

The background of the entire page is a grayscale electron micrograph showing a cell membrane. It features a prominent double-membrane structure with numerous parallel, wavy lines, likely representing the lipid bilayer and associated proteins. The texture is granular and detailed, typical of high-magnification biological imaging.

*Atlas de Histología Vegetal y Animal*

LA CÉLULA

# MEMBRANA CELULAR

**Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal**

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Noviembre 2021)

Este documento es una edición en pdf del sitio  
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo  
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA  
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar  
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,  
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre  
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software  $\text{\LaTeX}$   
(<http://www.latex-project.org/>), usando Textstudio  
([www.textstudio.org/](http://www.textstudio.org/)) como editor.

## Contenidos

|           |                                      |           |
|-----------|--------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Introducción</b>                  | <b>1</b>  |
| <b>2</b>  | <b>Lípidos</b>                       | <b>3</b>  |
| <b>3</b>  | <b>Proteínas</b>                     | <b>9</b>  |
| <b>4</b>  | <b>Glúcidos</b>                      | <b>12</b> |
| <b>5</b>  | <b>Permeabilidad, fluidez</b>        | <b>14</b> |
| <b>6</b>  | <b>Asimetría, fusión, reparación</b> | <b>21</b> |
| <b>7</b>  | <b>Síntesis</b>                      | <b>26</b> |
| <b>8</b>  | <b>Transporte</b>                    | <b>28</b> |
| <b>9</b>  | <b>Adhesion</b>                      | <b>31</b> |
| <b>10</b> | <b>Complejos de unión</b>            | <b>34</b> |
| <b>11</b> | <b>Bilbiografía</b>                  | <b>37</b> |

## 1 Introducción

Tras dejar el espacio pericelular en nuestro viaje hacia la célula tropezamos con la membrana plasmática de la célula. Ésta es una estructura vital. La rotura de la membrana plasmática durante más de unos pocos segundos lleva irremisiblemente a la muerte celular. Es una barrera física que separa el medio celular interno del externo. En las células eucariotas, y en algunas procariotas, también hay membranas intracelulares que delimitan a los orgánulos, separando el medio interno del orgánulo del citosol. Es también una plataforma donde se llevan a cabo innumerables reacciones químicas e interacciones moleculares imprescindibles para las células.

### 1. Composición y estructura

Las membranas celulares están formadas por lípidos, proteínas y, en menor medida, por glúcidos. La estructura y la organización de las membranas celulares, así como sus propiedades, están condicionadas fundamentalmente por los lípidos. Éstos son moléculas anfipáticas, con una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, que se disponen formando una bicapa lipídica donde las partes hidrofóbicas se encuentran en el centro de la membrana y las hidrofílicas en contacto con el agua (Figura 1). Entre los lípidos se anclan las proteínas denominadas integrales, que son aquellas que forman parte de la membrana de manera permanente. Las proteínas transmembrana son proteínas integrales que poseen secuencias de aminoácidos hidrofóbicos entre las cadenas de los ácidos grasos de los lípidos, y dominios hidrofílicos que están en contacto con la solución acuosa intra y extracelular. Otras proteínas se insertan sólo en una monocapa o se anclan a ella mediante enlaces covalentes a lípidos o a cadenas de ácidos grasos. Otro tipo de proteínas, denominadas asociadas, se unen temporalmente a una u otra superficie de la bicapa lipídica. Los glúcidos no aparecen en todas las membranas celulares, pero son abundantes en la superficie externa de la membrana plasmática, y en algunas intracelulares. Los glúcidos se encuentran unidos covalentemente a los lípidos o a las proteínas.

Por tanto las membranas son como láminas extensas que cuando se observan en secciones transversales,

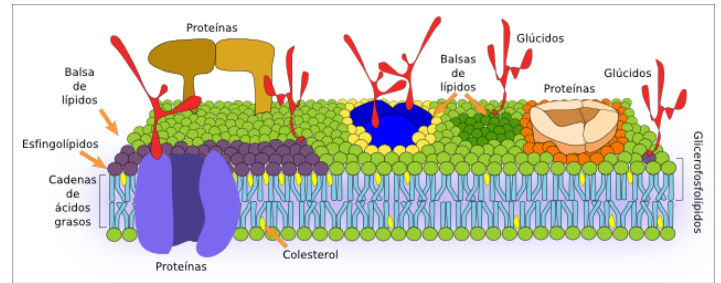


Figura 1: Esquema de la organización de una membrana plasmática según el modelo de mosaico fluido de Singer y Nicolson (1972). Es una bicapa fluida estructurada por los lípidos pero heterogénea en su organización. Determinados lípidos se asocian entre sí para formar agrupaciones más densas denominados dominios lipídicos, en los cuales se sitúan ciertas proteínas por afinidad eléctrica. El colesterol se localiza entre las cadenas de ácidos grasos de algunas membranas, cerca de la zona hidrofílica ("cabezas" de los lípidos). Las proteínas transmembrana comunican el exterior (arriba) con el interior (abajo) de la célula. Los glúcidos se localizan en la parte extracelular formando el glicocalix. En este esquema no se muestran las interacciones con la matriz extracelular ni con las moléculas del citoesqueleto. (Modificado de Edidin, 2003 y Nicolson 2014).

perpendiculares a sus superficies, con el microscopio electrónico presentan un aspecto trilaminar: dos franjas oscuras que corresponden con las partes hidrofílicas de los lípidos y una franja clara más ancha entre ellas que son sus cadenas de ácidos grasos. A esto se denomina unidad de membrana y es así para todas las membranas celulares. El espesor de las membranas varía entre los 6 y los 10 nm, lo cual indica que no todas las membranas son exactamente iguales.

Las propiedades fisiológicas y estructurales de las membranas dependen de la proporción y del tipo de moléculas que las componen: lípidos, proteínas y glúcidos. Así, la membrana de los eritrocitos de rata contiene un 50 % de lípidos, un 40 % de proteínas y un 10 % de glúcidos. Una proporción similar a ésta es la más común entre las membranas plasmáticas de todas las células animales, con algunas excepciones. Por ejemplo, la mielina (Figura 2) formada por las membranas plasmáticas de las células de Schwann, que rodean a los axones situados fuera del sistema nervioso central, contienen un 80 % de lípidos y un 20 % de proteínas. Las membranas intracelulares sue-

len contener una mayor proporción de proteínas que la membrana plasmática. La mayor diferencia la encontramos en las mitocondrias donde el porcentaje de proteínas de su membrana interna llega hasta el 80 %. Por supuesto, lípidos, proteínas y glúcidos son grupos heterogéneos de moléculas y también las membranas celulares se diferencian en la composición y en la proporción de distintos tipos de lípidos, de proteínas y de glúcidos. Además, como dijimos anteriormente, las membranas están en una constante renovación que permite a la célula cambiar su composición.

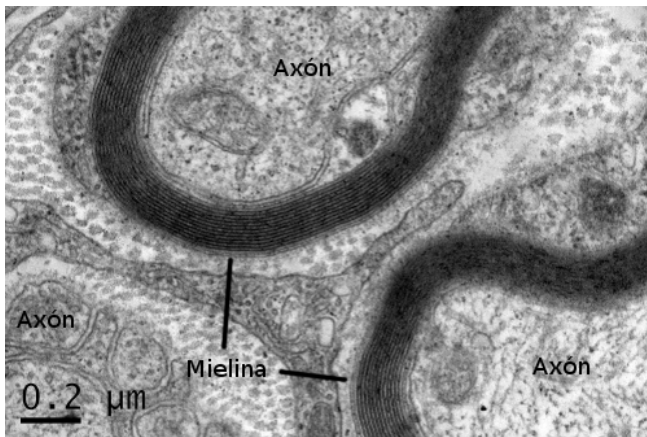


Figura 2: Vainas de mielina en un nervio periférico.

## 2. Propiedades

Parte de las funciones de las membranas son debidas a sus propiedades físico-químicas: a) es una estructura fluida que hace que sus moléculas tengan movilidad lateral, como si de una lámina de líquido viscoso se tratase; b) es semipermeable, por lo que puede actuar como una barrera selectiva frente a determinadas moléculas; c) posee la capacidad de romperse y repararse de nuevo sin perder su organización, es una estructura flexible y maleable que se adapta a las necesidades de la célula; d) está en permanente renovación, es decir, eliminación y adición de moléculas que permiten su adaptación a las necesidades fisiológicas de la célula.

## 3. Funciones

Cada tipo de membrana está especializada en una o varias funciones dependiendo del compartimento celular del que forme parte. Entre las múltiples funciones necesarias para la célula que realizan las membranas están la creación y mantenimiento de gradientes iónicos, los cuales hacen sensible a la célula frente a estímulos externos, permiten la transmisión de información y la producción de ATP, son necesarios para la realización del transporte selectivo de moléculas, etcétera. Las membranas también hacen posible la creación de compartimentos intracelulares donde se realizan funciones imprescindibles o la envuelta nuclear que encierra al ADN. En las membranas se disponen múltiples receptores que permiten a la célula "sentir" la información que viaja en forma de moléculas por el medio extracelular. Por ejemplo, dan a las neuronas sus propiedades y capacidades, también a las musculares. También poseen enzimas asociadas que realizan numerosas actividades metabólicas, como la síntesis de celulosa o de ácido hialurónico, fosforilaciones, producción de energía, síntesis de lípidos, etcétera. La adherencia celular a la matriz extracelular o a otras células en los tejidos animales se debe a las moléculas presentes en la membrana plasmática.

En los siguientes apartados veremos los componentes moleculares, para después tratar las propiedades de las membranas celulares y algunas de sus funciones más importantes. En capítulos posteriores veremos que las membranas celulares de los orgánulos participan de forma determinante en sus funciones, en el trasiego de moléculas en el interior de la célula mediante el denominado tráfico vesicular, así como en la incorporación y liberación de macromoléculas entre el interior y el exterior celular en los procesos de endocitosis y exocitosis, respectivamente.



## 2 Lípidos

La organización y propiedades de las membranas celulares está determinada por las características de sus componentes, lípidos, proteínas y carbohidratos. Sin embargo, la diversidad (hay más de mil tipos de lípidos diferentes) y su organización espacial (formando un bicapa) hacen a los lípidos esenciales. Así, ellos definen las propiedades físicas de las membranas. La longitud y el grado de saturación de sus ácidos grasos regulan la fluidez y el grosor de la membrana, y su distribución desigual crea asimetría en las membranas. En la membrana plasmática las cargas asociadas a sus partes hidrofílicas contribuyen a crear un gradiente eléctrico entre la cara externa y la interna, y por tanto a modular el potencial eléctrico. Mediante interacciones electroquímicas son capaces de modular la actividad de las proteínas de membrana. Se ha postulado que las interacciones moleculares entre ciertos lípidos producen la segregación de dominios espaciales y funcionales en áreas restringidas de la membrana que afectan también a la localización de las proteínas y a sus funciones. Son las denominadas balsas de lípidos o "lipid rafts". Pero además pueden actuar como segundos mensajeros que abandonan la membrana, viajan a compartimentos intracelulares y desencadenan respuestas celulares.

Los lípidos constituyen aproximadamente el 50 % del peso de las membranas, con unos 5 millones de moléculas por  $\mu\text{m}^2$ . Las membranas celulares de una célula eucariota contienen más de 1000 tipos de lípidos que aparecen en distinta proporción según el tipo de membrana que estemos considerando. Se estima que aproximadamente el 5 % de los genes de una célula están dedicados a producir sus lípidos.

Los lípidos de membrana se caracterizan por poseer una parte apolar o hidrófoba que constituye la parte interna de la membrana y por una parte hidrofílica que está en contacto con el medio acuoso. Por ello se dice que son moléculas anfipáticas. Se clasifican en tres grupos según su estructura y composición molecular: glicerofosfolípidos (también denominados glicerolípidos, fosfoglicéridos o simplemente fosfolípidos), los esfingolípidos y los estéroles (Figura 3).

### 1. Fosfoglicéridos o glicerofosfolípidos

Son los lípidos más abundantes (representan más del 70 %) de las membranas celulares y estructuralmente constan de tres partes: dos cadenas de ácidos grasos, glicerol, un grupo fosfato al que se unen moléculas de diversa naturaleza y que aportan gran parte de la variabilidad de estos lípidos (Figuras 3 y 4). Las cadenas de ácidos grasos contienen de 13 a 19 átomos de carbono de longitud. La mayoría de los enlaces entre estos carbonos son simples y por tanto se dice que son enlaces saturados. Sin embargo, más de la mitad de estos ácidos grasos tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono, hablamos entonces de ácidos grasos insaturados. Los dobles enlaces hacen que la cadena de ácido graso se doble y, aunque restrinja las posibilidades de movimiento de la cadena, un aumento de la proporción de estos dobles enlaces aumenta la fluidez de la membrana puesto que provoca más separación entre moléculas. Los ácidos grasos constituyen la parte hidrofóbica (fobia por el agua) de los glicerofosfolípidos y son los que constituyen la parte interna de las membranas.

El glicerol hace de puente entre los ácidos grasos y la parte hidrofílica (apetencia por el agua). Este componente hidrofílico está formado por un grupo fosfato al que se pueden unir una variedad de moléculas, tales como la etonalamina, colina, serina, glicerol, inositol, el inositol 4,5-bifosfato, etcétera. Estos componentes son los que dan nombre a los distintos tipos de glicerofosfolípidos. El tipo fosfatidilcolina representa más del 50 % de los fosfoglicéridos en las membranas eucariotas.

### 2. Esfingolípidos

Deben su nombre a que poseen una molécula de esfingosina, un alcohol nitrogenado con una cadena carbonada larga, a la cual se le une una cadena de ácido graso, formando la estructura básica denominada ceramida (Figuras 3 y 5). A la ceramida se le une una parte hidrofílica que puede de ser de diversa naturaleza. Por tanto queda una estructura similar a la de los glicerofosfolípidos, dos cadenas hidrofóbicas unidas a una estructura hidrofílica. Los esfingolípidos constituyen la mayoría de los denominados glicolípidos de las membranas, presentes mayoritariamente en las células animales, es decir, lípidos

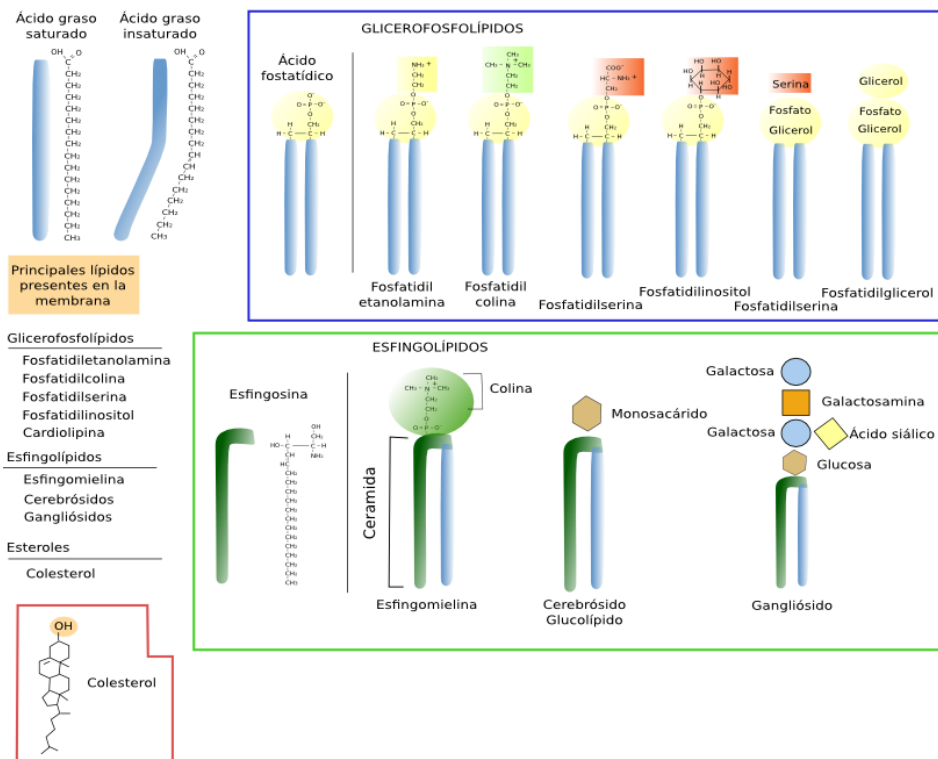


Figura 3: Principales lípidos presentes en las membranas celulares.

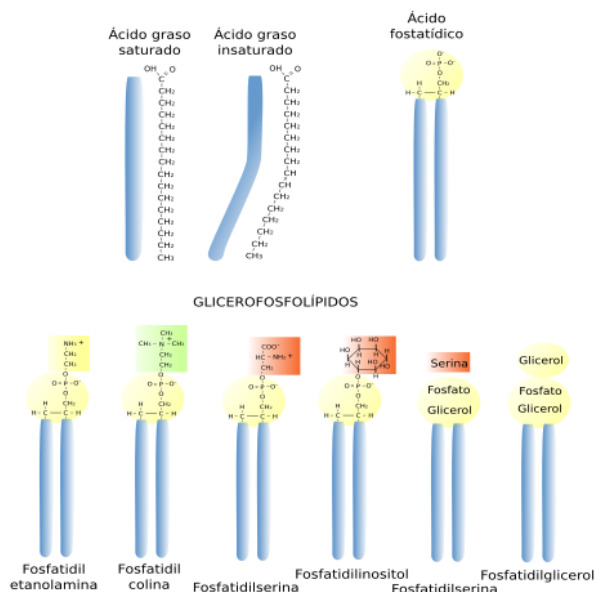


Figura 4: Estructura y tipos de glicerofosfolípidos más abundantes de las membranas eucariotas.

que poseen uno o más azúcares unidos formando parte de su zona hidrofílica. Otro tipo de esfingolípidos son las esfingomielinas que poseen una etanolamina o una colina fosforiladas en sus zonas hidrofílicas. Los esfingolípidos son más abundantes en las membranas plasmáticas que en las de los orgánulos, y se les propone como los principales responsables, junto con el colesterol, de la segregación lateral de la membrana en dominios moleculares (balsas de lípidos).

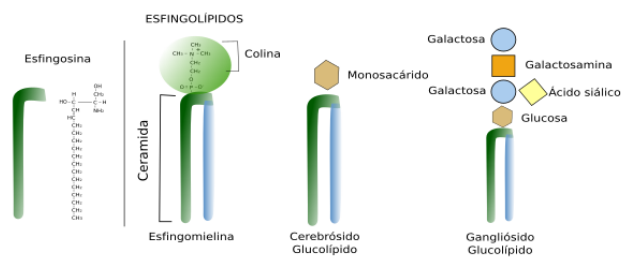


Figura 5: Estructura y algunos esfingolípidos abundantes de las membranas eucariotas.

### 3. Esteroles

El colesterol es el esteroide (Figura 6) más importante de las células animales y el tercer tipo de lípido más abundante en la membrana plasmática

(hasta el 25 % del total de lípidos), mientras que aparece en pequeñas proporciones en las membranas de los orgánulos celulares como las del retículo endoplasmático (1 %), mitocondrias y lisosomas. El colesterol no aparece en las membranas de las plantas, en algunas células eucariotas, ni en las bacterias, pero estas células tienen otro tipo de esteroides. Los esteroides son esenciales para la integridad y funcionamiento de las membranas eucariotas. Sirven para modular la rigidez, la fluidez y la permeabilidad. Además, contribuyen también a modular la actividad de los receptores acoplados a proteínas G y facilitan la transducción de señales y el tráfico vesicular. El colesterol se localiza entre las cadenas de ácidos grasos de los otros lípidos. Es importante para la organización de la membrana, sobre todo la plasmática, puesto que junto con los esfingolípidos parece contribuir a formar heterogeneidades laterales y también participa en ciertos procesos metabólicos vitales como la síntesis de hormonas esteroideas o de sales biliares, entre otras.

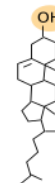


Figura 6: Colesterol.

### 4. La distribución de lípidos depende de la membrana

Aunque hay tres grandes grupos de lípidos de membrana (glicerolípidos, esfingolípidos y esteroides), hay miles de tipos moleculares diferentes de lípidos distribuidos por las membranas celulares (Figura 7). La composición de lípidos varía entre las membranas de los diferentes compartimentos membranosos de la célula. Se propone que la propia identidad de los orgánulos viene determinada por la composición de sus membranas, tanto proteínas como lípidos. Por ejemplo, la membrana plasmática tiene una composición lipídica diferente a la membrana del retículo endoplasmático o a la del aparato de Golgi. Estas diferencias se mantienen a pesar del flujo constante de lípidos desde sus compartimentos de síntesis, principalmente el retículo endoplasmático, hasta otras



membranas como la plasmática o los endosomas, estando este transporte mediado por vesículas, transportadores y contactos directos entre membranas.

|                        |       |
|------------------------|-------|
| Fosfatidil colina      | 45-50 |
| Fosfatidil etanolamina | 15-25 |
| Fosfatidil inositol    | 10-15 |
| Fosfatidil serina      | 5-10  |
| Ácido fosfatídico      | 1-2   |
| Fosfatidil glicerol    | <1    |
| Esfingomielina         | 5-10  |
| Cardiolipina           | 2-5   |
| Glicosfingolípidos     | 2-5   |
| Colesterol             | 10-20 |

Figura 7: Proporción aproximada de los lípidos totales de un célula típica de mamífero (tomado de Vance 2015)

La cantidad y tipo de lípidos varía entre membranas (Figura 8). Por ejemplo, aunque todas la membranas tienen fosfatidil colina, este glicerolípido es más abundante en las membranas del retículo endoplasmático. En la membranas post-Golgi, es decir, membrana plasmática y endosomas, la concentración de esfingolípidos y colesterol es mayor que en el retículo y en las membranas del aparato de Golgi. Las mitocondrias tienen, aparte de otros más extendidos, lípidos de membrana propios como el fosfatidilglicerol y la cardiolipina, que sintetizan ellas mismas.

Esto significa que deben existir mecanismos de segregación por compartimentos membranosos de las diferentes especies de lípidos de membrana. Se han propuesto diversos mecanismos que contribuyen a esta distribución desigual de lípidos:

**Síntesis diferencial.** La concentración de determinadas especies de lípidos viene condicionada por su lugar de síntesis. Por ejemplo, los esfingolípidos se terminan de ensamblar en el aparato de Golgi y son los compartimentos post-Golgi donde más abunda, pero están ausentes en el retículo endoplasmático. La fosfatidilcolina se sintetiza en el retículo endoplasmático y es ahí donde más abunda. Sin embargo, no siempre es cierto puesto que, por ejemplo, el colesterol se sintetiza en el retículo endoplasmático, pero es más abundante en membranas post-Golgi. Esto es debido a que es transportado rápidamente a otras membranas. Además, durante los procesos de síntesis de

unos lípidos se emplean a otros como donantes de partes moleculares por lo que a la vez que se sintetiza una nueva especie lipídica desaparece otra, y todo contribuye a cambiar la composición lipídica de la membrana de ese compartimento.

**Selección y transporte.** Los lípidos deben ser transportados entre membranas puesto que no difunden libremente por el citosol. Ello implica que el transportador puede seleccionar qué lípidos acarrea de un lado a otro cambiando así las proporciones de determinadas especies de lípidos. Estos transportadores son fundamentalmente las vesículas, las cuales forman sus membranas con lípidos de las propias membranas del compartimento de partida. Por ejemplo, las vesículas que van desde el Golgi a la membrana y a los endosomas están enriquecidas en esfingolípidos y colesterol, respecto la concentración de estas moléculas en las propias membranas del Golgi. También hay transportadores de lípidos individuales que son proteínas que son capaces de extraer un lípido de una membrana, transportarlo por el citosol y colocarlo en otra membrana.

**Contactos entre membranas.** Las membranas de determinados orgánulos pueden observarse extremadamente próximas. Hay proteínas que se colocan entre las membranas de dos orgánulos cuando están muy próximas espacialmente, haciendo de puente para el trasiego de lípidos entre las membranas de ambos orgánulos. Esto ocurre entre membranas de compartimentos que no están comunicados mediante vesículas, por ejemplo, entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias. Pero también entre compartimentos comunicados por vesículas como el retículo endoplasmático y el lado trans del aparato de Golgi, entre el retículo endoplasmático y los endosomas, o entre el retículo endoplasmático y la membrana plasmática. Por ejemplo, el complejo proteico CERT (ceramide transfer protein) transfiere ceramida desde las membranas del retículo endoplasmático al lado trans del aparato de Golgi.

**Degradación y reciclado diferencial.** Todas las membranas sufren un proceso de reciclado de lípidos, bien por degradación in situ de los lípidos o por su salida en vesículas de reciclado. En ambos procesos es posible un mecanismo de selección de unos tipos de

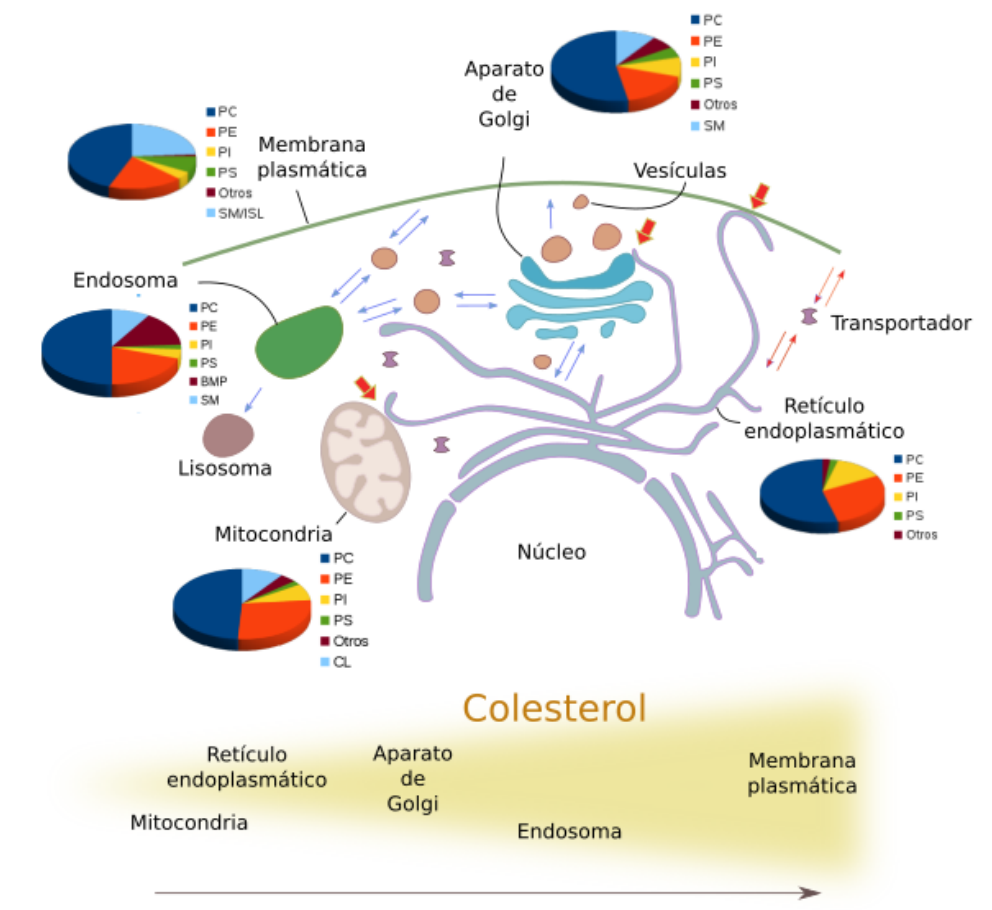


Figura 8: Distribución de los lípidos más abundantes en diferentes compartimentos membranosos celulares. Las flechas azules delgadas indican trasiego de lípidos transportados por las vesículas, las rojas gruesas la transferencia de lípidos entre membranas muy próximas, las flechas rojas delgadas indican la transferencia de lípidos entre membranas mediante transportadores proteicos, los cuales actúan entre varios compartimentos (no indicado). En la imagen inferior se representa el incremento de la concentración de colesterol desde el retículo endoplasmático hasta la membrana plasmática. PC: fosfatidil colina, PE: fosfatidil etanolamina, PI: fosfatidil inositol, PS: fosfatidil serina, SM: esfingomielina, ISL: esfingolípido inositol, CL: cardiolipina, MBP: bis monoacilglicerol fosfato (modificado de van Meer et al., 2008)

lípidos respecto a otros que condicionará la población de lípidos de la membrana. 5. Asimetría

La asimetría es la distribución diferencial de lípidos entre las dos monocapas de lípidos que componen las membranas. Mientras en el retículo endoplasmático ambas monocapas son muy similares, pero no idénti-

cas, en cuanto a la composición lipídica, las membranas del lado trans del aparato de Golgi y los compartimentos post-Golgi suelen tener una clara diferencia de composición entre monocapas. Para saber más ver asimetría de membrana.

### 3 Proteínas

Las proteínas son las responsables de muchas de las funciones celulares que tienen su base en las membranas. El contenido de proteínas de una membrana típica respecto a los lípidos es variable dependiendo del tipo de membrana, pero puede ser de cerca de 1:40 en número de moléculas (1 proteína por cada 40 lípidos) y alrededor de 40 % en peso de una membrana promedio se debe a las proteínas, lo que indicaría que las membranas contienen muchas proteínas. Incluso estos valores pueden ser más altos en aquellas membranas con funciones netamente metabólicas como la membrana interna de las mitocondrias. Aproximadamente 1/3 de nuestros genes codifican para proteínas de membrana.

Los sucesivos modelos de organización de la membrana celular propuestos a lo largo de la historia han ido incorporando progresivamente a las proteínas como elementos indispensables para su estructura y función. El modelo sobre el que se trabaja actualmente es el de mosaico fluido de Singer y Nicolson. En este modelo las proteínas están dispersas en la membrana y tienen libertad de movimiento. Sin embargo, actualmente se tienen en cuenta las interacciones con otras moléculas, tanto externas como de la propia membrana, que parecen restringir enormemente el libre desplazamiento lateral de las proteínas en las membranas. Además, datos obtenidos con microscopios de fuerza atómica sugieren cambios en los esquemas de la organización de la membrana para reflejar la cantidad de proteínas y el espacio que ocupan (Figura 9).

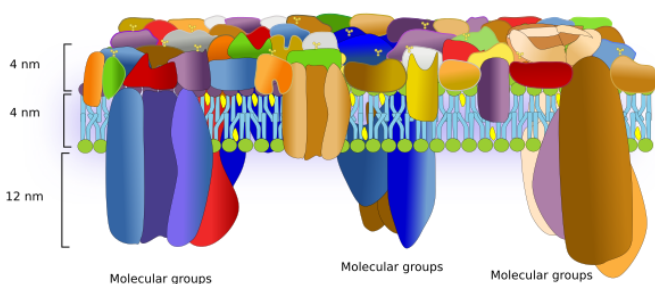


Figura 9: Modelo de membrana de una célula eucariota. Modificado de Zhao et al., 2014.

Hay multitud de proteínas, en número y en tipos,

distribuidas de forma selectiva por las diferentes membranas de la célula. Se pueden clasificar de diferentes formas. Si atendemos a su función podemos hablar de receptoras, de reconocimiento, enzimas, proteínas de adhesión, canales, transportadoras, bombas, que participan en la modificación de las membranas, etcétera. Algunas proteínas se pueden encuadrar en más de uno de estos tipos.

Si atendemos a su disposición en la membrana, podemos clasificar a las proteínas en dos grandes grupos: las integrales y las asociadas.

#### 1. Proteínas integrales

Las proteínas integrales son aquellas que forman parte de la membrana de manera permanente. Se dividen en tres grupos: las transmembrana, la integradas en una monocapa y las unidas covalentemente a moléculas que forman parte de la membrana.

##### *Transmembrana*

Las proteínas transmembrana poseen tres tipos de dominios en sus secuencias de aminoácidos: uno extracelular, uno intracelular y otro en el interior en la propia membrana. Existen proteínas transmembrana cuya cadena de aminoácidos cruza una sola vez la membrana mientras que otras pueden hacerlo hasta 7 veces (Figura 10). En el interior de la membrana poseen secuencias de aminoácidos con radicales hidrofóbicos que se sitúan entre las cadenas de ácidos grasos de los lípidos de la membrana, mientras que los dominios intra y extracelular poseen secuencias de aminoácidos con radicales hidrofílicos. Estas proteínas son mayoritariamente producidas en el retículo endoplasmático y repartidas por otras membranas de la célula principalmente mediante el tráfico vesicular, como veremos en capítulos posteriores.

Muchas proteínas transmembrana realizan su función cuando se asocian con otros polipéptidos también integrales para formar estructuras oligoméricas (más de un elemento). Las funciones son muy variadas, pero destacan la adhesión llevada a cabo por las integrinas, cadherinas, selectinas y otras; el intercambio de iones, calcio, sodio o potasio, entre ambos lados de la membrana como hacen las bombas de iones y los canales iónicos, los cuales permiten gradientes que hacen posible, por ejemplo, la síntesis

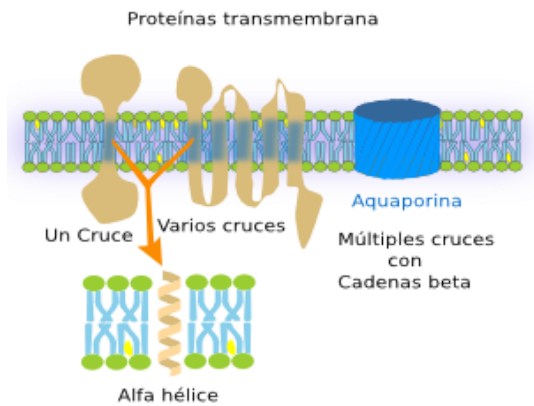


Figura 10: En este esquema se muestran los principales tipos de proteínas transmembrana. Las hay con un solo cruce como la glicoforina o con varios como algunos receptores. En ambos casos la secuencia o secuencias de aminoácidos localizadas entre las cadenas de ácidos grasos adoptan una conformación en alfa hélice. La acuaporina, un canal que cruza numerosas veces la membrana, posee secuencias de aminoácidos de la zona hidrofóbica que se disponen en hebras beta. (Modificado de Pollard et al., 2007).

de ATP; permitir el cruce de moléculas como la glucosa por parte de los transportadores; algunas participan en la comunicación celular y actúan como receptores de señales como los que reconocen los factores de crecimiento, neurotransmisores, hormonas y otros. Hay también proteínas transmembrana con actividad enzimática, como muchos receptores y las propias ATPasas. La organización en dominios extracelular e intracelular permite una comunicación entre ambos lados de la membrana, lo cual hace que una información extracelular, por ejemplo una hormona reconocida por el dominio extracelular, provoque un cambio conformacional en el dominio intracelular y esto desencadene una cascada de señales intracelulares que alteren la fisiología celular, incluso la expresión génica.

#### ***Incluidas parciales y unidas covalentemente***

Hay proteínas integrales que forman parte de la membrana pero que no son transmembrana (parte izquierda de Figura 11). Un tipo son aquellas que poseen parte de su secuencia de aminoácidos integrada entre los lípidos de una de las monocapas de la membrana, y por tanto tienen un dominio extramem-

branoso, que puede ser citosólico o extracelular, según la monocapa en la membrana que estén integradas, y otro intramembranoso.

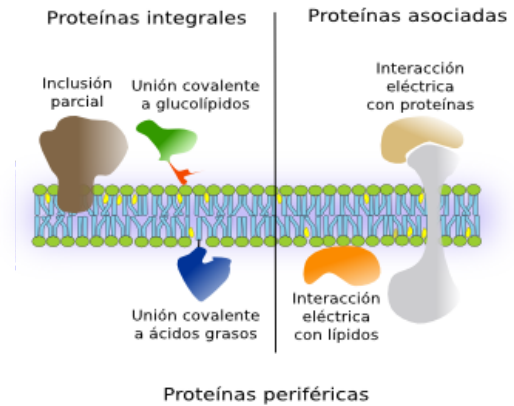


Figura 11: Esquema de las principales formas de proteínas periféricas: integrales y asociadas. De izquierda a derecha: proteínas que tienen una parte de su secuencia de aminoácidos inserta en una de las monocapas de la membrana, proteínas que están unidas covalentemente a azúcares de los glucolípidos, proteínas que tienen ácidos grasos unidos covalentemente, lo que les permite insertarse en la zona hidrofóbica de la membrana. Proteínas que interactúan eléctricamente con las cabezas de los lípidos y proteínas que interactúan con los dominios extramembrana de proteínas transmembrana. (Modificado de Alberts et al., 2002).

Otro tipo de proteínas integrales son aquellas que se encuentran ancladas por enlaces covalentes a moléculas de la membrana que generalmente son ácidos grasos. En este caso toda la secuencia de aminoácidos es extramembranosa, pudiendo ser citosólica o extracelular. Se anclan normalmente a un glicosilfosfatidil inositol (GPI). Estas proteínas se descubrieron a principios de los 70 del siglo pasado y hoy se conocen cientos de ellas (más de 150 en humanos). Se creen presentes en todos los eucariotas. Incluyen enzimas, receptores, inhibidores de proteasas, transportadores de transcitos, reguladores del complemento, moléculas de adhesión, cubiertas celulares en protozoos y otras. Es curioso que algunas proteínas partiendo del mismo gen y por maduración diferencial pueden estar en la célula como moléculas transmembrana o como unidas a GPI, por ejemplo las moléculas de adhesión N-CAM.



A las proteínas que no son transmembrana se les puede llamar también periféricas puesto que sólo están relacionadas con una monocapa. Las proteínas periféricas Incluyen también a las proteínas asociadas (ver más abajo).

## **2. Proteínas asociadas**

Las proteínas asociadas a las membranas plasmáticas son aquellas que no forman parte permanente de las membranas, es decir, no son pro-

teínas integrales, y su unión a la membrana se produce por interacciones eléctricas con moléculas de la propia membrana (fuerzas de van der Waals) (parte derecha de Figura 11). Estas asociaciones son más lábiles y las proteínas pueden abandonar la membrana con cierta facilidad. Son proteínas hidrosolubles. Por ejemplo, proteínas G se encuentran asociadas a la cara interna de la membrana plasmática y pertenecen a este grupo.

## 4 Glúcidos

Los glúcidos presentes en las membranas están unidos covalentemente a los lípidos formando los glicolípidos y a las proteínas formando las glicoproteínas de membrana. Algunos proteoglicanos insertan sus cadenas de aminoácidos con radicales hidrófobos en la membrana, quedando los glicosaminoglicanos hacia el exterior (Figura 12). Aunque existen glúcidos en las membranas intracelulares, tanto glicolípidos como glicoproteínas son mucho más abundantes en la membrana plasmática, preferentemente localizados en la monocapa externa. Los glúcidos de las membranas se ensamblan principalmente en el aparato de Golgi, aunque su síntesis se inicia en el retículo endoplasmático.

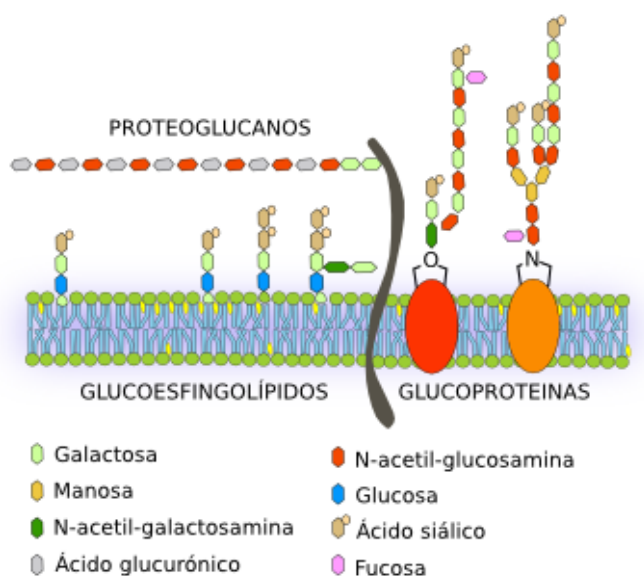


Figura 12: Esquema de algunas moléculas glicosidadas de la membrana plasmática. Los glicolípidos son principalmente esfingolípidos con diferente composición de glúcidos. Algunos proteoglicanos tienen su parte proteica insertada entre las cadenas de ácidos grasos. Numerosos glúcidos de la membrana forman parte de las glicoproteínas, formando enlaces tipo O (con los aminoácidos serina) o tipo N (con los aminoácidos asparagina) (Modificado de Fuster y Esko, 2005).

Hay tres tipos de glicolípidos: los glicoesfingolípidos, que son los más abundantes en las células animales, los gliceroglicolípidos y los glicosilfosfatidilinositoles. Los gliceroglicolípidos son típicos de las

membranas plasmáticas de las plantas. Sin embargo, la mayoría de los glúcidos de membrana se encuentran asociados a las proteínas, denominadas glicoproteínas. Mientras que prácticamente todas las proteínas contienen sacáridos unidos, sólo un 5 % de los lípidos los poseen. Al conjunto de glúcidos localizados en la membrana plasmática se le denomina glicocálix. En algunos tipos celulares la cantidad de glúcidos que se encuentran en la superficie celular es tan grande que puede observarse con el microscopio electrónico. En algunas células como en los enterocitos el glicocálix se puede extender más de 1  $\mu\text{m}$  desde la membrana celular. La célula queda así recubierta por una envuelta de glúcidos que representa entre el 2 y el 10 % del peso de la membrana plasmática. El grado de desarrollo del glicocálix depende del tipo celular.

Los glúcidos sirven básicamente para dos cosas: lugares de reconocimiento y unión, bien por moléculas propias (reconocimiento célula-célula) o externas (patógenos, toxinas, aglutininas) y también tienen un papel estructural y de barrera física. Por ejemplo, los grupos sanguíneos vienen determinados por glúcidos de la membrana, lo que implica que tienen capacidad de respuesta inmunitaria. Cuando se produce una infección, las células endoteliales próximas exponen una serie de proteínas llamadas selectinas que reconocen y unen sacáridos de los linfocitos circulantes en el torrente sanguíneo y permiten su adhesión y el cruce del propio endotelio para dirigirse hacia la zona infectada. El reconocimiento celular mediado por los glúcidos es también muy importante durante el desarrollo embrionario.

En determinadas circunstancias los carbohidratos de superficie se modifican. Por ejemplo, en las células cancerosas hay un repertorio distinto de glúcidos de membrana, siendo algunos específicos de determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, repeticiones en tándem de ácido siálico potencian las propiedades malignas del cáncer, tales como la proliferación, invasión celular, migración, adhesión y metástasis. Probablemente estos glúcidos modifiquen la capacidad de recibir e interpretar señales por parte de la célula. El gangliósido GD3 se ha asociado con melanomas y es una diana para tratamientos terapéuticos.

Los glúcidos de membrana son unos de los prin-

cipales lugares de reconocimiento por parte de los patógenos para unirse e infectar a las células. Los virus como el de la gripe, bacterias como las *E. coli* patógenas y protozoos patógenos deben adherirse a la superficie celular para infectar, de otra manera serán barridos por los mecanismos de limpieza del organismo. Estos organismos patógenos poseen unas proteínas de membrana denominadas lectinas que tienen afinidad por determinados azúcares o cade-

nas de azúcares y por tanto sólo reconocerán a las células que los posean. La selectividad en la infección de determinados tipos celulares depende de la composición de azúcares de su glicocáliz. Curiosamente, algunos patógenos son capaces de "vestirse" con glúcidos superficiales similares a los de las células del hospedador, de manera que pueden pasar desapercibidos. Existen diferencias entre los glúcidos de la membranas de vertebrados, invertebrados y protozoos.

## 5 Permeabilidad, fluidez

La composición química de las membranas hace que posean unas propiedades esenciales para las funciones que desempeñan en la célula. Podemos agrupar dichas propiedades en cinco: semipermeabilidad, asimetría, fluidez, reparación y renovación.

### 1. Semipermeabilidad

Esta propiedad es consecuencia del ambiente hidrófobo interno de la membrana creado por las cadenas de ácidos grasos de los lípidos, difícil de cruzar por las moléculas con carga eléctrica neta. Esto permite a las membranas crear compartimentos intracelulares o mantener separados el medio intracelular del extracelular y, por tanto, impedir la libre difusión de diversos tipos de moléculas a su través. Sin embargo, la permeabilidad es selectiva. Las variables que más influyen en la difusión pasiva son la polaridad y el tamaño de la molécula. Así, moléculas pequeñas sin carga, por ejemplo el  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{O}_2$ , o moléculas con alta solubilidad en grasas como el etanol cruzan las membranas prácticamente sin oposición, por un proceso de difusión pasiva (Figura 13). La permeabilidad de la membrana es menor para aquellas moléculas con cargas pero globalmente neutras (el número de cargas negativas iguala al de cargas positivas) como el agua o el glicerol. Se podría pensar que el agua difunde libremente por las membranas pero no es así y por ello en determinadas membranas existen unas moléculas denominadas acuaporinas que facilitan el cruce de la membrana por parte del agua. Es menor aún la capacidad de atravesar la membrana para moléculas grandes neutras pero con cargas, como la glucosa. Sin embargo, es altamente impermeable a los iones y a las moléculas que también carga neta. Algunos valores del coeficiente de permeabilidad a través de membranas por difusión pasiva son:  $\text{O}_2$ : 2.3 cm/s,  $\text{CO}_2$ : 0,35 cm/s,  $\text{H}_2\text{O}$ : 0,0034 cm/s, glicerol:  $10^{-6}$  cm/s, sodio y potasio:  $10^{-14}$  cm/s.

La desigual distribución de iones y moléculas entre ambos lados de la membrana es la base para la creación de los gradientes químicos y eléctricos. La medida de esa diferencia de concentración de cargas es lo que se llama potencial de membrana, que se usa para muchas funciones celulares, como por ejemplo la

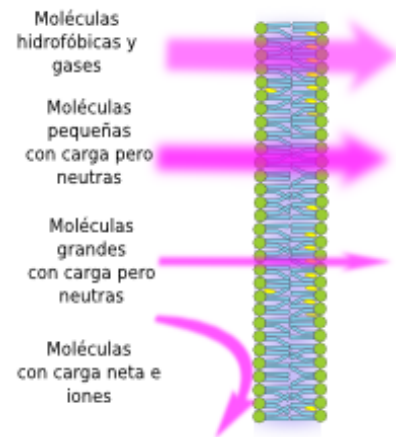


Figura 13: El cruce de la membrana por parte de las moléculas depende de su tamaño y de sus características eléctricas (Modificado de Alberts et al., 2002).

síntesis de ATP o la transmisión del impulso nervioso. La semipermeabilidad de la membrana también permite el fenómeno de la ósmosis, es decir, el flujo de agua hacia donde más concentración de solutos haya. Las células vegetales deben su crecimiento a este proceso. Como veremos más adelante, las moléculas que no cruzan las membranas libremente son interesantes para las células puesto que la variación de sus concentraciones a un lado u otro de la membrana puede actuar como señales o como herramientas. Por ello se han inventado proteínas integrales de membrana que permiten selectivamente el paso de estas sustancias de un lado al otro. Por ejemplo, la contracción muscular se debe a una rotura de ese gradiente eléctrico.

La permeabilidad de las membranas también dependen de la composición de lípidos, particularmente el colesterol. Membranas más fluidas (ver más abajo) suelen ser más permeables, y al contrario, las menos permeables son menos fluidas. El aumento de la concentración de colesterol suele hacer que las membranas aumenten su hidrofobicidad, y por tanto se vuelven más impermeables. Por ejemplo, el aumento de la concentración de colesterol por encima del 30 % (es muy alta) hace que las membranas de la mielina sean muy buenas aislantes (muy impermeables) de los axones para la conducción del impulso eléctrico.

### 2. Fluidez

La fluidez es la capacidad de una molécula que

forma parte de una membrana para desplazarse por ella. Las membranas son fluidas, prácticamente son láminas de grasa, donde las moléculas se encuentran en un estado de líquido viscoso. Esto implica que, en teoría, las moléculas podrían difundir y desplazarse por ella sin restricciones. Consideremos un glicerofosfolípido que está situado en la membrana plasmática en su monocapa externa. Tendría dos posibilidades de movimiento: uno lateral donde se desplazaría entre las moléculas contiguas, y otro en el que saltaría a la monocapa interna, movimiento denominado "flip-flop" (Figura 14). Los dos tipos de movimientos se han demostrado experimentalmente en membranas artificiales pero el primero es mucho más frecuente que el segundo. Una molécula lipídica puede recorrer 30 micras en unos 20 segundos por difusión pasiva lateral, es decir, podría dar la vuelta a una célula de tamaño medio en aproximadamente un minuto. Sin embargo, los saltos entre monocapas son muy infrecuentes y se estima que la posibilidad de que le ocurra a un lípido es de una vez al mes debido a que las cabezas polares de los lípidos se encuentran con la barrera de las cadenas de ácidos grasos. El colesterol posee, sin embargo, la capacidad de hacer movimientos "flip-flop" con relativa facilidad.

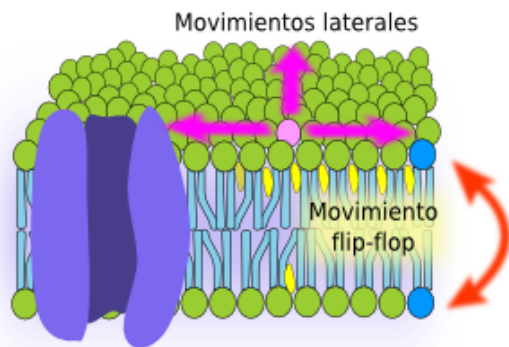


Figura 14: Movimientos que pueden sufrir los lípidos en las membranas gracias a su fluidez. Los movimientos flip-flop son muy raros para los lípidos y no se han documentado para las proteínas.

La fluidez de la membrana puede variar con la composición química de sus componentes. Así, generalmente, la menor longitud o la mayor cantidad de enlaces insaturados de las cadenas de ácidos grasos hacen que las membranas sean más fluidas. El colesterol también influye en la fluidez de la membrana, pero

su efecto depende de las condiciones de temperatura y composición lipídica de la membrana. El colesterol tiene dos efectos: inhibir el paso a estado de gel sólido de la membrana, menos fluido, pero también disminuye la flexibilidad de los ácidos grasos de cadenas insaturadas. En general se puede decir que una mayor concentración de colesterol disminuye la fluidez de la membrana plasmática. Sin embargo, a bajas temperaturas disminuye la fluidez de la membrana y en estas condiciones el aumento de su concentración favorece la fluidez. Las membranas internas de la célula como las del retículo tienen muy poco colesterol y son muy fluidas. Un efecto adicional de la concentración es que aumenta la hidrofobicidad, es decir, las membranas se vuelven más impermeables.

La asimetría de las membranas, la diferente composición entre monocapas, puede generar también diferencias en la fluidez de cada monocapa. Así, se conocen dos fases en las cuales los lípidos se pueden empaquetar dependiendo de los tipos de lípidos que haya: líquido ordenado (menos fluido) y líquido desordenado (más fluido). La monocapa externa de la membrana plasmática se cree más propensa a estar en la fase de líquido ordenado, mientras que su monocapa interna en líquido desordenado.

Las células pueden alterar la fluidez de sus membranas modificando la composición química de éstas. Por ejemplo, en las bacterias la adaptación de la fluidez a las condiciones ambientales se debe sobre todo a cambios en la cantidad de saturación de los ácidos grasos y a la longitud de éstos. La variación en la concentración de glicerofosfolípidos como la fosfatidiletanolamina también pueden contribuir a regular la fluidez. Por ejemplo, algunos insectos no tienen capacidad de síntesis de esteroles, como el colesterol, y el que hay en sus membranas lo obtienen de la dieta. Estos animales pueden regular la fluidez de sus membranas variando la concentración de fosfatidiletanolamina.

Las mitocondrias deben crear una barrera suficientemente permeable en su membrana interna como para crear un gradiente de protones estable. Podrían hacerlo con un incremento de colesterol, que aumenta la hidrofobicidad de la membrana, pero esto disminuiría la fluidez, lo que parece ser necesario para

la función de esta membrana. Para ello las mitocondrias cuentan con la cardiolipina, que es un fosfolípido muy insaturado, con lo que aumenta la hidrofobicidad evitando una excesiva disminución de la fluidez.

### 3. Heterogeneidad lateral

Debido a la fluidez de la membrana podría pensarse que las moléculas están distribuidas al azar y que por tanto la membrana sería homogénea en cuando a composición molecular en cualquier lugar de su superficie. Esto no es así y hay diversas restricciones a las movilidad lateral de las moléculas que hacen que la membrana tenga dominios con composiciones moleculares diferentes, es decir, sea heterogénea. En las células no polarizadas, y si muestreamos a escalas superiores a los 200 nm, la membrana plasmática parece ser homogénea. Pero a escalas inferiores a los 200 nm hay heterogeneidades. Los microdominios de membrana se calcula que son de unos 60 nm. Los lípidos y las proteínas se mueven más frecuentemente en áreas restringidas de 60-200 nm y se confinan en estos compartimentos durante milisegundos antes de saltar a la siguiente área. Inicialmente, a ésto se le denominó difusión saltatoria.

Las restricciones a la movilidad pueden ser causadas por diferentes mecanismos como interacción con moléculas del citoesqueleto o la matrix extracelular, interacciones moleculares entre las propias moléculas de la membrana, densidad (menor fluidez local), concentración de cargas eléctricas, grado de curvatura de la membrana o espesor de la misma (Figura 15).

#### *Interacciones moleculares internas*

Una restricción al movimiento de las moléculas en las membranas de las células se debe a las interacciones y asociaciones moleculares entre las propias moléculas de las membranas (Figura 16). Esto afecta tanto a proteínas como a los lípidos y crea dominios, distribución heterogénea de moléculas en las membranas. Estos dominios pueden tener diferente densidad: sólido, líquido ordenado o líquido desordenado. El estado de líquido desordenado es el mayoritario en la membrana, que es el más fluido.

Los esfingolípidos y el colesterol se pueden asociar entre sí espontáneamente haciendo que su movilidad disminuya y por tanto se conviertan en una región

membranosa más densa que el resto, como si de una balsa en un mar se tratara. Se cree que estas asociaciones, denominadas balsas de lípidos ("lipid rafts"), son muy abundantes y dinámicas y hacen que las membranas celulares sean en realidad un mosaico de dominios más densos que viajan entre los glicerofosfolípidos, más fluidos. Hay experimentos que apoyan la idea de que ciertas proteínas tendrían mayor afinidad por estas balsas y por tanto viajarían en el interior de ellas. Este confinamiento de proteínas en dominios celulares es importante puesto que permitiría agrupar o segregar conjuntos de proteínas que favorecerían o no el inicio de cascadas de señalización intracelulares. Además, se postula que la alta concentración de ciertos tipos de lípidos en dichas balsas crea un ambiente químico propicio para determinadas reacciones químicas o interacciones moleculares. Por ejemplo, se cree que la infección de los linfocitos por parte del virus del SIDA necesita la existencia de dichas balsas de lípidos. En cualquier caso tales dominios de esfingolípidos y colesterol sólo se han postulado para la monocapa externa de la membrana plasmática, aunque también se propone su existencia en las membranas de los orgánulos celulares donde algunas funciones del propio orgánulo estarían segregadas en distintos dominios de sus membranas.

En la monocapa interna de la membrana plasmática también se forman microdominios provocados por interacciones electrostáticas entre proteínas que tienen dominios citosólicos básicos y/o cationes divalentes y cabezas polares de lípidos cargadas negativamente. Hay otro tipo de agregación menos conocida formada por el fosfatidil inositol 2-fosfato y el colesterol, los cuales forman agregados muy pequeñas en la monocapa citosólica de la membrana plasmática. Estos microdominios parecen influir en el andamiaje proteico intracelular.

Aunque tradicionalmente se ha pensado que la monocapa externa y la interna de la membrana son independientes a la hora de distribuir sus heterogeneidades lipídicas respectivas, hay evidencias que pueden influirse entre sí. Una manera es por la presencia de proteínas transmembrana que afectan simultáneamente a ambas monocapas, pero también puede ocurrir sin la intervención de proteínas. Una posibilidad de sincronización de heterogeneidades en-



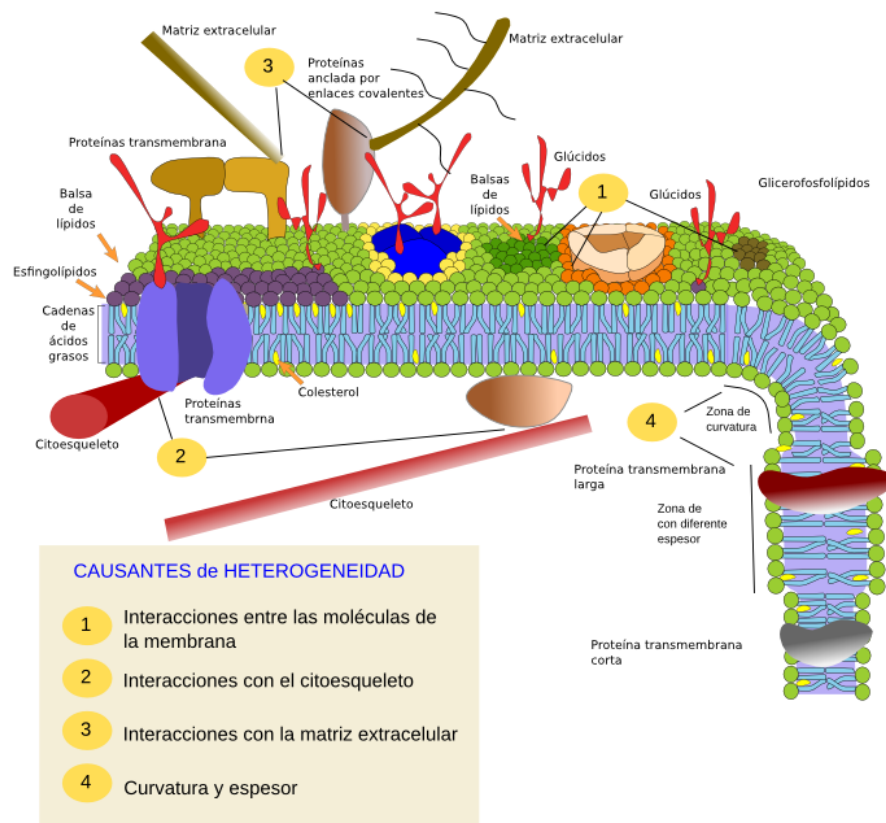


Figura 15: Modelo de membrana actualizado con las posibles causas que generan dominios de membrana.

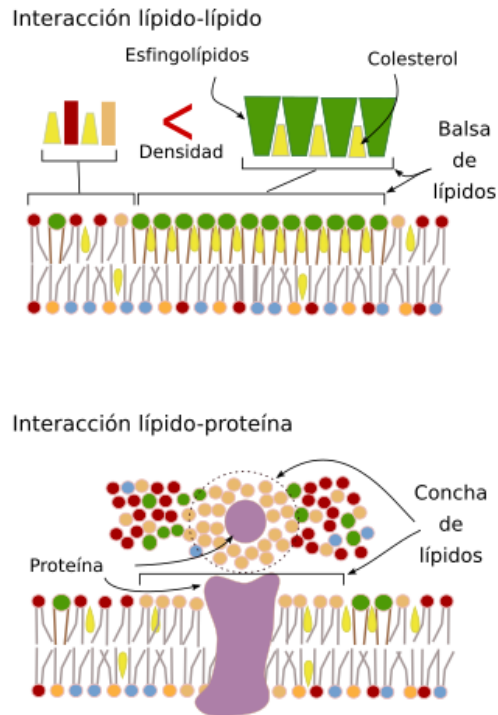


Figura 16: Las interacciones entre lípidos, sobre todo esfingolípidos y colesterol, pueden crear zonas de mayor densidad lipídica. También la interacción entre proteínas y ciertos lípidos pueden crear zonas o conchas de lípidos característicos alrededor de las proteínas.

tre las dos monocapas puede ser debida a la longitud de las cadenas de ácidos grasos como las de algunos esfingolípidos, las cuales puede ser de hasta 24 átomos de carbono (normalmente son 18) con lo que se insertarían entre los ácidos grasos de los lípidos de la otra hemicapa afectando a la distribución lipídica. Otra manera de sincronizar monocapas es mediante agrupaciones de lípidos de cadena larga en una capa, en la otra suele haber otros de cadena corta para homogeneizar el espesor de la membrana.

Las proteínas integrales o asociadas a la membrana también pueden interactuar entre sí y pueden ensamblarse en estructuras macromoleculares que pueden favorecer la transmisión de señales, reconocimiento celular, activación enzimática, movimiento celular, etc. También hay proteínas multiméricas que sólo son activas cuando tienen todas sus subunidades asociadas entre sí. Por ejemplo, el receptor de la insulina está compuesto por

cuatro subunidades. Por supuesto, también hay interacciones entre lípidos y proteínas que crean dominios de membrana. En la monocapa interna se producen agrupaciones de lípidos fosfatidil inositol en torno a proteínas. Estas agrupaciones se pueden controlar mediante la modificación de sus cargas eléctricas añadiendo o quitando fosfatos de sus cabezas polares del fosfatidil inositol.

### *Interacciones externas con el citoesqueleto y la matriz extracelular*

Las proteínas integrales de membrana también tienen la posibilidad de una libre difusión lateral. Pero se ha comprobado que las proteínas tienen numerosas restricciones a la movilidad, principalmente por culpa de las interacciones de sus dominios intra y extracelulares con moléculas del citoesqueleto y de la matriz extracelular, respectivamente (Figura 17). Estas interacciones anclan por tiempos más o menos prolongados las proteínas de membrana a lugares concretos de la superficie celular. Otra posibilidad es crear territorios a modo de cercados, donde las cercas son los filamentos del citoesqueleto, de manera que, sobre todo las proteínas, queden confinadas a regiones pequeñas delimitadas por el citoesqueleto. Los filamentos de actina y microtúbulos pueden controlar la difusión de las proteínas, además de los lípidos, creando barreras a modo de vallas en la superficie citosólica de la membrana, creando así dominios de membrana de lípidos sin la intervención del colesterol o los esfingolípidos. Las interacciones con el citoesqueleto son importantes puesto que cuando se desorganiza el citoesqueleto la membrana tiende a ser mucho más homogénea. Las células tienen otros mecanismos para confinar proteínas a determinados dominios celulares. Por ejemplo, en las células epiteliales del digestivo ciertos transportadores y enzimas están localizados sólo en la zona apical y otros en la basal gracias al cierre a modo de cinturón que realizan las uniones estrechas, como vimos en el capítulo dedicado a la matriz extracelular. Tal asimetría es esencial para el funcionamiento de la célula epitelial.

### *Curvatura y espesor*

Curvar una membrana es otra manera de crear dominios, y esta curvatura puede ser el proceso inicial de la formación de una vesícula, la extensión de

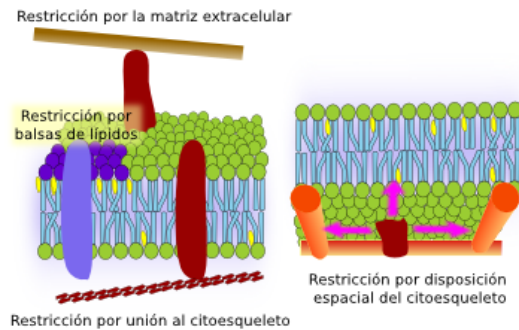


Figura 17: Los movimientos de las moléculas pueden estar restringidos por las interacciones directas con la matriz extracelular, con el citoesqueleto, aunque también se pueden limitar los movimientos por la inclusión en las balsas de lípidos o por la disposición del citoesqueleto (imagen de la derecha).

una expansión celular, el cambio o crecimiento de un orgánulo, o simplemente un pliegue que actúa como barrera a la difusión lateral de moléculas.

La maquinaria necesaria para curvar una membrana requiere a su vez un dominio de membrana para llevarlo a cabo. Determinadas composiciones lipídicas o zonas con diferente carga eléctrica son sitios de atracción para la maquinaria. Los fosoinositidos son lípidos que participan en este reclutamiento, particularmente PIP2 y PIP3. Son apropiados para esto puesto que su cabeza puede cambiar en carga y estructura mediante modificaciones químicas locales. Estos lípidos son a su vez mantenidos en el sitio por afinidad con las proteínas reclutadas. La creación inicial de un dominio para curvar una membrana ocurre también con la fostatidil serina, la cual, cuando cambia de hemicapa por acción de las flipasas, es capaz de ayudar a generar curvatura, y es retenida por proteínas como la caveolina.

Los microdominios de lípidos atraen a las proteínas que realmente curvan a las membranas de manera efectiva (Figura 19). Hay proteínas especializadas en crear curvatura de membranas. El dominio proteico

BAR (Bin/amphyphysin/Rsv161) es uno de ellos. Lo hace de dos maneras: mediante la creación de un andamiaje curvado sobre el que descansa la membrana o mediante inserciones de secuencias de aminoácidos en la membrana a modo de cuñas. Otros ejemplos son las caveolinas que también generan curvatura para formar caveolas, las tetraspaninas que generan túbulos en la membrana, los ESCRT que son responsables en los endosomas de crear las vesículas de los cuerpos multivesiculares, etcétera. Por último, los filamentos de actina son unos auténticos curvadores de membranas mediante polimerización, mediante la cual empuja a la membrana plasmática hacia afuera creando expansiones celulares. Muchas de las proteínas capaces de curvar la membrana son también unas activadoras de la polimerización de filamentos de actina.

Otros dominios físicos de las membranas, aunque creados por moléculas presentes en la propia membrana como las proteínas transmembrana, son regiones de diferente espesor o altura (Figura 18). Son formados por proteínas transmembrana que tienen del dominio hidrofóbico más largo de lo habitual y por tanto se acomodan mejor en la membrana cuando se rodean de lípidos con cadenas de ácidos grasos largos. Estas agrupaciones de lípidos y proteínas crean áreas de mayor grosor que excluyen a otras proteínas con secuencias de aminoácidos hidrofóbicos más cortas o a lípidos con cadenas de ácidos grasos con menos átomos de carbono.

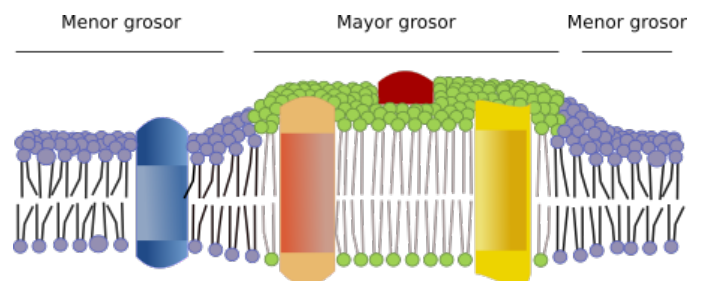


Figura 18: Dominio de membrana creado por diferencias de espesor.

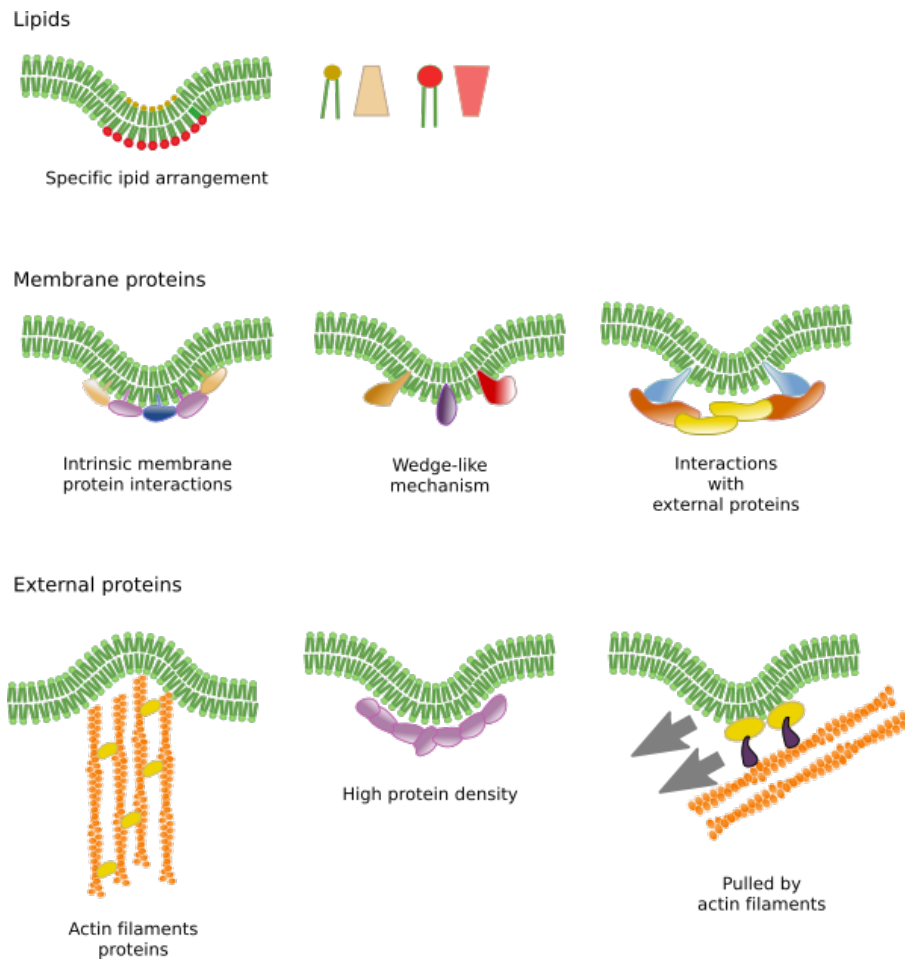


Figura 19: Algunos mecanismos moleculares que curvan las membranas de las células.

## 6 Asimetría, fusión, reparación

### 1. Asimetría

Las membranas celulares están formadas por una lámina lipídica con dos hemicapas. En las membranas de los orgánulos y en la plasmática existe una hemicapa orientada hacia el citosol y otra orientada hacia el interior del orgánulo o al exterior celular, respectivamente. La composición en lípidos, glúcidos y proteínas periféricas es distinta en ambas hemicapas. Además, las proteínas transmembrana tienen una orientación precisa. Esta desigual distribución de moléculas entre ambas hemicapas se denomina asimetría de membrana, y se conocía incluso antes de formularse el modelo de mosaico fluido de la membrana en 1972.

La generación y mantenimiento de esta asimetría es esencial para la célula. En la membrana plasmática, la hemicapa orientada hacia el exterior contiene una mayoría de los lípidos que poseen colina, como la fosfatidil colina y la esfingomielina, mientras que la fosfatidil etanolamina, fosfatidil inositol y la fosfatidil serina se localizan preferentemente en la hemicapa interna. Esto es interesante porque crean una distribución diferente de cargas entre ambas superficies de la membrana, que contribuye al potencial de membrana. Se ha visto que en ausencia de iones la membrana plasmática es capaz de producir un potencial de membrana por sí misma debido a la mayor concentración de cargas negativas de la monocapa interna. Además, esta asimetría facilita la asociación específica de proteínas que necesitan un ambiente eléctrico determinado y que es aportado por la naturaleza química de las cabezas de los lípidos. Otro ejemplo es el lípido fosfatidil inositol, localizado en la hemicapa interna, que al ser modificado por ciertas fosfolipasas se divide en dos moléculas, una de las cuales viaja por el citosol y actúa como segundo mensajero. También son importantes las propiedades físicas que tal asimetría aporta a las membranas y, por ejemplo, parece que una determinada composición lipídica de la hemicapa citosólica facilita la formación de vesículas hacia el citosol, es decir, se curva más fácilmente hacia el citosol.

La rotura de esta asimetría lipídica funciona a ve-

ces como una señal de que hay alteraciones en la célula. Por ejemplo, las células que sufren apoptosis, muerte celular programada, exponen rápidamente la fosfatidilserina en la monocapa externa y esto es una señal para que los macrófagos eliminen esa célula. De hecho, en la membrana plasmática de las células sanas hay proteínas "patrullando" en la membrana plasmática que cuando detectan una fosfatidilserina en la monocapa externa la devuelven rápidamente a la interna. También es importante la rotura de la asimetría de los lípidos en los eritrocitos para el inicio de la coagulación sanguínea. Incluso algunos virus con membrana exponen en su monocapa externa fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina para ser incorporados a las células con más facilidad por macropinocitosis o fagocitosis.

Aunque cuando se habla de asimetría estamos refiriéndonos sobre todo a los lípidos, también hay una distribución u organización desigual de los glúcidos y de las proteínas entre las dos monocapas de las membranas celulares. Los glúcidos se localizan preferentemente en la hemicapa externa de la membrana plasmática formando el glicocálix, y en la no citosólica de los lisosomas y endosomas, como veremos más adelante. Esto hace que actúen como centros de reconocimiento y protección para las células. Las proteínas también tienen una orientación precisa en la membrana, con un dominio citosólico y otro extracelular o en el interior de los orgánulos. Esto es claro cuando observamos a los receptores de la membrana plasmática, los cuales tienen que tener su centro de reconocimiento orientado hacia el lado extracelular.

¿Dónde y cómo se produce la asimetría?

#### Lípidos

La distribución asimétrica de los lípidos (Figura 20) se produce principalmente en el aparato de Golgi, y en menor medida en otros compartimentos celulares. Curiosamente, en el retículo endoplasmático, donde mayoritariamente se sintetizan los lípidos, hay una distribución muy parecida entre las dos hemicapas. Para los lípidos con cabeza polar grande es difícil cruzar de una hemicapa a la otra (movimiento del tipo "flip-flop") por la barrera que supone el ambiente hidrófobo que generan las cadenas de ácidos



grasos. Sin embargo, para otros lípidos con zona polar poco voluminosa, como el colesterol, diacilglicerol, ceramida o ácidos grasos protonados, el cambio entre monocapas es muy frecuente. Los glicero-fosfolípidos de cabezas polares grandes pueden salvar la barrera hidrófoba de los ácidos grasos mediante unos transportadores específicos, o traslocasas, localizados en las membranas. Hay tres tipos: flipasas, flopasas y mezcladores (“scramblases”)(Figura 21). Estas proteínas se encargan de transportar glicero-fosfolípidos entre las dos hemicapas y generar asimetría. Las flipasas transportan lípidos hacia la hemicapa interna, las flopasas hacia la hemicapa externa y las mezcladoras en ambas direcciones. Las mezcladoras no necesitan ATP para llevara cabo su función. Esta desigual distribución de los lípidos se mantiene por la propia dificultad de los movimientos “flip-flop”. Por ejemplo, los esfingolípidos, que no son translocados, permanecen en la monocapa donde se sintetizan: la interna del aparato de Golgi, que se será posteriormente la externa de la membrana plasmática. Más del 80 % de los esfingolípidos de la membrana plasmática se localizan en la monocapa externa.

Estas proteínas se distribuyen desigualmente por las diferentes membranas de la célula para aportar a cada membrana sus asimetría lipídica característica. Incluso dentro de una misma familia puede haber subtipos con diferente regulación. Como se mencionó antes, la apoptosis provoca la rotura de la asimetría de la membrana plasmática que desencadena la fagocitosis de la célula. Esta rotura se debe a una activación puntual de una proteína mezcladora que se encuentra en dicha membrana. Sin embargo, otra proteína mezcladora que actúa en el retículo endoplasmático está funcionando siempre, y por eso las dos hemicapas de este orgánulo son muy parecidas. Otro ejemplo, en la membrana del eritrocito hay proteínas mezcladoras que se activan con la entrada masiva de calcio y favorecen la coagulación sanguínea.

### Glúcidos

La distribución de los glúcidos, localizados en la hemicapa externa de la membrana plasmática y en la interior de endosomas y lisosomas, se produce durante su síntesis, primero en el retículo endoplasmático y posteriormente en el aparato de Golgi. En el

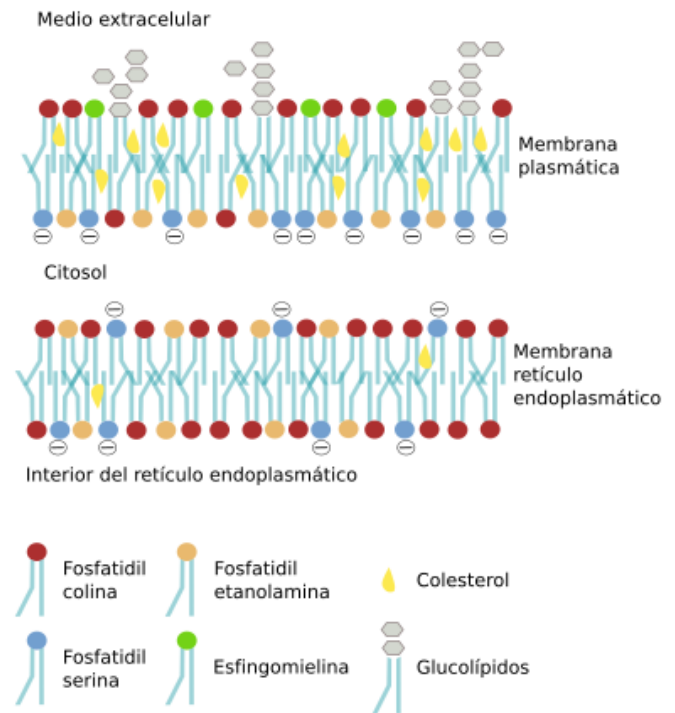


Figura 20: La distribución y organización de las moléculas en las dos hemicapas de las membranas puede ser diferente. Esto es claro para los lípidos en la membrana plasmática (arriba), pero no tanto en la del retículo endoplasmático (abajo). Se indica la carga negativa de la fosfatidil serina para mostrar la diferente distribución de cargas entre ambas monocapas de la membrana plasmática, pero no corre lo mismo en la membrana del retículo endoplasmático. Los glúcidos también se distribuyen asimétricamente en la membrana plasmática. Sin embargo, las proteínas se orientan y disponen de manera asimétrica tanto en las membranas del retículo como en la plasmática (no mostrado).

retículo endoplasmático, la síntesis comienza en la cara citosólica de sus membranas y termina en el cara interna. En el aparato de Golgi toda la síntesis ocurre en la cara interna de las cisternas.

### Proteínas

La asimetría de las proteínas se produce durante su síntesis en el retículo endoplasmático, aunque las proteínas asociadas a la cara citosólica se sintetizan en el citosol.

### 2. Rotura y fusión de membranas

Una de las propiedades de las membranas más útiles para la célula es la capacidad de romperse y



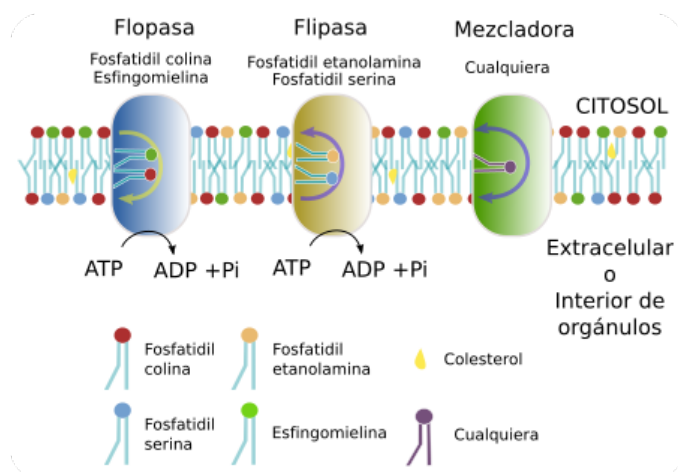


Figura 21: Proteínas encargadas de redistribuir los diferentes lípidos entre las dos monocapas de las membranas. La localización de estas proteínas varía entre orgánulos y entre tipos celulares. Flipasas, flopasas son en realidad dos familias de proteínas cuyos miembros se distribuyen diferencialmente. (Modificado de Quazi y Molday, 2011).

volver a ser fusionadas. Ello permite que los compartimentos intracelulares puedan ser tremendamente plásticos, es decir, crecer, dividirse, fusionarse, liberar fragmentos en forma de vesículas membranosas en un compartimento que viajan a otro con el que se fusionan, etcétera. ésta es la base del transporte vesicular que veremos en los apartados siguientes. Esta característica de las membranas es también necesaria durante la etapa de la mitosis denominada citocinesis donde la membrana citoplasmática debe crecer en superficie, romperse y luego fusionarse para formar dos células hijas independientes. Estos procesos de rotura y de fusión de membranas están gobernados principalmente por las proteínas, entre las que se destacan las SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor), pero también por las propiedades fisicoquímicas de los lípidos que componen las membranas.

### 3. Reparación de membranas

Numerosos procesos naturales o la manipulación experimental de las células provocan la rotura de las membranas celulares. Por ejemplo, en los tejidos vivos sometidos a tensiones hay un proceso de rotura de la membrana plasmática, como ocurre frecuentemente en las células musculares. Por ejemplo, los car-

diomiocitos sufren pequeñas roturas periódicamente que reparan constantemente. Pero también en los experimentos de clonación se necesita meter una pipeta, la captación de vectores o ADN supone a veces la poración de las membranas celulares, la propia manipulación supone roturas de membrana. La rotura de la membrana plasmática es letal para la célula si se prolonga más de unos cuantos segundos. Las células cuentan con mecanismos para reparar estos daños y mantener así las diferencias entre el medio interno y externo. Los tejidos que no son capaces de reemplazar a sus células como es el caso del sistema nervioso, estos mecanismos de reparación son especialmente interesantes.

Hay dos maneras de sellar la membrana según el tipo de daño que se produzca. Cuando los daños son pequeños (normalmente menores a 0.2  $\mu\text{m}$ ) (Figura 22) las propiedades de los lípidos de la membrana son suficientes para repararlos. Ello es debido a que los lípidos en el borde de la membrana adoptan una disposición inestable que fuerza a dichos bordes a encontrarse y a sellarse. La rapidez con que este proceso ocurre depende de la tensión de la membrana, que depende a su vez de los puntos de anclaje, bien al citoesqueleto o a la matriz extracelular. Cuando se produce una rotura entra calcio a favor de gradiente de concentración, lo que hace que el citoesqueleto se desorganice parcialmente en la zona dañada y su efecto sobre la membrana disminuye, se rebaja así la tensión y aumenta la velocidad de resellado. Las proteínas ESCRT, que participan en los procesos membranosos de formación de vesículas internas en los cuerpos multivesiculares, también participan en el sellado de pequeñas roturas de membrana (menores de 100 nm de anchura). En membranas modelo in vitro se ha visto que se generan constantemente pequeños agujeros de no más de pocas decenas de nanómetros consecuencia de la fluidez y disposición de los lípidos. Esto no se considera herida y se cierran solos por la acción de los lípidos.

Cuando los daños son grandes (más de 0.2-0.5  $\mu\text{m}$ ) los bordes rotos libres de la membrana están demasiado lejos para que puedan autosellar y se pone en funcionamiento un mecanismo de respuesta celular (Figura 23). La reparación debe durar unos pocos segundos a decenas de segundos antes de que la célula

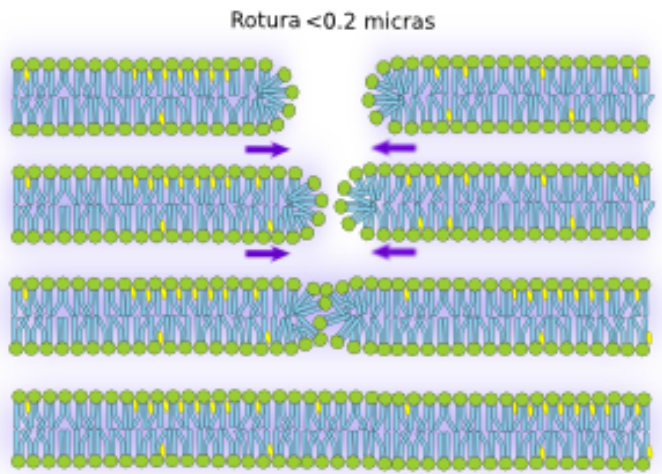


Figura 22: Cuando las roturas de la membrana son pequeñas, menores a unas 0.2 micras, las propiedades moleculares de los lípidos son suficientes para cerrar el hueco (Modificado de McNeil y Steinhardt, 2003)

muera. Para que se active la respuesta celular, el daño debe ser suficientemente grande y duradero. Este tipo de roturas dispara la entrada masiva de calcio en la célula, lo que produce alteraciones celulares que, si se mantiene durante mucho tiempo, desencadenan la apoptosis (muerte celular programada), además de la pérdida de citoplasma. Se ha comprobado que en medios carentes de calcio los huevos de erizo de mar no reparan sus membranas y mueren. Pero este incremento de calcio dispara también los mecanismos de reparación. Curiosamente ni el cloro, ni el sodio, ni el potasio parecen participar en los mecanismos de reparación de las membranas. La rotura amplia produce una gran entrada de calcio, que dispara vías enzimáticas para la formación y fusión de compartimentos membranosos próximos al lugar de la rotura con los bordes de la membrana plasmática. Entre los compartimentos implicados en la fusión estarían los endosomas, los lisosomas, vesículas próximas y otros compartimentos especializados de distintos tipos celulares. Los lisosomas parecen especialmente importantes en este proceso. La endocitosis en la propia célula y la desorganización de las cisternas del retículo ayudarían a crear compartimentos que se fusionarían con la zona de rotura. También parecen actuar procesos de oxidación de ciertas proteínas que traban las vesículas en el lugar del agujero para que luego el

calcio facilite su fusión. El calcio, además, activa a enzimas proteasas que favorecen el proceso de sellado, probablemente porque eliminan el citoesqueleto de la zona, lo que favorece el movimiento de los compartimentos membranosos en la zona de rotura. Los filamentos de actina movilizados parecen formar una especie de anillo en torno a la rotura que se va cerrando, tirando de membrana nueva hacia la rotura. Se ha propuesto que el mecanismo de fusión de membranas desarrollado por los eucariotas fue en realidad inventado para reparar las roturas que se producían en las membranas de las primeras células. Estos mecanismos se usaron después para el crear el tráfico intracelular.

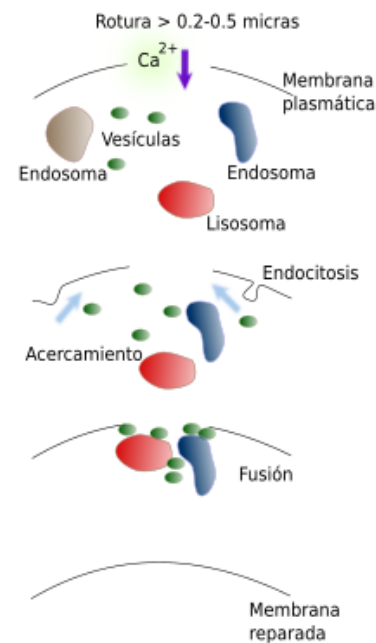


Figura 23: Cuando las roturas de la membrana son grandes, más de 0.2-0.5 micras, ocurre una gran entrada de calcio que dispara procesos similares a los de la exocitosis. Los orgánulos próximos son conducidos a la zona del daño, se fusionan con la membrana plasmática.

El mecanismo propuesto según el cual se forma un gran compartimento por la fusión de vesículas internas, y es éste el que se fusiona con la zona rota, propuesto por McNeil, no tiene soporte experimental. No se ha observado en microscopía electrónica y las mediciones eléctricas sugieren que el proceso de sellado es un mecanismo progresivo. Además, el sellado es más

rápido en aquellas células con muchos compartimentos.

Las células y los tejidos tienen mecanismos para adaptarse a las tensiones mecánicas repetitivas: la matriz extracelular se especializa, aumentan los complejos de unión, aumentan los filamentos intermedios del citoesqueleto, aumenta las dimensiones y el número de compartimentos membranosos celulares, etcétera. En los cultivos celulares se pueden estudiar las respuestas de las células a las tensiones mecánicas. Se ha comprobado que ante un estiramiento del 10-15% las células aumentan su superficie de membrana por fusión de compartimentos internos. Esto ocurre normalmente en las células de la vejiga urinaria, que sufren grandes variaciones de tensión. Cuando las células en cultivo son estiradas dos veces, en la segun-

da se produce una reparación más rápida que en la primera. Se observa que la cantidad de vesículas producidas por el aparato de Golgi es mayor de lo normal, por lo que la célula puede responder con mayor eficacia. La sujeción de la células a la matriz extracelular también se ve reforzada. Así, las proteínas del citoesqueleto y de la matriz extracelular se incrementan en número para adaptarse a las tensiones mecánicas repetitivas.

Hay que distinguir entre reparación de membrana y regeneración celular. La reparación de una membrana es reparar una rotura. La regeneración celular es además un mecanismo para recuperar la parte de la célula que se perdido durante el daño, se manera que la célula tiene que sintetizar y reconstruir la parte celular dañada y recuperar su situación previa.

## 7 Síntesis

Las moléculas que forman parte de las membranas provienen principalmente de dos orgánulos: el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. El proceso de síntesis de cada tipo de moléculas lo trataremos con más detalle cuando tratemos estos orgánulos. Así, la síntesis de lípidos se estudiará cuando hablemos del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, la de las proteínas cuando nos centremos en el retículo endoplasmático rugoso y los glúcidos cuando abordemos el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. Asimismo, en el apartado dedicado a cada orgánulo membranoso de la célula estudiaremos cómo y de dónde proceden las moléculas que lo forman. Aquí haremos un resumen.

Las membranas están en perpetua renovación, sus moléculas son degradadas y sintetizadas de nuevo continuamente. Mediante marcaje de aminoácidos se ha comprobado que las proteínas de alto peso molecular de la membrana plasmática se renuevan cada 2-5 días, mientras que las de bajo peso molecular lo hacen cada 7-13 días. Los lípidos lo hacen cada 3-5 días. La mayoría de los componentes de las membranas celulares se sintetizan en el retículo endoplasmático. Esto es cierto para las proteínas y para la mayoría de los lípidos, mientras que algunos lípidos y la mayor parte de los glúcidos son sintetizados en el aparato de Golgi.

El transporte de estas moléculas desde el retículo endoplasmático o desde el aparato de Golgi hasta su destino final se hace en gran parte mediante vesículas siguiendo la ruta del tráfico vesicular. Las moléculas viajan formando parte de la propia membrana de la vesícula que luego será membrana del compartimento diana una vez se fusione con él. Sin embargo, los lípidos también se pueden transportar entre membranas mediante proteínas transportadoras o intercambiarse entre membranas en las zonas de contacto físico entre membranas.

El retículo endoplasmático fabrica proteínas para sí mismo, y para todas las demás membranas de la célula, exceptuando quizá a las mitocondrias y los plastos. Las proteínas de las membranas de las mitocondrias y de los plastos, como los cloroplastos, se sintetizan en ribosomas libres en el citosol o son

producidas por el propio orgánulo, puesto que estos dos orgánulos contienen ADN, ribosomas y toda la maquinaria para la síntesis proteica. El retículo endoplasmático también produce glicerofosfolípidos y colesterol para todas las membranas, incluidas las de las mitocondrias y las de los cloroplastos, los cuales reciben los lípidos gracias a proteínas transportadoras o por contactos directos de sus membranas.

Merece mencionar como caso aparte a los peroxisomas. Recientemente se ha postulado que se originan a partir de vesículas emitidas por las membranas del retículo endoplasmático y de las mitocondrias. Sin embargo, se ha demostrado que proteínas producidas por los ribosomas citosólicos son incorporadas a sus membranas, luego las fuentes de sus moléculas de membrana son variadas.

En el caso de la membrana plasmática la principal fuente de moléculas son las vesículas que se fusionan con ella, las cuales provienen del aparato de Golgi y de los endosomas tempranos. La renovación de las moléculas de la membrana plasmática se produce por la fusión de vesículas (exocitosis) y por la formación de vesículas en la propia membrana (endocitosis) que llevarán parte de la membrana. El balance entre las vesículas que llegan y las que salen hace que la membrana plasmática pueda variar la cantidad y proporción de sus moléculas. Algunas de las vesículas que se forman en la membrana se fusionan con los endosomas tempranos. Parte de esas moléculas pueden volver a la membrana plasmática en vesículas emitidas por los propios endosomas tempranos. Esto permite que se pueda cambiar la composición y cantidad de moléculas de la membrana plasmática sin necesidad de un costoso proceso de síntesis y degradación.

Las membranas de los endosomas y de los lisosomas, y de las vacuolas de las plantas, provienen en gran parte de las vesículas de endocitosis formadas en la membrana plasmática, pero también de las vesículas enviadas por el Golgi.

Por último cabe mencionar que la composición química de las membranas, sobre todo la composición lipídica, puede cambiar mediante modificaciones químicas pueden transformar en otros mediante modificaciones químicas de sus cabezas polares gracias enzimas. Incluso algunos lípidos son elimina-

dos en la propia membrana por enzimas tipo lipasa.

## 8 Transporte

Las membranas suponen una barrera a la libre difusión de iones y moléculas cargadas eléctricamente. Sin embargo, la mayoría de las moléculas con actividad biológica, tales como iones, azúcares, péptidos, e incluso lípidos, han de cruzar la membrana de forma selectiva para desempeñar sus funciones. Pensemos, por ejemplo, en la glucosa o en los iones que crean gradientes electroquímicos. Como dijimos en apartados anteriores la creación de gradientes entre ambos lados de la membrana es necesaria puesto que se usan en muchos aspectos de la fisiología celular. Aproximadamente el 10 % de los genes de una célula están relacionadas con transportadores de membrana, lo que nos da una idea de la importancia de este mecanismo para el célula. Pero para que estos gradientes sean útiles es necesario que la célula pueda crearlos, regularlos y romperlos cuando lo necesite. Conocer el transporte de membrana no sólo es importante para saber cómo funciona una célula sino por ejemplo para sintetizar fármacos que lleguen a sus dianas en el interior de las células.

En la membrana existen unas proteínas especializadas tanto en el transporte de moléculas necesarias para el metabolismo como en la creación y modificación de los gradientes electroquímicos. Son proteínas transmembrana que se agrupan en tres tipos: bombas, transportadores y canales.

### 1. Bombas

Las bombas son proteínas transmembrana que transportan iones o moléculas de un lado al otro de la membrana en contra de sus gradientes de concentración, con gasto de energía (Figura 24). También se llaman transportadores activos primarios. La energía la pueden obtener de diferentes fuentes: de la luz, de reacciones de óxido-reducción o de la hidrólisis del ATP, siendo esto último lo más frecuente. Las bombas son creadoras de gradientes puesto que transforman energía química o electromagnética (luz) en gradiente electroquímico que luego será usado para otras necesidades celulares, como veremos más adelante. No existe una gran diversidad molecular de bombas y se pueden clasificar según la fuente de energía. a) Usan la luz como fuente energética. Por

ejemplo, la bacteriorodopsina utiliza la luz para crear un gradiente de protones en las membranas de algunos procariotas. b) Utilizan potenciales de óxido-reducción para crear gradientes. Los complejos de las cadenas de transporte de electrones de las mitocondrias aprovechan cambios de óxido-reducción para mover protones desde la matriz al espacio intermembranoso, entre las dos membranas. c) Usan ATP como fuente de energía. Dentro de este grupo hay varios tipos. Las hay que introducen protones en los orgánulos, como las presentes en las membranas de los lisosomas que producen pH ácidos para permitir la degradación de moléculas. A este grupo también pertenecen las ATPasas de las mitocondrias y de los cloroplastos que realizan el proceso contrario, utilizan un gradiente de protones para sintetizar ATP. Aunque también pueden consumir ATP para producir un gradiente de protones. Otro tipo de bombas que utilizan ATP transportan iones de un lado a otro de la membrana. Una de las más importantes es la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , responsable de la creación de los gradientes iónicos de las membranas plasmáticas y que permite la excitabilidad de las neuronas, de las células musculares, la absorción de los alimentos por las células del aparato digestivo, etcétera. Nos podemos hacer una idea de la importancia de estas bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en las células animales sabiendo que consumen hasta el 25 % del total del ATP celular. A este grupo pertenecen también las bombas que transportan cationes como el calcio, por ejemplo la que saca calcio del retículo endoplasmático de las células musculares en cada contracción muscular. Por último tenemos las bombas denominadas ABC que usan ATP para mover una gran variedad de moléculas entre ambos lados de la membrana. Aparecen en todas las células conocidas y son capaces de transportar desde iones, hasta monosacáridos, aminoácidos, polisacáridos y polipéptidos.

### 2. Transportadores

Los transportadores son proteínas transmembrana que usan gradientes electroquímicos para mover moléculas entre ambos lados de la membrana (Figura 25). Este tipo de movimiento se denomina difusión facilitada: difusión porque es un movimiento pasivo generado por el gradiente electroquímico existente y facilitada puesto que es el transportador el que la per-



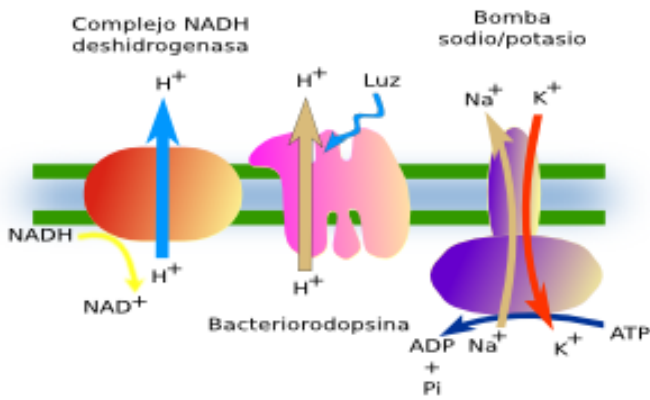


Figura 24: Ejemplos de proteínas que permiten el transporte de iones con gasto de energía, denominadas bombas. El primer ejemplo (más a la izquierda) es un complejo de la cadena respiratoria de las mitocondrias. A continuación una bacteriorodopsina, que usa la luz visible para mover protones a través de la membrana y por último, una bomba que intercambia sodio y potasio, ayudando a establecer los gradientes de estos iones en la membrana plasmática. (Modificado de Alberts et al., 2002).

mite. Los transportadores son muy numerosos, más de 100 familias, y aparecen en todas las membranas de la célula. El mecanismo de transporte supone un reconocimiento de la molécula o moléculas a las que van a transportar y un cambio conformacional del transportador que posibilita el trasiego de las moléculas entre ambos lados de la membrana. El transporte puede ser de distintos tipos. El transporte uniporte supone mover una molécula a favor de su gradiente de concentración. A los transportadores que realizan este tipo de transporte se les llama transportadores primarios. El cotransporte permite la translación simultánea de dos elementos (dos moléculas, una molécula y un ión, o dos iones) entre ambos lados de la membrana. Si el sentido en el que viajan los dos elementos es opuestos se denomina antiporte y si los dos viajan en el mismo sentido se denomina simporte. En los movimientos de cotransporte un elemento suele viajar a favor de gradiente de concentración y utiliza esa fuerza para mover al otro elemento, que viaja en contra de su gradiente de concentración. Por ejemplo, las células cardíacas utilizan el transportador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  para sacar calcio en contra de gradiente desde el citosol hacia el exterior celular aprovechando el gradiente de

$\text{Na}^+$ , que siempre es mayor fuera de la célula que en el citosol. Los transportadores que realizan antiporte suelen intercambiar elementos parecidos: catión por catión, anión por anión, azúcar por azúcar, etcétera. Sin embargo, en el simporte se pueden transportar moléculas diferentes. Por ejemplo, en las células intestinales se emplea el gradiente de  $\text{Na}^+$  para incorporar D-glucosa. A los transportadores que realizan cotransporte se les llama a veces transportadores secundarios activos porque utilizan la energía de un gradiente, pero realmente el ATP se gastó previamente para crear dicho gradiente.

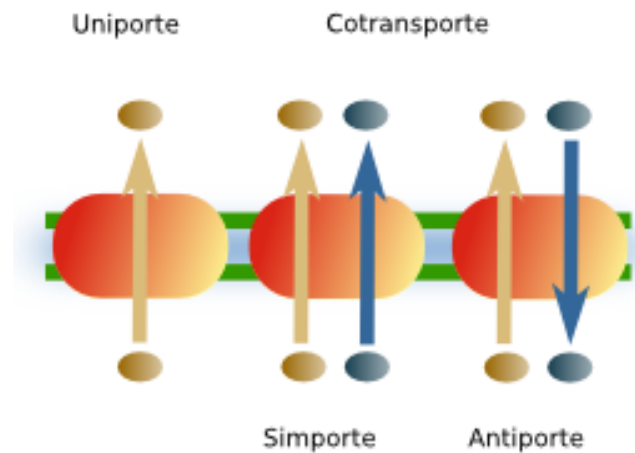


Figura 25: Esquema de los distintos tipos de transporte llevado a cabo por los transportadores. Pueden ser uniporte si transportan una sola molécula a favor de gradiente. También hay transportadores que cotransportan dos moléculas distintas aprovechando el gradiente de concentración de una de ellas. Si las dos viajan en un mismo sentido tenemos un cotransporte simporte y si lo hacen en sentido contrario antiporte (modificado de Alberts et al., 2002).

### 3. Canales

Los canales son proteínas integrales que crean poros o conductos hidrofílicos que comunican ambos lados de la membrana (Figura 26). Tienen la propiedad de poder abrir o cerrar dicho conducto según ciertas condiciones. Su principal función es regular los gradientes iónicos entre ambos lados de la membrana, por tanto alterar el potencial electroquímico de ésta, hecho que se transformará en información para la célula. También son necesarios para la secreción o

absorción de sustancias como ocurre en el riñón. En cualquier caso es siempre un transporte pasivo puesto que los iones siempre viajan a favor de gradiente de concentración y la selección de los iones por los distintos tipos de canales depende del diámetro del canal hidrofílico. Hay una gran diversidad de canales y se llaman en función de la sustancia que dejen pasar, como canales de agua (acuaporinas), de cationes, de aniones, de calcio, de potasio, etcétera. Además, en función de cómo se regula su apertura se llaman canales dependientes de voltaje, mecanosensores, dependientes de ligando, termorreceptores, etcétera. Como hemos dicho, la apertura o cierre del canal puede modularse. Si cambia con la variación del potencial electroquímico de la membrana se denominan canales dependientes de voltaje. También pueden modularse por la unión de ligandos o por modificaciones covalentes, por ejemplo por fosforilación. Realizan funciones trascendentales para el organismo como la excitabilidad neuronal, contracción muscular, prevención de la poliespermia temprana (evitar que más de un espermatozoide se una a un ovocito), etcétera.

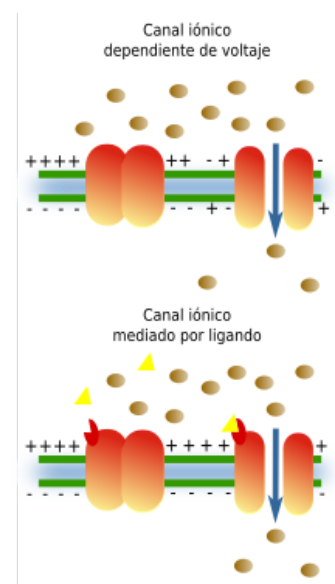


Figura 26: Los canales iónicos son conductos hidrofílicos que permiten el paso de iones a favor de gradiente de concentración. Pueden ser canales dependientes de voltaje cuando su apertura o cierre están regulados por el potencial de la membrana o dependientes de ligando cuando es el reconocimiento de una molécula, por ejemplo un neurotransmisor, lo que provoca su apertura. (Modificado de Alberts et al., 2002).

## 9 Adhesion

Las células de los organismos pluricelulares se organizan en tejidos y órganos. Esta disposición depende en gran medida de su capacidad para adherirse bien a la matriz extracelular o a otras células. En los tejidos animales la adhesión se realiza por medio de las denominadas proteínas de adhesión, las cuales se encuentran ancladas a la membrana plasmática. Estas proteínas han posibilitado la formación de los cuerpos de los animales, todos ellos pluricelulares. De hecho, las moléculas de adhesión de los diversos grupos de animales, incluyendo a las esponjas marinas, son muy parecidas entre sí. La adhesión no sólo sirve para anclar y situar a las células para formar andamiajes tridimensionales, sino también como una forma de comunicación celular. Es decir, el grado de adhesión y a quién se adhieren las células es un tipo de información útil para la célula.

La adhesión también sirve para que las células se puedan mover por el tejido o entre tejidos. Hay que tener en cuenta que las células no se desplazan nadando sino reptando. Por tanto, para moverse las células necesitan primero perder la adhesión que las mantiene fija y posteriormente exponer otras moléculas que permitan crear puntos de anclaje y arrastrar el citoplasma en la dirección del movimiento. Es interesante que en algunas circunstancias, como durante el desarrollo embrionario, las células se mueven en grupos de manera coordinada, para lo cual son necesarias las adhesiones célula-célula.

Las proteínas de adhesión se disponen en la superficie celular, pudiendo difundir lateralmente por la membrana. Cuando se unen a una molécula extracelular quedan ancladas. Individualmente, la fuerza con la que se adhieren no es muy grande pero al ser muchas moléculas generan una fuerte adhesión actuando a modo de Velcro. Algunas de las moléculas de adhesión pueden interaccionar lateralmente entre sí, y con otras proteínas, para formar grupos que aumentan la fuerza de adhesión en puntos determinados de la superficie celular formando uniones focales y complejos de unión. Las células son capaces de controlar la intensidad de la adhesión y a quién se unen mediante diversos mecanismos. Pueden variar el tipo

y la cantidad de moléculas de adhesión que exponen en su membrana plasmática mediante el control de su síntesis y degradación, o secuestrándolas temporalmente en compartimentos internos mediante endocitosis y exocitosis. Otro mecanismo es mediante la activación o inactivación temporal de las moléculas que están en la membrana.

Hay dos tipos de moléculas de adhesión, aquellas que unen la célula a la matriz extracelular y aquellas que establecen uniones directas entre dos células contiguas.

### 1. Adhesión de la célula de la matriz extracelular

Las integrinas son las moléculas más importantes en la adhesión de la célula a la matriz extracelular. Son una gran familia de proteínas transmembrana presentes en prácticamente todos los animales. Estructuralmente están formadas por dos subunidades (alfa y beta) (Figura 27). En mamíferos hay 18 unidades alfa y 3 unidades beta que por combinación pueden formar hasta 24 integrinas diferentes, las cuales se expresan según el tejido o estado fisiológico de la célula. Cada una tiene 3 dominios moleculares: un dominio intracelular que contacta con los filamentos de actina del citoesqueleto (algunas veces con los filamentos intermedios), otro extracelular globular que es capaz de unirse al colágeno, fibronectinas y lamininas, y un dominio intramembrana formado por secuencias de aminoácidos hidrófobos entre las cadenas de ácidos grasos de la membrana. La capacidad de las integrinas para unirse a moléculas de la matriz extracelular y al citoesqueleto permite una continuidad estructural mecánica entre el interior y el exterior de la célula. Pero además permite modificar el comportamiento celular en función de las moléculas presentes en la matriz extracelular (actúan como receptores). Esto es posible porque el estado de adhesión de la integrina se transmite a su dominio citosólico, el cual interactúa con proteínas que son capaces de viajar por el interior del citoplasma para afectar a rutas moleculares o viajar al interior del núcleo para alterar la expresión génica. También la célula puede modificar su capacidad de adhesión cambiando el número de integrinas, sintetizando subunidades de integrinas particulares, o modificando su fuerza de unión tras modificaciones de

su dominio intracelular. En general la intensidad de la adhesión de las integrinas es menor que la de otras proteínas de adhesión.

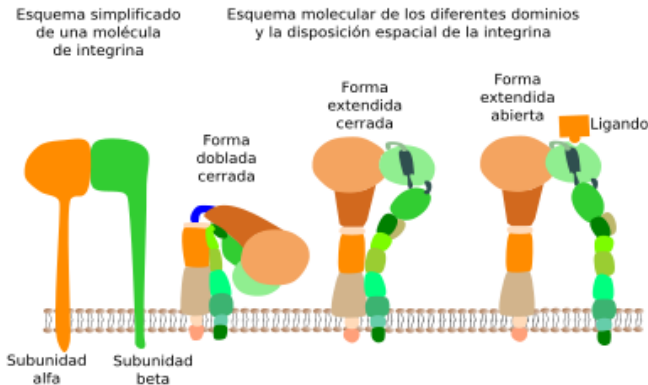


Figura 27: Integrinas en diferentes estado de activación (modificado de Luo et al., 2007)

Las integrinas suelen aparecer asociadas en la membrana plasmática formando las denominadas adhesiones focales y también formar agregados mayores como son los hemidesmosomas. En el caso de las integrinas que forman parte de los hemidesmosomas, su dominio citosólico está en contacto con filamentos intermedios y no con los de actina. La fuerza de unión de una célula a la matriz extracelular depende pues de la cantidad, tipo y estado de las integrinas que presenta en su membrana plasmática.

## 2. Adhesión entre células.

Estas moléculas de adhesión se encargan de adherir directamente unas células a otras. Hay cuatro tipos: cadherinas, inmunoglobulinas, selectinas y algunos tipos de integrinas (Figura 28). Las cadherinas se encuentran en la superficie de la mayoría de las células animales y forman uniones homotípicas, es decir, reconocen a otras cadherinas en la célula adyacente. Tienen la capacidad de asociarse lateralmente y formar grupos o focos de mayor adhesión puntual. Hay más de 100 cadherinas diferentes y se dividen en clásicas y desmosomales (estas últimas se encuentran en complejos de unión). El nombre de cadherina viene de calcium y adhesión porque necesitan el calcio para adherirse. Son una superfamilia de proteínas cuyos miembros se distribuyen por diferentes tejidos. Así, la N-cadherina se expresa en el tejido nervioso, la E-cadherina en el tejido epitelial, etcétera. Es por

ello que juegan un papel importante en la segregación de poblaciones celulares en los distintos tejidos. Son especialmente importantes durante el desarrollo embrionario. Las cadherinas denominadas desmogleínas y desmocollinas son parte estructural de los desmosomas (macula adherens) y uniones adherentes (zonula adherens).

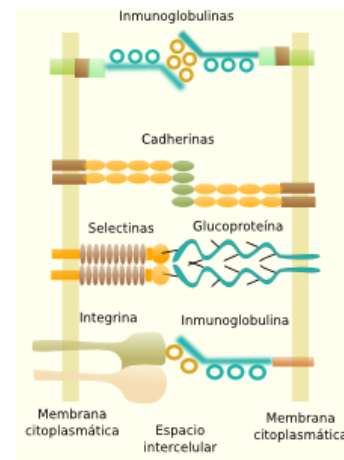


Figura 28: Principales proteínas transmembrana que realizan contactos célula-célula (modificado de Hynes, 1999)

Las moléculas de adhesión del tipo inmunoglobulina forman uniones homofílicas con inmunoglobulinas presentes en la célula adyacente, aunque también pueden realizar uniones heterofílicas con otro tipo de moléculas. Es también una gran familia de proteínas con distribución específica de sus miembros en los distintos tejidos. Por ejemplo, la N-CAM aparece en el sistema nervioso. Sus uniones no son tan fuertes como las de las cadherinas y parece que actúan ajustando de forma más fina la asociación entre células de un mismo tejido. Las selectinas son también proteínas de adhesión entre células, pero forman uniones heterofílicas, es decir, se unen a moléculas de diferente tipo de la otra célula, en concreto a glúcidos presentes en la célula vecina. Esto es gracias a que poseen un dominio que tiene apetencia por determinados azúcares (ácido siálico y fucosa). Son importantes en la unión de los glóbulos blancos a las paredes del endotelio cuando abandonan el torrente sanguíneo para adentrarse en los tejidos. Las integrinas, que antes vimos como moléculas que median la adhesión de las células a la matriz extracelular, también pueden mediar adhesiones célula-célula. En

concreto, algunas integrinas pueden formar uniones con algunas moléculas transmembrana del tipo de las inmunoglobulinas.

En algunas células existen otras proteínas de adhesión denominadas ocludinas y claudinas que forman uniones célula-célula y que se agrupan formando los complejos de unión denominados uniones estrechas.

## 10 Complejos de unión

Como hemos visto en el apartado anterior las células se anclan a la matriz extracelular y a otras células mediante unas proteínas especializadas. Las integrinas, cadherinas, selectinas e inmunoglobulinas son las más importantes. A veces se producen uniones tan especializadas y desarrolladas que forman estructuras macromoleculares denominadas complejos de unión y uniones focales, las cuales son fundamentales para mantener la cohesión de muchos tejidos, principalmente los epitelios, el tejido muscular y el nervioso.

Los complejos de unión se clasifican según su forma, las moléculas de adhesión que los componen, los elementos a los que se unen y sus interacciones con el citoesqueleto. La primera vez que se observaron fue con el microscopio electrónico y se clasificaron morfológicamente, pero fueron las técnicas de biología molecular las que permitieron desentrañar sus estructuras moleculares.

### 1. Uniones estrechas

Las uniones estrechas o zonula ocludens (Figura 29) se encuentran en diferentes tipos celulares, como en las partes apicales de los epitelios, en los endotelios del sistema nervioso, en los hepatocitos, y en el tejido muscular cardíaco. Establecen uniones tan fuertes y estrechas entre las células contiguas que prácticamente no dejan espacio intercelular entre sus membranas plasmáticas.

En el caso de las células epiteliales forman una especie de cinturón que rodea todo el perímetro celular. Además de mantener cohesionadas fuertemente a las células realizan otras dos funciones. En los epitelios, por ejemplo en el epitelio digestivo, impiden la difusión intercelular de moléculas evitando que las sustancias del interior del tubo digestivo penetren en el organismo por los espacios intercelulares. Esto obliga a las sustancias a ser captadas selectivamente por parte de las células epiteliales, donde son transformadas y liberadas al torrente sanguíneo. Pero, además, las uniones estrechas permiten la polaridad de las células epiteliales puesto que impiden la difusión lateral de moléculas insertas en sus membranas celulares, incluidos lípidos. Es decir, actúan como una

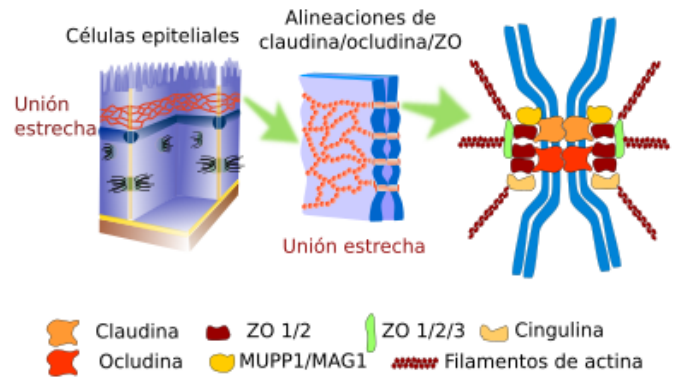


Figura 29: Esquema de las uniones estrechas de las células epiteliales del digestivo. La estructura molecular parece ser similar en los distintos tipos de epitelios. (Modificado de Niessen 2007).

barrera física a la difusión lateral de las moléculas de la membrana plasmática. Con ello se consigue una zona o dominio apical con un juego de moléculas distinto al que hay en el dominio latero-basal de la célula epitelial. Esta separación es importante para establecer un camino de captación y liberación de sustancias desde el exterior hacia el interior.

En los capilares del sistema nervioso central las células endoteliales están unidas por uniones estrechas que contribuyen a establecer la barrera hemoencefálica, la cual es un filtro importante para las moléculas que tienen intercambiarse entre la sangre y las neuronas y glía

Las uniones estrechas están formadas por más de 40 proteínas diferentes. Las moléculas transmembrana son la ocludina, una familia de moléculas denominadas claudinas, y las proteínas JAM (junctional adhesion molecules). Las claudinas parecen ser las más importantes en el establecimiento de la unión de adhesión y en estas uniones forman unos poros que dejan pasar ciertos iones por el espacio extracelular, no más de 1 nanómetro de diámetro. Hay 20 tipos de claudinas, cada una de las cuales forma uno poro extracelular distinto y así los epitelios pueden modificar la selectividad de su permeabilidad intercelular según el tipo de claudina que expresen. Las ocludinas no son estrictamente necesarias para la formación de la unión estrecha, pero sí para mantener la estabilidad y la función de barrera. Las proteínas JAM forman



conexiones intercelulares, pero su función parece ser más importante en la estabilización de el complejo de unión. El dominio intracelular de estas moléculas interactúa con otras moléculas denominadas ZO (zonula occludens), las cuales forman un entramado que interacciona con los filamentos de actina del citoesqueleto y con otras proteínas citosólicas que desencadenan cascadas de señalización. Una observación interesante en algunos tipos celulares es que las uniones estrechas parecen depender de la presencia de uniones adherentes.

## 2. Uniones adherentes

Las uniones adherentes o zonula adherens (zonula adherens) son complejos de unión que se forman en las células epiteliales y que se sitúan próximas y basales a las uniones estrechas (Figura 30). Su misión es unir células vecinas. Son los primeros complejos de unión que se forman durante el desarrollo de los epitelios, aparecen antes que las uniones estrechas, por lo que parecen actuar en procesos morfogénicos durante el desarrollo embrionario. Al igual que las uniones estrechas forman una estructura a modo de cinturón en todo el perímetro celular, aunque también se pueden encontrar a modo de placas. Las E-cadherinas y las nectinas son las moléculas encargadas de realizar las conexiones célula-célula con su dominio extracelular, mientras que al intracelular se unen moléculas como se encuentran las  $\beta$ - y  $\alpha$ -cateninas, la catenina p120 y la afadina. Estas proteínas hacen de intermediarias entre las moléculas de adhesión y los filamentos de actina del citoesqueleto. La  $\beta$ -catenina puede desencadenar cambios en la expresión génica cuando se desplazan hasta el núcleo.

Las uniones adherentes se ensamblan de manera secuencial. Primero se forman uniones mediadas por las nectinas, que forman enlaces relativamente débiles, y luego reclutan a las cadherinas que son las que establecen uniones más fuertes y estables. Pero además, parece que la formación de las uniones adherentes posibilita la formación de las uniones estrechas, al menos en algunos tipos celulares. Las ocludinas, más su entramado intracelular de proteínas asociadas, se ensamblarían a partir de las uniones adherentes, y parece que las proteínas ZO tienen un papel relevante en este proceso.

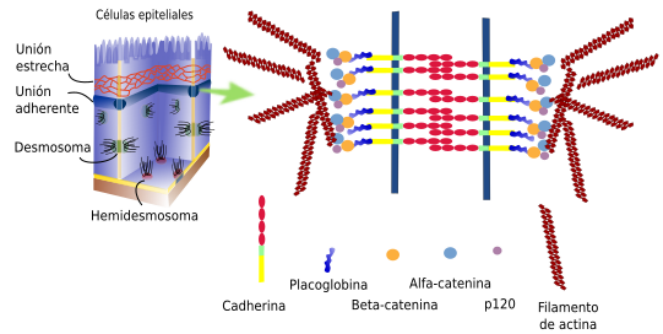


Figura 30: Organización y composición de las uniones adherentes.

Aunque para mantener la integridad de los epitelios son necesarias las uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas, sólo las uniones adherentes son necesarias para los movimientos coordinados de células de poblaciones celulares dentro de los epitelios, un fenómeno que es relativamente frecuente. Las uniones célula-célula de esos complejos de unión permiten un cableado que se extiende en la población celular y hacen que estas células actúen de forma coordinada. Por ejemplo, para tapar una herida en un epitelio.

## 3. Desmosomas

Los desmosomas o macula adherens (Figuras 31 y 32), al contrario que los dos complejos de unión anteriores, establecen conexiones puntuales en forma de disco entre células vecinas, como si fuesen remaches. Son muy abundantes entre las células epiteliales y entre las musculares, pero también en otros tejidos como el nervioso. Las uniones entre células están mediadas por moléculas del tipo cadherinas denominadas desmogleínas y desmocollinas. El dominio intracelular de estas cadherinas contacta con los filamentos intermedios como las queratinas, gracias a proteínas intermediarias.

## 4. Hemidesmosomas

Los hemidesmosomas (Figuras 32 y 33) y las uniones focales establecen uniones fuertes entre las células y la matriz extracelular. En ambos casos las uniones se establecen por integrinas. Los hemidesmosomas unen las células epiteliales a la lámina basal gracias al

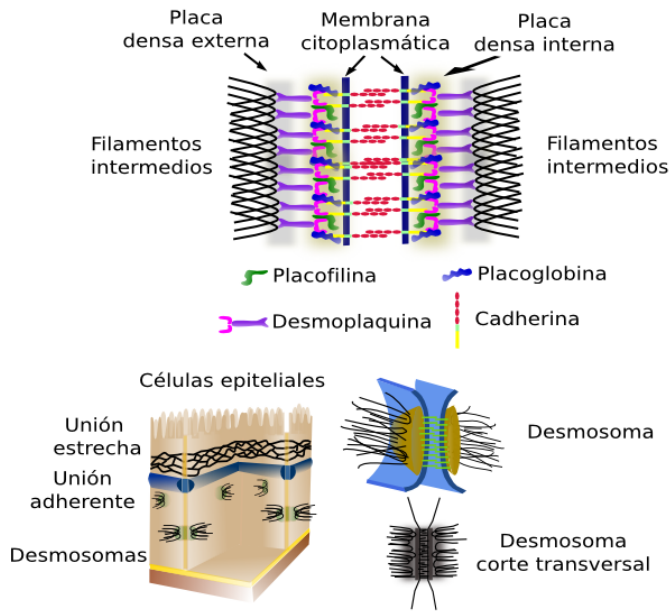


Figura 31: Organización y composición de los desmosomas (modificado de Huber 2003)

dominio extracelular de la integrina, mientras que el dominio intracelular contacta con los filamentos intermedios citosólicos (Figura 4). Aunque los hemidesmosomas parecen desmosomas sin una de sus mitades, molecularmente son diferentes. Las uniones focales unen a las células con diversos tipos de matrices extracelulares gracias a otro tipo de integrinas que en su dominio intracelular contacta con los filamentos de actina.

Algunos autores suelen colocar en este apartado de estructuras cohesivas macromoleculares a las uniones en hendidura. Estas son uniones entre células establecidas por unas moléculas denominadas conexas. Sin embargo, las uniones en hendidura no tienen como principal misión cohesionar tejidos sino permitir la comunicación directa entre citoplasmas de células vecinas, gracias a los canales que crean las conexas. Por tanto, veremos estas estructuras cuando hablemos de la comunicación celular.

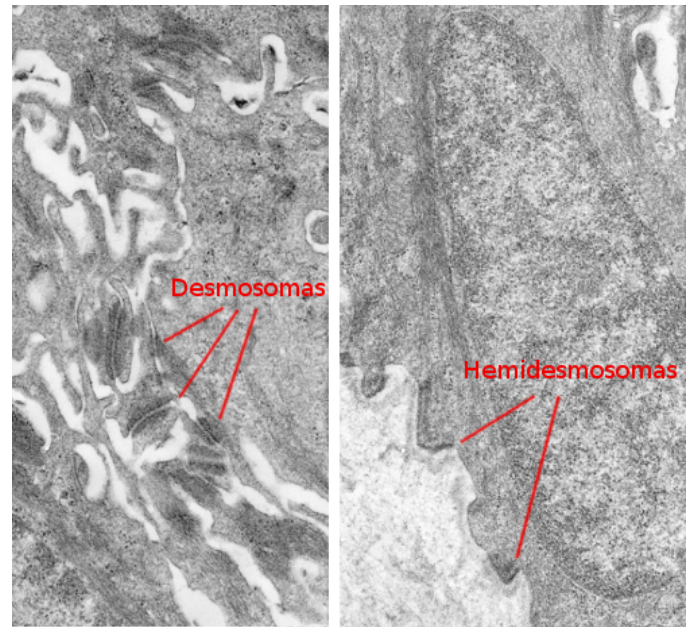


Figura 32: Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de la epidermis mostrando desmosomas y hemidesmosomas.

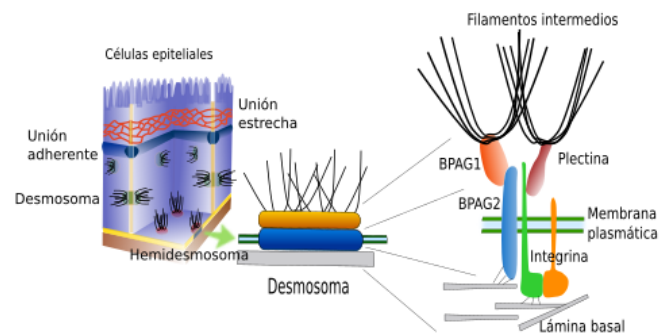


Figura 33: Esquema un hemidesmosma localizado en la base de un epitelio de mamífero. (Modificado de Hahn 2001)

## 11 Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science. SBN-10: 0-8153-3218-1

Bissig C, Gruenberg J. 2013. Lipid sorting and multivesicular endosome biogenesis. *Cold Spring Harbour perspectives in biology*. 5:a016816.

Bittner GD, Spaeth CS, Poon AD, Burgess ZS, McGill CH. 2016. Repair of traumatic plasmalemmal damage to neurons and other eukaryotic cells. *Neuronal regeneration research* 11:1033-1042.

Campbell HK, Maiers JL, DeMali KA. (2017). Interplay between tight junctions and adherens junctions. *Experimental cell research* 358: 39-44.

Daleke DL. 2007. Phospholipid flippases. *The journal of biological chemistry* 282:821-825.

Eddidin M. 2003. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. 2003. *Nature reviews in molecular and cell biology*. 4:414-418.

Fuster MM, Esko JD. The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. *Nature reviews cancer*. 2005. 5(7):526-542.

Hahn B-S, Labouesse M. (2001). Tissue integrity: Hemidesmosomes and resistance to stress. *Current biology* 11:R858-R861.

Honigsmann A, Pralle A. (2016). Compartmentalization of the cell membrane. *Journal of molecular biology*. 428: 4739-4748.

Huber O. (2003). Structure and function of desmosomal proteins and their role in development and disease. *Cell and molecular life science*. 60:1872-1890.

Hynes RO. 1999. Cell adhesion: old and new questions. *Trends in neurosciences*. 9(12): M33-M37.

Janmey PA, Kinnunen PKJ. 2006. Biophysical properties of lipids and dynamic membranes. *Trends in cell biology*. 16:538-546.

Jarsch IK, Daste F, Gallop JL. (2014). Membrane curvature in cell biology: an integration of molecular

mechanisms. *Journal of cell biology*. 214: 275-387.

Ladoux B, Mege RM. (2017). Mechanobiology of collective cell behaviours. *Nature reviews in molecular cell biology*. 18:743-757.

Luo BH, Carman CV, Springer TA. 2007. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annual review of immunology*. 24: 619-647.

McNeil PL, Steinhardt RA. 2003. Plasma membrane disruption: repair, prevention, adaptation. *Annual review in cell and development biology*. 19:697-731.

Nicolson GL. 2014. The Fluid—Mosaic Model of Membrane Structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1838(6): 1451-1466.

Niessen CM. (2007). Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *Journal of investigative dermatology*. 127:2525-2532.

Quazi F, S. Molday RS. 2011. Lipid transport by mammalian ABC proteins. *Essays in biochemistry*. 50, 265–290.

Subczynski WK, Pasenkiewicz-Gierula M, Widomska J, Mainali L, Raguz M. (2017). High cholesterol/low cholesterol: effects in biological membranes: a review *Cell biochemistry and biophysics*. <https://doi.org/10.1007/s12013-017-0792-7>

Tang SKY, Marshall WF. 2017. Self-repairing cells: How single cells heal membrane ruptures and restore lost structures. *Science* 356, 1022-1025.

van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. 2008. Membrane lipids: where are they and how they behave. *Nature reviews in molecular cell biology*. 9:112-124.

Vance JE. 2015. Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells. *Traffic*. 16:1.

Zhao W, Tian Y, Cai M, Wang F, Wu J, Gao J, Liu S, Jiang J, Jiang S, Wang H. 2014. Studying the nucleated mammalian cell membrane by single molecule approaches. *PLOSone*. 9 (5):e91595.