

El Mg²⁺ como integrador de la respuesta enzimática en la red metabólica de homeostasis cerebral

Dr. Alfredo Bennun
alfr9@hotmail.com

*Full Professor Graduate School, Rutgers University- CONICET**

Abstract

La carga de energía regula actividad enzimática, pero no se extiende a integrar la complementariedad de tejidos en red metabólica. Esta aparece como una respuesta conjunta al aumento de la concentración de Mg²⁺ en exceso de su presencia en MgATP. Esta implica transducción de una misma señal para la respuesta de adenilato ciclasa a adrenalina (A-AC) en células grasas, a noradrenalina en cerebro (NA-AC), y a la insulina de la receptora tirosina quinasa (IRTK) del hígado. El eritrocito actúa como sensor metabólico, ya que incorpora glucosa de acuerdo a su nivel, y por glucólisis anaeróbica modula [2,3-DPG]. El [Mg²⁺] incrementa la afinidad de Hb por O₂, y este por Mg²⁺, por lo que funciona como un transportador de Mg²⁺. A pH homeostático 7.3 del LCR, el incremento de 2,3-DPG forma un complejo con Hb excluyendo O₂ y Mg²⁺. Así, el eritrocito balancea la glucólisis aeróbica cerebral. Mg²⁺ activa NA-AC, el cAMP formado interactúa con núcleo-proteínas (CREB) promotoras de la transcripción de DNA.

Introducción

La carga de energía a nivel intracelular [1] mantiene la relación $[ATP]+1/2[ADP]/([ATP]+[ADP]+[AMP])$. El cual no refleja modulación iónica de la actividad hormonal por la concentración de Mg²⁺ libre. La ruptura de MgATP, $k_d=4 \times 10^{-5}$ M, incrementa los niveles de Mg²⁺ libre, este efecto y deoxigenación de Hb con descarga de O₂ en LCR actuarían como activadores de la respuesta conjunta de la red metabólica.

Resultados

Tabla 1. Efecto de noradrenalina en adenilato ciclasa de la corteza cerebral. Actividad: nano-moles de cAMP formado/h por mg de proteína en EDTA purificada de extracto particulado de corteza cerebral de rata, fueron incubadas a variable Mg²⁺ y 1mM de MgATP y 0.02 mM GTP (Sigma: purificada de musculo equino), valor de cooperatividad Hill, $n=3.9$ [2].

Metal divalente	Basal	+0.1mM noradrenalina	$\Delta\%$ noradrenalina-basal
15mM Mg ²⁺	78±7	212 ±14 (4)	+172
25mM [MgCl ₂] +0.3mM Ca ²⁺	----	27±2 (4)	-----

La tabla 1: el valor de cooperatividad de $MgCl_2$ $n=4$ implicaría un sitio regulador, un sitio dependiente del metal divalente para acoplar el receptor con AC y un sitio ligante a la membrana neuronal. Resultados similares se obtuvieron para el efecto activador de Mg^{2+} libre en la respuesta a l-adrenalina, ACTH y glucagón de la AC de adipocito [3].

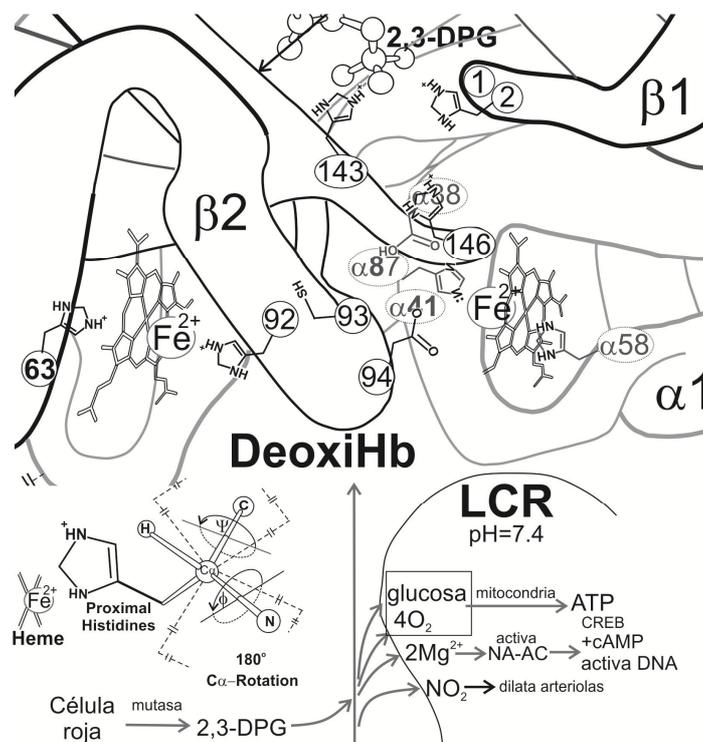


Figura 1. En la transición oxi-deoxyHb la inclusión a $pH=7.4$ de 2,3-DPG disocia $4O_2$ y $2Mg^{2+}$.

La estructura de Hb de 5.5nm de diámetro se proyecta en escala ilustrativa. Las uniones peptídicas son rígidas en un plano en que dos carbonos α separados 0.36nm pueden rotar hasta 180° en los ángulos ϕ (fi) y ψ (psi). El magnesio, de radio atómico=0.150 nm and iónico ($2+$ ion)=0.086 nm, puede coordinar con grupos-R. La distancia que estos tienen desde su carbono- α a su átomo negativo son: histidina=0.5nm, cisteína=0.23nm and aspartato=0.39nm.

Tabla 2. Efecto de insulina en IRTK de hígado. El receptor de insulina de rata fue primero preincubado con insulina por 15min a $23^\circ C$. Subsecuentemente, se hizo una incubación con $[\gamma\text{-}^{32}P]ATP$, 50 μM , 5×10^3 cpm/pmol actividad de kinasa medida por fosforilación del sustrato exógeno val⁵-angiotensina II. Actividad: nmol/h/mg.

Metal divalente	Basal	+insulina	$\Delta\%$ Insulina-basal
---	0.390 \pm 0.003	0.222 \pm 0.114	0
5mM Mg^{2+}	0.504 \pm 0.234	1.08 \pm 0.012	+111
5mM Mn^{2+}	9.18 \pm 0.15	12.18 \pm 0.15	+33
5mM Ca^{2+}	0.096 \pm 0.036	0.054 \pm 0.054	0

En la tabla 2, se muestra que el acoplamiento en el cual participa Mg^{2+} , receptor insulina-Mg-kinasa [4], es de mayor respuesta a insulina que el que se forma con Mn^{2+} . Activación por insulina de IRTK incrementa el flujo de glucosa a sangre [4], cuyo nivel determina su entrada al eritrocito [5]. En este, glucólisis anaeróbica por el esquema de Rapaport-Luebering permite, a pH=7.4 que es activador de la mutasa, que convierte el 1,3-fosfoglicerato en 2,3-DPG y libera en el LCR O_2 y Mg^{2+} (figura 1). Este último activa la respuesta al neurotransmisor noradrenalina de AC (tabla 1).

Discusión

En Cambridge, por gentileza de C. Milstein, A. Bennun se pudo asesorar con M.J. Perutz, quien a través de su gran modelo tridimensional de Hb, chequeó que las relaciones dimensionales y de proximidad permitía el efecto quelante de los grupos-R (figura 1). Las histidinas distales β_292 y α_187 , por coordinación exadentada con Mg^{2+} o Zn^{2+} alcanzan posiciones apicales en el octaedro ligante de 1.3nm. Para lo cual, una rotación de 180° desde su posición enfrentando β_2 y α_1 , puede cubrir la distancia heme- β a heme- α , igual a 2.3nm (figura 1) [6]. Un segundo Mg^{2+} permite interacción entre β_1 y α_2 .

Conclusiones

Los resultados muestran que el metabolismo activado por hormonas en dependencia del Mg^{2+} iónico, podría integrarse con el efecto activante de Mg^{2+} sobre el estímulo de noradrenalina en AC cerebral. La formación de cAMP se ha vinculado al mecanismo molecular de activación de CREB y ADN, que participaría en la formación de memoria de largo plazo.

Referencias

- [1] D.E. Atkinson, *Biochemistry*, 7, 4030-4034 (1968).
- [2] S. Brydon-Golz, H. Ohanian, and A. Bennun, *Biochem.J.* 166, 473-483 (1977)
- [3] R. Harris, R. Cruz and A. Bennun, *BioSystems*, 11, 29-46 (1978)
- [4] P.A. Vicario, R. Saperstein and A. Bennun, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol. 261, N° 2, pp. 336-345 (1988)
- [5] V.A. DeBari, N.A. Novak and A. Bennun, *Clin. Physiol. Biochem.*, 2, 227-238 (1984)
- [6] A. Bennun, *Biomed Biochim Acta.*, 46, (N° 2-3), 314-319 (1987)

*Reincorporación solicitada

Dr. Alfredo Bennun.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bennun%20A>.
<http://www.biomedexperts.com>
Godoy Cruz 3046, Torre 2, 8° Polo. CP: 1425.
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.