

ATP: más allá de la energía celular

Victor Manuel **Ruiz Rodríguez**
Ana María **Estrada Sánchez**

Los organismos vivos requieren de un suministro constante de energía para poder llevar a cabo sus funciones y mantenerse con vida. En el ser humano, por ejemplo, los alimentos que consumimos proveen de glucosa que cada célula del cuerpo metabolizará para producir energía. El metabolismo de la glucosa inicia en el citoplasma y finaliza en la mitocondria, donde la fuente de energía celular se produce a través de la fosforilación oxidativa.

La mitocondria es un organelo celular compuesto por una membrana externa y una interna que tiene una serie de complejos proteicos que conforman la cadena respiratoria; los electrones generados por el metabolismo de la glucosa son transportados a lo largo de la cadena respiratoria para acumularse en el espacio intermembranal de la mitocondria, generando así un potencial eléctrico (Figura 1A). Posteriormente, los electrones son transportados hacia la matriz mitocondrial a través de la ATP sintetasa, lo que finalmente permite sintetizar la molécula bioenergética por excelencia, el adenosín trifosfato o ATP (por sus siglas en inglés) (Bonora *et al.*, 2012).

En 1929, los doctores Karl Lohmann y Cyrus Hartwell Fiske describieron que el ATP consta de una molécula de adenina, una molécula de ribosa y tres grupos fosfato. Más adelante, el doctor Lohmann propuso que al romperse cada uno de los enlaces formados por los tres grupos fosfato liberan una gran cantidad de energía. Pero, ¿cómo es que los enlaces formados por los grupos fosfato liberan

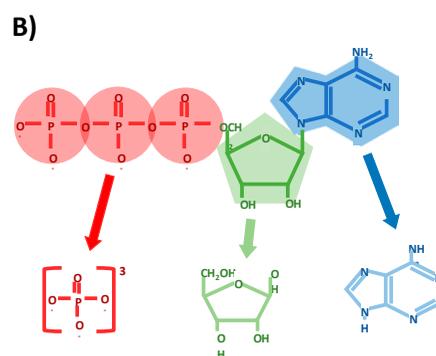
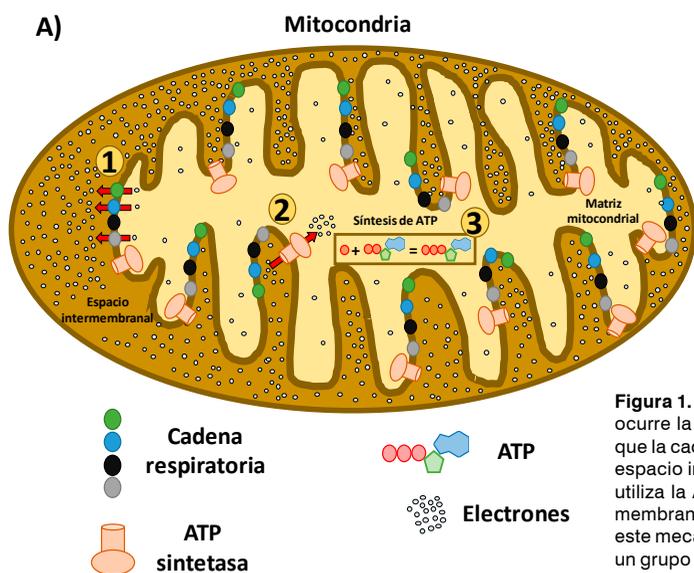


Figura 1. Síntesis y estructura del ATP. (A) Dentro de la mitocondria ocurre la síntesis de ATP a través de la fosforilación oxidativa, en que la cadena respiratoria genera un gradiente de electrones en el espacio intermembranal (1) generando un potencial eléctrico que utiliza la ATP sintetasa para transportar electrones a través de la membrana interna de la mitocondria hacia la matriz mitocondrial (2); este mecanismo favorece la reacción entre una molécula de ADP y un grupo fosfato para finalmente sintetizar ATP (3). (B) La estructura molecular del ATP está compuesta por una base nitrogenada llamada adenina (azul), un carbohidrato de cinco carbonos llamado ribosa (verde) y tres grupos fosfato (rojo).

energía? El grupo del doctor Fritz Albert Lipmann (Premio Nobel en 1953) dio respuesta a esta pregunta al estudiar las características bioenergéticas de los enlaces formados por compuestos fosforilados. En particular, analizando el metabolismo del músculo en condiciones variables de oxigenación donde se medía la energía liberada al descomponerse el fosfato de creatina, un compuesto con enlaces fosfato de alta energía. De esta manera, se describió el papel del ATP como la fuente de energía celular (Lipmann, 1941; Lohmann, 1929). A pesar del nuevo conocimiento sobre la composición química y la función del ATP, aún no se tenía un consenso sobre la estructura molecular del ATP. Fue hasta 1935 que el doctor Katashi Makino propuso la estructura del ATP, que se confirmó posteriormente empleando la técnica de titulación con metaperiodato de sodio, utilizada para determinar la estructura de algunos nucleótidos y nucleósidos (Lythgoe y Todd, 1945) (Figura 1B).

De acuerdo con la base de datos moleculares de gran escala KEGG (<http://www.kegg.jp>), a la fecha se han identificado en células procariotas y eucariotas 734 mecanismos en los que el ATP es un componente esencial. Entre estos mecanismos destacan la síntesis de algunas biomoléculas como

el ADN (ácido desoxirribonucleico), o el ensamble y degradación de proteínas; mecanismos vitales para el funcionamiento de la célula. También, el ATP es esencial para la función de algunos órganos, por ejemplo, el latido constante de nuestro corazón requiere de una adecuada producción de ATP para que las fibras musculares cardiacas lleven a cabo la contracción muscular.

La participación del ATP no solo se restringe a procesos celulares fisiológicos, también contribuye al desarrollo de procesos patológicos. Por ejemplo, las células cancerosas se caracterizan por tener pocas mitocondrias o poseer mitocondrias defectuosas, lo que limita la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Para contrarrestar este déficit energético, la célula cancerosa genera ATP a través de la glucólisis aerobia. Este proceso ocurre en el citoplasma, facilitando una producción acelerada de ATP en comparación con la fosforilación oxidativa realizada en la mitocondria. A este proceso se le conoce como “efecto Warburg” y permite cubrir la alta demanda energética que requiere el tumor para crecer. Sin embargo, las células cancerosas pueden adaptar su metabolismo energético, alternando la producción de ATP mediante la glucólisis aerobia o utilizando aminoácidos como glutamina y glutamato para realizar la fosforilación oxidativa. La producción

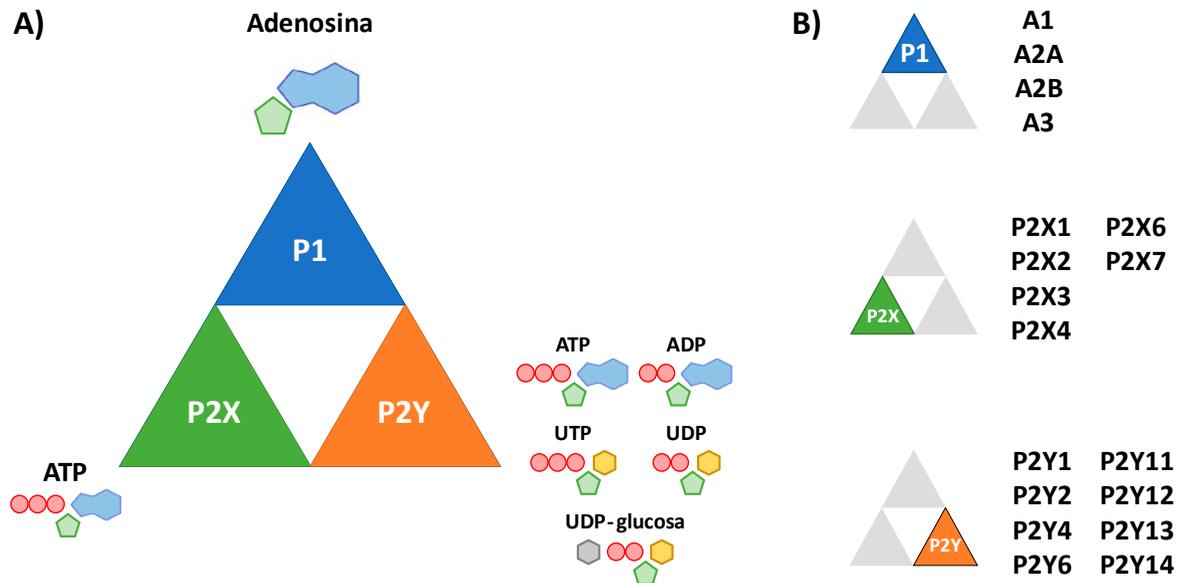


Figura 2. Receptores purinérgicos. (A) División de las familias de receptores purinérgicos y sus agonistas. Los receptores P1 son activados por adenosina, producida por la pérdida de los tres fosfatos del ATP, mientras que los receptores P2X son activados por el ATP. Los receptores P2Y pueden ser activados por una variedad de agonistas como el ADP que se forma cuando el ATP pierde un fosfato, y el UTP/UDP que tienen uracilo (representado por un hexágono amarillo) en lugar de adenina (azul) como base nitrogenada o incluso pueden estar unidos a una molécula de glucosa (hexágono gris). (B) Miembros de las familias de receptores purinérgicos, cuatro en la familia P1, siete en la familia P2X y ocho en la familia P2Y.

del ATP es central para el éxito de las células cancerosas, por lo que la inhibición de los mecanismos de síntesis energética reduce el crecimiento y supervivencia de estas células (Rigoulet *et al.*, 2020).

EL ATP COMO UNA MOLÉCULA SEÑALIZADORA

En 1972, el neurofisiólogo británico Geoffrey Burnstock observó que el ATP mediaba la comunicación entre el sistema nervioso autónomo y el tejido muscular del intestino y la vejiga, evidencia que utilizó para proponer la existencia de “nervios purinérgicos” caracterizados por liberar ATP. Por lo tanto, además de su papel como molécula energética, el ATP también es una molécula señalizadora o neurotransmisor, que permite la comunicación entre neuronas y músculos. Posteriormente, el doctor Burnstock propuso la existencia de “receptores purinérgicos” capaces de ser activados específicamente por el ATP. Actualmente se han descrito dos familias de receptores purinérgicos: los receptores P1 que son activados por adenosina (producto de la degradación del ATP), y los receptores P2, activados por nucleótidos como ATP, ADP, UTP, UDP o UDP-glucosa.

Estos últimos receptores se dividen en los subtipos P2X y P2Y (Figura 2) (Burnstock y Kennedy, 1985).

Con el desarrollo de nuevas herramientas para el análisis molecular, en la década de 1990 se caracterizaron los miembros de cada una de las familias de receptores purinérgicos. Hasta la fecha se han descrito cuatro subtipos de receptores P1 (A1, A2A, A2B y A3), siete subtipos P2X (P2X1-7) y ocho subtipos P2Y (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 y P2Y14), los números faltantes de los subtipos P2Y, representan receptores homólogos presentes en otras especies (no mamíferos) o receptores que no responden a nucleótidos extracelulares como ATP o UTP, pero que inicialmente formaban parte de esta familia. Los receptores purinérgicos se expresan en la mayoría de los tejidos y tipos celulares de nuestro cuerpo, y participan en procesos como la proliferación, la diferenciación y la muerte celular, así como en procesos cardiovasculares, inmunológicos y neuronales.

El ATP también tiene un papel importante en la comunicación en el cerebro. La estructura celular



© Germán Montalvo. Paráfrasis de Rauschenberg.

del cerebro está conformada por neuronas y células gliales que a su vez se dividen en astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Los receptores purinérgicos de la familia P1 y P2 se expresan en estas células y su activación por ATP contribuye al proceso de comunicación entre los diversos componentes celulares del cerebro implicados en procesos como aprendizaje, memoria, control del movimiento, regulación de la alimentación, entre otros (Burnstock, 2020).

La importancia de la señalización purinérgica en el cerebro es tal que alteraciones en esta contribuyen al desarrollo de neuropatologías. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer ocurre una reducción en los niveles de la enzima CD39 de microglía y astrocitos, encargada de degradar ATP para producir adenosina. Dicho mecanismo tiene efectos distintos en cada célula, y en los astrocitos favorece una hiperactivación inducida por el receptor P2Y1, afectando la sincronización neural. En el

caso de la microglía, se favorece la activación del receptor P2X7 incrementando la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que puede afectar la transmisión sináptica y favorecer la neuroinflamación (Pietrowski *et al.*, 2021).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA SEÑALIZACIÓN PURINÉRGICA

Debido a que los receptores purinérgicos participan en múltiples procesos biológicos y patológicos, la modulación de su función puede ser un blanco terapéutico en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington o, incluso, en alteraciones psiquiátricas. En este sentido, se ha descrito que alteraciones en la señalización purinérgica contribuyen al desarrollo de depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, ansiedad y trastorno por déficit de atención. Actualmente se realizan estudios preclínicos que analizan el papel terapéutico de los receptores purinérgicos.

Por ejemplo, la inhibición selectiva del receptor A2A en células de microglía con SCH58261, tiene un efecto ansiolítico. Además, el inhibidor SCH58261 o el activador CGS21680 del receptor A2A, promueven una disminución de la sintomatología observada en modelos farmacológicos y transgénicos de la enfermedad de Huntington.

La inhibición del receptor P2X7 de microglía y astrocitos con A-438079 previene del déficit de dopamina estriatal inducido por la 6-hidroxydopamina (6-OHDA) en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson. La activación del receptor P2X7 con BzATP mejora el efecto citotóxico de la temozolomida, un fármaco utilizado para el tratamiento de glioblastoma multiforme; efecto que también se observa con la inhibición del receptor de adenosina A3 con MRS1220. Asimismo, se ha descrito que la inhibición del receptor P2X7 con Brilliant Blue G tiene un efecto antidepresivo (Cheffer *et al.*, 2018).

Además de su aplicación en patologías del sistema nervioso central, actualmente se usan inhibidores del receptor P2Y12 como Clopidogrel, Prasugrel y Ticagrelor, para evitar la formación de coágulos que puedan ocasionar una trombosis o un accidente cerebrovascular. Otro medicamento aprobado es Diquafosol, que inhibe al receptor P2Y2 y se usa para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco, que se caracteriza por un volumen y/o calidad inadecuada de lágrimas que ocasiona sequedad crónica de la córnea y la conjuntiva. Por otra parte, actualmente se estudia la inhibición del receptor P2X3 con MK3901, Eliapixant o BLU-5937 como una estrategia terapéutica para el tratamiento de vejiga hiperactiva, neuropatía diabética, dolor asociado con la endometriosis y dermatitis atópica asociada al prurito crónico. Además, la inhibición de este receptor con Gefapixant, es utilizado para aliviar la tos crónica, una enfermedad que se origina por la alteración en la función de neuronas sensoriales (Burnstock, 2017).

CONCLUSIONES

Además de su papel como fuente de energía, el ATP es una molécula señalizadora ubicua que participa en la comunicación celular a través de la activación

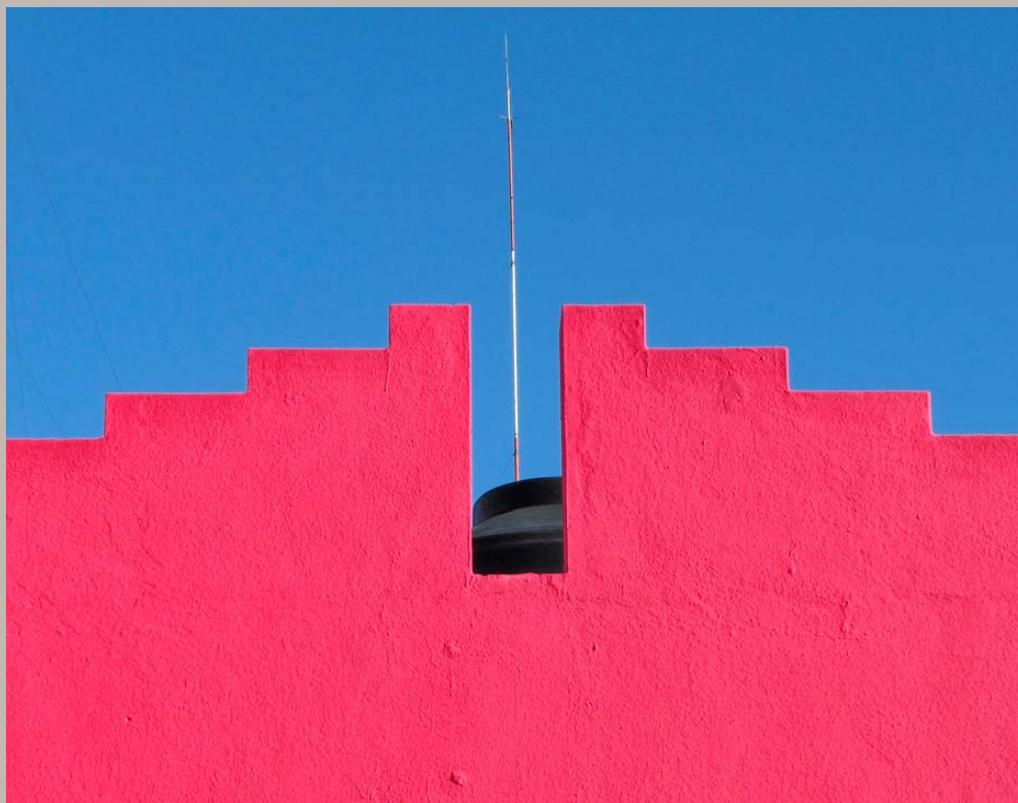


de diversos receptores. En particular, el papel del ATP en cerebro es de gran interés debido a su participación en procesos fisiológicos y patológicos, por lo que actualmente se estudia la modulación de la señalización purinérgica como un blanco terapéutico para el tratamiento de neuropatologías, enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos.

Sin embargo, debido a que la comunicación mediada por ATP ocurre en diversos tejidos y órganos de diferentes sistemas, se necesitan estudios multidisciplinarios que permitan comprender e integrar la participación de la señalización purinérgica entre los diferentes sistemas tanto en procesos fisiológicos, así como en padecimientos crónicos como enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas, cardiovasculares y cáncer. De esta manera se podrá entender mejor el papel de la señalización purinérgica, y favorecer el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó gracias al apoyo otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) FOSEC SEP-INVESTIGACIÓN BÁSICA A1-S-26479 y el apoyo “International Society for Neurochemistry-CATEGORY 1C: Return Home” otorgados a AMES. Además de la beca postdoctoral otorgada por CONACYT a VMRR (626561).



© Germán Montalvo. Roto pirámide.

REFERENCIAS

- Bonora M, Paternani S, Rimessi A, De Marchi E, Suski JM, Bononi A *et al.* (2012). ATP synthesis and storage. *Purinergic Signal* 8(3):343-357. doi:10.1007/s11302-012-9305-8.
- Burnstock G (2017). Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Front Pharmacol* 8:661. doi:10.3389/fphar.2017.00661.
- Burnstock G (2020). Introduction to Purinergic Signalling in the Brain. *Adv Exp Med Biol* 1202:1-12. doi:10.1007/978-3-030-30651-9_1.
- Burnstock G and Kennedy C (1985). Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? *Gen Pharmacol* 16(5):433-440. doi:10.1016/0306-3623(85)90001-1.
- Cheffer A, Castillo ARG, Correa-Velloso J, Goncalves MCB, Naaldijk Y, Nascimento IC, Burnstock G and Ulrich H (2018). Purinergic system in psychiatric diseases. *Mol Psychiatry* 23(1):94-106. doi:10.1038/mp.2017.188.
- Lipmann F (1941). Metabolic Generation and Utilization of Phosphate Bond Energy. En Nord FF y Werkman CH (eds.) *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* (pp. 99-162).
- Lohmann K (1929). Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. *Naturwissenschaften* 17(31):624-625. doi:10.1007/BF01506215.
- Lythgoe B and Todd AR (1945). Structure of Adenosine Di- and Tri-Phosphate. *Nature* 155(3945):695-696. doi:10.1038/155695b0.
- Pietrowski MJ, Gabr AA, Kozlov S, Blum D, Halle A and Carvalho K (2021). Glial Purinergic Signaling in Neurodegeneration. *Front Neurol* 12:654850. doi:10.3389/fneur.2021.654850.
- Rigoulet M, Bouchez CL, Paumard P, Ransac S, Cuvellier S, Duvezin-Caubet S *et al.* (2020). Cell energy metabolism: An update. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 1861(11):148276. doi:10.1016/j.bbabi.2020.148276.

Victor Manuel Ruiz Rodríguez
Ana María Estrada Sánchez
División de Biología Molecular
Laboratorio de Neurobiología
Instituto Potosino de Investigación Científica
y Tecnológica (IPICYT)
San Luis Potosí, México
ana.estrada@ipicyt.edu.mx