

Biología

Unidad 3

La membrana plasmática en acción. Proteínas

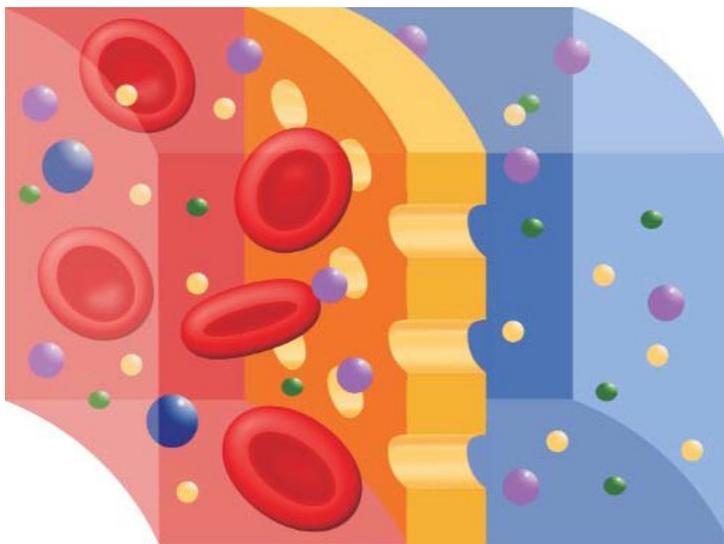


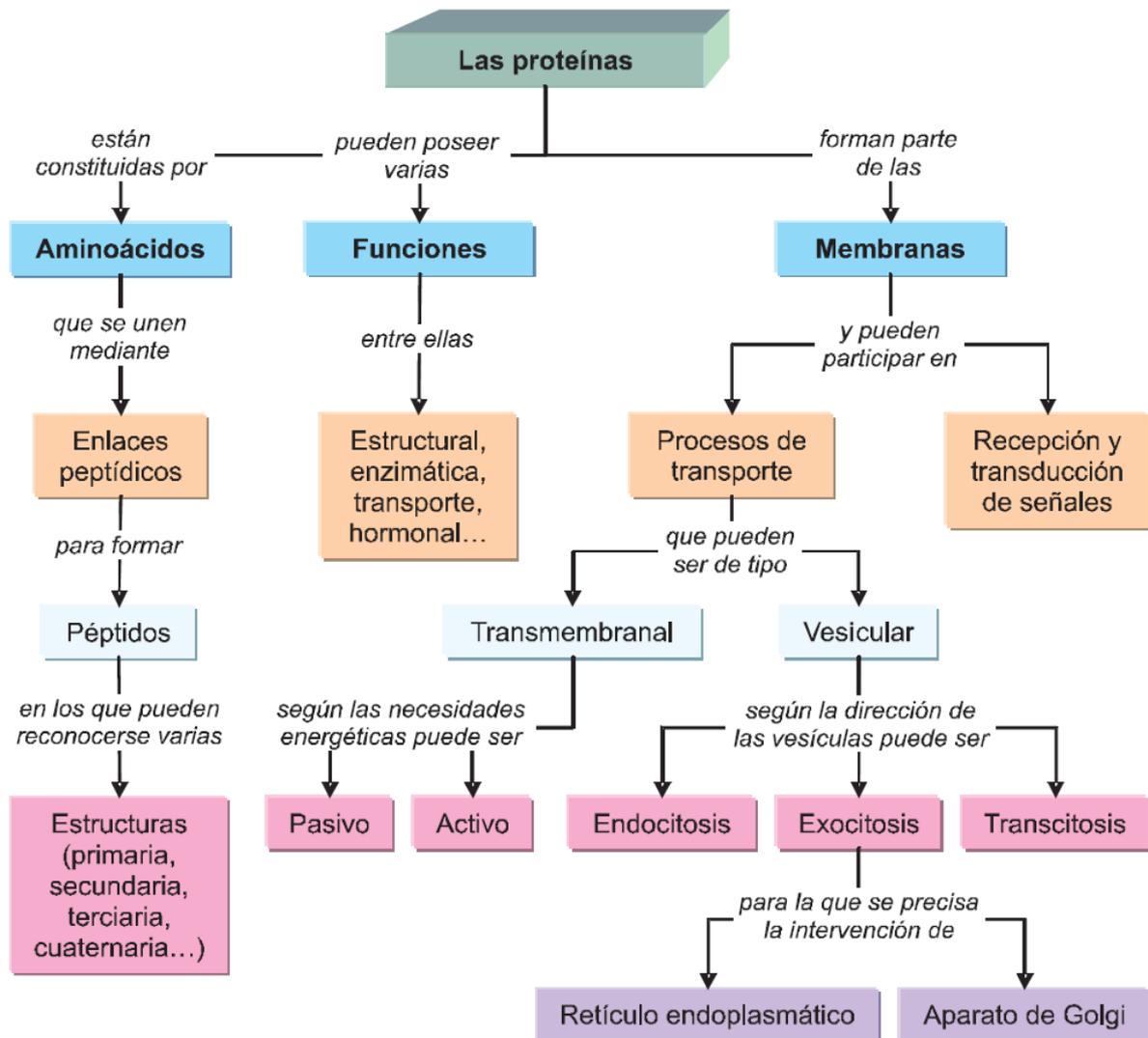
Ilustración 3.1. Esquema del funcionamiento de una membrana semipermeable (como el epitelio capilar, en amarillo en la imagen). A la izquierda, la sangre y distintos componentes como los glóbulos rojos. A la derecha, espacio intercelular.
(Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki>)

En esta Unidad completamos el estudio de las membranas celulares que iniciamos en la Unidad anterior, analizando la estructura y la función de las proteínas de membrana.

Las proteínas son, después del agua, las biomoléculas más abundantes en los seres vivos; aproximadamente componen el 50 por ciento del peso seco de una célula. Se hallan en todas las estructuras biológicas desempeñando gran variedad de funciones; por ejemplo, las proteínas de la membrana celular participan en el reconocimiento de las sustancias del medio, en la regulación de la entrada de esas sustancias al interior celular... El intercambio de sustancias entre las células y el medio está asociado, en la mayoría de los casos, a proteínas de membrana que forman canales o que actúan como estructuras transportadoras.

Índice

1. Proteínas	96
1.1. Los aminoácidos	96
1.2. El enlace peptídico	100
1.3. Estructuras de las proteínas	101
1.4. Propiedades de las proteínas	107
1.5. Clasificación de las proteínas	108
1.6. Funciones de las proteínas	110
Actividades	111
Recuerda	112
2. Transporte a través de membranas	113
2.1. Proteínas de la membrana plasmática y procesos de transporte	113
2.2. Modalidades de transporte pasivo	114
2.3. Modalidades de transporte activo	118
2.4. Transporte vesicular	120
2.5. Transporte a través de células epiteliales	126
Actividades	129
Recuerda	131
Glosario	135
Bibliografía	136



Con el estudio de esta Unidad nos proponemos alcanzar los siguientes objetivos:

1. Conocer la composición básica de las proteínas, su estructura, propiedades y principales funciones biológicas.
2. Reconocer a los aminoácidos como los monómeros o unidades estructurales constituyentes de las proteínas, aunque también pueden ejercer otras funciones.
3. Identificar la relación existente entre la conformación espacial de las proteínas y las propiedades biológicas que presentan.
4. Reconocer la importancia de las proteínas presentes en las membranas celulares para el mantenimiento de las funciones de la célula.
5. Diferenciar los tipos de transporte que se pueden dar a través de las membranas celulares.
6. Relacionar las funciones que desempeñan los receptores de membrana y los sistemas de transducción de señales en la comunicación intercelular.
7. Describir la estructura y el funcionamiento de los retículos endoplasmáticos liso y rugoso y del aparato de Golgi.

1. Proteínas

Las proteínas son macromoléculas complejas, de elevada masa molecular. Desde el punto de vista químico están formadas por carbono (C), hidrógeno (H), oxígeno (O) y nitrógeno (N), aunque casi todas tienen además azufre (S). En algunas proteínas podemos hallar otros elementos, como el hierro (Fe) en la hemoglobina, el selenio (Se) en las selenoproteínas, el fósforo (P) en las fosfoproteínas (como la caseína de la leche), el zinc (Zn), el cobre (Cu)... De los bioelementos citados el más característico es el N, siendo las proteínas, junto con los **ácidos nucleicos** que estudiaremos en la Unidad 4, los compuestos nitrogenados más importantes de los seres vivos.

1.1. Los aminoácidos

Los aminoácidos son los monómeros o unidades estructurales que, enlazados entre sí, dan lugar a gran número de proteínas distintas.

Los aminoácidos se caracterizan por la presencia de un átomo de carbono llamado **carbono α** al que se hallan unidos [véase la ilustración 3.2]:

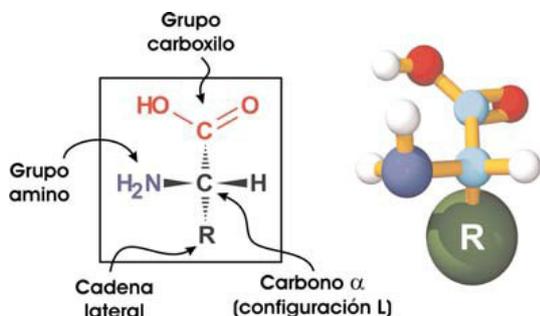
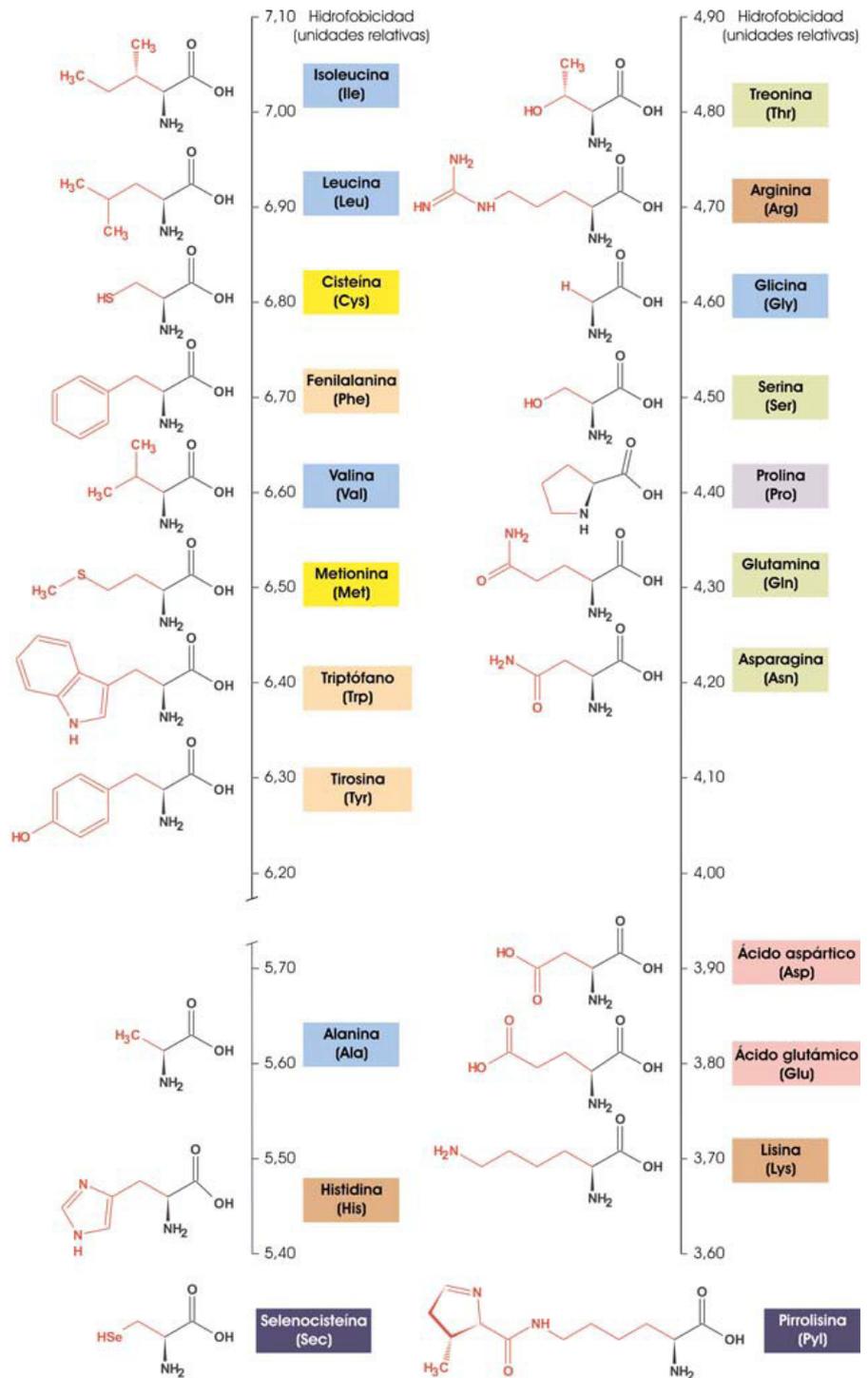


Ilustración 3.2. Fórmula general de un aminoácido (Fuente: ASH).

- Un **grupo carboxilo** ($-\text{COOH}$).
- Un **grupo amino** ($-\text{NH}_2$).
- Un **átomo de hidrógeno** (H).
- Una **cadena lateral** (R).

Con una sola excepción —cuando R es un átomo de H— el carbono α es asimétrico, pues tiene sus cuatro valencias unidas a radicales diferentes; por tanto, los aminoácidos son ópticamente activos y presentan estereoisomería.

Todas las proteínas están formadas por la repetición de únicamente 21 aminoácidos (22 en ciertos procarionotes) denominados **proteínogénicos**, o por derivados de éstos —como la hidroxiprolina o la N-formilmetionina—. Sin embargo, en la naturaleza se han identificado hasta 150 aminoácidos o derivados de aminoácidos (véase el recuadro “Aminoácidos no proteínogénicos”).



CLAVE:

- Aminoácidos alifáticos**, apolares: sólo átomos de C y H en la cadena lateral
- Tioaminoácidos**, apolares: cadena lateral con un átomo de S
- Aminoácidos aromáticos**, apolares o poco polares: cadena lateral con un anillo benzénico
- Iminoácidos**, poco polares: cadena lateral unida al grupo amino principal
- Aminoácidos polares neutros**: grupo hidroxilo o amino en la cadena lateral
- Aminoácidos ácidos**, muy polares: cadena lateral cargada negativamente a pH 7
- Aminoácidos básicos**, muy polares: cadena lateral cargada positivamente a pH 7
- Aminoácidos recientemente descubiertos, raros y de hidrofobicidad y polaridad aun no establecidas

Ilustración 3.3. Formulas, nombres y símbolos de los 22 aminoácidos protei-nogénicos, ordenados según su hidrofobicidad. La pirrolisina solo se detecta en procariontas conocidos como arqueas metanógenas (Fuente: ASH).

Aminoácidos no proteínogénicos

Además de ser las unidades básicas de las proteínas, existen aminoácidos no proteínogénicos que desempeñan funciones biológicas muy importantes. Algunos actúan como neurotransmisores, participando en la transmisión del impulso nervioso; son ejemplos el **ácido aminobutírico** (derivado del ácido glutámico) y la **dopamina** o la **noradrenalina** (ambos derivados de la tirosina). Otro derivado de la tirosina, la **tiroxina**, segregada por la glándula tiroidea, tiene acción hormonal. La **histamina** (derivado de la histidina) actúa como hormona local y, como veremos en la Unidad 10, está implicada en la respuesta en ciertos procesos alérgicos. Existen otros aminoácidos no proteínogénicos como la **ornitina**, la **citulina** y la **homocisteína**, que desempeñan importantes funciones metabólicas.

Clasificación de los aminoácidos

Los aminoácidos proteínogénicos se clasifican en siete grupos atendiendo a las propiedades químicas (polaridad y carga eléctrica incluidas) de la cadena lateral *R* [véase la ilustración 3.3]:

- **Grupo I. Aminoácidos alifáticos o neutros.** Son, salvo la glicina, apolares. Sus cadenas laterales, hidrofóbicas, están formadas solo por carbono e hidrógeno. En este grupo se incluyen los aminoácidos *isoleucina* (de símbolo Ile), *leucina* (Leu), *valina* (Val), *alanina* (Ala) y *glicina* (Gly).
- **Grupo II. Tioaminoácidos.** Presentan en su cadena lateral un átomo de azufre. Este grupo incluye *cisteína* (Cys), que es polar pero neutro, y *metionina* (Met) que es apolar. La *selenocisteína* (Sec) es similar a la cisteína, aunque el azufre ha sido sustituido por selenio.
- **Grupo III. Aminoácidos aromáticos.** Son apolares o poco polares, y su cadena lateral presenta un anillo bencénico que absorbe luz UV en torno a los 280 nm. A este grupo pertenecen *triptófano* (Trp), *tirosina* (Tyr) y *fenilalanina* (Phe).
- **Grupo IV. Iminoácidos.** Son poco polares. El grupo amino se une a la cadena lateral y forma una amina secundaria (imina) con estructura cíclica. Este grupo solo incluye la *prolina* (Pro).
- **Grupo V. Aminoácidos polares neutros.** Contienen un grupo hidroxilo o amino en la cadena lateral, lo que les confiere carácter polar. *Treonina* (Thr), *serina* (Ser), *asparagina* (Asn) y *glutamina* (Gln) son los aminoácidos de este grupo.
- **Grupo VI. Aminoácidos ácidos.** Son muy polares, y a pH 7 su cadena lateral se halla cargada negativamente. Incluyen el *ácido aspártico* (Asp) y el *ácido glutámico* (Glu).
- **Grupo VII. Aminoácidos básicos.** Son muy polares, ya que la cadena lateral está cargada positivamente a pH 7. Incluyen *arginina* (Arg), la *histidina* (His), *lisina* (Lys) y, quizá, *pirrolisina* (Pyl).

Las células del cuerpo humano son capaces de sintetizar la mayor parte de los aminoácidos a partir de otras moléculas. Sin embargo, existe un pequeño grupo de aminoácidos, llamados **esenciales**, que deben ser incorporados a través de la dieta. En un adulto, los aminoácidos esenciales son treonina, lisina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano y fenilalanina. Además, para los lactantes también son esenciales arginina e histidina.

Propiedades de los aminoácidos

Las características estructurales y químicas de los aminoácidos son responsables de sus propiedades, entre las que destacan las siguientes:

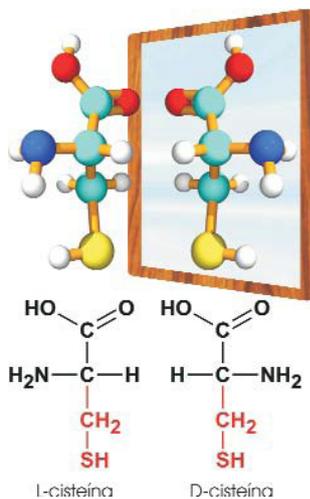


Ilustración 3.4. Estereoisómeros de un aminoácido (Fuente: ASH).

- Estereoisomería.** El carácter asimétrico del carbono α origina dos isómeros espaciales. Por convención, si en una fórmula plana se escribe el grupo carboxilo y la cadena lateral R hacia arriba y abajo del carbono α , respectivamente, entonces el grupo NH_2 se representará a la derecha en el estereoisómero **D**, y a la izquierda en el **L**. Los aminoácidos de las proteínas son todos del tipo L, aunque existen excepciones en pequeñas proteínas de la pared bacteriana.

De los 21 o 22 aminoácidos proteínogénicos no presentan isomería espacial la glicina (Gly), que carece de carbono asimétrico, y la prolina (Pro), que no responde a la fórmula general de la ilustración 3.2, ya que su cadena lateral *alifática* ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) se cicla uniéndose al grupo amino [véase la ilustración 3.3].

- Actividad óptica.** Excepto la glicina (Gly), que no posee un carbono α asimétrico, el resto de los aminoácidos son capaces de desviar el plano de la luz polarizada hacia la derecha (**dextrógiros**, +) o hacia la izquierda (**levógiros**, -). Al igual que ocurre con los monosacáridos, no existe una relación directa entre las formas espaciales D y L y la actividad óptica: un L-aminoácido podrá ser dextrógiro o levógiro, y lo mismo sucede con los D-aminoácidos.
- Carácter anfótero.** Una molécula es **anfótera** si puede actuar como ácido o como base, dependiendo del pH del medio. Un aminoácido, al poseer un grupo $-\text{COOH}$, presenta carácter ácido y puede ceder un H^+ , pero, al mismo tiempo, la presencia de un grupo amino ($-\text{NH}_2$), le confiere carácter básico y le permite aceptar un H^+ .

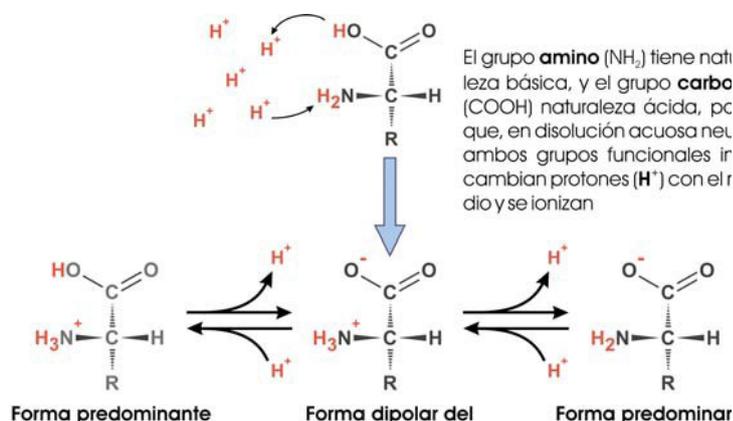


Ilustración 3.5. Fórmula zwitteriónica de un aminoácido y su comportamiento anfótero (Fuente: ASH).

Así, los grupos $-\text{COOH}$ y $-\text{NH}_2$ estarán ionizados ($-\text{COO}^-$ y $-\text{NH}_3^+$) a pH fisiológico (7,4), y los aminoácidos aparecerán como iones dobles o **zwitteriones** [véase la ilustración 3.5]; a pH ácido tendrán carga neta positiva, ya que el $-\text{COO}^-$ captará un H^+ y se convertirá en $-\text{COOH}$; y a pH básico tendrán carga negativa, al convertirse el grupo $-\text{NH}_3^+$ en $-\text{NH}_2$. No obstante, las cadenas laterales de algunos aminoácidos pueden ceder o captar H^+ , lo que alterará su carga neta. El

pH para el cual un aminoácido tiene carga neta cero se llama punto isoeléctrico, y dependerá de cuál sea su cadena lateral.

1.2. El enlace peptídico

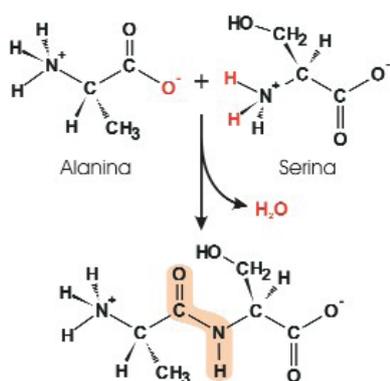
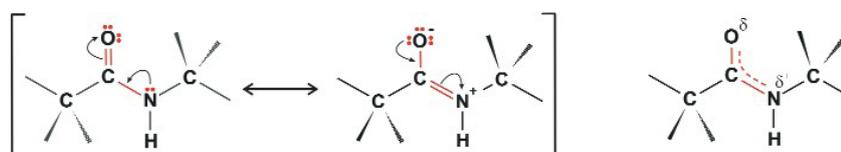


Ilustración 3.6. Formación de un enlace peptídico (sombreado); (Fuente: ASH).

Los aminoácidos se unen para formar proteínas mediante reacciones de condensación en las que los grupos carboxilo y amino de dos aminoácidos distintos establecen un enlace de tipo amida, denominado **enlace peptídico**, liberando una molécula de agua [véase la ilustración 3.6].

El enlace peptídico se comporta como un doble enlace, es decir, presenta cierta rigidez que impide el giro libre a su alrededor. Esto se debe a la existencia de **resonancia**, esto es, a que el oxígeno carbonílico y el nitrógeno amida comparten parcialmente dos pares de electrones, tal y como se explica en la ilustración 3.7.



- Los electrones del doble enlace entre el carbono y el oxígeno son atraídos por éste último, creándose un déficit electrónico en el carbono: el par de electrones sin compartir del nitrógeno tenderá a formar un doble enlace con el carbono.
- Análogamente, el doble enlace entre el carbono y el nitrógeno tenderá a destruirse y a crearse otro entre el carbono y el oxígeno.

En realidad, ninguna de las estructuras anteriores existe por separado; la auténtica estructura molecular es el **híbrido en resonancia**, en el que los electrones del doble enlace están "deslocalizados" (línea discontinua).



- Debido a la resonancia, el enlace peptídico tiene carácter de doble enlace en un 40 %. Por lo tanto, la molécula del polipéptido podrá efectuar rotaciones en torno a los enlaces con el carbono α (flechas circulares en la imagen superior), pero no alrededor de los enlaces peptídicos.
- Así, el esqueleto de la cadena polipeptídica se asemeja a una hilera de placas planas y rígidas, unidas por un vértice (el carbono α) que actúa como una "articulación" (imagen inferior).

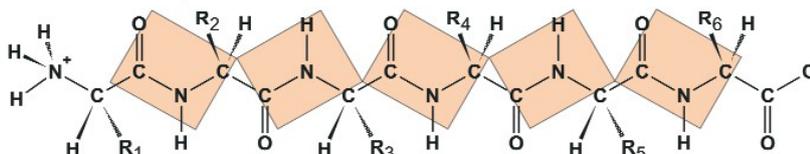


Ilustración 3.7. Formas resonantes de un enlace peptídico (Fuente: ASH).

Mediante este enlace, que sitúa en un mismo plano a los cuatro átomos implicados, se encadenan los aminoácidos para formar polímeros llamados **péptidos**: dipéptidos (dos aminoácidos), tripéptidos (tres aminoácidos)... Los péptidos se conocen como **oligopéptidos** si poseen entre dos y diez aminoácidos, y **polipéptidos** si poseen más de diez. Hablamos de **proteínas** cuando los polipéptidos tienen más de cien aminoácidos o una masa molecular superior a 5.000 u¹.

Como ejemplo de péptidos pequeños podemos citar la **insulina**, una hormona producida por el páncreas que regula los ni-

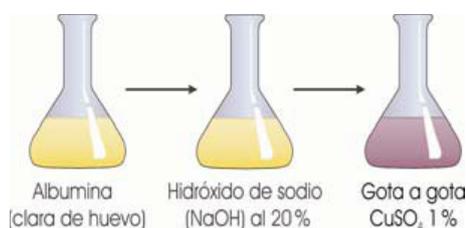
¹ El símbolo u representa la **unidad de masa atómica**, definida como la doceava parte de la masa de un átomo de carbono-12. Su valor aproximado es de $1,661 \times 10^{-24}$ g. Si la masa molecular de una proteína es de 5000 u, un mol de dicha proteína tendrá una masa de 5000 g. A menudo se denomina **dalton** (símbolo **Da**) a la unidad de masa atómica.

veles de glucosa en la sangre y que consta de dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos; la *encefalina*, con 5 aminoácidos, un neurotransmisor producido por las neuronas cerebrales que elimina sensaciones dolorosas, y la *occitocina* u **oxitocina**, una hormona hipofisaria de 9 aminoácidos que induce las contracciones del útero en el momento del parto.

Reconocimiento de proteínas

Para el reconocimiento de proteínas se utilizan diversos métodos, entre los que podemos destacar:

- **Reacción xantoprotéica.** Permite determinar la presencia en una proteína de aminoácidos aromáticos, como la tiroxina o el triptófano, aunque no la cantidad. Para ello se utiliza ácido nítrico concentrado, que reacciona con los grupos aromáticos formando compuestos nitrogenados de color amarillo. Si posteriormente se neutraliza la reacción con un álcali, la muestra adquiere color amarillo anaranjado.
- **Reacción de Biuret.** Se utiliza para detectar la presencia de proteínas, péptidos cortos y otros compuestos que presenten enlaces peptídicos. El reactivo utilizado está formado por hidróxido potásico (KOH), que proporciona un medio alcalino para que la reacción tenga lugar, sulfato cúprico (CuSO_4) y tartrato de sodio y potasio (KNaC_4O_6). Los pasos a seguir son los siguientes:



1. Se toma un tubo de ensayo y se colocan tres centímetros cúbicos de, por ejemplo, clara de huevo, sustancia muy rica en una proteína llamada albúmina.
2. Se añaden 2 centímetros cúbicos de solución de hidróxido de sodio al 20 %.
3. Más adelante se agregan 4 ó 5 gotas de solución de sulfato cúprico diluida al 1 %.
4. Aparece un color violeta propio de la reacción positiva.

Si repetimos la experiencia con otras sustancias, la intensidad del color puede variar dependiendo de la complejidad de las proteínas.

1.3. Estructuras de las proteínas

Pese a la rigidez de los enlaces peptídicos, una proteína podría, en principio, adoptar múltiples conformaciones —disposiciones espaciales de sus átomos que pueden lograrse sin romper ningún enlace covalente—, ya que los enlaces con el carbono α son simples y, por tanto, girarían libremente en respuesta al movimiento térmico ambiental [véase la ilustración 3.7]. Sorprendentemente, en las condiciones biológicas normales de pH y de temperatura, las cadenas polipeptídicas suelen poseer una única **conformación nativa**, que además es la responsable de su función biológica: una alteración de dicha conformación nativa significaría una pérdida de funcionalidad.

Entender esta aparente paradoja pasa por estudiar con detalle la estructura de las proteínas que, por comodidad, dividiremos en varios niveles de complejidad creciente.

- 1. Estructura primaria.** Se refiere a la secuencia lineal de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Las cadenas peptídicas están polarizadas, esto es, tienen dos extremos bien definidos: un *extremo N-terminal*, que presenta el grupo amino libre (por convenio suele escribirse a la izquierda), y un *extremo C-terminal*, que tiene el grupo carboxilo libre (a la derecha). Un ejemplo de secuencia peptídica sería:



La estructura primaria es de gran importancia porque de ella dependen en buena medida todos los demás niveles estructurales. La alteración de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido dará lugar a una proteína distinta que podría realizar una función diferente o —mucho más frecuentemente— perder su actividad biológica. Incluso dos polipéptidos serán diferentes, aún teniendo los mismos aminoácidos, si éstos están situados en un orden distinto.

- 2. Estructura secundaria.** Este término alude a la conformación local de algunas regiones del polipéptido; es decir, a la disposición regular de los aminoácidos en un segmento de la cadena polipeptídica, en la que cada aminoácido se relaciona espacialmente con sus vecinos de la misma manera. Una sola proteína podrá exhibir distintas estructuras secundarias en diferentes tramos de su cadena polipeptídica; dependerá sobre todo de las cadenas laterales *R*, ya que su tamaño y su carga pueden imponer restricciones al libre giro en torno a los enlaces no peptídicos. Por tanto, solo serán estables aquellas estructuras secundarias en las que los átomos de la proteína puedan acomodarse en el espacio delimitado por las citadas restricciones, de modo tal que se formen *enlaces de hidrógeno intracatenarios entre los grupos -C=O y -NH de diferentes enlaces peptídicos*. En ausencia de tales interacciones estabilizadoras habrá un enrollamiento aleatorio o **cadena estadística**, sin estructuras secundarias bien definidas.

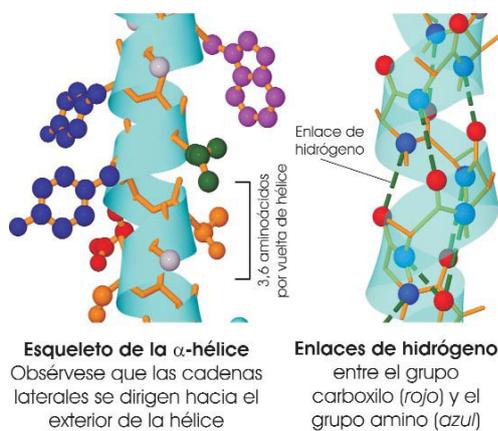


Ilustración 3.8. Esquema de la α -hélice de una proteína de un **inivirus** (Fuente: ASH).

Solo unas cuantas estructuras secundarias están distribuidas ampliamente. Entre ellas destacan la hélice alfa, la hélice de colágeno, la lámina beta plegada y los giros beta.

- **Hélice alfa o α -hélice.** La cadena de aminoácidos se enrolla sobre sí misma, en forma de hélice que gira en sentido *dextrógiro* (hacia la derecha), debido a la especial disposición en que se van orientando los aminoácidos al enlazarse, y que determina que cada plano que contiene un enlace peptídico realice un giro de unos 120° respecto al plano anterior. Los enlaces de hidrógeno que se establecen entre el $-C=O$ de un aminoácido y el $-NH$ del cuarto aminoácido siguiente son los responsables de estabilizar la estructura. La α -queratina, muy abundante en las células epidérmicas,

es un ejemplo de proteína que solo tiene estructura de α -hélice.

- **Hélice del colágeno.** A diferencia de la α -hélice, se trata de una hélice *levógira* —que gira a la izquierda—. Además, la hélice está más distendida, debido fundamentalmente a la abundancia de los aminoácidos prolina e hidroxiprolina, con cadenas laterales muy voluminosas, que dificultan la formación de enlaces de hidrógeno intracatenarios.
- **Lámina β .** Es una conformación más relajada en forma de hoja plegada en zigzag, en la que varios segmentos extendidos, de 5 a 8 aminoácidos de longitud, se disponen de manera adyacente y se unen mediante enlaces de hidrógeno [véase la ilustración 3.9]; los grupos *R* de los aminoácidos se sitúan alternativamente por encima y por debajo de la lámina plegada. Los segmentos adyacentes que forman la lámina β suelen estar próximos en la estructura primaria de la proteína, pero pueden también situarse en regiones alejadas, e incluso pueden pertenecer a diferentes cadenas polipeptídicas.

Además, dos hebras adyacentes pueden seguir la misma dirección (disposición **paralela**) o direcciones opuestas (**antiparalela**). La fibroína o β -queratina de la seda es una proteína típica que presenta esta estructura.

- **Giros β .** Son estructuras secundarias en forma de U, formadas por cuatro restos de aminoácido y estabilizadas por un enlace de hidrógeno que se establece entre el $-C=O$ del primer aminoácido y el $-NH$ del cuarto.

Abundan en las regiones de la cadena polipeptídica en las que se da un cambio brusco de dirección; su nombre obedece a que son típicas de las zonas de conexión de los extremos sucesivos de dos segmentos de una proteína con conformación β -laminar (lógicamente, en este caso, los segmentos estarán dispuestos de modo antiparalelo).

3. Estructuras supersecundarias. Conocidas frecuentemente como **motivos estructurales**, se trata de agrupaciones muy estables de varias estructuras secundarias y de las conexiones entre ellas. Se hallan en numerosas proteínas; a menudo un motivo se repite en una misma proteína, y se conocen motivos que engloban a una proteína entera. Son típicos los **motivos $\beta\alpha\beta$** , los **meandros**, las **grecas** y los **motivos hélice-bucle-hélice** [véase la ilustración 3.10].

4. Estructura terciaria. Es la disposición tridimensional *global* de todos los átomos de una cadena polipeptídica. Mientras que la estructura secundaria alude al ordenamiento de restos de aminoácidos adyacentes en la secuencia de aminoácidos, en la estructura terciaria se dan interacciones de largo alcance, esto es, entre aminoácidos muy alejados en la estructura

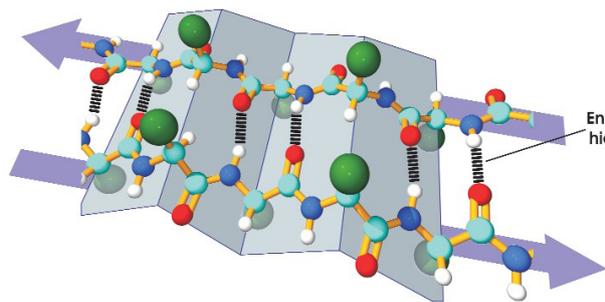
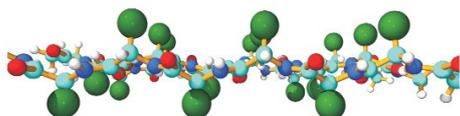
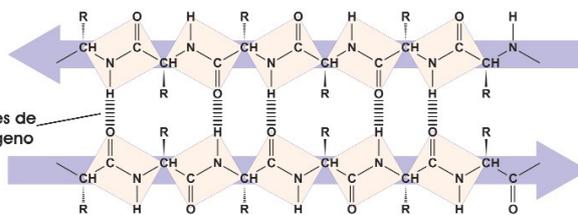


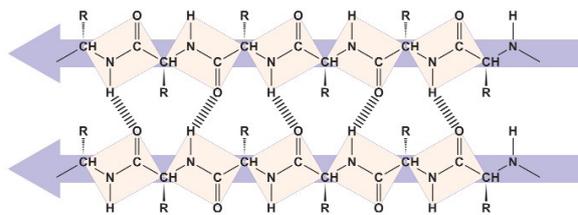
Lámina β formada por dos segmentos de la cadena polipeptídica de una proteína que siguen direcciones opuestas (*flechas*), es decir, que son **antiparalelas**



Vista lateral de una lámina β plegada. Obsérvese cómo las cadenas laterales (*bolas verdes*) quedan alternativamente por encima y por debajo del plano de la lámina

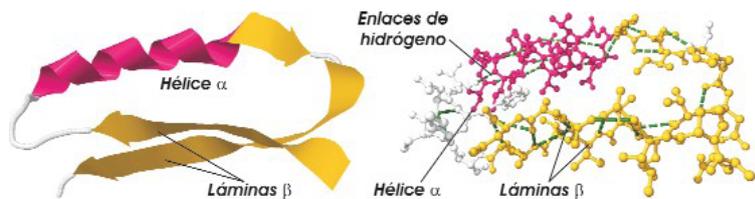


Vista frontal de una lámina β con hebras **antiparalelas** (la dirección de una cadena polipeptídica está determinada por la orientación del enlace peptídico: desde el grupo carboxilo al grupo amino)

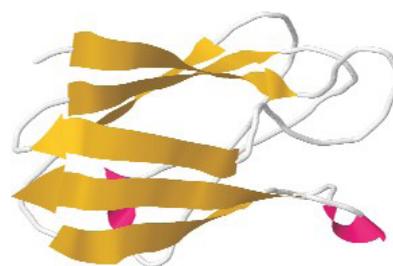
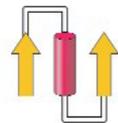


Vista frontal de una lámina β con hebras **paralelas**. Es menos estable que la disposición antiparalela

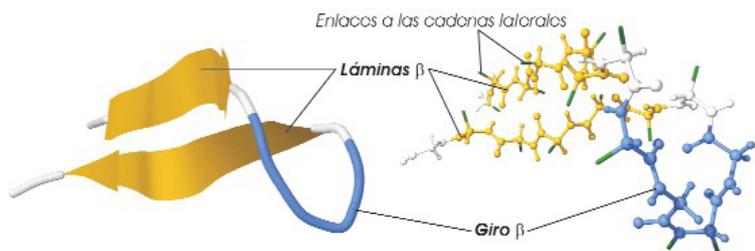
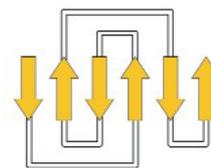
Ilustración 3.9. Esquema representativo de una lamina β. (Fuente: ASH).



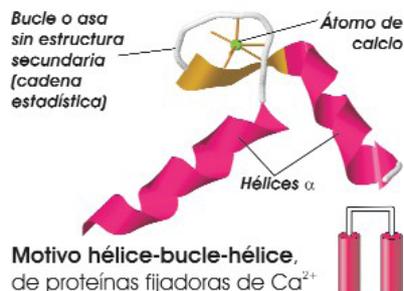
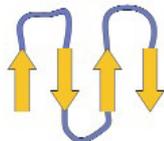
Motivo β-α-β. Consiste en dos láminas β paralelas unidas mediante una hélice α (*izquierda*: modelo en cintas; *derecha*: modelo de bolas y varillas, sin hidrógenos ni dobles enlaces, pero mostrando algunos enlaces de hidrógeno)



Greca: láminas β antiparalelas adyacentes conectadas de forma no secuencial.



Los **meandros** constan de láminas β antiparalelas conectadas mediante **giros β** (estructuras secundarias en forma de U estabilizadas mediante enlaces de hidrógeno). Cuando, como en este caso, sólo hay dos láminas β, se habla de una **horquilla β**.

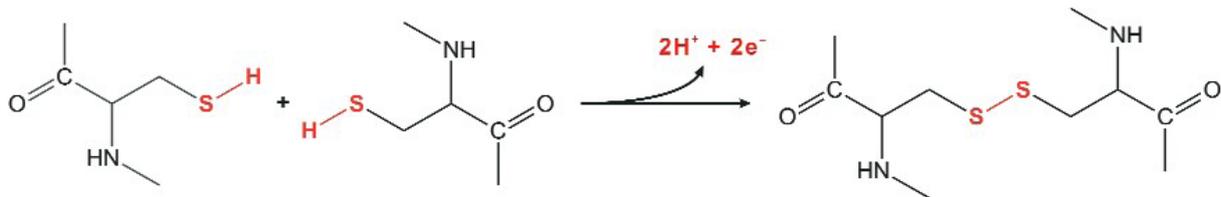


Motivo hélice-bucle-hélice, de proteínas fijadoras de Ca²⁺

Ilustración 3.10. Estructuras supersecundarias: motivos β-α-β, grecas, meandros y motivos hélice-bucle-hélice (Fuente: ASH).

primaria (y alojados quizá en diferentes estructuras secundarias). Dichas interacciones, que estabilizan la estructura terciaria, no involucran a los grupos -C=O y -NH de los enlaces peptídicos, sino a las cadenas laterales R ; y tampoco se limitan a enlaces de hidrógeno, sino que incluyen:

- **Enlaces covalentes**, que pueden deberse a la formación de un **enlace disulfuro** entre los grupos -SH de dos residuos de cisteína, gracias a la reacción:



o a la formación de un **enlace amida** (-CO-NH-) entre el grupo -NH_3^+ de la cadena lateral de la lisina y el grupo -COO^- del ácido aspártico o del glutámico.

- **Enlaces no covalentes**, que pueden ser de tres tipos:
 - **Fuerzas electrostáticas** entre cadenas laterales ionizadas con cargas de signo opuesto.
 - **Enlaces de hidrógeno** entre cadenas laterales polares pero no iónicas.
 - **Interacciones hidrofóbicas** y fuerzas de Van der Waals entre cadenas laterales apolares que estén suficientemente próximas (ya que se trata de interacciones muy débiles).

5. Dominios. Las cadenas polipeptídicas de gran tamaño se dividen a menudo en diferentes regiones conocidas como **dominios estructurales**, que suelen desempeñar funciones distintas (por ejemplo, un dominio puede ser el responsable de la **actividad catalítica** de una proteína, en tanto que otro se encarga de la fijación de ciertas moléculas). Cada dominio consta de 40 a 350 restos de aminoácidos organizados en varias estructuras secundarias o supersecundarias y se pliega independientemente del resto a medida que se sintetiza la cadena polipeptídica. La disposición de los dominios de una proteína, cada uno con su propia estructura terciaria, se conoce a veces como su **estructura superterciaria**.

Muchos dominios mantienen su estructura tridimensional correcta incluso cuando se separan del resto de la cadena polipeptídica, lo que ha facilitado el intercambio artificial de dominios entre varias proteínas para construir *proteínas quiméricas*. Este proceso parece haber sucedido también de forma natural: numerosas proteínas muestran señales de haber evolucionado a través de la unión de dominios preexistentes

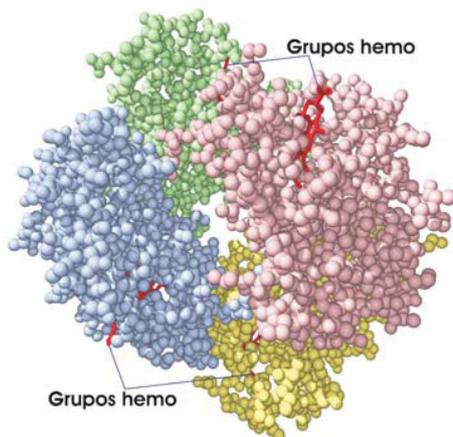


Ilustración 3.11. La hemoglobina es una proteína con estructura cuaternaria: incluye dos cadenas denominadas α y otras dos β , unidas cada una a un grupo hemo (Fuente: ASH).

que se han “barajado” entre sí, generando nuevas combinaciones. Ciertos dominios particularmente móviles a lo largo de la evolución reciben el nombre de **módulos proteínicos**.

- 6. Estructura cuaternaria.** Diversas proteínas constan de una sola cadena polipeptídica, pero otras, conocidas como **proteínas con subunidades múltiples**, poseen varios polipéptidos asociados por enlaces no covalentes —a veces, como ocurre en las inmunoglobulinas o anticuerpos, los polipéptidos individuales se unen mediante enlaces disulfuro; entonces no se consideran subunidades y se denominan simplemente cadenas—. La disposición de los polipéptidos en complejos tridimensionales constituye la **estructura cuaternaria** de la proteína.

Según el número de subunidades diremos que la proteína es un **dímero** (si posee dos), un **trímero** (si tiene tres), un **tetrámero**, un **pentámero**... A menudo la proteína consta de una subunidad que se repite llamada **protómero**, formada a su vez por una o varias cadenas polipeptídicas. Por ejemplo, la hemoglobina [véase la ilustración 3.11] puede considerarse, bien como un tetrámero de cuatro subunidades polipeptídicas —dos cadenas α y dos β —, bien como un dímero de protómeros $\alpha\beta$.

Proteínas fibrosas y globulares

La estructura de las proteínas puede organizarse de modo tal que podemos distinguir dos tipos de proteínas:

- A. Proteínas fibrosas** [véase la ilustración 3.12]. Son proteínas cuyas cadenas polipeptídicas se disponen en forma de hebras alargadas y suelen formar parte de estructuras de soporte y protección (como la queratina o el colágeno). Debido a su elevada proporción de aminoácidos hidrofóbicos, las proteínas fibrosas son insolubles en agua. Constan mayoritariamente de un único tipo de estructura secundaria, que es la que domina su estructura terciaria; en general, ésta se limita a introducir torsiones longitudinales.

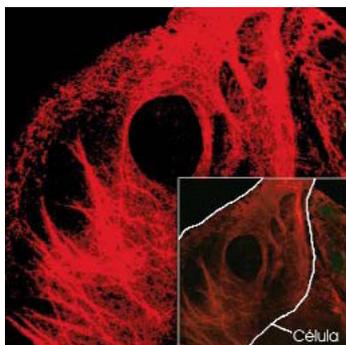


Ilustración 3.12. Fibras de queratina observadas con un microscopio confocal, en un carcinoma producido en células embrionarias (Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki>).

Por ejemplo, el eje de una hélice de α -queratina experimenta una torsión para formar una **superhélice levógira**, es decir, en sentido opuesto al de la propia α -hélice; la torsión se debe a que dos α -hélices se enrollan una alrededor de otra, lo que constituye un ejemplo de estructura cuaternaria. También la hélice levógira del colágeno —estructura secundaria— forma una **superhélice dextrógira** —estructura terciaria— al enrollarse entre sí tres cadenas de colágeno —estructura cuaternaria—. Esta disposición confiere gran resistencia a dichas proteínas, de modo similar a como varias cuerdas se unen para formar una soga más resistente; por esa razón suelen formar muchas estructuras de soporte, como los tendones o la matriz de los huesos.

B. Proteínas globulares [véase la ilustración 3.11]. Se trata de proteínas con funciones generalmente dinámicas (enzimas, proteínas transportadoras, reguladoras...) que se pliegan hasta alcanzar una forma más o menos esférica. Contienen a menudo varios tramos de α -hélice, láminas β , giros β y estructuras supersecundarias que alternan con regiones de cadena estadística. En el plegamiento, las cadenas laterales apolares se orientan hacia el interior de la molécula evitando las interacciones con el agua, y forman un núcleo compacto con carácter hidrofóbico; en cambio, las cadenas laterales de los aminoácidos polares se localizan en la superficie de la molécula, razón por la cual las proteínas globulares suelen ser solubles en agua. La excepción corresponde a las proteínas de membrana inmersas en un ambiente apolar (lipídico), en las que los aminoácidos hidrofóbicos se situarán en la superficie.

Las estructuras cuaternarias son frecuentes en las proteínas globulares, donde subunidades diferentes pueden llevar a cabo funciones distintas aunque relacionadas (por ejemplo, una subunidad es catalítica y otra regula su actividad).

Relación entre la estructura tridimensional de una proteína y su actividad biológica

La función de una proteína depende críticamente de un correcto plegamiento, y éste, a su vez, es consecuencia de la secuencia de aminoácidos (estructura primaria). Así pues, el cambio de un aminoácido por otro puede significar un plegamiento diferente, al alterarse alguno de los enlaces y, en consecuencia, una alteración de la estructura biológicamente activa.

El proceso de plegamiento está favorecido termodinámicamente, ya que la cadena polipeptídica tiende a buscar la conformación más estable y de menor energía libre. Sin embargo, rara vez una proteína se pliega espontáneamente de forma correcta; en muchos casos se requiere la asistencia de proteínas especializadas, las **chaperonas**, que facilitan al polipéptido un microentorno en el que pueda tener lugar el plegamiento. Se ha observado que en algunas patologías degenerativas del sistema nervioso como la *enfermedad de Alzheimer* o las *encefalopatías espongiiformes*, y en otras como la *fibrosis cística*, se producen plegamientos erróneos en ciertas proteínas.

1.4. Propiedades de las proteínas

Al estar implicados los grupos carboxilo y amino de los aminoácidos en la formación del enlace peptídico (salvo en los extremos N-terminal y C-terminal), las propiedades de una proteína dependerán de las cadenas laterales de sus aminoácidos. Entre dichas propiedades destacan:

- **Solubilidad.** Las proteínas, en especial las globulares, forman **dispersiones coloidales** en soluciones acuosas debido a la

polaridad de algunas cadenas laterales hidrófilas orientadas hacia la parte más externa de la proteína. Los dipolos de las moléculas de agua se orientan en torno a estos grupos según su carga eléctrica, y también se forman enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y los aminoácidos polares sin carga de la superficie proteínica. Como resultado de estas interacciones cada macromolécula proteínica presenta una **capa de solvatación** que impide su contacto con otras proteínas y, en consecuencia, su precipitación.

- **Desnaturalización.** Ciertas modificaciones del medio fisiológico, tales como alteraciones de la concentración iónica, adición de detergentes o sustancias orgánicas, variación del pH o elevación de la temperatura, disminuyen la solubilidad de las proteínas y facilitan la agregación intermolecular y su posterior precipitación, con la consiguiente pérdida de su estructura biológicamente activa y de sus propiedades. Este fenómeno se llama **desnaturalización** y se produce por la desaparición de los enlaces de hidrógeno y atracciones electrostáticas; pero no afecta a los enlaces peptídicos, por lo que no se altera la estructura primaria de la proteína.

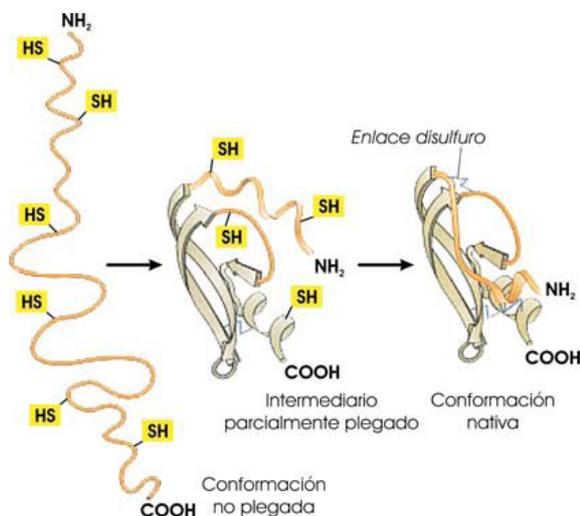


Ilustración 3.13. Etapas de la renaturalización de una proteína (Fuente: <http://www.ehu.es/biomoleculas/proteinas/desnaturalizacion.htm>).

En algunos casos, si se revierten las condiciones aproximándolas a las fisiológicas y no se ha producido un daño irreversible (por ejemplo, no se han formado agregados hidrofóbicos), podemos observar una **renaturalización**, es decir, un nuevo plegamiento correcto de la proteína y, consiguientemente, la recuperación de la actividad biológica [véase la ilustración 3.13].

1.5. Clasificación de las proteínas

Actualmente se tiende a clasificar las proteínas según criterios estructurales (según la abundancia y distribución de estructuras secundarias y supersecundarias) y evolutivos (al comparar secuencias de aminoácidos y estructuras de dominios se revelan sus proximidades filogenéticas). Se han construido así bancos de datos como **SCOP** (Structural Classification of Proteins). Más tradicionalmente se han clasificado las proteínas atendiendo a su composición química, dividiéndolas en:

1. **Holoproteínas.** Están constituidas solo por aminoácidos. Pueden ser **fibrosas** o **globulares**.
2. **Heteroproteínas.** Su composición incluye una molécula no proteínica llamada **grupo prostético**. Son todas globulares y se clasifican según la naturaleza química de este grupo:
 - **Lipoproteínas.** Son macromoléculas constituidas por una parte central que contiene lípidos apolares (colesterol esterificado y triacilglicerol) y una capa externa polar formada

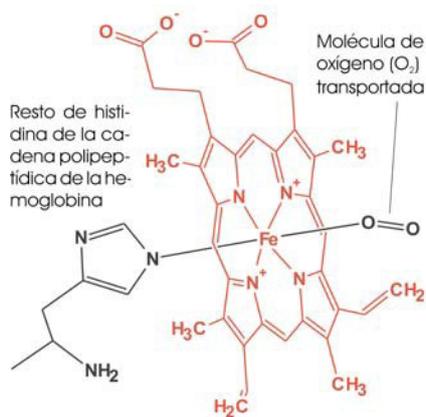


Ilustración 3.14. Estructura y función del grupo hemo (rojo) (Fuente: ASH)

por fosfolípidos, colesterol libre y proteínas. Algunas lipoproteínas, como las de la membrana plasmática, tienen un papel estructural; mientras que otras, como es el caso de las lipoproteínas sanguíneas, se encargan de transportar el colesterol y las grasas. Estas lipoproteínas sanguíneas [véase el recuadro “¿Colesterol bueno y colesterol malo?”] se dividen, en función de su tamaño y composición, en **quilomicrones (QM)**, **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL**, por sus iniciales en inglés: *very low density lipoproteins*), **lipoproteínas de densidad intermedia (IDL**, *intermediate density lipoproteins*), **lipoproteínas de baja densidad (LDL**, *low density lipoproteins*) y **lipoproteínas de alta densidad (HDL**, *high density lipoproteins*).

- **Glucoproteínas.** Poseen glúcidos como grupo prostético. A este grupo pertenecen diversas hormonas, los proteoglicanos del líquido sinovial, de las secreciones mucosas o de la pared bacteriana, algunas enzimas, las glucoproteínas que se hallan en las membranas celulares...
- **Cromoproteínas.** Su grupo prostético es un **pigmento**. Un ejemplo es el grupo *hemo* de la *hemoglobina*, especializado en el transporte de O_2 y CO_2 [véase la ilustración 3.14].
- **Fosfoproteínas.** En este caso el grupo prostético es ácido fosfórico (H_3PO_4). Se detectan, por ejemplo, en la yema de huevo (vitelina) y en la leche (caseína).
- **Nucleoproteínas.** El grupo prostético es un ácido nucleico [véase la Unidad 4], que puede ser ARN (un ejemplo son los ribosomas) o ADN (como los cromosomas eucarióticos).

¿Colesterol bueno y colesterol malo?

Las lipoproteínas LDL y HDL se conocen popularmente como **colesterol malo** y **colesterol bueno**, respectivamente. Esta denominación es poco afortunada, puesto que las dos transportan la misma molécula —el colesterol—, y además, las siglas hacen referencia al tipo de lipoproteína que lo transporta.

La diferencia radica en que las **LDL** transportan al colesterol desde el hígado hacia los tejidos, en donde será utilizado para formar membranas, sintetizar hormonas... Pero, a veces, diversos factores (hipertensión, obesidad...) dañan las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre; en estas zonas dañadas se depositan sustancias grasas, formando las llamadas **placas de ateroma** [véase la ilustración 2.31]. Cuando las concentraciones de LDL son altas, el colesterol transportado se deposita dentro de las placas de ateroma. Todo ello conduce a la **aterosclerosis**, enfermedad caracterizada por el engrosamiento y pérdida de elasticidad de las paredes de las arterias, y relacionada con enfermedades cardiovasculares que conllevan un riesgo elevado de infarto de miocardio.

Por el contrario, las **HDL** eliminan el colesterol sobrante de las membranas celulares y de las paredes de las arterias y lo transportan hasta el hígado, donde es reutilizado o bien es excretado a través de la bilis (retira, pues, el colesterol de la sangre y algunos estudios muestran que altas cantidades de HDL en sangre protegen contra las enfermedades cardiovasculares).

1.6. Funciones de las proteínas

La gran diversidad de proteínas tiene su reflejo en el desempeño de múltiples funciones, que no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, una proteína de membrana —esto es, con función estructural— puede ser simultáneamente una enzima. Entre estas funciones cabe destacar:



- 1. Estructural.** Las proteínas están presentes en prácticamente todas las estructuras celulares; así, encontramos *glucoproteínas* en las membranas, *tubulina* en el citoesqueleto (una especie de armazón celular) y en los cilios y flagelos, *nucleoproteínas* en los cromosomas... También hallamos proteínas en el material extracelular, como el *colágeno* o las *queratinas*.
- 2. Enzimática.** Las reacciones metabólicas ocurren gracias a catalizadores (sustancias que las aceleran permaneciendo inalterables), específicos y de naturaleza proteínica, que reciben el nombre de enzimas; se estudiarán en la Unidad 4.
- 3. Transporte.** En los seres vivos el transporte de sustancias es esencial y, así, encontramos proteínas transportadoras asociadas a membranas, o solubles en el medio interno, como las ya citadas *lipoproteínas* y la *hemoglobina* (que transporta oxígeno en la sangre).
- 4. Reserva.** No es habitual que las proteínas funcionen como una reserva energética, pero sí como depósito de aminoácidos para el desarrollo del embrión. Es el caso de la *ovoalbúmina* de la clara de huevo, de la *gliadina* de la semilla de trigo o de la *hordeína* de la cebada.
- 5. Regulación hormonal.** Las hormonas son sustancias que, distribuidas por la sangre, alcanzan las llamadas células diana, donde regulan ciertos procesos metabólicos. Son ejemplos de hormonas proteínicas el *glucagón* y la *insulina* (que regulan los niveles de glucosa en la sangre), las segregadas por la hipófisis (como la *somatotropina*, que estimula el crecimiento de cartílagos y huesos) o la *tiroxina* (que activa el metabolismo celular y la producción de calor).
- 6. Defensiva.** Algunas proteínas participan en la defensa de los organismos de forma inespecífica, como la *trombina*, que interviene en la coagulación de la sangre, o de modo específico, como las *inmunoglobulinas* o anticuerpos, que se unen a sustancias extrañas y las neutralizan (aspecto este que se desarrollará en la Unidad 10).
- 7. Movimiento y contracción.** Son varias las proteínas con capacidad contráctil. Por ejemplo, la *actina* y la *miosina* son las responsables de la contracción y relajación de las fibras musculares. Otras proteínas, como la *tubulina* y la *dineína* de los cilios de los eucariotas, o la *flagelina* del flagelo bacteriano, son responsables del desplazamiento de las células.
- 8. Recepción y transducción de señales.** Muchas proteínas de la membrana plasmática actúan como receptores transformando, por ejemplo, la señal química de una hormona en una serie de modificaciones en el estado funcional de la célula.

Actividades

1. ¿A qué se deben las características particulares de cada aminoácido?
2. Clasifica justificadamente los siguientes aminoácidos atendiendo a su cadena lateral: glutamina (Gln), cisteína (Cys), ácido glutámico (Glu), lisina (Lys) y leucina (Leu).
3. La fenilalanina (Phe) se distingue de la tirosina (Tyr) en que no tiene un grupo $-OH$ unido al radical aromático (anillo de benceno), lo que la convierte en apolar. ¿Clasificarías a la fenilalanina en el mismo grupo que la tirosina? Razona la respuesta.
4. ¿Todos los aminoácidos presentan actividad óptica e estereoisomería? Razónalo.
5. Indica la carga eléctrica que tendrán a pH 1 y a pH 14 los siguientes aminoácidos: alanina (Ala), ácido aspártico (Asp) y lisina (Lys). Justifica la respuesta.
6. El **grupo peptídico** (integrado por los átomos de los grupos carboxilo y amino que participan en el enlace peptídico) forma un pequeño **dipolo eléctrico**. ¿Por qué?
7. Dos proteínas tienen los mismos aminoácidos en idéntica proporción pero ordenados de distinta manera, ¿tendrán igual estructura primaria? Razona la respuesta.
8. ¿Qué diferencia existe entre los enlaces presentes en la estructura primaria de las proteínas y los que estabilizan las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria?
9. ¿Qué aminoácido es “más incómodo” a la hora de formar una α -hélice? ¿Por qué?
10. Sabiendo que el pelo está básicamente formado por queratina, investiga en qué consisten los moldeados o “permanentes” del cabello.
11. ¿Cómo solucionan las proteínas globulares solubles en agua el problema de los aminoácidos que presentan radicales hidrófobos en su cadena lateral?
12. ¿Cuál puede ser la causa del rechazo a un órgano trasplantado?
13. Si se añade zumo de limón a un vaso de leche caliente observamos que esta se “corta” y aparece un precipitado, ¿qué ha sucedido?
14. ¿Por qué el calor es uno de los métodos más empleados para esterilizar materiales?
15. Como acabamos de ver, las proteínas se pueden clasificar en función de su forma, de su naturaleza química y de su conformación. Clasifica según estos criterios las siguientes proteínas: hemoglobina, colágeno y mioglobina.



Recuerda

Las proteínas

- Son las biomoléculas más abundantes y, junto con los ácidos nucleicos, los más importantes compuestos nitrogenados de los seres vivos.
- Están formadas por la unión, mediante enlaces peptídicos, de tan solo 21 tipos de aminoácidos (22 en las arqueas metanógenas) que, repetidos y ordenados de diferentes modos, pueden dar lugar a un número virtualmente ilimitado de combinaciones distintas.
- Su estructura está jerarquizada en niveles de complejidad creciente; así hablamos de estructura primaria, secundaria, supersecundaria (motivos), terciaria, de dominios (superterciaria) y cuaternaria. Los tipos de estructura secundaria más frecuentes son la α -hélice, la lamina β y el giro β .
- Su funcionalidad depende de la secuencia de aminoácidos (estructura primaria) y de su correcta disposición espacial (estructura terciaria y estructura cuaternaria). Realizan multitud de funciones: enzimática, estructural, de transporte, de movimiento, defensiva, de reserva...

2. Transporte a través de membranas

Como vimos en la Unidad 2, Singer y Nicholson propusieron en 1972 un modelo de membrana denominado **modelo del mosaico fluido**. Según dicho modelo, las membranas celulares estarían formadas por una bicapa lipídica y una serie de proteínas distribuidas dentro de la bicapa o bien asociadas a ella, tanto por la capa externa como por la interna. A los lípidos de la monocapa exterior también se podrían asociar glúcidos (glucolípidos), al igual que a las proteínas (glucoproteínas), formando el glucocáliz [véase la ilustración 2.38]. En la mayoría de las membranas hay un 50 por ciento de proteínas, un 40 por ciento de lípidos y un 10 por ciento de glúcidos.

2.1. Proteínas de la membrana plasmática y procesos de transporte

Las proteínas que forman parte de las membranas celulares, atendiendo a su disposición con respecto a la bicapa lipídica, se pueden clasificar en:

- 1. Proteínas intrínsecas o integrales.** Estas proteínas se hallan total o parcialmente inmersas en la bicapa lipídica. Por esta razón presentan un sector lipofílico en contacto con el entorno hidrófobo. En el caso de que atraviesen completamente la bicapa, una o más veces —**proteínas transmembranales**—, tendrán, además, dos zonas polares (hidrofílicas) en contacto con los medios acuosos intra y extracelular. Muchas se difunden con cierta libertad en el plano de la membrana, como si flotaran en un mar de lípidos, aunque las interacciones con el citoesqueleto restringen a menudo dicha movilidad. Pueden también, igual que los fosfolípidos, rotar sobre su eje y experimentar cambios conformacionales, pero no pueden girar de modo que la parte orientada al exterior de la célula se dirija al citoplasma (*flip-flop*).
- 2. Proteínas extrínsecas o periféricas.** Se hallan a ambos lados de la bicapa lipídica. Se trata de proteínas solubles, que en la mayoría de los casos están unidas por enlaces de hidrógeno o por interacciones electrostáticas a los dominios hidrofílicos de las proteínas intrínsecas y a las cabezas polares de los lípidos de la membrana.

Aun siendo los lípidos los principales responsables de la estructura e integridad de la bicapa, las proteínas desempeñan las funciones más importantes de la membrana. Entre ellas destacan la recepción de señales externas y su comunicación al

interior celular, la catálisis de reacciones o el transporte de nutrientes y otras sustancias. Estudiaremos aquí únicamente esta última función.

Transporte de sustancias a través de la membrana plasmática

Para realizar sus actividades y construir sus estructuras la célula debe ingresar determinadas sustancias del exterior, desde pequeños iones a grandes macromoléculas, y en ocasiones hasta objetos mayores, como virus y fragmentos de otras células. Por otro lado, y como consecuencia de la actividad celular, se generan desechos que se han de eliminar y productos elaborados que hay que exportar. Así, la membrana plasmática se halla en el centro de un intenso tráfico de materia en ambos sentidos. Los procesos relacionados con dicho transporte pueden ser:

<p>Transporte transmembranal de iones y pequeñas moléculas, que tiene lugar sin que se produzcan alteraciones visibles en la estructura de la membrana.</p>	Según las necesidades energéticas del proceso se distingue entre:	<p>Transporte pasivo a favor de gradiente de concentración (desde la zona de mayor a la de menor concentración) y sin gasto energético.</p>	
		<p>Transporte activo en contra del gradiente eléctrico o de concentración, por lo que supone un gasto de energía para la célula.</p>	
	Según el número de solutos transportados y su sentido, tendremos:	<p>Uniporte o transporte de una sola sustancia, sea de modo pasivo o activo.</p>	
		<p>Cotransporte o paso de dos sustancias al mismo tiempo. Se divide en:</p>	<p>Simporte, si las dos sustancias son transportadas en el mismo sentido</p>
<p>Transporte vesicular de partículas de elevada masa molecular, que conlleva una deformación de la membrana visible al microscopio.</p>	<p>Endocitosis, o captación de partículas del medio externo.</p>		
	<p>Exocitosis, o vertido de las partículas al medio extracelular.</p>		
	<p>Diacitosis o transcitosis, que permite a una partícula entrar por un polo de la célula, atravesar todo el citoplasma y salir por el polo opuesto.</p>		

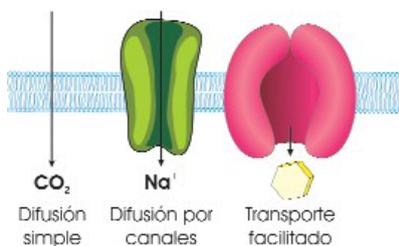


Ilustración 3.15. Algunos tipos de transporte pasivo a través de la membrana (Fuente: ASH).

Conviene manejar la terminología adecuada a la hora de estudiar todos estos procesos de transporte cuando están relacionados con la nutrición celular, distinguiendo entre ingestión (entrada de sustancias necesarias para el funcionamiento de la célula), excreción (eliminación de productos de desecho) y secreción (salida de sustancias útiles destinadas a la exportación).

2.2. Modalidades de transporte pasivo

Estos procesos no consumen energía; antes bien, se acompañan de una dispersión de energía (repásese lo explicado bajo el epígrafe 2.1 de la Unidad 1), es decir, de una *disminución de la*

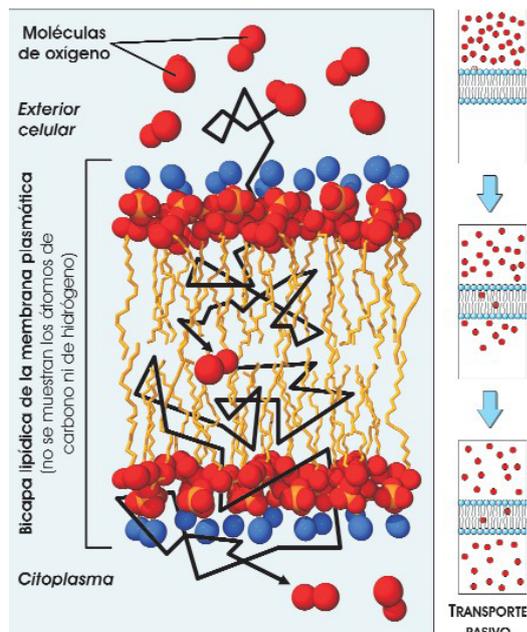


Ilustración 3.16. Difusión simple de gases. Los gases como el oxígeno (O_2) o el dióxido de carbono (CO_2) pueden difundir libremente a través de la membrana plasmática. Su movimiento es errático (flecha quebrada, a la izquierda), y ocurre en cualquier dirección; pero, en conjunto, y simplemente por razones estadísticas, hay un movimiento neto de moléculas desde la región más concentrada a la más diluida (derecha). (Fuente: ASH).

energía libre del sistema. Las modalidades de transporte pasivo son:

- 1. Difusión simple.** Las moléculas apolares pequeñas, como el O_2 , el CO_2 o el éter, se disuelven fácilmente en la bicapa lipídica y difunden rápidamente a su través, hasta que la concentración se equilibra a ambos lados de membrana. Las moléculas pequeñas polares pero no cargadas, como el agua o la urea, también difunden pasivamente, aunque más despacio [véase la ilustración 3.16].
- 2. Difusión a través de proteínas de canal.** La difusión a través de la bicapa lipídica se circunscribe a muy pocas moléculas; incluso algunas de ellas, como el agua, se transportan a mayor ritmo gracias a unas proteínas integrales llamadas **transportadores**.

Se comprenderá el papel de dichas proteínas si se analiza el transporte de iones (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- ...) a través de una clase de ellas, conocidas como **canales**. Para que los iones atraviesen la altamente hidrofóbica bicapa lipídica es necesario antes eliminar la **capa de solvatación** o hidratación que les rodea en disolución acuosa [véase la ilustración 1.28], y luego restaurarla al otro lado de la membrana. Con ese fin, las citadas proteínas establecen interacciones no covalentes con los iones deshidratados, mediante aminoácidos polares ubicados en el canal que delimitan; dichas interacciones reemplazan a los enlaces de hidrógeno con el agua y facilitan un paso hidrofílico a través de la membrana. La energía que se usa en romper la capa de solvatación se recupera cuando los iones se rehidratan, por lo que netamente no se consume energía en el proceso.

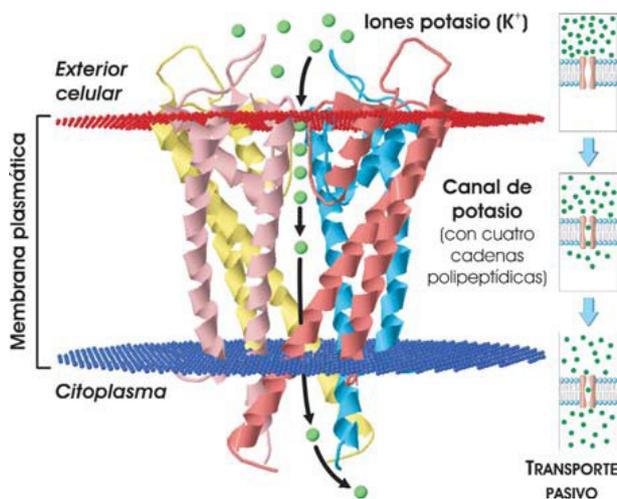


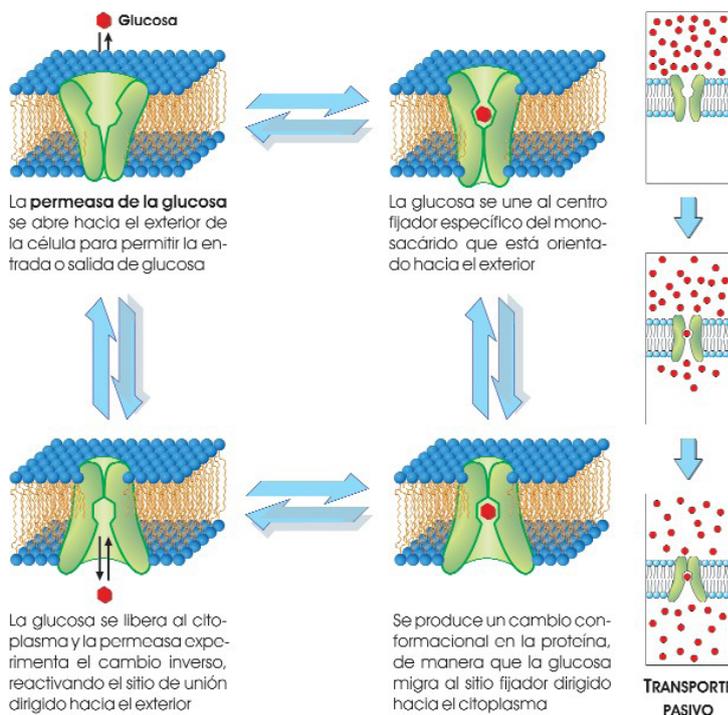
Ilustración 3.17. Transporte de iones a través de proteínas canal (Fuente: <http://opm.phar.umich.edu/> y ASH).

Existen canales específicos para cada tipo de ion. Los más comunes, los **canales de fuga de K^+** [véase la ilustración 3.17], se localizan en la membrana plasmática de casi todas las células animales y están permanentemente abiertos. La concentración de K^+ suele ser elevada en el interior celular, contrarrestando así las cargas negativas habituales en muchas macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos...); por tanto, el K^+ tenderá a salir de la célula impelido por su gradiente de concentración y, como las macromoléculas no pueden seguirle, se generará una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados que se conoce como **potencial de membrana**. Su valor, dependiendo del tipo de célula, varía entre -20 y -200 mV (negativo en el interior).

En general, no obstante, los canales solo se abren brevemente en respuesta a un cambio en el potencial de membrana (**canales regulados por voltaje**, como el que facilita la entrada de Na^+ a las neuronas) o a la unión a una molécula específica (**canales regulados por ligando**, como el canal de Ca^{2+} de las células musculares, que se abre al unirse al neurotransmisor).

3. Transporte mediado o facilitado. Es el que ocurre gracias a las **permeasas**. Se trata de uniportadores que facilitan la entrada o la salida de moléculas pequeñas, como monosacáridos, a favor de su gradiente de concentración.

Para ello se unen al soluto que debe transportarse y experimentan cambios conformacionales reversibles que permiten

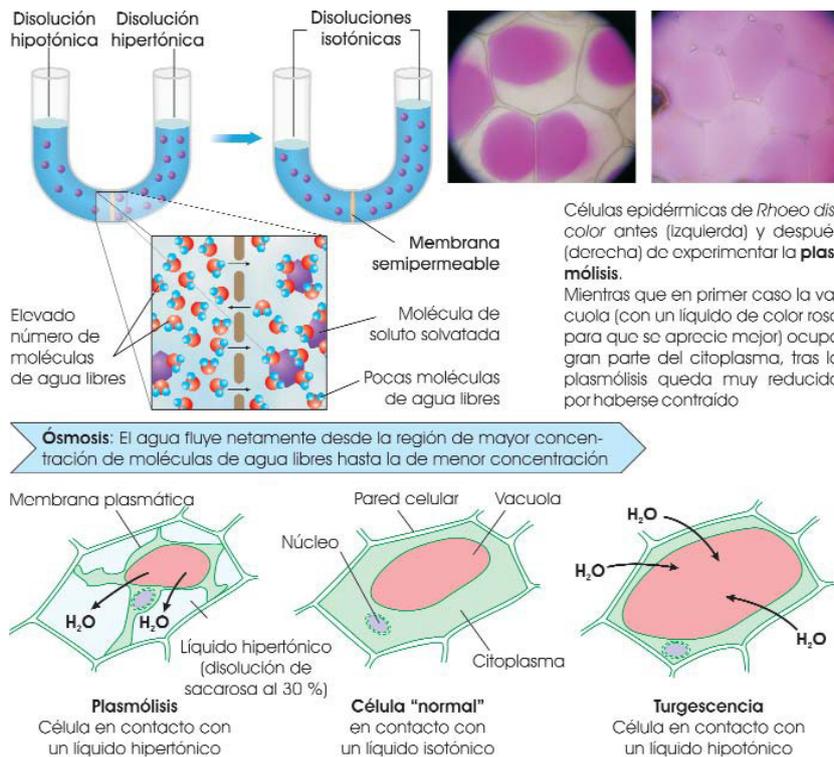


su transferencia [véase la ilustración 3.18]. Dicha unión es muy específica, hasta el punto de distinguir estereoisómeros de una misma sustancia; por ejemplo, solo existen permeasas para la D-glucosa. El transporte mediado es mucho más lento que la difusión libre, ya que en lugar de producirse por toda la bicapa lipídica lo hace a través de una cantidad limitada de moléculas de permeasa que, además, pueden saturarse (recibir soluto a un ritmo mayor del que se requiere para transportarlo).

4. Ósmosis. El transporte pasivo de agua a través de la membrana merece un tratamiento aparte. Ya hemos indicado que las bicapas lipídicas son poco permeables al agua, pero unas proteínas integrales llamadas **acuaporinas** proporcionan canales especiales para su rápido transporte a través de la membrana. En consecuencia, el agua se desplazará desde la región de menor concentración de soluto hasta la de mayor. Este proceso es la **ósmosis**.

Ilustración 3.18. La permeasa de glucosa es un transportador reversible: igual puede transportar glucosa desde el exterior al interior de la célula como en sentido inverso. El que proceda de una u otra manera dependerá de la distinta concentración de glucosa a ambos lados de la membrana: si hay más en el exterior, el ciclo esquematizado arriba transcurrirá en el sentido de las agujas del reloj; en caso contrario operará a la inversa (Fuente: ASH).

Ahora bien, ¿dónde es mayor la concentración: en el citoplasma o en el medio extracelular? Como ya se ha dicho, las células tienen macromoléculas muy cargadas, así como azúcares o aminoácidos, para los que la membrana plasmática es impermeable, y que atraen iones de signo opuesto. En principio, pues, la célula tendrá una mayor concentración de solutos en su interior respecto del exterior, (se dice que el interior celular es **hipertónico** y el exterior **hipotónico**), lo



que deja menos sitio para las moléculas de agua en el interior; como consecuencia, el agua tenderá a entrar en la célula hasta que ambas concentraciones se equilibren; entonces diremos que los medios externo e interno son **isotónicos** [véase la ilustración 3.19]. A medida que entra agua la célula se va hinchando (fenómeno conocido como **turgescencia**) y la presión en su interior (la llamada **presión osmótica**) puede aumentar hasta el punto de reventarla.

Para evitar esta catástrofe las células recurren a diversos mecanismos. De entrada hay que considerar que la presión osmótica depende del **número** de partículas disueltas, no de su **masa**²; por ello, una medida para relajar la presión osmótica es almacenar el combustible celular en forma de polisacáridos (almidón o glucógeno), y no como glucosa: un gramo de glucosa ejerce una presión mil veces superior a la de un gramo de polisacárido formado por mil restos de glucosa. Además, la **pared celular** de las plantas es lo suficientemente rígida como para resistir una alta presión osmótica e impedir que la célula estalle. Algunos protozoos de agua dulce poseen **vacuolas pulsátiles** que acumulan el exceso de agua y, cuando están llenas, se contraen y la expulsan al exterior. Según veremos, las células animales bombean activamente iones como Na⁺ hacia el líquido intersticial para compensar el exceso de solutos del citoplasma y reducir la presión osmótica.

Ilustración 3.19. Flujo osmótico, plasmólisis y turgescencia (Fuente: ASH y <http://commons.wikimedia.org/wiki/>).

Si el medio intracelular fuese hipotónico respecto al extracelular —lo que ocurriría, por ejemplo, al regar plantas con agua salada— se daría el fenómeno osmótico contrario, es decir, la salida de agua; en el caso de las células vegetales observaríamos cómo se deshidratan, lo que conduciría a la separación de la membrana plasmática de la pared celular y, finalmente, a la muerte celular (**plasmólisis**) [véase la ilustración 3.19].

² Además de la presión osmótica, existen otras propiedades del agua que dependen solo del número de moléculas de soluto por unidad de volumen (es decir, de la concentración), como, por ejemplo, los puntos de fusión y de ebullición. Estas propiedades se llaman **propiedades coligativas** ("ligadas").

Diálisis

En bioquímica, la diálisis es el proceso de separar las moléculas en una solución por la diferencia en sus índices de difusión a través de una membrana semipermeable, esto es, una membrana que deja pasar el disolvente pero no el soluto. Esta técnica que funciona con el mismo principio que diálisis médica.

Básicamente, el procedimiento es como sigue. Se coloca una solución con varios tipos de moléculas en una bolsa semipermeable —por ejemplo, en una membrana de celulosa con poros— que posteriormente es sellada, tras lo cual se coloca en un recipiente con una solución diferente o con agua pura.

El resultado es que las moléculas lo suficientemente pequeñas como para pasar a través de los poros (a menudo agua, sales y otras moléculas pequeñas) tienden a moverse a través de la membrana en la dirección de la concentración más baja [véase la ilustración 3.20]. Las moléculas más grandes (a menudo proteínas, ADN, o polisacáridos), que tiene dimensiones significativamente mayores que el diámetro del poro, son retenidas dentro de la bolsa de diálisis.

Esta técnica se utiliza, por ejemplo, para separar sales de una solución de proteínas, pero no sirve para separar distintos tipos de proteína, puesto que todas ellas presentan gran tamaño molecular y ninguna puede atravesar los poros.

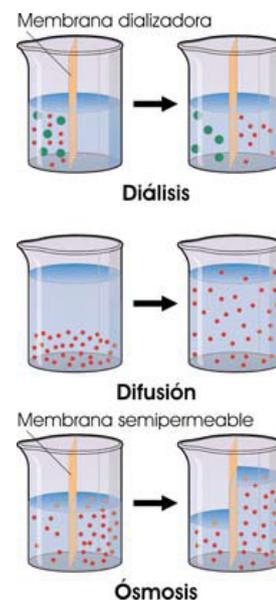


Ilustración 3.20. Esquema comparativo de los procesos de diálisis, difusión y ósmosis (Fuente: ASH).

2.3. Modalidades de transporte activo

El transporte activo se realiza en contra de un gradiente de concentración, de un gradiente eléctrico o de ambos (electroquímico). Por lo tanto, solo ocurrirá si se acopla a un proceso que libere energía. Según cuál sea dicha fuente de energía podemos distinguir:

1. Transporte activo primario. Tiene lugar gracias a proteínas de membrana llamadas **bombas**, que obtienen energía a partir de la hidrólisis de ATP (proceso que se detallará en la Unidad 8). Entre las distintas clases de bombas cabe citar:

A. Bombas de clase P, así llamadas porque el ATP las fosforila (o sea, les añade un grupo fosforilo, representado por P) reversiblemente, induciendo

en ellas un cambio conformacional que obliga a los cationes a moverse [véase la ilustración 3.21]. Un ejemplo es la **bomba de Na⁺/K⁺**, un antiportador que introduce dos iones K⁺ (compensando así los que se pierden por el canal de fuga de K⁺) y extrae tres Na⁺ [véase la ilustración 3.22]; el continuo bombeo de Na⁺, tarea en la

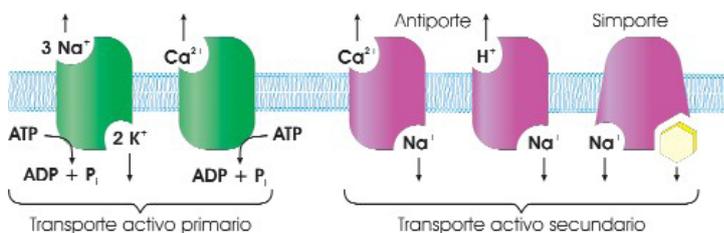


Ilustración 3.21. Algunos tipos de transporte activo a través de la membrana plasmática (Fuente: ASH).

que un ser humano en reposo invierte el 25 por ciento de su consumo energético, mantiene una baja concentración intracelular de iones, lo que impide la entrada masiva de agua por ósmosis en las células animales.

Otro ejemplo es la **bomba de Ca^{2+}** de las células musculares, que extrae dicho ion del citosol y lo almacena en una red de sacos membranosos conocida como **retículo sarcoplásmico**, lo que induce la relajación muscular — cuando llega la señal adecuada, el calcio se libera masivamente al **citosol** y se desencadena la contracción muscular—. En la membrana plasmática existe también una bomba que expulsa Ca^{2+} hacia el exterior de la célula.

- B.** *Bombas de clase F*, que transportan H^+ en un proceso en el que no se generan intermediarios fosforilados. La **ATPasa FoF1** de la membrana de las mitocondrias y la **ATPasa CFoF1** de los cloroplastos son bombas F involucradas en la síntesis de ATP que se estudiarán en las unidades 8 y 9, respectivamente.
- C.** *Bombas de clase V*, similares a las F pero situadas en las membranas de compartimentos intracelulares (genéricamente conocidos como *vacuolas*; de ahí la V) a cuyo interior bombean H^+ , aumentando su acidez.

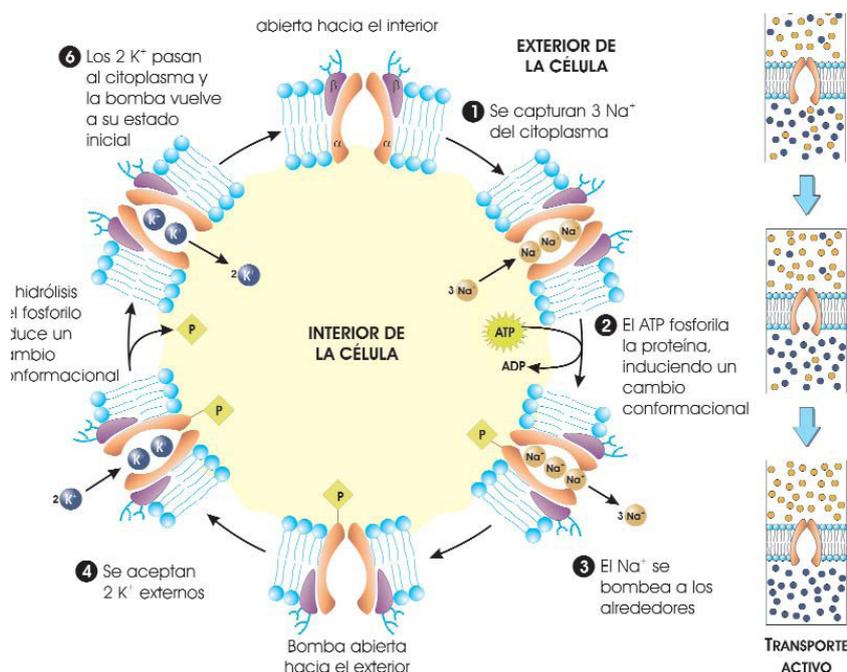
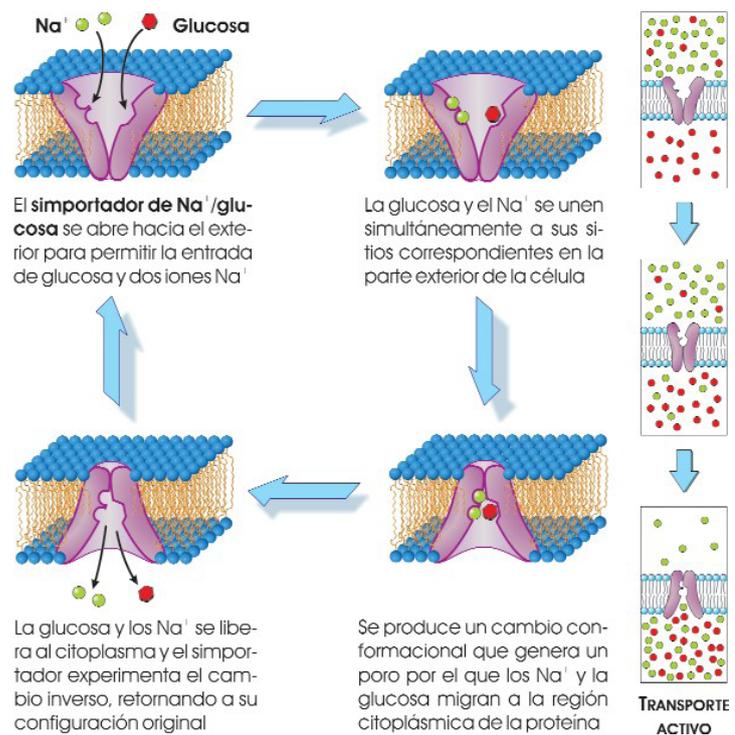


Ilustración 3.22. Mecanismo de la bomba de Na^+/K^+ (Fuente: ASH).

2. Transporte activo secundario. Se da cuando un antiportador o un simportador impulsa a un soluto en contra de su gradiente de concentración, usando para ello la energía liberada en el flujo a favor de gradiente de otro soluto —que, previamente, había sido bombeado “cuesta arriba” mediante un transporte activo primario—. Son ejemplos de esta modalidad los siguientes:

- El **simportador de Na⁺/glucosa** [véanse las ilustraciones 3.21 y 3.23], localizado en las células que revisten la mucosa del intestino delgado, bombea glucosa desde la luz intestinal gracias al transporte paralelo de Na⁺, cuya concentración externa es elevada al ser continuamente extraído por la bomba de Na⁺/K⁺.
- El **antiportador de Na⁺/Ca²⁺** [véase la ilustración 3.21], que sustituye a la bomba de Ca²⁺ en las células musculares del corazón, aprovecha la entrada pasiva de Na⁺ para expulsar activamente Ca²⁺ y reducir la fuerza de la contracción cardíaca.

Ilustración 3.23. El simportador de Na⁺/glucosa es capaz de bombear moléculas de glucosa en contra de un gradiente de concentración (ya que, aunque la célula tenga más glucosa que en el exterior, necesitará incorporar aún más para mantener sus funciones vitales). La energía necesaria la obtiene de la difusión de iones Na⁺ a favor de un gradiente de concentración (la concentración de Na⁺ es mayor en el medio extracelular). (Fuente: ASH).



2.4. Transporte vesicular

En las células procariontas todo el intercambio de materia con el exterior transcurre a través de la membrana plasmática, mediante los mecanismos ya descritos. Pero las células eucariotas han desarrollado además un complejo sistema de membranas internas que les permite englobar macromoléculas y partículas de gran tamaño — proceso conocido como **endocitosis**— y digerirlas dentro de la propia célula con las enzimas almacenadas en los **lisosomas**. Este sistema de membranas faculta asimismo a las células eucariotas para modificar proteínas recién sintetizadas, almacenarlas y secretarlas cuando son necesarias mediante el proceso denominado **exocitosis**.

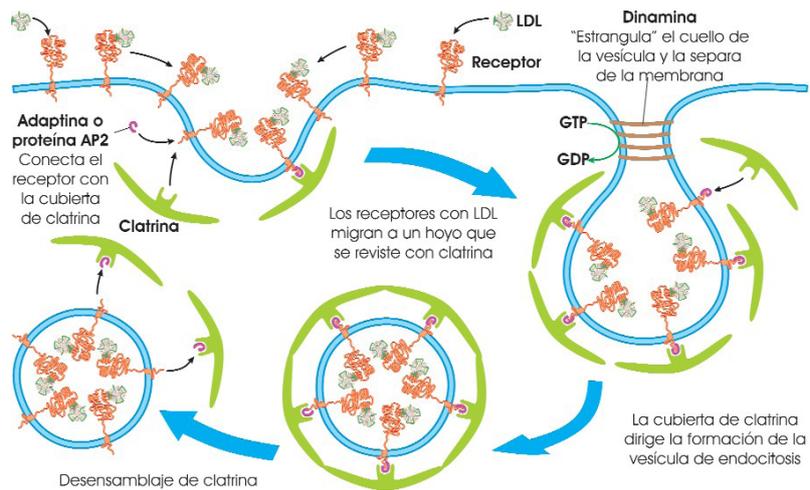


Ilustración 3.24. La absorción de colesterol, transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL), es un ejemplo de endocitosis mediada por receptor (Fuente: ASH).

La ruta endocítica

En la endocitosis, el material que ingiere la célula es rodeado por una porción de la membrana plasmática, que primero experimenta una invaginación (repliegue hacia el interior) y luego se estrangula, originando una **vesícula endocítica**. Según la naturaleza de las partículas englobadas y del tipo de vesícula que se forme se distinguen varias formas de endocitosis:

1. Endocitosis mediada por receptor. Este proceso comprende las siguientes etapas:

- Unos receptores específicos de la membrana plasmática reconocen y se unen a las moléculas a ingresar (los *ligandos*).
- Los receptores unidos a sus ligandos difunden hasta regiones especializadas de la membrana, los **hoyos o depresiones revestidas de clatrina**, que a su vez excluyen a otras proteínas de membrana. La clatrina es una proteína filamentosa que se ensambla en la cara interna de la membrana formando una red de pentágonos y hexágonos semejante a un cesto, e induce la deformación de los hoyos hasta convertirlos en **vesículas revestidas**; en el proceso participan otras proteínas, como las *adaptinas* o la *dinamina* [véase la ilustración 3.24].
- Cuando la vesícula se ha separado de la membrana se libera rápidamente de la cubierta de clatrina (que se dirige a la membrana para formar nuevos hoyos revestidos) y experimenta una creciente acidificación de su medio interno debida a bombas de clase V que inyectan H^+ . Como consecuencia, los ligandos se disocian progresivamente de sus receptores.

- Simultáneamente se añaden, por fusión, nuevas vesículas recién llegadas de la membrana con su carga de receptores y ligandos, a la par que los receptores desprovistos de sus ligandos se agrupan en vesículas aplanadas que retornan a la membrana plasmática, reciclándolos. Así pues, nos encontramos frente a una especie de *intercambiador* en la ruta de importación de la célula. Este orgánulo se llama **endosoma**. Habitualmente los endosomas, o porciones de ellos, se fusionan con **lisosomas primarios** —vesículas cargadas de enzimas hidrolíticas que digieren a los ligandos—, como veremos en la Unidad 9.

Se conocen más de veinticinco receptores diferentes que utilizan la ruta de los hoyos revestidos de clatrina, como los receptores de **LDL**, esto es, las lipoproteínas que transportan colesterol [véase la ilustración 3.24], o los de **transferrina** —una proteína que transporta hierro por la sangre—. Ciertos casos de *hipercolesterolemia familiar* están directamente relacionados con la síntesis defectuosa de los receptores de LDL.

- 2. Pinocitosis.** Este término, derivado del griego *pinō* (“beber”), alude a la captación inespecífica de pequeñas gotas de líquido extracelular y del material disuelto en él, mediante la formación de *vesículas pinocíticas*; estas suelen estar revestidas de clatrina, aunque a menudo la pinocitosis se inicia en **caveolas** (pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática) recubiertas de una proteína llamada *caveolina*. Hay células que ingieren cada media hora una cantidad de líquido igual a la octava parte de su propio volumen... junto con *toda* su membrana plasmática. Es evidente que la membrana que se adentra mediante pinocitosis debe retornar rápidamente a la superficie por exocitosis; de hecho, la pinocitosis es la principal proveedora de membranas para formar vesículas de exocitosis.
- 3. Fagocitosis.** En el caso de grandes partículas como microorganismos o restos celulares, algunas células emiten **pseudópodos**, proyecciones de la membrana y del citoplasma dirigidas por **actina** (una proteína contráctil del **citoesqueleto**) que rodean la partícula a ingerir hasta formar una vesícula de gran tamaño — el **fagosoma**—; posteriormente, el fagosoma se fusionará con un lisosoma primario para digerir la partícula [véase la ilustración 3.25]. Diversos protozoos se alimentan por fagocitosis, pero en los animales solo ciertas células sanguíneas, como los **macrófagos**, llevan a cabo este proceso, y siempre con el fin de eliminar microorganismos infecciosos o células moribundas (cien mil millones de glóbulos rojos de una persona se fagocitan así cada día). La fagocitosis no es un proceso inespecífico, ya que depende de receptores de anticuerpos y de otras proteínas que previamente se unen al intruso, como veremos en la Unidad 10 (y anticipamos en la ilustración 3.25).

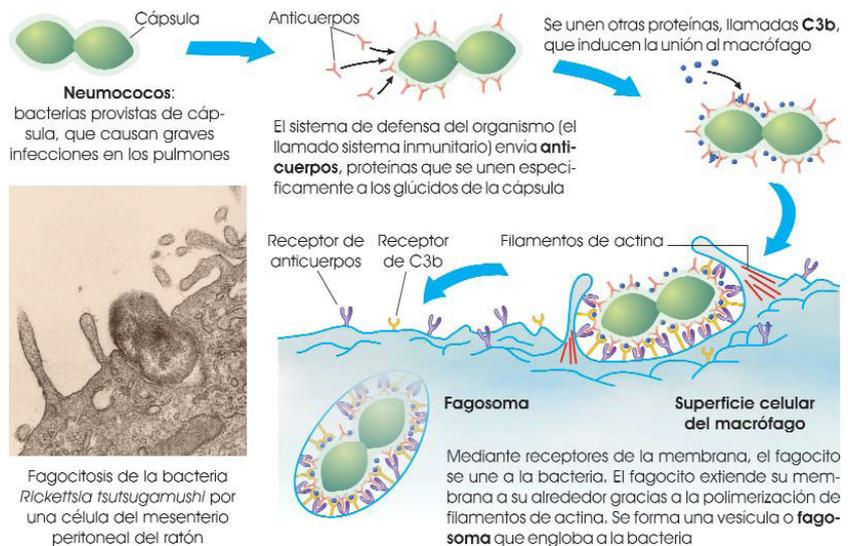


Ilustración 3.25. Fagocitosis de bacterias: un macrófago fagocita un neumococo, y una célula del mesenterio a una *Rickettsia* (Fuentes: <http://phil.cdc.gov/phil> y ASH).

La maquinaria de exportación celular

La fusión de **vesículas de transporte** procedentes del citoplasma con la membrana plasmática (**exocitosis**) es el proceso complementario a la endocitosis.

Las proteínas de membrana y los lípidos de tales vesículas aportan nuevos componentes a la membrana plasmática — con el fin de mantener constante el área de su superficie, detrída continuamente por la endocitosis—, mientras que las proteínas solubles de su interior son secretadas para formar parte de la matriz extracelular.

Toda célula eucariota presenta esta, así llamada, **secreción constitutiva**. Pero muchas células disponen además de una segunda ruta secretora, en la que múltiples productos sintetizados por ellas (hormonas, proteínas del plasma sanguíneo, enzimas digestivas...) se almacenan en **vesículas de secreción**, y solo se liberan si las células reciben una señal específica procedente de un estímulo externo; es la llamada **secreción regulada**, propia de células especializadas, como las de las glándulas **exocrinas** (que segregan sus productos sobre la superficie del cuerpo o en una cavidad interna, en particular en el tubo digestivo; por ejemplo, las sudoríparas, el páncreas...) o **endocrinas** (que segregan sus productos a los líquidos circulantes; por ejemplo, la tiroides, la hipófisis...). Por último, en los protozoos la exocitosis tiene una función excretora.

La elaboración de productos de exportación y su empaquetamiento en vesículas de transporte corren a cargo de una compleja cadena de montaje constituida por dos sistemas de membranas: el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi.

1. Retículo endoplasmático (RE). Es una red de sáculos aplanados y túbulos ramificados que se extiende por todo el citoplasma, en continuidad con la envoltura nuclear [véase la Unidad 5]. Los túbulos y sáculos están seguramente interconectados, de modo que la membrana del RE delimita un único espacio interno conocido como **lumen del RE**. La membrana del RE está constituida de acuerdo con el mismo patrón de bicapa lipoproteínica que identifica a la membrana plasmática, aunque exhibe una peculiaridad: su cara citosólica, la externa, se halla tachonada por grandes corpúsculos. Se trata de **ribosomas**, auténticas factorías con las que toparemos de nuevo al final de la Unidad 6. Muchas de las proteínas que fabrican, destinadas sobre todo a la exportación, son inyectadas al interior de los túbulos a través de poros proteínicos llamados **translocos**; otras, que acabarán residiendo en la membrana plasmática o en la de algún otro orgánulo, se quedan en la membrana del RE.

Las regiones del RE en las que abundan los ribosomas forman el **retículo endoplasmático rugoso (RER)**, así llamado por el aspecto que presenta al microscopio electrónico. Aquí, las proteínas sintetizadas por los ribosomas experimentan diversas modificaciones, la principal de las cuales es la **glucosilación**, esto es, la adición de un oligosacárido formado por 14 restos de *N*-acetil glucosamina, manosa y glucosa. En muchos casos el oligosacárido sufre una “poda” de restos de glucosa terminales, lo que sirve como señal de que la proteína está correctamente plegada; en caso contrario, las *chaperonas* pueden facilitar su plegamiento, y si no lo logran (lo que a veces ocurre a un 80 por ciento de ellas), las proteínas mal plegadas abandonarán el RER por el mismo conducto que les sirvió de entrada para ser degradadas en el citosol.

A medida que las proteínas avanzan por el RE atraviesan cámaras en las que disminuye paulatinamente la densidad de ribosomas adheridos a sus membranas. Estas adquieren un aspecto más terso, lo que motiva el nombre de **retículo endoplasmático liso (REL)** con el que se conocen dichas regiones. En muchas células son escasas, y sirven solo como lugares de donde emergen vesículas de transporte de proteínas y lípidos recién fabricados hacia el aparato de Golgi. Pero en algunas células especializadas el REL abunda, y desempeña otras funciones:

- *Síntesis de casi todos los lípidos de membrana*, como los fosfolípidos y el colesterol y, en determinadas células, de hormonas esteroideas. En las células del hígado (hepatocitos), el REL fabrica lipoproteínas, como las LDL.
- *Reacciones de detoxificación*. El REL de los hepatocitos convierte fármacos insolubles en agua y compuestos derivados del metabolismo, cuya acumulación resultaría tóxica, en sustancias hidrosolubles eliminables con la orina. El

REL de protozoos y macrófagos contribuye a deshacerse de residuos de la digestión de partículas ingeridas por endocitosis.

- **Secuestro de Ca^{2+}** del citosol y su posterior liberación, en respuesta rápida a señales extracelulares (como estímulos nerviosos). En los miocitos, o células musculares, hay regiones del REL especializadas en esta función que forman el **retículo sarcoplásmico** —el cual rodea a las miofibrillas de dos proteínas contráctiles, la actina y la miosina—, ya citado al hablar del transporte activo.

2. Aparato de Golgi. Muchas de las proteínas que han sido correctamente plegadas y ensambladas en el RE son empaquetadas en vesículas de transporte revestidas de **COP II** —proteína análoga a la clatrina— que se dirigen hacia la siguiente etapa de la vía secretora: el **aparato o complejo de Golgi**.

Descubierto en 1898 por el médico e histólogo italiano Camillo Golgi —quien, como vimos en la Unidad 1, inventó un método de tinción que lleva su nombre—, está formado por sacos aplanados o **cisternas** que se apilan formando agrupaciones llamadas **dictiosomas**. Un dictiosoma suele contener entre 4 y 6 cisternas (en algunos protozoos puede haber hasta 60), mientras que el número de dictiosomas varía entre 5 o 6 y varias decenas, según el tipo de célula.

Cada dictiosoma presenta una **cara cis** próxima al RE y una **cara trans** orientada a la superficie celular. Ambas caras están estrechamente asociadas a sendas redes de estructuras tubulares y cisternas: la **red del cis-Golgi** y la **red del trans-Golgi**, respectivamente. La red del *cis*-Golgi se forma por fusión de vesículas procedentes del RE, y su comportamiento recuerda al de los endosomas: algunas de las proteínas que ingresan en ella retornan al RE en vesículas revestidas de la proteína **COP I**; otras continúan a través del dictiosoma, pasando primero por el compartimento *cis*-Golgi (las cisternas adyacentes a la cara *cis*), luego por el *medial* (la cisterna central del dictiosoma) y, finalmente, por las cisternas de la cara *trans*.

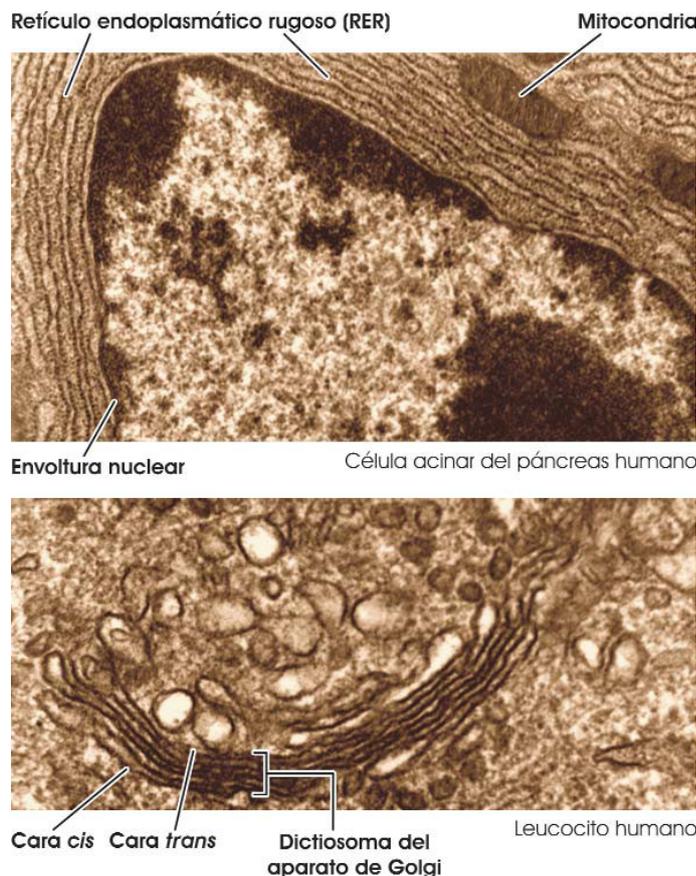


Ilustración 3.26. Fotografías tomadas con el MET del retículo endoplasmático rugoso (arriba) y del aparato de Golgi (abajo). (Fuente: <http://remf.dartmouth.edu/imagesindex.html>).

Existe cierto debate acerca de cómo las proteínas y los lípidos se desplazan de una cisterna a otra. Primeramente se pensó en vesículas de transporte que se formarían en una cisterna y se

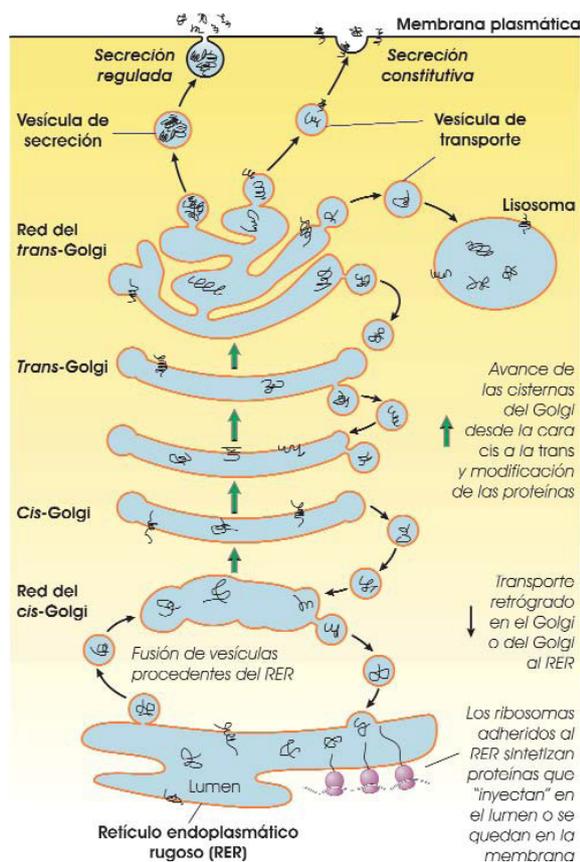


Ilustración 3.27. La vía secretora en la síntesis y la distribución de las proteínas sintetizadas por los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (Fuente: ASH).

fusionarían con la siguiente; según un modelo alternativo —aunque no excluyente—, son las propias cisternas las que se desplazan físicamente, con su contenido, desde la cara *cis* a la *trans*: la red del *cis*-Golgi “madura” hasta formar una cisterna *cis*, esta se transforma en una medial... Sea cual sea el mecanismo [véase la ilustración 3.27], hay dos hechos bien establecidos:

- A lo largo de su recorrido a través del dictiosoma, los lípidos y las proteínas experimentan cambios en los oligosacáridos adquiridos en el RE, así como la adición de nuevos azúcares, de grupos fosforilo o de ácidos grasos, transformándose en moléculas biológicamente activas.
- Las enzimas que actúan en cada compartimento del aparato de Golgi inevitablemente se desplazan, junto con las proteínas y lípidos a los que modifican, hacia compartimentos más avanzados, por lo que es necesario recuperarlas mediante vesículas de **transporte retrógrado** [véase, de nuevo, la ilustración 3.27].

La mayoría de las proteínas alcanza finalmente la red del *trans*-Golgi, una especie de oficina de correos celular donde las proteínas son *clasificadas, empaquetadas* en vesículas de transporte revestidas de clatrina y *enviadas* a un destino. El mecanismo de clasificación depende de modificaciones introducidas en las proteínas a lo largo de su recorrido por el aparato de Golgi:

- a. La presencia de manosa fosforilada etiqueta a una proteína como *enzima hidrolítica* y la selecciona para su empaquetamiento en una vesícula destinada a un **lisosoma**.
- b. Según parece, otras señales análogas dirigen a las *proteínas de secreción* al interior de **vesículas de secreción regulada**.
- c. Por último, las proteínas que no cuentan con ninguna señal particular son transportadas directamente a la superficie celular mediante la vía de la **secreción constitutiva**, explicada al comienzo de este epígrafe.

2.5. Transporte a través de células epiteliales

Las células que tapizan la mucosa intestinal, las paredes del estómago o los túbulos renales presentan algunas peculiaridades en lo referente al transporte. Estas células forman un tejido conocido como **epitelio** y se hallan **polarizadas**, esto es, uno de sus lados tiene estructuras y funciones diferentes de las del lado

opuesto. Así, en las células epiteliales del intestino es posible distinguir claramente:

- Una **superficie apical** orientada a la luz intestinal, especializada en la absorción de nutrientes. Presenta unos repliegues o **microvellosidades** que se forman a partir de filamentos del **citoesqueleto** y sirven para aumentar la superficie de absorción sin incrementar el volumen total de la célula [véase la *ilustración 3.28*].
- Una **superficie basolateral**, formada por las zonas basal y lateral de la membrana plasmática, que media el transporte de nutrientes desde la célula hacia la sangre.

La polarización celular es necesaria para que el transporte, tanto transmembranal como vesicular, ocurra según una dirección única:

1. Transporte transmembranal. Por ejemplo, en la superficie apical del epitelio intestinal está el simportador de Na^+ /glucosa, que **importa** glucosa desde la luz intestinal hasta el citoplasma en contra de su gradiente de concentración, acoplada a la entrada energéticamente favorable de Na^+ . En la membrana basolateral, en cambio, se ubica una *permeasa* que **exporta** glucosa desde la célula hasta el líquido circulante a favor de gradiente, así como la *bomba de Na^+ / K^+* , que expulsa todo el Na^+ que ha entrado. El resultado neto es la transferencia selectiva de glucosa y Na^+ a través de las células del epitelio; y se lleva a cabo porque las proteínas específicas de cada etapa se concentran en lugares distintos de la membrana plasmática.

2. Transporte vesicular. A menudo, la endocitosis en una de las superficies de las células epiteliales va seguida de la exocitosis en el lado opuesto. Este proceso recibe el nombre de **diacitosis** (del griego *día*, “a través de”) o **transcitosis** y permite, por ejemplo, que los anticuerpos de la leche materna

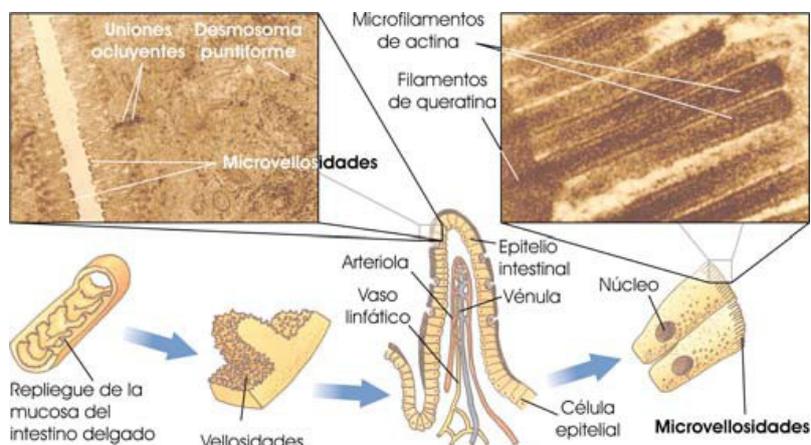


Ilustración 3.28. Vellosidades y microvellosidades del epitelio intestinal (Fuentes: <http://remf.dartmouth.edu/imagesindex.html> y ASH).

atravesen el epitelio intestinal de un bebé y se distribuyan por su torrente sanguíneo: tras ser captados por receptores en la superficie apical, englobados en vesículas revestidas y transferidos a endosomas se desplazan, en lugar de a un lisosoma, a un compartimento llamado **endosoma de reciclaje**; desde el mismo, se dirigen en vesículas de exocitosis hacia la superficie basolateral.

Uniones intercelulares

Puesto que las proteínas de membrana pueden difundirse a través de la bicapa lipídica, ¿qué impide a las proteínas del lado apical de una célula epitelial mezclarse con las del basolateral, destruyendo así la polarización celular? La respuesta reside en las **uniones intercelulares** [véase la ilustración 3.29], complejos de proteínas transmembranales que se localizan (sobre todo en epitelios, pero también en otros tejidos animales) en las regiones de contacto entre células vecinas o entre una célula y la matriz extracelular. Entre ellas se distinguen:

- 1. Uniones oclusivas** (*uniones estrechas* en vertebrados o *uniones septadas* en invertebrados), que forman una especie de cinturón o barrera contra la migración de proteínas de membrana entre las regiones apical y basolateral. También sellan los espacios existentes entre células vecinas, limitando la difusión hacia la luz intestinal de los nutrientes ya bombeados.
- 2. Uniones de anclaje**, que conectan el citoesqueleto de una célula al de sus vecinas o a la matriz extracelular, formando una sólida estructura capaz de resistir tensiones mecánicas. Entre ellas, las llamadas **uniones adherentes** forman una banda continua justo por debajo de las uniones oclusivas, mientras que los **desmosomas** son como “puntos de soldadura” entre *placas de anclaje* proteínicas de células vecinas. Son típicas de la epidermis.
- 3. Uniones comunicantes**, como las **uniones en hendidura**. Constan de dos *conexones* (agregados hexagonales de la proteína *conexina*), incrustados en la superficie de sendas células; al alinearse forman un canal acuoso que las conecta y permite el intercambio de iones y pequeñas moléculas entre ellas. De este modo se transmiten impulsos nerviosos entre ciertas neuronas o se sincroniza la contracción de las fibras musculares cardíacas.

En las células vegetales hay uniones comunicantes llamadas **plasmodesmos** [véase la ilustración 2.16], que a modo de finos canales atraviesan las paredes de células contiguas; la membrana plasmática de ambas células se continúa en cada plasmodesmo. Su formación tiene lugar durante la división celular, en el momento de la síntesis de la nueva pared que servirá de separación entre las dos células hijas, aunque también pueden insertarse en una pared celular primaria ya existente formando agrupacio-

nes llamadas **campos de poros primarios**. En estas estructuras se inhibe el depósito de celulosa durante la formación de la pared secundaria, tras lo cual los campos de poros primarios pasan a denominarse **punteaduras**.

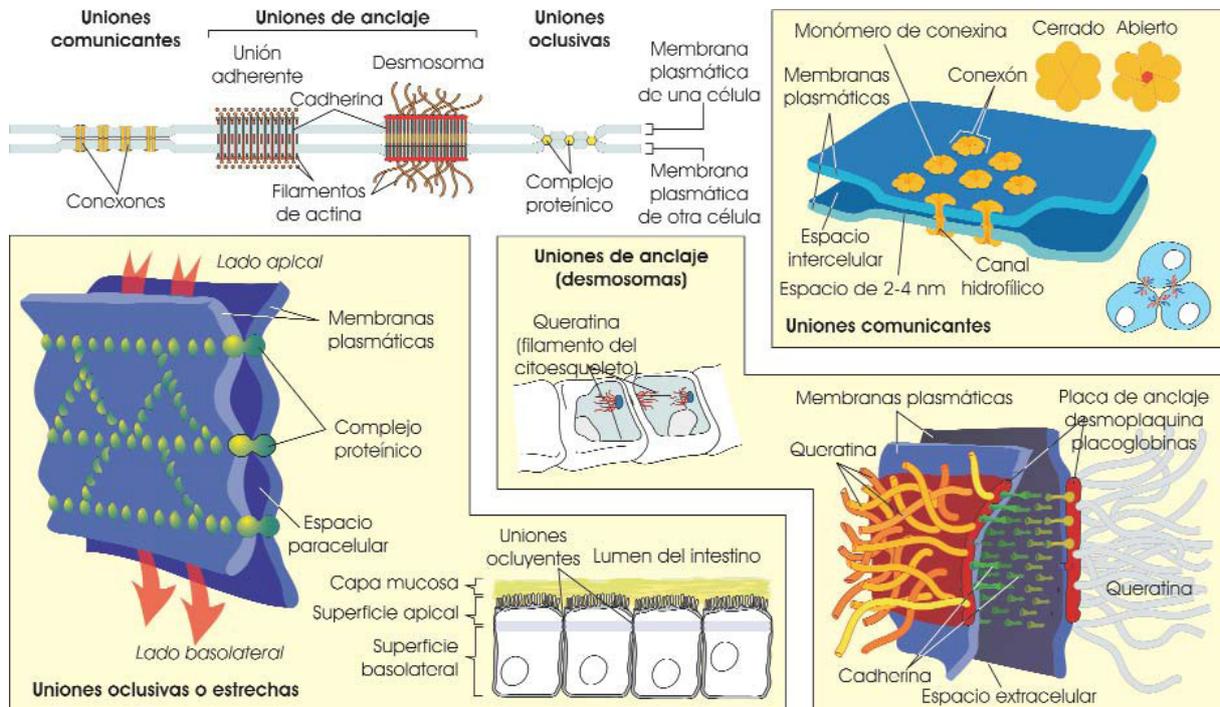


Ilustración 3.29. Uniones intercelulares: desmosomas, uniones oclusivas y comunicantes (Fuente: <http://commons.wikimedia.org/wiki/>).

Actividades

16. ¿Por que una hormona esteroidea atraviesa fácilmente la membrana plasmática?
17. El antibiótico **gramicidina** es un ionóforo (molécula hidrofóbica que se fija a uno o varios iones metálicos y es capaz de difundir a través de la membrana, transportando consigo los iones), ¿cuál será su mecanismo de acción?
18. Un tubo en forma de U está dividido en su parte central por una membrana que es impermeable al almidón pero permeable al agua. Se coloca un determinado volumen de una solución de almidón al 10 % en la mitad derecha del tubo, y el mismo volumen de una solución de almidón al 6 % en la mitad izquierda; ¿qué acontecimiento tendrá lugar? Razónalo.
19. A 20 °C la presión osmótica de una disolución 10 mM de glucosa es de 0,24 atmósferas, ¿cuál será en idénticas condiciones la de una disolución 10 mM de glucógeno (con 20.000 restos de glucosa por molécula)? ¿Y la de una disolución 10 mM de NaCl?

20. Introducimos durante unos minutos eritrocitos en tres tubos de ensayo que contienen un medio isotónico respecto a su citoplasma (tubo 1), hipertónico (tubo 2) o hipotónico (tubo 3). ¿Cómo se verán los eritrocitos al microscopio en cada uno de los tres experimentos?
21. La **oubaína**, un veneno extraído de ciertos árboles de Somalia, inhibe la bomba de Na^+/K^+ . ¿Por qué se hinchan muchas células animales al tratarlas con oubaína? ¿Por qué se utiliza como fármaco para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca?
22. La **terapia rehidratante oral** ha salvado millones de vidas en países afectados por el cólera: la deshidratación causada por la diarrea se combate eficazmente ingiriendo una solución de azúcar y sal. ¿En qué se fundamenta esta práctica?
23. ¿Qué tipo de proteínas de la membrana intervienen en la endocitosis mediada por receptor? ¿Existe algún tipo de especificidad en esta modalidad de transporte?
24. Explica para qué se fusionan las vesículas de endocitosis con los lisosomas.
25. Indica si los siguientes procesos son de excreción, de secreción constitutiva o de secreción regulada: liberación de enzimas digestivas, liberación de neurotransmisores durante la transmisión del impulso nervioso, fusión de vesículas con la membrana plasmática, eliminación de sustancias tóxicas por las células hepáticas, exocitosis de hormonas.
26. ¿Qué tipo de células contendrá mayor número de ribosomas, una que almacena grasas u otra que fabrica nuevas células, como las epidérmicas? Razona la respuesta.
27. Los glóbulos rojos de los mamíferos carecen de núcleo. ¿Su retículo endoplasmático estará más o menos desarrollado que el de una célula nucleada? Razona la respuesta.
28. ¿Es posible que en una célula coexista un retículo endoplasmático liso y un aparato de Golgi, ambos muy desarrollados? Razona la respuesta.
29. Realiza un esquema que represente la ruta que sigue una proteína desde su síntesis hasta su exportación fuera de la célula.
30. Algunas arritmias cardíacas graves están relacionadas con fallos en la síntesis de determinadas proteínas que participan en las uniones intercelulares. ¿Qué tipo de uniones se verán afectadas? ¿Y qué proteínas?



Recuerda

- Las proteínas de membrana pueden ser **integrales**, si atraviesan completamente la bicapa, o **periféricas**, si están asociadas a la cara externa o interna de la misma. Desempeñan funciones muy importantes, como el intercambio de sustancias entre el medio y la célula.
- El intercambio de materia entre el exterior y el interior de la célula puede realizarse:
 - ▶ *Sin modificación apreciable de la membrana plasmática*, cuando se limita a moléculas de pequeño tamaño. Puede tener lugar por **difusión simple** o a través de **canales**, por **difusión facilitada** mediante **permeasas** (sin gasto de energía en todos los casos) o por **transporte activo** (con gasto de energía). Un caso especial es la **ósmosis**, o paso de agua de un medio diluido (**hipotónico**) a otro más concentrado (**hipertónico**) a través de una membrana semipermeable.
 - ▶ *Con deformación de la membrana plasmática*, para incorporar o secretar partículas de gran tamaño, mediante los procesos de **endocitosis** (mediada por receptor, pinocitosis o fagocitosis) y de **exocitosis**, respectivamente. La exocitosis está precedida por el ensamblaje, plegamiento, modificación y clasificación de proteínas en el **retículo endoplasmático** y el **aparato de Golgi**.

Solucionario

1. A la presencia de la cadena lateral o grupo R.
2. Glutamina (Gln): aminoácido polar neutro; presenta un grupo $-NH_2$ en la cadena lateral.
Cisteína (Cys): tioaminoácido (su cadena lateral presenta un grupo $-SH$), apolar.
Glutámico (Glu): aminoácido ácido, muy polar. Su cadena lateral contiene un grupo ácido con carga negativa a pH 7 ($-COO^-$).
Lisina (Lys): aminoácido básico, muy polar. En su cadena lateral presenta un grupo amino con carga positiva a pH 7 ($-NH_3^+$).
Leucina (Leu): aminoácido alifático. Como grupo lateral posee una cadena alifática (hidrocarbonada) de naturaleza apolar.
3. Sí, porque ambas tienen un anillo aromático responsable de muchas de sus propiedades. No obstante, la tirosina (Tyr) tiene cierto carácter polar debido a la presencia del $-OH$ en su cadena lateral, que le permite formar enlaces de hidrógeno en medio acuoso (en un sistema de clasificación de aminoácidos basado en la polaridad, irían en grupos diferentes).
4. No, la glicina no tiene actividad óptica ni estereoisomería, debido a que el carbono α presenta dos valencias con el mismo radical, un hidrógeno ($-H$); por lo tanto, no es asimétrico.
5. A pH 1 (ácido) tendrán carga neta positiva, ya que todos los grupos $-NH_2$ se encontrarán protonados ($-NH_3^+$) por aceptar protones (H^+) del medio; a pH 14 tendrán carga neta negativa, porque los grupos $-COOH$ se encontrarán desprotonados ($-COO^-$), al ceder protones al medio.
6. Porque, debido a la resonancia [véase la ilustración 3.7], el oxígeno del grupo carbonilo tiene una carga parcial negativa (δ^-) y el nitrógeno del grupo amino una carga parcial positiva (δ^+).
7. No, porque la estructura primaria hace referencia a la secuencia y no a la composición de aminoácidos de la proteína.
8. Los enlaces que determinan la estructura primaria de las proteínas son covalentes (enlace peptídico), mientras que la mayoría de los enlaces responsables de la conformación (estructuras secundaria y terciaria) y de la asociación (estructura cuaternaria) son de tipo no covalente.
9. La prolina, ya que al reaccionar el extremo de la cadena lateral con el grupo amino ($-NH_2$) se forma un anillo. Esto obliga a la molécula a “contorsionarse” de modo tal que dificulta la estructura en α -hélice e impide la formación de enlaces de hidrógeno.
10. El pelo está formado por moléculas de queratina que se asocian formando hélices. La cantidad de ondas o rizos en el pelo depende del número de puentes disulfuro que se establezcan entre los grupos $-SH$ de las cisteínas de la queratina. Para rizar el pelo, se emplea en primer lugar un compuesto que rompe los puentes disulfuro, permitiendo al pelo adaptarse a la forma de los rulos. Un segundo compuesto permite la formación de nuevos enlaces $-S-S-$, pero esta vez con la configuración de las hélices de queratina impuesta por los rulos.

- 11.** Situando dichos aminoácidos en el centro de la proteína —donde no llega el agua— cuando esta se pliega para adquirir la estructura terciaria.
- 12.** Todas las especies, incluso todos los individuos dentro de cada especie, presentan proteínas diferentes aunque realicen las mismas funciones. Cuando se transplanta un órgano, las proteínas de la superficie celular son muy diferentes entre donante y receptor, el sistema inmunitario de este las reconoce como no propias y tenderá a “eliminarlas”, situación que se conoce como rechazo (véase la Unidad 10).
- 13.** Ha ocurrido una desnaturalización de las proteínas de la leche, en especial de la caseína. Al añadir zumo de limón hemos cambiado el pH de la leche haciéndolo más ácido, lo que supone una alteración de la capa de solvatación de las proteínas y también puede afectar a la carga eléctrica de los radicales ácidos y básicos de las cadenas laterales de los aminoácidos. Esta alteración de la carga superficial de las proteínas elimina las interacciones electrostáticas que estabilizan la estructura terciaria y provocan su agregación y precipitación.
- 14.** Al elevar la temperatura, las proteínas se desnaturalizan y pierden su función (actividad en el caso de las enzimas). De esta forma, los microorganismos (bacterias, virus, hongos...) que estuvieran presentes, se inactivarían o morirían.
- 15.** La hemoglobina es una proteína globular, es una heteroproteína (cromoproteína) y presenta estructura cuaternaria (cuatro cadenas polipeptídicas). El colágeno es una proteína fibrosa, es una holoproteína y presenta estructura cuaternaria (triple hélice). La mioglobina es una proteína globular, es una heteroproteína y presenta estructura terciaria.
- 16.** Porque es un lípido y, por tanto, altamente hidrofóbico, lo que resulta compatible con la bica-pa lipídica de la membrana plasmática.
- 17.** Al hacer permeables las membranas plasmáticas a los iones, este antibiótico desestabiliza el potencial de membrana que todas las células necesitan para su correcto funcionamiento, por ejemplo, para mantener los sistemas de transporte de determinados nutrientes.
- 18.** Se produce la ósmosis: el agua se desplazará en ambas direcciones, pero con más intensidad e izquierda a derecha que de derecha a izquierda, hasta que las concentraciones de almidón a ambos lados de la membrana se igualen.
- 19.** Al ser la concentración de glucógeno igual que la de glucosa, la presión osmótica que desarrollará será aproximadamente la misma (0,24 atmósferas), pese a la enorme diferencia de tamaños entre las moléculas de glucosa y de glucógeno. Sin embargo, una disolución 10 mM de NaCl es, en realidad, una disolución 10 mM de Na⁺ más 10 mM de Cl⁻ (el NaCl se disocia), y tendrá la misma presión osmótica que una disolución 20 mM de glucosa ($2 \times 0,24 = 0,48$ atm).
- 20.** Tubo 1 (medio isotónico): los eritrocitos serán normales, ya que no existen movimientos de agua por ósmosis al tener ambos medios igual concentración.

Tubo 2 (medio hipertónico): los eritrocitos aparecen arrugados al haberse deshidratado debido a la pérdida de agua por ósmosis. Dicho fenómeno se llama crenación.

Tubo 3 (medio hipotónico). Los eritrocitos habrán estallado, fenómeno llamado hemólisis. Esto ocurre al entrar agua en la célula por ósmosis y no soportar la membrana plasmática la presión ejercida. Al microscopio solo se verán sacos rotos, que son restos de membrana plasmática denominados “fantasmas”.

- 21.** Al inhibir la bomba de Na^+/K^+ no se expulsa el Na^+ que se filtra a favor de su gradiente electroquímico, lo que vuelve a la célula muy hipertónica e induce un flujo masivo de agua al interior celular, por ósmosis. En el músculo cardíaco, al aumentar la concentración intracelular de Na^+ desaparece el gradiente de este ion, que activaba el antiportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; se expulsa poco Ca^{2+} de la célula y su concentración aumenta, haciendo que el músculo se contraiga con más fuerza.
- 22.** Para que se absorba glucosa por el intestino (a través del simportador de $\text{Na}^+/\text{glucosa}$) es necesario que se acompañe de Na^+ ; ninguno se puede transportar sin el otro. Al suministrar a la vez azúcar (con glucosa) y sal (con Na^+), ambas se transportan desde la luz intestinal hacia la sangre a través de las células epiteliales, generando un gradiente osmótico que ocasiona el flujo masivo de agua hacia la sangre y conduce a la rehidratación del paciente.
- 23.** En la endocitosis mediada por receptor intervienen glucoproteínas de la membrana que son responsables de la identidad celular. Por ello, la endocitosis mediada por receptor es un proceso específico y requiere el reconocimiento expreso de un determinado tipo de moléculas aun cuando se hallen en muy baja proporción y en medio de muchas otras moléculas.
- 24.** Debido a que los lisosomas contienen las enzimas necesarias para llevar a cabo los procesos de digestión intracelular de las partículas previamente ingeridas por endocitosis.
- 25.** Son procesos de secreción: la segregación de enzimas digestivas (regulada), la liberación de neurotransmisores (regulada), la fusión de vesículas con glucoproteínas con la membrana plasmática (constitutiva) y la exocitosis de hormonas (regulada). La eliminación de sustancias tóxicas por las células hepáticas es un proceso de excreción.
- 26.** Las células epidérmicas. Para formar nuevas células, se necesita gran cantidad de proteínas y, recordemos, los ribosomas son las “fábricas” de estas biomoléculas.
- 27.** No habrá retículo endoplasmático rugoso, puesto que la membrana externa nuclear forma parte de este retículo.
- 28.** No es posible. Si el aparato de Golgi está muy desarrollado, implica que se trata de una célula fundamentalmente secretora de proteínas. Éstas se habrán tenido que formar en el retículo endoplasmático rugoso, que es el que estará más desarrollado.
- 29.** Todas las proteínas sintetizadas por la célula para la exportación siguen la siguiente ruta: ribosomas → interior de los sáculos del retículo endoplasmático rugoso → vesículas de transporte → aparato de Golgi → vesículas secretoras → exterior.
- 30.** Se ha de tratar de un tipo de unión que permita una comunicación rápida entre las células, de lo que se deduce que se verán afectadas uniones comunicantes o de hendidura. Las proteínas implicadas son las conexinas que forman parte de los conexones.

Glosario

Actividad catalítica

Capacidad para aumentar la velocidad de una reacción química sin sufrir ningún cambio químicamente permanente.

Citoesqueleto

Armazón proteínico que se extiende por todo el citoplasma y que tiene como función mantener la forma de la célula y participar en un gran número de actividades celulares, tales como el transporte de sustancias, el movimiento, la división celular...

Citosol

Parte semifluida y soluble del citoplasma de las células que contiene los microfilamentos del citoesqueleto.

Dispersión coloidal

Mezcla de una sustancia fluida y otra sólida, formada esta última por partículas de tamaño comprendido entre 1 nm y 1 μ m.

Lisosoma

Orgánulo de las células eucariotas que posee en su interior un gran número de enzimas hidrolíticas. Participa en los procesos de digestión celular.

Bibliografía

ASIMOV, I.: Fotosíntesis. Barcelona, Plaza & Janés, 1992.

Uno de los más conocidos divulgadores científicos, y también afamado escritor de ciencia-ficción, nos muestra con estilo claro y ameno el proceso del que depende la vida. Aunque se trata de un libro antiguo (fue escrito en 1968), su principal atractivo es que, partiendo de preguntas casi triviales (¿por qué no se agotan la comida ni el oxígeno?), logra introducirnos en la comprensión de los esfuerzos de tantos científicos por desentrañar el mecanismo de la fotosíntesis.

CAIRNS-SMITH, A. G.: Siete pistas sobre el origen de la vida. Madrid, Alianza, 1990.

El autor, emulando a Sherlock Holmes, va buscando “pistas” entre los seres vivos actuales para intentar averiguar su origen, lo que le permite explorar la estructura y funcionamiento de las células desde una perspectiva sorprendente, prescindiendo de tecnicismos.

DE DUVE, C.: La célula viva (2 tomos). Barcelona, Prensa Científica, 1988.

En este libro, su autor, premio Nobel de Medicina, nos introduce en un maravilloso viaje por el interior de una célula eucariótica viva, reduciéndonos con la imaginación al tamaño de bacterias y permitiéndonos nadar a nuestro gusto por su interior. Combina magistralmente la amenidad y el rigor científico, y constituye la mejor forma de adentrarse en los contenidos de la asignatura.

MAYNARD SMITH, J., Y SZATHMÁRY, E.: Ocho hitos de la evolución. Barcelona, Tusquets, 2001.

Obra que recorre de forma panorámica la evolución de los seres vivos, desde el origen de la vida hasta la aparición del lenguaje, jalonándola de una serie de “transiciones principales” (la aparición de las células, el surgimiento del sexo, la emergencia de la pluricelularidad...). Dirigido a un público no especializado, hace hincapié en los principales problemas que deben resolver los biólogos y trata muchos de los aspectos de la asignatura desde una perspectiva evolutiva.

SCHRÖDINGER, E.: ¿Qué es la vida? Barcelona, Tusquets, 1983.

Es uno de los textos más influyentes en la historia de la Biología, escrito en 1944 por uno de los físicos más prestigiosos. Schrödinger, presentándose a sí mismo como un “físico ingenuo”, intenta dilucidar —con prosa clara y argumentos persuasivos— los problemas de la herencia y la organización celular; parte únicamente de consideraciones físicas y predice la estructura de los genes antes del descubrimiento de la doble hélice.

SOL, C. Y OTROS: Selectividad Biología: pruebas de 2006. Madrid, Anaya, 2007.

Es un libro bastante económico en el que se plantean y se resuelven las cuestiones formuladas en pruebas de acceso a la Universidad de toda España.

TEIXIDÓ, F.: Biología. Schaum. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2005.

Adaptado al currículo vigente de segundo curso de bachillerato, en cada uno de sus capítulos se resumen de forma concisa los principales conceptos de Biología, se aportan instrucciones y consejos para no cometer errores en los exámenes y se proponen y resuelven multitud de ejercicios y problemas. Útil para preparar las pruebas de acceso a la Universidad.

VOGEL, G. Y ANGERMANN, H.: Atlas de biología. Barcelona, Omega, 1987.

Se trata de un libro que conserva plena vigencia en la presentación de los contenidos básicos de la Biología de forma esquemática y asociada siempre a ilustraciones claras y detalladas.

WATSON, J.: La doble hélice. Barcelona, Salvat, 1987.

Best-seller internacional desde su publicación, en 1968, narra de forma autobiográfica los acontecimientos que desembocaron en el descubrimiento de la estructura del ADN. Constituye una interesante descripción del modo en que trabajan los científicos, de sus anhelos y sus mezquindades; en suma, un relato de la naturaleza del éxito.

Aviso legal

El contenido de esta unidad es adaptación del existente en el libro de Biología para 2º de Bachillerato a distancia (NIPD: 660-09-096-2).

Adaptación: César Martínez Martínez
Asesor Técnico Docente Biología y Geología. CIDEAD, 2016.

La utilización de recursos de terceros se ha realizado respetando las licencias de distribución que son de aplicación, acogiéndonos igualmente a los artículos 32.3 y 32.4 de la Ley 21/2014 por la que se modifica el Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. Si en algún momento existiera en los materiales algún elemento cuya utilización y difusión no estuviera permitida en los términos que aquí se hace, es debido a un error, omisión o cambio de licencia original.

Si el usuario detectara algún elemento en esta situación podrá comunicarlo al CIDEAD para que tal circunstancia sea corregida de manera inmediata.

En estos materiales se facilitan enlaces a páginas externas sobre las que el CIDEAD no tiene control alguno, y respecto de las cuales declinamos toda responsabilidad.



DIRECCIÓN GENERAL DE
FORMACIÓN PROFESIONAL

