

CAPÍTULO 2.

RELACIONES DE LA CÉLULA CON SU AMBIENTE

2.1. MEMBRANA PLASMÁTICA

La célula tiene múltiples interacciones e intercambios con su ambiente. El ambiente de las células, por ejemplo en el ser humano, puede dividirse en dos: uno es el medio exterior que incluye el ambiente fuera del organismo y principalmente los contenidos de las vías respiratorias, del tubo digestivo y de las vías urinarias; otro es el medio extracelular considerado muy semejante al contenido del organismo que incluye el resto de espacios entre las células como la sangre, el líquido linfático y la matriz extracelular. En este capítulo se describen las relaciones de la célula con el medio extracelular. Los intercambios y las interacciones entre la célula y su ambiente se hacen en la interfase entre la célula y el medio que la rodea, es decir, a nivel de la membrana plasmática (membrana celular o membrana citoplásmica). La membrana plasmática encierra cada célula y mantiene diferencias esenciales entre el citosol y el medio extracelular. Aunque la membrana plasmática no representa una superficie importante del total de membranas de una célula eucariótica (por ejemplo, 2% en hepatocitos humanos), ella juega un papel crucial en el funcionamiento de la célula.

2.1.1. Organización molecular de las membranas biológicas

Todas las membranas biológicas, la membrana plasmática y las membranas que encierran los organelos de las células eucarióticas, tienen una estructura molecular común: están constituidas por lípidos y proteínas.

2.1.1.1. Lípidos

La estructura molecular de las membranas biológicas está compuesta esencialmente por dos hemicapas de **fosfolípidos** o bicapa lipídica, impermeable a la mayoría de moléculas solubles en el agua.

Los fosfolípidos tienen dos regiones con características químicas diferentes (Fig. 2.1). De una parte, dos cadenas alifáticas de ácidos grasos de 14 a 24 carbonos de longitud que son lipofílicos, es decir no polares, denominada cola hidrofóbica; el ácido graso de una cadena es saturado y el de la otra es insaturado. De otra parte, el extremo polar o hidrofílico de los fosfolípidos, denominado cabeza hidrofílica, está constituido por el glicerol que tiene un grupo alcohol esterificado por un fosfato, sobre el cual se liga otro radical. Esta estructura asimétrica determina el carácter anfipático de los fosfolípidos, es decir que son solubles tanto en el agua como en los lípidos. Otros dos tipos de lípidos anfipáticos son el colesterol y los esfingolípidos, que hacen parte también de la constitución de las membranas biológicas.

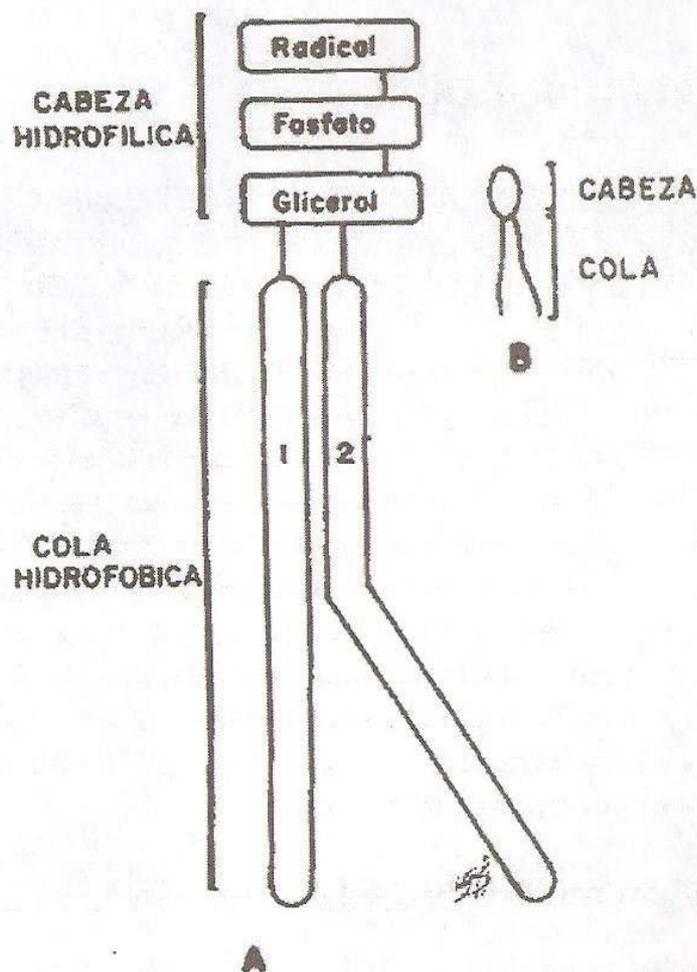


Figura 2.1. Esquema de la estructura de fosfolípidos.

A. Estructura de los fosfolípidos. La cola hidrofóbica está constituida por un ácido graso saturado (1) y otro insaturado(2).

B. Símbolo de fosfolípido utilizado para los esquemas de las membranas biológicas.

En el laboratorio cuando las moléculas anfipáticas se ponen en un medio acuoso tienden a ensamblarse enmascarando la parte lipofílica y exponiendo la parte hidrofílica a la solución acuosa. Es por ésto que los fosfolípidos forman micles

esféricos cuando tienen una sola cadena hidrofóbica de ácido graso (Fig. 2.2 A), y forman bicapas cuando tienen dos cadenas hidrofóbicas como en las membranas biológicas (Fig. 2.2 B). Estas bicapas se organizan espontáneamente en vesículas cerradas limitadas por una o varias bicapas concéntricas, llamadas **liposomas**. De manera similar, la organización de los fosfolípidos en las membranas biológicas se hace espontáneamente por un proceso de “autoensamblaje”.

La membrana plasmática se observa al ME como una línea que delimita a la célula. Pero cuando se observa a un gran aumento, su aspecto es trilaminar (Fig. 2.2 C): dos líneas grises externas (se ven grises porque son “densas” a los electrones) que corresponden a las partes hidrofílicas de la membrana, separadas por una línea clara (no densa a los electrones) que corresponde a la región hidrofóbica de la membrana. Esta bicapa de fosfolípidos es la **estructura básica** de las membranas biológicas, y tiene en promedio 5 nm de espesor.

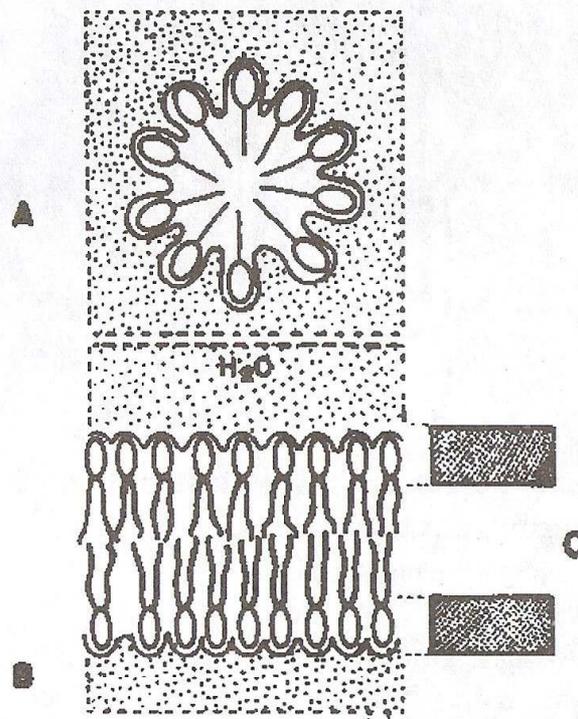


Figura 2.2. Esquemas de la organización de los fosfolípidos en el agua.

A. Fosfolípidos con un solo ácido graso saturado forman micelas.

B. Los fosfolípidos con un ácido graso saturado y otro insaturado forman una bicapa molecular.

C. Aspecto trilaminar de la bicapa de fosfolípidos al observarla al ME.

Se estima que en un micrómetro cuadrado de membrana biológica hay tres millones de moléculas de fosfolípidos. De la misma manera, la membrana plasmática de una célula pequeña de un animal tendría mil millones de moléculas de fosfolípidos. Estos fosfolípidos en las membranas están acompañados de pro-

porciones variables de **colesterol** y **esfingolípidos**. El colesterol se incorpora colocando su grupo hidroxilo cerca de la extremidad polar de los fosfolípidos (Fig. 2.3 Co). La inserción del colesterol deja una región central más fluida entre las dos hemicapas (Fig. 2.3 C). Los esfingolípidos se orientan como los otros fosfolípidos debido a la similitud de sus estructuras. Efectivamente, los esfingolípidos tienen la serina en lugar del glicerol de los otros fosfolípidos. La esfingomielina, los cerebrósidos y los gangliósidos hacen parte de los esfingolípidos.

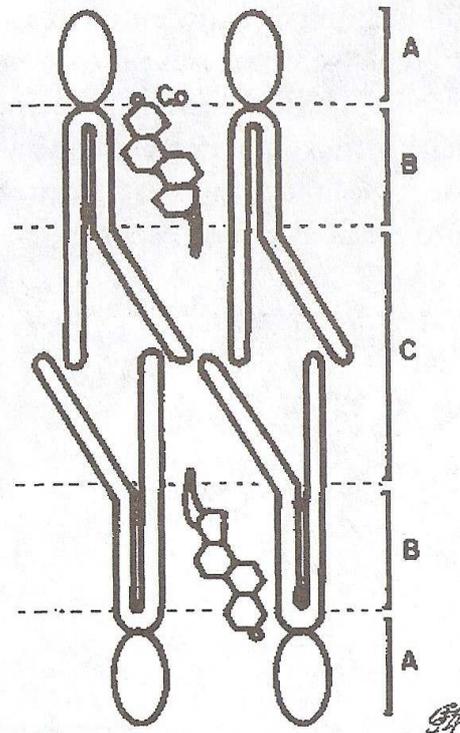


Figura 2.3. Posición del colesterol (Co) dentro de las hemicapas de fosfolípidos de las membranas biológicas.

A: Región hidrofílica. B y C: Regiones hidrofóbicas.

Las membranas biológicas son **fluidas** en las temperaturas fisiológicas. Los fosfolípidos giran sobre sí mismos y se desplazan en el plano de la hemicapa a una gran velocidad, fenómeno denominado **difusión lateral**. El colesterol puede pasar de una hemicapa a otra fácilmente (*flip-flop*), mientras que el paso de fosfolípidos es poco frecuente o inexistente.

El carácter fluido de una membrana biológica depende de su composición y de la temperatura. En las membranas artificiales, el pasaje del estado fluido a un estado de gel o de sólido (transición de fase) se hace a una temperatura característica. La cantidad de colesterol dentro de la membrana es otro factor que afecta su fluidez. La membrana plasmática contiene una cantidad relativamente importante de colesterol, aproximadamente una molécula de colesterol por molécula de fosfolípido. Como el núcleo esteroide del colesterol se asocia a la parte de ácido

graso cerca de la extremidad polar, disminuye la movilidad de los fosfolípidos, y así disminuye la fluidez. El grado de fluidez de la membrana plasmática es una característica importante desde el punto de vista fisiológico, porque en los organismos poiquilotérmicos, cuya temperatura sigue la de su ambiente, la fluidez de la membrana plasmática se mantiene en los límites relativamente constantes por los cambios de composición de los ácidos grasos en función de la temperatura ambiente y de la proporción de moléculas de colesterol con respecto a los fosfolípidos y esfingolípidos. Esta proporción puede variar en función de la necesidad de fluidez de la membrana: el aumento en la proporción del colesterol disminuye la fluidez y da una mayor estabilidad mecánica a la membrana; en cambio, si se produce *in vitro* una membrana sin colesterol, ella se fracciona fácilmente y forma vesículas pequeñas. El colesterol disminuye también la permeabilidad de la membrana a las pequeñas moléculas solubles en el agua. Otros dos factores que influyen en la fluidez de las membranas son la longitud de las cadenas de los ácidos grasos y la presencia de uniones no saturadas en ellas. La fluidez es mayor con fosfolípidos de cadenas cortas y un mayor número de dobles enlaces.

La fluidez de las membranas biológicas es un elemento fundamental en el fenómeno de fusión de membranas que ocurre espontáneamente o provocado. La fusión y la liberación de membranas en forma de vesículas juegan un papel importante en el transporte de sustancias entre los organelos celulares y en los procesos de endocitosis y exocitosis.

Muchos de los procesos celulares importantes tales como el movimiento, el crecimiento, la división celular, la formación de uniones intercelulares, la secreción y la endocitosis, dependen del movimiento de los componentes de la membrana. Estos procesos no serían posibles si las membranas tuvieran una organización rígida o totalmente fluida.

La fluidez de las membranas es también importante para su ensamblaje, porque ellas se originan a partir de membranas preexistentes y su crecimiento se efectúa por la inserción de componentes lipídicos y proteicos en la matriz fluida de la membrana.

La hemicapa de la membrana plasmática que está en contacto con el medio extracelular se llama **hemicapa exoplásmica**, y la hemicapa que está en contacto con el citosol se denomina **hemicapa citoplásmica** (Fig. 2.4). Las dos hemicapas de las membranas se diferencian molecularmente: en la hemicapa exoplásmica predomina la fosfatidilcolina y la esfingomielina, y en la citoplásmica la fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. Además de los fosfolípidos mencionados, se encuentran los fosfoinositoles principalmente en la hemicapa citoplásmica de las membranas plasmáticas. Los fosfoinositoles juegan un papel importante en muchas funciones celulares que se estudiarán en el siguiente capítulo.

La denominación de hemicapa exoplásmica y hemicapa citoplásmica se utiliza también para las membranas de los organelos de las células eucarióticas. La luz de estos organelos se considera equivalente al medio extracelular o como la región exoplásmica. Cuando se fusionan diferentes organelos entre ellos o con la membrana plasmática, la hemicapa citoplásmica siempre queda en contacto con el citosol y la hemicapa exoplásmica queda en contacto con la región exoplásmica.

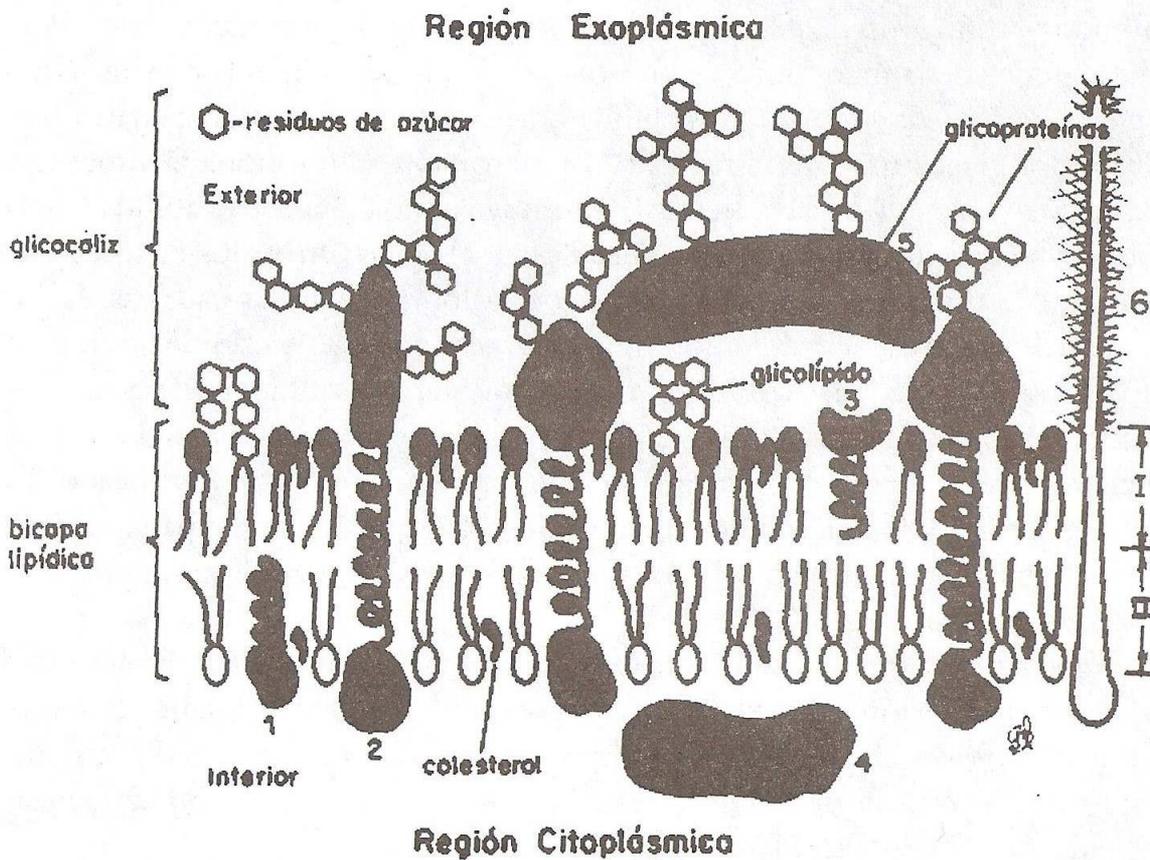


Figura 2.4. Esquema de una membrana plasmática con la cubierta de glicocaliz.

Hemicapa exoplásmica (I). Hemicapa citoplásmica (II). Proteínas internas o intrínsecas (1, 2 y 3). Proteínas externas o extrínsecas o periféricas (4 y 5). Proteoglicano (6).

2.1.1.2. Proteínas

Las funciones específicas que ejercen las membranas son debidas principalmente a la presencia de proteínas particulares: receptores, enzimas, canales iónicos, bombas, etc. Las proteínas de las membranas se ven como partículas redondas en criofractura, técnica morfológica que permitió demostrar la presencia tan abundante de proteínas dentro de las membranas. La abundancia de proteínas en una membrana indica la complejidad de sus funciones. Por ejemplo, la vaina de mielina con una función limitada tiene aproximadamente 25% de proteínas en su masa; la

membrana plasmática típica un 50%, mientras que las membranas de las mitocondrias tienen 75% de proteínas. Se conocen las múltiples funciones de esta última membrana en la formación del adenosín trifosfato (ATP).

Las proteínas de las membranas se denominan según su localización (Fig. 2.4): **internas** o **intrínsecas** si están ancladas en la bicapa lipídica; **internas exoplásmicas** si se localizan en la hemicapa exoplásmica; **internas citoplásmicas** si están en la otra hemicapa; **internas transmembranosas** cuando atraviesan la membrana. Se denominan **externas** o **extrínsecas** o **periféricas** si no están ancladas en la bicapa y “flotan” sobre una de las dos hemicapas; **externas exoplásmicas** si se localizan en la región exoplásmica y **externas citoplásmicas** cuando están localizadas en la región citoplásmica.

Las proteínas internas transmembranosas contienen 25 a 30 aminoácidos hidrofóbicos en su parte que atraviesa la membrana. Estas secuencias hidrofóbicas, con una estructura α -hélice, permiten a las proteínas quedarse ancladas en la membrana dentro de la región hidrofóbica de los fosfolípidos de las dos hemicapas. Existen proteínas que atraviesan una o varias veces la membrana: en el primer caso se las denomina proteínas transmembranosas de un solo paso, y en el segundo caso se las denomina proteínas transmembranosas de múltiples pasos o multipasos. Por ejemplo, las glicoforinas tienen 3 pasos, la rodopsina 7 y el receptor de la hormona tireotrópica 13. Las proteínas transmembranosas y las externas pueden unirse covalentemente a las regiones hidrofílicas de los fosfolípidos vecinos.

Las proteínas internas y las periféricas son específicas de cada hemicapa y de cada superficie de la membrana. Cuando se trata de proteínas transmembranosas, las regiones globulares que salen de lado y lado de la membrana son diferentes y sus orientaciones son siempre las mismas. La distribución diferente de las proteínas dentro y sobre las membranas aumenta más su estructura asimétrica.

Las proteínas se desplazan también por difusión lateral como los fosfolípidos. Se pudo calcular que una molécula lipídica se desplaza de 1 a 2 μm por segundo, o sea muy rápido. Algunas proteínas se desplazan tan rápido como los lípidos mientras que otras lo hacen mucho más lentamente.

2.1.1.3. Glicolípidos y glicoproteínas

La membrana plasmática tiene, además de los lípidos y proteínas descritos, otros dos constituyentes que la caracterizan especialmente: los glicolípidos y las glicoproteínas. Las regiones glucídicas de estas moléculas se dirigen hacia la superficie externa de la célula.

La membrana plasmática de todas las células tienen en su superficie extracelular cadenas de oligosacáridos unidos de manera covalente a las proteínas (glicoproteínas

y proteoglicanos) o a los lípidos (glicolípidos). Los cerebrósidos y los gangliósidos son los más abundantes glicolípidos de la membrana plasmática. En los animales, la mayoría de los glicolípidos se forma a partir de la esfingosina, un largo alcohol aminado. Los gangliósidos son glicolípidos más complejos, y se conocen varias docenas de familias diferentes. Los gangliósidos se caracterizan por contener uno o varios ácido *N*-acetilneuramínico (NANA o ácido siálico), mientras que los otros glicolípidos no lo tienen.

Al contrario de los glicolípidos, una misma glicoproteína puede tener varias cadenas de oligosacáridos. Según el tipo celular, la cantidad de carbohidratos varía de 2 a 10 % de la masa total de la membrana plasmática. Los oligosacáridos de las glicoproteínas, proteoglicanos y glicolípidos constituyen una cubierta celular que se denomina **glicocaliz** (Fig. 2.4). Los proteoglicanos son un tipo de glicoproteínas que tienen un contenido mucho más alto en carbohidratos (hasta 90%) que otras glicoproteínas (Fig. 2.15 B y D). Muchas veces no se puede precisar dónde termina el glicocaliz de una célula y empieza la matriz extracelular que tiene también componentes glucídicos, o el glicocaliz de las células vecinas, porque generalmente se entremezclan.

La parte oligosacáridica de los glicolípidos y de las glicoproteínas de la membrana plasmática tienen múltiples funciones: la orientación de las proteínas dentro de la membrana, la interacción de una célula con otras o con el medio extracelular. Los sitios antigénicos del sistema ABO de la sangre (Ver 5.3.2.1) y de HLA de los linfocitos son también determinados por las regiones glucídicas de estas moléculas de la membrana plasmática.

Las **lectinas** son varias familias de proteínas y pueden reconocer y fijarse a un tipo específico de carbohidrato o a una configuración de dos o más de ellos unidos, incluyendo los que existen en las glicoproteínas y los glicolípidos de las membranas plasmáticas. Se supone que las lectinas juegan un papel en el reconocimiento celular y en la defensa contra diversos tipos de agentes. Las lectinas son instrumentos útiles en la experimentación: varias de ellas sirven para determinar la localización, en la superficie y/o en el interior de la célula, de macromoléculas que tienen grupos particulares de carbohidratos. Pueden también marcarse con productos fluorescentes o ricos en electrones que permiten determinar el lugar de su fijación.

2.1.2. Funciones de la membrana plasmática

La membrana plasmática no solamente limita una célula sino que cumple funciones esenciales para la vida de cada célula. Aquí se describen algunas de sus funciones: la restricción de la difusión (simple difusión, difusión facilitada,

transporte activo, gradientes electroquímicos), las adhesiones de las células (por uniones celulares, por moléculas). Sus interacciones con la matriz extracelular se describen en la sección 2.2.2, mientras que su importante participación en la comunicación intercelular se describirá en el capítulo siguiente.

2.1.2.1. Restricción de la difusión

La membrana plasmática es, de una parte, el lugar de tránsito obligatorio de productos del medio exterior que necesita una célula para su supervivencia y sus funciones especiales (oxígeno, aminoácidos, azúcares, vitaminas, etc.), y de otra, de productos que tiene que eliminar (dióxido de carbono, urea, etc.). Pero la bicapa lipídica es muy impermeable a muchas otras moléculas, es decir, tiene una **permeabilidad selectiva**. El paso de moléculas a través de la membrana puede realizarse básicamente por dos mecanismos: pasivamente por difusión, o activamente por algún proceso de transporte acoplado al gasto de energía.

La difusión de moléculas se realiza a través de la membrana en favor del gradiente de concentración y en función del tamaño y carácter hidrofóbico o polar de las moléculas, mientras que por el mecanismo de transporte activo las moléculas pasan la membrana contra su gradiente de concentración.

2.1.2.1.1. Simple difusión

En el proceso de simple difusión las moléculas pequeñas, no cargadas y no polares o sea hidrofóbicas como las moléculas de oxígeno, nitrógeno o benceno atraviesan rápidamente la membrana lipídica en favor de sus gradientes de concentración (Fig. 2.5 A). Las moléculas pequeñas, no cargadas pero polares como el dióxido de carbono, la urea, el etanol o el glicerol atraviesan más lentamente (Fig. 2.5 B). El tamaño de las moléculas se vuelve rápidamente un factor limitante, por ejemplo, moléculas como la glucosa no difunden simplemente a través de la membrana plasmática. Las moléculas cargadas, cualquiera que sea su tamaño, como los iones, tampoco atraviesan la membrana por simple difusión. El agua, solvente que se encuentra fuera y dentro de la célula, atraviesa la membrana por el mecanismo de **ósmosis**. Esta difusión del agua se realiza en todo momento y tiende a igualar las concentraciones de los solutos fuera y dentro de la célula.

2.1.2.1.2. Difusión facilitada o asistida

Las moléculas grandes como la glucosa o con carga como los iones de sodio, potasio, calcio, etc., no pueden atravesar la membrana plasmática por simple difusión. Para hacerlo necesitan la intervención de proteínas o complejos proteicos de la membrana, que son como transportadores denominados **permeasas** (Fig. 2.5 P). Una permeasa se une a una molécula determinada y cambia de configuración

para transportarla. Este transporte se hace, generalmente, en favor del gradiente de concentración de la molécula y no necesita de energía externa, es por esto que se llama difusión facilitada o asistida, al contrario del transporte activo donde se gasta energía. Las permeasas pueden permitir el paso de una molécula (Fig. 2.5 C), o de dos moléculas diferentes en el mismo sentido simultáneamente (Fig. 2.5 D) o en sentido contrario (Fig. 2.5 E). Estos dos últimos mecanismos se denominan **cotransporte**.

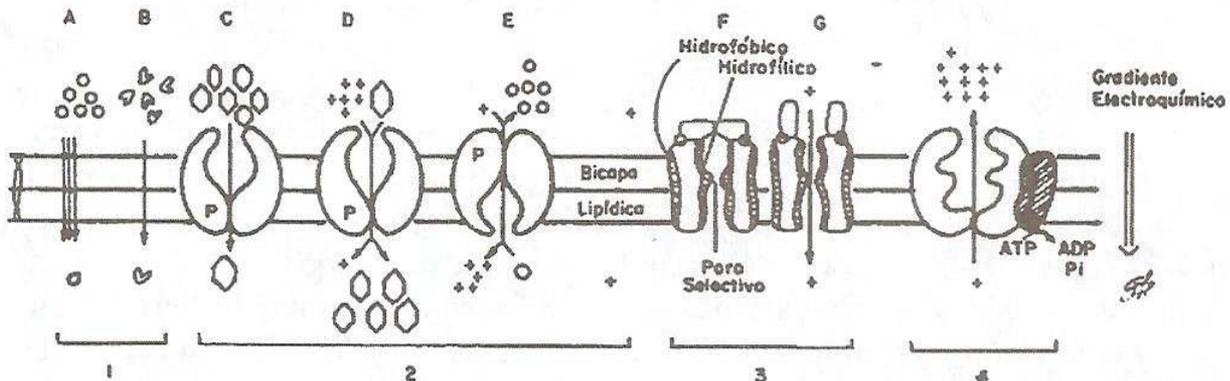


Figura 2.5. Esquemas del transporte pasivo (1, 2 y 3) y activo (4) a través de una membrana plasmática.

1. Simple difusión: rápida (A) y lenta (B). 2. Difusión facilitada por permeasas (P) de una molécula (C), de dos moléculas en el mismo sentido (D), y de dos moléculas en sentidos opuestos (E). 3. Canal iónico cerrado (F) y abierto (G). 4. Transporte activo.

Cuando en la luz del intestino hay mucha glucosa, ésta pasa adentro de los enterocitos por una mermeasa específica que funciona como en el esquema de la figura 2.5 C. Cuando su concentración en la luz del intestino es menor que la del enterocito, su transporte es asistido: las moléculas de glucosa son transportadas por las permeasas que transportan el sodio del exterior al interior de la célula (en favor del gradiente de concentración del sodio) como está esquematizado en la figura 2.5 D, o sea es un cotransporte en el mismo sentido.

Un tipo particular de difusión facilitada es realizado por los **canales iónicos** (Fig. 2.5 F y G). Los canales iónicos son proteínas que forman un poro acuoso a través de la membrana cuando son activados. Ellos se encuentran generalmente cerrados, y cuando se abren dejan pasar masivamente un solo tipo de ion. Estos canales tienen una región hidrofóbica que está en contacto con los fosfolípidos y una región hidrofílica al interior del poro que permite el paso de iones cuando se abre. El funcionamiento de los canales iónicos está bajo el control de múltiples factores y pueden inducir cambios, a veces grandes, en la concentración de iones dentro de la célula. Así intervienen en la despolarización de la membrana y en muchos otros mecanismos de control de las funciones celulares.

Unos canales se abren con un cambio de voltaje en el gradiente electroquímico de la membrana como los canales de potasio y de calcio. Otros canales se abren cuando se unen a un mediador específico. Por ejemplo, los canales del cloruro de la membrana postsináptica son estimulados por ácido gamma butírico (GABA) o glicina.

2.1.2.1.3. Transporte activo

Los mecanismos de transporte estudiados hasta aquí cuya energía se deriva del gradiente de concentración se llaman transporte pasivo, mientras que el transporte activo utiliza la energía producida por la célula (generalmente ATP). El transporte activo se realiza en contra del gradiente de concentración de la molécula. El complejo proteico que efectúa este tipo de transporte se le denomina **bomba** (Fig. 2.5 4). Una bomba crea una concentración mucho mayor de una molécula en un lado de la membrana de la célula o de un organelo. Por ejemplo, la membrana plasmática contiene una bomba de iones de calcio que sirve para mantener una concentración muy baja de calcio libre ($<10^{-7}$ M) dentro de la célula comparado con su concentración en el medio extracelular ($>10^{-3}$ M). Otra bomba de iones de calcio del sarcoplasma del músculo estriado bombea el calcio del citosol hacia la luz de este organelo. La contracción muscular se induce por la liberación de este calcio almacenado al citosol por los canales iónicos.

La membrana plasmática de todas las células animales contiene una bomba denominada bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ que expulsa simultáneamente tres iones de Na^+ de la célula y entra dos iones K^+ contra sus gradientes de concentración. Un fosfato derivado del ATP se une temporalmente a la bomba, cambia su configuración y proporciona la energía para este transporte. En una célula típica animal, la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ utiliza el 30 % del ATP producido por la célula. Esta bomba es responsable de la diferencia importante de concentración de los iones Na^+ y K^+ que existe entre el medio intracelular y extracelular que es responsable de la polarización de la membrana de las células o **potencial de la membrana**. Efectivamente, el medio intracelular tiene una carga más negativa que el medio extracelular. Cuando se producen cambios en esta polarización se habla de **hiperpolarización** o de **despolarización** de la célula.

2.1.2.1.4. Gradientes electroquímicos

Los gradientes de concentración del sodio y del potasio sostenidos por el transporte activo crean una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana plasmática, comparable a las diferencias entre los polos de una pila eléctrica. El interior de la célula, en estado normal, es eléctricamente negativo respecto al exte-

rior. Los gradientes iónicos que incluyen una diferencia de concentración de iones y un potencial eléctrico a través de la membrana se denominan **gradientes electroquímicos**.

La polarización eléctrica de la membrana plasmática aumenta aún más su asimetría producida por la distribución diferente de sus fosfolípidos en las dos hemicapas y por la distribución diferente de sus proteínas en los dominios extra e intracelular.

La formación y el mantenimiento de los gradientes electroquímicos constituyen un proceso importante donde la célula almacena energía disponible para otras funciones. Una de estas funciones es la despolarización masiva de la membrana plasmática de las neuronas que generan el **potencial de acción** que sirve como señal de comunicación entre ellas y/o entre ellas y otras células efectoras como las musculares o las glandulares. Otra función de los gradientes electroquímicos es utilizada por la célula para impulsar otros componentes como aminoácidos o azúcares a través de la membrana plasmática.

Los gradientes electroquímicos formados a través de las membranas biológicas intervienen también en la conversión de un tipo de energía en otro tipo. Por ejemplo, en la **fotosíntesis**, los cloroplastos transforman la energía fotónica en energía química almacenándola bajo la forma de carbohidratos, mientras que en el proceso de la **respiración**, las mitocondrias convierten el gradiente electroquímico en ATP. La maquinaria para convertir la energía está dentro de las membranas del cloroplasto y de la mitocondria.

Algunos receptores sensoriales intervienen en la conversión de un tipo de energía en otro: en la retina la energía luminosa, en los receptores del olfato y del gusto la energía química y en los receptores del tacto y de la presión la energía mecánica son transformadas en una señal eléctrica por la inducción de una diferencia en el potencial de membrana que se utiliza en la comunicación con el sistema nervioso central.

Los cambios en los gradientes electroquímicos controlan también la abertura o el cierre de los **canales iónicos** de la membrana. Los canales iónicos pueden disminuir los gradientes electroquímicos de la membrana 1.000 veces más rápido que cualquier otro transportador conocido. Es por esto que intervienen, entre otros, en la contracción rápida de músculos y en la conducción nerviosa. La abertura de estos canales está regulada de manera muy precisa y por factores diferentes según el tipo celular. Su abertura puede depender, por ejemplo, de un cambio de voltaje (Fig. 2.6 A), de la unión de un mediador extra o intracelular (Fig. 2.6 B y C), o de una acción mecánica (Fig. 2.6 D).

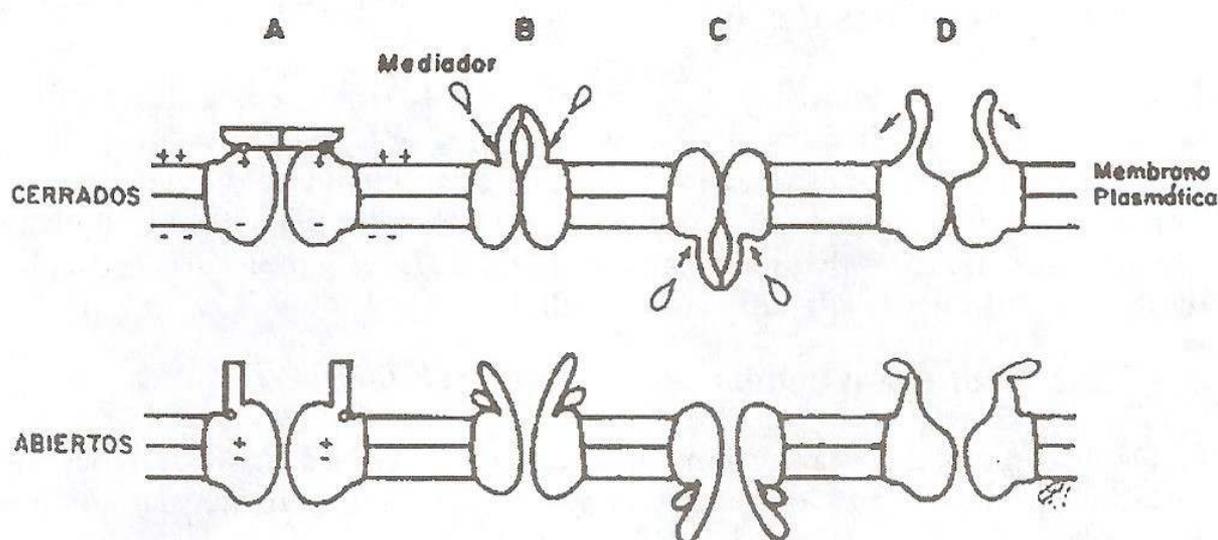


Figura 2.6. Esquema de los mecanismos de activación de los canales iónicos.

A: Activación por cambio de voltaje. B. Activación por un mediador extracelular
 C: Activación por un mediador intracelular. D. Activación por un estímulo mecánico.

Los canales iónicos de Ca^{++} pos-sinápticos son estimulados por mediadores (neurotransmisores) liberados por las terminaciones presinápticas, y convierten la señal química presináptica en un señal eléctrica generando un potencial de acción en la membrana postsináptica. Los neurotransmisores, acetilcolina o glutamato, al unirse al canal lo abren, y la entrada de iones de calcio induce otros cambios que hacen disparar el potencial de acción (Fig. 3.1). Otros canales como el del Cl^- de la membrana postsináptica, estimulados por otros mediadores, como GABA o glicina, inhiben la formación de este potencial de acción.

Los canales iónicos funcionan en conjunto en vías complejas que controlan la excitabilidad de las células. Una neurona puede recibir miles de señales tanto de excitación como de inhibición, cuya suma combinada puede producir un potencial de acción que le permite conducir la señal eventualmente a otras neuronas o a otros tipos de efectores como las células glandulares o musculares. La tabla 2.1 resume algunas familias de canales iónicos.

Tabla 2.1. Algunas familias de canales iónicos.

Familias	Sub-familia representativa
Canales activados por cambio de voltaje	Canal de voltaje de Na^+ Canales de voltaje de K^+ Canales de voltaje de Ca^{++}
Canales activados por:	
Acetilcolina	Canales de cationes
Serotonina	Canales de cationes
Glutamato	Canales de cationes
Ácido γ -aminobutírico	Canales de Cl^-
Glicina	Canales de Cl^-

2.1.2.2. Adhesiones de las células

La adhesión de células a células y de células a la matriz extracelular en los organismos multicelulares es otra de las funciones de la membrana plasmática. Efectivamente, en estos organismos las células se agrupan y se diferencian para formar tejidos y órganos. La adhesión de las células en los tejidos pone en juego estructuras particulares denominadas **uniones celulares** y moléculas particulares llamadas **moléculas de adhesión celular**.

2.1.2.2.1. Adhesión celular por uniones celulares

Desde el punto de vista funcional se distinguen tres categorías de uniones entre las células: las uniones adhesivas, las uniones cerradas u oclusivas y las uniones comunicantes.

Las **uniones adhesivas** incluyen los desmosomas, los hemidesmosomas y los desmosomas de banda y tienen una función esencialmente de cohesión mecánica entre las células en los tejidos. Los desmosomas típicos son como dos botones que unen dos telas y los hemidesmosomas parecen tener la mitad de la estructura de un desmosoma (Fig. 2.7). Los desmosomas unen dos células vecinas mientras que los hemidesmosomas unen una célula a la matriz extracelular. Los hemidesmosomas unen especialmente las superficies basales de las células de los epitelios externos (epidermis) a una red especializada de la matriz extracelular denominada membrana basal.

Un **desmosoma típico** (*spot desmosome*) (Fig. 2.8) se caracteriza por dos placas de material denso en forma de disco, de un diámetro aproximado de $0,5 \mu\text{m}$, en la región citoplasmática de cada una de las células adyacentes. En estas placas se

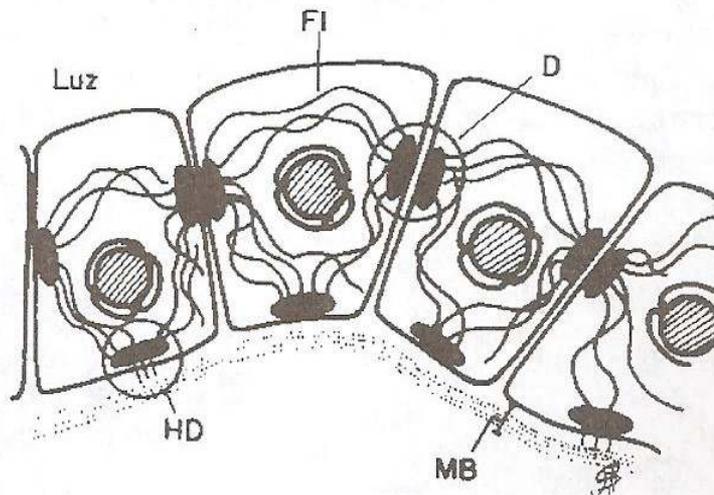


Figura 2.7. Distribución de los desmosomas y los hemidesmosomas en las células de un epitelio de revestimiento (Alberts, y col., 1994).

D: desmosoma; HD: hemidesmosoma; MB: membrana basal; FI: filamentos intermedios.

insertan los filamentos intermedios (a veces denominados tonofilamentos) del citoesqueleto que le dan fuerza de tensión para mantener la placa en su posición próxima a la membrana. En el otro lado de la placa se encuentran los proteoglicanos llamados desmogleinas que atraviesan la membrana plasmática, cuya región glucídica interactúa con las desmogleinas de la célula vecina en el espacio intercelular

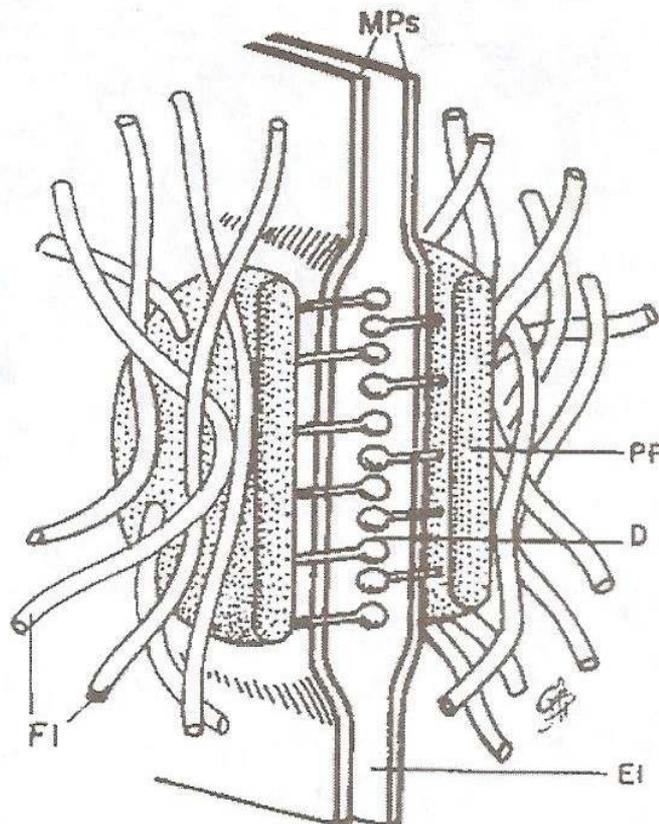


Figura 2.8. Esquema de un desmosoma o *spot desmosome*.

MPs: membranas plasmáticas de células vecinas; PP: placa proteica citoplasmática; D: desmogleinas; EI: espacio intercelular; FI: filamentos intermedios.

Los hemidesmosomas que se encuentran principalmente en la piel de los organismos, se caracterizan por ser la mitad de un desmosoma y unir la membrana plasmática celular con la matriz extracelular. Las desmogleinas interactúan con los elementos de la matriz extracelular que rodean a la célula.

El **desmosoma de banda** (a veces denominado unión intermedia) se caracteriza por un anillo continuo intracelular de $0,5 \mu\text{m}$ de espesor, compuesto de filamentos de actina (Fig. 2.9 A). Ese anillo interactúa con los de las células vecinas por medio de glicoproteínas denominadas caderinas que atraviesan la membrana plasmática y se intercalan en el espacio intercelular (Fig. 2.9 B).

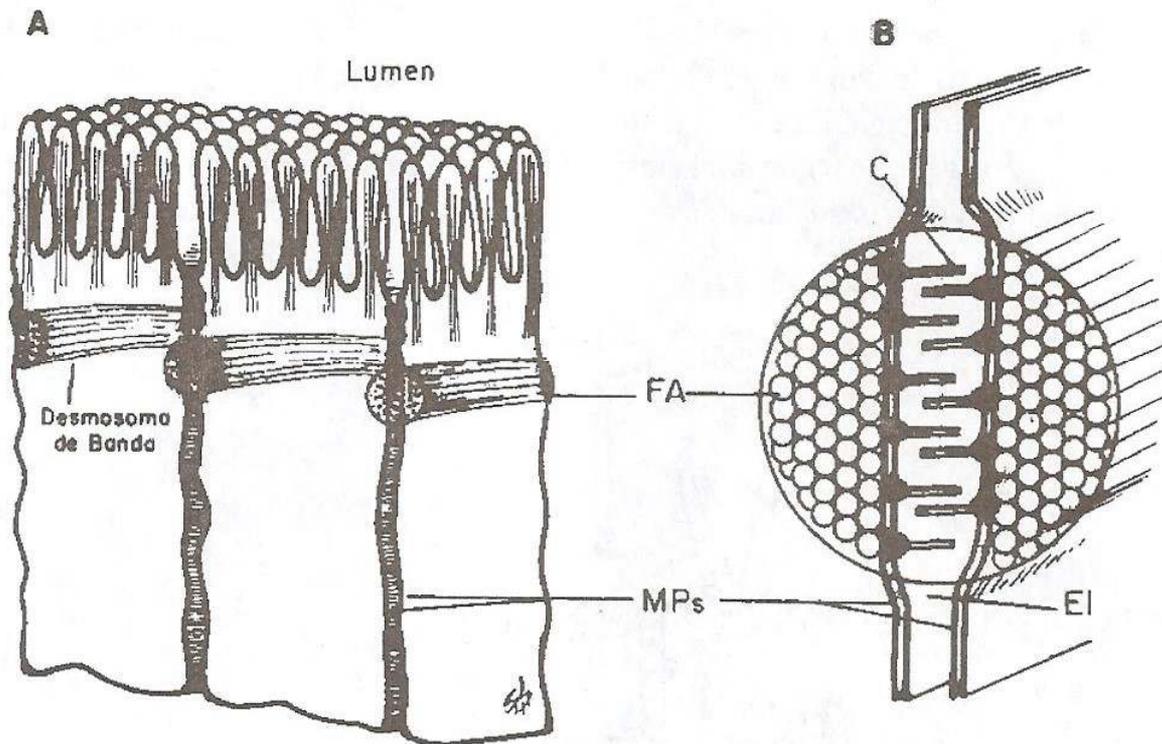


Figura 2.9. Esquema de desmosomas de banda.

A. Desmosomas de bandas en tres células epiteliales vecinas del intestino.

B. Aumento del círculo de A que representa un corte transversal de un desmosoma de banda. MPs: membranas plasmáticas de células vecinas; EI: espacio intercelular; FA: paquete de filamentos de actina; C: caderinas.

En el caso de los epitelios de revestimiento monoestratificados cúbicos o cilíndricos, las uniones adhesivas son reforzadas por otro tipo de unión que forma una barrera impermeable de una altura en promedio de $0,6 \mu\text{m}$ denominada **unión oclusiva**, cuyo ejemplo típico es la **unión cerrada** o “apretada” (Fig. 2.10). En una unión cerrada el espacio extracelular “desaparece” y las dos membranas plasmáticas de las células vecinas entran en contacto por medio de proteínas transmembranosas. Estas proteínas se alinean una detrás de otra y del lado citosólico se observan como “trenes” que recorren la membrana, algo similar al hilo de costura que une dos telas. Una función principal de estas uniones es restringir el paso de ciertas sustancias (proteínas, lípidos, carbohidratos, etc.) que se encuentran en el medio extracelular del lado apical (la luz del intestino, la cavidad de folículos tiroideos, por ejemplo) hacia el espacio intercelular basolateral, y viceversa. Además, en la región de la membrana plasmática que conforma la unión cerrada, la difusión lateral de las proteínas es impedida, y muy disminuida la de los fosfolípidos. Así, las uniones cerradas separan en contenido y funcionalmente, no solamente los espacios extracelulares sino también la membrana apical de la membrana basolateral de estas células epiteliales. Además sirve como un mecanismo de protección de la matriz extracelular contra las sustancias del medio exterior.

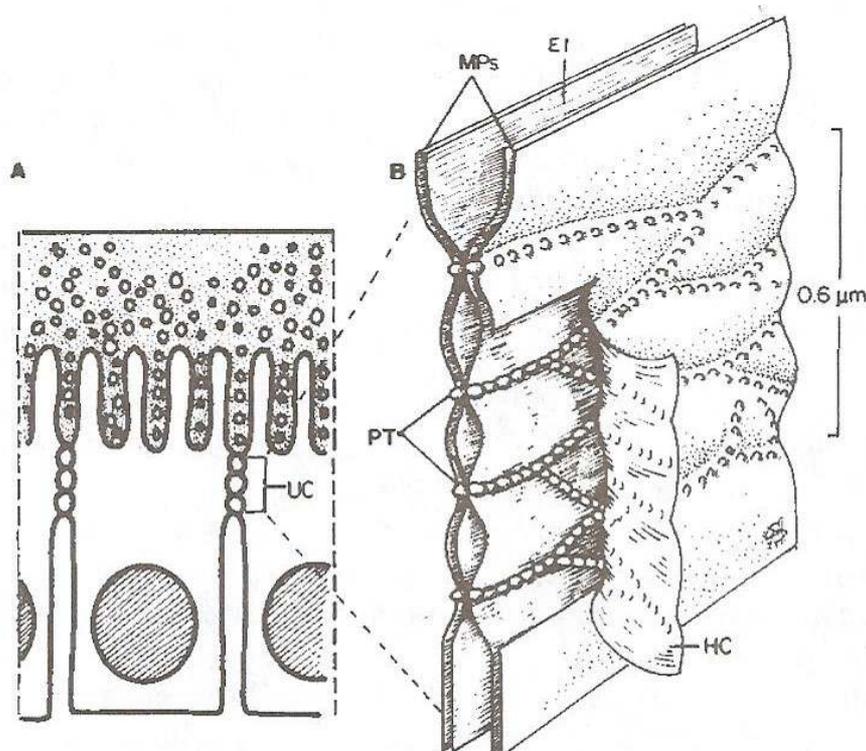


Figura 2.10. Esquema de uniones cerradas.

A. Unión cerrada (UC) entre las células del epitelio del intestino.

B. Aumento de la unión cerrada (Alberts, y col., 1994).

MPs: membranas plasmáticas adyacentes; EI: espacio intercelular; PT: proteínas transmembranas de cada membrana plasmática; HC: hemicapa citoplásmica levantada que pone en evidencia el alineamiento de las proteínas de la unión cerrada.

En los invertebrados existe otro tipo de unión oclusiva, la **unión de septas**. Ésta difiere de la unión cerrada por un arreglo más regular de las proteínas transmembranas de unión que forman puentes en el espacio intercelular, sin que haya aposición de membranas.

Existen intercambios de moléculas entre las células vecinas de algunos tejidos, como epitelios, tejido muscular cardiaco y liso o entre algunas neuronas. Se pudo demostrar, utilizando marcadores fluorescentes, que moléculas de 1.000 daltons o menos pasan rápidamente de una célula a otra. Posteriormente se comprobó que el pasaje de moléculas se realiza a través de una estructura especial llamada unión incompleta o **unión comunicante** (Fig. 2.11). Esta unión forma muchos canales que unen el citosol de una célula con el de su vecina. Los canales de la unión comunicante están muy cerca los unos de los otros. En la unión comunicante, el espacio entre las células vecinas se reduce a 2 o 4 nm, mientras que normalmente es de 20 nm. En criofractura, se observa que las regiones correspondientes a estas uniones presentan una superficie más o menos circular constituida por partículas contiguas que se denominan conexones. Cada conexón está compuesto de 6 proteínas idénticas que delimitan un orificio central cuyo diámetro es de 2 nm, y es

por donde se comunican los citoplasmas de las dos células vecinas. Cada conexón tiene en promedio 6,5 nm de diámetro, atraviesa la membrana plasmática sobresaliendo de un lado y del otro de ella. Las seis proteínas de un conexón de la membrana de una célula entran en contacto directo con las seis del conexón de la membrana vecina, o sea que cada conexón forma la mitad del canal.

Las uniones comunicantes en diferentes tejidos pueden tener distintas propiedades. Por ejemplo, la permeabilidad de sus canales individuales pueden variar. Se descubrió que, en las ratas, existen al menos 11 conexones diferentes, que cada uno está codificado por un gen diferente, y cada uno tiene una distribución diferente en los tejidos, con cierto grado de superposición. Algunos tipos celulares expresan más un conexón que otro, pero no se conoce si diferentes conexones intervienen en la formación de un mismo canal.

La unión comunicante no es necesariamente una estructura permanente. Según las circunstancias puede formarse o desorganizarse en algunos minutos. Además, no permanece abierto todo el tiempo y tiene mecanismos de cerradura y abertura como los canales iónicos.

La función de estas uniones es comunicar metabólicamente y eléctricamente las células vecinas. El intercambio de algunos mensajeros puede ser particularmente importante para el control del crecimiento y de la diferenciación de grupos de células. De otra parte, durante la lesión de un tejido, es crucial que las células dañadas sean aisladas de sus vecinas. La comunicación intercelular por la unión comunicante se desarrollará también en el capítulo siguiente (Ver 3.2.2).

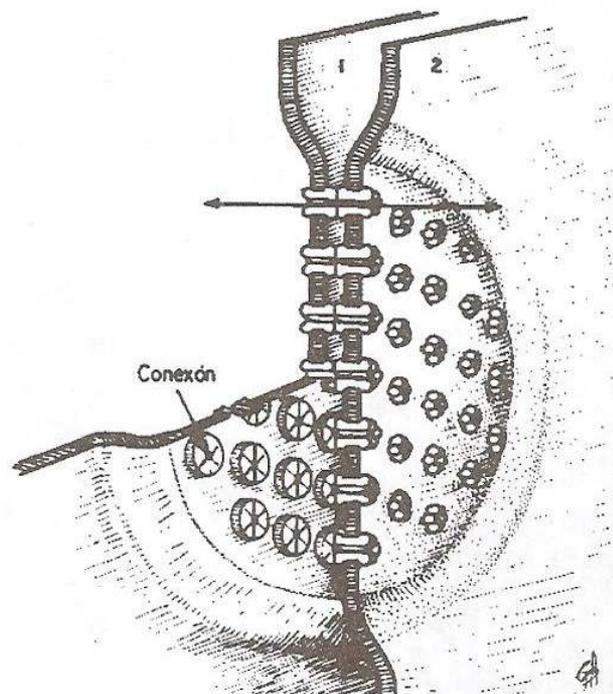


Figura 2.11. Esquema de una unión comunicante.

La flecha indica el movimiento de moléculas a través del canal de dos conexones entre células vecinas (Staehelin y Hull, 1978).

1 y 2: membranas plasmáticas de células vecinas.

En los epitelios que rodean las cavidades, a menudo existe un arreglo regular de 3 uniones, denominado **complejo de unión** (Fig. 2.12). Este complejo situado en el ápice de las células, contiene en orden, partiendo de la luz limitada por el epitelio, una unión cerrada, un desmosoma de banda y por último un desmosoma.

2.1.2.2.2. Adhesión celular por moléculas

Al lado de las uniones celulares que pueden observarse al ME y que se acaban de describir, existen otros mecanismos de adhesión de células entre ellas y entre las células y la matriz extracelular mediados por moléculas que no forman estructuras visibles al ME.

Los primeros indicios de adhesión celular por moléculas vinieron de experimentos *in vitro*. Cuando se disocian células de varios tejidos de embriones de vertebrados y se mezclan entre sí, las células de un mismo origen tisular se reasocian entre ellas. Este tipo de adhesión selectiva entre células diferenciadas se forma muy temprano durante el desarrollo embrionario, dando la especificidad a los tejidos, e interviene también en el proceso de migración y reconocimiento celular.

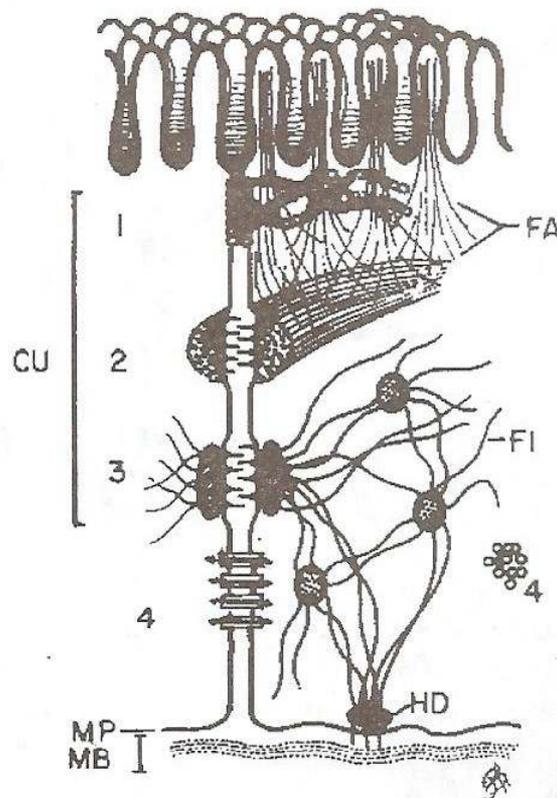


Figura 2.12. Esquema de adhesión celular por diferentes tipos de uniones celulares.

CU: complejo de unión; 1: unión cerrada; 2: desmosoma de banda; 3: desmosoma; 4: unión comunicante; HD: hemidesmosoma; FA: filamentos de actina; FI: filamentos intermedios; MP: membrana plasmática; MB: membrana basal.

La adhesión célula-célula mediada por moléculas se caracteriza por contactos puntuales entre dos células por medio de moléculas de cada célula participante. Las moléculas implicadas en estos contactos de adhesión celular son en general glicoproteínas transmembranas.

Teóricamente, dos células pueden adherirse por medio de moléculas por tres mecanismos diferentes. Cuando la unión se realiza por dos moléculas idénticas se denomina unión homofílica (Fig. 2.13 A); si dos moléculas son diferentes se denomina unión heterofílica (Fig. 2.13 B); en el tercer caso interviene, además, una molécula de la matriz extracelular. En este último caso las proteínas transmembranas que intervienen en la adhesión pueden ser idénticas (Fig. 2.13 C1) o diferentes (Fig. 2.13 C2). Aunque los tres mecanismos operan en las células animales, el tercero es el menos común.

En la mayoría de los animales multicelulares se han descrito dos clases de **moléculas de adhesión celular** (CAM) en función de si son o no Ca^{++} dependientes en las pruebas *in vitro*. Dentro de la clase de CAM Ca^{++} dependiente se encuentran las familias de caderinas, selectinas e integrinas; y dentro de la clase

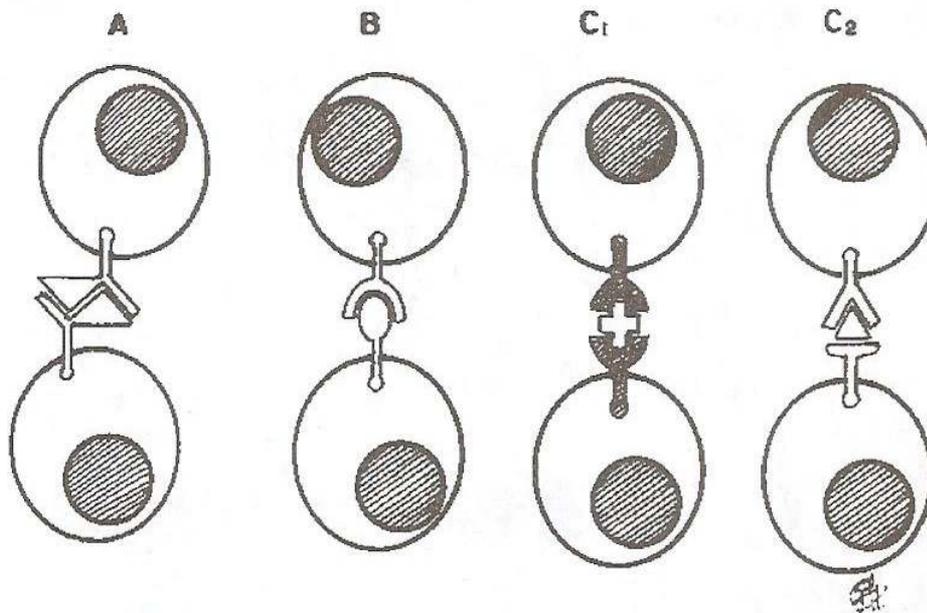


Figura 2.13. Mecanismos de adhesión célula a célula por moléculas.
A. Unión homofílica. B. Unión heterofílica. C1 y C2. Uniones mediadas por una tercera molécula de la matriz extracelular. (Modificado de Alberts, y col., 1994).

Ca^{++} independiente se encuentra la familia de proteínas similares a las inmunoglobulinas (CAM similar a la Ig) y los proteoglicanos de membrana (Fig. 2.14). Todas las moléculas de adhesión celular deben ser transmembranas para realizar su función. Las integrinas y los proteoglicanos transmembranosos intervienen principalmente en la adhesión de las células a la matriz extracelular que se describen en la sección 2.2.2.

Las **caderinas** son las moléculas más importantes de la adhesión célula-célula en los vertebrados. Se denominan de acuerdo al tejido donde fueron encontradas. Por ejemplo, E-caderinas están presentes en muchos epitelios, N-caderinas en el tejido nervioso, y P-caderinas en las células de la placenta y de la epidermis. Se ha descrito más de una docena de tipos deferentes de caderinas. Además, aparentemente cada una se expresa de manera transitoria en otros tipos de células durante el desarrollo embrionario. Casi todas las células de los vertebrados expresan uno o varios tipos de caderinas, cada uno codificado por un gen separado. La combinación de genes particulares expresados es característico del tipo celular. Aparentemente son las moléculas de caderinas que intervienen inicialmente para la adhesión célula-célula en un tejido y/o en un órgano específico durante el desarrollo embrionario de los vertebrados.

La mayoría de las caderinas son glicoproteínas transmembranosas compuestas de 700 a 750 aminoácidos, y su mecanismo de unión es homofílico. Las caderinas entran en contacto con los filamentos de actina del citoesqueleto por intermedio de otras moléculas denominadas cateninas. Esta interacción es necesaria para la adhesión de las células.

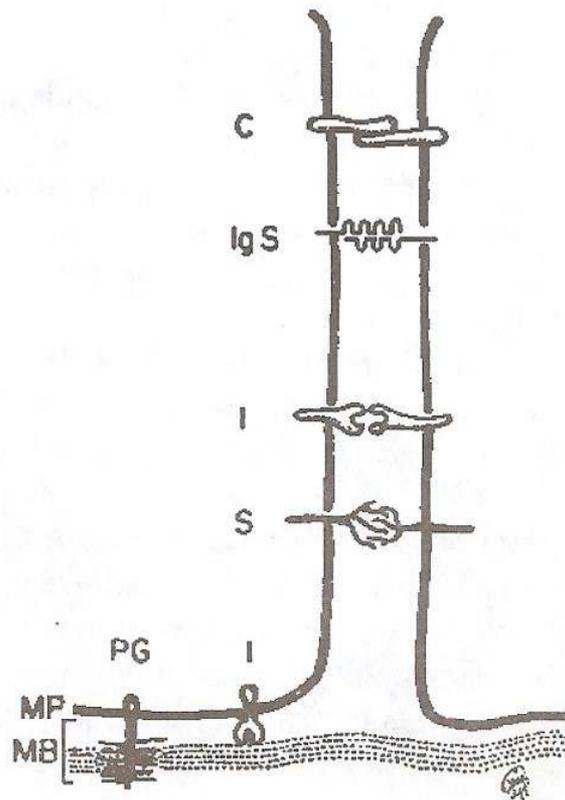


Figura 2.14. Moléculas de adhesión celular.

C: caderinas; IgS: moléculas de adhesión similares a las inmunoglobulinas, como la N-CAM *neural cell adhesion molecule*; I: integrinas; S: selectinas; PG: proteoglicano de membrana; MP: membrana plasmática; MB: membrana basal.

Otra familia de proteínas de adhesión Ca^{++} dependientes en los vertebrados son las **selectinas**. Las selectinas son glicoproteínas con regiones glucídicas similares a las lectinas, se unen por estas regiones glucídicas a oligosacáridos específicos como lo hacen las lectinas. Se encuentran en los leucocitos y células endoteliales poscapilares, e intervienen en la diapédesis de los leucocitos en sitios de inflamación. Se clasifican también de acuerdo a su localización: L-selectina se expresa en los leucocitos, E-selectina en las células endoteliales activadas por las citoquinas, y P-selectina en las plaquetas y en las células endoteliales en lugares de inflamación. El mecanismo de unión de las selectinas es heterofílico.

Algunas **integrinas** intervienen principalmente en el mecanismo de adhesión célula-célula por una unión heterofílica, pero la mayoría de ellas funcionan como moléculas de adhesión de la célula a la matriz extracelular. Unas se expresan únicamente sobre leucocitos o macrófagos facilitando su diapédesis en lugares de inflamación jugando un papel importante en la lucha contra las infecciones. En estos casos, se produce una adhesión celular transitoria por medio de las integrinas entre los leucocitos y las células endoteliales de las venas poscapilares que facilita su deslizamiento a través de la pared del vaso. Otras integrinas se expresan en las plaquetas pero se activan únicamente en el momento de la agregación plaquetaria de la coagulación.

Entre las moléculas de adhesión célula-célula Ca^{++} independientes se encuentran las proteínas similares a las inmunoglobulinas, porque contienen dominios homólogos a los de las inmunoglobulinas. Las más conocidas son las N-CAM (*Neural cell adhesion molecules*) expresadas en varios tipos celulares, y en la mayoría de las neuronas. Las N-CAM se unen principalmente de manera homofílica, aunque algunas utilizan la unión heterofílica.

Existen más de 20 proteínas diferentes de N-CAM. Los diferentes ARNm se forman por *splicing* alternativo de un sólo ARN transcrito primario producido por un gen. Del ARN transcrito primario se eliminan diferentes segmentos (intrones) para formar los diferentes ARNm. La mayoría de las N-CAM son proteínas transmembranas con una porción intracelular de tamaño variable que se une al citoesqueleto e interviene en el mecanismo de transducción de señales externas. Una forma de N-CAM es extracelular pero se une a la membrana por un glicofosfatidilinositol, y otra forma es secretada en la matriz extracelular. Otros tipos de N-CAM se unen a una gran cantidad de ácido siálico adquiriendo una carga negativa grande, y es posible que en algunos casos funcionen como inhibidores de la adhesión celular.

Existen evidencias que indican que las N-CAM y otros tipos de moléculas de adhesión célula-célula similares a las inmunoglobulinas juegan un papel importante en el desarrollo de los vertebrados. Como las N-caderinas, las N-CAM se expresan en gran cantidad en las células del tubo neural en desarrollo, pero cuan-

do las células de la cresta neural se disocian del tubo neural y migran pierden las N-CAM y solamente las reexpresan más tarde cuando se reagregan para formar un ganglio nervioso. Como en el caso de las caderinas, las N-CAM se expresan también transitoriamente durante estadios críticos en el desarrollo de muchos tejidos no nerviosos.

Varios tipos de moléculas de la superficie celular actúan conjuntamente tanto para la adhesión selectiva de células a células como de las células a la matriz extracelular. La adhesión de las células de un tejido específico podría iniciarse por medio de la adhesión por moléculas y consolidarse y estabilizarse por los mecanismos de las uniones celulares observables en el ME.

2.1.3. Otras funciones de la membrana plasmática

La membrana plasmática, además de tener una permeabilidad selectiva, de crear y mantener concentraciones desiguales de iones y pequeñas moléculas dentro y fuera de la célula, de tener canales que inducen la despolarización y de servir de intermediaria en la cohesión y adhesión celular, ejerce gran variedad de otras funciones. Muchas de sus funciones son independientes una de la otra y pueden realizarse al mismo tiempo sobre una misma membrana.

La membrana plasmática permite la interacción con la matriz extracelular que se describe en la sección 2.2. De la misma manera, la membrana plasmática tiene interacciones estructurales con el citoesqueleto, sirviéndole de soporte y molde, y dando al mismo tiempo la forma a las células. El citoesqueleto y su interacción con la membrana plasmática se describen en el capítulo 7.

Otra función principal de la membrana plasmática es su participación en las comunicaciones entre las células de un organismo multicelular, que se describen en el capítulo 3.

La membrana plasmática interviene en los procesos de endocitosis y de exocitosis que se describen respectivamente en los capítulos 4 y 5.

La membrana plasmática puede formar estructuras especiales como la vaina de mielina formada por las células de la neuroglia que interviene en la conducción de los impulsos nerviosos para una comunicación intercelular mucho más rápida.

La célula eucariótica tiene diferentes **compartimentos** internos, los organelos limitados por una membrana que es estructuralmente muy similar a la membrana plasmática. Las membranas de los organelos también crean y mantienen diferencias entre el contenido de ellos y el citosol y tienen funciones especializadas según el organelo. Los procariotes son menos estructurados por no tener esta compartimentalización.

Las membranas biológicas son también el sitio de múltiples funciones bioquímicas; algunas de sus proteínas actúan como enzimas o coenzimas, otras de sus moléculas son utilizadas como substratos de reacciones bioquímicas. Por ejemplo, las moléculas de la cadena del transporte de electrones están ancladas en la membrana interna de las mitocondrias donde se forma ATP.

2.1.4. Patología molecular de la membrana plasmática

La organización molecular de la membrana plasmática de los glóbulos rojos es la mejor conocida. Es también donde se conocen mejor las anomalías de sus principales componentes.

La composición en lípidos de la membrana de los glóbulos rojos depende de sus intercambios con las lipoproteínas sintetizadas en el hígado que transportan lípidos en el plasma sanguíneo. Las alteraciones genéticas primarias de estas lipoproteínas o en caso de insuficiencia hepática grave que modifican cualitativa o cuantitativamente estas lipoproteínas tienen como consecuencia modificar secundariamente las proporciones de diversos lípidos de la membrana plasmática de los glóbulos rojos.

En caso de la **insuficiencia hepática grave**, a veces se produce una anemia hemolítica caracterizada por la presencia de glóbulos rojos con formas inhabituales. En efecto, en estos pacientes las lipoproteínas LDL (*Low Density Lipoprotein*) contienen colesterol en exceso. Debido a los intercambios, la membrana de los glóbulos rojos adquieren también un exceso del 50 a 70 % de colesterol, lo que aumenta la rigidez y disminuye la capacidad de deformación de los eritrocitos. Sobrecargados de colesterol, los eritrocitos son más frágiles y son destruidos más rápidamente que lo normal.

En caso de la **abetalipoproteinemia**, una anomalía genética caracterizada por la ausencia de una de las proteínas transportadoras de lípidos, los glóbulos rojos son cubiertos de espículas (acantocitos). En este caso, es la proporción de esfingomielina sobre los fosfolípidos que tienen un valor casi el doble de lo normal.

En el caso de **estomatocitosis hereditaria**, los glóbulos rojos presentan una hendidura relativamente estrecha, en lugar de presentar la forma habitual bicóncava. Además, presentan un volumen celular más grande y un contenido en hemoglobina menor que lo normal. Esta enfermedad es debida a una anomalía de la bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. En efecto, los estomatocitos tienen una proporción de Na^+ sobre K^+ que pasa de 20, mientras que lo normal es de 0,67.

En el caso de la **hemoglobinuria paroxística nocturna** ocurren incidentes hemolíticos nocturnos, es decir la ruptura de la membrana de los glóbulos rojos,

provocando la presencia de la hemoglobulina en la orina. Esta enfermedad se debe a una sensibilidad anormal de la membrana de los glóbulos rojos a las proteínas plasmáticas del sistema de complemento.

La membrana plasmática constituye una barrera a los agentes infecciosos que se desarrollan dentro de las células o a las toxinas cuya acción se efectúa dentro de la célula. El agente infeccioso evita con frecuencia esta defensa utilizando la vía endocitaria para entrar a la célula (Ver 4.6.1). Entre los casos de invasión directa a través de la membrana plasmática, se encuentran algunos virus con una cápside fosfolipídica que fusiona con la membrana plasmática, y así el ácido nucléico viral entra al citosol y al núcleo.

El caso del parásito responsable de la malaria, *Plasmodium falciparum* y de algunas especies similares, en que el merozoito invade el glóbulo rojo debe citarse aquí también, pues el eritrocito es una célula donde la endocitosis es inexistente. La invasión del parásito implica la formación de una unión particular entre su membrana plasmática y la de glóbulo rojo. Esta adhesión podría implicar la asociación de la glicoforina (una proteína específica de la membrana de glóbulos rojos) a proteínas de la superficie del parásito, actuando como "receptor". La unión se transforma en un anillo que encierra el parásito y se desplaza a lo largo de la membrana de ella, hasta encerrarlo completamente en una estructura llamada vacuola parasitófora. Durante la penetración, el parásito libera proteínas dentro de la vacuola parasitófora en formación. La naturaleza de estas proteínas liberadas es desconocida.

2.2 MATRIZ EXTRACELULAR

En los organismos multicelulares, sólo una minoría de células como las sanguíneas, las endoteliales y algunos tipos de epitelios están en contacto con un ambiente fluido. En la gran mayoría, la membrana plasmática está en contacto y en interacción con una red compleja de macromoléculas, denominada matriz extracelular (MEC). Se trata esencialmente de moléculas fibrilares, a veces ramificadas, de naturaleza proteica o polisacáridica, secretadas en el mismo lugar por las células. Estas fibras se organizan en una red más o menos densa y constituyen un almacén en el espacio extracelular de la mayoría de los tejidos. La MEC puede afectar la multiplicación, la migración, la forma y, de manera general, el comportamiento de las células que ella rodea.

La abundancia de la MEC depende del tejido y del órgano donde se encuentra: por ejemplo, en los tejidos conectivos es abundante y muy escasa en el cerebro. Las variaciones en la cantidad de los diferentes constituyentes de la MEC dan

lugar a formas también muy diferentes que se adaptan a las necesidades particulares de cada tejido. La MEC puede calcificarse y formar estructuras duras como el hueso o el diente, puede formar la matriz transparente de la cornea, o formar tendones con una gran resistencia contra la fuerza de tracción. Se describe en esta sección la MEC de los vertebrados, pero otros organismos producen materiales muy similares, o más especiales como la pared de las bacterias, las cutículas de los gusanos e insectos, las conchas de los moluscos, y la pared de las células vegetales.

2.2.1. Componentes de la matriz extracelular

La MEC está constituida principalmente por fibras y una sustancia fundamental. El colágeno y la elastina son los dos tipos mayores de **fibras constitutivas o de soporte**, mientras que los glicosaminoglicanos (GAG) y los proteoglicanos (PG) constituyen la **sustancia fundamental** donde se encuentran las fibras. Dentro de sus componentes menores existen proteínas que intervienen en las interacciones de los constituyentes de la MEC y entre sus constituyentes y la membrana plasmática de las células. Estas moléculas, denominadas **proteínas de adhesión**, incluyen a la fibronectina, la laminina, la vitronectina, la tenascina, la osteopontina y la condronectina.

El **colágeno** es el mayor componente de la MEC y también son las proteínas más abundantes de los vertebrados. Más de 15 tipos de colágeno han sido descritos. Los tipos I, II, III, V y XI forman fibras. Las fibras de colágeno con su estriación característica se forman por una polimerización específica de millones de subunidades de procolágeno. El procolágeno está constituido por tres cadenas polipeptídicas glicosiladas e hidroxiladas que se entrelazan. Los otros tipos no forman fibras de colágeno sino están constituidos por una cadena peptídica como los tipos IX y XII que se asocian a las fibras de colágeno y como los tipos IV y VII que forman una red.

Las fibras elásticas son una red de fibras y láminas con propiedad elástica constituidas por la asociación de una proteína hidrofóbica de ± 750 aas denominada **elastina**. Las fibras elásticas ayudan al funcionamiento de los tejidos y de los órganos como la piel, los vasos sanguíneos, los pulmones, etc. Después de una extensión activa, ellos pueden recobrar su forma anterior pasivamente gracias a su propiedad elástica. Las fibras de elastina están cubiertas por una capa de microfibrillas compuesta por una variedad de glicoproteínas incluyendo la fibrilina que parece ser esencial para la integridad de las fibras elásticas.

Los **glicosaminoglicanos (GAG)** y los **proteoglicanos (PG)** son los mayores constituyentes de la sustancia fundamental de la MEC. Los GAG son largas cadenas de polisacáridos formados por un disacárido repetido n veces (Fig. 2.15 A). Se distinguen cuatro grupos principales de GAG: 1. ácido hialurónico, 2.

condroitín sulfato y dermatán sulfato, 3. haparán sulfato y heparina, y 4. queratán sulfato. La mayoría de los GAG están unidos de manera covalente a un eje proteico formando así un PG (Fig. 2.15 B). Comparados con las glicoproteínas, los PG son moléculas mucho más grandes cuyo peso molecular sobrepasa en general el millín de daltons. Su peso molecular está constituido por 90 a 95% de carbohidratos bajo la forma de numerosas cadenas largas no ramificadas de GAG. Estas cadenas dispersas ocupan un gran volumen y como son hidrofílicas atraen una gran cantidad de agua formando un gel. Además, el cambio en cargas negativas puede regular el grado de hidratación de la MEC. Esta misma propiedad sirve de función amortiguadora contra grandes fuerzas de compresión mecánica en la MEC en general y a nivel de los cartílagos de las articulaciones en particular. Los PG permiten también la difusión rápida de moléculas hidrosolubles y la migración de células y de las prolongaciones celulares dentro de la MEC. Además, los PG y los GAG aunque sean diez veces menos abundantes que el colágeno y la elastina, ocupan un gran espacio dentro de la MEC debido a sus estructuras y a su grado de hidratación. Por ejemplo, una sola molécula de ácido hialurónico puede ocupar un volumen equivalente a $0,027 \mu\text{m}^3$ (Fig. 2.15 C).

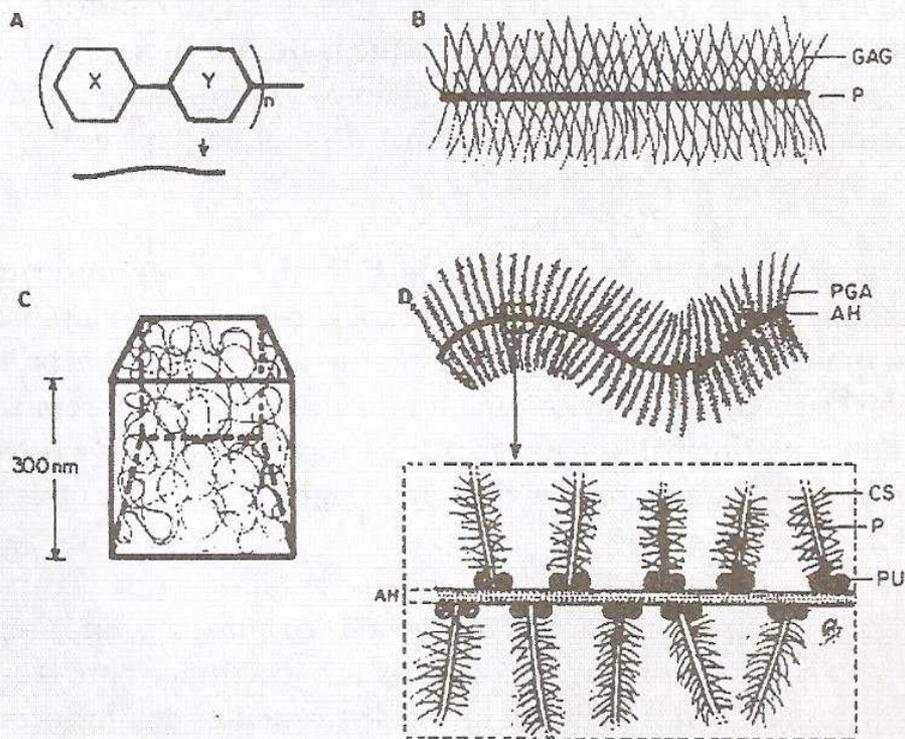


Figura 2.15. Esquema de un glicosaminoglicano y de un proteoglicano.

- A. Un glicosaminoglicano (GAG), línea indicada por la flecha, está formado por un disacárido (X-Y) repetido n veces.
- B. Un proteoglicano (PG) formado por muchas moléculas de GAG unidas a un eje proteico (P).
- C. Una molécula de ácido hialurónico ocupa un gran volumen acuoso dentro de la matriz extracelular.
- D. Estructura de un complejo de PG, formado por muchas moléculas de agreganecanos (PGA) unido a un eje de ácido hialurónico (AH). La flecha indica el aumento del recuadro de la figura D. Proteínas de unión (PU) estabilizan la conexión de los agreganecanos al ácido hialurónico (AH). CS: el GAG condroitín sulfato.

Los GAG y los PG pueden unirse para formar grandes agregados que llegan a ocupar un volumen equivalente al de una bacteria de $2 \mu\text{m}^3$. En la figura 2.15 D se muestra uno de esos complejos, el que se ha descrito en el cartílago fetal bovino. Este complejo está formado por PG denominados agregcanes (Fig. 2.15 D PGA) cuyos GAG son los condroitín sulfatos (Fig. 2.15 D recuadro CS). Los agregcanes se unen a un eje constituido por el ácido hialurónico (Fig. 2.15 D AH). Las conexiones de agregcanes al ácido hialurónico son estabilizadas por las proteínas de unión (Fig. 2.15 D recuadro PU).

Como los GAG y PG son hidrosolubles, son en general lavados de la MEC cuando los cortes histológicos se exponen a soluciones acuosas durante la fijación. En las preparaciones de los tejidos, los cambios de pH o de condiciones iónicas u osmóticas alteran drásticamente sus conformaciones. Es por esto que hay que utilizar técnicas especializadas para tratar de conservar su conformación *in vivo*, con el objeto de poderlos observar al ME.

Los GAG y los PG tiene muchas funciones dentro de la MEC como regular la actividad de las moléculas secretadas, por ejemplo, la unión del FGF (Factor de Crecimiento Fibroblástico) al heparán sulfato del PG sería un requisito para unirse a su receptor en la célula blanca, mientras que la unión del TGF- β (Factor de Crecimiento Tumoral- β) al eje proteico de algunos PG inhibe su actividad. Los PG regulan también las actividades de enzimas proteolíticas (proteasas) y de las inhibidoras de proteasas secretadas a la MEC.

La primera **proteína de adhesión** de la MEC en ser descrita fue la **fibronectina**, una glicoproteína típica en la cual la parte glucídica representa el 5% de su peso molecular. Su parte proteica está compuesta por dos péptidos similares de ± 2.500 aas, unidos por dos puentes disulfuro en sus extremos carboxi terminal. Aunque su principal función es la adhesión de las células a la MEC que se describe en la siguiente sección, puede unirse también a muchas otras moléculas de la MEC.

Existen múltiples isoformas de la fibronectina: la fibronectina plasmática circula en la sangre y en otros fluidos, interviene en la coagulación, en la reparación de los tejidos y en la fagocitosis; las otras formas se encuentran sobre la superficie celular o son depositadas en la MEC en forma de filamentos de fibronectina altamente insolubles.

Todas las formas de la fibronectina son codificadas por un solo gen que contiene unos 50 exones en el hombre. Por el mecanismo de maduración alternativa del ARN (Ver 8.5.2) se forman alrededor de unas 20 subunidades diferentes. Las combinaciones de la maduración alternativa del ARN cambian durante el desarrollo embrionario y la inflamación. La fibronectina es importante no solamente en la adhesión de las células a la MEC, sino también para guiar la migración celular durante el desarrollo embrionario de los vertebrados.

Proteínas muy similares a la fibronectina, llamadas crioglobulinas porque se precipitan cuando baja la temperatura, están en cantidad relativamente importante en la sangre y en los otros líquidos biológicos.

La **laminina** es otra glicoproteína de adhesión cuya parte glucídica representa 12 a 15% de su peso molecular. Se encuentra principalmente en las membranas basales de las células. Es una de las primeras proteínas de la MEC sintetizada en el desarrollo embrionario, y muy temprano durante la formación de la membrana basal.

La laminina está constituida por 3 polipéptidos que al unirse forman una cruz. La cruz puede tener 18 isoformas clasificadas en cinco familias, y además su forma no es rígida sino que puede plegar los cuatro "brazos". Los tres péptidos se entremezclan en el brazo más largo dándole una estructura de látigo, y en los otros tres brazos cortos existen dominios globulares que interactúan con la membrana plasmática.

La función principal de la laminina es mediar la adhesión de los epitelios al colágeno tipo IV de las membranas basales. La laminina se une también a los receptores de la membrana plasmática.

La **vitronectina** hace parte de la familia de las proteínas de adhesión y está constituida por una sola cadena peptídica, pero existen dos tipos con peso molecular diferente. La vitronectina es secretada esencialmente durante el desarrollo embrionario por las células mesenquimatosas. Su función principal es mediar la adhesión de las células a la MEC durante el desarrollo embrionario. En el adulto, se encuentra en el plasma sanguíneo donde interviene en la coagulación sanguínea, la fibrinólisis, los mecanismos de defensa inmune y en el proceso de cicatrización. También se puede encontrar asociada a las fibras elásticas del tejido conectivo en los adultos.

La **tenascina** es una gran glicoproteína oligomérica: está constituida por seis polipéptidos unidos en sus regiones amino terminales por puentes disulfuro, dando a la molécula la forma de un pulpo. La tenascina es muy abundante en la MEC de los tejidos embrionarios, pero su expresión y localización son variables según los diferentes tiempos de la embriogénesis. La tenascina es bifuncional, es decir que por un lado se une a un PG transmembranoso denominado sindecan, y del otro lado se une a la fibronectina. La vitronectina y la tenascina pueden unirse al mismo receptor de la fibronectina de las membranas celulares y compiten para unirse a estos receptores durante el desarrollo embrionario. A diferencia de la fibronectina, la tenascina puede promover o inhibir la adhesión celular, dependiendo del tipo celular. Los mecanismos de adhesión y de antiadhesión juegan un papel importante en la migración celular.

Existen otras moléculas de adhesión tales como la **osteopontina** en el hueso y en la dentina, y la condronectina en el cartílago. La osteopontina es una glicoproteína fosforilada que tiene alta afinidad por el Ca^{++} , la hidroxapatita y el colágeno tipo I. Por su capacidad de acumular calcio se considera que podría facilitar el proceso de calcificación del hueso. Efectivamente, la osteopontina se localiza primero en la membrana basal de los osteoblastos, y después en la matriz calcificada del hueso. También se encuentra alrededor de los condrocitos que están en el proceso de osificación endocondral.

La **condronectina** media la unión de los condrocitos al colágeno tipo II en los cartílagos, se une además con los PG incrementando la estabilización de la adhesión de los condrocitos a la MEC. De otra parte, tiene una función muy similar a la fibronectina y la laminina sobre los fibroblastos del pericondrio, es decir la adhesión celular a la MEC.

Una de las organizaciones particulares de la MEC es la **membrana basal**. Para una mejor comprensión, se describe en la siguiente sección su estructura y su interacción con la membrana plasmática.

La degradación de los componentes de la MEC es altamente controlada. La renovación regulada de las macromoléculas de la MEC es crítica en una serie de procesos biológicos. Por ejemplo, su degradación ocurre rápidamente en el útero después del parto, mientras que una degradación más localizada de sus componentes se produce durante la migración de un linfocito o de una célula tumoral a través de la membrana basal de un vaso sanguíneo. En la MEC aparentemente estática de un animal adulto existe también una lenta pero continua renovación de sus componentes debido a la degradación y a la neosíntesis. Los componentes de la MEC son degradados por metaloproteasas (colagenasas), y serina proteasas (uroquinasa tipo activador del plasminógeno) en cooperación. La actividad de estas proteasas es controlada, entre otros mecanismos, por sus inhibidores específicos.

2.2.2. Interacciones entre la matriz extracelular y la membrana plasmática

La membrana plasmática siendo la interfase entre el medio extracelular y la célula es el lugar de múltiples interacciones con la MEC. Ante todo, los principales componentes de la MEC son sintetizados por las mismas células que integran un tejido y son secretados formando la MEC. En segundo lugar, la membrana plasmática de los epitelios de revestimiento “protege” la MEC del medio exterior. Las uniones cerradas intervienen en esta protección (Fig. 2.10) impidiendo el acceso de componentes externos al interior del organismo, es decir a la MEC.

Dentro de las interacciones de la MEC con la membrana plasmática se describen en esta sección la adhesión de las células a la matriz, y las estructuras particulares como las placas de adhesión y la membrana basal.

La adhesión de las células a la MEC requiere proteínas transmembranosas que ligan los componentes de la matriz al citoesqueleto celular. En las células animales, las principales proteínas transmembranosas que sirven de receptores a la gran mayoría de los componentes de la matriz incluyendo el colágeno, la fibronectina, y la laminina, son las integrinas y los proteoglicanos (Fig. 2.14 I y PG).

Las **integrinas** están constituidas por dos subunidades α y β de glicoproteínas transmembranosas asociadas de manera no covalente (Fig. 2.16). La subunidad α es sintetizada inicialmente como una cadena, pero sufre modificaciones quedando una cadena pequeña transmembranosa y una región globular más grande que se le une por un puente disulfuro. La subunidad β es también transmembranosa y se une a la cadena α de manera no covalente en el medio extracelular. Aunque la región apical de las dos subunidades pueden unirse a moléculas de la MEC, es la subunidad α a la que presenta mayor afinidad de unión con las moléculas de la MEC. Se han descrito subunidades diferentes tanto de α como de β , formando más de 20 heterodímeros diferentes de integrinas. Las integrinas se clasifican en 7

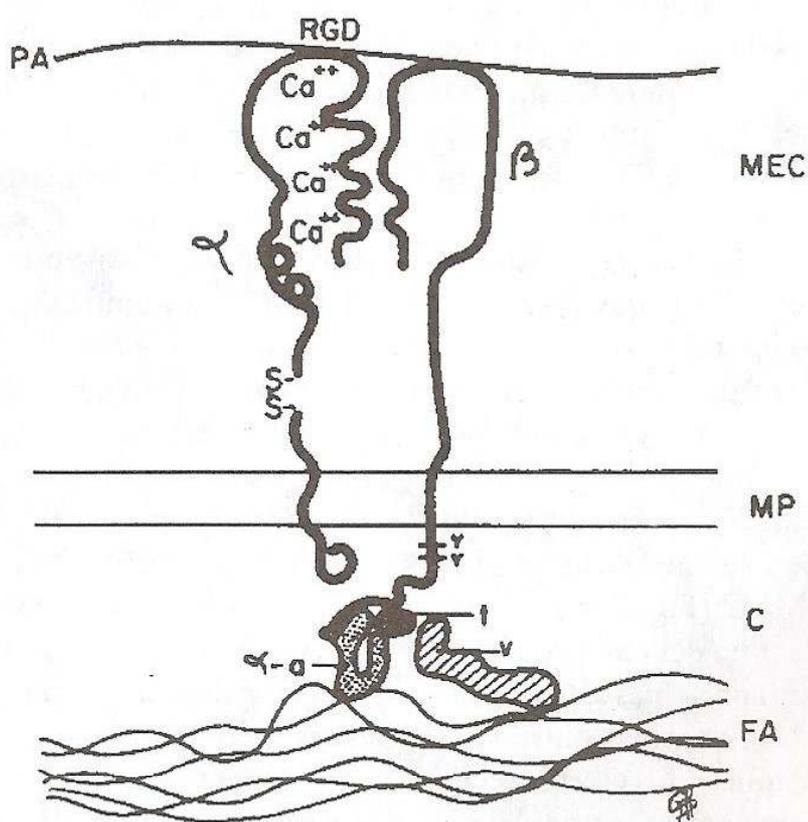


Figura 2.16. Las interacciones de una integrina con la matriz extracelular (MEC) y el citoesqueleto (Milam y col., 1991).

MP: membrana plasmática; C: citosol; PA: proteína de adhesión; RGD: argininaglicinaácido aspártico; Ca^{++} : iones de calcio; α y β : subunidades de la integrina; -S-S-; unión disulfuro; Y; tirosina; α -a: alfa-actinina; t: talina; v: vinculina; FA: fibras de actina.

familias según la estructura de la subunidad β . Algunas integrinas se unen a una sola molécula, mientras que otras pueden unirse a varias moléculas de la MEC. La región globular de la subunidad α se une a los iones de calcio. Se cree que las integrinas dependen del calcio para unirse a los elementos de la MEC, pero no se conoce con precisión este mecanismo *in vivo*.

La primera interacción reconocida entre las integrinas de la membrana plasmática y las proteínas de adhesión de la MEC fue la unión de la subunidad α de la integrina a tres aminoácidos de la fibronectina, secuencia denominada RGD (R: Arginina, G: Glicina y D: Ácido aspártico). Posteriormente se encontró este dominio RGD en la gran mayoría de las proteínas de adhesión incluyendo la laminina, la vitronectina y la tenascina. Este dominio es reconocido por numerosos miembros de las familias de las integrinas. No obstante, cada receptor de integrina reconoce específicamente su propia molécula de la matriz, lo que indica que la unión de la fibronectina a su integrina requiere más interacción que la realizada únicamente por la secuencia RGD. Además, otras fibronectinas se unen a las integrinas sin la intervención de la secuencia RGD. La laminina se une también a las integrinas por otras regiones diferentes a la RGD.

En las proteínas de adhesión de la MEC se han encontrado secuencias diferentes a la RGD que les permiten unirse entre ellas, dando como resultado un entrelazado que aumenta la interacción entre sí e indirectamente entre ellas y la membrana plasmática. Por ejemplo, las moléculas de lamininas se unen entre ellas formando una red inmediatamente en contacto con la membrana plasmática.

Las integrinas se unen a sus ligandos con una afinidad relativamente baja ($K_a = 10^6$ a 10^9 litros/mol) y generalmente se encuentran en una concentración 10 a 100 veces más que los receptores de la membrana plasmática para las hormonas u otros mediadores. La baja afinidad de las integrinas a sus ligandos permite a las células unirse débilmente y simultáneamente a un gran número de moléculas de la MEC “explorando” su ambiente. Si la unión fuera muy fuerte, las células se anclarían de manera irreversible a la MEC perdiendo toda capacidad de movilización.

Las integrinas se unen también al citoesqueleto relacionándolo así con los elementos de la MEC (Fig. 2.16). La mayoría de las integrinas interactúan con los filamentos de actina del citoesqueleto por intermedio de la talina, la vinculina, la α -actinina y otras proteínas asociadas a los filamentos de actina. Estas interacciones mediadas por las integrinas entre los elementos de la MEC y los elementos del citoesqueleto explican los efectos recíprocos que tienen el uno sobre el otro. Efectivamente, de una parte, la orientación del citoesqueleto afecta la orientación de las moléculas de la MEC, y de otra, la organización de la MEC afecta la organización del citoesqueleto y la orientación de las células.

Las interacciones que se acaban de describir se realizan en lugares específicos denominados contactos focales entre la membrana y la MEC. Los contactos focales no se alcanzan a visualizar en el ME., mientras que las integrinas se agrupan más *in*

in vitro para participar en la formación de estructuras especializadas denominadas las **placas de adhesión** que son observables al ME (Fig. 2.17). Las placas de adhesión se forman entre la membrana plasmática de las células en cultivo y el soporte que sirve como MEC. En estos casos, los elementos de la MEC son secretados por las mismas células. También se pueden preparar soportes de cultivo con algún componente de la matriz para favorecer la adhesión celular. En las placas de adhesión las integrinas unen los elementos de la MEC (fibronectina, laminina, etc) a los filamentos de actina orientados paralelamente en el citosol. Esta orientación regular de filamentos de actina, que no se observa en las células *in vivo*, se denomina fibras de tensión (*stress fibers*). La unión de las integrinas a los filamentos de actina se realiza por intermedio de proteínas como la vinculina, la talina, la α -actinina, la paxilina y otras proteínas que estabilizan la organización de los filamentos de actina.

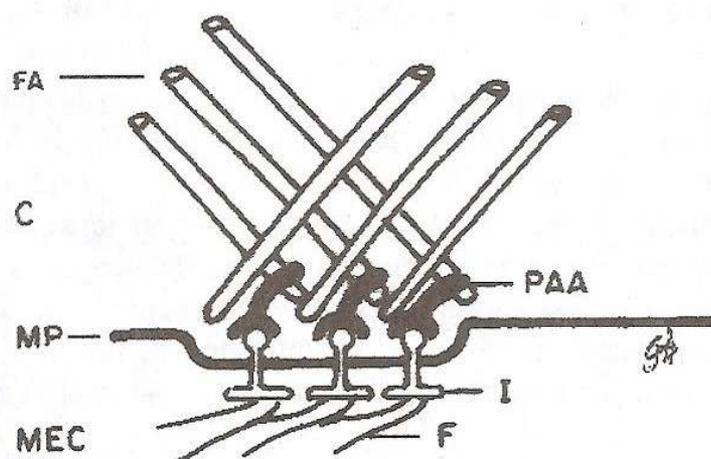


Figura 2.17. Esquema de una placa de adhesión.

FA: filamentos de actina; C: citosol; MP: membrana plasmática; MEC: matriz extracelular; PAA: proteínas asociadas a los filamentos de actina, como la vinculina, la talina, la paxilina, la α -actinina, etc; I: integrina; F: fibronectina.

Las placas de adhesión y la MEC tienen en general un efecto grande sobre la supervivencia y el comportamiento de las células en cultivo: afectan la forma, la polaridad, el metabolismo, el movimiento, el crecimiento y la diferenciación celular. La mayoría de estos efectos requieren cambios en la expresión de los genes, que son mediados principalmente por las integrinas. Hay evidencias de que las integrinas en las placas de adhesión pueden activar varias vías de señales intracelulares.

Las células cancerosas no se adhieren al soporte de cultivo, no forman fibras de tensión ni placas de adhesión y secretan menos fibronectina. Se cree que la secreción disminuida de la fibronectina y la no adhesión a la MEC son factores que facilitan la migración de las células cancerosas y la formación de metástasis. De

otra parte, se ha observado que la desorganización de los filamentos de actina por la citocalasina disocia y desorganiza también las fibronectinas de la superficie celular, lo que confirma la influencia recíproca entre el citoesqueleto y los componentes de la MEC.

El funcionamiento de las integrinas es muy complejo: su complejidad no deriva únicamente de su gran número ni de su capacidad de unirse a diferentes moléculas, sino también por el control de su expresión genética y la inactivación y el control de su función de adhesión que son controladas según las circunstancias biológicas. Por ejemplo, los queratinocitos que normalmente no expresan la integrina que se une a la fibronectina, la expresan y pueden migrar en la MEC durante la reparación de las heridas o el proceso de cicatrización. El factor de crecimiento nervioso (NGF) incrementa colectivamente la expresión de las integrinas en las células de feocromocitoma. De otra parte, el factor de necrosis tumoral- β regula la expresión de las integrinas en algunas líneas celulares.

Los mecanismos de activación y de inactivación de la función de adhesión de las integrinas no se conocen con precisión. Por ejemplo, en las plaquetas y en los linfocitos las integrinas necesitan ser activadas para mediar la función de adhesión, y en los linfocitos necesitan ser inactivadas para que las células puedan separarse. Se conoce que las células cultivadas se desprenden del soporte y se vuelven redondas por la desorganización de los filamentos de actina antes de entrar en mitosis. En estas células, las integrinas pierden su capacidad de adherirse a la fibronectina, o sea se inactivan. Se constata durante este proceso la fosforilación de una serina o de una o dos tirosinas en el dominio citoplasmático de las integrinas (Fig. 2.16 Y).

Los hemidesmosomas descritos anteriormente (Fig. 2.7) son adhesiones más estables entre las células y la MEC. En estos tipos de adhesiones intervienen las desmogleinas que son **proteoglicanos transmembranosos** que se unen de una parte a la placa proteica y de otra a los elementos de la MEC. Otros PG transmembranosos (Fig. 2.4, 6) intervienen también en las interacciones de la membrana plasmática con la MEC, y viceversa. Los PG denominados sindecanes se encuentran en muchos tipos celulares donde actúan como receptores del colágeno, de la fibronectina y de otras proteínas de la MEC. Algunos PG transmembranosos funcionan como coreceptores de componentes de la MEC. Por ejemplo, el FGF se une primero a un sindecan que le presenta después al receptor del FGF sobre la misma célula. De manera similar, el TGF- β se une primero a un PG llamado *betaglycan* que lo presenta después a su receptor. Otro PG, pero de la MEC, también actúa como coreceptor transportando y presentado la proteína morfogenética a sus receptores sobre los osteoblastos. De esta manera, algunos PG actúan como coreceptores que colaboran con los receptores clásicos de la membrana celular iniciando la respuesta de las células a algunos factores de crecimiento o de la proteína morfogenética.

La **membrana basal** es una interfase especial entre la membrana plasmática de algunos tipos de células y la MEC. Hay que aclarar que el término “membrana” basal, consagrado por costumbre, es totalmente incorrecto: efectivamente, la membrana basal no posee la composición de la bicapa molecular de fosfolípidos; es una placa flexible de 40 a 120 nm de espesor que se encuentra principalmente entre la MEC y la membrana plasmática de ciertos tipos de células. La membrana basal se encuentra entre la MEC y las células de los epitelios de revestimiento, rodea a las células musculares, adiposas, células de Schwann, etc. (Fig. 2.18).

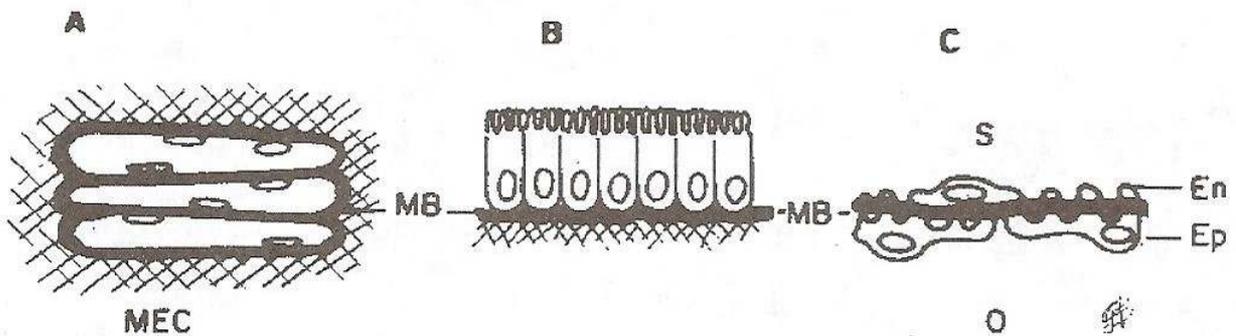


Figura 2.18. Tres formas diferentes de la membrana basal.

A. Rodea las células musculares.

B. Intercalada entre la matriz extracelular y un epitelio de revestimiento simple.

C. Forma la membrana de filtración en el glomérulo renal (Alberts, y col., 1994).

MEC: matriz extracelular; MB: membrana basal; S: sangre; En: endotelio; Ep: epitelio plano simple del glomérulo; O: orina.

La membrana basal tiene una estructura fibrilar característica al observarla al ME (Fig. 2.19 A): tiene una zona clara a los electrones inmediatamente debajo de la membrana plasmática, seguida de una zona densa a los electrones. La membrana plasmática de la célula se une a la membrana basal por intermedio de los receptores de la MEC como las integrinas y los PG transmembranosos. La membrana basal se divide en tres regiones según el predominio de sus diferentes constituyentes (Fig. 2.19 A y B): la *lamina lucida* está constituida principalmente por los GAG, los PG (perlecanes) y la fibronectina (Fig. 2.19 LL); la *lamina densa* constituida esencialmente por las lamininas y una glicoproteína pequeña llamada entactina que relaciona la laminina con los otros elementos de la membrana basal (Fig. 2.19 LD); y por último la *lamina reticularis* constituida por el colágeno tipo IV principalmente, y por el colágeno tipo VII, proteínas de adhesión y algunos PG y GAG (Fig. 2.19 LR). El colágeno tipo IV forma redes paralelas unas debajo de otras. Generalmente, la membrana basal contiene cuatro veces más lamininas que fibronectinas.

En la membrana basal, los receptores de la membrana plasmática como las integrinas y los PG se unen al colágeno, a la laminina, a la fibronectina, a los GAG y a los PG de la MEC.

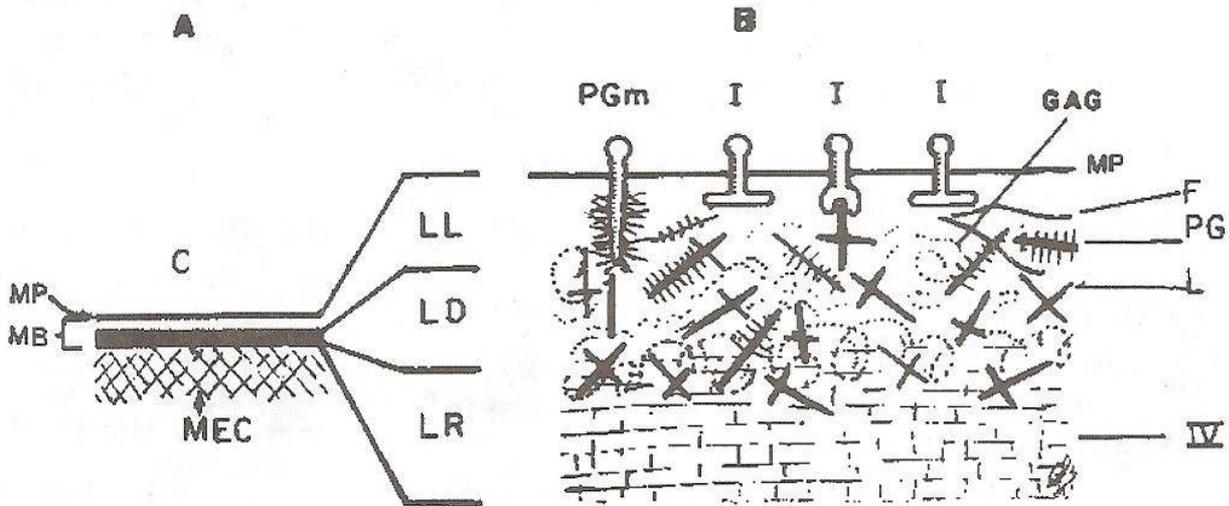


Figura 2.19. Composición de la membrana basal.

A. Aspecto de la membrana basal (MB) al ME.

B. Distribución de los diferentes componentes en las tres láminas que la constituyen.

MP: membrana plasmática; C: citosol; MEC: matriz extracelular; LL: *lamina lucida*; LD: *lamina densa*; LR: *lamina reticularis*; PGm: proteoglicano de membrana; I: integrina; GAG: glicosaminoglicano; F: fibronectina; PG: proteoglicano; L: laminina; IV: redes de colágeno tipo IV.

La distribución de las moléculas de adhesión, de los PG, de los GAG y del colágeno tipo IV y VII en las membranas basales y sus interacciones determinan la función que la membrana basal puede ejercer. Por lo tanto, la membrana basal es un elemento muy especializado de la MEC: tiene una función de filtro que es más evidente a nivel del glomérulo renal o en el alvéolo pulmonar. Constituye también una barrera selectiva contra ciertas células: impide el contacto con los fibroblastos del tejido conectivo con las células epiteliales, pero al mismo tiempo permite ser atravesada por los macrófagos, los linfocitos o las prolongaciones nerviosas. La membrana basal juega igualmente un papel en la regeneración de los tejidos: cuando los tejidos tales como el músculo, los nervios o los epitelios son lesionados, la membrana basal constituye un elemento de sostén que permite la reconstrucción de la arquitectura original del tejido. Además, las membranas basales determinan la polaridad celular, afectan el metabolismo celular, organizan las proteínas en la membrana plasmática adyacente, inducen la diferenciación celular, y sirven como una "carretera" específica para la migración celular.

La diferenciación y la organización de las células con su MEC permiten la formación de tejidos y órganos diferentes en organismos multicelulares y en el ser humano. El funcionamiento armonioso de estos tejidos y órganos depende de las interacciones recíprocas muy complejas entre las células y su MEC. Se han descrito en esta sección solamente algunas de estas interacciones conocidas.

Las interacciones armoniosas entre las células y la MEC se perturban en algunas enfermedades como en el caso del cáncer, donde las células cancerosas pierden estas interacciones armoniosas y migran del sitio de origen para invadir otros tejidos formando metástasis.

2.2.3. Patología molecular de la matriz extracelular

Las mutaciones que afectan la expresión del colágeno tipo I causan la **osteogénesis imperfecta**, caracterizada por huesos débiles que se fracturan fácilmente. Las mutaciones que afectan el colágeno tipo II originan las **condrodisplasias** caracterizadas por los cartílagos anormales que llevan a las deformaciones de huesos y de articulaciones. Las mutaciones que afectan el colágeno tipo III provocan el **síndrome de Ehler-Danlos** caracterizado por la piel y vasos sanguíneos frágiles y articulaciones hipermóviles. El colágeno tipo VII anormal o inexistente se presenta en pacientes con epidermolisis *bullosa* distrófica.

Las mutaciones en el gen de la fibrilina originan el **síndrome de Marfan** donde los tejidos ricos en fibras elásticas son afectados. En casos más severos la aorta es muy susceptible a rupturas.

En la enfermedad genética humana llamada **deficiencia de adhesión leucocitaria**, la subunidad β -2 de las integrinas no se sintetiza en los glóbulos blancos y ocurren infecciones bacterianas repetidas.

En las **células cancerosas** las integrinas son fosforiladas sobre una o las dos tirosinas en el lado citoplasmático impidiendo la adhesión celular a la MEC y desorganizando los filamentos de actina del citoesqueleto.

En las **artritis**, las metaloproteasas degradan la matriz cartilaginosa y los condroblastos empiezan a sintetizar la fibronectina donde normalmente no lo hacen. Los condroblastos dejan de secretar colágeno tipo II y comienzan a secretar colágeno tipo I. La condronectina es reducida en un 20% en los líquidos sinoviales de los pacientes con artritis reumatoidea o osteoartritis.

La **infección** de las células por microbios o virus específicos implica necesariamente un tipo de "afinidad" entre ellos. Utilizan moléculas adheridas a la superficie de la membrana plasmática que les sirven como receptores. Por ejemplo, el *Treponema pallidum* reconoce y se une a las integrinas. Muchas bacterias, hongos y virus patógenos reconocen las proteínas de adhesión de la MEC como la fibronectina, la vitronectina y la laminina para infectar los tejidos del huésped.

2.3. BIBLIOGRAFÍA

- Allen, E., Q-C. Yu & E. Fuchs. *Mice expressing a mutant desmosomal cadherin exhibit abnormalities in desmosomes, proliferation, and epidermal differentiation.* J. Cell Biol., 133: 1367 - 1382, 1996.
- Ayad, S., R. Boot-Handford, M.J. Humphries, K.E. Kadler & A. Shuttleworth. *The extracellular matrix. Facts Book.* Academic Press Limited, London, 1994
- Dean, J.W., S. Chandrasekaran & M. Tanzer. *A biological role of the carbohydrate moieties of laminin.* J. Biol. Chem., 265: 12553 - 12562, 1990.
- Fujiwara, S., H. Shinkai, R. Deutzmann, M. Paulsson & R. Timpl. *Structure and distribution of N-linked oligosaccharide chains on various domains of mouse tumour laminin.* Biochem J., 252: 453 - 461, 1988.
- Hunter, D.D., V. Shah, J.P. Merlie & J.R. Sanes. *A laminin-like adhesive protein concentrated in the synaptic cleft of the neuromuscular junction.* Nature, 338: 229 - 234, 1989.
- Milam, S.B., Ch. Haskin, G. Zardeneta, D. Chen, V.L. Magnuson & R.J. Klebe. *Cell adhesion proteins in oral biology.* Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2: 451 - 491, 1991.
- Op den Kamp, J.A.F. *Biological membranes: structure, biogenesis and dynamics..* Ed. Springer-Verlag in cooperation with NATO Scientific Affairs Division, Berlín. NATO ASI Series H: Cell Biology, 82: 1994.
- Ruoslahti, E & M.D. Pierschbacher. *New perspective in cell adhesion RGD and integrins.* Science, 238: 491 - 497, 1987.
- Sharon, N. & H. Lis. *Lectins as cell recognition molecules.* Science, 246: 227 - 246, 1989.
- Stachelin, L.A. & B.E. Hull. *Junctions between living cells.* Sci. Ame., 238 (5): 141 - 152, 1978.
- Timpl, R. & J.C. Brown. *The Laminins.* Matriz Biol., vol. 14: 275 - 281, 1994.
- Trowbridge, I.S., J.F. Collawn & C.R. Hopkins. *Signal-dependent membrane protein trafficking in the endocytic pathway.* Annu. Rev. Cell Biol., 9: 129 - 161, 1993.