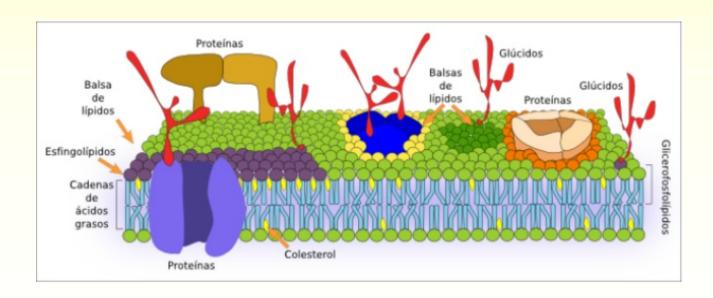
ATLAS de HISTOLOGÍA VEGETAL y ANIMAL

La célula



3. 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: Diciembre 2014)

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

У

ha sido creado con el programa Scribus (http://www.scribus.net/canvas/Scribus)

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).

ÍNDICE

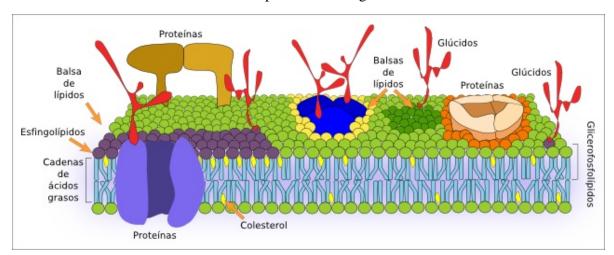
1. Introducción	4
2. Lípidos	6
3. Proteínas	8
4. Glúcidos	10
5. Permeabilidad, fluidez	12
6. Asimetría, reparación	15
7. Síntesis	18
8. Transporte	19
9. Adhesión	21
10. Complejos de unión	23

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.

Función. Cada tipo de membrana está especializada en una o varias funciones determinadas dependiendo del compartimento celular donde se encuentre. Entre las múltiples funciones necesarias para la célula que realizan las membranas están la creación 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 posible hacen creación de compartimentos intracelulares para realizar 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, dan a las neuronas sus propiedades y capacidades, también a las musculares. Poseen enzimas asociadas que realizan numerosas actividades metabólicas, como la síntesis de celulosa, fosforilaciones, producción de energía, síntesis de lípidos, etcétera. Como hemos visto en el apartado anterior, la adhesividad celular a la matriz extracelular o a otras células en los tejidos animales se debe a las moléculas presentes en la membrana plasmática.

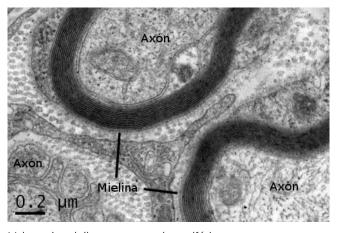
Propiedades. Parte de las funciones de las membranas son debidas a sus propiedades físico-químicas: a) Es una estructura fluida que hace que sus moléculas tengan movilidad lateral, como si de una lámina de líquido viscoso se tratase; b) Es semipermeable, por lo que puede actuar como una barrera selectiva frente a determinadas moléculas; c) Posee la capacidad de ser rota y fusionada 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.



Esquema de la organización de una membrana plasmática. Es una bicapa estructurada por los lípidos. Determinados lípidos se asocian entre sí para formar agrupaciones más densas denominadas balsas de lípidos, en la cuales se sitúan ciertas proteínas por afinidad eléctrica. El colesterol se localiza entre las cadenas de ácidos grasos, cerca de la zona hidrofílica ("cabezas" de los lípidos). Las proteínas integrales comunican el exterior (arriba) con el interior (abajo) de la célula. Los glúcidos se localizan en la parte extracelular formando el glucocálix. En este esquema no se muestran las interacciones con la matriz extracelular ni con las moléculas del citoesqueleto. (Modificado de Edidin, 2003)

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 propiedades, condicionadas sus están 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. Entre los lípidos se insertan las proteínas denominadas integrales transmembrana, que poseen secuencias de aminoácidos hidrofóbicos entre las cadenas de los ácidos grasos de los lípidos, y dominios hidrofílicos que están con la solución acuosa intra y extracelula. También hay proteínas asociadas a una u otra superficie de la bicapa lipídica. Los glúcidos no aparecen en todas las membranas, por ejemplo en algunas intracelulares, pero son abundantes en la que delimita la célula con el medio externo, la membrana plasmática, localizados en la superficie extracelular. 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, perpendiculares a sus superficies, con el microscopio electrónico presentan un aspecto trilaminar: dos franjas oscuras que corresponden con las partes hifrofílicas de los lípidos y una franja clara más ancha entre ellas que



Vainas de mielina en un nervio periférico.

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 formada por las membranas plasmáticas de las células de Schwan, que rodean a los axones situados fuera del sistema nervioso central, contienen un 80 % de lípidos y un 20 % de proteínas. Las membranas intracelulares suelen 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.

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.

Bibliografía

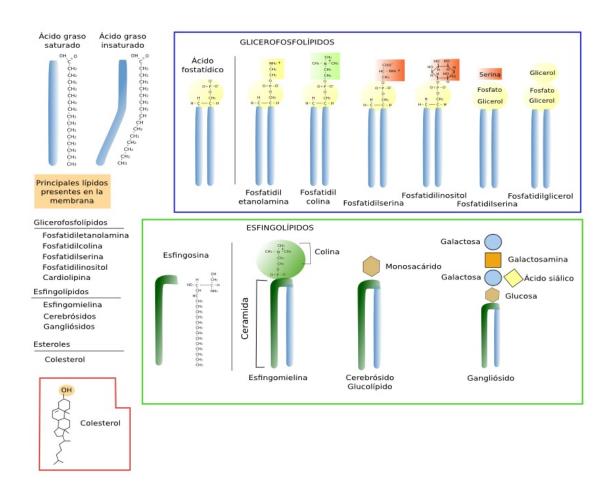
Edidin M. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. 2003. Nature reviews in molecular and cell biology. 4:414-418.

2. LÍPIDOS

La estructura de la membrana celular está determinada por las características componentes, fundamentalmente por los lípidos. Los otros componentes importantes de membrana celular son las proteínas, principales actores en las funciones celulares asociadas a la membrana, y los glúcidos. Sin embargo, la diversidad y su organización espacial hacen a los lípidos esenciales. Así, ellos definen 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. 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 eléctrico de la membrana. potencial interacciones con las proteínas asociadas a la membrana modulan la actividad de éstas. Pero además pueden actuar como segundos mensajeros

que abandonan la membrana, viajan a compartimentos intracelulares y desencadenan respuestas celulares. 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".

Los lípidos constituyen aproximadamente el 50 % del peso de las membranas, con unos 5 millones de moléculas por µm2. Las membranas celulares de una célula eucariota contienen más de mil 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. Vamos a describir los más abundantes.



Principales lípidos presentes en las membranas celulares.

Fosfoglicéridos o glicerofosfolípidos

Son los lípidos más abundantes de las membranas celulares y estructuralmente constan de tres partes: dos cadenas de ácidos grasos, glicerol y un ácido fosfórico. 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. Más de la mitad de los ácidos grasos tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono, hablamos entonces de ácidos grasos insaturados. Estos 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). componente hidrofílico puede ser la etonalamina, colina, serina, glicerol, inositol o el inositol 4,5bifosfato. Estos componentes son los que dan nombre a los distintos tipos de glicerofosfolípidos. El tipo fosfatidiletanolamina representa más del 50 de los fosfolípidos en las membranas eucariotas.

Esfingolípidos

Deben su nombre a que poseen una molécula de esfingosina, un alcohol nitrogenado con un cadena carbonada larga, a la cual se le une una cadena de ácido graso, formando la estructura básica denominada ceramida (ver figura =>). Por tanto queda una estructura similar a la de los glicerofosfolípidos, dos cadenas hidrofóbicas unidas una estructura hidrofílica. Los esfingolípidos constituyen la mayoría de los denominados glucolípidos de las membranas, es decir, lípidos 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 mebranas plasmáticas que en las de los orgánulos, y se se les propone como lo principales responsables, junto con el colesterol, de la segregación de la membrana en dominios moleculares (balsas de lípidos).

Esteroles

El colesterol es el esterol más importante de las células animales y el tercer tipo de lípido más abundante en la membrana plasmática, mientras que aparece en pequeñas proporciones en las membranas de los orgánulos. 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 esteroles. El colesterol se localiza entre las cadenas de ácidos grasos de los otros lípidos. Es importante para la estructura de la membrana puesto que junto con los esfingolípidos parece contribuir a formar heterogeneidades en la distribución molecular y también participa en ciertos procesos metabólicos vitales como la síntesis de hormonas esteroideas o de sales biliares, entre otras.

Bibliografía

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

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

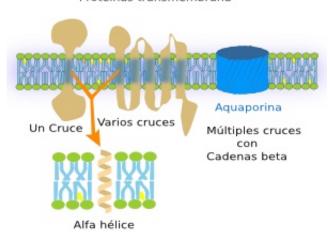
3. PROTEÍNAS

Las proteínas son las responsables de muchas de las funciones que tienen su base en las membranas celulares. Hay dos grandes grupos de proteínas relacionadas con las membranas: las integrales y las asociadas.

Proteínas integrales

Las proteínas integrales son aquellas que forman parte de la mambrana 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.





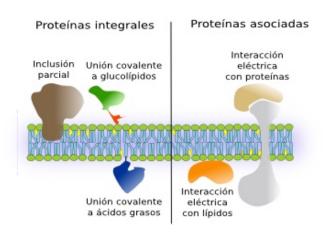
En este esquema se muestran los principales tipos de proteínas transmembrana. Las hay con un solo cruce como la glicoforina o con varios como algunos receptores. En ambos casos la secuencia o secuencias de aminoácidos localizadas entre las cadenas de ácidos grasos adoptan una conformación en alfa hélice. La aquaporina, 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)

Las proteínas transmembrana poseen tres dominios en sus secuencias de aminoácidos: uno extracelular, uno intracelular y otro en el interior en la propia 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.

Existen proteínas transmembrana cuya cadena de aminoácidos cruza una sola vez la membrana mientras que otras pueden hacerlo hasta 7 veces. Muchas proteínas transmembrana realizan su función cuando se asocian con otros polipéptidos integrales para formar estructuras oligoméricas (más de un elemento). Las funciones son muy variadas, pero destacan la adhesión llevadas a cabo por las integrinas, cadherinas, selectinas y otras, formación de bombas transportadoras de iones, transportadores de moléculas como la glucosa y canales iónicos que generan ATP como la ATPasa de las mitocondrias y los cloroplastos, otras pueden afectar al potencial de membranas como los canales calcio, sodio o potasio. Algunas son receptores de señales como los que reconocen los factores crecimiento, neurotransmisores, hormonas y otros. Su organización en dominios extracelular e intracelular permite una comunicación entre ambos de la membrana, lo cual hace que una información extracelular, por ejemplo 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.

Hay proteínas que forman parte de la membrana pero que no son transmembrana. 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 extramembranoso que puede citosólico o extracelular, según en que monocapa de la membrana estén integradas. Un segundo tipo de proteínas integrales son aquellas que se encuentran ancladas por enlaces covalentes a moléculas de la membrana, como puede ser un ácido graso. En este caso toda la secuencia de aminoácidos es extramembranosa, pudiendo ser citosólica o extracelular. En este tipo podemos



Proteínas periféricas

Esquema de las principales formas de proteínas periféricas: aquellas asociadas a la superficie de la membrana y aquellas que se encuentran parcialmente integradas. 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 covalente, lo que les permite insertarse en la zona hidrófoba 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).

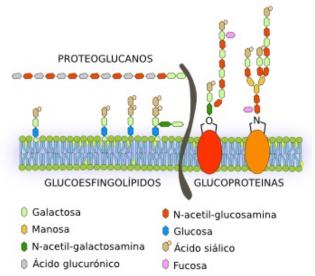
también incluir a las proteínas que están unidas covalentemente a los glúcidos de los lípidos. A las proteínas que no son transmembrana se les puede llamar también periféricas puesto que sólo están relacionadas con una monocapa. Las proteínas periféricas Incluyen también a las proteínas asociadas.

Proteínas asociadas

Las proteínas asociadas a las membranas plasmáticas son aquellas que no forman parte permanente de las membranas y su unión a la membrana se produce por interacciones eléctricas con molélas de la propia membrana (fuerzas de van der Waals). Estas asociaciones son más lábiles y las proteínas pueden abandonar la membrana con cierta facilidad. En realidad son proteínas hidrosolubles.

4. GLÚCIDOS

Los glúcidos presentes en las membranas no se encuentran libres. como ocurría glucosaminoglucanos en la matriz extracelular, sino que están unidos covalentemente a los lípidos formando los glucolípidos y a las proteínas formando las glucoproteínas de membrana.Por último, algunos proteoglucanos insertan cadenas de aminoácidos con radicales hidrófobos quedando en la. membrana. los glucosaminoglucanos hacia el exterior. Aunque existen glúcidos en las membranas intracelulares,



Esquema de algunas moléculas glucosidadas de la membrana plasmática. Los glucolípidos son principalmente esfingolípidos con diferente composición de glúcidos. Algunos proteoglucanos tienen su parte proteica insertada entre las cadenas de ácidos grasos. Numerosos glúcidos de la membrana forman parte de las glucoprotínas, formando enlaces tipo O (con los aminoácidos serina) o tipo N (con los aminoácidos asparragina) (Modificado de Fuster y Esko, 2005).

tanto glucolípidos como glucoproteínas son 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 también en el retículo endoplasmática.

Hay tres tipos de glucolípidos: los glucoesfingolípidos, que son los más abundantes, los gliceroglucolípidos y los glucosilfosfatidilinositoles. Los gliceroglucolípidos 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 glucoproteínas. 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 les denomina glucálix. En algunos tipos celulares la cantidad de glúcidos que se encuentran en las superficie celular es tan grande que puede observarse con el microscopio electrónico. La célula queda así recubierta por una envoltura de glúcidos que representa entre el 2 y el 10 % del peso de la membrana plasmática. El grado de desarrollo del glucocálix depende del tipo celular.

No se puede considerar a los glúcidos como moléculas inertes sino que tienen papeles importantes en el funcionamiento celular. fundamentalmente actúan como lugares reconocimiento y unión. 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. reconocimiento celular mediado por los glúcidos es también muy importante durante el desarrollo embrionario. Son también unos de los principales 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 del organismo. Estos organismos limpieza patógenos poseen unas proteínas de membrana denominadas lectinas que tienen afinidad por determinados azúcares o cadenas 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 glucocálix. Existen diferencias entre los glúcidos de la membranas de vertebrados, invertebrados y protozoos.

Bibliografía

Fuster MM, Esko JD. The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. Nature reviews cancer. 2005.

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.

Semipermeabilidad

Esta propiedad se debe al 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 o mantener separados el medio intracelular del extracelular y, por tanto, impedir la libre difusión de numerosas moléculas a su través. Sin embargo, la permeabilidad es selectiva. Así, moléculas pequeñas sin carga, por ejemplo el CO₂, N₂, O₂, o moléculas con alta solubilidad en grasas como el etanol cruzan las membranas prácticamente sin oposición, por difusión pasiva. 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



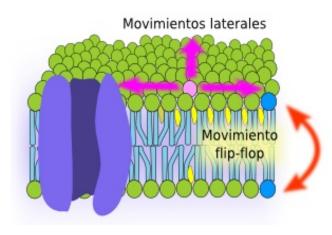
El cruce de la membrana por parte de las moléculas depende de su tamaño y de sus características eléctricas (Modificado de Alberts et al., 2002).

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.

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 síntesis de ATP o la transmisión del impulso nerivioso. 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.

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 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". Los dos tipos de movimientos se han demostrado experimentalmente en membranas artificiales pero uno es más frecuente que el otro.



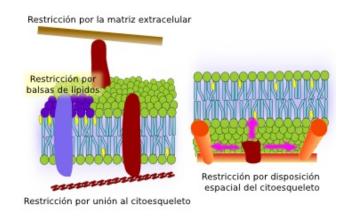
Movimientos que pueden sufrir los lípidos en las membranas gracias a su fluidez. Los movimientos flip-flop son muy raros para los lípidos y no se han documentado para las proteínas

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, 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.

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 inluye en la fluidez de la membrana, pero su efecto depende de las condiciones de temperatura y composición lipídica. En general se puede decir que mayor concentración de colesterol disminuye la fluidez de la membrana plasmática (aunque a bajas temperaturas favorece la fluidez). Por tanto, las células pueden alterar la fluidez de sus membrana modificando la composición química de éstas. Por ejemplo, algunas bacterias son capaces de aumentar la concentración de ácidos grasos insaturados (dobles enlaces) a temperaturas bajas, mientras que cuando suben los cambian por ácidos grasos saturados. La bajada de la temperatura disminuye la fluidez de la membrana.

Podríamos pensar que las proteínas integrales de membrana también tienen la posibilidad de una libre difusión lateral. Se ha comprobado que las proteínas tienen numerosas restricciones a la movilidad, principalmente por culpa de las interacciones de sus dominios intra extracelulares con moléculas del citoesqueleto y de la matriz extracelular, respectivamente. Estas interacciones anclan por tiempos más o menos prolongados las proteínas de membrana a lugares concretos de la superficie celular. 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.

Recientemente se ha postulado una restricción adicional al movimiento de las moléculas en las membranas de las células: las interacciones y asociaciones moleculares entre las propias moléculas de las membranas. 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



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)

asociaciones, denominadas balsas de lípidos ("lipid rafts"), son muy abundantes y dinámicas y hacen que las membranas celulares sean en realizad 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 apetencia por estas balsas y por tanto viajarían en el interior de Este confinamiento de proteínas 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. 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.

6. ASIMETRÍA, REPARACIÓN

Asimetría

Las membranas celulares son una bicapa 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. En la membrana plasmática, la hemicapa orientada hacia el exterior contiene una mayoría de los lípidos que poseen colina, como la fosfatidicolina y la esfingomielina, mientras que la fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol fosfatidilserina se localizan en la hemicapa interna. Esto es interesante porque crean una distribución diferente de cargas entre ambas superficies de la que contribuye al potencial de membrana, membrana. Además, 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 durante la apoptosis, muerte celular programada, los lípidos de la hemicapa interna de la membrana citoplasmática son expuestos en la hemicapa externa, son reconocidos entonces por los macrófagos y la célula es fagocitada. Los glúcidos se localizan preferentemente en la hemicapa externa de la membrana plasmática, como veremos más adelante. La asimetría en la distribución de moléculas entre ambas hemicapas se produce también en diferentes orgánulos de la célula.

¿Dónde se produce la asimetría? La asimetría que aportan las proteínas se produce durante su síntesis en el retículo endoplasmático, aunque las proteínas asociadas a la cara citosólica se sintetizan en el citosol. La distribución asimétrica de los lípidos se produce principalmente en el aparato de Golgi y en otros compartimentos celulares, excepto el retículo endoplasmático, donde hay una distribución simétrica en las dos

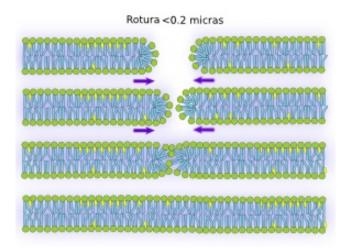
hemicapas. Esta asimetría se mantiene por la infrecuencia de los saltos de los lípidos entre hemicapas (movimiento "flip-flop"). La distribución de glúcidos, localizados sobre todo en la hemicapa externa de la membrana plasmática, se produce en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi.

Rotura y fusión

Una de las propiedades más útiles de las membranas para la célula es la capacidad de ser rotas y volver a ser fusionadas. Ello permite que los compartimentos intracelulares puedan ser tremendamente plásticos, es decir, dividirse, fusionarse, pueden formar vesículas membranosas en un compartimento que viajan a otro con el que se fusionan, etcétera. Ésta es la base del transporte de moléculas entre compartimentos membranosos que veremos apartados posterirores, en denominado vesicular. transporte 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. Realmente estos procesos de rotura y de fusión de membranas están gobernados por las proteínas, entre las que se destacan las **SNARE** (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor), puesto que la bicapa lipídica es muy estable.

Reparación

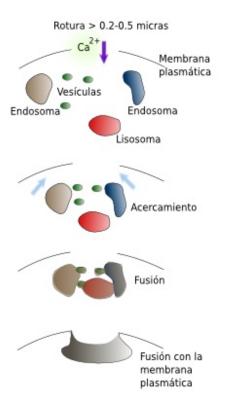
Numerosos procesos naturales la manipulación experimental de las células provocan la rotura de las membranas celulares. Por ejemplo, en los experimentos de clonación se necesita meter una pipeta, la captación de vectores o ADN supone a veces la poración de las membranas celulares, la propia manipulación supone roturas de membrana. Pero también en los tejidos vivos sometidos a tensiones hay un proceso de rotura de la membrana plasmática, como ocurre frecuentemente en las células musculares. La célula cuenta con mecanismos para evitar que su contenido citoplasmático salga al exterior y se rompan las diferencias entre el medio interno y



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, 2003)

externo. Esto es letal para la célula si se prolonga más de unos cuantos segundos.

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 µm) 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 que 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. Cuando los daños son grandes (más de 0.2-0.5 µm) los bordes rotos libres de la membrana están demasiado lejos para se que puedan autosellar y se pone en funcionamiento un mecanismo de exocitosis masiva, es decir, fusión de vesículas con la membrana plasmática, aunque en este caso incluye también grandes compartimentos membranosos. El proceso sería el siguiente: la amplia rotura produce una gran entrada de calcio, éste provoca la fusión de compartimentos membranosos próximos al lugar de la rotura creándose un macrocompartimento,



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 entre sí y terminan por fusionarse con la membrana plasmática. (Modificado de McNeil, 2003)

terminaría por fusionarse 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.

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 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 segunda 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 las tensiones mecánicas a repetitivas.

Bibliografía

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

7. SÍNTESIS

El origen de las moléculas que forman parte de las membranas lo trataremos con más detalle cuando hablemos de los orgánulos que las producen. Así, la síntesis de lípidos se estudiará cuando hablemos del retículo endoplasmático liso, la de las proteínas cuando nos centremos en el retículo endoplasmático rugoso y los glúcidos cuando abordemos el 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 una síntesis.

Las membranas están en perpetua renovación, sus moléculas son degradadas y sintetizadas de nuevo continuamente. Mediante marcaje 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 la mayor parte de los glúcidos son añadidos en el aparato de Golgi. El transporte de estas moléculas desde el retículo endoplasmático o desde el aparato de Golgi hasta su destino final sigue generalmente las rutas del tráfico vesicular, que es aquel que comunica los compartimentos celulares membranosos mediante vesículas.

El retículo fabrica proteínas y lípidos para sí mismo, para la envuelta nuclear, que en realidad es una continuación de las membranas del propio retículo, para el aparato de Golgi, para los endosomas, para los lisosomas, para la membrana plasmática y para las propias vesículas que sirven de transportadores. El retículo también fabrica lípidos para otros orgánulos que quedan fuera de la ruta vesicular como son las mitocondrias y los cloroplastos, los cuales reciben los lípidos gracias moleculares. intercambiadores **Estos** intercambiadores son capaces de extraer un lípido de una membrana protegerlo del medio acuoso, viajar por el citosol y soltar su carga en otra membrana. Algunos de los lípidos de los

compartimentos que participan en el tráfico vesicular también se transportan de esta forma. Las proteínas de las membranas de las mitocondrias y de 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.

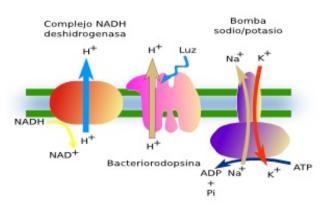
Merece mencionar como caso aparte a los peroxisomas. Recientemente se ha postulado que son derivados de las membranas del retículo endoplasmático, del que se originarían por evaginación. Sin embargo, es un orgánulo que no recibe ni envía vesículas a otros orgánulos. Además, se ha demostrado que ciertas proteínas producidas por los ribosomas citosólicos forman parte de los peroxisomas. 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. Los compartimentos que producen dichas vesículas son principalmente los endosomas y el aparato de Golgi. Pero en última instancia las proteínas y los lípidos que conforman las vesículas son sintetizados en el retículo endoplasmático. Sin embargo, el glucocálix desarrollado presente en algunas células se ensambla principalmente en el aparato de Golgi. La renovación de las moléculas de las membrana plasmática se completa con la formación de vesículas en la propia membrana que viajarán en una serie de pasos hasta los lisosomas donde serán degradadas. A veces las moléculas que se retiran de la membrana por parte de las vesículas son devueltas a ella, de nuevo en forma de vesículas, gracias a un proceso de reciclaje que tiene a los endosomas como compartimento de relevo. Esto hace que la membrana plasmática pueda variar la cantidad y proporción de sus moléculas sin la necesidad de un costoso proceso de degradación y síntesis.

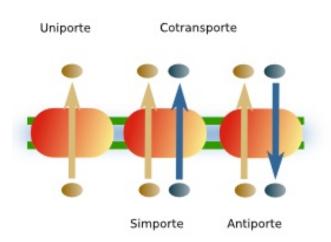
8. TRANSPORTE

Las membranas suponen una barrera a la libre difusión de iones v moléculas eléctricamente. Sin embargo, muchas de esas moléculas son esenciales para la célula. 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. Pero para que estos gradientes sean útiles es necesario que la célula pueda crearlos, regularlos y romperlos cuando lo necesite. 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 integrales que se agrupan en tres tipos: bombas, transportadores y canales.

Las bombas son proteínas integrales que transportan iones o moléculas de un lado al otro de la membrana en contra de sus gradientes de concentración, con gasto de energía. La energía la pueden obtener de diferentes fuentes: de la luz, de reacciones de óxido-reducción o de la hidrólisis del ATP, que es lo más frecuente. Las bombas son

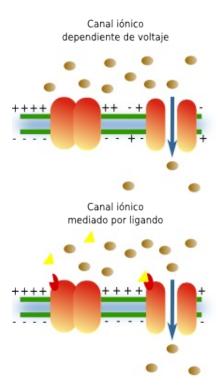


Ejemplos de proteínas que permiten el transporte de iones, denominadas bombas. El primer ejemplo (más a la derecha) es un complejo de la cadena respiratoria de las mitocondrias. A continuación una bacteriorodopsina, que usa la luz visible para mover protones a través de la membrana y por último , una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



Esquema de los distintos tipos de transporte llevado a cabo por los transportadores. Pueden ser uniporte si transportan una sólas 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).

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 en: a) Usan la luz como fuente energética. Por ejemplo, la bacteriorodosina utiliza a 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 de las mitocondrias electrones 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 pertenecen las **ATPasas** de también mitocondrias y de los cloroplastos que realizan el proceso contrario, utilizan un gradiente de protones para sintetizar ATP. Aunque también



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).

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 Na+/K+, responsable de la creación de 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 Na+/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 se saca calcio del retículo endoplasmático de las células musculares en cada contracción muscular. Por último tenemos los 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 una gran variedad de sustratos que van desde iones, monosacáridos, aminoácidos, hasta poliscáridos y polipéptidos.

9. ADHESIÓN

Proteínas transmembrana que unen la célula a la matriz extracelular.

integrinas Las son las moléculas más importantes en la adhesión de la célula a la matriz extracelular. Las integrinas son una gran familia de proteínas presentes en prácticamente en todos animales. Son proteínas transmembrana formadas por dos subunidades (alfa y beta). En mamíferos hay 18 unidades alfa y 3 unidades beta que por combinaci&oacue;n pueden formar hasta 24 integrinas diferentes, las cuales se expresan según el tejido o estado fisiológico de la célula. Cada tiene 3 dominios moleculares: un dominio intracelular que contacta con el citoesqueleto, filamentos de actina, otro extracelular globular que es capaz de unirse al colágeno, fibronectinas y lamininas, y un dominio transmembrana entre las cadenas de ácidos grasos de la membrana. Su capacidad de unirse a moléculas de la matriz extracelular y al citoesqueleto permite una Las integrinas suelen aparecer asociadas en la membrana plasmática formando las denominadas

proteínas receptoras en su superficie.

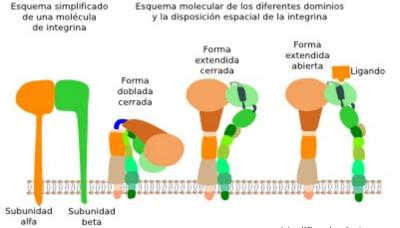
membrana plasmática formando las denominadas adhesiones focales y también a los hemidesmosomas.

Proteínas transmembrana que unen una célula a otra célula.

Estas moléculas se encargan de adherir directamente unas células a otras. Hay cuatro tipos: cadherinas, inmunoglobulinas, selectinas y algunos tipos de integrinas. 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. Son una gran superfamilia de proteínas cuyos miembros suelen aparecer característicamente en ciertos tejidos. Así, la Ncadherina se expresa en el tejido nervioso, la Ecadherina en el tejido epitelial, etcétera. Es por

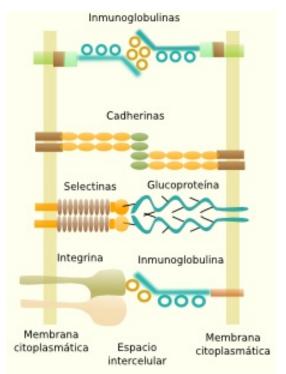
> ello que juegan un papel importante en segregación de poblaciones celulares de los distintos tejidos. Son especialmente importantes durante desarrollo embrionario. Las cadherinas son parte estructural de los mancha demosomas en (macula adherens). moléculas de adhesión del tipo inmunoglobulina, también llamadas **CAM**

uniones (cell adhesion molecule) forman 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, 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



Modificado de Luo et al., 2007

continuidad estructural mecánica entre el interior y exterior de la célula. Pero además permite modificar el comportamiento celular en función de las moléculas presentes en la matriz extracelular. 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 al 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, y por tanto su movilidad, cambiando el juego de



Principales proteínas transmembrana que realizan contactos célula-célula (Modificado de Hynes, 1999)

forman uniones heterofílicas, es decir, se unen 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.

Bibliografía

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

Luo BH, Carman CV, Springer TA. 2007. Structural basis of integrin regulation and signaling. Annual review of immunology. 25: 619-647

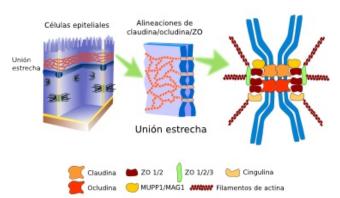
10. COMPLEJOS DE UNIÓN

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 inmunoglobulinas son las más importantes. A veces se producen uniones tan especializadas y desarrolladas que forman estructuras macromoleculares denominadas complejos unión y uniones focales, los 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.

Las uniones estrechas o zonula occludens se encuentran en las partes apicales de los epitelios y en el tejido muscular cardiaco. Establecen uniones tan fuertes y estrechas entre las células contiguas que prácticamente no dejan espacio intercelular entre sus membranas plasmáticas, limitando la difusión de sustancia solubles extracelulares. Las uniones estrechas forman una especie de cinturón que rodea todo el perímetro celular, en el caso de las células epiteliales. Además de mantener cohesionadas fuertemente a las células realizan otras funciones. En los epitelios, por ejemplo en el epitelio digestivo, impiden la difusión intercelular evitando que las sustancias del interior del tubo digestivo penetren en el organismo por los espacios intercelulares. Esto obliga a las sustancias ser capatadas a células selectivamente de las por parte epiteliales, donde son trasnformadas 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. Es decir, actúan como una barrera física a la difusión lateral de las moléculas de la

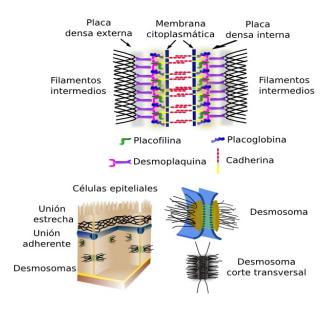
membrana plasmática. Con ello se consigue una zona o dominio apical con un juego de moléculas distinto al que hay en el domino latero-basal de la célula epitelial. Esta separación es importante para establecer un camino de captación y liberación de



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)

sustancias desde el exterior hacia el interior.

Las uniones estrechas están formadas por la ocludina y por una familia de moléculas denominadas claudinas, que son las proteínas transmembrana encargadas de establecer los contactos célula-célula. Las claudinas parecen ser las más importantes en el establecimiento de la unión y en estas uniones forman unos poros que dejan pasar ciertos iones por el espacio



Organización y composición de los desmosomas (modificado de Huber 2003)

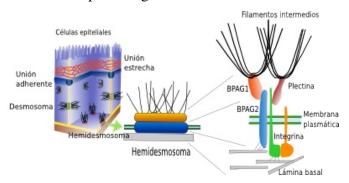
extracelular, no más de 1 nanometro de diámetro. Hay 20 tipos de claudinas, cada una de las cuales forma uno poro extracelular distinto y así los epitelios pueden modificar la selectividad de su permeabilidad intercelular según el tipo de claudina que expresen. El dominio intracelular de estas moléculas interactúa con otras moléculas denominadas ZO, las cuales forman un entramado que interacciona con los filamentos de actina del citoesqueleto y con otras proteínas citosólicas que desencadenan cascadas de señalización.

Las uniones adherentes o zonula adherens son complejos de unión que se forman en las células epiteliales y que se sitúan próximas y basales a las uniones estrechas. Su misión es unir células vecinas. Son los primeros complejos de unión que se forman durante el desarrollo de los epitelios, aparece antes que las uniones estrechas, por lo que parecen actuar en procesos morfogenéticos durante el desarrollo embrionario. Al igual que las uniones estrechas forman una estructura a modo de cinturón en todo el perímetro celular. Las Ecadherinas son las moléculas encargadas de realizar las conexiones célula-célula con su dominio extracelular, mientras que el intracelular contacta con los filamentos de actina. En el entramado molecular que se asocia con el dominio interno de las cadherinas se encuentra la βcatenina que puede desencadenar cambios en la expresión génica cuando se desplaza hasta el núcleo.

Los desmosomas o macula adherens, 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 desmocolinas. El dominio intracelular de estas cadherinas contacta con los

filamentos intermedios como las queratinas, gracias a proteínas intermediarias.

Los hemidesmosomas 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



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

unen las células epiteliales a la lámina basal gracias al dominio extracelular de la integrina, mientras que el dominio intracelular contacta con los filamentos intermedios citosólicos. Aunque los hemidesmosomas parecen desmosomas sin una de sus partes, 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 conexinas. 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 conexinas. Por tanto, veremos estas estructuras cuando hablemos de la comunicación celular.

Bibliografía

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

Huber O. 2003. Structure and function of desmosomal proteins and their role in development and disease. Cell and molecular life science. 0:1872-1890.

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