



Tema 3. Transporte a través de las membranas

- La Mbr. es **semipermeable**.
- Su interior es **hidrofóbico**: no la pueden atravesar las moléculas hidrosolubles.

Necesita sistemas específicos de transporte para llevar a cabo la:

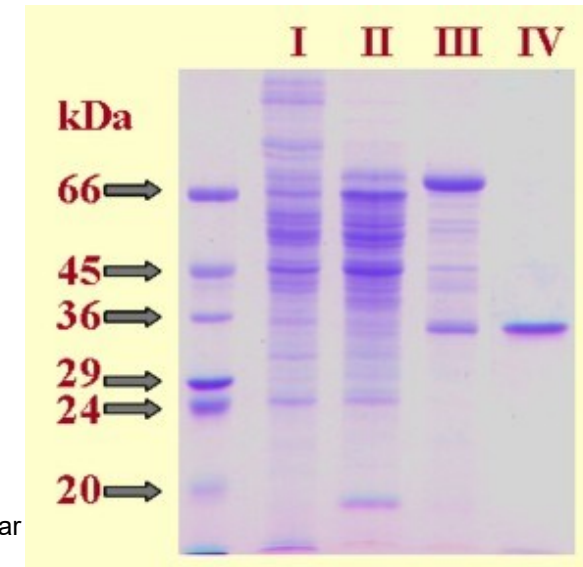
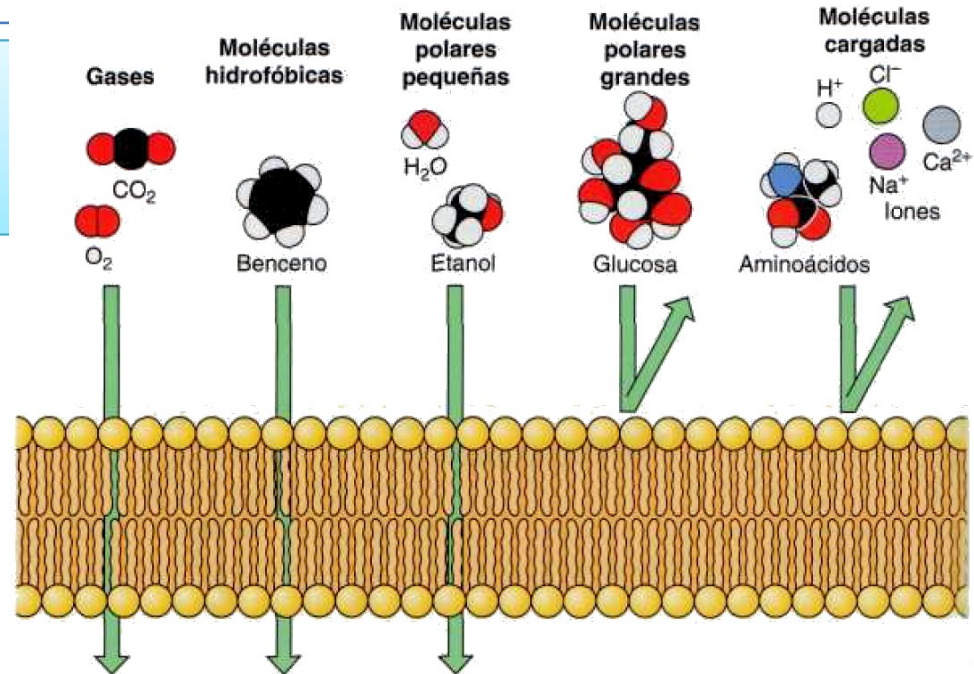
- ✓ Ingestión de nutrientes.
- ✓ Excreción de residuos metabólicos.
- ✓ Regulación de la concentración iónica.

➤ Tipos de Transporte por tamaño:

- 1.- De moléculas pequeñas (Bajo peso molecular)
- 2.- De moléculas grandes (Alto peso molecular)

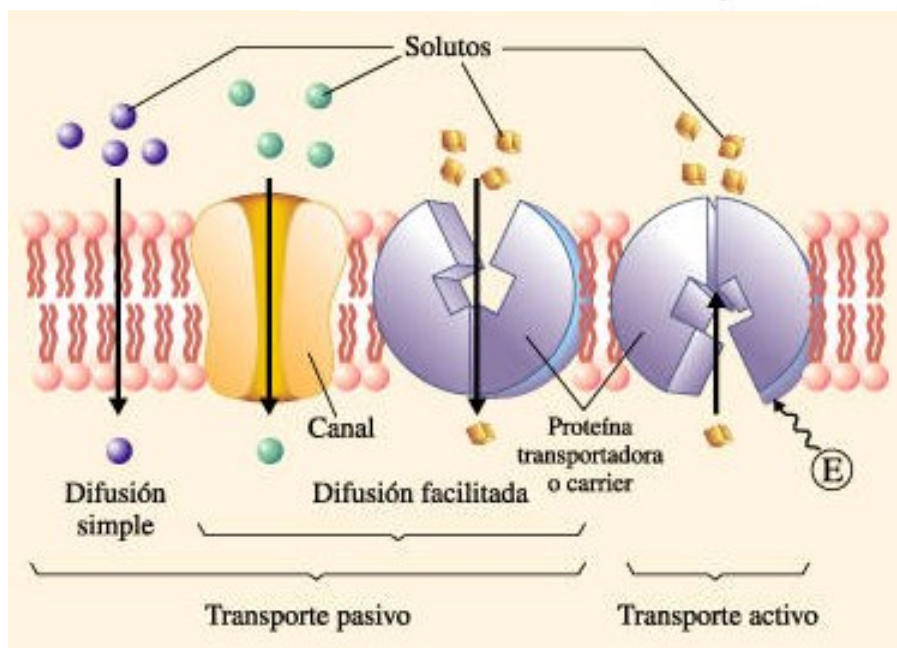
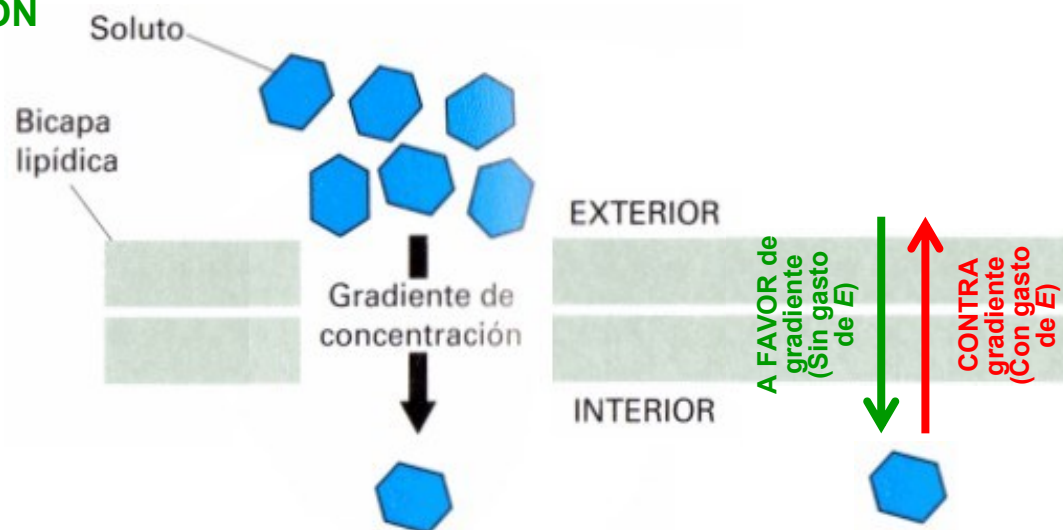
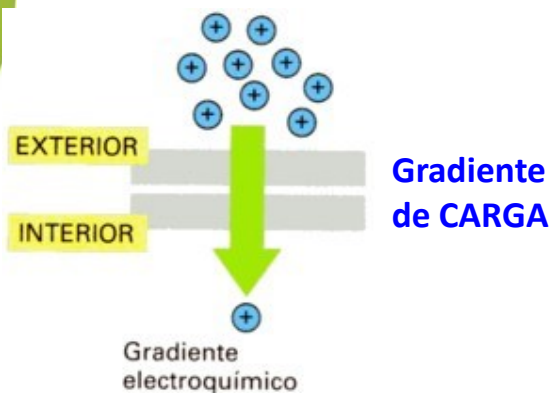
El **peso molecular** (o masa molecular) es la suma de las masas atómicas de todos los átomos de una molécula. Su unidad es el **Dalton**.

El peso molecular de un polipéptido **desconocido** se obtiene mediante la comparación de su posición después de la electroforesis con las posiciones de las proteínas desnaturalizadas estándar.



Determinación del peso molecular de proteínas por electroforesis.

- **EI GRADIENTE** (de **CONCENTRACIÓN** o de **CARGA**) y Gasto de **ENERGÍA**.





Clasificación

1.- Moléculas pequeñas

- Según el nº y sentido de las moléculas

- Sencillo o **UNIPORTE** → Las moléculas se transportan de una en una.
- **COTRANSPORTE** {
 - **Simporte** → En la misma dirección.
 - **Antiporte** → En direcciones opuestas.
 2 ó más moléculas se transportan a la vez.

- Según el gasto de energía

- PASIVO
(a favor de gradiente)

Sin gasto de ATP

- Difusión SIMPLE

Las moléculas atraviesan la Mbr. por sí mismas.

- Moléc. pequeñas hidrofóbicas (O_2 , N_2 , CO_2)
- Moléc. pequeñas sin carga o con carga neutra (H_2O , Urea, Et-OH, etc.)

- Canales

- Reg. voltaje
- Reg. mecánica
- Reg. por ligando
- Reg. por conc. Iónica.

Son POROS llenos de agua, altamente SELECTIVOS, suelen transportar iones, son muy rápidos (10^6 iones/seg)

- Transportadores → Por cambio conformacional o "carriers" (permeasas) Iones, aminoácidos, nucleótidos, azúcares.

- Ionóforos (Son moléculas hidrofóbicas)

- Fijos (gramicidina A)
- Móviles (valinomicina)

Son pequeñas proteínas que se insertan en la Mbr. Pl. alterando su permeabilidad. Se emplean como antibióticos.

- ACTIVO
(contra gradiente)

Con gasto de ATP

- Bombas iónicas (ATPasas) → Complejos F_0-F_1 y E_1-E_2

- Bombas dirigidas por luz (bacteriorrodopsina)

- Cotransp. asociado a gradiente electroquímico

- Translocación de grupo → 1º por difusión, luego transformación (gasto ATP)

Consumo ATP no directo (Na^+ entra por difus. facilitada junto con glucosa. La ATPasa saca Na^+)

Se realiza a expensas de un gradiente de H^+ previo (potencial electroquímico de protones), para el cual se ha hidrolizado el ATP.

- Según el n° y sentido de las moléculas

- Sencillo o **UNIPORTE**

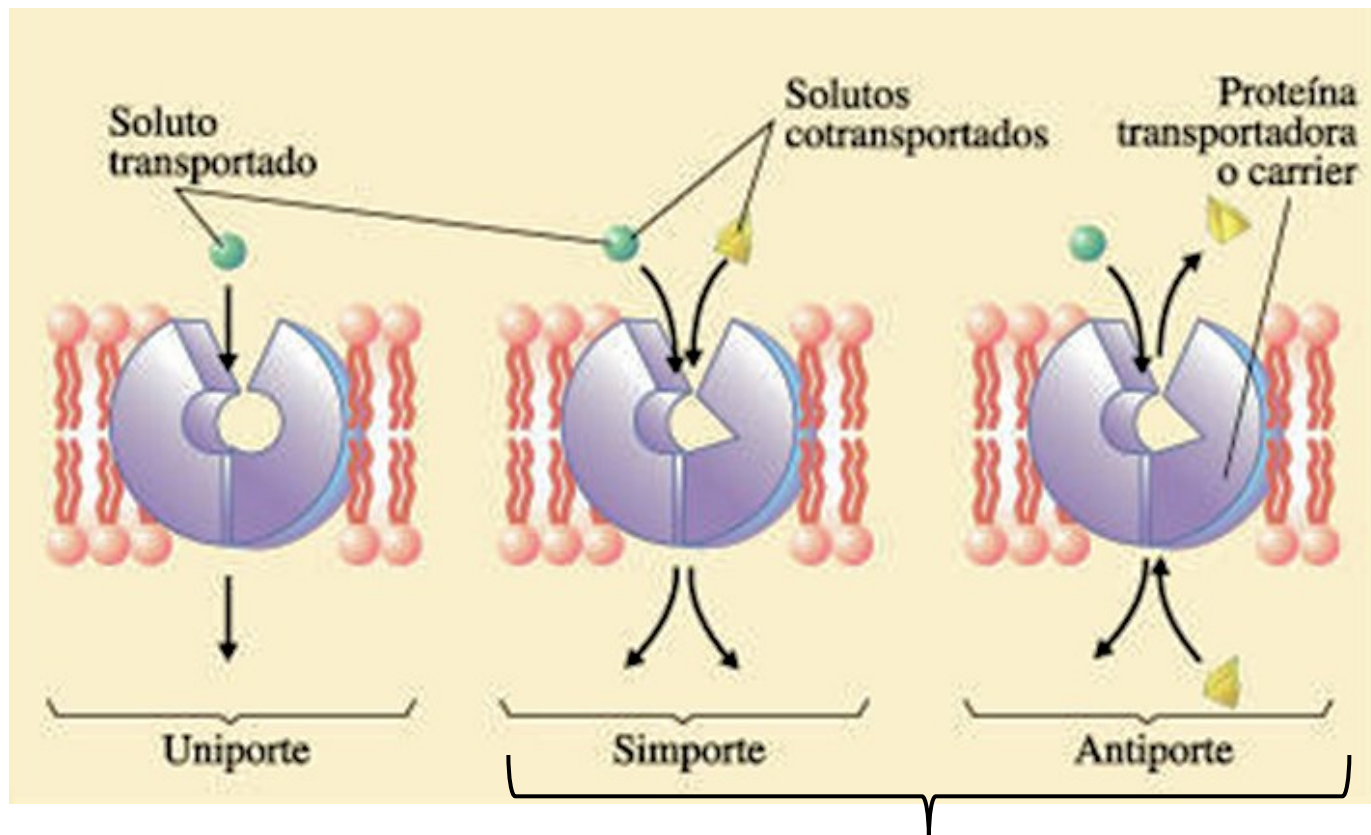
→ Las moléculas se transportan de una en una.

- **COTRANSPORTE**

2 ó más moléculas se transportan a la vez.

- **Simporte** → En la misma dirección.

- **Antiporte** → En direcciones opuestas.



COTRANSPORTE



- Según el gasto de energía

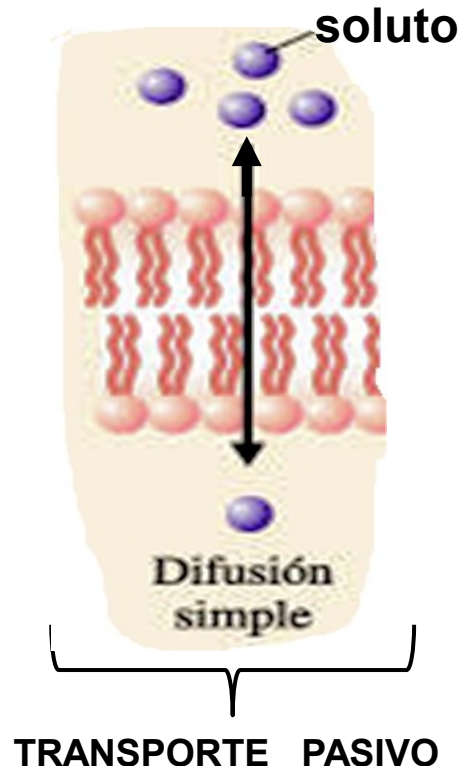
- **PASIVO**
(a favor de gradiente)

Sin gasto de ATP

- Difusión SIMPLE

Las moléculas atraviesan la Mbr. por sí mismas.

- Moléc. pequeñas hidrofóbicas (O_2 , N_2 , CO_2)
- Moléc. pequeñas sin carga o con carga neutra (H_2O , Urea, Et-OH, etc.)



- Según el gasto de energía

- **PASIVO**
(a favor de gradiente)

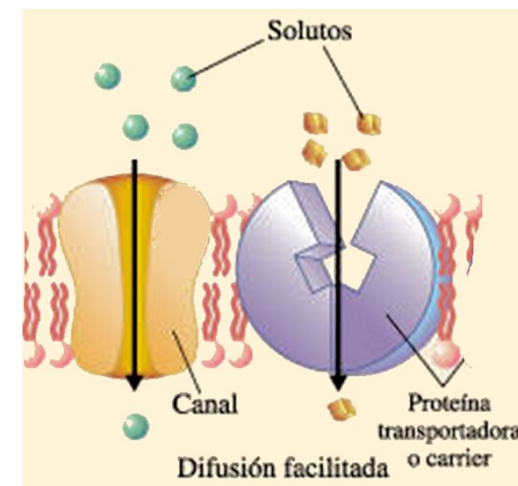
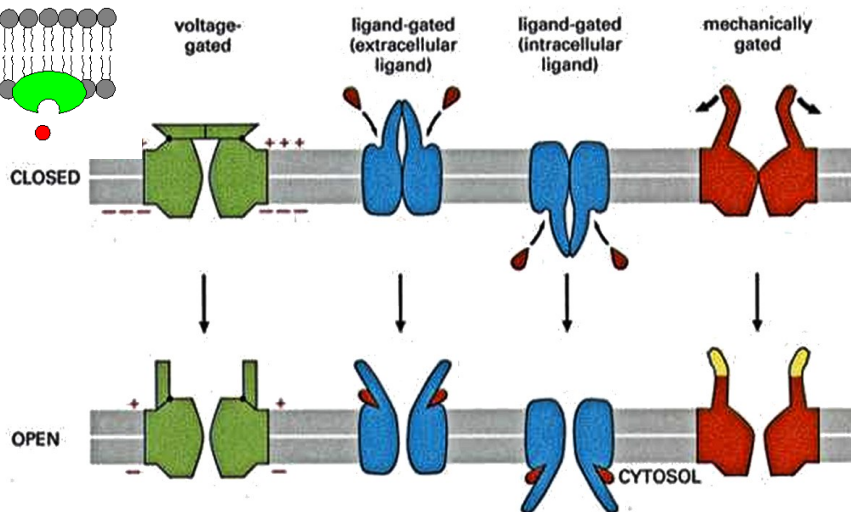
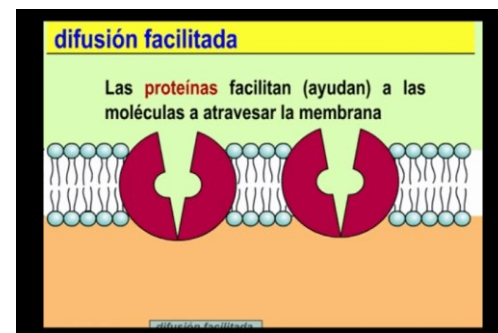
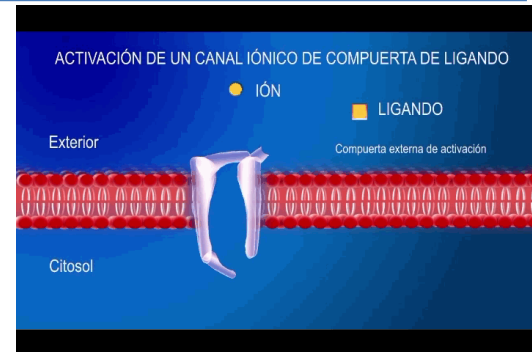
- **Difusión FACILITADA**

Se realiza mediante la intervención de proteínas transmembrana.

Sin gasto de ATP

- Canales
 - Reg. voltaje
 - Reg. mecánica(*)
 - Reg. por ligando
 - Reg. por conc. Ionica.
 - Transportadores o "carriers" (permeasas) → Por cambio conformacional (Trp. de moléculas polares)
Iones, aminoácidos, nucleótidos, azúcares.
 - Ionóforos (Son moléculas hidrofóbicas)
 - Fijos (gramicidina A)
 - Móviles (valinomicina)
- Son pequeñas proteínas que se insertan en la Mbr. Pl. alterando su permeabilidad. Se emplean como antibióticos.

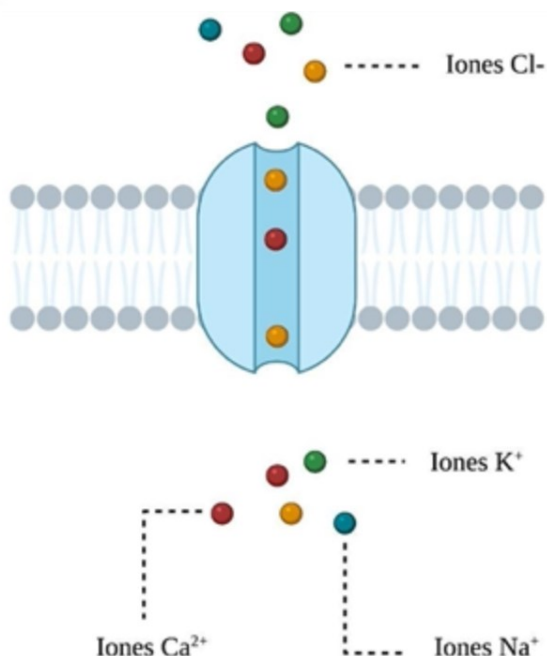
Son POROS llenos de agua, altamente SELECTIVOS, suelen transportar iones, son muy rápidos (10^6 iones/seg)



(*) Deformación de la membrana, cambios de presión, temperatura o el pH, aumento del volumen celular.



Canales iónicos dependientes de voltaje



Estímulo

- ✓ Cambios en el gradiente electroquímico.



Componentes y Propiedades

- ✓ Están compuestos por **subunidades** que forman un **poro central**.
- ✓ Tienen sensores de voltaje que detectan cambios en el potencial de membrana y modulan la apertura y cierre del poro en respuesta a estos cambios.
- ✓ Son esenciales para la generación y propagación de potenciales de acción en las células excitables, como las **neuronas** y las células **musculares**.
- ✓ Regulan funciones críticas como la contracción muscular, la transmisión nerviosa y la liberación de neurotransmisores.

Localización

- ✓ Axones y Dendritas
- ✓ SNC
- ✓ SNP

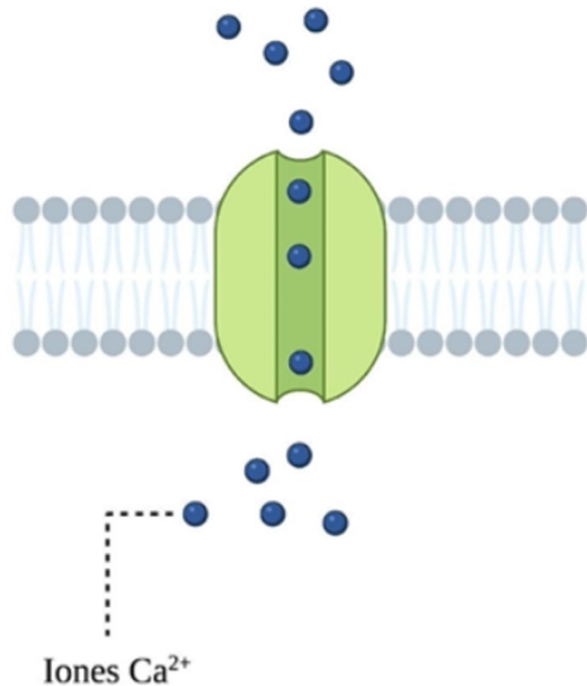


Relación Patológica

Su **disfunción** puede resultar en diversas enfermedades neurológicas y musculares. Por ejemplo, mutaciones en los canales de **sodio** pueden causar epilepsia y ciertos tipos de arritmias cardíacas y parálisis. Los canales de **potasio** defectuosos están implicados en enfermedades como la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante (ADNFLE)



Canales iónicos sensibles a estímulos mecánicos



Estímulo

- ✓ Tacto
- ✓ Presión
- ✓ Estiramiento del tejido



Componentes y Propiedades

- ✓ Detectan **cambios mecánicos** en el entorno celular.
- ✓ Suelen estar formados por subunidades que se ensamblan en una estructura trimérica, creando un **poro central** que se abre en respuesta a la tensión mecánica en la membrana celular.
- ✓ Son cruciales para la **mecanotransducción**, el proceso mediante el cual las células convierten estímulos mecánicos en señales electroquímicas.
- ✓ Participan en diversas funciones fisiológicas, como la **percepción del tacto**, la regulación del **volumen celular** y la **respuesta a la presión arterial**.

Localización

- ✓ Células epiteliales
- ✓ Receptores tacto, gusto...
- ✓ Neuronas sensoriales

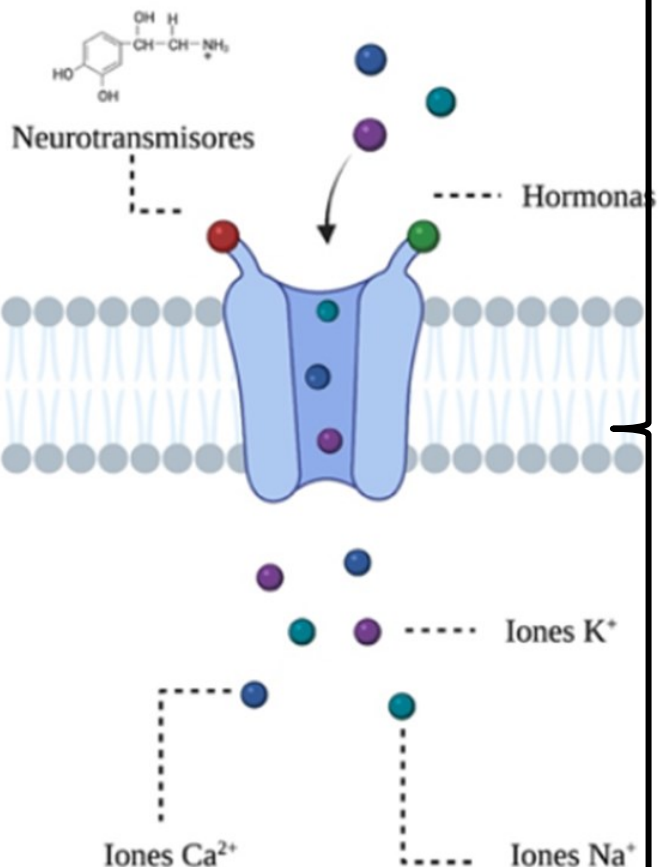


Relación Patológica

- ✓ Mutaciones en los canales Piezo están asociadas con enfermedades como la **anemia esferocítica hereditaria** y el **síndrome de Ehlers-Danlos**, que afectan la elasticidad y la integridad de los tejidos, trastornos del equilibrio, etc.

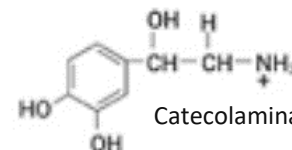


Canales iónicos dependientes de ligando



Estímulo

- ✓ Neurotransmisores
- ✓ Hormonas



Componentes y Propiedades

- ✓ Los canales iónicos dependientes de ligando, como los receptores nicotínicos de acetilcolina y los receptores de glutamato, están formados por **múltiples subunidades que crean un poro central**.
- ✓ Estos canales se abren en respuesta a la unión de un ligando específico, como un neurotransmisor.
- ✓ Son fundamentales en la transmisión sináptica rápida.
- ✓ Permiten la entrada de iones como **Na⁺, K⁺ y Ca²⁺** lo que genera una despolarización o hiperpolarización de la membrana postsináptica.

Localización

- ✓ Linfocitos T
- ✓ Células Endoteliales
- ✓ Sistemas Endocrino y esquelético.



Relación Patológica

- ✓ Las alteraciones en los canales dependientes de ligando pueden llevar a trastornos neurológicos y psiquiátricos.
- ✓ Por ejemplo, mutaciones en los receptores nicotínicos de acetilcolina están asociadas con la **epilepsia** y ciertos tipos de **miastenia**.
- ✓ Los defectos en los receptores de glutamato pueden contribuir a enfermedades como el **autismo** y la **esquizofrenia**.



➤ Transporte de moléculas pequeñas:

- Según el gasto de energía

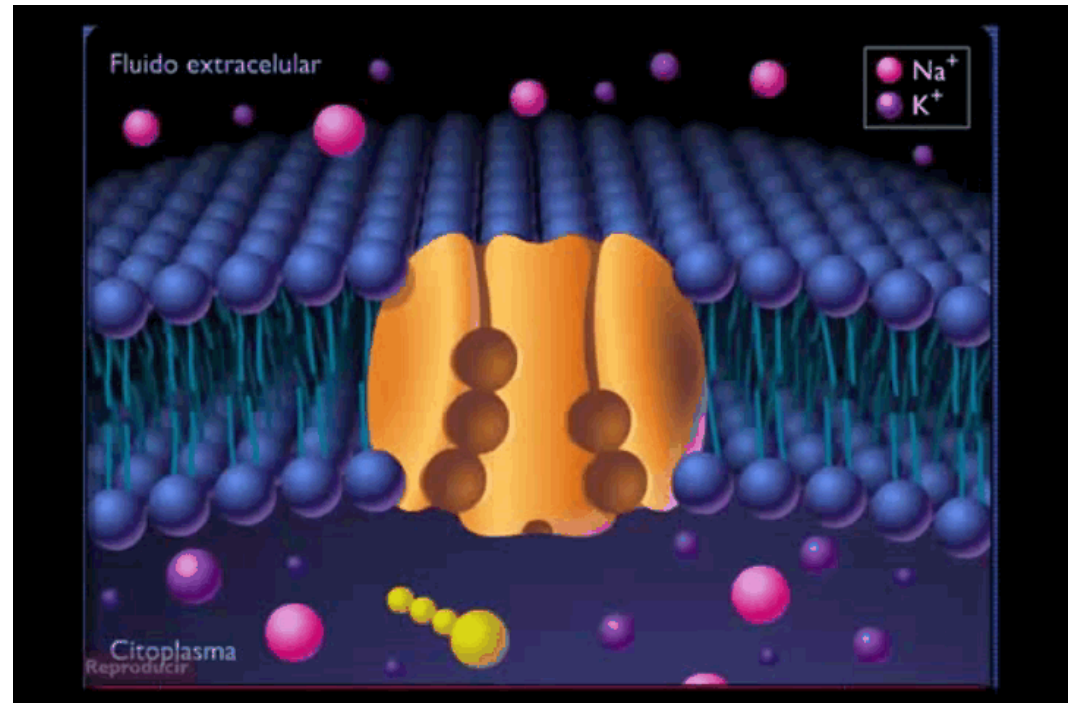
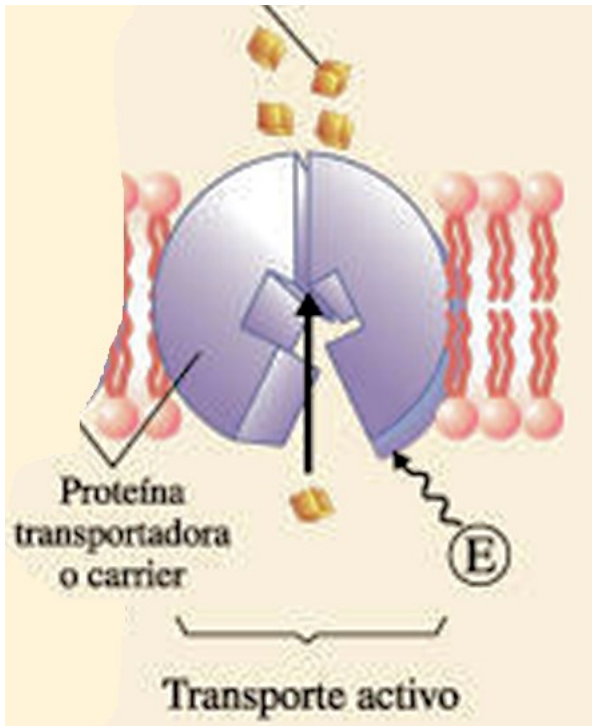
- ACTIVO (contra gradiente)

Con gasto de ATP

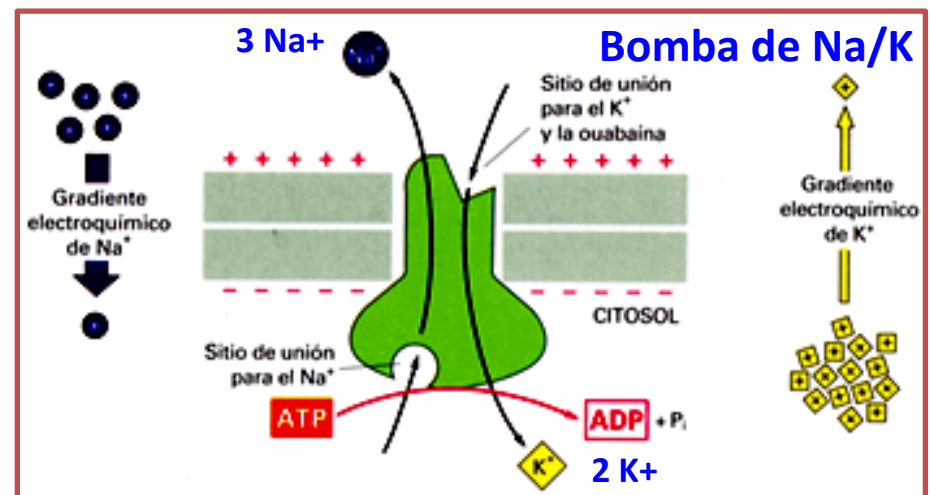
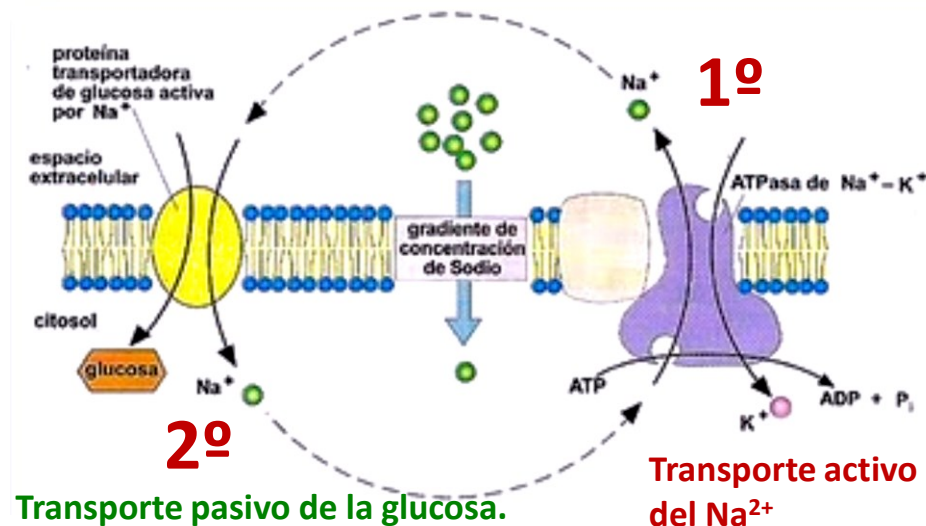
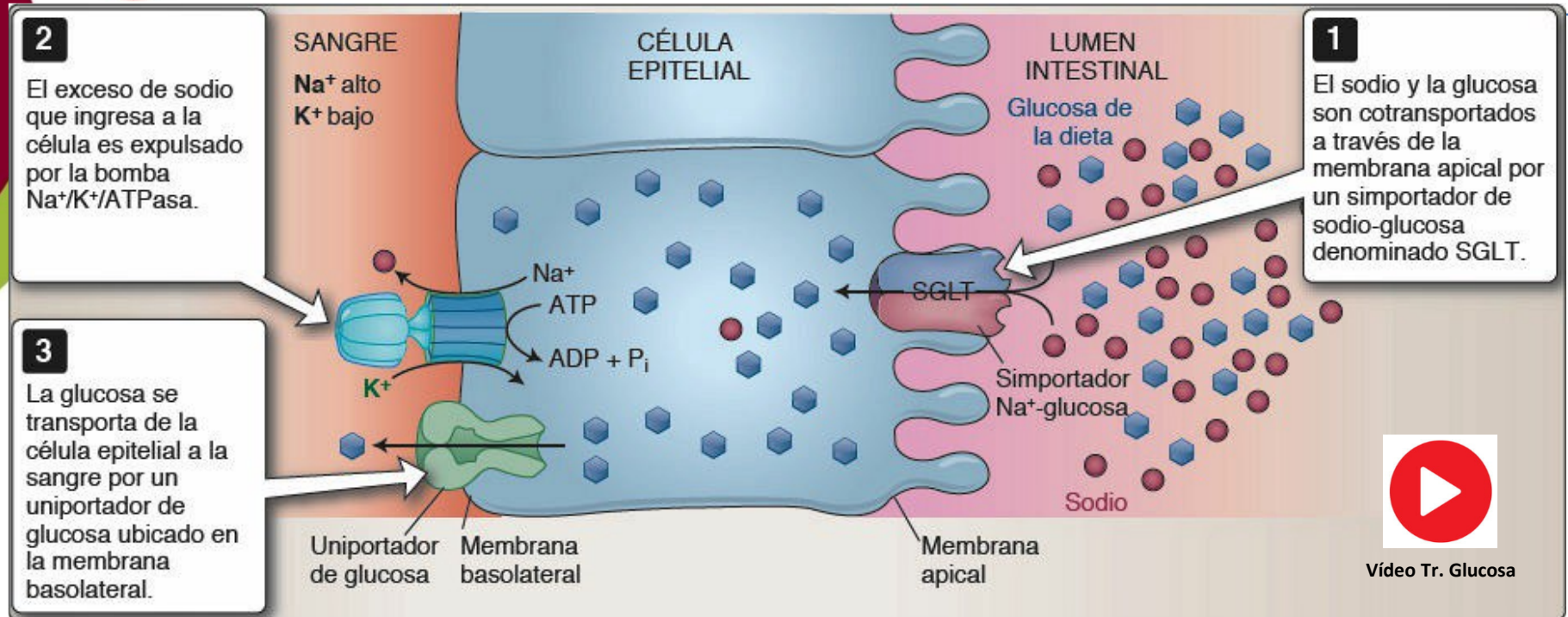
- Bombas iónicas (ATPasas) → Complejos F₀-F₁ y E₁-E₂ **P.ej.: La Bomba de Na/K**
Presente en todas las células animales.
- Bombas dirigidas por luz (bacteriorrodopsina) *Bomba de protones*
 - Consumo ATP no directo (Na⁺ entra por difus. facilitada junto con glucosa. La ATPasa saca Na⁺)
- Cotransp. asociado a gradiente electroquímico
- Translocación de grupo → 1º por difusión, luego transformación (gasto ATP)

Es un transporte híbrido

soluto



Cotransporte asociado a gradiente electroquímico



1.- ENDOCITOSIS

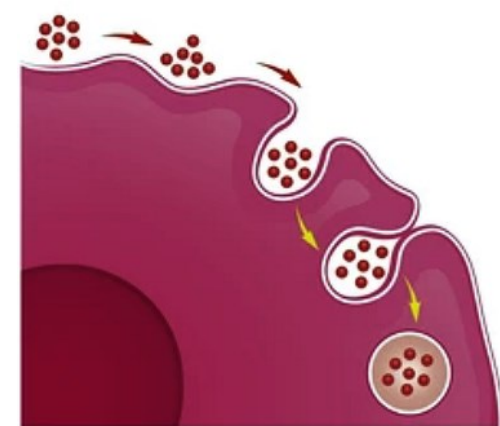
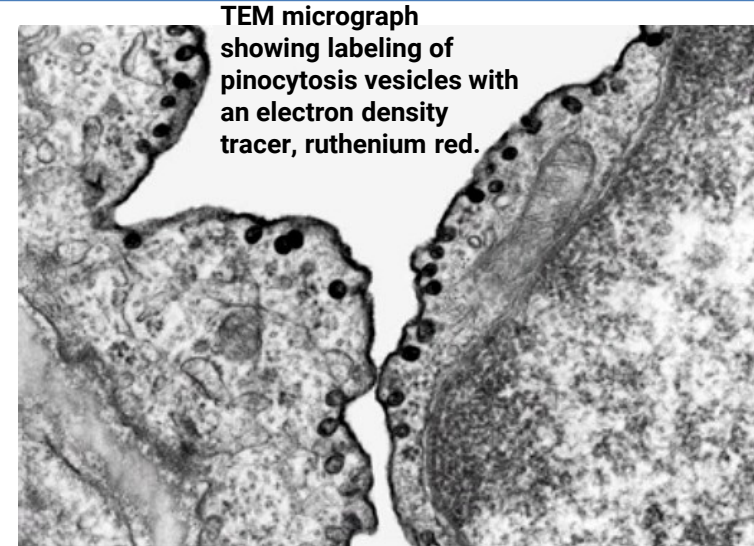
Mecanismo de “alimentación” celular. El material ingerido será asimilado por la célula.

- (a)- **Pinocitosis** (Partículas pequeñas y/o líquido)
- (b)- **Fagocitosis** (Partículas grandes). En **Macrófagos** y **Neutrófilos**.
- (c)- **Rofeocitosis** (Incorporación de Ferritina por los eritoblastos)

(a) Pinocitosis

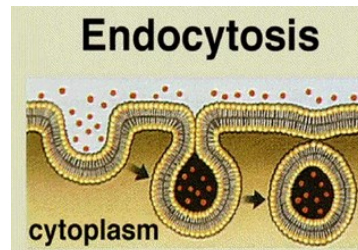
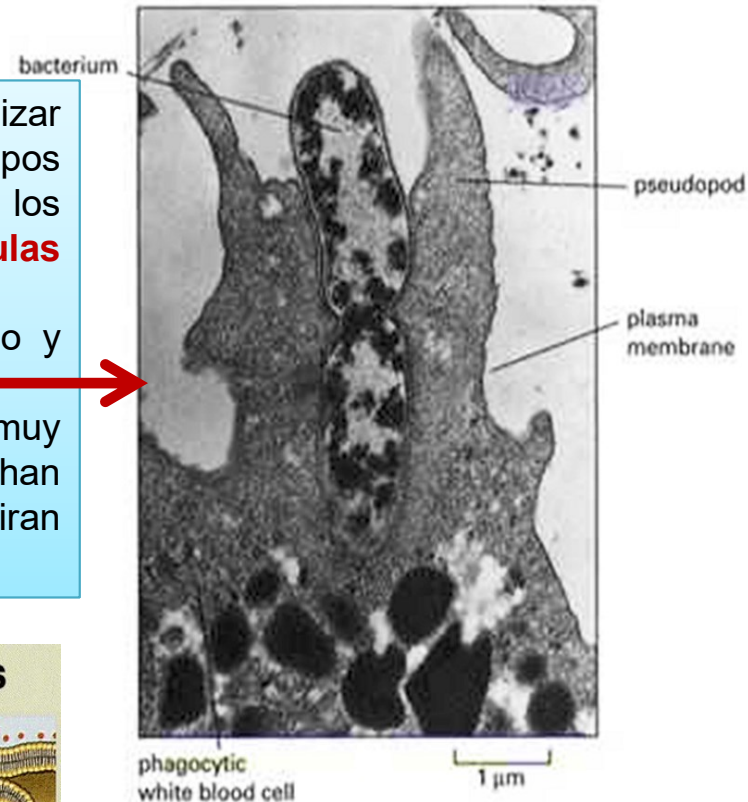
Es un **proceso continuo** que se da prácticamente en la totalidad de las células eucariotas. Mediante la pinocitosis, se incorporan al citoplasma tanto fluido extracelular con moléculas disueltas, como otras partículas e incluso algunos virus. Se pueden considerar tres tipos de pinocitosis:

- 1) **Mediada por clatrina**, denominada clásicamente «endocitosis mediada por receptor»;
- 2) **Mediada por caveolinas**, que tiene lugar en unas estructuras llamadas «cavéolas», donde hay participación de unas proteínas denominadas **caveolinas**, pero no de la clatrina, y
- 3) **Macropinocitosis**, no mediada por clatrina ni por caveolinas, donde tiene lugar una incorporación masiva de fluido extracelular con emisión de amplias **protrusiones citoplasmáticas** a modo de **lamelipodios**. La **migración celular** mediante lamelipodios es fundamental para los procesos biológicos como la cicatrización de heridas, la respuesta del sistema inmune y el desarrollo embrionario, y también para la metástasis.



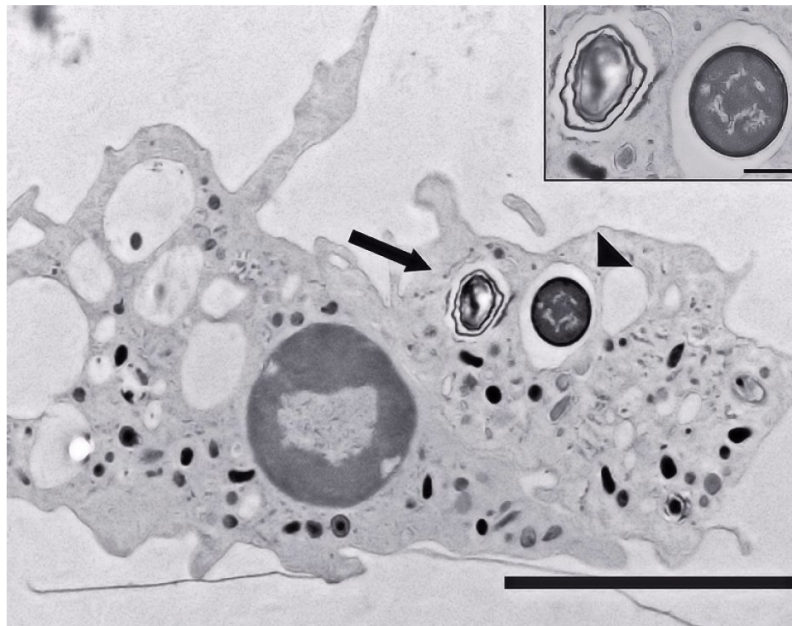
1.- ENDOCITOSIS (b) Fagocitosis

- ✓ Es una endocitosis especializada (solo la pueden realizar «fagocitos especializados»). En los mamíferos hay tres tipos celulares con capacidad fagocítica: los **macrófagos**, los leucocitos polimorfonucleares (**neutrófilos**) y las **células dendríticas** (piel, pulmones e intestino).
- ✓ Defienden al organismo frente a las infecciones, ingiriendo y eliminando los **microorganismos patógenos**.
- ✓ Además, los macrófagos desempeñan una función muy importante al digerir los restos de células senescentes o que han muerto por **apoptosis**, (p.ej. en el bazo, los macrófagos retiran diariamente de la circulación más de mil eritrocitos viejos).



Vídeo de Fagocito

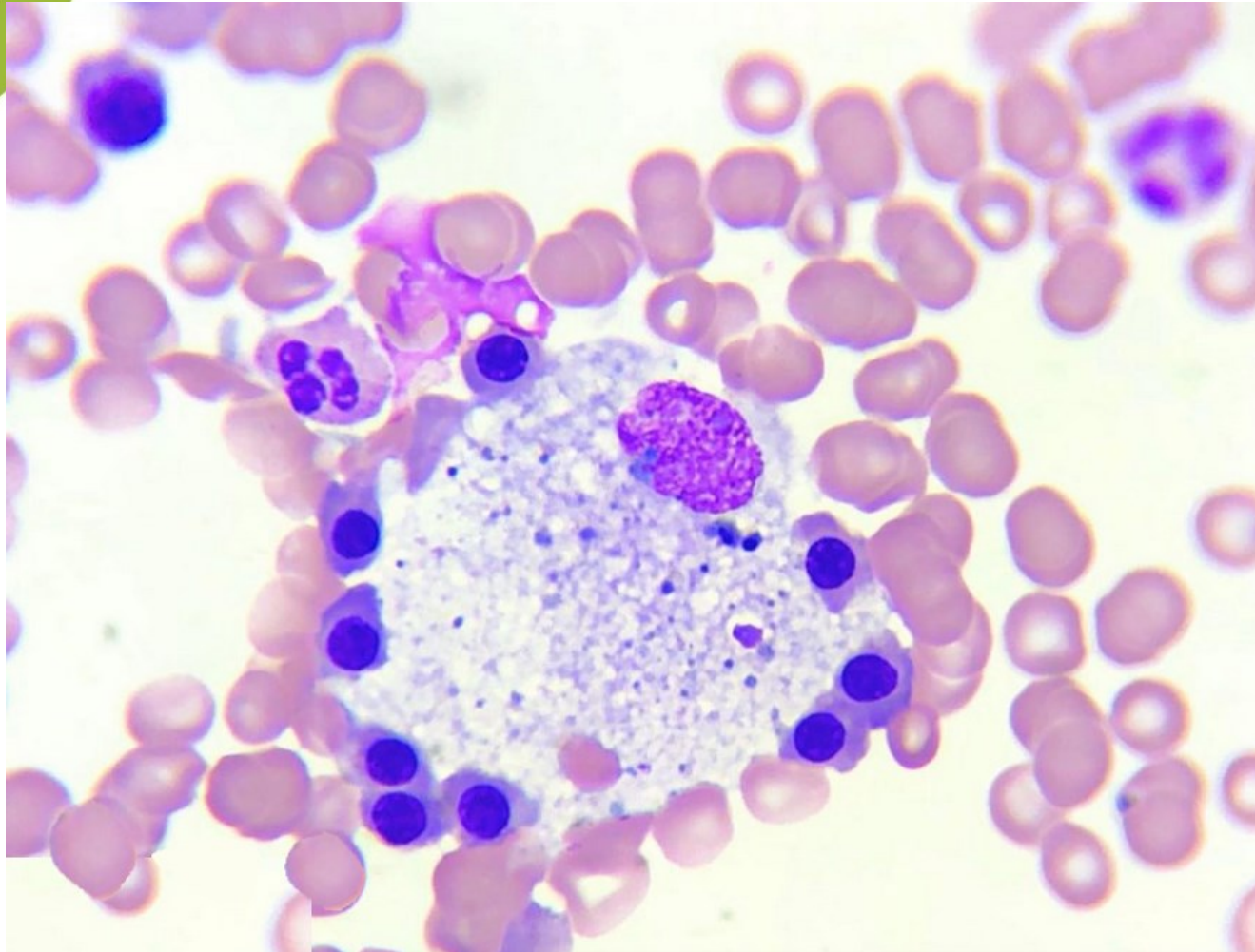
Neutrófilo que ha fagocitado a la bacteria *Bacillus anthracis*. La *flecha* indica una espора, y la *punta de flecha*, una bacteria germinada. El *recuadro superior* muestra con más aumento la espора y la bacteria germinada. Barra en la imagen: 5 μm; barra en el recuadro: 500 nm





1.- ENDOCITOSIS (c) Rofeocitosis

Es el proceso de incorporación de Ferritina por los eritoblastos inmaduros, cedida por los macrófagos de la médula ósea.

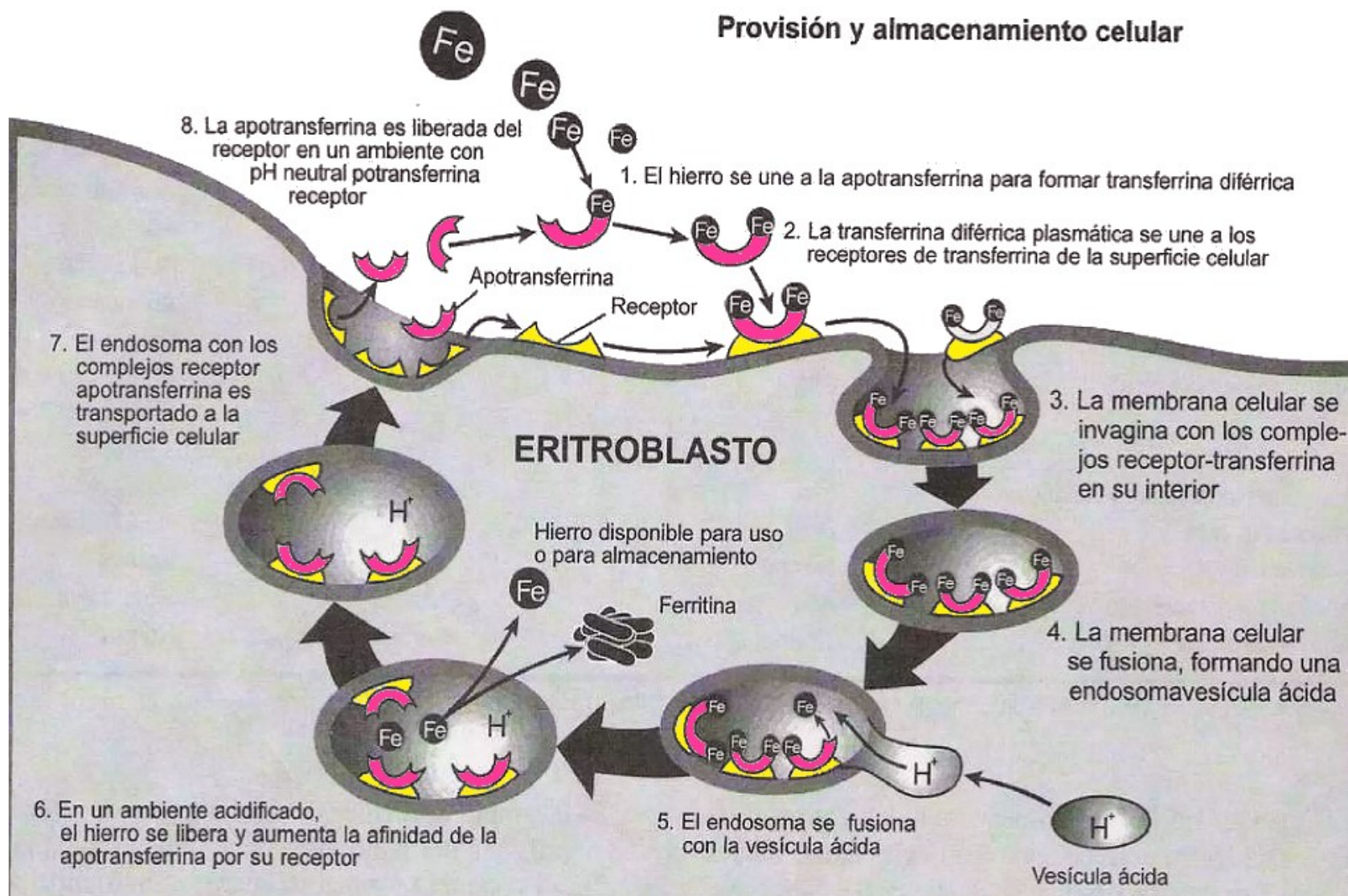


Islote Eritroblástico:

Un macrófago rodeado de eritoblastos jóvenes a los que el fagocito transfiere ferritina en un proceso conocido como **rofeocitosis**.

Los eritoblastos por sí solos no pueden incorporar directamente el hierro sérico. **Tinción de Wright.**

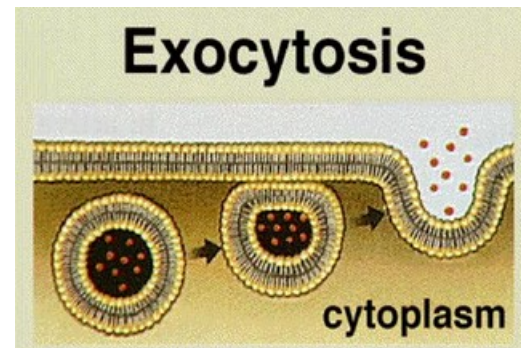
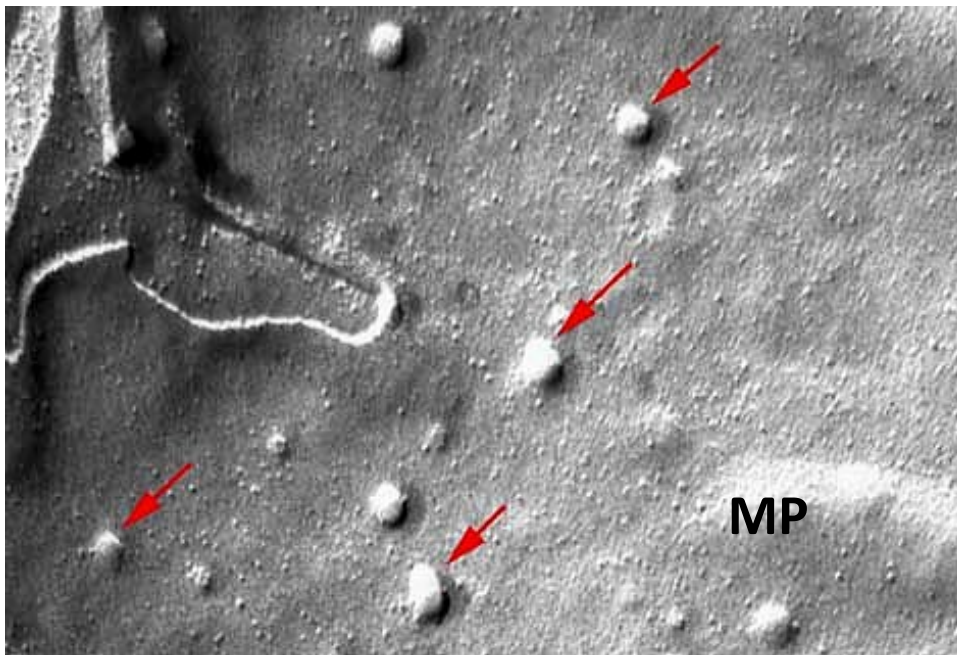
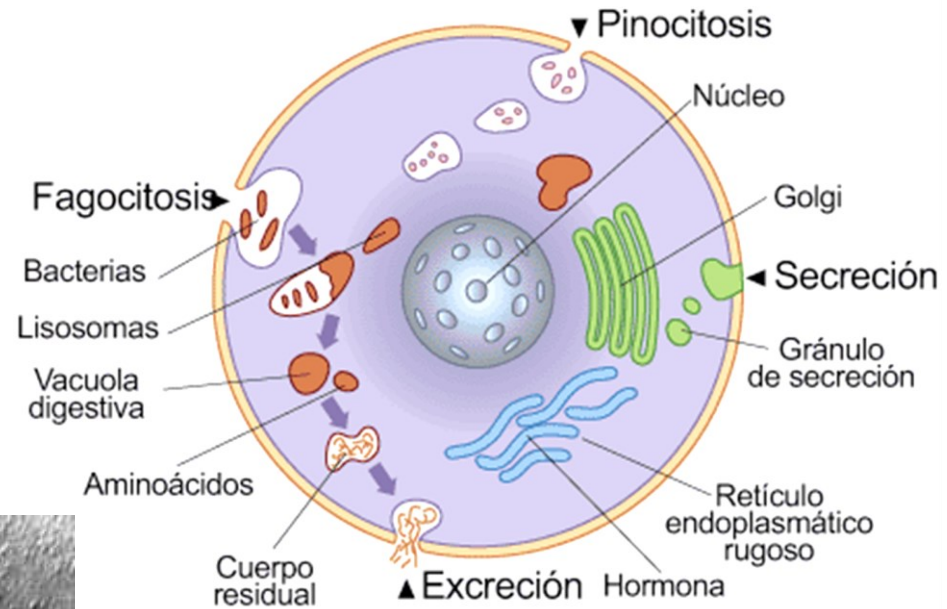
1.- ENDOCITOSIS (c) Rofeocitosis



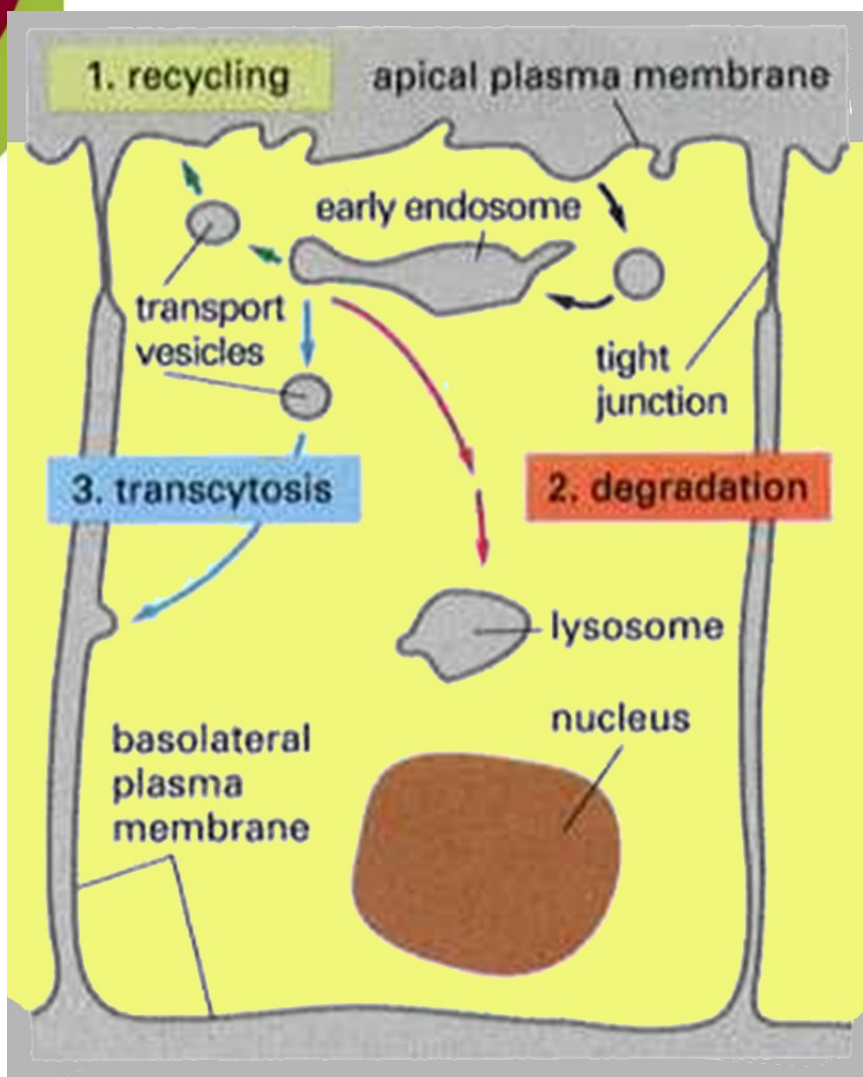


2.- EXOCITOSIS

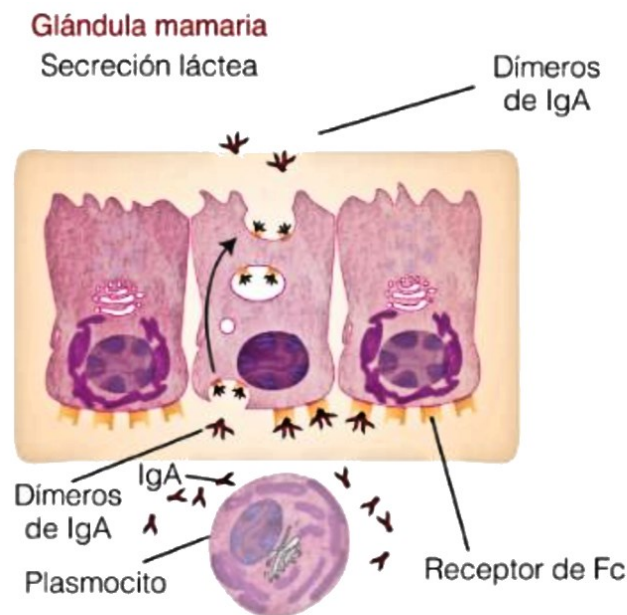
Las macromoléculas se transportan en vesículas, hasta el medio externo tras la **fusión** de dichas vesículas con la membrana plasmática. Requiere Ca^{2+} y la síntesis de anexinas.



3.- TRANSCITOSIS



- ✓ Las moléculas atraviesan la célula para salir por un **dominio de membrana** diferente al que entraron, mediante vesículas de endo- y exocitosis.
- ✓ Este tipo de transporte tiene lugar, sobre todo, en células epiteliales polarizadas, como el endotelio vascular o los enterocitos de la mucosa intestinal.

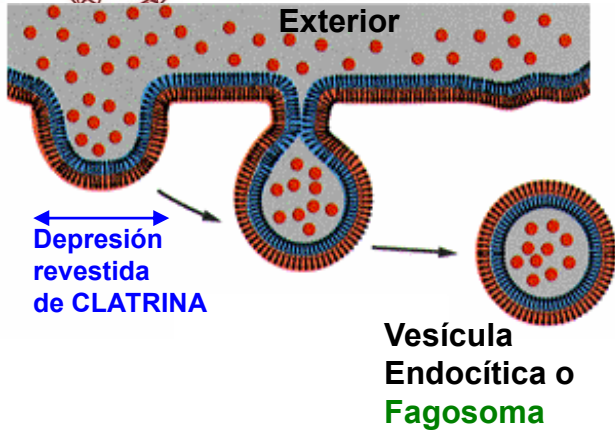


Proceso de transcytosis de las IgA desde la parte basal de las células epiteliales de la glándula mamaria hacia a luz. (Ilustración de E. Maldonado.)



El Ciclo Endocítico: Endocitosis de moléculas externas y endocitosis mediada por receptor (Captación).

M.P.



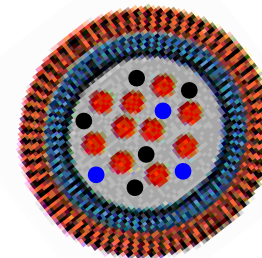
Vesículas de transporte del R.E. y Golgi cargadas de enzimas hidrolíticos.

Endosoma temprano

pH \approx 6

Enzimas hidrolíticos

Fusión



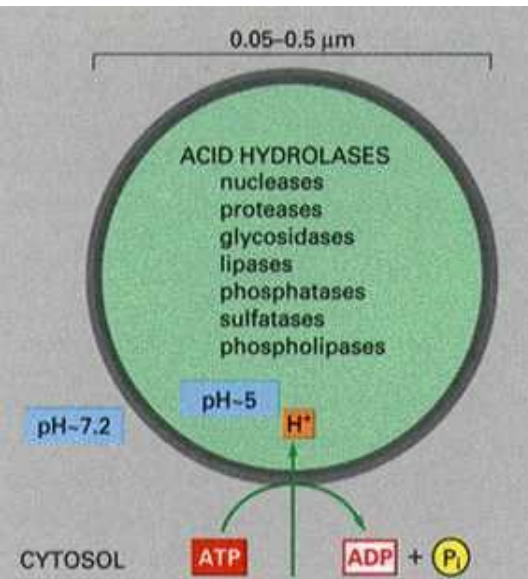
Endosoma tardío

Hidrólisis inicial

Digestión Intracelular parcial

Reciclado de algunas moléculas de M.P.

- Bombeo de H^+ por ATPasas de Mbr.
- Activación enzimas hidrolíticos
- Digestión lisosómica.



LISOSOMA

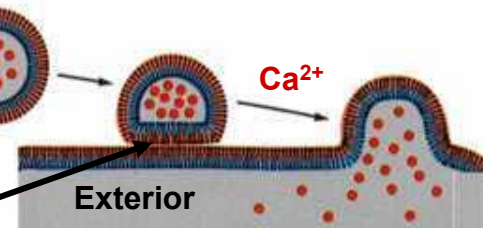
(Sólo en Eucariotas)

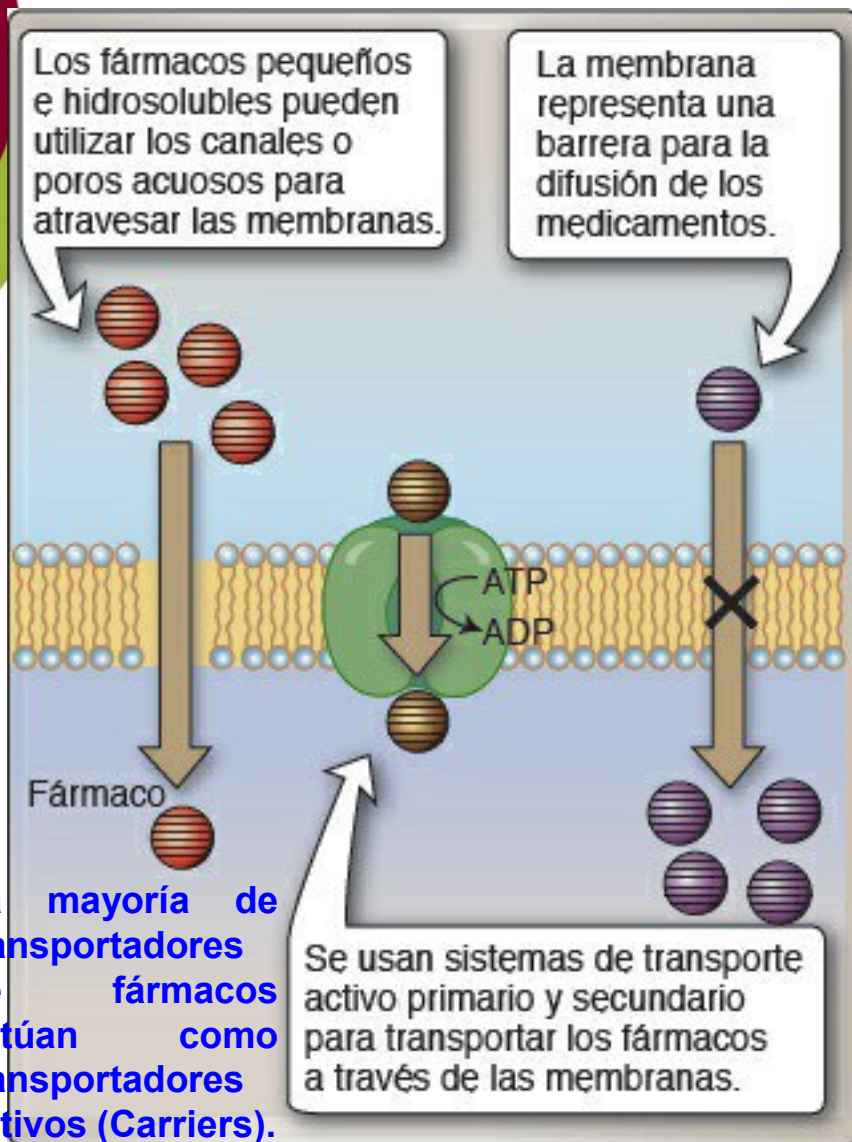
- Tiene 1 membrana simple.
- Está lleno de enzimas hidrolíticos.

Moléculas orgánicas sencillas producto de la digestión lisosómica.
RECICLADO o Energía

Exocitosis

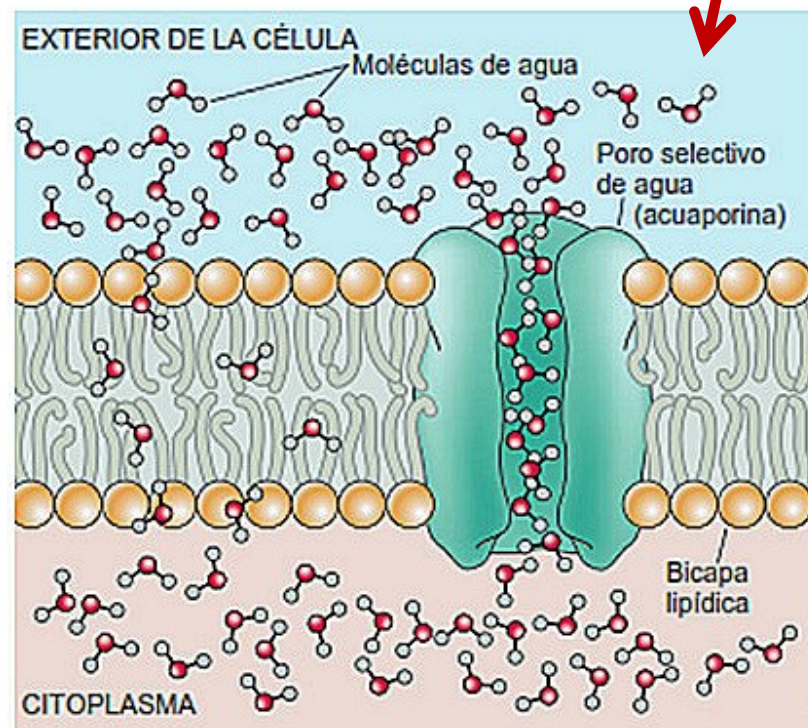
Fusión de Mbrs.
Anexina.



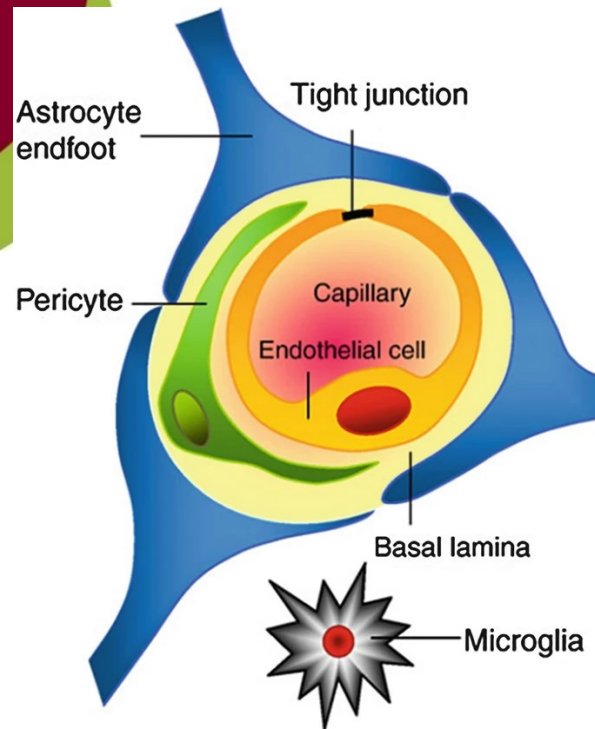


Mecanismos por los que los fármacos atraviesan las células del epitelio intestinal

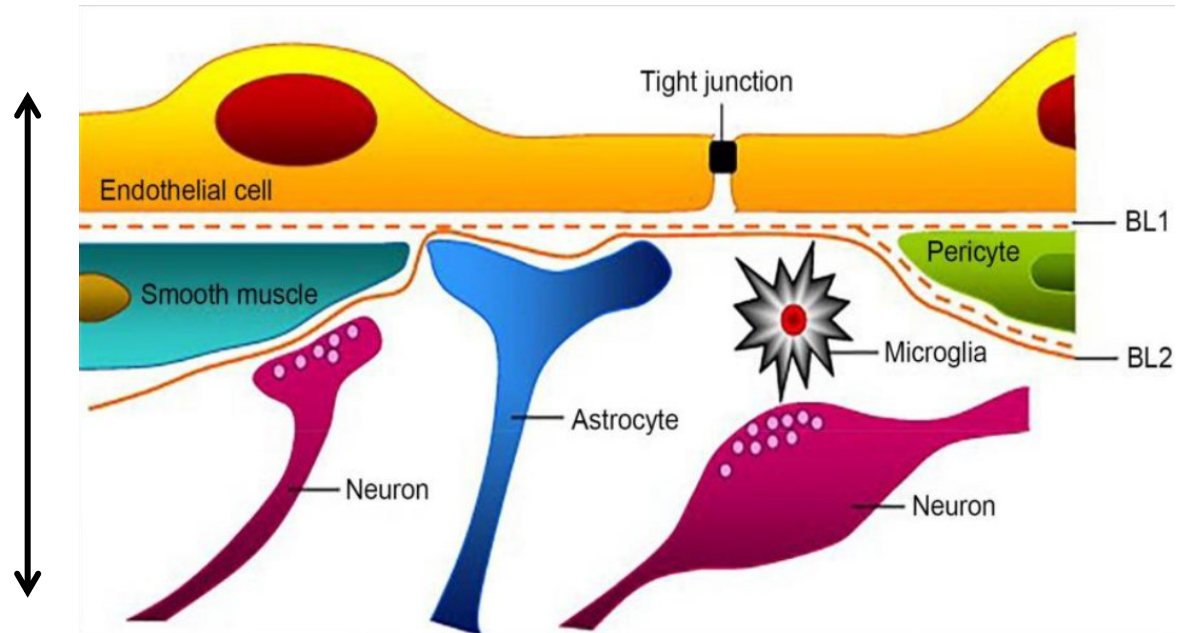
- ✓ Casi todos los medicamentos son **ácidos débiles** o **bases débiles**, ya que las moléculas sin carga atraviesan con más facilidad las membranas.
- ✓ Algunas moléculas hidrosolubles pequeñas pudieran recurrir a las **acuaporinas** (canales para el agua) para atravesar las membranas.



Las acuaporinas permiten que el agua atraviese la membrana plasmática **mucho más rápido que por difusión simple, y de forma selectiva**. Aunque el agua puede pasar directamente a través de la bicapa lipídica, **la difusión simple es muy lenta**.



BHE



- ✓ **La BHE** regula el paso de moléculas entre el torrente sanguíneo y el cerebro, ya sea por transporte simple o facilitado (vía paracelular o transcelular), para proteger el cerebro de toxinas y patógenos.
- ✓ Para que una molécula pueda atravesar la BHE: debe tener una **alta solubilidad en lípidos** y una **masa molecular** inferior a 0,4-0,6 KDaltons, no funcionar como sustrato para los transportadores de eflujo activo, y tener una **longitud** inferior a 6 aminoácidos. BL: Lámina Basal.
- ✓ Los fármacos antitumorales no suelen atravesar la BHE.



A. Portadores de Solutos (SLC) “SoLute Carrier”

Los SLC se dividen en cuatro familias principales:

1. Transportadores de Péptidos (PEPT):

- Cotransportan H^+ y péptidos pequeños (2-3 aminoácidos) a través de las membranas.
- Transportan fármacos como **antibióticos betalactámicos** (penicilinas) e **inhibidores** de la enzima convertidora de **angiotensina** (para hipertensión).
- Se están modificando estructuras de ciertos fármacos para mejorar su absorción mediante PEPT.

2. Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos (OATP): Con carga negativa

- Catalizan el movimiento de compuestos orgánicos **anfipáticos**.
- OATP-1B1 es crucial para la **captación hepática de pravastatina y enalapril**.
- Polimorfismos genéticos en OATP-1B1 afectan el transporte y la respuesta a estos fármacos.

3. Transportadores de Iones Orgánicos:

- Incluyen uniportadores, simportadores y antiportadores.
- Expresados en hígado, riñón, músculo esquelético e intestino.
- Median la **excreción renal** de medicamentos y toxinas, como la **metformina**.

4. Antiportadores de H^+ /Cationes Orgánicos:

- Excretan cationes orgánicos mediante un antiportador de protones/cationes.
- Utilizan un gradiente de H^+ (fuerza proton-motriz).

B. Transportadores ABC “ATP-binding cassette”

- Utilizan transporte activo primario para **exportar iones y xenobióticos**.
- **Expulsan medicamentos de las células**, contribuyendo a la resistencia polifarmacológica (RP).
- ABC-B1 (glucoproteína P) es un transportador clave en la RP, expulsando agentes **quimioterapéuticos**.
- ABC-B1 también se expresa en tejidos normales, afectando la absorción de p.ej. **La digoxina** (usado para reducir la frecuencia cardíaca).