

Transporte através de membranas celulares

Biofísica Geral

FCAV / UNESP

Transporte através de membranas celulares

O que vamos estudar?

- **Tipos de transporte**
- **Exemplos e importância fisiológica**

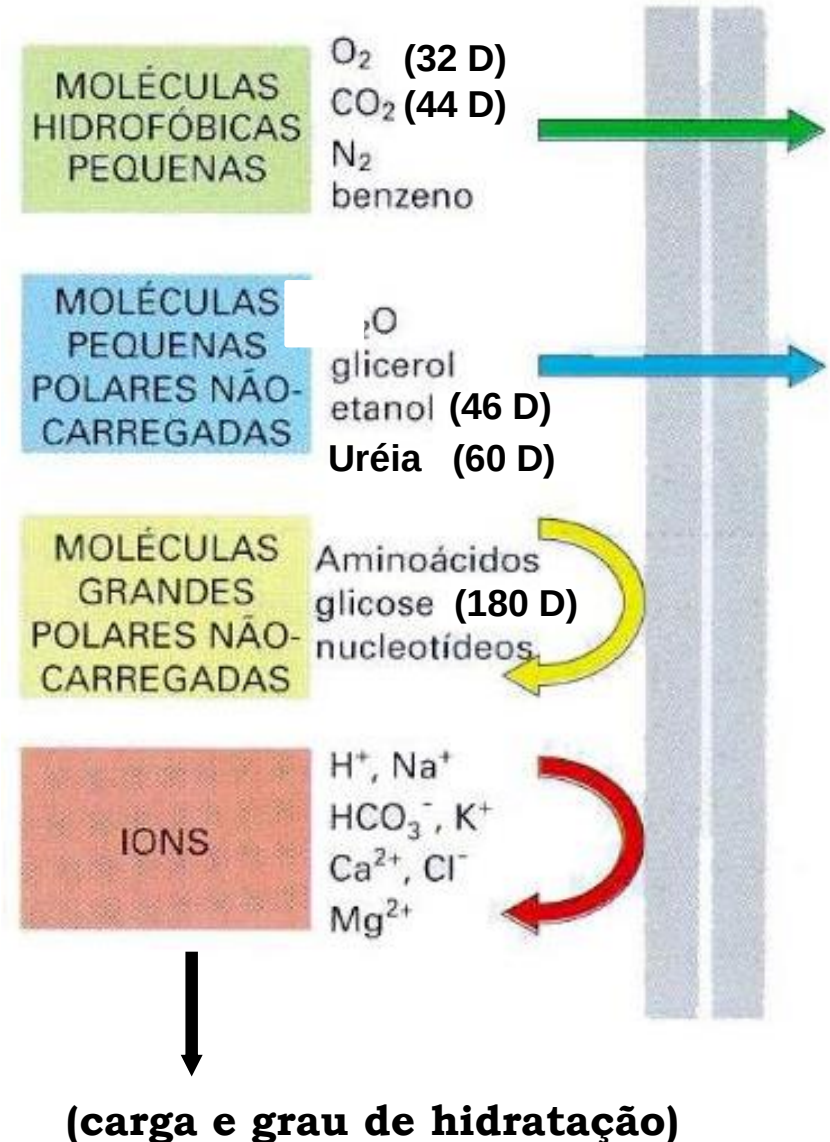
Fatores que determinam o transporte de solutos nas membranas celulares

Tamanho/carga/solubilidade

Bicamada lipídica é permeável a **gases** e **moléculas apolares** e **polares pequenas**

Bicamada lipídica é impermeável a **íons** e **moléculas polares grandes** - estratégia.

↓
Proteínas de transporte



Transporte em membranas - tipos

Transporte sem mediador

- **Difusão**
- **Osmose**

Transporte passivo

- **Difusão**
- **Osmose**
- **Difusão facilitada**

Transporte com mediador

- **Difusão facilitada**
- **Transporte ativo**

Transporte ativo

- **Bomba de Na⁺ e K⁺**

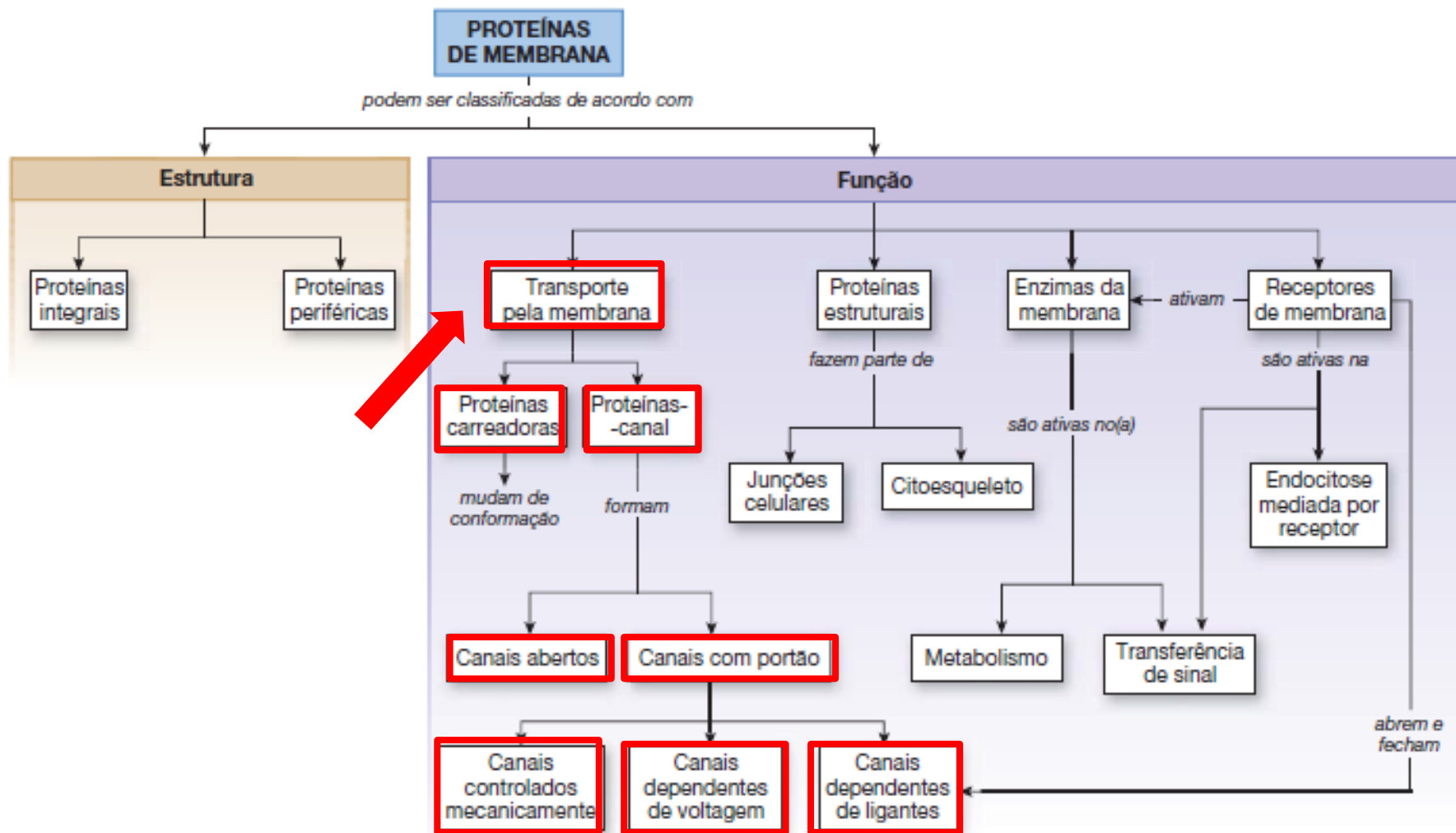


FIGURA 5.8 Mapa das proteínas de membrana. As categorias funcionais das proteínas de membrana incluem transportadores, proteínas estruturais, enzimas e receptores.

Transporte em membranas - tipos

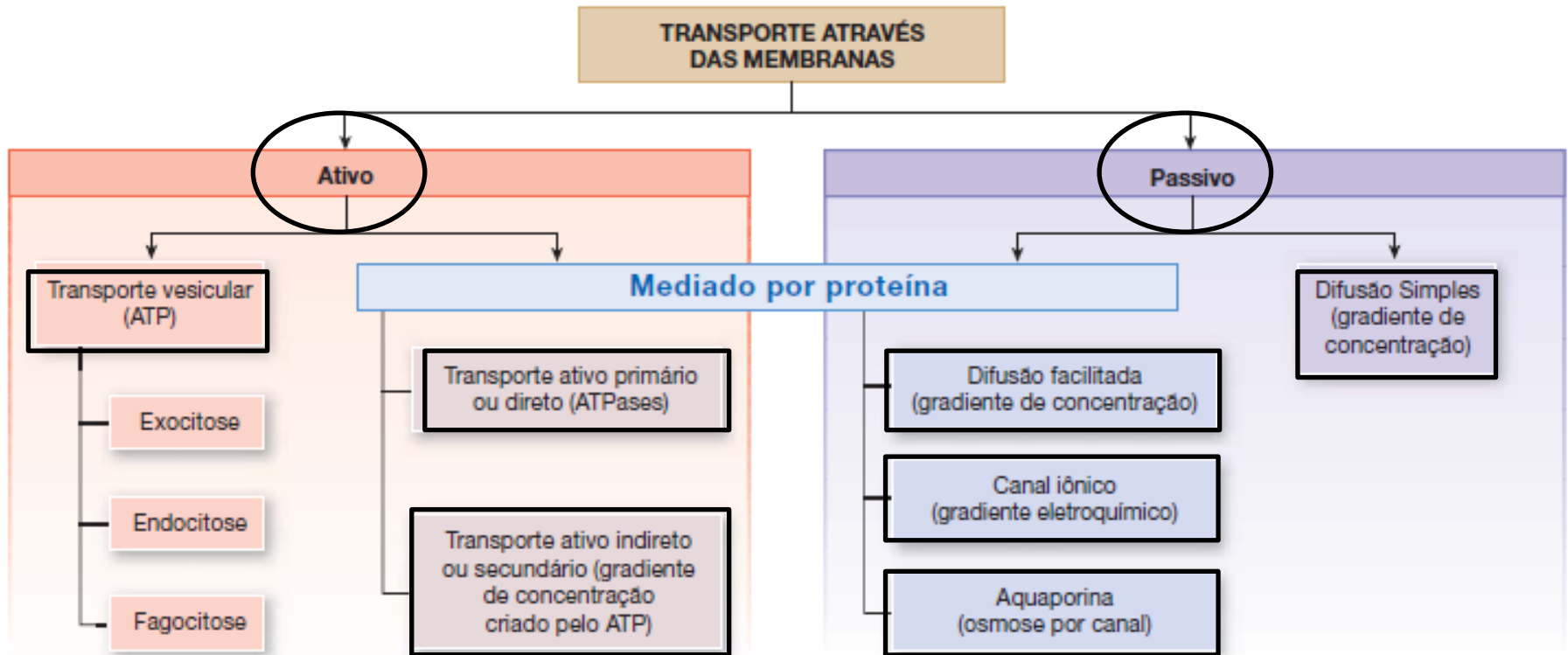
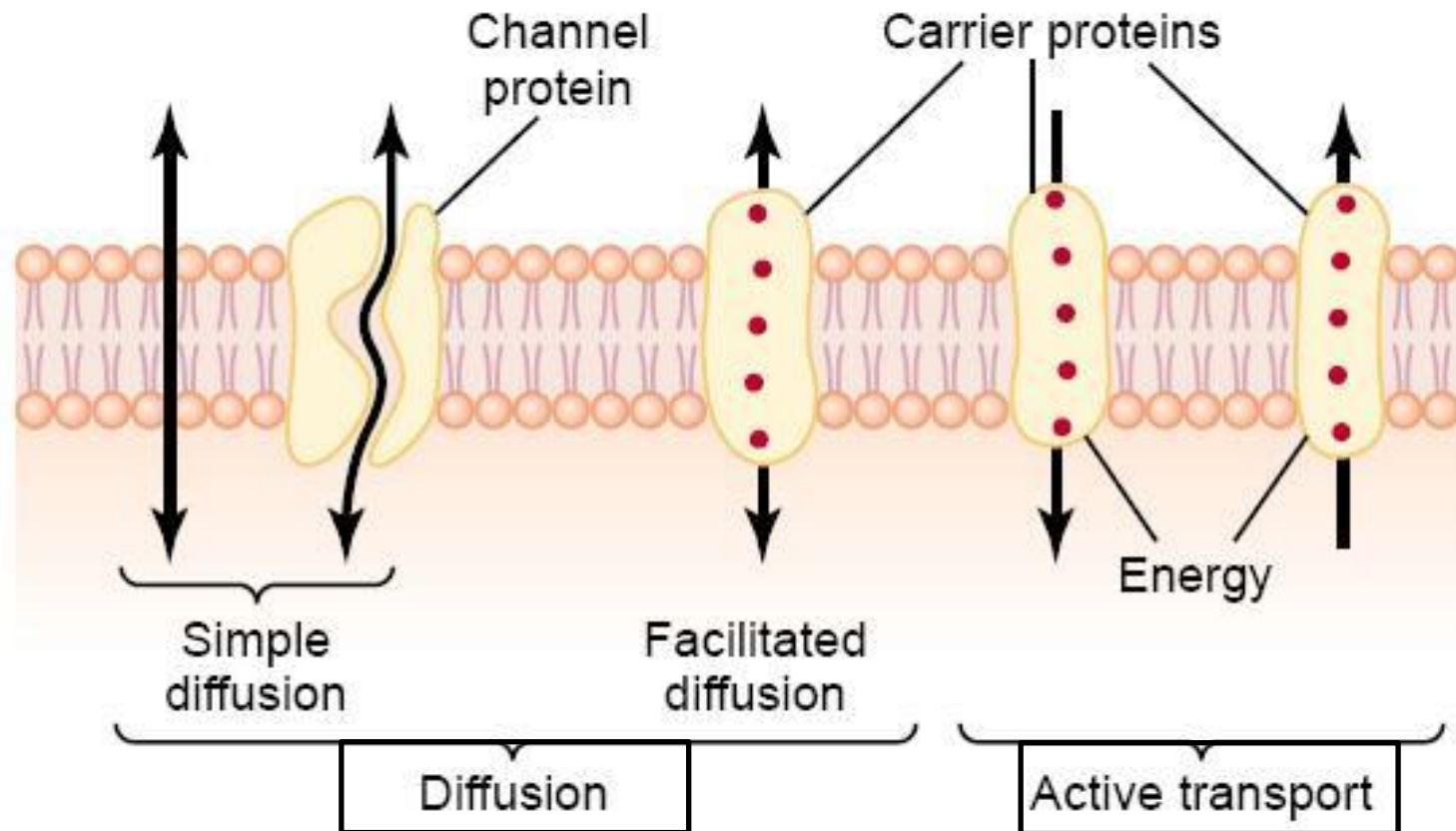


FIGURA 5.5 Transporte através das membranas. O movimento de substâncias através das membranas pode ser classificado pelas exigências de energia de transporte (em parênteses) ou pela via física (através da membrana, através de uma proteína de membrana ou em uma vesícula).

Transporte em membranas - tipos



Transporte passivo

- **Difusão simples (1) - proteína canal**
 - **Não eletrólitos – moléculas sem cargas**
 - **Eletrólitos – moléculas carregadas (+, -)**
- **Difusão simples (2) – camada lipídica**
- **Difusão facilitada – proteína carreadora (mudam de conformação)**

Difusão simples

TABELA 5.6

Regras para a difusão de moléculas sem carga

Propriedades gerais da difusão

1. A difusão utiliza a energia cinética do movimento molecular e não necessita de uma fonte externa de energia.
2. As moléculas difundem-se de uma área de concentração mais alta para uma área de concentração mais baixa.
3. A difusão continua até as concentrações alcançarem o equilíbrio. Entretanto, o movimento molecular continua após o equilíbrio ter sido alcançado.
4. A difusão é mais rápida
 - em gradientes de concentração maiores.
 - em distâncias menores.
 - a temperaturas mais altas.
 - para moléculas menores.
5. A difusão pode ocorrer em um sistema aberto ou através de uma divisória que separa dois sistemas.

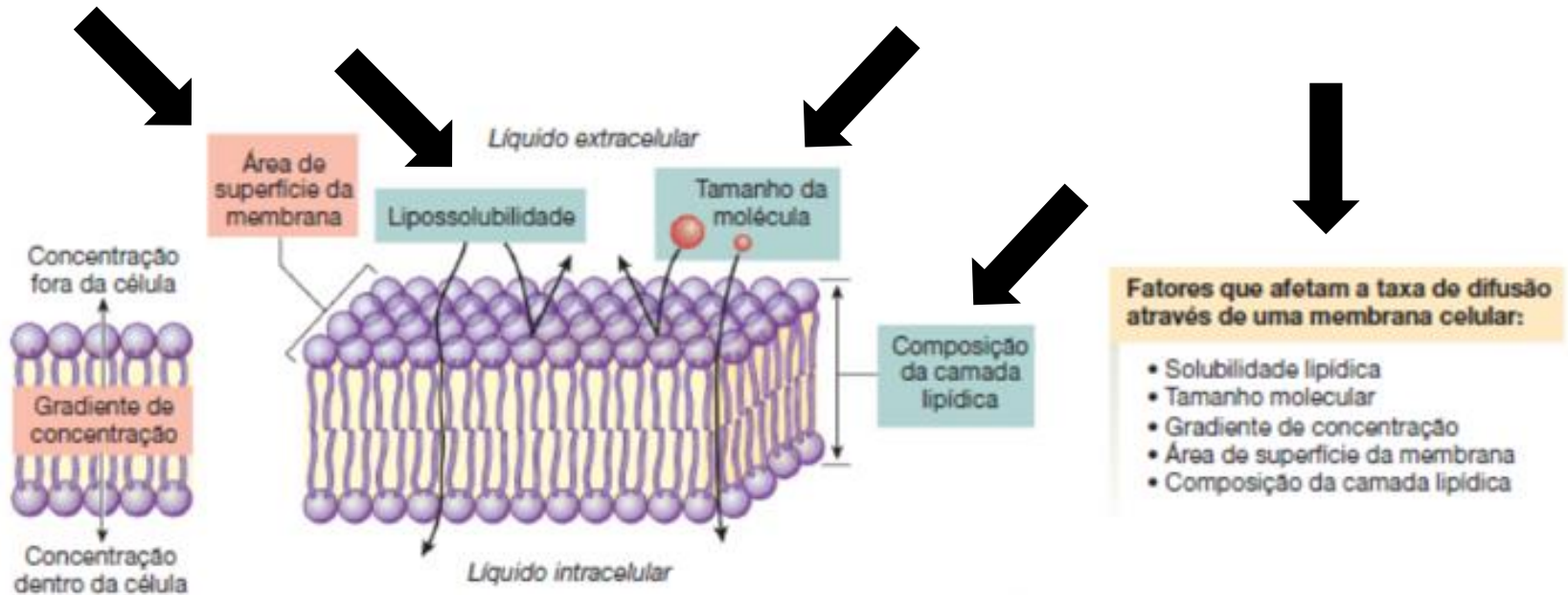
Difusão simples através de uma membrana

6. A taxa de difusão através de uma membrana é mais rápida se
 - a superfície de membrana for maior.
 - a membrana for menos espessa.
 - o gradiente de concentração for maior.
 - a membrana for mais permeável à molécula.
7. A permeabilidade da membrana a uma molécula depende
 - da sua solubilidade em lipídeos.
 - do tamanho da molécula.
 - da composição lipídica da membrana.



Coeficiente de partição

Difusão em membranas



Lei de difusão de Fick

Taxa de difusão $\propto$ área de superfície $\times$ gradiente de concentração $\times$ permeabilidade da membrana

Permeabilidade da membrana

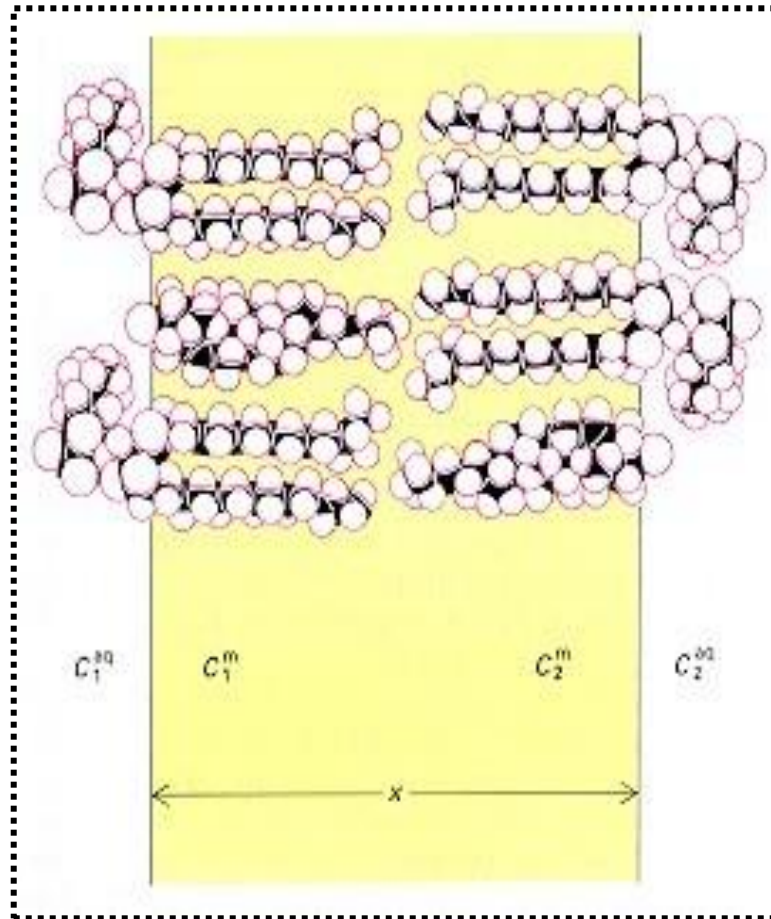
Permeabilidade da membrana $\propto \frac{\text{lipossolubilidade}}{\text{tamanho molecular}}$

Mudanças na composição da camada lipídica podem aumentar ou diminuir a permeabilidade da membrana.

FIGURA 5.7 Lei de difusão de Fick. A difusão de um soluto sem carga pela membrana é proporcional ao gradiente de concentração do soluto, à área de superfície de membrana e à permeabilidade da membrana a este soluto.

Difusão passiva (bicamada lipídica)

- ✓ **Soluto** → solúvel na região hidrofóbica da membrana
- ✓ **Sem gasto de energia** → a favor do gradiente



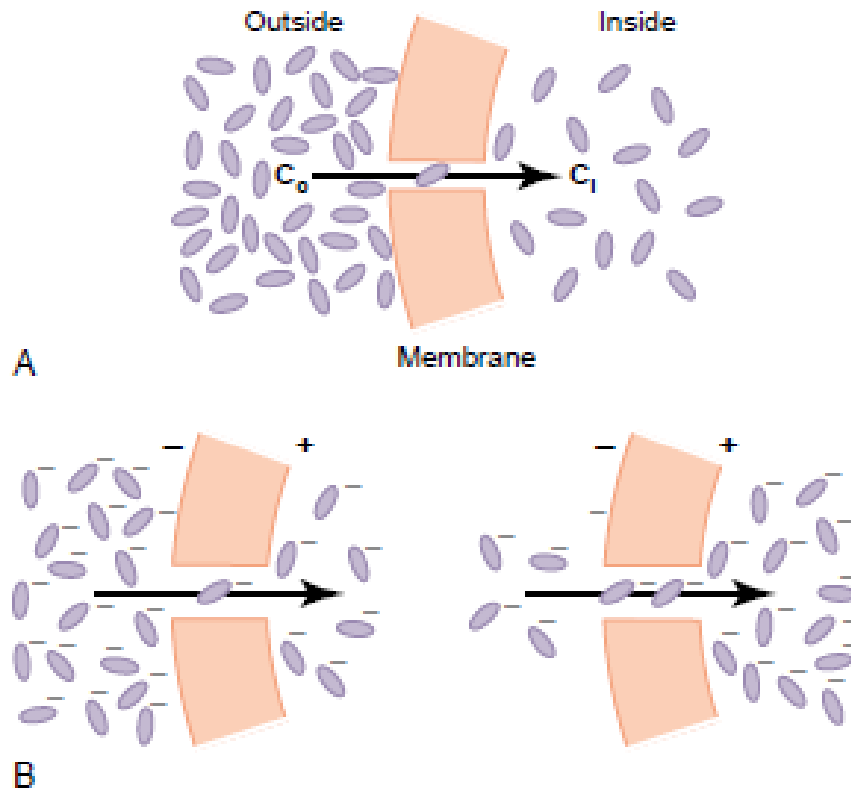
Coeficiente de partição (K)

$$K_{\text{uréia}} = 0,0002$$

$$K_{\text{dietiluréia}} = 0,01$$

Dietiluréia > Uréia

Forças responsáveis por transporte de substâncias



Químico

Gradientes

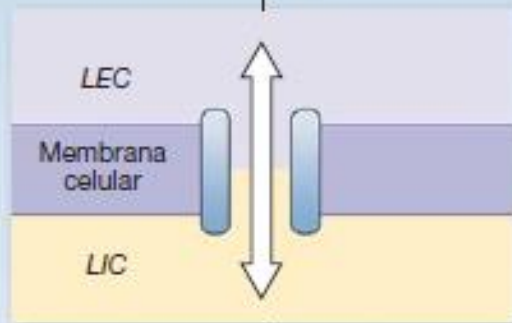
Elétrico

Effect of concentration difference (A), electrical potential difference affecting negative ions (B), and pressure difference

Proteínas canal e carreadoras / tipos de transporte

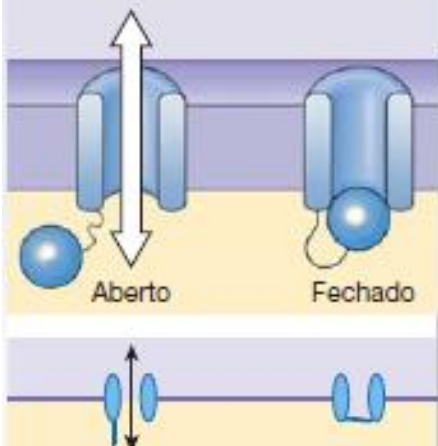
(a) As proteínas-canal criam um poro cheio de água.

A

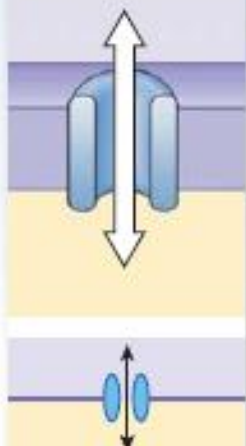


podem ser classificadas

Os canais com portão abrem e fecham em resposta a sinais.



Os canais abertos ou poros estão geralmente abertos.



(b) As proteínas transportadoras nunca formam um canal aberto entre os dois lados da membrana.

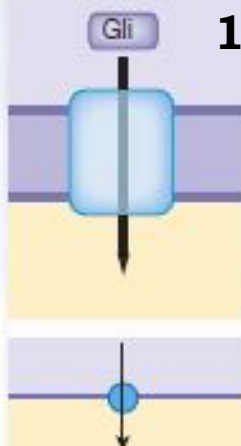
B



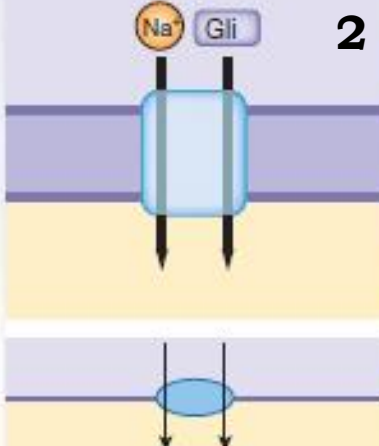
podem ser classificados

Cotransportadores

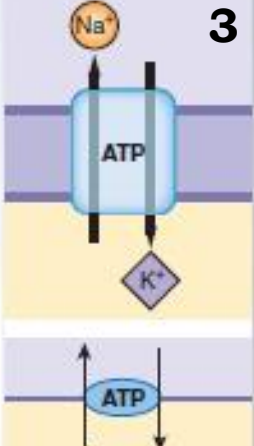
Os transportadores de uniporte transportam apenas um tipo de substrato.



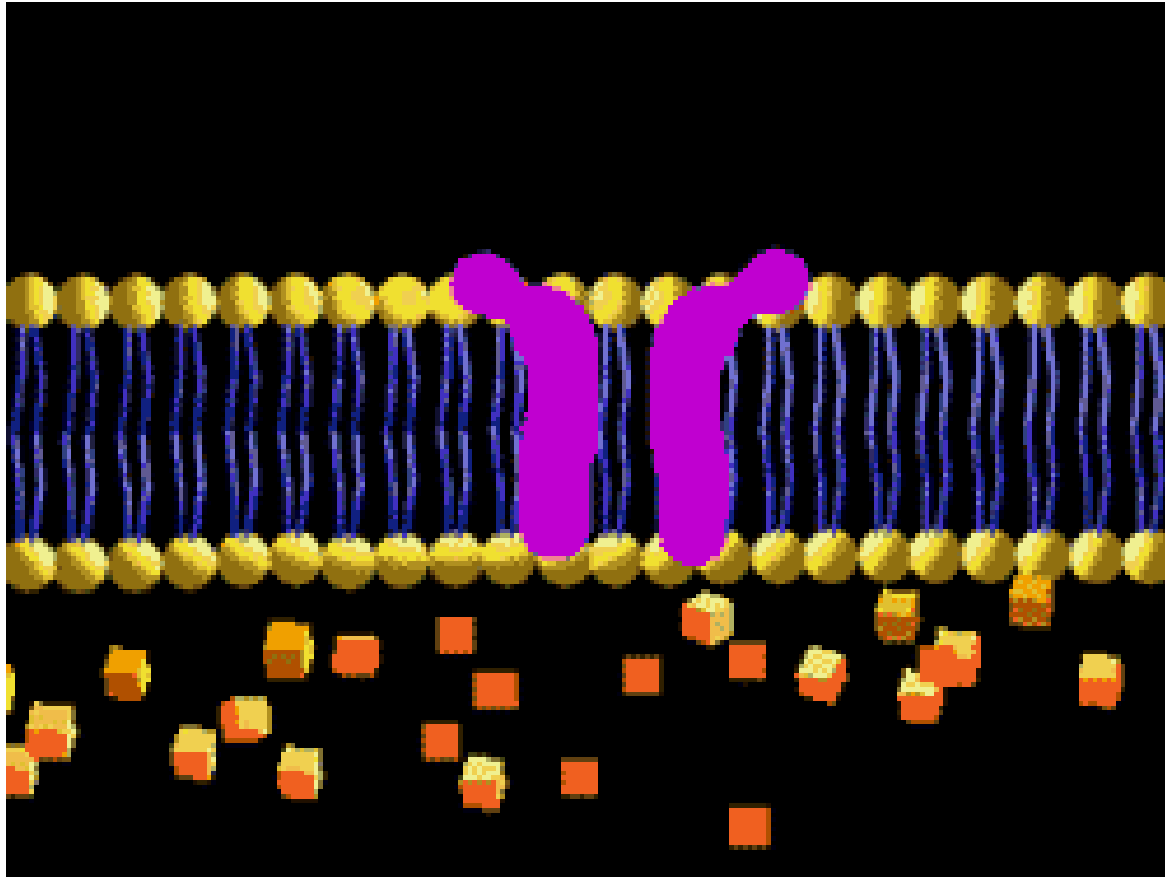
Os transportadores de simporte movem duas ou mais substâncias na mesma direção através da membrana.



Os transportadores de antiporte movem substratos em direções opostas.

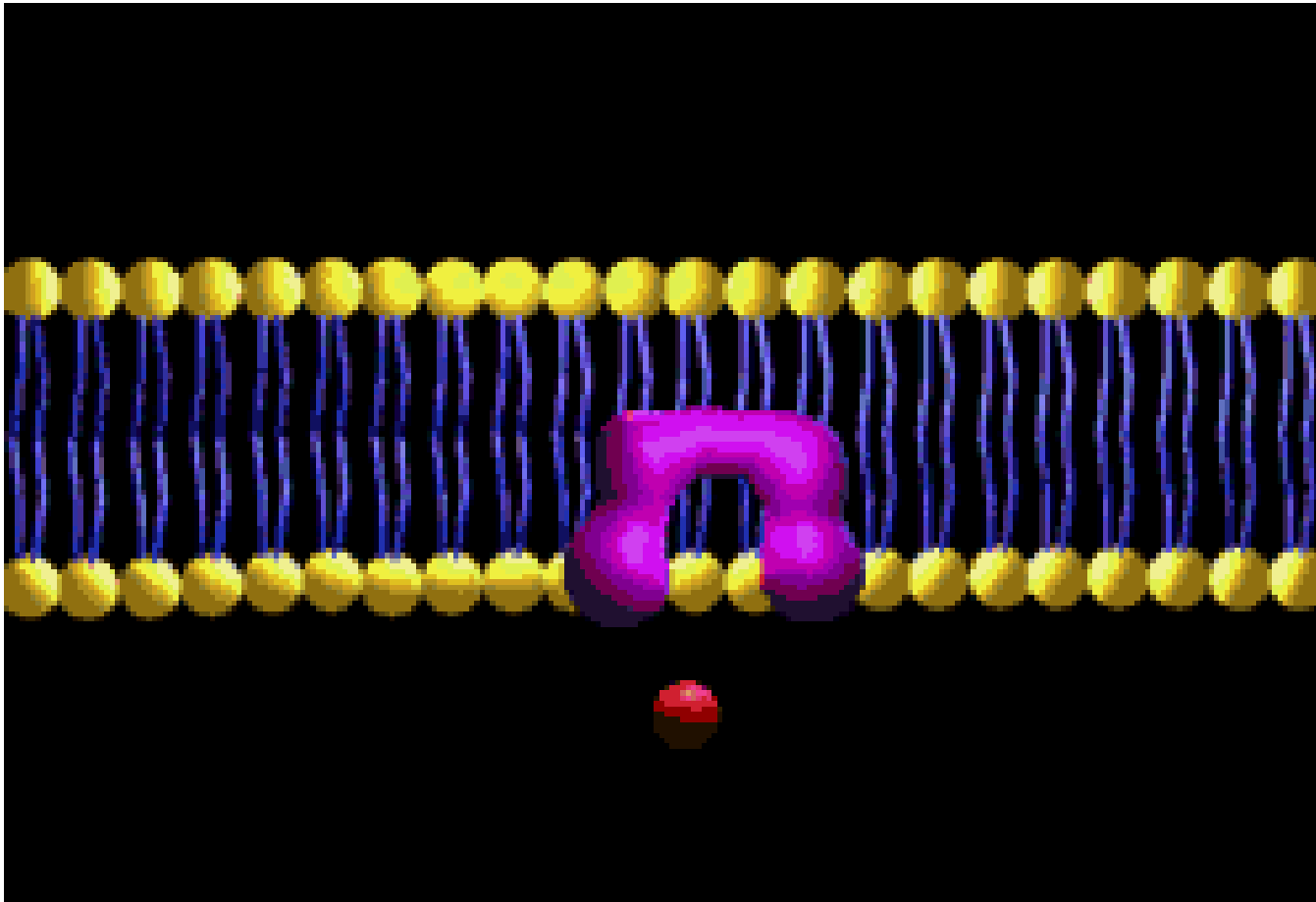


Difusão passiva / Proteína canal



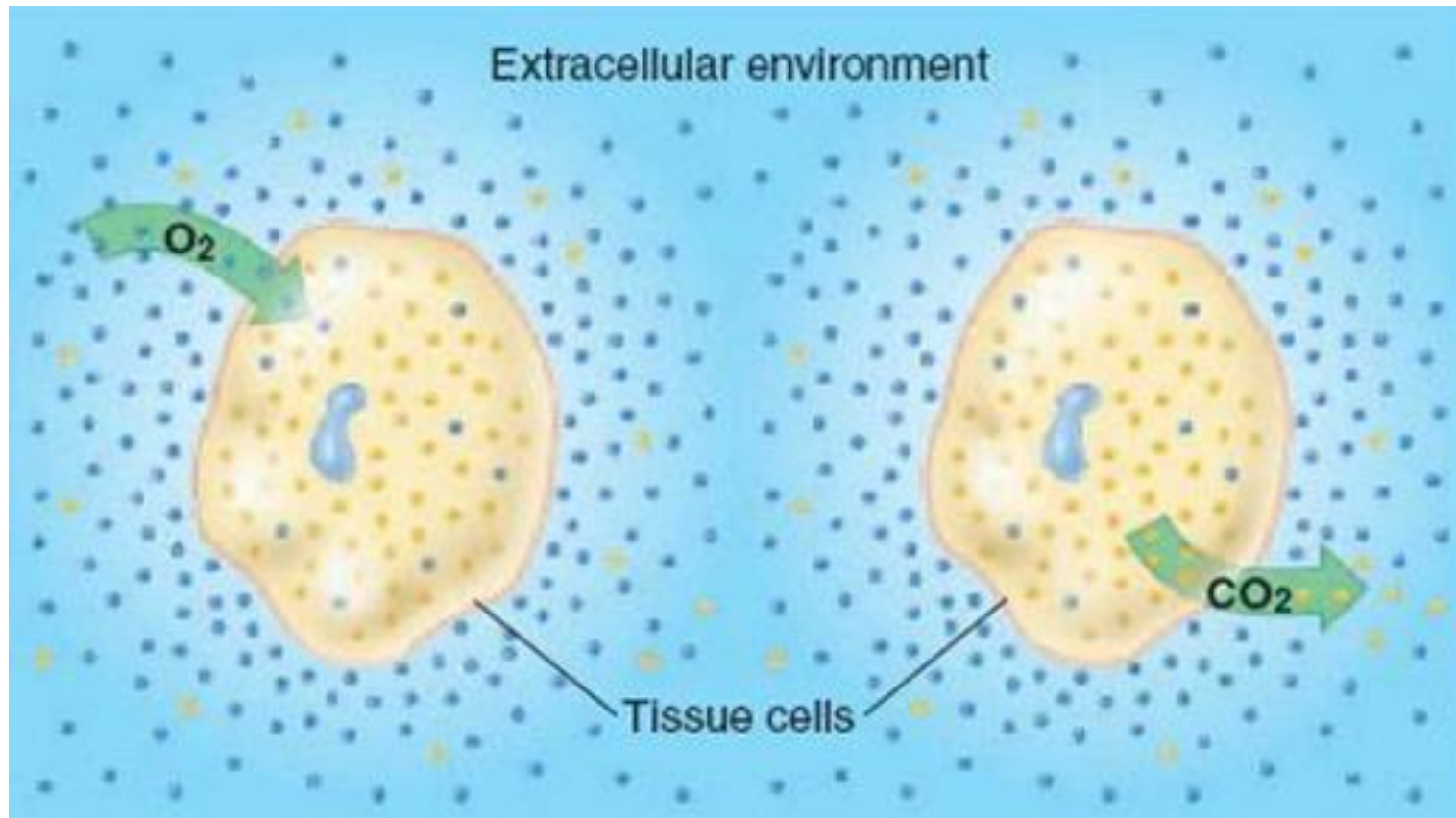
✓ Moléculas proteicas atravessam a membrana e atuam como CANAIS, que, abertos, permitem a passagem dos solutos.

Difusão facilitada (proteínas carreadoras)



Exemplo de transporte passivo

Difusão de gases



Gas exchange occurs by diffusion. The colored dots, which represent oxygen and carbon dioxide molecules, indicate relative concentrations inside the cell and in the extracellular environment. Gas exchange between the intracellular and extracellular compartments thus occurs by diffusion.

Exemplo de difusão/transporte facilitado

Glicose e alguns aminoácidos

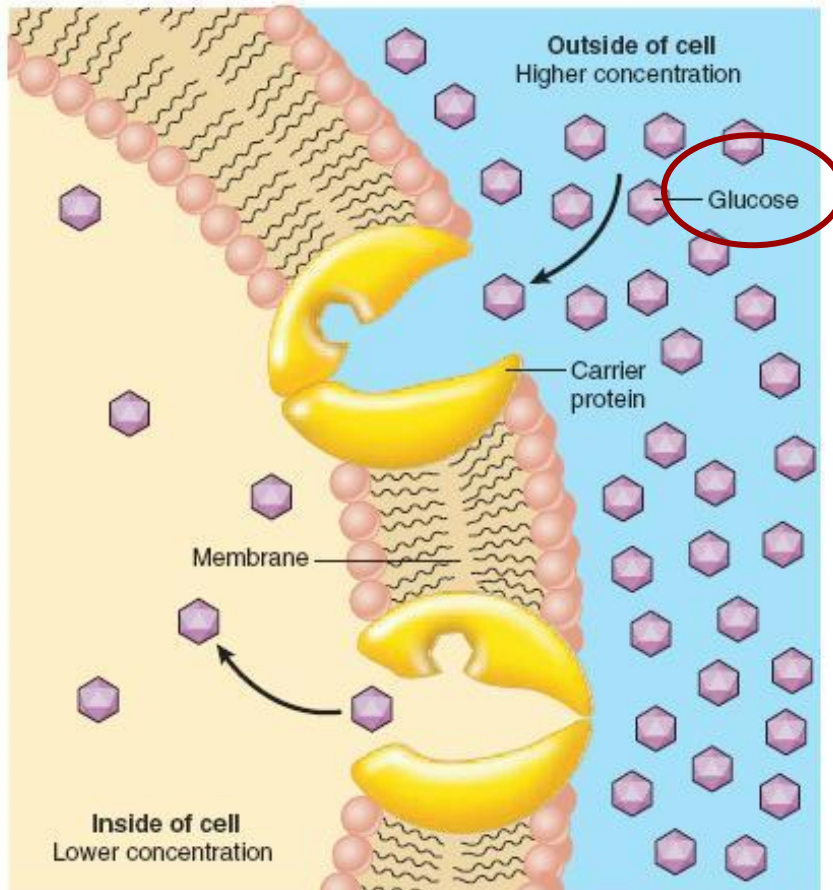
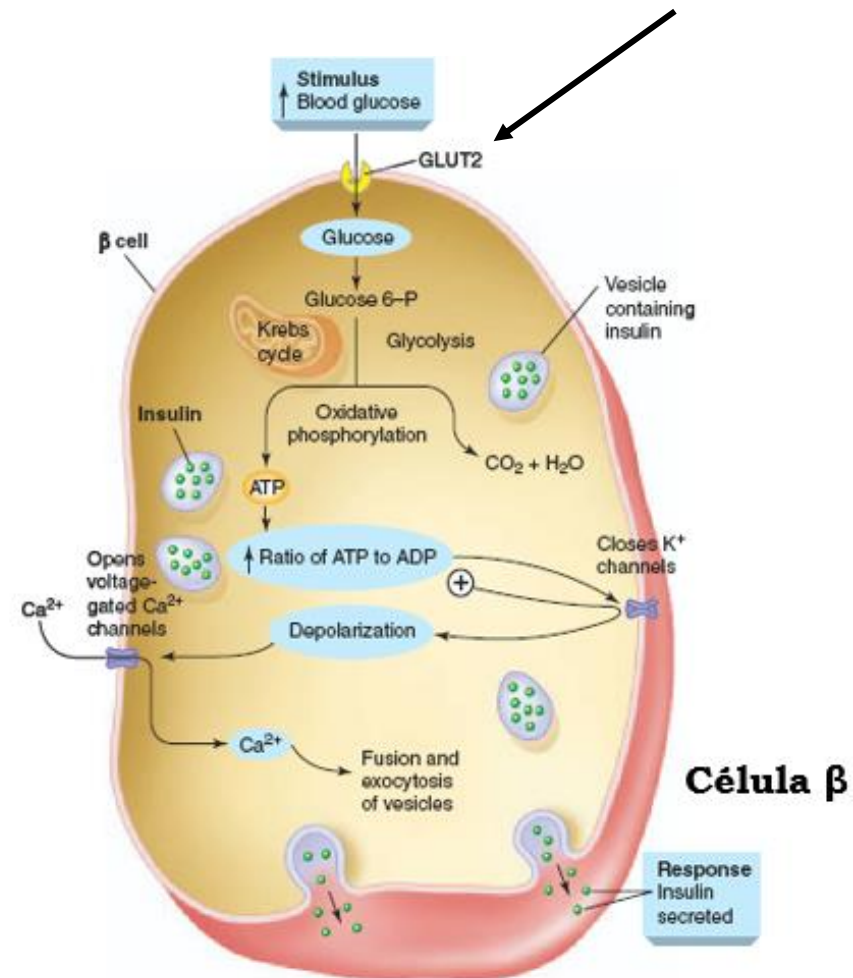
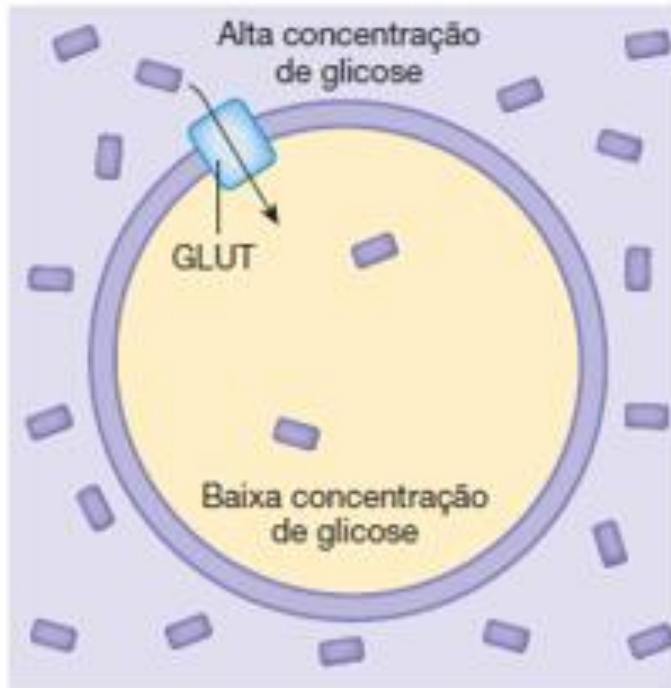


Figure 6.14 A model of the facilitated diffusion of glucose. A carrier—with characteristics of specificity and saturation—is required for this transport, which occurs from the blood into cells such as muscle, liver, and fat cells. This is passive transport because the net movement is to the region of lower concentrations, and ATP is not required.



Glicose - difusão facilitada

(a) A difusão facilitada internaliza glicose seguindo seus gradientes de concentração utilizando um transportador GLUT.



(b) A difusão alcança o equilíbrio quando as concentrações de glicose dentro e fora da célula são iguais.

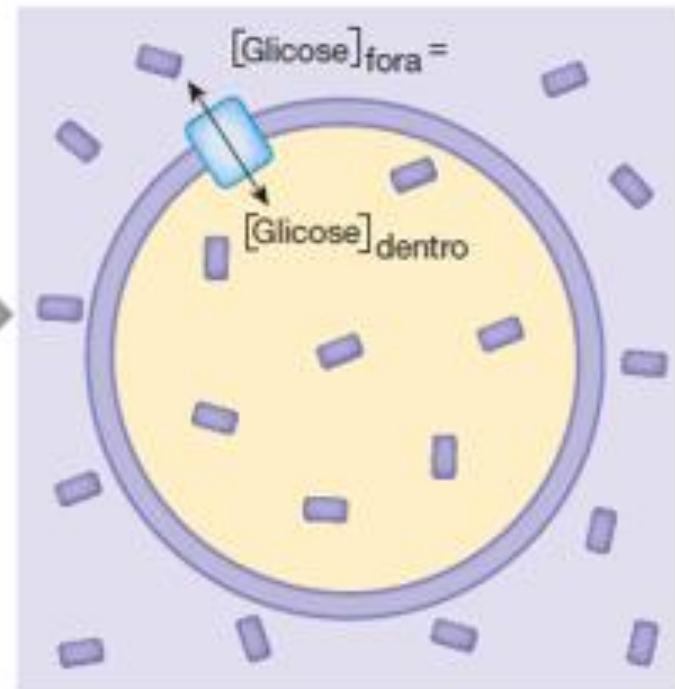
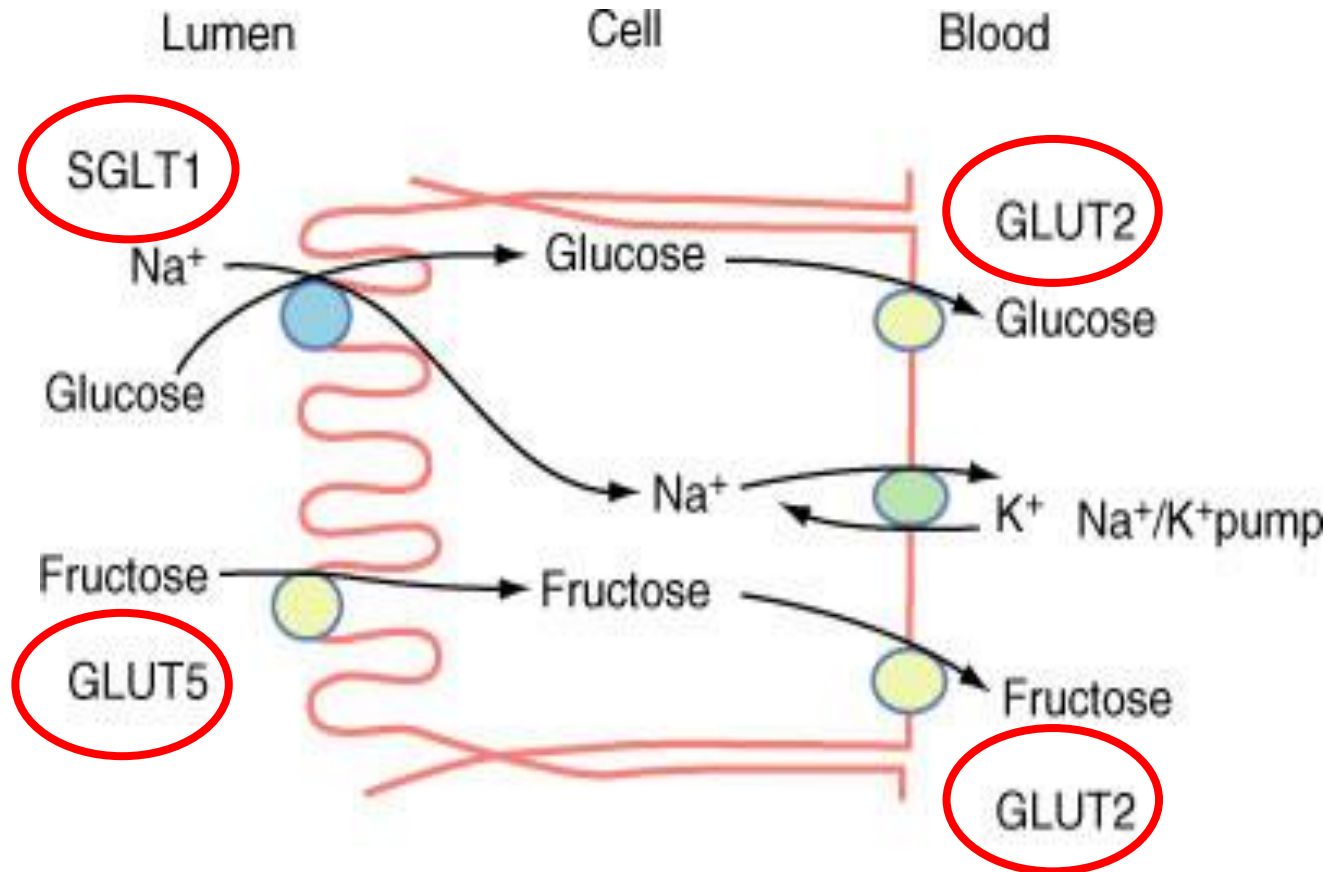


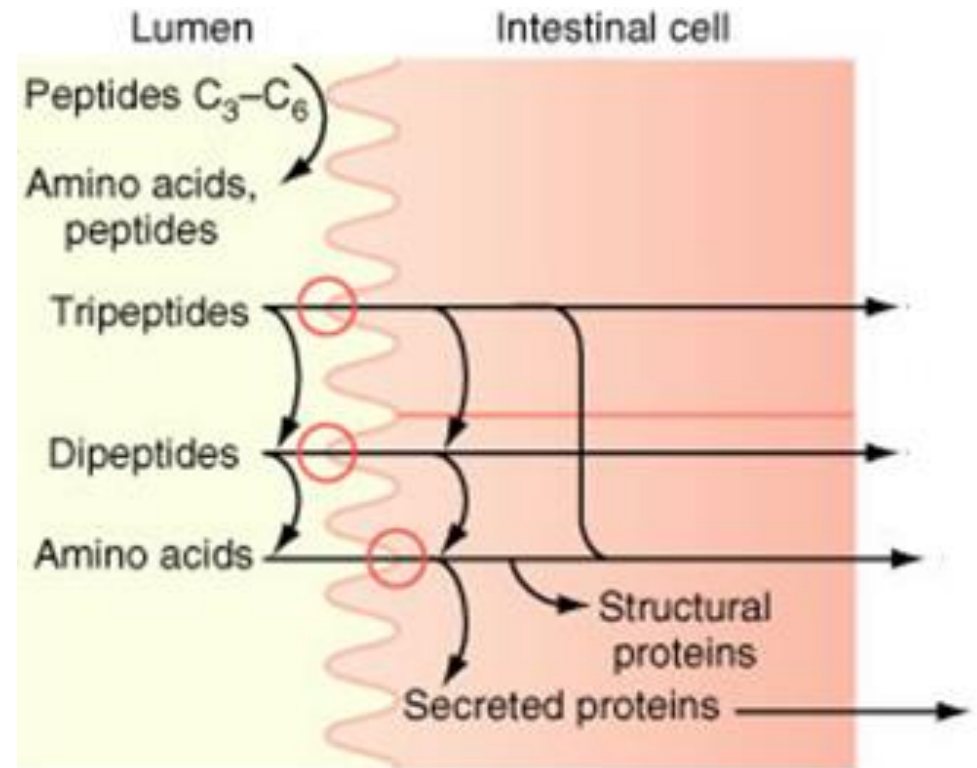
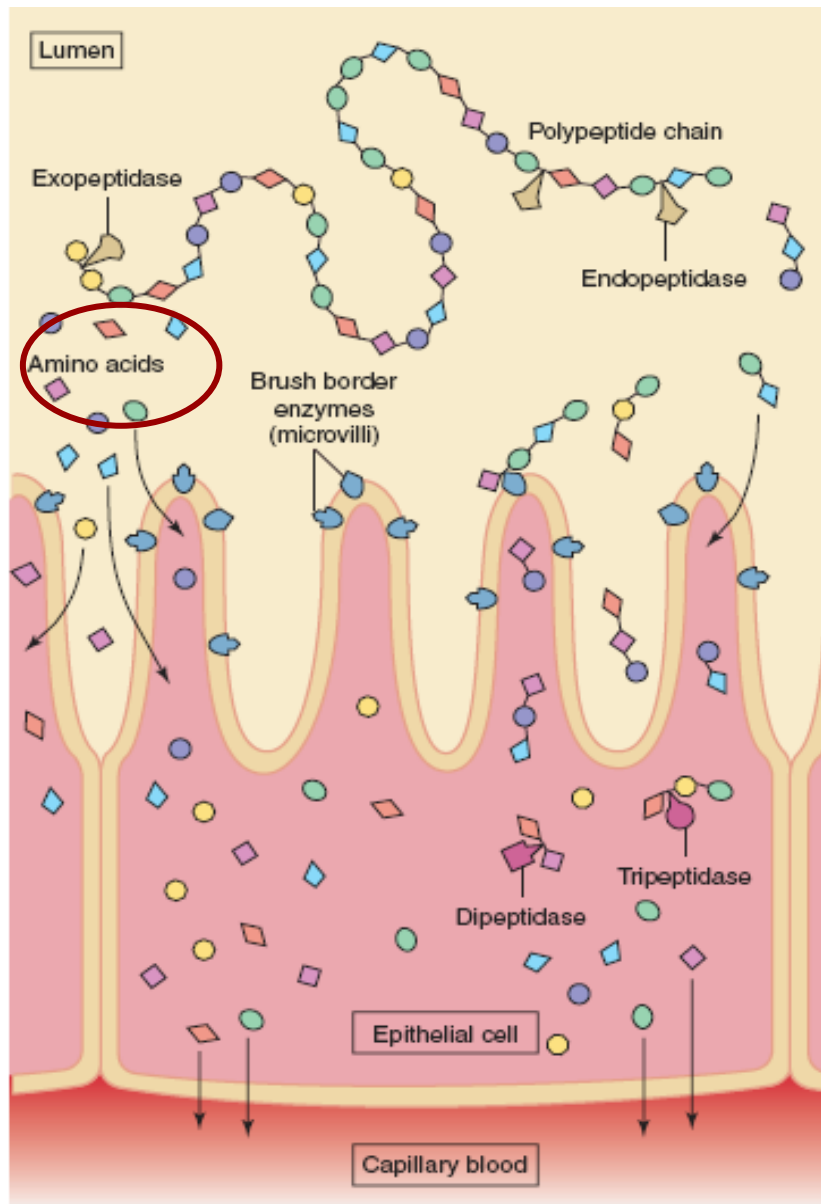
FIGURA 5.13 Difusão facilitada de glicose.

Transportadores de glicose – intestino delgado



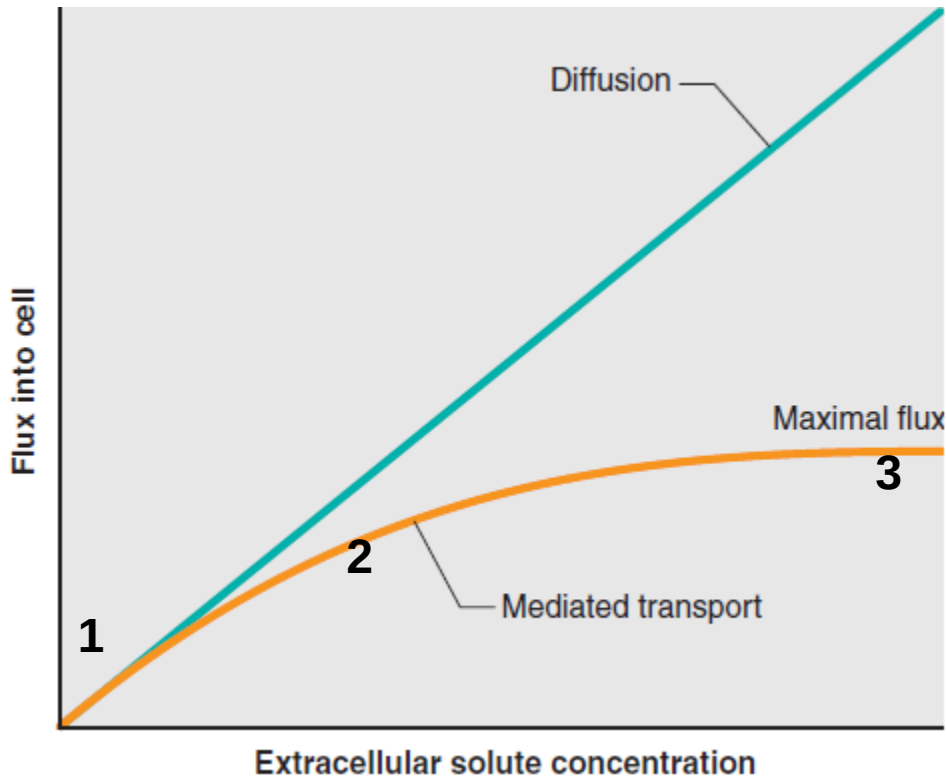
SGLT - Sodium-glucose transporter

Transportadores de aminoácidos - digestão de proteínas



■ **Figure 18.33** The digestion and absorption of proteins. Polypeptide chains of proteins are digested into free amino acids, peptides, and tripeptides by the action of pancreatic juice enzymes and brush border enzymes. The amino acids, dipeptides, and tripeptides enter duodenal epithelial cells. Dipeptides and tripeptides are hydrolyzed into free amino acids within the epithelial cells, and these products are secreted into capillaries that carry them to the hepatic portal vein.

Diferença entre difusão simples e facilitada



1) Baixas concentrações de soluto ➔
sítios de fixação disponíveis ➔
intensidade de transporte aumenta

2) Altas concentrações de soluto ➔
sítios de fixação tornam-se raros ➔
intensidade de transporte reduz

3) Todos os sítios de fixação
ocupados ➔ **SATURAÇÃO** ➔
transporte é máximo.

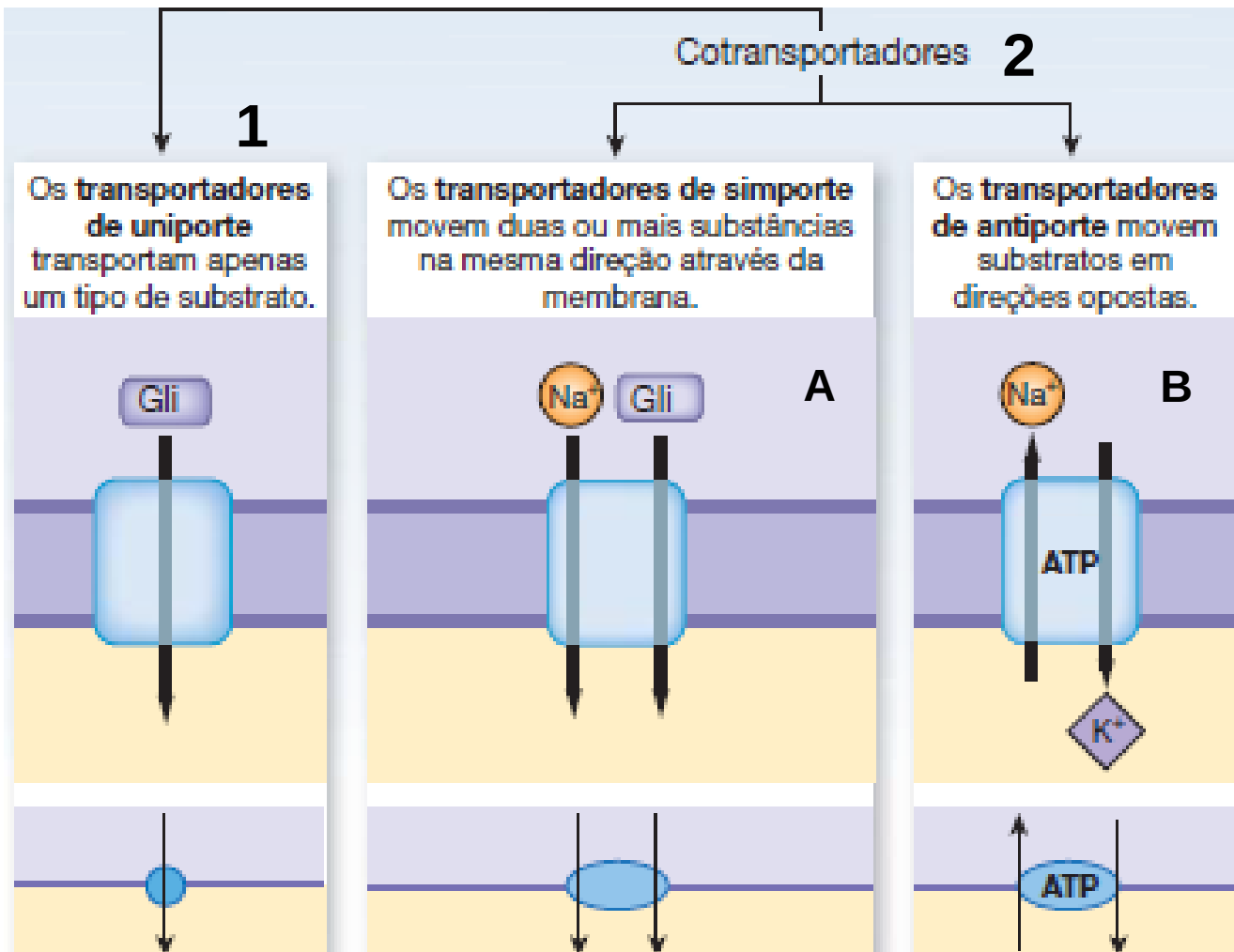
Difusão facilitada - Características

1) Saturação: proteínas carreadoras têm número limitado de sítios de fixação para o soluto. O transporte máximo ocorre no ponto de saturação, quando todos os sítios de fixação da proteína carreadora estão ocupados com soluto.

2) Especificidade: sítios de fixação do soluto na proteína carreadora são específicos. Proteína carreadora possui especificidade química para o composto a ser transportado.

3) Competição: apesar da especificidade, os sítios de ligação da proteína carreadora podem reconhecer, fixar e até transportar solutos quimicamente relacionados. Exemplo: D-glicose e D-galactose.

Classificação dos diferentes tipos de transporte



1) Uniporte

2) Cotransporte
Simporte (A)
Antiporte (B)

Transporte acoplado, tipo simporte

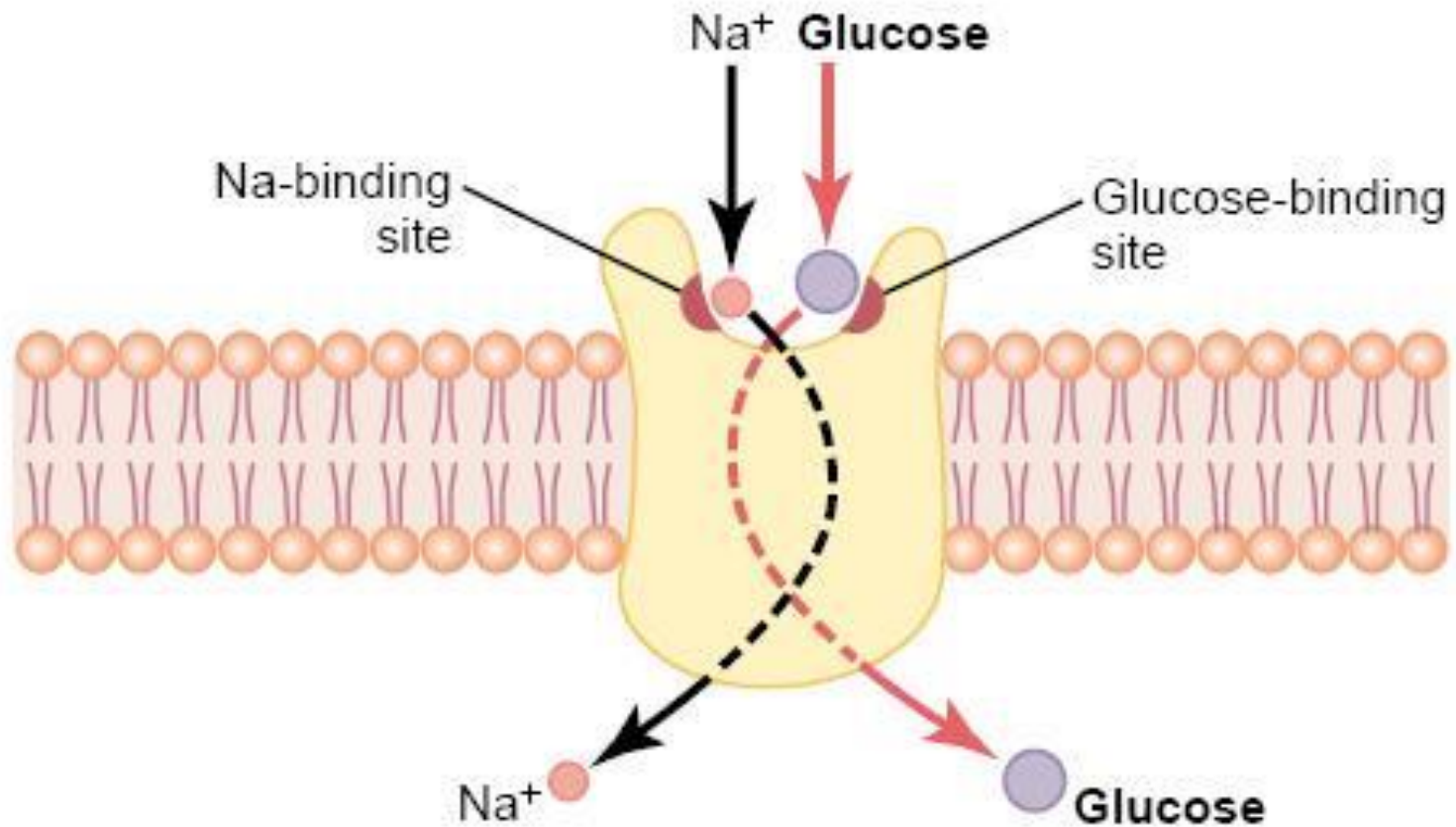
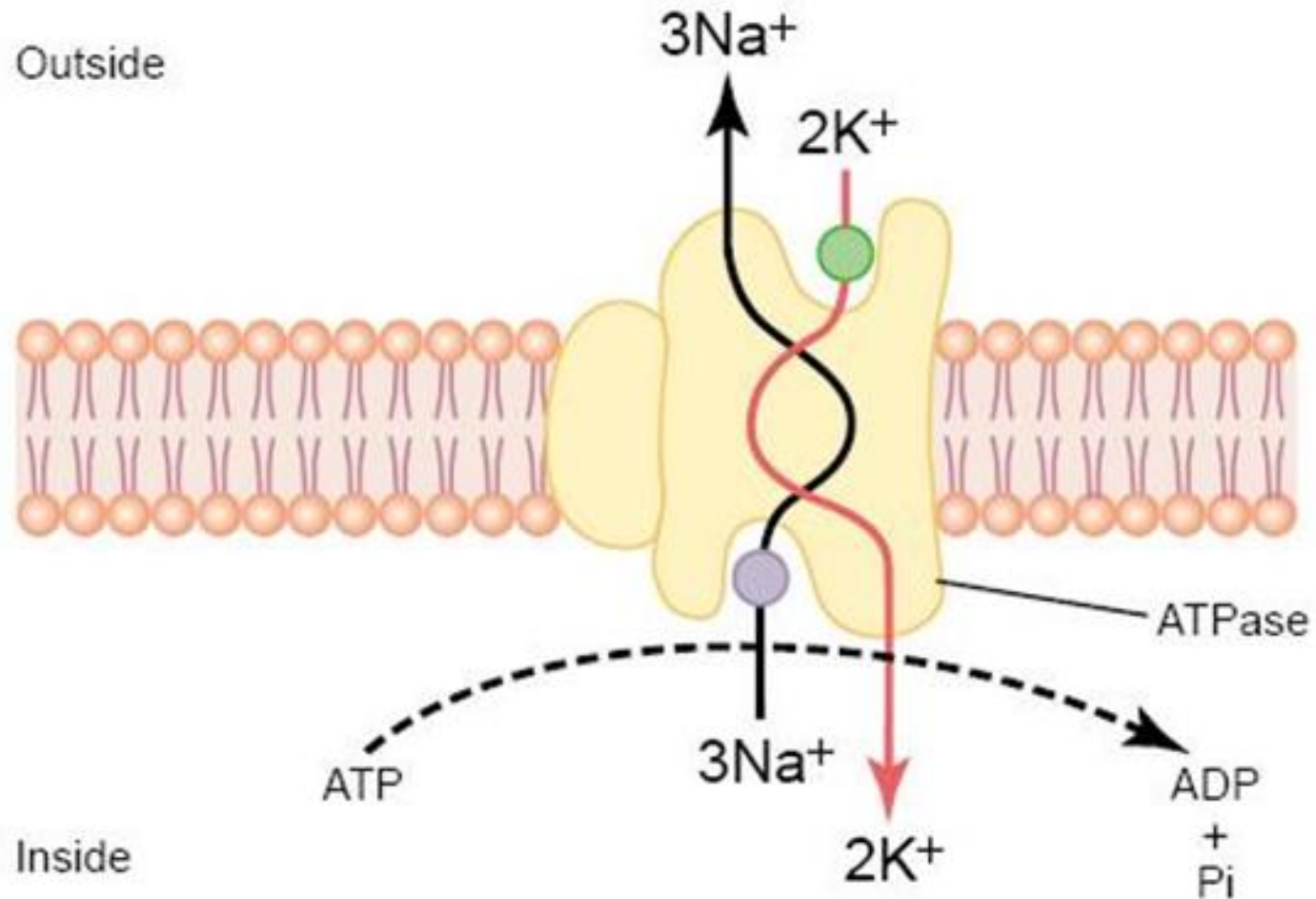


Figure 4-12

Postulated mechanism for sodium co-transport of glucose.

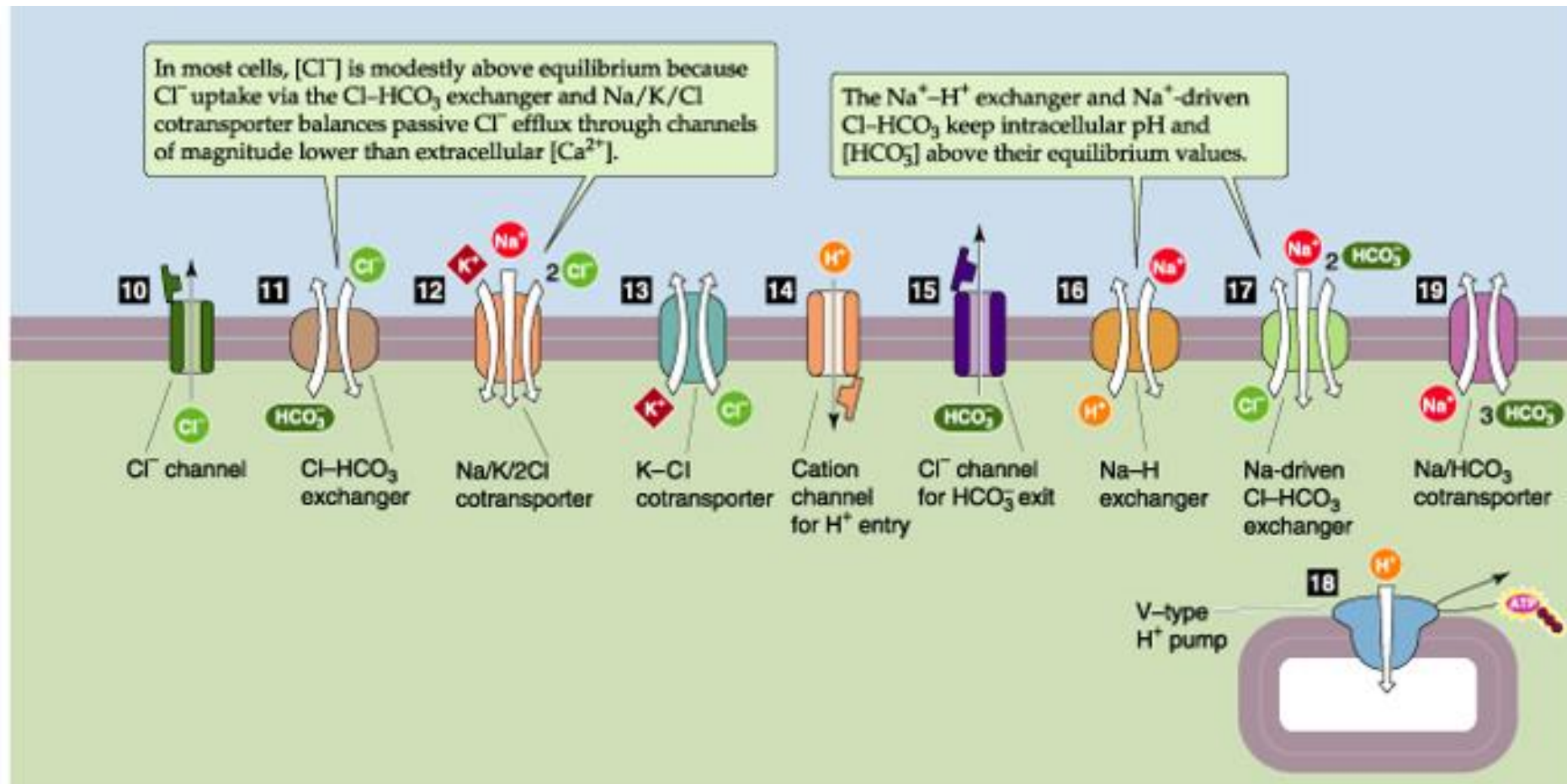
Transporte acoplado, tipo antiporte



Postulated mechanism of the sodium-potassium pump. ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; Pi, phosphate ion.

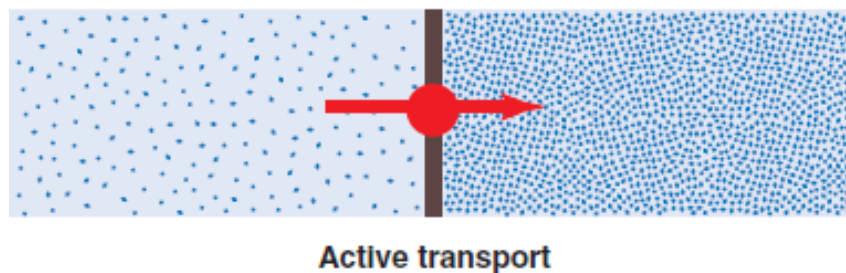
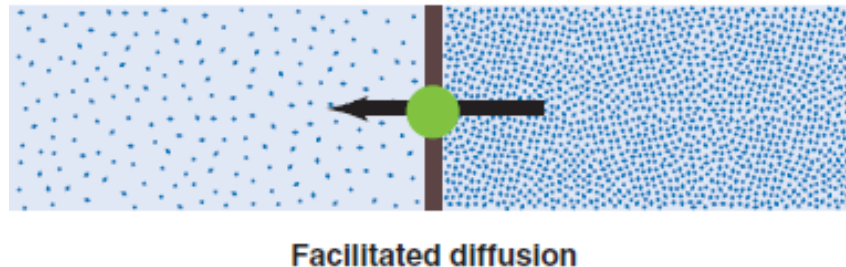
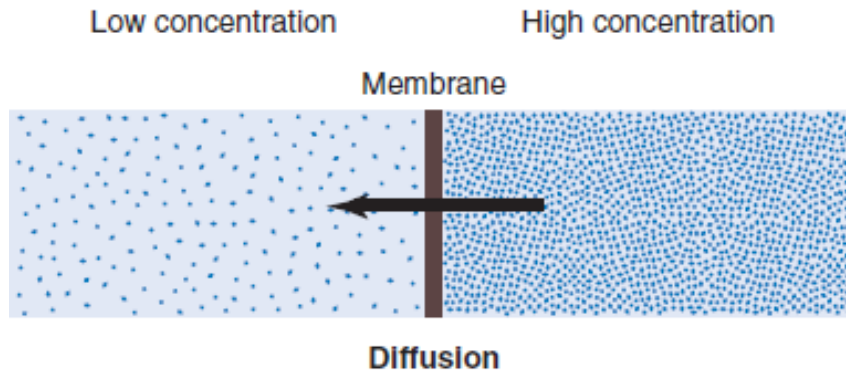
Canais de transferência iônica

Outros exemplos de tipos de transporte iônico



Transporte Ativo

✓ Processo de transporte transmembrana, realizado por proteínas transportadoras, com gasto de energia (ATP) → contra gradiente



✓ Exemplos de transporte ativo:

- Bomba de $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase
- Bomba Ca^{++} ATPase
- Bomba H^+ ATPase
- Bomba H^+ / K^+ ATPase

Transporte Ativo

Origem

Função

Permeabilidade seletiva

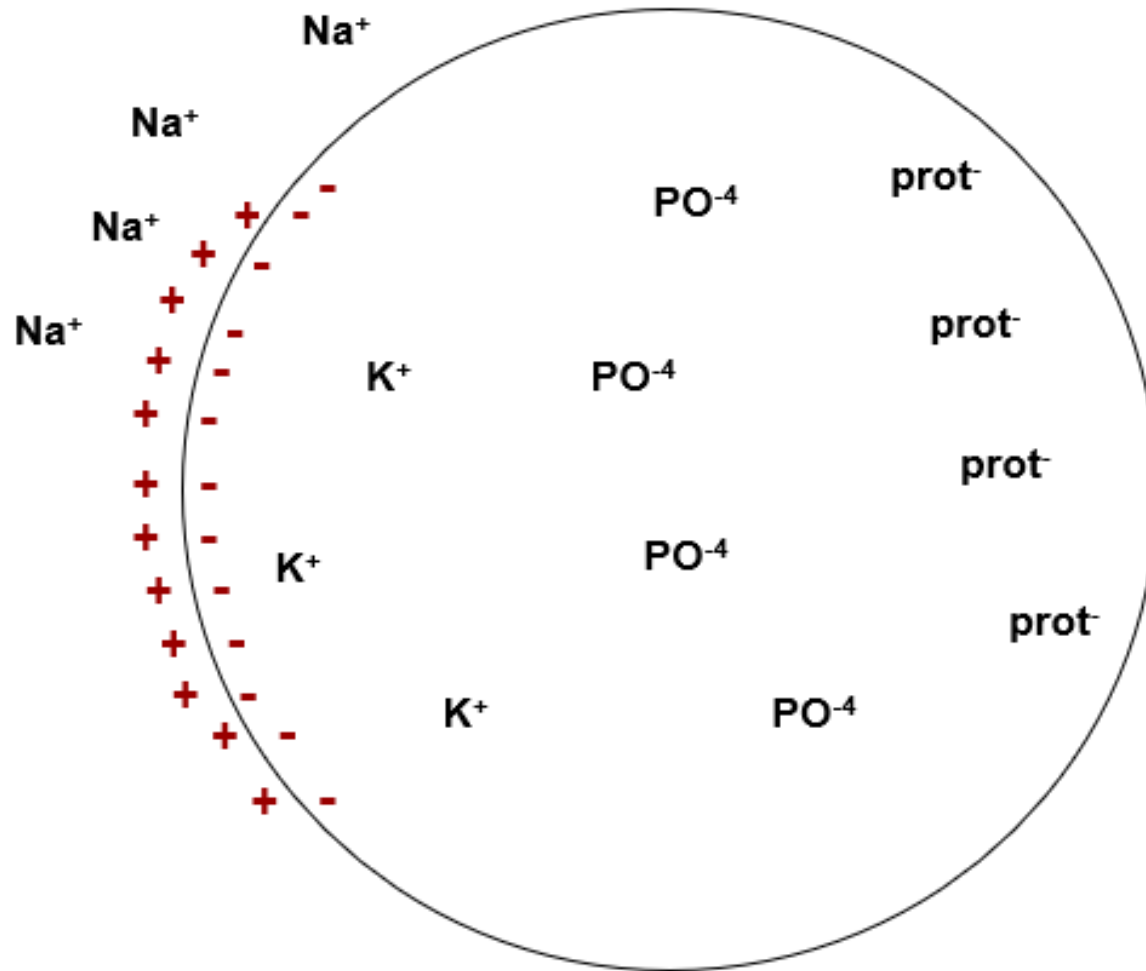
Na - pequena

K - moderada

Cl - alta

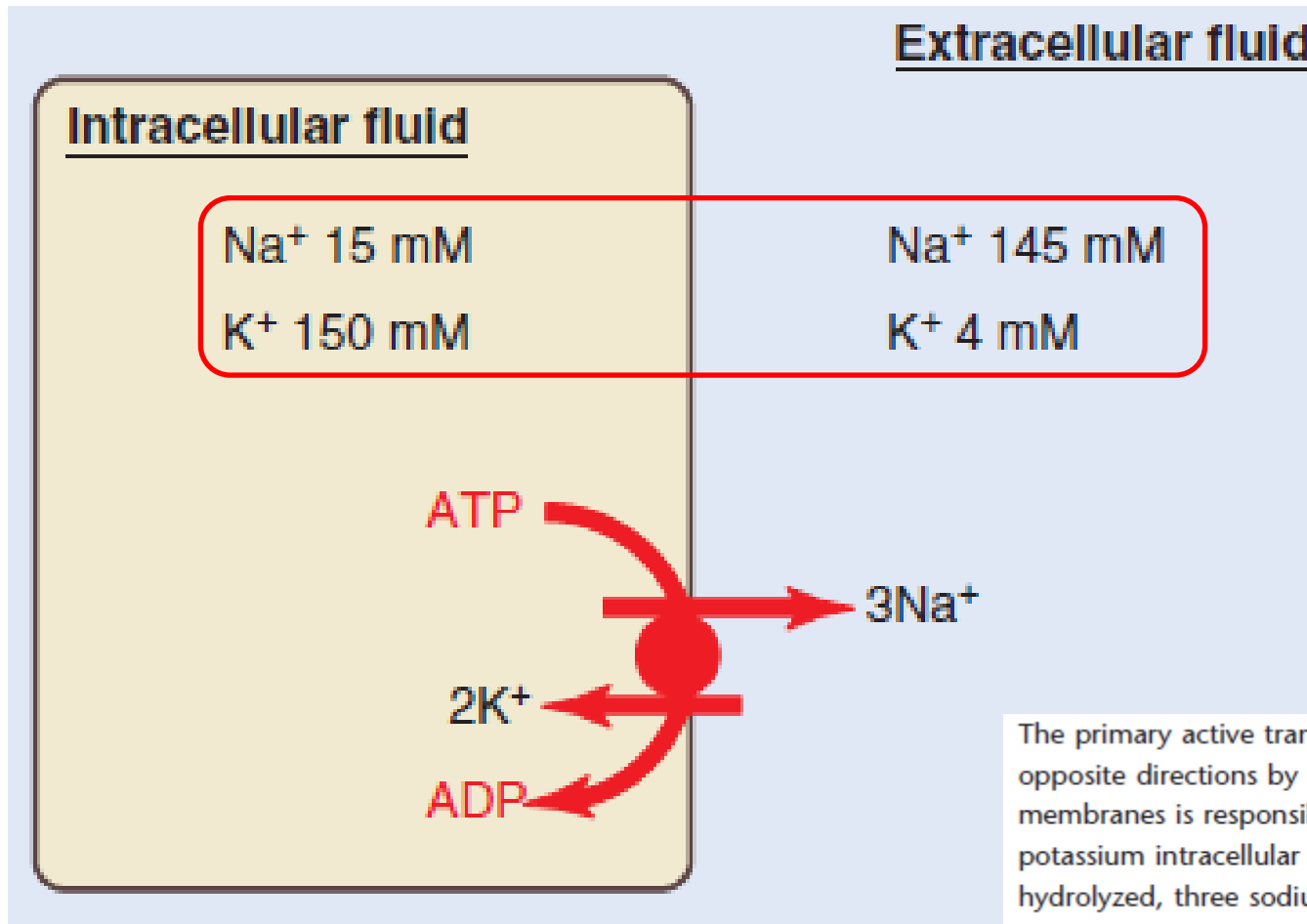
	EXTRACELLULAR FLUID	INTRACELLULAR FLUID
Na ⁺ -----	142 mEq/L	10 mEq/L
K ⁺ -----	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca ⁺⁺ -----	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
Mg ⁺⁺ -----	1.2 mEq/L	58 mEq/L
Cl ⁻ -----	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO ₃ ⁻ -----	28 mEq/L	10 mEq/L
Phosphates -----	4 mEq/L	75 mEq/L
SO ₄ ⁻ -----	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucose -----	90 mg/dl	0 to 20 mg/dl
Amino acids ----	30 mg/dl	200 mg/dl ?
Cholesterol } Phospholipids } Neutral fat }	0.5 g/dl	2 to 95 g/dl
PO ₂ -----	35 mm Hg	20 mm Hg ?
PCO ₂ -----	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH -----	7.4	7.0
Proteins -----	2 g/dl (5 mEq/L)	16 g/dl (40 mEq/L)

Distribuição de cargas na célula. Forças envolvidas



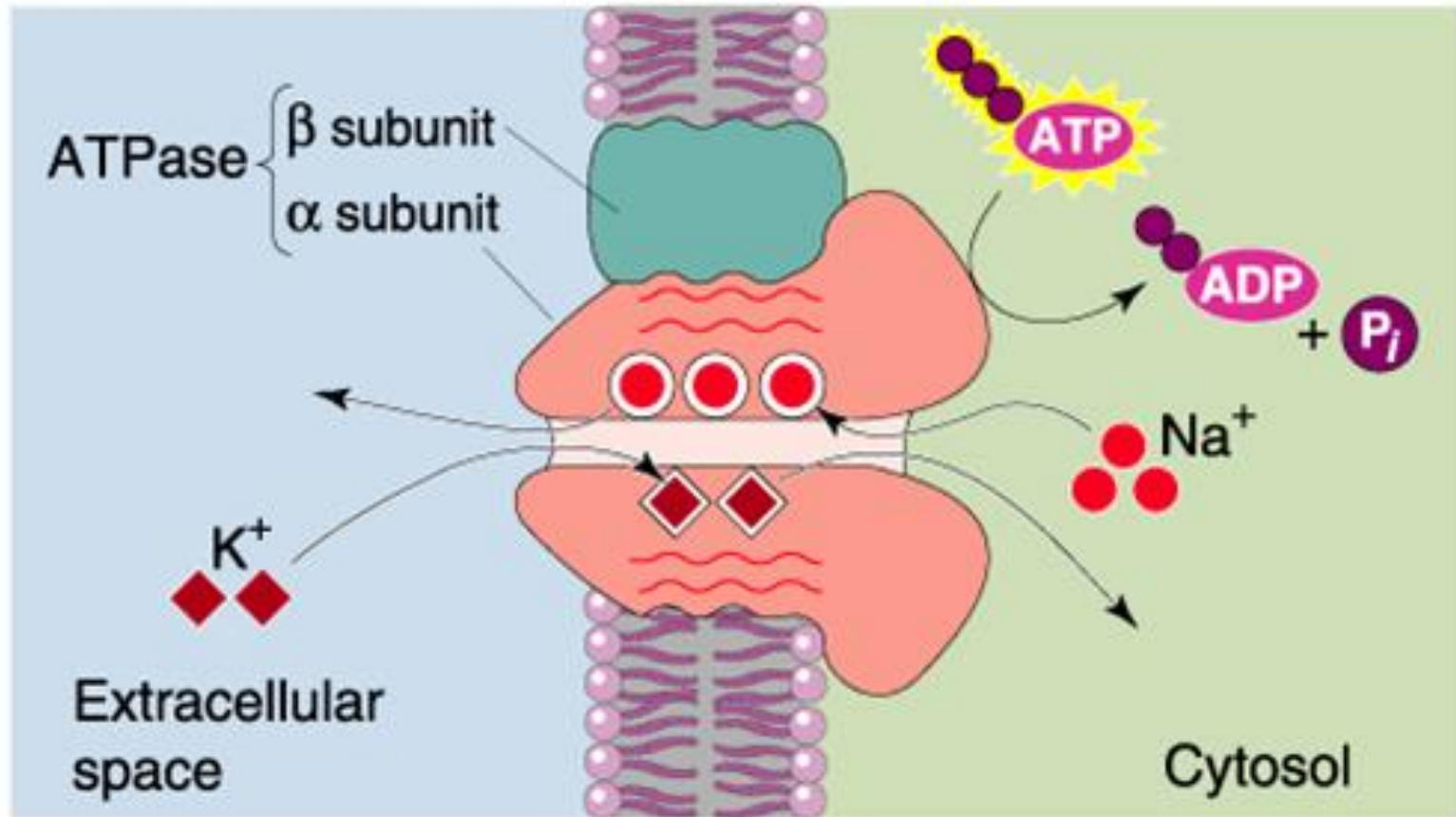
Bomba Na^+/K^+

Utiliza a fosforilação de uma molécula transportadora como fonte de energia

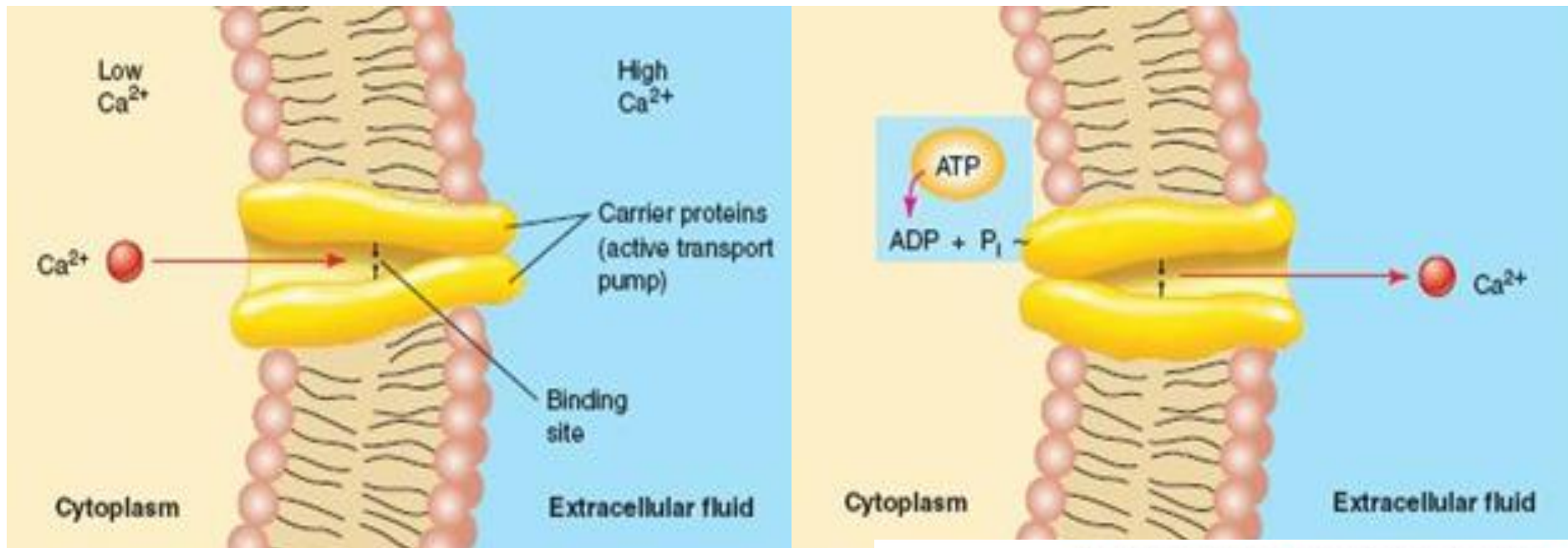


Bomba Na^+/K^+

A Na-K PUMP



Ca^{+2} ATPase (Bomba de Ca^{+2})



A model of active transport. This model (a mental construct, consistent with the scientific evidence) features a hingelike motion of the integral protein subunits.

- ✓ **Membranas do retículo sarcoplasmático, membranas mitocondriais e outros tipos de células**
- ✓ **Bombeia Ca^{++} contra seu gradiente eletroquímico, mantendo baixas as concentrações de íons Ca^{++} dentro da célula**

Transporte ativo secundário

- **Utiliza o gradiente eletroquímico como fonte de energia**
- **O movimento de um íon a favor de gradiente está acoplado ao transporte de outra molécula (nutriente: glicose ou aminoácido)**

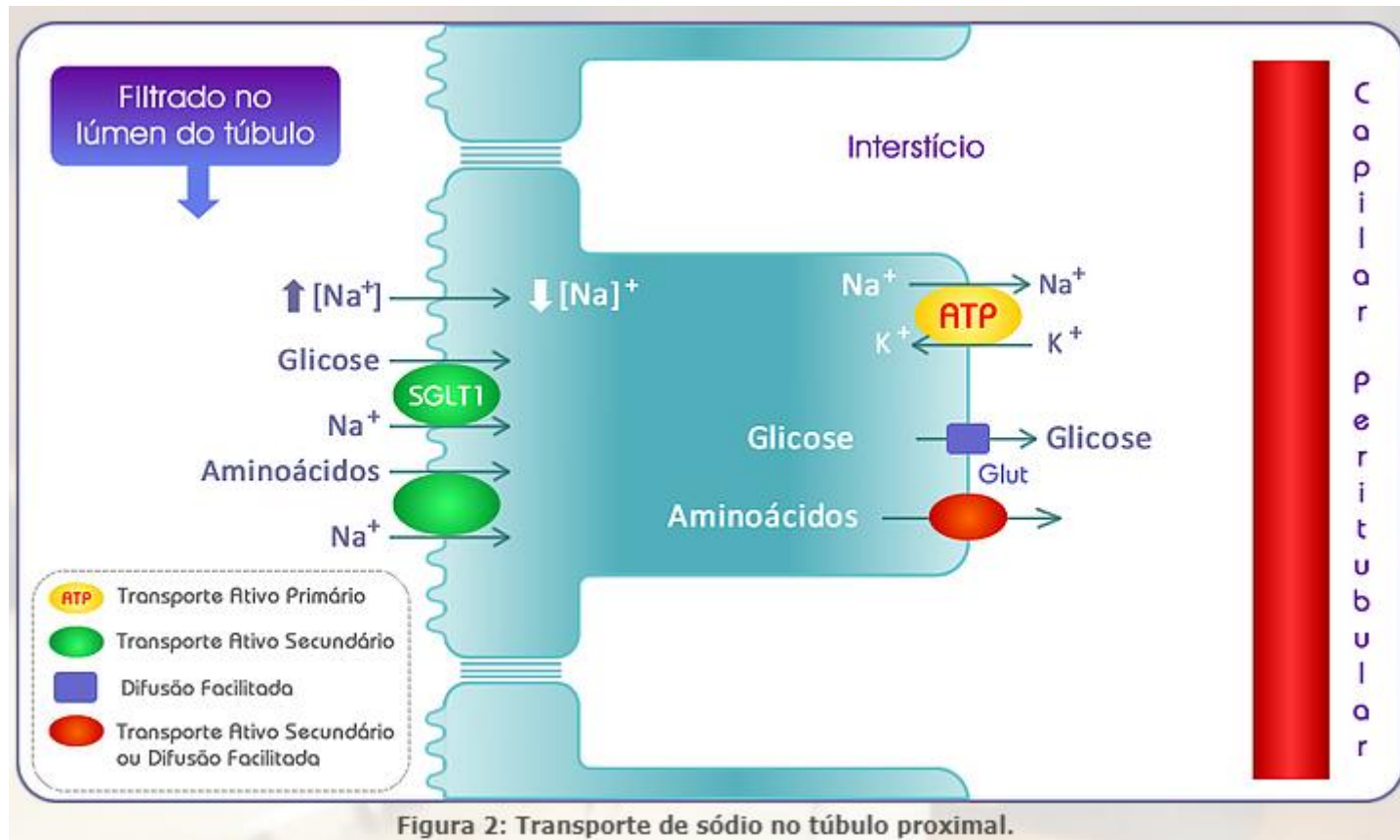
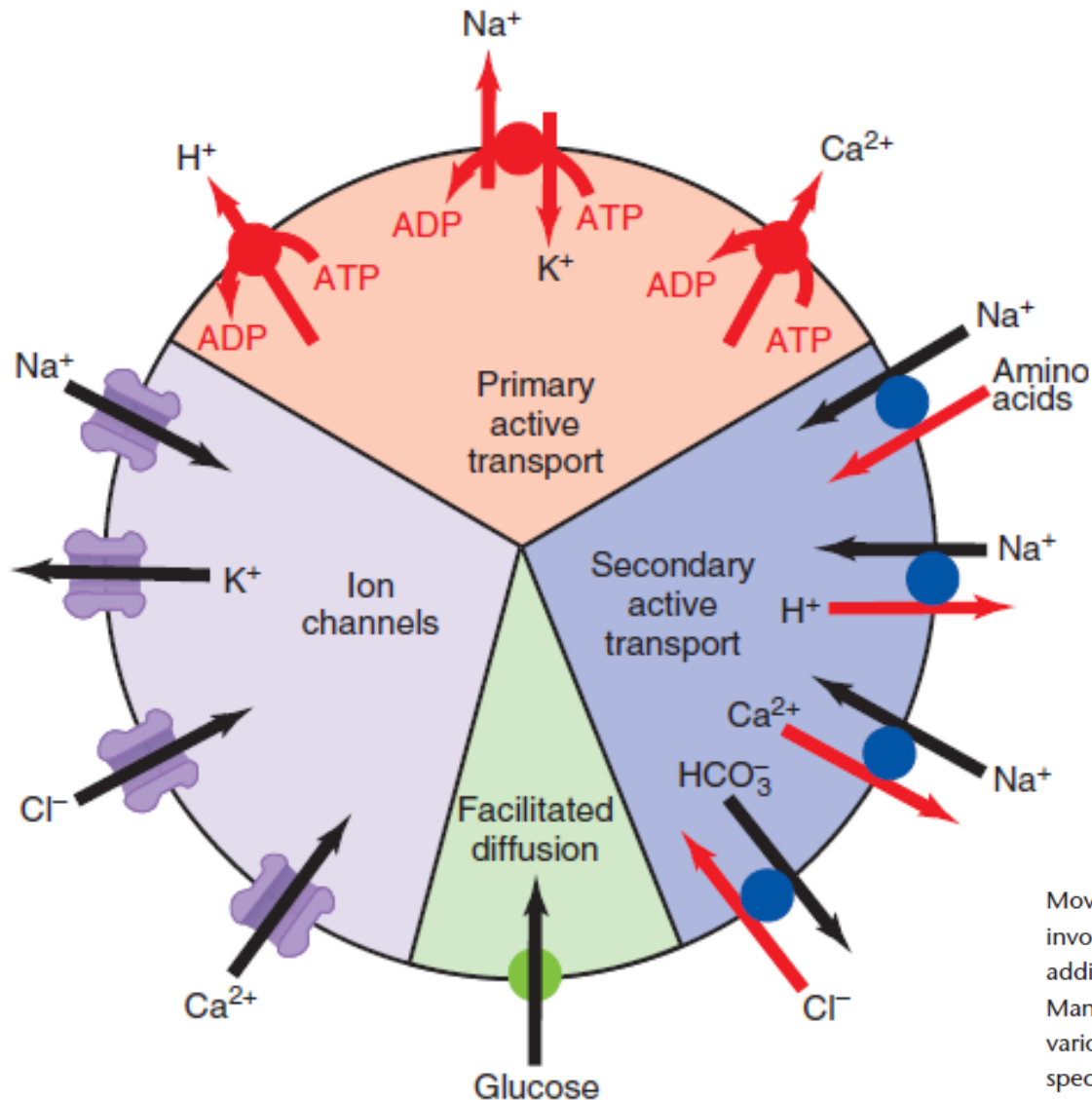


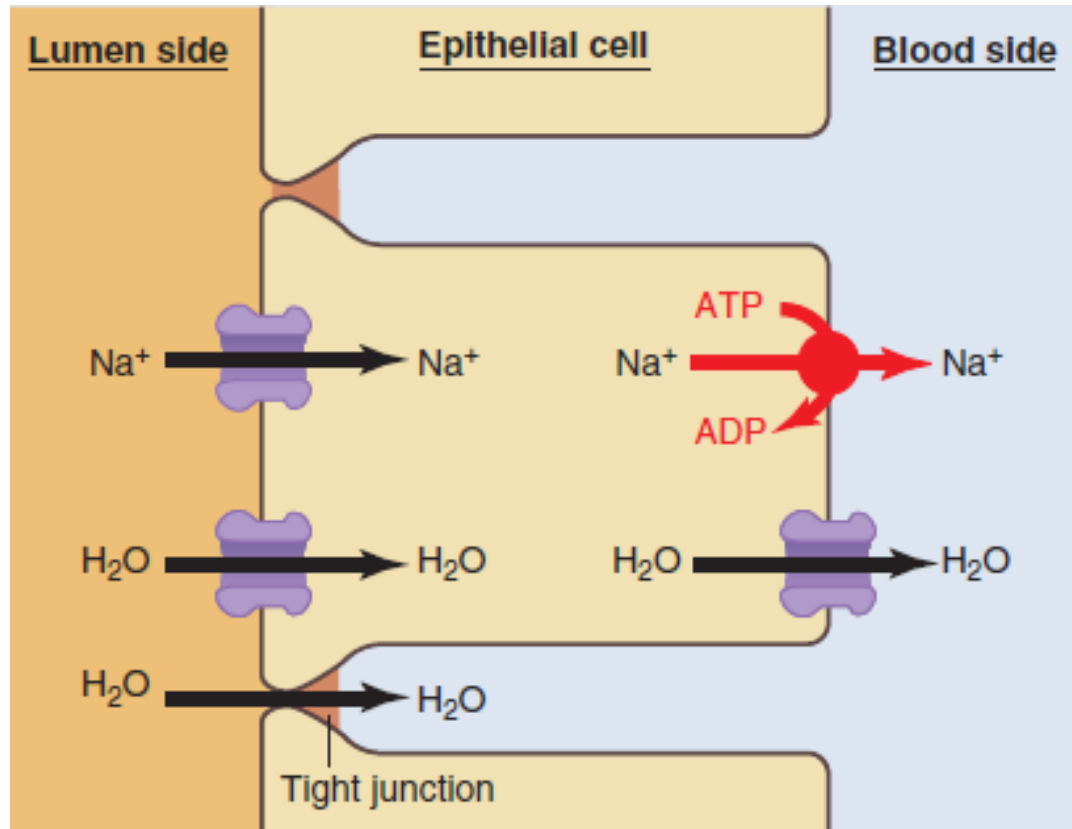
Figura 2: Transporte de sódio no túbulo proximal.

Movimento de solutos na membrana plasmática envolvendo proteínas da membrana



Movements of solutes across a typical plasma membrane involving membrane proteins. A specialized cell may contain additional transporters and channels not shown in this figure. Many of these membrane proteins can be modulated by various signals leading to a controlled increase or decrease in specific solute fluxes across the membrane.

Movimento da água



- É facilitado por canais nas membranas biológicas
- Depende do **balanço de cargas dos solutos** e da **pressão osmótica da solução**.

Osmose, movimento da água e regulação do volume celular.

Osmose → fluxo de água por uma membrana semipermeável, a partir de um compartimento em que a concentração de solutos é menor, para aquele em que a concentração de solutos é maior.

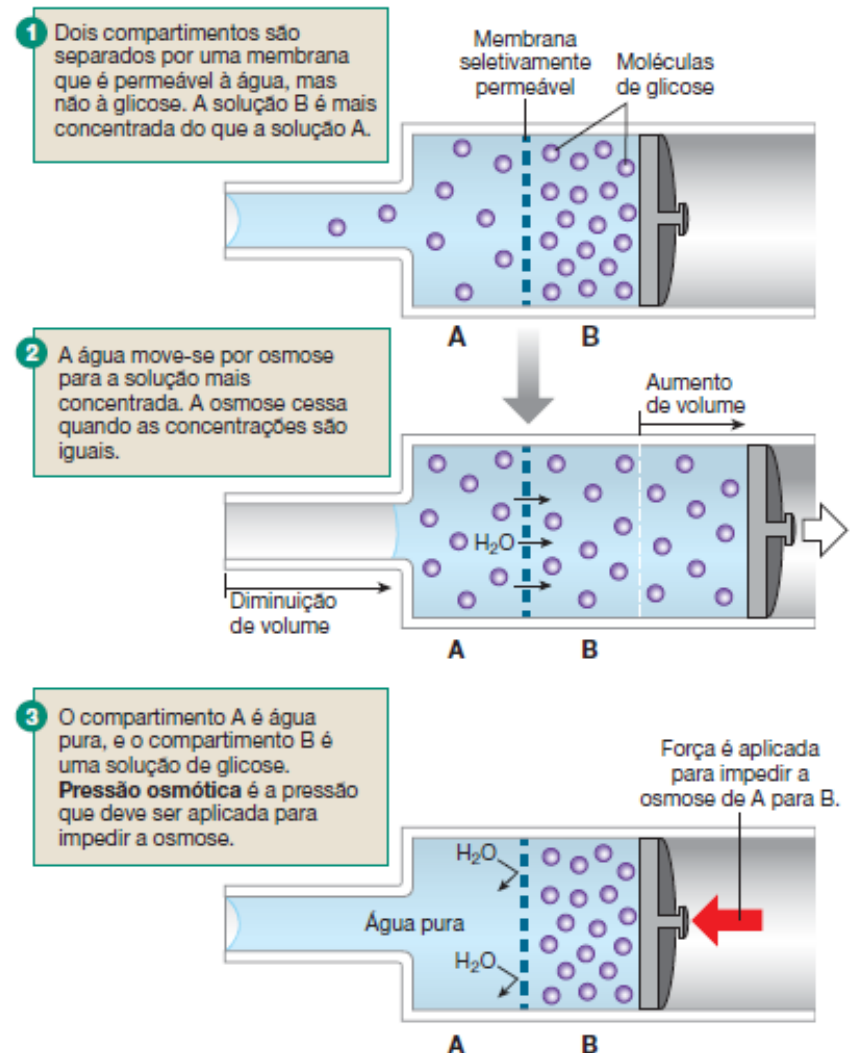
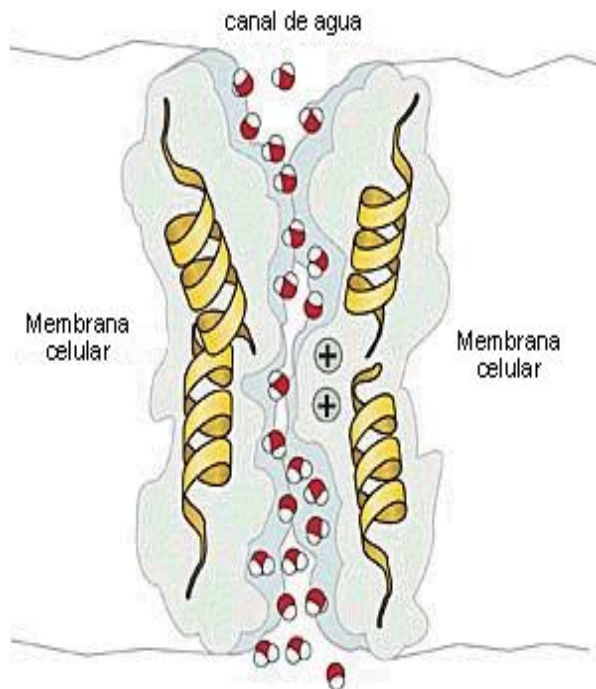
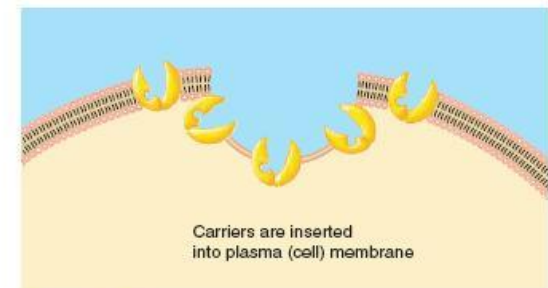
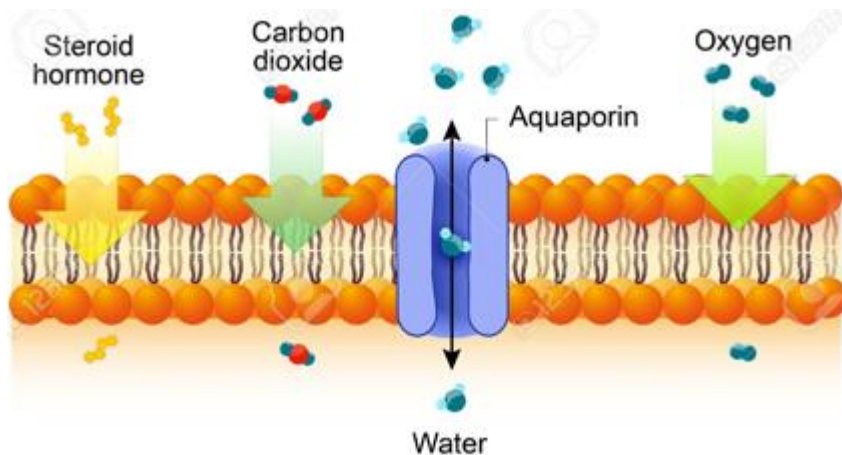
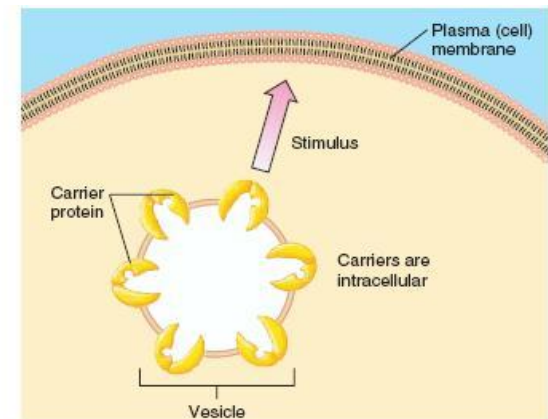


FIGURA 5.2 Osmose e pressão osmótica.

Aquaporinas: proteínas transportadoras de água



Proteínas de membrana - Vesículas de aquaporina no citoplasma funcionam como “estoques de poros” em caso de demanda do organismo



■ **Figure 6.15** The insertion of carrier proteins into the plasma (cell) membrane. In the unstimulated state, carrier proteins (such as those for glucose) may be located in the membrane of intracellular vesicles. In response to stimulation, the vesicle fuses with the plasma membrane and the carriers are thereby inserted into the membrane.

Onde ocorre transporte acoplado?

Exemplos

- ✓ **Epitélio do estômago (Antiporte entre HCO_3^- e Cl^- para formação do suco gástrico)**
- ✓ **Epitélio do intestino (Simporte entre glicose e Na^+)**
- ✓ **Célula muscular cardíaca (Antiporte entre Ca^{++} e Na^+)**
- ✓ **Eritrócitos (Antiporte entre HCO_3^- e Cl^- para trocas gasosas)**
- ✓ **Formação da urina – néfron**
- ✓ **Formação do osso (reabsorção óssea)**

Formação do suco gástrico (Bomba de prótons H^+)

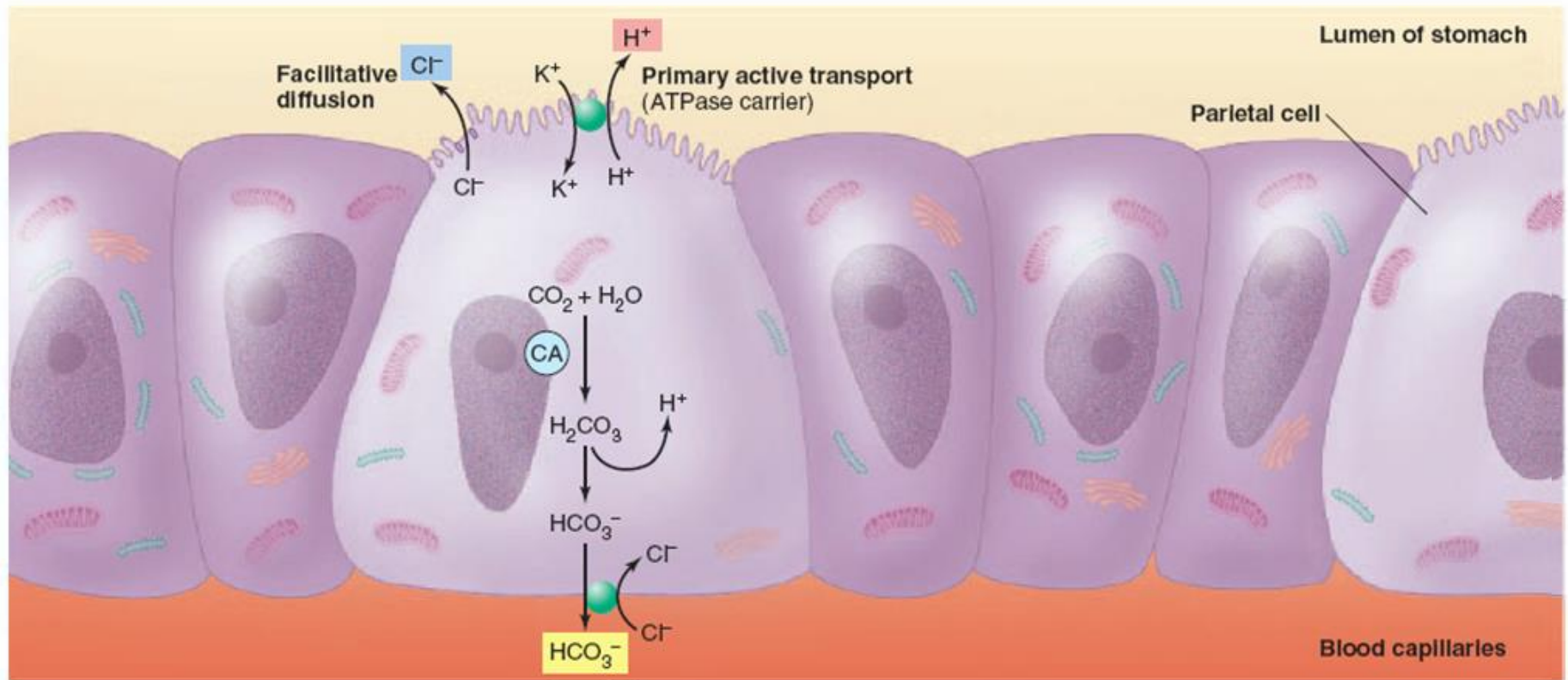
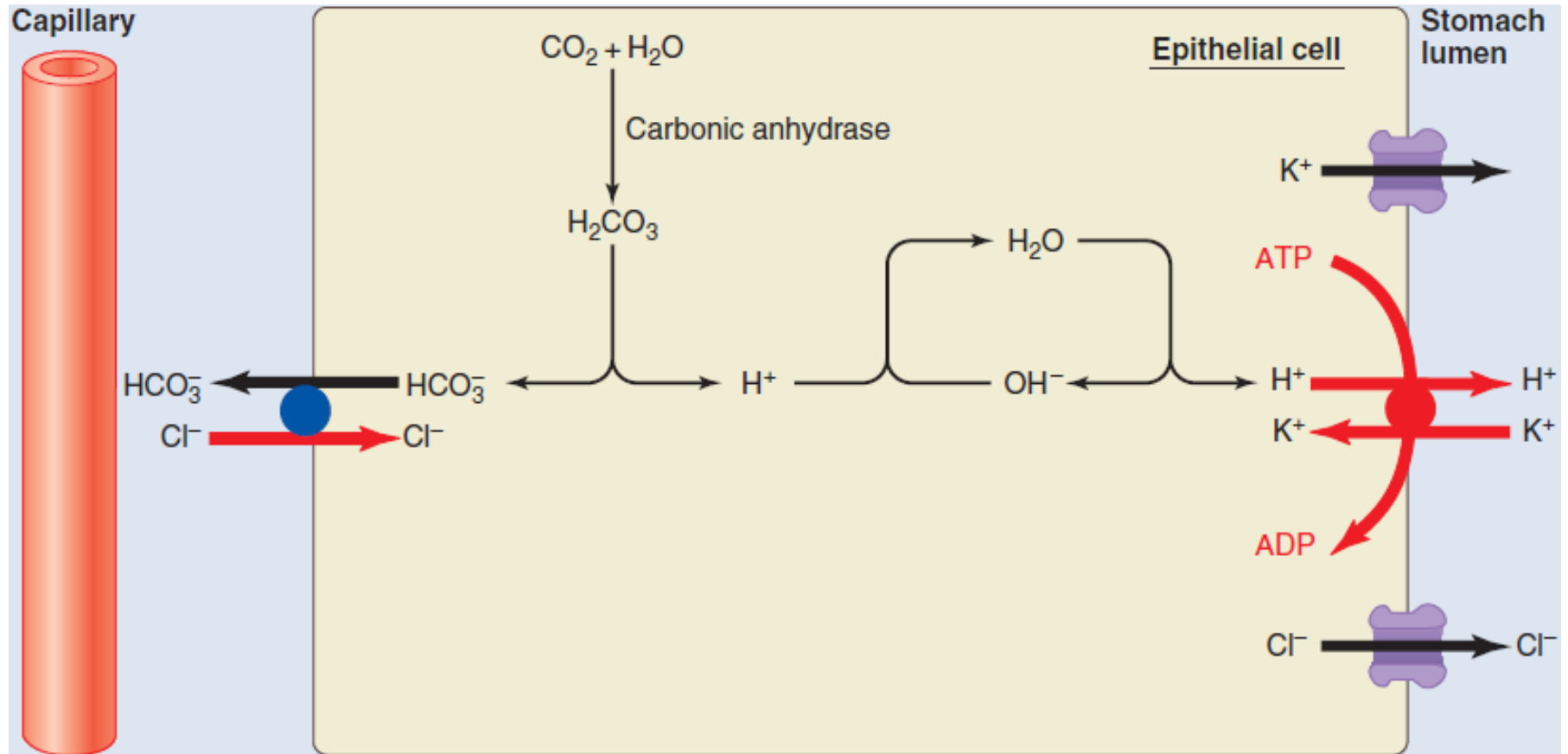


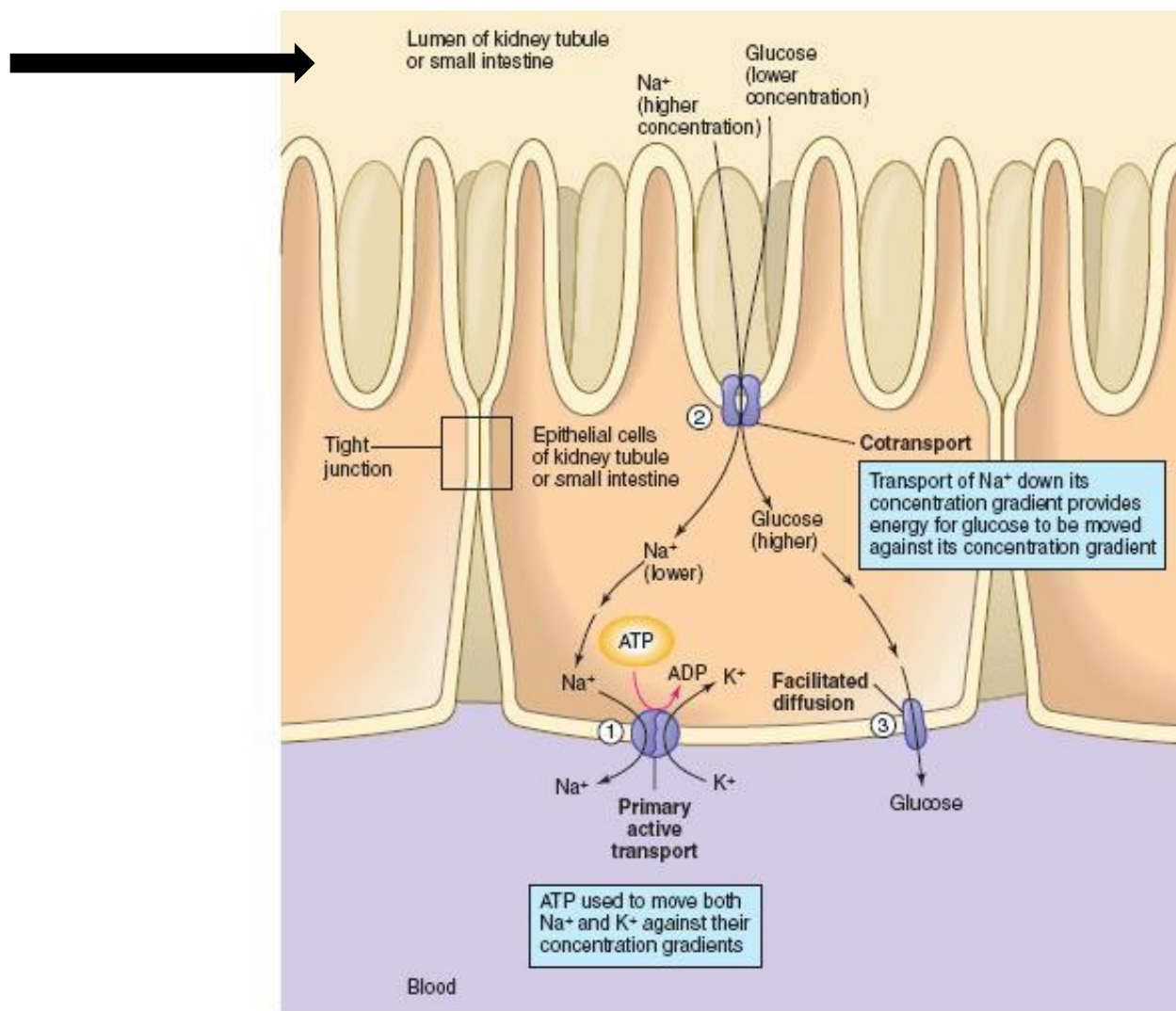
Figure 18.8 Secretion of gastric acid by parietal cells. The apical membrane (facing the lumen) secretes H^+ in exchange for K^+ using a primary active transport carrier that is powered by the hydrolysis of ATP. The basolateral membrane (facing the blood) secretes bicarbonate (HCO_3^-) in exchange for Cl^- . The Cl^- moves into the cell against its electrochemical gradient, powered by the downhill movement of HCO_3^- out of the cell. This HCO_3^- is produced by the dissociation of carbonic acid (H_2CO_3), which is formed from CO_2 and H_2O by the action of the enzyme carbonic anhydrase (abbreviated CA). The Cl^- then leaves the apical portion of the membrane by diffusion through a membrane channel. The parietal cells thus secrete HCl into the stomach lumen as they secrete HCO_3^- into the blood.

Formação do suco gástrico (Bomba de prótons H^+)



Secretion of hydrochloric acid by parietal cells. The hydrogen ions secreted into the lumen by primary active transport are derived from the breakdown of water molecules, leaving hydroxyl ions (OH^-) behind. These hydroxyl ions are neutralized by combination with other hydrogen ions generated by the reaction between carbon dioxide and water, a reaction catalyzed by the enzyme carbonic anhydrase, which is present in high concentrations in parietal cells. The bicarbonate ions formed by this reaction move out of the parietal cell on the blood side, in exchange for chloride ions.

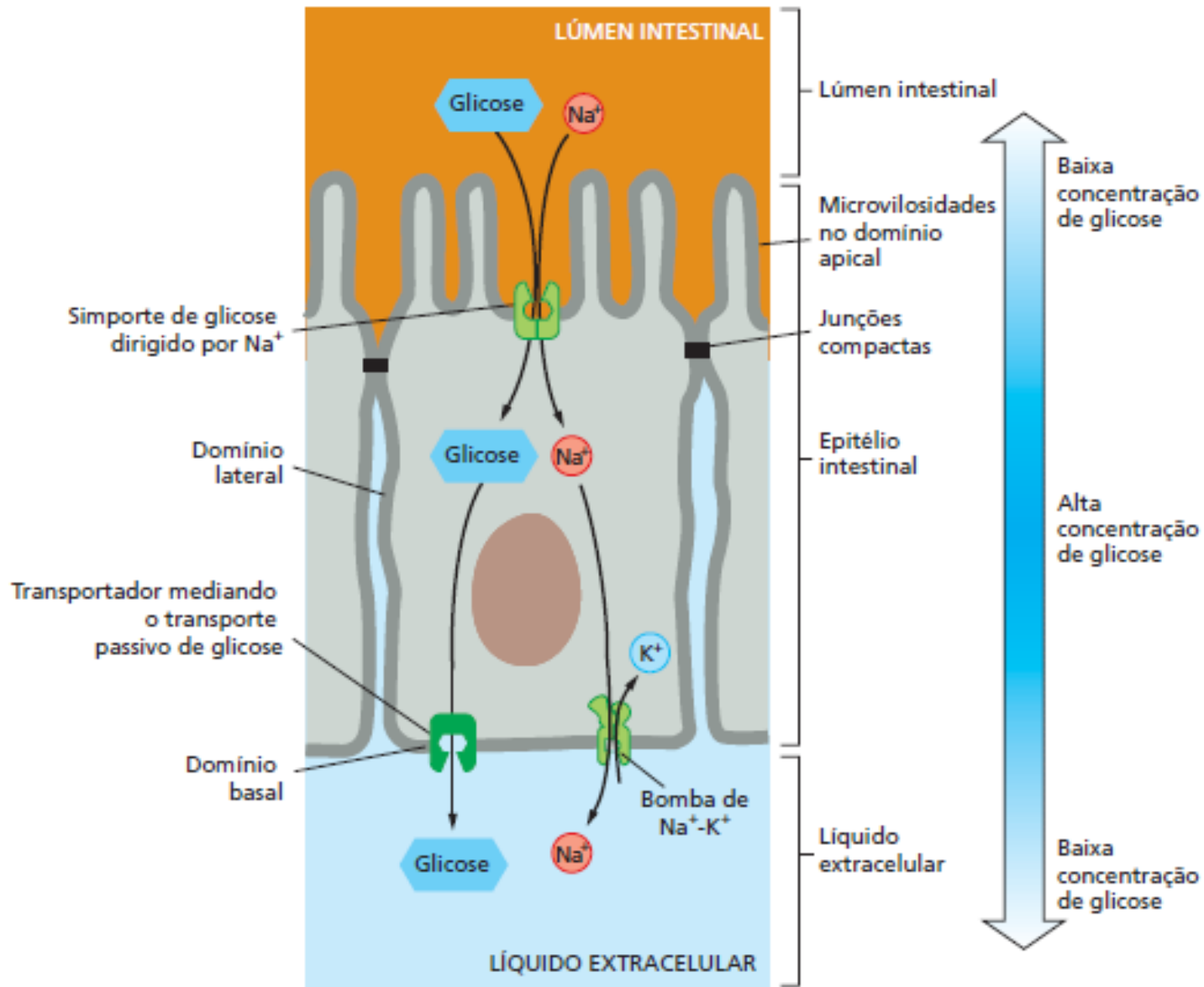
Epitélio do tubular renal – Absorção da glicose



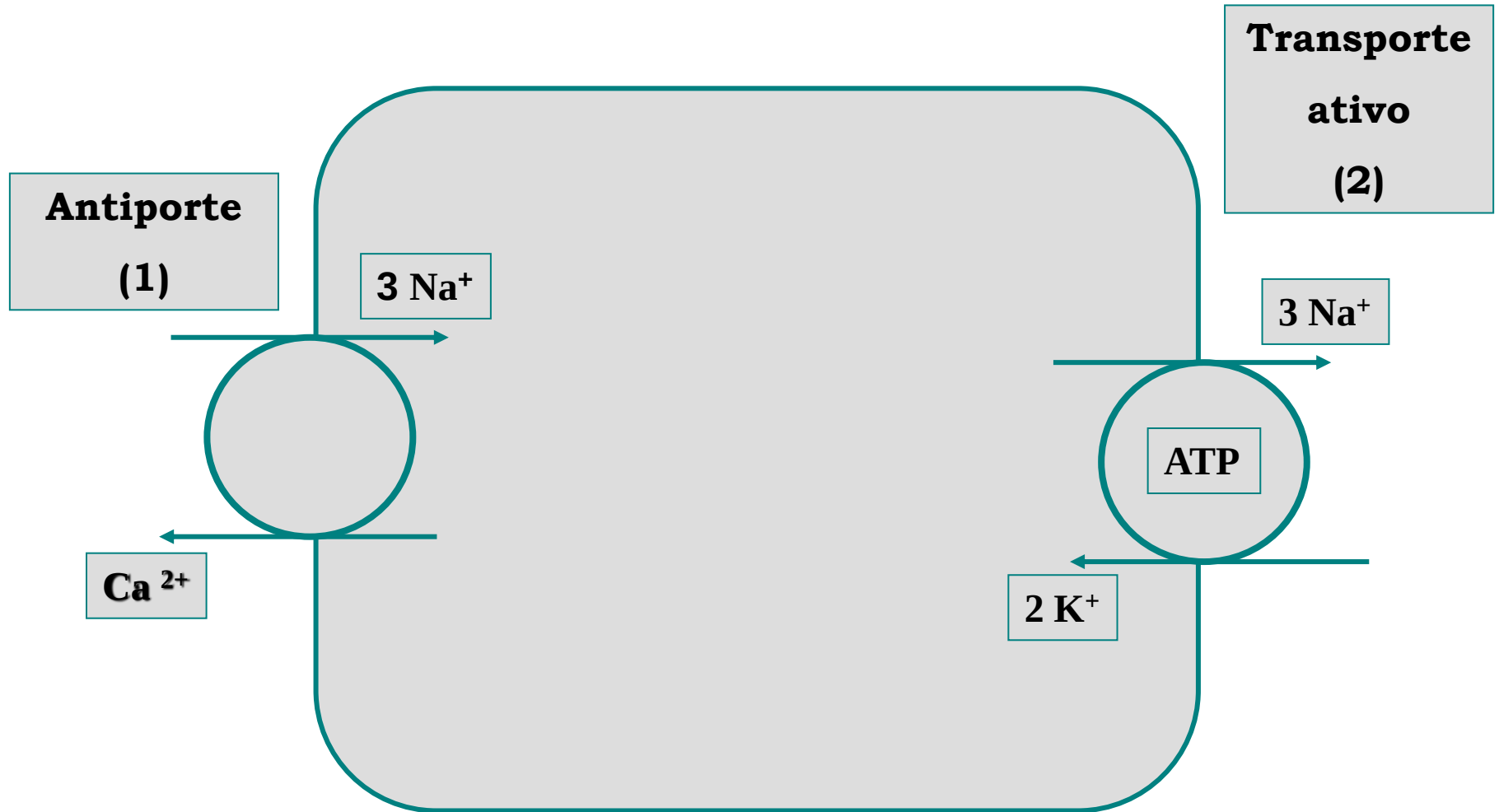
3 passos

Figure 6.19 Transport processes involved in the epithelial absorption of glucose. When glucose is to be absorbed across the epithelial membranes of the kidney tubules or the small intestine, several processes are involved. (1) Primary active transport (the Na⁺/K⁺ pumps) in the basal membrane use ATP to maintain a low intracellular concentration of Na⁺. (2) Secondary active transport uses carriers in the apical membrane to transport glucose up its concentration gradient, using the energy from the "downhill" flow of Na⁺ into the cell. Finally, (3) facilitated diffusion of glucose using carriers in the basal membrane allows the glucose to leave the cells and enter the blood.

Epitélio intestinal – Absorção da glicose



Célula muscular cardíaca



Eritrócitos (Troca gasosa/CO₂ e transporte iônico)

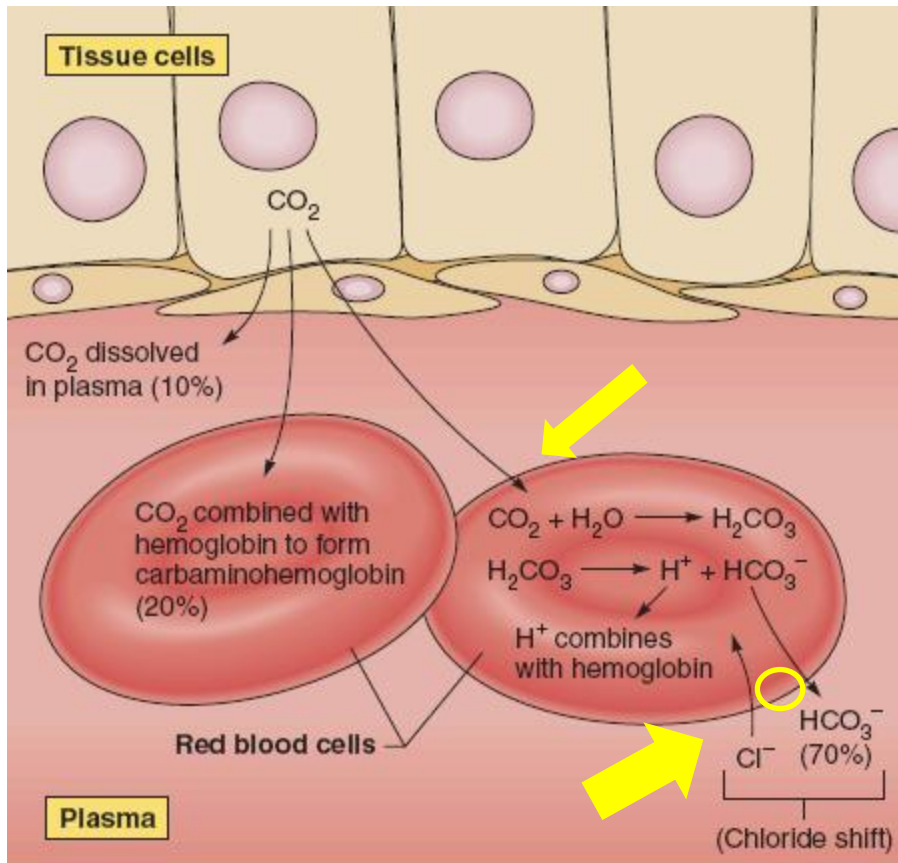


Figure 16.38 Carbon dioxide transport and the chloride shift. Carbon dioxide is transported in three forms: as dissolved CO₂ gas, attached to hemoglobin as carbaminohemoglobin, and as carbonic acid and bicarbonate. Percentages indicate the proportion of CO₂ in each of the forms. Notice that when bicarbonate (HCO₃⁻) diffuses out of the red blood cells, Cl⁻ diffuses in to retain electrical neutrality. This exchange is the chloride shift.

Tecidos

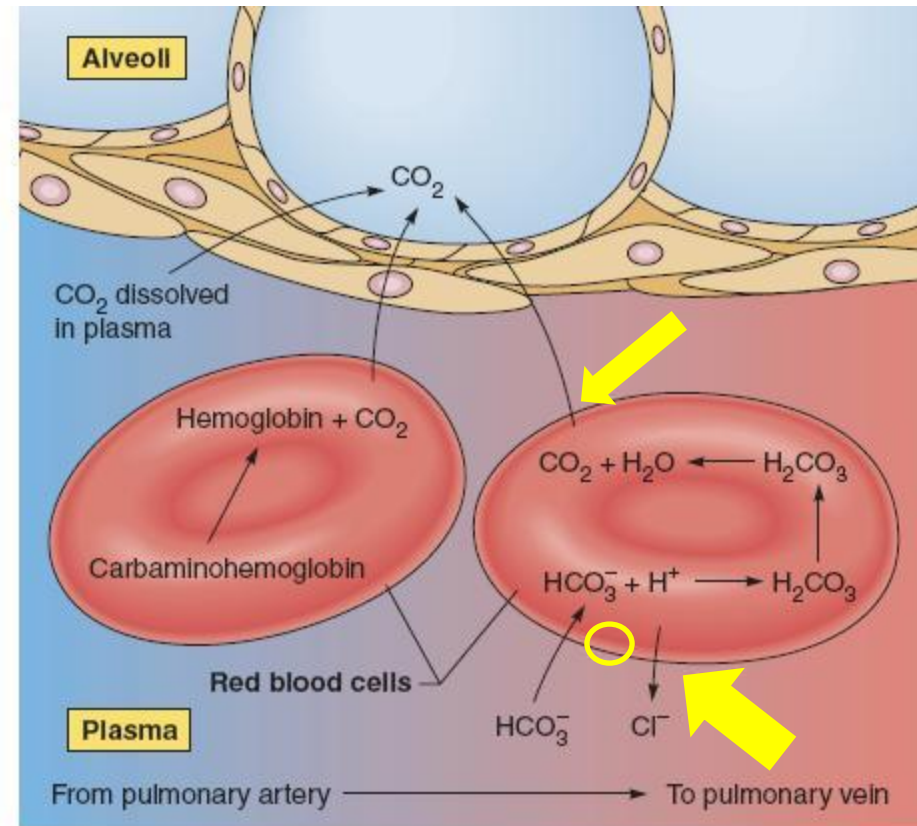
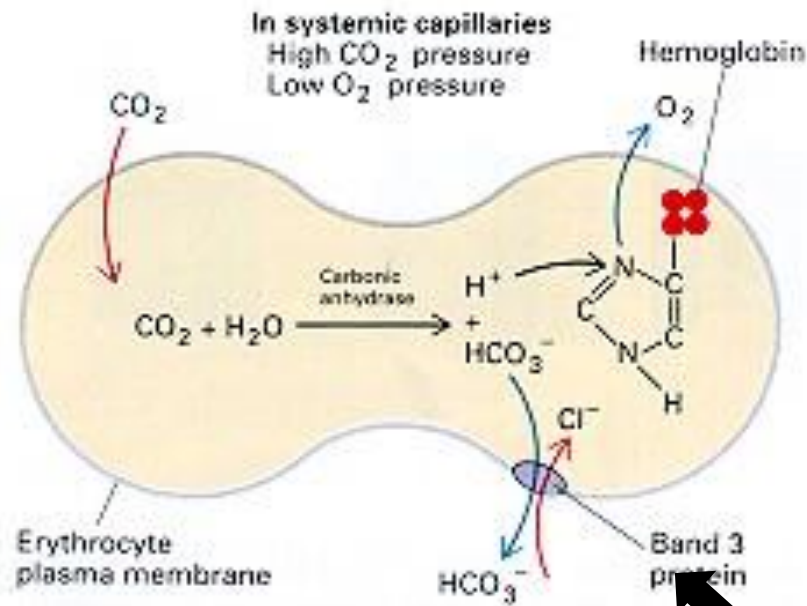


Figure 16.39 The reverse chloride shift in the lungs. Carbon dioxide is released from the blood as it travels through the pulmonary capillaries. A "reverse chloride shift" occurs during this time, and carbonic acid is transformed into CO₂ and H₂O. The CO₂ is eliminated in the exhaled air.

Pulmões

Tecidos

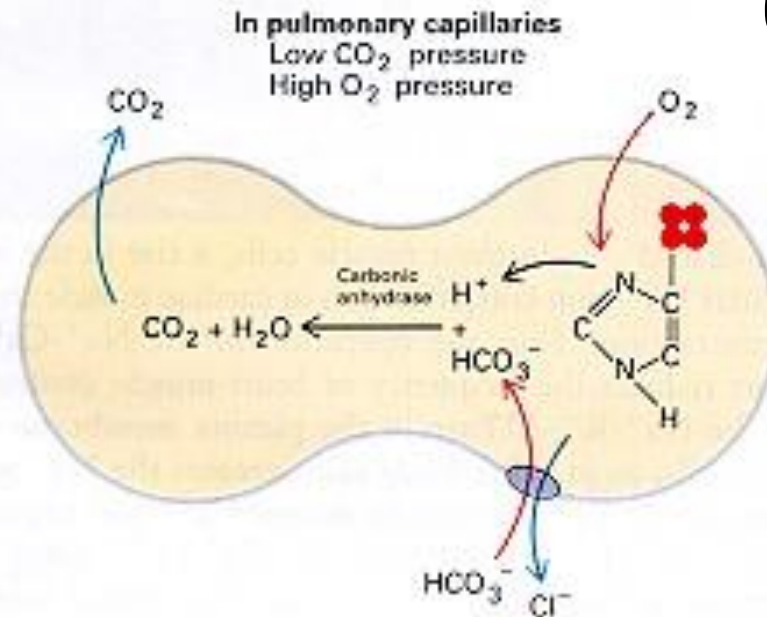


Eritrócitos
(Trocas gasosas/
 O_2 e CO_2)

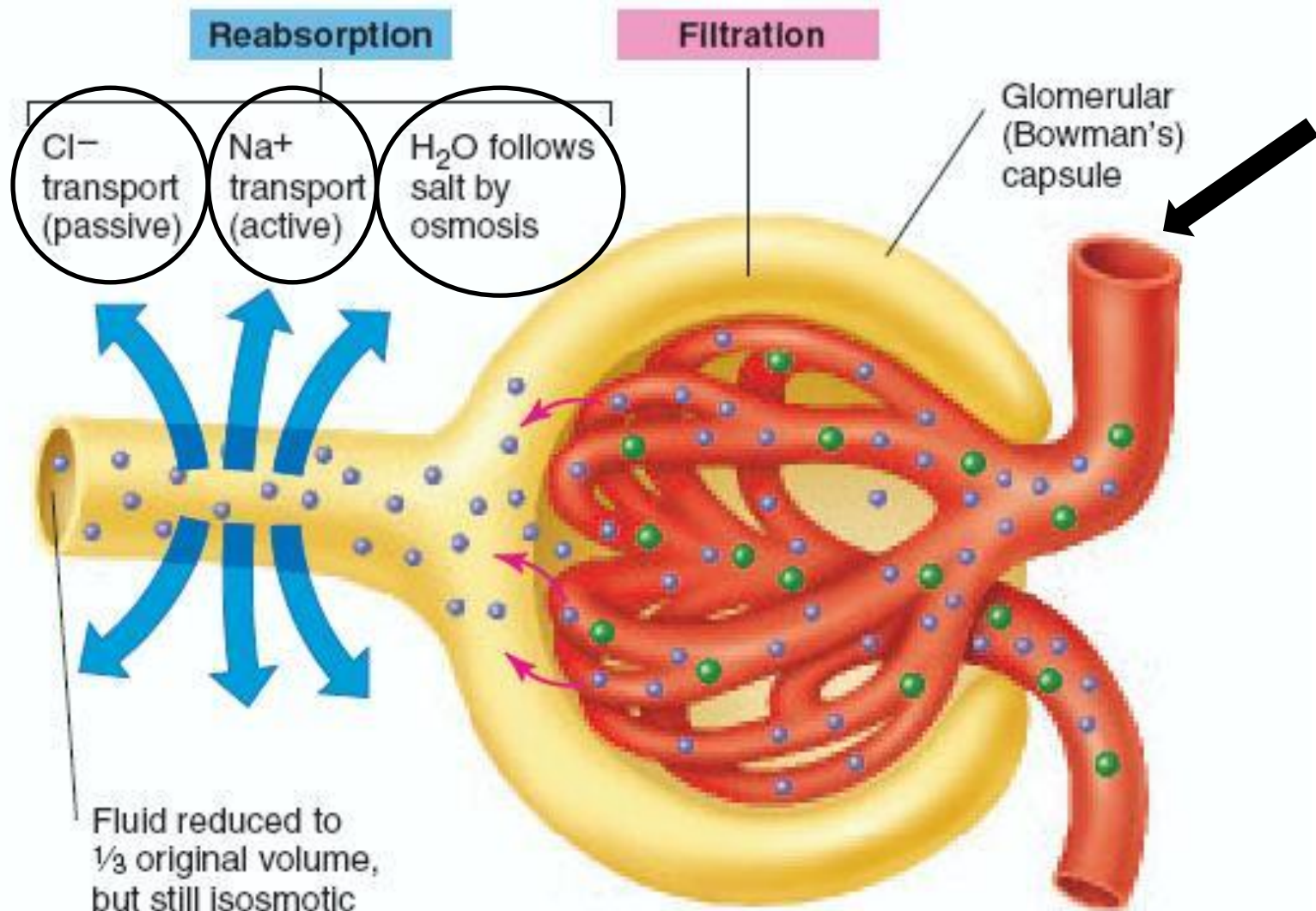
Antiporte

(troca de ânions)

Pulmões



Rim / formação da urina



Estrutura dos rins

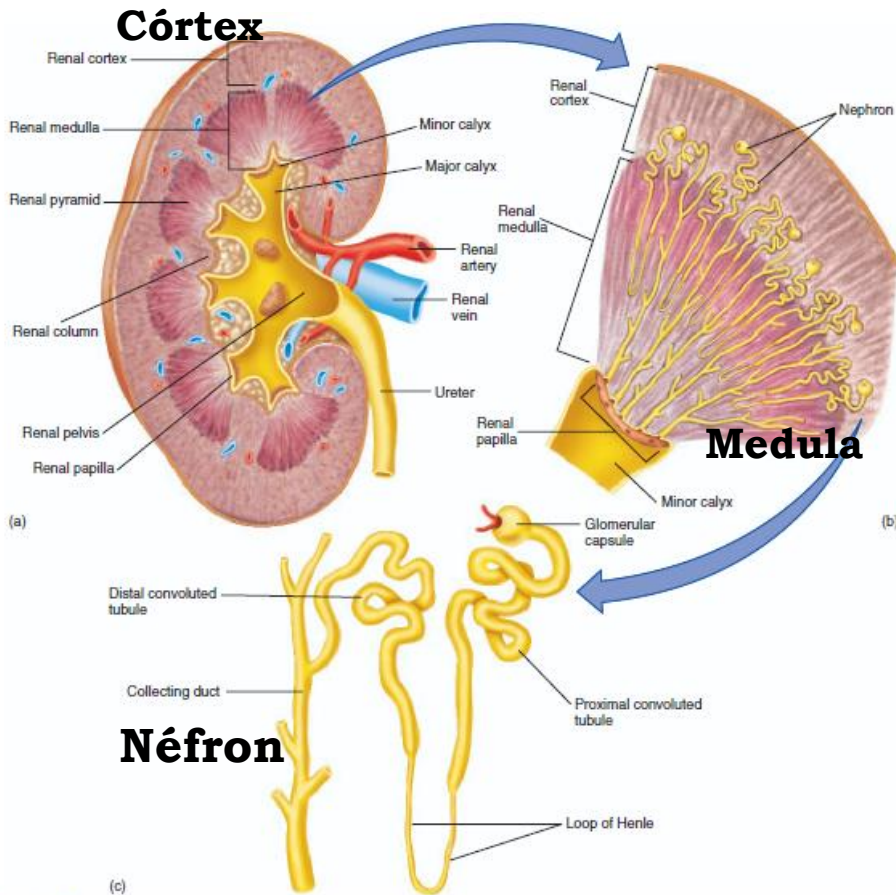


Figure 17.2 The structure of a kidney. The figure depicts (a) a coronal section of a kidney and (b) a magnified view of the contents of a renal pyramid. (c) A single nephron tubule, microscopic in actual size, is shown isolated.

Microcirculação dos néfrons

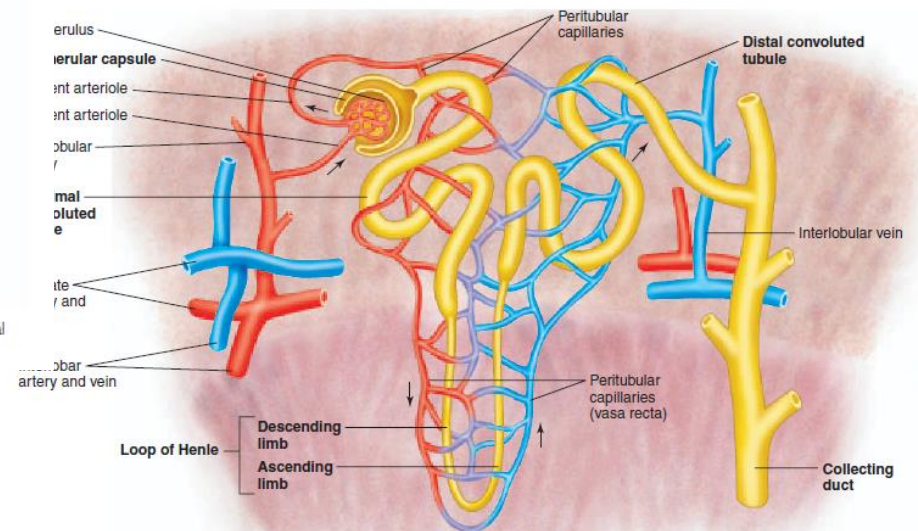
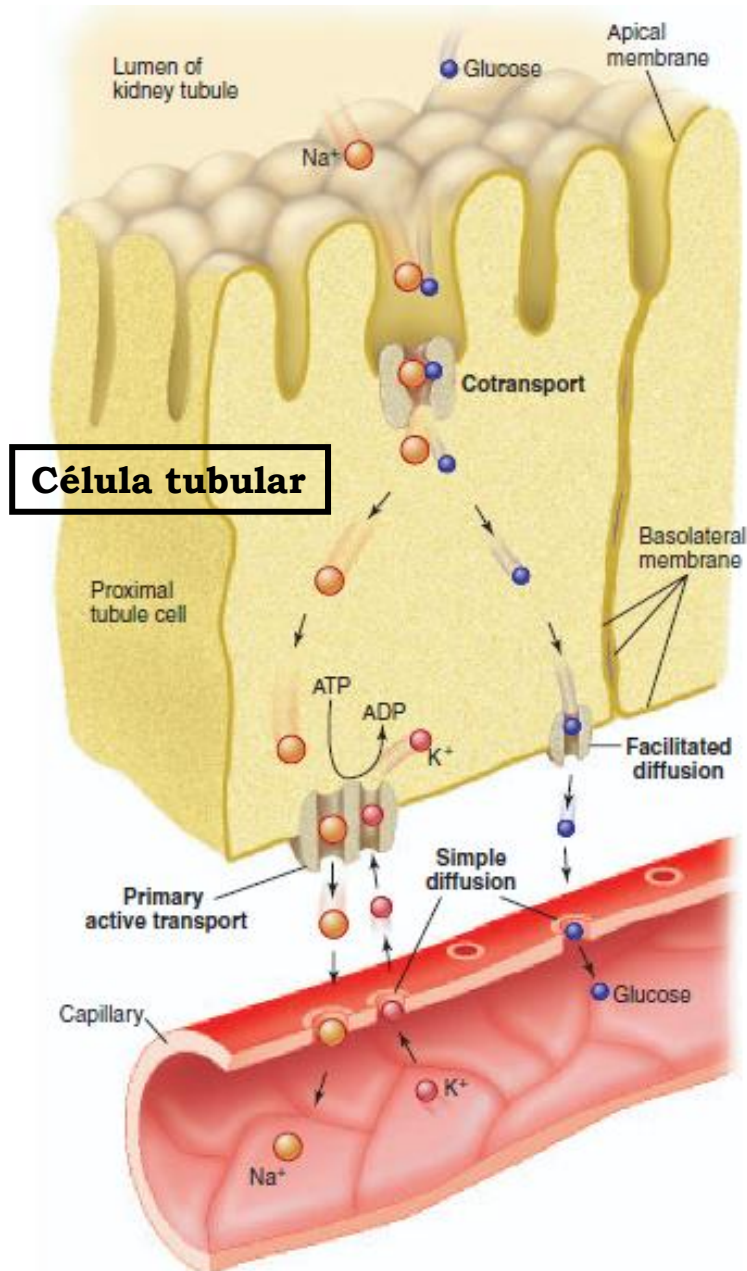


Figure 17.5 The nephron tubules and associated blood vessels. In this simplified illustration, the blood flow from a glomerulus to an efferent arteriole, to the peritubular capillaries, and to the venous drainage of the kidneys is indicated with arrows. The names for the different regions of the nephron tubules are indicated with boldface type.

Transporte ativo: primário e secundário



Mecanismo de reabsorção tubular

Sódio e glicose

Moléculas passam da membrana apical para a membrana basolateral em direção ao capilar

- 1) Transporte acoplado de glicose e **sódio**
- 2) Transporte ativo de **sódio**
- 3) Difusão facilitada de glicose

■ **Figure 17.13** The mechanism of reabsorption in the proximal tubule. The appearance of proximal tubule cells in the electron microscope is illustrated. Molecules that are reabsorbed pass through the tubule cells from the apical membrane (facing the filtrate) to the basolateral membrane (facing the blood). There is coupled transport (a type of active transport) of glucose and Na⁺ into the cytoplasm, and primary active transport of Na⁺ across the basolateral membrane by the Na⁺/K⁺ pump.

pH da urina (5,5 – 7)

Os rins controlam o pH ajustando a quantidade de HCO_3^- excretada ou reabsorvida. Está relacionado à reabsorção de Na^+ e à secreção de H^+ .

- secreção de H^+ transforma HCO_3^- em CO_2 e H_2O ;
- secreção de H^+ transforma HPO_4^- em H_2PO_4^- .
- Secreção de H^+ transforma NH_3 em NH_4^+

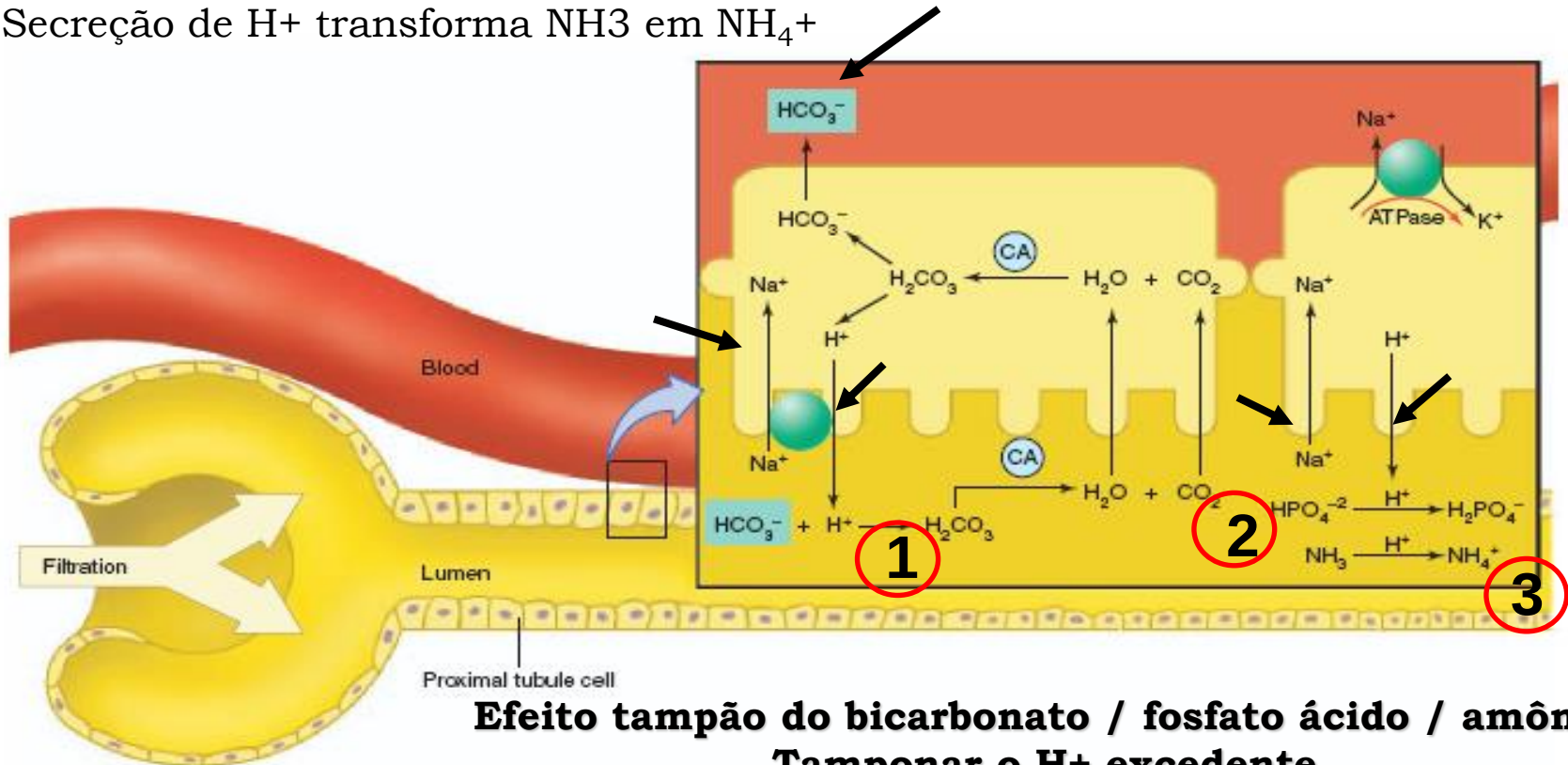
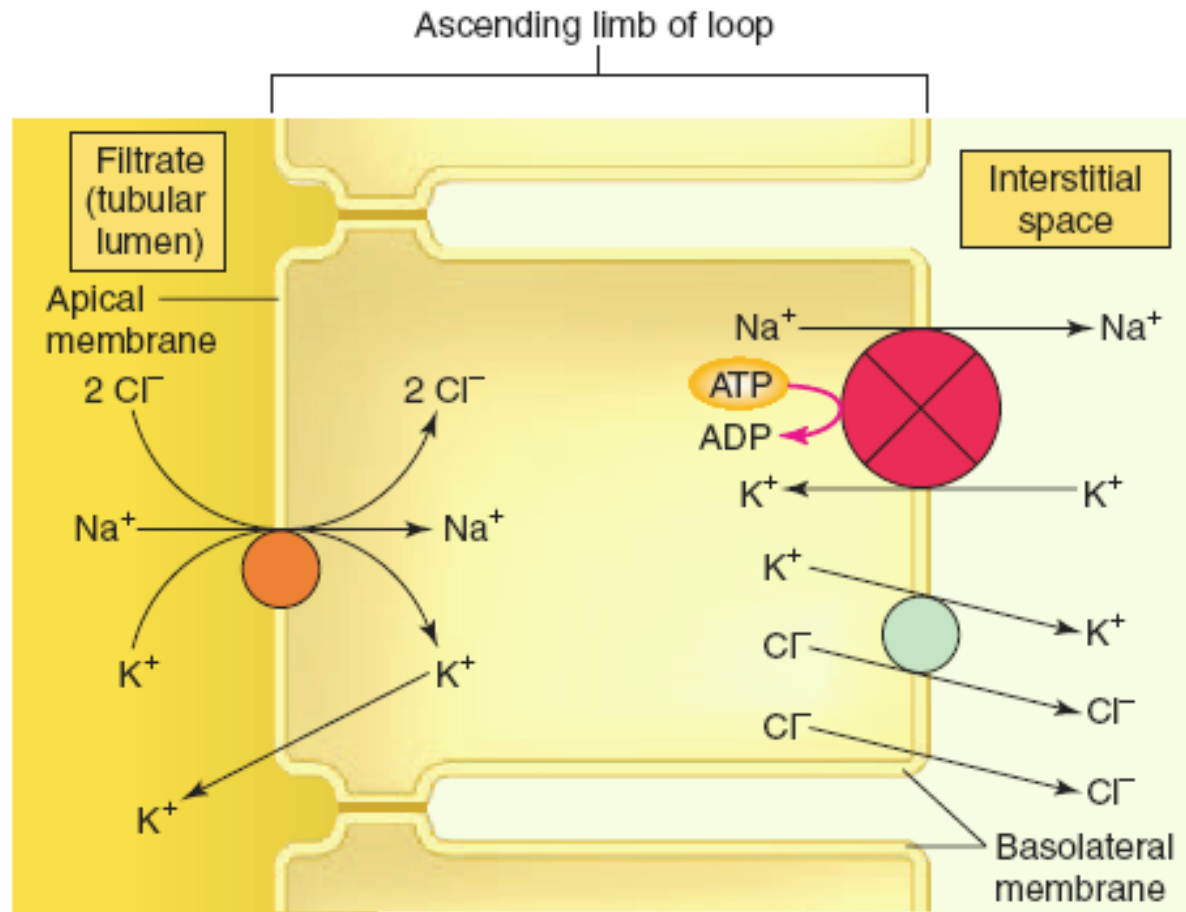


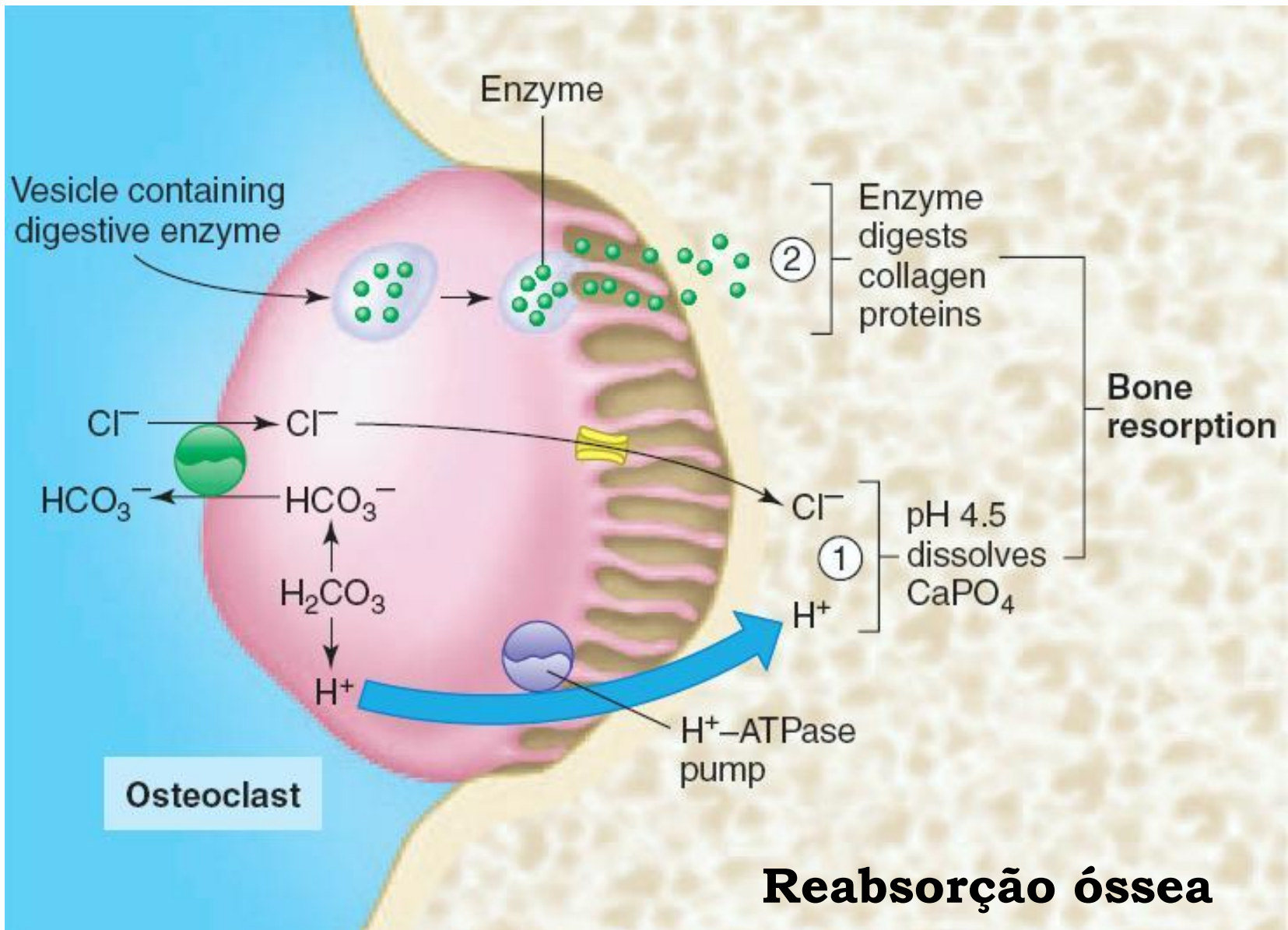
Figure 17.28 Acidification of the urine. This diagram summarizes how the urine becomes acidified and how bicarbonate is reabsorbed from the filtrate. It also depicts the buffering of the urine by phosphate and ammonium buffers. (CA = Carbonic anhydrase.) The inset depicts an expanded view of proximal tubule cells.

Rim

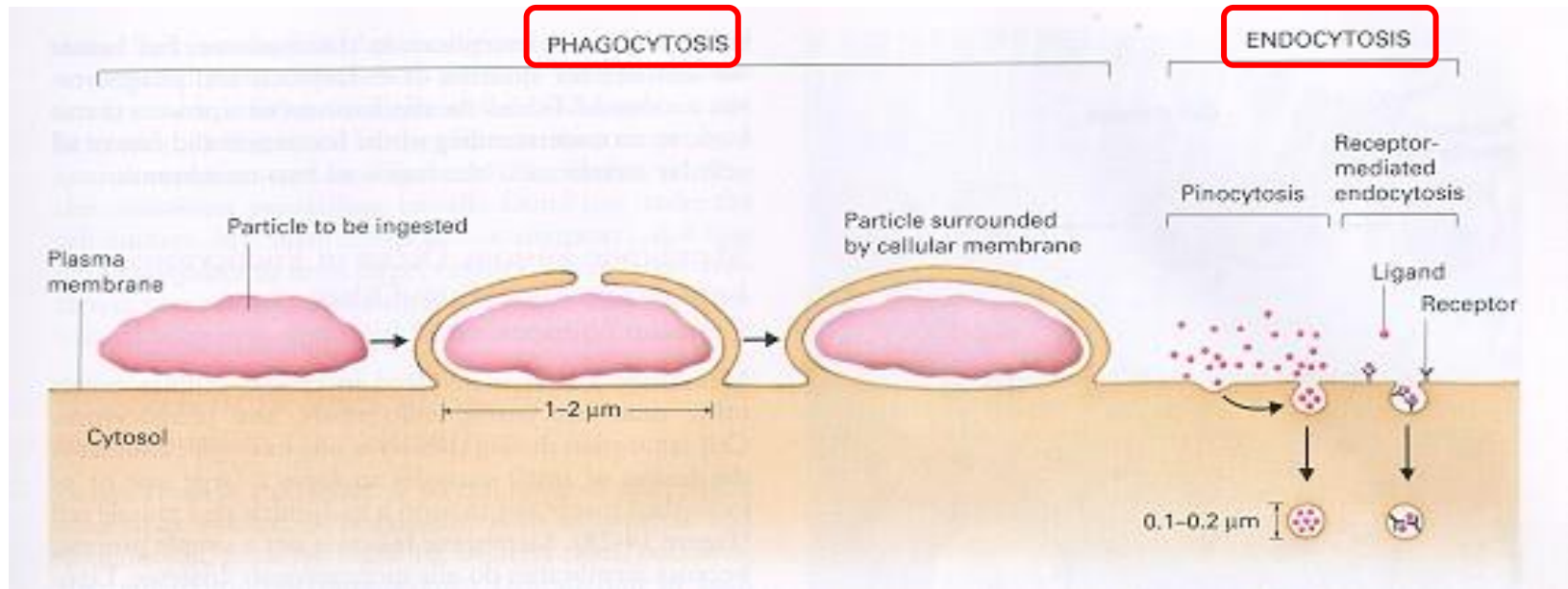


■ **Figure 17.15** The transport of ions in the ascending limb. In the thick segment of the ascending limb of the loop, Na^+ and K^+ together with two Cl^- enter the tubule cells. Na^+ is then actively transported out into the interstitial space and Cl^- follows passively. The K^+ diffuses back into the filtrate, and some also enters the interstitial space.

Formação do osso



Transporte vesicular (macromoléculas)



Processos celulares que permitem a internalização de macromoléculas - volumes grandes, sejam líquidos ou sólidos (bactérias, protozoários).

- 1) Partícula alvo (ligante) liga-se à superfície da célula (**proteína receptora**)**
- 2) Membrana plasmática se expande, envolve e internaliza a partícula**
- 3) Vesículas formadas por **fagocitose** - maiores ($1-2\ \mu\text{m}$) que as formadas por **endocitose** ($0,1 - 0,2\ \mu\text{m}$)**

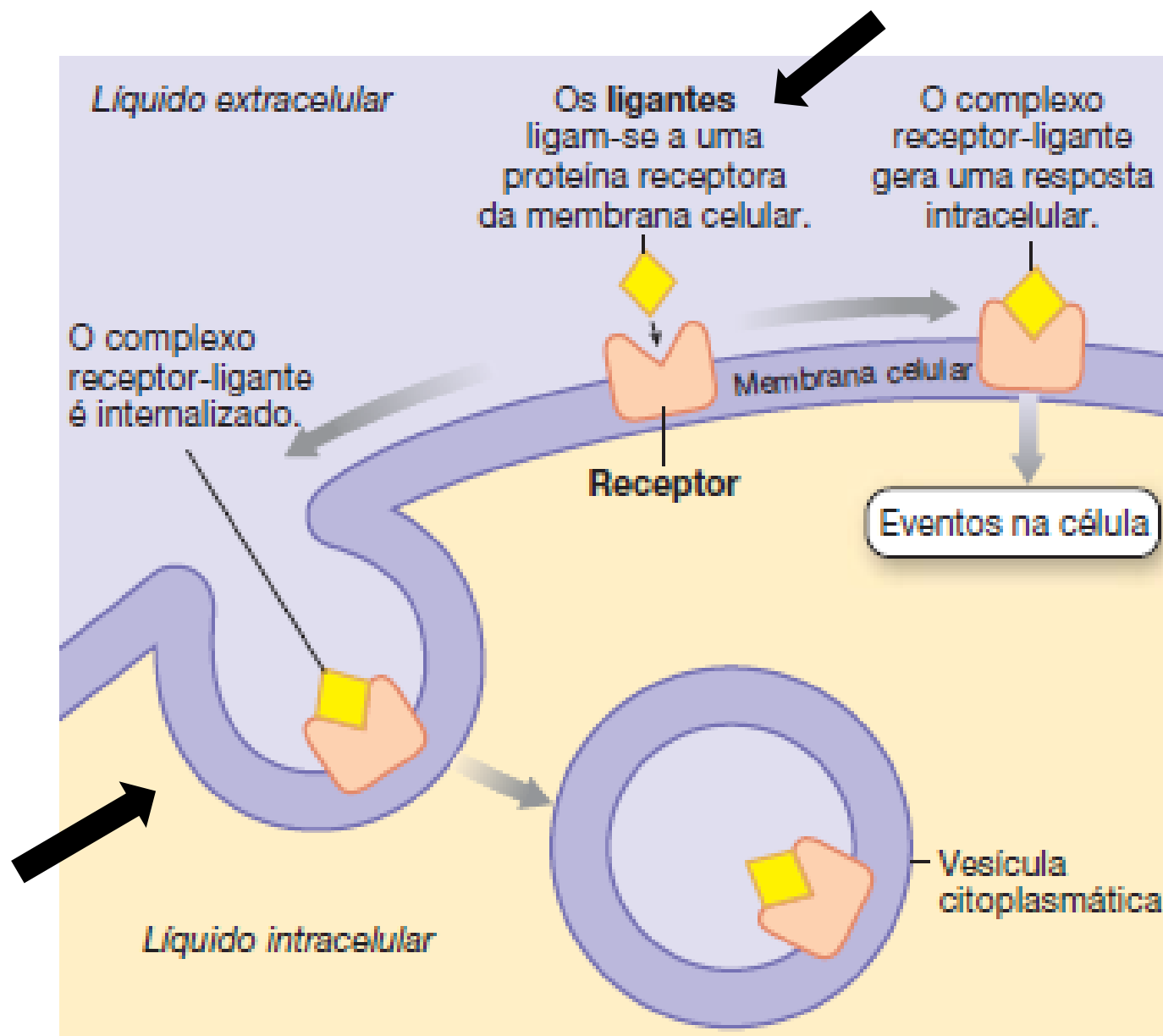
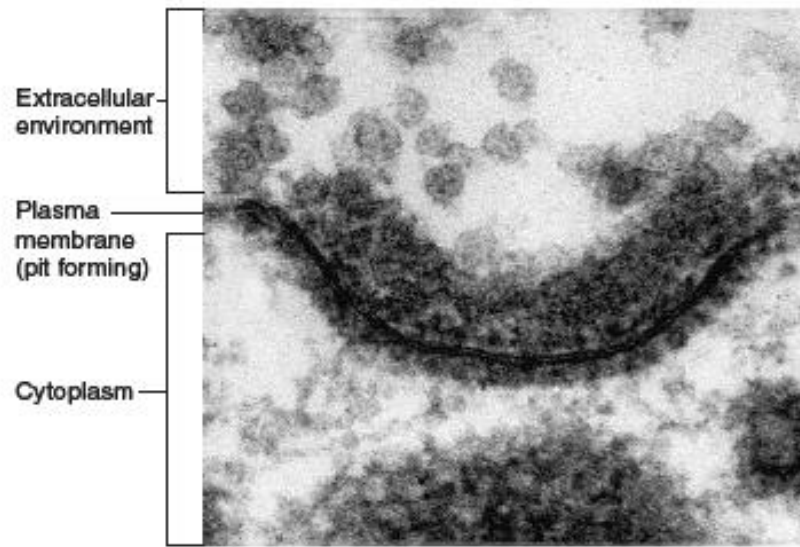
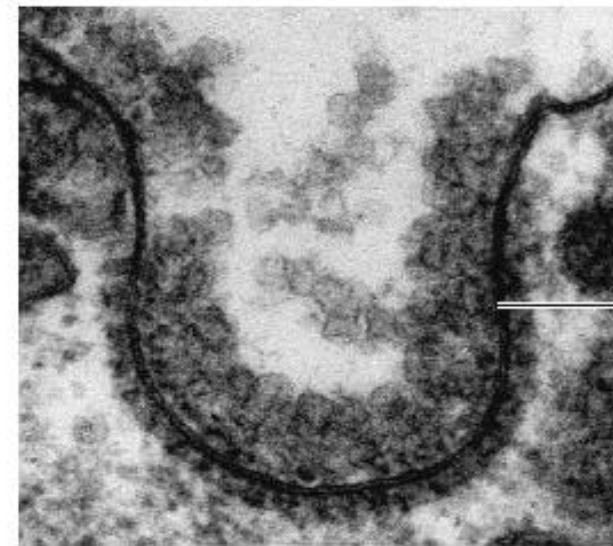


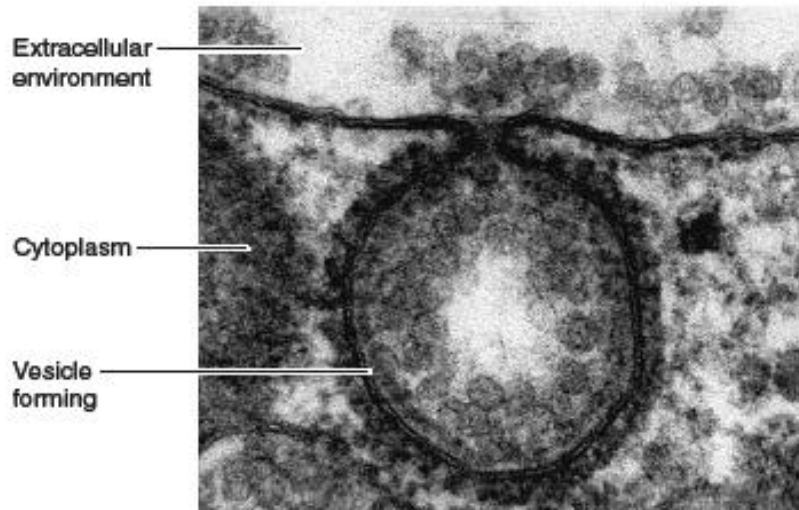
FIGURA 5.9 Receptores de membrana ligam ligantes extracelulares.



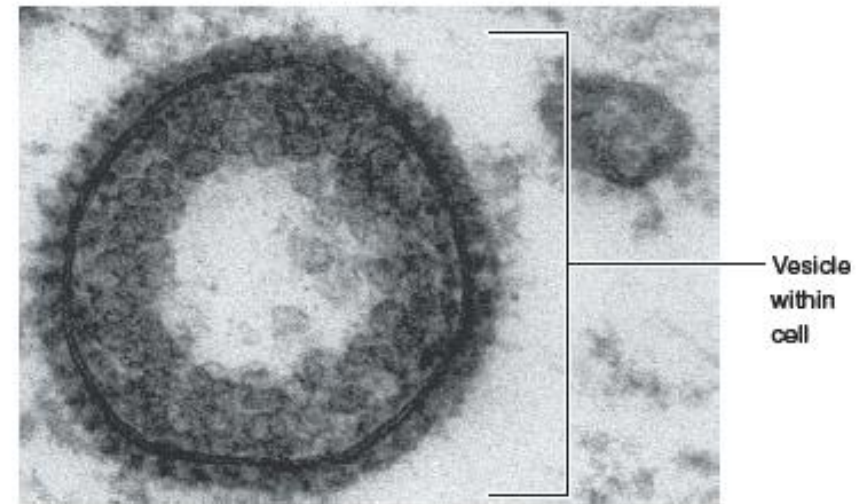
(1)



(2)



(3)



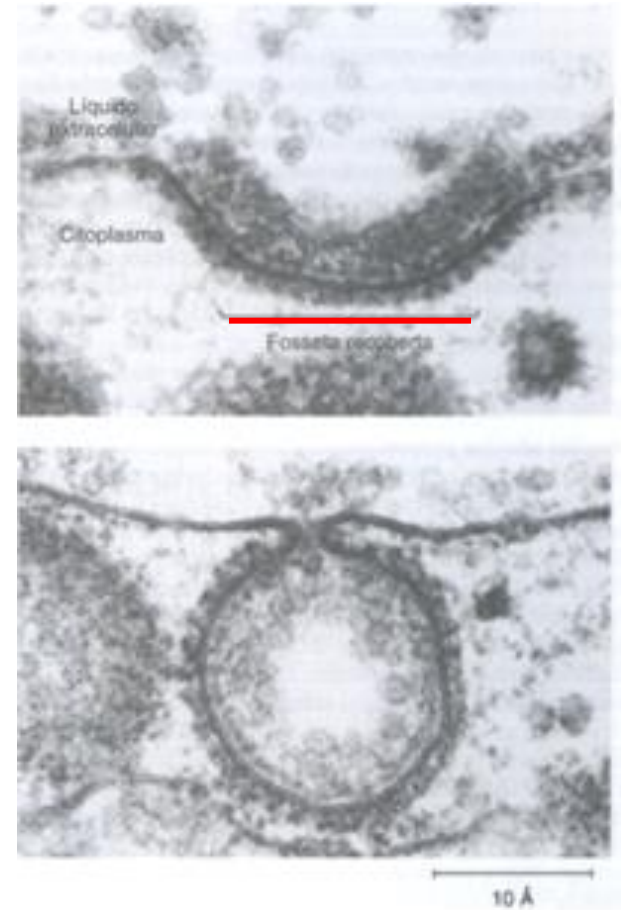
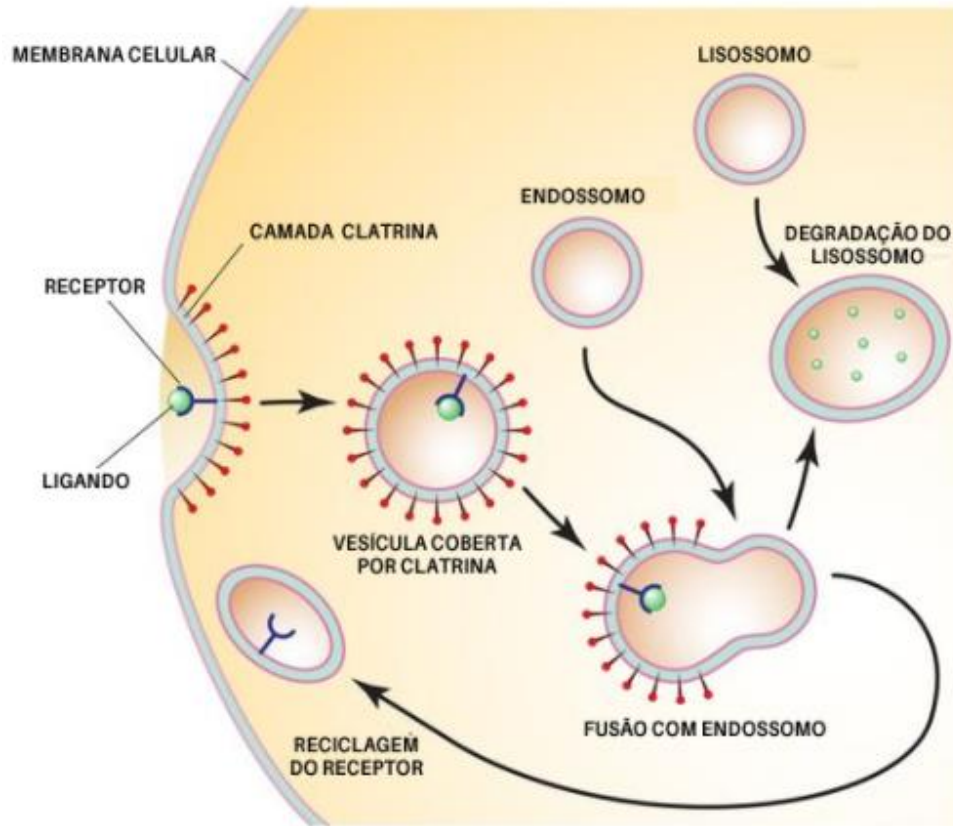
(4)

Figure 3.4 Receptor-mediated endocytosis. In stages 1 through 4 shown here, specific bonding of extracellular particles with membrane receptor proteins results in the formation of endocytotic vesicles.

Proteínas da membrana ativadas para o transporte vesicular – pós receptor

- ✓ **CLATRINAS (mais comuns) → Proteínas localizadas sob a superfície citoplasmática da membrana. Se ligam a proteínas transmembranas (adaptadoras).**
- ✓ **CAVEOLINAS → Proteínas de membrana. Participam de muitos processos celulares - transporte vesicular, homeostase do colesterol, transdução de sinal e supressão tumoral. Não dependem de receptor.**
- ✓ **Diferem pelo tipo de material a ser endocitado e tecido de localização.**

Endocitose mediada por receptores



Entrada seletiva de pequenas partículas extracelulares.

✓ **CLATRINAS** → proteínas localizadas sob a superfície citoplasmática da membrana. Elas se ligam a proteínas da membrana (adaptadoras)

Proteínas de membrana

Ex.: transporte vesicular

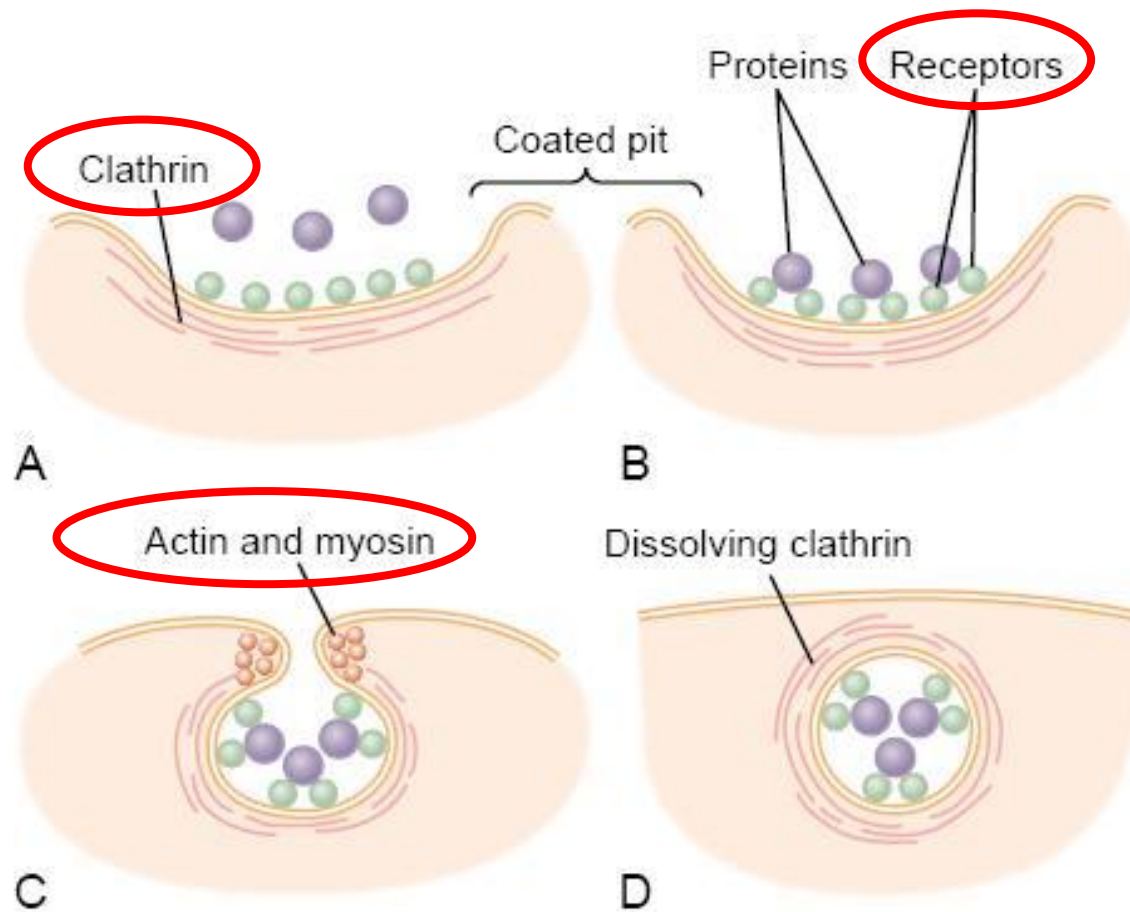


Figure 2-11

Mechanism of pinocytosis.

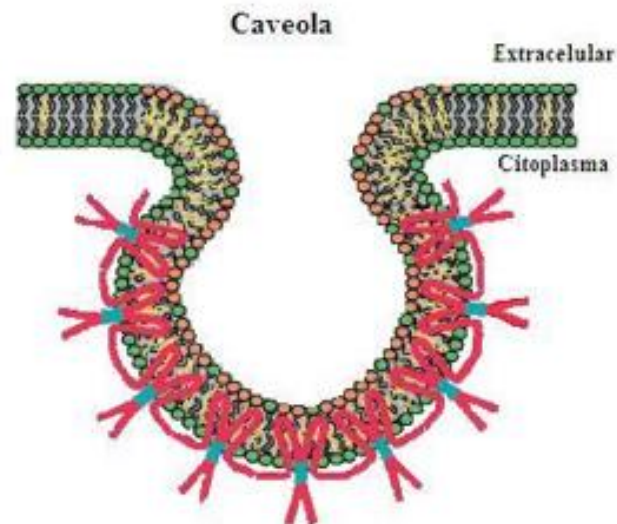
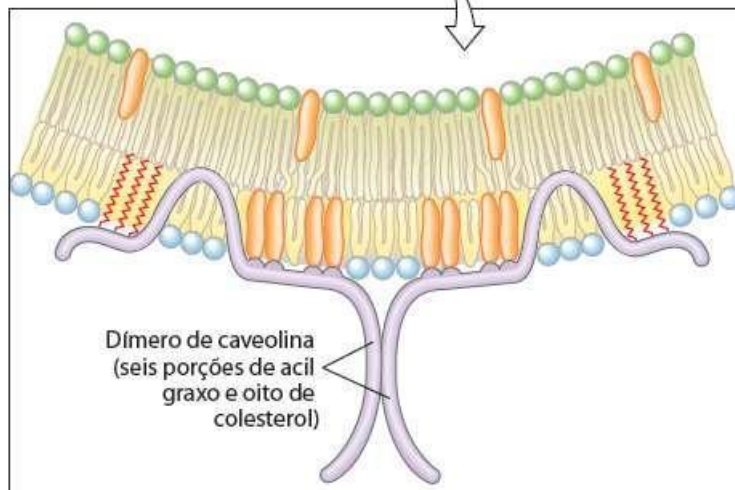
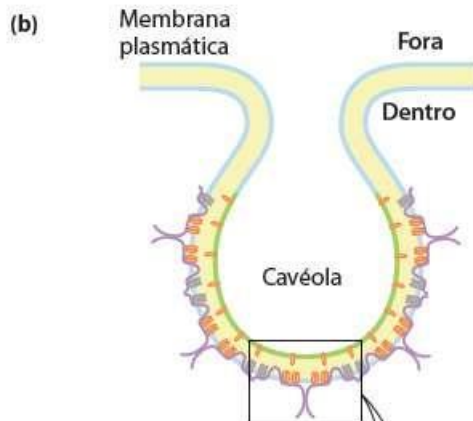
Proteínas de membrana

Ex.: transporte vesicular



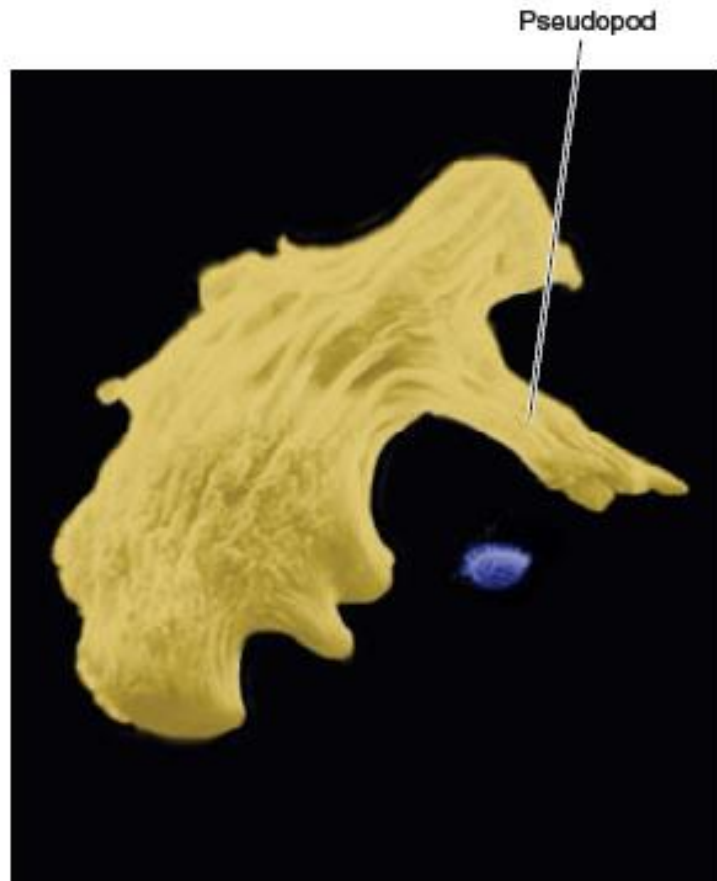
Caveolinas

Proteínas de membrana que inserem uma alça hidrofóbica na porção citosólica da membrana, mas que não se estendem através desta.

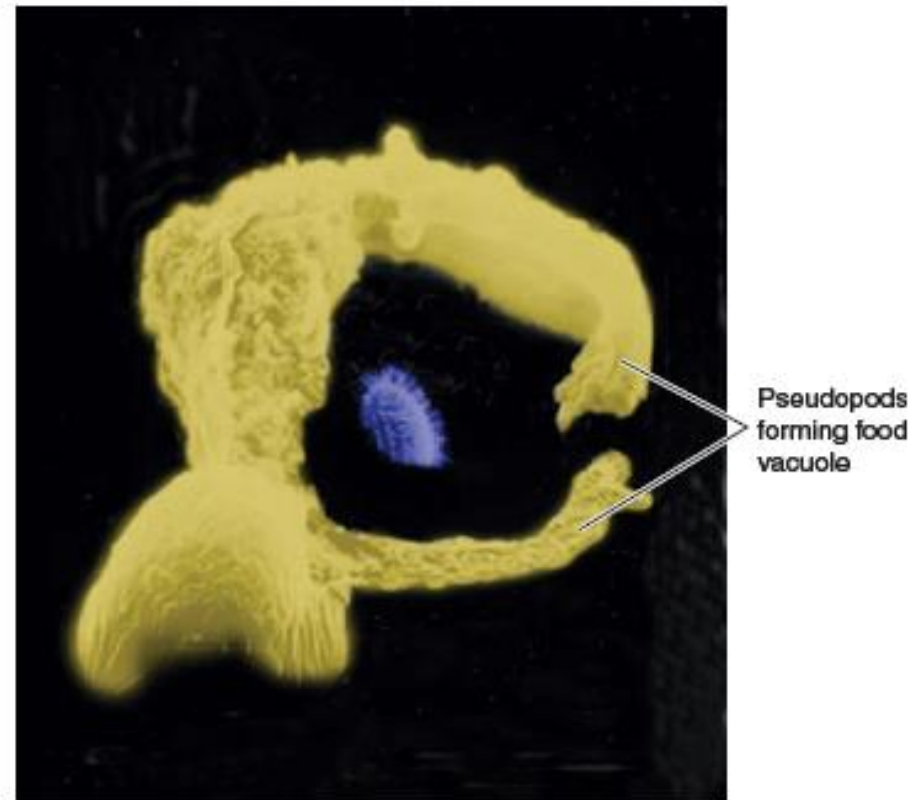


Fagocitose

Vacúolo de alimento



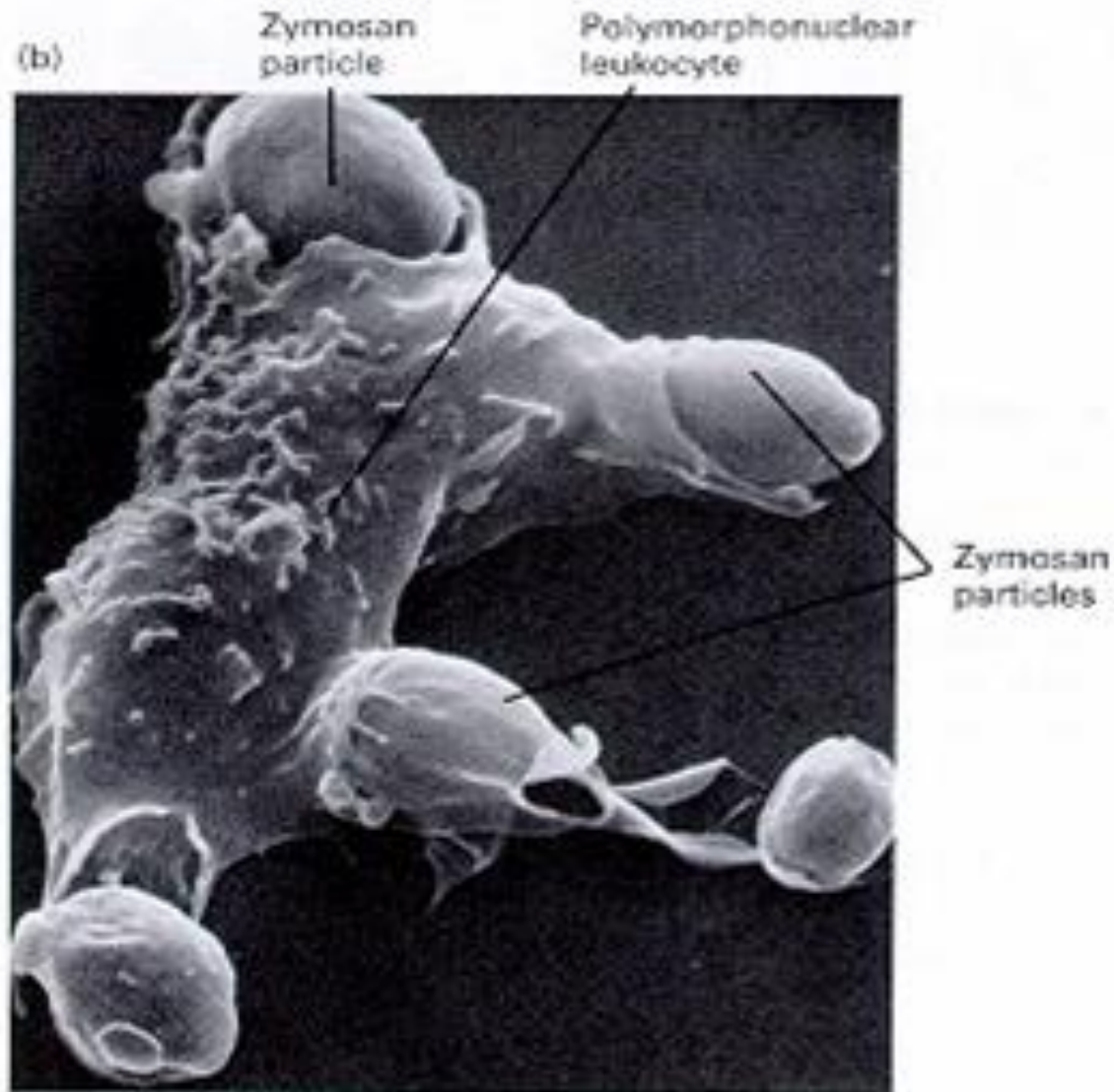
(a)



(b)

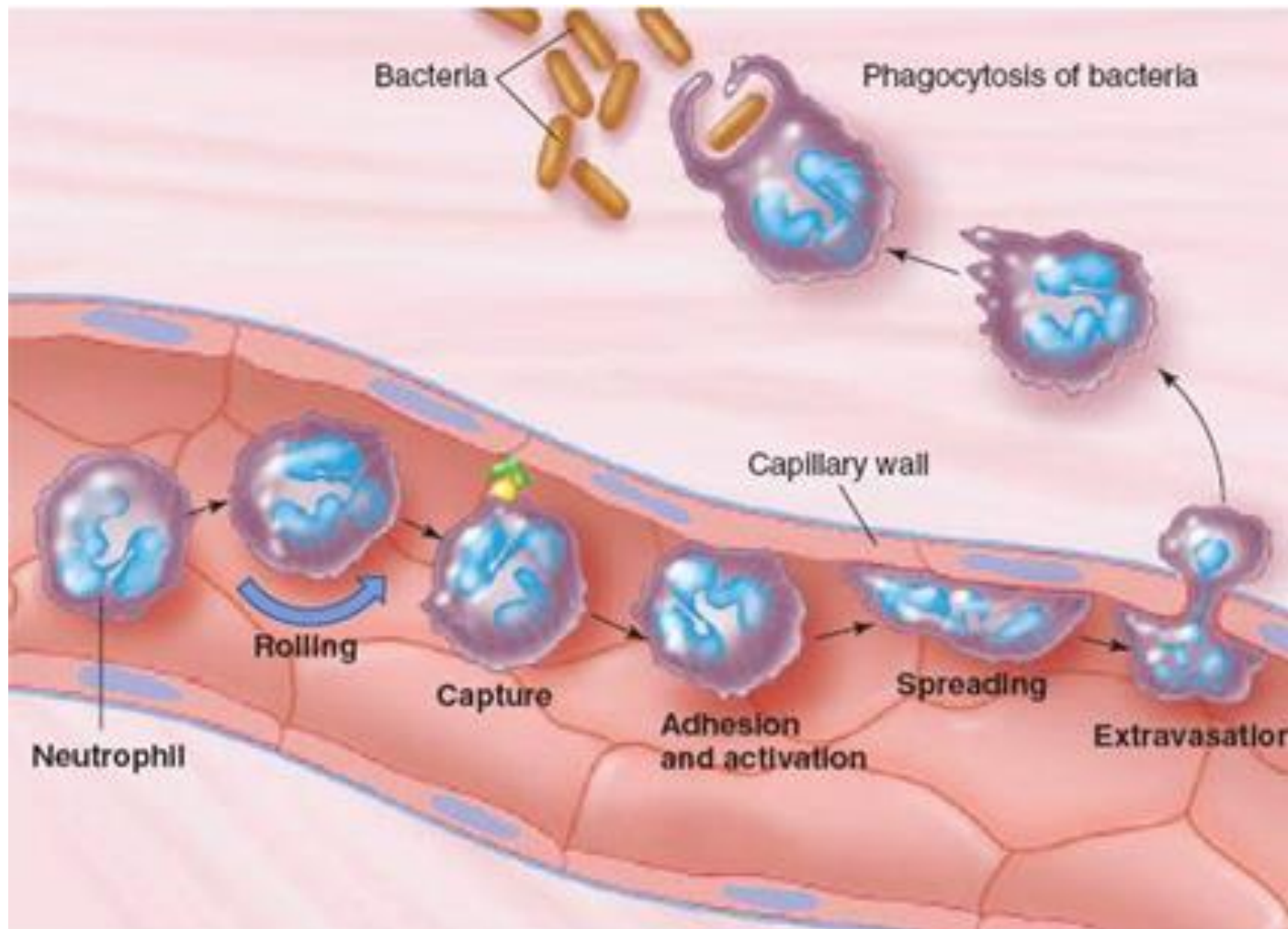
Figure 3.3 Scanning electron micrographs of phagocytosis. (a) The formation of pseudopods and (b) the entrapment of the prey within a food vacuole.

Sistema imune → Leucócitos



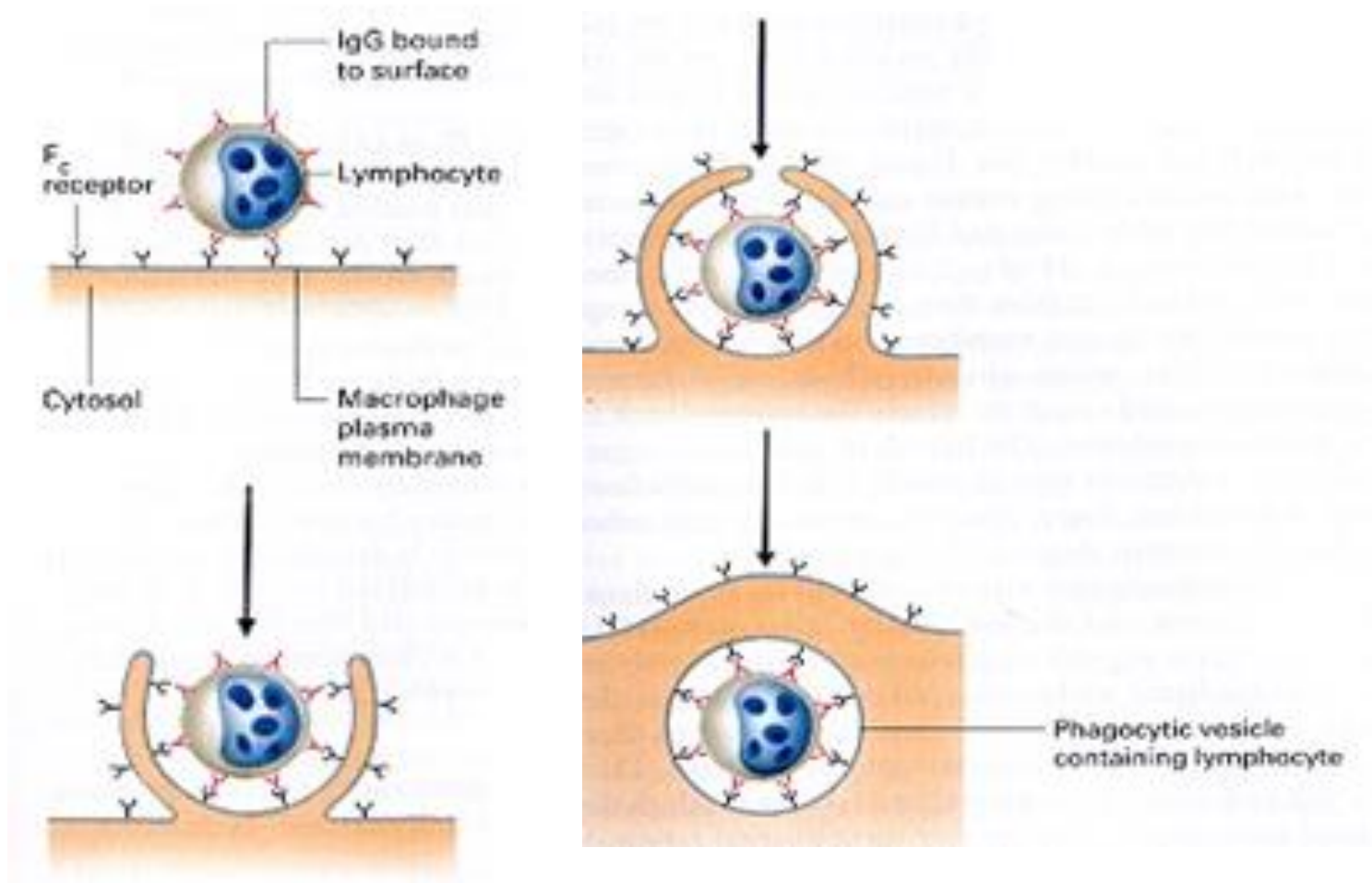
Zimosan – componente da parede de leveduras

Fagocitose de uma bactéria por neutrófilo



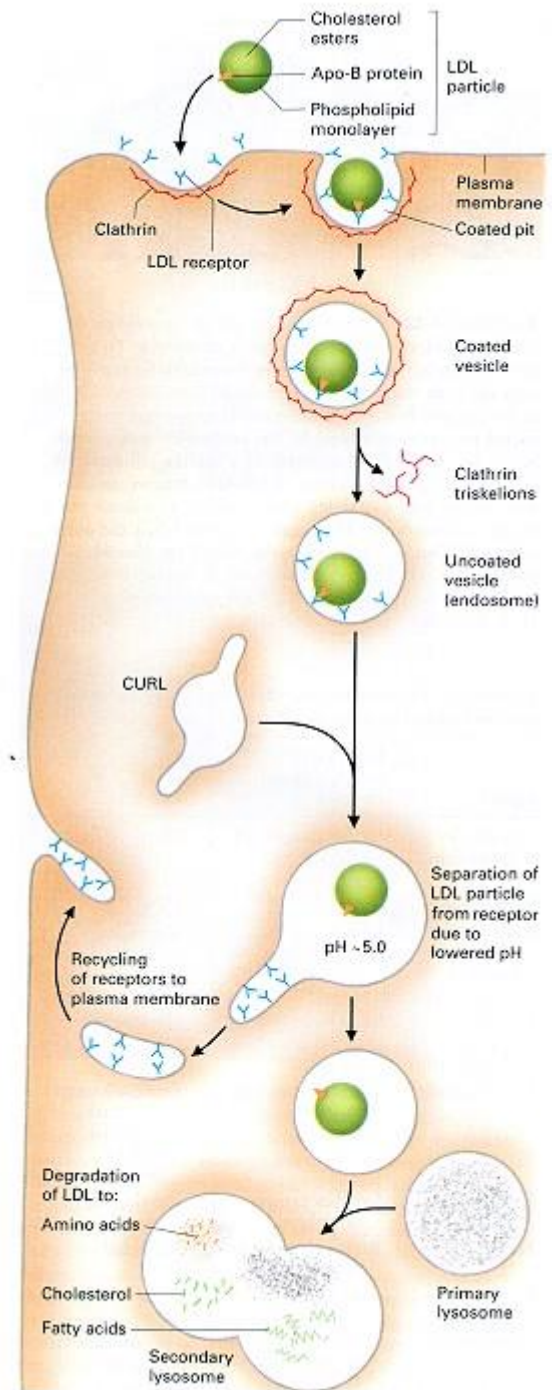
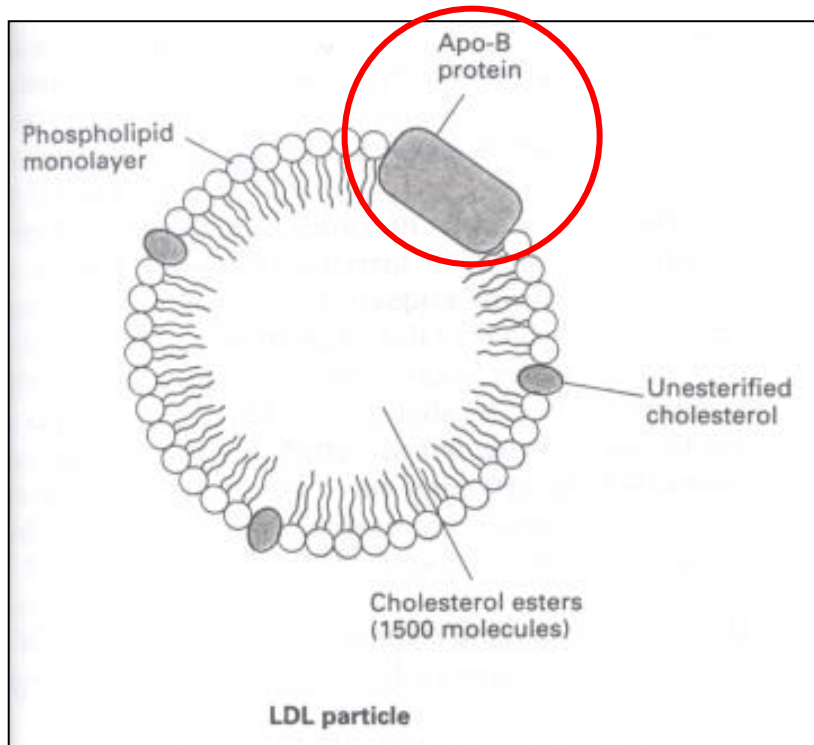
Stages involved in the migration of white blood cells from blood vessels into tissues. The figure depicts a neutrophil that goes through the stages of rolling, capture, adhesion and activation, and finally extravasation (diapedesis) through the blood vessel wall. This process is set in motion when the invading bacteria secrete certain chemicals, which attract and activate the white blood cells. The steps of extravasation require the binding of particular molecules on the white blood cell surface to receptor molecules on the surface of endothelial cells.

Absorção de imunoglobulinas (IgG) por macrófagos



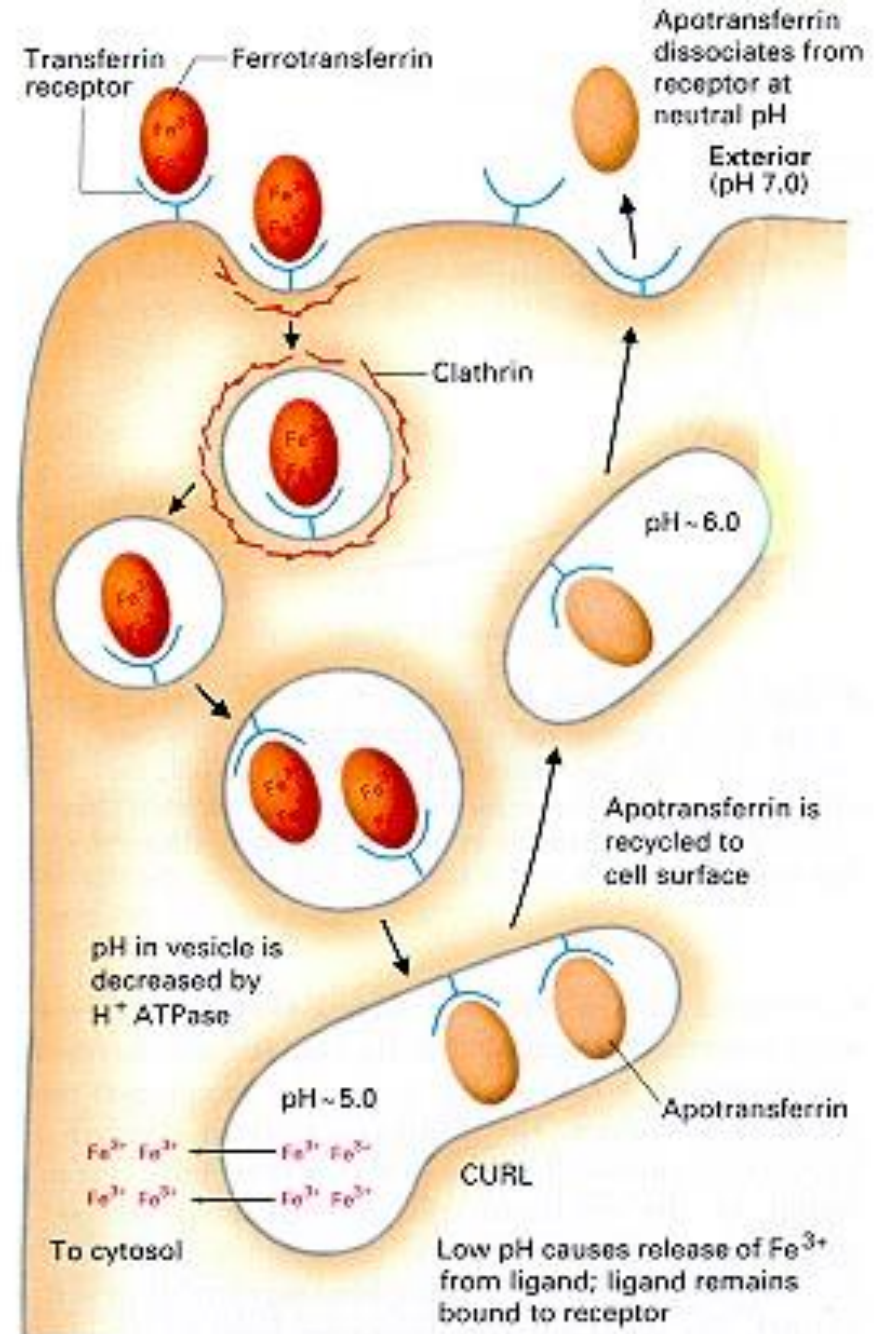
Anticorpo IgG distribuído na superfície do linfócito → membrana plasmática do macrófago internaliza completamente a célula – ativação para fagocitose

Absorção do colesterol



Absorção do ferro

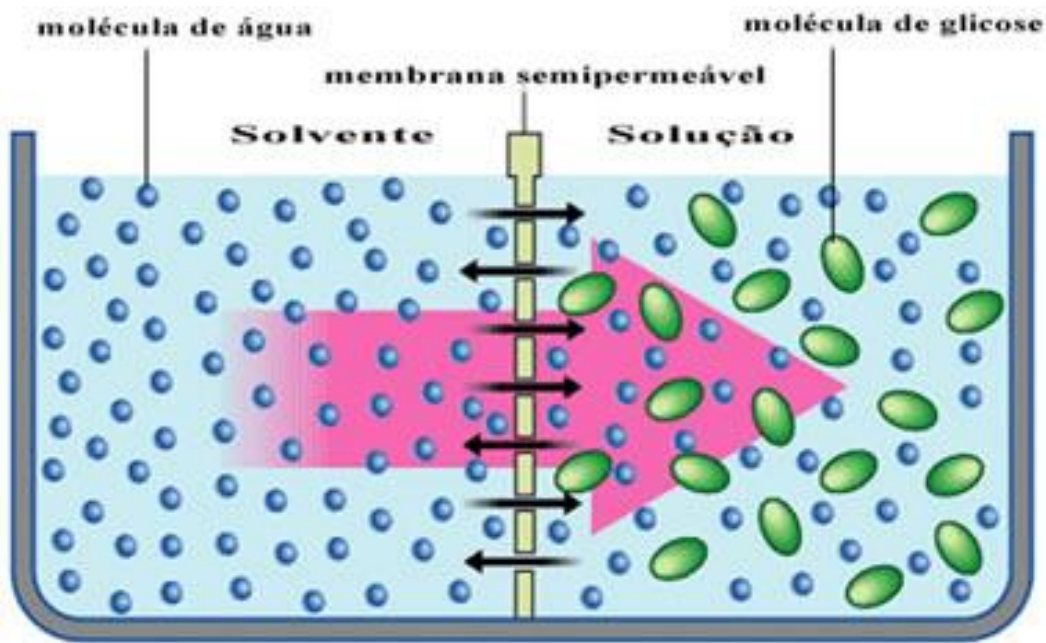
✓ **Ligante (íons Fe^{3+}) é internalizado e permanece na célula**



Aula prática

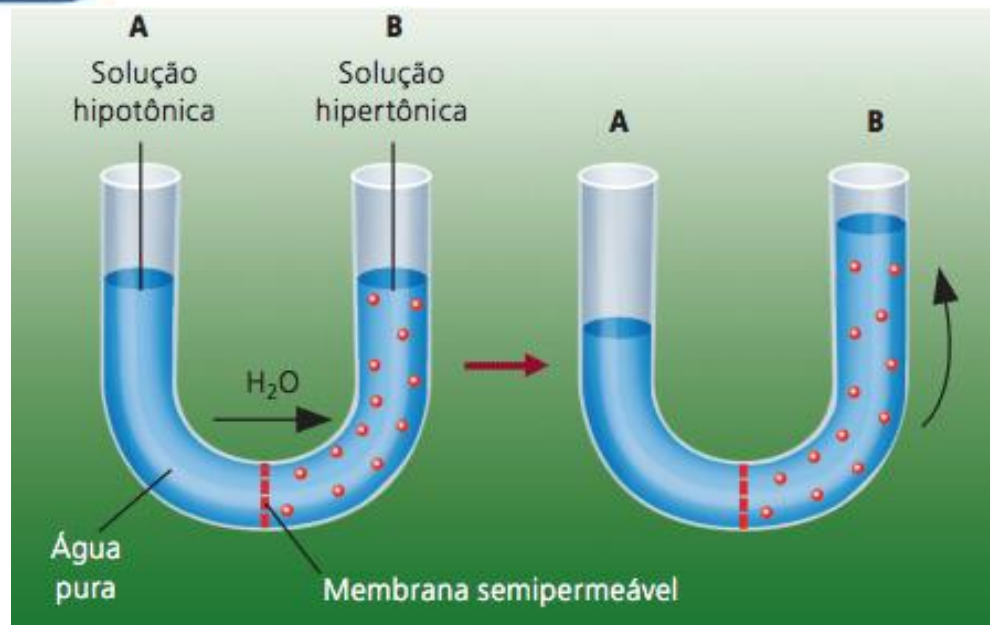
HEMÓLISE EM GLÓBULOS VERMELHOS



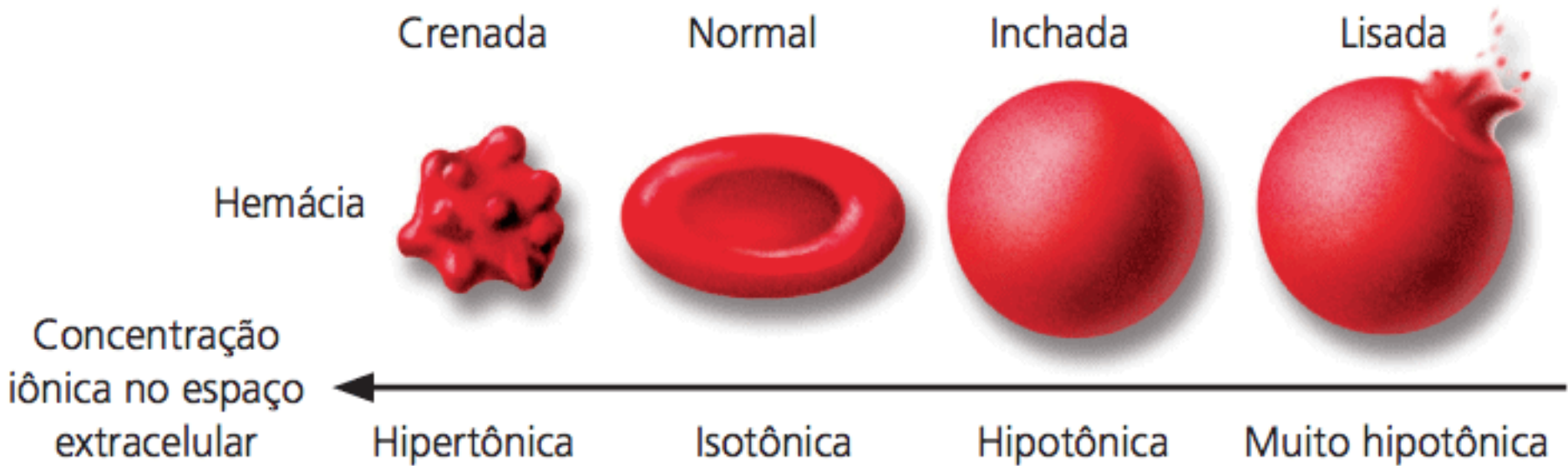


Osmose

**Estabiliza concentração
e altera volume celular**

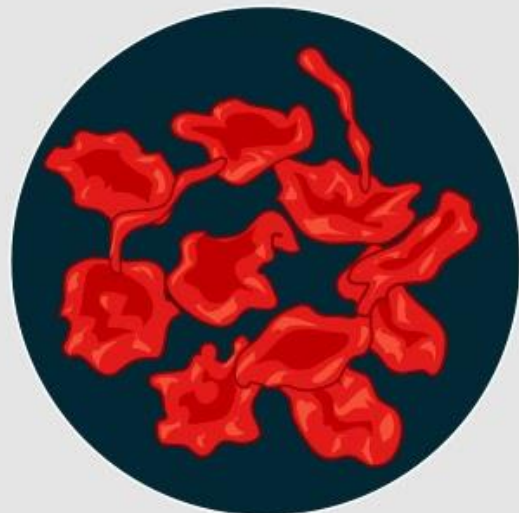


Hemácias



Soluções utilizadas para se obter estas diferentes condições

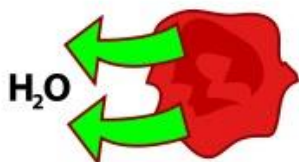
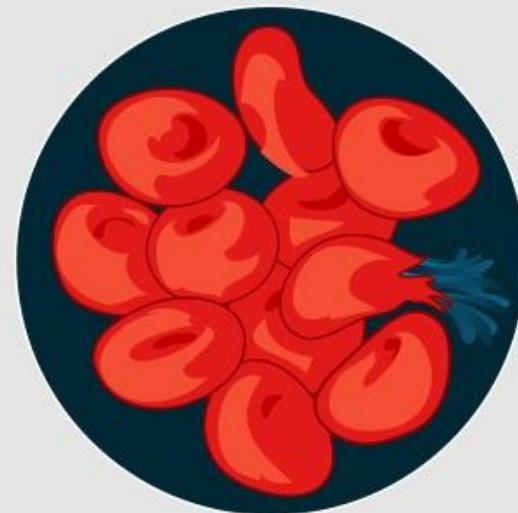
Hipertônico



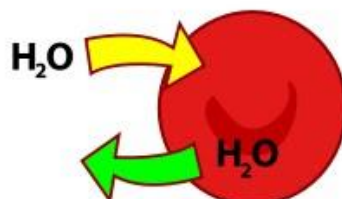
Isotônico



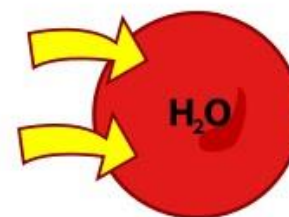
Hipotônico



Plasmólise - retração do volume das células por perda de água



NaCl
Ureia
Sacarose



Lise celular - aumento do volume das células por ganho de água