

Metabolisme del glicerat 2,3-P₂, de la fructosa 2,6-P₂ i de la glucosa 1,6-P₂ durant l'eritropoiesi de mamífer

J. Carreras i R. Bartrons.

Departament de Bioquímica. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

ABSTRACT

Metabolism of glycerate 2,3-P₂, fructose 2,6-P₂ and glucose 1,6-P₂ in mammalian erythropoiesis

The factors involved in the control of oxygen affinity of the red cells during fetal and post-natal erythropoiesis in mammals are reviewed. The variations of glycerate 2,3-P₂ metabolism are discussed. Some preliminary data about the levels of fructose 2,6-P₂ and glucose 1,6-P₂ in bone marrow cells, reticulocytes and mature erythrocytes are presented.

INTRODUCCIO

Durant el desenvolupament embrionari, fetal i postnatal dels mamífers apareixen successivament en la circulació sanguínia tres tipus de cèl.lules vermelles de diferent origen i amb diferents característiques morfològiques i funcionals. Totes elles han sofert un procés de diferenciació a partir de cèl.lules precursoras (eritropoiesi), que les ha capacitat per accomplir millor llur missió fonamental: el transport d'oxigen. Aquest procés de diferenciació comporta la pèrdua del nuclèol, dels ribosomes, de les mitocòndries i, en certs casos, del nucli, i suposa importants modificacions metabòliques (Harris, 1974; Moore i Metcalf, 1978). Constitueix un cas extrem d'adaptació funcional i, per això, té especial interès des de la perspectiva del control metabòlic implicat en la diferenciació cel.lular.

En els darrers anys s'ha palesat la importància que tenen certs compostos difosforilats en el control del metabolisme, tals com la fructosa 2,6-P₂ (F-2,6-P₂), la glucosa 1,6-P₂ (G-1,6-P₂) i el glicerat 2,3-P₂ (BPG), que actuen com "senyals metabòliques" intracel.lulars (Bartrons i Carreras, 1984). La F-2,6-P₂ influeix sobre les activitats de la fosfofructoquinasa (PFK) i de la fructosa 1,6-bisfosfatasa, i constitueix un dels principals moduladors del flux gicolític i neoglucogènic (Hers et al., 1982; Hue i Bartrons, 1985). La G-1,6-P₂ posseeix efectes moduladors sobre diferents enzims gicolítics i de la via del fosfogluconat (Beitner, 1984). El BPG té en els eritròcits diferents funcions derivades de la seva capacitat d'interaccionar amb les proteïnes de la membrana i amb l'hemoglobina (Hb), entre d'altres la modulació de l'afinitat per l'oxigen. A més, podria influir, directa o indirectament, sobre l'activitat de varis enzims del metabolisme glucídic i dels nucleòtids adenílics, així com sobre la síntesi

de proteïnes (Duhm i Gerlach, 1974; Chiba i Sasaki, 1978).

Les variacions que experimenta el metabolisme d'aquests compostos difosforilats i llurs implicacions funcionals en els diferents tipus de cèl.lula vermella i en les diferents fases de la seva diferenciació solament han estat estudiades en el cas del BPG, i àdhuc en aquest cas queden importants qüestions a resoldre sobre els mecanismes de control implicats. El possible paper de la F-2,6-P₂ i de la G-1,6-P₂ en la modulació del metabolisme energètic dels diferents tipus de cèl.lules eritroides no ha estat estudiat.

ERITROPOIESI FETAL I POSTNATAL

Les primeres cèl.lules vermelles que aparèixen en la circulació embrionària són cèl.lules nucleades, de tamany més gran que els eritròcits adults i d'aspecte megaloblàstic. Han perdut el nuclèol, els ribosomes i la majoria de mitocòndries, però conserven el nucli. S'han originat a partir d'agrupacions de cèl.lules mesodèrmiques (illots sanguinis) existents en el sac vitel·lí i, en menys proporció, en el teixit mesoblàstic de l'embrió. Entre els dies catorze a dinou de l'inici de la gestació les cèl.lules dels illots sanguinis comencen a diferenciar-se en dues línies diferents: les perifèriques cap a cèl.lules endotelials que formaran les parets dels vasos sanguinis primitius, i les centrals cap a cèl.lules vermelles. Una vegada en el torrent circulatori, les cèl.lules vermelles primitives, molt poc diferenciades, es divideixen varies vegades i, sincrònicament, completen llur diferenciació. Aquesta fase mesoblàstica de l'eritropoesi fetal acaba al final del tercer mes (Fig. 1).

Mentres les cèl.lules eritroides originades en els illots sanguinis es troben encara en la circulació, apareixen en la sang fetal un segon tipus de cèl.lules vermelles anucleades, lleugerament més grans que els eritròcits de l'adult, originades inicialment en el fetge i més tard en la melsa. Les cèl.lules precursors (hemocitoblasts) donen origen als pre-eritroblasts, els quals es diferencien a través d'un procés en varies etapes que implica no solament la pèrdua del nuclèol, dels ribosomes i de les mitocòndries, sinó també del nucli. L'eritropoesi hepàtica comença en la sexta setmana de la gestació i persisteix fins una setmana després del naixement; l'eritropoesi esplènica dura des del tercer al sisè mes de la vida fetal.

Al començar-se el cinquè mes de gestació, comença l'eritropoesi en la medul·la òssia, la qual es fa predominant a partir del sisè mes i persistirà durant la resta de la vida. Les primeres cèl.lules eritroides que es poden reconèixer són els proeritroblasts. Derivats de les cèl.lules mare

pluripotents ("stem cells") sota l'acció de l'eritropoietina, proliferen i es diferencien, fins convertir-se en normoblasts a través d'un procés que implica una progressiva disminució del tamany, desaparició del nuclèol, reducció del nombre de ribosomes i de mitocondries, i un augment en la concentració citoplasmàtica d'hemoglobina i de ferritina. En una darrera fase, els normoblasts experimenten un procés d'expulsió del nucli i es converteixen en reticulòcits, que passen a la circulació on perden totalment els ribosomes i les mitocondries, finalitza la seva maduració i es converteixen en eritròcits (Harris, 1974; Moore i Metcalf, 1978).

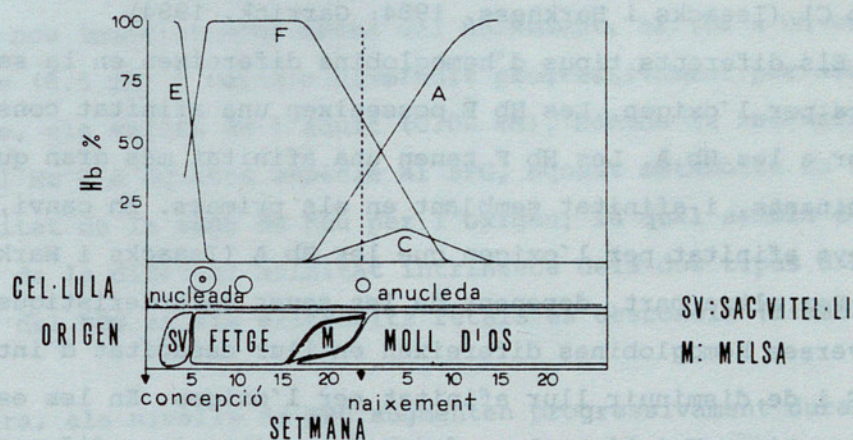


FIG. 1.- Variacions en el tipus d'hemoglobina durant l'eritropoiesi fetal i post-natal en el xai.

Adaptat de Garrick, 1984.

VARIACIONS EN L'AFINITAT PER L'OXIGEN; MECANISME MOLECULAR

Els tres tipus de cèl·lules vermelles que apareixen successivament en la circulació posseeixen diferent afinitat per l'oxigen. Així, en la majoria de mamífers, durant el desenvolupament embrionari té lloc un augment transitori de l'afinitat de la sang per l'oxigen que afavoreix la transferència de l'oxigen des de la sang materna a la sang fetal a nivell de la placenta (Isaacks i Harkness, 1984; Garrick, 1984). La diferent afinitat per l'oxigen dels tres tipus de cèl·lules - la proporció relativa de les quals determina en cada moment l'afinitat de la sang circulant - no té una causa única, comú a totes les espècies, sinó que resulta de la combinació de dos factors fonamentals d'importància variable en cada cas: el tipus d'hemoglobina i la concentració de BPG. Com factors secundaris, poden actuar la concentració d'altres compostos fosforilats i el pH intracel·lular.

Les cèl.lules vermelles nucleades contenen les anomenades hemoglobines embrionàries (Hb E), diferents de les hemoglobines de l'animal adult (Hb A). En certes espècies (conill, rata, ratolí, gat, gos, porc i cavall) les cèl.lules vermelles d'origen hepàtic posseeixen hemoglobines molt semblants a les dels eritròcits d'adult d'origen medul·lar. En d'altres espècies (hàmsster, bòvids, certes ovelles i humans) les cèl.lules vermelles del fetus posseeixen les anomenades hemoglobines fetals (Hb F), diferents a les de l'adult. Finalment, en d'altres animals (cabres i certes ovelles) s'observa un patró de desenvolupament més complex, de forma que durant el període perinatal, a més de la Hb A, apareix l'anomenada hemoglobina pre-adult (Hb C) (Isaacks i Harkness, 1984; Garrick, 1984).

Els diferents tipus d'hemoglobina difereixen en la seva afinitat intrínseca per l'oxigen. Les Hb E posseeixen una afinitat considerablement superior a les Hb A. Les Hb F tenen una afinitat més gran que les Hb A en els ruminants, i afinitat semblant en els primats. En canvi, les Hb C tenen menys afinitat per l'oxigen que les Hb A (Isaacks i Harkness, 1984).

Per altra part, depenent de les seves característiques estructurals, les diverses hemoglobines difereixen en llur capacitat d'interaccionar amb el BPG i de disminuir llur afinitat per l'oxigen. En les espècies amb hemoglobines tipus F i tipus A es donen dues situacions diferents. En els bòvids, ovelles i cabres, cap de les hemoglobines (Hb E, Hb A, Hb C) interacciona amb el BPG. En canvi, en l'espècie humana interacciona amb el BPG tan la Hb F com l'Hb A, si bé la primera posseeix menys afinitat per aquest metabòlit. En la majoria de les espècies mancades d'Hb F, l'Hb A interacciona amb el BPG i decreix llurafinitat per l'oxigen; una excepció la constitueix un dels tipus d'hemoglobina de gat (Hb B), existent tant en el fetus com en l'animal adult (Sasaki et al., 1982; Isaacks i Harkness, 1984).

Les investigacions realitzades sobre les variacions dels nivells de BPG en les cèl.lules vermelles durant el desenvolupament fetal i postnatal mostren una perfecta adaptació a les necessitats fisiològiques, de la qual representen patrons diferents l'home, el conill, el bou, la cabra i el gat.

En l'espècie humana, degut a la diferent sensibilitat de l'Hb F i de l'Hb A respecte al BPG, la sang fetal té més afinitat per l'oxigen que la sang de l'adult, tot i essent molt semblant llur concentració en BPG (5.4 mM en el nadó i 5.1 mM en l'adult) (Chiba i Sasaki, 1978; Sasaki et al., 1982).

En el conill, la concentració de BPG, relativament elevada en les primeres fases de la gestació (2 mM al 60 % del període gestacional), disminueix progressivament fins arribar a un valor mínim en el fetus a terme (0.18 mM).

A partir del quart dia del naixement torna a augmentar progressivament fins assolir, als vint dies, els nivells propis de l'adult (5-10 mM). El menor contingut en BPG dels eritròcits fetals respecte als de l'animal adult és la principal causa de l'afinitat més gran d'aquelles cèl.lules per l'oxigen, si bé no pot descartar-se la participació de factors addicionals, tals com el baix pH intracel.lular (Jelkmann i Bauer, 1977, 1978, 1980; Isaacks i Harkness, 1984).

En el bou, els eritròcits fetals tenen una concentració de BPG fins i tot superior a la del conill (2.5 mM al 50% del període gestacional). Aquesta concentració disminueix progressivament a mesura que avança la gestació, per augmentar de nou immediatament abans del naixement; arriba a un valor màxim als tres dies (6.5 mM) i torna a disminuir progressivament per assolir, als seixanta dies, els valors de l'adult (0.02 mM). Donada la insensibilitat de l'Hb F i de l'Hb A d'aquesta espècie al BPG, aquest metabòlit no sembla regular l'afinitat de la sang de bou per l'oxigen; la qual sembla dependre fonamentalment de la diferent afinitat intrínseca dels dos tipus d'hemoglobina. El paper del BPG en els eritròcits fetals es desconeix (Isaacks i Harkness, 1984).

En la cabra, els nivells de BPG augmenten progressivament durant el desenvolupament fetal (1.46 mM al 50% i 2.57 mM al 99% del període gestacional); disminueixen transitòriament durant les sis hores que segueixen al naixement (1.08 mM) i disminueixen després progressivament fins arribar, als quaranta dies, als valors de l'animal adult (< 0.03 mM). Donada la insensibilitat de l'Hb F, l'Hb C i l'Hb A al BPG, aquest compost no sembla afectar directament l'afinitat per l'oxigen; si bé no pot descartar-se que l'increment de BPG que es produeix després del naixement no sigui responsable en part, a través d'una disminució del pH intracel.lular, de la notable disminució que experimenta l'afinitat de la sang per l'oxigen (Blunt et al., 1971; Isaacks i Harkness, 1984).

En el gat, el BPG tampoc sembla tenir un paper significatiu en el control de la funció respiratòria de l'hemoglobina. La concentració d'aquest metabòlit, notablement inferior a la d'altres mamífers, varia poc durant el desenvolupament (2.33 mM en el fetus a terme, 2.5 mM en l'adult), si bé augmenta lleugerament i de forma transitòria després del naixement. L'afinitat de la sang per l'oxigen es manté també molt constant; immediatament després del naixement es produeix un augment transitori de l'afinitat que sembla ésser degut a una disminució del pH eritrocitari (Dhinsa i Metcalfe, 1979; Isaacks i Harkness, 1984).

METABOLISME DEL BPG EN ELS ERITROCITS MADURS AMB HEMOGLOBINA D'ALTA I DE BAIXA AFINITAT PER L'OXIGEN

Les hemoglobines existents en els eritròcits de mamífers adults poden dividir-se en dos grups segons la seva afinitat intrínseca per l'oxigen. Els eritròcits de la majoria dels mamífers (incluits gairebé tots els primats) posseeixen Hb d'afinitat elevada per l'oxigen ($P_{50} = 4-6$ mm Hg a pH 7.5 i a 20-25°). Els eritròcits de certs carnívors (hièníds, fèlids), artiodàctils (cèrvids, bòvids) i alguns primats (lèmur) posseeixen Hb de baixa afinitat per l'oxigen ($P_{50} = 10-20$ mm Hg) (Bunn et al., 1974).

Aquest dos tipus d'Hb difereixen notablement en llur capacitat d'interaccionar amb el BPG. Les Hb que posseeixen elevada afinitat intrínseca per l'oxigen interaccionen fàcilment amb el BPG i, com a conseqüència, disminueix notablement la seva afinitat per l'oxigen. En canvi, les Hb amb baixa afinitat per l'oxigen interaccionen molt feblement amb el BPG i, així, la presència d'aquest compost pràcticament no afecta la seva afinitat per l'oxigen (Bunn et al., 1974).

Els estudis comparatius realitzats en diferents mamífers han demostrat que els eritròcits tenen concentracions altes de BPG solament quan és necessari per disminuir l'afinitat de l'Hb fins a límits adequats que permetin una cessió suficient d'oxigen als teixits. Els eritròcits amb Hb de baixa afinitat intrínseca per l'oxigen posseeixen nivells baixos de BPG (0.1-1 mM), comparables als que hi ha en els altres teixits. En canvi, els eritròcits amb Hb d'alta afinitat intrínseca per l'oxigen posseeixen una concentració de BPG notablement superior (4-13 mM) (Bunn et al., 1974).

La diferència en el contingut de BPG existent entre els eritròcits amb Hb d'alta i de baixa afinitat per l'oxigen no s'havia explicat satisfactòriament fins que s'han demostrat diferències importants en els enzims implicats en el seu metabolisme.

Es coneixia que en els eritròcits amb alta concentració de BPG (humans, de conill, porc i cavall), tan la síntesi com la degradació d'aquest metabòlit té lloc a càrrec d'un enzim bifuncional (BPG sintasa-fosfatasa) que posseeix activitat BPG sintasa ($1,3\text{-BPG} + 3\text{-PG} \rightarrow 3\text{-PG} + 2,3\text{-BPG}$) i activitat BPG fosfatasa ($2,3\text{-BPG} \rightarrow 3\text{-PG} + \text{Pi}$). La fosfoglicerat mutasa (EC 2.7.5.3) també té activitat BPG sintasa i BPG fosfatasa, a més de l'activitat mutasa principal; però aquestes activitats són poc importants des del punt de vista fisiològic en aquests eritròcits (Chiba i Sasaki, 1978; Sasaki et al., 1982).

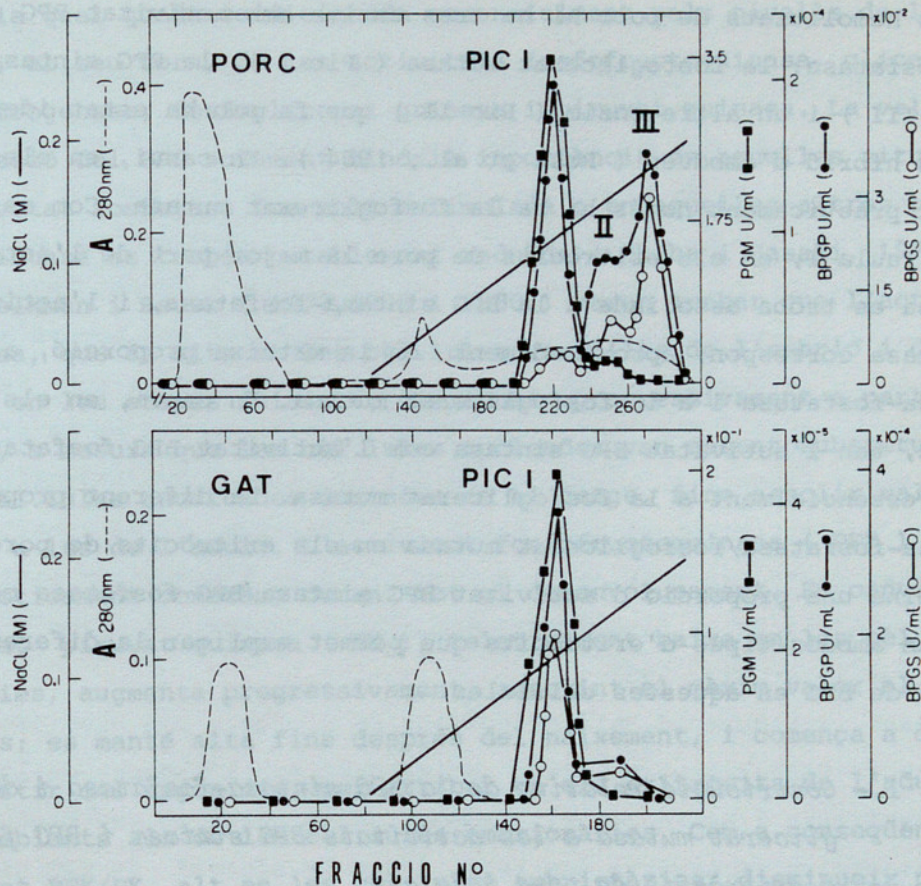


FIG. 2.- Anàlisi dels hemolitzats de porc i gat mitjançant cromatografia de bescanvi iònic en DEAE Sephadex A-50.

Prèviament s'havia separat l'hemoglobina dels hemolitzats mitjançant cromatografia en DEAE-Cel.lulosa i Gel-filtració en Ultrogel Ac-54. (○) activitat BPG-sintasa; (●) activitat BPG-fosfatasa; (■) activitat fosfoglicerat mutasa.

Pons et al., 1985.

El metabolisme del BPG en els eritròcits que tenen baixa concentració d'aquest compost ha estat poc investigat. En un estudi comparatiu, Rosa et al. varen trobar que tan l'activitat BPG sintasa com l'activitat BPG fosfatasa es trobaven pràcticament absents dels eritròcits de cabra i xai (Rosa et al., 1973). Més recentment, Peterson havia demostrat que, en contrast amb els hemolitzats de diverses espècies, els hemolitzats de cabra no tenien material immunològicament reactiu amb l'anti-BPG sintasa-fosfatasa humana (Peterson, 1978). Estudis realitzats per nosaltres (Pons et al., 1985) han palesat que en els eritròcits de gat els nivells de BPG sintasa-fosfatasa són extraordinàriament baixos, mentre que els nivells de fosfoglicerat mutasa són pràcticament normals. Com mostra la Fig. 2,

en els hemolitzats de porc hi ha tres enzims amb activitat BPG sintasa i BPG fosfatasa: la fosfoglicerat mutasa (Pic I), la BPG sintasa-fosfatasa (Pic III) i un altre enzim (Pic II) que fa poc ha estat identificat com un híbrid d'ambdues (Rosa et al., 1984). En canvi, en els hemolitzats de gat pràcticament només hi ha la fosfoglicerat mutasa. Com es resumeix en la Taula I, en els eritròcits de porc la major part de l'activitat BPG sintasa es troba associada a la BPG sintasa-fosfatasa, i l'activitat BPG fosfatasa correspon, aproximadament en la mateixa proporció, a la BPG sintasa-fosfatasa i a la fosfoglicerat mutasa. En canvi, en els eritròcits de gat, tan l'activitat BPG sintasa com l'activitat BPG fosfatasa corresponen essencialment a la fosfoglicerat mutasa. La diferent proporció BPG sintasa-fosfatasa/fosfoglicerat mutasa en els eritròcits de porc i de gat determina una proporció d'activitat BPG sintasa/BPG fosfatasa molt diferent en ambdós tipus d'eritròcits que permet explicar la diferent concentració de BPG en aquestes cèl.lules.

TAULA I.- *Contribució relativa de la BPG sintasa-fosfatasa i de la fosfoglicerat mutasa a les activitats BPG sintasa i BPG fosfatasa d'eritròcits de porc i de gat.*

ESPECIE	% de l'activitat total			
	Activitat BPG sintasa		Activitat BPG fosfatasa	
	BPGS-BPGP	PGM	BPGS-BPGP	PGM
PORC	94	6	58	42
GAT	10	90	8	92

BPGS-BPGP : BPG sintasa-fosfatasa; PGM : fosfoglicerat mutasa.

METABOLISME DEL BPG EN ELS DIFERENTS TIPUS DE CEL.LULES VERMELLES.

Les causes que determinen les variacions en el contingut eritrocitari de BPG durant el desenvolupament fetal no són massa conegudes i han estat investigades minuciosament solament en el conill. En aquests eritròcits, com en d'altres amb alta concentració de BPG, l'activitat BPG fosfatasa és molt inferior a l'activitat BPG sintasa; per això, es suposa que la concentració de BPG és controlada fonamentalment per llur velocitat de

síntesi, la qual queda condicionada essencialment pels nivells de 1,3-BPG, depenents, al seu torn, de les activitats fosfofructoquinasa, gliceraldehid 3-P deshidrogenasa, fosfoglicerat quinasa i piruvat quinasa. La velocitat de degradació del BPG solament tindria importància en aquelles situacions on l'activitat fosfatasa fos molt estimulada o en aquelles altres on l'activitat sintasa es trobés notablement reduïda (Chiba i Sasaki, 1978; Rose, 1980). Jelkman i Bauer (1977, 1978 i 1980) varen trobar que l'activitat BPG sintasa, que és alta en les cèl.lules vermelles de l'embrió i del fetus de conill en les etapes inicials, disminueix progressivament a partir del dia dinou, a mesura que les cèl.lules nucleades van essent substituïdes per les cèl.lules anucleades formades en el fetge, fins assolir valors semblants a les de l'adult. L'activitat fosfofructoquinasa (PFK) es manté pràcticament constant durant tot el desenvolupament. En canvi, l'activitat piruvat quinasa (PK), relativament baixa en les cèl.lules embrionàries, augmenta progressivament, assolint el màxim valor el dia vint-i-sis; es manté alta fins després del naixement, i comença a disminuir a partir del segon dia, per arribar en els eritròcits de l'adult a valors semblants als de les cèl.lules embrionàries. Com a conseqüència, el quocient PFK/PK, alt en les cèl.lules embrionàries, disminueix progressivament durant el desenvolupament fetal i torna a augmentar després del naixement. El paral·lelisme existent entre les variacions del quocient PFK/PK i les variacions de la concentració de BPG suggereixen que aquestes són essencialment secundàries a les modificacions de la concentració de 1,3-BPG produïdes per la variació del quocient PFK/PK.

Els resultats obtinguts en el gos, rata i ratolí (Gilman, 1981; Gilman i Jenkins, 1983) coincideixen amb els abans esmentats. En les tres espècies, els eritròcits del nadó posseeixen una activitat piruvat quinasa molt superior a la de l'animal adult. En la rata i el ratolí, a mesura que la població inicial de cèl.lules vermelles produïdes en el fetge va essent substituïda per la població cel·lular originada en el moll d'os, l'activitat piruvat quinasa comença a disminuir per assolir, al mes del naixement, valors pròxims als de l'adult. Contràriament, l'activitat BPG sintasa, molt baixa en els eritròcits de la rata acabada de néixer, augmenta progressivament amb l'edat. En el ratolí, les cèl.lules vermelles d'origen hepàtic i medul·lar difereixen no solament en la concentració de piruvat quinasa, sinó també en el tipus d'enzim. Les dades recollides no permeten descartar totalment l'origen postraduccional de les dues formes de piruvat quinasa, però recolzen fortament la hipòtesi de que ambdues són codificades

per gens diferents (Gilman i Jenkins, 1983).

METABOLISME DEL BPG DURANT L'ERITROPOIESI.

Les variacions del metabolisme del BPG durant l'eritropoiesi només han estat investigades en el conill. En aquesta espècie, Narita et al. (1980) han demostrat que la concentració de BPG augmenta durant el desenvolupament de les cèl.lules eritroides en el moll d'os i durant la maduració dels reticulòcits en la sang circulant. Coincidint amb aquest augment, es produeix un augment en la concentració d'hemoglobina i de les activitats BPG sintasa i BPG fosfatasa, degut a una inducció en la síntesi de BPG sintasa-fosfatasa. L'augment en els nivells de BPG s'explica pel predomini de l'activitat sintasa sobre la fosfatasa, si bé aquest augment pot ésser degut, en part, a la desinhibició de l'activitat sintasa com a conseqüència de la fixació del BPG a l'hemoglobina (Chiba i Sasaki, 1978; Sasaki et al., 1982).

Durant la maduració dels eritròcits es produeix una disminució dels nivells de fosfoglicerat mutasa coincidint amb l'augment de la BPG sintasa-fosfatasa (Narita et al., 1980). S'ha suggerit que hi ha una relació directa entre aquests dos fets, i que la síntesi de BPG sintasa-fosfatasa comporta o bé la reorganització del gen que codifica la fosfoglicerat mutasa, o bé el processament diferencial d'un pre-mRNA comú per la fosfoglicerat mutasa i la BPG sintasa-fosfatasa (Sasaki et al., 1982). La hipòtesi, prèviament defensada, de que la fosfoglicerat mutasa podria convertir-se en la BPG sintasa-fosfatasa per modificació postraduccionals s'ha abandonat en constatar-se que no hi ha immunorreacció entre la anti-BPG sintasa-fosfatasa i la fosfoglicerat mutasa, i en demostrar-se que en les cèl.lules eritroides la BPG sintasa-fosfatasa és sintetitzada " de novo " (Sasaki et al., 1982).

METABOLISME DE LA FRUCTOSA 2,6-P₂ I DE LA GLUCOSA 1,6-P₂.

A més de les variacions en el metabolisme del BPG relacionades amb la funció respiratòria de l'hemoglobina, durant l'eritropoiesi es produeixen notables variacions en el metabolisme energètic de la glucosa i en la velocitat d'utilització dels substrats alternatius. Aquestes variacions difereixen d'una espècie a l'altre, i no han estat massa ben explicades (Kim, 1983). La possible implicació dels metabòlits difosforilats en aquests canvis metabòlics no ha estat estudiada. Les investigacions preliminars fetes per nosaltres (Taula II) confirmen l'absència de fruc-

tosa 2,6-P₂ i l'abundància de glucosa 1,6-P₂ en els eritròcits dels mamífers adults, i demostren una disminució dels nivells de fructosa 2,6-P₂ i un augment de glucosa 1,6-P₂ al llarg de l'eritropoiesi.

TAULA II.- Nivells de fructosa 2,6-P₂ i de glucosa 1,6-P₂ en les cèl.lules del moll d'os, reticulòcits i eritròcits de conill.

	Moll d'os	Reticulòcits	Eritròcits
Glucosa 1,6-P ₂	60.7	317	227
Fructosa 2,6-P ₂	3.6	0.3	0

Els resultats són expressats en pmols/mg proteïna.

BIBLIOGRAFIA

BARTRONS, R. i CARRERAS, J. (1984). Metabòlits difosforilats i control del metabolisme. Biologia del desenvolupament 2, 1-9.

BEITNER, R. (1984). Control of levels of glucose 1,6-bisphosphate. Int. J. Biochem. 16, 579-585.

BLUNT, M.H., KITCHENS, J.L., MAYSON, S.M. i HUISMAN, T.H.J. (1971). Red Cell 2,3-diphosphoglycerate and oxygen affinity in newborn goats and sheep. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 800-803.

BUNN, H.F., SEAL, U.S. i 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.

CHIBA, H. i SASAKI, R. (1978). Functions of 2,3-bisphosphoglycerate and its metabolism. Curr. Top. Cell Regul. 14, 75-116.

DHINDSA, D.S. i METCALFE, J. (1974). Post-natal changes in oxygen affinity and the concentration of 2,3-diphosphoglycerate in cat blood. Respir. Physiol. 21, 37-46.

GARRIK, M.D. (1983). Hemoglobin switching. En "Red blood cells of domestic mammals", (N.S. Agar i P.G. Board, eds.) pp. 209-226. Elsevier Science Publishers. New York.

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.
- GILMAN, J.G. (1981). Red cell phosphofructokinase and pyruvate kinase activities correlate with genetic variation of 2,3-bisphosphoglycerate in rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 102, 766-774.
- GILMAN, J.G. i JENKINS, G.M. (1983). Developmental changes of mouse red cell pyruvate kinase. Biomed. Biochim. Acta 42, S273-S277.
- HARRIS, P.F. (1974). The development of the cells of the blood. En "Differentiation and growth of cells in vertebrate tissues " (G. Goldspink, ed.) pp. 209-262. Chapman & Hall. London.
- HERS, H.G., HUE, L. i VAN SCHAFTINGEN, E. (1982). Fructose 2,6-bisphosphate. TIBS 7, 329-331.
- HUE, L. i BARTONS, R. (1985). Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control of glycolysis in liver, muscle and adipose tissue. En "Regulation of Carbohydrate Metabolism" (R. Beitner, ed.) CRC Press Inc. New York, en premsa.
- ISAACKS, R.E. i HARKNESS, D.R. (1983). Erythrocyte organic phosphates and hemoglobin function in domestic mammals. En "Red blood cells of domestic mammals" (N.S. Agar i P.G. Board, eds.), pp. 315-337. Elsevier Science Publishers. New York.
- JELKMANN, W. i BAUER, C. (1977). Oxygen affinity and phosphate compounds of red blood cells during intrauterine development of rabbits. Flügers Arch. 372, 149-156.
- JELKMANN, W. i 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.
- KIM, H.D. (1983). Postnatal changes in energy metabolism of mammalian red blood cells. En "Red blood cells of domestic mammals" (N. S. Agar i P.G. Board, eds.), pp. 339-355 . Elsevier Science Publishers.
- MOORE, M.A.S. i METCALF, D. (1978). Ontogeny of the hemopoietic system. Brit. J. Haematol. 18, 279.
- NARITA, H., IKURA, K., YANAGAWA, S., SASAKI, R., CHIBA, H., SAYMIOJI, H. i KUMAGAI, N. (1980). 2,3-bisphosphoglycerate in developing rabbit erythroid cells. J. Biol. Chem. 255, 5230-5235.
- NARITA, H., YANAGAWA, S., SASAKI, R. i CHIBA, H. (1981). Induction of 2,3-bisphosphoglycerate synthase in friend leukemia cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 103, 90-96.
- NARITA, H., YANAGAWA, S., SASAKI, R. i CHIBA, H. (1981). Synthesis of 2,3-bisphosphoglycerate synthase in erythroid cells. J. Biol. Chem. 256, 7059-7063.
- PETERSON, L.L. (1978). Red cell diphosphoglycerate mutase. Immunochemical studies in vertebrate red cells, including a human variant lacking 2,3-DPG. Blood, 52, 953-958.

PONS, G., BERROCAL, F., TAULER, A. i CARRERAS, J. (1985). Metabolism of glycerate 2,3-P₂ - VII. Enzymes involved in the metabolism of glycerate 2,3-P₂ in cat tissues. Comp. Biochem. Physiol. 80B, 551-556.

ROSA, R., CALVIN, M.C., PREHU, M.O., LEVY-STRAUSS, M. i ROSA, J. (1984). Evidence for the presence of a hybrid of phosphoglyceromutase/bisphosphoglyceromutase in the red cells: partial characterization of the hybrid. Biochem. Biophys. Res. Commun. 120, 715-720.

ROSE, Z.B. (1980). The enzymology of 2,3-bisphosphoglycerate. Adv. Enzymol. 51, 211-253.

SASAKI, R., IKURA, K., NARITA, H., YANAGAWA, S. i CHIBA, H. (1982). 2,3-bisphosphoglycerate in erythroid cells. TIBS 7, 140-142.

WATTS, R.P. i KIM, H.D. (1984). Comparison of 2,3-diphosphoglycerate metabolism between fetal and postnatal pig red cells. Biol. Neonate 45, 280-288.

Urothelium cells are susceptible to neoplastic transformation when exposed to selective toxic substances such as anilines, nitrosamines, etc. However urothelium carcinoma are hardly affected by chg motherapy because of the small proportion of proliferating tumour populations. These characteristics only confirm the problem involved with urothelium lesions, the difficulty of early diagnosis of neoplasias and, from the therapeutic point of view, the disappointing outlook for treatment of neoplasias.

An electron microscope study was performed, with the intention of analysing the principal characteristics of the rat urothelium in the prenatal period (from days 15 to 19). It was performed on samples of the neonopric duct, ureachus and bladder in male hybrid rats (SHXWAC). In the elderly adult phase these animals characteristically demonstrate tumours of the bladder spontaneously arising in almost 21 % of cases.

Interest was focused on each of the subcellular organs, as well as in the boundary of the epithelium by the basement membrane. These results were compared with those of the adult animal.

Introducción

El urotelio es el epitelio de transición del sistema excretor urinario. El nombre de epitelio de transición se debió a la creencia de que representaba un estado intermedio ("de transición") entre el epitelio plano y el cilíndrico.