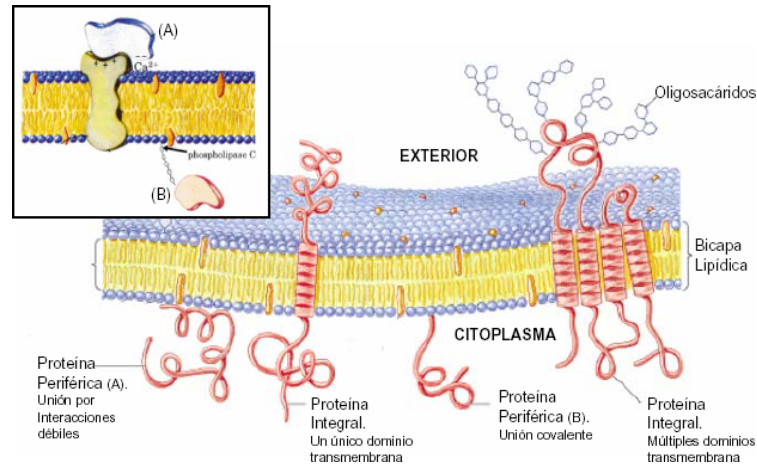


## Introducción

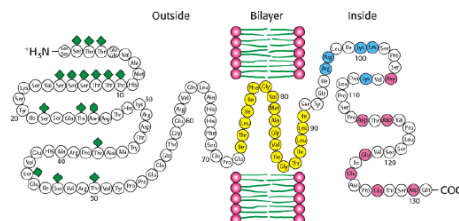
⇒ Las proteínas se asocian con la bicapa lipídica mediante formas variadas



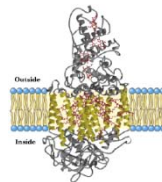
- ⇒ Para separar proteínas integrales de la membrana lipídica se necesita un tratamiento agresivo → **detergentes**
- ⇒ Para conseguir **proteínas periféricas de tipo A** se puede tratar la membrana con **iones o aumentando el pH**.
- ⇒ Para separar de la membrana **proteínas periféricas de tipo B** se utiliza una enzima **fosfolipasa**.
- ⇒ Las partes de la proteína que se introducen en la membrana tienen naturaleza hidrofóbica y sirven para anclar toda la proteína en la membrana.

⇒ ESTRUCTURA

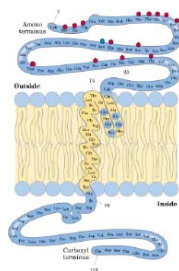
- ⇒ Poseen, normalmente, estructura secundaria en  $\alpha$ -hélice con aminoácidos hidrofóbicos (algunas como las enzimas **prostaglandinas** poseen lípidos).
- ⇒ Si son transportadoras tienen una  $\alpha$ -hélice más larga con unos 20 aminoácidos hidrofóbicos con un espesor de unos 30 Å (espesor membranario). No están presentes los aminoácidos **Lys** y **Pro**.



⇒ Las hélices alfa transmembrana constituyen el motivo estructural más frecuente.



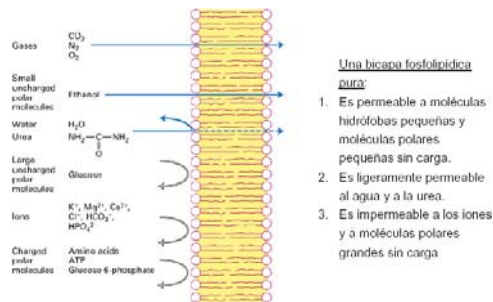
⇒ El análisis de proteínas integrales de membrana revela que la mayor parte de los aminoácidos de los dominios transmembrana son apolares.



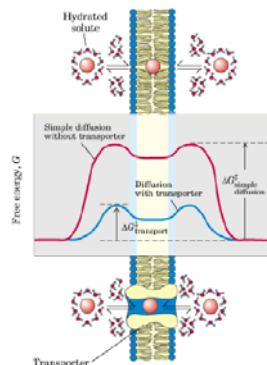
## Una bicapa fosfolipídica actúa como una barrera permeable selectiva.

⇒ Una bicapa fosfolipídica pura:

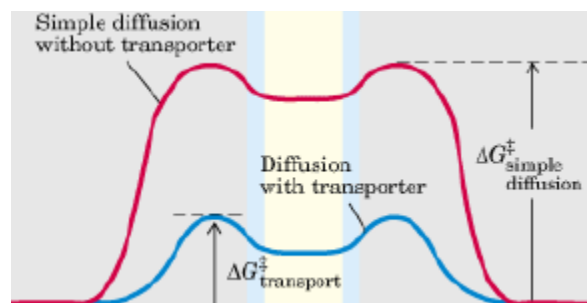
- ⇒ Es permeable a moléculas hidrófobas pequeñas y moléculas polares pequeñas sin carga.
- ⇒ Es ligeramente permeable al agua y a la urea.
- ⇒ Es impermeable a los iones y a las moléculas polares grandes sin carga.



⇒ Las **proteínas transportadoras** son necesarias para transportar moléculas imprescindibles como *glucosa, iones, proteínas, etc.* Estas moléculas necesitan las proteínas de transporte debido a la poca permeabilidad de la membrana a estas sustancias. Se necesita un aporte de energía para el transporte, ya que la molécula a transportar está rodeada de moléculas de H<sub>2</sub>O (**solvatación**) y para atravesar la membrana debe librarse de ellas. La energía aportada al inicio se recupera después al final del transporte.



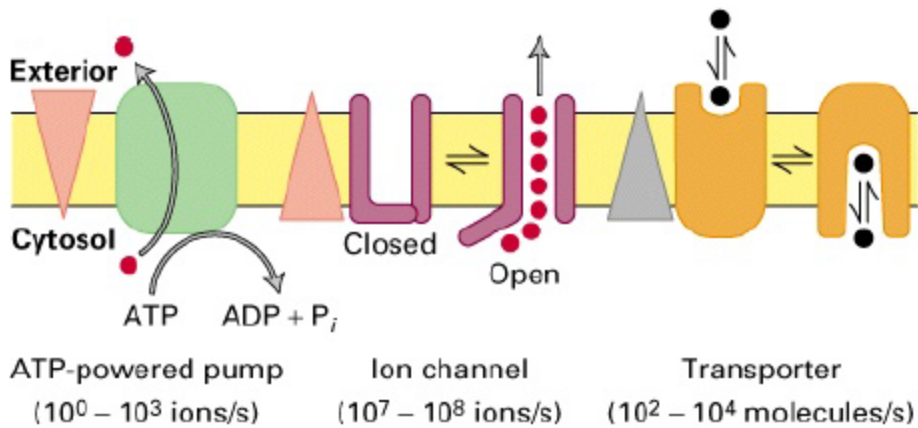
⇒ El transporte facilitado disminuye considerablemente el  $\Delta G^\ddagger$  necesario para atravesar la bicapa fosfolipídica.



## Diagramas de la acción de las proteínas de membrana transportadoras

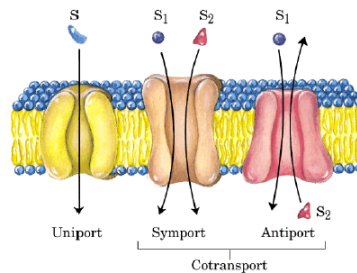
⇒ Los tres tipos de proteínas transportadoras  
 ⇒ **Las bombas**

- ⇒ Utilizan la energía liberada en la hidrólisis de ATP para impulsar el movimiento de moléculas pequeñas o de iones específicos en contra de su gradiente electroquímico.
- ⇒ **Los canales**
  - ⇒ Catalizan el movimiento de canales específicos (o agua) a favor de su gradiente electroquímico.
- ⇒ **Los transportadores**
  - ⇒ Facilitan el movimiento de iones o moléculas pequeñas específicas.
- ⇒ Los gradientes están indicados por triángulos cuyos vértices más delgados apuntan hacia una concentración menor, un potencial eléctrico menor o ambos).

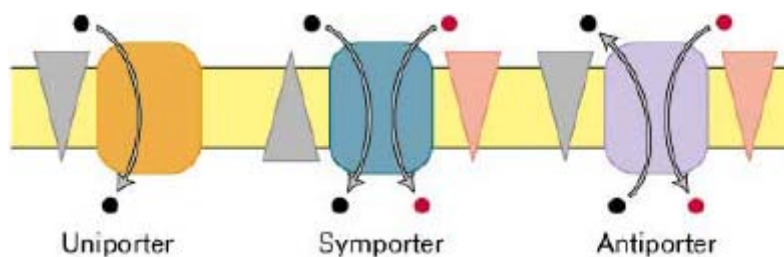


### Los tres grupos de transportadores

- ⇒ Los uniportadores, transportan un solo tipo de molécula a favor de su gradiente de concentración.
- ⇒ Las proteínas de cotransporte (simportadores y antiportadores) catalizan el movimiento de una molécula en contra de su gradiente de concentración, impulsadas por el movimiento de un ión o más a favor de un gradiente electroquímico.

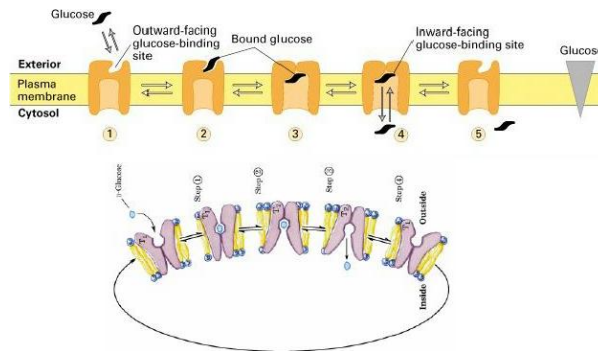


- ⇒ Los dos tipos de cotransportadores difieren en la dirección relativa del movimiento de la molécula transportada y el ión cotransportado.
  - ⇒ **Simportadores** transportan las dos moléculas en el **mismo** sentido.
  - ⇒ **Antiportadores** transportan las dos moléculas en sentidos **distintos**.

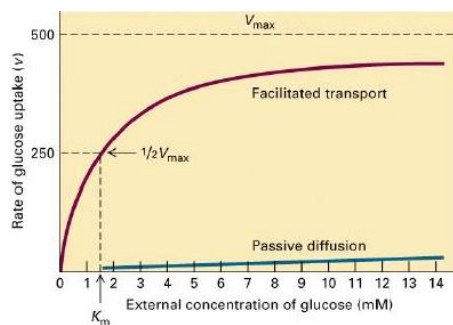


## Un ejemplo de uniportador: GLUT1 transporta glucosa al interior de la mayoría de las células de mamífero

- ⇒ Dos estados conformacionales
- ⇒ Dos sitios de fijación para glucosa
- ⇒ El movimiento se puede catalizar en las dos direcciones

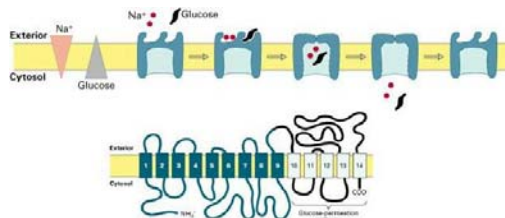


## Comparación de la velocidad de captación de glucosa por transporte facilitado y por difusión pasiva.



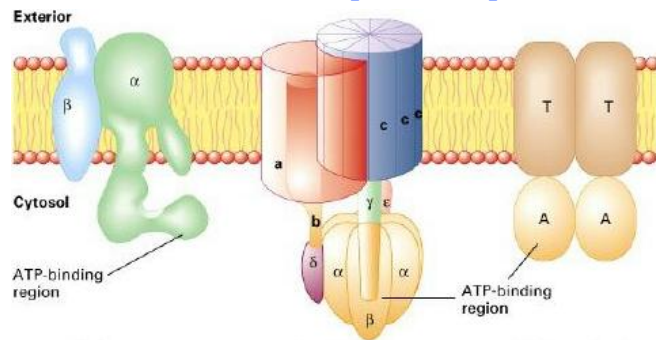
- ⇒ La velocidad del transporte facilitado es mucho mayor que la calculada por difusión pasiva.
- ⇒ El transporte es específico.
- ⇒ La  $V_{max}$  se alcanza cuando todos los uniportadores están transportando con la máxima capacidad.

## El simportador 2- $\text{Na}^+$ /1-glucosa concentra glucosa en células del intestino delgado y de los túbulos renales.



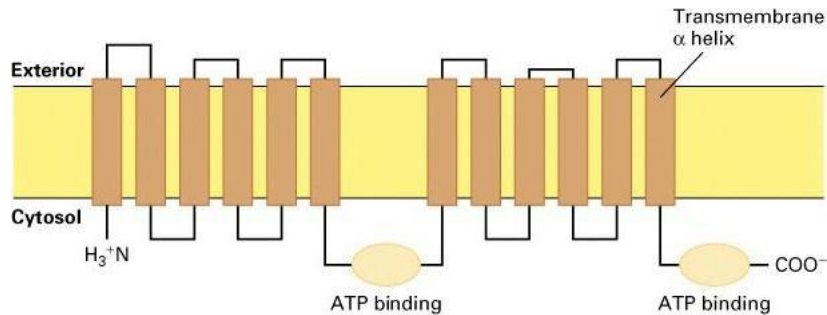
- ⇒ Concentra glucosa en contra de un gradiente de concentración muy grande.
- ⇒ Acopla la entrada de una glucosa y la de dos  $\text{Na}^+$
- ⇒ Tiene 14 hélices transmembranales:
  - ⇒ 1-9 para el sodio
  - ⇒ 10-14 para la glucosa

## Transporte activo mediante bombas impulsadas por ATP

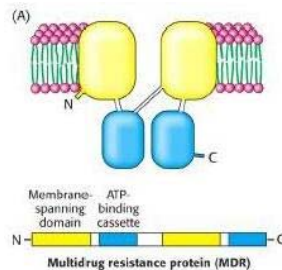


- ⇒ **Bombas iónicas de clase P** (P-class pump)
- ⇒ **Bombas F (mitocondrias) y V (lisosomas)**: Bombeo de H<sup>+</sup>. Gradiente electroquímico.
- ⇒ **Superfamilia ABC**: Más de 100 bombas específicas para diferentes sustratos.

## Superfamilia ABC (ATP Binding Cassette)

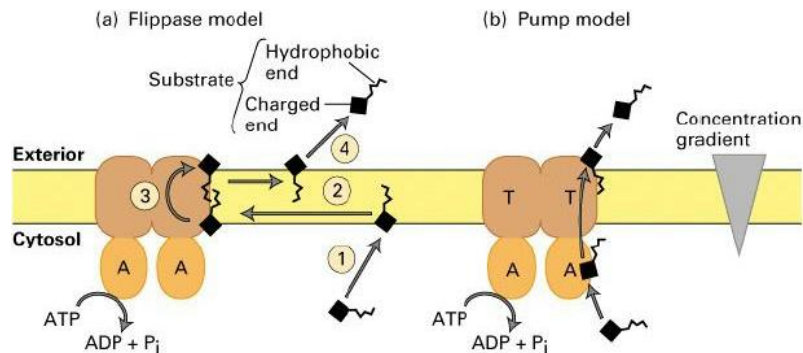


- ⇒ Modelo estructural de un transportador ABC de mamífero: la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR1)

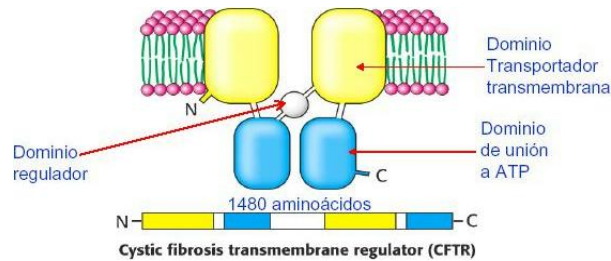


## Posibles mecanismos de acción de la proteína MDR1

- ⇒ El **modelo de "flipasa"** postula que un fármaco se disuelve en la cara citosólica de la membrana. Difunde hasta que se une a la MDR1 y es lanzado hacia la cara exoplasmática impulsado por la hidrólisis de ATP.
- ⇒ El **modelo de bomba** postula que la MDR1 posee un solo sitio de unión para sustratos múltiples y transporta las moléculas mediante un mecanismo similar al de otras bombas impulsadas por ATP.



## Proteína reguladora para la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (transportador ABC)



- ⇒ La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria (autónoma recesiva) más común y letal entre los caucásicos (frecuencia 1:2,000)
- ⇒ La proteína CFTR es un canal de cloro dependiente de ATP que es regulada por  $\text{cAMP}$ .
- ⇒ La CFTR se localiza en células epiteliales de los pulmones, glándulas sudoríparas y páncreas. Su manifestación principal: obstrucción pulmonar por secreciones mucosas densas.
- ⇒ El gen para el canal CFTR está mutado en los individuos enfermos. La mutación más habitual conduce a la pérdida de un residuo de Phe en la posición 508.

## Fisiopatología de la enfermedad pulmonar en la fibrosis quística

