

## CAPÍTOL 6 – TRANSPORT DE MOLÈCULES A TRAVÉS DE LA MEMBRANA

### LÍPIDS

Els **lípids** són molècules orgàniques formades principalment per carboni i hidrogen i, en menor mesura, oxigen, fòsfor, sofre i nitrogen. Són molècules insolubles en aigua però solubles en dissolvents orgànics no polars com el cloroform o la benzina. La seva funció principal es de reserva energètica i estructural (forma part de les membranes cel·lulars).

Podem classificar els lípids en dos grans grups: el lípids simples i els complexos.

Lípids simples: són aquells que no s'hidrolitzen o que en fer-ho només obtenim com a producte 2 compostos. En hidrolitzar un lípid trenquem un enllaç èster o amida i obtenim un alcohol i un àcid carboxílic o una amina i un àcid carboxílic, respectivament.

- i. Àcids grassos: són molècules orgàniques formades per una llarga cadena d'hidrocarburs de tipus alifàtic. Les cadenes tenen un nombre parell d'àtoms de carboni el darrer dels quals pertany constitueix un grup carboxil (d'aquí prové el nom d'àcid gras). També podem classificar-los en dos grups:
  - Àcids grassos saturats: les cadenes alifàtiques, que són lineals, estan saturades d'hidrogen, els carbonis s'enllacen per mitjà d'enllaços simples.
  - Àcids grassos insaturats: tenen un o diversos enllaços pi que provoquen la formació de colzes (canvis de direcció) dins la cadena. Normalment el doble enllaç és cis (és en aquesta conformació que hi ha colzes). Si l'àcid gras té un enllaç trans s'ha d'especificar, si és cis no.
- ii. Eicosanoides: s'obtenen a partir de l'oxidació dels àcids grassos essencials (àcids grassos que no pot sintetitzar el nostre cos). Tots els eicosanoides són molècules de 20 àtoms de carboni que es divideixen en tres grups:
  - Prostaglandines: es sintetitzen contínuament a partir dels àcids grassos insaturats que formen els fosfolípids de les membranes cel·lulars. Contenen un anell de ciclopentà i dues cadenes alifàtiques. Afecten i actuen sobre diferents sistemes de l'organisme com el nerviós, reproductor, immunitari...
  - Tromboxans: són molècules molt reactives derivades de l'àcid araquidònic gràcies a l'acció d'un enzim. Tenen funció autocrina (tipus de secreció que afecta a la mateixa cèl·lula que l'allibera) i paracrina (tipus de secreció que afecta a una cèl·lula veïna de l'emissora).
  - Leucotriens: s'obtenen a partir de l'oxidació de l'àcid araquidònic gràcies a un enzim. Contenen 3 enllaços dobles conjugats. Una de les seves funcions principals és la constricció de la musculatura llisa i l'augment de la permeabilitat muscular en processos d'inflamació crònica.
- iii. Terpens i terpenoides: són molècules lineals o cícliques formades per la polimerització de l'isoprè.
- iv. Esteroides: són lípids insaponificables derivats de l'esterà (ciclopentà perhidrofenantrè) que es sintetitzen, principalment, al reticle endoplasmàtic llis. El colesterol és un tipus d'esterol que forma part de les membranes cel·lulars dels animals i també és la molècula base per la síntesi d'altres esteroides.
- v. Esters d'esteroides: estan formats per un àcid gras i un esteroide.
- vi. Acilglicèrids: són lípids formats per l'esterificació d'una, dues o tres molècules d'àcid gras amb una de glicerina (1,2,3-propantriol). Els triacilglicèrids, TAG, contenen 3 molècules d'àcids grassos. Són molècules insolubles en aigua i actuen com a reserva energètica.
- vii. Èters alquílics dels acilglicèrids:
- viii. Ceres: s'obtenen per esterificació d'un àcid gras amb un alcohol monovalent de cadena llarga. Protegeixen molts teixits i formacions dèrmiques de molts animals i vegetals perquè tenen dos extrems hidròfobs que els permet formar làmines impermeables.

Lípids complexos: són lípids saponificables formats per àcids grassos, un alcohol i un tercer component. Quan s'hidrolitzen donen 3 o més compostos.

- i. Glicerolípid: formats per dues molècules d'àcids grassos unides a dos grups alcohol de la glicerina per mitjà d'enllaços èster. Són amfifílics i poden ser:

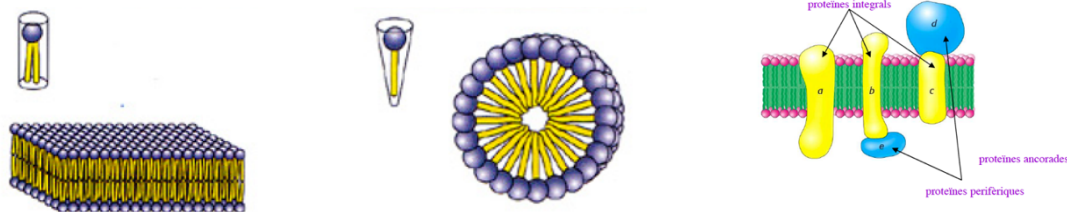
- Fosfoglicerolípid: si s'uneix un grup fosfat al tercer alcohol de la glicerina. També s'anomenen **fosfolípids**. Quan s'hidrolitzen donen glicerol, àcid gras i àcid fosfòric.
- Glucoglicerolípid: si s'uneix un glúcid al tercer grup alcohol de la glicerina.
- ii. Esfingolípid: derivats de la ceramida. Poden ser:
  - Fosfoesfingolípid: el grup alcohol de la ceramida (que és un lípid simple) s'uneix a una molècula d'àcid fosfòric.
  - Glucoesfingolípid: resulten de la unió d'una ceramida i un conjunt de monosacàrids.

## TRANSPORT A TRAVÉS DE LA MEMBRANA

### 1. MEMBRANA BIOLÒGICA

La **membrana cel·lular** està formada per una bicapa de molècules lipídiques de naturalesa amfipàtica: amb caps polars i cues apolars.

Els fosfolípids tendeixen a formar bicapes en comptes de micel·les. Les molècules amfipàtiques amb una única cua s'agrupen en micel·les perquè tenen una estructura de con que els permet formar una esfera. En canvi, amb dues cues formen un cilindre, es disposen formant una làmina i, perquè els extrems hidrofòbics no entrin en contacte amb l'aigua, formen bicapes.



A part dels lípids, les membranes també contenen proteïnes. Hi ha diferents models que, al llarg de la història, han descrit l'estructura i funcionament de la membrana plasmàtica. El model actual rep el nom de **Mosaic fluid**. En aquesta representació la bicapa lipídica conté proteïnes enganxades amb residus apolars que mantenen les interaccions hidrofòbiques amb els fosfolípids i d'altres polars a les zones extra i intracel·lular. Les **proteïnes integrals** són aquelles que creuen la membrana i estan íntimament unides amb els lípids de la bicapa gràcies a interaccions hidrofòbiques. Les **proteïnes perifèriques** es troben unides a la seva superfície interna o externa dèbilment unides a la membrana per mitjà d'interaccions electrostàtiques i ponts d'hidrogen entre els residus electrofílics de les proteïnes i els caps polars dels fosfolípids. La orientació de les proteïnes als dos costats de la membrana és asimètrica: les proteïnes exposades a una banda de la bicapa són diferents a les que hi ha a l'altre costat i, per tant, el funcionament serà diferent.

La membrana plasmàtica, en estar formada d'una bicapa de lípids amfipàtics, pot recuperar l'estructura davant d'un trencament ja que els residus apolars dels lípids es veuran exposats a l'aigua i es reorganitzaran per tal de reduir les interaccions desfavorables. La membrana és també fluida perquè els fosfolípids poden desplaçar-se dins d'aquesta – els lípids es poden moure per difusió lateral ràpidament i transversal lentament –. El colesterol regula aquesta propietat perquè és una molècula plana rígida, plana, amfipàtica i més petita que els lípids. Es col·loca als espais buits de la membrana i la torna menys fluida.

Aquelles membranes a través de les quals es transportin moltes molècules i d'altres substàncies tindran un alt contingut de proteïnes, ja que són les que s'encarreguen del transport, i pocs lípids. En canvi, les membranes per les quals no passin moltes molècules tindran un alt contingut de lípids i baix de proteïnes.

### 2. TIPUS DE TRANSPORT

El transport a través de la membrana és específic i té una direccionalitat determinada. Podem classificar els diferents tipus de transport en funció de diversos ítems:

	Tipus de transport	Definició
En funció de la membrana	Homocel·lular	Transport a través de la membrana plasmàtica
	Intracel·lular	Transport a través de la membrana d'un orgànul cel·lular.
	Transcel·lular	Transport a través de vesícules (endo o exocitosi)
En funció del gradient químic	Difusió simple	Sense intervenció d'una proteïna.
	Difusió Facilitada: - Transport facilitat passiu - Transport facilitat actiu	Amb la intervenció d'una proteïna (mediat o mitjançat).
		A favor de gradient.
		Contra gradient.
En funció del gradient elèctric	Electroneutre	El transport del substrat no provoca un canvi de potencial.
	Electrogènic	El transport provoca un canvi de potencial a la membrana.
En funció de l'acoblament amb altres substàncies	Uniport	Només es transporta un substrat.
	Poliport: - Cotransport o simport: - Contratransport o antiport:	Es transporten diversos substrats.
		Es transporten en el mateix sentit.
		Es transporten en sentits contraris.

Els gasos, les molècules apolars i les molècules polars petites i sense càrrega poden travessar la membrana per **difusió simple**, sense necessitat de transportadors. En canvi, si una substància requereix de la presència de transportadors, travessarà la membrana per **difusió facilitada**.

El pas de substàncies sense càrrega d'un costat a l'altre de la membrana depèn de les concentracions relatives d'aquestes a cada costat, és a dir, del gradient químic. En canvi, si la substància té càrrega, el seu pas dependrà del potencial elèctric a ambdós costats de la membrana, és a dir, del gradient químic.

- Gradient químic:

$$\Delta\mu = RT \cdot \ln c_2/c_1 \rightarrow \Delta\mu = 0 \rightarrow T \cdot \ln c_2 = RT \cdot \ln c_1 \quad c_2 = c_1$$

On  $\Delta\mu$  és la diferència de potencial químic i  $\Delta\mu = 0$  implica una situació d'equilibri químic. Si  $c_2 > c_1$  el potencial químic és positiu i el procés no és espontani. En canvi, si  $c_2 < c_1$ , el potencial químic és negatiu i el procés és espontani, no requereix de l'aportació d'energia.

- Gradient electroquímic (combinació de gradient químic i elèctric)

$$\Delta\mu_e = RT \cdot \ln c_2/c_1 + ZF \cdot (\psi_2 - \psi_1) \rightarrow \Delta\mu_e = 0 \rightarrow RT \ln c_2 + ZF \cdot \psi_2 = RT \ln c_1 + ZF \cdot \psi_1$$

$$c_2 = c_1 \cdot e^{\frac{ZF \cdot (\psi_2 - \psi_1)}{RT}}$$

On  $\Delta\mu_e$  és la diferència de potencial electroquímic i  $\psi_2 - \psi_1$  la diferència de potencial entre els punts 1 i 2.

### 3. DIFUSIÓ SIMPLE

La **difusió simple** o **transport no mediat** o **no mitjançat** és un tipus de transport en què no intervé cap molècula intermediària, no hi ha transportador. Això es deu a la naturalesa de les molècules, que poden moure's a través de la membrana obeint un gradient de concentració: van de la regió més concentrada a la menys concentrada. És un tipus de transport no saturable ja que no existeix transportador a saturar.

La difusió simple es regeix per la **1ª llei de Fick**:  $\vec{j} = -D_A \cdot \left(\frac{d[A]}{dx}\right)$  on  $\vec{j}$  és el flux d'A, és a dir, la velocitat de pas d'A per unitat d'àrea,  $\frac{d[A]}{dx}$  és el gradient de concentració i  $D_A$  el coeficient de difusió.

$$\vec{j} = P_A \cdot ([A]_e - [A]_i)$$

On  $P_A$  és el coeficient de permeabilitat, que prové de  $\frac{D_A}{x}$  on  $x$  és el gruix de la membrana, i  $[A]_e - [A]_i$  la diferència de concentració d'A als dos costats de la membrana.

Perquè una substància polar o carregada pugui passar la bicapa lipídica ha d'abandonar les seves interaccions amb les molècules d'aigua. Això suposa un augment en la seva energia i, per tant, una pèrdua d'estabilitat, que es recupera una vegada s'ha travessat la membrana. Aquest estat intermedi és un estat de transició amb una energia d'activació que augmenta a mesura que ho fa també el caràcter lipídic de la membrana.

#### 4. DIFUSIÓ FACILITADA

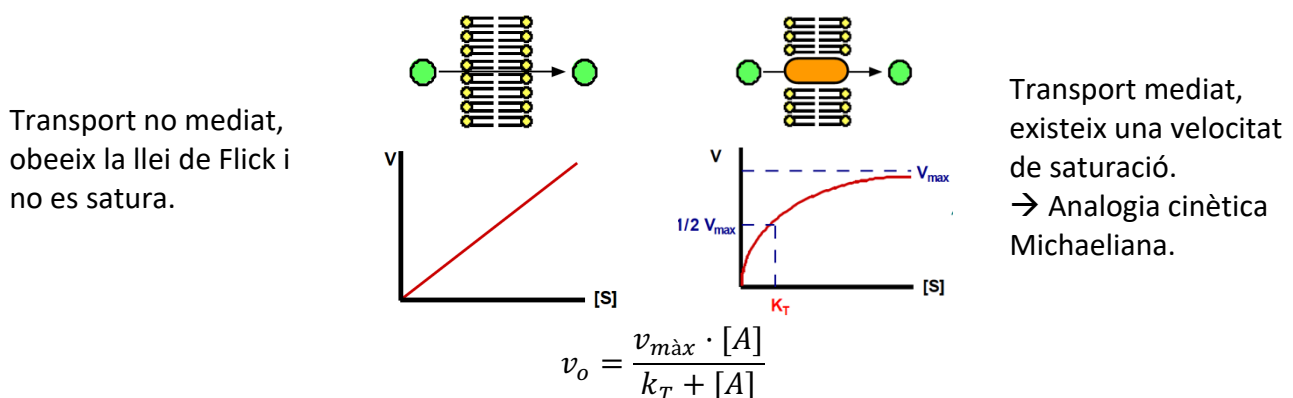
La **difusió facilitada** o **transport mediat** o **mitjançat** és un tipus de transport que té lloc gràcies a l'acció de diferents molècules que actuen com a transportadors. Presenta les següents característiques:

- És un procés saturable perquè hi ha un nombre limitat de transportadors.
- Els transportadors presenten especificitat pel metabòlit transportat.
- Els transportadors es poden inhibir de forma inespecífica.
- Es pot regular l'activitat del transportador modificant la proteïna.
- Es pot regular la concentració del transportador regulant la seva expressió gènica.

Els transportadors acostumen a ser proteïnes transmembrana, que poden ser canals (són selectives, permeten el pas de substàncies amb una mida i càrrega determinades) o *carriers* (s'uneixen de forma selectiva a la molècula que transportaran i, en el procés, canvien de conformació). Podem distingir dos tipus de *carriers*:

- Si transporten compostos a favor de gradient seran uniports o poliports. El transport serà de tipus secundari: l'energia s'inverteix en mantenir un gradient de concentració que facilitarà el transport mediat d'una altra substància.
- Si transporten compostos en contra de gradient seran bombes. El transport serà de tipus primari: necessitarà energia per donar-se, que pot provenir d'energies químiques o del transport d'altres substàncies.

Si un compost es mou a favor de gradient, el transport es considera **passiu** i el duen a terme *carriers* i canals. Si el compost es mou en contra del gradient, sigui químic o elèctric, el transport és de tipus **actiu**, només el poden realitzar els *carriers* i necessita energia per donar-se.



On  $k_T$  és la constant del transport,  $v_o$  la velocitat inicial d'entrada per una concentració  $[A]$  de solut i  $v_{m\grave{a}x}$  la velocitat de saturació.

#### 5. CANALS

Els **canals** són porus constituïts per proteïnes transmembrana que deixen passar selectivament ions a favor de gradient (electroquímic). Poden tancar-se o obrir-se en funció de diferents estímuls que poden ser mecànics, elèctrics o químics.

Exemple 1.- Canal específic de  $\text{Na}^+$  dependent del voltatge:

S'obre en disminuir el potencial de la membrana ja que es despolaritza. Això es deu el fet que l'hèlix  $\alpha$  canvia de conformació i es disposa a l'exterior de la proteïna i provoca l'obertura del canal.

Exemple 2.- Receptor d'Acetilcolina.

És un canal de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  l'obertura del qual depèn de la unió del lligam d'acetilcolina. Quan l'hormona arriba al canal l'estructura de la proteïna rota i permet l'entrada d'ions.

## 6. IONÒFORS

Els **ionòfors** són substàncies capaces de transportar ions de forma específica. Poden ser:

- Portadors: envolten els ions i els transporten d'un costat a l'altre de la membrana. Són molècules petites que s'uneixen a un ió i protegeixen la seva càrrega per permetre que passi a través de la membrana hidrofòbica. La valinomicina i la nonactina en són un exemple.
- Formadors de canals: com bé indica el nom formen canals que permeten el pas dels ions a través de la membrana evitant el contacte amb el seu interior hidrofòbic. Acostumen a només permetre el pas de cations monovalents. La gramicidina A n'és un exemple.

## 7. TRANSPORT PASSIU: UNIORT

Un **transportador passiu** és aquell que transporta una substància a favor de gradient i, per tant, sense cost energètic. Un **transportador uniort** és aquell que només transporta un substrat. Aquest tipus de transportadors són reversibles, poden transportar una substància en ambdós sentits però sempre a favor de gradient.

Exemple.- Transportadors de glucosa

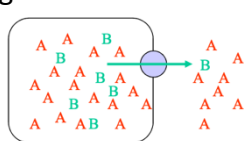
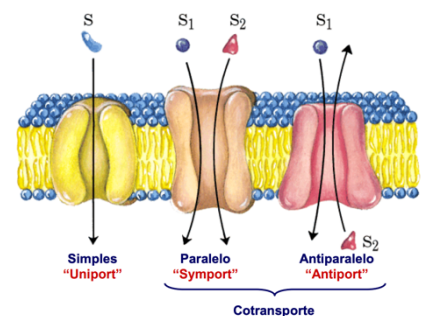
## 8. TRANSPORT ACTIU

Un **transportador actiu** és aquell que transporta una substància en contra del seu gradient i que, per tant, comporta un cost energètic. Aquests tipus de transportadors es poden unir amb la molècula que hagin de transportar de diferents maneres:

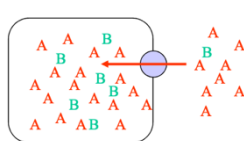
- Acoblament osmòtic-osmòtic: el transportador és de tipus poliort: transporta dos o més substrats:

Pot ser un sinort i, aleshores diem que és un **cotransport**, quan els substrats es transporten en el mateix sentit. És antiort i, per tant, el transport s'anomena **contratransport**, quan les molècules es transporten en sentits contraris.

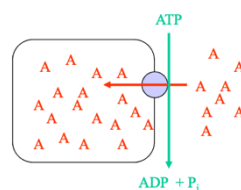
- Acoblament quimio-osmòtic: es dona quan l'energia del trencament d'una molècula (com per exemple l'ATP) provoca el transport d'una altra.
- Translocació de grup: es dona quan un compost travessa una membrana i en arribar al seu destí final es transforma en un altre compost. Per exemple, A creua la membrana a favor de gradient i es transforma en B. Si una molècula de B hagués volgut creuar la membrana ho hauria d'haver fet contra gradient.



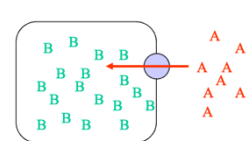
Cotransport



Contratransport



Acoblament quimiosmòtic



Translocació de grup

### Exemple 1.- Transportador Sinport de Glucosa i $\text{Na}^+$

### Exemple 2.- Transportador Antiport d'ATP/ADP

És un tipus d'acoblament osmòtic-osmòtic.

## 9. BOMBES

Una **bomba fisiològica** és un mecanisme que produeix un moviment de molècules a través de la membrana cel·lular, des del medi menys concentrat fins al més concentrat

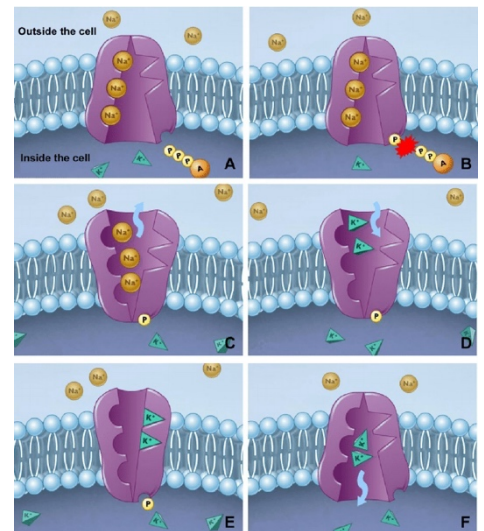
### Exemple 1.- ATPases tipus P

Les **ATPases tipus P** o **transportadors tipus P** són una classe d'ATPases, l'enzim que catalitza la descomposició d'ATP en ADP i obté energia durant el procés, que transporten ions i es troben a la membrana plasmàtica de les cèl·lules i a la del RE dels animals, plantes i fongs. Aquestes proteïnes són un tipus de bomba que hidrolitza ATP per transportar substàncies activament a través d'una membrana.

**Bomba  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$** : és un dels transportadors actius primaris més importants. La seva funció és bombejar, és a dir, transportar contra gradient,  $\text{Na}^+$  a l'exterior i  $\text{K}^+$  a l'interior. Per cada molècula d'ATP hidrolitzada es transporten  $\text{Na}^+$  3 a l'exterior i  $\text{K}^+$  2 a l'interior.

Com funciona el transport d'aquests ions?

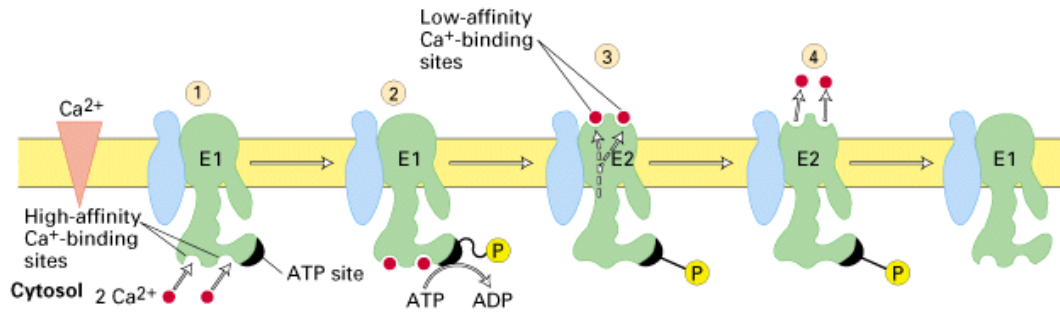
- Quan ATPasa està té una conformació oberta cap a l'interior (il·lustració A) els cations de  $\text{Na}^+$  s'adhereixen al seu interior.
- La unió d'aquests cations desencadena l'activitat de l'enzim (que és, a l'hora, el transportador) que hidrolitza l'ATP en ADP + Pi. El grup fosfat s'uneix al transportador (il·lustració B).
- Aquesta unió causa un canvi de conformació en la proteïna i una disminució de la seva afinitat pel  $\text{Na}^+$  i, per tant, s'allibera al medi extracel·lular (il·lustració C).
- Aquest canvi de conformació també permet la unió del  $\text{K}^+$  que, en adherir-se a l'enzim desencadenarà l'eliminació del grup Pi, que provocarà un altre canvi de conformació (il·lustracions D i E).
- Quan retorna a la conformació inicial allibera els ions  $\text{K}^+$  al medi intracel·lular i queda, de nou, exposat el lloc d'unió pels ions  $\text{Na}^+$  (il·lustració F)



**Bomba  $\text{Ca}^{2+}$** : transporta calci en contra del seu gradient electroquímic des del citoplasma fins al medi extracel·lular. Per cada molècula d'ATP hidrolitzada es transporta dos àtoms de calci. La bomba té dues conformacions: E1, que té molta afinitat pel calci que s'unirà a la part de la proteïna exposada al citoplasma, i E2, que té menys afinitat pel calci que s'uneix al costat de l'enzim exposat a la matriu extracel·lular. El procés funciona d'aquesta manera:

- Quan el  $\text{Ca}^{2+}$  s'uneix a la bomba aquesta pot fosforilar un grup aspàrtic gràcies a l'ATP.
- La unió d'aquest grup fosfat genera un canvi conformacional en l'ATPasa i passa de la conformació E1 a la E2.
- Com que en aquesta conformació l'afinitat pel  $\text{Ca}^{2+}$  és menor els ions s'alliberen i el grup Pi també.
- Això provoca un nou canvi en la conformació de la proteïna que passarà a tenir una conformació intermèdia entre E1 i E2 que en funció de la presència de calci i ATP tornarà a la E1.
- La concentració de calci al citoplasma és molt baixa. Les cèl·lules les acumulen al lumen del reticle endoplasmàtic o l'alliberen fora (gràcies a la bomba). Als músculs, quan arriba estímul nerviós, s'allibera  $\text{Ca}^{2+}$  del RS al citoplasma i activa la contracció.

Les P-ATPases formen un complex E-Pi que provoca un canvi de conformació en E. Es poden inhibir amb l'acció de Vanadat i, en el cas de la sodi-potassi, també per ouabaïna digital.



## Exemple 2.- ATPases tipus V

Les **ATPases de tipus V** són un tipus d'ATPases de transport responsables d'acidificar els compartiments intracel·lulars (vacúols) de molts organismes. Les podem inhibir amb DCCD i  $\text{KNO}_3$  i, a diferència de les P-ATPases no formen cap complex E-Pi: no pateixen fosforilacions.

Són responsables de l'acidificació dels lisosomes (ja que transporten  $\text{H}^+$ ), l'aparell de Golgi, les vesícules secretores...

## Exemple 3.- ATPases tipus F

L'**ATPasa de tipus F** o **F-ATPasa** és un tipus d'ATP sintetasa (enzim que produeix ATP a partir d'ADP,  $\text{P}_i$  i  $\text{H}^+$ ) que es troba a les membranes plasmàtiques bacterianes, a les membranes internes mitocondrials i a les membranes dels tilacoides dels cloroplasts. Tampoc formen complex E-Pi i es poden inhibir per acció de DCCD.

L'enzim té dos dominis:  $\text{F}^0$ , està formada per 3 tipus de proteïnes integrals i  $\text{F}^1$ , formada per 5 unitats polipeptídiques perifèriques.

**Bomba  $\text{H}^+$** : els poden bombejar P-ATPases (de l'interior de la cèl·lula a l'exterior), V-ATPases (de l'interior d'un vacúol a l'exterior) i F-ATPases (p.e des de la matriu mitocondrial fins a l'espai intermembrana).

Les F-ATPases sovint actuen com a ATP-sintases, utilitzen el transport de protons a favor de gradient per sintetitzar ATP, encara que també poden consumir ATP per transportar-lo contra gradient.

