

¿EN QUÉ EMPLEA EL ERITROCITO SU ATP?*

Morales-López Sara¹, Morales-García Lilia¹,
Fortoul Van Der Goes Teresa² y Milán-Chávez Rebeca^{1**}

¹Departamento de Bioquímica, ²Departamento de Biología Celular y Tisular
Facultad de Medicina, UNAM, CDMX, México. **Autor de correspondencia E: milan@bq.unam.mx

RESUMEN

El eritrocito se encarga del intercambio gaseoso entre los tejidos y los pulmones a diferencia de otros tipos celulares, el eritrocito solamente puede sintetizar adenosín trifosfato (ATP) a través de la glucólisis anaeróbica y este ATP se emplea para mantener el estado estacionario iónico, la asimetría de su membrana y para regular el transporte de glucosa lo que le permite sobrevivir un promedio 120 días.

ABSTRACT

The erythrocyte is responsible for the gas exchange between the tissues and the lungs, in difference with other cell types, the erythrocyte can only synthesize adenosine triphosphate (ATP) through anaerobic glycolysis and this ATP is used to maintain the ionic steady state, membrane asymmetry and in regulating the glucose transport, this process allows the erythrocyte to survive an average of 120 days.

El eritrocito es la célula que se encarga de transportar el oxígeno a las células del cuerpo y recoge el dióxido de carbono que es generado por las células como parte de su metabolismo aeróbico. Los eritrocitos se producen en la médula ósea, tienen un tiempo de vida media de 100 a 120 días. Durante el proceso de maduración los eritrocitos presentan la pérdida de los orgánulos por lo que no pueden llevar a cabo las diversas vías metabólicas. Para poder obtener su energía los eritrocitos emplean la vía glucolítica para generar adenosín trifosfato (ATP), el producto final de la glucólisis en este caso es el lactato, mismo que sale al torrente circulatorio para llegar al hígado en donde va a ser transformado en glucosa la cual eventualmente puede retornar al eritrocito y mantener la glucólisis, a este proceso se le conoce como el ciclo de Cori (1, 2).

La captación de la glucosa por parte del eritrocito se lleva a cabo por el transportador GLUT1 que se expresa también en la barrera hematoencefálica, las neuronas, los astrocitos y la retina, en todos estos tejidos que expresan este tipo de transportador se requiere de un aporte de glucosa

PALABRAS CLAVE:

Glucólisis, glucosa, transporte, GLUT1, Na⁺-K⁺-ATPasa, Ca²⁺-ATPasa, flipasa.

KEY WORDS:

Glycolysis, glucose, transport, GLUT1, Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase, flippases.

de manera constante, siendo en el caso del eritrocito y la retina la principal fuente energética. Los transportadores de glucosa son proteínas de membrana que tienen 12 segmentos transmembranales que se organizan en dos grupos 6 del lado amino terminal y los otros 6 en el lado carboxilo, esta organización permite aparecer un "túnel" hidrofilico que permite el paso de la glucosa a través de la bicapa lipídica de la membrana, el transporte se lleva a cabo a través de un cambio conformacional del transportador que se encuentra abierto del lado extracelular lo cual le permite la entrada de la glucosa, una vez en el interior el transportador cambia de forma cerrándose para mantener a la glucosa en su interior manteniéndola aislada del medio extracelular y abriéndose del lado citosólico, permitiendo la entrada de la glucosa (3). La regulación de la actividad del GLUT1 se lleva a cabo de acuerdo con el tipo del tejido en el cuál está expresado en el caso de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica esta regulación se lleva a través de la activación de una AMP cinasa, lo que favorece la sobreexpresión del transportador cuando se presenta una hipoglu-

cemia (<70 mg/dL). En los eritrocitos GLUT1 se expresa en forma de un homotetrámero, lo que facilita la captación de glucosa en condiciones de hipoglucemia (1, 4).

A diferencia de lo que ocurre en otros tejidos el eritrocito puede captar continuamente glucosa esto es debido a que el GLUT1 tiene una Km de 2 mM, lo que le permite la captación de glucosa aún en condiciones de hipoglucemia (3.3 mM en sangre), lo cual es benéfico dado que no puede almacenar la glucosa en forma de glucógeno o bien transformarlo en ácidos grasos ¿pero que ocurre cuando tenemos una hiperglicemia transitoria postpandrial o bien en pacientes con diabetes que tienen hiper-glicemia continua?; el GLUT1 puede disminuir la captación de glucosa debido a un aumento en la concentración de ATP intracelular, esto lo realiza para proteger al eritrocito de un exceso de glucosa en su interior, ya que si bien se requiere de grandes cantidades de glucosa-6-fosfato para alimentar la vía de las pentosas (vía del fosfogluconato) y tener suficiente NADPH + H⁺ para el sistema antioxidante, el exceso de glucosa puede causar daños (5, 6).

Pero el ATP producido por la vía glucolítica no solamente se emplea para regular el transporte de glucosa sino que también, es empleado por la P4-ATPasa que son denominadas flipasas que sirven para mantener la asimetría de la membrana del eritrocito la cuál esta compuesta principalmente por fosfatidilcolina y esfingomielina localizados principalmente en la cara externa de la membrana, mientras que del lado citosólico la membrana se encuentra conformada por fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina (7), mantener esta asimetría permite que los eritrocitos no sean reconocidos por los macrófagos los cuales al detectar la presencia de la fosfatidilserina los fagocitan. Las flipasas requieren estar fosforiladas para translocar a los fosfolípidos de la membrana, sin embargo, para la unión de éste no es necesario que la enzima se encuentre previamente fosforilada, sino que ésta es capaz de primero unir al fosfolípido y después fosforilarse con el gasto de una molécula de ATP como se muestra en la figura 1 (8).

En el eritrocito también se llevan a cabo diversos movimiento de iones para lo cuál emplea diversos

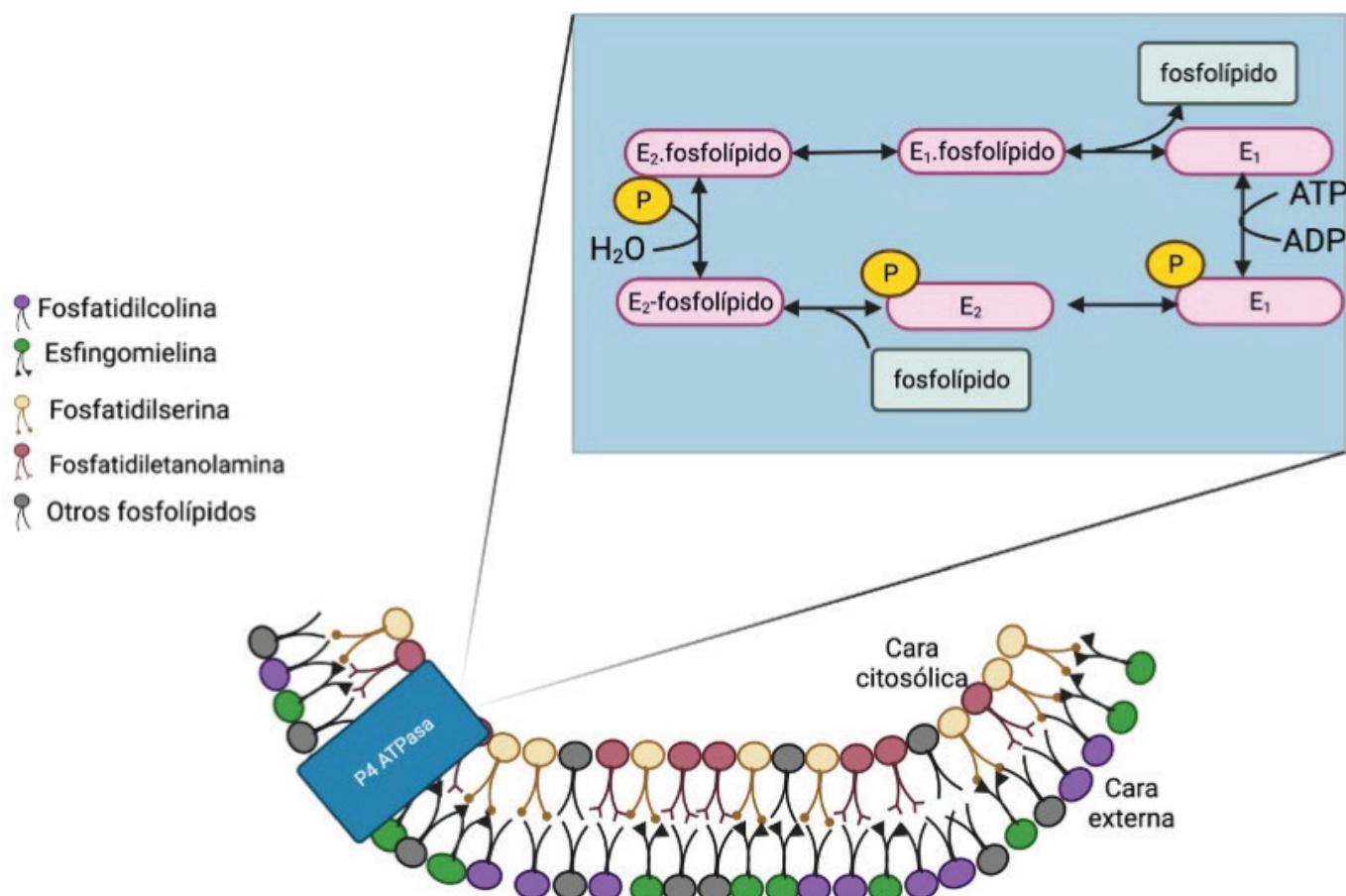


Figura 1. Mecanismo de la flipasa en eritrocito. La P4 ATPasa se encuentra en la membrana del eritrocito la cual ayuda al recambio de los fosfolípidos para evitar la fagocitosis temprana. Creada en BioRender.com.

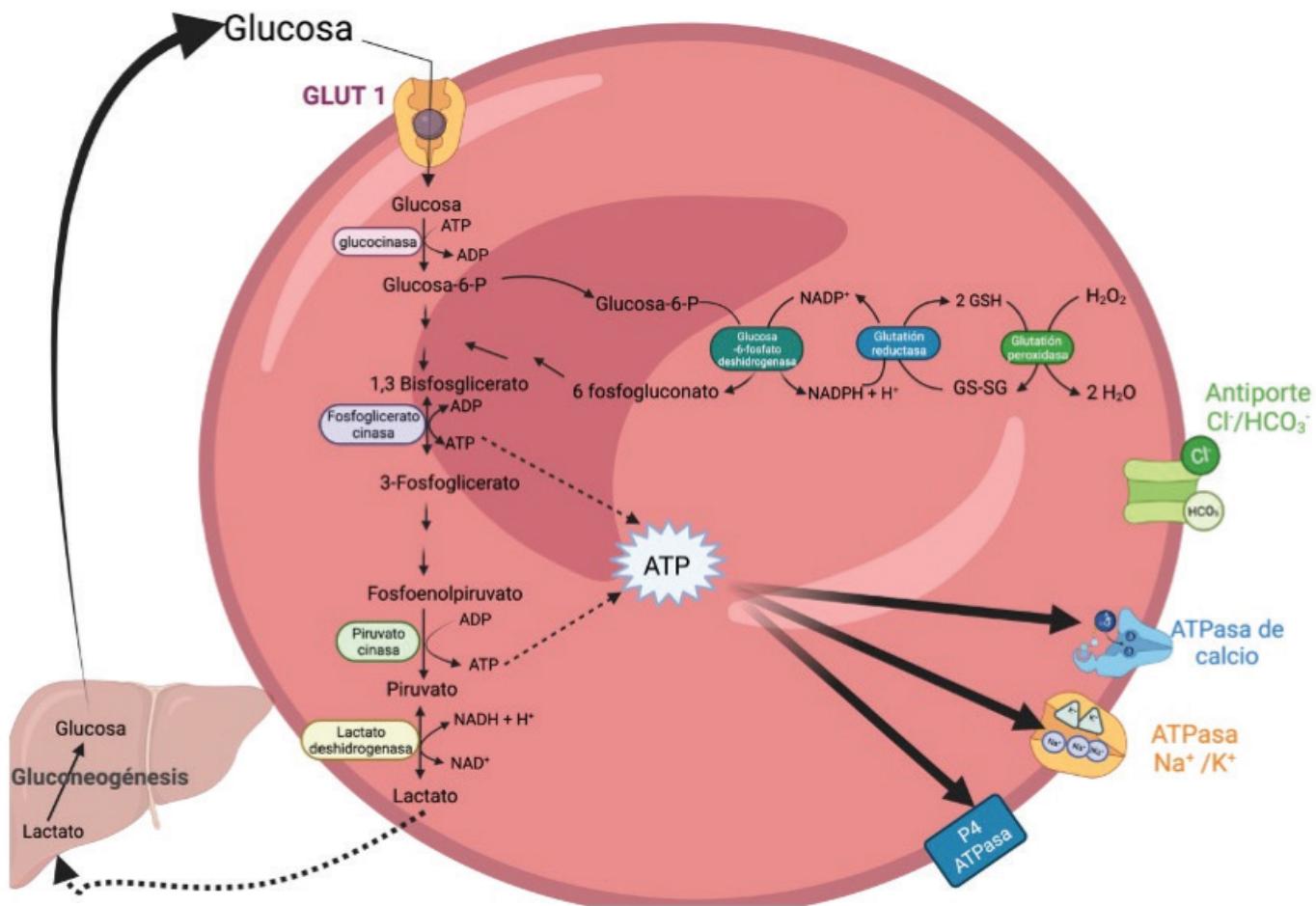


Figura 2. Usos del ATP por el eritrocito. El eritrocito crea su ATP gracias a la glucólisis y es usado por diferentes ATPasas para regular su metabolismo Creada en BioRender.com.

transportadores entre los cuales se encuentra el intercambiador de aniones que permite el intercambio de Cl⁻/HCO₃⁻, lo que ayuda a mantener el pH plasmático pero también cuenta con la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa, antiporte que saca 3 Na⁺ del interior de la célula y permite la entrada de 2 K⁺ debido a que el movimiento de los iones se lleva a cabo en contra de su gradiente, se requiere gastar energía en forma de ATP (transporte activo primario) (9); pero no solamente el eritrocito mueve iones como Na⁺ y K⁺ sino que también hay movimiento de Ca²⁺ al igual que ocurre en otros tipos celulares, este ion funciona como mensajero intracelular pero el Ca²⁺ no puede permanecer en altas concentraciones en el citoplasma por lo cuál se encuentra unido a diferentes proteínas o bien fosfolípidos de la membrana llegando a ser la concentración de 5.7 μM. No todo el Ca²⁺ se encuentra atrapado en estos sistemas así que dentro del eritrocito encontramos Ca²⁺ libre en una concentración de 30 a 60 nM a diferencia de lo que encontramos en el plasma cuya concentración es de aproximadamente 1.8

mM. Un aumento significativo de la concentración Ca²⁺ al interior del eritrocito ocasiona daños en la función de este por lo que es necesario que la concentración sea mantenida y al igual que sucede con otros iones que requieren el movimiento en contra de su gradiente del Ca²⁺ se realiza a través de una bomba que requiere de ATP, el aumento en la concentración de Ca²⁺ intracelular provoca su unión a calmodulina y con ello la activación de la ATPasa. Debido a que ésta presenta un sitio de unión para el Ca²⁺- calmodulina en su carboxilo terminal, una de las cosas que limita la actividad del transporte activo primario es la disponibilidad de ATP (Fig. 2) (10, 11).

Estas son algunas de las funciones en las cuales el eritrocito gasta el ATP que genera durante la glucólisis y que les permiten a las células sobrevivir durante los siguientes 120 días que circulan en la sangre. Sin embargo los cambios osmóticos, oxidativos, mecánicos y energéticos repercuten de una o de otra forma en la disminución de la concentración de ATP, el aumento en la concentración

calcio intracelular y con ello la externalización de fosfatidilserina, culminando con la fagocitosis y por

ende la muerte del eritrocito una vez retirado de la circulación.



REFERENCIAS

1. Galochikina, T., Ng Fuk Chong,M., Challali, L., Abbar, S. and Etchebest, C. (2019) New insights into GluT1 mechanics during glucose transfer *Scientific Reports*, 9(1):998
2. Garcia, C.K., Goldstein, J.J., Pathak, R.K., Anderson, R.G.W. and Brown, M.S. (1994) Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate and other monocarboxylates: implication for the Cori cycle, *Cell*, 76:865-873.
3. Holman, G.D. (2020) Structure, function and regulation of mammalian glucose transporters of the SLC2 family. *Pfugers Archiv: European journal of physiology*,472(9):1155-1175.
4. Blodgett, D.M., De Zutter, J.K., Levine, K.B., Karim, P. and Carruthers, A. (2007) Structural basis of GLUT1 inhibition of cytoplasmic ATP. *The Journal of general physiology*, 130(2):157-168.
5. Stepniewska, J., Dolegowska, B., Ciechanowski, K., Kwiatkowska, E., Millo, B and Chlubek, D. (2006) Erythrocyte antioxidant defense system in patients with chronic renal failure according to the hemodialysis conditions. *Archives of Medical Research*, 37:353-359.
6. Siems, W.G., Sommerburg, O., and Grune, T. (2000) Erythrocyte free radical and energy metabolism, *Clinical nephrology*,53:9-17.
7. Mohandas, N and Gallagher, P.G (2008) Red cell membrane: Paste, present and future, *Blood*,112:3939-3948.
8. Tadini-Buoninsegni, F., Mikkelsen, S.A., Mogensen, L.S., Molday, R.S and Andersen, J.P. (2019) Phosphatidylserine flipping by P4-ATPase ATP8A2 is electrogenic. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*,116:16332-16337.
9. Geering, K. (1997) Na, K-ATPase. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 6:434-439.
10. Kosk-Kosicka, D and Bzdega, T. (1990) Effects of Calmodulin on Erythrocyte Ca^{2+} -ATPase Activation and Oligomerization. *Biochemistry*, 29:3772-3777.
11. Kosk-Kosicka, D., Bzdega, T., Wawrzynow, A., Scaillet, S., Nemcek, K. and Johnson, J.D. (1990) Erythrocyte Ca^{2+} - ATPase: activation by enzyme oligomerization versus by calmodulin. *Advances in experimental medicine and biology*, 269:169-174.