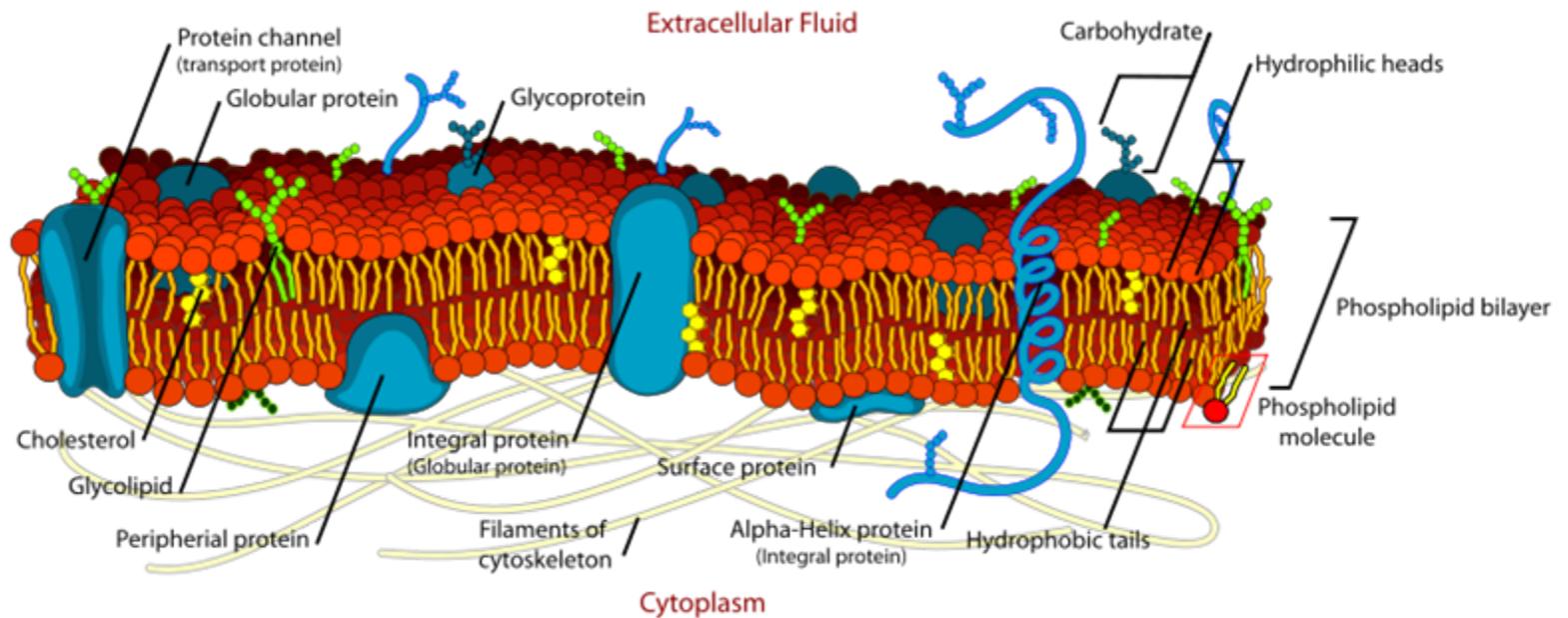
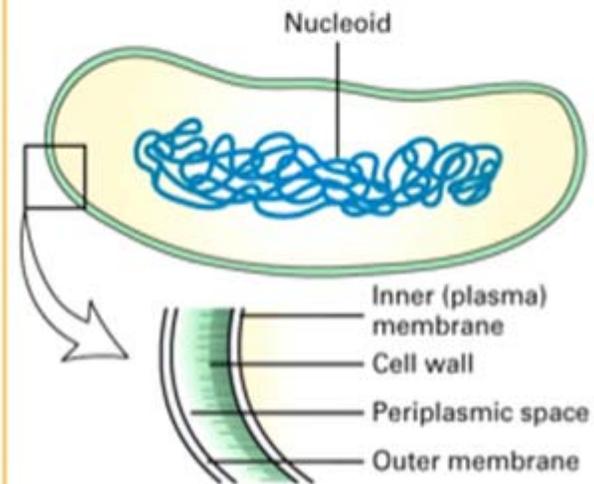
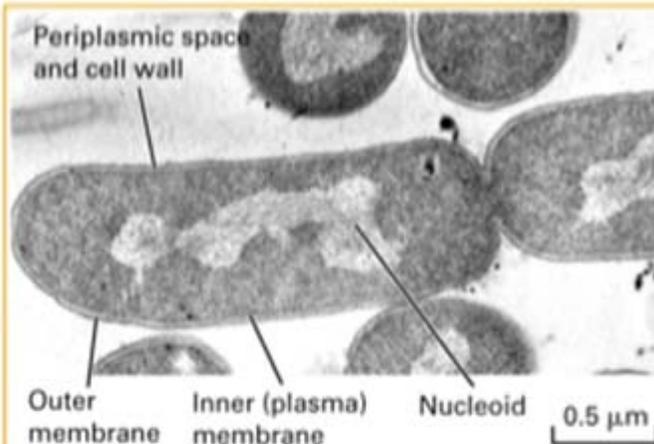


MEMBRANAS CELULARES Y TRANSPORTE

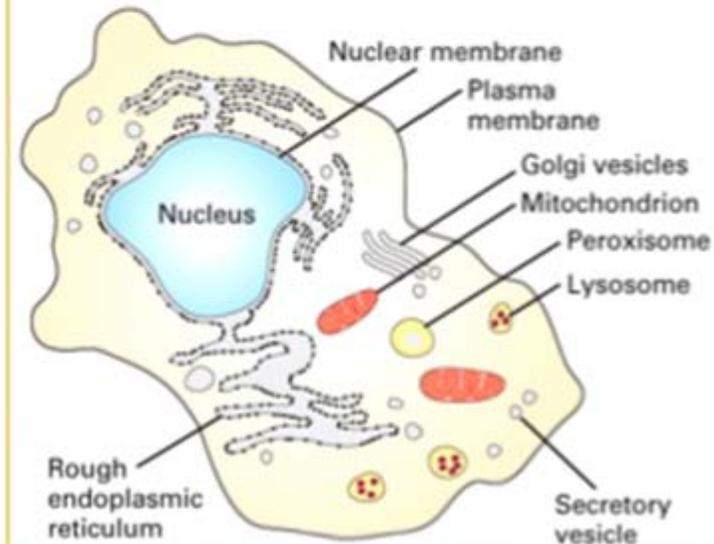
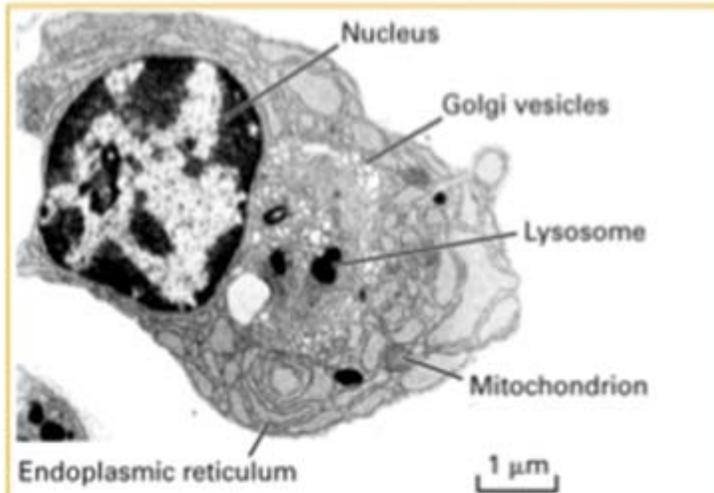


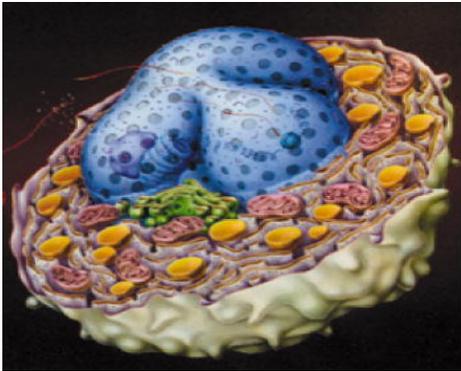
COMPARACIÓN ENTRE PROCARIONTES Y EUCARIONTES

(a) Prokaryotic cell



(b) Eukaryotic cell





¿Qué son las membranas celulares?

- Todas son una delgada bicapa lipídica a la que se unen moléculas de proteínas.
- Tienen una estructura fluida y dinámica.

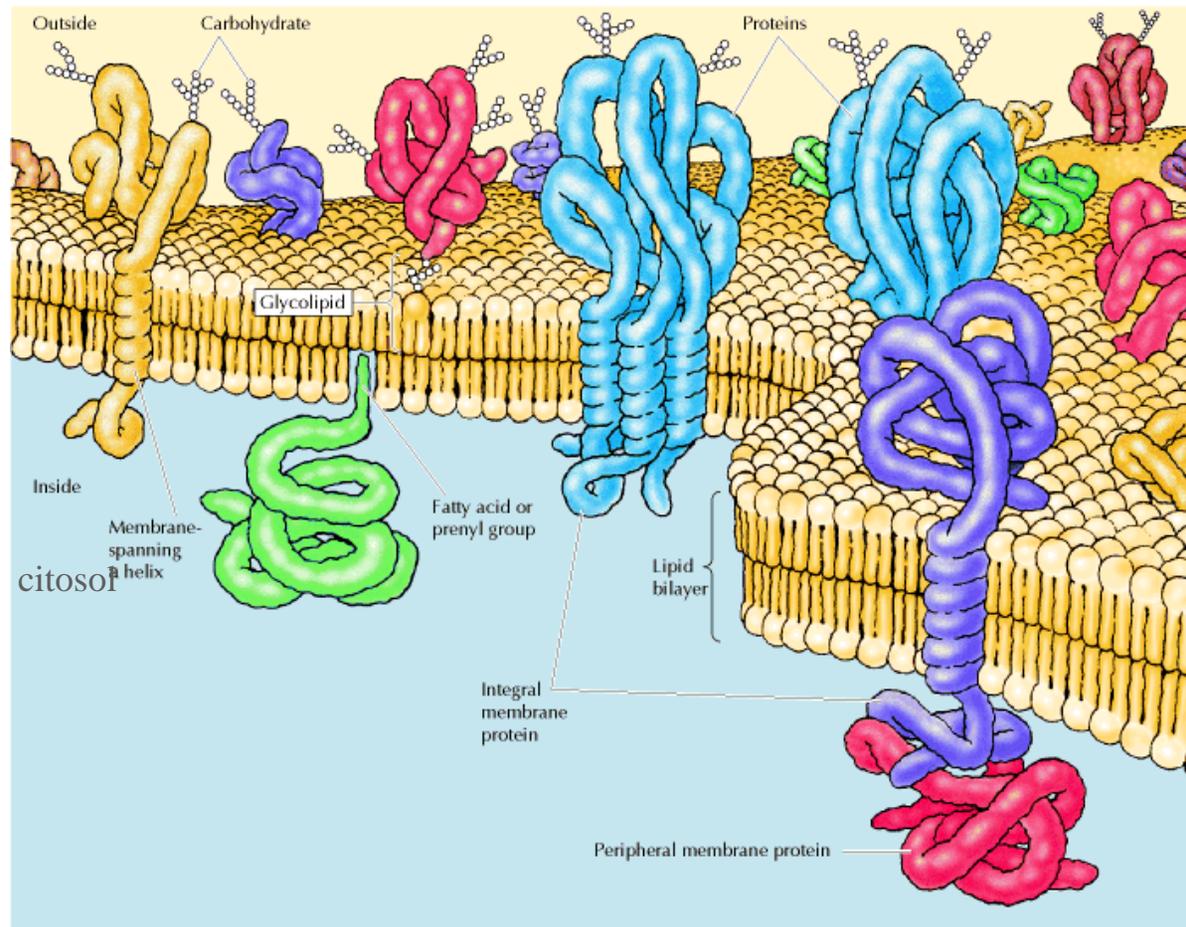
Funciones de las Membranas Celulares

- 1.- Delimitan compartimentos controlando así su composición (barrera selectiva).
- 2.- Permiten el transporte selectivo de moléculas y iones de un compartimiento a otro.
- 3.- Participan en la transducción de señales (comunicación), participan en la producción de energía.
- 4.- Protección celular.

Modelo de Membranas-"Bicapa Lipídica" (Danielli y Davson, 1935)

Modelo del mosaico fluido de las membranas biológicas

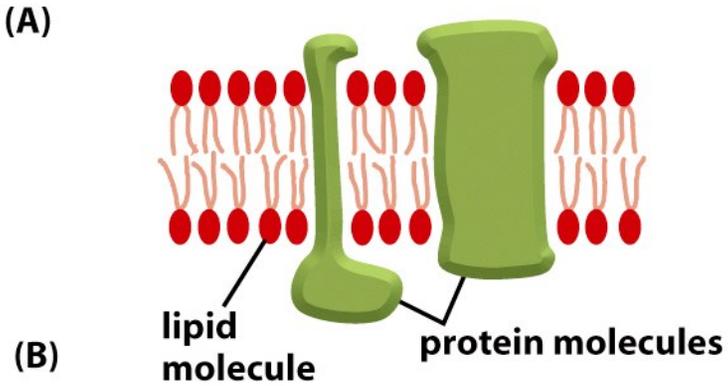
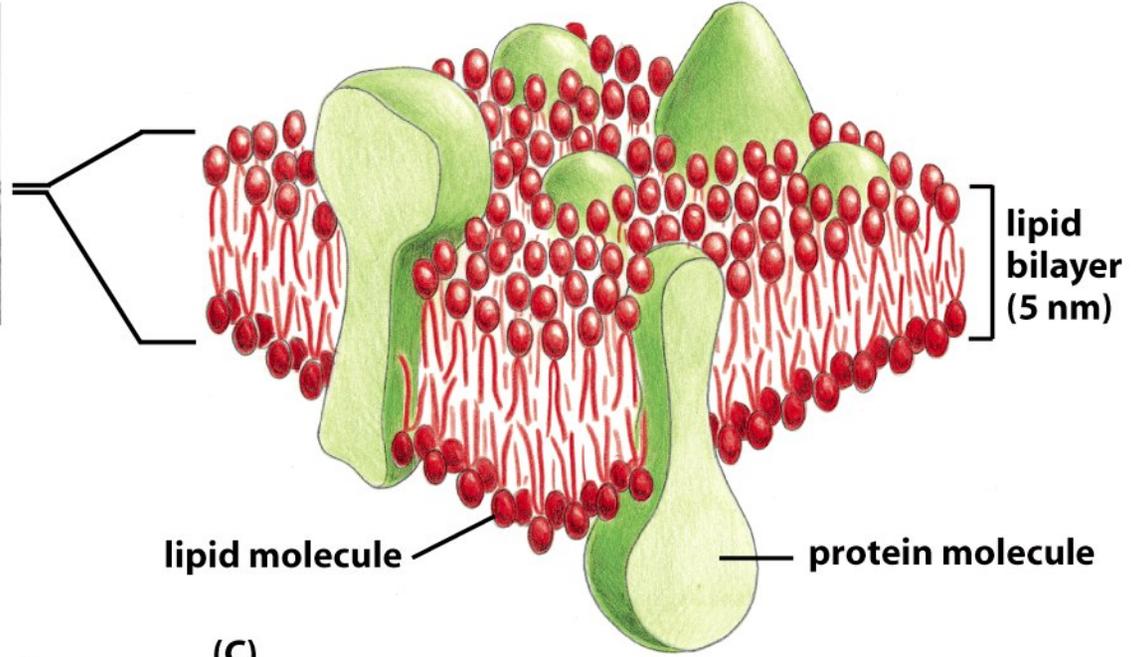
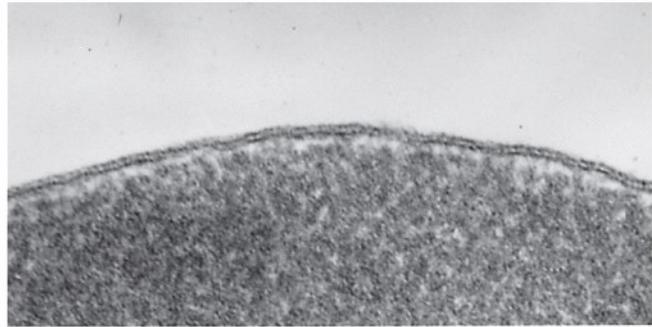
(Singer y Nicolson, 1972)



Bicapa de lípidos donde se insertan diferentes tipos de proteínas integrales a la que se asocian proteínas periféricas.

-----> Fluido bidimensional, heterogéneo.

Sección transversal de un glóbulo rojo

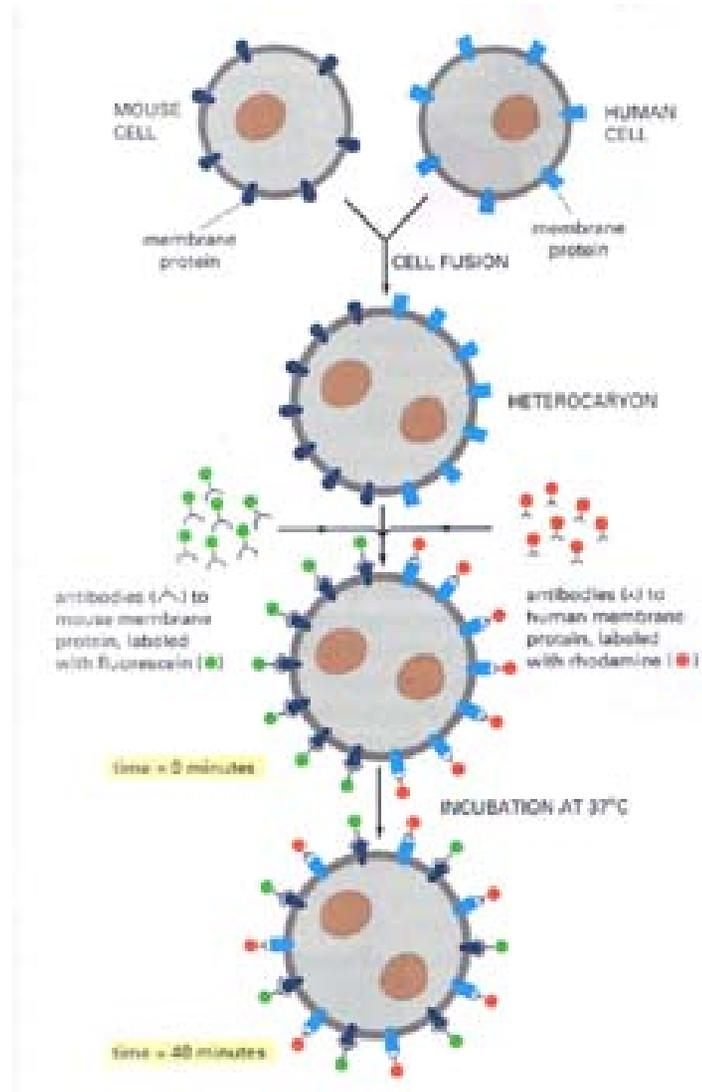


Algunas bases del modelo

- 1.- Los lípidos anfipáticos forman estructuras líquido cristalinas.
- 2.- Estudio de Frye y Edidin (1970): fusión células de origen humano y de ratón inducida (heterokarion).

Usando anticuerpos marcados con compuestos fluorescentes, observaron mediante microscopía de fluorescencia rápida mezcla de antígenos después de la fusión.

Entonces: Difusión de proteínas dentro de la mb (*difusión lateral*)

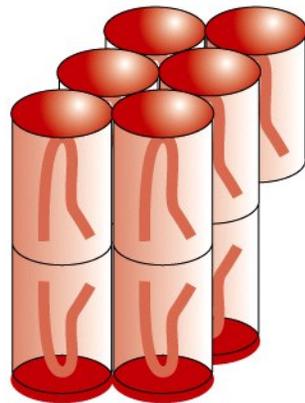
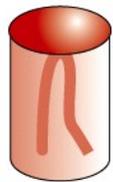
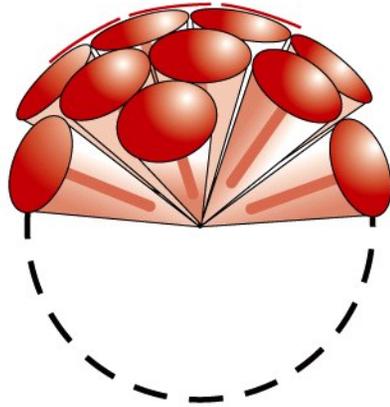


- Una de las principales moléculas que componen las bicapas son los fosfolípidos.
- En las células animales, la molécula más abundante de este tipo son los fosfoglicéridos.
- Una de las colas tiene uno o más dobles enlaces (insaturados), y la otra es saturada.
 - La longitud y la saturación de la cadena de ácido graso, influyen en la fluidez de la mb.

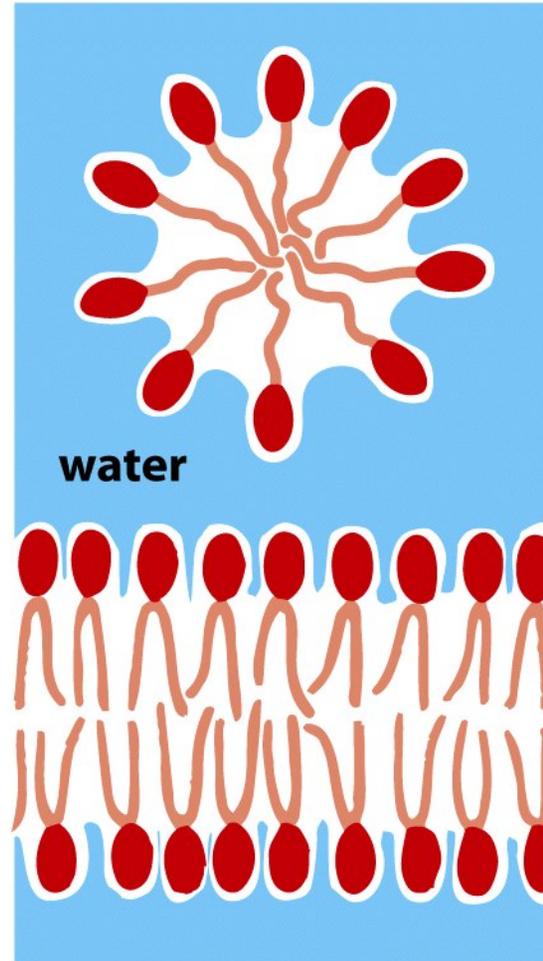
Ordenamiento de los fosfolípidos en un ambiente acuoso

shape of lipid molecule

packing of lipid molecules



(A)



lipid micelle

lipid bilayer

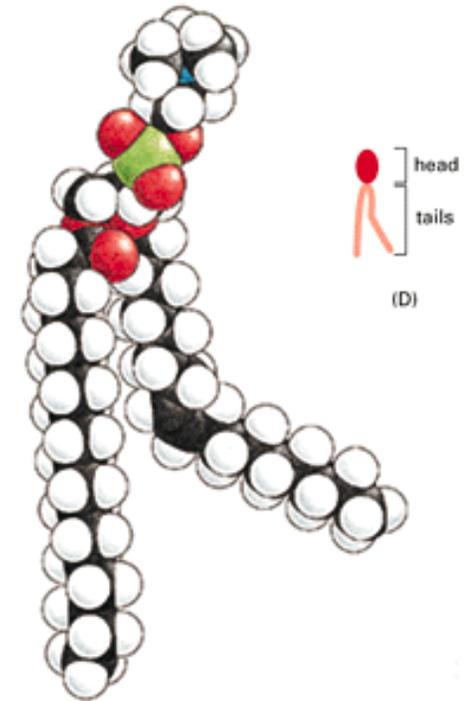
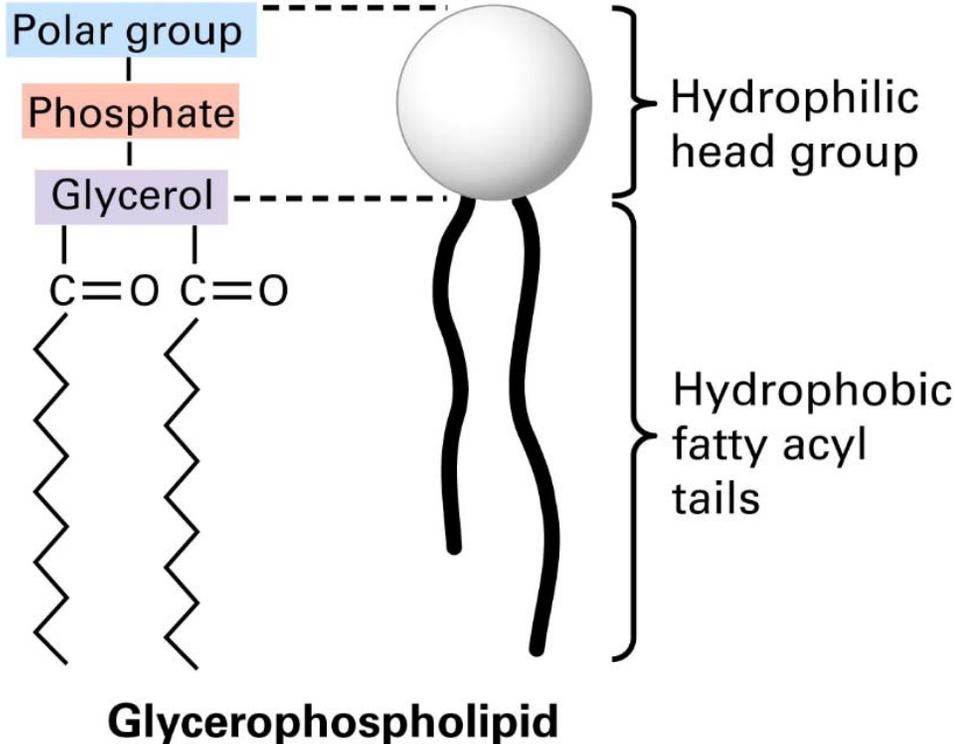
(B)

Composición y estructura de la bicapa lipídica

Lípidos de Membrana

Todas las membranas celulares contienen lípidos anfipáticos (parte polar y otra hidrofóbica).

→ Fosfolípidos que están constituidos por una cabeza polar y dos cadenas o colas hidrocarbonadas.



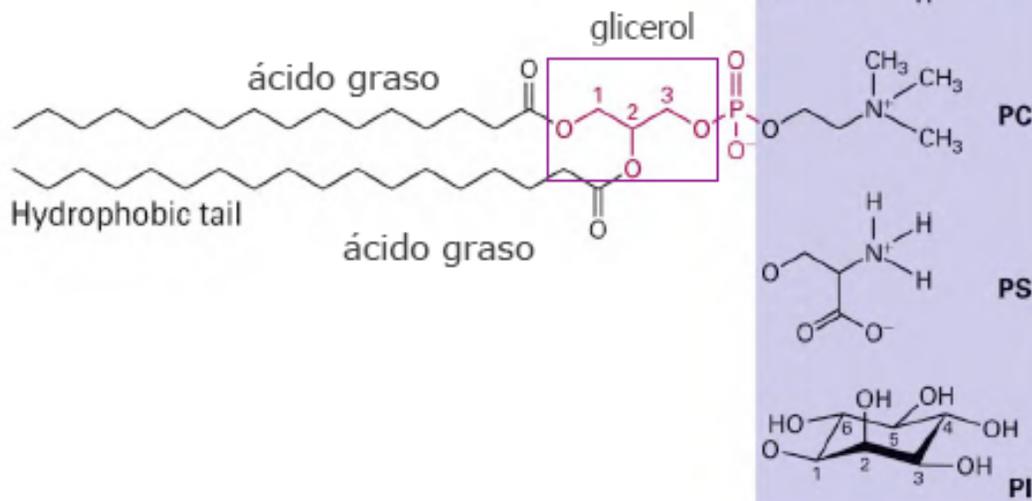
Fosfolípidos de membrana

La mayor parte de los fosfolípidos de membrana son **fosfoglicéridos**

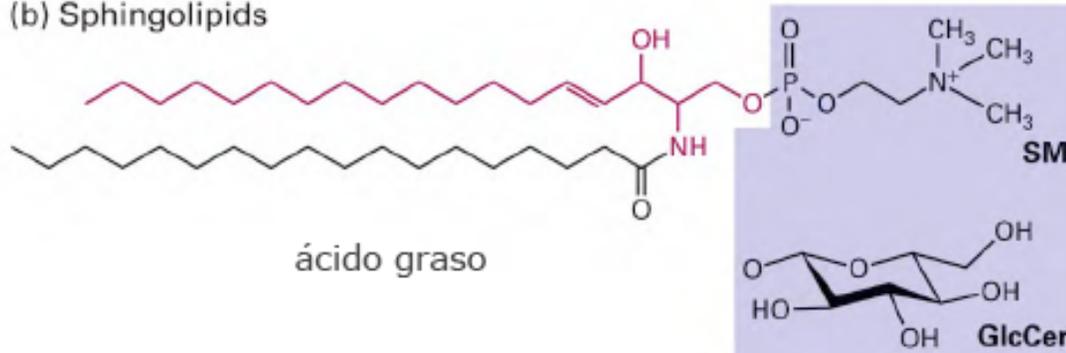
Los más importantes son:
fosfatidiletanolamina (PE)
fosfatidilcolina (PC)
fosfatidilserina (PS)

Los **esfingolípidos** tienen un esqueleto de esfingosina en lugar de glicerol.
El más común es el fosfolípido esfingomielina (SM).

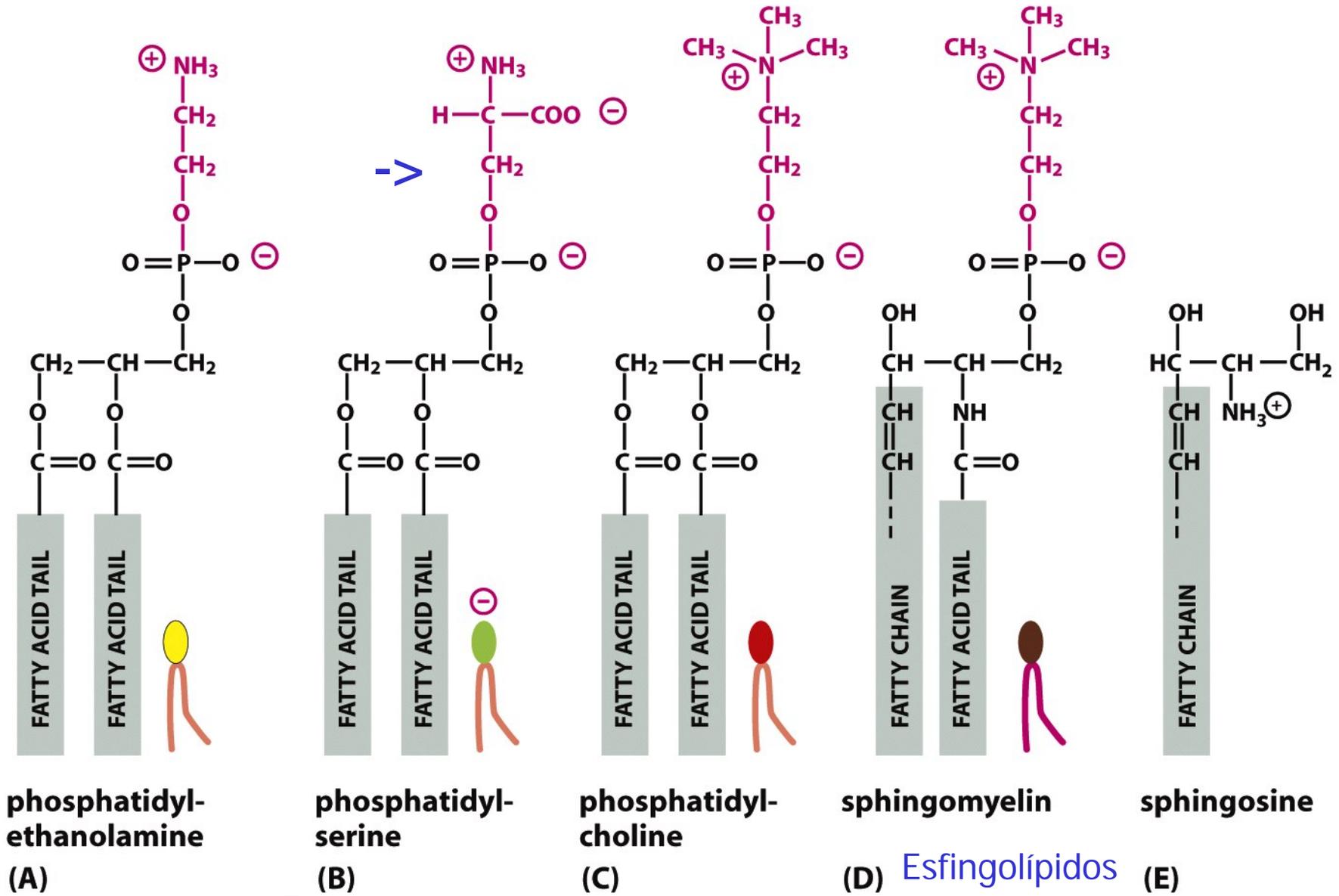
(a) Phosphoglycerides



(b) Sphingolipids



Composición y estructura de la bicapa lipídica



Fosfoglicéridos

(D) Esfingolípidos

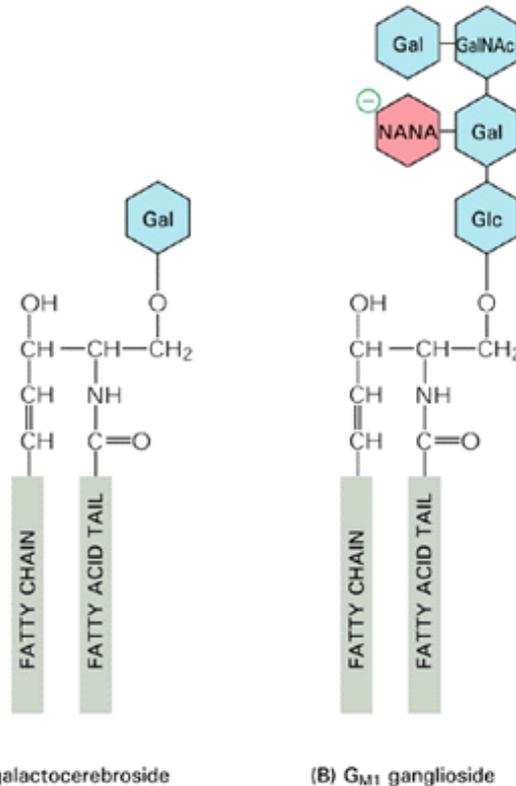
Composición y estructura de la bicapa lipídica

Lípidos de Membrana

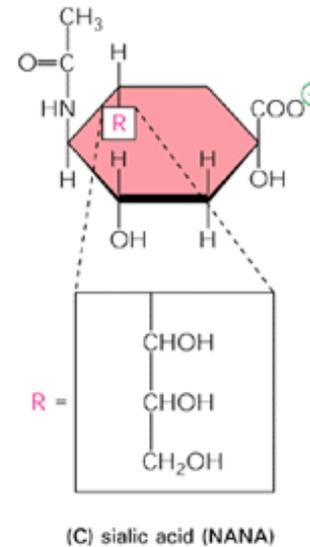
Glicolípidos: son los que tienen uno o más residuos de azúcares.

Tienen un esqueleto de esfingosina, son esfingolípidos.

En bacterias y plantas son derivados del glicerol



En animales son derivados de esfingosina, compuesto derivado de la serina.



Alberts et al. 2002

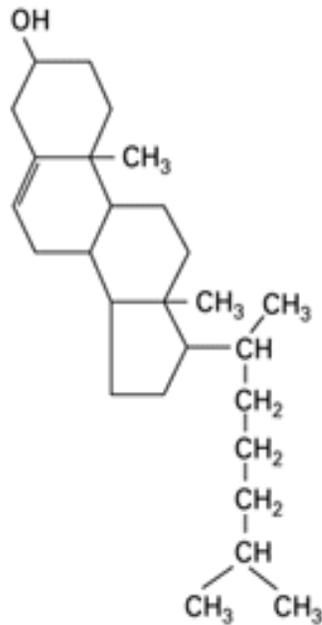
Otros lípidos como los inositol fosfolípidos, de gran importancia en procesos de transducción de señales.

Composición y estructura de la bicapa lipídica

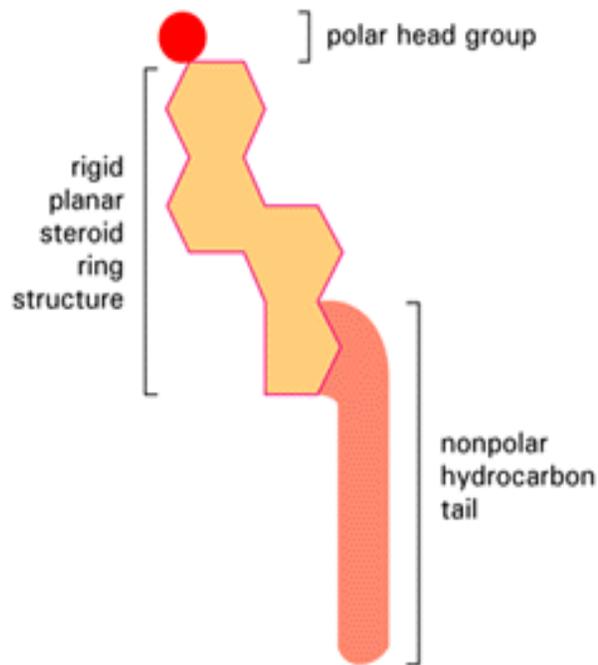
Lípidos de Membrana

Estructura del colesterol

Las membranas de las células eucarióticas contienen colesterol, un esteroide determinante en la fluidez de la bicapa.



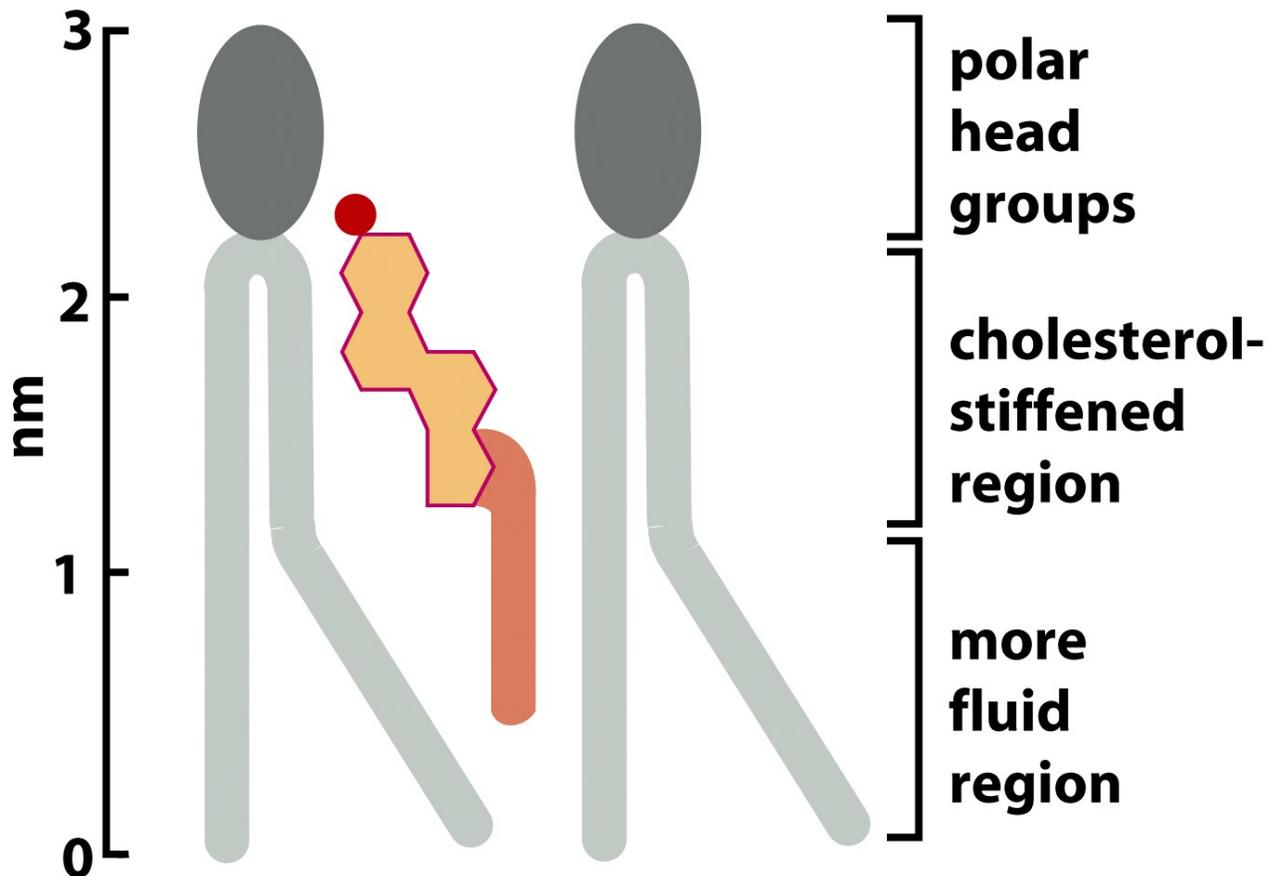
(A)



(B)



(C)



Colesterol y Fluidez de la Membrana

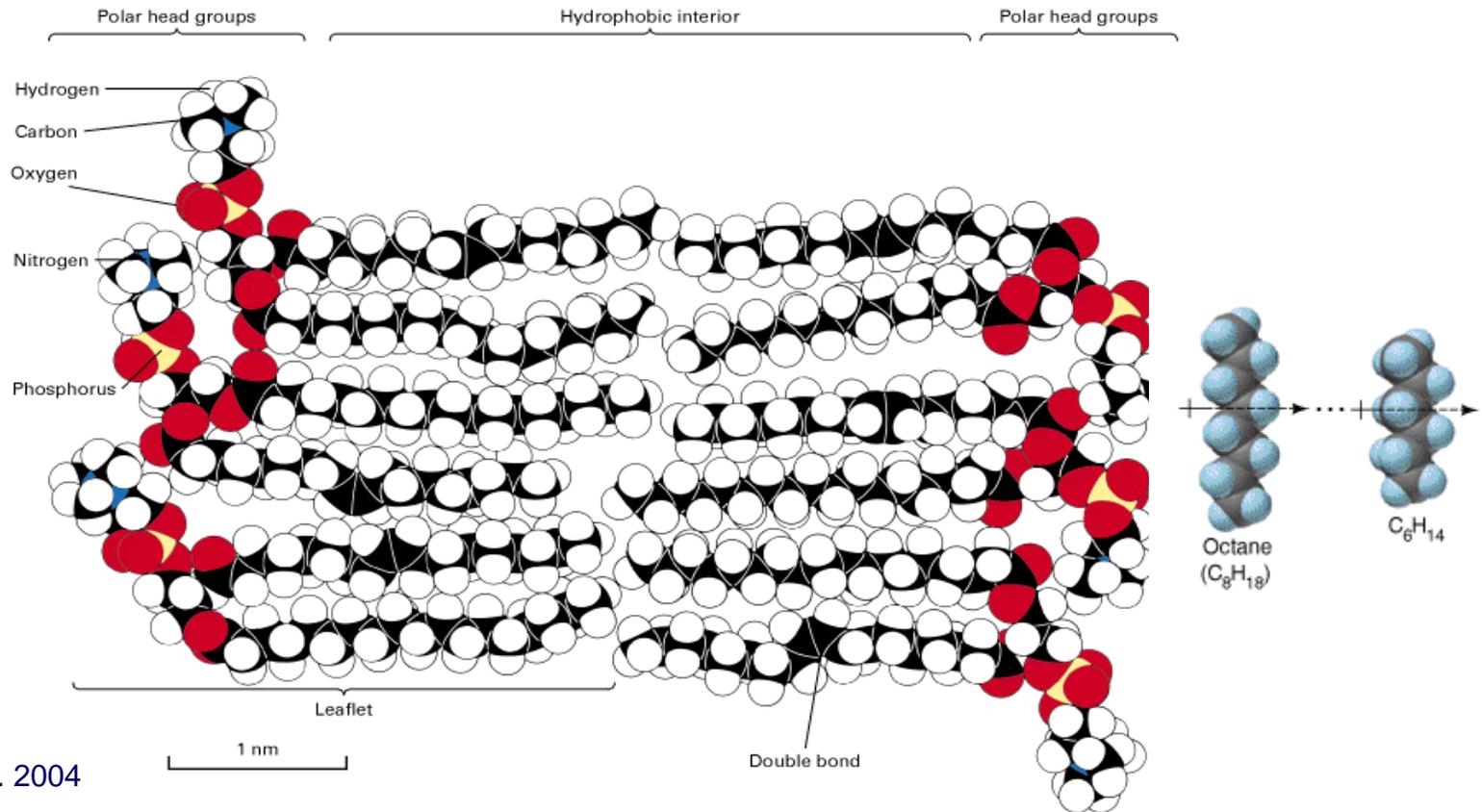
A altas temperaturas: disminuye la fluidez (interfiere con el mov. de fosfolípidos en las zonas cercanas a los grupos polares)

A bajas temperaturas: mantiene la fluidez de la membrana (es lo que hace en las células eucariotas).

Composición lipídica de diferentes membranas

Lipid	Percentage of Total Lipid by Weight						Hojas cebada
	Liver Plasma Membrane	Erythrocyte Plasma Membrane	Myelin	Mitochondrion (inner and outer membranes)	Endoplasmic Reticulum	<i>E. coli</i>	
Cholesterol	17	23	22	3	6	0	35 (esteroles)
Phosphatidyl- ethanolamine	7	18	15	35	17	70	44 (FLs)
Phosphatidylserine	4	7	9	2	5	trace	
Phosphatidyl- choline	24	17	10	39	40	0	
Sphingomyelin	19	18	8	0	5	0	
Glycolipids	7	3	28	trace	trace	0	
Others	22	13	8	21	27	30	16 (cerebrósidos)

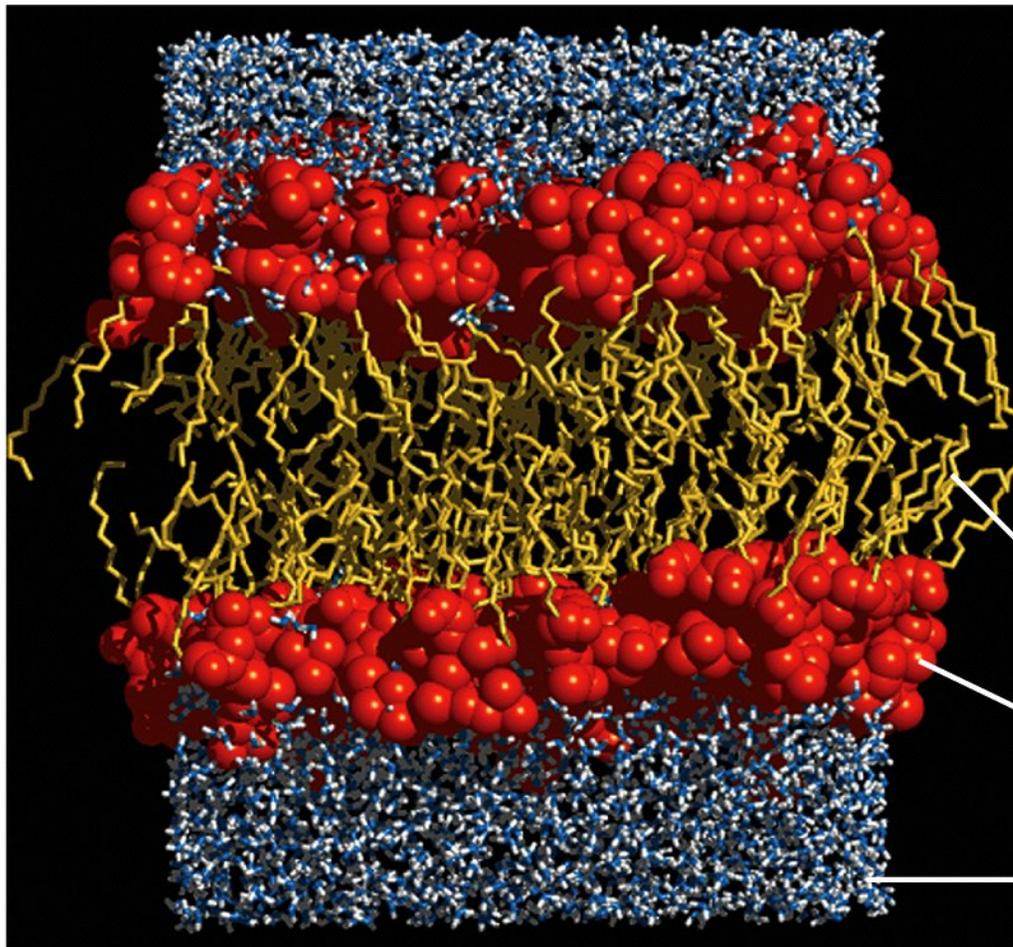
Factores de estabilidad de la bicapa



Lodish et al. 2004

Depende de las interacciones hidrofóbicas, las interacciones de van der Waals entre las cadenas hidrocarbonadas que favorecen el empaquetamiento de las colas.

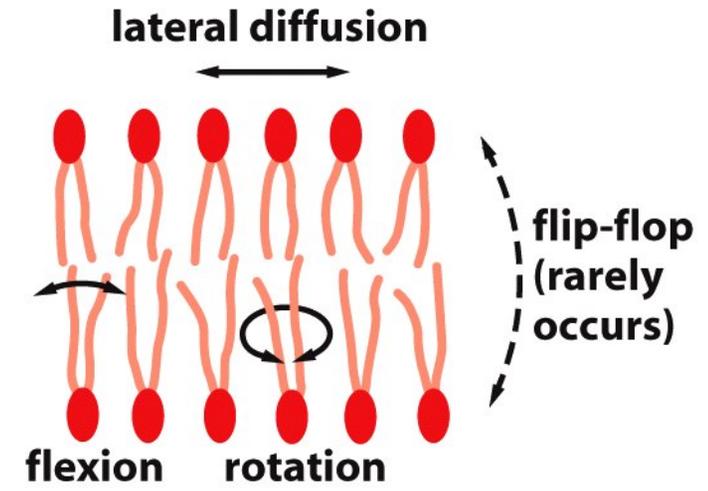
También contribuyen los enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas entre las cabezas polares y el agua.



(A)

En las bicapas de fosfolípidos puros éstos no migran (flip-flop) de una monocapa a otra (flipasas).

Las moléculas de lípidos en cada monocapa están en continuo movimiento difundiéndose.



(B)

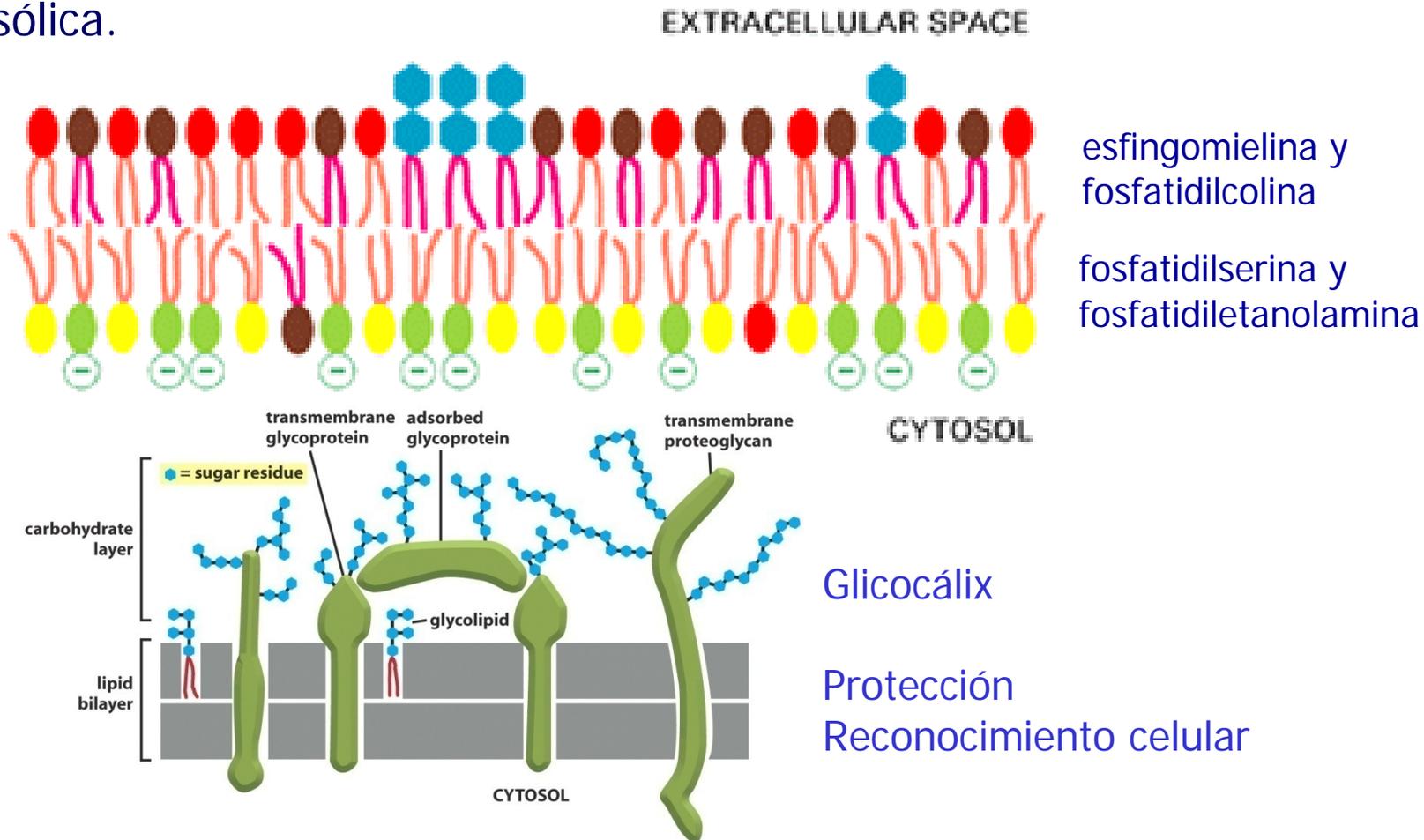
fatty acid tails

lipid head groups

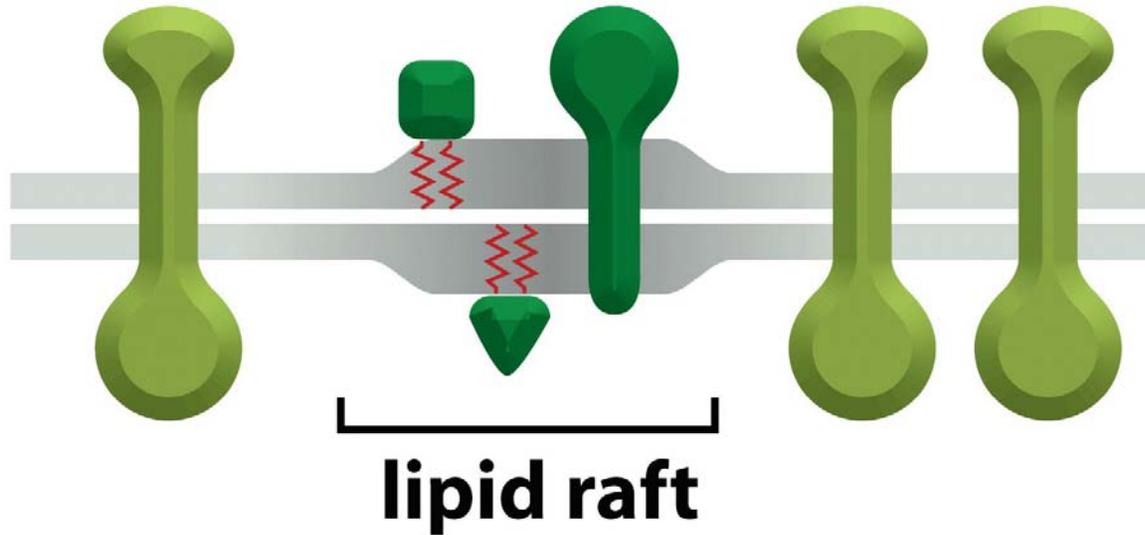
water molecules

En las membranas plasmáticas los fosfolípidos se distribuyen asimétricamente en las dos monocapas.

En eritrocitos: los fosfolípidos que poseen un grupo colina (SM y PC) se encuentran predominantemente en la monocapa externa (hacia el espacio extracelular) y los lípidos con grupos amino (PS y PE) se encuentran en la cara citosólica.



Balsas Lipídicas

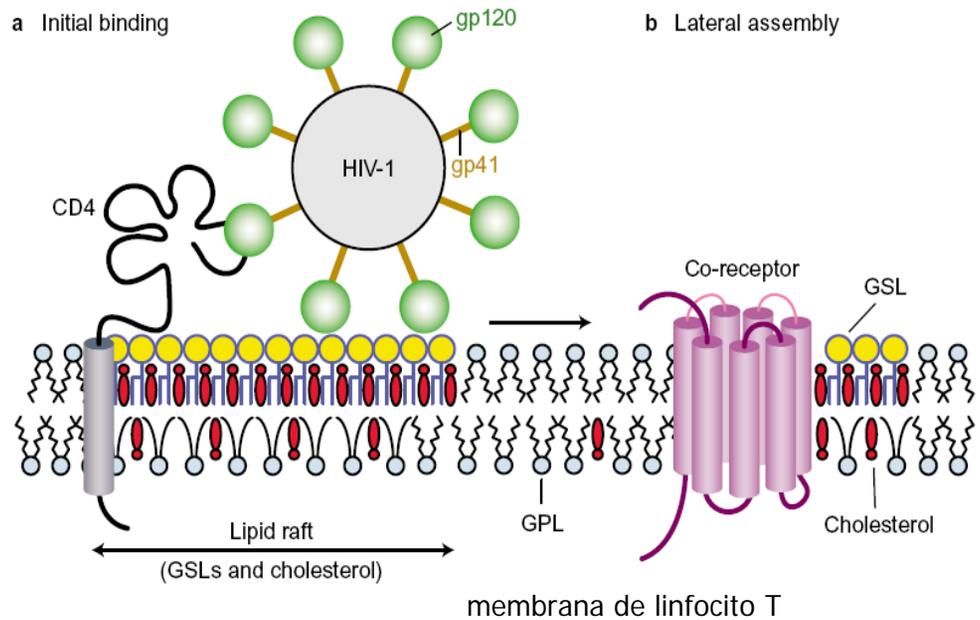


La membranas poseen regiones de mosaico fluido y zonas con microdominios transitorios o balsas lipídicas (lipid rafts).

Contienen esfingolípidos, colesterol y algunas proteínas de membrana que se organizan en fases líquidas ordenadas.

Balsas Lipídicas - Función

Las balsas pueden servir de portal de entrada a varios patógenos y toxinas, como el virus de inmunodeficiencia 1 (HIV1).



Fantini et al. 2002

FORMACIÓN DE GOTAS DE LÍPIDOS RODEADOS POR UNA MONOCAPA FOSFOLIPÍDICA

- Ppal. Se encuentra en células como adipocitos, que almacenan un exceso de lípidos, como triacilglicéridos y ésteres de colesterol.
- Se utilizan en la síntesis de membrana o como fuente de energía.
- Se forman en regiones específicas de la membrana del RE, donde existe una alta concentración de enzimas que participan en el metabolismo lipídico.

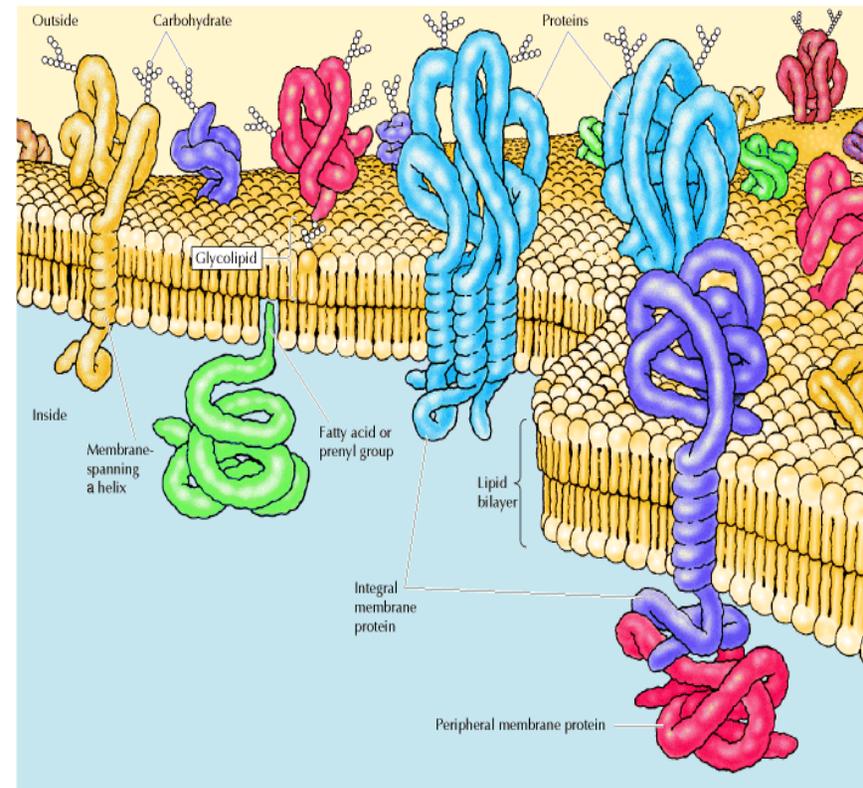
Proteínas de Membrana

-> Función de la Membrana.

Todas las membranas biológicas contienen proteínas.

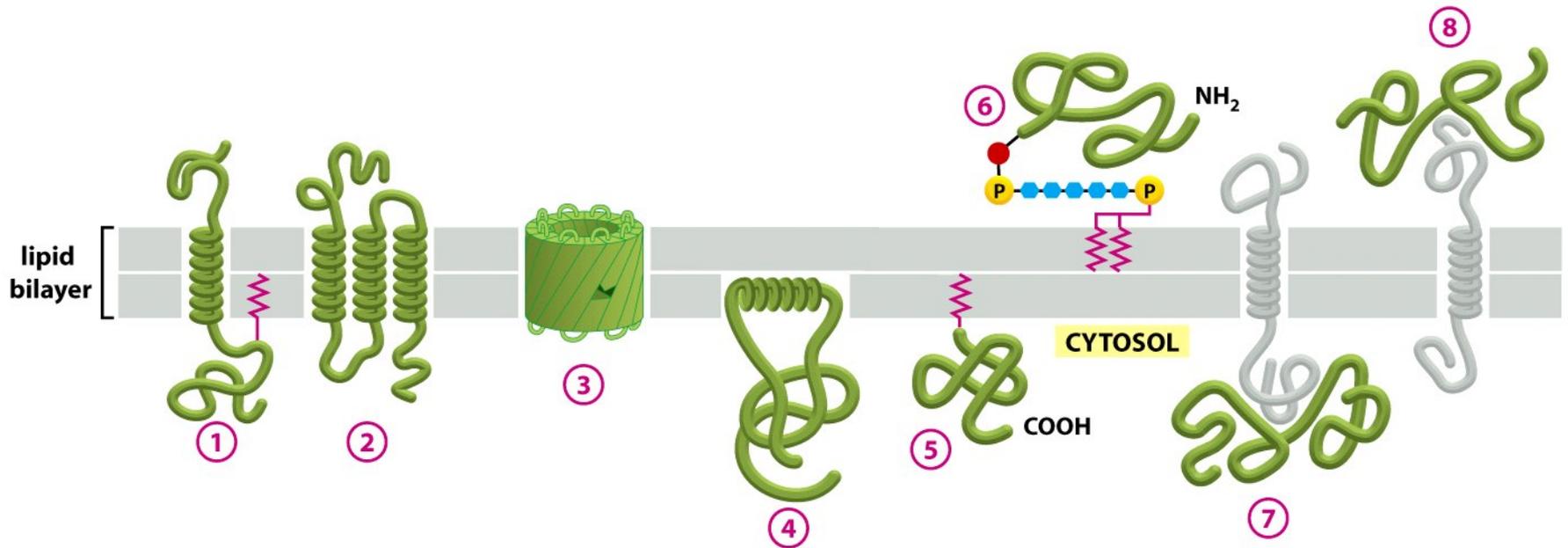
Varía la proporción:

Membrana interna mitocondrial contiene 70% de proteínas y la mielina sólo 18%.



Proteínas de Membrana

Clases 1, 2 y 3: proteínas de transmembrana, con dominios hidrofílicos expuestos a los medios externo y/o interno conectados por dominios peptídicos hidrofóbicos que atraviesan la bicapa (α -hélice o sábanas β).



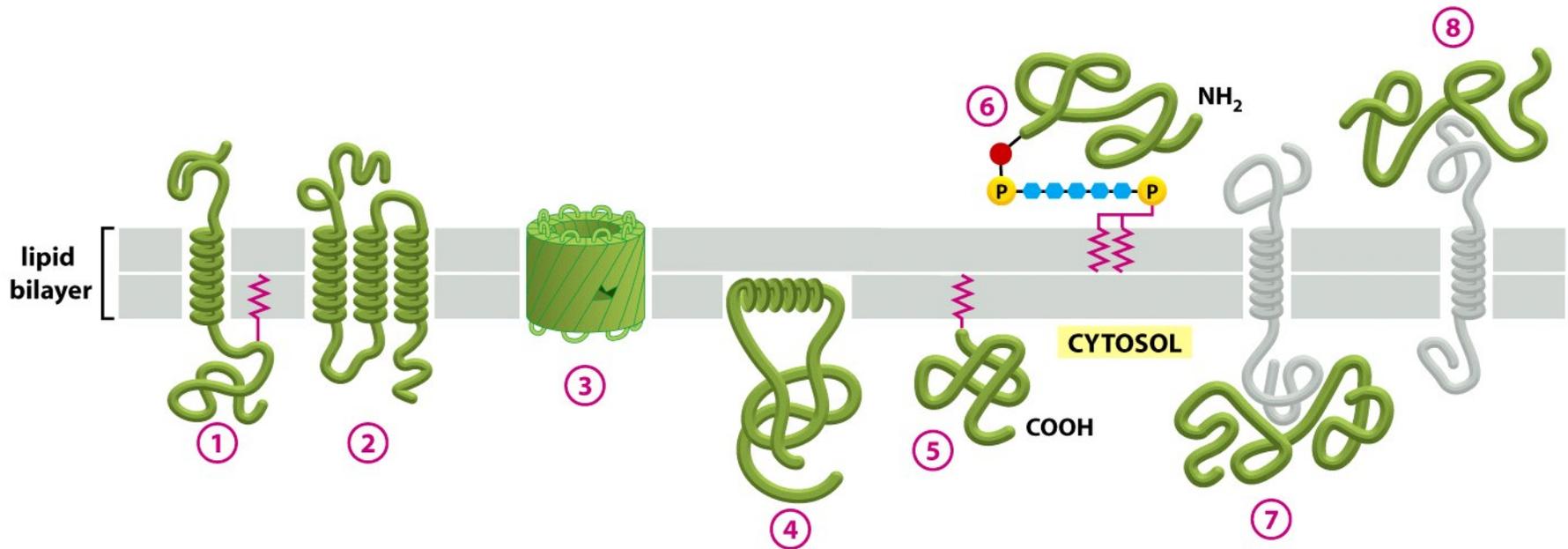
Proteínas de Membrana

Clase 4, ancla la α -hélice en la monocapa citosólica

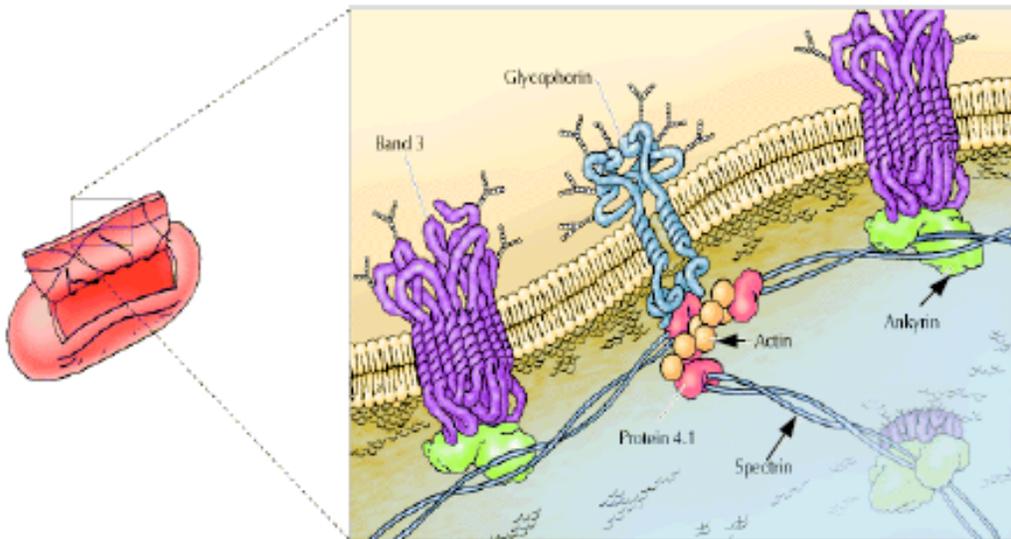
Clase 5, ancla a cadena de ácido graso por enlace covalente.

Clase 6, ancla de GPI (glicofosfatidilinositol)- \rightarrow vía linker oligosacárido.

Clase 7 y 8, ancladas a otras proteínas (enlaces no covalentes)



La membrana celular actual:



Proteínas de Membrana

Las proteínas integrales pueden difundir lateralmente aunque presentan restricciones.

1.- Algunas proteínas de membrana interactúan con componentes del citoesqueleto como actina o filamentos intermedios.

2.- En algunas células las proteínas están restringidas a dominios de membrana.

- Video modelo del mosaico fluido

http://www.youtube.com/watch?v=Qqsf_UJcfBc

TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Difusión: desplazamiento o transporte neto de materia desde una región de mayor concentración a otra de menor concentración.

Canales de agua o acuaporinas

En las células el agua se transporta a través de proteínas de membrana específicas llamadas canales de agua o acuaporinas.

Difusión Simple

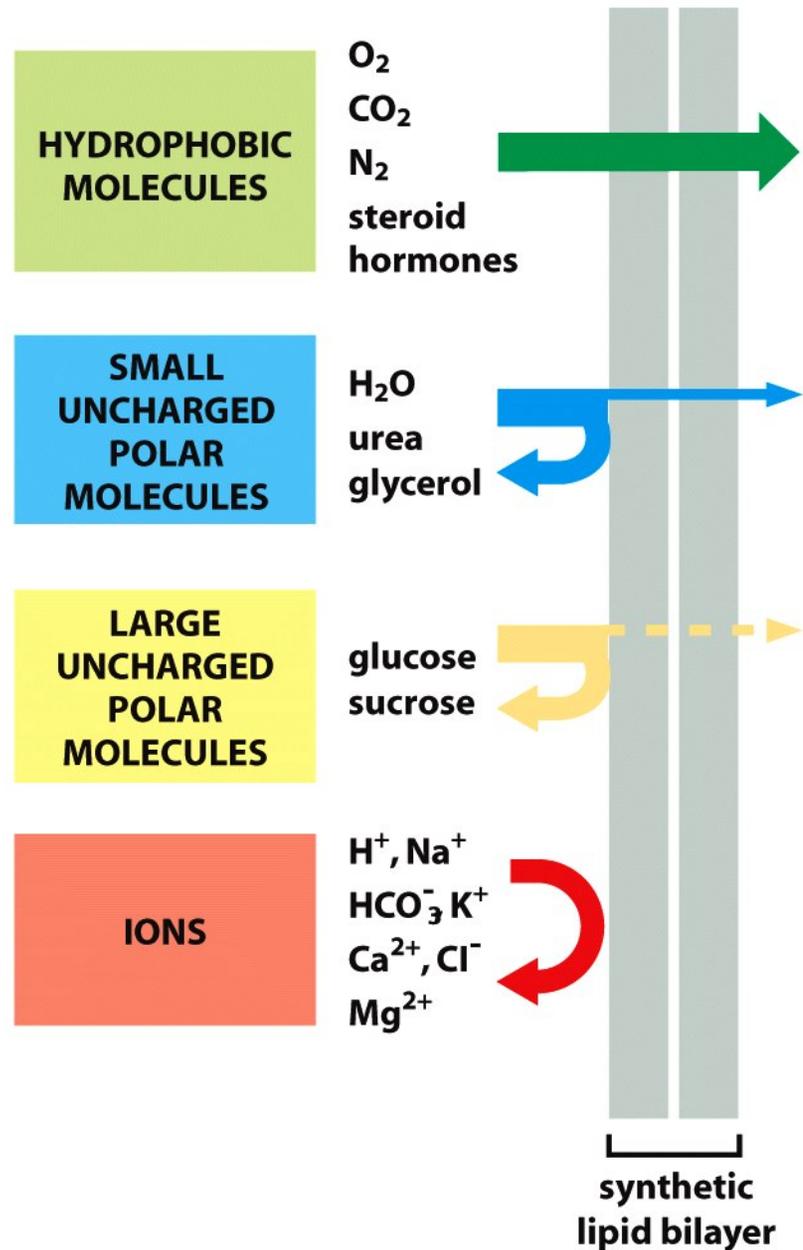


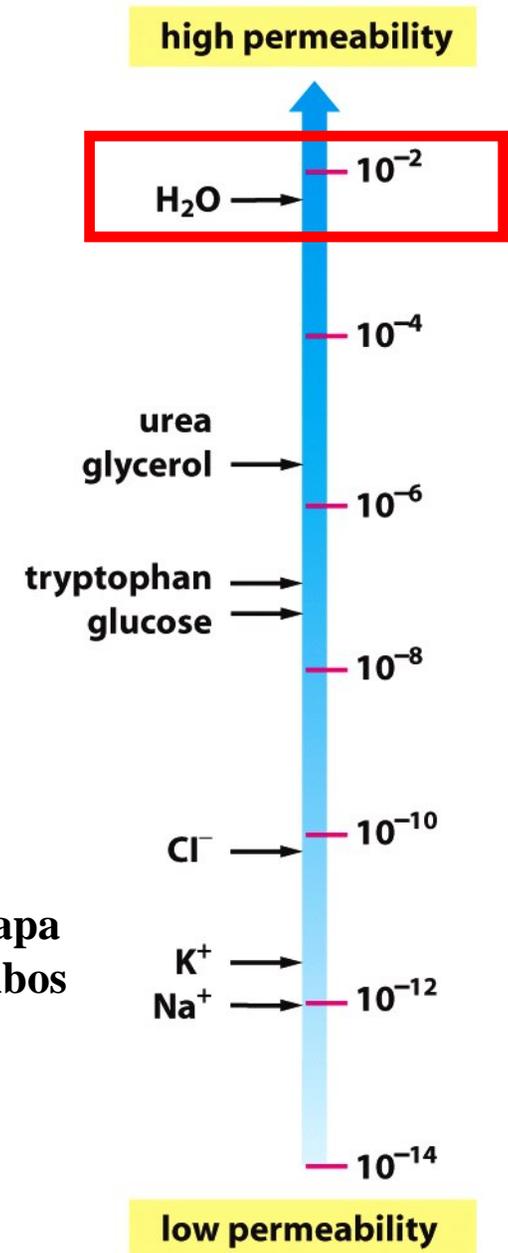
Table 11–1 A Comparison of Ion Concentrations Inside and Outside a Typical Mammalian Cell

COMPONENT	INTRACELLULAR CONCENTRATION (mM)	EXTRACELLULAR CONCENTRATION (mM)
Cations		
Na ⁺	5–15	145
K ⁺	140	5
Mg ²⁺	0.5	1–2
Ca ²⁺	10 ⁻⁴	1–2
H ⁺	7 × 10 ⁻⁵ (10 ^{-7.2} M or pH 7.2)	4 × 10 ⁻⁵ (10 ^{-7.4} M or pH 7.4)
Anions*		
Cl ⁻	5–15	110

*The cell must contain equal quantities of positive and negative charges (that is, it must be electrically neutral). Thus, in addition to Cl⁻, the cell contains many other anions not listed in this table; in fact, most cell constituents are negatively charged (HCO₃⁻, PO₄³⁻, proteins, nucleic acids, metabolites carrying phosphate and carboxyl groups, etc.). The concentrations of Ca²⁺ and Mg²⁺ given are for the free ions. There is a total of about 20 mM Mg²⁺ and 1–2 mM Ca²⁺ in cells, but both are mostly bound to proteins and other substances and, for Ca²⁺, stored within various organelles.

La velocidad con que una molécula puede pasar a través de una bicapa lipídica es proporcional a la diferencia de la concentración entre ambos lados (en mol/cm³) multiplicado por el coeficiente de permeabilidad (cm/seg). Es decir: (mol/seg* cm²).

Coefficiente de permeabilidad= directamente proporcional a su partición en lípidos/agua



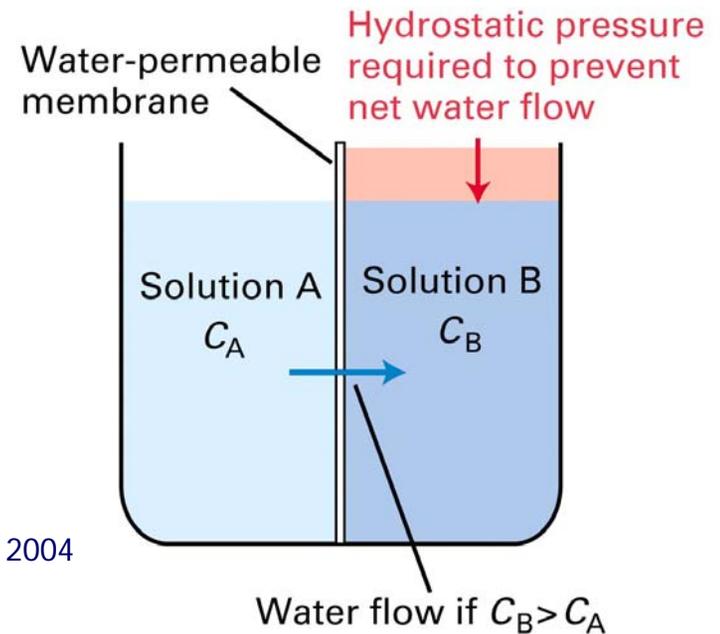
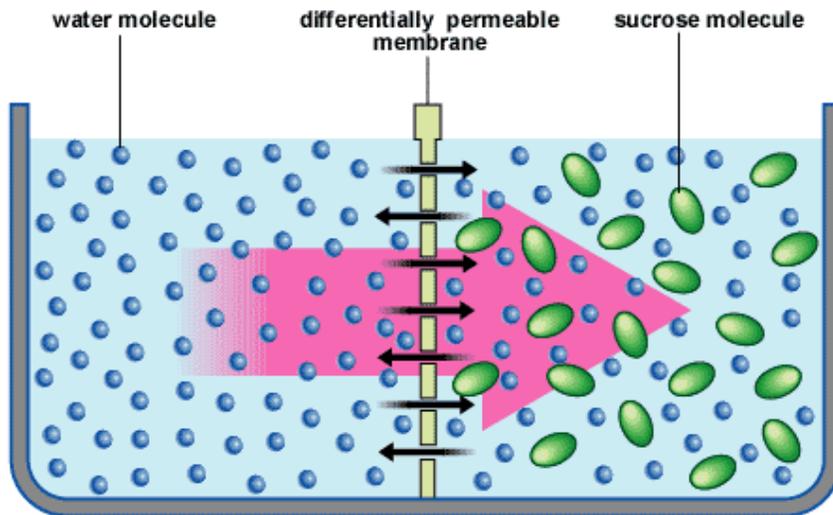
Primero:

¿Cómo fluye el agua?

Osmosis

Es el flujo de volumen del solvente (agua) a través de una membrana semipermeable que separa dos soluciones de diferente concentración.

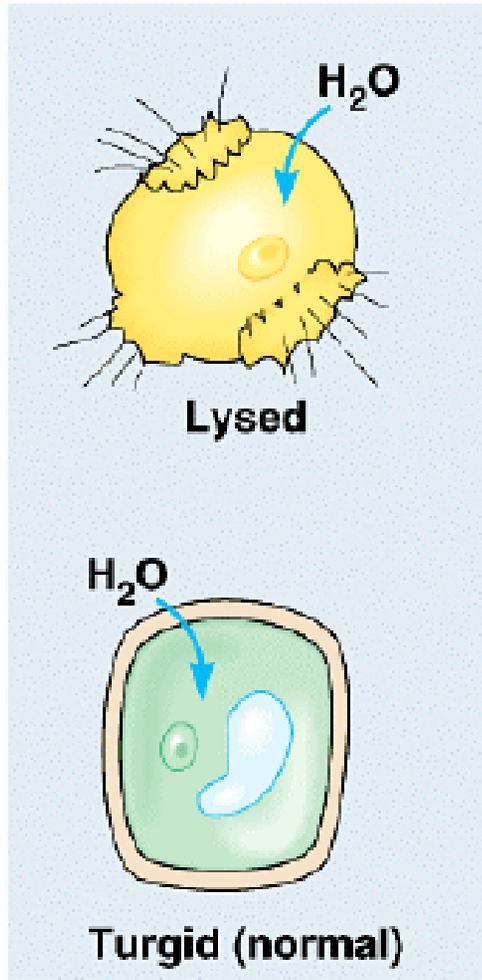
El agua fluye, no los solutos.



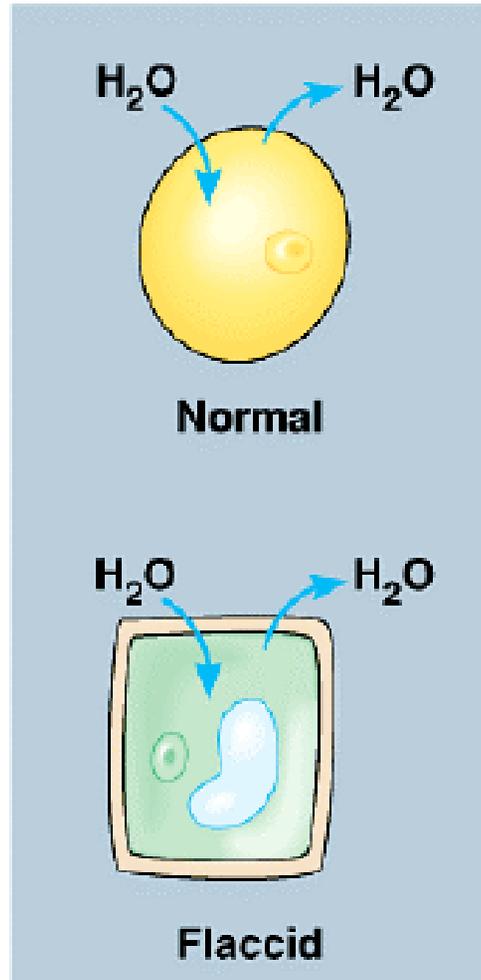
Lodish et al. 2004

Respuestas de células animales y vegetales a cambios en la osmolaridad del medio

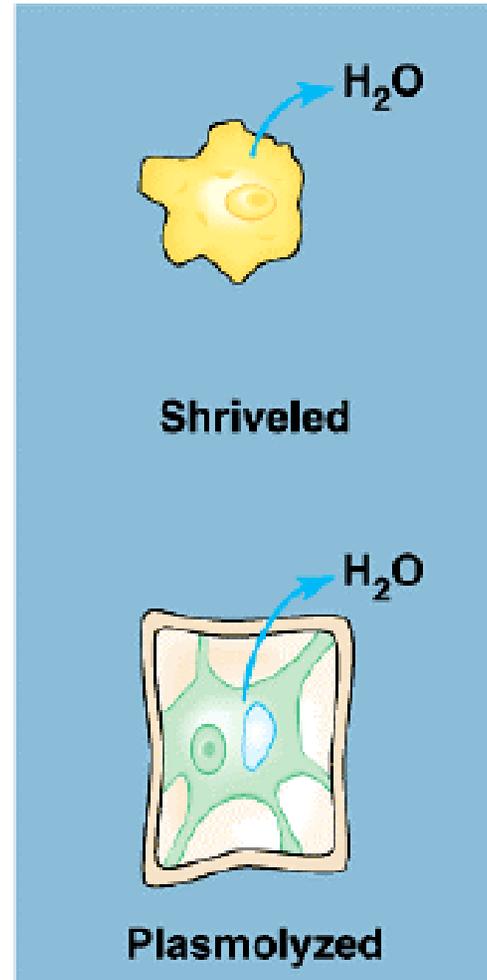
Hypotonic solution



Isotonic solution



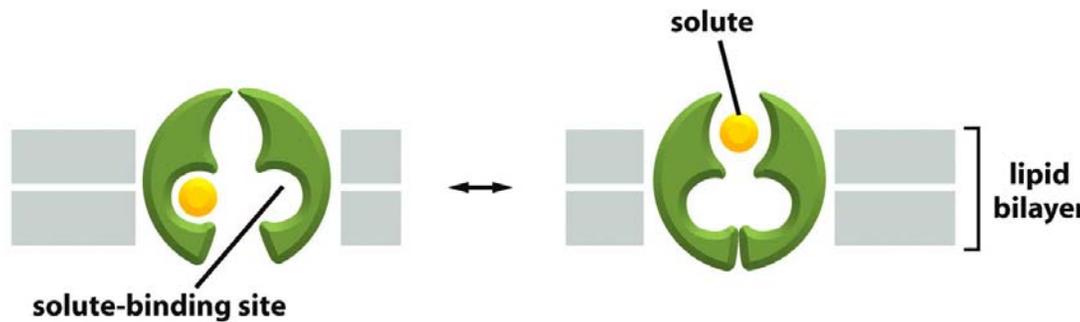
Hypertonic solution



Ok, pero no siempre necesitamos que sea el agua la que atraviesa la membrana.

Transporte y Gradientes:

Transporte mediado por Proteínas Transportadoras (Carriers, Permeasas)

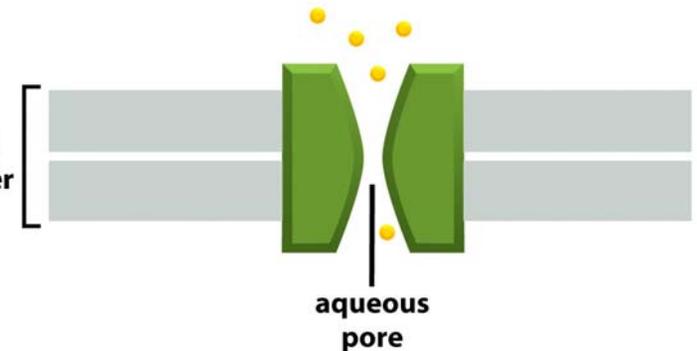


TRANSPORTER

Ejemplo: GLUT1, proteína que transporta Glucosa.

Sufre un cambio conformacional al transportar.

Transporte mediado por Proteínas que forman un Canal

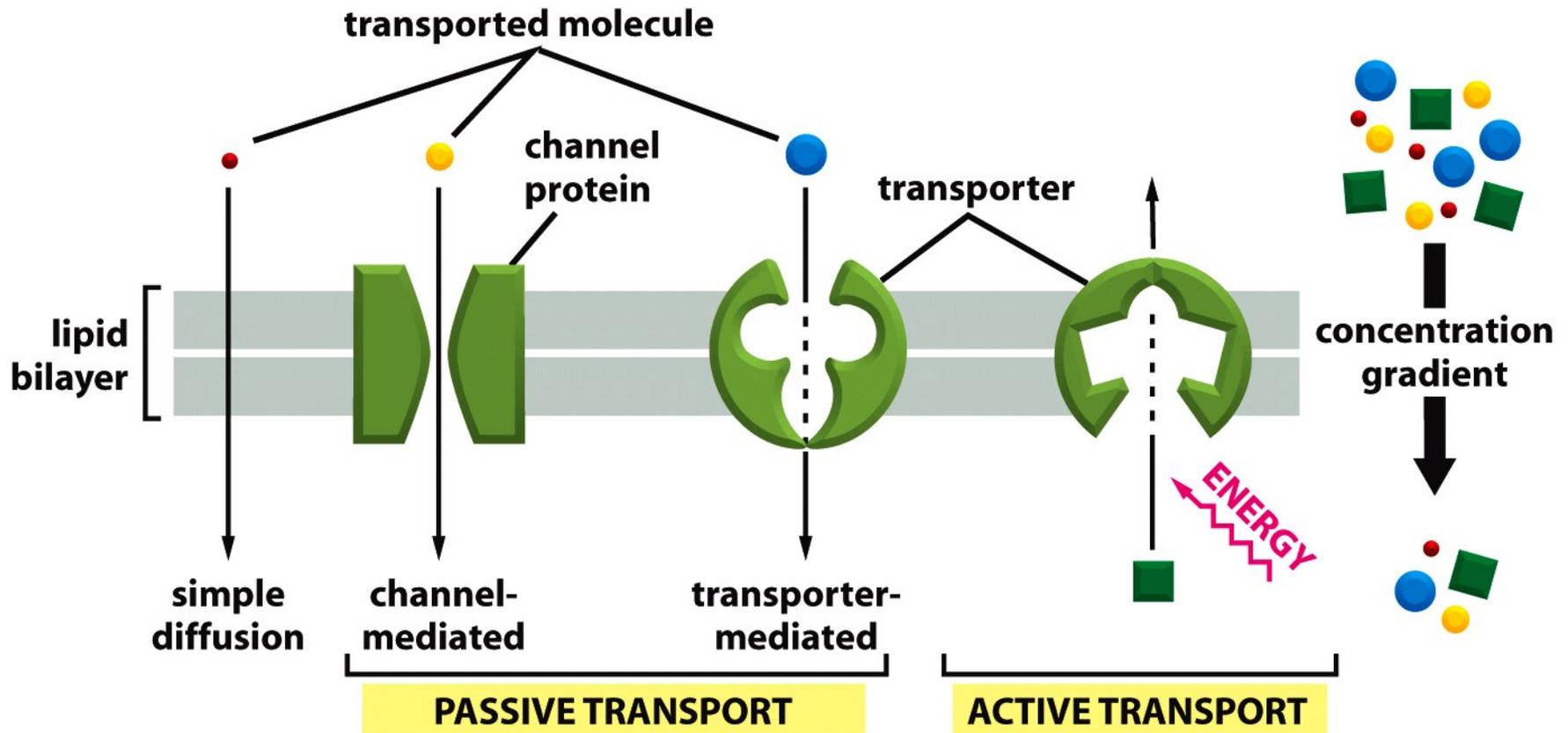


CHANNEL PROTEIN

Transporte de iones, ejemplo de K^+

Es más rápido que el que utiliza carriers

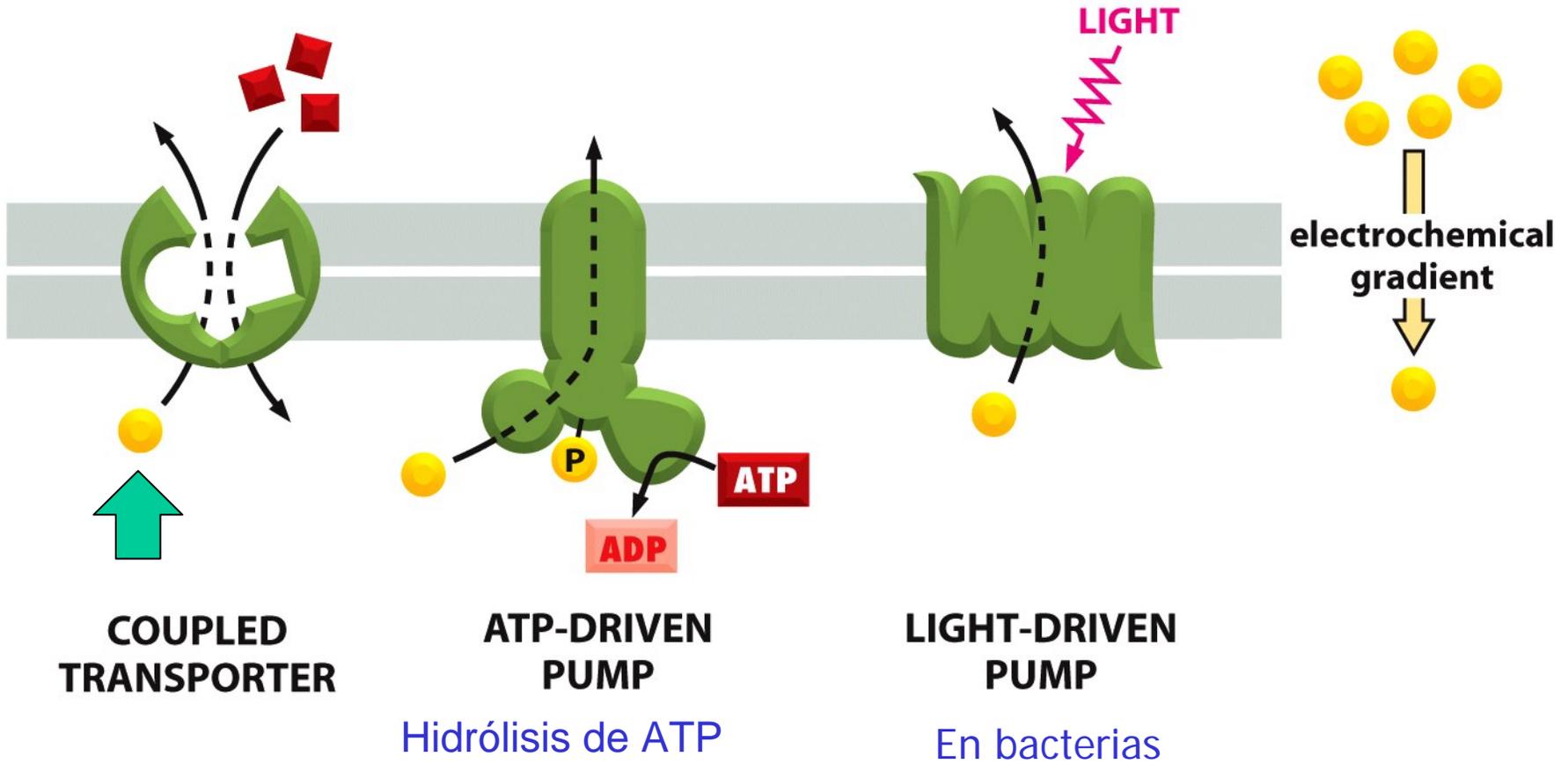
Transporte Activo y Pasivo (o difusión facilitada)



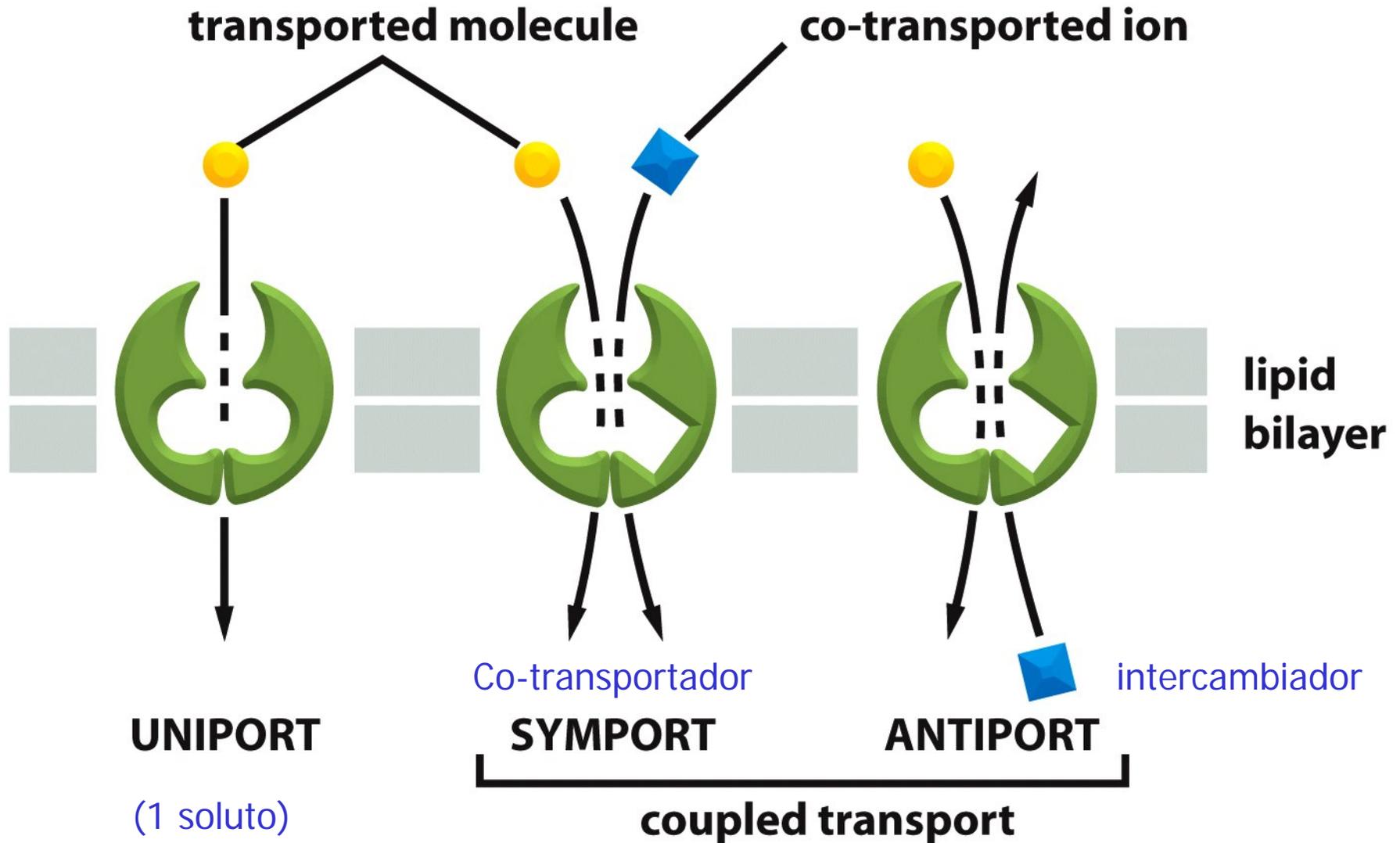
A favor del gradiente de concentración o electroquímico

- Acoplado a una fuente energética
- Bombas o Transportadores
- Puede ir en contra de la gradiente

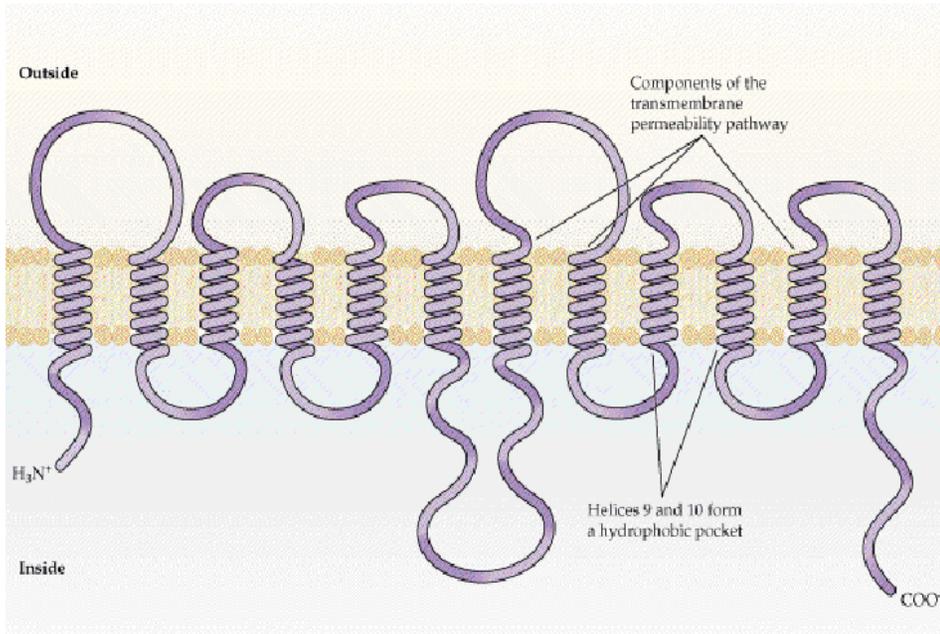
Fuentes de Energía para Transporte Activo



Tipos de Movimiento mediado por el Transportador

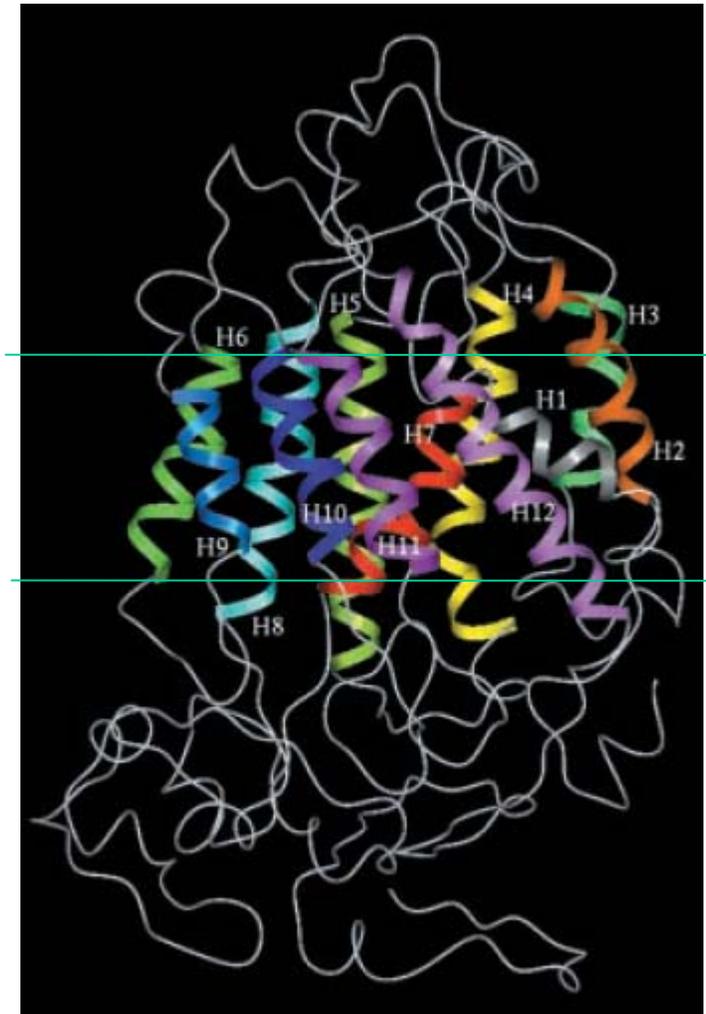


Estructura de los transportadores

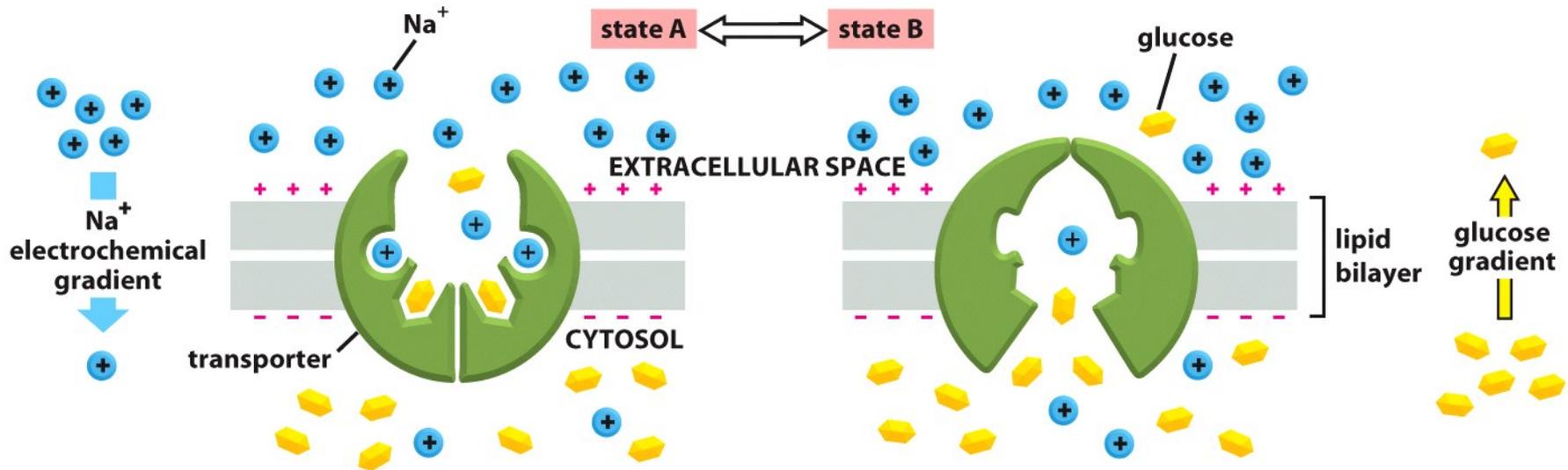


Modelo estructural de un típico transportador de células eucarióticas de 12 segmentos de transmembrana.

Por ejemplo: transportador de glucosa GLUT1



Ejemplo de Simporter o Co-transportador



Glucosa viaja en contra de su gradiente de concentración gracias a la existencia de un gradiente de Na⁺.

La apertura del canal se debe a una unión cooperativa de ambos solutos, por lo tanto si uno de los dos no está, no existirá traspaso de solutos de un lado a otro de la mb. (no habrá cambio conformacional del canal)

Transporte Transcelular

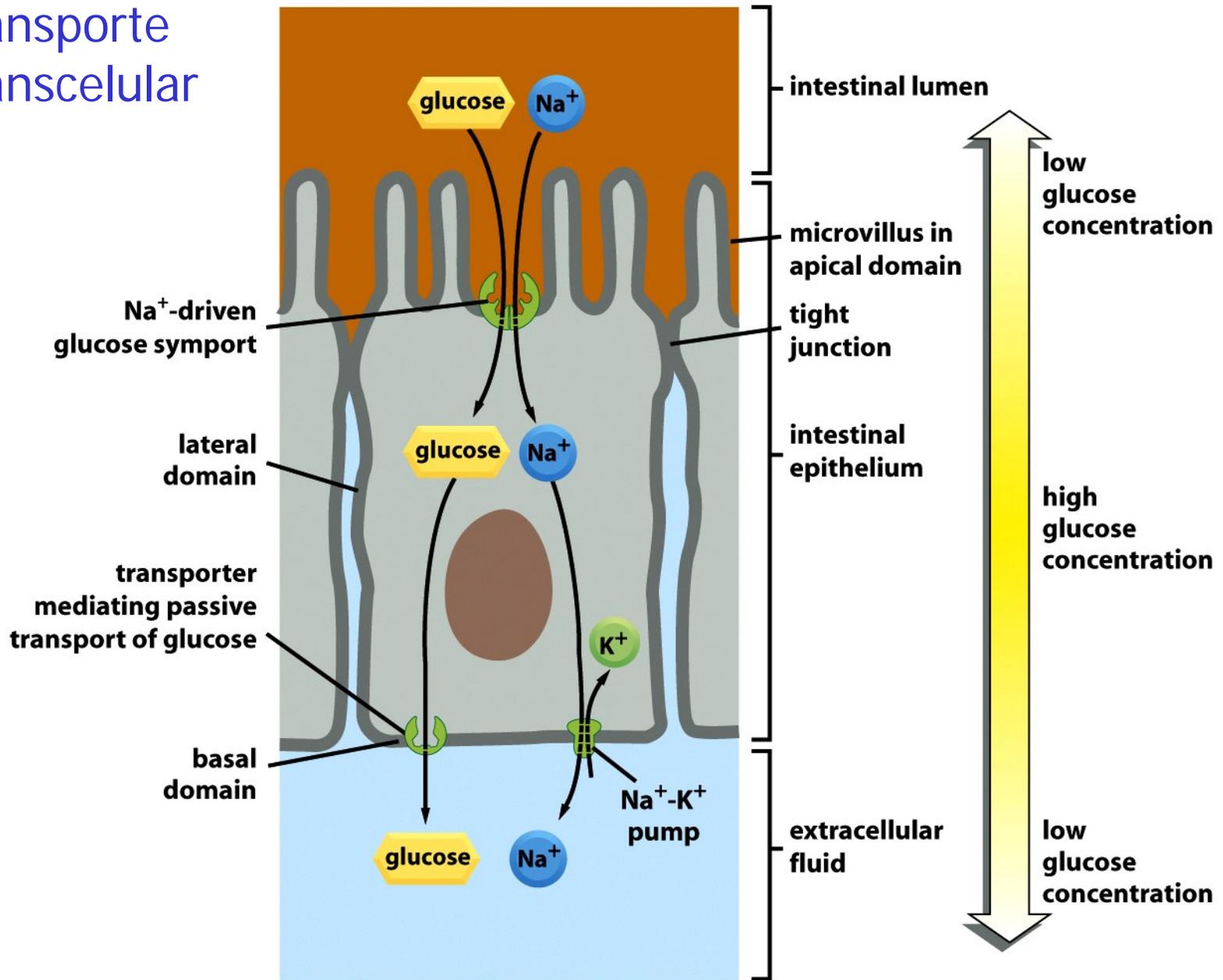


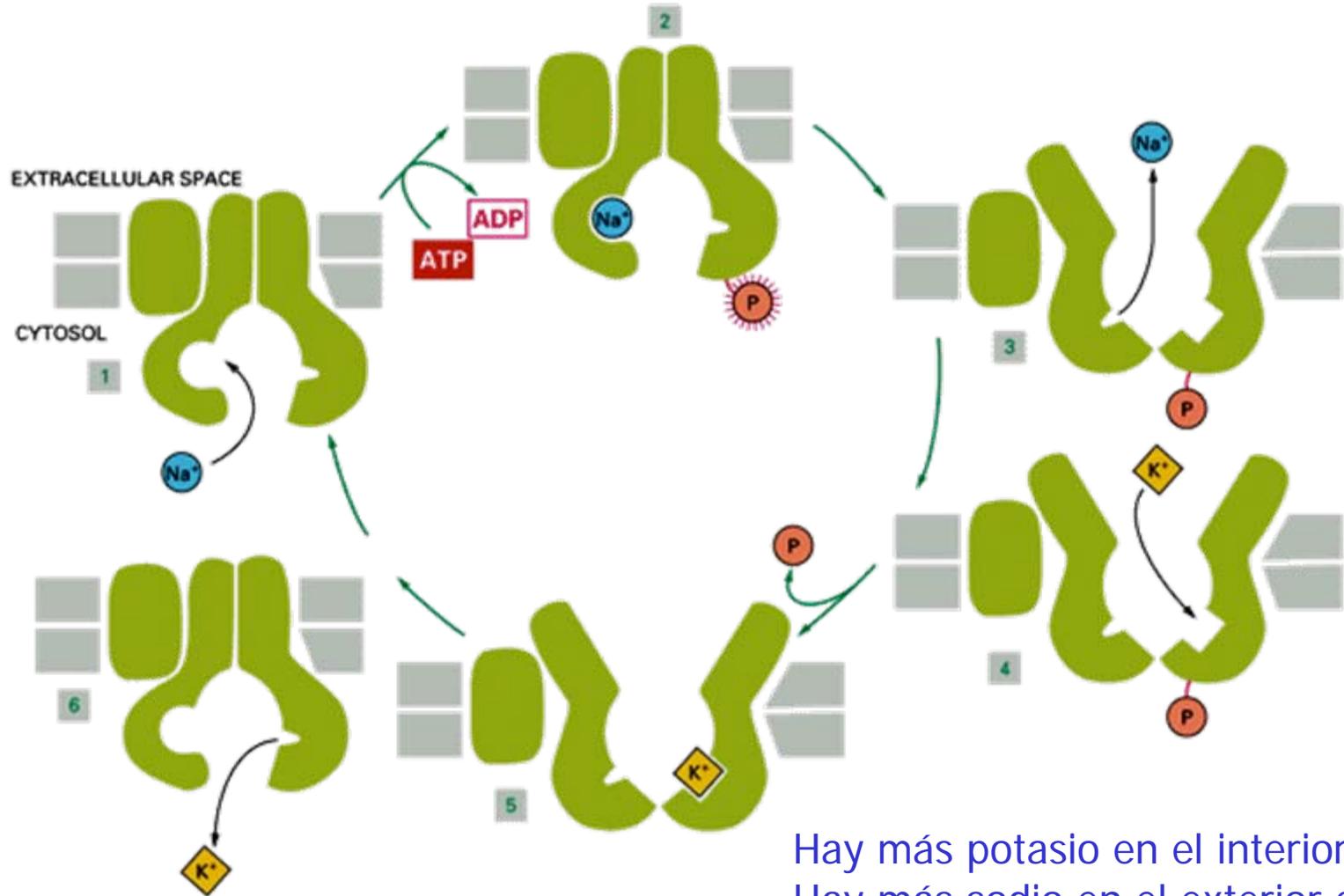
Figure 11-11 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

Transporte activo: 3 Clases de Bombas dirigidas por ATP

- Bombas tipo P: Relacionadas con proteínas transmembrana. Se fosforilan ellas mismas durante el ciclo de bombeo. Ej: Bombas de gradientes iónicos a través de la mb.
- Bombas tipo F: Proteínas formadas por múltiples subunidades. A menudo son llamadas ATP sintetasas, porque sintetizan ATP a partir de ADP y Pi usando el gradiente de H⁺.
- Transportadores ABC: Bombean pequeñas moléculas a través de la mb celular

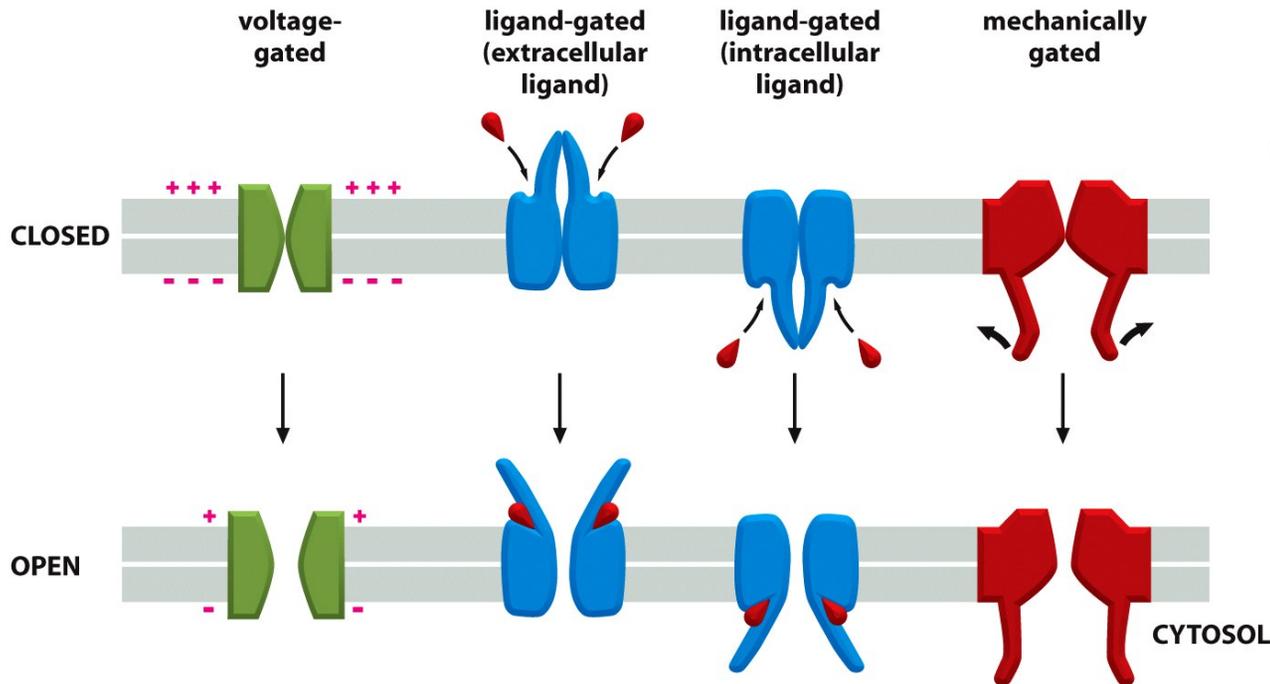
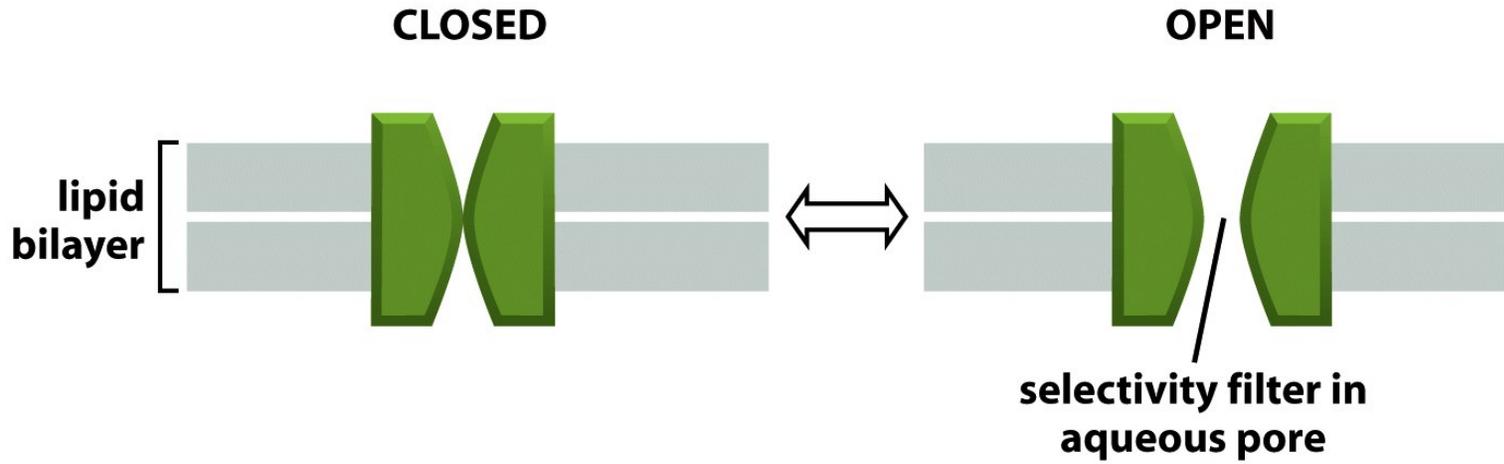
Transporte Activo: Bomba Sodio – Potasio ATPasa (presente en casi todas las células animales)

Antiporter (tres Na^+ al exterior celular, dos K^+ al interior celular)



Hay más potasio en el interior celular
Hay más sodio en el exterior celular

Canal Iónico: Fluctúa entre los estados abiertos y cerrados.

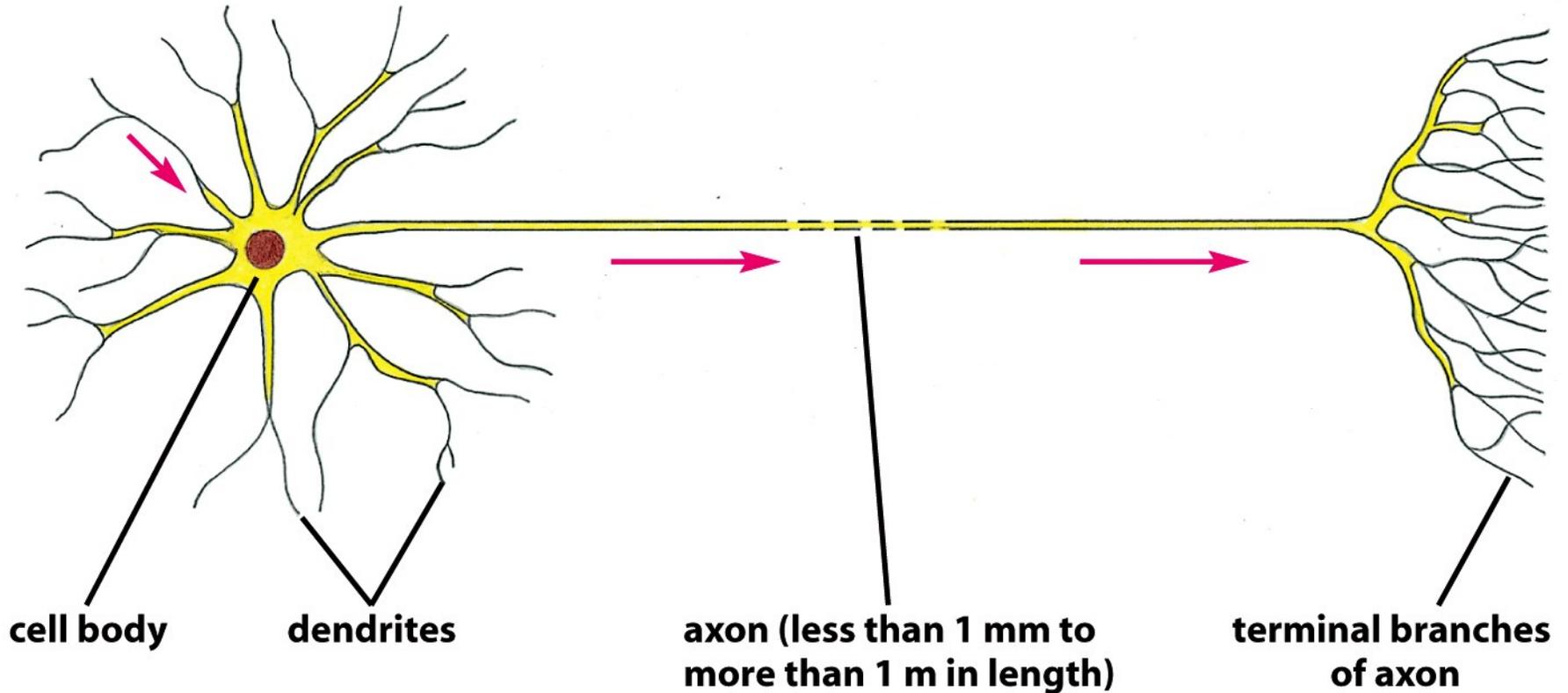


Estímulos que abren canales Iónicos

Características:
 -Selectividad iónica
 -Fluctuación entre conformación abierta y cerrada

Transmisión del Impulso Nervioso mediado por Canales Iónicos

Neuronas



Potencial de membrana

- Se produce por una diferencia de carga eléctrica entre ambos lados de la membrana, debido a un exceso de iones positivos en un lado respecto al otro.
- El flujo de iones a través de los canales iónicos de la mb es dirigido por el gradiente electroquímico para el ión en cuestión, que está dado por: gradiente de voltaje y gradiente de concentración del ión.

Potenciales de membrana

Situación de equilibrio está descrita por la siguiente expresión que se denomina ecuación de Nernst.

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_o}{C_i}$$

Donde:

R: es la constante de los gases (8,31 J • mol⁻¹ • °K⁻¹)

T: la temperatura absoluta (273 + X °C)

z: la carga del ión,

F: la constante de Faraday (96.500 Coulomb • mol⁻¹)

C_e y C_i las concentraciones del ión en cada compartimento.

V=Potencial de Equilibrio para un ión X

(V₂-V₁)=Potencial interno – potencial externo

Se da cuando no hay flujo neto de iones a través del canal.

Potenciales de membrana

Calculemos el potencial de membrana de equilibrio del potasio a 37°C $\frac{[K]_o = 5 \text{ mM}}{[K]_i = 140 \text{ mM}}$

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_o}{C_i} \quad V = \frac{(2 \text{ cal/mol} \cdot \text{K})(310^\circ \text{K})}{1(2,3 \cdot 10^4 \text{ cal/V} \cdot \text{mol})} \ln \frac{5 \text{ mM}}{140 \text{ mM}}$$

Donde:

R: es la constante de los gases (2 cal/mol · °K)

T: la temperatura absoluta (273 + X °C)

z: la carga del ión,

F: la constante de Faraday (2,3 cal/V · mol⁻¹)

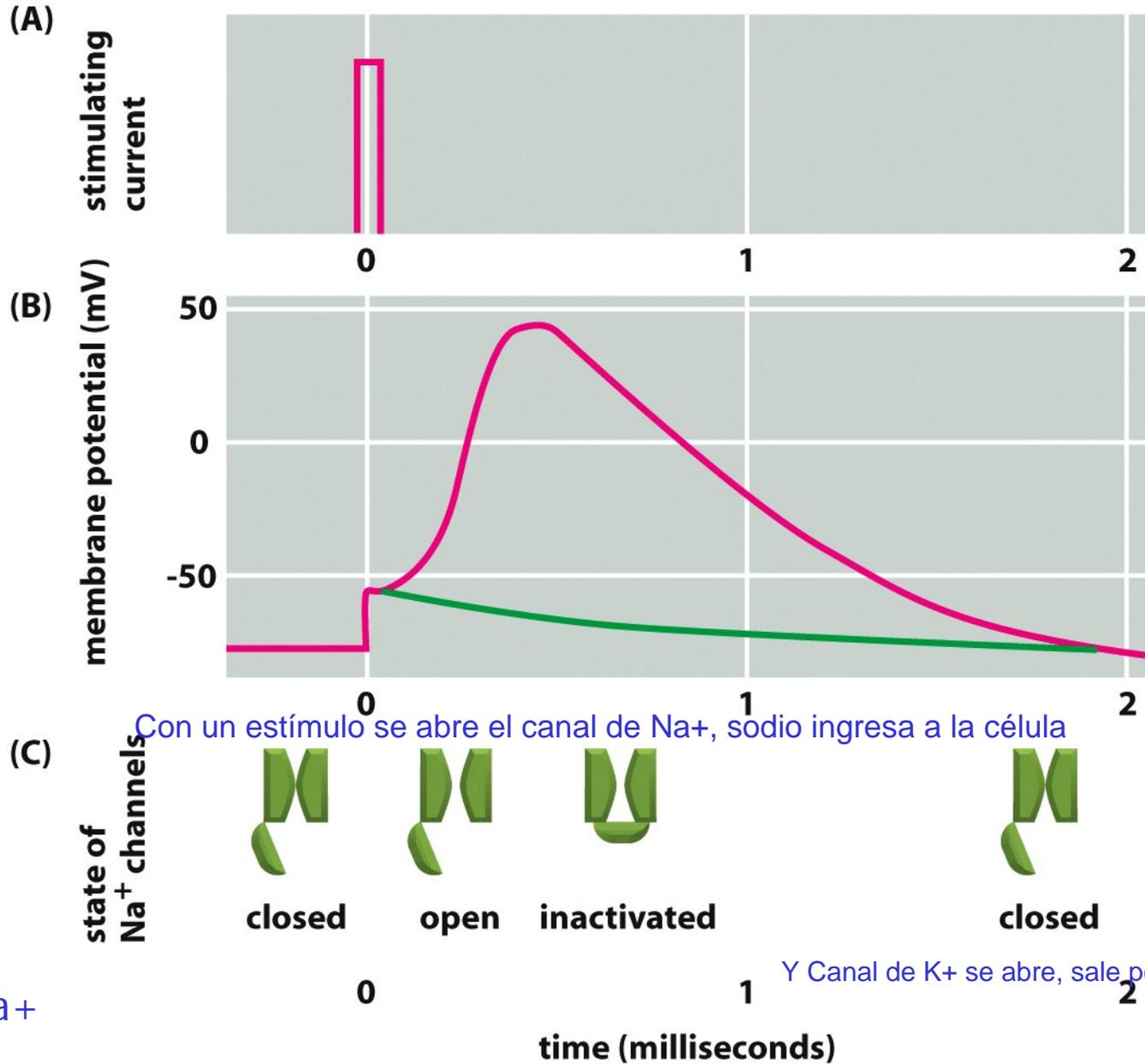
C_o y C_i las concentraciones del ión en cada compartimento.

$$V = \frac{(2 \cdot 310)}{2,3 \cdot 10^4 \text{ V}^{-1}} \ln 0,035714$$

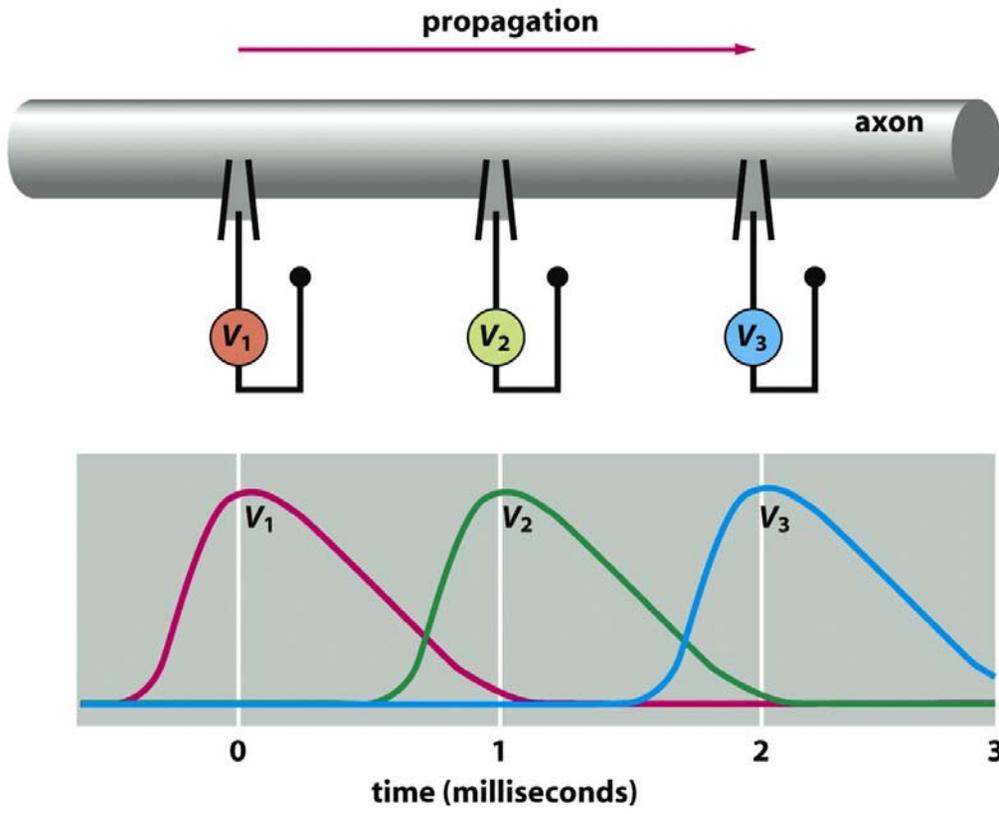
$$V = \frac{620 \text{ V}}{23000} - 3,3322$$

$$V = -0,089 \text{ V}$$

Canal Iónico gatillado por voltaje



Canal de Na⁺



Canales de Na^+ gatillados por voltaje

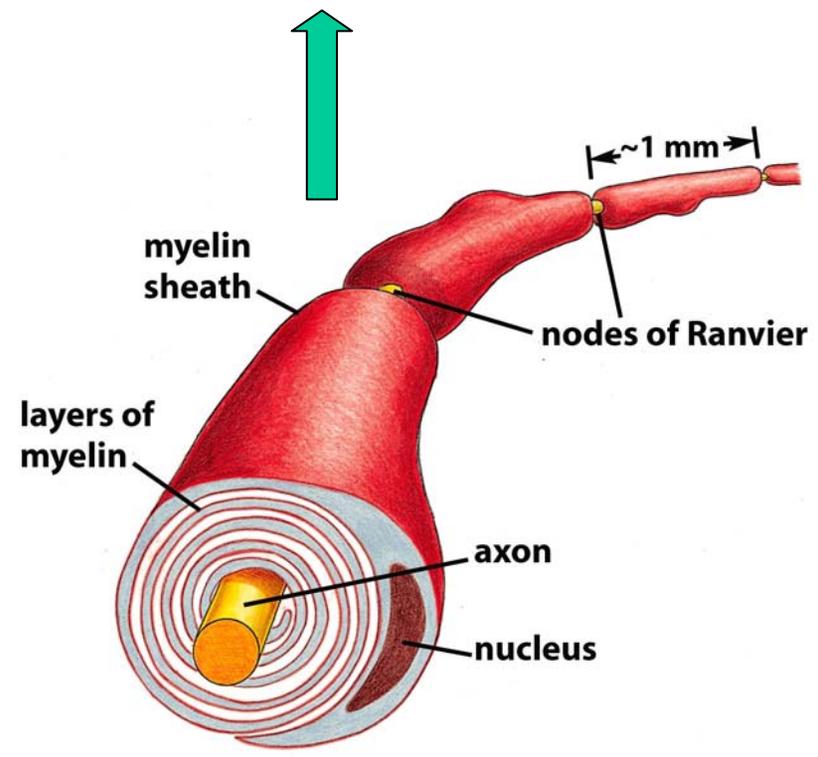
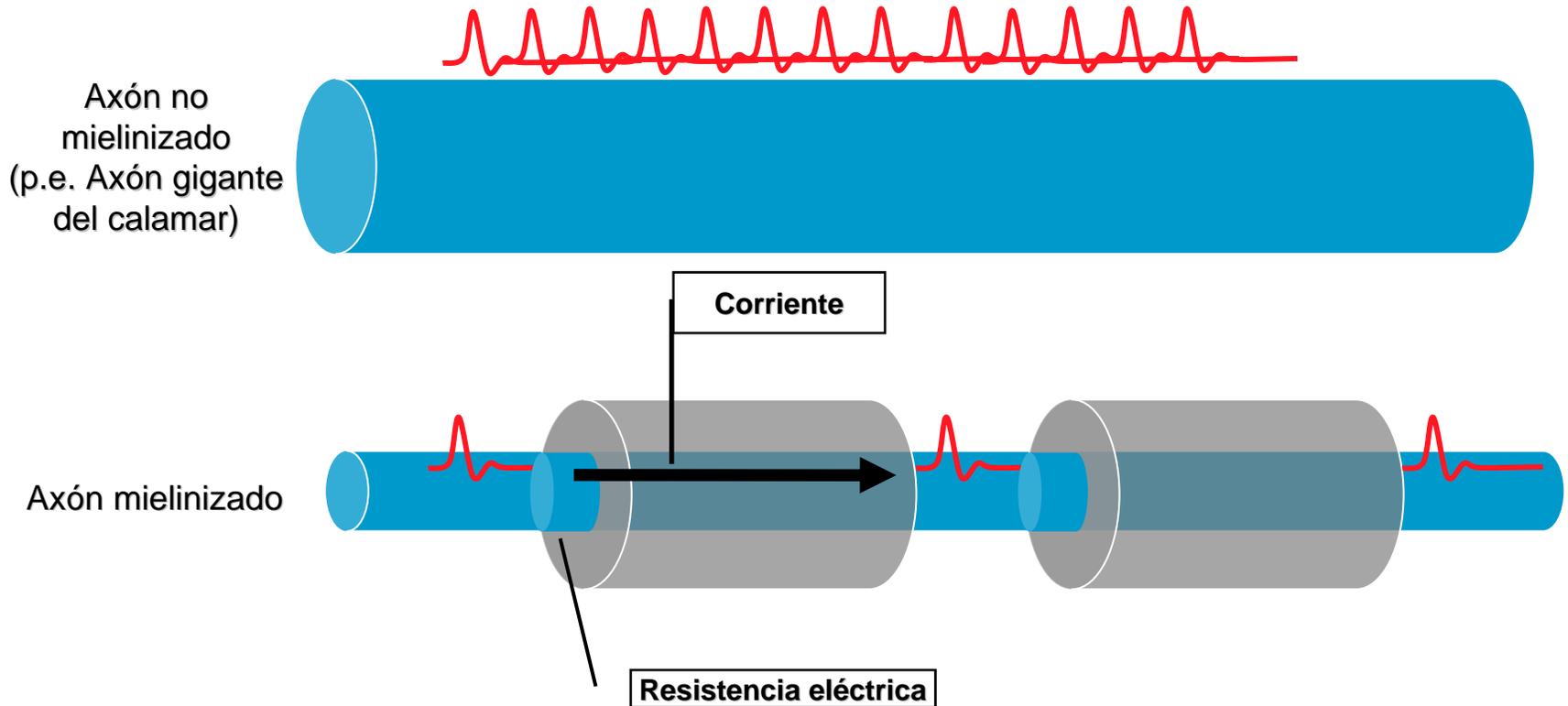


Figure 11-30a y 11-32a Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

Mielina

La vaina de mielina, al producir la conducción saltatoria del potencial de acción, permite que este viaje más rápido y que la energía metabólica sea conservada puesto que la excitación activa se concentra en los nódulos de Ranvier.



Potencial de acción en neuronas

- <http://www.youtube.com/watch?v=b4RmUojdGGM>