

Metabòlits difosforilats i control del metabolisme

Ramon BARTRONS i Josep CARRERAS

Departament de Bioquímica, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona,
Casanova, 143, Barcelona - 36.

Abstract

Bisphosphorylated metabolites and metabolic control

Fructose 2,6-bisphosphate, glucose 1,6-bisphosphate and glycerate 2,3-bisphosphate have been implicated in the control of metabolism and other cellular functions. The distribution of these phosphorylated compounds, the enzymes implicated in their metabolism, their variations in different physiological and hormonal conditions, and their functions in mammalian tissues are reviewed.

Introducció

En la resposta metabòlica a diferents condicions fisiològiques i hormonals alguns metabòlits que actuen com "senyals" intracel·lulars hi tenen un paper clau. Entre ells, es troben els nucleòtids cíclics (cAMP i cGMP), que juntament amb el Ca^{2+} actuen com "segons missatjers" de diferents hormones i neurotransmissors, i, en certs teixits, determinats compostos difosforilats tals com la fructosa 2,6- P_2 , la glucosa 1,6- P_2 i el glicerat 2,3- P_2 (Hers i Van Schaftingen, 1982; Beitner, 1979; Chiba i Sasaki, 1978). Aquests metabòlits reguladors deriven de molècules abundants en totes les cèl·lules, però no formen part de cap via metabòlica principal. No són precursors biosintètics ni intermediaris en la producció d'energia, i la seva concentració pot ésser regulada independentment en resposta a diferents senyals extracel·lulars (Hers i Van Schaftingen, 1982). Funcionen com "mediadors" intracel·lulars d'aquestes senyals, ja que poden modular l'activitat d'alguns enzims reguladors que controlen el flux de les vies metabòliques.

En aquesta revisió es discuteix la distribució dels tres metabòlits difosforilats, les seves accions moduladores sobre enzims reguladors, el seu metabolisme, i les variacions de la seva concentració en resposta a diferents condicions hormonals i fisiològiques.

Distribució

El glicerat 2,3- P_2 fou descobert per Greenwald (1925) en els eritròcits. En la majoria de mamífers constitueix el compost orgànic fosforilat més abundant en aquestes cèl·lules; en els altres teixits es troba present en quantitats mínimes ($< 1 \mu\text{mol/g}$) (Chiba i Sasaki, 1978). La glucosa 1,6- P_2 va ser identificada per Leloir et al., (1948) a partir

d'extractes de llevat. Està àmpliament distribuïda; en els mamífers és particularment abundant en els eritròcits, cervell i múscul (40-90 nmol/g) (Passonneau et al., 1969). La fructosa 2,6-P₂ fou descoberta com un factor activador de la fosfofructoquinasa per Van Schaftingen et al. (1980). S'ha aïllat de la majoria de cèl.lules amb l'excepció dels procariotes i els eritròcits (Hers i Van Schaftingen, 1982).

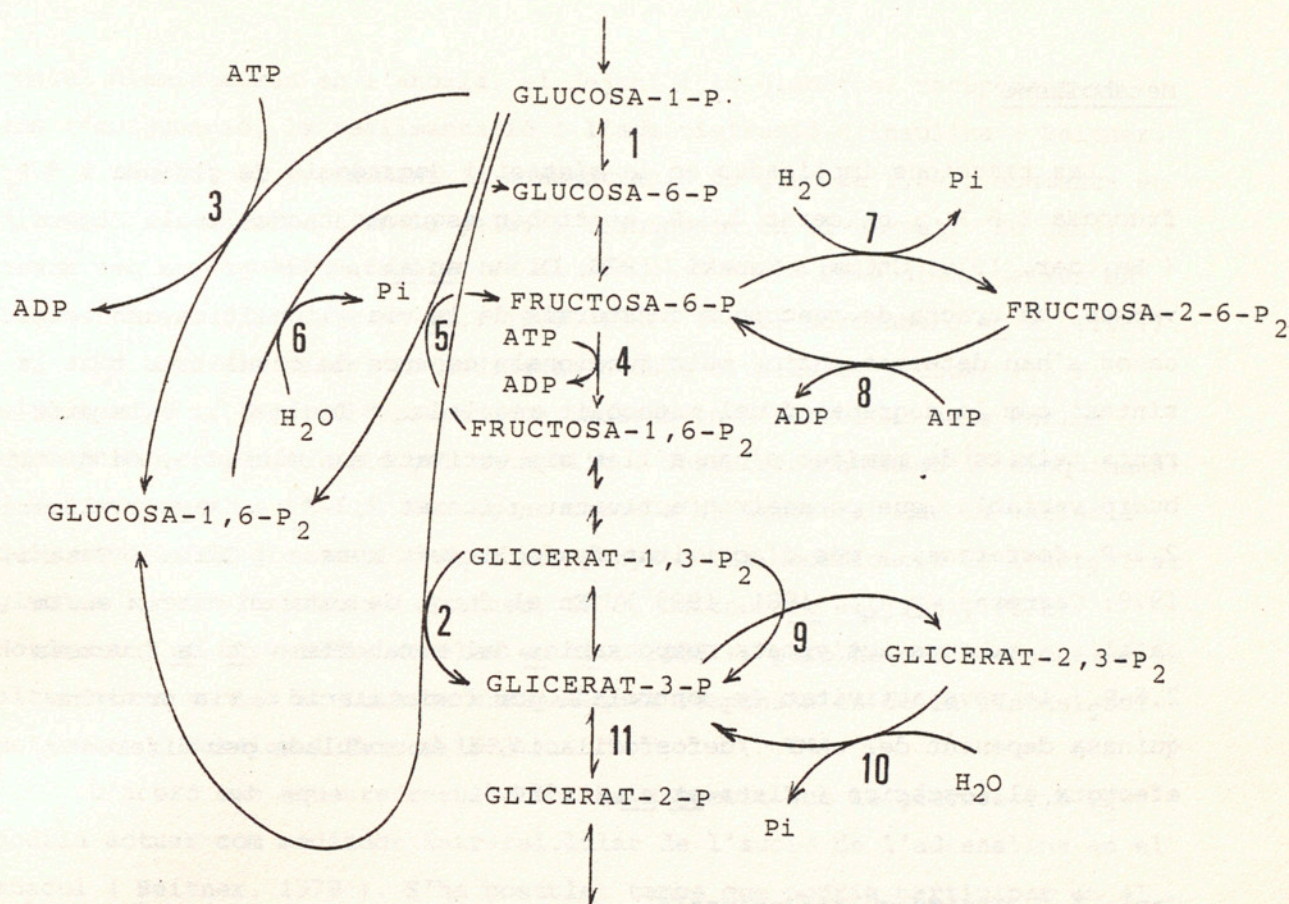
Accions moduladores

La glucosa 1,6-P₂ pot modificar l'activitat de diferents enzims del metabolisme glucídic. Activa la fosfofructoquinasa (K_a: 100 µM), contrarrestant la inhibició produïda per l'ATP i el citrat. Activa també la fosfoglucomutasa i la piruvat quinasa tipus "L", transformant la seva cinètica sigmoïdal en hiperbòlica i contrarrestant la inhibició produïda per l'ATP. Contràriament, la glucosa 1,6-P₂ inhibeix els isoenzims I i II de l'hexoquinasa, la fructosa 1,6-bisfosfatasa hepàtica i la gluconat 6-fosfat deshidrogenasa muscular (Beitner, 1979; Foe et al., 1983).

La fructosa 2,6-P₂ és l'efector positiu més potent de la fosfofructoquinasa (K_a: 0.1 µM). Actua sinèrgicament amb l'AMP; augmenta l'afinitat per la fructosa 6-fosfat i alleujera la inhibició per l'ATP. A més, la fructosa 2,6-P₂ és l'inhibidor més potent de la fructosa 1,6-bisfosfatasa (K_i: 1 µM). Aquest enzim té una alta afinitat pel seu substrat (K_m: 5 µM) i és inhibida al·lostèricament per l'AMP. L'acció de la fructosa 2,6-P₂ és sinèrgica amb la de l'AMP, i més forta a baixes concentracions de substrat (Hers i Van Schaftingen, 1982). S'han demostrat també accions sobre la fosfofructoquinasa dependent de P_i (P_i:PFK) de plantes, i sobre l'UDPglucosa fosforilasa de patata (Gibson i Shine, 1983).

El glicerat 2,3-P₂, directa o indirectament modificant les concentracions de H⁺ o Mg²⁺, inhibeix l'activitat de diferents enzims implicats en el metabolisme dels glúcids (quinases de la glicolisi i glucosa 6-fosfat deshidrogenasa) i en el metabolisme dels nucleòtids (AMP deaminasa) (Chiba i Sasaki, 1978).

A més d'aquestes accions moduladores, el glicerat 2,3-P₂ i la glucosa 1,6-P₂ són cosubstrats essencials de dues fosfomutases: la fosfoglicerat mutasa i la fosfoglucomutasa, respectivament. La seva participació en el mecanisme de la reacció enzimàtica és semblant en ambdós casos; actuen com donadors d'un grup fosforil, transferit transitòriament a l'enzim (Knowles, 1980). No s'ha descrit cap acció d'aquest tipus per la fructosa 2,6-P₂.



ACTIVITATS

- 1- Fosfoglucomutasa : $\text{Glucosa-1-P} \rightleftharpoons \text{Glucosa-6-P}$
- 2- Glucosa-1,6- P_2 sintasa : $\text{Glucosa-1-P} + \text{Glicerat-1,3-}P_2 \longrightarrow \text{Glucosa-1,6-}P_2 + \text{Glicerat-3-P}$
- 3- Fosfoglucoquinasa : $\text{Glucosa-1-P} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Glucosa-1,6-}P_2 + \text{ADP}$
- 4- Fosfofructoquinasa : $\text{Fructosa-6-P} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Fructosa-1,6-}P_2 + \text{ADP}$
- 5- Glucosa-1,6- P_2 sintasa : $\text{Glucosa-1-P} + \text{Fructosa-1,6-}P_2 \longrightarrow \text{Glucosa-1,6-}P_2 + \text{Fructosa-6-P}$
- 6- Glucosa-1,6- P_2 fosfatasa : $\text{Glucosa-1,6-}P_2 \longrightarrow \text{Glucosa-6-P} + \text{Pi}$
- 7- Fosfofructoquinasa 2 : $\text{Fructosa-6-P} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Fructosa-2,6-}P_2 + \text{ADP}$
- 8- Fructosabisfosfatasa 2 : $\text{Fructosa-2,6-}P_2 \longrightarrow \text{Fructosa-6-P} + \text{Pi}$
- 9- 2,3-Bisfosfoglicerat sintasa : $\text{Glicerat-3-P} + \text{Glicerat-1,3-}P_2 \longrightarrow \text{Glicerat-2,3-}P_2 + \text{Glicerat-3-P}$
- 10- 2,3-Bisfosfoglicerat fosfatasa : $\text{Glicerat-2,3-}P_2 \longrightarrow \text{Glicerat-3-P} + \text{Pi}$
- 11- Fosfoglicerat mutasa : $\text{Glicerat-3-P} \rightleftharpoons \text{Glicerat-2-P}$

Fig.1.- ACTIVITATS EMZIMATIQUES IMPLICADES EN EL METABOLISME DE LA GLUCOSA-1,6- P_2 , DE LA FRUCTOSA-2,6- P_2 I DEL GLICERAT-2,3- P_2

Metabolisme

Les reaccions implicades en la síntesi i degradació de glucosa 1,6-P₂, fructosa 2,6-P₂ i glicerat 2,3-P₂ es troben esquematitzades en la Figura 1 (Beitner, 1979; Chiba i Sasaki, 1978; Claus et al., 1984). Com pot observar-se, es tracta de reaccions collaterals de la via glicolítica. En certs casos s'han detectat enzims multifuncionals capaços de catalitzar tant la síntesi com la degradació del metabòlit regulador (Taula I). Dels diferents teixits de mamífer s'han aïllat sis entitats enzimàtiques, de distribució variable, que posseeixen activitat glicerat 2,3-P₂ sintasa i glicerat 2,3-P₂ fosfatasa, a més d'activitat fosfoglicerat mutasa (Chiba i Sasaki, 1978; Carreras et al., 1981, 1983). En el fetge de rata un mateix enzim catalitza ambdues activitats responsables del metabolisme de la fructosa 2,6-P₂; la seva activitat és controlada per fosforilació (via proteïna quinasa depenent del cAMP)/defosforilació, i és modulada per diferents efectors al·lostèrics (Claus et al., 1984).

Taula I. Enzims multifuncionals

<u>Enzim</u>	<u>Activitats</u> *
Fosfoglucomutasa	1 + 5
Fosfofructoquinasa	4 + 3
6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa 2,6-bisfosfatasa	7 + 8
Fosfoglicerat mutasa	9 + 10 + 11
Bisfosfoglicerat sintasa/fosfatasa	9 + 10 + 11

* Reaccions corresponents a la Figura 1.

Variacions fisiològiques i significat funcional

La concentració de glucosa 1,6-P₂ en el múscul esquelètic fluctua en diferents condicions fisiològiques, hormonals i patològiques. El cAMP, l'adrenalina i l'insulina augmenten la concentració del metabòlit; en canvi, el cGMP, el Ca²⁺, la fosfolipasa A, la serotonina i la vasopresina la disminueixen (Beitner, 1979; Beitner et al., 1980, 1983a; Wakelam et al., 1982). En cultius musculars, s'ha demostrat que la concentració de glucosa 1,6-P₂ augmenta durant la diferenciació, essent modulable per efectes hormonals (Wakelam i Pette, 1982). Els nivells de glucosa 1,6-P₂ en el

múscul disminueixen en l'anòxia, el dejuni i la diabetis; recuperant-se amb l'oxigenació, la realimentació i l'administració d'insulina (Beitner, 1979). Durant el creixement la concentració de glucosa 1,6-P₂ augmenta en el múscul esquelètic i en la pell, i disminueix en el cervell. En canvi, els nivells d'aquest metabòlit en el múscul i en la pell disminueixen en l'envelliment (Beitner et al., 1979, 1981, 1983b; Nordenberg et al., 1981).

En tots els casos, la modificació dels nivells de glucosa 1,6-P₂ s'acompanya de les corresponents variacions en l'activitat dels enzims susceptibles de modulació pel metabòlit (fosfofructoquinasa i hexoquinasa) (Beitner et al., 1979). En alguns casos s'ha demostrat que la variació dels nivells de glucosa 1,6-P₂ s'acompanya d'una modificació de l'activitat glucosa 1,6-bisfosfatasa (Beitner, 1979; Beitner et al., 1981, 1983b; Nordenberg et al., 1981; Wakelam et al., 1982); però no poden descartar-se alteracions en les activitats enzimàtiques responsables de la síntesi del metabòlit (Wakelam i Pette, 1983).

D'acord amb aquests resultats s'ha suggerit que la glucosa 1,6-P₂ podria actuar com mediador intracel·lular de l'acció de l'adrenalina en el múscul (Beitner, 1979). S'ha postulat també que podria participar en el control del metabolisme hidrocarbonat en el cervell (Guha i Rose, 1982), i en l'alliberament d'insulina en els illots pancreàtics (Sener et al., 1982).

Els canvis de concentració de glucosa 1,6-P₂ en el múscul, la pell i el cervell durant el creixement i l'envelliment s'han interpretat com un mecanisme d'adaptació que regula les interrelacions del metabolisme hidrocarbonat entre els diferents teixits (Beitner et al., 1979, 1982, 1983; Nordenberg et al., 1981).

Degut a les seves accions sobre la fosfofructoquinasa i la fructosa 1,6-bisfosfatasa, la fructosa 2,6-P₂ té un paper essencial en el control de la glicolisi i la neoglucogènesi. En el fetge, la seva concentració depèn de l'estat nutritiu. Pot arribar a 20-25 µM després de l'ingesta de glucosa i disminueix a 1-2 µM durant el dejuni, el tractament amb glucagó i la diabetis (Hers i Van Schaftingen, 1982). Disminueix també en presència d'adenosina (Bartrons et al., 1984), etanol (Van Schaftingen et al., 1984) i d'alguns precursors neoglucogènics com glicerol, altes dosis de fructosa i lactat (Hue i Bartrons, 1984). També disminueix en condicions anòxiques. Els factors principals que controlen la seva concentració en el fetge són: la fructosa 6-fosfat, que afavoreix la seva síntesi i frena la seva degradació, i el cAMP que té efectes oposats.

La velocitat del flux glicolític en el fetge pot relacionar-se amb els nivells de fructosa 2,6-P₂. Les diferents hormones poden actuar sobre el cicle fútil fructosa 6-fosfat/fructosa 1,6-bisfosfat a través de dos mecanismes: modificació dels nivells de fructosa 6-fosfat (agents α -adrenergics i vasopresina) a través de la glucogenolisi , o bé augment de la concentració de cAMP (agents β -adrenèrgics, glucagó i adenosina), activació de la proteïna quinasa i fosforilació de l'enzim multifuncional de síntesi (disminuint la seva activitat) i degradació (augmentant-la).

En el fetge, la fructosa 2,6-P₂ actua com un integrador en el control del metabolisme dels carbohidrats, que reuneix informació de senyals de diferents vies metabòliques (fructosa 6-fosfat, PEP, α -glicerol-fosfat, Pi, citrat i AMP) i hormonals (cAMP).

El paper de la fructosa 2,6-P₂ en el metabolisme d'altres teixits ha estat poc estudiat, si bé les seves accions sobre la fosfofructoquinasa i la fructosa 1,6-bisfosfatasa (muscular) són semblants a les del fetge.

En les plantes la fructosa 2,6-P₂ estimula la fructosa 6-fosfat fosfotransferasa depenent de P_i (P_i:PFK) (K_a 7 nM), sense afectar la fosfofructoquinasa citosòlica, ni cloroplàstica; sembla ésser una senyal important en la inducció de la germinació (Van Schaftingen i Hers, 1983). Aquest sembla ser també la seva acció sobre espores d'alguns fongs on un dels primers esdeveniments durant la germinació és un fort augment en la concentració d'aquest metabòlit, havent-hi una correlació lineal entre la concentració de fructosa 2,6-P₂ i la capacitat de germinació (Van Laere et al., 1983). En els fongs, la fructosa 2,6-P₂ té accions directes sobre la fosfofructoquinasa (Bartrons et al., 1982) i la fructosa 1,6-bisfosfatasa, mostrant unes característiques cinètiques amb lleugeres modificacions a les trobades en els enzims de teixits de mamífers.

El glicerat 2,3-P₂ a compleix en els eritròcits diferents funcions derivades de llur capacitat d'interaccionar amb l'hemoglobina i amb les proteïnes intrínseques de la membrana; la més important d'entre elles és la de disminuir l'afinitat de l'hemoglobina per l'oxígen, facilitant l'adiant cessió als teixits. També s'ha postulat que podria participar en la regulació del metabolisme hidrocarbonat i dels nucleòtids adenílics (Chiba i Sasaki, 1978).

La concentració de glicerat 2,3-P₂ en els eritròcits de mamífer varia notablement amb l'espècie, durant el desenvolupament i la diferenciació dels eritròcits. Els eritròcits de les espècies que contenen hemoglobines de baixa afinitat per l'oxígen posseeixen nivells baixos de glicerat

2,3-P₂ (0.1-1 mM), comparables als existents en els demés teixits. En canvi, els eritròcits amb hemoglobina d'alta afinitat per l'oxigen posseeixen concentracions de glicerat 2,3-P₂ molt més grans (4-13 mM) (Bunn et al., 1974). En els mamífers, durant el desenvolupament fetal i durant les primeres fases de la vida postnatal, es produeixen modificacions en l'afinitat de la sang per l'oxigen de clar significat adaptatiu. Aquestes modificacions, variables amb l'espècie, comporten canvis en el tipus d'hemoglobina i en el pH intracel·lular, i s'acompanyen de variacions en els nivells de glicerat 2,3-P₂ (Jelkmann i Bauer, 1977,1980; Gilman, 1980, 1981). Durant el desenvolupament dels eritròcits en el moll d'os i durant la maduració dels reticulòcits en la sang circulant, es produeix un augment en la concentració de glicerat 2,3-P₂, paral·lel a un augment en la concentració d'hemoglobina (Sasaki et al.,1982). Totes aquestes variacions en els nivells eritrocitaris de glicerat 2,3-P₂ són degudes, en gran part, a variacions en les activitats enzimàtiques implicades en llur metabolisme, que han estat poc estudiades (Sasaki et al., 1982; Jelkmann i Bauer, 1980; Gilman, 1981).

Agraïments

Treball realitzat amb un Ajut de la CAICYT (669/81).

Bibliografia

Bartrons,R., Van Schaftingen,E., Vissers,E., Hers,H.G. (1982) The stimulation of yeast phosphofructokinase by fructose 2,6-bisphosphate. FEBS Lett. 143, 137-140.

Bartrons,R., Van Schaftingen,E., Hers,H.G. (1984) The ability of adenosine to decrease the concentration of fructose 2,6-bisphosphate in isolated hepatocytes. Biochem. J., 218,157-163.

Beitner,R. (1979) The role of glucose 1,6-bisphosphate in the regulation of carbohydrate metabolism in muscle. TIBS, 4, 228-230.

Beitner,R., Nordenberg,J., Cohen,T.J. (1979) Correlation between the levels of glucose 1,6-bisphosphate and the activities of phosphofructokinase, phosphoglucomutase and hexokinase, in skeletal and heart muscles from rats of different ages. Int. J. Biochem., 10, 603-608.

Beitner,R., Nordenberg,J., Cohen, T.J., Beery,E. (1980) The effects of phospholipase A and lysolecithin on glucose 1,6-diphosphate levels and on the activities of glucose 1,6-diphosphate phosphatase, phosphofructokinase and phosphoglucomutase in the isolated rat diaphragm muscle. Int. J. Biochem., 11, 467-472.

Beitner,R., Klein,S., Nordenberg,J. (1982) The participation of glucose 1,6-diphosphate in the regulation of hexokinase and phosphoglucomutase activities in brains of young and adult rats. Int. J. Biochem., 14,195-199.

Beitner, R., Frucht, H., Kaplansky, M. (1983). Changes in the levels of glucose 1,6-diphosphate and cyclic GMP, and in the activities of phosphofructokinase and phosphoglucomutase induced by serotonin in muscle. Int. J. Biochem., 7, 935-940.

Beitner, R., Lilling, G., Frucht, H., Ben-Porat, H., Sofer, Y. (1983). Age-dependent changes in glucose 1,6-bisphosphate levels and in the activities of glucose 1,6-bisphosphatase, and particulate hexokinase and 6-phosphogluconate dehydrogenase in rat skin. Biochem. Med., 30, 369-380.

Bunn, H.F., Seal, U.S., Scott, A.F. (1974). The role of 2,3-diphosphoglycerate in mediating hemoglobin function of mammalian red cells. Ann. N.Y. Acad. Sciences, 241, 498-512.

Carreras, J., Bartrons, R., Bosch, J., Pons, G. (1981). Metabolism of glycerate 2,3-P₂. I. Distribution of the enzymes involved in the glycerate 2,3-P₂ metabolism in pig tissues. Comp. Biochem. Physiol., 70 B, 477-485.

Carreras, J., Bartrons, R., Berrocal, F., Pons, G., Tauler, A. (1983). Comparative studies of the enzymes involved in the metabolism of 2,3-bisphosphoglycerate in pig and in cat tissues. Biomed. Biochim. Acta, 42, 306-310.

Chiba, H., Sasaki, R. (1978). Functions of 2,3-bisphosphoglycerate and its metabolism. Current Topics in Cellular Regulation, 14, 75-116.

Claus, T.H., El-Maghrabi, M.R., Regen, D.M., Stewart, H.B., McGrane, M., Kountz, P.D., Nyfeler, F., Pilkis, J., Pilkis, S.J. (1984). The role of fructose 2,6-bisphosphate in the regulation of carbohydrate metabolism. Current Topics in Cellular Regulation, 23, 57-86.

Foe, L.D., Latshaw, P., Kemp, R.G. (1983). Binding of hexose bisphosphates to muscle phosphofructokinase. Biochemistry, 22, 4601-4606.

Gibson, D.M., Shine, W.E. (1983). Uridine diphosphate glucose breakdown is mediated by a unique enzyme activated by fructose 2,6-bisphosphate in *Solanum tuberosum*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 2491-2496.

Gilman, J.G., (1980). Rat embryonic and foetal erythrocytes. Biochem. J., 192, 355-359.

Gilman, J.G., (1981). Red cells of newborn rats have low bisphosphoglyceromutase and high pyruvate kinase activities in association with low 2,3-bisphosphoglycerate. Biochem. Biophys. Res. Commun., 98, 1057-1062.

Greenwald, I. (1925). New type of phosphoric acid compound isolated from blood, with some remarks on the effect of substitution on the rotation of l-glyceric acid. J. Biol. Chem., 63, 339-349.

Guha, S.K., Rose, Z.B. (1982). Brain glucose bisphosphatase requires inosine monophosphate. J. Biol. Chem., 257, 6634-6637.

Hers, H.G., Van Schaftingen, E. (1982). Fructose 2,6-bisphosphate 2 years after its discovery. Biochem. J., 206, 1-12.

Hue, L., Bartrons, R. (1984). Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control by glucagon of gluconeogenesis from various precursors in isolated rat hepatocytes. Biochem. J., 218, 165-170.

- Jelkmann, W., Bauer, C. (1977). Oxygen affinity and phosphate compounds of red blood cells during intrauterine development of rabbits. Flügers Arch., 372, 149-156.
- Jelkmann, W., Bauer, C. (1980). Enzyme activities related to 2,3-P₂-glycerate metabolism in embryonic and fetal red cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 93, 93-99.
- Knowles, J.R. (1980). Enzyme-catalyzed phosphoryl transfer reactions. Ann. Rev. Biochem., 49, 877-919.
- Leloir, L.F., Trucco, R.E., Cardini, C.E., Paladini, A., Caputto, R. (1948). The coenzyme of phosphoglucomutase. Arch. Biochem., 19, 339-340.
- Nordenberg, J., Heffetz, D., Cohen, T.J., Beitner, R. (1981). Glucose 1,6-diphosphate and carbohydrate metabolism in skeletal muscle of old rats. Int. J. Biochem., 13, 317-321.
- Passonneau, J.V., Lowry, O.H., Schultz, D.W., Brown, J. , (1969). Glucose 1,6-diphosphate formation by phosphoglucomutase in mammalian tissues. J. Biol. Chem., 244, 902-909,
- Sasaki, R., Ikura, K., Narita, H., Yanagawa, S., Chiba, H., (1982). 2,3-bisphosphoglycerate in erythroid cells. TIBS, 7, 140-142.
- Sener, A., Malaisse, F., Malaisse, W.J., (1982). Glucose-induced accumulation of glucose 1,6-bisphosphate in pancreatic islets: its possible role in the regulation of glycolysis. Biochem. Biophys. Res. Commun., 104, 1033-1040.
- Van Schaftingen, E., Hue, L., Hers, H.G., (1980). Fructose 2,6-bisphosphate, the probable structure of the glucose-and-glucagon-sensitive stimulator of phosphofruktokinase. Biochem. J., 192, 897-901.
- Van Schaftingen, E., Hers, H.G., (1983). Fructose 2,6-bisphosphate in relation with resumption of metabolic activity in slices of Jerusalem artichoke tubers. FEBS Lett., 164, 195-200.
- Van Schaftingen, E., Bartrons, R., Hers, H.G., (1984). The mechanism by which ethanol decreases the concentration of fructose 2,6-bisphosphate in the liver. Biochem. J., in press.
- Van Laere, A., Van Schaftingen, E., Hers, H.G., (1983). Fructose 2,6-bisphosphate and germination of fungal spores. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6601-6605.
- Wakelam, M., J.O., Pette, D., (1982). The control of glucose 1,6-bisphosphate by developmental state and hormonal stimulation in cultured muscle tissue. Biochem. J., 204, 765-769.
- Wakelam, M., J.O., Emmerich, M., Pette, D., (1982). The control of glucose 1,6-bisphosphatase by Ca²⁺ and calmodulin. Biochem. J., 208, 517-519.
- Wakelam, M., J.O., Pette, D., (1983). Glucose 1,6-bisphosphatase and the control of glucose 1,6-bisphosphate in muscle. Biochem. Soc. Trans., 11,