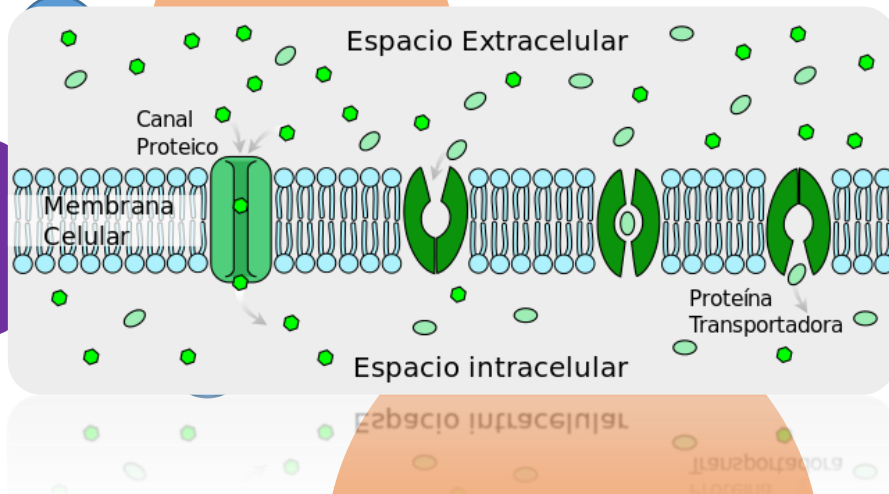


Parcial 1

Tema: Bioquímica

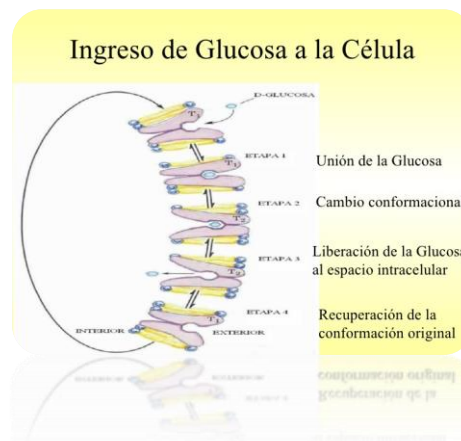
Transporte Intracelular de Glucosa



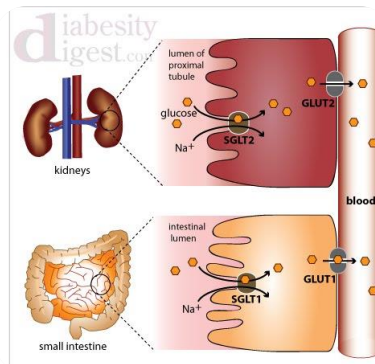
Elaborado por: Angela de Jesus Escobar Caballero

¿Cómo se transporta?

La glucosa es el principal sustrato energético de la célula y para su ingreso requiere una proteína transportadora en la membrana celular. Se han descrito dos sistemas de transporte de glucosa y de otros mono sacáridos: los transportadores de sodio y glucosa llamados SGLT (sodium-glucosetransporters) y los transportadores de glucosa llamados GLUT (gluco se transporters). En este artículo se presenta una revisión de las principales características moleculares, bioquímicas y funcionales de los transportadores de monosacáridos que se han descrito hasta el momento.

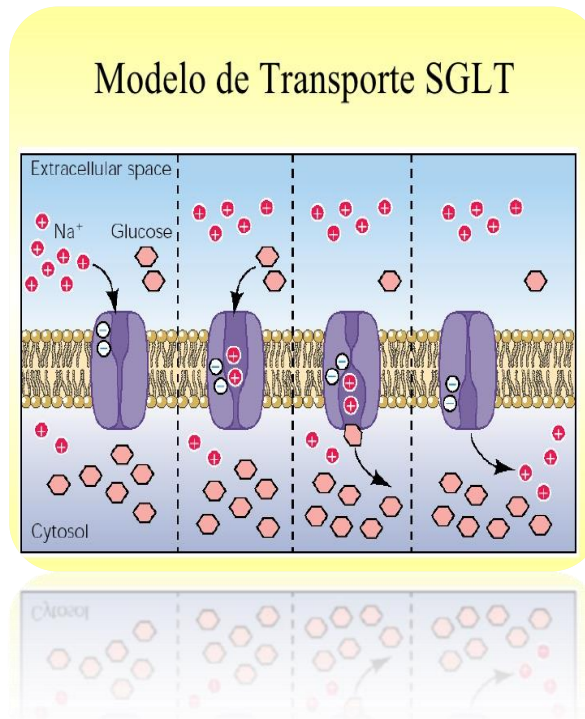


La glucosa sanguínea proviene de la digestión de los carbohidratos de la dieta, de la gluconeogénesis hepática y de su movilización a partir del glucógeno almacenado. El rango de variación de los niveles de la glucosa en la sangre es muy estrecho gracias a la acción de varias hormonas como el glucagón, la adrenalina, el cortisol y la insulina, entre otras.



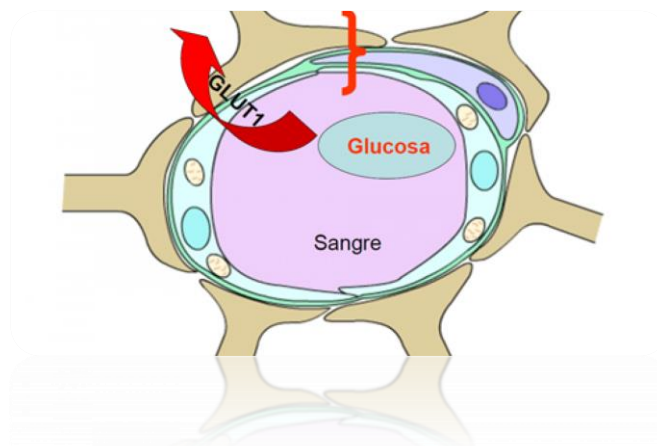
En las células eucariotas cada familia de proteínas transportadoras posee una afinidad diferente para monosacáridos, que se expresan en diferentes tejidos:

1) **Los SGLT:** están localizados en el intestino delgado, el tejido renal y otros sitios aún no esclarecidos. Se encargan principalmente de la absorción y la reabsorción de nutrientes.



2) **Los GLUT:** están distribuidos diferencialmente en los tejidos corporales.

3) **El SWEET:** está ubicado en el aparato de Golgi, en el interior de la célula y con un mínimo de expresión en la membrana plasmática.



SGLT

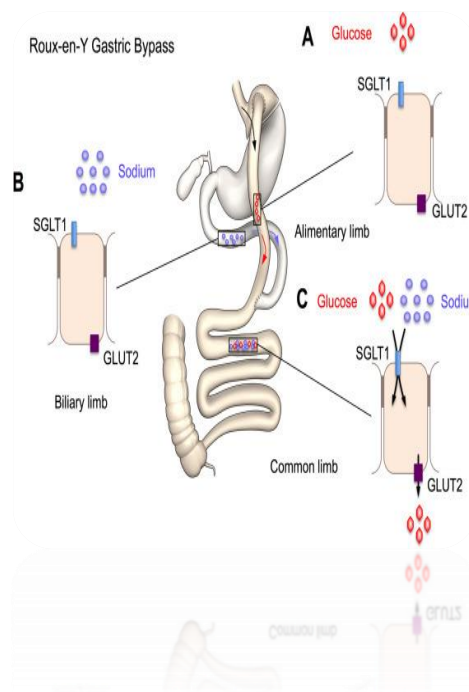
SGLT-1

El gen SLC5-A1 de este co-transportador fue aislado a partir de librerías de cDNA de intestino delgado de conejo.

Con 15 exones se ubica en el cromosoma 22 en la región q13.1.

Su transcripto es una proteína de 664 aminoácidos; tiene una alta afinidad por la glucosa, con una constante de Michaelis (K_m) de 0,3mM. En el ser humano este transportador se expresa primariamente a nivel del íleon.

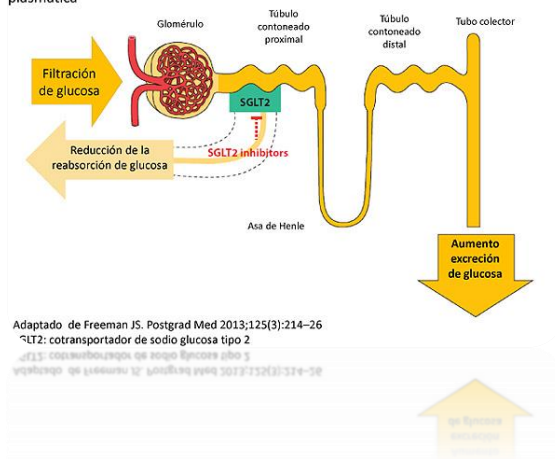
Es específico para la absorción de glucosa y galactosa en las células epiteliales del ribete en cepillo y en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal, se encarga de la reabsorción de la glucosa filtrada que no se reabsorbió en los segmentos S1 y S2. Transporta una molécula de glucosa o galactosa por dos iones Na^+ .



SGLT-2

El gen SLC5A2 de este co-transportador se aisló de librerías de tejido renal humano en el cromosoma 16 p11.2. Se expresa fundamentalmente en la corteza renal y en menor grado en el íleo, es una proteína de 672 aminoácidos, con K_m para la glucosa de 1,6mM. Se encuentra en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. La función principal es la reabsorción de Na^+ , glucosa y agua a nivel renal bajo los mismos principios del SGLT-1. Transporta una molécula de glucosa por un ion Na^+ .

Figura 1. Reabsorción de glucosa por el riñón. Normalmente SGLT2 reabsorbe la mayoría de glucosa filtrada por el riñón. Los inhibidores de SGLT2 reducen la reabsorción renal de glucosa produciendo un aumento en la excreción de glucosa y una disminución de la concentración de glucosa plasmática



	SGLT1	SGLT2
Localización	Intestino delgado y riñón	Riñón
Sustratos	Glucosa o galactosa	Glucosa
Afinidad por la glucosa	Alta	Baja
Capacidad de transporte de glucosa	Baja	Alta
Función	<ul style="list-style-type: none"> Absorción intestinal de glucosa y galactosa Reabsorción renal de glucosa 	Reabsorción renal de glucosa

SGLT-3

El gen SLC5A4 de este co-transportador se ubica en el cromosoma 22q12.2-q12.3 y se aisló por primera vez de librerías de riñones de cerdo y posteriormente en riñones humanos. Este gen codifica una proteína de 659 aminoácidos que se ha detectado en el sistema nervioso central (SNC), en las neuronas de los plexos nerviosos sub-mucosos y mioentéricos del intestino delgado y en las uniones neuromusculares del músculo esquelético a nivel de la placa motora.

SGLT-4

El gen SLC5A9 de este transportador se encuentra en el cromosoma 1p32. Se localiza en el intestino, el riñón (epitelio tubular renal), el hígado, el cerebro, el pulmón, la tráquea, el útero y la placenta. Posee actividad transportadora de glucosa con el Km de 2,6mM. Se cree que es capaz de transportar casi todos los monosacáridos presentes en la dieta a través del epitelio intestinal.

SGLT-5

El gen SLC5A10 de este transportador se encuentra el cromosoma 17p11.2. Se localiza en el intestino delgado y el riñón. Transporta glucosa y manosa, aún no se cuenta con datos sobre el Km.(2,3,13,14).

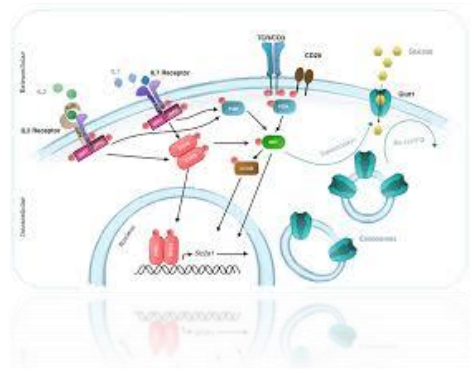
SGLT-6

El gen SLC5A11 de este transportador se encuentra en el cromosoma 16p12-p11. Codifica una proteína de 675 aminoácidos y comparte gran homología con el SGLT-1. Se localiza en el cerebro, el riñón, la médula espinal y el intestino delgado.

GLUT

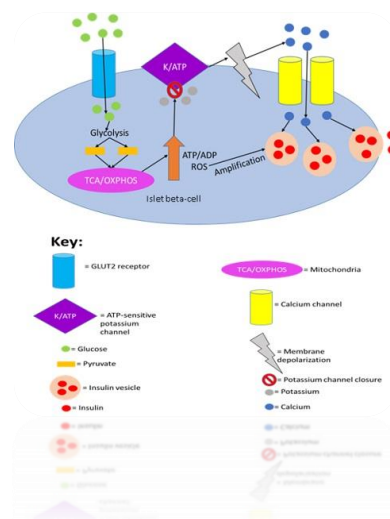
GLUT-1

El GLUT1 es codificado por el gen SLC2A1, localizado en el cromosoma 1p34.2. La proteína está conformada por 492 aminoácidos. Se localiza en los eritrocitos, la barrera hematoencefálica, el cerebro, la placenta y el riñón.(16)Existen dos isoformas descritas codificadas por el mismo gen que difieren por la cantidad de sitios glucosilados y su peso molecular: la primera isoforma se localiza en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, las neuronas y los eritrocitos, mientras que la segunda isoforma se encuentra en los atrociotos.



GLUT-2

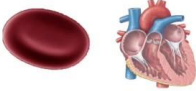


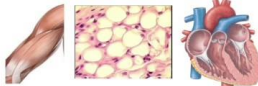
El gen SLC2A2 se localiza en el cromosoma 3q26. Codifica para una proteína de 524 aminoácidos y es altamente específico para glucosa. Se localiza en la membrana plasmática de hepatocitos, las células beta de los islotes pancreáticos y, en menor cantidad, en los epitelios del intestino delgado y el riñón.



GLUT-3

El gen que codifica para GLUT3 (SLC2A3) se localiza en el cromosoma 12p13.3. La proteína tiene una extensión de 496 aminoácidos. Es un GLUT con alta afinidad por la glucosa, también se informa con menor afinidad a la galactosa, la manosa, la maltosa, la xilosa y el ácido dehidroascórbico. Es uno de los principales transportadores de glucosa en estado basal. Se expresa en el cerebro, la placenta, los testículos y el músculo esquelético (fibras de contracción lenta).



GLUT1	<ul style="list-style-type: none"> • Blood • Blood-Brain Barrier • Heart (lesser extent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin-Independent
GLUT2	<ul style="list-style-type: none"> • Liver • Pancreas • Small Intestine 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin-Independent • High K_m • Low Affinity
GLUT3	<ul style="list-style-type: none"> • Brain • Neurons • Sperm 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin-Independent • Low K_m • High Affinity
GLUT4	<ul style="list-style-type: none"> • Skeletal Muscle • Adipose Tissue • Heart 	
GLUT5		
GLUT2		

GLUT-4

El GLUT4 se localiza en el citoplasma almacenado en forma de vesículas que son sensibles a la insulina, al ejercicio físico y a las situaciones de hipoxia. La translocación del GLUT4 de las vesículas de almacenamiento en el citoplasma hacia la membrana plasmática es regulada por la acción de la insulina; este proceso ocurre por exocitosis.

GLUT-5

La localización del gen SLC2A5 es en el cromosoma 1p36.23. Existen dos isoformas, una codifica para una proteína de 501 aminoácidos, mientras que la segunda isoforma solo contiene 244 aminoácidos y presenta un extremo carboxi-terminal diferente en relación con la isoforma 1. Se caracteriza por tener una alta especificidad a la fructosa. Se localiza en células apicales de la membrana de los enterocitos en el yeyuno, además del riñón, el cerebro, el músculo y el tejido adiposo.

GLUT-6

El gen SLC2A6 se localiza en el cromosoma 9q34. El gen SLC2A6 codifica para una proteína de 507 aminoácidos. Existen dos variantes de la proteína, la primera de 507 aminoácidos y la segunda de 445 aminoácidos debido a la ausencia de un exón. Tiene un Km de 5mM por la glucosa y se expresa en el cerebro, los leucocitos y el bazo.

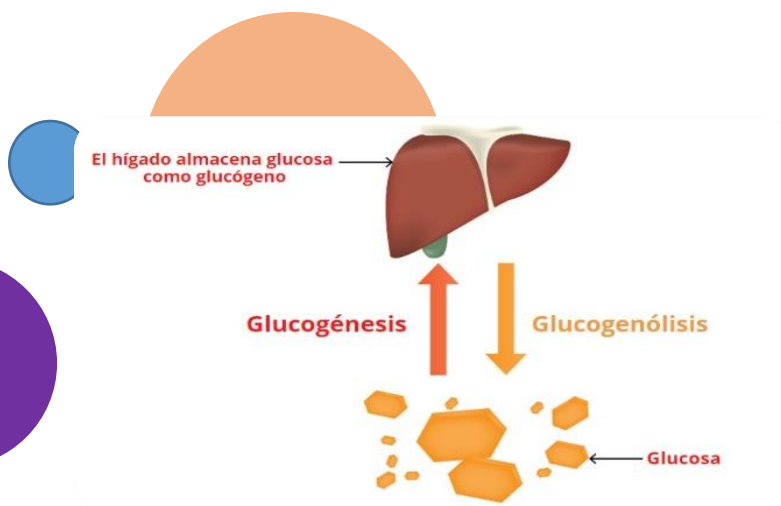
Transportador	Localización (Tejido)
GLUT 1	Todos los tejidos
GLUT 2	Hígado, islotes pancreáticos
GLUT 3	Cerebro
GLUT 4 (activado por insulina)	Músculo, corazón, adiposo
GLUT 5,	Intestino, testículos, riñón, eritrocitos
GLUT 6, GLUT 9	Bazo, leucocitos, cerebro
GLUT 7	Hígado
GLUT 8, GLUT X1	Testículos, cerebro
GLUT 9, GLUT X	Hígado, riñón
GLUT 10	Hígado, páncreas
GLUT 11, GLUT 10	Corazón, músculo
GLUT 12, GLUT 8	Corazón, próstata
Pseudogén GLUT 6	Inactivo

Transportador	Localización (Tejido)
Pseudogén GLUT 6	Inactivo
GLUT 11, GLUT 10	Corazón, músculo
GLUT 12, GLUT 8	Corazón, próstata

Parcial 1

Tema: Bioquímica

Glucogenolisis



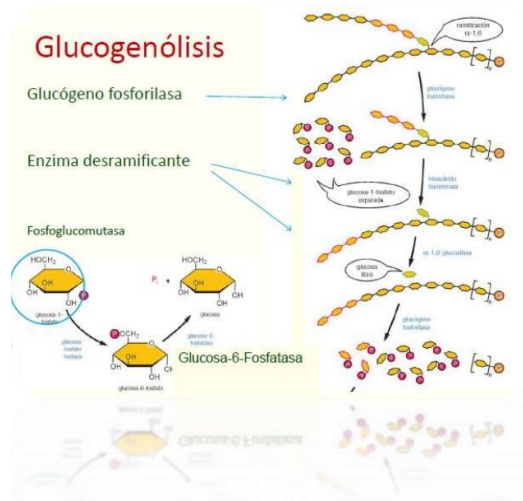
Elaborado por: Angela de Jesus Escobar Caballero

Enzima desramificante

La enzima desramificante del glucógeno cataliza dos reacciones sucesivas: la transferencia de 3 residuos (de los 4) de glucosa que no pudieron ser escindidos y su transferencia a la secuencia lineal del polisacárido.

Enzima fosfoglucomutasa

La **fosfoglucomutasa** es una isomerasa que reordena el grupo fosfato de la glucosa-1-fosfato, para convertirla en glucosa-6-fosfato. De esta forma, dicho producto puede ser enviado a la vía glucolítica para su oxidación. Este destino suele tener el glucógeno degradado cuando se trata de tejido muscular.

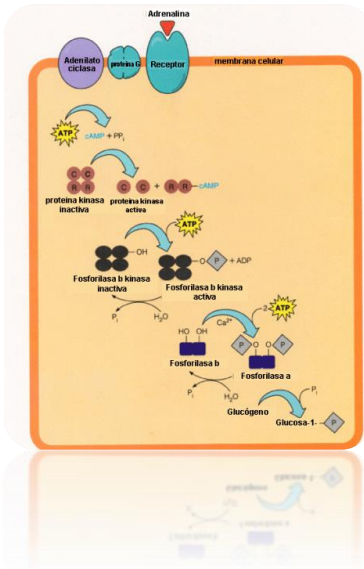


Como se mencionó, la degradación es muy importante para ciertos tejidos que dependen crucialmente de la presencia de glucosa sanguínea para obtener energía. Por ejemplo, las células neurales no pueden utilizar ácidos grasos como fuente energética, por lo que al disminuir la glucosa circulante, se requiere rápidamente se lleve a cabo dicha ruta con el objetivo de mantener constante dicho aporte energético.

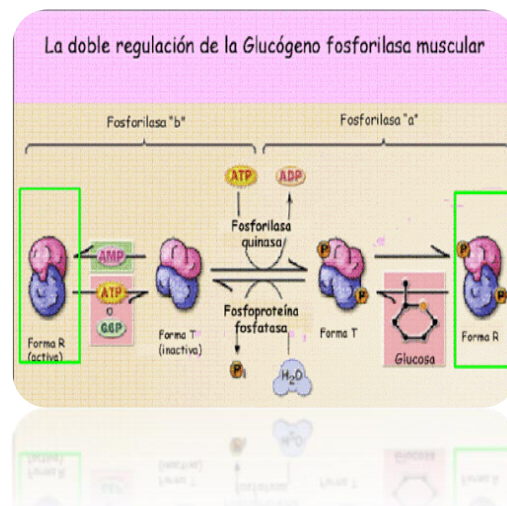
Regulación metabólica y hormonal

La *glucógeno fosforilasa* es la enzima reguladora y es regulada mediante dos mecanismos:

- a) **Regulación por modificación covalente reversible** por fosforilación-defosforilación, como respuesta a la **acción hormonal (adrenalina en músculo y glucagon en hígado)**, que desencadena una **CASCADA DE FOSFORILACIONES** que acaba activando a la fosforilasa.

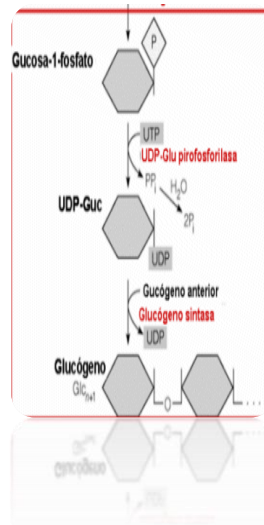


- b) **Regulación alostérica** por metabolitos: EN MUSCULO el **AMP** activa a la **fosforilasa b** y EN HIGADO la **glucosa** provoca un efecto desactivador, procurando un cambio conformacional que permite la defosforilación de la **fosforilasa a**.



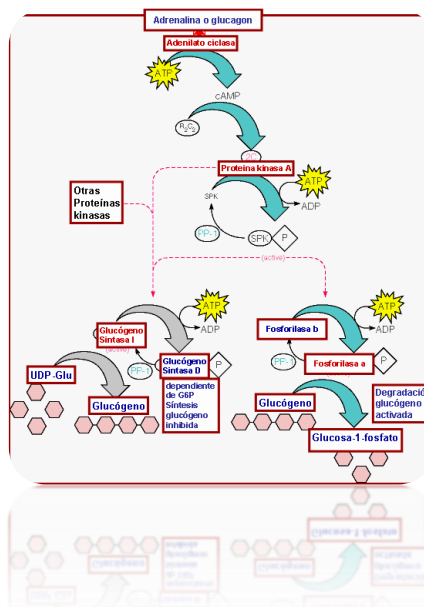
Biosíntesis de glucógeno

- Activación de la G-1-P a UDP⁻-glucosa, cataliza la *UDP-glucosa pirofosforilasa*.
- Polimerización o adición de unidades de glucosa sobre el glucógeno, por la *glucogeno sintasa*. Además se producen ramificaciones por la *amilo (1,4 → 1,6)-transglucosidasa*.



Regulación hormonal de la glucogenogénesis y de la glucogenolisis

Las hormonas que promueven la fosforilación de las enzimas, a través de la cascada mediada por el AMPc, activan a la fosforilasa y la glucogenolisis y al mismo tiempo desactivan a la sintasa y, en consecuencia, a la glucogenogénesis.



Cuestionario

¿Cómo se transporta la glucosa?

Se han descrito dos sistemas de transporte de glucosa y de otros mono sacáridos: los transportadores de sodio y glucosa llamados SGLT (sodium-glucosetransporters) y los transportadores de glucosa llamados GLUT (gluco se transporters).

¿Dónde proviene la glucosa?

glucosa sanguínea proviene de la digestión de los carbohidratos de la dieta, de la gluconeogénesis hepática y de su movilización a partir del glucógeno almacenado.

¿Qué es la glucogenolisis?

La glucogenólisis es una ruta catabólica que conduce a la degradación del glucógeno hacia glucosa.

¿Cuáles son los 3 enzimas principales que participan en el mecanismo catabólico del glucógeno?

- ❖ glucógeno fosforilasa
- ❖ enzima desramificante
- ❖ enzima fosfoglucomutasa.

Liga:

<https://join.skype.com/RI2iAJ0ljEji>