

Nucleótidos extracelulares

Extracellular nucleotides

SÁNCHEZ-POZO, A.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. 18071 Granada, España.

RESUMEN

En la presente revisión se analizan el origen, el metabolismo y las acciones de los nucleótidos extracelulares. La investigación en este campo ha revelado que estos compuestos ejercen acciones similares a las hormonas sobre varios tipos de células tras su unión a receptores específicos. Estos descubrimientos son de interés no solo para el mejor conocimiento de numerosos procesos biológicos en los que se encuentran implicados, sino que también abren nuevas e interesantes expectativas terapéuticas.

Palabras clave: Nucleótidos. Metabolismo. Receptores.

ABSTRACT

In this review we analyze the origin, metabolism and actions of extracellular nucleotides. The research in this field has revealed that these compounds exert a hormone-like effect in various cell types by interacting with specific receptors. These findings are of interest not only for a better understanding of the numerous biological processes in which they are involved but also because they open new and interesting therapeutics expectatives.

Key words: Nucleotides. Metabolism. Receptors.

Recibido: 2-12-1994.

Aceptado: 19-1-1995.

BIBLID [0004-2927(1995) 36:1; 13-18]

Los nucleótidos son moléculas conocidas por ser los elementos estructurales de los ácidos nucleicos y por participar en numerosos procesos bioquímicos. Aunque la mayor parte de los nucleótidos del organismo son intracelulares, también se encuentran en el plasma en concentraciones micromolares. Existe evidencia de que aun a estas bajas concentraciones ejercen acciones similares a las hormonas sobre varios tipos de células tras su unión a receptores específicos localizados en la membrana celular.

ORIGEN

Los nucleótidos (principalmente ATP y ADP) son liberados por varios tipos de células (por ejemplo, vesículas sinápticas, plaquetas, médula adrenal, endotelio vascular, células musculares lisas) (1) en condiciones fisiológicas. Así, las neuronas liberan ATP como trasmisor o co-trasmisor, las plaquetas liberan ATP y ADP durante la degranulación; las células endoteliales liberan ATP en respuesta a cambios en el flujo, enzimas proteolíticas, etc. (2). Obviamente, la destrucción de cualquier célula origina también la salida de nucleótidos al plasma. Deussen *et al.* (3) han demostrado que las células endoteliales del corazón liberan adenosina y otros nucleótidos de adenina constantemente, sin que ello suponga una pérdida del funcionamiento del endotelio. Otra fuente importante son los eritrocitos que se destruyen en la circulación. En todos los casos, ya que la concentración intracelular de nucleótidos es muy alta (por ejemplo, el ATP es 5 mM), el daño celular origina la liberación de estos compuestos. Asimismo, en condiciones de hipoxia, y en general en todas las circunstancias en las que se acelera la ruptura de ATP, puede producirse y liberarse adenosina. Es interesante señalar que la hidrólisis de la S-adenosil homocisteína (SAH), que es la fuente de adenosina fundamental en condiciones normales, no se afecta por la hipoxia.

MECANISMO DE LA SALIDA

Excepto en el caso de daño celular, el mecanismo de salida de los nucleótidos es desconocido. Los nucleósidos pueden atravesar las membranas sin dificultad, mientras que los nucleótidos no. En algunos tipos de células tales como las neuronas, plaquetas, los mastocitos y las células cromóafines de la médula renal el mecanismo propuesto es la exocitosis, al estar contenidos en gránulos de secreción. También se ha sugerido que la glicoproteína-P producida por el gen *mdr1* (gen de multirresistencia a drogas) podría estar implicada en la salida del ATP celular.

La entrada y salida de nucleósidos en las células se lleva a cabo gracias a diferentes sistemas de transporte. Dos tipos de sistemas se han caracterizado hasta el momento: (i) difusión facilitada y (ii) un sistema activo y Na⁺-dependiente. Ambos aseguran la captación con gran afinidad y capacidad de los nucleósidos. El sistema de difusión facilitada se encuentra distribuido en muchos tejidos (4). Se ha encontrado en eritrocitos (5), en células endoteliales y en células de músculo liso (6). El sistema activo también se encuentra ampliamente distribuido, se ha descrito principalmente en células intestinales (7) y en riñón (8). Tres agentes inhibidores del transporte son: dilazep, dipiridamol y nitrobeniltioinosina (NBI). No se conoce con exactitud si los efectos hipotensores del dipiridamol son mediados por su acción sobre el transporte. Estos sistemas

de transporte pueden servir para la utilización de nucleósidos del plasma y para la liberación. El resultado es el de un "comercio" intertisular de nucleósidos que asegure el aporte de estos compuestos a tejidos como la médula ósea (9), los eritrocitos (10) y otros con limitada (11) o nula capacidad de síntesis. Asimismo, estos sistemas pueden modificar los niveles extracelulares de nucleósidos y por ello sus acciones.

METABOLISMO

Los nucleótidos extracelulares tienen una vida media muy corta (por ejemplo, la del ATP se estima que es 2 min) debido a la hidrólisis por diferentes nucleotidasas presentes en el plasma y en la superficie de las células (ectonucleotidasas) hasta nucleósidos. En algunos casos, como en el hígado, se ha demostrado que es capaz de hidrolizar completamente hasta 100 μ Moles de ATP en una pasada. La principal nucleotidasa presente en el plasma es la conocida fosfatasa alcalina. Por lo que respecta a las ectonucleotidasas, la mejor conocida es que actúa sobre los nucleótidos de adenina; ésta forma una cascada enzimática mediante la cual el ATP se degrada hasta adenosina o inosina, y está presente en numerosos tejidos (12) (pulmón (13), cerebro (14), riñón (15)). La cascada ha sido caracterizada en células musculares y endoteliales y está formada por una ecto-ATPasa, una ecto-ADPasa (que bien puede ser la misma ATPasa y que algunos la denominan apirasa o ATP-difosfohidrolasa), la ecto-5'-nucleotidasa y una ecto-adenosina desaminasa. Mientras la ATP-difosfohidrolasa es una enzima integral de membrana, la 5'-NT es una enzima ligada a la membrana plasmática vía fosfatidilinositol-glicano (16). Esta enzima es inhibida por el ADP y ATP (a diferencia de la isoenzima citosólica), está presente en los eritrocitos en gran cantidad (17) y se inhibe experimentalmente con alfa, beta-metilen ADP (AOCPCP). La ecto-adenosina desaminasa puede estar unida a una proteína específica para esta enzima presente en la membrana (18). El papel fisiológico de estas enzimas así como su distribución muy restringida permanecen sin explicación. No obstante, su efecto puede modular e incluso invertir el efecto de un determinado nucleótido. Así, por ejemplo, puede convertir el efecto agregante del ADP en un efecto desagregante al convertir éste en AMP, o puede convertir el efecto vasoconstrictor del ATP en vasodilatador, etc. En la figura 1 se muestra un esquema del metabolismo extracelular de los nucleótidos.

Receptores

Como se ha mencionado antes, el efecto de los nucleótidos extracelulares se ejerce a través de receptores específicos. Existen dos tipos de receptores para

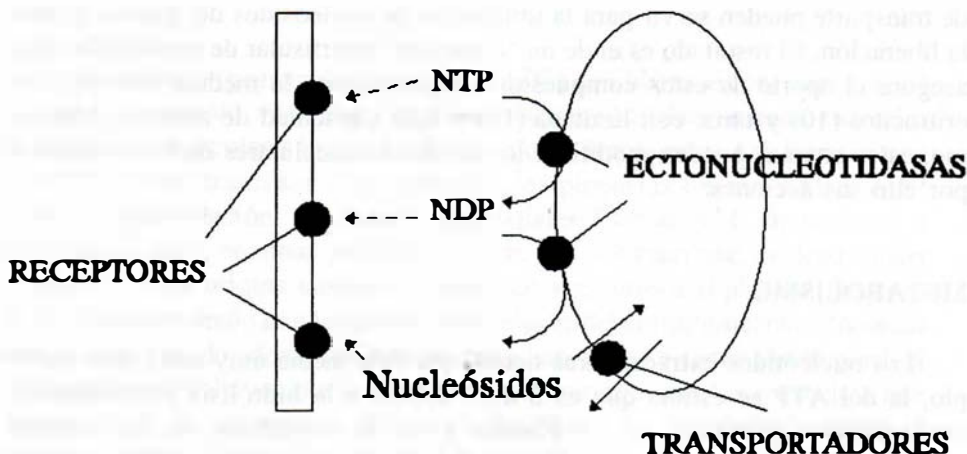


Fig. 1.—Esquema del metabolismo de los nucleótidos extracelulares. NTP=nucleótido trifosfato; NDP=nucleótido difosfato.

purinas y se ha postulado otro para pirimidinas. Los receptores purinérgicos son de los tipos P_1 y P_2 y están acoplados con las proteínas G_1 y G_s respectivamente (19). La estimulación de los receptores P_1 se produce por la adenosina pero no por ADP o ATP y modula la actividad adenilato ciclasa, mientras que la estimulación de los receptores P_2 por el ATP y ADP origina la movilización del Ca^{2+} seguida del aumento de inositol trifosfato (IP_3) (20). Varios subtipos de P_1 y P_2 se han descrito, los cuales tienen acciones contrarias. Así, el P_{1A1} activa la adenil ciclasa mientras que el P_{1A2} la inhibe. El P_{2x} causa vasoconstricción, mientras que el P_{2y} vasodilatación, etc. En el hígado son del tipo P_{2y} (21). Numerosos subtipos de receptores están siendo descritos en la actualidad, lo que da idea de la complejidad de las acciones. Incluso se ha descrito un nuevo receptor que aún no se ha podido clasificar y que responde al diadenosina tetrafosfato. También se cree que existe un receptor para pirimidinas (22). Así el UTP y el UDP ejercen potentes efectos como el ATP (no CTP, CDP o UMP).

Los receptores de nucleótidos se encuentran en todos los grandes sistemas del organismo y pueden tener múltiples acciones sobre el ritmo cardíaco, la contracción cardíaca, el tono vascular, la liberación de neurotransmisores, la agregación plaquetaria, funciones renales, funciones de los leucocitos, etc. (Tabla 1). En el caso de la adenosina, se ha llegado a postular que es un metabolito de autodefensa o de contraataque "retaliatory metabolite". Así, en el corazón la hipoxia produce a hidrólisis de ATP hasta adenosina, la cual produce vasodilatación y mejora la reperusión del corazón.

La gran diversidad y el hecho de que en un mismo tejido se puedan encontrar varios tipos hace que sea extraordinariamente difícil establecer con precisión el papel específico de cada uno de ellos.

Tabla 1.—Distribución y función de receptores de nucleótidos

<i>Tejido</i>	<i>Receptor</i>	<i>Agonistas</i>	<i>Efectos fisiológicos</i>
Corazón	A1, A3	Adenosina	Inotropismo negativo
	P2y	ATP	Inotropismo negativo
	P2x	ATP	Inotropismo positivo
Arterias	A2	Adenosina	Vasodilatación
	P2x	ATP	Vasoconstricción
	P2u	UTP, ATP	Vasodilatación
Endotelio vascular	P2y	ATP	Producción de óxido nítrico, producción de prostaciclina
	P2u	UTP, ATP	Producción de prostaciclina
Plaquetas	A2	Adenosina	Desagregación
	P2t	ADP	Agregación
Neutrófilos	P2u	UTP, ATP	Aumento adherencia
Linfocitos B	P2	ATP	Activación, proliferación
Linfocitos T	P2z	ATP	Permeabilización
Estómago	P2	ATP	Secreción de ácido
Intestino	P2x	ATP	Transporte iónico, contracción
Hígado	P2y	ATP	Glucogenolisis
Pulmones	A2	Adenosina	Síntesis de surfactante
	P2y	ATP	Síntesis de surfactante
Tráquea	P2u	UTP, ATP	Secreción de cloruros
	P2	ATP	Secreción de mucina
Glomérulo renal	A1	Adenosina	Vasoconstricción
	A2	Adenosina	Vasodilatación
Mácula densa	A1	Adenosina	Liberación de renina
Corteza renal	A1	Adenosina	Síntesis eritropoyetina
Túbulo distal renal	A1	Adenosina	Transporte de ClNa
Tubo colector renal	A2	Adenosina	Transporte de agua
Páncreas	A2	Adenosina	Liberación de glucagón
	P2y	ATP	Liberación insulina
	P2	ATP	Liberación somatostatina
Tejido adiposo	A1	Adenosina	Lipólisis
Fibroblastos	P2z	ATP	Permeabilización
Mastocitos	P2z	ATP	Liberación histamina
Macrófagos	P2	ATP	Disminución fagocitosis
Terminaciones nerviosas	A1	Adenosina	Inhibición neurotransmisores

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GORDON, J. L. (1986). "Extracellular ATP: effects, sources and fate". *Biochem J*, **233**:309-319.
- (2) OLSSON, R. A. & PEARSON, J. D. (1990). "Cardiovascular purinoreceptors". *Physiol Rev*, **70**:761-845.
- (3) DEUSSEN, A., BADING, B., KELM, M. & SCHRADAER, J. (1993). "Formation and salvage of adenosine by macrovascular endothelial cells". *Am J Physiol*, **33**:H692-H700.

- (4) YOUNG, J. D. & JARVIS, S. M. (1983). "Nucleoside transport in animal cells". *Biosci Rep*, **3**:309-322.
- (5) CABANTCHIK, Z. I. (1989). "Nucleoside transport across red cell membranes". *Methods in Enzymol*, **173**:250-263.
- (6) PEARSON, J. D., CARLETON, J. S., HUTCHINGS, A. & GORDON, J. L. (1978). "Uptake and metabolism of adenosine by pig aortic endothelial and smooth-muscle cells in culture". *Biochem J*, **170**:265-271.
- (7) VIJAYALAKSCHMI, D. & BELT, J. A. (1988). "Sodium dependent nucleoside transport in mouse intestinal epithelial cells: two transport systems with differing substrate specificities". *J Biol Chem*, **263**:19419-19423.
- (8) WILLIAMS, T. C., DOHERTY, A. J., GRIFFITH, D. A. & JARVIS, S. M. (1989). "Characterization of sodium-dependent and sodium-independent nucleoside transport systems in rabbit brush-border and basolateral plasma-membrane vesicles from renal outer cortex". *Biochem J*, **264**:223-231.
- (9) LAJTHA, L. G. & VANE, J. R. (1958). "Dependence of bone marrow cells on the liver or purine supply". *Nature*, **182**:191-193.
- (10) FONTENELLE, L. J. & HENDERSON, J. F. (1969). "An enzymatic basis for the inability of erythrocytes to synthesize purine ribonucleotides de novo". *Biochim Biophys Acta*, **177**:175-179.
- (11) RUDOLPH, F. B., KULKARNI, A. D., SCHANDLE, V. B. & VAN BUREN, C. T. (1984). "Involvement of dietary nucleotides in T lymphocytic function". *Exp Med Biol*, **165**:175-178.
- (12) ARCH, J. R. S. & NEWSHOLME, E. A. (1978). "Activities and some properties of 5'-nucleotidase, adenosine kinase and adenosine deaminase in tissues from vertebrates in relation to the control of the concentration and the physiological role of adenosine". *Biochem J*, **174**:965-977.
- (13) HELLEWELL, P. G. & PEARSON, J. D. (1983). "Metabolism of circulating adenosine by the porcine isolated perfused lung". *Circ Res*, **53**:1-7.
- (14) NORSTRAND, I. F., SIVERLES, V. C. & LIBBIN, R. M. (1984). "Regional distribution of adenosine deaminase in the human neuraxis". *Enzyme*, **32**:20-25.
- (15) SCHRADER, W. P. & BRYER, P. J. (1982). "Characterization of an insoluble adenosine deaminase complexing protein from human kidney". *Arch Biochem Biophys*, **215**:107-115.
- (16) BAILYES, E. M., FERGUSON, M. A. J., COLACO, C. & LUZIO, J. P. (1990). "Inositol is a constituent of detergent-solubilized immunoaffinity-purified rat liver 5 λ -nucleotidase". *Biochem J*, **265**:907-909.
- (17) MÖSER, G. H., SCHRADER, J. & DEUSSEN, A. (1989). "Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood". *Am J Physiol*, **256**:C799-C806.
- (18) SCHRADER, W. P. & WEST, C. A. (1990). "Localization of adenosine deaminase and adenosine deaminase complexing protein in rabbit heart". *Circ Res*, **66**:754-762.
- (19) LONDOS, C., COOPER, D. M. F., SCHLEGEL, W. & RODBELL, M. (1978). "Adenosine analogs inhibit adipocyte adenylate cyclase by GTP-dependent process: basis for actions of adenosine and methylxanthines on cyclic AMP production and lipolysis". *Proc Natl Acad Sci USA*, **75**:5362-5366.
- (20) BURNSTOCK, G. & KENNEDY, C. (1985). "Is there a basis for distinguishing two types of P₂-purinergic receptors?". *Gen Pharmacol*, **16**:433-440.
- (21) KEPPENS, S. & DE WULF, H. (1986). "Characterization of the P₂-purinoreceptor involved in the activation of glycogen phosphorylase". *Biochem J*, **240**:367-371.
- (22) HÄUSSINGER, D., STEHLE, T. & GEROK, W. (1987). "Actions of extracellular UTP and ATP in perfused rat liver". *Eur J Biochem*, **167**:65-71.