

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Una función celular básica: el trasiego de sustancias a través de sus membranas

Cecilio Giménez
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)



Biografía

Cecilio Giménez (Dalias, Almería, 1948) es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Autónoma de Madrid. Perteneció al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM) y forma parte del Centro de Investigación Biológica en Red de Enfermedades Raras y del Instituto de Investigación Biomédica IdiPAZ (ambos de Instituto Carlos III). El Prof. Giménez ha dirigido varias Tesis Doctorales y ha publicado más de 100 artículos sobre Neurobiología. Su trabajo se ha centrado en el estudio bioquímico, biofísico y molecular de sistemas de transporte para aminoácidos neurotransmisores en neuronas y células de glía, y su implicación en neurotransmisión en estados patológicos. Actualmente, el laboratorio se dedica al estudio de las bases moleculares de la esquizofrenia en relación a la hipótesis glutamatérgica y del estudio de mutaciones causantes de hiperekplexia.

Resumen

La evolución ha diseñado a través de patrones comunes varias familias de proteínas de membrana, que regulan todo el tráfico de sustancias hacia adentro y hacia fuera de la célula. Su actividad es de una importancia vital para la vida celular y una función defectuosa da lugar a numerosos estados patológicos. El conocimiento a nivel molecular de estas proteínas es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas

Summary

The evolution has designed through common patterns several families of membrane proteins that regulate the traffic of substances inward and outward from the cell. Its activity is of vital importance to cellular life, and a defective function in the transporters function gives rise to numerous pathological states. Their knowledge at the molecular level is essential for the development of new diagnostic and therapeutic strategies

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Uno de los primeros logros en la evolución consistió en separar físicamente a los componentes celulares del medio circundante, y esto se realizó mediante la formación de bicapas lipídicas, un proceso espontáneo de asociación de sustancias anfipáticas en un medio acuoso. El resultado es la aparición de un entorno cerrado conteniendo diferentes sustancias, que en el caso celular lo constituyen metabolitos, proteínas, orgánulos, etc. Las células son, desde el punto de vista termodinámico, sistemas abiertos, esto es, deben ser capaces de intercambiar materia y energía con su entorno. Esta necesidad hace que la célula esté obligada a intercambiar una gran cantidad de sustancias a través de sus membranas, las cuales son estructuras con un entorno exterior polar y una capa interior muy hidrofóbica. Sólo unas pocas sustancias son capaces de atravesar libremente las membranas, bien porque se trata de moléculas muy pequeñas (agua, gases), o porque son moléculas lipofílicas (ácidos grasos neutros, esteroides, etanol, benceno, etc.). El resto lo tienen que hacer a través de la intermediación de proteínas de membrana que constituyen aproximadamente un tercio de todas las proteínas de la célula, lo que da una idea de la importancia de los sistemas de transporte, bien sean canales iónicos o transportadores de solutos. Los transportadores de solutos, a los que me referiré principalmente en adelante, representan la segunda mayor familia entre las proteínas de membrana en humanos con 383 miembros, detrás de la familia de receptores acoplados a proteínas G con 700 genes. Las proteínas transportadoras de solutos controlan la entrada y salida de la célula de sustancias como azúcares, aminoácidos, nucleótidos, iones inorgánicos y fármacos. Los transportadores han sido agrupados de acuerdo con sus funciones. Algunos son denominados “uniportadores”, porque realizan la traslocación unidireccional de una sustancia. Los llamados “simportadores” o “antiportadores” realizan el paso simultáneo de dos sustancias en el mismo sentido o en sentido contrario, respectivamente. Estas proteínas transportadoras embutidas en la bicapa lipídica permiten el paso de solutos a su través mediante la formación de un poro constituido por dominios transmembrana en forma de hélice alfa.



Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Durante el proceso de traslocación de la sustancia a través de este poro, la proteína sufre cambios conformacionales como consecuencia del movimiento de estas estructuras secundarias helicoidales. Muy brevemente citaré que, desde el punto de vista energético, los transportadores se clasifican en transportadores pasivos (no requieren el aporte directo de energía) o activos (primarios o secundarios dependiendo de su dependencia de energía). El primer grupo lo constituyen canales iónicos y transportadores que median el paso de sustancias a favor de gradiente. Los transportadores activos primarios utilizan una fuente directa de energía como hidrólisis de ATP, luz, o reacciones de oxidación para impulsar el paso de una sustancia en contra de su gradiente, mientras que los transportadores activos secundarios acoplan el paso del soluto (en contra de gradiente) al paso de un ión "acoplante" como sodio o protones, los cuales pasan a favor de gradiente.

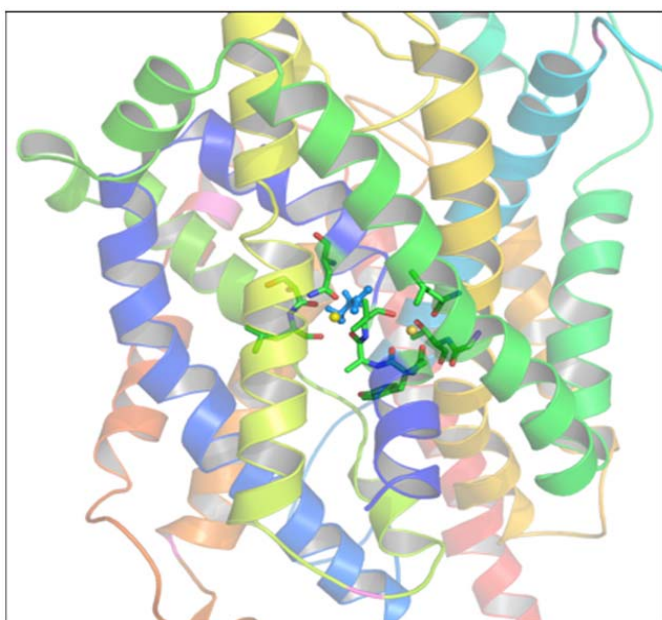


Figura- Muestra, a modo de ejemplo, una vista cenital de un transportador de glicina mostrando el poro de transporte de sustrato e iones acoplantes.

Más de 50 transportadores activos primarios (aparte de las ATPasas) de humanos pertenecen a una superfamilia llamada transportadores ABC, que transportan iones, azúcares aminoácidos, fosfolípidos, toxinas y gran cantidad de fármacos. Su función es muy importante en muchas terapias, puesto que regulan la absorción y eliminación de fármacos.

Un mal funcionamiento en el mecanismo de transporte de la mayor parte de las proteínas transportadoras acarrea disfunciones en diversas partes del cuerpo, lo que abunda en su importancia regulando procesos fisiológicos fundamentales. Por ejemplo, la malabsorción de glucosa o galactosa, caracterizada por una diarrea severa, está causada por un defecto en el funcionamiento del transportador intestinal de glucosa

dependiente de sodio. La pérdida de los transportadores de lisina, arginina y cisteína en las membranas en cepillo intestinales o renales causan la aparición de una enfermedad llamada cistinuria y piedras en el riñón. Mutaciones en el transportador llamado rBAT (para aminoácidos básicos) causa cistinuria tipo I. La fibrosis cística está causada por un mal funcionamiento de un canal de cloruro y, como último ejemplo, mutaciones en un transportador de glicina en neuronas del SNC causan una enfermedad neuromuscular llamada hiperplexia.

Cada vez es más frecuente la descripción de polimorfismos en genes que codifican transportadores que producen o predisponen a enfermedades. Variantes génicas en el promotor del transportador de serotonina o en el transportador de dopamina se ha asociado al riesgo de padecer Alzheimer o Parkinson respectivamente o estar implicadas en adicción a drogas.

Me gustaría, por último, hacer mención de la importancia que tienen muchos transportadores a la hora de diseñar sustancias de uso terapéutico. Son fundamentales en la absorción intestinal de sustancias a través del tracto gastrointestinal, así como en su distribución tisular y celular hasta alcanzar su objetivo. En otras ocasiones, los propios transportadores constituyen la diana farmacológica como en el caso del antiepiléptico tiagabina (inhibidor de un transportador de GABA), antidepresivos como los inhibidores específicos del transportador de serotonina, o los transportadores implicados en la resistencia a agentes neoplásicos, entre otros muchos.

Referencias

- 1.- Fredriksson R, Nordström KJV, Stephansson O, Häggglund MGA and Schiöth HB. The solute carrier (SLC) complement of the human genome: phylogenetic classification reveals four major families. *FEBS Letters* 2008; 582, 3811-3816.
- 2.- West IC. Ligand conduction and the gated-pore mechanism of transmembrane transport. *Biochim. Biophys. Acta* 1997; 1331, 213-234.
- 3.- Palacín M, Estévez R, Bertan J and Zorzano A. Molecular Biology of Mammalian Plasma Membrane Amino Acid Transporters. *Physiological Rev.* 1998; 78, 969-1054.
- 4.- Kanner BI and Zomot E. Sodium-Coupled Neurotransmitter Transporters. *Chem. Rev.* 2008; 108, 1654-1668.
- 5.- Kanner BI. Intimate contact enables transport. *Nature* 2005; 437, 203-205.
- 6.- Bröer, S and Palacín M. The role of amino acid transporters in inherited and acquired diseases. *Biochem. J.* 2011; 436, 193-211.
- 7.- Zafra F, Aragón C and Giménez C. Molecular Biology of Glycinergic Neurotransmission. *Mol. Neurobiol.* 1997; 14, 117-142.
- 8.- Zafra F and Giménez C. Glycine Transporters and Synaptic Function. *IUBMB Life* 2008; 60, 810-817.