



ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

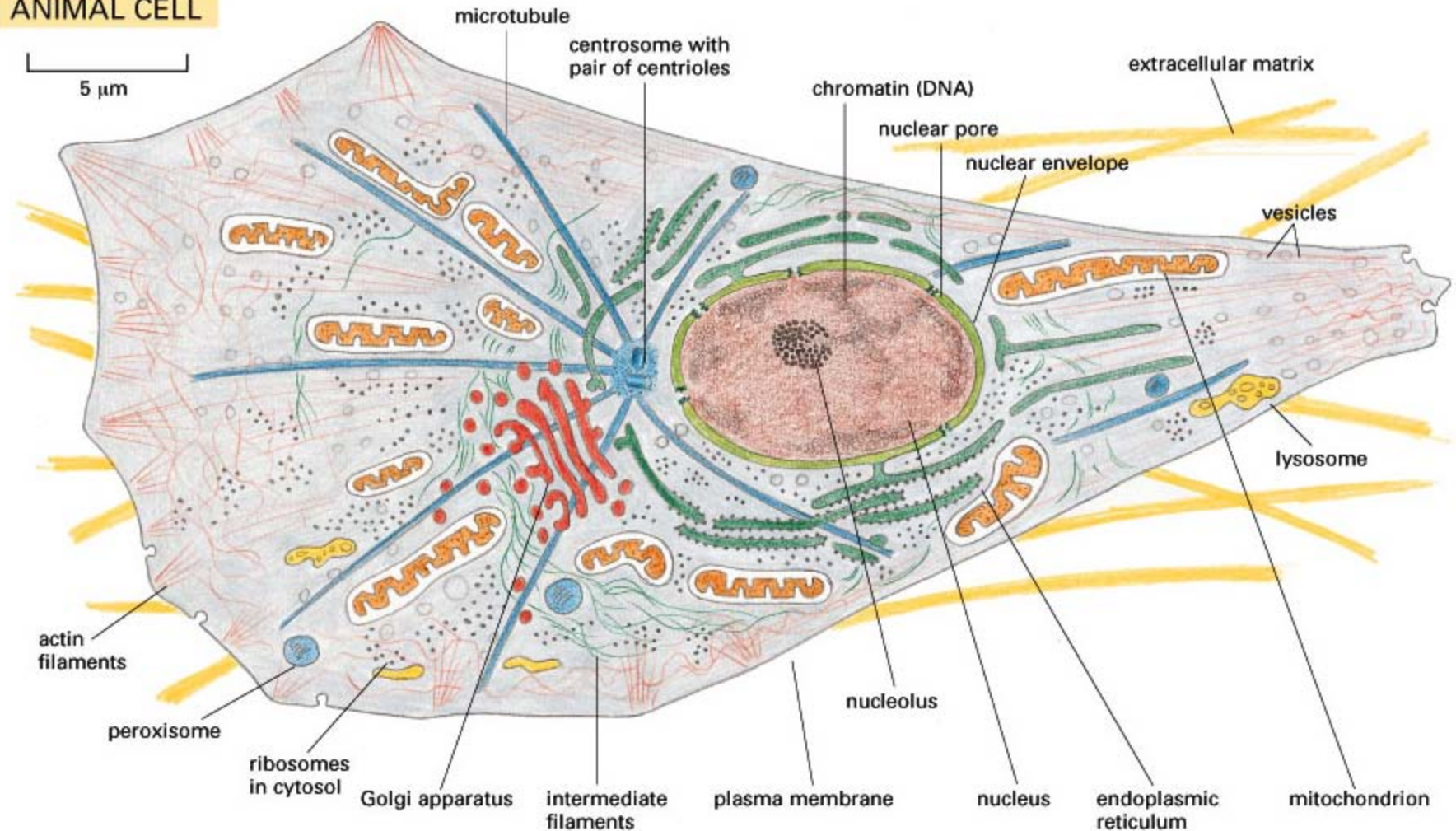
Norbel Galanti

Marzo 9, 2011

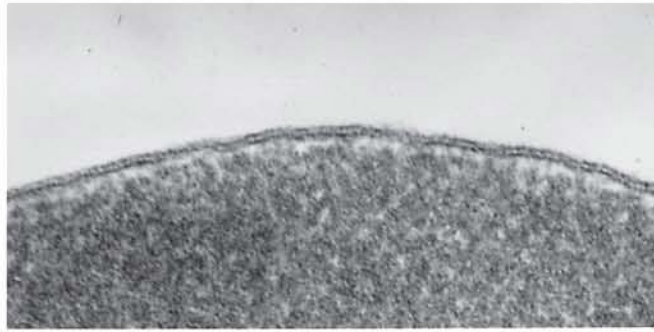
MEMBRANAS CELULARES: INDIVIDUALIZACIÓN Y COMPARTIMENTALIZACIÓN

ANIMAL CELL

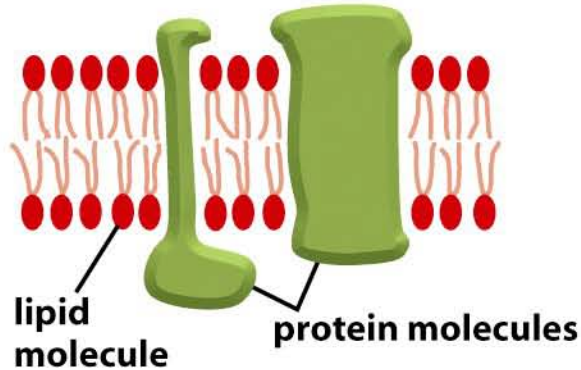
5 μm



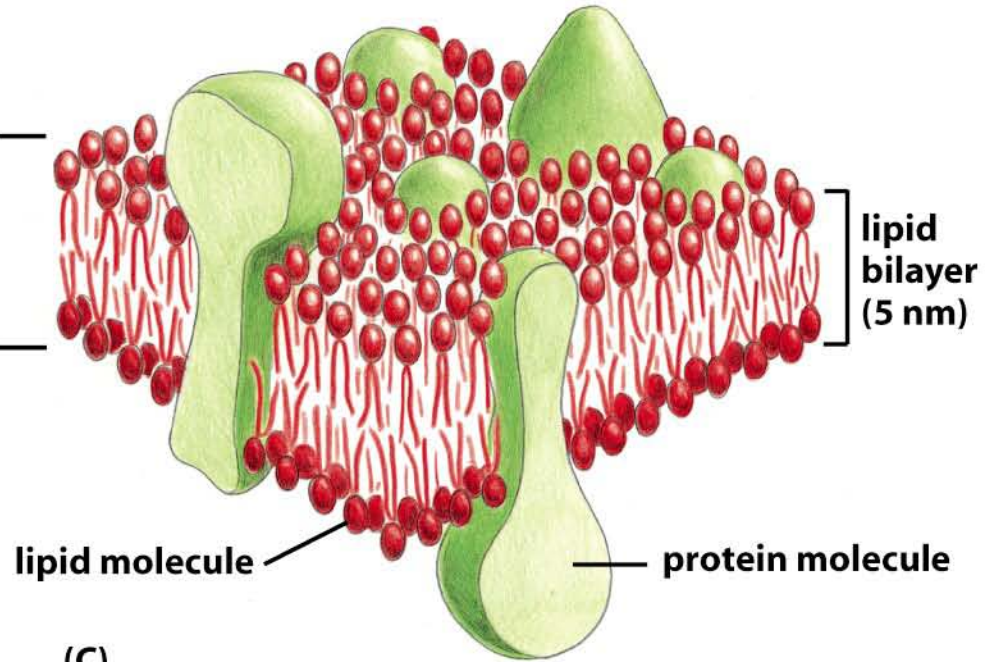
MEMBRANA PLASMÁTICA



(A)



(B)



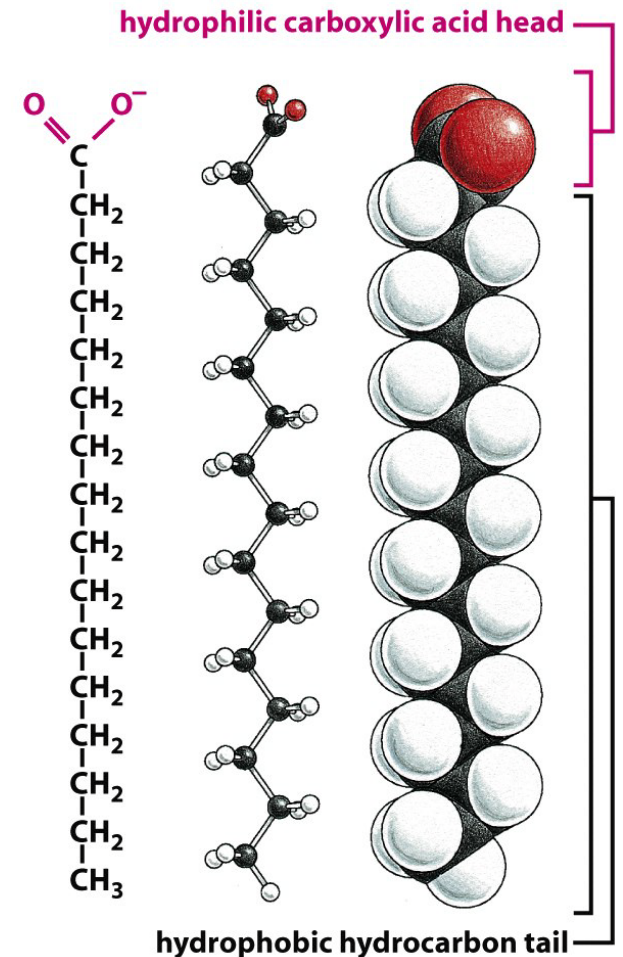
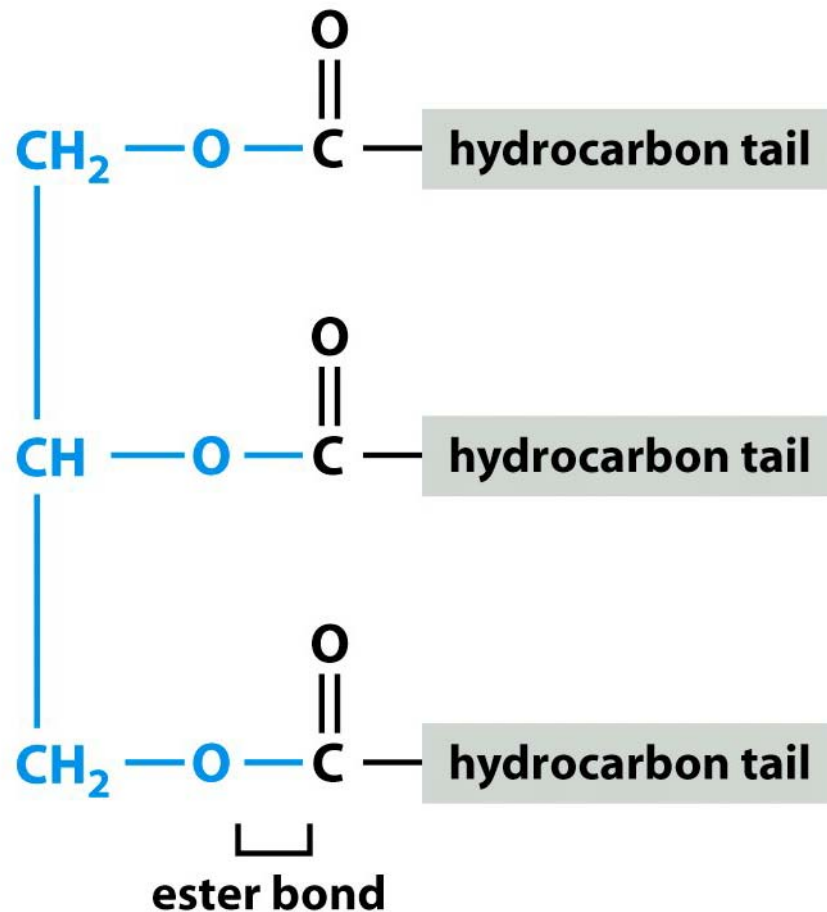
(C)

Todas las membranas biológicas comparten una estructura similar: Una bicapa de lípidos anfifílicos con proteínas integradas o asociadas a la bicapa

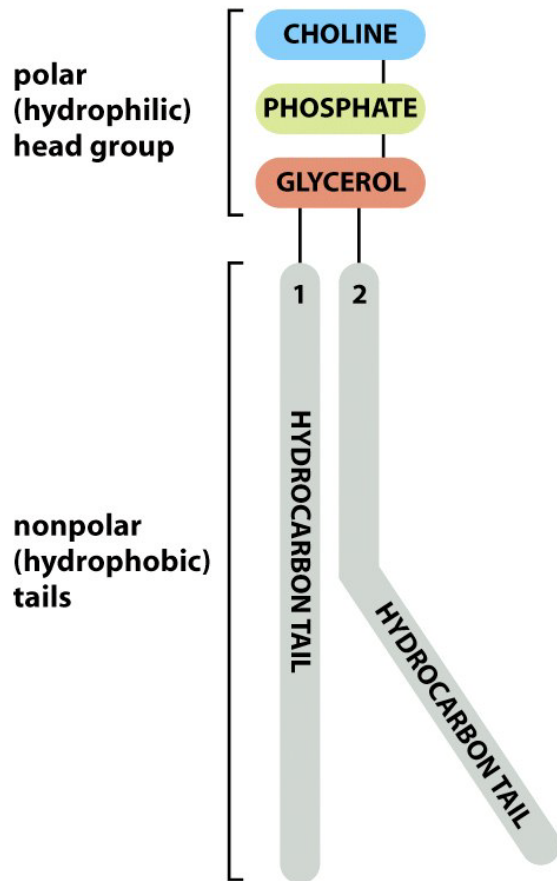
LÍPIDOS

- Las proteínas (polímeros de aminoácidos), ácidos nucleicos (polímeros de nucleótidos y azúcares (monosacáridos o polímeros de monosacáridos), tienen una definición química. **Los lípidos** se definen por su propiedad de solubilidad. Así, **lípido es cualquier molécula insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos (benceno, cloroformo, etc).**

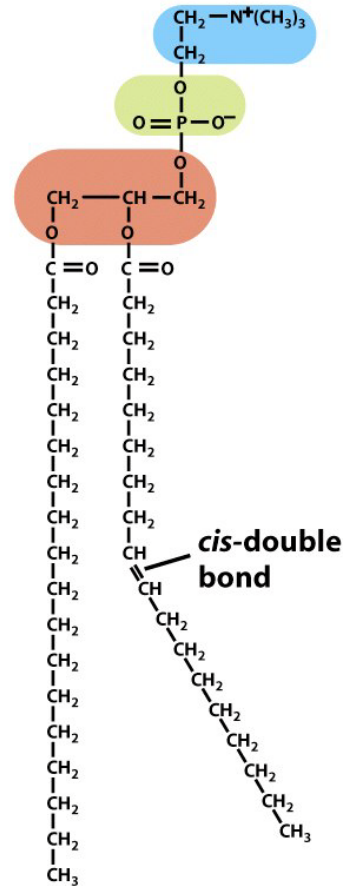
TRIGLICÉRIDOS: Glicerol unido por enlace éster a ácidos grasos



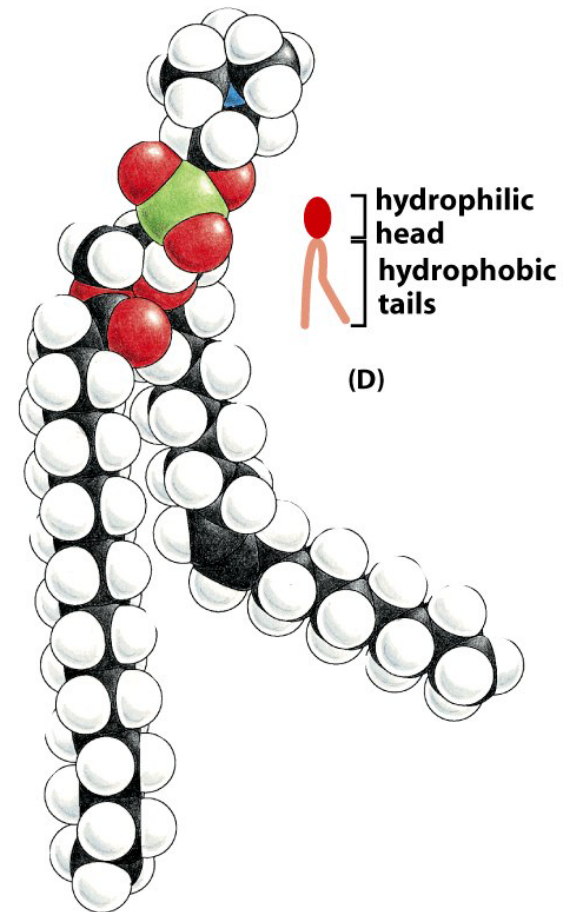
FOSFOLÍPIDOS: Similares a triglicéridos pero un ácido graso es reemplazado por un ácido fosfórico (zona polar). Molécula anfifílica.



(A)

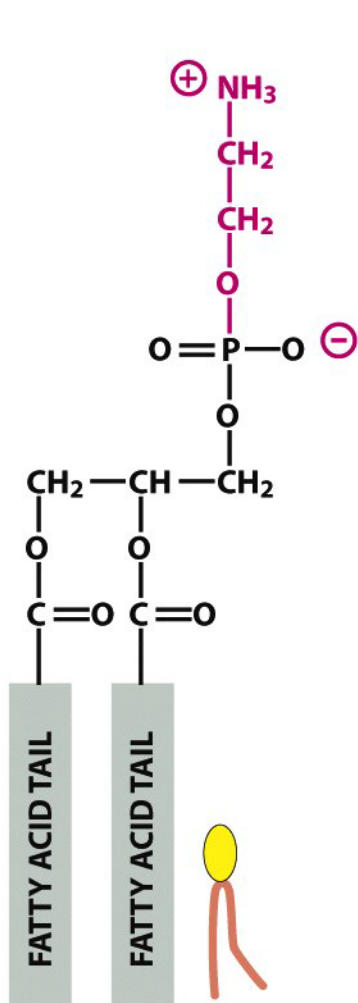


(B)

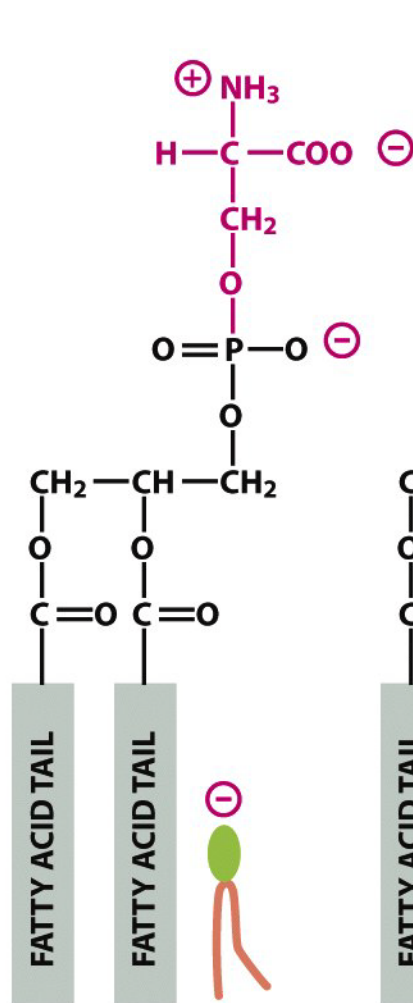


(C)

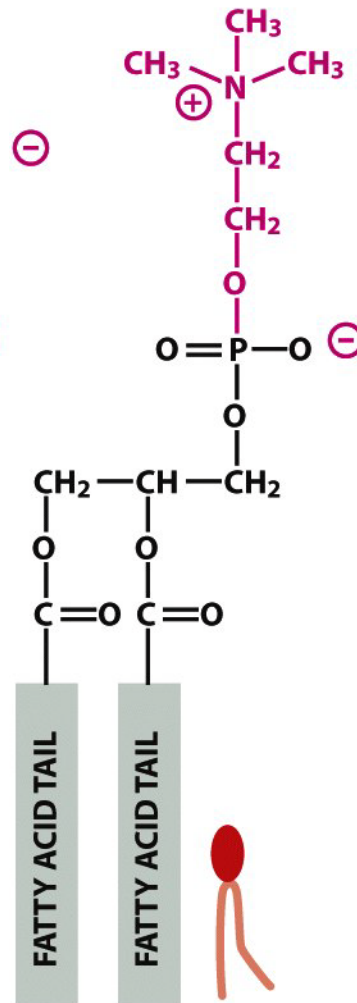
TIPOS DE FOSFOLÍPIDOS



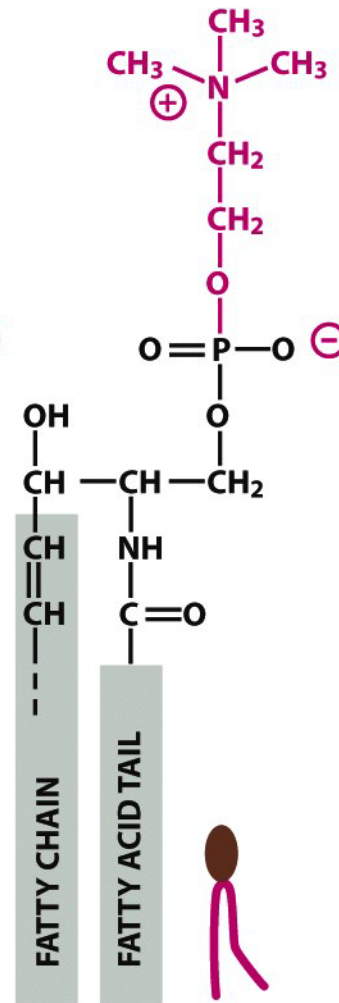
phosphatidyl-
ethanolamine
(A)



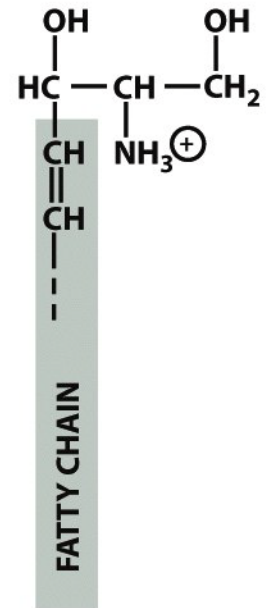
phosphatidyl-
serine
(B)



phosphatidyl-
choline
(C)

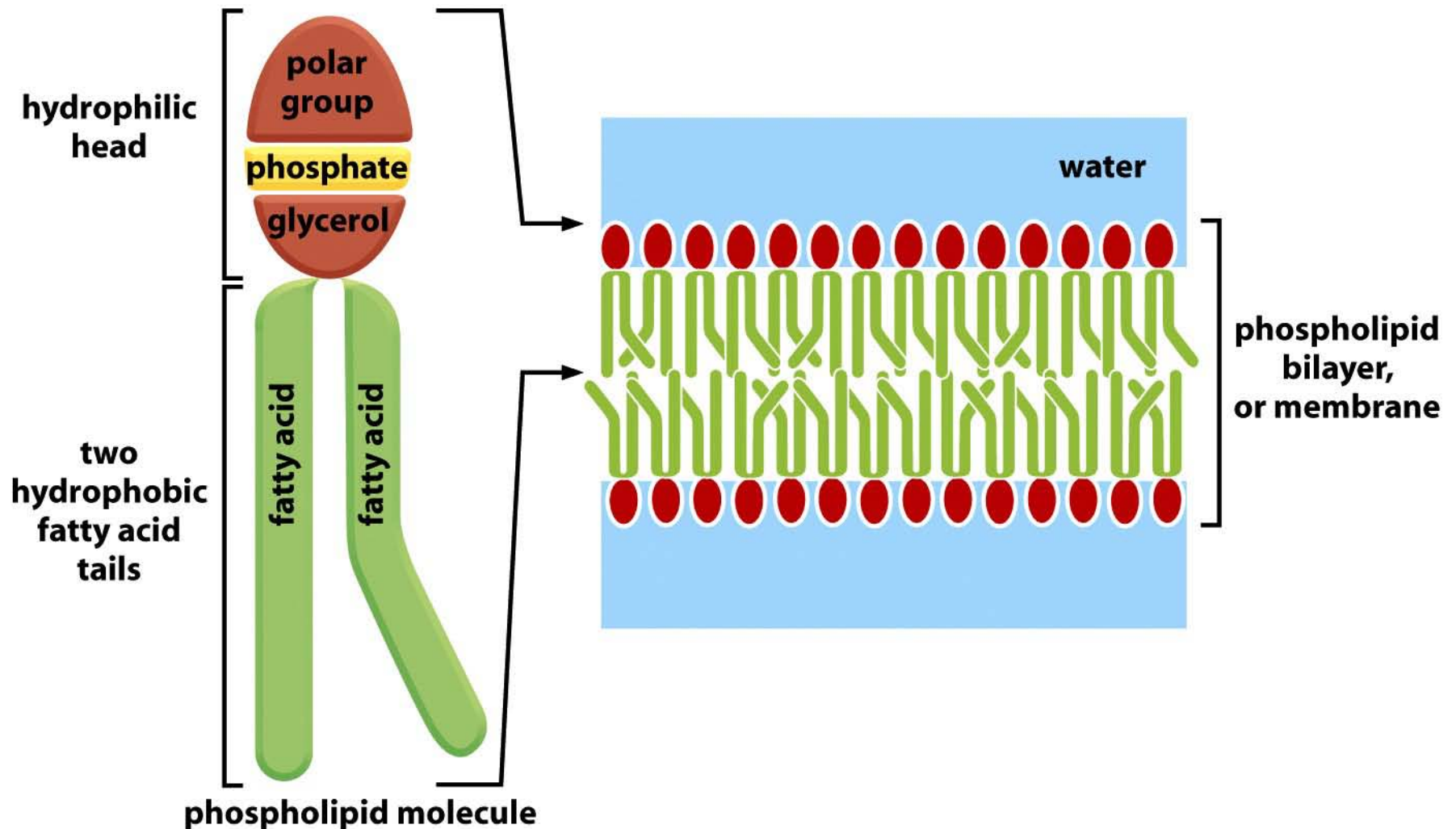


sphingomyelin
(D)

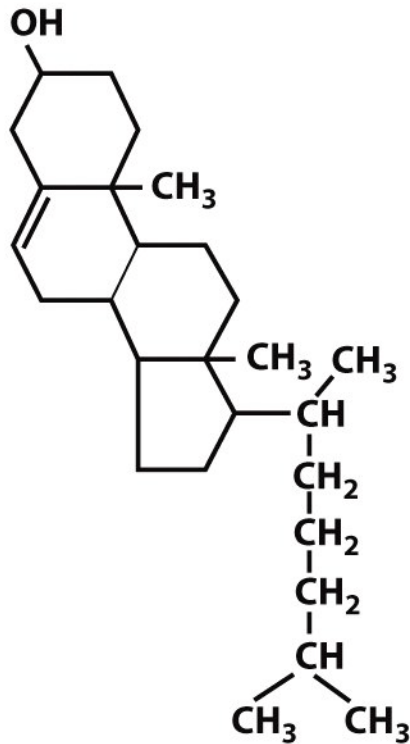


sphingosine
(E)

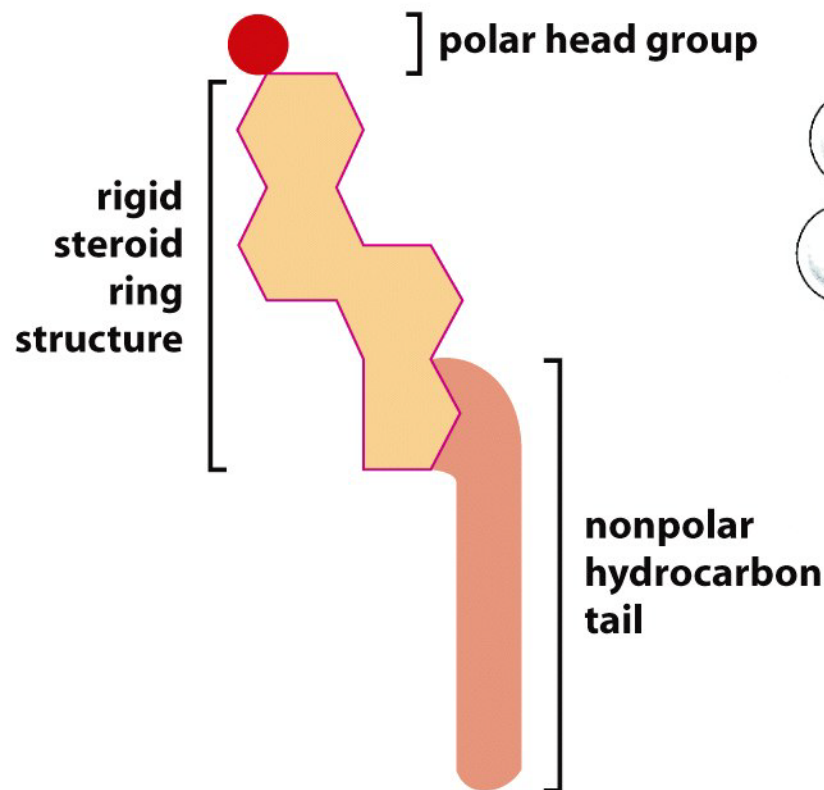
DISPOSICIÓN EN EL AGUA DE MOLÉCULAS ANFIFÍLICAS



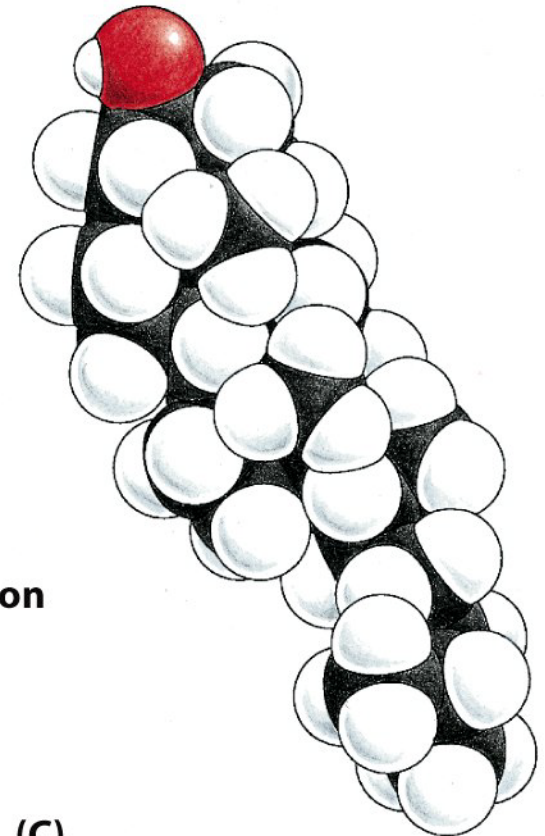
COLESTEROL: Un esteroide, con un hidroxilo en un extremo (zona polar) y una cadena no polar en el otro. Molécula anfifílica.



(A)



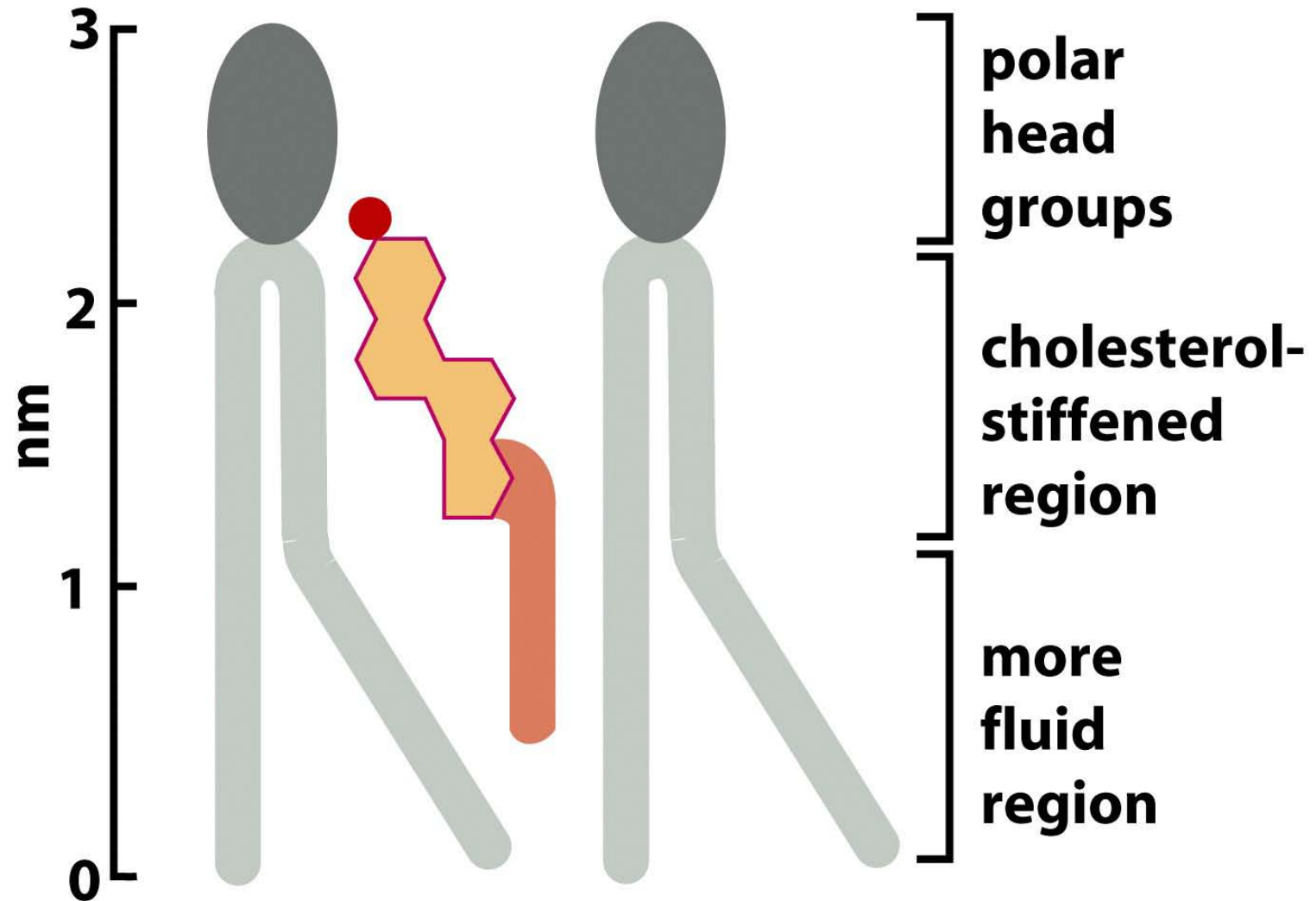
(B)



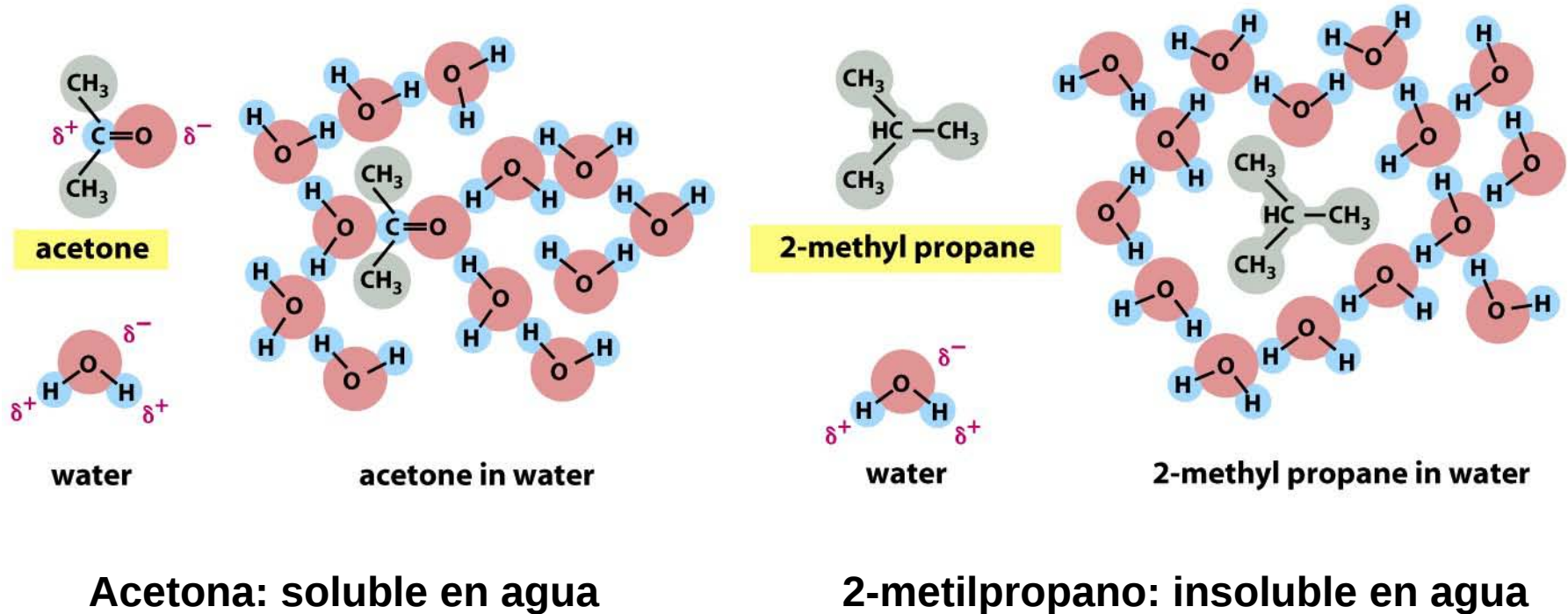
(C)

Las membranas plasmáticas de células eucarióticas contienen proporciones particularmente altas de colesterol, en comparación a membranas intracelulares.

INTERACCIÓN DEL COLESTEROL CON LOS FOSFOLÍPIDOS EN MEMBRANAS



INTERACCIÓN DE MOLÉCULAS HIDROFÍLICAS E HIDROFÓBICAS CON EL H₂O

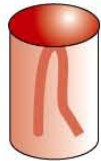


FORMAS Y PROPIEDADES DE LÍPIDOS

shape of lipid molecule



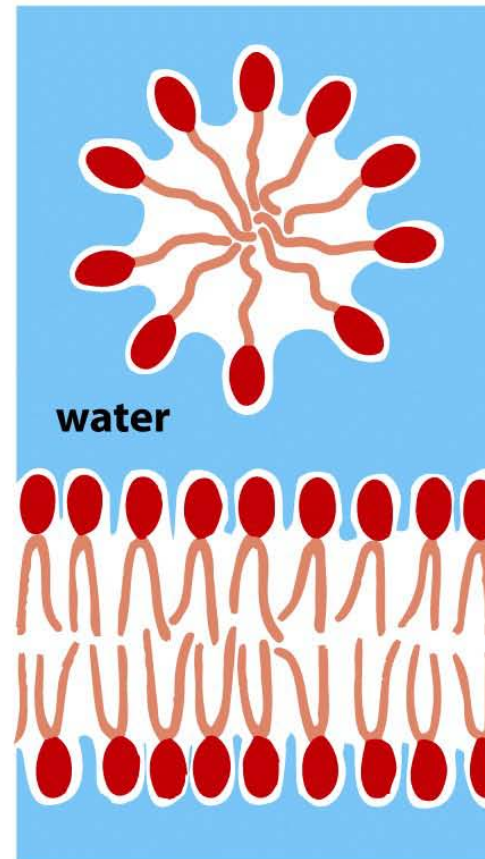
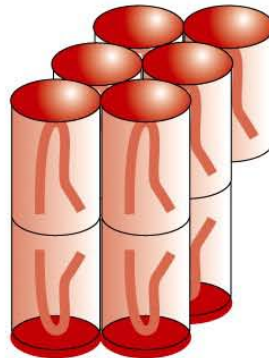
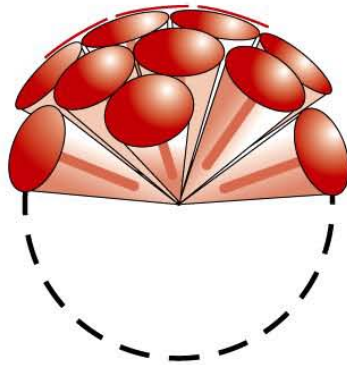
Ac. grasos:
forma de cono



Fosfolípidos:
forma de cilindro

(A)

packing of lipid molecules

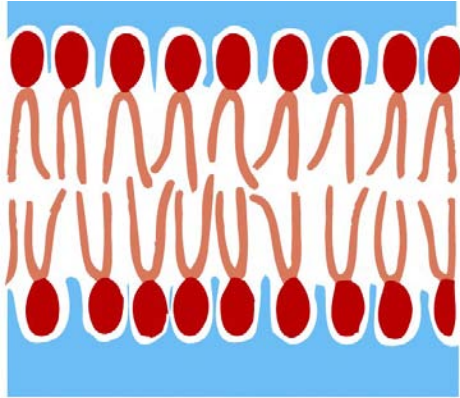


lipid micelle

lipid bilayer

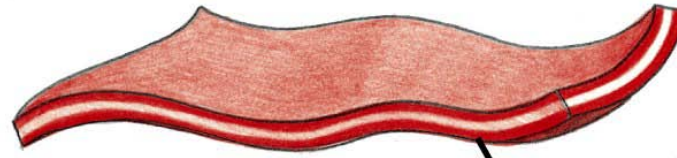
(B)

CIERRE ESPONTÁNEO DE UNA BICAPA DE FOSFOLÍPIDOS

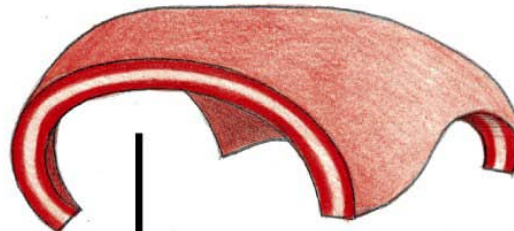


Bicapa de fosfolípidos

ENERGETICALLY UNFAVORABLE



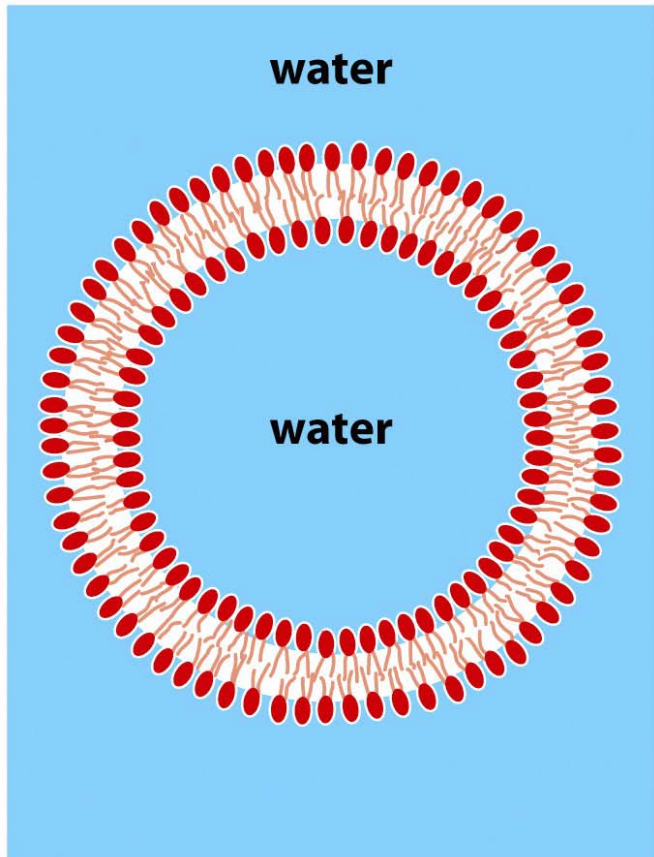
planar phospholipid bilayer
with edges exposed to water



sealed compartment
formed by phospholipid
bilayer

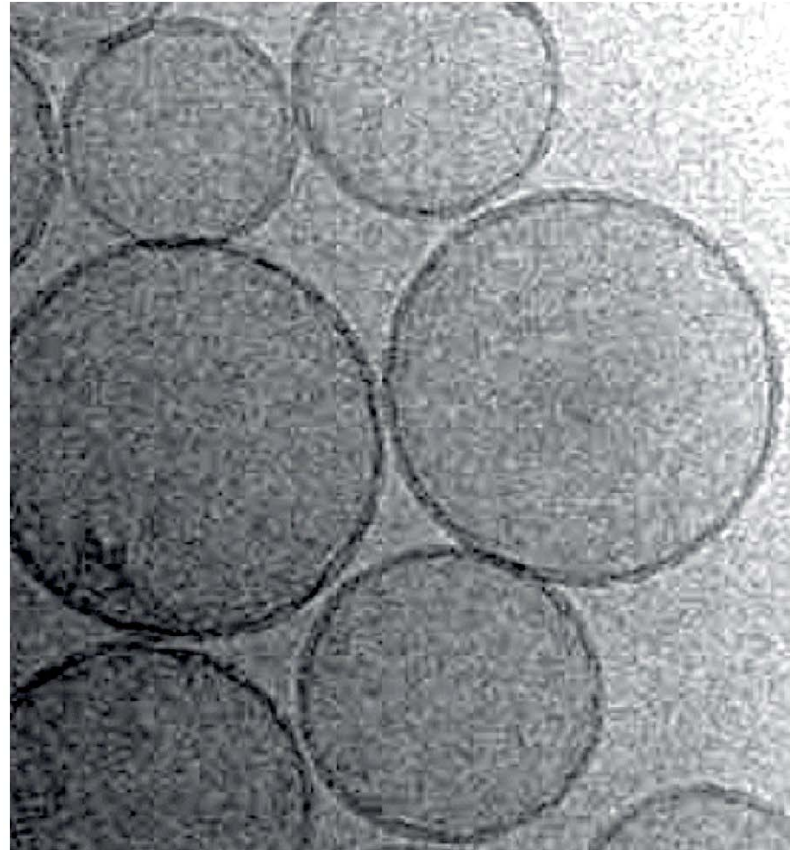
ENERGETICALLY FAVORABLE

LIPOSOMAS: BICAPAS ESFÉRICAS



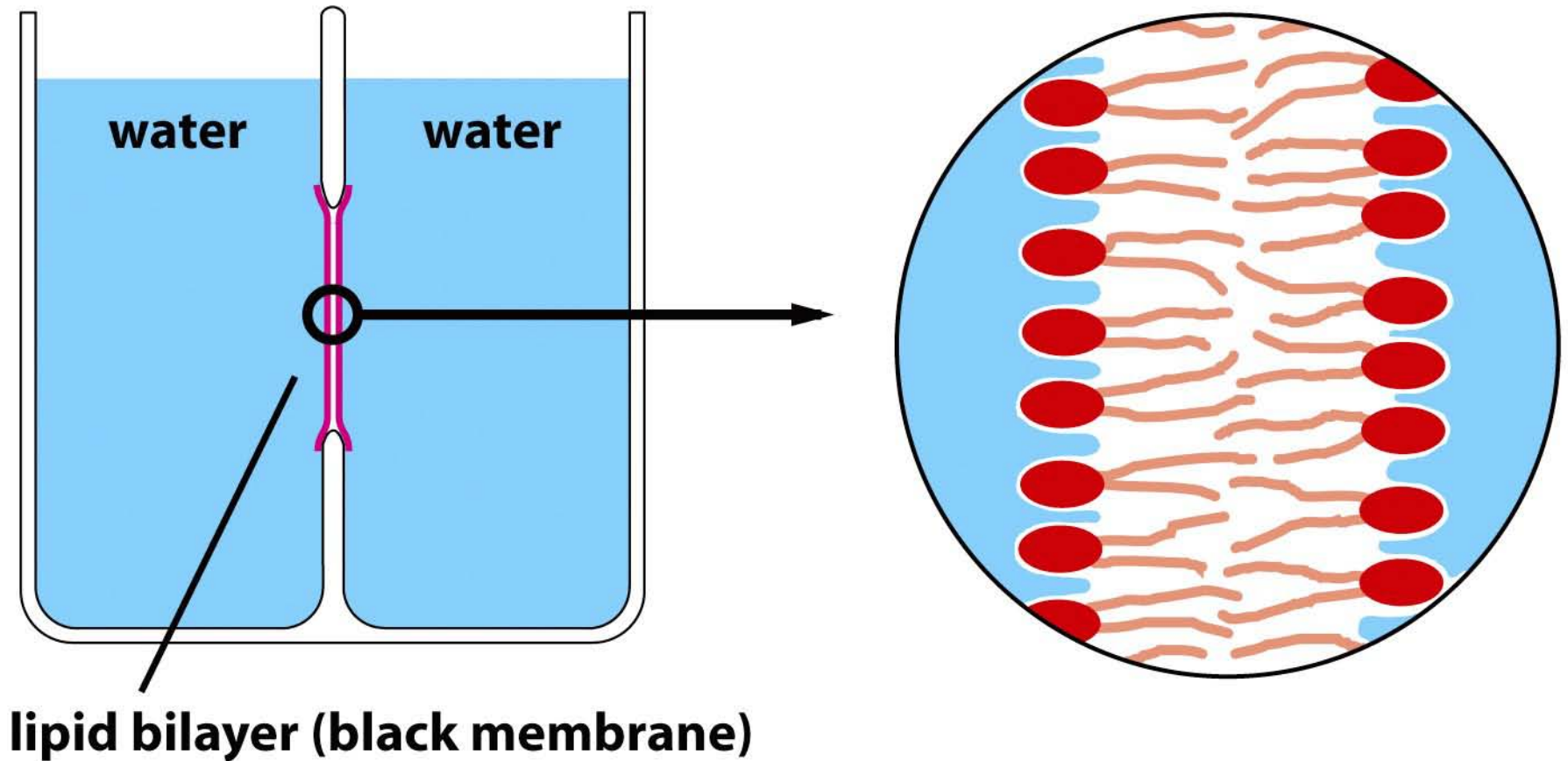
25 nm

Esquema



Microfotografía electrónica

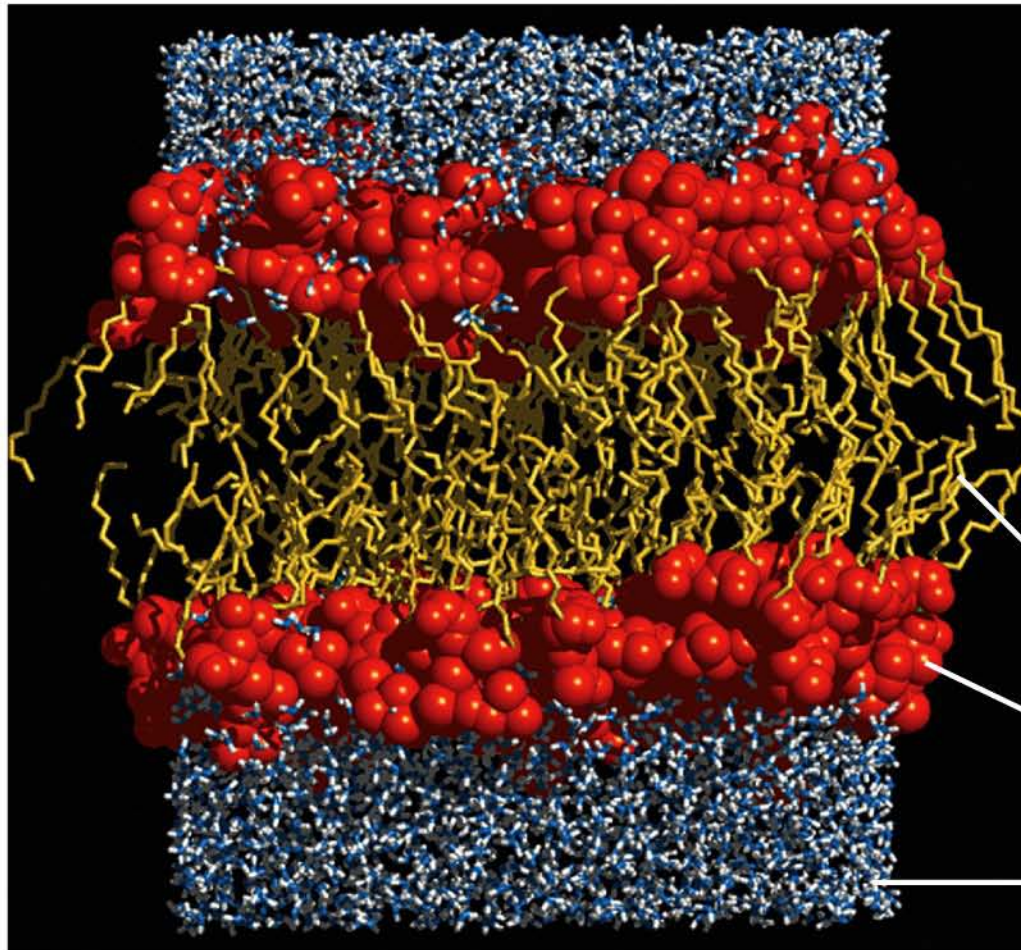
BICAPAS PLANAS



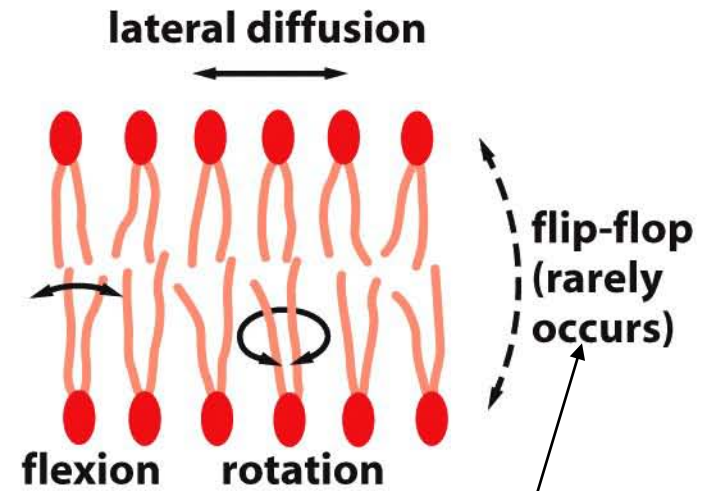
MOVILIDAD DE LÍPIDOS ANFIFÍLICOS EN EL PLANO LATERAL DE LA MEMBRANA

- Marcar cabezas de fosfolípidos con un colorante fluorescente o con una partícula pequeña de oro y observar en liposomas o en membranas planas el movimiento de las moléculas marcadas en la bicapa con un microscopio de fluorescencia o con un microscopio electrónico.

MOVILIDAD DE FOSFOLÍPIDOS EN LA BICAPA



(A)



(B)

A diferencia de los fosfolípidos el colesterol pasa de un lado al otro en una membrana.

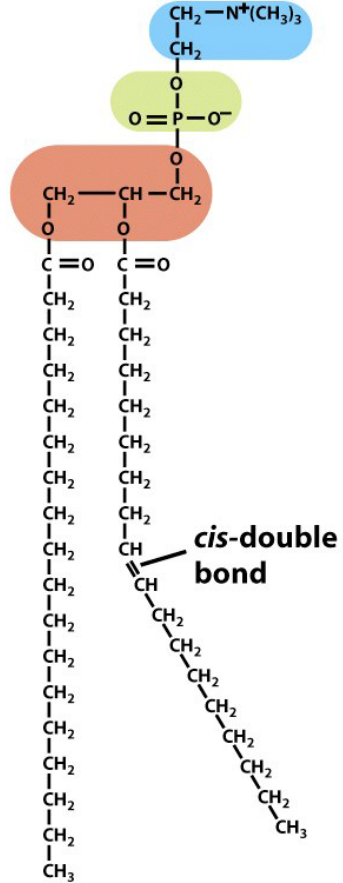
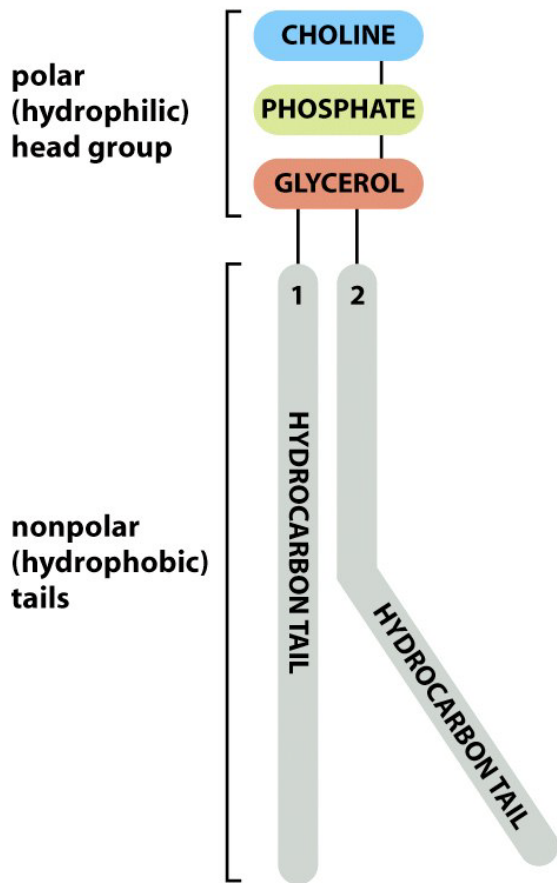
fatty acid tails

lipid head groups

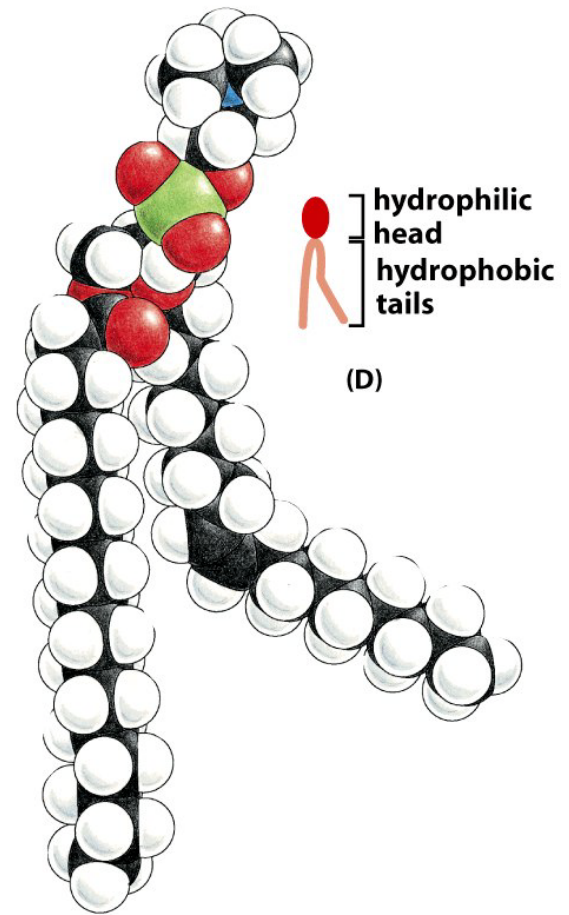
water molecules

Movilidad lateral es muy rápida. Un fosfolípido de membrana plasmática de una bacteria puede difundir a lo largo de la membrana en un segundo

DOBLES ENLACES C=C EN ÁCIDOS GRASOS DE FOSFOLÍPIDOS AUMENTAN FLUIDEZ DE UNA MEMBRANA BIOLÓGICA

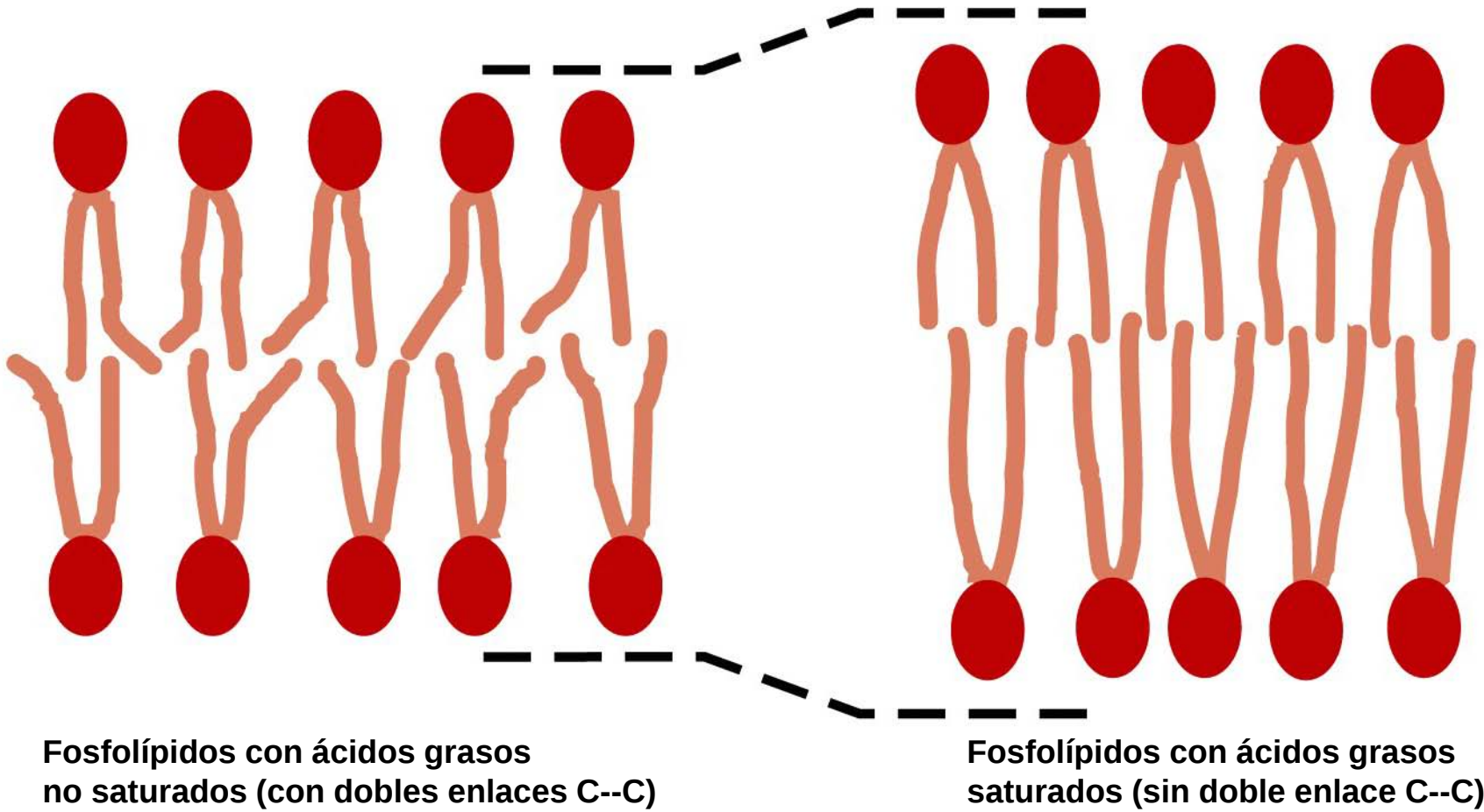


(B)



(C)

DOBLES ENLACES $C=C$ EN ÁCIDOS GRASOS DE FOSFOLÍPIDOS (Y CADENAS MÁS CORTAS) AUMENTAN FLUIDEZ DE UNA MEMBRANA BIOLÓGICA

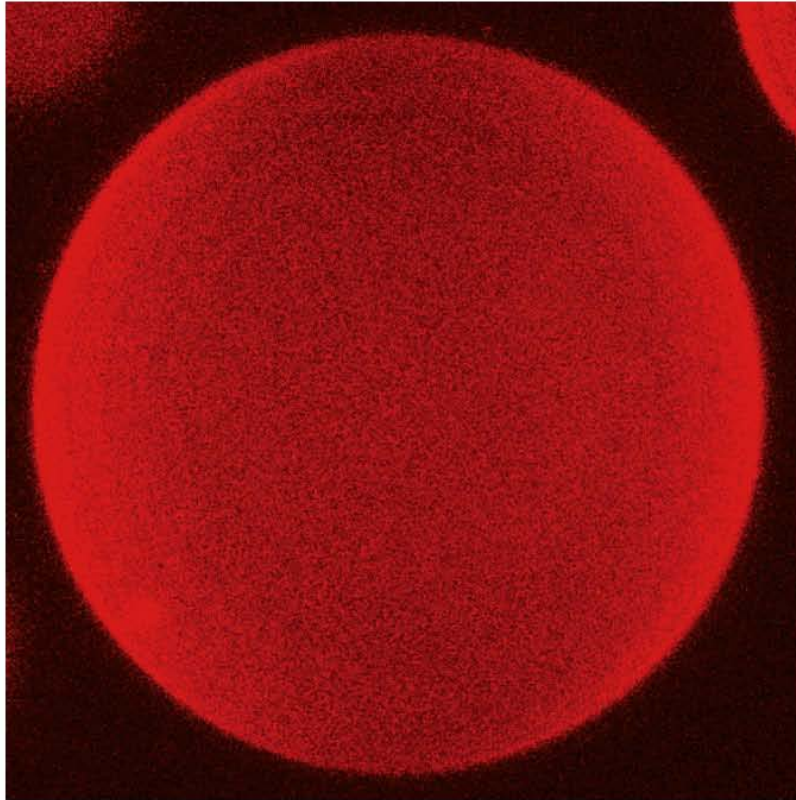


La fluidez de una bicapa de lípidos depende de dos variables: Composición y temperatura (transición de fases de líquido a gel, o al revés, cuando cambian estas variables). Colesterol inmoviliza, en parte, fosfolípidos cercanos (inmoviliza, decrece permeabilidad pero no fluidez).

COMPOSICIÓN DE LÍPIDOS DE DIFERENTES TIPOS DE MEMBRANAS BIOLÓGICAS

LIPID	PERCENTAGE OF TOTAL LIPID BY WEIGHT					
	LIVER CELL PLASMA MEMBRANE	RED BLOOD CELL PLASMA MEMBRANE	MYELIN	MITOCHONDRION (INNER AND OUTER MEMBRANES)	ENDOPLASMIC RETICULUM	<i>E. COLI</i> BACTERIUM
Cholesterol	17	23	22	3	6	0
Phosphatidylethanolamine	7	18	15	28	17	70
Phosphatidylserine	4	7	9	2	5	trace
Phosphatidylcholine	24	17	10	44	40	0
Sphingomyelin	19	18	8	0	5	0
Glycolipids	7	3	28	trace	trace	0
Others	22	13	8	23	27	30

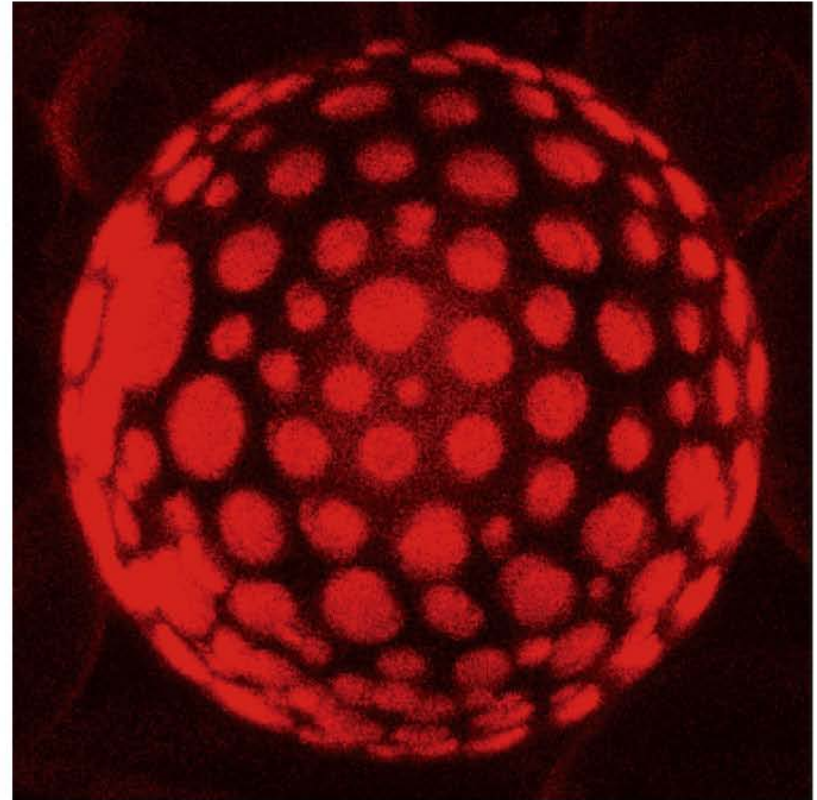
DOMINIOS DE DIFERENTE COMPOSICIÓN DE LÍPIDOS EN LIPOSOMAS



(A)

10 μm

Liposoma formado con mezcla 1:1 de fosfatidilcolina y esfingomielina

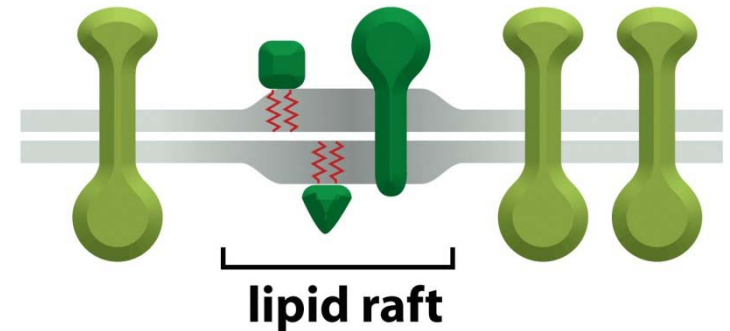
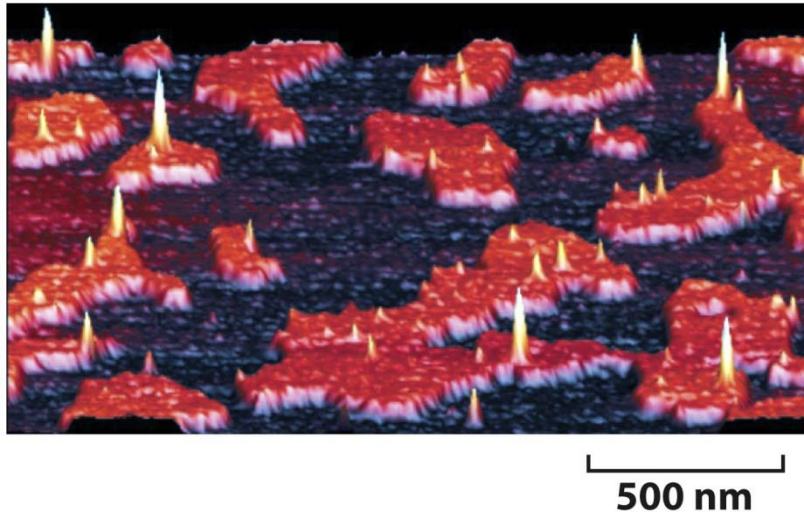


(B)

5 μm

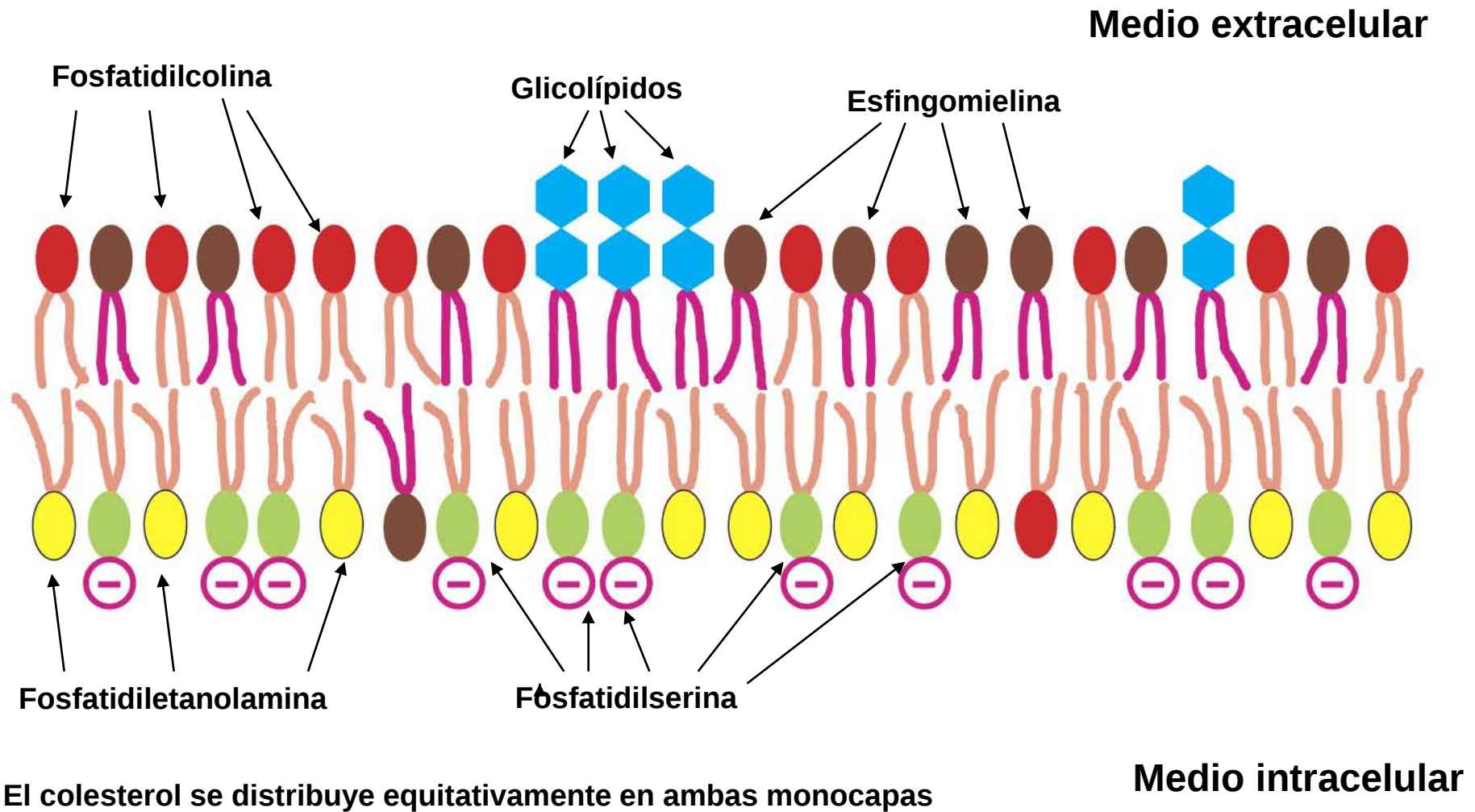
Liposoma formado con mezcla 1:1:1 de fosfatidilcolina, esfingomielina y colesterol

DOMINIOS DE DIFERENTE COMPOSICIÓN DE LÍPIDOS EN BICAPAS ARTIFICIALES

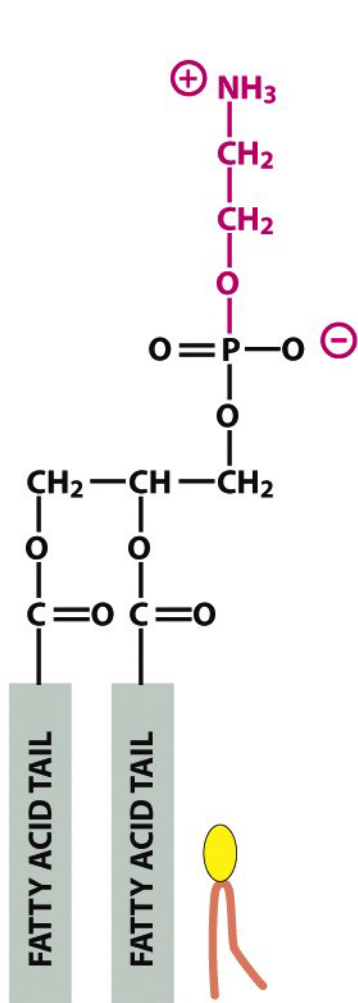


Los dominios de lípidos (lipid rafts) tienen mayor concentración de esfingomielina. Debido a que las cadenas hidrocarbonadas de esfingolípidos son más largas y rectas que las de otros lípidos, los “rafts” son de mayor grosor que la bicapa con distribución de fosfolípidos sin esfingomielina. Este espesor mayor de la membrana en los “rafts” asocia más fácilmente proteínas, que colaboran en la estabilización de esos dominios y usualmente le confieren funciones específicas.

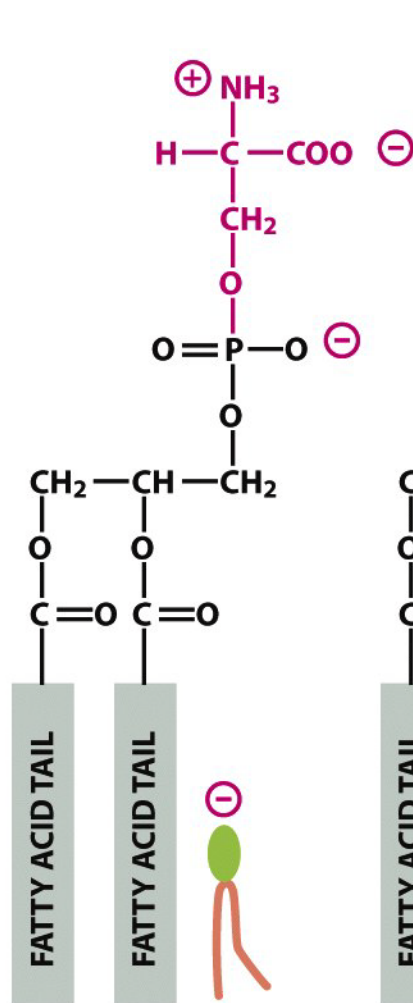
ASIMETRÍA EN LAS BICAPAS DE LÍPIDOS DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA. IMPORTANCIA FUNCIONAL



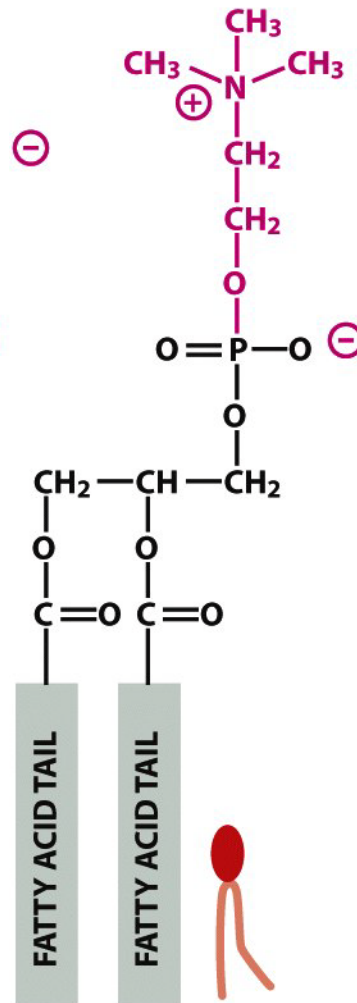
TIPOS DE FOSFOLÍPIDOS



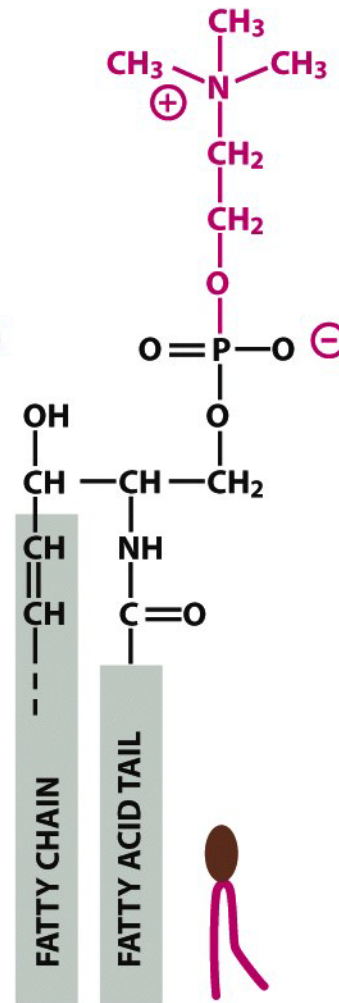
phosphatidyl-
ethanolamine
(A)



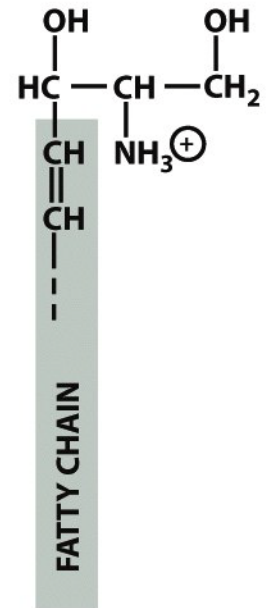
phosphatidyl-
serine
(B)



phosphatidyl-
choline
(C)

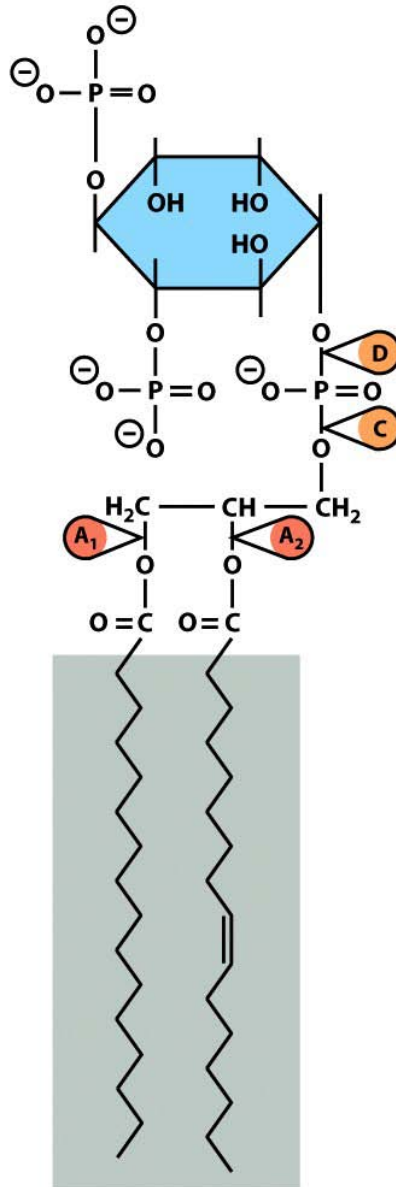


sphingomyelin
(D)

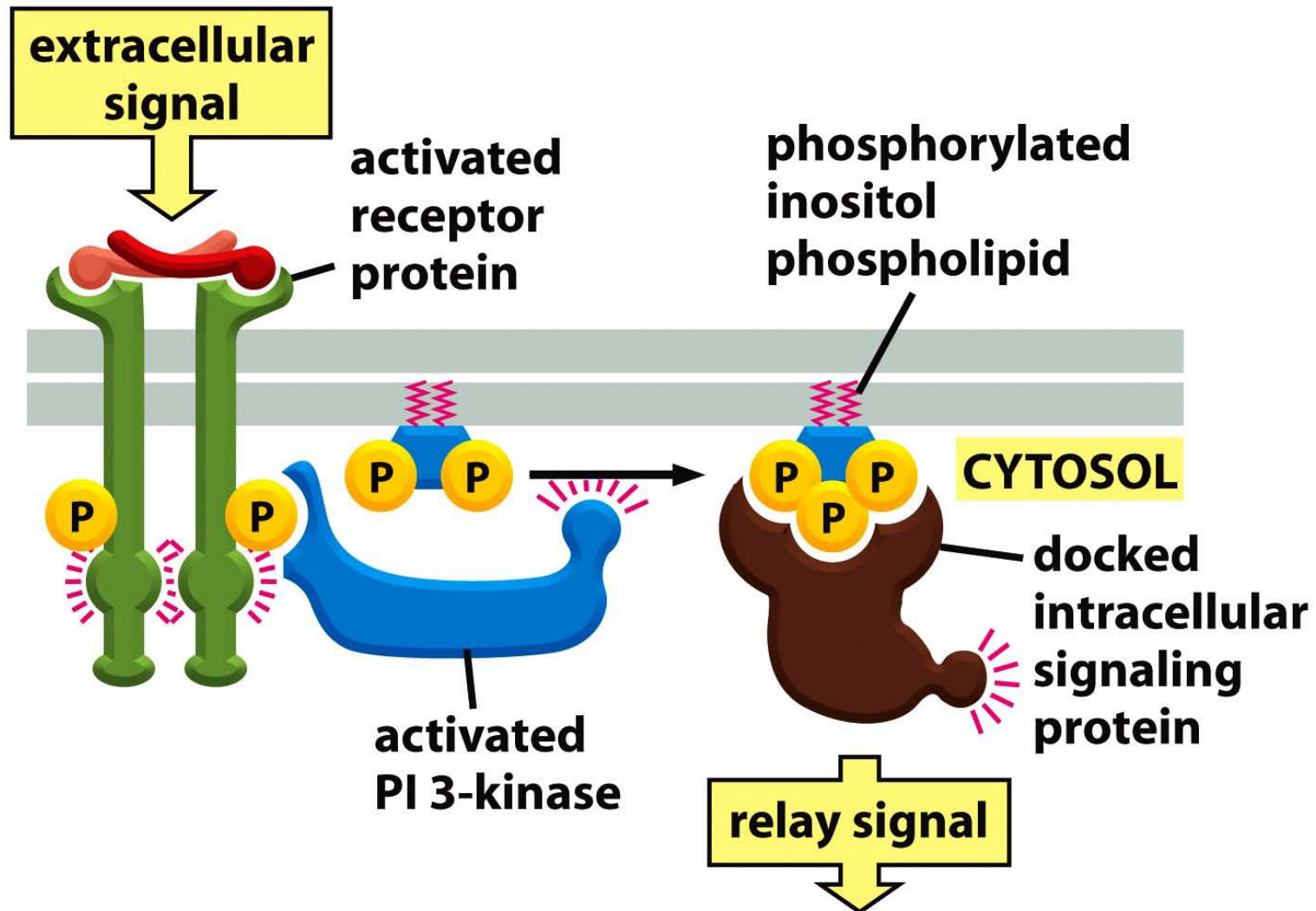


sphingosine
(E)

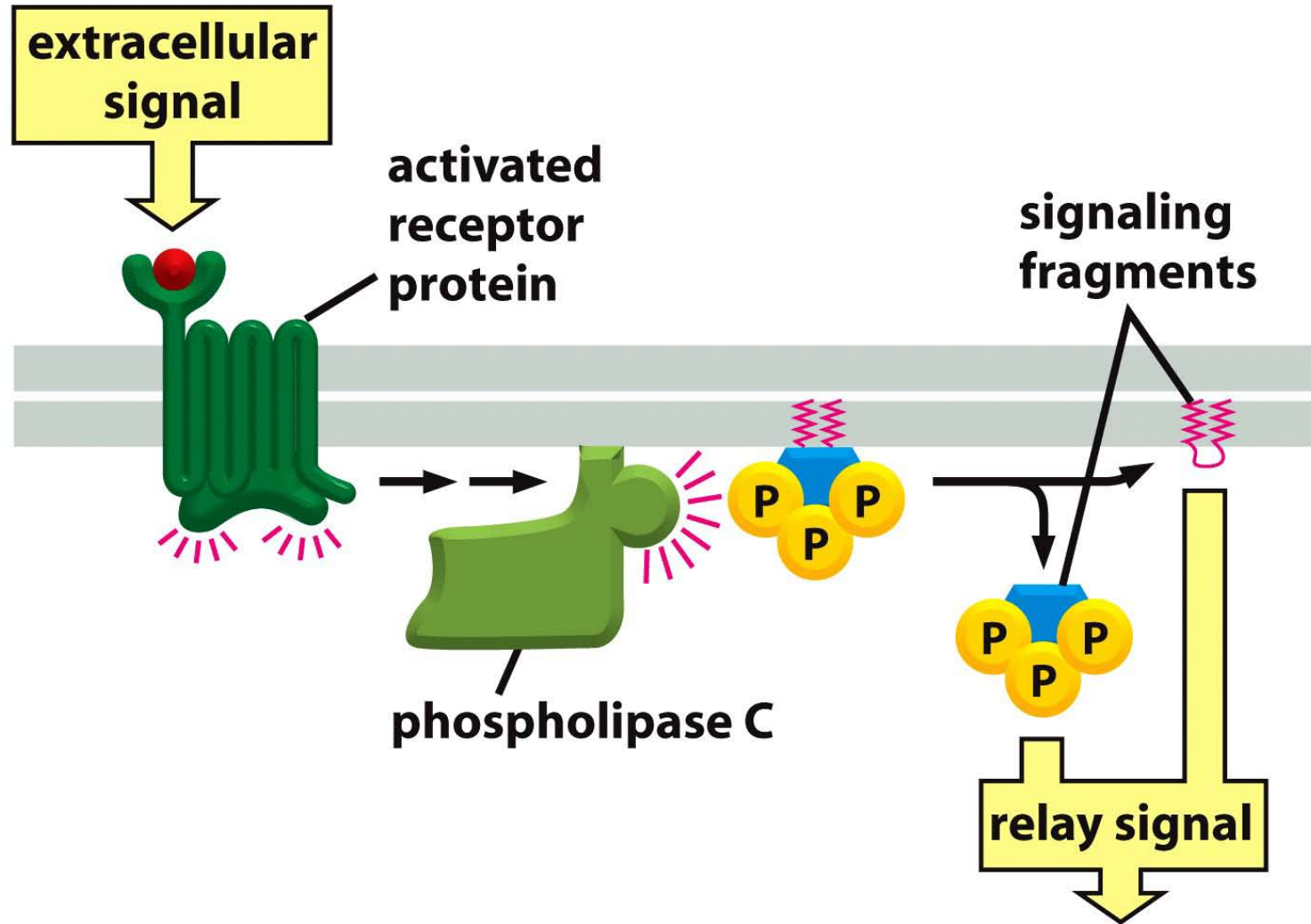
GLICOLÍPIDOS EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA



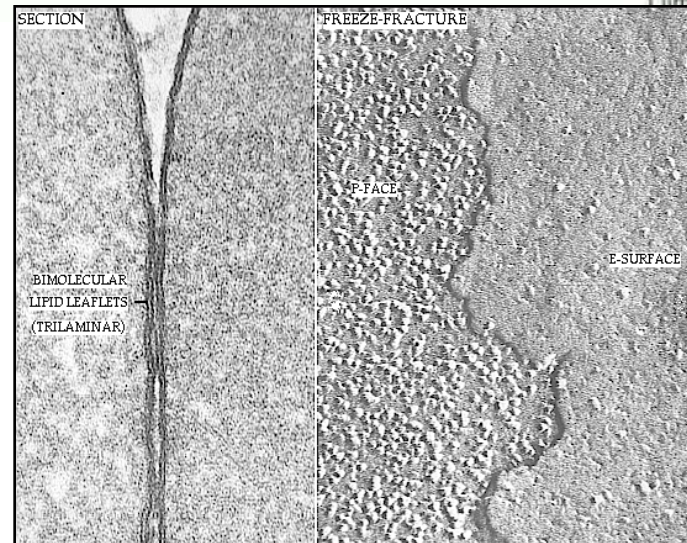
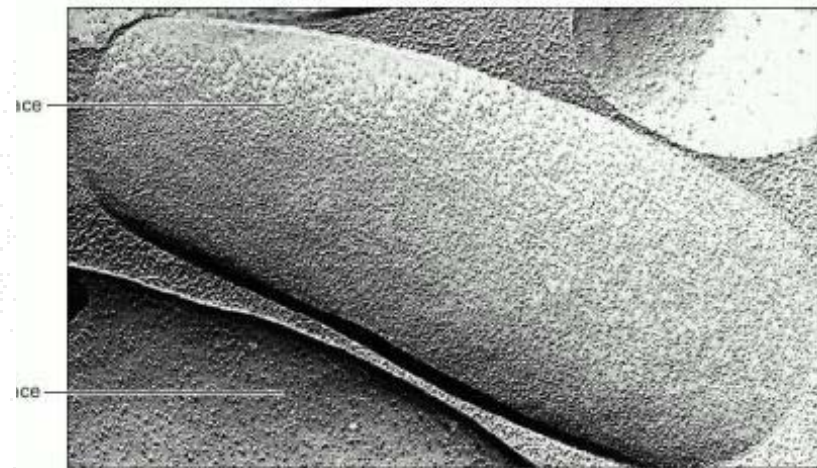
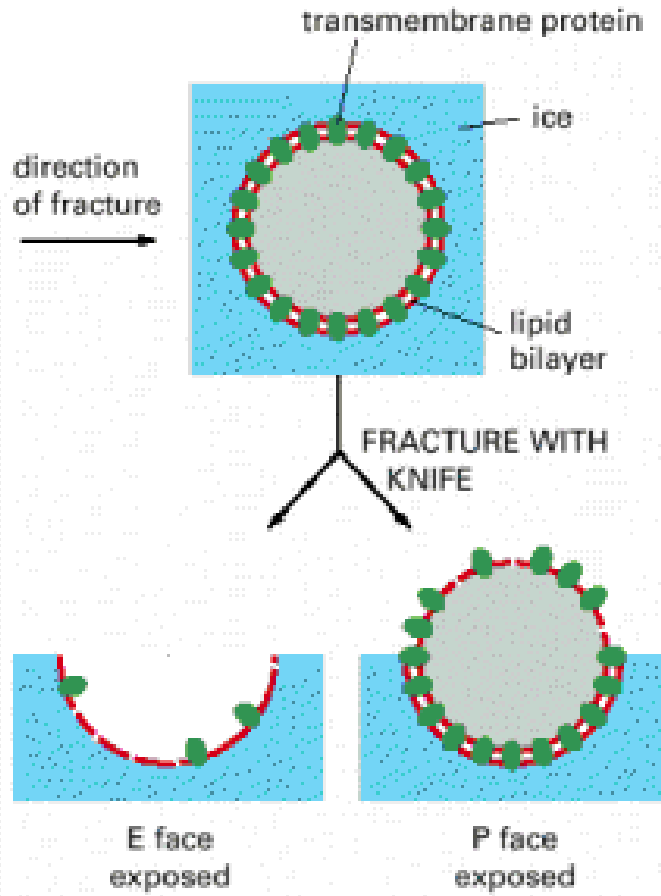
ASIMETRÍA EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA Y SEÑALIZACIÓN



ASIMETRÍA EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA Y SEÑALIZACIÓN



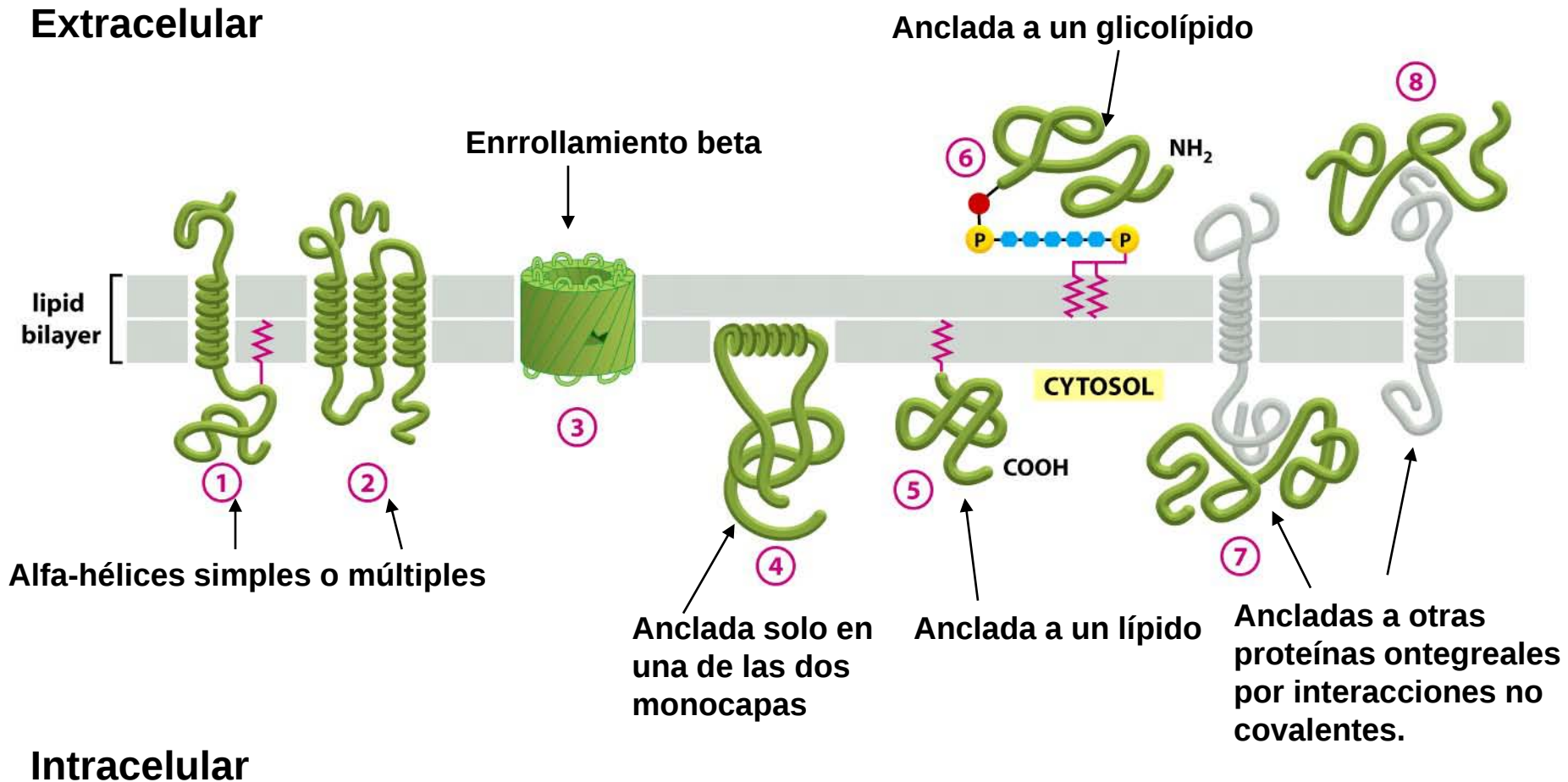
PROTEÍNAS INTEGRALES DE MEMBRANA



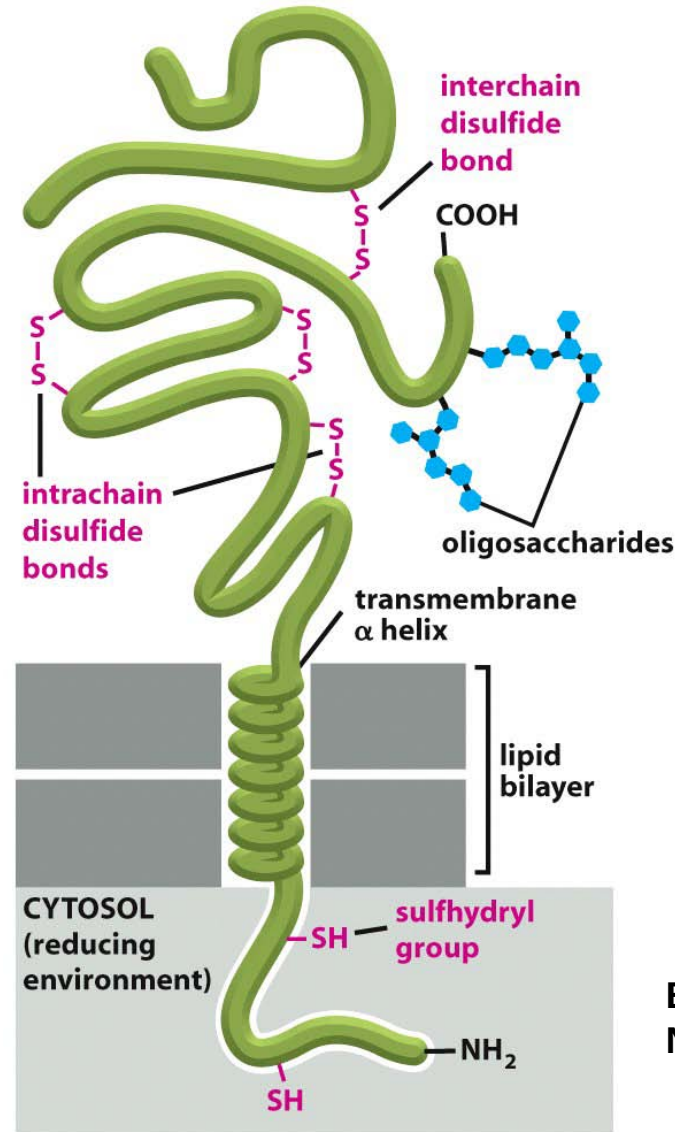
PROTEÍNAS EN MEMBRANAS BIOLÓGICAS

- Integrales: Sólo se aíslan de las membranas con detergentes. Asociación permanente
- No integrales: Se separan de las membranas con soluciones de sales de baja concentración (baja fuerza iónica). Asociaciones temporarias.

DIVERSAS FORMAS DE INSERCIÓN DE PROTEÍNAS EN MEMBRANAS BIOLÓGICAS



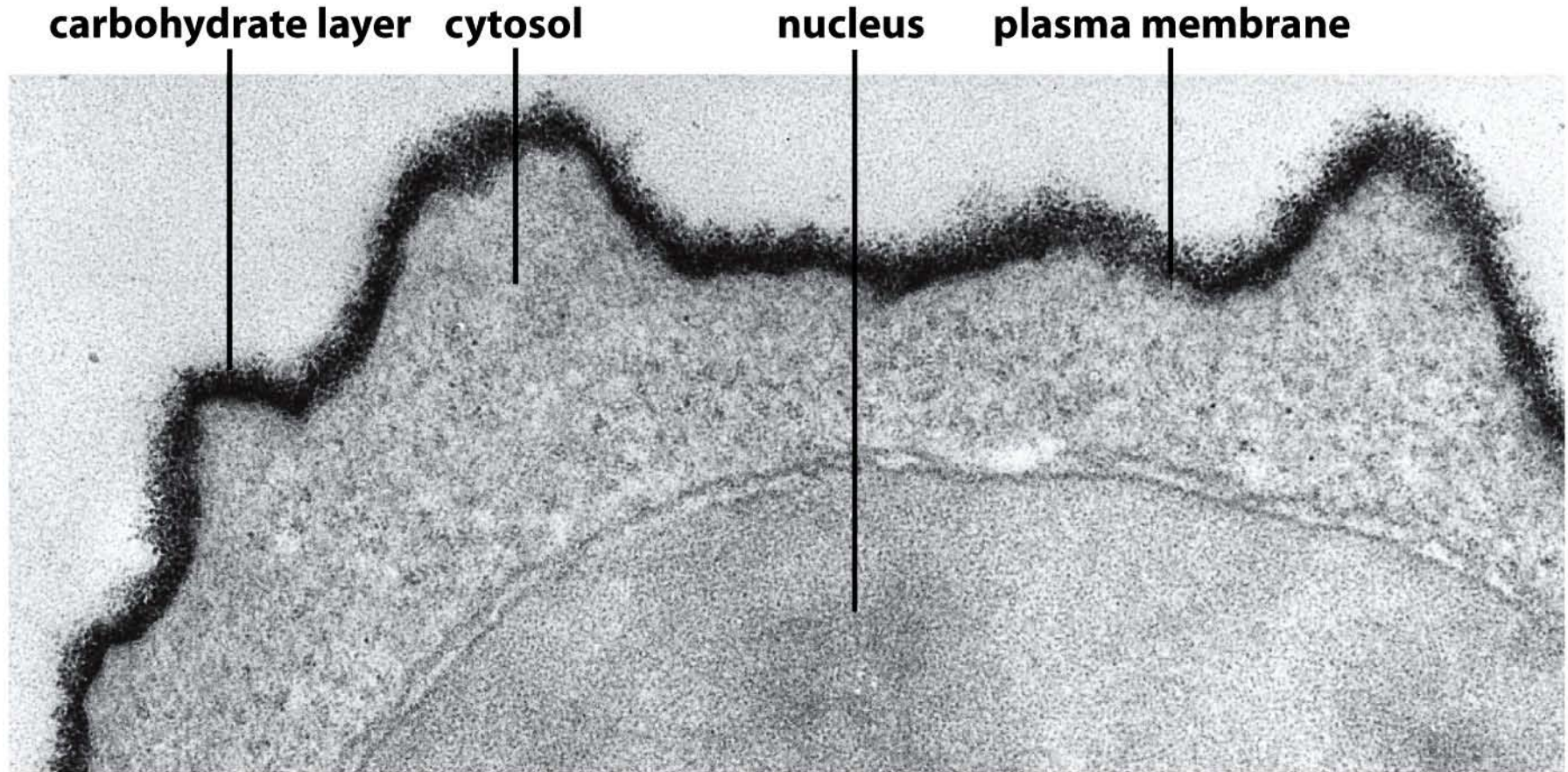
AZÚCARES Y ENLACES DISULFURO EN LA SUPERFICIE DE LA CÉLULA



En medio extracelular se adicionan azúcares y se forman enlaces S—S, en y entre proteínas

El medio intracelular es reductor. No se forman enlaces S--S

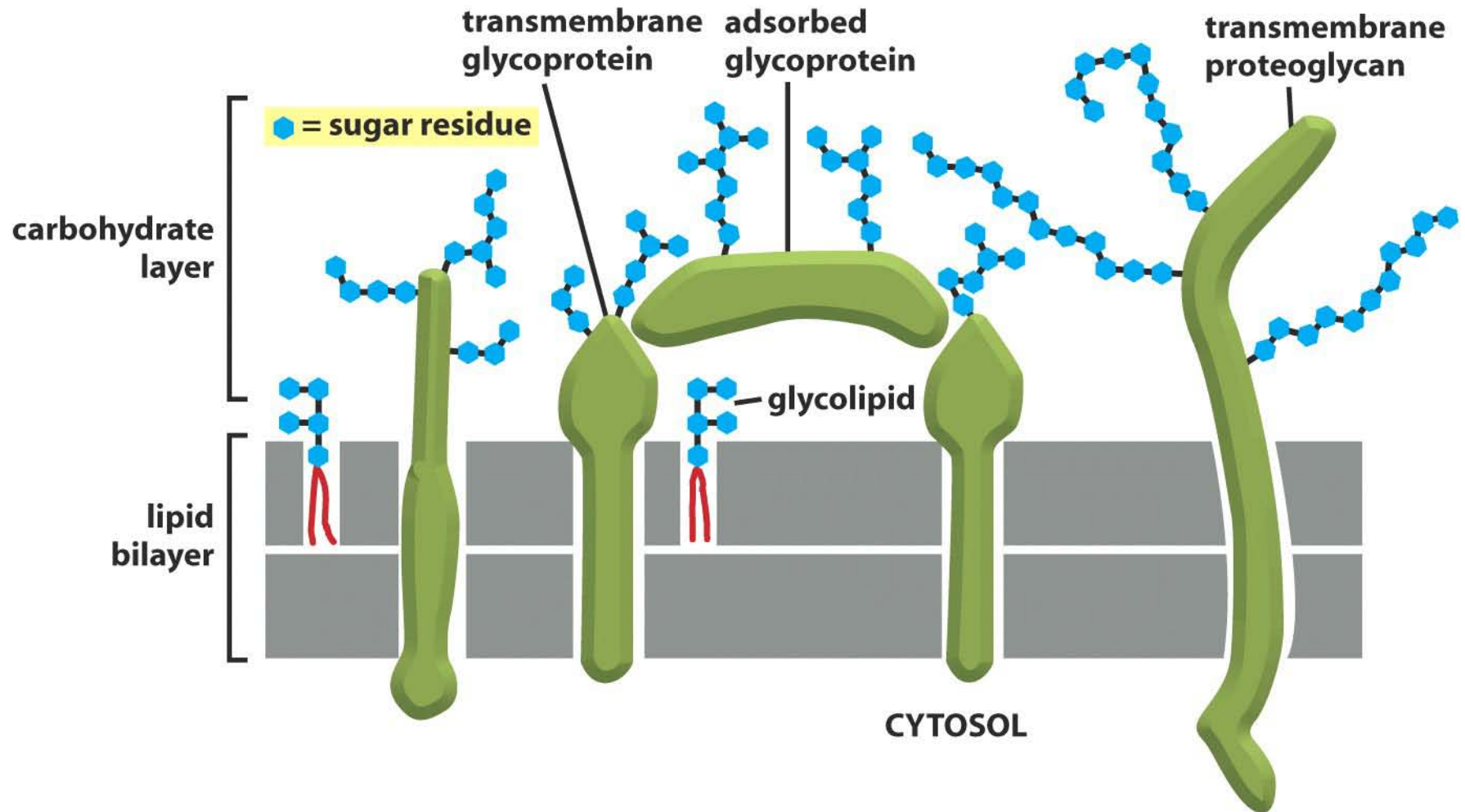
AZÚCARES SE LOCALIZAN EN LA CARA EXTERNA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA



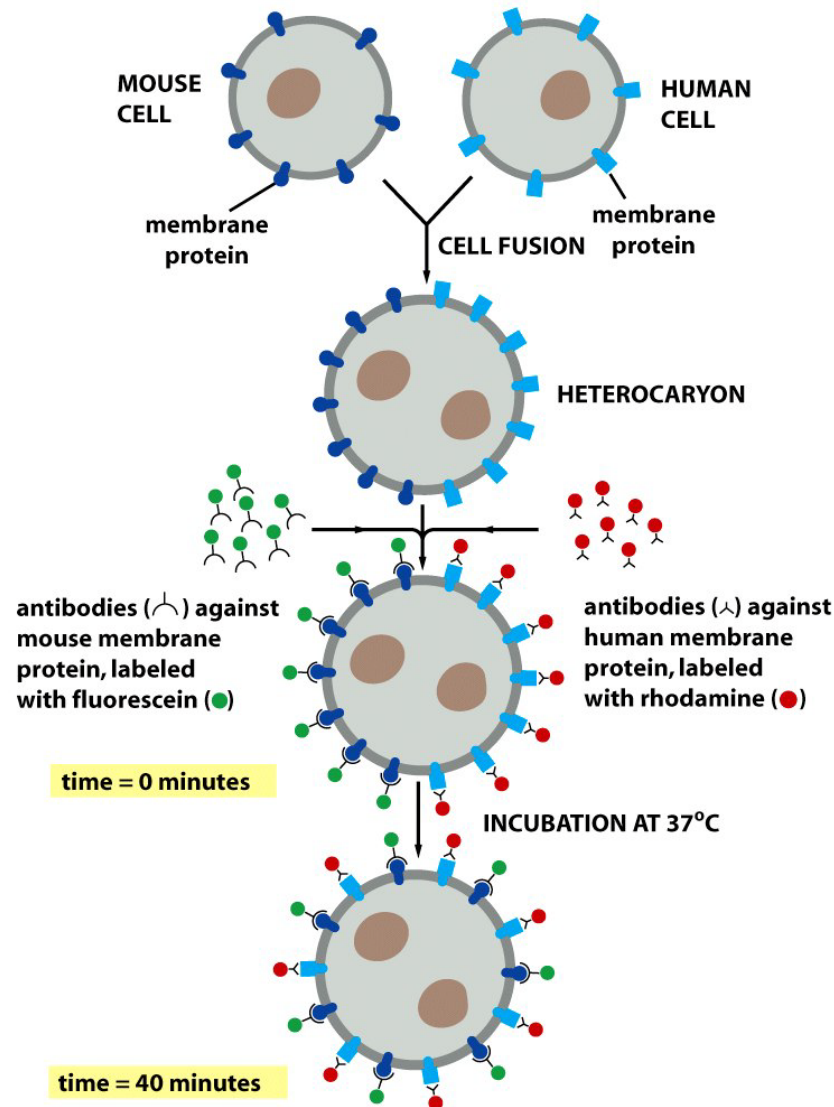
Linfocito teñido con rojo de rutenio y observado por MET

200 nm

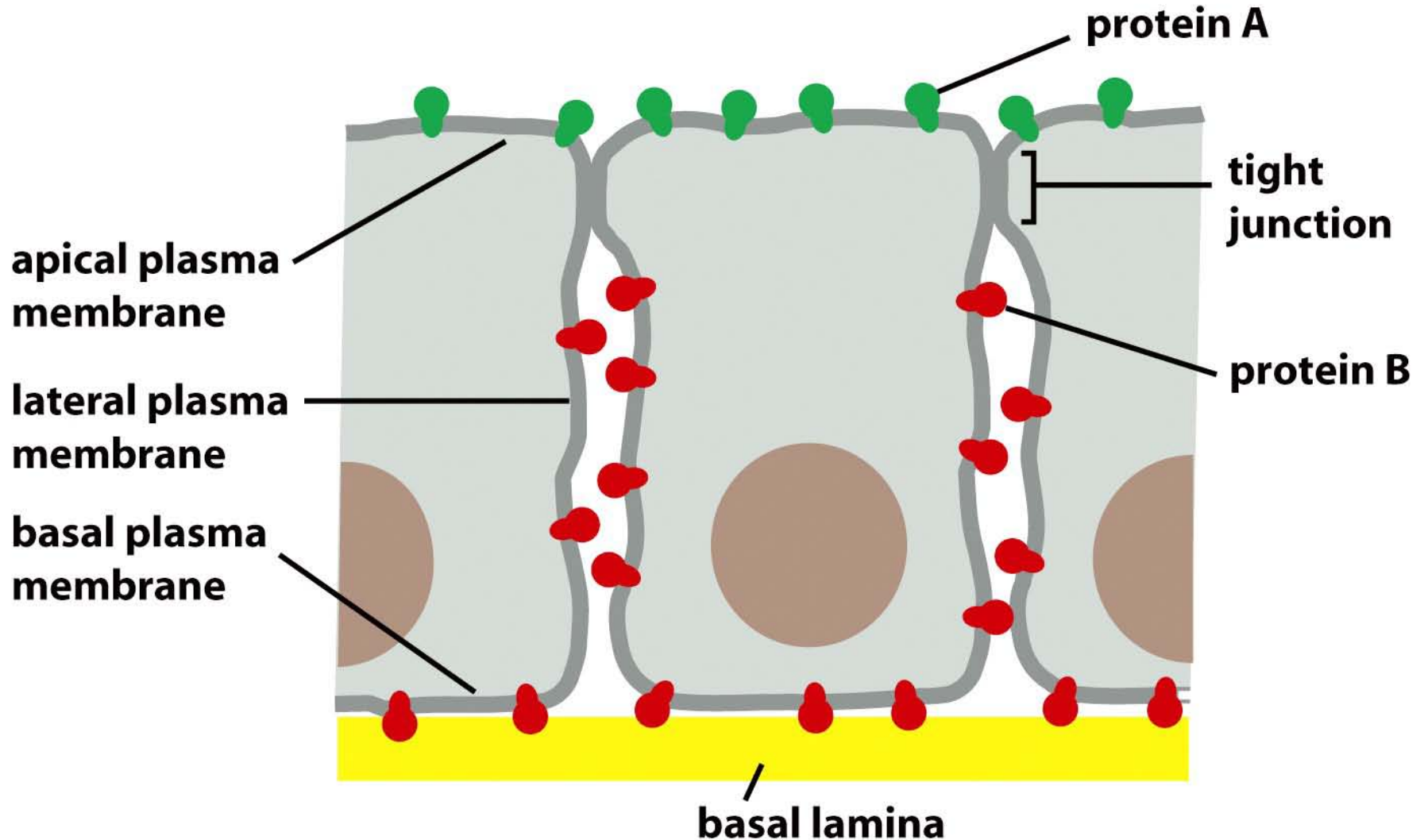
AZÚCARES SE LOCALIZAN EN LA CARA EXTERNA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA



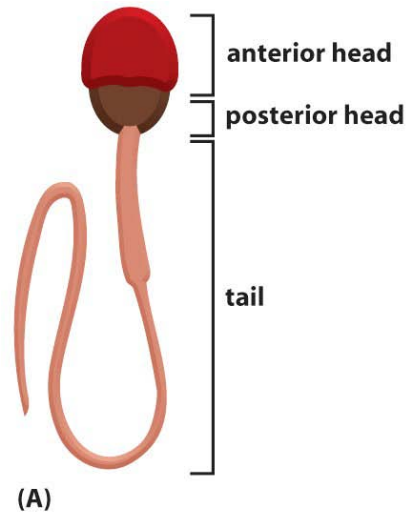
MOVILIDAD DE PROTEÍNAS EN MEMBRANA PLASMÁTICA



MOLÉCULAS DE MEMBRANA PLASMÁTICA PUEDEN ESTAR RESTINGIDAS EN UNA DETERMINADA REGIÓN (DOMINIO)



TRES DOMINIOS EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA DE ESPERMIO DE COBAYO



Proteínas específicas de la cabeza



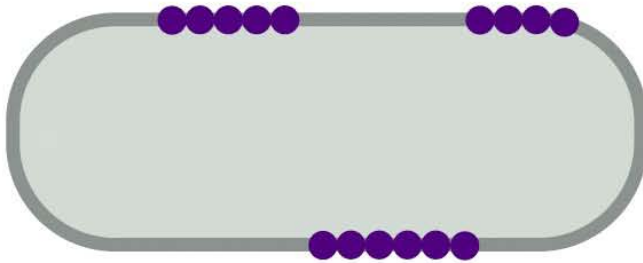
Proteínas específicas del cuello



Proteínas específicas del flagelo

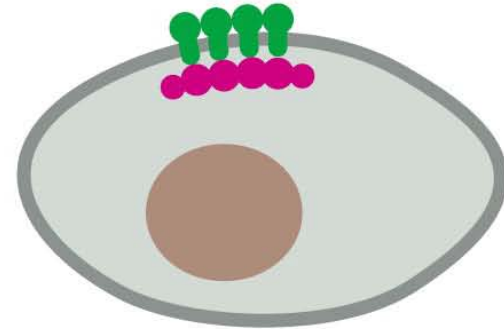
DIVERSAS VÍAS DE RESTRICCIÓN DE MOVILIDAD DE UNA PROTEÍNA EN MEMBRANAS

Agregación espontánea (bacteriorodopsina)

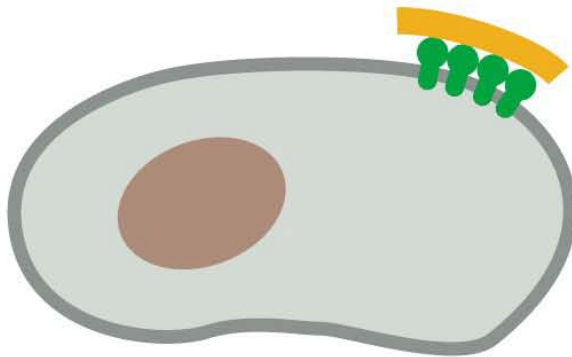


(A)

Secuestro por interacción con proteínas intracelulares

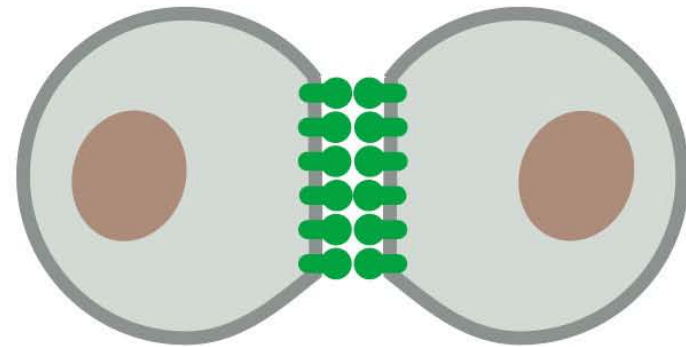


(C)



(B)

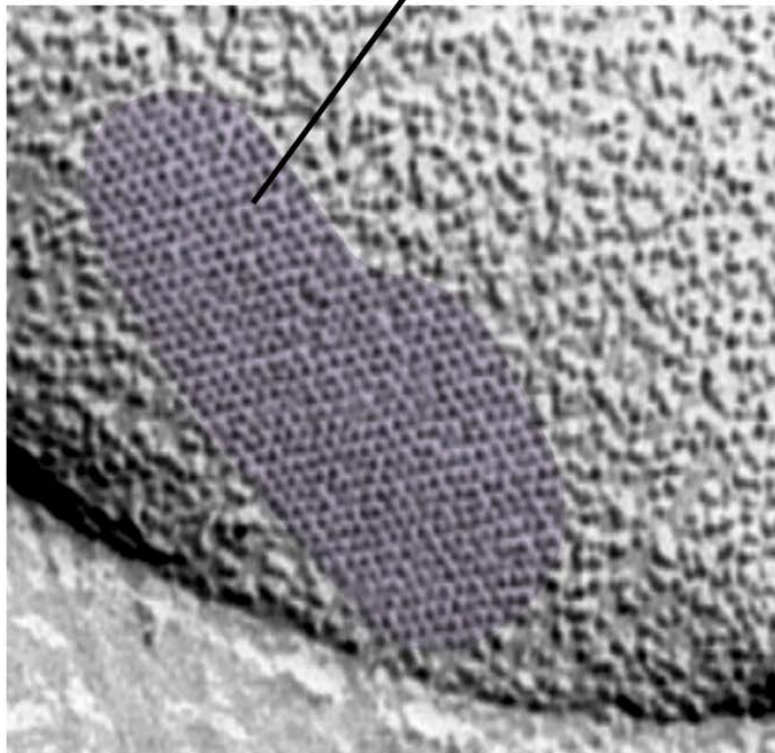
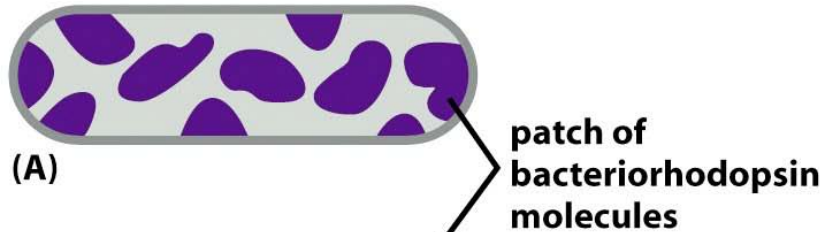
Secuestro por interacción con proteínas extracelulares



(D)

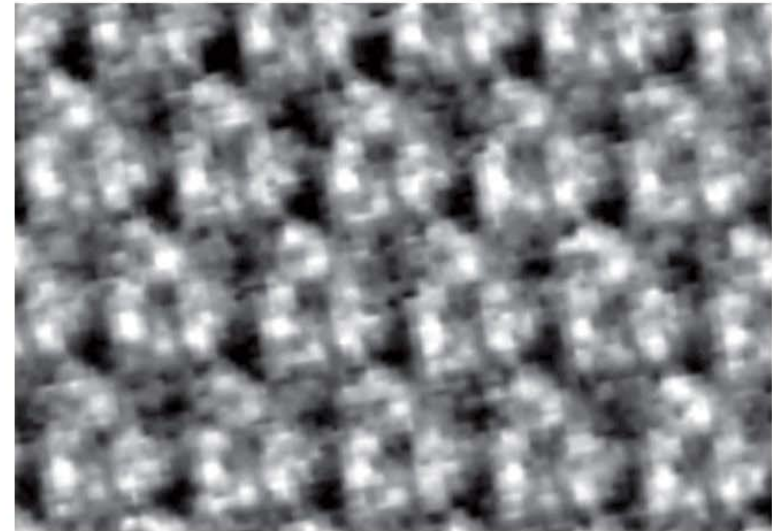
Interacción con otras proteínas de otras células

AGREGADOS DE PROTEÍNAS EN MEMBRANA PLASMÁTICA DE *Halobacterium*



(B)

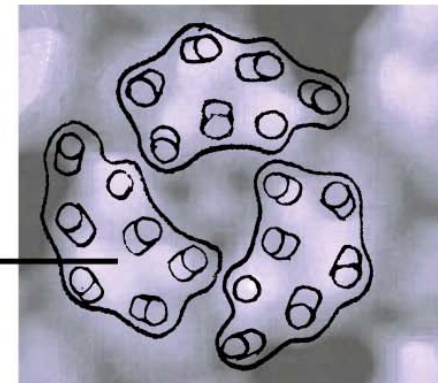
50 nm



(C)

10 nm

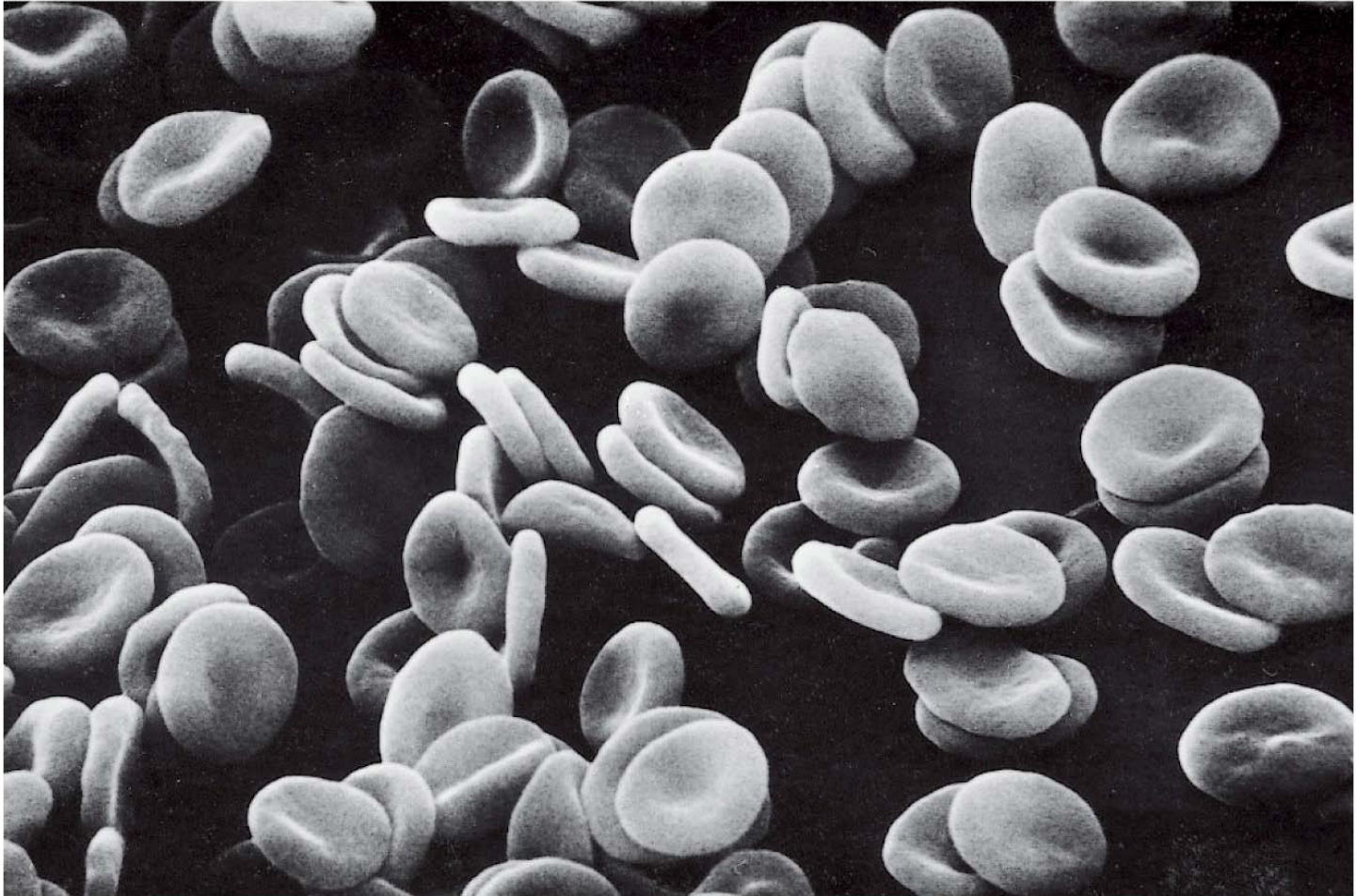
single bacteriorhodopsin molecule



(D)

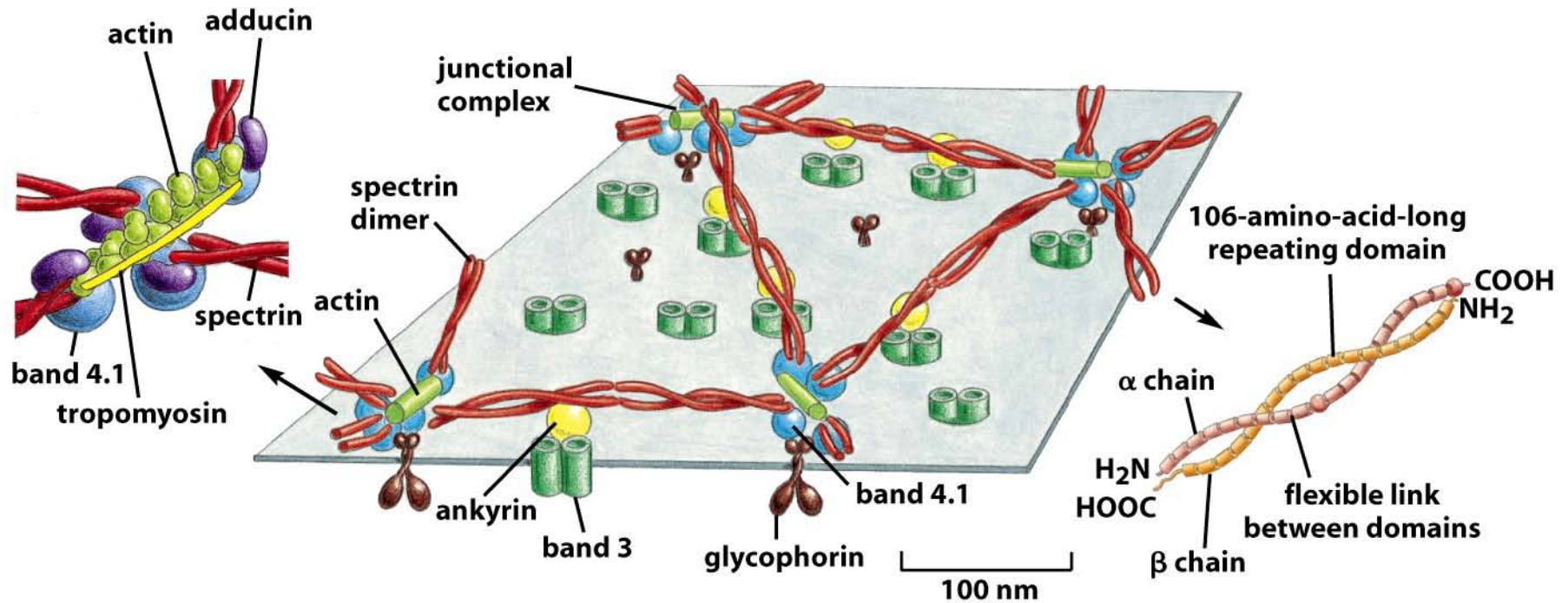
2 nm

LOS GLÓBULOS ROJOS HUMANOS SON BICÓNCAVOS.



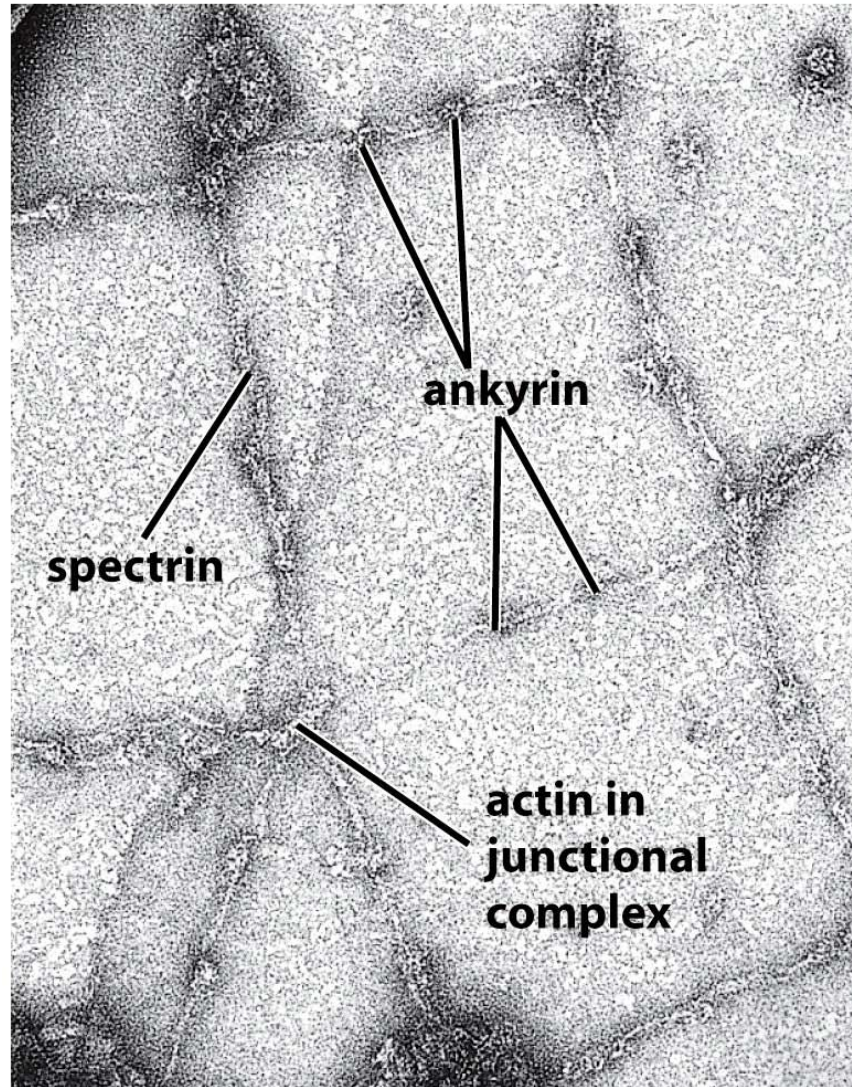
Los glóbulos rojos humanos son bicóncavos debido a interacciones de sus proteínas de membrana plasmática con el citoesqueleto

RELACIÓN DE PROTEÍNAS DE CARA INTERNA DE MEMBRANA PLASMÁTICA DE GLÓBULO ROJO Y CITOESQUELETO



El glóbulo rojo humano no tiene núcleo ni otros organelos. Espectrina es un filamento largo, delgado y flexible. Es el principal componente del citoesqueleto del glóbulo rojo. Mediante interacciones con otros componentes del citoesqueleto y con proteínas integrales de membrana mantiene la integridad y forma de la membrana plasmática, que es la única en estas células. Estas interacciones permiten los cambios de forma de los glóbulos rojos cuando transitan por capilares muy delgados. Anormalidades genéticas en la espectrina derivan en glóbulos rojos esféricos y en anemias.

CITOESQUELETO DE LA CARA CITOSÓLICA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA DE GLÓBULO ROJO POR MET

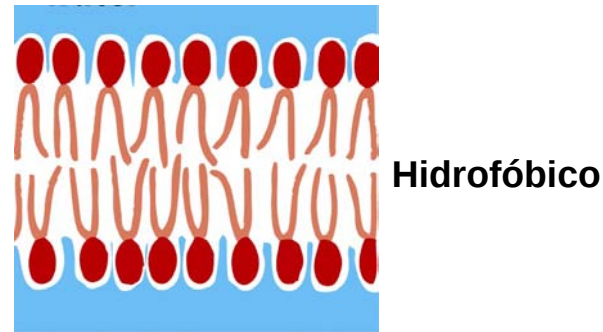


FUNCIONES DE MEMBRANAS. TRANSPORTE DE MOLÉCULAS AL/DESDE EL CITOPLASMA

- Durante la evolución, se seleccionaron mecanismos de transferencia de moléculas y iones solubles en agua para ingerir nutrientes esenciales, excretar productos metabólicos de desecho y regular la concentración iónica intracelular. Así, entre 15-30% de las proteínas integrales de membrana funcionan como transportadoras.

FUNCIONES DE MEMBRANAS. TRANSPORTE DE MOLÉCULAS AL/DESDE EL CITOPLASMA

- Debido a su interior hidrofóbico, la bicapa de lípidos impide el pasaje de la mayoría de moléculas polares.



- Como consecuencia de la presencia de transportadores, la célula mantiene concentraciones de solutos diferentes en su citoplasma y en el medio extracelular así como en los diferentes organelos celulares.

CONCENTRACIÓN DE IONES DENTRO Y FUERA DE UNA CÉLULA TIPO

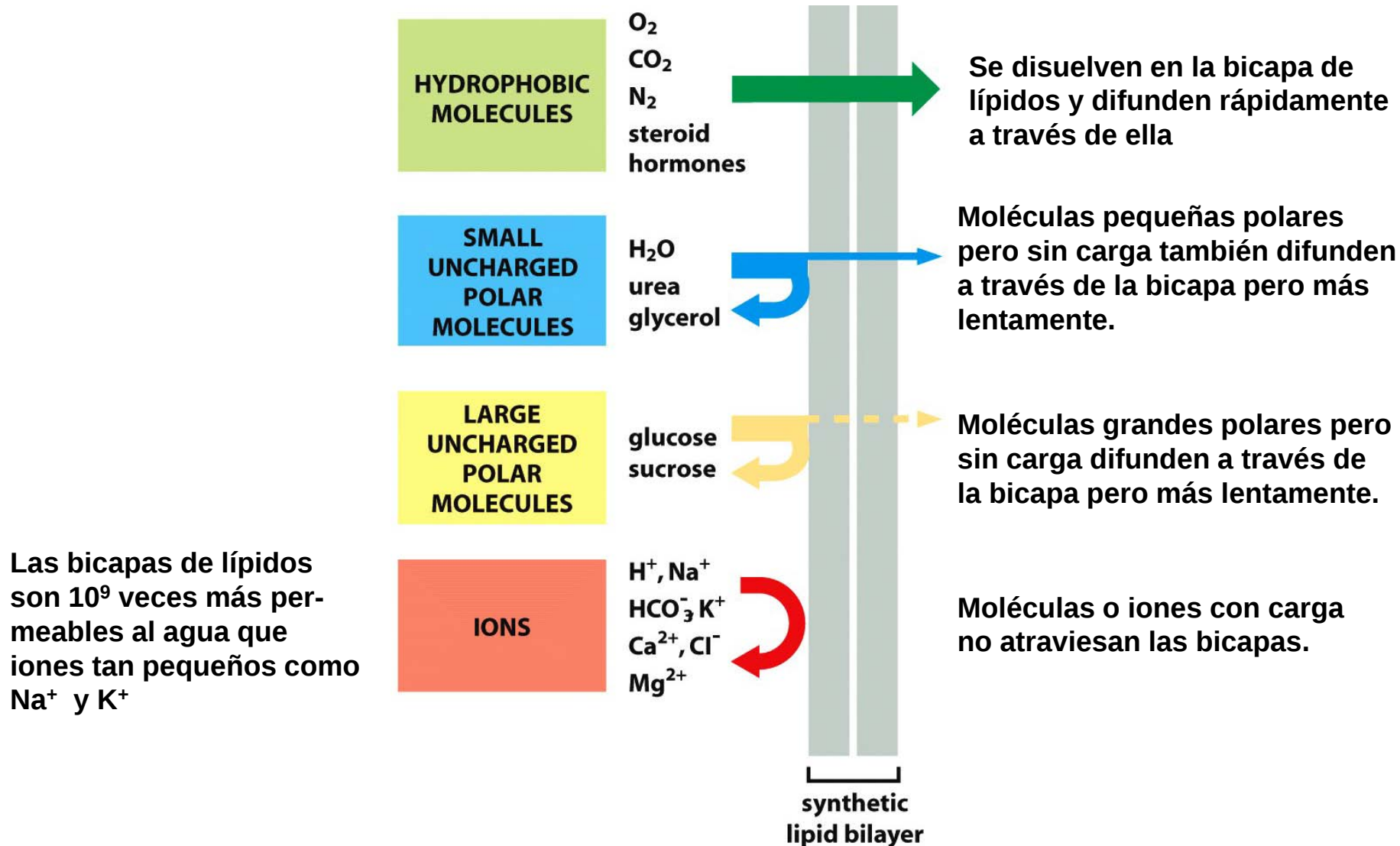
COMPONENT	INTRACELLULAR CONCENTRATION (mM)	EXTRACELLULAR CONCENTRATION (mM)
Cations		
Na⁺	5–15	145
K⁺	140	5
Mg²⁺	0.5	1–2
Ca²⁺	10 ⁻⁴	1–2
H⁺	7×10^{-5} (10 ^{-7.2} M or pH 7.2)	4×10^{-5} (10 ^{-7.4} M or pH 7.4)
Anions*		
Cl⁻	5–15	110

***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.**

FUNCIONES DE MEMBRANAS. TRANSPORTE DE MOLÉCULAS AL/DESDE EL CITOPLASMA

- Una consecuencia de la generación de diferencias en la concentración de iones a ambos lados de la membrana es la formación de gradientes electroquímicos que dirigen procesos de transporte a través de las membranas, transmiten señales eléctricas en células excitables y, en mitocondrias, cloroplastos y bacterias generan casi todo el ATP.

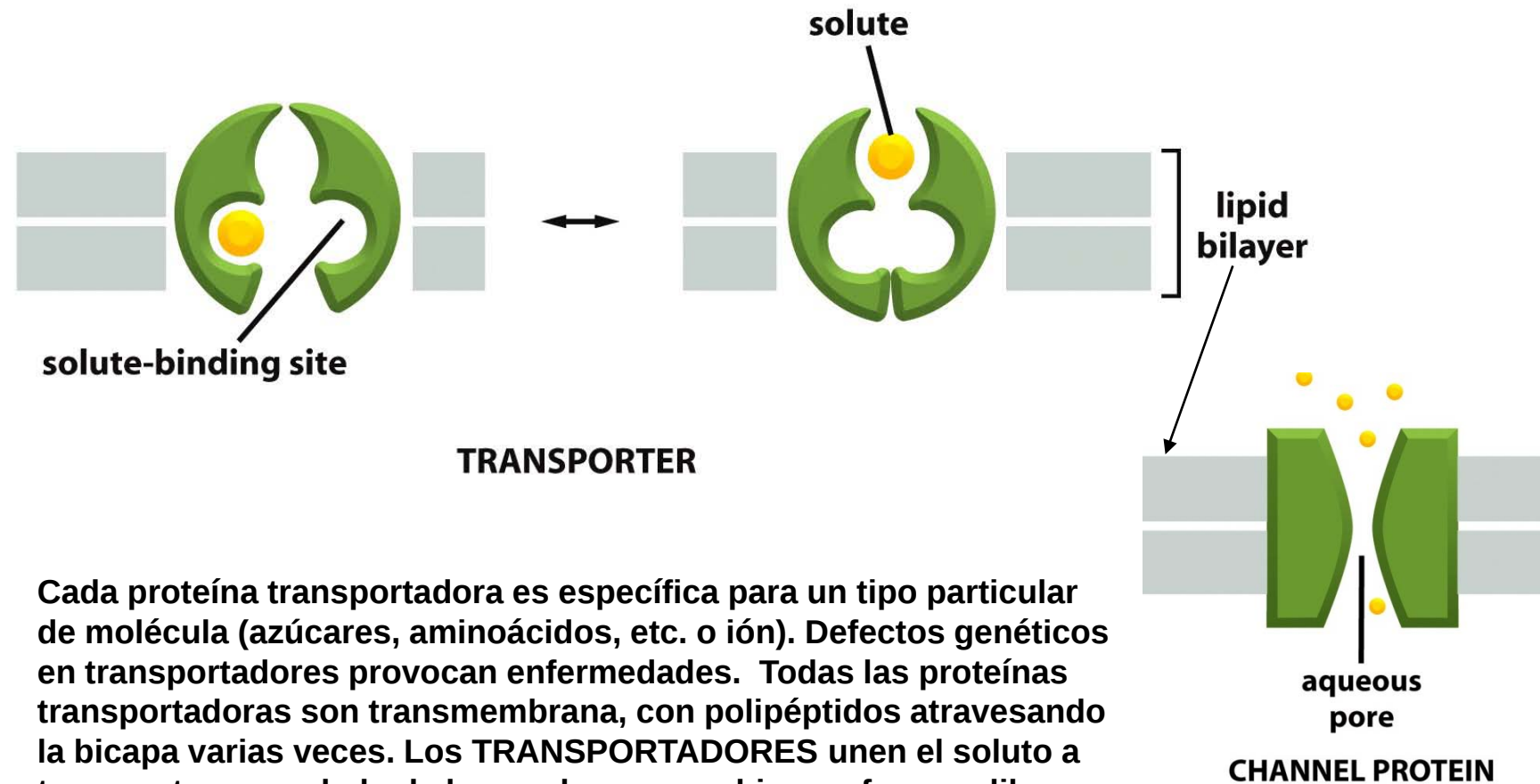
PERMEABILIDAD RELATIVA DE UNA BICAPA SINTÉTICA A DIFERENTES TIPOS DE MOLÉCULAS



PASAJE DE GASES Y SOLUTOS EN LA PLACENTA HUMANA

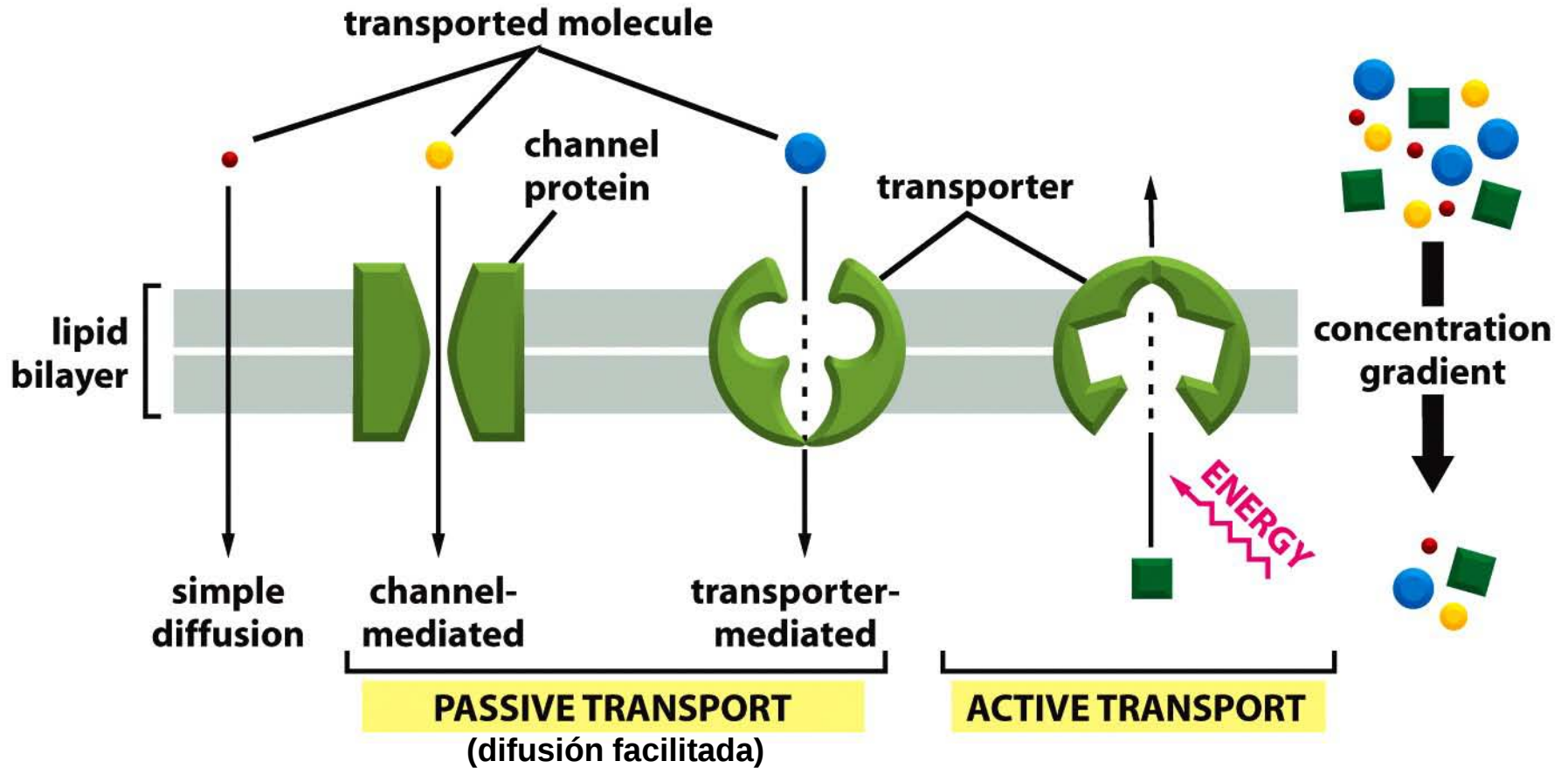
- El O_2 y las hormonas esteroideas, moléculas no polares, atraviesan libremente la membrana plasmática de las diferentes estructuras de la placenta.
- Por el contrario, las moléculas polares como el agua, la glucosa, los iones, deben ser transportados al líquido amniótico y a los capilares fetales por moléculas transportadoras.

DOS TIPOS DE PROTEÍNAS DE TRANSPORTE EN LAS MEMBRANAS

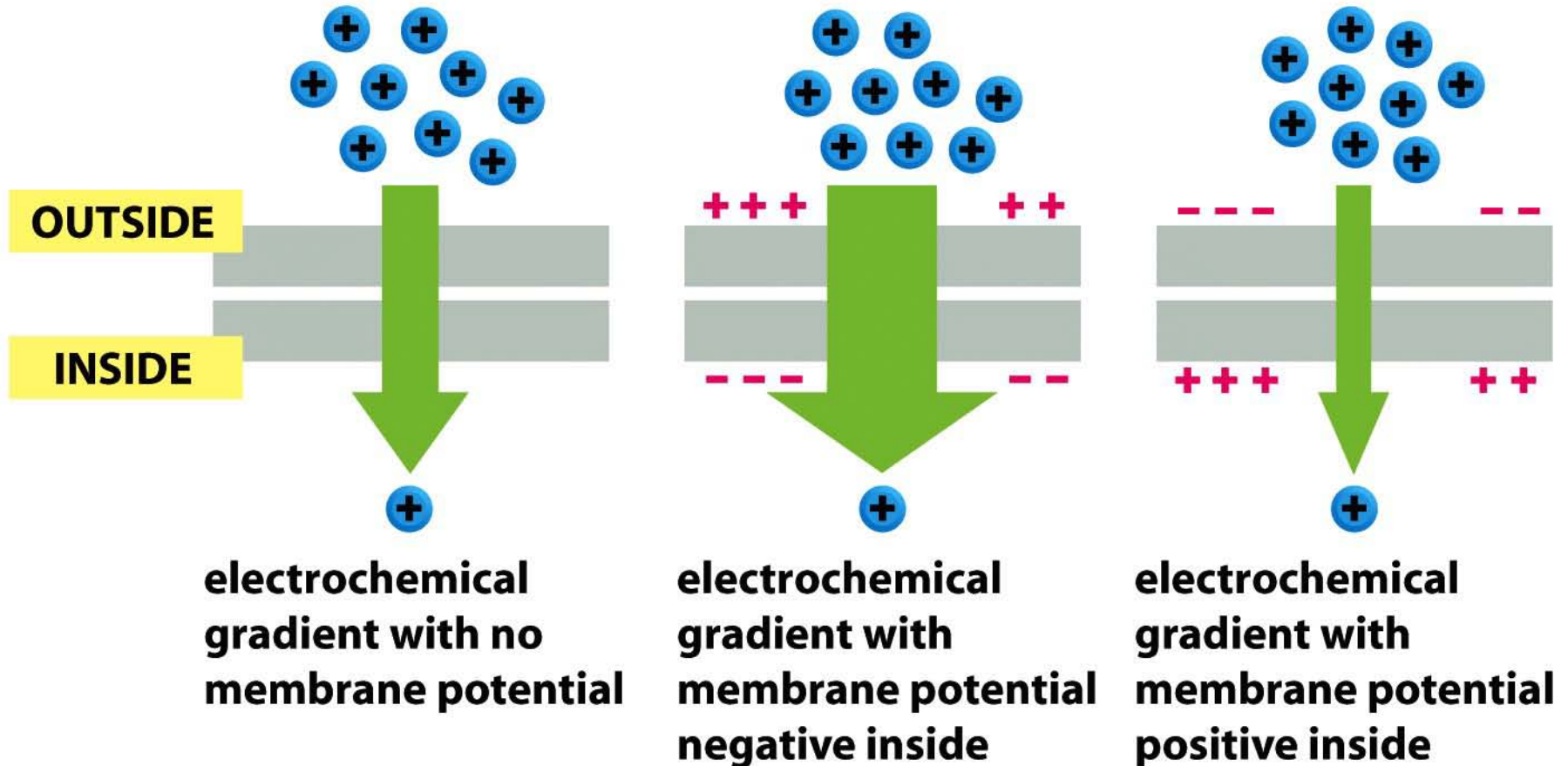


Cada proteína transportadora es específica para un tipo particular de molécula (azúcares, aminoácidos, etc. o ión). Defectos genéticos en transportadores provocan enfermedades. Todas las proteínas transportadoras son transmembrana, con polipéptidos atravesando la bicapa varias veces. Los **TRANSPORTADORES** unen el soluto a transportar en un lado de la membrana, cambian su forma y liberan la molécula o ión del otro lado. Los **CANALES** forman poros acuosos a través de la bicapa de lípidos; cuando abiertos permiten el paso de solutos (usualmente iones). Son más eficientes que los transportadores. Ejemplo: acuoporina.

TRANSPORTES PASIVO Y ACTIVO

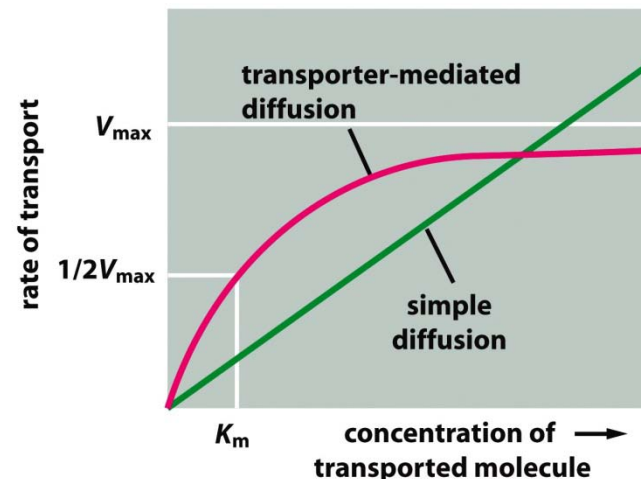
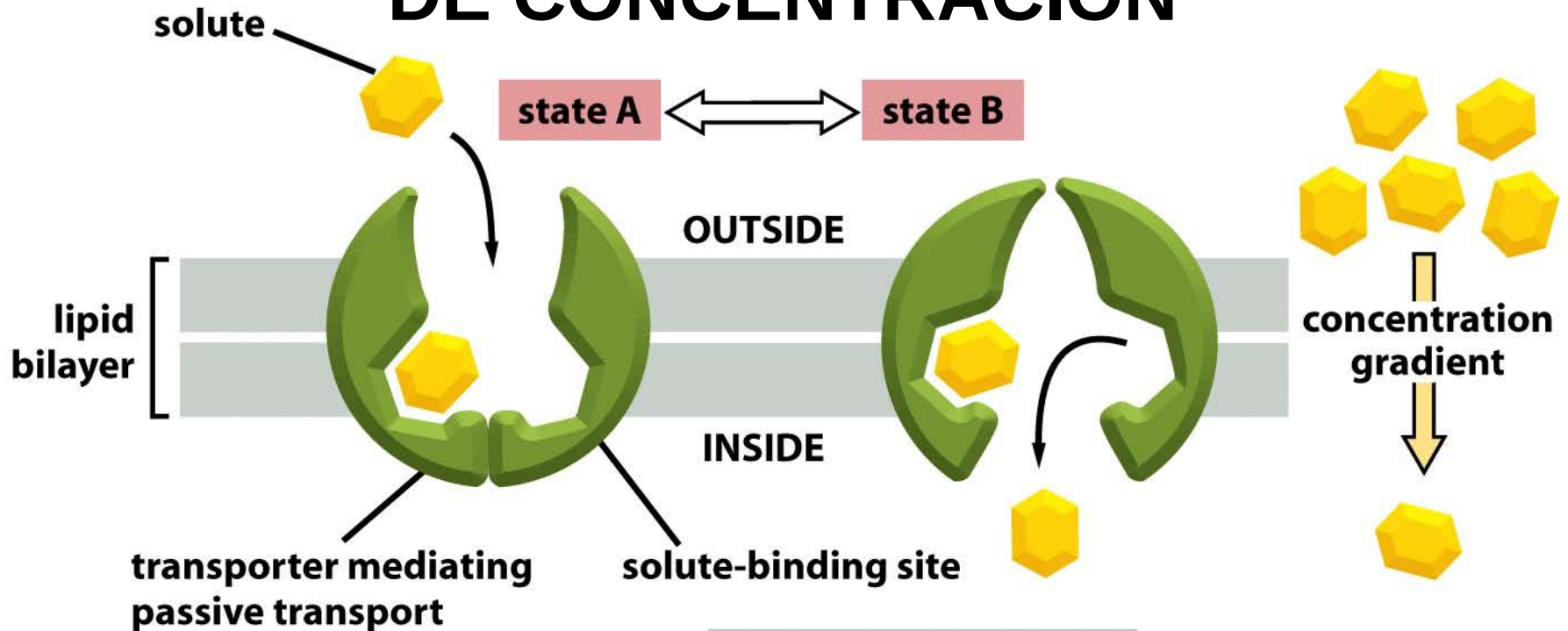


EL GRADIENTE ELECTROQUÍMICO



Si el soluto tiene una carga neta, tanto el gradiente de concentración como el potencial de membrana (diferencia eléctrica potencial a través de la membrana) influyen en su transporte. El gradiente de concentración y el gradiente eléctrico se combinan originando una fuerza para el transporte de cada soluto, el gradiente electroquímico. Usualmente el citoplasma es negativo respecto al medio extracelular, favoreciendo el ingreso de iones positivos.

TRANSPORTE PASIVO POR GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN

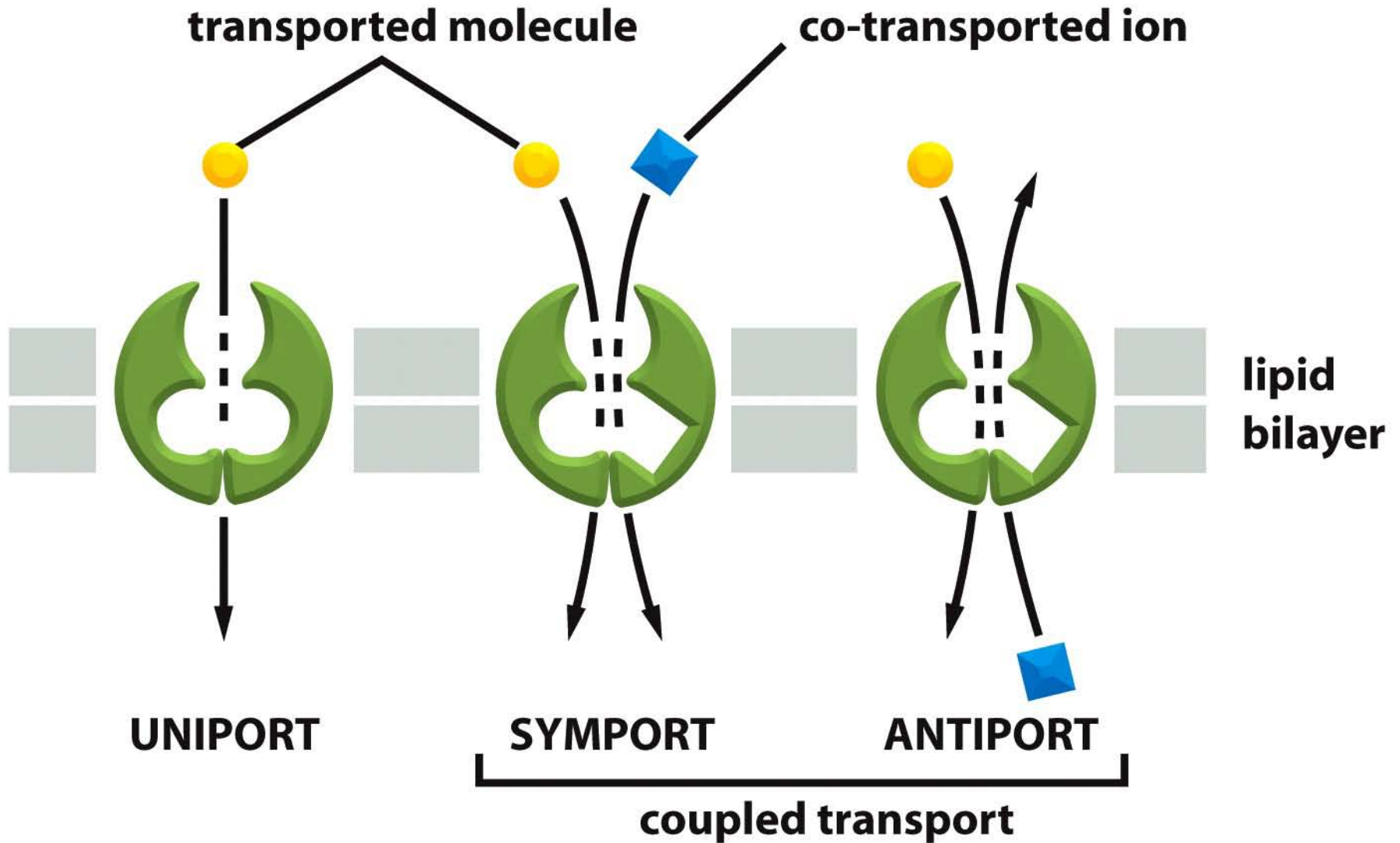


Los transportadores funcionan como las enzimas pero sin modificar el sustrato (solute a ser transportado). La unión de un soluto a su transportador puede ser bloqueado por inhibidores competitivos y no competitivos

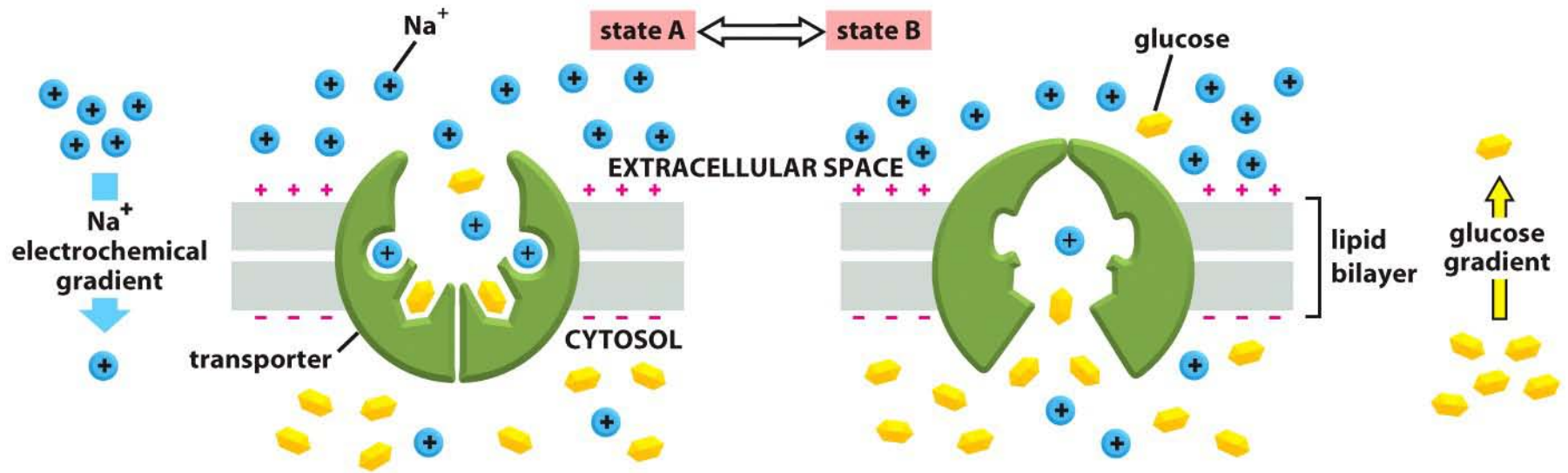
TRANSPORTE ACTIVO

- **Transportadores acoplados:** acoplan el transporte de un soluto concentrado en un lado de la membrana con el de otro soluto concentrado en el otro lado
- **Bombas dirigidas por ATP:** acoplan el movimiento de un soluto en contra del gradiente de concentración con la hidrólisis de ATP
- **Bombas accionadas por la luz:** la energía de transporte es provista por la luz

TRANSPORTADORES ACOPLADOS: DIFERENTES TIPOS

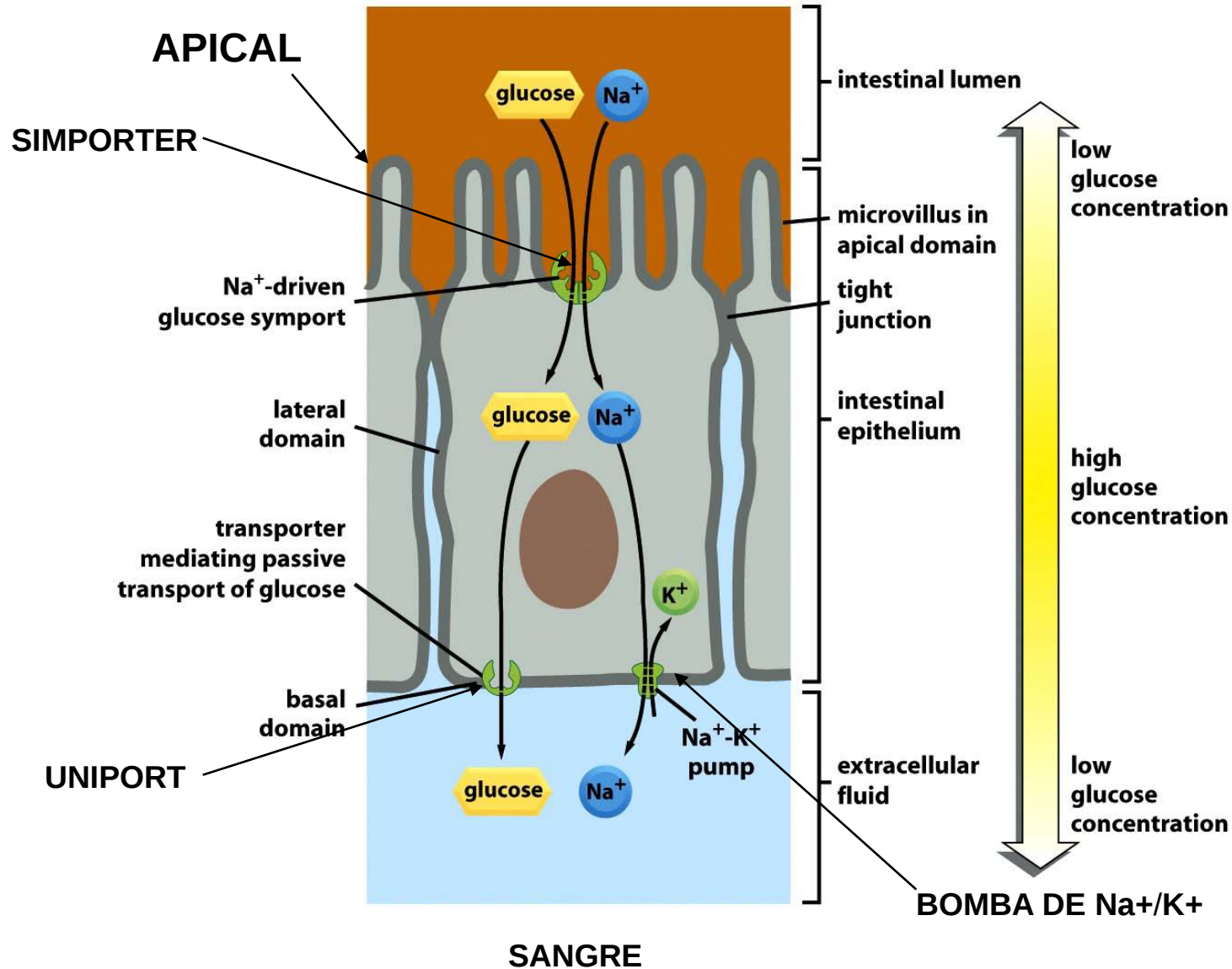


TRANSPORTADOR DE GLUCOSA DIRIGIDO POR GRADIENTE DE Na^+



Existen transportadores SIMPORTER, dirigidos por el gradiente electroquímico de Na^+ , específicos para el transporte de diferentes monosacáridos y aminoácidos. Cuando mayor es el gradiente de Na^+ , mayor es la velocidad de ingreso del soluto. En bacteria y levadura, simporters similares funcionan con un gradiente de H^+ , debido a que prácticamente no tienen bombas de Na^+ . ANTIPORTERS dirigidos por gradientes de Na^+ mantienen la concentración de H^+ en las células a un pH cercano a 7.2. Los H^+ producidos en el citoplasma son expulsados al medio extracelular. En diferentes organelos funcionan antiporters similares (ej. lisosomas pH 5.0).

TRANSPORTE TRANSCELULAR DE SOLUTOS POR DIFERENTES TRANSPORTADORES CON DISTINTA LOCALIZACIÓN SUBCELULAR



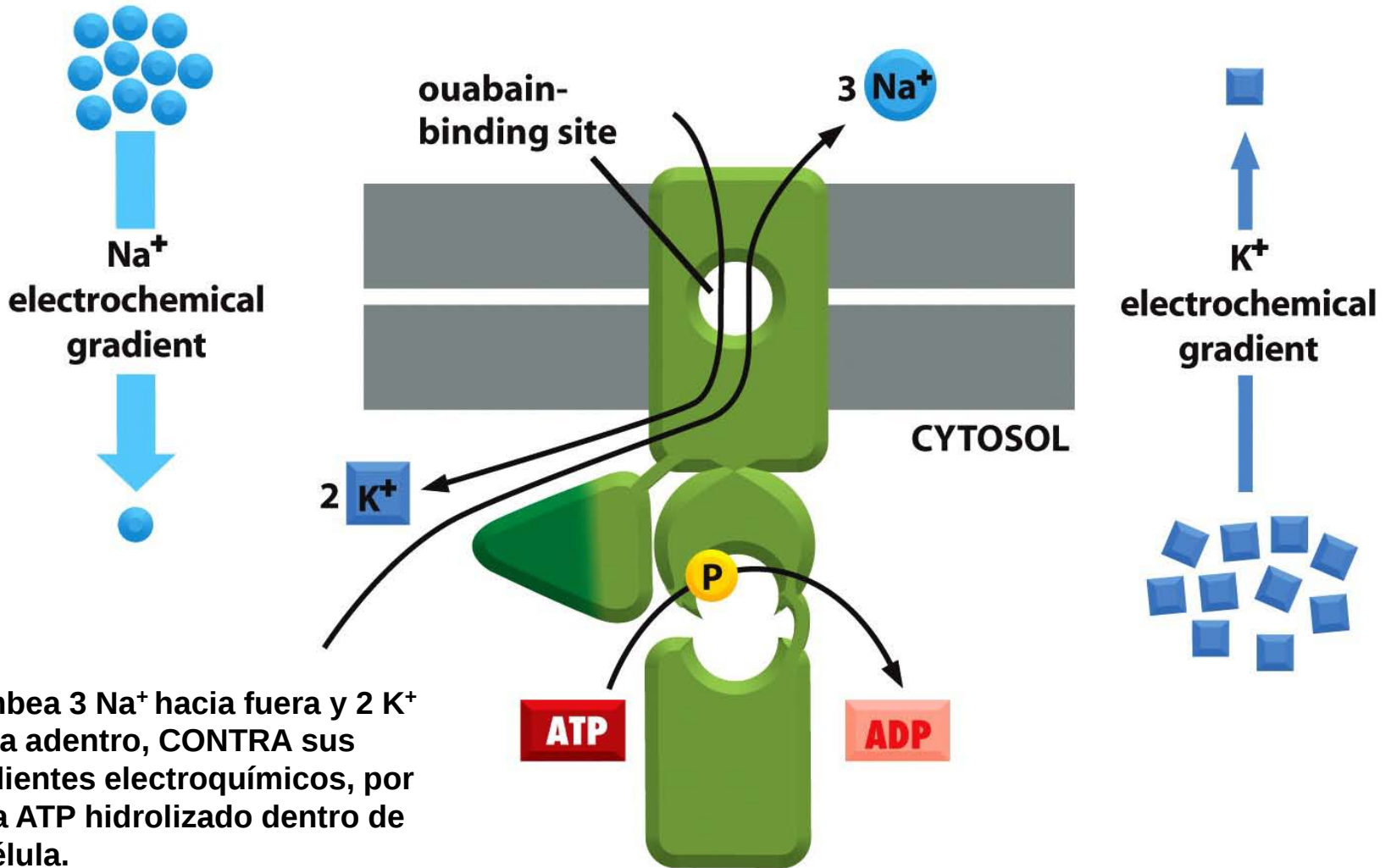
BOMBAS DIRIGIDAS POR ATP (TRANSPORTADORES POR ATPasas)

- Hidrolizan ATP a ADP+Pi para bombear iones u otros solutos a través de membranas. Existen 3 tipos:
 - 1: Bombas tipo P: Proteínas integrales de paso múltiple, que se autofosforilan durante el bombeo (regulan gradiente de iones)

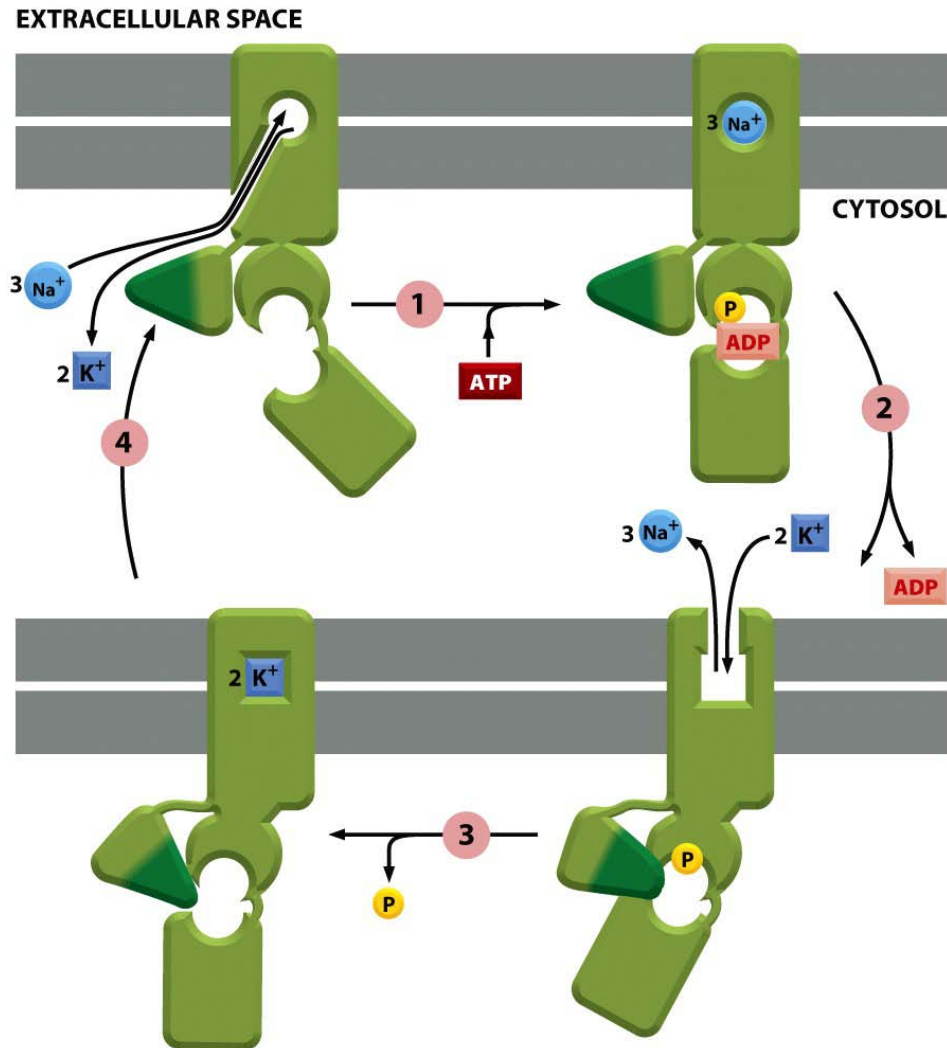
BOMBAS DIRIGIDAS POR ATP (TRANSPORTADORES POR ATPasas)

- 2.- Bombas tipo F: Construidas de múltiples subunidades (ATP sintasas). En membranas de bacterias, interna de mitocondria, tilakoides de cloroplastos. Usan el gradiente de H^+ para sintetizar ATP ($ADP + P_i = ATP$)
3. Transportadores ABC: Transportan moléculas pequeñas. Las bombas P y F solo iones.

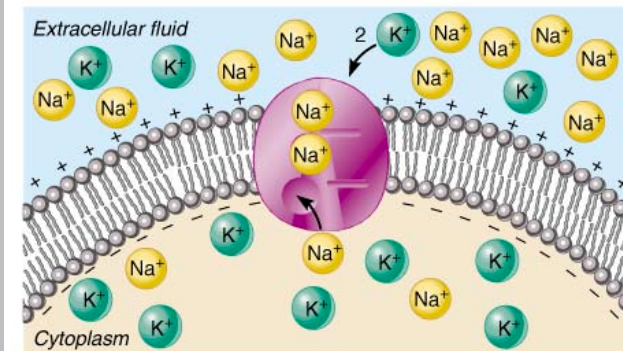
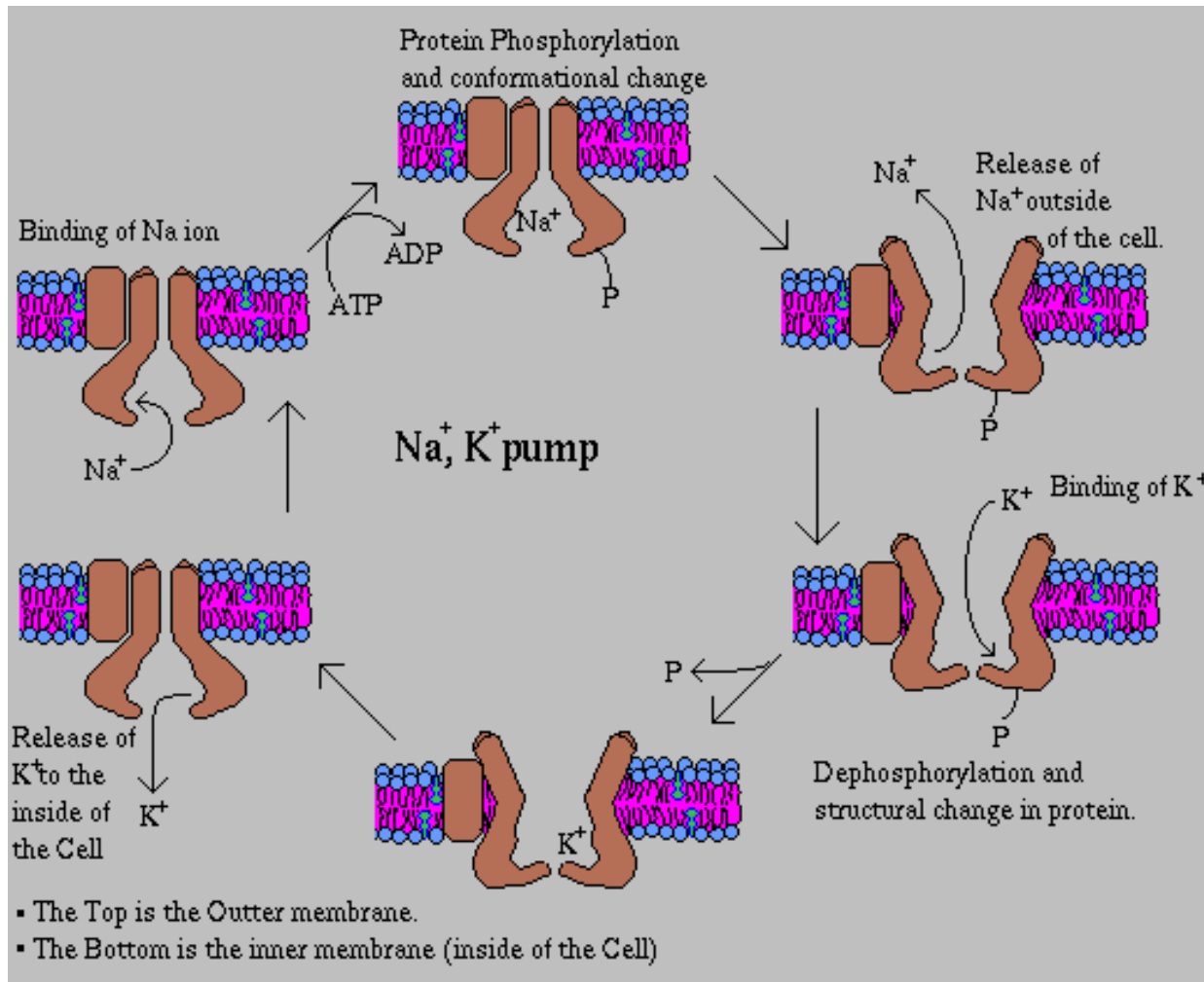
LA BOMBA Na^+/K^+



MODELO DE FUNCIONAMIENTO DE LA BOMBA Na^+/K^+



MODELO DE FUNCIONAMIENTO DE LA BOMBA Na^+/K^+



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

TRANSPORTE TRANSCELULAR DE SOLUTOS POR DIFERENTES TRANSPORTADORES CON DISTINTA LOCALIZACIÓN SUBCELULAR

