

Revisiones

ROLE OF AMINOPEPTIDASES IN THE NEUROENDOCRINE CONTROL OF BLOOD PRESSURE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Control of blood pressure is partially accomplished by several proteolytic enzymes included in the renin-angiotensin system. These enzymes produce several peptides that form the active components of the system. Study of these enzymes is essential for a deep understanding of blood pressure control and could offer the possibility of controlling this system pharmacologically. Glutamyl-aminopeptidase converts angiotensin II into angiotensin III, which in turn is converted into angiotensin IV by an alanyl or arginyl aminopeptidase. Angiotensin I, through the action of aspartyl aminopeptidase, is converted into angiotensin 2-10, which may counteract the hypertensive actions of angiotensin II. Angiotensin III is the most active form of brain angiotensins and has a tonic stimulatory effect on blood pressure. Analysis of glutamyl-aminopeptidase inhibition has allowed the development of agents that effectively reduce blood pressure. Moreover, the development of aspartyl-aminopeptidase activators could be another goal, with a view to designing new antihypertensive agents. Our group has observed that unilateral lesions of the nigrostriatal pathway in rat brain produce simultaneous modifications in blood pressure and aminopeptidase activities, both in brain and plasma, curiously depending on the side of the lesion. This possible interaction among blood pressure, aminopeptidase activities and brain asymmetry, which could produce a differentiated neuroendocrine response on blood pressure control, may help us to understand the deep mechanism by which the brain is able to control blood pressure peripherally.

Key words: Aminopeptidasas. Angiotensin. Brain. Hypertension.

Papel de las aminopeptidasas en el control neuroendocrino de la presión arterial en animales de experimentación

INMACULADA BANEGAS^a, MANUEL RAMÍREZ^a, FRANCISCO ALBA^b, FRANCISCO VIVES^b, MARC DE GASPARO^c, ANA BELÉN SEGARRA^a, FRANCISCO HERMOSO^a, RAQUEL DURÁN^b E ISABEL PRIETO^a

^aÁrea de Fisiología. Universidad de Jaén. Jaén. España.

^bInstituto de Neurociencias de Granada. Universidad de Granada. Granada. España.

^cMG Consulting Co. Rossemaison. Suiza.

En el control de la presión arterial participan varias enzimas proteolíticas –incluidas en el llamado sistema renina-angiotensina– que producen diversos péptidos activos que son los agentes efectivos del sistema. El estudio de estas enzimas resulta esencial para conocer en profundidad el mecanismo de control de la presión arterial y puede ofrecer la posibilidad de controlar dicho sistema con fármacos. Una glutamato aminopeptidasa transforma la angiotensina II en angiotensina III. Ésta a su vez es transformada en angiotensina IV por la alanina o arginina aminopeptidasa. La angiotensina I, por acción de la aspartato aminopeptidasa, se transforma en angiotensina 2-10, a la que se han atribuido acciones contrapuestas a las hipertensivas de la angiotensina II. La angiotensina III es la forma más activa de las angiotensinas cerebrales y tiene un efecto estimulador tónico de la presión arterial. El estudio de la inhibición de la glutamato aminopeptidasa, por lo tanto, ha permitido el desarrollo de agentes que actúan eficazmente reduciendo la presión arterial. Asimismo, el desarrollo de activadores de la aspartato aminopeptidasa constituye otro posible objetivo para el diseño de nuevos agentes antihipertensivos. Nuestro grupo de investigación ha observado que las lesiones unilaterales del sistema nigroestriatal en ratas da lugar a modificaciones simultáneas de la presión arterial y de la actividad aminopeptidásica cerebral y plasmática, curiosamente dependiente del lado de la lesión. Esta posible interacción entre presión arterial, actividad aminopeptidásica y asimetría cerebral, que daría lugar a una respuesta neuroendocrina diferenciada sobre el control de la presión arterial, podría ayudarnos a comprender el mecanismo íntimo por el cual el cerebro controla en la circulación la presión arterial.

Palabras clave: Aminopeptidasas. Angiotensina. Cerebro. Hipertensión.

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Junta de Andalucía (Grupo: PAI CVI-221; Péptidos y Peptidasas y Grupo: CTS-438; Grupo para la investigación de enfermedades neurológicas en Andalucía).

Correspondencia: Dr. M. Ramírez Sánchez.
 Área de Fisiología. Universidad de Jaén.
 Edificio B3-263. 23071 Jaén. España.
 Correo electrónico: msanchez@ujaen.es

Manuscrito recibido el 20-1-2008 y aceptado para su publicación el 5-5-2008.

INTRODUCCIÓN

Las aminopeptidasas (AP) son enzimas proteolíticas, ubicuamente distribuidas, capaces de hidrolizar los aminoácidos aminoterminales de péptidos y polipéptidos que tienen un importante papel en su control a nivel central, así como en tejidos periféricos y sangre; sus actividades son reflejo del estado funcional de sus sustratos endógenos¹. La terminología es confusa en relación con las aminopeptidasas, ya que una misma enzima habitualmente se identifica mediante diversos nombres¹. La aminopeptidasa A (EC 3.4.11.7) (revisado por Mizutani et al²) hidroliza el terminal amino de los aminoácidos ácidos, principalmente los residuos de glutámico, pero también es capaz de reconocer los terminales de aspártico, por lo que a esta enzima también se la conoce como glutamato aminopeptidasa (GluAP). La aminopeptidasa N (EC 3.4.11.2) (revisado por Danziger³) tiene preferencia por los aminoácidos neutros, principalmente la alanina, por lo que también se la denomina alanina aminopeptidasa (AlaAP). Sin embargo, también es conocida como aminopeptidasa M, ya que está muy relacionada con la fracción de membrana microsomal del riñón de cerdo, a partir de la cual se purificó. La aminopeptidasa B (EC 3.4.11.6) hidroliza el terminal amino de los residuos básicos y también es conocida como arginina aminopeptidasa (ArgAP) porque en investigación se emplea la Arg-β-naftilamida como sustrato artificial, ya que es el más conveniente para determinar esa actividad enzimática.

La cistina aminopeptidasa (EC 3.4.11.3) (CysAP) (revisado por Tsujimoto et al⁴) hidroliza la cistina aminoterminal adyacente al residuo de tirosina, como es el caso de la oxitocina o la vasopresina, por lo que también se la conoce como oxitocinasa o vasopresinasa. No obstante, la leucina aminopeptidasa (LeuAP) de placenta se ha demostrado idéntica a la CysAP⁴. También, la aminopeptidasa regulada por insulina (APRI) se ha mostrado homóloga a la CysAP de rata¹.

Por último, se ha descrito que el receptor de la angiotensina IV (Ang IV) (AT4) es la enzima APRI/CysAP/oxitocinasa⁵. Sin embargo, esta afirmación recientemente ha sido discutida, y se ha propuesto que la identidad del receptor AT4 se correspondería más bien con la del receptor tipo I de la tirosinasa c-Met⁶. De la aspartato aminopeptidasa (EC 3.4.11.21) (AspAP), inicialmente considerada como un nombre alternativo de la GluAP, se ha demostrado que es otra aminopeptidasa diferente, con preferencia por residuos ácidos aminoterminales de sustratos distintos de los de la GluAP⁷. Debido a que son capaces de hidrolizar angiotensinas (Ang), también se conoce a estas enzimas como angiotensinas. Su regulación es un tema aún controvertido y se han propuesto múltiples mecanismos que implican factores tanto endógenos como exógenos (revisado por Ramírez et al⁸).

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (SRA)

Diversas aminopeptidasas (angiotensinasas) intervienen en el metabolismo de los principales péptidos activos del SRA. En concreto, intervienen en el metabolismo de la Ang II, Ang III, Ang IV y Ang 2-10 (fig. 1). La Ang III se obtiene a partir del metabolismo de la Ang II por la acción de la GluAP que hidroliza el enlace peptídico aminoterminal con un residuo ácido, el Asp. La AlaAP y/o la ArgAP metaboliza la Ang III a Ang IV mediante hidrólisis de la Arg aminoterminal. La Ang I es transformada en Ang 2-10 por la acción de la AspAP tras la liberación del Asp aminoterminal⁹⁻¹¹. La Ang III es un vasoconstrictor menos potente que la Ang II¹², estimula la secreción adrenal de aldosterona, es un estimulador neuronal¹³ y tiene la misma afinidad por los receptores AT1 y AT2^{14,15}. La Ang IV tiene poca afinidad por los receptores AT1 y AT2¹⁴ y mucha por el receptor AT4¹⁶. La Ang IV tiene un papel importante en la regulación de flujos sanguíneos locales¹⁷, incluido el cerebral¹⁸, pero también se le ha asignado un papel en procesos cognitivos, estrés, ansiedad y depresión⁶. La Ang 2-10 se opone al efecto vasoconstrictor de la Ang II¹¹. Sin embargo, también se ha dicho¹⁹ que este péptido daría lugar a una contracción aórtica dependiente de la dosis, por mediación del receptor AT1. Actualmente, en lo que se refiere al control de la presión arterial (PA), se trabaja con la hipótesis de una acción coordinada de los diferentes péptidos del sistema actuando conjuntamente sobre los receptores AT1, AT2 y AT4.

Wright et al²⁰⁻²² analizaron en diversos trabajos el papel de las aminopeptidasas cerebrales en la hipertensión. Esos autores demostraron que tras la inyección intracerebroventricular de Ang II y Ang III se observaba más sensibilidad y un incremento más prolongado de la PA en las ratas genéticamente hipertensas (SHR, del inglés *spontaneously hypertensive rats*) que en las ratas normotensas Wistar-Kyoto (WKY) y Sprague-Dawley. Pero si previamente se trataban con bestatina (un inhibidor de la AlaAP y la ArgAP), que evita la conversión de la Ang III en Ang IV, se potenciaba y se prolongaba la elevación de la PA. Estos resultados indican, por lo tanto, que la disfunción en la actividad de las aminopeptidasas centrales podría dar lugar a que la Ang II y Ang III actuaran durante más tiempo y, en consecuencia, pudieran llevar a cabo una elevación progresiva y sostenida de la PA en las ratas SHR. Posteriormente, Jensen et al²³ demostraron que, si además de bestatina se inyectaba por vía intracerebroventricular un inhibidor de la GluAP, la amastatina, se inhibía la formación de Ang III, con lo que se induce un aumento de la PA en las ratas WKY y las SHR, de modo que debería producirse un efecto mediado por el SRA cerebral. Además, observaron que las ratas genéticamente hipertensas eran más sensibles a la acción de los inhibidores que las normotensas. En 1989, Wright et al²⁴ demostraron que la leucina aminopeptidasa M (LeuAP M), que refleja

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774649>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774649>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)