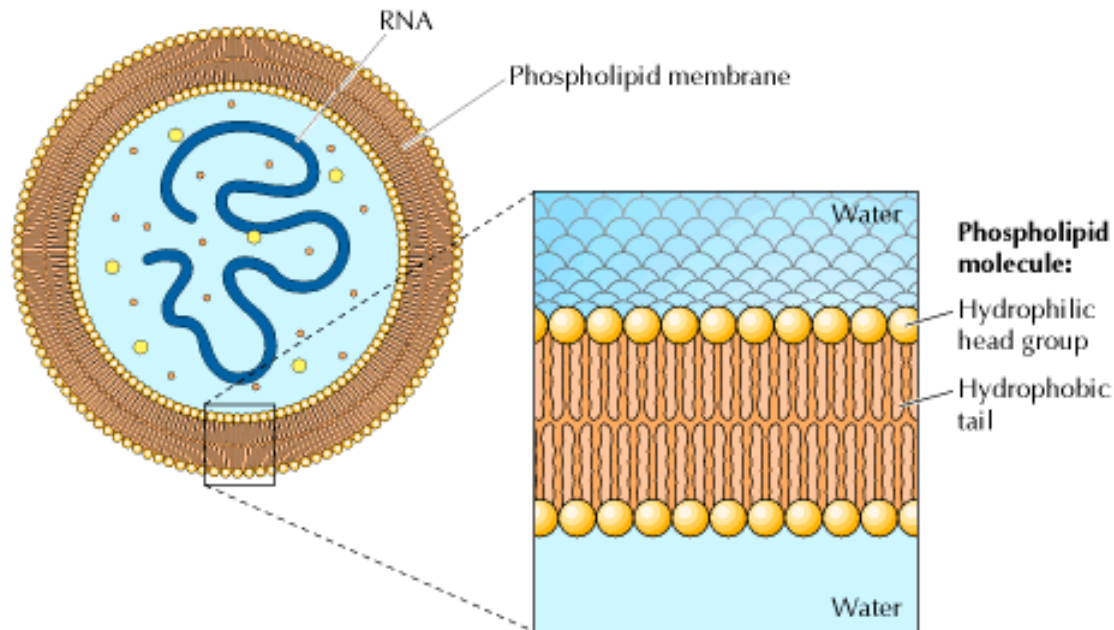


BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR: MEMBRANAS BIOLÓGICAS Y TRANSPORTE

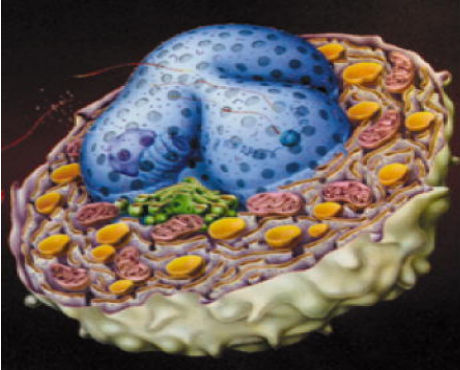
Valentina Hernández

LAS MEMBRANAS CELULARES

- Organización morfofuncional → delimitación del medio externo.
- Compartimentos intracelulares → delimitación del citosol.
- Evolutivamente → permitió aislar procesos bioquímicos.
- Moléculas anfipáticas... probablemente no son las mismas.



FUNCIONES DE LAS MEMBRANAS CELULARES

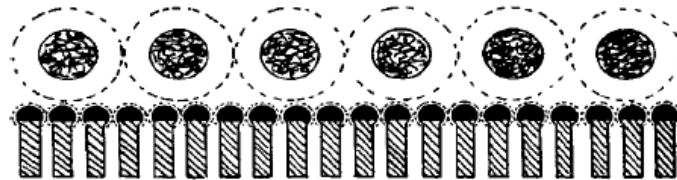


- 1.- Forman los límites fijos de compartimentos cuya composición puede ser controlada permitiendo que ocurran los procesos bioquímicos eficientemente.
- 2.- Su estructura lipoproteica permite el transporte selectivo de moléculas y iones de un compartimiento a otro.
- 3.- Son interfases que transducen señales químicas o energía desde un compartimiento a otro.
- 4.- Proporcionan el ambiente óptimo para el funcionamiento de moléculas (enzimas, bombas iónicas, receptores, etc.) que están asociadas al transporte de solutos y a la transducción de señales.

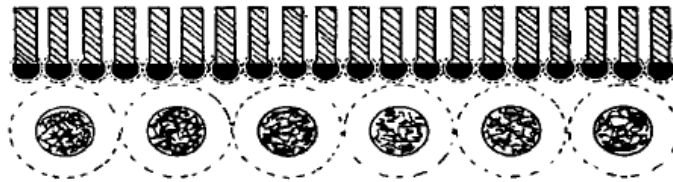
MICROSCOPÍA



Modelo de membrana según Davson y Danielli

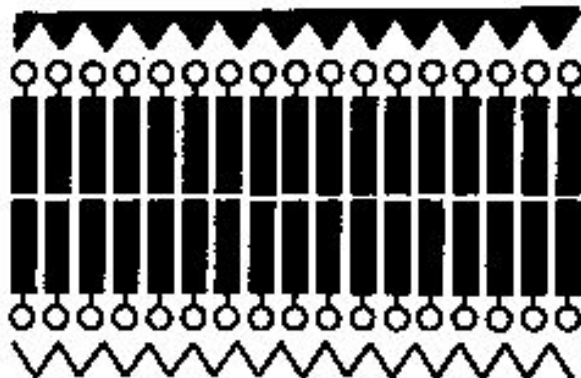


LIPOID



INTERIOR

EXTERIOR



INTERIOR

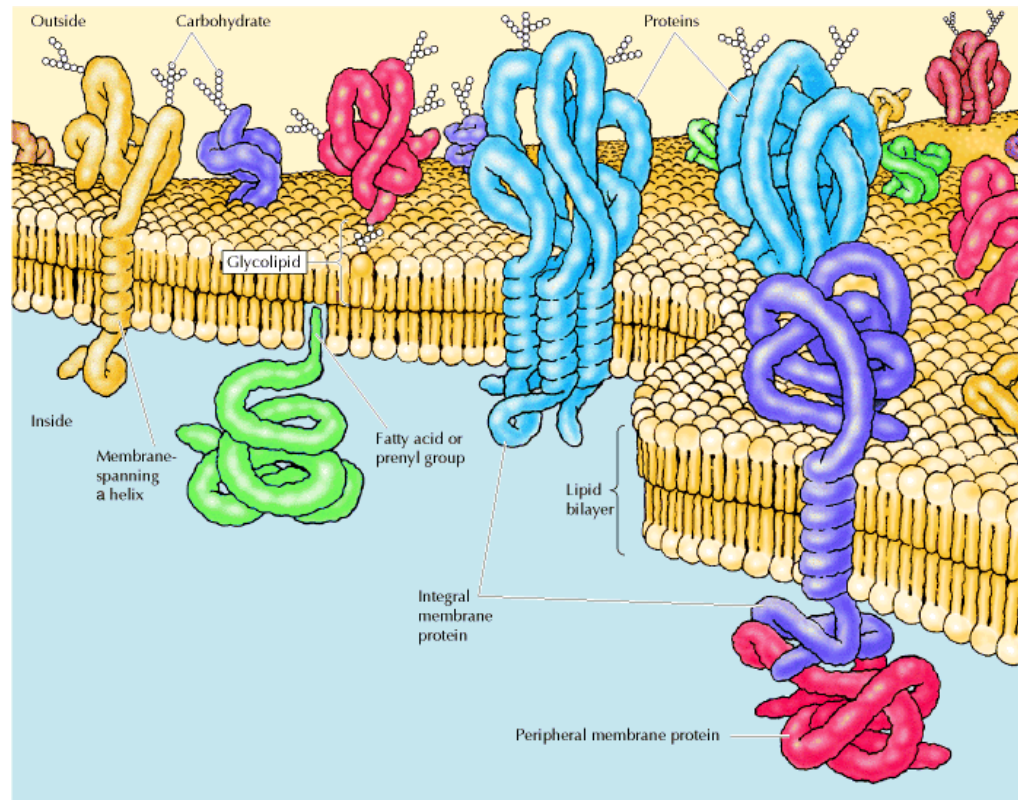
En 1935 Davson y Danielli propusieron un modelo de membrana celular. En este modelo los lípidos forman una doble capa rodeada de proteínas.

Robertson (1957) elaboró el “modelo de membrana unitaria” que retenía aspectos del modelo de D&D: una bicapa lipídica pero rodeada de dos capas asimétricas de proteínas que tenían conformación extendida.

También se sugirieron parches activos que presentan discontinuidades generando poros acuosos revestidos de proteínas que permiten el transporte de solutos.

Aunque este modelo fue utilizado por bastante tiempo presenta serias debilidades desde el punto de vista termodinámico ya que las cadenas de proteínas exponen muchos de sus residuos hidrofóbicos de AAs al agua.

MODELO DE MOSAICO FLUIDO



En 1972 Singer & Nicholson formularon el **modelo del mosaico fluido**.

Según éste, las membranas celulares están formadas por una bicapa de lípidos en la que se insertan diferentes tipos de proteínas integrales a la que se asocian proteínas periféricas.

La bicapa lipídica constituye un fluido bidimensional, un mosaico heterogéneo de moléculas de fosfolípidos y proteínas muchas de ellas lateralmente móviles.

BASES DEL MODELO

- 1.- Consideraciones sobre fisicoquímica de los lípidos anfipáticos que forman estructuras líquido cristalinas y de la termodinámica de proteínas hacían este modelo viable.
- 2.- Estudios de microscopía electrónica con técnica congelamiento y fractura (freeze fracture).
- 3.- Estudio de Frye y Edidin (1970) fusión células de origen humano y de ratón inducida (heterokarion) con virus Sendai. Usando anticuerpos marcados con compuestos fluorescentes, observaron mediante microscopía de fluorescencia rápida mezcla de antígenos después de la fusión.

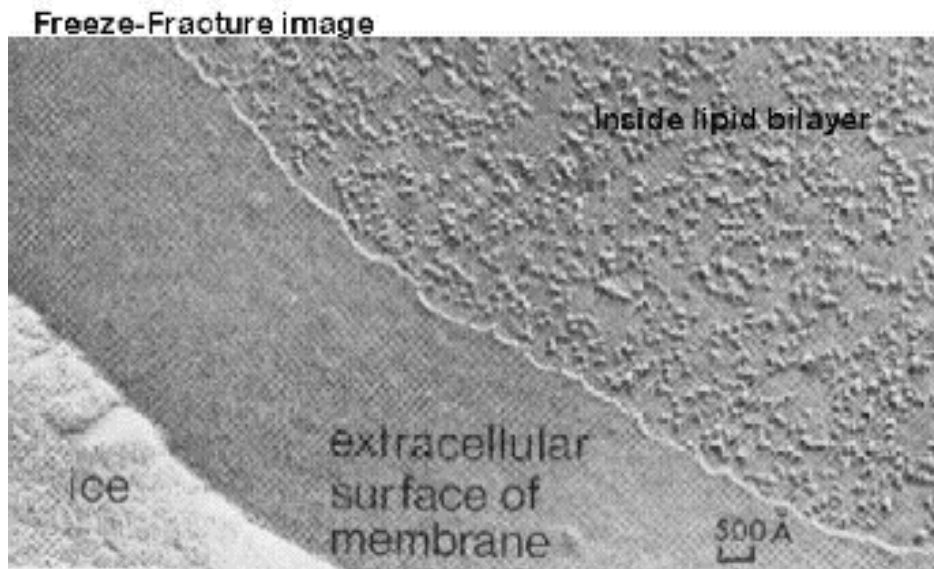
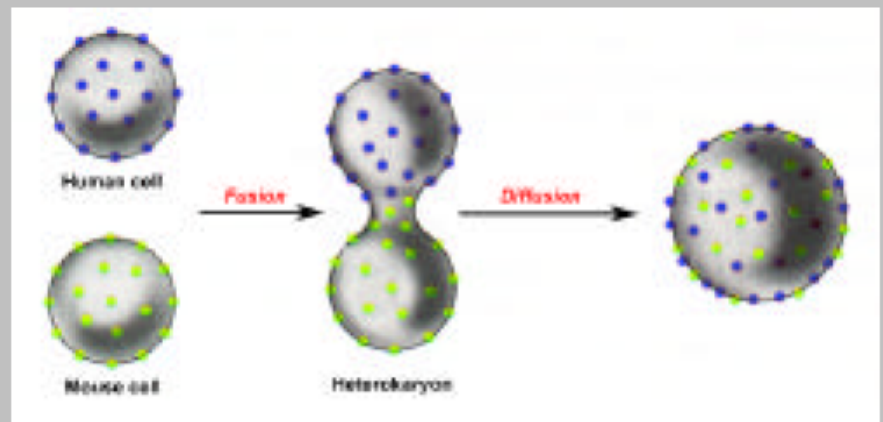


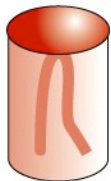
Imagen de congelamiento y fractura

Frye and Edidin demonstrate diffusion of proteins in the plane of the membrane

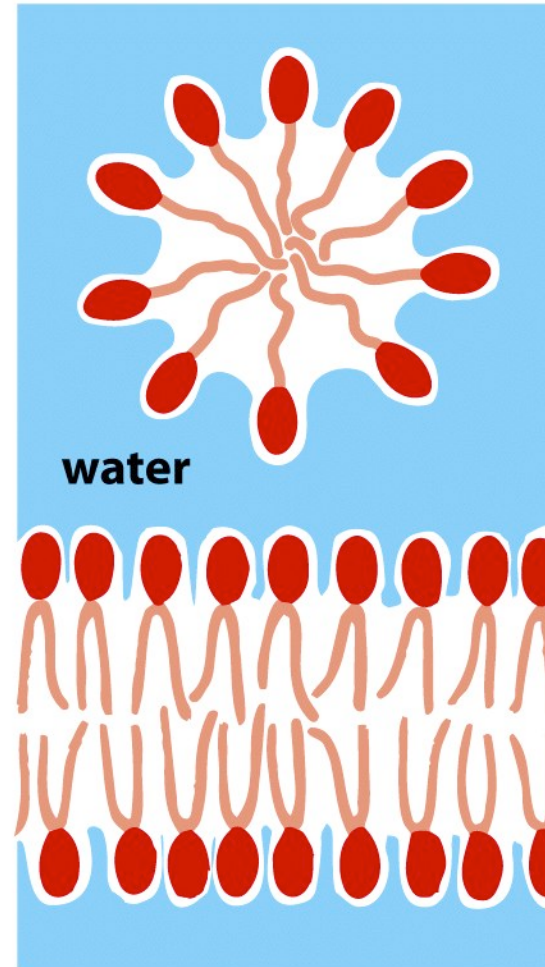
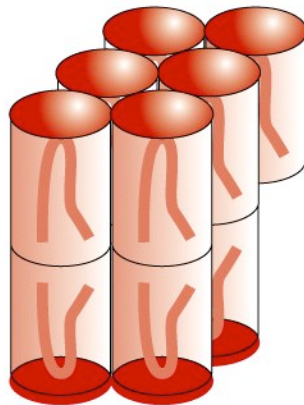
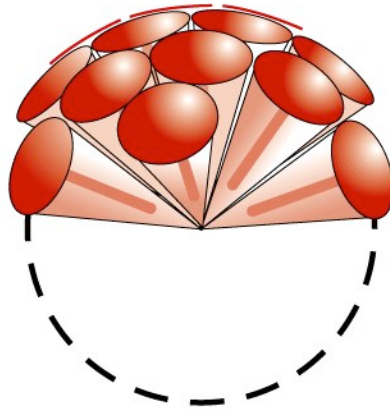


¿Por qué una Bicapa (Lipídica)?

shape of lipid molecule



packing of lipid molecules



lipid micelle

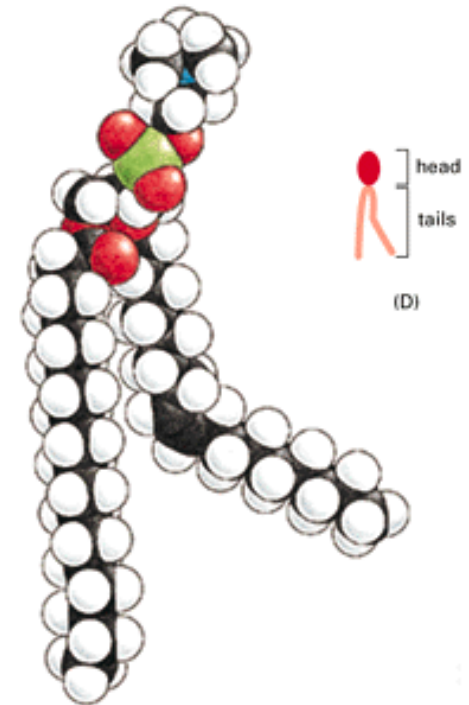
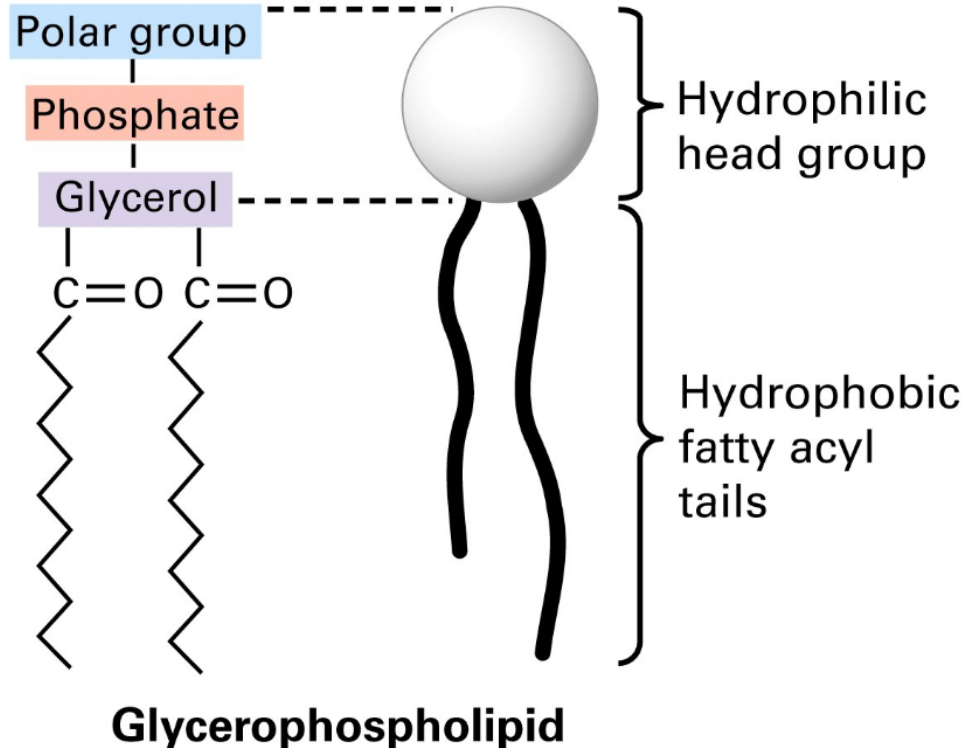
lipid bilayer

(A)

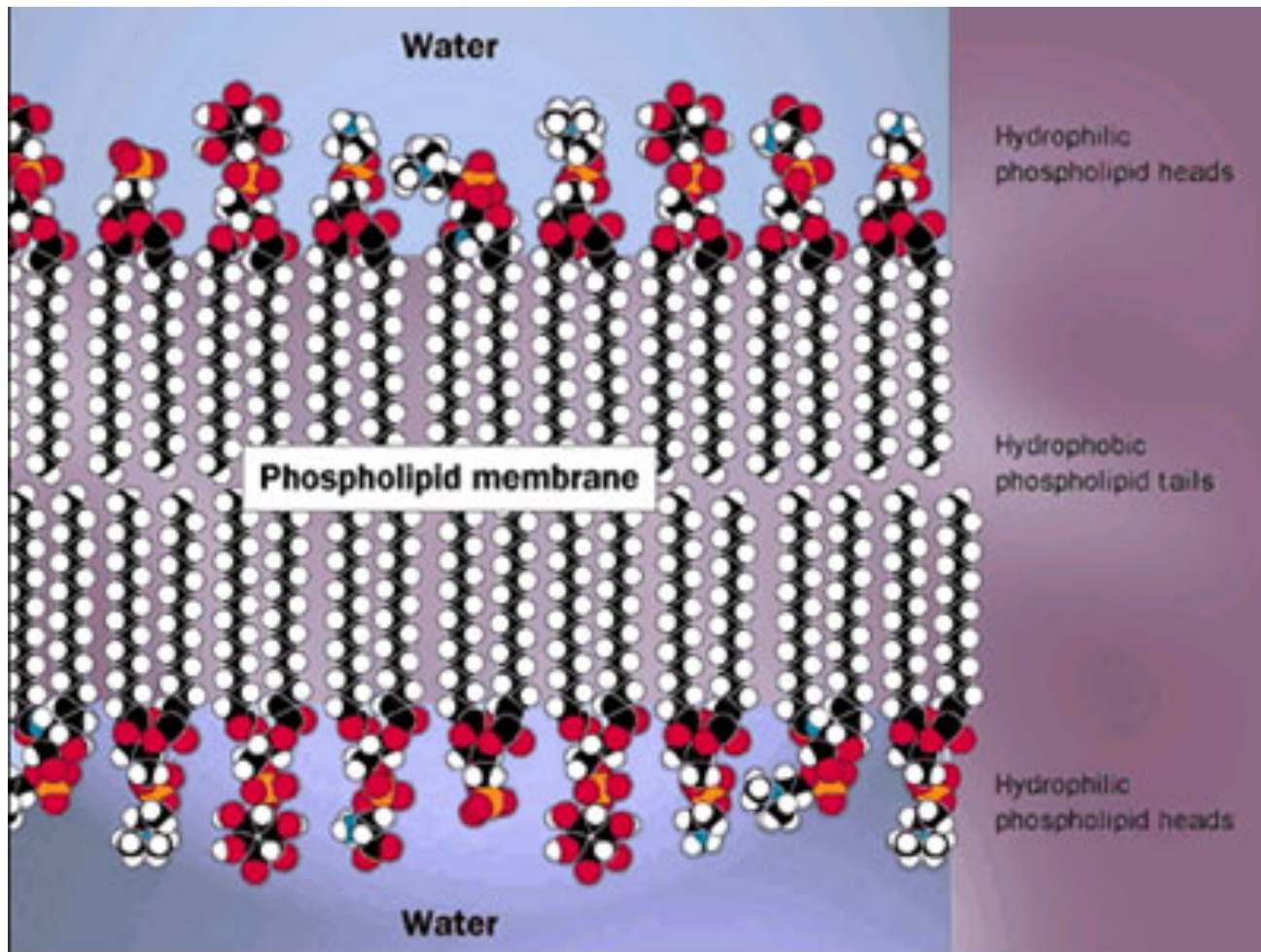
(B)

LÍPIDOS DE MEMBRANA

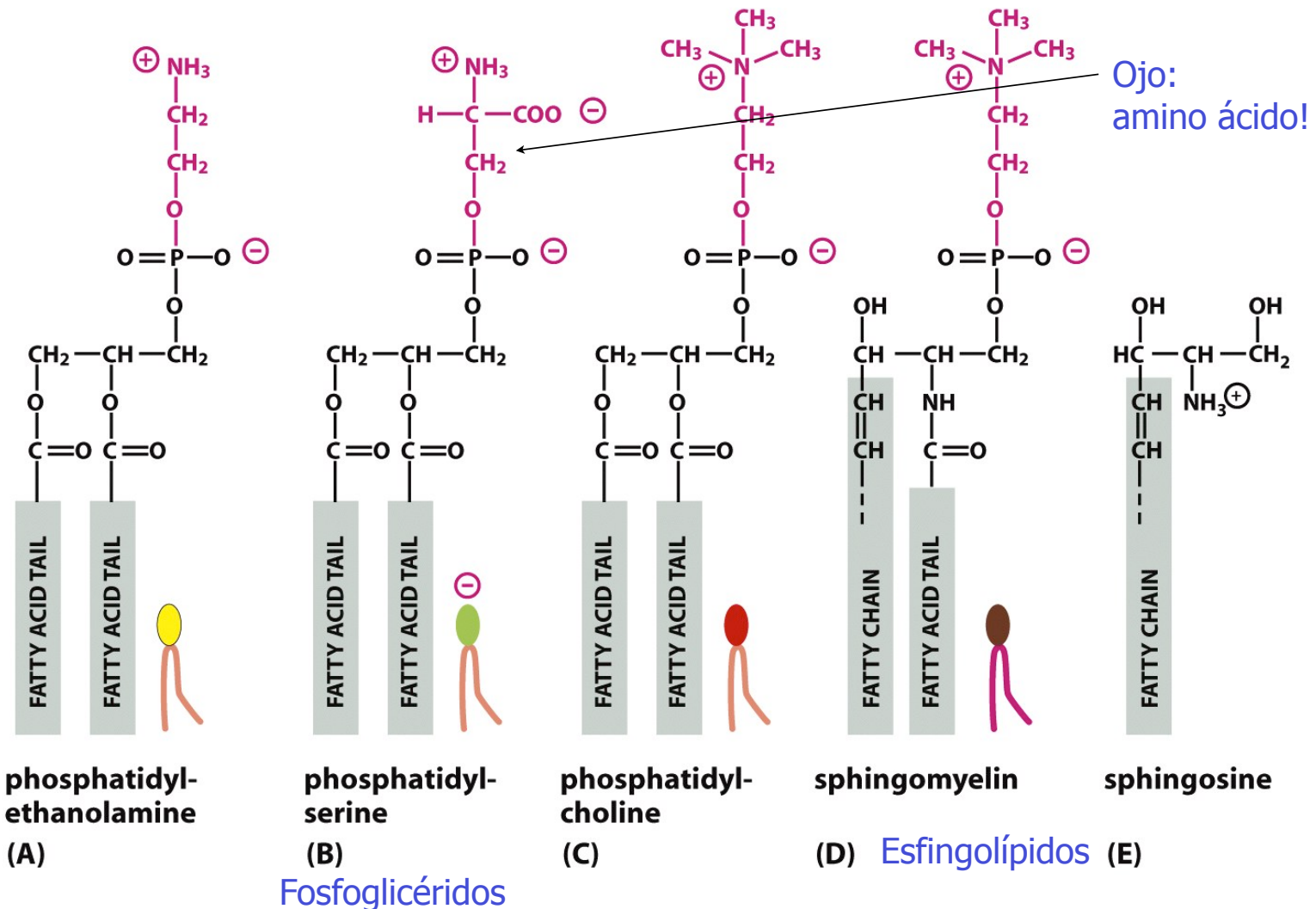
Todas las membranas celulares contienen lípidos anfipáticos que poseen una parte polar y otra hidrofóbica. Una sustancial proporción de estas moléculas son fosfolípidos que están constituidos por una cabeza polar y dos cadenas o colas hidrocarbonadas.



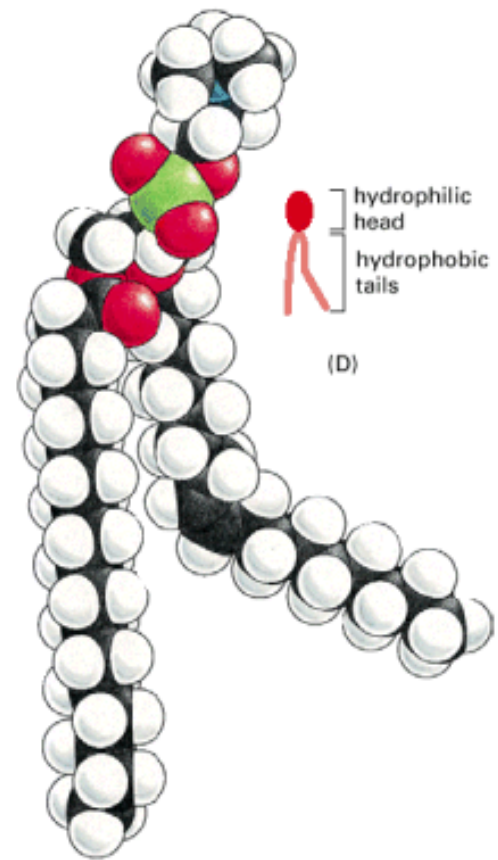
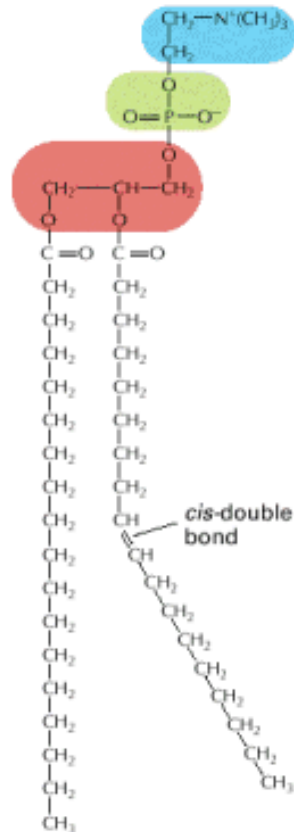
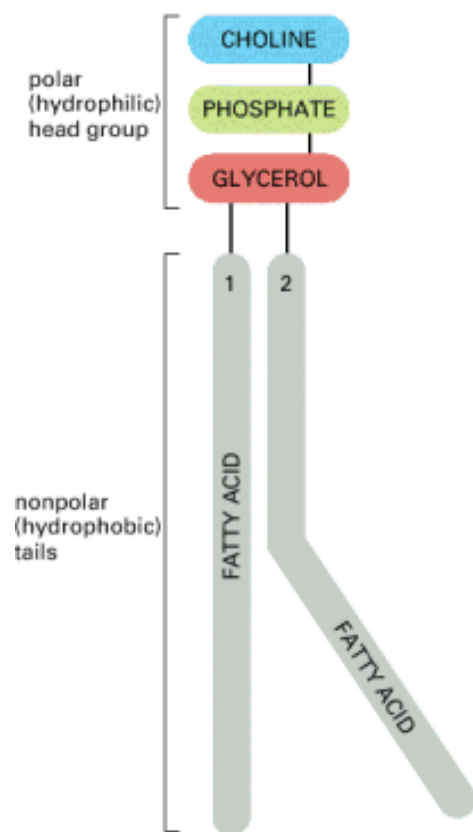
COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LA BICAPA LIPÍDICA



COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LA BICAPA LIPÍDICA



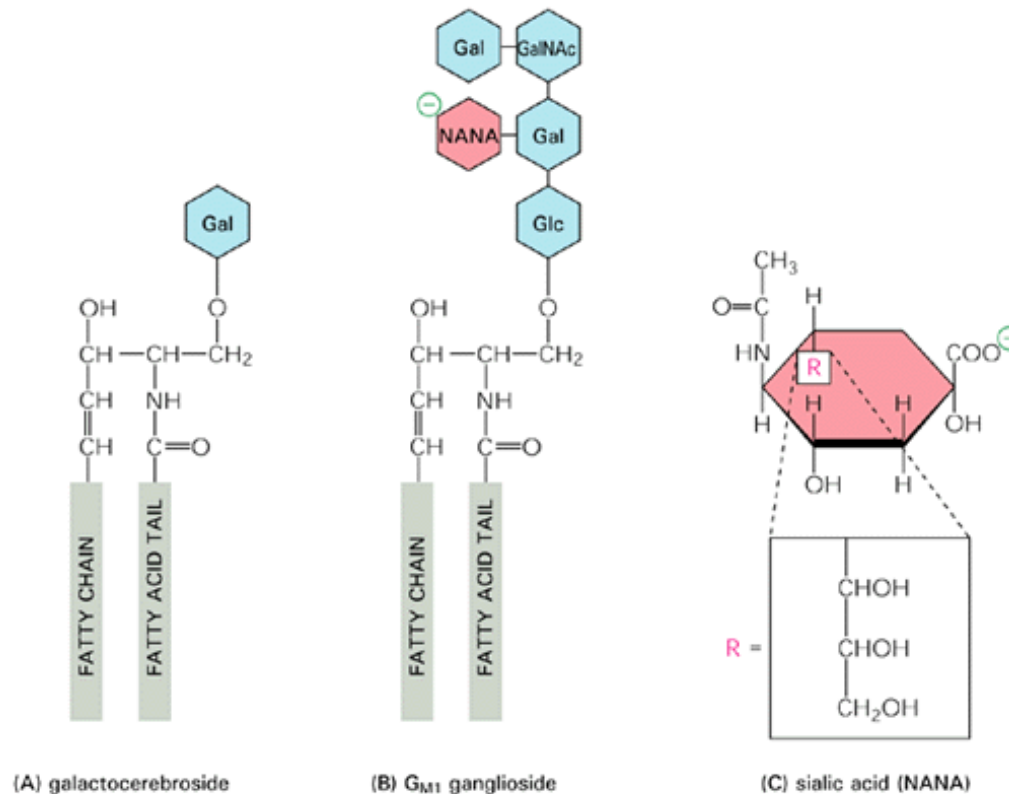
ESTRUCTURA DE LA FOSFATIDILCOLINA



LÍPIDOS DE MEMBRANA

Glicolípidos que pueden tener uno o más residuos de azúcares.

Tienen un esqueleto de esfingosina, son esfingolípidos.

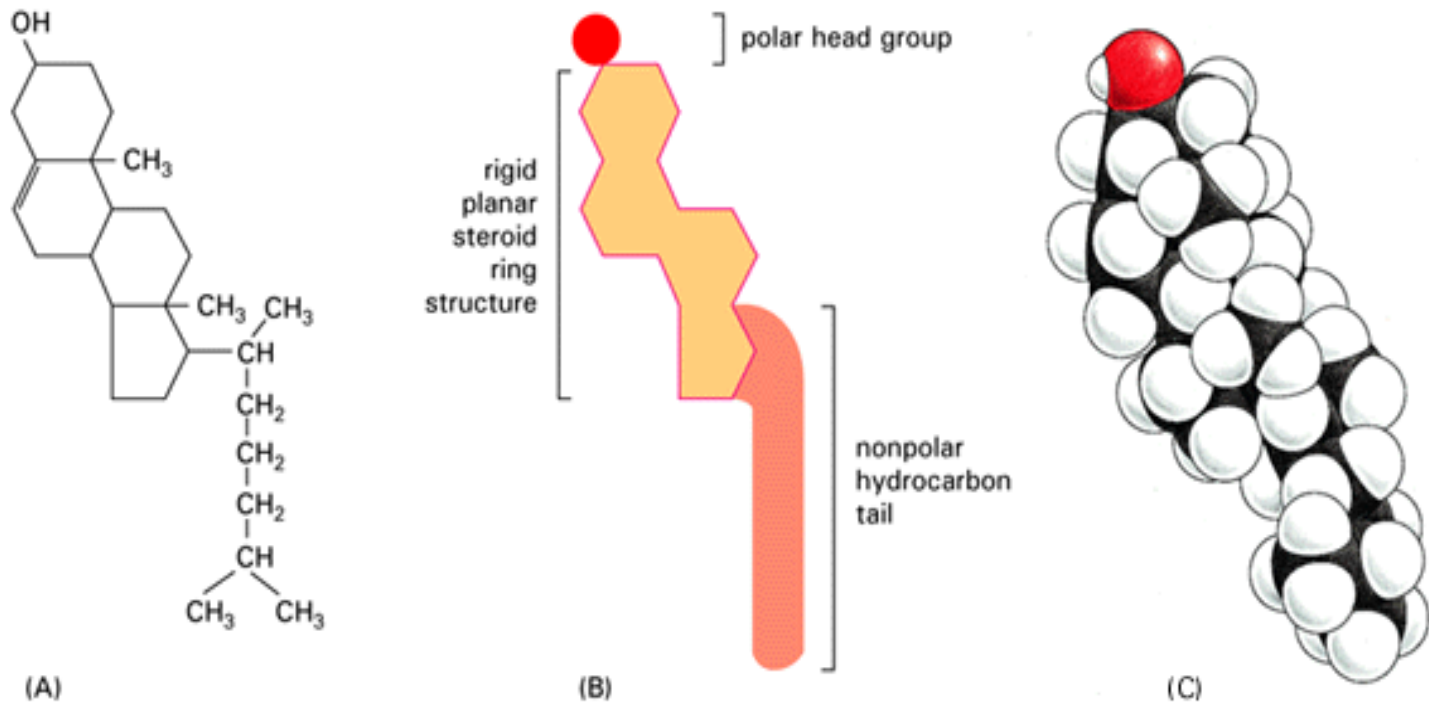


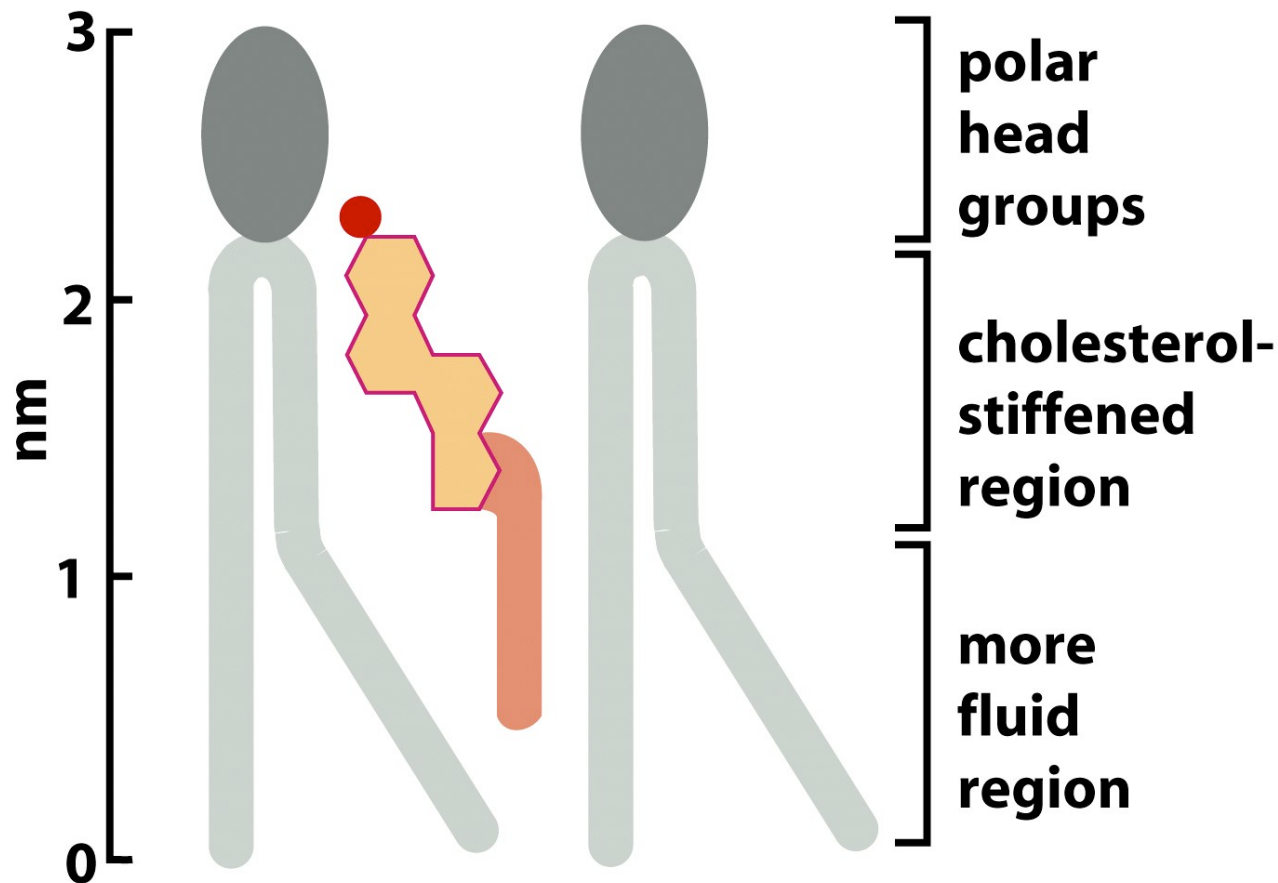
Alberts *et al.* 2002

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

ESTRUCTURA DEL COLESTEROL

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





Colesterol y Fluidez de la Membrana

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

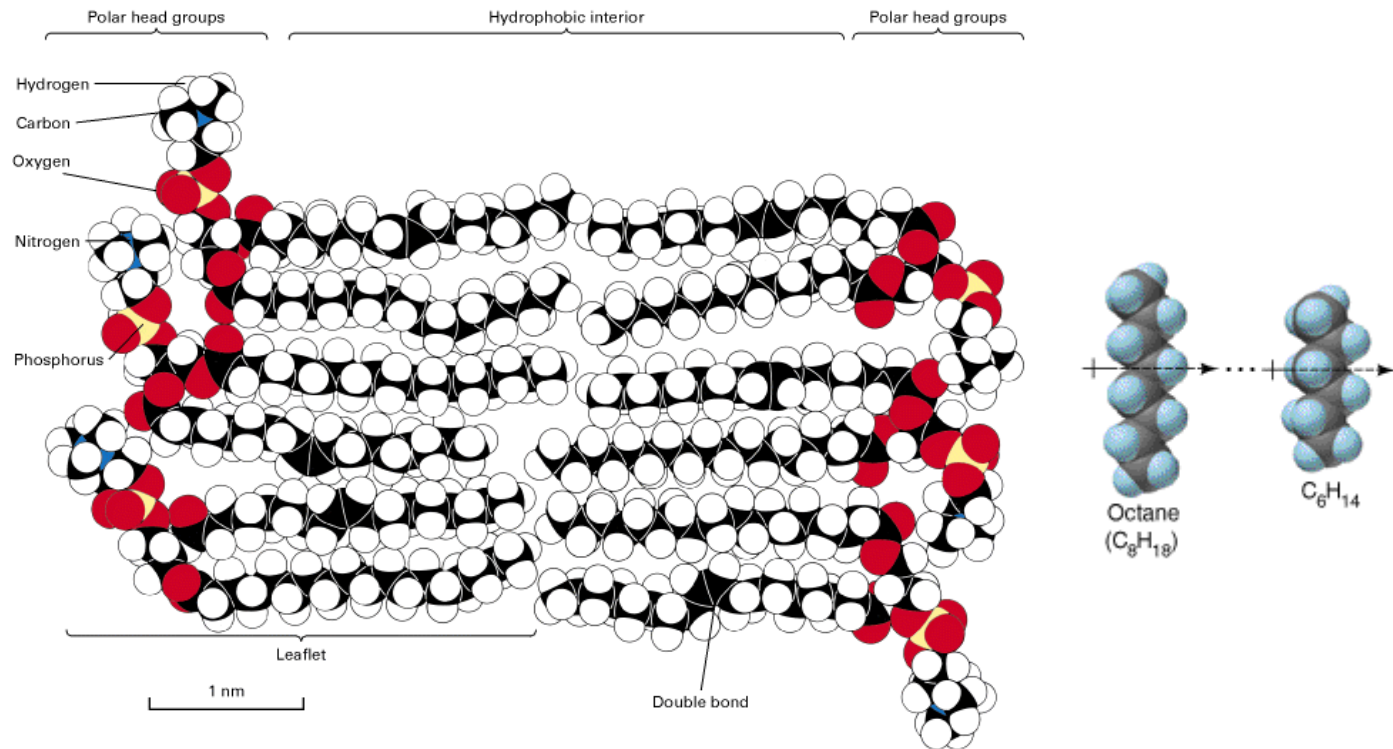
A bajas temperaturas: mantiene la fluidez de la membrana (es lo que hace en las células eucariotas).

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	
Phosphatidylserine	4	7	9	2	5	trace	44 (FLs)
Phosphatidyl- choline	24	17	10	39	40	0	
Sphingomyelin	19	18	8	0	5	0	16 (cerebrósidos)
Glycolipids	7	3	28	trace	trace	0	
Others	22	13	8	21	27	30	

↑
Cardiolipina

FACTORES DE ESTABILIDAD DE LA BICAPA



Lodish *et al.* 2004

La estabilidad de la bicapa depende de las interacciones hidrofóbicas entre las cadenas acil lipídicas de los fosfolípidos: las interacciones de van der Waals entre las cadenas hidrocarbonadas que favorecen el empaquetamiento de las colas (0.1 Kcal/mol, por C).

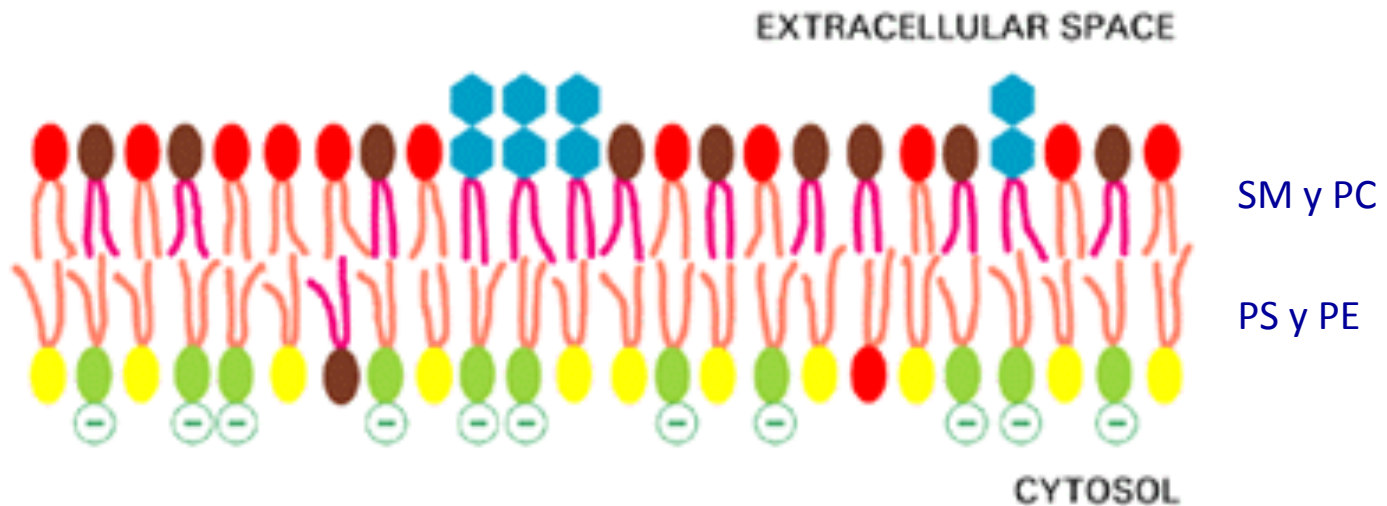
También contribuyen los enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas entre las cabeza polares y el agua.

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 y los lípidos con grupos amino (PS y PE) se encuentran en la cara citosólica.

En las bicapas de fosfolípidos puros éstos no migran (flip-flop) de una monocapa a otra. En las membranas naturales la migración es catalizada por flipasas .

Las moléculas de lípidos en cada monocapa están en continuo movimiento difundiendo, intercambiando lugares con sus vecinas (10^7 veces/sec).



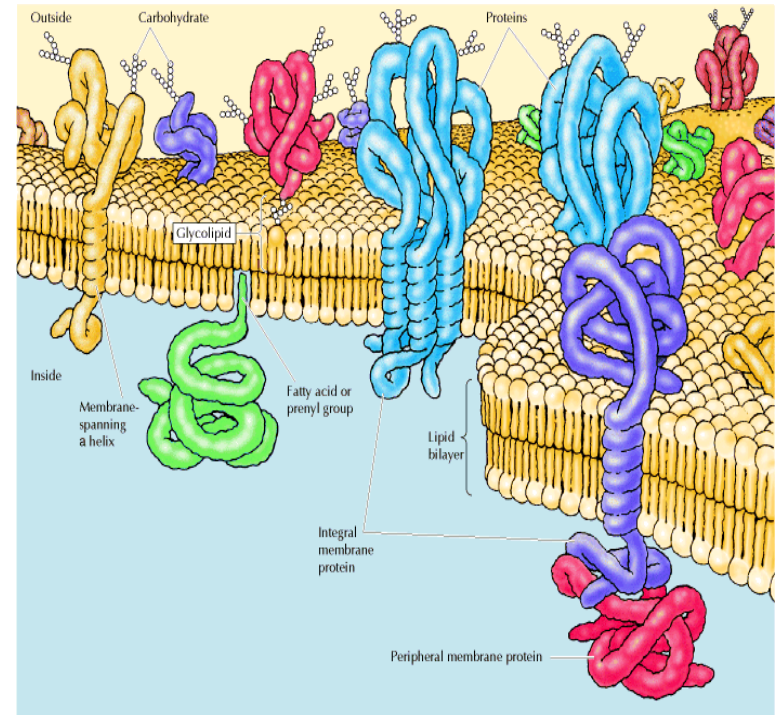
Proteínas de Membrana

-> Función de la Membrana.

Todas las membranas biológicas contienen proteínas.

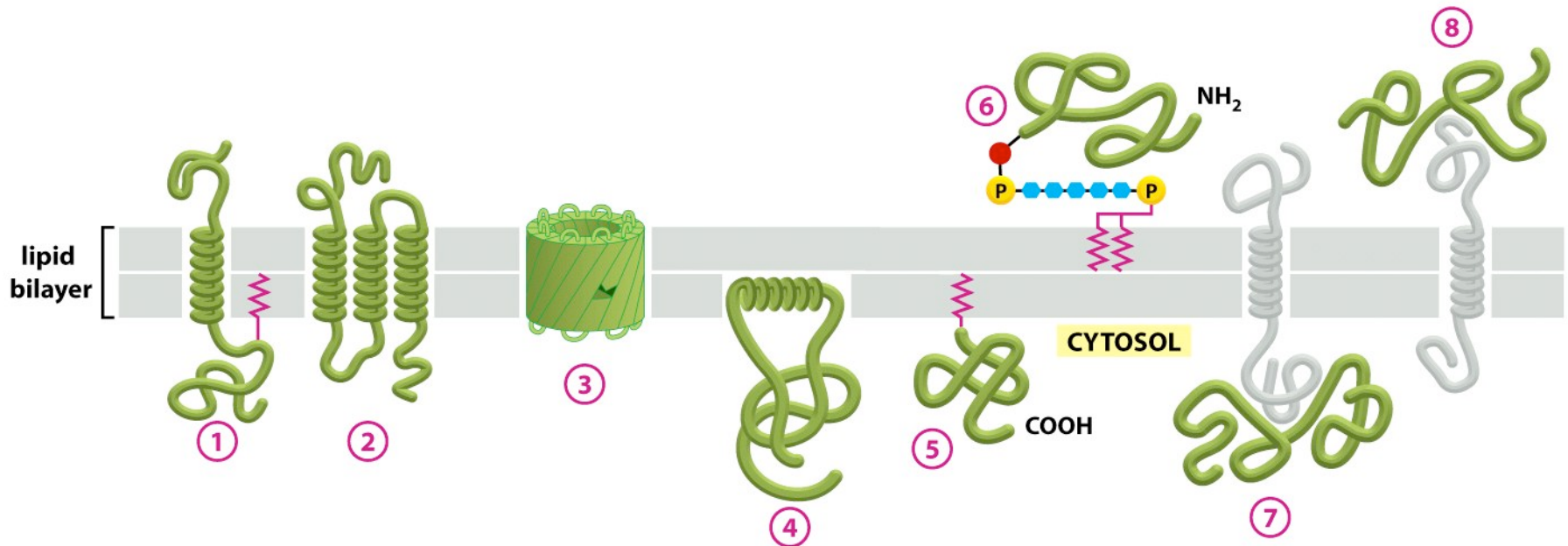
Varía la proporción:

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.



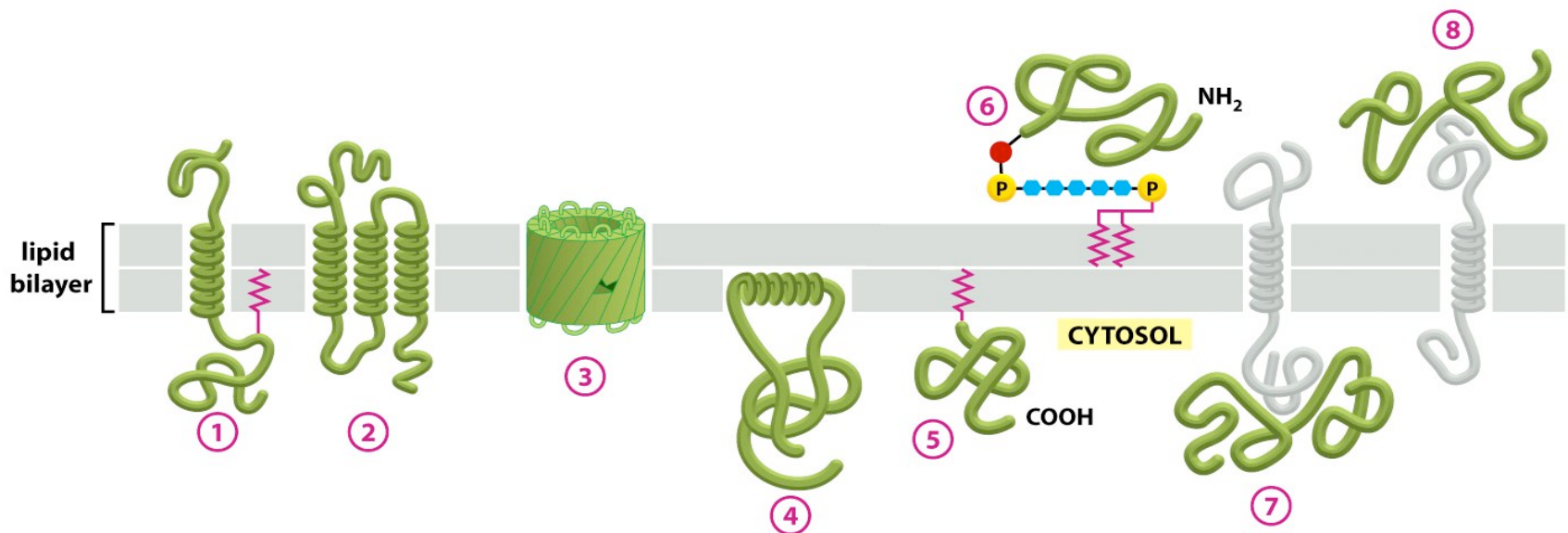
PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Clases ancla de alfa hélice

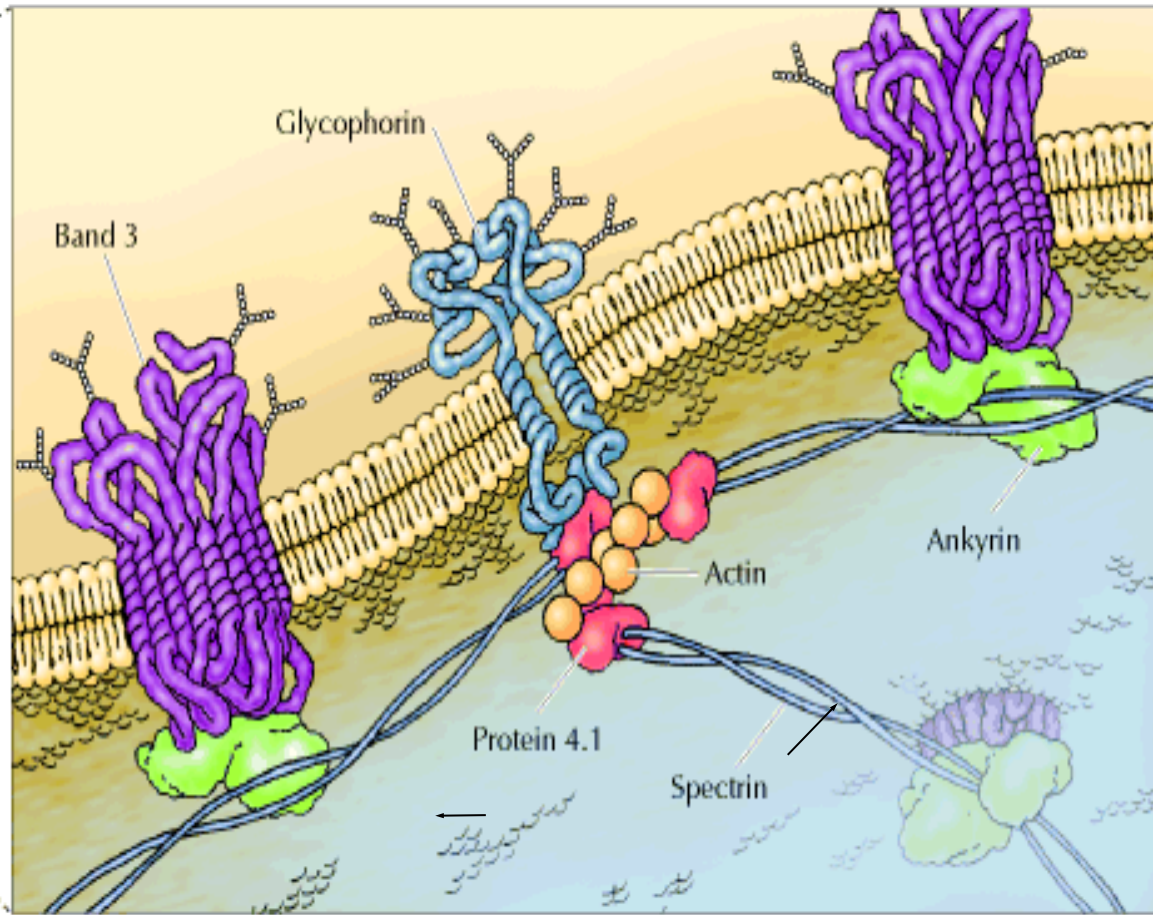
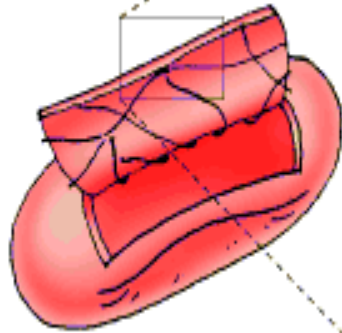
Clase 5, ancla a cadena de ácido graso.

Clase 6, ancla de GPI (glicofosfatidilinositol)

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



La membrana celular actual:



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.

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

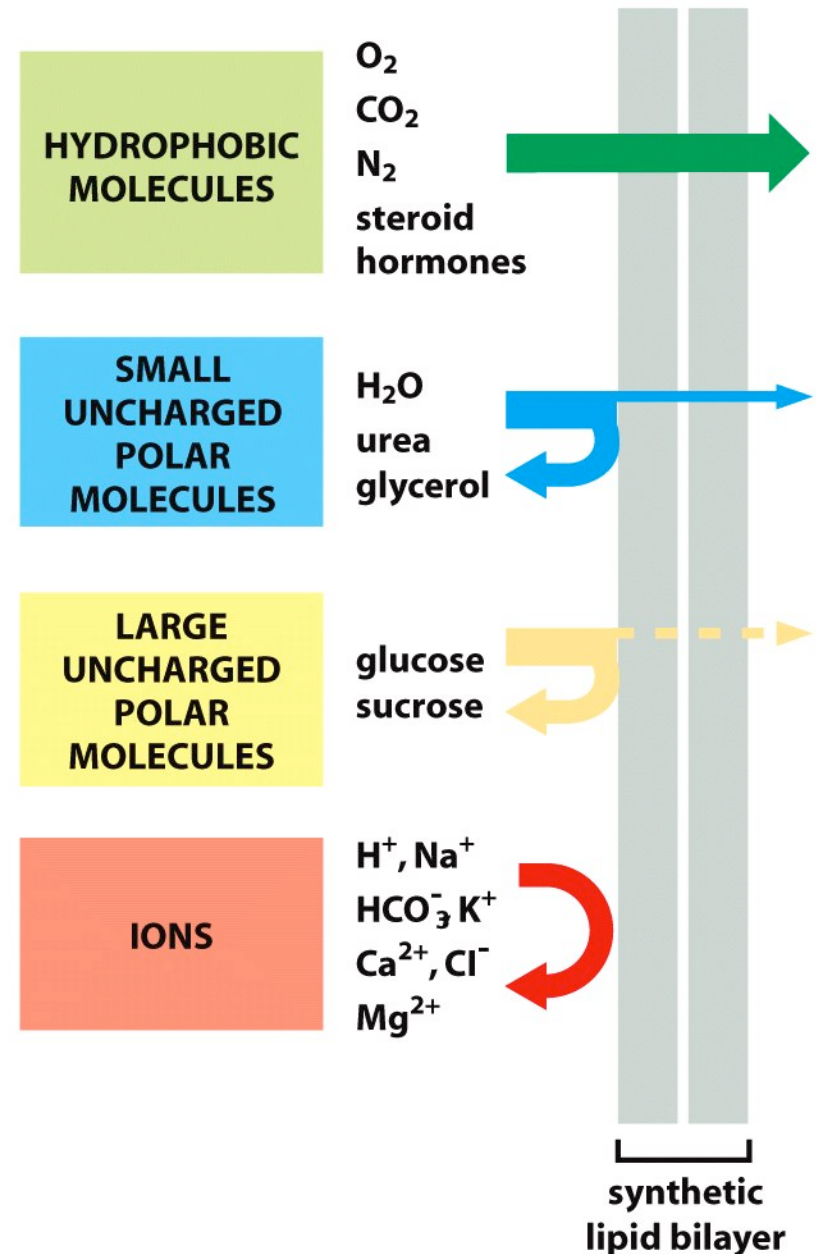


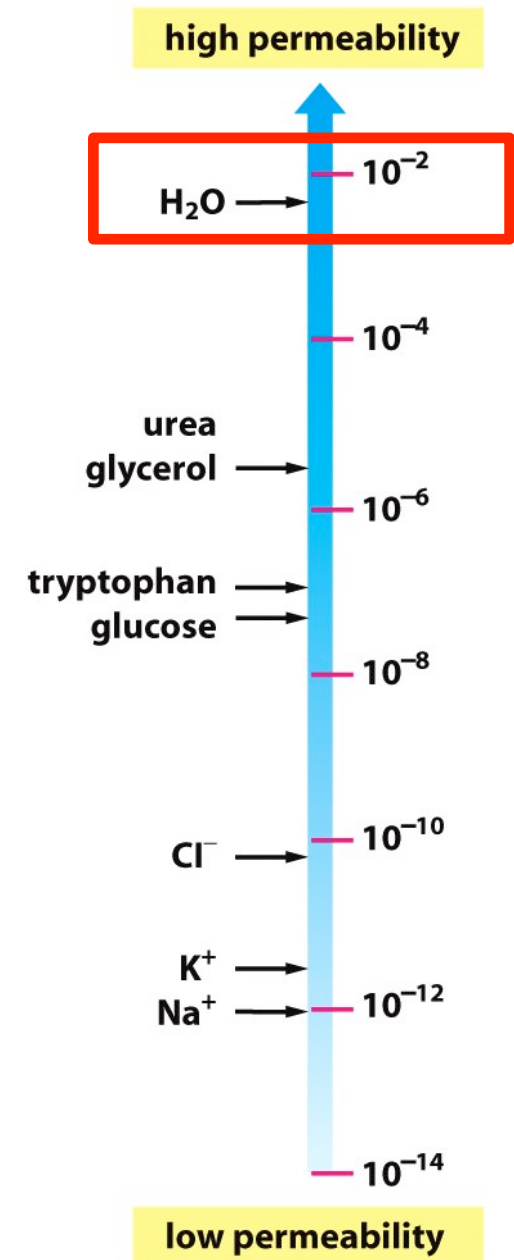
Table 11–1 A Comparison of Ion Concentrations Inside and Outside a Typical Mammalian Cell

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).

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

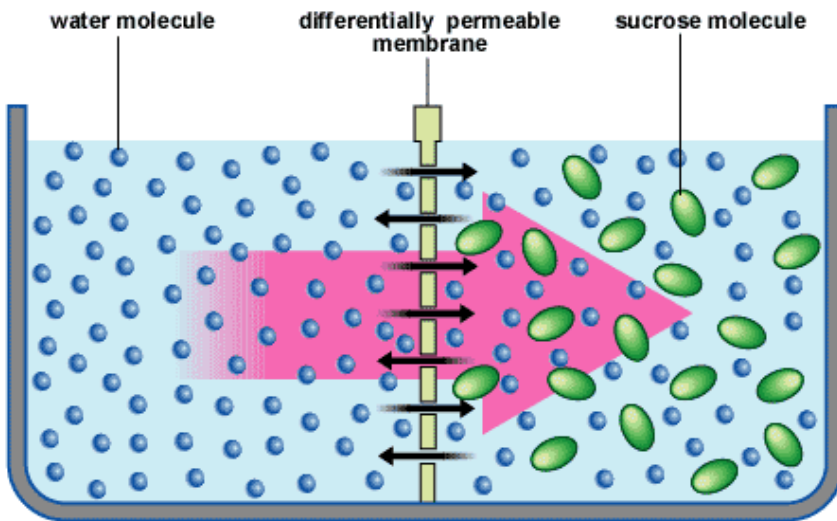


Primero: ¿Cómo fluye el agua?

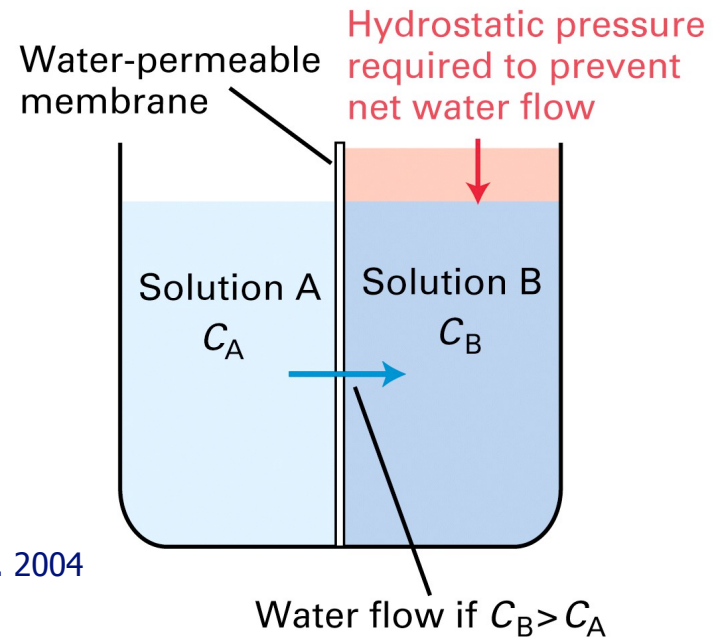
Osmosis

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.

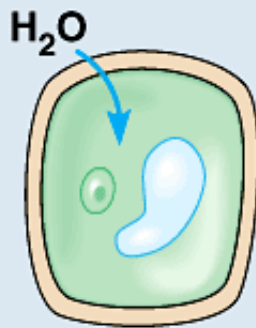
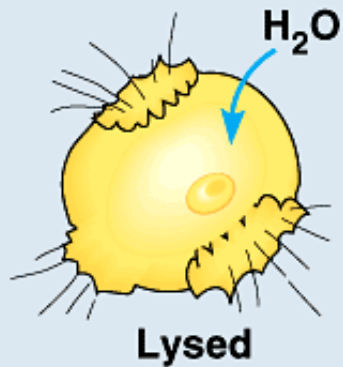


Lodish et al. 2004

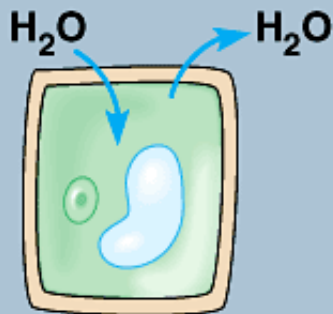
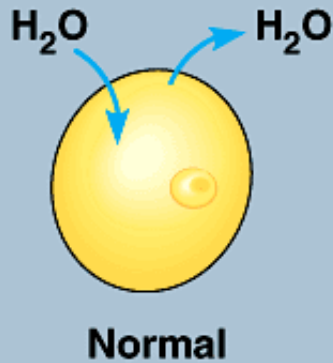


Respuestas de células animales y vegetales a cambios en la osmolaridad del medio

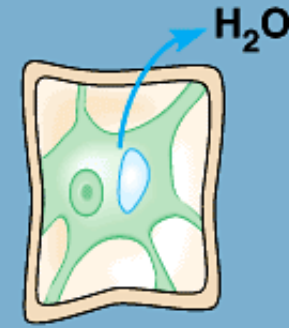
Hypotonic solution



Isotonic solution



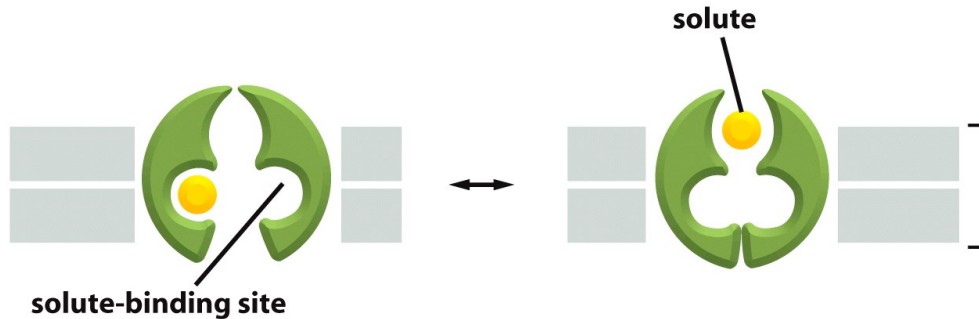
Hypertonic solution



TRANSPORTE Y GRADIENTES

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

Transporte mediado por Proteínas
Transportadoras (Carriers, Permesas)

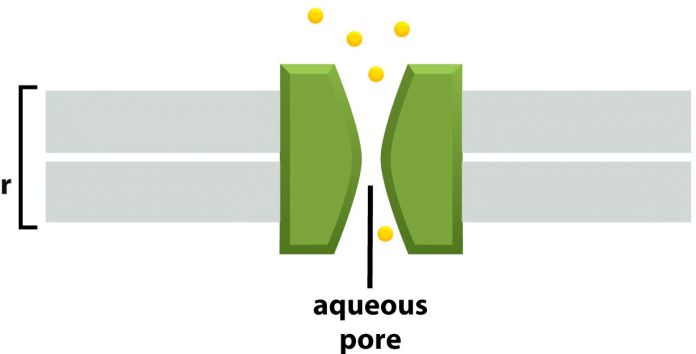


TRANSPORTER

Ejemplo: GLUT1, proteína
que transporta Glucosa.

Sufre un cambio
conformacional al transportar.

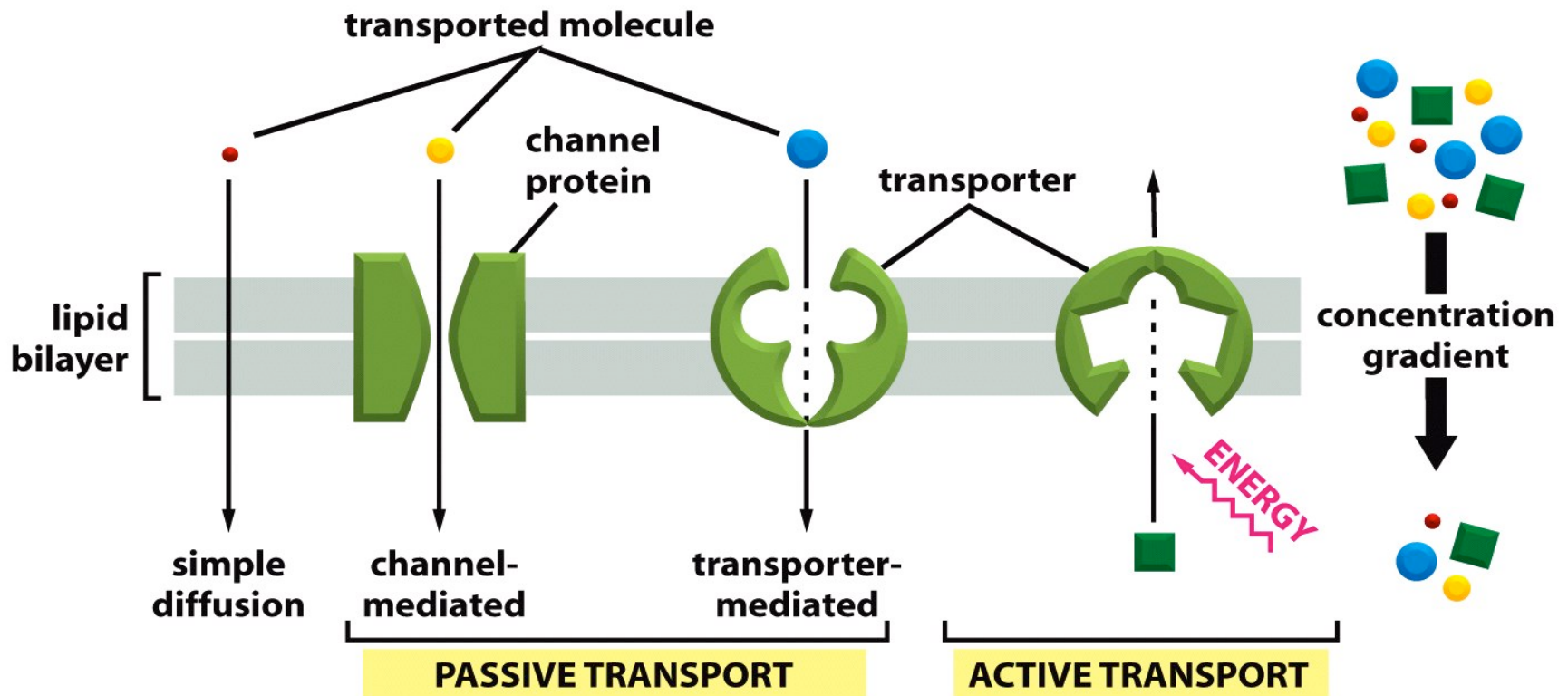
Transporte mediado por Proteínas
que forman un Canal



CHANNEL PROTEIN

Transporte de iones, ejemplo de K^+

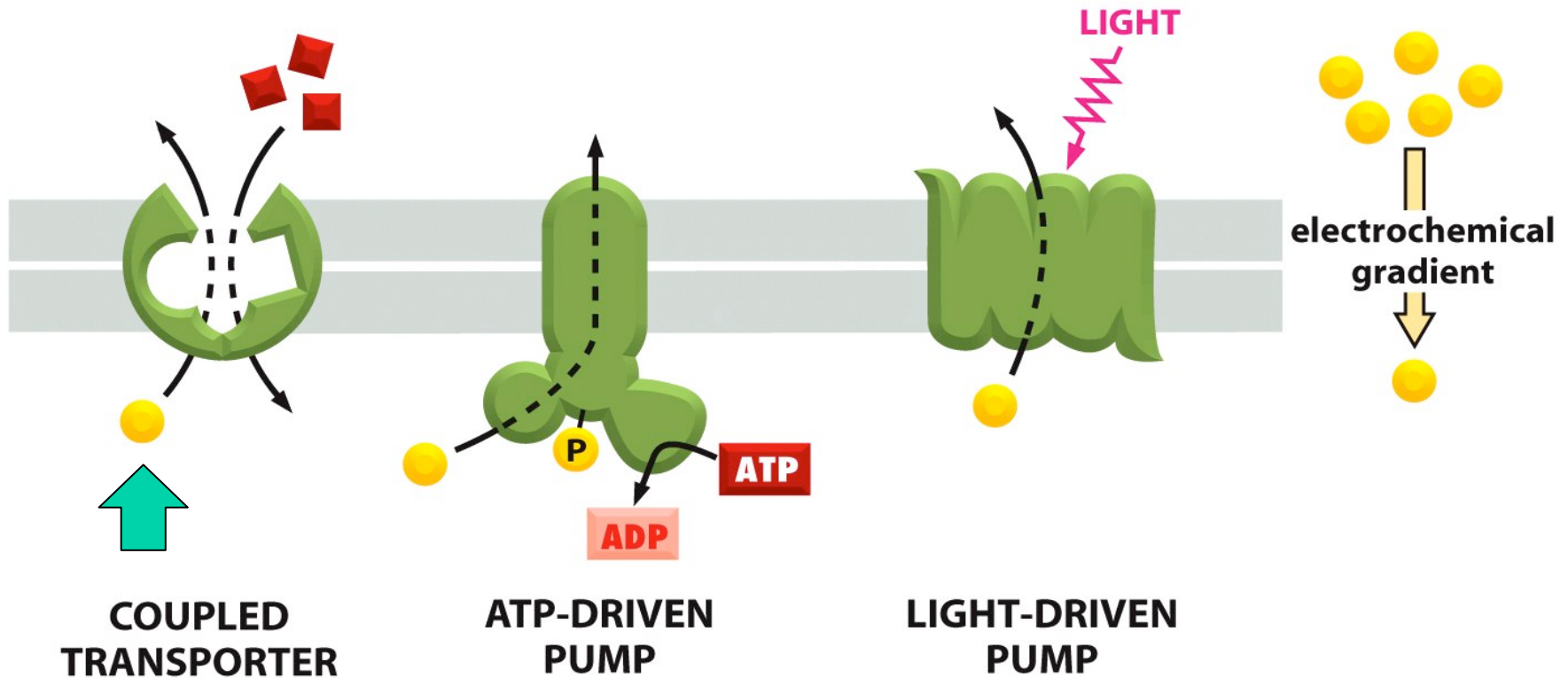
TRANSPORTE ACTIVO Y PASIVO (O DIFUSIÓN FACILITADA)



A favor del gradiente de concentración o electroquímico

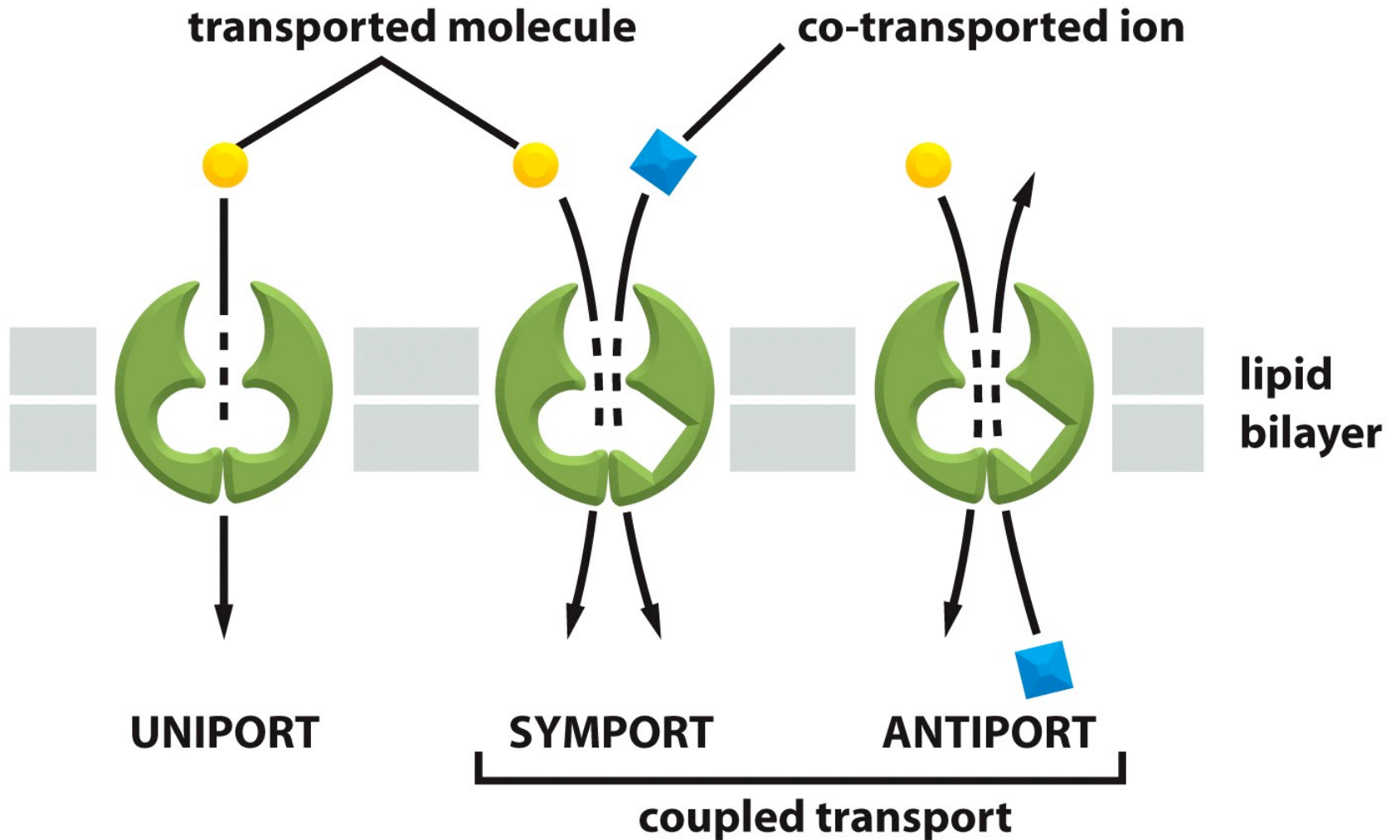
-Acoplado a una fuente energética
-Bombas o Transportadores
- Puede ir en contra de la gradiente

FUENTES DE ENERGÍA PARA TRANSPORTE ACTIVO

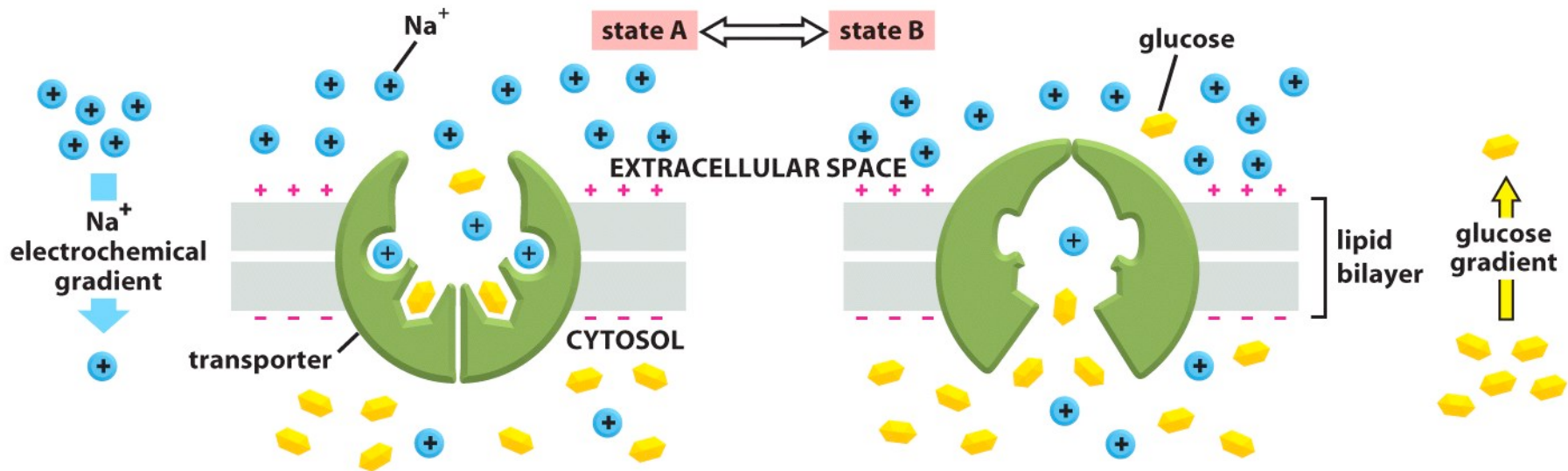


Hidrólisis de ATP

TIPOS DE TRANSPORTE



SIMPORTE



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

Es un: simporte (transporte acoplado)

Transporte Transcelular

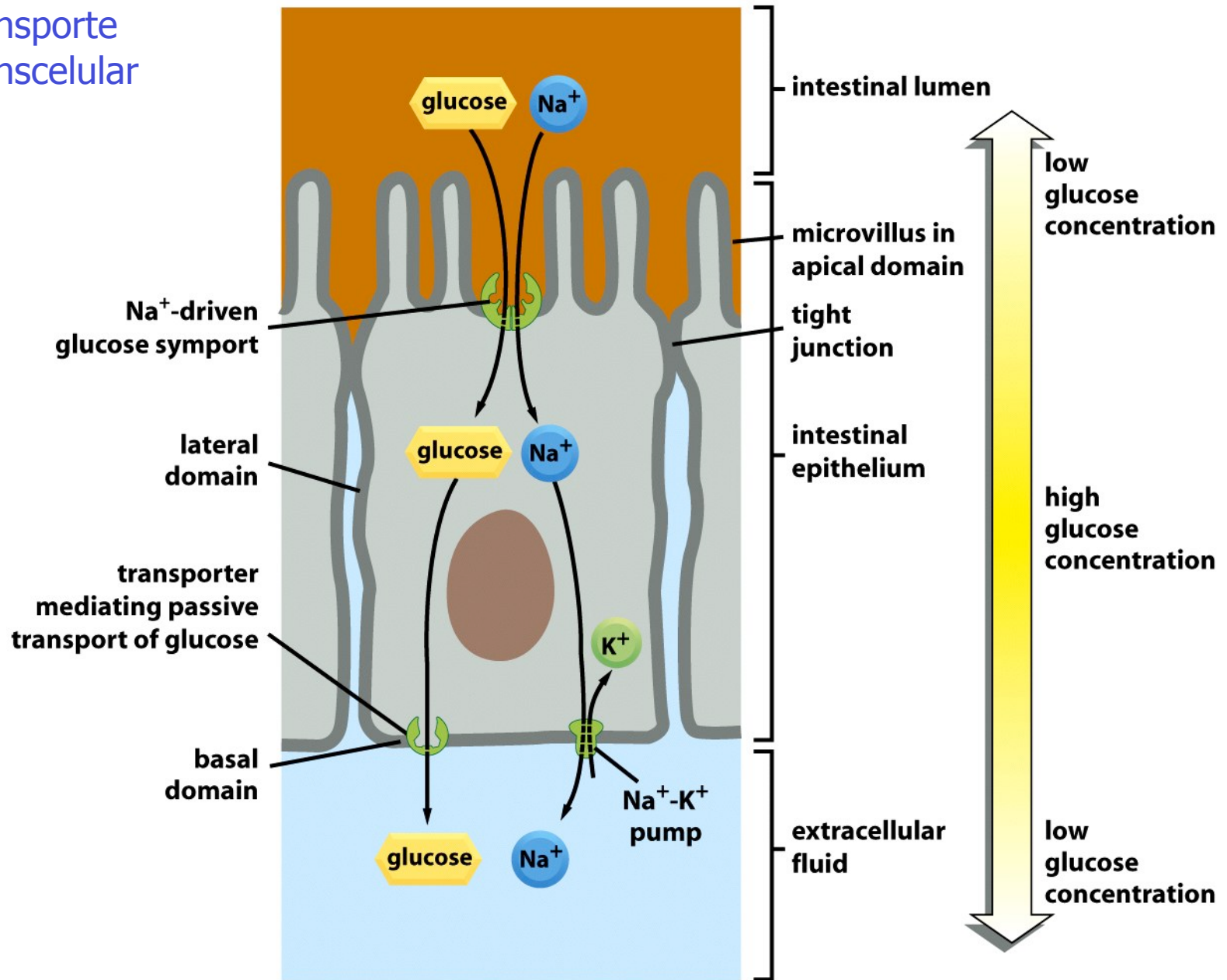
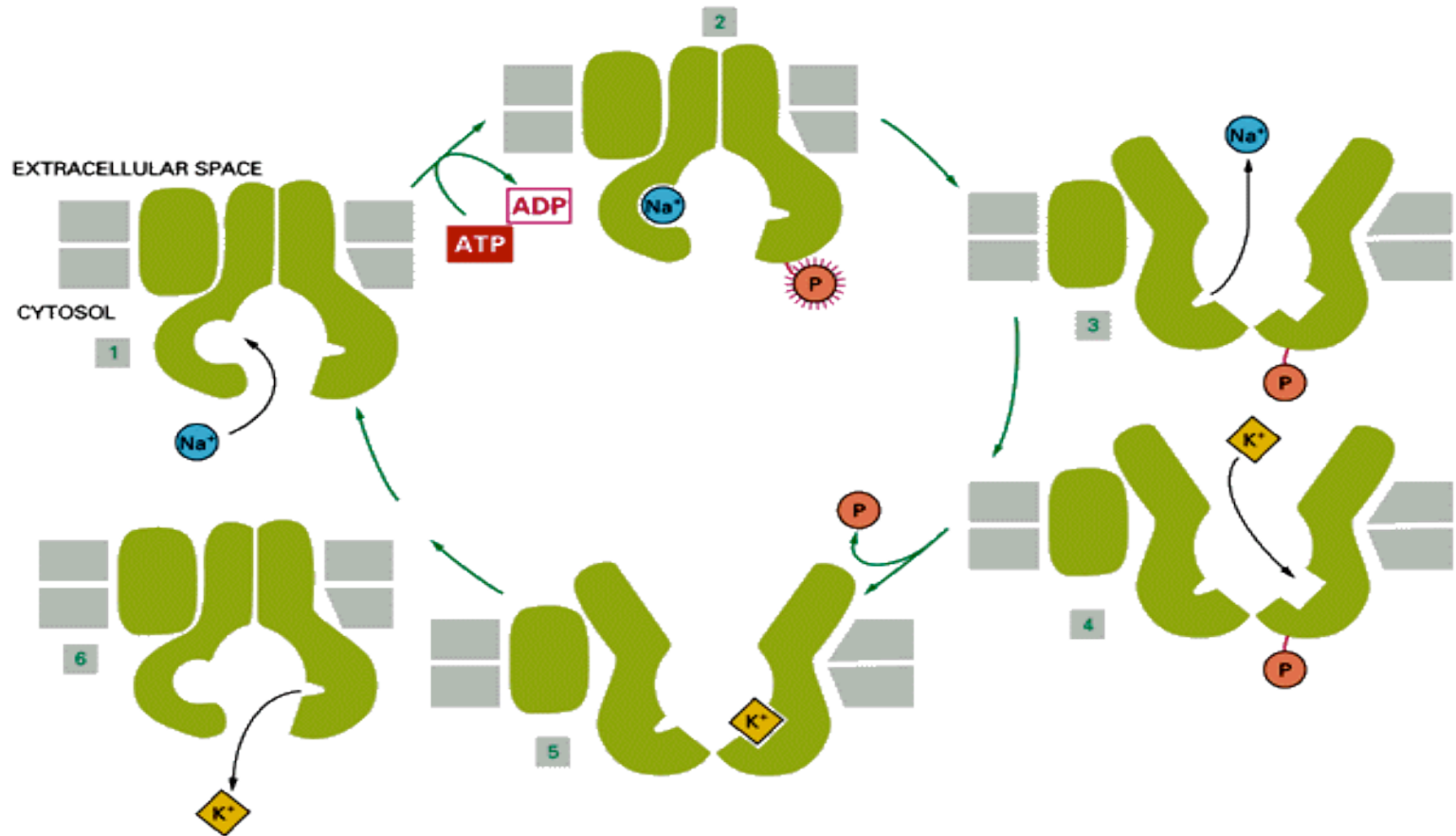


Figure 11-11 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

ANTIORTER

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

