

Tema 31: Procesos de absorción de sustancias tóxicas

Introducción

La concentración de un compuesto tóxico en los distintos tejidos del cuerpo de un organismo depende de la importancia relativa de los fenómenos de:

- **A**bsorción,
- **D**istribución,
- **M**etabolismo o transformación, y
- **E**xcreción o eliminación.

Englobados, de forma general, con el término ***ADME***.

Absorción

Absorción: Proceso mediante el cual una sustancia atraviesa las membranas y capas de células hasta llegar al torrente sanguíneo.

Excepto en el caso de los **compuestos corrosivos** como los ácidos y bases fuertes, capaces de causar lesiones tópicamente, en el lugar de contacto, los efectos tóxicos de los contaminantes ambientales sólo aparecen una vez que dichos compuestos han superado las barreras de entrada.

Una vez atravesada las barreras, el contaminante se distribuye en diferentes proporciones por todo el organismo, pudiendo alcanzar así los órganos o tejidos donde ejerce directamente sus efectos tóxicos.

Transporte a través de membrana

La penetración de un polucionante en el organismo requiere el paso a través de varias membranas celulares, que corresponden a distintos tipos de tejidos según la vía de captación. P. ej.:

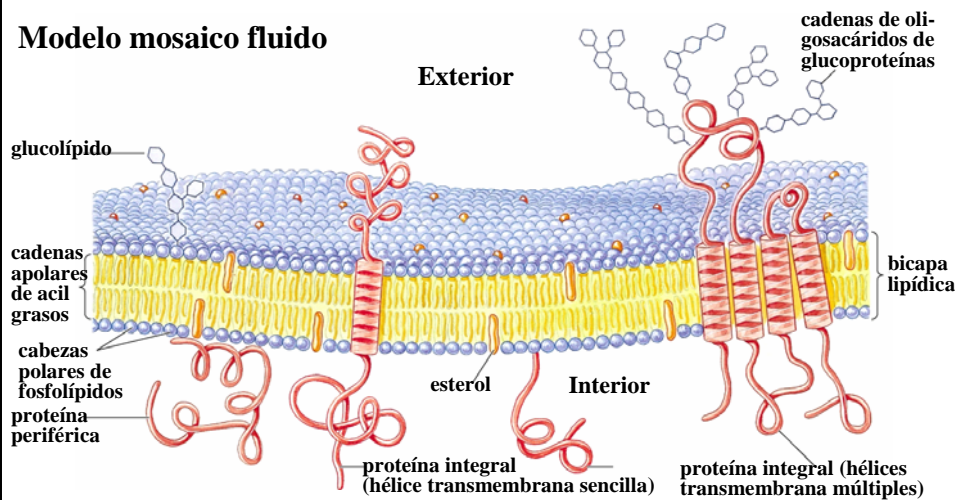
- epitelio estratificado de la piel,
- células alveolares de los pulmones,
- células del endotelio vascular,
- revestimiento celular del sistema digestivo, etc..

En todo caso, el contaminante debe superar una o varias membranas celulares y, por tanto, es fundamental analizar la estructura de dichas membranas.

Para atravesar la membrana, los dos mecanismos generales que debe utilizar un contaminante son el ***transporte pasivo*** y el ***transporte activo***

Modelo de la estructura de la membrana celular

Modelo mosaico fluido



La membrana celular o plasmática actúa como una barrera semipermeable entre la célula y su medio ambiente externo. Se caracteriza por su **permeabilidad selectiva**, es decir, la capacidad para controlar el paso de sustancias a través de ella.

Transporte pasivo

Proceso espontáneo de difusión de sustancias a través de la membrana, a favor de un gradiente electroquímico que se establece entre el exterior e interior de la célula.

Puede suceder por:

- **Ósmosis.**
- **Difusión simple.**
- **Transporte facilitado**

Ósmosis

- Movimiento del agua a través de una membrana semipermeable impulsado por diferencias de presión osmótica.
- La mayoría de las células son más permeables al agua que a la mayor parte del resto de moléculas pequeñas, iones y macromoléculas.
- El agua difunde a través de la bicapa lipídica o por canales proteicos (acuaporinas).

Difusión simple o pasiva

Depende de la existencia de un gradiente positivo de concentración (entre el medio contaminado y la sangre).

No requiere energía.

El **gradiente de concentración** se refiere a la diferencia en la concentración de una sustancia dentro y fuera de la célula.

Dos rutas:

- **ruta lipídica**, a través de la bicapa lipídica.
- **ruta acuosa**, vía una proteína de canal

La difusión de una sustancia a través de las membranas biológicas depende de sus propiedades físicoquímicas; las **sustancias polares** de bajo peso molecular (hasta 600 daltons) pasan a través de los **poros acuosos de las membranas**, mientras que las **moléculas hidrófobas**, o **lipofílicas** se difunden a través de la **bicapa lipídica**.

Difusión simple, 2

En general, **los lípidos penetran más fácilmente las membranas que las moléculas ionizadas**.

Las formas no ionizadas de las sustancias orgánicas con grupos ionizables en solución acuosa son solubles en lípidos.

La forma ionizada difícilmente atraviesa la membrana celular.

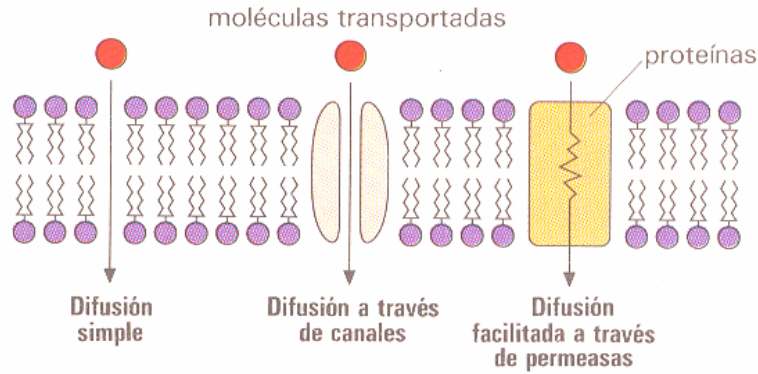
Compuestos orgánicos apolares o moléculas inorgánicas sin carga, NH_3 y HgCl_2^0

La difusión es más rápida:

- cuanto menor es el tamaño de la molécula,
- cuanto mayor sea la diferencia de concentración entre el exterior e interior de la célula,
- cuanto más lipófila sea la sustancia.

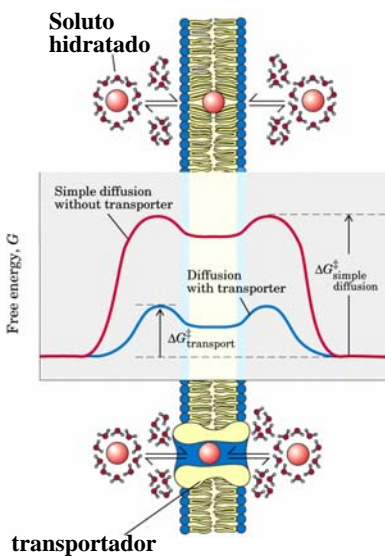
Difusión simple, 2

- El O_2 , CO_2 , N_2 y CH_4 atraviesan las membranas celulares por difusión simple.
- Otras sustancias son urea y etanol.



Difusión simple a través de canales

Influida por la carga y el tamaño del ion, incluyendo el tamaño de la esfera de hidratación alrededor del ion.



Para traspasar la capa lipídica, una sustancia polar o cargada debe primero eliminar sus interacciones con las moléculas de agua en su esfera de hidratación y difundir seguidamente unos 3 nm (30 Å) a través de un solvente (lípidos) en el cual es poco soluble. La energía invertida en la eliminación de la capa de hidratación y mover el compuesto polar desde el agua al lípido se recupera cuando la sustancia abandona la membrana y se rehidrata. En el estado intermedio del paso transmembrana se requiere superar una barrera de energía de activación para alcanzarlo. La energía de activación para un compuesto polar o cargado a través de la bicapa es tan grande que las capas lipídicas puras son impermeables a este tipo de compuestos. La proteína transportadora reduce la energía de activación necesaria para la difusión estableciendo interacciones no covalentes para sustituir los enlaces de hidrógeno del agua proporcionando una vía de paso hidrofílica.

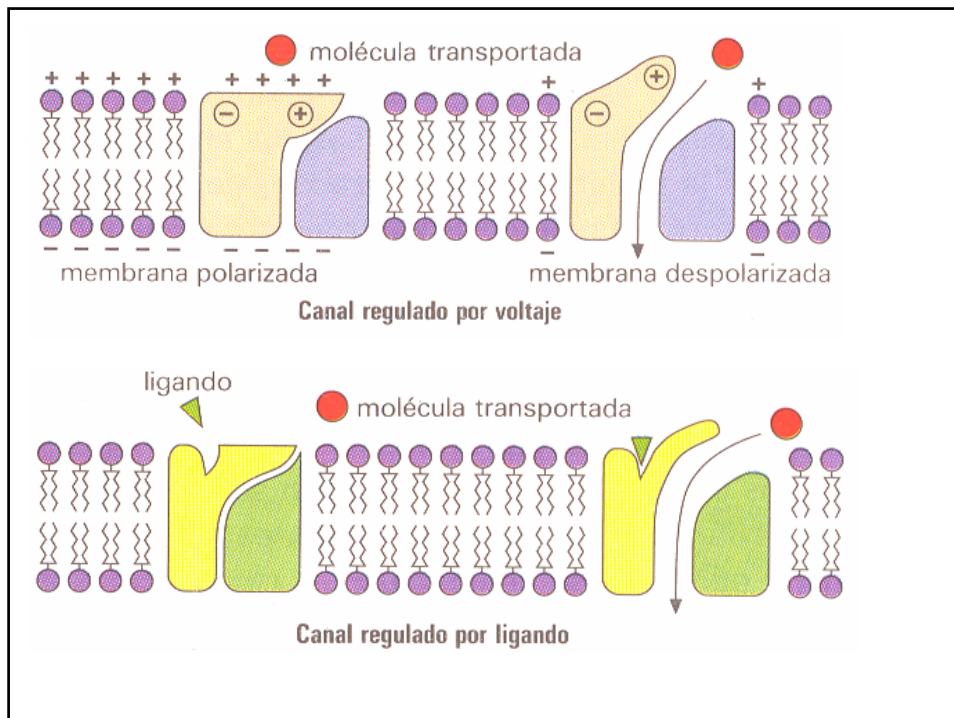
Regulación de los canales de difusión

La apertura temporal de los canales está regulada de dos formas:

- mediante voltaje,
- mediante ligandos.

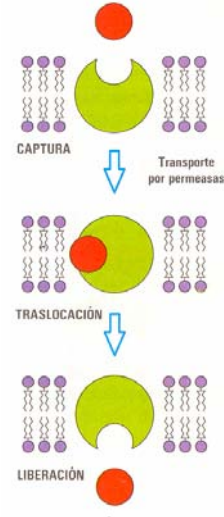
Regulación por voltaje: De acuerdo con las variaciones del potencial eléctrico de la membrana. Caso de la membrana de las neuronas, que se abre cuando les llega el potencial de acción permitiendo el intercambio de iones sodio, potasio y calcio y, por tanto, la propagación del impulso nervioso.

Regulación por ligando: tiene lugar con la participación de sustancias como los neurotransmisores o las hormonas, que son ligandos que se unen a receptores específicos. Los receptores están localizados en la parte externa de la membrana y son zonas de proteínas que delimitan y cierran los canales. Cuando el ligando se une al receptor, la proteína de la que éste forma parte sufre una modificación estructural que permite la apertura del canal. Una vez abierto el canal se produce la difusión de los iones a favor del gradiente electroquímico. En las membranas neuronales,



Transporte facilitado o difusión facilitada

A favor de un gradiente electroquímico.
Requiere una proteína transportadora, denominada **permeasa**, con estructura complementaria de la molécula específica que dejan pasar.
No requiere energía.
Es más rápido que la difusión simple.
Sujeto a cinética de saturación e inhibición competitiva.



Transporte activo

- Requiere energía, suministrada por el ATP.
- Involucra una molécula transportadora.
- Sujeta a cinética de saturación e inhibición competitiva.
- El mejor ejemplo son los cationes transportados por ATP-asa ligada a la membrana.
- La ATPasa, usando la energía de la hidrólisis del ATP, actúa como una bomba acoplada introduciendo iones y/o moléculas en la célula y, simultáneamente, eliminando algunos iones del interior de la célula.
- Cesio análogo del potasio; cadmio análogo del calcio.

