



V N A M

Escuela Nacional de Estudios Profesionales

IZTACALA - U. N. A. M.

CARRERA DE ODONTOLOGIA

**GENERALIDADES SOBRE ESTRUCTURA Y
FUNCION DE LA MEMBRANA CITOPLASMATICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

Alfonso Perches Treviño

SAN JUAN IZTACALA, MEXICO, 1980.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N T R O D U C C I O N

El propósito de hacer una tesis recepcional para obtener el título de Cirujano Dentista sobre el tema de estructura y función de la membrana citoplasmática, tiene dos motivos:

El primero parte de una preocupación personal por volver a estudiar las ciencias básicas médicas y biológicas que se impartieron en la carrera. El segundo es recordar a los Cirujanos Dentistas y Alumnos de Odontología que lean esta tesis, que su labor profesional no consiste solo en rehabilitar el aparato estomatognático, sino al paciente en una forma integral, para lo cuál necesitamos tener un conocimiento más profundo de su naturaleza biológica.

Partiendo de estas ideas es obvio el interés que representa el conocimiento de la membrana, ya que el estudio de su estructura, propiedades y funciones, es esencial para ciencias como la: Fisiología, Histología, Patología, Farmacología y Bioquímica, mencionando únicamente las que se imparten en la carrera.

El tema a tratar se dividirá en tres capítulos: 1) Composición molecular. 2) Estructura y ultraestructura. 3) Función.

Esperando que la lectura de esta tesis sea agradable al lector, y que contribuya aunque sea de una manera mínima a resolver sus dudas acerca de este tema tan difícil pero tan interesante.

COMPOSICION MOLECULAR.

La membrana citoplasmática está compuesta principalmente, por lípidos, proteínas y carbohidratos. La proporción en que se encuentran estos compuestos varía dependiendo del tipo celular. Entre los lípidos, los fosfolípidos y el colesterol son los más abundantes. Las proteínas que la integran son de dos tipos:

- 1) Estructurales ó periféricas y
- 2) Integrales.

El estudio de las proteínas se encuentra en su período inicial,-- ya que aún no se han podido separar las proteínas de la membrana sin alterar sus propiedades fisicoquímicas, que son las que determinan su función. Los carbohidratos de la membrana generalmente están asociados, ya sea con los lípidos en forma de glucolípidos, o a las proteínas en forma de glucoproteínas, que son las encargadas de formar el glucocaliz que recubre la membrana citoplasmática. El agua aunque no es un componente de la membrana, es el medio donde se interaccionan los diferentes componentes que integran la membrana, determinando en gran parte sus propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto comenzaremos con el agua.

EL AGUA.

Aunque esta biomolécula no interviene directamente en la -- composición molecular de la membrana, es la más importante en su medio ambiente, tanto interno como externo. Debido a que es el -

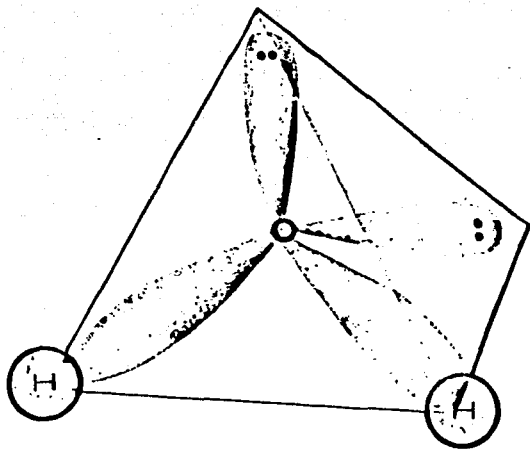
medio esencial donde se realizan las actividades metabólicas, además de servir de matriz para sus componentes estructurales.

Desde el punto de vista de la membrana podemos considerar dos estados de las moléculas del agua: 1) El agua libre. Que es la que interviene en los procesos metabólicos, como el transporte de nutrientes, productos de desecho y otras sustancias hacia el interior ó exterior de la célula. 2) El agua de enlace. Estas moléculas son las que se encuentran unidas a las proteínas por medio de puentes de hidrógeno, y por lo tanto, en el interior de la célula forman parte del protoplasma.

Se ha hablado mucho de la importancia del agua, pero no se ha especificado el porqué de ello. Radica en sus propiedades físicas extraordinarias, que la vuelven necesaria para la vida. Estas propiedades físicas son el resultado de su estructura molecular que estudiaremos a continuación.

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL AGUA.

La molécula del agua, está compuesta por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, y se representa por la fórmula H_2O . El átomo de oxígeno tiene seis electrones en sus órbitas, y el hidrógeno solo tiene uno. Para formar la molécula del agua se comparten en enlace covalente los electrones de los dos hidrógenos con dos de los electrones del oxígeno, quedando dos pares de electrones del oxígeno libres, que en su interacción con los electrones com



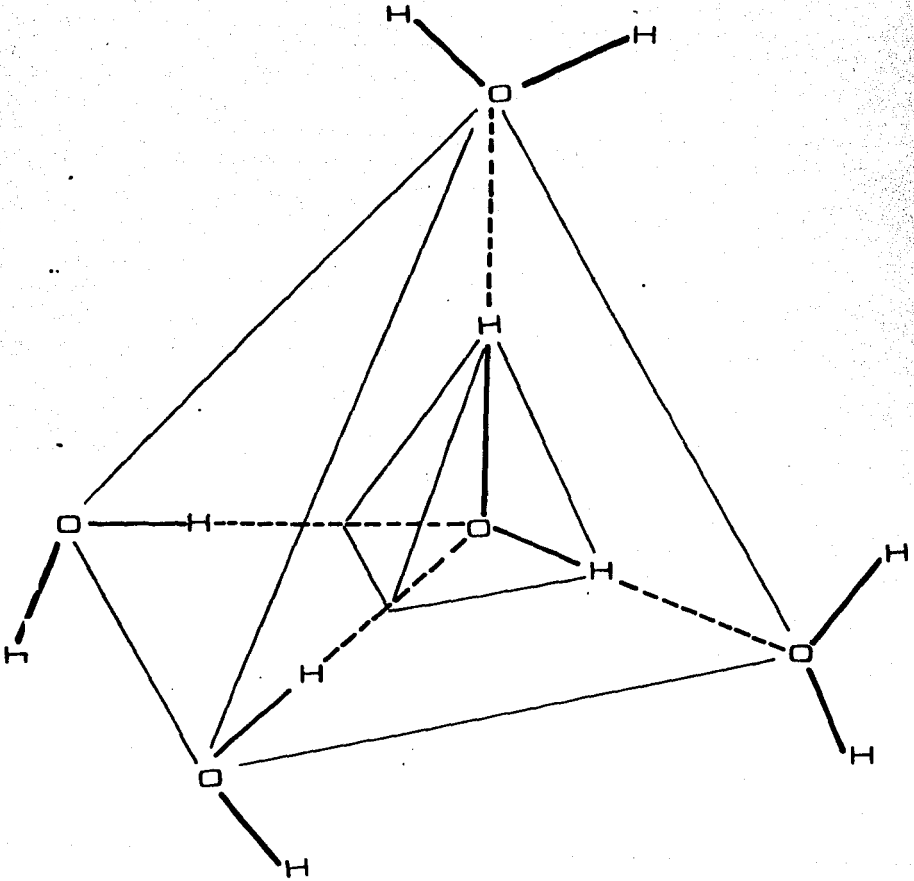
F-1 CONFIGURACION TETRAEDRICA DE LA MOLECULA DE AGUA.

partidos en el enlace covalente, se repelen, formando estos dos-pares de electrones libres, nubes con carga negativa lejos de los enlaces OH. Esto da lugar a una distribución de cargas en forma de dipolo, teniendo las cargas positivas de un lado y las negativas del lado contrario. Debido a esta distribución se establece la configuración tetraédrica de la molécula del agua (F-1). En la cual tenemos en el centro el núcleo del oxígeno, y en los vértices los núcleos de los hidrógenos y los pares de electrones libres del oxígeno. Esta molécula se va a relacionar con otras -- idénticas, formando cada vez tetraedros mayores y complicados, la unión entre estas moléculas es por medio de puentes de hidrógeno (F-2). Estos puentes se forman entre el hidrógeno y átomos fuertemente electronegativos como son el oxígeno, flúor y el nitrógeno, y tienen una fuerza de $4.5 \text{ Kcal mol}^{-1}$, que es con mucho, inferior a la fuerza del enlace covalente que es de $110 \text{ Kcal mol}^{-1}$. El gran número de puentes que existen en el agua son los que le dan propiedades tan excepcionales. Este tipo de estructura tan rígida solo la podemos encontrar en el hielo, aunque se ha demostrado que en el agua a 0 grados centígrados, solo el 15% de los puentes ha sido roto, sin embargo se encuentran en una estructura dinámica, por lo que un puente de hidrógeno en el agua en estado líquido dura 10^{-11} seg.

PROPIEDADES FISICAS DEL AGUA.

Calor específico. Se define como la cantidad de calor ne-

= 6 =



F-2 Asociación tetraédrica de las moléculas de agua.

cesaria para elevar la temperatura de un gramo de X sustancia un grado centígrado. Para el agua este calor es equivalente a 1 cal/gr, que es una cantidad extremadamente alta solo superada por el amonio, que tiene un calor específico de 1.23 cal/gr. En base a esta definición podemos decir que una sustancia con un calor específico elevado, necesita de una gran cantidad de calor para aumentar su temperatura, y viceversa debe perder grandes cantidades de calor para reducir su temperatura. Esta propiedad esta relacionada directamente con los puentes de hidrógeno de la estructura del agua, debido a que las moléculas pueden absorber energía, como --- energía vibratoria, que produce estiramientos ó encogimientos de los enlaces químicos. Esta es la razón por la que el agua que con tiene gran número de puentes de hidrógeno, puede absorber mucha -- energía vibratoria durante la elevación de un grado centígrado en su temperatura.

Esta propiedad es muy importante para la membrana, debido a que -- mantiene su temperatura constante, aunque existan actividades calo ríficas internas ó externas de consideración, como sucede durante el transporte activo al través de la membrana, ó por la actividad metabólica de la célula. Junto con el calor específico, que es el más importante para el estudio de la membrana, tenemos que el agua también posee un elevado calor de vaporización y de fusión, que -- son los que mantienen la temperatura constante no solo de la mem-- brana, y de la célula, sino del organismo y del medio ambiente en

general.

CONSTANTE DIELECTRICA.

Las moléculas del agua tienen sus cargas orientadas al igual que en un campo magnético, poseen un momento dipolo constante, y una constante dieléctrica (D). Estas propiedades se representan por la ecuación:

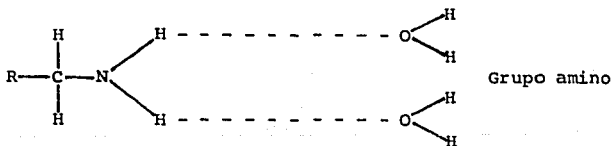
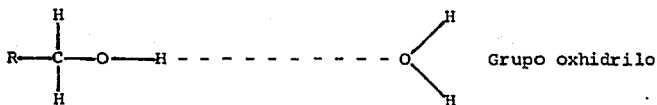
$$F = \frac{e_1 e_2}{Dr^2}$$

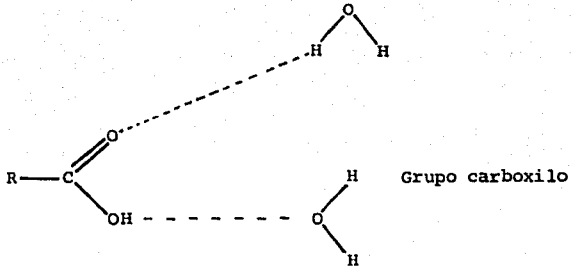
Donde F es la fuerza electrostática de atracción entre dos iones con cargas opuestas e_1 y e_2 , localizados en solución a una distancia r el uno del otro.

Esto significa que la fuerza de atracción entre dos iones con cargas opuestas en solución, es inversamente proporcional a la constante dieléctrica de la sustancia y al cuadrado de sus distancias. Por lo tanto entre más fuerte es la constante dieléctrica del solvente menos es la fuerza de atracción entre los iones. La constante dieléctrica de cada molécula de agua se va sumando, lo que crea una constante dieléctrica promedio bastante elevada. Hay que señalar, que el agua no tiene una carga eléctrica neta, sino que solo representa su capacidad para reducir un campo eléctrico externo. Esta propiedad es la que le da al agua su gran poder solvente, por lo que se le ha llamado el solvente universal. Por ejemplo el Na

Cl posee cargas electrostáticas muy fuertes pero al entrar en contacto con el agua, éstas son disociadas debido a que disminuye su actividad electrostática por el efecto de la constante dieléctrica del agua, lo que da lugar a la formación de iones hidratados más estables, que exceden la tendencia natural del Na^+ y del Cl^- de atraerse mutuamente.

El poder solvente del agua también está dado por su capacidad de formar puentes de hidrógeno con diferentes compuestos orgánicos como son los que contienen los grupos oxhidrilo, carboxilo, amino y ceto, que los encontramos en los diferentes componentes de la membrana (F-3).





F-3. Grupos orgánicos que forman puentes de hidrógeno con el ---
agua, aumentando de esta manera su solubilidad. Puentes re-
presentados por líneas punteadas.

Por último, la otra forma de dispersión o de solubilidad de las-
moléculas en el agua, es en forma de micelas.

Esta la encontramos en las moléculas anfipáticas, que son las que
tienen un grupo polar, ó hidrofílico que es compatible con el ---
agua, y el otro no-polar ó hidrofóbico. Esta forma de dispersión
es muy importante porque es la manera en que las moléculas de lí-

pídos y proteínas se dispersan en el agua (F-4).

Para acabar de enfatizar la importancia del agua recordamos las palabras de L.J.Henderson¹⁵ (1913). "El agua, por su misma-- naturaleza, como apareció automáticamente en el proceso de la evolución cósmica, posee una capacidad de adaptación tan maravillosa y variada como la del organismo, que la fué adquiriendo en el proceso de la evolución orgánica".

LIPIDOS.

Los lípidos comprenden una gran diversidad de sustancias ca racterizadas, por su solubilidad en solventes orgánicos no-polares (como el eter, benzeno y cloroformo), y por su baja solubilidad en agua.

Estas características que los distinguen están relacionadas con su estructura, ya que poseen regiones no-polares muy extensas compuestas esencialmente por grupos hidrofóbicos, y constantes dieléctricas bajas. Sin embargo, contienen aunque en menor proporción grupos hidrofílicos.

Los lípidos tienen más de una función en los sistemas biológicos, entre ellas: La de almacenar energía en forma de ácidos--- grasos y triacilglicéridos, como componentes de la membrana celular, o en forma de hormonas y vitaminas que son esenciales para el metabolismo celular.

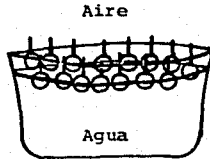
En relación con la membrana se estudian 5 grupos importantes

F-4 COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS EN SOLUCION ACUOSA.

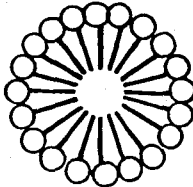


Grupo polar

Cadena no-polar

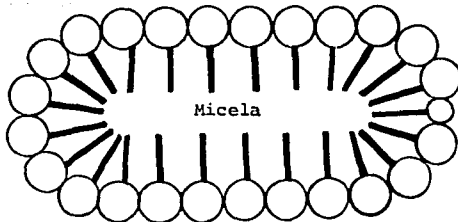


Medio acuoso



Micela

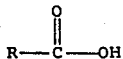
Medio acuoso



que son los siguientes:

1) ACIDOS GRASOS Y TRIACILGLICERIDOS.

Los ácidos grasos, son ácidos carboxílicos representados--
por la fórmula general



donde la R es una larga ca

dena compuesta exclusivamente de carbón e hidrógeno (F-5). El--
ácido carboxílico es un compuesto altamente polar, y al PH inter
celular se ioniza perdiendo un protón (H^+), quedando como:



Sin embargo, la larga cadena de hidrocarburos es no-polar e inse
luble en agua, y por lo tanto tienen la característica de ser an
fipáticos.

Los ácidos grasos presentan un fenómeno importante, al en
contrarse en medio acuoso, dependiendo de factores como la con--
centración y la temperatura, forman agregados en forma de esfe--
ras llamadas micelas, ó capas mono ó bimoleculares.

En dichas estructuras, las cadenas hidrocarbonadas que son
el grupo hidrofóbico, se orientan hacia el interior, y el grupo-
carboxilo que es hidrofílico lo hace hacia el exterior en contac
to con el medio acuoso (F-4).

Los ácidos grasos se diferencian unos de otros, por la lon
gitud de sus cadenas (número de carbonos), y por el número, con
figuración y posición de sus enlaces dobles. En relación con --
este último punto, los ácidos grasos se dividen en dos grupos:

1.- Los saturados. Que son los que no presentan enlaces dobles en sus cadenas. 2.- Los insaturados. Que son los que presentan uno ó más enlaces dobles en sus cadenas, y en algunas ocasiones enlaces triples. (F-5).

Los ácidos grasos más importantes en las células de mamíferos son: Entre los saturados, el ácido palmítico $[C_{16}]$ (que -- presenta una cadena de 16 carbonos), y el ácido esteárico $[C_{18}]$. En los insaturados el ácido oléico $[C_{18} : 1^{\Delta 9}]$ (que presenta una cadena de 18 carbonos, con un enlace doble en el carbón 9), - y el ácido linoléico $[C_{18} : 2^{\Delta 9,12}]$ (F-6).

El ácido linoléico es muy importante, debido a que no lo puede - sintetizar el organismo y es esencial para su buen funcionamiento. Por esta razón se le ha incluido en el grupo de los ácidos-grasos esenciales y su fuente de obtención son las plantas. Este ácido graso comprende de un 10-20% del total de los triacilglicéridos y los fosfoglicéridos (fosfolípidos) de las células animales.

Los triacilglicéridos, están formados por la combinación de los ácidos grasos con el glicerol. Esta combinación puede ser - con uno, dos y hasta tres ácidos grasos, formando mono, di, ó -- triacilglicéridos. Siendo estos últimos los más frecuentes en -- los organismos vivientes.

La reacción por medio de la cuál se unen los ácidos grasos con -- el glicerol (alcohol), se llama esterificación, por lo que al en

lace de estos ácidos con el glicerol se le llama enlace ester -- (F-7). En la formación de triacilglicéridos, los tres ácidos -- grasos que los constituyen pueden ser iguales ó diferentes, saturados ó insaturados, esto depende del tipo de célula que los sintetice.

Entre los triacilglicéridos hay dos grupos principales:

1.- Los simples. Formados por un solo tipo de ácido graso como el triestearoilglicerol, el tripalmitoilglicerol, y el trioleoilglicerol. 2.- Los combinados. Formados por dos ó más ácidos -- grasos diferentes como el 1-palmitoildiestearoilglicerol (F-8). Los triacilglicéridos por su función dentro de la célula son considerados lípidos de reserva nutritiva, mientras que los grupos que estudiaremos a continuación, son considerados como lípidos estructurales ya que forman parte integral en la estructura de la membrana celular.

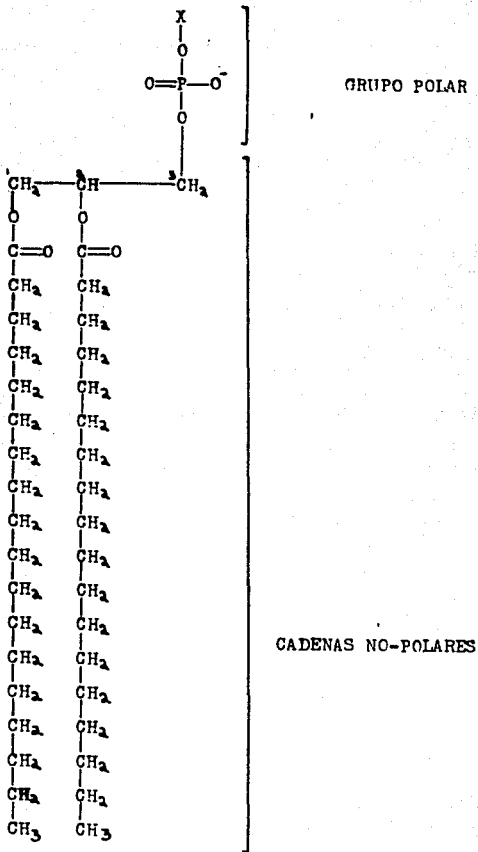
2) FOSFOLÍPIDOS.

Los fosfolípidos más simples son los ácidos fosfatídicos, en los cuales el grupo OH libre de un diacilglicérido, se esterifica a un ácido fuerte como el ácido fosfórico. Debido a que la composición de los ácidos fosfatídicos puede variar en las cadenas hidrocarbonadas, igual que en los ácidos grasos, el término ácido fosfatídico se refiere a un grupo general de compuestos y no a un compuesto específico. (F-9).

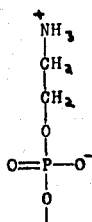
Los fosfolípidos más importantes en las células, son derivados del ácido fosfatídico que se enlaza con otras sustancias como bases nitrogenadas, colina, etanolamina, serina, inositol, glicerol, etc. Existen dos grupos principales de fosfolípidos:

1.- Los fosfolípidos neutros. Que no presentan carga neta a PH intracelular (PH 7), y tienden a unirse firmemente en la capa bimolecular de la membrana. Entre estos se encuentran la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina. 2.- Los fosfolípidos ácidos. Están cargados negativamente a PH 7, y en la membrana se asocian principalmente con las proteínas, por medio de interacciones lípido-proteína. Solo representan de un 5-20%, y los principales son: el fosfatidilinositol, la fosfatidilserina, el fosfatidilglicerol y el cardiolipín. (F-10).

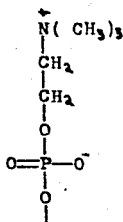
La fosfatidilcolina (lecitina) es el fosfolípido más importante, ya que es el principal constituyente de la membrana celular. En el hombre se han encontrado 20 grupos diferentes. Cuando los fosfolípidos se encuentran en solución acuosa a PH intercelular, se ioniza tanto el grupo fosfato como el grupo con el que está asociado, teniendo por lo tanto un grupo polar en un extremo, y dos cadenas hidrofóbicas o no-polares del otro lado, por lo que son anfipáticos. Al igual que los ácidos grasos en medio acuoso tienden a la formación de micelas, o capas mono ó bimoleculares, orientándose los grupos polares hacia el exterior y los no polares hacia el interior.



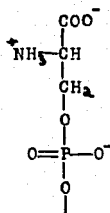
F-9 Estructura del ácido fosfatídico.



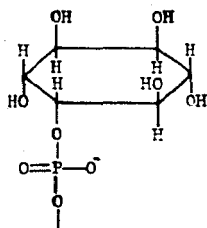
FOSFATIDILETANOLAMINA



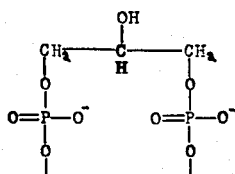
FOSFATIDILCOLINA



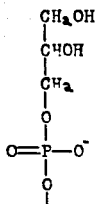
FOSFATIDIISERINA



FOSFATIDILINOSITOL



CARDIOLIPIN



FOSFATIDILGLICEROL

Esta tendencia de los fosfolípidos a orientarse espontáneamente de esa manera, resuelve una de las más importantes incógnitas en el estudio del origen de la membrana celular. Además, los estudios con microscopio electrónico han demostrado que tanto las dimensiones, como la densidad de las capas bimoleculares formadas espontáneamente por los fosfolípidos, son casi idénticas a las de la membrana celular.

W. Stoeckenius⁹ en su estudio reciente añadió proteínas hidrosolubles a una solución de fosfolípidos, y encontró que estas capas bimoleculares aumentaban de tamaño, demostrando la unión lípido-proteína, siendo la apariencia y dimensiones de esta membrana artificial todavía más parecidas a las que presentan las membranas naturales.

3) ESTEROIDES.

Son una familia de compuestos lipídicos que tienen una estructura formada por anillos múltiples. El colesterol que es el más importante, se encuentra en la membrana celular de muchos organismos y es el precursor de la cortisona, testosterona, progesterona, estrógenos, hormonas esteroideas y vitaminas.

La molécula del colesterol es no-polar, y en la membrana se encuentra unido a los fosfolípidos por medio de sus cadenas hidrocarbonadas, formando un complejo estabilizado por enlaces hidrofóbicos.

(F-11).

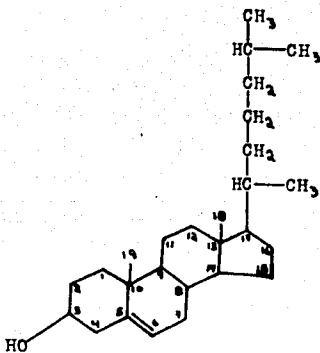
4) ESFINGOLIPIDOS.

La principal característica estructural de los esfingolípidos, es la presencia de una larga cadena de esfingosina al lado de la cadena de ácido graso, que se une a la esfingosina por un enlace ester. Del mismo modo que los fosfolípidos, los esfingolípidos poseen un extremo polar y dos extremos no-polares. Un ejemplo de esfingolípidos es la esfingomielina, muy abundante en las células del tejido nervioso. La esfingomielina está constituida por una molécula de colina, una de ácido fosfórico, una de esfingosina y un ácido graso. (F-12).

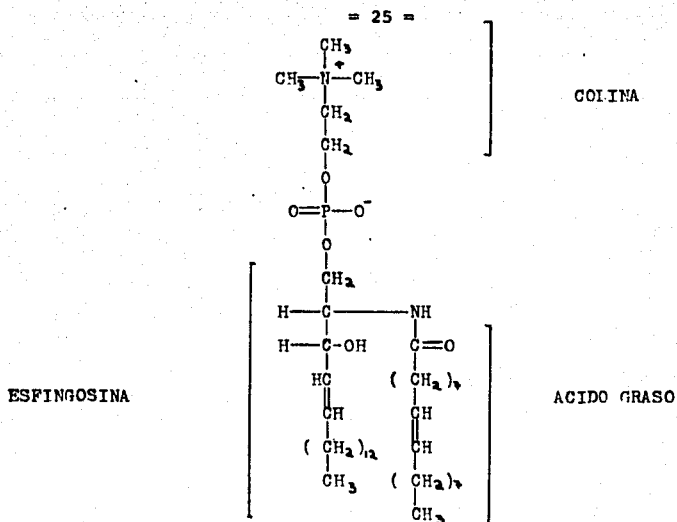
5) GLUCOLIPIDOS.

Los glucolípidos comprenden dos grupos principales, los cerebrósidos y los gangliósidos. Los cerebrósidos están formados por una esfingosina, un ácido graso, y un monosacárido generalmente galactosa y algunas veces glucosa. Los cerebrósidos son muy abundantes en las membranas de las células del tejido nervioso. Como ejemplos tenemos la queratina, el cerebrón, el nervón y el oxinervón. (F-13).

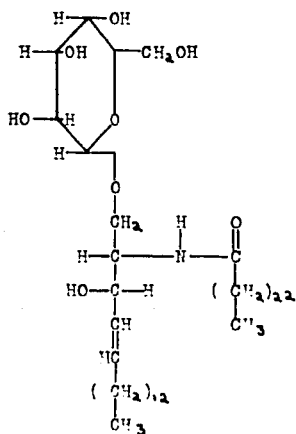
Los gangliósidos son más complejos que los cerebrósidos, pues además de tener una esfingosina, un ácido graso y un carbohidrato poseen ácido neuramínico y una ceramida unida al carbohidrato. Estos se encuentran en el exterior de la membrana celular y poseen actividad inmunitaria.



F-11 Fórmula estructural del colesterol.



F-12 Estructura de la esfingomiolina.



F-13 Estructura de un cerebrósido.

PROTEINAS.

Todas las membranas contienen proteínas en diferente proporción, dependiendo de su tipo de función. Por ejemplo: La membrana citoplasmática, cuya principal función es la de servir como -- una barrera semipermeable que controla la entrada y salida de --- sustancias en la célula, posee un contenido proteínico del 50% y lipídico del 50%. Por otra parte la vaina de mielina, que es la membrana que recubre los axones de las células nerviosas, y cuya principal función es la de aislar estos axones, tiene un contenido proteínico del 20% y lipídico del 80%; esto es debido a que -- los lípidos son magníficos aislantes.

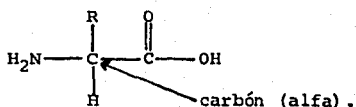
Por último, se encuentran las membranas que están relacionadas-- con el transporte de energía, como la membrana de la mitocondria, y que tienen un contenido proteínico hasta de un 75%, debido a - la actividad constante a que están sometidas.

Esta relación entre el contenido proteínico y la función de las membranas, arrojó la primera luz a las investigaciones sobre la actividad de las proteínas en la membrana.

QUIMICA DE LAS PROTEINAS.

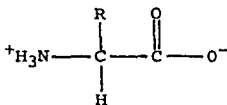
Las proteínas son polímeros de moléculas más simples llamadas aminoácidos. Estos aminoácidos como su nombre lo sugiere poseen una región ácida representada por el grupo carboxilo COOH , y por una región básica consistente en un grupo amino NH_2 ; ade-

más, tienen una región conocida como cadena lateral, que generalmente se representa por la letra R, ya que varía de un aminoácido a otro. La fórmula general de la estructura de los aminoácidos es la siguiente:



El carbono adyacente al grupo carboxilo es el llamado carbono alfa. Con una sola excepción, los aminoácidos que encontramos en las proteínas son todos alfa aminoácidos; esto quiere decir que tanto el grupo carboxilo como el grupo amino están unidos al carbono alfa.

En solución acuosa a pH intracelular, tanto el grupo carboxilo como el grupo amino unidos al carbono alfa se encontrarán en forma ionizada:

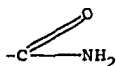


Los aminoácidos se diferencian unos de otros por la naturaleza química de su cadena lateral, de tal manera que existen 3 tipos generales de aminoácidos:

1) AMINOACIDOS NEUTROS. Se les llama neutros porque a un PH 7 - sus grupos R no se encuentran ionizados. Estos aminoácidos se dividen en tres grupos dependiendo de su afinidad por el medio acuoso. El primer grupo está formado por la valina, leucina, isoleucina, metionina y fenilalanina, que son fuertemente hidrofóbicos, y por lo tanto, cuando se encuentran en las proteínas en medio -- acuoso se orientan hacia el interior de esta, lejos del medio -- acuoso. El segundo grupo está compuesto por aminoácidos ligeramente hidrofóbicos, estos se encuentran tanto en el interior de la proteína como en el exterior. Está representado por la glicina, alanina y la prolina. Los grupos R de la glicina y la alanina aunque no estén ionizados son hidrófobos débiles debido a su pequeño tamaño. En cuanto a la prolina, difiere de los anteriores en que el nitrógeno de su grupo amino forma una estructura rígida cíclica con su cadena lateral, por lo que técnicamente es un iminoácido (F-14). El tercer grupo está formado por la serina, treonina, tirosina, triptófano y la cisteína, que son considerados ligeramente hidrofílicos, ya que aunque sus cadenas laterales no se ionizan a PH 7 son de alguna manera polares (F-15).

2) AMINOACIDOS ACIDOS. La cadena lateral de estos aminoácidos -- termina con un grupo carboxilo que en medio acuoso y a PH 7 dona un protón (H^+), y por lo tanto, actúa como un ácido. Están representados por el ácido glutámico y el ácido aspártico.

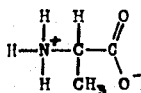
Estos aminoácidos al tener el extremo de su cadena lateral-ionizado, son altamente hidrofílicos y se encuentran en la superficie de las moléculas de proteína. Sus derivados la aspargina-- y la glutamina son amidas del ácido aspártico y glutámico respectivamente, en los que el grupo carboxilo es reemplazado por un -- grupo amino $-NH_2$, formando un grupo amida



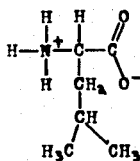
Este grupo aunque no está ionizado es altamente polar y por lo--- tanto hidrofílico (F-16) .

3) AMINOACIDOS BASICOS. Son altamente hidrofílicos ya que sus ca-- denas laterales poseen grupos que contienen nitrógeno, y que ac-- túan como bases aceptando protones a PH 7 ó PH ácido, por lo que-- generalmente están cargados positivamente. Como ejemplos tenemos a la lisina, histidina y arginina. (F-17) .

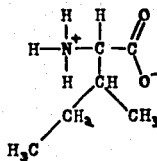
Como veremos, las características de las cadenas laterales-- se conservan al unirse los aminoácidos para formar proteínas, y-- son estas cadenas laterales las que le dan a la proteína sus pro-- piedades de solubilidad, carga, capacidad amortiguadora y tipo de configuración.



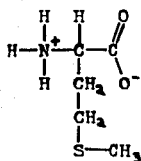
L-Alanina



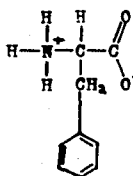
L-Leucina



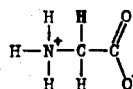
L-Isoleucina



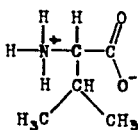
L-Metionina



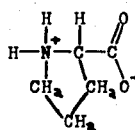
L-Fenilalanina



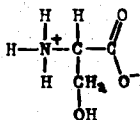
Glicina



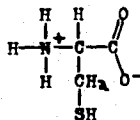
L-Valina



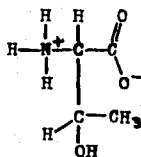
L-Prolina



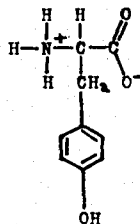
L-Serina



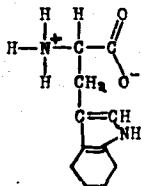
L-Cisteína



L-Treonina

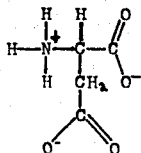


L-Tirosina

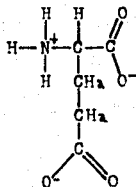


L-Triptófano

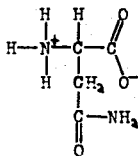
F-15 Estructuras de los aminoácidos neutros del tercer grupo.



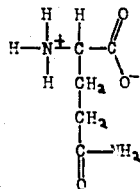
Acido-L-aspartico



Acido-I-glutámico

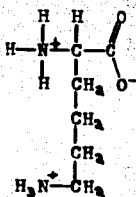


L-Asparagina

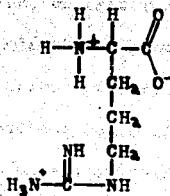


I-Glutamina

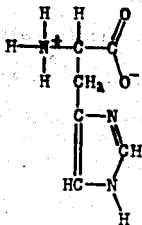
F-16 Estructuras de los aminoácidos ácidos.



L-Lisina

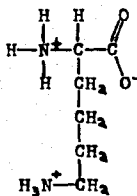


L-Arginina

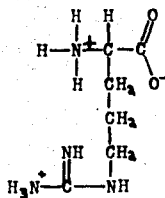


L-Histidina

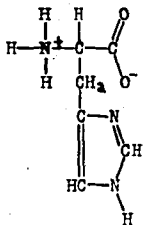
F-17 Estructuras de los aminoácidos básicos.



L-Lisina



L-Arginina



L-Histidina

ENLACE PEPTIDICO.

Es el medio por el cual se unen los diferentes aminoácidos para formar proteínas. Este enlace se realiza entre el grupo carboxilo y el grupo amino, en esta reacción de polimerización hay la formación de una molécula de agua. (F-18).

A la unión de varios aminoácidos se le llama péptido, a la unión de 8 a 10 aminoácidos se le llama polipéptido. A los grupos amino y carboxilo en los extremos de las cadenas se les llama residuos terminales y a PH 7 en medio acuoso se encuentran -- ionizados. Todos los demás grupos amino y carboxilo con excepción de los que se encuentran en las cadenas laterales, intervienen en el enlace peptídico.

La unión C-N en el enlace peptídico no es normal ya que la distancia es menor siendo esta de 0.132 nm, mientras que la normal para enlaces simples es de 0.147 nm, y para los enlaces dobles es de 0.128 nm. Quedando el enlace peptídico con un carácter de enlace doble parcial, lo que es importante, puesto que no permite la rotación de los átomos relacionados en el enlace peptídico. (F-19). La situación anterior provoca que los átomos de hidrógeno y oxígeno queden ligeramente cargados, lo que permite establecer puentes de hidrógeno. Estos dos fenómenos influyen-- de manera fundamental en la configuración de la proteína.

ESTRUCTURA PROTEICA.

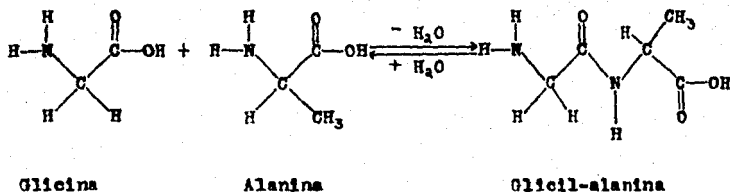
Se define a la proteína como un conjunto de polipéptidos enlazados formando una configuración tridimensional característica. Esta configuración dependerá de la secuencia de aminoácidos, y de sus relaciones y propiedades fisicoquímicas específicas que determinarán la estructura y función de la proteína.

Las proteínas tienen cuatro niveles de organización:

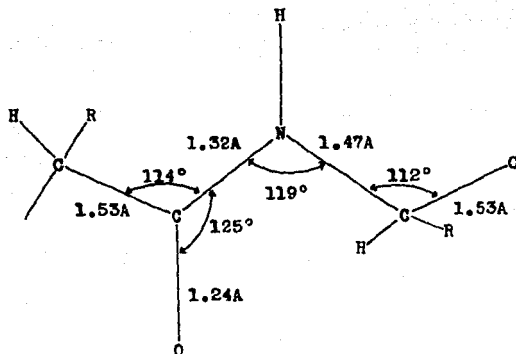
1) ESTRUCTURA PRIMARIA. Es la que está determinada por el número, tipo y secuencia de aminoácidos, y es la misma para cualquier tipo específico de proteínas. Un cambio en alguno de los factores antes mencionados, puede alterar en forma drástica la actividad de la proteína, mientras que en otros el cambio es casi imperceptible. Esta estructura se estabiliza por medio del enlace peptídico. (F-18).

Si este fuera el único tipo de enlace existente, las proteínas serían alargadas y dobladas al azar de modo irregular. Sin embargo, el estudio de las propiedades de las moléculas de proteína en estado natural, revela que están constituidas por cadenas polipeptídicas dobladas de un modo regular y esto se debe a la estructura secundaria.

2) ESTRUCTURA SECUNDARIA. También llamada alfa hélice, se mantiene por los puentes de hidrógeno que se establecen de manera regular entre los oxígenos de los grupos carboxilo y los hidrógenos--



F-18 Formación del enlace peptídico.



F-19 La unión C-N en el enlace peptídico.

de los grupos amino, de la siguiente manera: El primer aminoácido se une al cuarto, y el segundo al quinto y así en adelante. Estos enlaces son los que le dan a la proteína la forma de hélice. Ciertas proteínas no adquieren nuevas configuraciones, de modo que sus moléculas son largas y rectilíneas, como las proteínas fibrosas, tenemos como ejemplo el pelo.

Sin embargo en muchos casos los hilos de proteína pueden curvarse, tornarse y enlazarse consigo mismos, formando una variedad infinita de estructuras, esto es posible solamente por la estructura terciaria, que da a las moléculas de proteína forma globular.

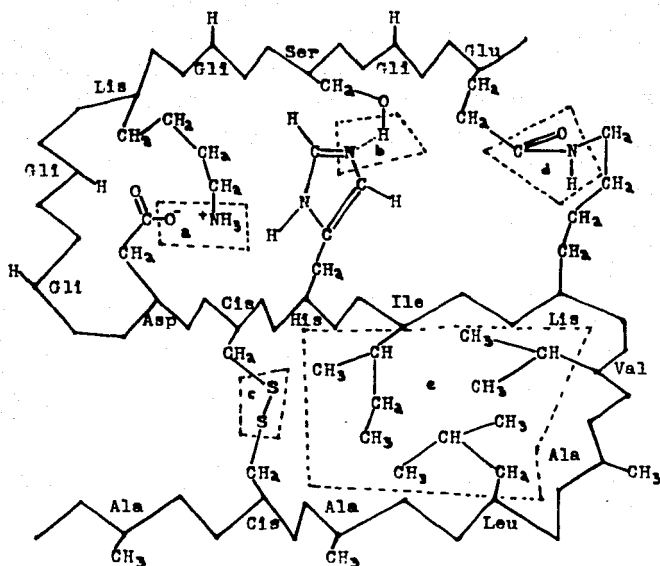
3) ESTRUCTURA TERCIARIA. La estructura terciaria describe la manera en que las regiones de la estructura secundaria se orientan --- unas con respecto a otras, y define de esta forma la configuración tridimensional específica de la proteína.

Cuando existe, la estructura terciaria se mantiene gracias a tres tipos de enlace. 1.- El puente de hidrógeno, en este caso no une dos vueltas sucesivas del alfa hélice, sino dos aminoácidos -- alejados en la cadena protéica. 2.- El segundo tipo de enlace se da entre los aminoácidos que tienen más de un radical carboxilo, y los aminoácidos que tienen más de un radical amino; en este caso, después de unirse los aminoácidos para formar la cadena peptídica, quedan en las cadenas laterales radicales carboxilo y amino libres, que en medio acuoso se disocian, liberando el grupo carboxilo io--

nes hidrógeno que son captados por los grupos amino libres del-- otro aminoácido quedando este cargado en forma positiva y el gru po carboxilo con carga negativa. Entonces, el grupo ácido negativo, y el grupo básico positivo, se atraen y queda establecida en-- tre ambos una unión electrostática. 3.- El tercer tipo de enlace, se da entre dos aminoácidos que contienen azufre, particularmente entre dos unidades de cisteína, que se enlazan formando un puente disulfuro.

La cisteína posee un grupo -SH libre en su molécula, si se unen dos unidades de cisteína, se establece un puente disulfuro -S-S- con la pérdida de un hidrógeno. Este proceso ocurre frecuentemente en las proteínas, de modo que cuando en una cadena proteica -- existen dos unidades alejadas de cisteína, se forma un enlace per manente entre ellas, si por casualidad se ponen los dos aminoáci dos en contacto. Este tipo de enlace es el que más contribuye a mantener la estructura terciaria.

Algunas proteínas constan de más de una cadena de aminoáci dos y pueden llegar a estar formadas por bastantes de ellas, cada una con su estructura terciaria, unidas de una forma específica, a esta asociación se le conoce como estructura cuaternaria. (F-20).



F-20 Enlaces que mantienen la estructura terciaria: a) Unión electrostática. b) Puente de hidrógeno. c) Enlace disulfuro. También se considera al: d) Enlace isopeptídico. e) Interacciones hidrofóbicas.

ESTRUCTURA CUATERNARIA.

No todas las proteínas poseen una estructura cuaternaria. Este término se refiere al arreglo espacial que presentan las diferentes cadenas polipeptídicas que forman la estructura cuaternaria. Esta estructura no está estabilizada por enlaces covalentes, sino solo por enlaces químicos débiles como los puentes de hidrógeno. Como ejemplo de este tipo de proteínas están la hemoglobina y la insulina. (F-21).

Por su forma hay dos clases de proteínas: 1.- Proteínas -- globulares. Se dice que una proteína es globular, cuando su molécula tiene una relación largo ancho de menos de 10:1. La -- gran mayoría de las proteínas de la célula son globulares, como las de la membrana citoplasmática, las enzimas, la hemoglobina, la insulina, la mioglobina, etc. 2.- Proteínas fibrosas. Cuando la relación largo ancho es mayor de 10:1 se dice que la -- proteína es fibrosa, como la queratina y el colágeno.

CLASIFICACION.

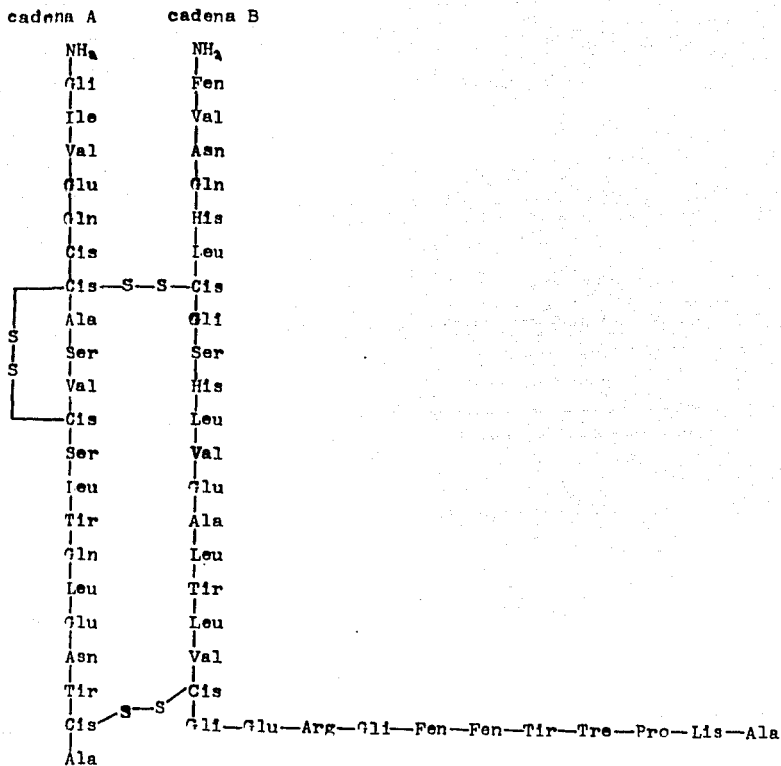
No existe ningún sistema satisfactorio para clasificar las -- proteínas, debido a las diferencias y similitudes entre los miles de moléculas existentes. Sin embargo, las podemos clasificar en: 1.- Simples. Que son las que están formadas exclusivamente por -- aminoácidos. 2.- Conjugadas. Que se caracterizan por la presencia en sus moléculas de una parte no-protéica, llamada grupo pros

tético. Como ejemplo tenemos las nucleoproteínas, las glucoproteínas y las lipoproteínas.

Desde el punto de vista de la membrana, daremos la clasificación de Singer (1971)¹⁴, que las divide en: 1.- Proteínas periféricas ó extrínsecas. Que son obtenidas por tratamientos débiles, son solubles en solución acuosa, y generalmente se encuentran libres de lípidos. 2.- Proteínas integrales. Que representan más del 70% y requieren de procedimientos drásticos para su obtención. Generalmente son insolubles en solución acuosa y necesitan la presencia de detergentes para dispersarlas. El estudio de estas proteínas ha mostrado que son muy heterogéneas en cuanto a peso molecular, y que además se encuentran usualmente unidas a oligosacáridos formando glucoproteínas, ó a los fosfolípidos formando lipoproteínas.

PROPIEDADES.

Las proteínas poseen varias propiedades relacionadas con la estructura y función de la membrana celular. Son anfóteras, o sea que pueden actuar como ácidos ó como bases de ahí su gran capacidad amortiguadora a los cambios de PH, siendo electrolitos -- pueden desplazarse en un campo eléctrico. Casi todas, y con ellas ciertos polisacáridos y lípidos, poseen propiedades antigénicas. La especificidad de especie también es característica de las proteínas.



F-21 Estructura química de la insulina.

En la membrana está muy discutida su función. Algunos autores como De Robertis⁸, afirman que tiene gran importancia estructural, mientras que otros como Singer¹⁸, mencionan que la estructura está dada principalmente por los lípidos, sirviendo las proteínas como moléculas receptores, de reconocimiento y de transporte, sin olvidar su actividad enzimática.

ENZIMAS.

La mayoría de las reacciones químicas en la célula, requieren de energías de activación bastante altas. Esto significa, -- que para que una reacción química se lleve al cabo, habría que inducir grandes cantidades de energía, en forma de calor, o energía vibracional. Esto implicaría que los procesos vitales tendrían-- que desarrollarse a temperaturas mucho más elevadas que las del medio ambiente, hasta tal grado, que si un organismo se calienta hasta el punto que sus reacciones sean termicamente posibles,---- esto es, a varios centenares de grados centígrados, dicho organismo moriría instantáneamente. El fenómeno por el cual se substituye la energía térmica necesaria para llevar al cabo las reacciones químicas dentro de la célula se llama catálisis; que es la-- aceleración de reacciones por medio de catalizadores, que además es más eficaz que la térmica. Los catalizadores específicos que se encuentran en la célula se denominan enzimas.

Las enzimas son moléculas protéicas que tienen la propie--

dad de acelerar intensamente determinadas reacciones químicas, ya son con la finalidad de síntesis o de degradación de moléculas;-- siendo las principales responsables de la eficiencia de la maquinaria química celular. Las enzimas realizan en la célula, la sin tesis de moléculas en milésimas de segundo, lo que en un laboratorio sin la ayuda de enzimas tardaría semanas. Otra ventaja de la sin tesis enzimática es que solo fabrica productos necesarios para la célula; mientras que en los procesos de laboratorio se produ-- con tantos subproductos, que de ocurrir en la célula se perturba-- rían sus procesos metabólicos.

Todas las enzimas son proteínas y como tales, se elaboran bajo el control del ADN. Además, son los efectores de la información genéticamente contenida en el ADN, y por medio de ellas el ADN co-- manda el metabolismo celular. En otras palabras es por medio de las enzimas que los genes actúan.

ACCION ENZIMATICA.

La sustancia sobre la que actúa una enzima se llama sustrato. La molécula de la enzima posee uno ó más centros activos, a los -- cuales el sustrato se combina para que se ejerza la acción enzimá-- tica. La forma tridimensional de la enzima es importante para su actividad, ya que los centros activos son regiones cuya conforma-- ción es complementaria de la molécula de sustrato.

La especificidad de las enzimas es muy variable, y presenta--

las siguientes categorías:

1) LA ESPECIFICIDAD ABSOLUTA. Se encuentra en una enzima como la ureasa, que puede utilizar solo la urea como sustrato, y no actúa ni siquiera sobre la modificación química más ligera de la urea.

2) LA ESPECIFICIDAD ABSOLUTA DE GRUPO. Se encuentra en una enzima como la alcohol deshidrogenasa, que puede actuar solamente sobre alcoholes.

3) LA ESPECIFICIDAD RELATIVA DE GRUPO. Se encuentra en una enzima como la tripsina, que puede hidrolizar un enlace peptídico, -- así como actuar como una esterasa.

4) LA ESPECIFICIDAD ESTEREOQUIMICA. Es una propiedad de la mayoría de las enzimas y es un ejemplo de la capacidad de una enzima para discriminar entre sustratos relacionados. Por ejemplo una enzima que actúa sobre los L-aminoácidos, no lo hará sobre sus -- isómeros ópticos que son los d-aminoácidos.

Para ejercer su actividad muchas enzimas necesitan de cofactores, que puede ser un ión metálico, o una molécula relativamente compleja. Cuando el cofactor es una molécula recibe el nombre de coenzima. A diferencia de las enzimas, las coenzimas son termoestables, y pueden estar unidas permanentemente a la proteína, o solamente durante la acción enzimática.

La actividad enzimática es muy sensible a los agentes químicos y físicos, por lo que puede ser inhibida de las siguientes maneras:

1) INHIBICION COMPETITIVA (REVERSIBLE). Cuando una substancia-- parecida a la molécula de sustrato se fija en los centros activos de la enzima, y es resistente a la acción de la enzima, provoca-- una inhibición competitiva. En este caso el inhibidor, compete-- con el sustrato para situarse en los centros activos y el grado-- de inhibicion depende de la relación entre la concentración del - inhibidor y del sustrato.

2) INHIBICION NO COMPETITIVA (REVERSIBLE). En este tipo de inhi-- bición no es importante la concentración del sustrato y depende-- de la concentración del inhibidor. Puede realizarse de dos mane-- ras: 1.- Afectando la forma tridimensional de la enzima. Por -- ejemplo, por la combinación de metales pesados con los grupos -SH siendo esta reversible. 2.- Por la remoción de cofactores. Por-- ejemplo las enzimas que necesitan de Mg^{++} para ejercer su acción, se inhiben en la presencia de EDTA, pues forma un complejo con ca-- tiones divalentes removiendo los Mg^{++} de la solución.

3) INHIBICION IRREVERSIBLE. En este caso hay una modificación -- permanente de la molécula de la enzima, inhibiendo total ó parcial-- mente la acción enzimática. Es el caso de la iodocetamida que se combina en forma permanente con los grupos -SH, de modo que inhi-- be irreversiblemente a las enzimas para cuya actividad los grupos -SH son esenciales.

4) DESNATURALIZACION DE LAS PROTEINAS. El calor excesivo, la -- presión, la electricidad, los metales pesados, una gran acidéz--

etc; deshacen los enlaces iónicos ó de azufre (disulfuro y los puentes de hidrógeno, perdiéndose de esta manera la estructura - secundaria, terciaria y cuaternaria.

Después de estudiar las anteriores propiedades de las enzimas, se puede concluir que la acción enzimática presenta tres características importantes: 1.- La disminución inducida por las enzimas de la energía de activación. 2.- El alto grado de especificidad que presentan. 3.- La capacidad que tiene este proceso catalítico de ser regulado bajo condiciones biológicas.

ENZIMAS DE LA MEMBRANA.

Se han encontrado aproximadamente treinta diferentes tipos de enzimas en la membrana citoplasmática, de los cuales las más importantes son 5'- nucleotidasa, Mg^{++} ATPasa, fosfatasa alcalina, adenil ciclasa, ácido fosfomonoesterasa y la RNasa.

CARBOHIDRATOS.

Los carbohidratos en la membrana citoplasmática se encuentran asociados a los lípidos formando glucolípidos (ver lípidos), y a las proteínas formando glucoproteínas. La principal de estas glucoproteínas es la glicoforina, que representa el 80% de los carbohidratos de la membrana. La molécula de glicoforina atraviesa la membrana presentando tres regiones: 1.- La primera hidrofílica con los grupos NH_2 fuera de la membrana, a los que están unidos los carbohidratos. 2.- Una parte hidrofóbica que

so encuentra incluida dentro de la membrana. 3.- Una última parte hidrofílica con los grupos COOH en el interior de la célula. Esta molécula está formada en un 60% por carbohidratos, del tipo de los oligosacáridos (formados de 2-10 moléculas de monosacáridos) y los principales son el ácido N-acetilneuramínico, y la hexosamina.

ESTRUCTURA Y ULTRAESTRUCTURA.

Aunque ahora se sabe que la membrana citoplasmática está-- compuesta por lípidos, proteínas y carbohidratos, la forma en -- que están organizadas estas moléculas continúa siendo un problema sin resolver. Para resolverlo se han postulado diferentes mo delos de membrana que expliquen la relación entre la estructura-- de la membrana y sus propiedades.

Los primeros estudios datan de 1885, en este año De Vries³⁴ usando métodos de microcirugía trabajando con células vegetales, fué capaz de separar la membrana externa del citoplasma (pared - celular) dejando solo una vacuola rodeada por una membrana vacuo lar (membrana citoplasmática), y además comprobó que este siste-- ma simple se comportaba como un osmómetro.

Diez años más tarde E. Overton¹⁸, estudiando la permeabili dad de la membrana plasmática de células vegetales, demostró que las sustancias solubles en lípidos penetraban la membrana facili mente, mientras que las sustancias que no eran solubles en lípi dos no la atravesaban. En base a estas observaciones concluyó-- que la membrana plasmática estaba compuesta por una capa muy del gada de lípidos.

Algunos años más tarde Langmuir³⁴ demostró que las moléculas de ácidos grasos en una interfase, se orientan formando ángu los rectos con respecto a la superficie del agua (F-4), y su-

puso que lo mismo sucedía en la membrana.

En 1925 Gorter y Grendel¹¹ apoyando las ideas de Overton, probaron que los lípidos extraídos de los globulos rojos de mamíferos, formaban una capa simple monomolecular, que ocupaba una superficie dos veces mayor que el área que ocupaban en la célula de la que fueron extraídos. A partir de esta observación concluyeron que la capa de lípidos formaba una cubierta de dos moléculas de grosor, en la cuál con sus terminaciones hirofóbicas frente a frente formaban ángulos rectos con la superficie, algo muy parecido a lo que observara Langmuir con los ácidos grasos.

Fué en 1930 cuando Harvey, Cole y colaboradores⁹ observaron que la tensión superficial de la membrana plasmática de un huevo de mamífero en un medio acuoso, es considerablemente menor a la que existe para las gotas de lípidos intracelulares.

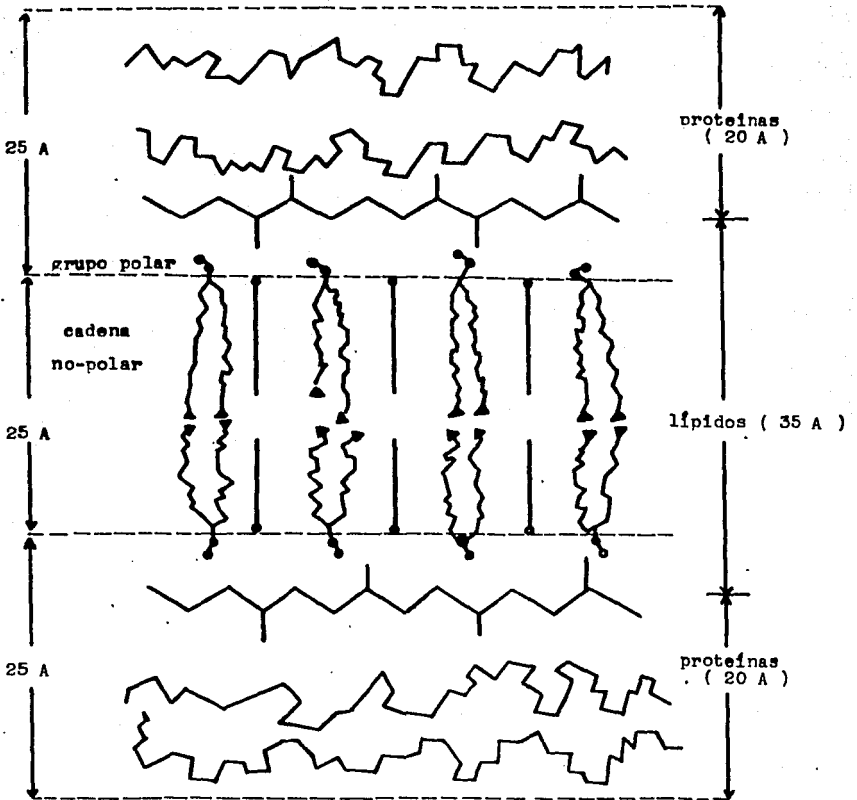
A partir de esta observación Harvey y Danielli² en 1934 demostraron que si se unían proteínas a estas gotas de lípidos tenían la propiedad de disminuir la tensión superficial, por lo que consideraron razonable concluir que la membrana no solo estaba compuesta de lípidos como propusieran Overton, Gorter y Grendel, sino que también contenía proteínas unidas a estos lípidos.

En 1952 en base a los estudios anteriores Davson y Danielli⁸ propusieron un modelo de membrana. Este modelo consistía de dos capas de moléculas de lípidos (capa bimolecular) organizadas de tal manera que las partes polares de estas moléculas de lípidos -

estuvieran en contacto con el medio acuoso, mientras que las largas cadenas hidrocarbonadas se encontraban orientadas hacia la parte central una frente a la otra lejos del medio acuoso. Más adelante supusieron que las zonas polares de las moléculas de lípidos se asociaban con una capa monomolecular de proteínas globulares. Esto ocurría de tal manera que la estructura formada consistía de una doble capa de lípidos, entre dos capas monomoleculares de proteínas.

Algunos años después modificaron el modelo incluyendo zonas polares cubiertas de proteínas, que atravesaban la capa de lípidos formando poros de 0.7 a 1.0 nm de diámetro, para de esta manera poder explicar el paso del agua y iones al través de la membrana (F-22).

Fué a principios de la década de los 50's, que se acumularon gran cantidad de datos acerca de la membrana celular con el uso del microscopio electrónico. En las primeras micrografías que se obtuvieron se observaba a la membrana como una línea negra única. Con el uso del tetraóxido de osmio como fijador, se pensó que la línea única que aparecía se debía a la capa media de lípidos que se había vuelto densa a los electrones a causa del osmio. Conforme se fueron mejorando los métodos de coloración y fijación, la membrana se reveló como una estructura trilinguar, en la cual se presentaban dos capas densas a los electrones, y la interna sin cambio, contrario a lo que se esperaba--



F-22 Modelo de membrana de Dawson y Danielli (1952).

teóricamente por la afinidad mayor que tienen los lípidos al osmio. Sin embargo, se encontró que solo los extremos polares de los lípidos que estaban en contacto con las proteínas, eran los que se combinaban con el osmio lo que daba el aspecto trilaminar característico.

Al final de los 50's en base a estos estudios, y unidos a una gran cantidad de datos obtenidos personalmente J.D. Robertson¹¹ postuló la hipótesis de "Unidad de membrana". Esta predijó que tanto la membrana citoplasmática, como las membranas del retículo endoplásmico, la mitocondria y demás organitos celulares, presentaban una estructura trilaminar similar. Esta estructura bajo el microscopio electrónico era de aspecto trilaminar con un grosor aproximado de 7.5 a 10.0 nm, compuesta por dos líneas densas a los electrones cada una de 2.0 a 2.5 nm de grosor separadas por una región de poca densidad electrónica de 3.5 a 5.0 nm. Robertson llamó a esta estructura "Unidad de membrana", y concluyó que todas las membranas biológicas presentaban este tipo de arreglo molecular. Esta hipótesis apoyaba el modelo de membrana postulado por Davson y Danielli.

Sin embargo, muchos investigadores no simpatizaban con estas ideas y las consideraban demasiado rígidas y simplistas, ya que era inexplicable como un mismo tipo de organización molecular que en la mielina que cubre los axones nerviosos tuviera una actividad metabólica casi nula, en la membrana citoplasmática

ca tuviera una actividad metabólica continua e indispensable para todas las funciones celulares.

Fué en 1963 cuando F.J. Sjostrand⁹, publicó micrografías de células de riñón que mostraban una asimetría marcada entre las capas de proteínas interna y externa de la membrana citoplasmática. Además en las membranas de mitocondria y retículo endoplásmico encontró subestructuras globulares que hacían discontinua la capa de lípidos.

A partir de estas observaciones hechas por Sjostrand se empezó a hacer énfasis en el aspecto dinámico de la estructura y -- composición de las membranas, que no solo varían de un organismo a otro, sino en las células de un mismo organismo que realizan diferentes funciones.

A mediados de los 60's aún los modelos de membrana propuestos no explicaban adecuadamente la variedad en función y composición de las diferentes membranas. En esta época se pusieron en -- duda los descubrimientos hechos con el microscopio electrónico, -- debido a que los métodos que se usaban para fijar las preparaciones eran muy severos, y muy probablemente alteraran el arreglo molecular de la membrana.

Fué en esta época cuando Daniel Brandon⁹ utilizó la técnica de congelación al agua fuerte. Esta técnica consiste en congelar las preparaciones de tejidos con nitrógeno líquido a temperaturas muy bajas, después con el microtomo se fractura la preparación.

Generalmente el trazo de fractura separa a la membrana de tal manera que las superficies interna y externa se separan, exponiendo la parte interior de la membrana que normalmente no es visible.

La ventaja de esta técnica es que los tejidos no han sido químicamente tratados, por lo que se supone que las alteraciones estructurales son mínimas.

D. Brandon ha utilizado esta técnica para examinar la estructura de la membrana de diferentes tipos celulares, además de publicar micrografías mostrando la superficie interna y externa de la membrana. En muchos casos Brandon ha encontrado partículas globulares de unos 8.5 nm de diámetro que se encuentran embebidas en la parte interna de la membrana, y demostró que el número, densidad y agrupación de estas partículas varía dependiendo del tipo celular al que pertenezca la membrana.

En estudios recientes estas partículas globulares fueron tratadas con tripsina (enzima que digiere a las proteínas), mostrando que las partículas globulares estaban compuestas por proteínas y constituían el puente de unión entre la capa interna y externa de la membrana. Más aún, estudios bioquímicos recientes han mostrado que ciertas glucoproteínas de la membrana se marcan cuando se exponen la capa interna y externa de las mismas al agente marcador. Esto indica que algunas de las moléculas de glucoproteínas deben pasar en línea recta al través de la membrana, y-

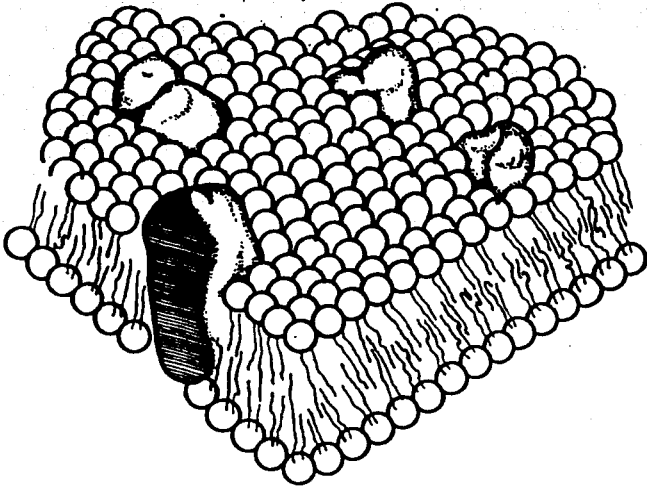
no encuentran expuestas en ambas superficies. Se piensa que algunas de estas proteínas podrían ser las enzimas que participan en los mecanismos de transporte activo de la membrana.

En base al descubrimiento de las partículas globulares David Green y colaboradores⁹ propusieron el "Protein crystal model", que proponía que las proteínas de la membrana se polimerizaban para formar estructuras que consistían de dos capas de proteínas globulares de 3.0 a 4.0 nm de diámetro embebidas en los lípidos. Se supone que estas proteínas poseen regiones polares y no-polares extensas en sus superficies, formando las regiones no-polares en algunas zonas enlaces hidrofóbicos con los fosfolípidos que las rodean, y las regiones polares orientadas hacia la superficie de la membrana.

El "Protein crystal model", reúne la mayoría de las características químicas y funcionales de la membrana. La existencia de regiones no-polares en la superficie de las proteínas globulares--explica la insolubilidad de estas en solución acuosa en la ausencia de detergentes. Por otro lado tanto la presencia de grupos polares como no-polares en la superficie de estas proteínas, concuerda con la permeabilidad que presentan muchas membranas a las moléculas polares. Finalmente el modelo de Green teóricamente mostraría una estructura trilaminar en las micrografías. Sin embargo -- aún es un modelo muy rígido.

El modelo más aceptado en la actualidad es el propuesto por-

S.J. Singer en 1971⁸. Este modelo llamado del "Mosaico fluido" es muy parecido en muchos aspectos al de Green, pero su estructura es menos rígida. Singer propone un modelo en el que las membranas sean mosaicos de lípidos y proteínas (P-23). Los lípidos formando una capa bimolecular en la cual las proteínas se encuentran embebidas en diferentes grados de inmersión. El grado de interacción que existe entre los lípidos y proteínas dependerá de las consideraciones termodinámicas, formando la configuración de mínima energía para una capa delgada compuesta de moléculas anfipáticas, causando una máxima interacción de los grupos polares con el agua. En base a estas interacciones entre los lípidos y las proteínas Singer clasifica a las proteínas de la membrana como integrales y periféricas. Las proteínas integrales de la membrana son aquellas que presentan una porción de su molécula embebida en los lípidos. Todas las proteínas integrales que han sido estudiadas atraviezan la membrana y por lo tanto tienen regiones de su molécula expuestas a ambos lados de la membrana. Las proteínas periféricas no se encuentran insertadas en la capa bimolecular de lípidos, y pueden presentarse a ambos lados de la membrana ó en uno solo de ellos. De tal manera que la estructura de la proteína determinará su orientación molecular y grado de interacción con los lípidos de la membrana. Las proteínas integrales varían en tamaño y se embeben en la matriz de lípidos en diferentes grados, además tienen la capacidad de difun-



F-23 Modelo de membrana de S.J Singer (1971).

dirse lateralmente por lo que la estructura completa es dinámica.

El modelo de "Mosaico fluido" puede ser usado para describir las estructuras de diferentes membranas, aunque estas difieran en composición química (relación lípido-proteína).

La doble capa de lípidos forma la matriz estructural y sirve como la barrera primaria que determina la permeabilidad de la membrana. En membranas con alto contenido lipídico la capa bimolecular de lípidos es extensa e ininterrumpida, solo ocasionalmente por las proteínas, mientras que en membranas con alto contenido proteico, la cantidad de lípidos es reducida y se encuentra interrumpida por numerosas proteínas globulares. Este modelo también explica la relación existente entre estructura y función. Por ejemplo en la banda de mielina en la que encontramos un gran contenido de lípidos su actividad metabólica es baja, mientras que en membranas con alto contenido proteínico como la citoplasmática ó de la mitocondria su actividad es constante. Estas implicaciones teóricas están basadas en las micrografías publicadas por Sjostrand, en las cuales las membranas de mitocondria presentaban un aspecto granular dado por la presencia de las proteínas globulares.

Las células de mamíferos y algunas bacterias y protozoarios están rodeadas por una cubierta de carbohidratos y proteínas llamada glucocalix. El glucocaliz está constituido por: 1) Las porciones glucídicas de las moléculas de los cerebrósidos y gangliosidos de la membrana citoplasmática, que hacen prominencia en la-

superficie de la membrana. 2) Las glucoproteínas. 3) Mucopolisacáridos ácidos. El glucocalix interviene en las funciones de reconocimiento molecular, antigenicidad, además de intervenir en los cambios del medio ambiente celular. En odontología es importante conocerlo ya que es el medio por el cual las bacterias se fijan a los dientes.

FUNCION

Las funciones de la membrana son muy variadas pero su función básica es la de controlar la entrada y salida de materiales en la célula. Este paso de substancias recibe el nombre de "Transporto al través de la membrana", y presenta dos aspectos:

- 1) La permeabilidad de la membrana.
- 2) Los mecanismos de transporte.

PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA.

Cuando hablamos de la permeabilidad de la membrana nos referimos a la capacidad que tiene la misma de ser penetrada por ciertas substancias. Esta permeabilidad se puede presentar a moléculas grandes y pequeñas, polares ó no-polares, hidrosolubles ó liposolubles, dependiendo del tipo celular y su función específica.

Pero antes de adentrarnos más en el tema debemos de tomar en cuenta 3 aspectos esenciales cuando hablemos de permeabilidad:

- 1) Cuando nos referimos a la permeabilidad de la membrana, hablamos exclusivamente del paso de substancias por la membrana, quedando excluidos los fenómenos de endocitosis y exocitosis.
- 2) Debemos considerar la permeabilidad de la membrana como un fenómeno proporcional, que nos indica el grado en que una substancia atravesaría la membrana bajo condiciones específicas. Algunas moléculas penetran la membrana en proporciones tan altas y con tal velocidad, que se dice que la membrana es completamente permeable a ellas.

Otras sustancias solo la pasan en bajas proporciones y se dice que la membrana es solo ligeramente permeable a ellas, mientras que otras nunca atraviezan la membrana siendo esta impermeable a este tipo de sustancias. De esta propiedad de la membrana, parte el concepto de "Permeabilidad selectiva", que otorga a la membrana la capacidad de seleccionar el paso de sustancias hacia adentro y hacia afuera de la célula. 3) Al hablar de la permeabilidad de la membrana, no nos referimos a los mecanismos de transporte ya sean pasivos ó activos, sino solamente a la capacidad de la misma para permitir el paso de ciertas sustancias.

DIFUSION, OSMOSIS Y PERMEABILIDAD.

Difusión es el paso de moléculas de una zona de alta concentración a una de baja concentración. Por ejemplo, si tenemos una solución de sacarosa a la que se agrega agua pura, las moléculas de sacarosa pasarán hacia el agua recién vertida hasta que exista un equilibrio en la solución. Esto es explicado por la segunda ley de la termodinámica que nos dice, que la diferencia de concentración en dos áreas adyacentes es improbable y por lo tanto es una situación inestable, por lo que el sistema antes descrito tenderá a una posición de equilibrio con una concentración de la sustancia igual en las dos áreas. ¿ Pero que sucede si entre las zonas de diferente concentración ponemos una membrana semipermeable que solo permite el paso del solvente?.

Entonces el solvente pasará de una zona de alta actividad termodinámica a una de baja actividad termodinámica. Dicho en otras palabras de una zona de baja concentración de soluto a una de alta concentración, ya que las moléculas de soluto al asociarse con el agua disminuyen su actividad termodinámica, a este fenómeno le llamamos ósmosis que se define como la difusión de un solvente a través de cualquier membrana en respuesta a un gradiente de concentración.

Por estas características la célula se comporta como un osmómetro, y en presencia de un soluto como la sacarosa que es impermeable, el agua difunde de una región de alta actividad termodinámica hacia una región de actividad termodinámica inferior. La actividad osmótica de la célula es la suma de todas las actividades osmóticas de los iones impermeables y las moléculas capaces de difundir libremente dentro de la célula. Esto incluye principalmente moléculas pequeñas, puesto que la concentración molar de las macromoléculas es muy baja. Cuando la célula se coloca en una concentración de sacarosa inferior a la actividad osmótica del interior de la célula (solución hipotónica) el agua difundirá al interior de la célula, y viceversa cuando la célula se coloca en solución de sacarosa de mayor concentración (solución hipertónica), el agua difundirá hacia el exterior de la célula.

La membrana citoplasmática posee permeabilidad selectiva, esto significa que permite el paso del agua pero retarda el paso

de los solutos en diferentes grados. Solo algunas sustancias - como el oxígeno y bióxido de carbono, pasan por la membrana con la misma facilidad que el agua.

PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA A LOS SOLUTOS.

La membrana citoplasmática es altamente selectiva en relación a su permeabilidad con los diferentes solutos. Sin embargo, esta selectividad depende de innumerables factores que pueden -- afectarla, como son: Las características químicas tanto del soluto como de la membrana, la concentración de sustancias a am-- bos lados de la membrana, el grado de actividad metabólica y --- otros factores fisiológicos son los que determinan si un soluto-- en particular atraviesa o no la membrana.

Sin embargo, es posible que hagamos algunas observaciones-- generales acerca del paso de solutos al través de la membrana, -- pero debemos recordar que existen muchos casos especiales en que estos hechos no se aplican. Las consideraciones generales son - las siguientes: 1) Entre mayor sea la solubilidad del soluto - en los lípidos con mayor facilidad atravesará la membrana. Esto no debe sorprendernos ya que uno de los constituyentes más impor-- tantes de la membrana son los lípidos, por lo que es lógico pen-- sar que existan interacciones más adecuadas entre estos y los so-- lutos. Además si consideramos que la solubilidad en lípidos de-- una sustancia está determinada por su estructura molecular, y -

por el hecho de que las sustancias no-polares son más solubles-- en lípidos que las polares, podemos concluir que la membrana citoplasmática es más permeable a las moléculas no-polares que a las polares. 2) El paso de moléculas pequeñas es más rápido que el de moléculas grandes de un mismo tipo. Pero es la solubilidad en los lípidos de la molécula más que su tamaño la que determina su grado de penetración. Por consiguiente, tenemos que una molécula no-polar grande pasa más rápidamente que una molécula polar pequeña. 3) La membrana citoplasmática es más permeable a moléculas sin carga que a moléculas cargadas. De tal manera que electrolitos débiles (sustancias que en solución dan iones con cargas positivas y negativas), atraviesan la membrana citoplasmática más lentamente que no-electrolitos de la misma dimensión, a su vez los -- electrolitos fuertes (son aquellas sustancias que se disocian completamente en solución), pasan más lentamente que los electrolitos débiles. También tenemos que entre mayor sea la carga del ión más lentamente atraviesa la membrana, siendo los trivalentes los más-- lentos seguidos de los divalentes y los monovalentes. La disminución en la permeabilidad de las partículas cargadas se explica fácilmente, ya que poseen cubiertas de hidratación que aumentan su-- tamaño efectivo, además de que son menos solubles en lípidos que-- las moléculas sin carga.

También cabe señalar que la permeabilidad de la membrana está influenciada por el estado fisiológico de la célula y las condi

ciones ambientales. Así tenemos que en células normales la permeabilidad varía dependiendo de su estado fisiológico. Por ejemplo, las células musculares en actividad presentan una permeabilidad mayor a los nutrientes que las que se encuentran en reposo, y la estimulación de las células musculares y nerviosas aumentan su permeabilidad a los iones. Es un hecho que la excitabilidad de las células musculares y nerviosas se encuentra estrechamente asociada con el paso de iones por la membrana en un fenómeno conocido como despolarización.

Para finalizar debemos recordar que existen situaciones especiales en las que el paso de una sustancia esta determinado -- por su configuración molecular ó por la presencia de ciertos grupos químicos en su molécula. De tal manera que el paso de estas sustancias es por medio de moléculas portadoras que se asocian-- específicamente a estos solutos. Estas moléculas portadoras se cree que son de tipo protéico y su actividad es parecida a la catálisis enzimática, pero con la diferencia de que son menos específicas.

MECANISMOS DE TRANSPORTE.

El transporte de moléculas por la membrana ocurre de diferentes maneras y mecanismos. Actualmente es muy poco lo que se conoce de estos mecanismos, aunque hay algunos que estan muy estudiados. Sin embargo es importante señalar que el paso de moléculas de un mismo tipo pueden usar uno ó más mecanismos dependiendo

de las condiciones metabólicas de la célula.

Los mecanismos de transporte los podemos dividir en tres:

1) Difusión pasiva. Es el paso de sustancias de un lado al otro de la célula en favor de un gradiente de concentración, o sea de una zona de mayor concentración a una de menor concentración. Este tipo de mecanismo de transporte se puede mantener indefinidamente mientras se mantenga el gradiente de concentración y desaparece al disiparse este gradiente. La difusión pasiva no involucra gasto de energía para la célula ni necesita de moléculas portadoras, su capacidad de transportar moléculas dependerá solamente de la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana, aumentando su capacidad proporcionalmente a la diferencia de concentraciones.

Este mecanismo puede ser mantenido para los nutrientes por la célula en un estado fisiológico óptimo. Esto se lleva a cabo por la utilización inmediata de los nutrientes que entran a la célula conservando bajas las concentraciones intracelulares de nutrientes, preservando el gradiente de concentración y permitiendo el paso continuo de los mismos. Igualmente sucede con los productos de desecho que al ser expulsados por la célula son removidos constantemente del medio ambiente celular manteniendo sus concentraciones extracelulares bajas conservando el gradiente de concentración.

Es evidente que moléculas como el agua, bióxido de carbono,

urea y otras muchas utilizan este sistema como mecanismo de transporte. Hipotéticamente estas moléculas se disuelven en los lípidos de la membrana y la atraviesan fácilmente. Desafortunadamente esto no se puede aplicar en el caso del agua, ya que es imposible que esta se disuelva en los lípidos. Para resolver este problema se han postulado la existencia de poros de 0.8 a 1.0 nm de diámetro que permitirían el paso del agua y de otras moléculas pequeñas. Pero esta hipótesis no se ha podido comprobar científicamente y lo único que se puede concluir hasta la fecha es que si existen poros en la membrana citoplasmática la única molécula que los atraviesa es el agua.

2) Difusión facilitada.

Este tipo de mecanismo de transporte es utilizado por moléculas como la glucosa y algunos aminoácidos, que al ser poco liposolubles necesitan de moléculas portadoras que aceleren su paso por la membrana citoplasmática. Al igual que la difusión pasiva depende de un gradiente de concentración, pero a diferencia de la anterior este gradiente solo la afecta hasta cierto límite. Este límite se marca cuando todas las moléculas portadoras encargadas del paso de los solutos están en actividad y por lo tanto la capacidad de transporte no aumenta, aunque la diferencia de concentración entre el interior y el exterior de la célula aumente. Este tipo de mecanismo de transporte no requiere de energía metabólica la molécula portadora solo facilita la entrada de los solu

tos, y siempre se activa en presencia de un gradiente de concentración que por si mismo implica el uso de energía potencial.

3) Transporte activo.

El transporte activo a diferencia de los otros mecanismos de transporte presenta dos características muy importantes: 1.- El transporte activo lleva a las moléculas que transporta contra un gradiente de concentración. 2.- El transporte activo solo se realiza con la utilización de energía proveniente de la célula, generalmente en forma de ATP (adenosin trifosfato).

Aunque aparentemente las diferencias que existen entre el transporte activo y la difusión facilitada son enormes, experimentalmente es sumamente difícil establecer la diferencia entre uno y otro mecanismo de transporte. Por ejemplo, si nos referimos a la primera característica representativa del transporte activo, para saber si el paso de una substancia va en contra de un gradiente de concentración, debemos conocer el comportamiento de las moléculas al penetrar en el interior de la célula, debido a que solo las moléculas que se encuentran en forma libre en la fase acuosa del citoplasma son osmóticamente activas. Conocer este comportamiento de las moléculas es muy difícil ya que depende del estado fisiológico de la célula, tenemos el caso de moléculas como la glucosa que al entrar en la célula se unen rapidamente para formar glucógeno, o en el caso del fosfato que al entrar en la célula se precipita formando fosfato de magnesio, por lo que el fosfato y la gluco-

sa quedan de esta manera combinados perdiendo su actividad osmótica y manteniendo su concentración intracelular baja, conservándose el gradiente de concentración.

Generalmente cuando una sustancia entra a la célula puede seguir los siguientes comportamientos:

- 1) Se combina con otra sustancia para formar compuestos insolubles.
- 2) Se combina en sitios específicos de la membrana.
- 3) Se disuelve en los lípidos y por lo tanto es extraído de la fase acuosa del citoplasma.
- 4) Puede permanecer en la fase acuosa del citoplasma en forma libre.

Con respecto a la segunda característica representativa del transporte activo, también es difícil demostrar si se está utilizando energía en el mecanismo de transporte. Generalmente se han utilizado venenos (como el cianuro), en la experimentación para frenar de esta manera la producción de ATP. Se decía que los solutos que se vieran afectados en su transporte por la membrana, se debía a que el mecanismo que utilizaban era el transporte activo, ya que al inhibirse la producción de ATP era imposible que funcionara este mecanismo.

Actualmente se piensa que estos venenos afectan más a nivel de la membrana citoplasmática cambiando sus características físico-químicas y por lo tanto modificando su permeabilidad, que inhi-

bir la producción de ATP, debido a que el transporte activo se puede llevar al cabo con otros componentes de la célula que también son compuestos de alta energía independientes del ATP.

Por lo expuesto anteriormente es obvio que las dificultades para el estudio y experimentación de los mecanismos de transporte son muy grandes. Sin embargo, ya se han hecho estudios -- muy cuidadosos sobre el tema para determinar si el paso de ciertas substancias es por mecanismos de transporte activo o pasivo. Actualmente se han encontrado experimentalmente que el transporte activo al igual que la difusión facilitada necesitan de moléculas portadoras. Por consiguiente además de ir contra un gradiente de concentración y usar energía metabólica debe presentar las siguientes características:

- 1) El transporte activo depende de la estructura y configuración de la molécula que será transportada (molécula permeante).
- 2) El transporte puede ser bloqueado por compuestos que posean características similares a las de la molécula permeante, compitiendo por el uso de las moléculas portadoras.
- 3) La capacidad de transporte es estrictamente proporcional a la cantidad de moléculas portadoras presentes, y no a la concentración de la molécula permeante puesto que esta alcanza un grado máximo ó tope cuando todas las moléculas portadoras se encuentran en función.

Hoy en día los investigadores están tratando de aislar las-

moléculas portadoras, las cuales empezaron a ser estudiadas de una manera profunda en 1950. En este año los genetistas en experimentos con bacterias descubrieron una cepa mutante de E. Coli que era incapaz de transportar los B galactósidos al través de la membrana dentro de la célula. A partir de esta observación concluyeron que este fenómeno se debía a que no podían sintetizar la proteína encargada del mecanismo de transporte a la que llamaron permeasa. Subsecuentemente Eugene Kennedy y C. F. Fox⁹ aislaron de las cepas normales de E. Coli una proteína que aparentemente estaba relacionada con el transporte de B galactósidos por la membrana y la llamaron proteína M (membrana). También encontraron que esta proteína no estaba presente en las cepas mutantes antes mencionadas, y concluyeron que la proteína M era la encargada del transporte de los B galactósidos.

Estudios recientes han mostrado que existen también otras proteínas relacionadas con el transporte de moléculas, de donde se ha concluido que estas moléculas portadoras son de tipo protéico. También se han hecho estudios e hipótesis presentando modelos que expliquen el mecanismo de estas moléculas portadoras, los modelos más aceptados son los siguientes:

1.- El primer modelo postula que las moléculas portadoras cambian su configuración cuando se combinan con la molécula permeante que será transportada. Resultando de este cambio en la configuración de la molécula portadora el paso de la molécula permeante por la--

membrana. Esta idea no es nueva y ya se ha demostrado que estos cambios suceden durante la catálisis enzimática.

2.- El segundo modelo sugiere que las moléculas portadoras poseen un diámetro aproximadamente igual al grosor de la membrana, y al unirse la molécula portadora con la permeante se forma un complejo portador substrato que da un giro de 180° .

3.- El tercer modelo considera que el mecanismo de transporte por la membrana citoplasmática es por medio de una pequeña molécula portadora, que una vez unida a la molécula permeante se difunde hacia el interior de la célula liberando la molécula permeante del otro lado de la membrana.

Lo importante que debemos de recordar acerca del transporte activo, es que existe, aunque la técnica no esté lo suficientemente avanzada para estudiarlo correctamente, independientemente de los modelos antes descritos los cuales no han podido ser comprobados científicamente.

Sin embargo, existe un mecanismo que se conoce como la "Bomba de sodio y potasio", que además de ser un mecanismo de transporte activo ha sido estudiado extensamente. Este mecanismo es el encargado de regular las concentraciones intracelulares de los iones sodio (Na^+) y potasio (K^+), manteniendo alta la concentración de iones potasio dentro de la célula y baja la concentración de los iones sodio.

Aunque no está comprendida completamente la función de este

mecanismo, lo que se sabe es que la célula gasta una tercera parte de su producción de ATP en mantenerlo funcionando.

También sabemos que el ión potasio es indispensable para--- mantener la actividad de muchos sistemas enzimáticos dentro de la célula, además de intervenir en la síntesis de proteínas por lo-- que juega un papel indispensable en el metabolismo celular.

Esta concentración diferente de iones inorgánicos a ambos-- lados de la membrana citoplasmática pone en juego otro factor, de bido a que los iones llevan consigo una carga eléctrica, lo que-- produce una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados-- de la membrana (que en las fibras musculares es de 85 mv), y en-- estas condiciones el líquido tisular es más positivo que el lado-- citoplasmático, esto es posible por las propiedades dieléctricas-- de los lípidos de la membrana. Esta diferencia de potencial es-- la que permite la conducción de los impulsos a las células nervio-- sas y musculares, esta propiedad se conoce como excitabilidad --- eléctrica. También se ha demostrado que al mantener una concen-- tración mayor de sodio en el exterior favorece a la célula, ya--- que se ha comprobado experimentalmente que se aprovecha la ener-- gía del gradiente creado al llevar una molécula de glucosa junto-- con las moléculas de sodio asociándolas a la misma molécula porta-- dora, lo que de ésta manera da lugar a la introducción de glucosa dentro de la célula sin un aparente gasto de energía, este fenóme-- no se ha observado también con el transporte de algunos aminoáci--

dos.

Los primeros estudios realizados de la "Bomba de sodio y potasio" fueron hechos por Harris³⁴ en 1950, que observó que los fenómenos de expulsión de iones sodio y la acumulación de iones potasio estaban relacionados. Subsecuentemente Glynn y Post⁹ estudiaron los procesos de acumulación y de expulsión de iones por -- eritrocitos, que experimentalmente fueron incubados a 2°C observándose que aceptaban el sodio y perdían el potasio, y que al ser regresados a la temperatura corporal (37°C) recobraban su función normal al expulsar sodio y acumular potasio. También demostraron que reduciendo la concentración exterior de potasio a la vez se reducía la expulsión de sodio. La estequiometría exacta del intercambio fué dilucidada por estos investigadores que calcularon que era de tres sodios expulsados por un potasio acumulado.

En 1957 J. Skou³⁴ descubrió una enzima que era capaz de hidrolizar el ATP en ADP y un fosfato inorgánico, cuando se encontraba en la presencia de sodio, potasio, y magnesio. Esta enzima fué llamada sodio-potasio ATPasa ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa), y su identificación permitió a Skou concluir que era de esta reacción exergónica de donde se obtenía la energía para el funcionamiento de la "Bomba de sodio y potasio". Junto con el descubrimiento de Skou estudios realizados por Sen y Post³⁴ han demostrado que:

1) La sodio-potasio ATPasa está asociada con la membrana citoplasmática que transporta activamente sodio y potasio.

- 2) Que existe una actividad mayor de la sodio-potasio ATPasa en células que bombean mayor cantidad de sodio y potasio, que las células en las que el bombeo es menor.
- 3) Que la hidrólisis del ATP y el transporte del sodio y el potasio están estrechamente relacionados, y que la reacción de hidrólisis del ATP no se lleva al cabo a menos que haya transporte de sodio y potasio.
- 4) Que tanto la sodio-potasio ATPasa como el funcionamiento de la bomba son inhibidos en la misma proporción con el uso de venenos como la oubaina.

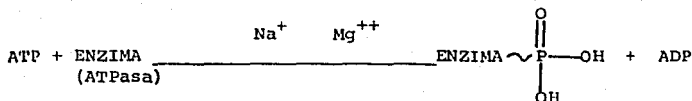
Por lo que se concluye que la hidrólisis de ATP por la sodio-potasio ATPasa y la reacción exergónica que se produce, es la encargada del transporte de potasio dentro de la célula y la expulsión de sodio.

Otros experimentos han demostrado que los iones de sodio no son transportados a menos que sean localizados en un medio acuoso dentro de la célula, y que el potasio no es transportado sino se encuentra en un medio acuoso alrededor de la célula. Además se han hecho estudios que revelan que la sodio-potasio ATPasa solo puede utilizar el ATP que se encuentra dentro de la célula. También se ha comprobado la sodio-potasio ATPasa y por lo tanto la "Bomba de sodio y potasio" solo es bloqueada cuando la oubaina se encuentra en el exterior de la célula. De lo anterior podemos concluir que la sodio-potasio ATPasa está localizada en la membra

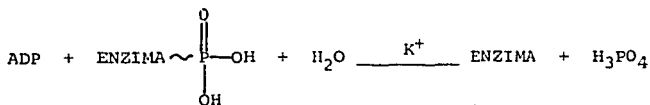
na citoplasmática de tal manera que solo es accesible al potasio y la oubaina de un lado y al sodio y ATP del otro lado.

En recientes experimentos se ha encontrado que la reacción producida por la sodio-potasio ATPasa se divide en dos pasos:

1) El primer paso requiere de la presencia de los iones de sodio y magnesio formando un complejo portador de alta energía, - debido a la fosforilación de la enzima.



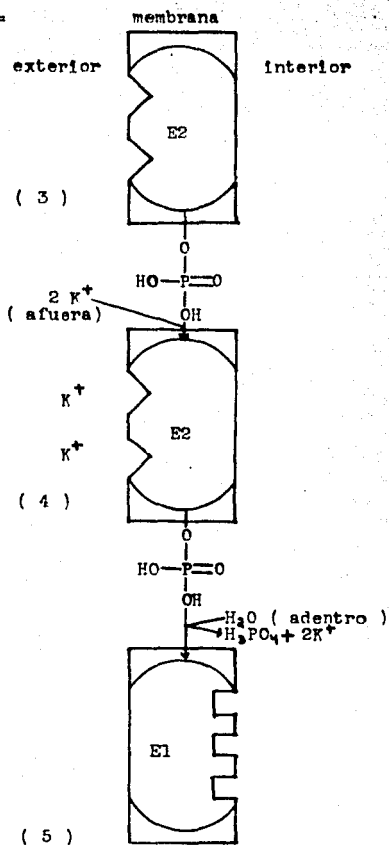
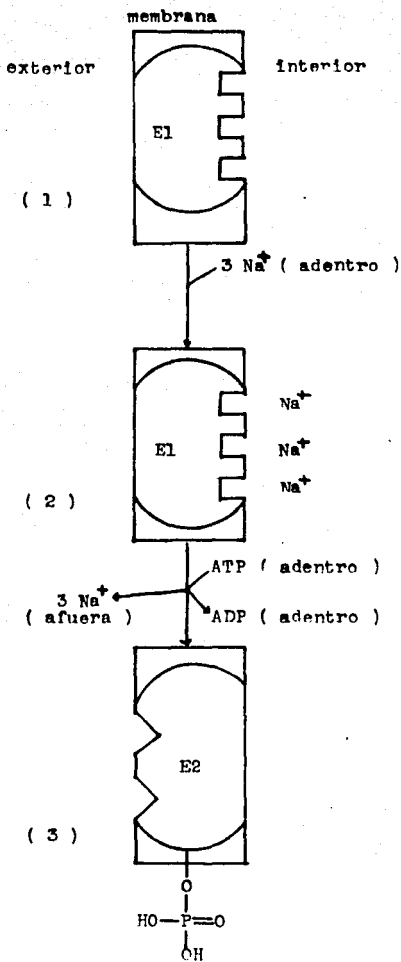
2) El segundo paso de la reacción consiste en la desfosforilación de la enzima en presencia de potasio.



Actualmente se han aislado de la membrana citoplasmática de diferentes tipos celulares la sodio-potasio ATPasa, y se ha descubierto que consiste de dos subunidades: Una unidad catalítica con un peso molecular de 97,000 y una glucoproteína con un peso molecular de 55,000. La unidad mayor es la parte ac-

tiva de la enzima, su función es el transporte de los iones al través de la membrana citoplasmática. La función de la glucoproteína es desconocida.

El modelo más aceptado de la "bomba de sodio y potasio", - lo vemos en la F-24. Se considera que la sodio-potasio ATPasa - se encuentra dentro de la membrana citoplasmática en dos configuraciones distintas, dependiendo de si está o no fosforilada la enzima. Se ha postulado que la configuración de la enzima desfosforilada es tal (1), que los sitios de unión específicos para el sodio se encuentran frente al citoplasma. La unión de los iones sodio con la enzima es seguida de la fosforilación de la enzima por el ATP intracelular. Una vez fosforilada la enzima cambia su configuración (2). Este cambio en la configuración en la enzima de (1) a (2), provoca el bombeo de los iones sodio hacia el exterior de la célula. Una vez realizado el paso de los iones la enzima adquiere una nueva configuración (3), presentando ahora sitios específicos para la captación de iones potasio en la superficie externa de la membrana citoplasmática. Después de la unión de los iones potasio con la enzima, esta se desfosforila perdiendo su ATP (4), regresando la enzima a su configuración primaria (5). El resultado de esta conversión produce el bombeo de los iones de potasio hacia el interior de la célula, completándose de esta manera el ciclo.



F-24 Modelo de la " Bomba de sodio y potasio " .

FUNCIONES COMPLEMENTARIAS DE LA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA.

La función principal de la membrana citoplasmática de las células eucarióticas, es la de mantener la integridad de las mismas formando una barrera selectiva entre la célula y su medio ambiente.

*Sin embargo, en los diferentes tipos celulares la membrana también participa de otras maneras. Por ejemplo, en lugar de formar una capa uniforme alrededor de la célula, puede aumentar su superficie formando estructuras especializadas. En las células cuya principal función es la absorción de materiales del medio ambiente, como las que recubren la superficie interna de los intestinos. Estas células poseen membranas citoplasmáticas que se doblan produciendo numerosas proyecciones en la superficie -- que se conocen con el nombre de microvellosidades. Estas proyecciones de apariencia cilíndrica en conjunto se conocen como borde de cepillo, y aumentan en forma considerable la superficie de absorción de las células intestinales, por el aumento del área de contacto con el medio ambiente.

Además de formar estructuras permanentes como las microvellosidades, la membrana citoplasmática de muchos tipos celulares ha mostrado la capacidad de formar pequeñas depresiones temporales (invaginaciones), así como proyecciones en la superficie externa de la célula. Estas estructuras tienen la apariencia de sacos abiertos de un lado y se han observado claramente con el -

microscopio electrónico. Estudios numerosos han mostrado que la célula forma estas estructuras para el transporte de materiales hacia el interior y exterior de la célula. Las micrografías con el microscopio electrónico muestran que el material del medio ambiente celular es atrapado dentro de las vesículas formadas por la membrana citoplasmática, cuando el extremo abierto de la vesícula se cierra por la fusión de la membrana sobre la apertura. Este proceso mediante el cual es transportado material del medio ambiente celular hacia el interior de la célula es llamado endocitosis. Cuando el material transportado es de tipo líquido, conteniendo moléculas orgánicas, u otras sustancias nutritivas en solución, el fenómeno es conocido como pinocitosis, y las vesículas formadas por la membrana se les da el nombre de vesículas pinocíticas ó pinosomas. En algunos tipos celulares como en los macrófagos, ó en las amibas el material que es transportado hacia el interior de la célula es en forma de partículas. A este proceso se le conoce como fagocitosis y las vesículas formadas se conocen como vesículas fagocíticas ó fagosomas.

Las vesículas endocíticas una vez dentro de la célula pueden fusionarse con un lisosoma y formar un lisosoma secundario ó vacuola digestiva. Las enzimas dentro del lisosoma pasan a la vesícula endocítica e hidrolizan (digieren) el material transportado en la vesícula, formando moléculas orgánicas pequeñas que se difunden por la membrana de la vacuola digestiva hacia el cito---

plasma. Los residuos de esta hidrólisis junto con la vacuola son desechados de la célula mediante un proceso conocido como exocitosis. Este proceso es esencialmente el mismo que en la endocitosis pero al revés, las vesículas se integran a la membrana y se abren en la superficie externa liberando los productos de desecho hacia el medio ambiente celular. Este proceso también es utilizado por la célula para la secreción de hormonas y diversos productos celulares.

La membrana citoplasmática también interviene en los mecanismos de unión entre las células que forman un tejido en los animales multicelulares. En la mayoría de los casos en la adhesión celular que existe entre las membranas citoplasmáticas de dos células adyacentes, hay una separación de unos 10 a 20 nm.

A este tipo de unión entre dos células adyacentes se le conoce con el nombre de uniones ocluyentes ó uniones estrechas. El espacio que existe entre las dos membranas se encuentra ocupado por un material de tipo coloidal amorfo, que es referido por algunos autores como cemento celular. Entre las dos membranas adyacentes, existen regiones localizadas en las que se aprecia un cambio ó diferenciación en la estructura. Se cree que estas regiones son sitios especializados donde la unión de las dos membranas es más estrecha y más permanente que la que existe para las uniones intermedias.

La más compleja de estas estructuras recibe el nombre de des

mosoma. Esta estructura es fácilmente detectable, pues hay un en grosamiento de las dos membranas adyacentes, existiendo un espa- cio intercelular de unos 20 a 50 nm que se encuentra ocupado por un material denso a los electrones que forma una capa en medio -- del espacio intercelular. También presenta filamentos citoplasmá ticos muy delgados que se proyectan del lado citoplasmático de la membrana engrosada hacia el citoplasma.

En otros casos las membranas adyacentes parecen fusionarse en una parte de su superficie de tal manera que no existe un espa cio intercelular detectable. Este tipo de estructura se conoce-- como unión adherente, y existe evidencia que por esta estructura-- ocurre intercambio de material intracelular, entre las dos célu-- las que la conforman.

Para finalizar cabe señalar que la membrana citoplasmática-- en células eucarióticas posee sitios receptores a los que se unen ciertas hormonas, fármacos, y diversos tipos de sustancias. Estos sitios receptores son específicos para cada sustancia y su unión con esta es por medio de reacciones fisicoquímicas específi cas como las que ocurren entre una enzima y su sustrato. En el-- caso de las hormonas lo interesante es que no necesitan entrar a-- la célula para ejercer su función, sino que esta se realiza con -- la sola unión con el receptor, esto sucede también con algunos -- fármacos.

SUMARIO

La composición molecular de la membrana citoplasmática consiste de lípidos, proteínas y en la mayoría de los casos de carbohidratos en forma de glucolípidos y glucoproteínas. La proporción en que se encuentran estas moléculas, tanto como su arreglo molecular varía de un tipo celular a otro.

El arreglo fisicoquímico que presentan estas moléculas es lo que va a determinar la estructura de la membrana. Hasta nuestros días los conocimientos que tenemos de esta estructura son los siguientes: 1) Los lípidos y proteínas de la membrana se unen por medio de fuerzas electrostáticas y enlaces hidrofóbicos. 2) La organización precisa de esta estructura no está muy bien comprendida, pero sabemos que varía dependiendo de la proporción de sus componentes y de su función. 3) La tendencia natural de los fosfolípidos para formar micelas y capas bimoleculares sugiere que este tipo de comportamiento es el que determina la organización de los lípidos en la membrana. 4) Cualquiera que sea el arreglo molecular de los lípidos las características de permeabilidad de la membrana, pueden ser explicadas por la presencia de una barrera lipídica. 5) Las proteínas de la membrana realizan funciones específicas como moléculas portadoras, sitios receptores, moléculas de reconocimiento (glucoproteínas) y en forma de enzimas en las reacciones que involucran una transferencia de energía.

La principal función de la membrana es controlar la entrada y salida de materiales en la célula. Este paso de materiales recibe el nombre de "Transporte al través de la membrana", y presenta dos aspectos:

1) PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA. Es la capacidad que tiene la membrana de ser penetrada por ciertas sustancias. Esta capacidad no es al azar y presenta una selectividad que conocemos como "permeabilidad selectiva". Por lo que las moléculas de lípidos, las no-polares, junto con moléculas como el agua, oxígeno, bióxido de carbono y urea atraviezan la membrana fácilmente; mientras que las moléculas polares, hidrosolubles y los electrolitos fuertes es muy difícil que penetren la membrana.

2) MECANISMOS DE TRANSPORTE. Los podemos dividir en tres:

1.- Difusión pasiva. Es el paso de una sustancia de un lado al otro de la membrana en favor de un gradiente de concentración.

Este mecanismo es usado por las moléculas del agua, oxígeno, -- bióxido de carbono, urea, así como para la entrada de nutrientes y salida de los productos de desecho. 2.- Difusión facilitada.

Es el paso de sustancias al través de la membrana en favor de un gradiente de concentración pero con la utilización de moléculas portadoras. La principal característica de este mecanismo-- es que alcanza un límite en su capacidad de transportar sustancias, y esto sucede cuando todas las moléculas portadoras están ocupadas. Este tipo de transporte es utilizado por la glucosa y

algunos aminoácidos. 3.- Transporte activo. Este tipo de transporte presenta tres características: a) El transporte de moléculas se realiza contra un gradiente de concentración. b) El transporte necesita de la utilización de energía de la célula para poderse llevar al cabo, esta energía es generalmente en forma de ATP. c) Este tipo de transporte necesita de moléculas portadoras. Estas moléculas portadoras son de tipo protéico y son específicas para cada soluto. El ejemplo más estudiado de transporte activo es la "Bomba de sodio y potasio", que por medio de la sodio-potasio ATPasa transporta sodio hacia el exterior y potasio hacia el interior de la célula contra un gradiente de concentración y mediante la utilización de ATP.

La membrana citoplasmática participa también haciendo posible la unión que existe entre las células de un tejido, y lo hace por medio de estructuras especializadas como son la "unión ocluyente", la "unión adherente" y el desmosoma. También es encargada de la formación de los pinosomas y fagosomas que permiten la realización de los fenómenos de endocitosis y exocitosis. Finalmente, en algunos tipos celulares es la encargada de la formación de estructuras especializadas permanentes como son las microvellosidades, y los receptores hormonales.

CONCLUSIONES

El estudio de la membrana citoplasmática es muy importante pués es el punto de partida para el estudio de las ciencias básicas que se imparten en nuestra carrera. De las cuales las más--importantes son las siguientes:

FISILOGIA

Para el estudio tanto de la fisiología celular como humana es básico conocer las propiedades de la membrana para entender: La función hormonal (receptores hormonales), la transmisión del impulso nervioso y actividad muscular (excitabilidad eléctrica), intercambio de gases como el oxígeno y el bióxido de carbono, - absorción de nutrientes y expulsión de productos de desecho --- (permeabilidad de la membrana), control de la concentración de iones intracelulares (mecanismos de transporte), actividad inmúnológica (glucoproteínas de la membrana), función de los macrófagos (endocitosis), metabolismo celular (formación de la vacuola digestiva), excreción de hormonas y otras sustancias (exocitosis), etc.

HISTOLOGIA.

Con la histología su relación es obvia, ya que son las células las unidades que forman los tejidos y esta formación de - tejidos solo es posible por medio de estructuras especializadas

de la membrana como las "uniones ocluyentes", y las "Uniones adherentes". También es la membrana la que les da a las células-- sus características externas que se encuentran íntimamente ligadas a su función, por ejemplo formando estructuras especializadas como las dentritas, microvellosidades, receptores hormonales, etc.

PATOLOGIA CELULAR.

Es la membrana citoplasmática la primer estructura donde se observan los cambios o signos de una alteración celular. Esto -- puede suceder de dos maneras: 1) Produciéndose una discontinuidad o ruptura de la membrana, que desencadena el proceso inflamatorio. 2) Por una modificación en sus funciones que generalmente afecta el control de las concentraciones de iones intracelulares, alterándose de esta manera toda su actividad metabólica. También se sospecha que una de las posibles causas del cancer sea un cambio en las propiedades de reconocimiento celular de la membrana citoplasmática.

FARMACOLOGIA.

El desarrollo científico de la terapéutica farmacológica -- está íntimamente relacionado con los conocimientos de las propiedades de la membrana. Ya que si no conociéramos sus características de permeabilidad y mecanismos de transporte, sería imposible saber si un fármaco sería o no absorbido por la célula, e impreciso su paso al través del organismo.

BIOQUIMICA.

Es mediante el estudio de la bioquímica de la membrana que se han resuelto problemas y se ha impulsado la investigación en otras áreas, como ejemplo mencionaremos dos: 1) Teoría de la Evolución. Fué por el estudio del comportamiento de los fosfolípidos en un medio acuoso con la formación espontánea de micelas y su asociación con proteínas hidrosolubles, que la teoría de la evolución tuvo las bases científicas para postular la aparición de las primeras membranas, que sería el primer paso para la formación de un ser viviente. 2) Odontología Preventiva. Fué estudiando el glucocalix de las membranas de bacterias que se descubrió que era el medio de unión que utilizaban las mismas para adherirse a las superficies dentarias. Este descubrimiento es muy importante ya que actualmente se están buscando los métodos para inhibir la producción del glucocalix, sin el cual las bacterias pierden su actividad patogénica⁶.

Para finalizar hay que señalar que la membrana celular es objeto de profundo estudio para los investigadores contemporáneos, ya que es la clave para el entendimiento de procesos como la reproducción, crecimiento y diferenciación celular, metabolismo celular, envejecimiento celular y su evolución; que juntos son la explicación de la existencia de la vida en el universo y sus perspectivas.

La respuesta a estas preguntas la da Chung Tzu (300 años A. C.). "La cooperación armónica de todos los seres se originó, no--

de las órdenes de una autoridad superior externa a ellos mismos, sino del hecho de que todos ellos fueron partes de una jerarquía de conjuntos, formando un patrón cósmico y lo que obedecieron--- fueron los dictados internos de sus propias naturalezas"

I N D I C E

INTRODUCCION - 1

COMPOSICION MOLECULAR - 2

EL AGUA - 2

Estructura molecular del agua - 3

Propiedades físicas del agua - 5

Constante dieléctrica - 8

LIPIDOS - 11

Acidos grasos y triacilglicéridos - 13

Fosfolípidos - 17

Esteroides - 22

Esfingolípidos - 23

Glucolípidos - 23

PROTEINAS - 26

Química de las proteínas - 26

Aminoácidos neutros - 28

Aminoácidos ácidos - 28

Aminoácidos básicos - 29

Enlace peptídico - 34

Estructura protéica - 35

Estructura primaria - 35

Estructura secundaria - 35

CARBOHIDRATOS - 47

ESTRUCTURA Y ULTRAESTRUCTURA - 49

De Vries - 49

E. Overton - 49

Langmuir - 49

Gorter y Grendel - 50

Harvey, Cole y col. - 50

Harvey y Danielli - 50

Davson y Danielli - 50

Microscopio electrónico - 51

J.D Robertson - 53

F.J Sjostrand - 54

Daniel Brandon - 54

David Green - 56

S.J Singer - 57

"Modelo del Mosaico Fluido" - 59

Glucocalix - 59

FUNCION - 61

Permeabilidad de la membrana - 61

Difusión, ósmosis y permeabilidad - 61

Permeabilidad de la membrana a los solutos - 64

Mecanismos de transporte - 66

Difusión pasiva - 67

Difusión facilitada - 68

Transporte activo - 69

"Bomba de sodio y potasio" - 73

Funciones complementarias de la membrana citoplasmática - 80

SUMARIO - 84

CONCLUSIONES - 87

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Besis M., 1960. "Ultraestructura de la célula". Suiza: Monografías Sandoz.
- 2.- Burke J.D., 1971. "Biología celular". México: Editorial Interamericana.
- 3.- Cantarow A. y Schepartz B., 1954. "Biochemistry". Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- 4.- Capaldi A.R., 1974. "A Dynamic model of cell membranes". Scientific American. San Francisco: W.H. Freeman & Company.
- 5.- Cerejeido M., 1978. "Orden, equilibrio y desequilibrio". México: Editorial Nueva Imagen.
- 6.- Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J., 1978. "How bacteria stick". Scientific American. San Francisco: W.H. Freeman & Company.
- 7.- Crockford H.D., Knight S.B., 1974. "Fundamentos de fisicoquímica". México: C.E.C.S.A.
- 8.- De Robertis y Saez F.A., 1975. "Cell biology". Philadelphia: W.B Saunders Company.
- 9.- De Witt W., 1977. "Biology of the cell, an evolutionary approach". Philadelphia: W. B Saunders Co.
- 10.- Fox C.F., 1972. "The structure of cell membranes". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 11.- Giese A.C., 1973. "Cell physiology". Philadelphia. W.B Saunders Company.
- 12.- Ham A.W., 1975. "Tratado de histología". México. Editorial Interamericana.
- 13.- Harper H.A., 1971. "Manual de química fisiológica". México: El manual moderno S.A.

- 14.- Harvey F. Lodish and James E., 1979. "The Assembly of cell membranes". Scientific American. San Francisco: W.H. Freeman & Company.
- 15.- Henderson L.J. (1913) "The Fitness of the Environment". New York: The Macmillan Co.
- 16.- Hess F.C., 1974. "Química simplificada". México. Compañía General de Ediciones S.A.
- 17.- Horrobin D.F., 1975. "El organismo Humano". Barcelona: Editorial Bruquera.
- 18.- Junqueira L.C. y Carneiro J., 1976. "Biología Celular". México: La Prensa Médica Mexicana.
- 19.- Lehninger A.L., 1975. "Biochemistry". New York: Worth Publishers, Inc.
- 20.- Lester H.H., 1977. "The response to acetylcholine". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 21.- Luria S.E., 1975. "Colicins and the energetics of cell membranes". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 22.- Mazia D., 1974. "The cell cycle". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 23.- Murillo H., 1974. "Química orgánica". México. Ed E.C.L. A.L.S.A.
- 24.- Novifoff A.B., 1972. "Estructura y dinámica celular". México: Nueva Editorial Interamericana S.A.
- 25.- Old L.J., 1977. "Cancer Immunology". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 26.- O'Malley B.W. and Schrader W.T., 1976. "The receptors of steroid Hormones". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 27.- Ondarza R.N., 1974. "Biología moderna". México. Siglo Veintiuno Editores, S.A.

- 28.- Pauling L., 1964. "Química General". Madrid: Aguilar S.A.
- 29.- Raff Martin C., 1976. "Cell-Surface Immunology". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 30.- Rassegna., 1972. "Porque la células bombean iones". Rassegna, Información cultural y médica. México: Lepetit.
- 31.- Readings from Scientific American., 1965. "The Living Cell". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 32.- Readings from Scientific American., 1968. "The molecular basis of life". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 33.- Schroedinger E., 1973. "¿Qué es la vida?". Lecturas universitarias. México: Dirección General de Publicaciones.
- 34.- Siekevitz P. y Loewy A.G., 1974. "Estructura y función celular". México: Compañía Editorial Continental S.A.
- 35.- Siekevitz P., 1970. "The organization of Biologic membranes". The New England Journal of Medicine. England.
- 36.- Shepherd M.G., 1978. "Microcircuits in the nervous system". Scientific American. San Francisco: W.H Freeman & Company.
- 37.- Steahelin L.A. and Hull B.E., 1978. "Junctions between Living Cells". Scientific American. San Francisco. W.H Freeman & Co.
- 38.- Weisz P.B., 1971. "La ciencia de la Zoología". Barcelona: Editorial Omega, S.A.
- 39.- West E.S., 1956. "Texbook of Biophysical Chemistry". New York: The Macmillan Company.