

Biología de la membrana celular

A. Arrazola

Departamento de Bioquímica, Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona.

Introducción

La aparición de la membrana plasmática fue un paso crucial en el origen de las primeras formas de vida; sin ella, la vida celular es imposible.

La membrana plasmática, que rodea a todas las células, define la extensión de la célula y mantiene las diferencias esenciales entre el contenido de ésta y su entorno. Esta membrana es un filtro, altamente selectivo, que controla la entrada de nutrientes y la salida de los productos residuales y, además, genera diferencias en la concentración de iones entre el interior y el exterior de la célula. La membrana plasmática también actúa como un sensor de señales externas, permitiendo a la célula alterar su comportamiento en respuesta a estímulos de su entorno.

La membrana plasmática de la célula es una estructura altamente diferenciada. Cada tipo de célula tiene, en su membrana externa, proteínas específicas que le ayudan a controlar el medio intracelular y que interactúan con señales específicas de su entorno. Aunque sus componentes específicos varían en gran medida de un tipo de membrana a otro, la mayor parte de los conceptos estructurales y funcionales básicos que se estudian en este capítulo son aplicables a las distintas membranas plasmáticas, así como a las membranas intracelulares. Después de examinar la estructura y la organización de los componentes principales de las membranas biológicas (lípidos, proteínas y carbohidratos), pasaremos a estudiar los mecanismos que utilizan las células para transportar pequeñas moléculas a través de la membrana plasmática y los mecanismos que utilizan para transferir macromoléculas y partículas mayores a través de dicha membrana. Otros aspectos de la membrana plasmática, como su papel en el control del flujo de información entre las células y su medio ambiente o su

relación con la fisiopatología de la hipertensión arterial, son considerados en otros capítulos.

La arquitectura de la membrana plasmática

Todas las membranas biológicas, incluidas la membrana plasmática y las membranas internas de las células eucariotas, tienen una estructura general común; se trata de agrupaciones de moléculas lipídicas y proteicas, unidas por interacciones no covalentes. Tal como muestra la [figura 1](#), las moléculas lipídicas están dispuestas en forma de una doble capa continua de 4-5 nm de grosor. Esta bicapa lipídica constituye la estructura básica de la membrana y actúa de barrera relativamente impermeable al flujo de la mayoría de moléculas hidrosolubles. Las moléculas proteicas están «disueltas» en la bicapa lipídica y median las diversas funciones de la membrana. Algunas sirven para el transporte de moléculas específicas hacia el interior y el exterior de la célula; otras son enzimas que catalizan reacciones asociadas a la membrana; otras, finalmente, actúan de eslabones estructurales entre el citoesqueleto de la célula y la matriz extracelular o de receptores que reciben y traducen las señales químicas procedentes del entorno de la célula ^{1,2}.

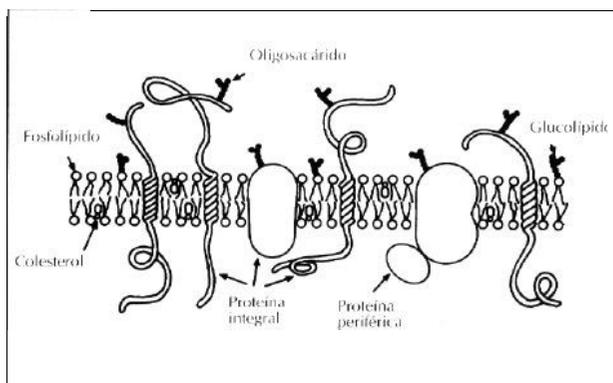


Fig. 1.- Modelo general de la estructura de la membrana plasmática. (Adaptado de D. Voet y J. G. Voet: *Biochemistry*. Wiley, Nueva York, 1990.1)

Correspondencia: Dra. Arantxa Arrazola.
Departamento Bioquímica.
Escuela de Ciencias de la Salud.
Universidad Pública de Navarra.
Pamplona.

Las membranas celulares son estructuras fluidas, dinámicas; la mayoría de sus moléculas lipídicas y proteicas pueden desplazarse con rapidez por el plano de la membrana. Además, las membranas son estructuras asimétricas; la composición de sus dos caras se diferencia de manera que refleja las diferentes funciones realizadas por las dos superficies ¹²

Los lípidos de membrana

- Constituyentes lipídicos de las membranas

Las moléculas lipídicas son insolubles en agua, pero se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos. Constituyen, aproximadamente, un 50% de la masa de la mayoría de las membranas plasmáticas de las células animales. Los tres tipos principales de lípidos de las membranas celulares son los fosfolípidos (los más abundantes), el colesterol y los glucolípidos. Los tres tipos son anfipáticos, es decir, tienen un extremo hidrofílico (polar o «que se siente atraído por el agua») y un extremo hidrofóbico (no polar o «que rehuye el agua»). Por ejemplo, una molécula típica de fosfolípido, como la ilustrada en la [figura 2](#), tiene una cabeza polar y dos colas hidrocarbonadas hidrofóbicas³.

Existe una gran variedad de moléculas de fosfolípidos y glucolípidos. Por un lado, la diversidad radica en los tipos de cabezas o grupos polares, diversidad

multiplicada extraordinariamente en el caso de los glucolípidos. Pero además cada tipo comprende un gran número de especies distintas, que difieren en la longitud o en el grado de insaturación de los ácidos grasos. Por ejemplo, la membrana plasmática del eritrocito humano contiene cuatro fosfolípidos principales: fosfatidilcolina, esfingomiélin, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. En el caso de la fosfatidilcolina se han identificado hasta 21 especies moleculares diferentes³⁴

El colesterol abunda en la membrana plasmática de las células animales, donde representa de un 25 a un 30 por 100 (en peso). Estos porcentajes suponen una relación de moléculas de colesterol a moléculas de otros lípidos de 0,7 a 0,8. En las membranas internas la relación es solamente de 0,1 a 0,2⁵.

Aunque cada membrana contiene una mezcla muy compleja de lípidos, hay marcadas diferencias en las proporciones con que aparecen distintos tipos en diferentes membranas. Se desconoce cuál es el significado funcional de tales diferencias. En algunos casos se sabe que un determinado tipo de lípido desempeña un papel específico. Por ejemplo, algunos son intermediarios específicos de procesos llevados a cabo en la membrana, como la hidrólisis de ciertos fosfoinosítidos, asociada a la activación de algunos receptores. Otros podrían actuar como receptores, papel que se ha dado a ciertos glucolípidos en la unión de algunas toxinas y virus. Sin embargo, ello no justifica la diversidad lipídica existente, siendo éste uno de los aspectos más importantes que quedan aún por explicar en la biología de las membranas. Lo que es evidente es que la complejidad y diversidad de la composición lipídica no es producto del azar, sino que para cada membrana se selecciona un determinado conjunto de lípidos, lo cual sugiere que la mezcla de lípidos de una membrana proporciona a ésta las propiedades más idóneas para su función fisiológica, ya sea en términos de fluidez, permeabilidad, carga, reactividad o requerimientos específicos de las proteínas^{4,6}.

A pesar de su diversidad estructural, los fosfolípidos y glucolípidos son compuestos anfipáticos. Cuando las moléculas anfipáticas están rodeadas por todas partes por un ambiente acuoso, tienden a agregarse escondiendo sus colas hidrofóbicas y dejando expuestas sus cabezas hidrofílicas. Esto lo pueden hacer de dos maneras: pueden formar micelas esféricas, con las colas hacia el interior, y pueden formar láminas bimoleculares o bicapas, con las colas hidrofóbicas escondidas entre dos capas de cabezas hidrofílicas ^{3,7}.

La mayoría de los fosfolípidos y glucolípidos forman espontáneamente bicapas en un entorno acuoso. El colesterol no forma bicapas por sí solo, pero se

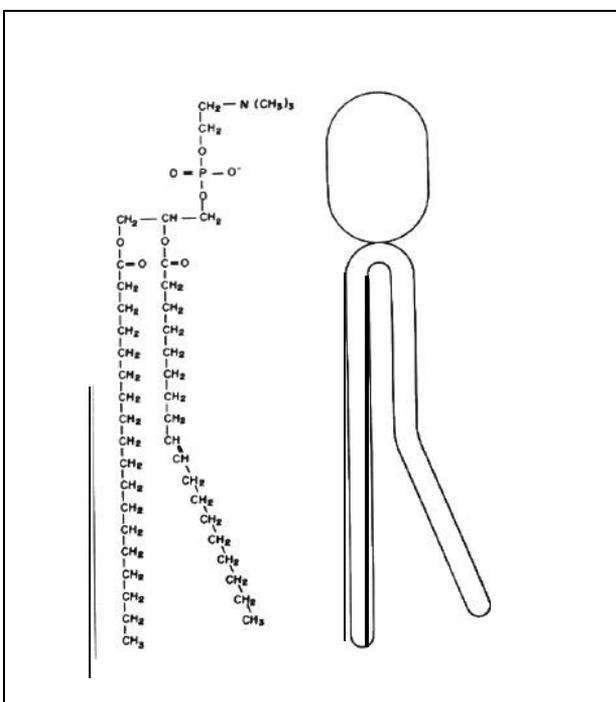


Fig. 2.- Molécula de fosfatidilcolina: A) fórmula, y B) símbolo

integra con facilidad en las formadas por otros lípidos anfipáticos³⁷:

* La bicapa lipídica

Las bicapas lipídicas son estructuras laminares con una serie de características que las hacen particularmente idóneas para actuar como membranas biológicas⁷:

1. Son estructuras no covalentes que se autoensamblan espontáneamente y pueden crecer sin limitación. Pueden, por ello, alcanzar extensiones de tamaño celular.

2. Las bicapas tienden a cerrarse sobre sí mismas, formando compartimientos cerrados y eliminando así los bordes libres en los que las colas hidrofóbicas podrían estar en contacto con el agua. Por la misma razón, los compartimientos formados por bicapas se cierran o autorreparan con rapidez después de haber sido rotos.

3. Son estructuras estables, pero al mismo tiempo fluidas. Las uniones que puedan establecerse entre moléculas contiguas no impiden que éstas se muevan con relativa libertad en el plano de la bicapa, la cual se comporta, de hecho, como un líquido ordenado (cristal líquido), en vez de como un sólido⁸.

4. Las bicapas lipídicas funcionan como eficaces barreras de permeabilidad para los solutos polares, siendo capaces de mantener diferencias de concentración de estos solutos entre distintos compartimientos¹².

En la actualidad, la presencia de bicapas lipídicas en las membranas naturales está apoyada por observaciones directas con técnicas físicas, en especial estudios de difracción (de rayos X, neutrones o electrones) y espectroscópicos (resonancia magnética nuclear). La prueba de que todas las membranas biológicas son bicapas lipídicas estriba en el hecho de que todas ellas pueden partirse mecánicamente por la mitad (entre las dos monocapas lipídicas) cuando están congeladas, como en la microscopia electrónica de fractura por congelación⁹.

A temperaturas fisiológicas, las bicapas lipídicas de las membranas celulares tienen carácter fluido. Esta fluidez, aparte de proporcionar la flexibilidad que requiere la membrana para diversos procesos (cambios de forma, endocitosis, exocitosis), puede ser crítica para la función de muchas proteínas, bien porque la actividad de la proteína dependa de su difusión en el plano de la membrana o bien porque su funcionamiento implique cambios de conformación dentro de la bicapa¹⁰.

Los determinantes principales de la fluidez de las membranas biológicas son la longitud y el grado de insaturación de las cadenas de los ácidos grasos que constituyen la bicapa lipídica. Una menor longitud de

las cadenas hidrocarbonadas reduce la tendencia a interaccionar entre ellas, aumentando, de este modo, la fluidez de la bicapa lipídica. Por otra parte, los dobles enlaces cis producen inclinaciones en las cadenas hidrocarbonadas que dificultan su empaquetamiento, consiguiendo el mismo efecto⁸. Las células mantienen una composición de lípidos en sus membranas que asegura el estado fluido de éstas a las temperaturas a las que habitualmente están expuestas.

Otro determinante de la fluidez de las membranas es el colesterol. El colesterol, intercalando su anillo esteroide rígido entre las cadenas de ácidos grasos, actúa como un amortiguador de los cambios de fluidez de la membrana. Además, el colesterol es un estabilizador de las membranas, aumentando la resistencia de la membrana a la destrucción mecánica u osmótica^{5,8}.

El estado fluido de las membranas implica la movilidad de sus componentes. En efecto, en el caso de los lípidos se ha demostrado que éstos pueden rotar alrededor de sus ejes longitudinales, desplazarse lateralmente dentro de una monocapa y, ocasionalmente, pasar de una cara de la bicapa a la otra¹¹.

Otra propiedad de las bicapas lipídicas de las membranas plasmáticas es que son asimétricas. En las membranas plasmáticas que han sido analizadas, la composición lipídica de las dos mitades de la bicapa lipídica es marcadamente diferente. Por ejemplo, en la membrana del eritrocito, la mayoría de las moléculas lipídicas que contienen colina se encuentran en la mitad exterior de la bicapa, mientras que la mayoría de fosfolípidos que contienen un grupo amino terminal se hallan en la mitad interior. La existencia de esta asimetría ha de tener alguna función. Es posible que ayude a mantener las proteínas de membrana orientadas adecuadamente en la bicapa. Como veremos, todas las proteínas de membrana están asociadas con la membrana de una manera altamente asimétrica, rasgo esencial para su función¹².

Las proteínas de membrana

Aunque la estructura básica de las membranas biológicas está determinada por la bicapa lipídica, la mayor parte de sus funciones específicas están desempeñadas por proteínas. Por consiguiente, la cantidad y el tipo de proteínas de una membrana reflejan su función. En la vaina de mielina, que principalmente aísla las fibras nerviosas, menos de un 25% de la masa de la membrana es proteína, mientras que en las membranas dedicadas a la transducción energética (tales como las membranas internas de las mitocondrias) aproximadamente un 75% es proteína. La membrana plasmática normal está situada entre ambos extremos, con aproximadamente un 50% de la masa total en forma de proteína¹³.

Las proteínas de las membranas pueden dividirse en periféricas e integrales. La distinción se relaciona con el tipo de tratamiento requerido para su separación y extracción y tiene su fundamento en el grado de asociación de la proteína con la matriz lipídica de la membrana^{13,14}.

Las proteínas periféricas se enlazan a las membranas mediante interacciones polares (enlaces electrostáticos o de hidrógeno) y estas interacciones pueden romperse por adición de sales o cambio de pH. La mayoría de las proteínas periféricas de membrana están unidas a la superficie de las proteínas integrales, ya sea en la cara citosólica de la membrana o en la extracelular (figura 4)^{13,14}.

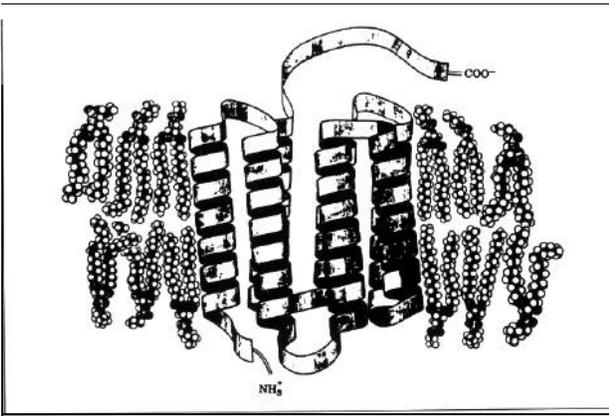


Fig. 3.—Esquema de la disposición de una molécula de bacteriorodopsina en el interior de la bicapa. (D Voet y JG Voet: *Biochemistry*. Wiley, Nueva York, 1990.)

Las proteínas integrales tienen uno o más segmentos que interactúan directamente con el núcleo hidrofóbico de la bicapa lipídica (fig. 4). La mayor parte de ellas atraviesan la bicapa y se denominan proteínas transmembranarias. Las proteínas integrales de membrana solamente pueden extraerse de la membrana por la acción de detergentes, que desplazan los lípidos unidos a las cadenas laterales hidrofóbicas de la proteína¹⁴.

Las proteínas integrales que penetran en la bicapa lipídica pueden clasificarse en dos grandes grupos¹⁵:

1. Proteínas que atraviesan la bicapa una sola vez.
2. Proteínas que atraviesan la bicapa varias veces.

Esta distinción tiene claras implicaciones funcionales, ya que las primeras están simplemente unidas a la membrana, mientras que las segundas trabajan dentro de ella.

Las proteínas que atraviesan la bicapa una sola vez lo hacen mediante un tramo hidrofóbico del péptido, formado por 20-25 aminoácidos apolares, dispuestos en una conformación de hélice α , cuya principal mi-

sión es mantener unida la proteína a la membrana. La mayor parte de la molécula se encuentra fuera de la bicapa, formando dominios hidrofílicos que contienen los sitios activos de las proteínas⁵ (fig. 3). Se conocen muchos ejemplos de proteínas de la membrana plasmática que atraviesan una sola vez la bicapa. Entre ellas se encuentra la glicoforina A (glicoproteína de la membrana del eritrocito), algunas enzimas (peptidasas de las células del epitelio intestinal), antígenos, inmunoglobulinas y diversos receptores (de insulina, de lipoproteínas LDL, entre otros)¹⁶.

Las proteínas integrales que atraviesan la bicapa varias veces poseen dominios hidrofóbicos en el interior de la bicapa, que representan la mayor parte o una parte considerable de la molécula (fig. 3). A este grupo pertenecen todas las proteínas implicadas en el transporte de iones o solutos polares a través de las membranas (bombas, canales iónicos y transportadores en general). Dichas proteínas están formadas por varias hélices α anfipáticas, con residuos apolares por un lado (en contacto con las cadenas hidrocarbonadas de los lípidos) y polares, incluso con carga eléctrica, por el otro (hacia el centro del dominio hidrofóbico) (fig. 3). Los poros o conductos accesibles a los solutos transportados deben poseer sitios de unión o filtros de selectividad específicos, los cuales han de estar formados por grupos polares en una de-

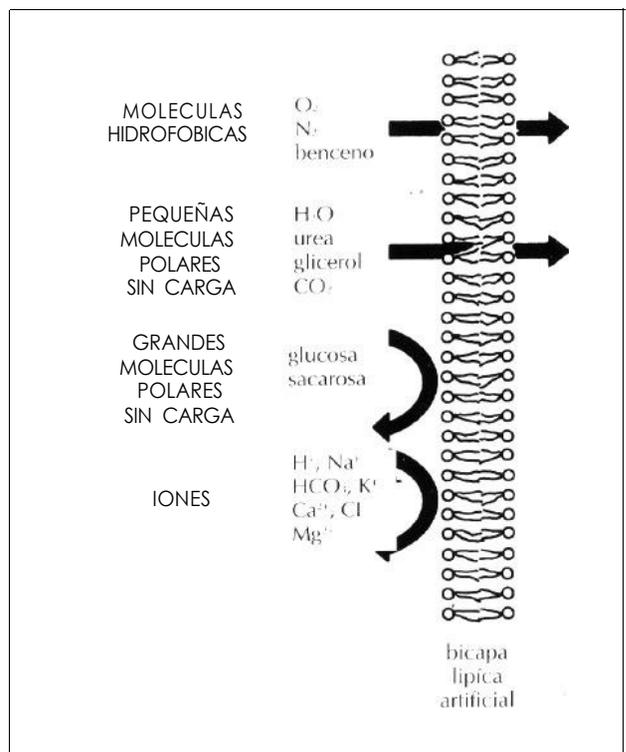


Fig. 4.—Permeabilidad de una bicapa lipídica artificial frente a diferentes clases de moléculas.

terminada disposición espacial^{15,17}. Una de las proteínas integrales de este tipo estructuralmente mejor caracterizadas es la bacteriorrodopsina, que se encuentra en la membrana plasmática de ciertas bacterias y que actúa bombeando protones al exterior de la célula, utilizando la luz como fuente de energía. Esta proteína consta de siete hélices α que atraviesan la bicapa de un lado a otro¹⁸ (fig. 3).

Al igual que los lípidos de la membrana, las proteínas pueden desplazarse lateralmente en la membrana¹¹. Sin embargo, su movilidad varía notablemente. Unas proteínas son casi tan móviles como los lípidos, mientras que otras son prácticamente inmóviles. Por ejemplo, la proteína fotorreceptiva rodopsina es extraordinariamente móvil. Este movimiento es esencial para una respuesta rápida¹⁹. En el otro extremo está la fibronectina, una glicoproteína periférica que participa en interacciones célula-célula. La fibronectina se mueve lentamente porque está anclada a los filamentos de actina, en la otra cara de la membrana plasmática, mediante la integrina. Esta proteína transmembranaria enlaza la matriz extracelular y el citoesqueleto²⁰.

Los carbohidratos de membrana

Todas las células eucariotas tienen hidratos de carbono en sus membranas, la mayor parte de ellos en forma de cadenas laterales de oligosacáridos, unidas a las proteínas de la membrana (glucoproteínas) o, en menor proporción, unidos a los lípidos (glucolípidos). Las cadenas de oligosacáridos se localizan siempre en la superficie externa de la membrana (figura 1)^{21,22}. La proporción de carbohidratos en las membranas plasmáticas oscila en total entre un 2 y un 10% del peso de la membrana.

No se conoce muy bien la función de los carbohidratos de las membranas. Es posible que los de ciertas glucoproteínas transmembrana ayuden a anclar y orientar las proteínas en la membrana, impidiendo que se deslicen hacia el citosol o que oscilen a través de la bicapa. También pueden desempeñar un cierto papel en guiar a una glucoproteína hacia su destino adecuado, de una manera semejante a como lo hacen en algunas glucoproteínas de los lisosomas. Sin embargo, éstas no pueden ser las únicas funciones de los carbohidratos de membrana, ya que no explican su presencia en las moléculas glucolípídicas ni su complejidad²². Tanto la complejidad de algunos oligosacáridos de las glucoproteínas y de los glucolípidos de la membrana plasmática como su posición al descubierto sobre la superficie celular sugieren que pueden desempeñar un importante papel en los procesos de reconocimiento entre célula y célula. Aunque hay evidencias indirectas a favor de esta fun-

ción de los carbohidratos, en la mayor parte de los casos ha sido difícil demostrar sin ambigüedad²².

Trasporte a través de membranas

La bicapa lipídica, debido a su interior hidrofóbico, actúa como una barrera altamente impermeable a la mayoría de las moléculas polares, impidiendo así que la mayor parte del contenido hidrosoluble salga de ella¹⁷. Pero, por esa misma razón, las células han tenido que desarrollar sistemas especiales para transportar las moléculas polares a través de sus membranas. El transporte de pequeñas moléculas a través de la bicapa lipídica se consigue mediante proteínas transmembrana especializadas, cada una de las cuales es responsable de la transferencia de una molécula específica o de un grupo de moléculas afines. Las células también han desarrollado sistemas para transportar a través de sus membranas plasmáticas macromoléculas (tales como proteínas) e incluso grandes partículas, pero los mecanismos que intervienen en estos casos son muy diferentes de los utilizados para transferir pequeñas moléculas.

Transporte de moléculas pequeñas

La velocidad a la que una molécula difunde a través de una bicapa lipídica varía enormemente, dependiendo del tamaño de la molécula y de su solubilidad relativa en aceite. Por regla general, cuanto más pequeña sea una molécula y cuanto más hidrofóbica (o no polar), tanto más rápidamente difundirá a través de la bicapa. Por ejemplo, el agua, el CO₂, el etanol y la urea atraviesan rápidamente una bicapa; el glicerol lo hace con menor rapidez, y la glucosa, prácticamente no la atraviesa (fig. 4)²³. Las bicapas lipídicas son altamente impermeables a todas las moléculas cargadas (iones), por muy pequeñas que sean²³.

Al igual que las bicapas lipídicas artificiales, las membranas celulares permiten el paso del agua y de moléculas no polares por simple difusión. Sin embargo, las membranas celulares también son permeables a diversas moléculas polares como iones, azúcares, aminoácidos, etc. El transporte de estos solutos, que en diversas membranas, y de manera selectiva, ocurre a velocidades muy superiores a los de su difusión por la bicapa, depende de proteínas integrales que facilitan o promueven su paso a través de aquélla. Cada proteína está destinada al transporte de una clase diferente de compuesto químico (tales como iones, azúcares o aminoácidos) y, con frecuencia, de una especie molecular específica de la clase²⁴.

Todas las proteínas de transporte de membrana que han sido estudiadas en detalle se han caracteri-

zado como proteínas transmembranarias, cuya cadena polipeptídica atraviesa la bicapa lipídica múltiples veces. Puesto que las proteínas de transporte forman una vía proteica continua a través de la membrana, los solutos que transportan específicamente no tienen que entrar en contacto directo con el interior hidrofóbico de la bicapa lipídica²⁴. Existen dos tipos de proteínas de transporte de membrana. Un tipo de proteínas denominadas transportadores (carriers), poseen sitios de unión específicos para el soluto, que exponen alternativamente a un lado o a otro de la membrana mediante cambios de conformación. Otras proteínas, denominadas canales, constituyen conductos polares a través de los cuales pueden difundir ciertos solutos. Estos canales, al igual que los transportadores, son con frecuencia muy específicos para ciertos solutos (en particular, los canales para iones) y se comportan, más que como poros estáticos, como sistemas dinámicos susceptibles de regulación²⁴.

Algunos transportadores simplemente transportan un soluto de un lado a otro de la membrana. Este tipo de transporte recibe el nombre de uniporte. Otros funcionan como sistemas de cotransporte, en los que la transferencia de un soluto depende de la transferencia simultánea o secuencial de un segundo soluto, ya sea en la misma dirección (simporte o cotransporte unidireccional) o en la dirección opuesta (antiporte o intercambiador)²⁴. Por ejemplo, gran parte del transporte de glucosa en las células intestinales se produce mediante un simporte de Na^+ junto con glucosa²⁵, mientras que la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ actúa como un antiporte, bombeando Na^+ hacia el exterior de la célula y K^+ hacia el interior²⁶.

Existen transportadores que facilitan el transporte pasivo de determinados solutos a través de la membrana, mientras que otros funcionan como bombas

que impulsan activamente el movimiento de solutos específicos en contra de sus gradientes electroquímicos (transporte activo). Sin embargo, los canales sólo pueden mediar el transporte pasivo de solutos a través de la membrana (fig. 5)²⁴.

Transporte pasivo

El transporte pasivo es un tipo de difusión en el que un ion o molécula que atraviesa la membrana se mueve a favor de su gradiente electroquímico o de concentración. En el transporte pasivo no se gasta energía metabólica. Existen dos tipos de transporte pasivo: la difusión simple y la difusión facilitada²⁴.

En la difusión simple, el transporte pasivo tiene lugar por sí solo: una molécula atraviesa la membrana sin la ayuda de proteínas de transporte. En este tipo de transporte, las moléculas de soluto no establecen interacciones específicas con los componentes de la membrana, sino que se disuelven en la bicapa lipídica y difunden en el interior de ésta de forma libre e independiente, como lo harían en el seno de un fluido de características similares. Existe poca especificidad para este proceso. Como cabría esperar, el factor determinante en el transporte por difusión simple es la liposolubilidad. Gases tales como el oxígeno y el dióxido de carbono y moléculas pequeñas como el etanol entran en la célula por difusión simple. Sin embargo, la permeabilidad de la bicapa para los iones es extraordinariamente baja, requiriéndose la presencia de proteínas que faciliten su transporte²⁴.

Numerosas sustancias atraviesan las membranas mediante sistemas de transporte mediado, que no están acoplados a ninguna fuente de energía. Como en la difusión simple, en estos casos el sustrato sólo se mueve a favor de su gradiente de concentración o de potencial electroquímico, pero a velocidades varios órdenes de magnitud superiores a lo que cabría esperar de su difusión a través de la bicapa lipídica; de ahí la denominación de difusión facilitada. Las proteínas integrales implicadas en este tipo de transporte pueden ser transportadores o canales²⁴.

El transporte de glucosa de la mayoría de las células animales (a excepción del epitelio absorptivo intestinal y de los túbulos renales) es un ejemplo de difusión facilitada mediada por un transportador²⁷. Otro ejemplo bien conocido es el intercambiador de aniones de los eritrocitos, que funciona como un antiporte, intercambiando Cl^- y CoSH^- ²⁸. Ambos transportadores contienen 12 hélices α que atraviesan la membrana, algunas de ellas anfipáticas, con grupos polares dispuestos preferentemente en una de sus caras. Estos grupos podrían configurar la vía de paso y el sitio específico para los solutos. Cambios de conformación de estas proteínas harían accesibles estos sitios desde uno u otro lado de la membrana^{27, 28}.

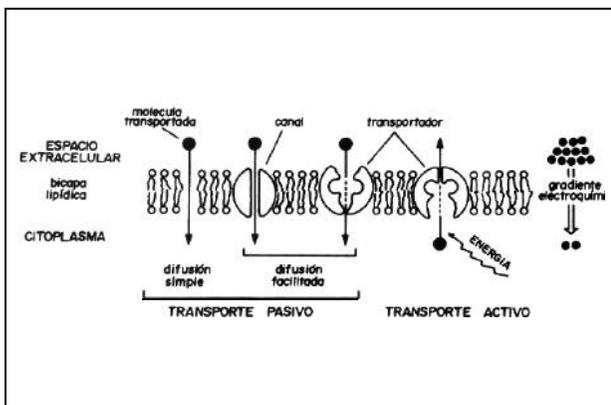


Fig. 5.—Esquema del transporte pasivo a favor de gradiente electroquímico y del transporte activo en contra de gradiente electroquímico. (Adaptado de B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y J. D. Watson: *Molecular Biology of the Cell*, 2.^a ed., Garland Publishing Inc., Nueva York, 1989.)

A diferencia de los transportadores, los canales forman conductos o poros hidrofílicos a través de la membrana. La mayoría de estos canales son canales iónicos altamente selectivos para el paso a través de las membranas de diversos iones inorgánicos (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻). La selectividad del canal depende fundamentalmente del diámetro del conducto y de la naturaleza de los grupos químicos que configuran el poro²⁹. Los flujos de iones a través de canales son siempre pasivos, alcanzándose velocidades de paso más de 100 veces mayores que el transporte mediado por cualquier transportador²⁹. Se conocen en la actualidad más de medio centenar de canales iónicos diferentes, los cuales intervienen en actividades celulares tan importantes como la generación y propagación de impulsos eléctricos en células excitables, la liberación de neurotransmisores y hormonas, la transducción sensorial y el transporte transepitelial, entre otros²⁹.

Los canales no se comportan como simples conductos o poros estáticos, abiertos permanentemente. Al contrario, las proteínas implicadas pueden controlar el flujo de los iones manteniendo abiertos o cerrados los conductos para los mismos. Según el tipo de factores que los activan, existen dos clases de canales: canales dependientes de voltaje, en los que el conducto se abre o se cierra en respuesta a cambios del potencial de membrana³⁰, y canales dependientes de ligando, en los que su apertura depende de la unión de un determinado ligando, el cual puede ser una molécula activadora extracelular (por ejemplo, receptor de acetilcolina)³¹, una molécula activadora intracelular (por ejemplo, los canales de Na⁺ activados por CMP, en retina)²⁹ u otro ion (canales activados por Ca²⁺)³².

• Transporte activo

En cada célula, una fracción importante de energía disponible se emplea en mantener los gradientes de concentración de iones a través de la membrana plasmática y a través de compartimientos intracelulares (tabla I). En tres tipos de sistemas enzimáticos, por lo menos, la hidrólisis de ATP está directamente acoplada al transporte de iones contra un gradiente electroquímico. Estos sistemas se denominan ATPasas transportadoras de iones o bombas de iones (fig. 6). Uno de estos sistemas, la Na⁺, K⁺-ATPasa, transporta Na⁺ fuera de la célula y K⁺ a su interior, generando un gradiente de estos iones a ambos lados de la membrana. De estos gradientes depende el potencial de membrana, el volumen celular y el transporte activo de ciertos azúcares, aminoácidos e iones²⁶. El segundo sistema transporta iones Ca²⁺ fuera de la célula o hacia el interior del retículo endoplásmico (o sarcoplásmico). Estas bombas de Ca²⁺ mantienen unos enormes gra-

Tabla I. Comparación de las concentraciones de iones dentro y fuera de una célula de mamífero típica.

Componente	Concentración intracelular (mM)	concentración extracelular (mM)
Cationes:		
Na ⁺	5-15	145
K ⁺	140	5
Mg ²⁺	0,5	1-2
Ca ²⁺	10 ⁻⁴	1-2
H ⁺	8 × 10 ⁻⁸ (10 ⁻⁷ o pH 7.1)	4 × 10 ⁻⁸ (10 ⁻⁷ o pH 7.4)
Aniones:		
Cl ⁻	5-15	110

dientes de concentración de Ca²⁺ entre el citosol y el medio extracelular o el interior del retículo, requeridos para desempeñar su papel como regulador o mensajero intracelular³³. Por último, el tercer tipo de ATPasa transportadora de iones transporta protones. Se conocen tres ATPasas transportadoras de protones¹. Una H⁺, K⁺-ATPasa, descrita en la membrana plasmática de células epiteliales gástricas, intestinales y renales, que bombea H⁺ hacia el exterior de la célula en intercambio con K⁺. Una H⁺-ATPasa localizada en membranas de una serie de orgánulos intracelulares como endosomas, lisosomas y aparato de Golgi. Su función es acidificar el interior de dichos orgánulos, con lo que desempeña un importante papel en ciertos procesos, tales como las funciones hidrolíticas de los lisosomas y el reciclaje de receptores, entre otras. Otra H⁺-ATPasa diferente es la que se encuentra en la membrana mitocondrial de células eucariotas. Esta enzima, aunque puede bombear H⁺ con hidrólisis de ATP, habitualmente funciona en la dirección de síntesis de este nucleótido a expensas de la energía de un gradiente de H⁺ (fig. 6).

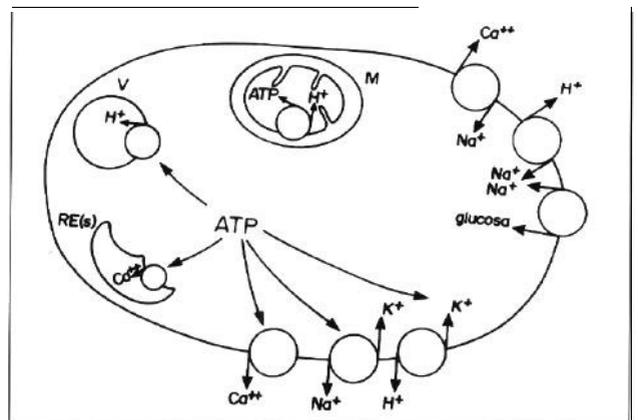


Fig. 6.-Mecanismos de transporte activo existentes en las células animales. En la parte izquierda se representan los distintos tipos de ATPasas transportadoras de iones. En la parte derecha se indican algunos ejemplos de transporte activo secundario. (M: mitocondria; V: endosomas, lisosomas, vesículas y gránulos secretorios; RE(S): retículo endoplásmico o sarcoplásmico.)

Algunos de los gradientes iónicos mantenidos por las bombas de iones son utilizados para proveer de la energía necesaria al transporte contra gradiente de otros solutos, lo que se conoce como transporte activo secundario. En la membrana plasmática de las células animales se utiliza con esta finalidad el gradiente de Na^+ mantenido por la Na^+ , K^+ -ATPasa. El acoplamiento entre la entrada de Na^+ y el transporte contra gradiente de otro sustrato puede hacerse por medio de un transportador común que desplace a ambos coordinadamente a través de la membrana, bien sea en la misma dirección (simporte o cotransporte) o en direcciones opuestas (antiporte o intercambio)³⁵. Algunos ejemplos de este tipo de transporte activo secundario son: el cotransporte Na^+ -glucosa del polo luminal de las células del intestino delgado o del túbulo renal²⁵, el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, que contribuye a mantener el gradiente de Ca^{++36} y el intercambiador Na^+/H^+ , cuya función es regular el pH intracelular³⁷ (fig. 6).

Transporte de macromoléculas y partículas

Aunque las proteínas de transporte permiten el paso a través de las membranas celulares de un gran número de pequeñas moléculas polares, no pueden transportar macromoléculas, tales como proteínas, polinucleótidos o polisacáridos. La mayoría de las células segregan e ingieren macromoléculas por exocitosis y endocitosis, respectivamente. En la exocitosis se libera al exterior el contenido de unas vesículas intracelulares especiales, cuando éstas se fusionan con la membrana plasmática²⁸. En la endocitosis, la secuencia está invertida: unas determinadas regiones de la membrana plasmática se invaginan y se estrangulan formando vesículas pequeñas (pinocíticas) o grandes (fagocíticas). La mayoría de las vesículas se fusionan con los lisosomas, donde se digiere la mayor parte del contenido macromolecular de dichas vesículas, mientras que la mayoría de componentes de la membrana vesicular se recuperan de algún modo y se devuelven a la membrana plasmática³⁹.

El proceso endocítico puede ser inespecífico o mediado por receptores. En el primer caso, al formarse la vesícula endocítica, cualquier material disuelto en el fluido extracelular se introduce en la célula en proporción a su concentración en el fluido. En el segundo caso, los receptores están localizados en regiones especializadas de la membrana denominadas depresiones revestidas⁴⁰. Estas regiones constituyen una vía especial para concentrar e ingerir grandes cantidades de macromoléculas específicas. Un ejemplo de endocitosis mediada por receptor es la absorción de las lipoproteínas de baja densidad o LDL en las células animales. Cuando una célula necesita colesterol para

la síntesis de membranas, produce proteínas receptoras de LDL y las inserta en su membrana plasmática. Si se acumula demasiado colesterol libre en una célula, ésta detiene la síntesis de receptores, con lo que la célula absorbe menos colesterol⁴¹.

Bibliografía

1. Bretscher MS: The molecules of the cell membrane. *Sci Am* 253 (4):100-109, 1985.
2. Yeagle P: The membranes Of cells. Academic, Orlando, 1987.
3. Storch Jy Kleinfeld AM: The lipid structure of biological membranes. *Trends Biochem Sci*, 10:418-421, 1985.
4. De Kruijf B y cols.: Lipid polymorphism and membrane function. En *The enzymes of Biological Membranes*. Volumen 1 (Membrane Structure and Dynamics), 2.ª ed. Ed. por AN Martonosi, pp. 131-204. Plenum, Nueva York, 1985.
5. Yeagle P: Cholesterol and the cell membrane. *Biochem Biophys Acta* 822:267-287, 1985.
6. Carruthers A y Melchior DL: How bilayer lipids affect membrane protein activity. *Trends Biochem Sci* 11:331-335, 1986.
7. Ceve G y Marsh D: *Phospholipid Bilayers: Physical Principles and Models*. Wiley, Nueva York, 1987.
8. Chapman D y Benga G: Biomembrane fluidity: studies of model and natural membranes. En *Biological Membranes*. Ed. por D Chapman, Vol. 5, pp. 1-56. Academic, Londres, 1984.
9. Branton D: Fracture faces of frozen membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 55:1048-1056, 1966.
10. Kimelberg HK: The influence of membrane fluidity on the activity of membrane-bound enzymes. En *Dynamic Aspects of Cell Surface Organization. Cell Surface Reviews*. Ed. por G Poste y GL Nicolson, Vol. 3, pp. 205-293. Elsevier, Amsterdam, 1977.
11. Edidin M: Rotational and lateral diffusion of membrane proteins and lipids: phenomena and function. *Curr Topp Membr Transp*, 29:91-127, 1987.
12. Rothman J y Lenard J: Membrane asymmetry. *Science*, 195: 743-753, 1977.
13. Unwin N y Henderson R: The structure of proteins in biological membranes. *Sci Am* 250 (2):78-94, 1984.
14. Eisenberg D: Three-dimensional structure of membrane and surface proteins. *Ann Rev Biochem* 53:595-623, 1984.
15. Jennings ML: Topography of membrane proteins. *Ann Rev Biochem* 58:999-1027, 1989.
16. Herreros B. Bioquímica de las membranas celulares. En *Bioquímica. Biología Molecular y Bioquímica Fisiológica*. Ed. por E Herrera, 2.ª ed., pp. 1051-1083. Interamericana. McGraw-Hill; Madrid, 1991.
17. Engelman DM, Steitz TA y Goldman A: Identifying non-polar transbilayer helices in amino acid sequences of membrane proteins. *Ann Rev Biophys Chem* 15:321-353, 1986.
18. Engelman DM, Henderson R, McLachlan AD y Wallace BA: Path of the polypeptide in bacteriorhodopsin. *Proc Natl Acad Sci* 77:2023-2027, 1980.
19. Poo M y Cone KA: Lateral diffusion of rhodopsin in the photo-receptor membrane. *Nature* 247:438-441, 1974.
20. Marchesi UT: Stabilizing infrastructure of cell membranes. *Ann Rev Cell Biol* 1:531-561, 1985.
21. Hakomori S. Glycosphingolipids. *Sci Am* 254 (5):44-53, 1986.
22. Olden K, Bernard BA, Humpries MJ, Yeo TK, Yeo KT, White SL, Newton SA, Bauer HC, Parent JB: Function of glycoprotein glycosylated. *Trends Biochem Sci* 10: 78-82, 1985.
23. Andersen OS: Permeability properties of unmodified lipid bilayer membranes. In *Membrane Transport in Biology*, Vol. 1. Ed. por G Giebisch, DC Tosteson, HH Ussing, pp. 369-446, Springer-Verlag, Nueva York, 1978.

A. ARRAZOLA

24. Stein WD: *Transport and Diffusion Across Cell Membranes*. Academic Press, Orlando, 1986.
25. Wright JK, Seckler R y Overath P: Molecular aspects of sugar: ion transport. *Ann Rev Biochem* 5.5:225-248, 1986.
26. Glynn IM: The Na⁺-K⁺ transporting adenosine triphosphatase. En *The Enzymes of Biological Membranes*, Vol. 3, 2^a ed. Ed. por A. Martosoni, pp. 34-114. Plenum, Nueva York, 1985
27. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Allard WJ, Lienhard GE y Lodish HF: Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 229:941-945, 1985 .
28. Jay D y Cantley L: Structural aspects of the red cell anion exchange protein. *Ann Rev Biochem*, 55:511-538, 1986.
29. Hille B: *Ionic channels of Excitable Membranes*. Sinauuvr, Sunderland, MA, 1984.
30. Catterall WA: Molecular properties of voltaje sensitive sodium channels. *Ann Rev Biochem* 55:953-985, 1986.
31. Guy HR y Hucho F. The ion channel of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 10:318-321, 1987 .
32. Esparza N y Díez J. Efectos de los nucleótidos cíclicos sobre los canales de K⁺ dependientes de calcio en el eritrocito humano. *Rev Esp Fisiol*44(1):57-62, 1988.
33. Schatzmann HJ: The calcium pump of the surface membranes and of the sarcoplasmic reticulum. *Ann Rev Physiol* 51:473-485, 1989.
34. Stone DK y Xie XS: Proton translocating ATPases: Issues in structure and function. *Kidney Int* Vol. 33:767-774, 1988.
35. Semenza G y Kinne R: Membrane transport driven by ion gradients. *Ann NY Acad Sci* Vol. 456, 1985.
33. Carafoli F: Intracellular calcium homeostasis. *Ann Rev Biochem* .56:395-433, 1987.
37. Grinstein S y Rothstein A: Mechanisms of regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger. *J Membr Biol*90:1-12, 1986.
38. Burgess TL y Kelly RB: Constitutive and regulated secretion of proteins. *Ann Rev Cell* 3:243-294, 1987.
39. Dautry-Varsart A y Lodish HF: Endocytosis de partículas y proteínas. *Investigación y Ciencia*, julio, 34-41, 1984.
40. Goldstein JL, Anderson RGW y Brown MS: Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature*, 279: 679-685, 1979.
41. Brown MS y Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232:34-48, .