Thr172), lo cual es esencial para la plena activación de su actividad quinasa. Este sitio es fosforilado por otras quinasas, como LKB1, una quinasa que actúa como sensor constitutivo de la homeostasis energética. LKB1 fosforila el residuo Thr172 en la subunidad  $\alpha$  de la AMPK, un paso esencial para su activación (Hardie, D., Ross, F., & Hawley, S. 2012). Sin esta fosforilación, la AMPK no puede llevar a cabo sus funciones metabólicas.

A su vez, la activación de LKB1 depende de su translocación desde el núcleo al citoplasma, un proceso mediado por la proteína STRAD, que actúa como una chaperona y guía a LKB1 hacia el citoplasma. Una vez en el citoplasma, LKB1 se une a la proteína MO25, que estabiliza su estructura y aumenta su actividad quinasa. De esta forma LKB1 puede ejercer su función como regulador maestro de la AMPK y de otras quinasas relacionadas con el control del metabolismo, fosforilando a la AMPK cuando esta se encuentra unida al AMP. (Shackelford & Shaw, 2009).

Además de LKB1, la CaMKK $\beta$  también puede activar a la AMPK fosforilando el residuo Thr172 de la subunidad  $\alpha$ . A diferencia de LKB1, que responde principalmente a cambios en los niveles de energía celular, CaMKK $\beta$  está regulada por fluctuaciones en las concentraciones intracelulares de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), lo que la convierte en un sensor clave en situaciones donde el calcio actúa como señal celular, como ocurre durante la contracción muscular. Cuando los niveles de calcio intracelular aumentan, ya sea por la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico o por la entrada de calcio desde el exterior de la célula, se activa la calmodulina, una proteína que se une al calcio y cambia su conformación. La calmodulina activada se une a su vez a la CaMKK $\beta$ , induciendo en esta un cambio conformacional que expone su sitio activo. Una vez activa, la CaMKK $\beta$  fosforila el residuo Thr172 de la AMPK, lo que es esencial para su activación (Woods et al., 2005). De esta forma, la AMPK se activa en respuesta a señales de calcio, incluso en ausencia de cambios significativos en la relación

AMP/ATP, anteponiendo la respuesta metabólica durante la contracción muscular antes de que se produzca el déficit energético. Paralelamente, la CaMKK $\beta$  también puede ser inhibida por la AMPK a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, lo que asegura un control preciso de su actividad en diferentes contextos fisiológicos (Hurley et al., 2005). Además, la activación de la CaMKK $\beta$  no solo está ligada al calcio, sino que también puede ser modulada por otras vías de señalización. Por ejemplo, en algunas células, la CaMKK $\beta$  puede ser regulada por la PKA, una quinasa que participa en la ruta de transducción de señales del glucagón. Uno de los principales mecanismos por los cuales la PKA afecta a la CaMKK $\beta$  es a través de la regulación de los canales de calcio en la membrana celular. (Anderson et al., 1998). La PKA fosforila y activa ciertos canales de calcio dependientes de voltaje, lo que aumenta la entrada de calcio en la célula. Este incremento en los niveles de calcio intracelular activa la calmodulina que, a su vez se une a la CaMKK $\beta$  y la activa. De esta manera, la PKA puede potenciar la actividad de la CaMKK $\beta$  al aumentar la disponibilidad de calcio en la célula potenciando también la activación de la AMPK y favoreciendo la contracción muscular (Fig.2).

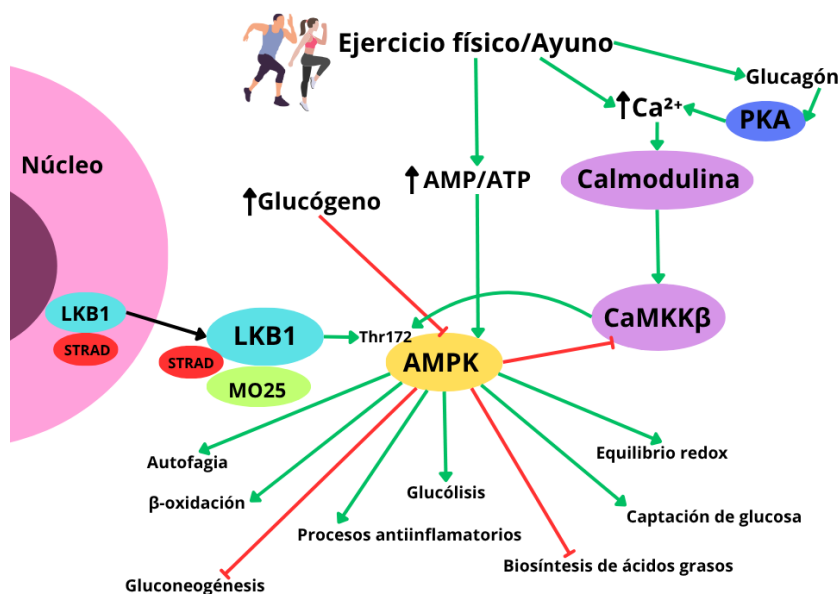


Figura 2. Esquema general de las repercusiones metabólicas de la activación de la AMPK. (Elaboración propia utilizando el programa Canva).

Además, en algunos casos, la PKA puede fosforilar directamente a la CaMKK $\beta$ , modulando su actividad o su interacción con la calmodulina. Esto constituye un buen ejemplo de cómo las señales hormonales mediadas por el glucagón y el cAMP

conectan con la regulación del metabolismo energético a través de la activación de la AMPK activando a la CaMKK $\beta$  (Nakanishi *et al.*, 2017).

En la activación de la AMPK, es también importante mencionar el módulo de unión a carbohidratos (CBM) presente en la subunidad  $\beta$  de esta enzima (Fig.1.), un dominio altamente conservado que desempeña un papel crucial en la interacción de la AMPK con el glucógeno, principal polisacárido de reserva energética en animales. Este dominio tiene una afinidad específica por las cadenas de glucógeno, lo que permite que la AMPK se regule en función de la disponibilidad energética de la célula. Cuando las reservas de glucógeno son elevadas, la interacción entre el CBM y el glucógeno estabiliza a la AMPK en una conformación menos activa, limitando su capacidad para fosforilar y activar enzimas clave implicadas en la degradación del glucógeno y la activación de rutas catabólicas. En cambio, en situaciones en las que disminuye el glucógeno, como durante el ayuno prolongado o en el ejercicio físico intenso, la AMPK se libera de esta interacción y adopta una conformación más activa, lo que le permite impulsar procesos catabólicos como la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos, restaurando así el equilibrio energético celular (Li *et al.*, 2015).

#### **4. ADAPTACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA AMPK DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO.**

Una vez la AMPK es activada, ejerce su función reguladora al fosforilar dianas específicas que modulan, directa o indirectamente la actividad de enzimas metabólicas clave, factores de transcripción y traducción, así como vías relacionadas con el crecimiento y la proliferación celular e incluso reguladores epigenéticos. Como resultado de esta acción, se produce un aumento en procesos como la oxidación de los lípidos, la autofagia, la captación y catabolismo de la glucosa, la regulación del equilibrio redox, etc. Al mismo tiempo, la AMPK inhibe la síntesis de ácidos grasos y de glucógeno al encontrarse en una situación de estrés energético (Fig.3).

En esencia, la activación de la AMPK desencadena múltiples procesos dirigidos a restablecer el equilibrio energético celular y reducir tanto el estrés oxidativo como el inflamatorio (Yan *et al.*, 2018).

Las funciones específicas de cada isoforma dependen en gran medida de sus patrones de expresión y localización específicas en células y tejidos. Por ejemplo,

AMPK $\alpha$ 1,  $\beta$ 1 y  $\gamma$ 1 se expresan ampliamente y participan en la regulación general de la energía celular, mientras que AMPK $\alpha$ 2 y  $\gamma$ 3 se expresan predominantemente en el músculo esquelético y el corazón, y desempeñan un papel crucial en la captación de glucosa inducida por el ejercicio, especialmente relevante en ejercicios de alta intensidad, donde la demanda de glucosa y la hipoxia se elevan. Además, las investigaciones han demostrado que la isoforma AMPK $\alpha$ 1, pero no la AMPK $\alpha$ 2, influye en las funciones cognitivas y sinápticas relacionadas con el envejecimiento (Penugurti et al., 2024). Todas estas funciones son particularmente importantes en el campo de la fisiología del ejercicio, su estudio podría ayudar a diseñar estrategias encaminadas en mejorar el metabolismo energético, tanto en atletas como en personas con trastornos metabólicos.

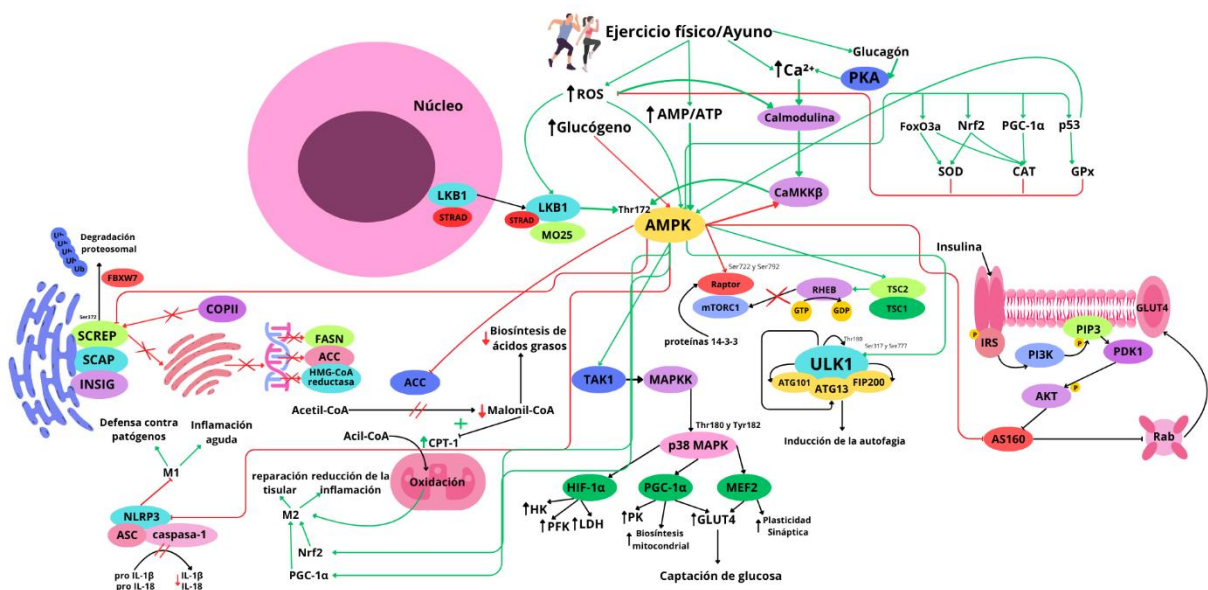


Figura 3. Actividad de la AMPK y sus principales dianas. (Elaboración propia utilizando el programa Canva).

## 4.1. Efecto de la AMPK sobre el metabolismo glucídico.

### 4.1.1. La AMPK en la captación de glucosa.

En el músculo esquelético, tejido de gran importancia durante la práctica del ejercicio, la AMPK es crucial para la regulación del metabolismo glucídico. Cuando los niveles de AMP aumentan debido al gasto energético, como ocurre durante la contracción muscular, la AMPK se activa y promueve la captación de glucosa al facilitar la

translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática de los miocitos (Kido et al. 2023).

En condiciones fisiológicas normales, el corazón obtiene aproximadamente el 60-70% de su energía a partir de la oxidación de ácidos grasos, mientras que el resto proviene de fuentes como la glucosa, el lactato y los cuerpos cetónicos. Esta preferencia por los lípidos se debe a que proporcionan una mayor cantidad de ATP por molécula oxidada en comparación con la glucosa. Sin embargo, en situaciones de estrés energético, como la isquemia o la insuficiencia cardíaca, el corazón adapta su metabolismo para priorizar la utilización de glucosa. La glucosa requiere menos oxígeno por molécula de ATP producida, lo que la convierte en una fuente de energía más eficiente en condiciones de hipoxia, situación que se da durante la práctica de ejercicio de alto rendimiento (Shi & Qiu, 2022).

La AMPK, cuando es activada por el aumento de la relación AMP/ATP, promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 desde las vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática de los cardiomiocitos. Este proceso incrementa la captación de glucosa desde el torrente sanguíneo, asegurando la producción continua de ATP y el mantenimiento de la función contráctil del corazón (Jovanovic et al. 2023).

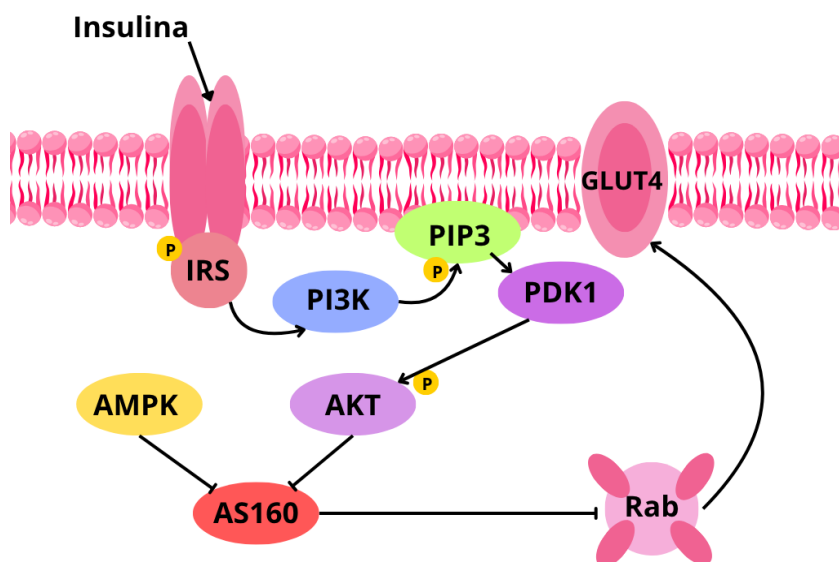


Figura 4. Translocación de GLUT4 mediada por la ruta de la insulina y por la AMPK. (Elaboración propia utilizando el programa Canva, referencia; imagen de (Thorn et al. 2013)).

El mecanismo concreto que conduce al incremento en la capacidad de glucosa, involucra 2 vías clave. Por un lado, la AMPK fosforila la proteína AS160 (también

denominada TBC1D4), la cual, en su estado no fosforilado, funciona como un inhibidor de la translocación de GLUT4 (Taylor et al., 2008). Así, al ser fosforilada por la AMPK, AS160 pierde su capacidad inhibitoria, lo que permite que GLUT4 se movilice desde las vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática (Fig.4).

La inhibición de AS160 gracias a la fosforilación mediada por la AMPK, activa a las proteínas Rab, unas GTPasas pequeñas que regulan el tráfico vesicular. Entre estas, Rab8A y Rab10 son esenciales para facilitar el movimiento de vesículas que contienen GLUT4 hacia la membrana celular, donde se fusionan con ella. Una vez en la superficie celular, GLUT4 permite la entrada de glucosa en la célula mediante un proceso de transporte facilitado (Zhang et al., 2018).

En enfermedades como la diabetes, la fosforilación de estas proteínas es esencial para el transporte de GLUT4 hacia la membrana plasmática en respuesta a la insulina. Al fosforilar AS160, AMPK potencia la acción de la insulina en la captación de glucosa, incluso en condiciones de resistencia a la insulina, facilitando la captación de glucosa en los músculos y otros tejidos. De esta forma, la célula es capaz de obtener glucosa en una situación de déficit energético.

#### *4.1.2. La AMPK en la activación de la glucólisis.*

Otro aspecto importante del metabolismo de la glucosa durante la contracción muscular, es la activación de la glucólisis mediada por la AMPK y la proteína quinasa activada por mitógenos (p38 MAPK). La glucólisis, vía principal de degradación de la glucosa para la obtención de ATP, se desarrolla en el citoplasma y consta de diez reacciones enzimáticas. Esta vía de activación induce la expresión de enzimas glucolíticas clave a través de Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ) y Myocyte Enhancer Factor (MEF2), 2 factores de transcripción y Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ ), un coactivador. Cada uno de ellos regula genes específicos que potencian la glucólisis, asegurando un suministro rápido de ATP. AMPK comienza fosforilando TAK1 (Transforming Growth Factor- $\beta$  Activated Kinase 1), una quinasa intermedia que a su vez activa las MAPKK (MKK3/6), las cuales fosforilan los residuos Thr180 y Tyr182 de la p38 MAPK activándola. Una vez p38 MAPK es activada, regula la glucólisis al modular la expresión génica mediante la activación de diversos factores de transcripción y

coactivadores mencionados anteriormente, HIF-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  y MEF2 (Fig.5) (Koulmann & Bigard, 2006).

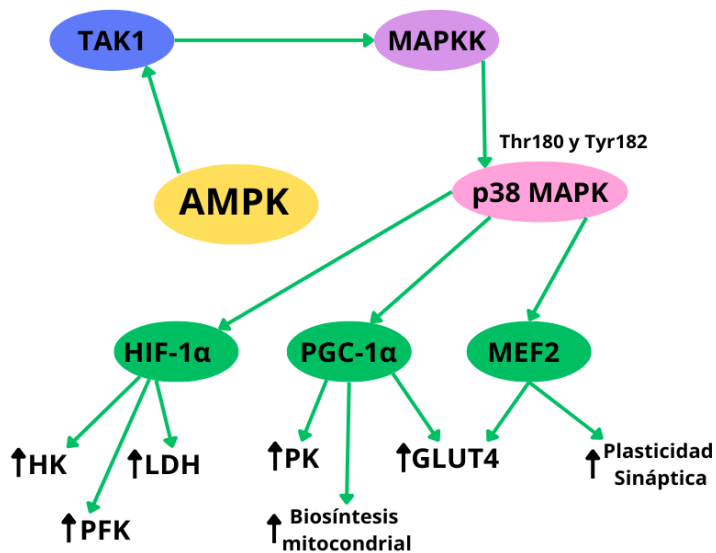


Figura 5. Mecanismo implicado en la activación de la glucólisis mediada por la AMPK. (Elaboración propia utilizando el programa Canva).

Una de las reacciones más relevantes de la glucólisis es la fosforilación de la glucosa (iniciación de la glucólisis) mediada por la hexoquinasa (HK). La activación del factor de transcripción HIF-1 $\alpha$  mediante fosforilación por p38 MAPK, incrementa la expresión de HK al inhibir la degradación proteosomal de HIF-1 $\alpha$ , asegurando un mayor flujo de glucosa hacia la glucólisis (Perrin-Cocon *et al.*, 2018). También este factor transcripcional promueve la síntesis de otras enzimas glucolíticas como fosfofructoquinasa (PFK) y lactato deshidrogenasa (LDH).

PGC-1 $\alpha$  también es fosforilado por p38 MAPK. Mediante la fosforilación de los residuos Thr262, Ser265 y Thr298 (Akimoto *et al.*, 2005) aumenta su estabilidad y actividad transcripcional, promoviendo la síntesis de enzimas como PK (piruvato quinasa) o favoreciendo la expresión de los transportadores GLUT4 mencionados anteriormente en este apartado. PGC-1 $\alpha$  también activa la biosíntesis mitocondrial, mejorando la eficiencia energética muscular y protegiendo del estrés oxidativo. Actúa como un coactivador transcripcional que regula la expresión de genes mitocondriales a través de su interacción con NRF-1 (Nuclear Respiratory Factor 1), un factor de

transcripción esencial que también interactúa con TFAM (Mitochondrial Transcription Factor A), necesario para la transcripción y replicación del ADN mitocondrial.

NRF-1 también regula la expresión de componentes esenciales de la cadena transportadora de electrones (CTE) como COX4 (complejo IV) y ATP sintasa, facilitando el ensamblaje y la función de los complejos respiratorios mitocondriales (Yoshizawa et al., 2023). Esto optimiza la cadena de transporte electrónico y la producción de ATP mediante la fosforilación oxidativa, asegurando un suministro eficiente de energía para las células musculares.

En cuanto al factor de transcripción MEF2, este puede ser fosforilado por la quinasa p38 MAPK en el residuo Ser387, modificación que incrementa su afinidad a promotores de genes diana como GLUT4, promoviendo así la expresión de transportadores de glucosa en músculo esquelético (Liu et al., 2015). En miocitos, la activación de MEF2 por p38 MAPK también estimula la transcripción de genes musculares como myogenin y MyHC, esenciales para la diferenciación y maduración de fibras musculares (Xu et al., 2002). Además, en el sistema nervioso, MEF2 actúa como regulador clave de genes involucrados en procesos como la sinaptogénesis y la eliminación sináptica, fundamentales para la plasticidad neuronal. La activación de MEF2 mediada por p38 MAPK contribuye a estos procesos, especialmente en contextos de actividad sináptica elevada. Se ha propuesto, por tanto, que el ejercicio físico, al aumentar la actividad de AMPK y la actividad eléctrica neuronal, podría modular indirectamente la función de MEF2 en el cerebro, favoreciendo la plasticidad sináptica (Rashid et al., 2014). Este efecto puede ser particularmente relevante en patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la demencia, donde la pérdida de sinapsis funcional precede a la degeneración neuronal.

#### *4.1.3. La AMPK en la inhibición de la gluconeogénesis.*

Durante el ejercicio, la regulación de la gluconeogénesis hepática resulta de una interacción compleja entre señales intracelulares, como la AMPK, y señales hormonales, como el glucagón liberado por las células alfa pancreáticas, en respuesta a la hipoglucemia inducida por el consumo de glucosa (Wendt & Eliasson, 2022). En condiciones de ejercicio prolongado o ayuno, la gluconeogénesis hepática se vuelve esencial para mantener los niveles adecuados de glucosa en sangre. El hígado, como

principal órgano responsable de este proceso, convierte precursores no glucídicos en glucosa para garantizar el suministro energético, especialmente al sistema nervioso central. La AMPK, al activarse por el descenso del estado energético celular, fosforila a TORC2, promoviendo su exclusión del núcleo y su retención en el citoplasma. Esta acción impide su función como coactivador de CREB, lo que reduce la transcripción de genes clave de la gluconeogénesis, como la Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y Glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) (Herzig & Shaw, 2018). Además, AMPK también fosforila a PGC-1 $\alpha$ , coactivador esencial en este proceso, disminuyendo su actividad transcripcional y, por tanto, limitando aún más la expresión de genes gluconeogénicos. Sin embargo, durante el ejercicio físico, los niveles plasmáticos de glucagón aumentan en respuesta a la disminución de insulina y glucosa, promoviendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática. Este efecto del glucagón se canaliza principalmente a través de la vía del AMPc-PKA-CREB, que antagoniza en parte los efectos inhibidores de la AMPK. A través de esta vía, el glucagón estimula la expresión de los mismos genes que la AMPK intenta reprimir (como PEPCK y G6Pasa), en un delicado equilibrio que busca mantener niveles adecuados de glucosa en sangre durante el esfuerzo físico prolongado.

Este equilibrio dinámico entre las acciones catabólicas de la AMPK y las señales hormonales del glucagón permite ajustar de forma óptima la disponibilidad de glucosa según la intensidad y duración del ejercicio. Mientras la AMPK promueve la eficiencia energética periférica (aumentando la captación y uso de glucosa en músculo y corazón), el glucagón asegura el mantenimiento de la glucemia mediante la producción hepática de glucosa.

Se puede concluir este apartado, afirmando que la AMPK activada por el ejercicio físico modifica significativamente el metabolismo de la glucosa. Este efecto resulta útil para el tratamiento de enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 o neurodegenerativas. Durante el ejercicio, la AMPK mejora la captación de glucosa gracias a la mayor expresión de GLUT4 y aumenta la sensibilidad a la insulina, por lo que el ejercicio físico puede concebirse como un mecanismo terapéutico clave para mejorar el metabolismo de la glucosa en personas con estas condiciones. La activación de AMPK durante el ejercicio tiene, por tanto, el potencial de restaurar la

homeostasis energética y reducir la resistencia a la insulina, incluso en situaciones de baja energía, como las que ocurren en este contexto metabólico.

## **4.2. Efecto de la AMPK sobre el metabolismo lipídico.**

### *4.2.1. La AMPK en la activación de la $\beta$ -oxidación.*

La oxidación de ácidos grasos constituye un proceso metabólico esencial para la obtención de energía, especialmente en situaciones de alta demanda energética como el ayuno o el ejercicio prolongado. La AMPK, como sensor energético celular, promueve esta vía principalmente a través de la inhibición de la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC). Esta enzima cataliza la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA, un metabolito que inhibe la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), encargada del transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, donde se lleva a cabo su degradación mediante  $\beta$ -oxidación.

Cuando la AMPK está activa, fosforila a ACC en residuos específicos de serina (Ser79 en ACC1, localizada en el citoplasma, y Ser212 en ACC2, asociada a la membrana mitocondrial), provocando un cambio conformacional que inhibe su actividad. Esto reduce los niveles de malonil-CoA, liberando la inhibición sobre CPT1 y permitiendo la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación (Fig. 6). En este proceso, los ácidos grasos se degradan de forma secuencial generando poder reductor (NADH y FADH<sub>2</sub>), que alimentan la cadena respiratoria para la producción eficiente de energía.

Este aumento en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial puede generar señales que favorezcan la movilización de lípidos almacenados, incluyendo la activación de la lipasa sensible a hormonas (HSL) (Herzig & Shaw, 2018). En el tejido adiposo, la AMPK participa en esta movilización fosforilando la HSL en el residuo Ser565. Aunque esta fosforilación no activa directamente a la enzima, sí facilita su posterior activación por otras quinasas como la PKA, cuya actividad se incrementa en respuesta a hormonas como la adrenalina o el glucagón durante el ejercicio. La HSL degrada triglicéridos almacenados en los adipocitos, liberando ácidos grasos libres (AGL) y glicerol hacia la circulación. Estos AGL son captados por el músculo esquelético, internalizados en

los miocitos y oxidados en la mitocondria para abastecer las demandas energéticas del tejido (Watt et al., 2006).

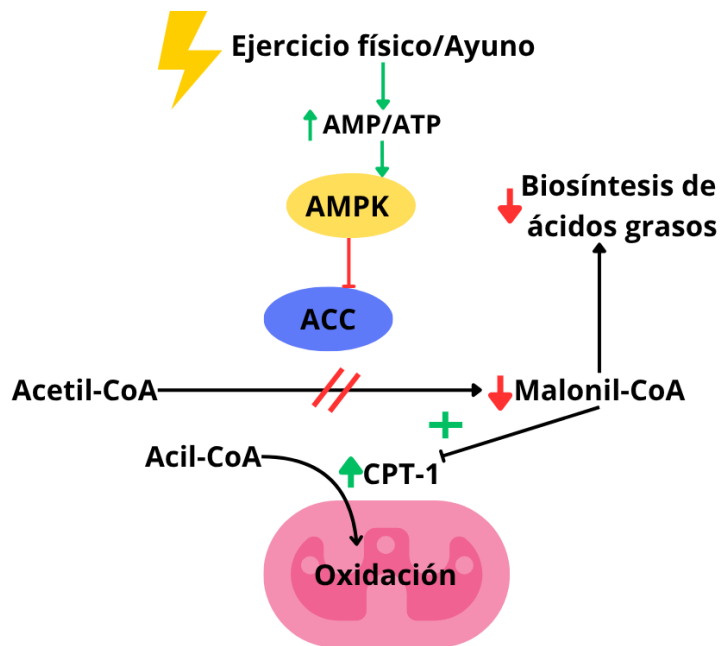


Figura 6. Incremento de la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias mediado por la AMPK. (Elaboración propia utilizando el programa Canva, referencia; imagen de <https://www.biomedicas.unam.mx/wp-content/gacetas/2009/septiembre.pdf?x39803>).

De esta forma, la AMPK regula la oxidación de ácidos grasos mediante mecanismos interconectados: inhibe la síntesis de malonil-CoA, favorece el transporte mitocondrial de ácidos grasos y contribuye a su movilización desde los depósitos de reserva hacia los tejidos que los requieren como fuente de energía.

#### 4.2.2. La AMPK y la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol.

Para mantener un balance energético adecuado durante el ejercicio, no solo es clave potenciar la  $\beta$ -oxidación, sino también suprimir vías biosintéticas que consumen energía, como la síntesis de ácidos grasos y colesterol. Dado que estos procesos anabólicos requieren un gasto energético elevado, la AMPK actúa también como regulador negativo de los mismos. La inhibición de la ACC1 mediante fosforilación, disminuye la disponibilidad de malonil-CoA, que no solo es un inhibidor de la  $\beta$ -oxidación, sino también un sustrato esencial en la biosíntesis de lípidos.

Paralelamente, la AMPK inhibe de forma directa y específica la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima limitante y reguladora de la ruta de biosíntesis del colesterol mediante la fosforilación de un residuo serínico clave (Ser871). Esta modificación reduce la actividad enzimática al cambiar la conformación de la HMG-CoA reductasa, impidiendo la conversión de HMG-CoA a mevalonato, paso fundamental en la síntesis de colesterol. De este modo, AMPK inhibe la biosíntesis de colesterol en momentos de estrés energético o alta demanda metabólica.

Esta doble regulación, de ACC1 y HMG-CoA reductasa, permite a la célula inhibir simultáneamente la síntesis de ácidos grasos y colesterol mientras activa la degradación lipídica, maximizando la eficiencia energética y priorizando el uso de lípidos como combustible durante el ejercicio.

La AMPK también inhibe la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol al disminuir la expresión de enzimas lipogénicas. SREBP (proteínas de unión al elemento regulador de esteroides) es un factor de transcripción que activa genes implicados en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, como la ácido graso sintasa (FASN), la ACC y la HMG-CoA reductasa. SREBP es sintetizado como una proteína de membrana en el retículo endoplasmático (RE) y necesita ser transportado al aparato de Golgi para su activación. Este transporte depende de SCAP (Proteína Activadora de la Escisión de SREBP), que reconoce a SREBP y lo asocia con el complejo de transporte COPII (Complejo Proteico de Recubrimiento II), el cual forma vesículas para su traslado al Golgi. Una vez en el aparato de Golgi, SREBP es procesado por proteasas y liberado en su forma activa, migrando al núcleo para activar la transcripción de genes lipogénicos y colesterogénicos (Li et al., 2011; Horton et al., 2002).

La AMPK inhibe la activación de SREBP mediante la fosforilación del residuo Ser372, localizado en el dominio de unión a INSIG, estabilizando así el complejo SREBP–SCAP–INSIG en el RE. Este cambio conformacional también impide la interacción con COPII, necesaria para el transporte al Golgi y posterior activación nuclear de SREBP (Li et al., 2011). Al impedir esta activación, se reduce la transcripción de genes implicados tanto en la síntesis de ácidos grasos como en la biosíntesis de colesterol, incluyendo la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de esta última vía (Fig.7).

Además, AMPK promueve la degradación de SREBP mediante la fosforilación en el residuo Ser372. Esta fosforilación crea un sitio de reconocimiento para la ubiquitina ligasa FBXW7, que marca a SREBP para ubiquitinación y posterior degradación proteasomal mediante el sistema ubiquitina-proteosoma. Esto impide que SREBP se mantenga en el núcleo y continúe activando la transcripción de enzimas que promueven la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol (Li et al., 2011). Todos estos mecanismos son esenciales para prevenir el almacenamiento de energía en forma de lípidos cuando la célula necesita priorizar el uso de esta.

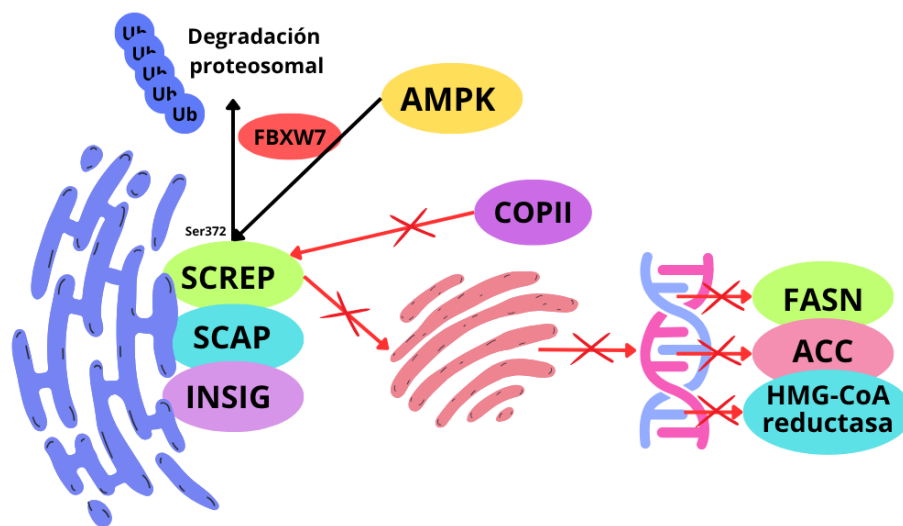


Figura 7. Inhibición de la expresión de enzimas que participan en la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol mediada por la AMPK. (Elaboración propia utilizando el programa Canva)

La AMPK actúa, por tanto, como un regulador central del metabolismo lipídico durante el ejercicio y situaciones de estrés energético. Estimula la oxidación de ácidos grasos al reducir los niveles de malonil-CoA (inhibiendo su síntesis), facilitar su transporte mitocondrial y promueve la movilización de lípidos desde los depósitos adiposos. Al mismo tiempo, suprime la biosíntesis de lípidos al inhibir tanto la actividad como la expresión de enzimas lipogénicas, mediante la regulación del factor de transcripción SREBP. Este doble mecanismo permite una respuesta eficiente al desequilibrio energético, priorizando la utilización de lípidos como fuente de energía frente a su almacenamiento.

### **4.3. Efecto de la AMPK en la inducción de la autofagia.**

La autofagia, es un proceso catabólico esencial que permite la degradación y el reciclaje de componentes intracelulares dañados o innecesarios. A través de este proceso, la célula encapsula orgánulos disfuncionales, proteínas mal plegadas y otros residuos en estructuras denominadas autofagosomas, que posteriormente se fusionan con los lisosomas para dar lugar a su hidrólisis y la reutilización de los componentes que los forman. Este sistema no solo es clave para mantener la homeostasis celular, sino que también juega un papel fundamental en la respuesta al estrés, al metabolismo energético y a la prevención de diversas enfermedades, como los trastornos neurodegenerativos. En el caso que nos ocupa, durante el ejercicio físico, la autofagia es un proceso clave para la obtención de energía mediante el reciclaje de componentes celulares, así como la reparación tisular.

La AMPK es el principal regulador de este proceso, actuando como un sensor energético que conecta el estado metabólico celular con la maquinaria autofágica.

Una de las principales vías de activación de la autofagia mediada por la AMPK es la inhibición del complejo mTORC1 (mTOR complex 1), un potente represor de la autofagia. Para comprender cómo funciona es necesario dar algunas nociones preliminares.

La vía de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos), es un sensor central de nutrientes y energía que actúa como principal inhibidor de la autofagia en condiciones de abundancia energética. El complejo mTORC1 está compuesto por varias proteínas esenciales para su función. En primer lugar, la subunidad principal es la quinasa serina/treonina mTOR, que ejerce la actividad catalítica del complejo. A su vez, Raptor actúa como proteína adaptadora, encargada de reclutar y posicionar los sustratos para la fosforilación por mTOR (Deleyto-Seldas & Efeyan, 2021). Aunque el complejo incluye otras proteínas adicionales, no será necesario para los fines de este trabajo profundizar en todos sus componentes. mTORC1 es el principal efector en la supresión de la autofagia en condiciones energéticamente favorables, su mecanismo de acción consiste en fosforilar e inactivar a la quinasa ULK1 (Quinasa activadora de autofagia 1), esencial para el inicio de la autofagia ya que junto a las proteínas ATG13 y FIP200 forma el complejo de iniciación. mTORC1 fosforila a ULK1 en residuos específicos (como Ser757 en humanos), lo que impide su autoactivación y su capacidad para reclutar otros componentes del autofagosoma (Kim et al., 2011).

mTORC1 también fosforila a ATG13 y a FIP200, alterando su interacción con ULK1 y evitando la formación del complejo funcional necesario para la formación de la membrana autofágica (Kim et al., 2011). Concretamente, la fosforilación de ATG13 en residuos específicos de serina, Ser224 y Ser259 en humanos, reduce la afinidad de ATG13 por ULK1. Además, la fosforilación de ATG13 por mTORC1 también puede reclutar proteínas 14-3-3, que secuestran al complejo ULK1 en el citosol (Qi et al., 2022), impidiendo su localización en los sitios de iniciación del autofagosoma. En cuanto a FIP200, es un componente crítico del complejo ULK1, que actúa como un andamio para el reclutamiento de otras proteínas ATG, este es fosforilado por mTORC1 en Ser943 y Ser986, impidiendo también su función estructural y reclutadora (Fig.8) (Nazio et al., 2013).

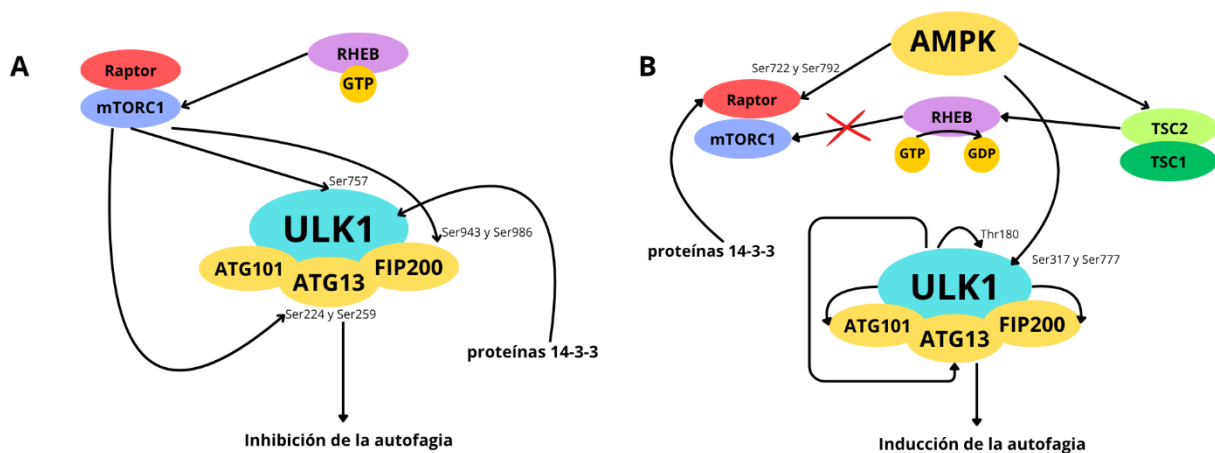


Figura 8. Regulación de la autofagia en condiciones de disponibilidad energética (A) y en condiciones de activación de la AMPK (B). (Elaboración propia utilizando el programa Canva, referencia; imagen de [https://www.ncc-gcsp.ac.kr/n\\_alumni/data/Jae-Yung%20LEE.pdf](https://www.ncc-gcsp.ac.kr/n_alumni/data/Jae-Yung%20LEE.pdf)).

Como se ha mencionado anteriormente, mTORC1 actúa como un inhibidor clave de la autofagia. En situaciones de estrés energético, AMPK favorece la activación de la autofagia al inhibir indirectamente a mTORC1. Una de las principales vías por las que lo consigue es mediante la fosforilación de TSC2 (componente del complejo de esclerosis tuberosa), concretamente en el residuo Ser1387. Esta fosforilación activa a TSC2, que forma un complejo funcional con TSC1. El complejo TSC1-TSC2 actúa como una proteína activadora de la GTPasa (GAP) para RHEB, una proteína G de membrana perteneciente a la superfamilia Ras. Al ejercer su actividad GAP, el complejo TSC1-TSC2 cataliza la conversión de RHEB en su forma inactiva

(RHEB-GDP), impidiendo así su unión y activación de mTORC1. De este modo, se suprime la vía RHEB/mTORC1, lo que favorece la inducción de la autofagia (Shen et al., 2018). La AMPK también fosforila a la proteína Raptor en dos residuos críticos: Ser722 y Ser792, reduciendo su actividad. Esta fosforilación genera un sitio de unión para proteínas 14-3-3, que secuestran a mTORC1 en el citosol, impidiendo por tanto que mTORC1 fosforile e inhiba a ULK1 (Kim et al., 2011).

En definitiva, estas modificaciones postranscripcionales llevadas a cabo por AMPK son en esencia fundamentales para liberar el bloqueo que mTORC1 ejerce sobre la autofagia, promoviendo la formación del complejo ULK1-ATG13-FIP200. También se ha descubierto que AMPK regula la autofagia mediante mecanismos transcripcionales. La fosforilación de factores como TFEB (Transcription Factor EB) por AMPK promueve su translocación al núcleo, donde induce la expresión de genes relacionados con la autofagia y la biosíntesis lisosomal (Paquette et al., 2021).

En patologías como la diabetes tipo 2, la disfunción de esta vía contribuye a la resistencia a la insulina (Day et al., 2017), mientras que, en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la alteración de la autofagia mediada por AMPK favorece la acumulación de proteínas mal plegadas (Fang et al., 2019).

Si esta cuestión se plantea desde una perspectiva terapéutica, la práctica regular de ejercicio físico representa una estrategia altamente prometedora para modular rutas celulares como la autofagia. Durante el ejercicio, la activación de la AMPK promueve este proceso en distintos tejidos, favoreciendo el reciclaje de componentes celulares, la restauración del equilibrio energético y la protección frente a diversas formas de estrés metabólico.

A diferencia de los fármacos sintéticos actualmente en estudio, esta práctica natural no solo induce la autofagia de forma eficiente y sostenida, sino que además aportan beneficios sistémicos sobre el metabolismo en general. Por ello, más allá del desarrollo de fármacos, resulta fundamental destacar el valor terapéutico del ejercicio físico como herramienta accesible y fisiológicamente coherente para activar esta ruta, tal y como se describe a lo largo de esta revisión.

#### **4.4. Efecto de la AMPK sobre el estrés oxidativo.**

El estrés oxidativo es un desequilibrio que se produce cuando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) supera a la capacidad del organismo para neutralizarlas. Está asociado con: 1) enfermedades crónicas producidas por hábitos poco saludables como la mala alimentación, el consumo de sustancias nocivas como alcohol, tabaco y otras drogas, la exposición a la radiación, la contaminación ambiental e incluso la exposición a la luz solar.; - 2) el envejecimiento prematuro 3) la aparición de cáncer y neurodegeneración, etc. Por tanto, el estrés oxidativo es sin duda una causa importante del acortamiento de la vida humana. Constituye un elemento fundamental en el desarrollo de diversas patologías, ya que provoca alteraciones estructurales y funcionales en los principales componentes celulares, incluyendo membranas lipídicas, proteínas, glúcidos y material genético. El análisis detallado de los mecanismos involucrados en este proceso, resulta fundamental para diseñar estrategias que permitan recuperar el balance oxidativo. Como se demostrará a lo largo de este apartado, el ejercicio físico, que activa vías metabólicas dependientes de la AMPK, es un excelente candidato para estas investigaciones (Agostini, Bisaglia, & Plotegher, 2023).

Durante el ejercicio físico, las ROS aumentan debido al mayor estrés energético que sufre la célula y al mayor consumo de oxígeno, sobre todo en situaciones de entrenamiento de alta intensidad o en situación de hipoxia. Sin embargo, gracias al ejercicio se activan una serie de mecanismos mediados por la actividad de la enzima AMPK, que compensan este aumento de las ROS para neutralizarlas. De esta forma, aumenta la capacidad del organismo para responder y amortiguar estos desequilibrios. Algunas de las ROS más importantes que se generan son el anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), un radical libre principal subproducto de la cadena respiratoria mitocondrial, el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), molécula señalizadora en bajas concentraciones, pero nociva en exceso y el radical hidroxilo ( $OH\cdot$ ), la especie más reactiva y dañina (Bouviere et al., 2021).

La mayor parte de las especies reactivas de oxígeno (ROS) se generan a través de la acción de las enzimas NADPH oxidasa (NOX), las cuales transfieren electrones desde el NADPH al oxígeno molecular, produciendo principalmente  $O_2^{\cdot-}$ . Las ROS a su vez tienen la capacidad de activar a la AMPK, de manera indirecta, ya que, alterando la

síntesis de ATP, provocan un aumento de la relación AMP/ATP que activa a la AMPK, además de hacer más difícil la desfosforilación del residuo Thr172, esencial en la activación de la AMPK. (Morales-Alamo & Calbet, 2016). Las ROS también tienen la capacidad de activar a su vez a las enzimas LKB1 y CaMKK $\beta$  contribuyendo aún más a la activación de la AMPK.

AMPK por su parte, promueve la expresión y actividad de enzimas antioxidantes clave, como la Superóxido dismutasa (SOD), la Catalasa (CAT), la Glutación peroxidasa (GPx) y el sistema del glutatión (GSH/GSSG)- que, al neutralizar las ROS, previenen el daño oxidativo de las biomoléculas.

SOD cataliza la dismutación del  $O_2^{\cdot-}$  a  $H_2O_2$  y  $O_2$ , siendo la primera línea de defensa contra ROS. La AMPK fosforila al factor de transcripción Nrf2 en residuos clave, lo que modula su estabilidad, impidiendo su degradación por el complejo Keap1-Cul3. La fosforilación en residuo Ser551 promovida por la subunidad  $\alpha 1$  de la AMPK, estabiliza Nrf2 al impedir su ubiquitinación por el complejo Keap1-Cul3, reduciendo así su degradación proteosomal. A su vez, la fosforilación en la Ser559 sobre Nrf2, promueve su translocación al núcleo donde se une a elementos de respuesta antioxidante (ARE) en el promotor de genes como SOD1 (Cu/Zn-SOD) y SOD2 (Mn-SOD), incrementando su expresión (Goodfellow et al. 2020). Estudios en hepatocitos demuestran que la activación de AMPK por AICAR (análogo del AMP), es capaz de aumentar la actividad de SOD2 (Brandauer et al., 2015). Además, la AMPK puede fosforilar directamente a FoxO3a, otro activador transcripcional de SOD2 (Kjøbsted et al., 2018).

La CAT, es otra enzima antioxidante clave que detoxifica el  $H_2O_2$  (producto de SOD) en agua y oxígeno, protegiendo a las células del estrés oxidativo. Su expresión está regulada por el coactivador PGC-1 $\alpha$ , cuya actividad depende de la AMPK también. La AMPK fosforila a PGC-1 $\alpha$  en Ser538 y Thr 177, aumentando su interacción con factores de transcripción como PPAR $\gamma$  y ERR $\alpha$ , que regulan a su vez la expresión de otros genes metabólicos y antioxidantes. AMPK además inhibe la ubiquitinación de PGC-1 $\alpha$  al reducir su interacción con el complejo ubiquitina ligasa. PGC-1 $\alpha$  recluta la maquinaria transcripcional al promotor del gen CAT mediante su asociación con FoxO3 y Nrf2 (Fig.9)

La activación por tanto de la vía AMPK/PGC-1 $\alpha$  durante el ejercicio explica el aumento de la CAT en atletas, presentando estos una mayor resistencia al estrés oxidativo (Jäger et al., 2007).

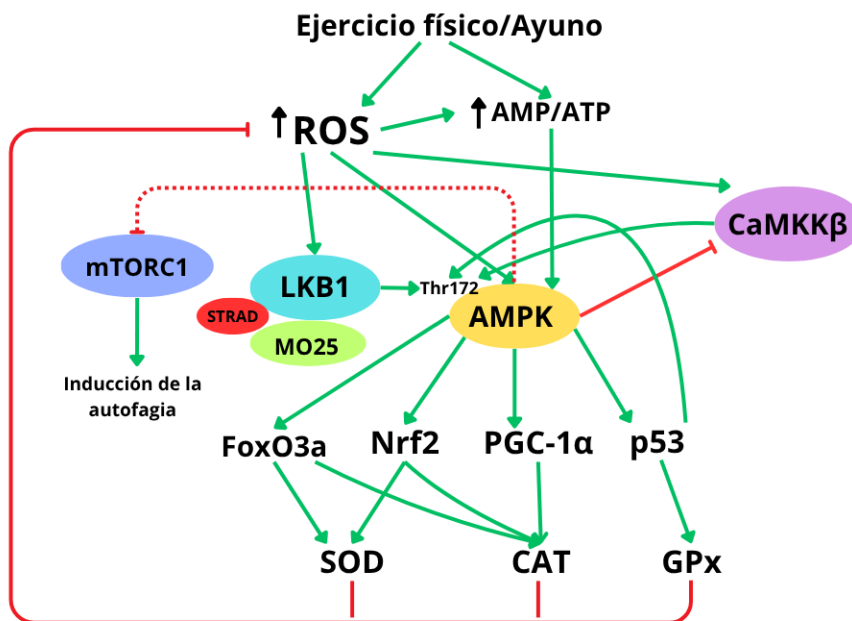


Figura 9. Efecto del ejercicio físico sobre la regulación del estrés oxidativo mediado por la activación de la AMPK. (Elaboración propia utilizando el programa Canva).

En cuanto al sistema glutatión (GSH/GSSG), constituye la principal defensa antioxidante intracelular, manteniendo el equilibrio redox mediante dos componentes enzimáticos clave: la glutatión peroxidasa (GPx), que cataliza la reducción de peróxidos (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y lipoperóxidos) utilizando glutatión reducido (GSH) como sustrato, y la glutatión reductasa (GR), la cual genera GSH a partir de su forma oxidada (GSSG), consumiendo en el proceso NADPH (Forman & Zhang, 2021). La AMPK puede aumentar paralelamente la producción de NADPH a través de la activación de la vía de las pentosas fosfato (PPP), una de las principales fuentes de NADPH en las células. AMPK fosforila a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en la Thr466, aumentando su actividad enzimática, ya que esta fosforilación induce un cambio estructural en la enzima que protege el sitio activo de la inhibición por NADPH (retroalimentación negativa). De esta forma se potencia la biosíntesis de NADPH. A su vez, la AMPK, al reducir la actividad de enzimas lipogénicas como la ACC, disminuye el consumo de NADPH en síntesis de lípidos, dejando más disponible para defensa antioxidante (Herzig & Shaw, 2018).

AMPK también coordina tanto la síntesis de GSH como la expresión y actividad de las enzimas asociadas (Herzig & Shaw, 2018). La glutamato-cisteína ligasa (GCL), también conocida como  $\gamma$ -glutamylcisteína sintetasa, es a su vez la enzima limitante y reguladora clave en la biosíntesis de novo de GSH. GCL es un heterodímero dependiente de ATP compuesto por una subunidad catalítica (GCLC) y una reguladora (GCLM). Esta enzima conjuga glutamato y cisteína, formando  $\gamma$ -glutamylcisteína, siendo este un paso limitante y el primer paso en la producción del GSH. Cuando GSH neutraliza las ROS, se oxida a GSSG. Para reciclarlo, la GR utiliza NADPH como donante de electrones (Forman & Zhang, 2021).

En cuanto a la actividad de GPx1, está íntimamente ligada a la disponibilidad de GSH y NADPH, ambos regulados por la AMPK como ya se ha descrito (Herzig & Shaw, 2018). AMPK también regula, la expresión de GPx1, fosforilando la proteína p53 (un factor de transcripción) en la Ser15, induciendo de esta forma su unión al promotor de GPx1 y aumentando su transcripción. Además, p53 también estimula la fosforilación de la AMPK en la Thr172, fomentando la inhibición de mTORC1, conectando también el control del estrés oxidativo con la autofagia (Fig.9) (Budanov, 2014).

En definitiva, la AMPK ejerce un papel regulador maestro de la homeostasis redox, al coordinar la expresión y actividad de enzimas antioxidantes. Su activación, asociada al ejercicio agudo, aumenta los niveles de GSH y la resistencia al estrés oxidativo y podría ser una estrategia prometedora en enfermedades donde el estrés oxidativo juega un papel patogénico central. Futuras investigaciones podrían explorar de forma más específica este campo.

#### **4.5. La AMPK como regulador antiinflamatorio.**

La inflamación constituye un mecanismo de alarma esencial que se activa frente a amenazas como los traumatismos, alteraciones metabólicas o agentes patógenos. El ejercicio físico genera un estado de estrés fisiológico controlado, en el que el daño en las fibras musculares, los cambios en el metabolismo energético y el aumento transitorio del estrés oxidativo, fomenta la aparición de una respuesta inflamatoria aguda para compensar y reparar el daño tisular. Sin embargo, para evitar que esa inflamación aguda se descontrole, se desencadenan en paralelo mecanismos antiinflamatorios compensatorios en los que participa la AMPK. La AMPK es un sensor

metabólico, pero también actúa como un regulador crucial de la respuesta inflamatoria, interfiriendo en varias de estas vías proinflamatorias a nivel molecular. Para poder entenderlos, es necesario describir en primer lugar los mecanismos moleculares que participan en la inflamación

La inflamación conlleva la movilización coordinada de células inmunitarias, como los macrófagos y la secreción de moléculas señalizadoras, entre las que destacan interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el cual induce apoptosis celular, la activación endotelial y la potenciación de la respuesta inmunitaria. Paralelamente, se ponen en marcha vías de señalización intracelulares en las que participa el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y complejos multiproteicos como el inflamasoma NLRP3, que amplifican la respuesta defensiva (Salminen et al., 2011). Niveles elevados de estas moléculas se asocian con enfermedades autoinmunes y la resistencia a la insulina. En enfermedades como en la obesidad, la secreción crónica de citocinas deriva en una inflamación de bajo grado, vinculada a múltiples comorbilidades metabólicas (Hotamisligil, 2017).

La Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), es producida principalmente por macrófagos activados, induce fiebre, el reclutamiento de leucocitos y la expresión de moléculas de adhesión vascular. Su secreción depende críticamente de la activación del inflamasoma NLRP3. El inflamasoma NLRP3 está compuesto por un sensor NLRP3 (proteína receptora NLRP3), que reconoce patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) o a patógenos (PAMPs), una proteína adaptadora ASC que ejerce de puente entre la caspasa-1 y NLRP3 y la mencionada caspasa-1, enzima efectora que procesa las formas inactivas de IL-1 $\beta$  e IL-18 (pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18) para generar sus formas maduras y bioactivas. La AMPK fosforila residuos específicos de la proteína receptora NLRP3 (Ser5), impidiendo su oligomerización, un paso importante para el reclutamiento de ASC y, por tanto, de esta forma se evita la formación del complejo funcional y la maduración de las citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18 (Salminen et al., 2011).

Los macrófagos pueden clasificarse en dos fenotipos funcionalmente opuestos: M1 y M2. Los macrófagos M1, son los que se han descrito anteriormente, exhiben alta capacidad microbicida y son capaces de producir especies ROS y citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), pudiendo inducir daño tisular. En las primeras fases

del ejercicio físico agudo, estos son los más abundantes. En cambio, los macrófagos M2, promovidos en fases secundarias, estimulan la reparación tisular y la reducción de la inflamación (Fig.10). Estos secretan citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y factores tróficos como Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) e Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), que favorecen la activación, proliferación y diferenciación de células satélite hacia miocitos, así como la síntesis de matriz extracelular y la angiogénesis (Tonkin et al., 2015).

En este contexto, TAK1 se activa en respuesta a señales inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  o el LPS bacteriano, presentes durante situaciones de estrés celular, incluida la inflamación inducida por ejercicio físico intenso. Una vez activado, TAK1 puede fosforilar directamente el residuo Thr172 de la subunidad catalítica de la AMPK, promoviendo su activación de forma independiente a variaciones en la relación AMP/ATP (Momcilovic, Hong, & Carlson, 2006). Esta vía alternativa permite que AMPK se active en células hepáticas y musculares incluso en ausencia de un déficit energético, ampliando su papel regulador más allá del control metabólico clásico.

La AMPK, una vez activada, actúa como un modulador inmunometabólico que favorece la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2, asociado a funciones reparadoras. Esta acción se ejerce a través de varios mecanismos. En primer lugar, AMPK activa rutas antioxidantes como Nrf2, lo que reduce la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) propias del entorno inflamatorio inducido por los macrófagos M1. Estos últimos dependen de un metabolismo glucolítico, regulado principalmente por el factor HIF-1 $\alpha$ , para sostener su actividad proinflamatoria. La fosforilación de HIF-1 $\alpha$  por parte de la AMPK promueve su degradación proteasomal, reduciendo así la activación del fenotipo M1 (Cui et al., 2023). Aunque en situaciones de elevada demanda energética, como durante la contracción muscular, la AMPK puede transitoriamente potenciar la glucólisis mediante la activación de p38 MAPK y la expresión de HIF-1 $\alpha$ , en contextos inflamatorios tras la práctica del ejercicio, su función se reorienta hacia la mitigación de la respuesta inmune. Este comportamiento flexible refleja su papel como integrador de señales metabólicas e inflamatorias.

Por otro lado, el fenotipo M2 se caracteriza por su preferencia por la fosforilación oxidativa mitocondrial y la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos como vías energéticas

principales. AMPK favorece este perfil energético al inhibir a la ACC, lo que permite la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su oxidación (Cui et al., 2023). Paralelamente, la activación de la AMPK induce la expresión de PGC-1 $\alpha$ , un regulador clave de la biogénesis mitocondrial y del metabolismo oxidativo. La actividad de PGC-1 $\alpha$  en el tejido muscular potencia un entorno celular menos proinflamatorio, al reducir el estrés oxidativo y promover la secreción de mioquinas con efectos antiinflamatorios, lo que contribuye indirectamente a favorecer la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2 (Lu et al., 2024). Además, la activación sostenida de Nrf2, potenciada por la AMPK, no solo induce la expresión de genes antioxidantes, sino que fomenta un ambiente redox favorable para la polarización al fenotipo M2 (Fig. 10) (Wang & He, 2022).

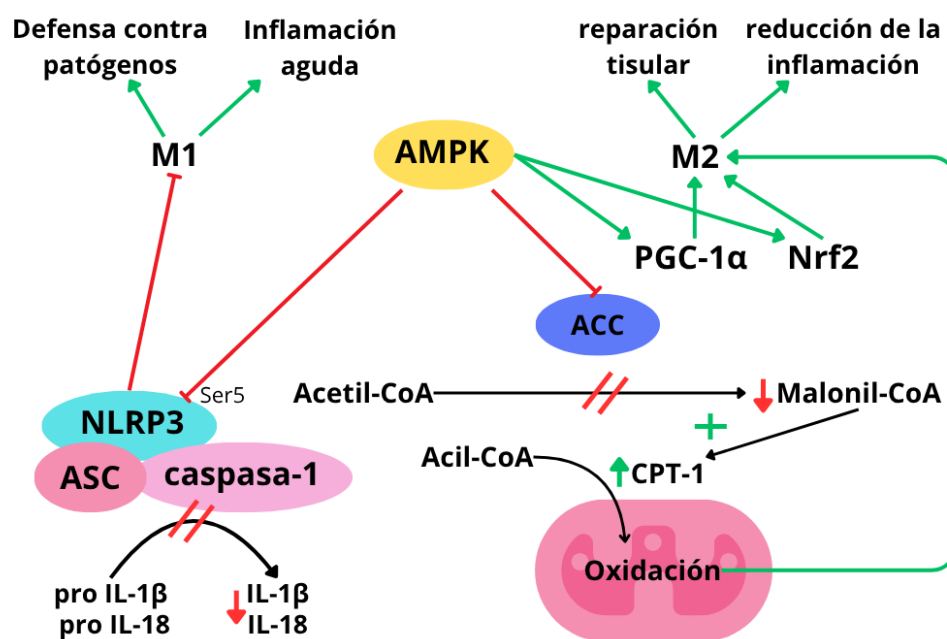


Figura 10. Mecanismos moleculares implicados en la acción antiinflamatoria de la AMPK mediante la promoción del fenotipo M2. (Elaboración propia utilizando el programa Canva).

De este modo, se puede concluir este apartado mencionando que el ejercicio físico regular mantiene una activación sostenida y controlada de la AMPK, contribuyendo a la regulación de la inflamación crónica de bajo grado que acompaña a muchas patologías metabólicas y a la reparación de los tejidos dañados.

## 5. APLICACIONES CLÍNICAS.

Las evidencias recopiladas a lo largo de esta revisión, sugieren que la activación de la AMPK mediante la práctica regular de ejercicio físico, puede tener importantes implicaciones en el tratamiento y prevención de diversas patologías metabólicas y crónicas.

En la diabetes tipo 2, la mejora en la captación de glucosa independiente de insulina y la inhibición de la gluconeogénesis hepática proporcionan una herramienta terapéutica natural para mejorar el control glucémico en estos pacientes. Estudios recientes han demostrado que el entrenamiento combinado (fuerza y resistencia) mejora significativamente la sensibilidad a la insulina, reduce la glucemia en ayunas y disminuye marcadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$  y la proteína C reactiva en adultos sedentarios, lo cual refuerza el papel terapéutico de la AMPK en el control glucémico y la modulación inflamatoria en patologías metabólicas como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (Silva et al., 2024).

En patologías como la obesidad y dislipidemias, la activación de AMPK favorece la oxidación de ácidos grasos y mejora el perfil lipídico, contribuyendo a la protección vascular y la salud cardiovascular, especialmente mediante la interacción entre ácidos grasos, insulina y ejercicio físico (Anderson et al., 2025). Un estudio experimental demostró que el ejercicio físico de resistencia puede atenuar el daño renal asociado a la obesidad, gracias a su acción sobre la proteína AMPK (Juszczak et al., 2020). En este trabajo, se utilizó un modelo de ratones alimentados con dieta alta en grasas durante 12 semanas para inducir obesidad. Posteriormente, los animales fueron sometidos a un protocolo de entrenamiento de resistencia (8 semanas), observándose no solo mejoras metabólicas, como reducción de la glucemia basal y mayor sensibilidad a la insulina, sino también una notable recuperación de la función renal. A nivel histológico, el ejercicio redujo la fibrosis, la inflamación y la acumulación de lípidos en los túbulos renales. Los análisis moleculares revelaron que el ejercicio induce una activación sostenida de AMPK en el riñón, lo que, a su vez, aumenta la fosforilación de la enzima ACC, favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y reduciendo su acumulación. Además, estimula la fosforilación de ULK1, promoviendo la autofagia, un proceso clave para eliminar orgánulos dañados y lípidos tóxicos.

Estos hallazgos son relevantes porque amplían el papel terapéutico del ejercicio más allá de tejidos clásicos (músculo, hígado), sugiriendo que la activación de AMPK y la autofagia podrían ser dianas clave para proteger órganos como el riñón frente a las complicaciones metabólicas de la obesidad.

En el síndrome metabólico, gracias al efecto combinado sobre el metabolismo de glúcidos y lípidos y a su acción antiinflamatoria y antioxidante, la activación de AMPK se presenta como una estrategia preventiva eficaz frente a este síndrome de etiología multifactorial. El entrenamiento físico combinado mejora significativamente el metabolismo de la glucosa y reduce marcadores inflamatorios en adultos sedentarios, ejerciendo un impacto positivo en la regulación metabólica y la inflamación sistémica (Silva et al., 2024). En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, la estimulación de la autofagia y la reducción del estrés oxidativo podrían desempeñar un papel protector en patologías como el Alzheimer o el Parkinson, en las que el daño oxidativo y la acumulación de proteínas mal plegadas o disfuncionales son determinantes. La autofagia microglial juega un papel crucial en la regulación de la neuroinflamación y la acumulación de proteínas en la enfermedad del Alzheimer y en el Parkinson, lo que sugiere que la modulación de este proceso podría ser una vía terapéutica prometedora para estas patologías neurodegenerativas (Wang et al., 2023).

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, la modulación de la inflamación y la mejora del perfil lipídico podrían reducir el riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares asociados. Además, se ha sugerido que la activación de AMPK en el tejido cardíaco podría mejorar la eficiencia energética y proteger frente a la disfunción miocárdica, especialmente en situaciones de isquemia-reperfusión. Esto sitúa a la AMPK no sólo como un sensor metabólico, sino también como una pieza clave en la adaptación del organismo al estrés fisiológico derivado de diversas patologías (Shirwany & Zou, 2010).

Pese a la abundancia de evidencias preclínicas y experimentales, aún existen importantes interrogantes que deben abordarse. Por ejemplo, la especificidad de los efectos de la AMPK en distintos tipos celulares y tejidos, así como la duración y la intensidad óptima del ejercicio físico necesario para obtener respuestas beneficiosas

sostenidas. Además, aunque se ha propuesto el uso de activadores farmacológicos de AMPK como potenciales herramientas terapéuticas, su eficacia y seguridad a largo plazo requieren una evaluación más profunda en estudios clínicos.

Es necesario también seguir explorando el papel de AMPK en contextos menos estudiados, como la adaptación metabólica en el sistema nervioso central frente al estrés energético, su implicación en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, o su posible función moduladora entre la microbiota intestinal y el cerebro, donde podría actuar como puente entre el estado energético y la regulación de funciones cognitivas, inmunitarias y emocionales. Estas áreas emergentes abren nuevas vías terapéuticas que podrían ampliar significativamente el alcance clínico de esta quinasa más allá de las patologías metabólicas clásicas.

## **6. CONCLUSIÓN.**

La AMPK se activa gracias a la práctica del ejercicio y desencadena una serie de respuestas adaptativas que permiten restaurar el equilibrio energético celular y promover un estado metabólico más óptimo. No obstante, el desafío actual consiste en traducir este conocimiento molecular en estudios que aseguren terapias eficaces, seguras y personalizadas, que puedan aplicarse en la práctica clínica para mejorar la calidad de vida y prevenir la progresión de múltiples enfermedades. De este modo, la AMPK se presenta como un puente entre el conocimiento molecular y la medicina, consolidando al ejercicio físico no solo como una herramienta preventiva, sino como un auténtico modulador biológico con un amplio potencial terapéutico.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

- Agostini, F., Bisaglia, M., & Plotegher, N. (2023). Linking ROS Levels to Autophagy: The Key Role of AMPK. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(7), 1406. <https://doi.org/10.3390/antiox12071406>
- Akimoto, T., Pohnert, S. C., Li, P., Zhang, M., Gumbs, C., Rosenberg, P. B., Williams, R. S., & Yan, Z. (2005). Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *The Journal of*

biological chemistry, 280(20), 19587–19593.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M408862200>

- Anderson, K. A., Means, R. L., Huang, Q. H., Kemp, B. E., Goldstein, E. G., Selbert, M. A., Edelman, A. M., Freneau, R. T., & Means, A. R. (1998). Components of a calmodulin-dependent protein kinase cascade. Molecular cloning, functional characterization and cellular localization of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase beta. *The Journal of biological chemistry*, 273(48), 31880–31889. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.48.31880>
- Anderson, K. C., Liu, J., & Liu, Z. (2025). Interplay of fatty acids, insulin and exercise in vascular health. *Lipids in health and disease*, 24(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02421-5>
- Bisgaard Bengtsen, M., & Møller, N. (2021). Mini-review: Glucagon responses in type 1 diabetes - a matter of complexity. *Physiological reports*, 9(16), e15009. <https://doi.org/10.14814/phy2.15009>
- Bouviere, J., Fortunato, R. S., Dupuy, C., Werneck-de-Castro, J. P., Carvalho, D. P., & Louzada, R. A. (2021). Exercise-Stimulated ROS Sensitive Signaling Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(4), 537. <https://doi.org/10.3390/antiox10040537>
- Brandauer, J., Andersen, M. A., Kellezi, H., Risis, S., Frøsig, C., Vienberg, S. G., & Treebak, J. T. (2015). AMP-activated protein kinase controls exercise training- and AICAR-induced increases in SIRT3 and MnSOD. *Frontiers in physiology*, 6, 85. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00085>
- Budanov A. V. (2014). The role of tumor suppressor p53 in the antioxidant defense and metabolism. *Sub-cellular biochemistry*, 85, 337–358. [https://doi.org/10.1007/978-94-017-9211-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-94-017-9211-0_18)
- Cui, Y., Chen, J., Zhang, Z., Shi, H., Sun, W., & Yi, Q. (2023). The role of AMPK in macrophage metabolism, function and polarisation. *Journal of translational medicine*, 21(1), 892. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04772-6>

- Day, E. A., Ford, R. J., & Steinberg, G. R. (2017). AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 28(8), 545–560. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.004>
- Deleyto-Seldas, N., & Efeyan, A. (2021). The mTOR-Autophagy Axis and the Control of Metabolism. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 655731. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.655731>
- Dossou, A. S., & Basu, A. (2019). The Emerging Roles of mTORC1 in Macromanaging Autophagy. *Cancers*, 11(10), 1422. <https://doi.org/10.3390/cancers11101422>
- Emamian E. S. (2012). AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*, 5, 33. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00033>
- Fang, E. F., Hou, Y., Palikaras, K., Adriaanse, B. A., Kerr, J. S., Yang, B., Lautrup, S., Hasan-Olive, M. M., Caponio, D., Dan, X., Rocktäschel, P., Croteau, D. L., Akbari, M., Greig, N. H., Fladby, T., Nilsen, H., Cader, M. Z., Mattson, M. P., Tavernarakis, N., & Bohr, V. A. (2019). Mitophagy inhibits amyloid- $\beta$  and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*, 22(3), 401–412. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0332-9>
- Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30(1-2), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006>
- Goodfellow, M. J., Borcar, A., Proctor, J. L., Greco, T., Rosenthal, R. E., & Fiskum, G. (2020). Transcriptional activation of antioxidant gene expression by Nrf2 protects against mitochondrial dysfunction and neuronal death associated with acute and chronic neurodegeneration. *Experimental neurology*, 328, 113247. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113247>

- Hardie D. G. (2003). Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology*, 144(12), 5179–5183. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0982>
- Hardie D. G. (2011). AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes & development*, 25(18), 1895–1908. <https://doi.org/10.1101/gad.17420111>
- Hardie, D. G., & Ashford, M. L. (2014). AMPK: regulating energy balance at the cellular and whole body levels. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 29(2), 99–107. <https://doi.org/10.1152/physiol.00050.2013>
- Hardie, D. G., Carling, D., & Carlson, M. (1998). The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell?. *Annual review of biochemistry*, 67, 821–855. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.821>
- Hardie, D. G., Ross, F. A., & Hawley, S. A. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 13(4), 251–262. <https://doi.org/10.1038/nrm3311>
- Hardie, D. G., Scott, J. W., Pan, D. A., & Hudson, E. R. (2003). Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS letters*, 546(1), 113–120. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00560-x](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00560-x)
- He, Y., Qi, S., Chen, L., Zhu, J., Liang, L., Chen, X., Zhang, H., Zhuo, L., Zhao, S., Liu, S., & Xie, T. (2023). The roles and mechanisms of SREBP1 in cancer development and drug response. *Genes & diseases*, 11(4), 100987. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.04.022>
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 19(2), 121–135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>

- Horton, J. D., Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2002). SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *The Journal of clinical investigation*, 109(9), 1125–1131. <https://doi.org/10.1172/JCI15593>
- Hotamisligil G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hurley, R. L., Anderson, K. A., Franzone, J. M., Kemp, B. E., Means, A. R., & Witters, L. A. (2005). The Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *The Journal of biological chemistry*, 280(32), 29060–29066. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503824200>
- Jäger, S., Handschin, C., St-Pierre, J., & Spiegelman, B. M. (2007). AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(29), 12017–12022. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705070104>
- Jovanovic, A., Xu, B., Zhu, C., Ren, D., Wang, H., Krause-Hauch, M., Abel, E. D., Li, J., & Xiang, Y. K. (2023). Characterizing Adrenergic Regulation of Glucose Transporter 4-Mediated Glucose Uptake and Metabolism in the Heart. *JACC. Basic to translational science*, 8(6), 638–655. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.11.008>
- Juszczak, F., Vlassembrouck, M., Botton, O., Zwakhals, T., Decarnoncle, M., Tassin, A., Caron, N., & Declèves, A. E. (2020). Delayed Exercise Training Improves Obesity-Induced Chronic Kidney Disease by Activating AMPK Pathway in High-Fat Diet-Fed Mice. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 350. <https://doi.org/10.3390/ijms22010350>
- Kahn, B. B., Alquier, T., Carling, D., & Hardie, D. G. (2005). AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell metabolism*, 1(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.003>

- Kido, K., Eskesen, N. O., Henriksen, N. S., Onslev, J., Kristensen, J. M., Larsen, M. R., Hingst, J. R., Knudsen, J. R., Birk, J. B., Andersen, N. R., Jensen, T. E., Pehmøller, C., Wojtaszewski, J. F. P., & Kjøbsted, R. (2023). AMPK $\gamma$ 3 Controls Muscle Glucose Uptake in Recovery From Exercise to Recapture Energy Stores. *Diabetes*, 72(10), 1397–1408. <https://doi.org/10.2337/db23-0358>
- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., & Guan, K. L. (2011). AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature cell biology*, 13(2), 132–141. <https://doi.org/10.1038/ncb2152>
- Kjøbsted, R., Hingst, J. R., Fentz, J., Foretz, M., Sanz, M. N., Pehmøller, C., Shum, M., Marette, A., Mounier, R., Treebak, J. T., Wojtaszewski, J. F. P., Viollet, B., & Lantier, L. (2018). AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 32(4), 1741–1777. <https://doi.org/10.1096/fj.201700442R>
- Koulmann, N., & Bigard, A. X. (2006). Interaction between signalling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 452(2), 125–139. <https://doi.org/10.1007/s00424-005-0030-9>
- Li, X., Wang, L., Zhou, X. E., Ke, J., de Waal, P. W., Gu, X., Tan, M. H., Wang, D., Wu, D., Xu, H. E., & Melcher, K. (2015). Structural basis of AMPK regulation by adenine nucleotides and glycogen. *Cell research*, 25(1), 50–66. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.150>
- Li, Y., Xu, S., Mihaylova, M. M., Zheng, B., Hou, X., Jiang, B., Park, O., Luo, Z., Lefai, E., Shyy, J. Y., Gao, B., Wierzbicki, M., Verbeuren, T. J., Shaw, R. J., Cohen, R. A., & Zang, M. (2011). AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell metabolism*, 13(4), 376–388. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.009>

- Liu, J., Wen, D., Fang, X., Wang, X., Liu, T., & Zhu, J. (2015). p38MAPK Signaling Enhances Glycolysis Through the Up-Regulation of the Glucose Transporter GLUT-4 in Gastric Cancer Cells. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 36(1), 155–165. <https://doi.org/10.1159/000374060>
  
- Lu, Z., Wang, Z., Zhang, X. A., & Ning, K. (2024). Myokines May Be the Answer to the Beneficial Immunomodulation of Tailored Exercise-A Narrative Review. *Biomolecules*, 14(10), 1205. <https://doi.org/10.3390/biom14101205>
  
- Malik, N., Ferreira, B. I., Hollstein, P. E., Curtis, S. D., Trefts, E., Weiser Novak, S., Yu, J., Gilson, R., Hellberg, K., Fang, L., Sheridan, A., Hah, N., Shadel, G. S., Manor, U., & Shaw, R. J. (2023). Induction of lysosomal and mitochondrial biogenesis by AMPK phosphorylation of FNIP1. *Science (New York, N.Y.)*, 380(6642), eabj5559. <https://doi.org/10.1126/science.abj5559>
  
- Momcilovic, M., Hong, S. P., & Carlson, M. (2006). Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro. *The Journal of biological chemistry*, 281(35), 25336–25343. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604399200>
  
- Morales-Alamo, D., & Calbet, J. A. L. (2016). AMPK signaling in skeletal muscle during exercise: Role of reactive oxygen and nitrogen species. *Free radical biology & medicine*, 98, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.012>
  
- Murakawa, T., Ito, J., Rusu, MC, Taneike, M., Omiya, S., Moncayo-Arlandi, J., Nakanishi, C., Sugihara, R., Nishida, H., Mine, K., Fleck, R., Zhang, M., Nishida, K., Shah, AM, Yamaguchi, O., Sakata, Y., y Otsu, K. (2024). AMPK regula la inducción de mitofagia mediada por Bcl2-L-13 para la cardioprotección. *Informes celulares*, 43 (12), 115001. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115001>

- Nakanishi, A., Hatano, N., Fujiwara, Y., Sha'ri, A., Takabatake, S., Akano, H., Kanayama, N., Magari, M., Nozaki, N., & Tokumitsu, H. (2017). AMP-activated protein kinase-mediated feedback phosphorylation controls the Ca<sup>2+</sup>/calmodulin (CaM) dependence of Ca<sup>2+</sup>/CaM-dependent protein kinase kinase  $\beta$ . *The Journal of biological chemistry*, 292(48), 19804–19813. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.805085>
  
- Nakasone, Y., Murakami, H., Tokonami, S., Oda, T., & Terazima, M. (2023). Time-resolved study on signaling pathway of photoactivated adenylate cyclase and its nonlinear optical response. *The Journal of biological chemistry*, 299(11), 105285. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105285>
  
- Nazio, F., Strappazzon, F., Antonioli, M. *et al.* mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6. *Nat Cell Biol* 15, 406–416 (2013). <https://doi.org/10.1038/ncb2708>
  
- Ovens, A. J., Gee, Y. S., Ling, N. X. Y., Yu, D., Hardee, J. P., Chung, J. D., Ngoei, K. R. W., Waters, N. J., Hoffman, N. J., Scott, J. W., Loh, K., Spengler, K., Heller, R., Parker, M. W., Lynch, G. S., Huang, F., Galic, S., Kemp, B. E., Baell, J. B., ... Langendorf, C. G. (2022). Structure-function analysis of the AMPK activator SC4 and identification of a potent pan AMPK activator. *Biochemical Journal*, 479, 1181–1204. <https://doi.org/10.1042/BCJ20220067>
  
- Paquette, M., El-Houjeiri, L., C Zirden, L., Puustinen, P., Blanchette, P., Jeong, H., Dejgaard, K., Siegel, P. M., & Pause, A. (2021). AMPK-dependent phosphorylation is required for transcriptional activation of TFEB and TFE3. *Autophagy*, 17(12), 3957–3975. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1898748>
  
- Penugurti, V., Manne, R., Bai, L., Kant, R., & Lin, H. (2024). AMPK: The Energy Sensor at the Crossroads of Aging and Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 106–107, 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2024.08.002>

- Perrin-Cocon, L., Aublin-Gex, A., Diaz, O., Ramière, C., Peri, F., André, P., & Lotteau, V. (2018). Toll-like Receptor 4-Induced Glycolytic Burst in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells Results from p38-Dependent Stabilization of HIF-1 $\alpha$  and Increased Hexokinase II Expression. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 201(5), 1510–1521. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701522>
- Quesada, I., Tudurí, E., Ripoll, C., & Nadal, A. (2008). Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *The Journal of endocrinology*, 199(1), 5–19. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0290>
- Rashid, A. J., Cole, C. J., & Josselyn, S. A. (2014). Emerging roles for MEF2 transcription factors in memory. *Genes, brain, and behavior*, 13(1), 118–125. <https://doi.org/10.1111/gbb.12058>
- Ruan, P., Zheng, Y., Dong, Z., Wang, Y., Xu, Y., & Chen, H. (2024). *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 36(4), 425–429. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20230302-00132>
- Salminen, A., Hyttinen, J. M., & Kaarniranta, K. (2011). AMP-activated protein kinase inhibits NF- $\kappa$ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany), 89(7), 667–676. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0748-0>
- Shackelford, D. B., & Shaw, R. J. (2009). The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nature reviews. Cancer*, 9(8), 563–575. <https://doi.org/10.1038/nrc2676>
- Shen, K., Huang, R. K., Brignole, E. J., Condon, K. J., Valenstein, M. L., Chantranupong, L., Bomaliyamu, A., Choe, A., Hong, C., Yu, Z., & Sabatini, D. M. (2018). Architecture of the human GATOR1 and GATOR1-Rag GTPases complexes. *Nature*, 556(7699), 64–69. <https://doi.org/10.1038/nature26158>

- Shi, X., & Qiu, H. (2022). New Insights Into Energy Substrate Utilization and Metabolic Remodeling in Cardiac Physiological Adaption. *Frontiers in physiology*, 13, 831829. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.831829>
  
- Shirwany, N. A., & Zou, M. H. (2010). AMPK in cardiovascular health and disease. *Acta pharmacologica Sinica*, 31(9), 1075–1084. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.139>
  
- Silva, F. M., Duarte-Mendes, P., Teixeira, A. M., Soares, C. M., & Ferreira, J. P. (2024). The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 14(1), 1936. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51832-y>
  
- Spaulding, H. R., & Yan, Z. (2022). AMPK and the Adaptation to Exercise. *Annual review of physiology*, 84, 209–227. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-060721-095517>
  
- Steinberg, G. R., & Carling, D. (2019). AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nature reviews. Drug discovery*, 18(7), 527–551. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0019-2>
  
- Thorn, S. L., Gollob, M. H., Harper, M. E., Beanlands, R. S., Dekemp, R. A., & Dasilva, J. N. (2013). Chronic AMPK activity dysregulation produces myocardial insulin resistance in the human Arg302Gln-PRKAG2 glycogen storage disease mouse model. *EJNMMI research*, 3(1), 48. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-48>
  
- Tonkin, J., Temmerman, L., Sampson, R. D., Gallego-Colon, E., Barberi, L., Bilbao, D., Schneider, M. D., Musarò, A., & Rosenthal, N. (2015). Monocyte/Macrophage-derived IGF-1 Orchestrates Murine Skeletal Muscle Regeneration and Modulates Autocrine Polarization. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 23(7), 1189–1200. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.66>

- Townsend, L. K., & Steinberg, G. R. (2023). AMPK and the Endocrine Control of Metabolism. *Endocrine reviews*, 44(5), 910–933. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad012>
- Treebak, J. T., Frøsig, C., Pehmøller, C., Chen, S., Maarbjerg, S. J., Brandt, N., MacKintosh, C., Zierath, J. R., Hardie, D. G., Kiens, B., Richter, E. A., Pilegaard, H., & Wojtaszewski, J. F. (2009). Potential role of TBC1D4 in enhanced post-exercise insulin action in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 52(5), 891–900. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1294-y>
- Wang, L., & He, C. (2022). Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis. *Frontiers in immunology*, 13, 967193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967193>
- Wang, Z., Wang, Q., Li, S., Li, X. J., Yang, W., & He, D. (2023). Microglial autophagy in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 1065183. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1065183>
- Watt, M. J., Holmes, A. G., Pinnamaneni, S. K., Garnham, A. P., Steinberg, G. R., Kemp, B. E., & Febbraio, M. A. (2006). Regulation of HSL serine phosphorylation in skeletal muscle and adipose tissue. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 290(3), E500–E508. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00361.2005>
- Wendt, A., & Eliasson, L. (2022). Pancreatic alpha cells and glucagon secretion: Novel functions and targets in glucose homeostasis. *Current opinion in pharmacology*, 63, 102199. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102199>
- Woods, A., Dickerson, K., Heath, R., Hong, S. P., Momcilovic, M., Johnstone, S. R., Carlson, M., & Carling, D. (2005). Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell metabolism*, 2(1), 21–33. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.06.005>

- Xu, Q., Yu, L., Liu, L., Cheung, C. F., Li, X., Yee, S. P., Yang, X. J., & Wu, Z. (2002). p38 Mitogen-activated protein kinase-, calcium-calmodulin-dependent protein kinase-, and calcineurin-mediated signaling pathways transcriptionally regulate myogenin expression. *Molecular biology of the cell*, 13(6), 1940–1952. <https://doi.org/10.1091/mbc.02-02-0016>
- Yan, Y., Zhou, X. E., Xu, H. E., & Melcher, K. (2018). Structure and Physiological Regulation of AMPK. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3534. <https://doi.org/10.3390/ijms19113534>
- Zaha, V. G., & Young, L. H. (2012). AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circulation research*, 111(6), 800–814. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.255505>
- Zhang, C., Jiang, Y., Liu, J., Jin, M., Qin, N., Chen, Y., Niu, W., & Duan, H. (2018). AMPK/AS160 mediates tiliroside derivatives-stimulated GLUT4 translocation in muscle cells. *Drug design, development and therapy*, 12, 1581–1587. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164441>