

El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno

“...cuando se divide un organismo viviente y se aíslan sus distintos componentes estructurales sólo se lo hace para facilitar el análisis experimental de estos componentes y de ninguna manera para estudiarlos por separado. De hecho, si queremos adjudicarle a una característica fisiológica su valor y su significado verdadero debemos relacionarla con el todo y sacar conclusiones definitivas sólo en relación con sus efectos sobre el todo.”

Claude Bernard (1865)

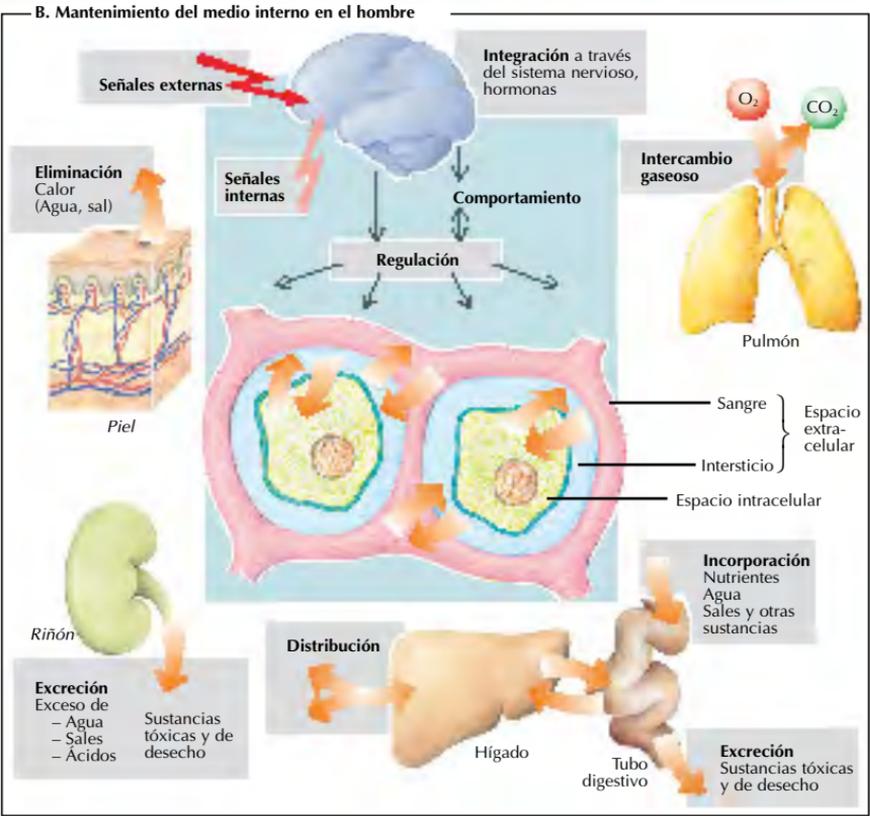
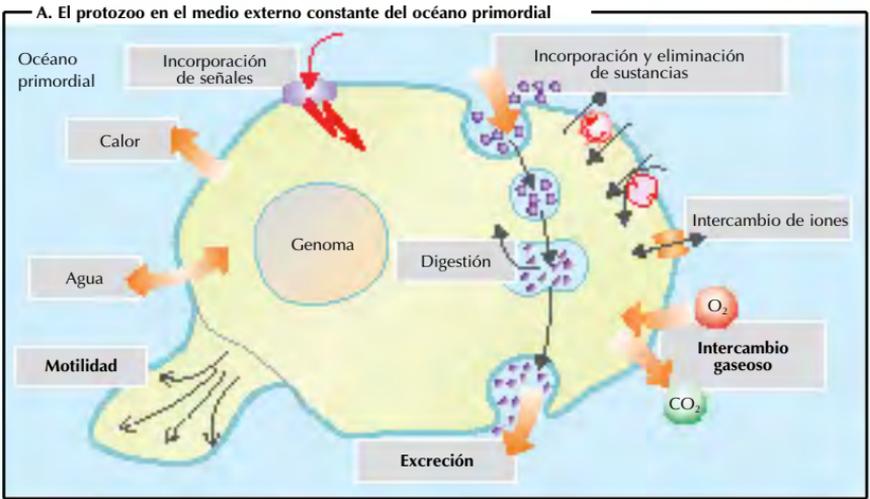
La vida en su forma más sencilla remeda a los protozoos. Ya para ellos es válido cumplir con dos condiciones, en un principio opuestas entre sí, necesarias para su supervivencia: por un lado tienen que estar separados del “desorden” del ambiente inanimado; por otro lado y como “sistema abierto” (→ p. 40) dependen del intercambio de calor, del oxígeno y de sustancias nutritivas y de desecho así como del intercambio de información con el medio que los rodea.

La “separación” del ambiente es provista sobre todo por la **membrana celular**, cuyas características hidrófobas protegen a la célula de la mezcla letal de los componentes hidrófilos de las soluciones acuosas que se encuentran por fuera y por dentro de ella. Las proteínas de la membrana celular son responsables de la permeabilidad de esta barrera, sea en forma de poros (*canales*) o de proteínas de transporte más complejas, llamadas transportadores (*carrier*) (→ p. 26 y sigs.). Son selectivas para determinadas sustancias y su actividad en general está regulada. En cambio, la membrana celular es relativamente permeable a las moléculas hidrófobas (p. ej., gases), lo que resulta ventajoso para el intercambio de O_2 y de CO_2 y para la incorporación de sustancias de señal lipófilas. Así la célula también queda expuesta a gases tóxicos (p. ej., CO) y a otras sustancias lipófilas nocivas como los solventes orgánicos. Los *receptores* son proteínas de otro tipo que se hallan ubicadas en la membrana y que se encargan de recibir las señales humores del medio y de transmitir la información al interior de la célula (transducción de la señal), al igual que las *enzimas* que metabolizan los sustratos extracelulares.

Si nos imaginamos al mar como el medio que rodea a un protozoo (→A), este vive en un medio que permanece en gran medida

igual, aun cuando extrae nutrientes o elimina desechos de él. A pesar de esto el protozoo ya está en condiciones de reaccionar frente a señales del medioambiente, como por ejemplo los cambios de concentración de los nutrientes, mediante el movimiento de los pseudópodos o cilios.

La evolución de los protozoos a organismos pluricelulares, la especialización de grupos celulares para formar los órganos, la aparición de dos sexos y la convivencia en grupos sociales, al igual que el pasaje del agua a la tierra, aumentaron el rendimiento y la capacidad de supervivencia, el radio de acción y la independencia de los seres vivos. El desarrollo simultáneo de una infraestructura compleja en el organismo es una condición necesaria para que se produzcan estos procesos. Cada célula del cuerpo necesita el medio que la rodea para vivir y sobrevivir. El líquido del **espacio extracelular** es el que tiene que brindar estas condiciones ambientales constantes (→B). Su volumen es aun más pequeño que el volumen intracelular (→ p. 168). Como consecuencia del intercambio de sustancias las células agotarían rápidamente el oxígeno y los nutrientes presentes en este líquido e inundarían su ambiente con productos de desecho si no se hubieran desarrollado los órganos que mantienen este “**medio interno**” (**homeostasis**). Estos incorporan nuevos nutrientes, electrolitos y agua y eliminan a través de las deposiciones y de la orina los productos de desecho. La *circulación sanguínea* conecta estos órganos con cada ángulo del cuerpo, en donde el intercambio de sustancias entre la sangre y el intersticio se encarga de mantener constante el medio celular. El tubo digestivo y el hígado son responsables, entre otras cosas, de la incorporación de nutrientes y de su digestión, del intercambio de sustancias y de su distribución por el cuerpo. Los pulmones son ▶



El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno (cont.)

responsables del intercambio gaseoso (incorporación de O_2 , eliminación de CO_2), el hígado y los riñones eliminan las sustancias extrañas

y de desecho y la piel elimina el calor. Los riñones (contenido de agua, osmolalidad, concentración de iones, pH) y los pulmones (presión de O_2 y CO_2 , pH), entre otros, cumplen una función importante en la *regulación* (véase más adelante) del medio interno (\rightarrow B). Esta especialización de las células y de los órganos para determinadas tareas requiere naturalmente una **integración**. El transporte convectivo a distancia, la transmisión humoral de información (hormonas) y la transmisión eléctrica de señales en el sistema nervioso se encargan, entre otros, del proceso de integración. No sólo abastecen y liberan sustancias de las células y mantienen constante el medio interno aún ante exigencias extremas y sobrecargas sino que también manejan y regulan las funciones encargadas de la supervivencia en el sentido amplio de la palabra: la **conservación de las especies**. Estas funciones son el desarrollo de los órganos sexuales y la preparación de las células germinales para ser fecundadas luego de alcanzar la madurez genital, la regulación de la erección, la eyaculación, la fecundación y la anidación, la determinación de las funciones del organismo materno y fetal durante el embarazo y la regulación del parto y del período de lactancia.

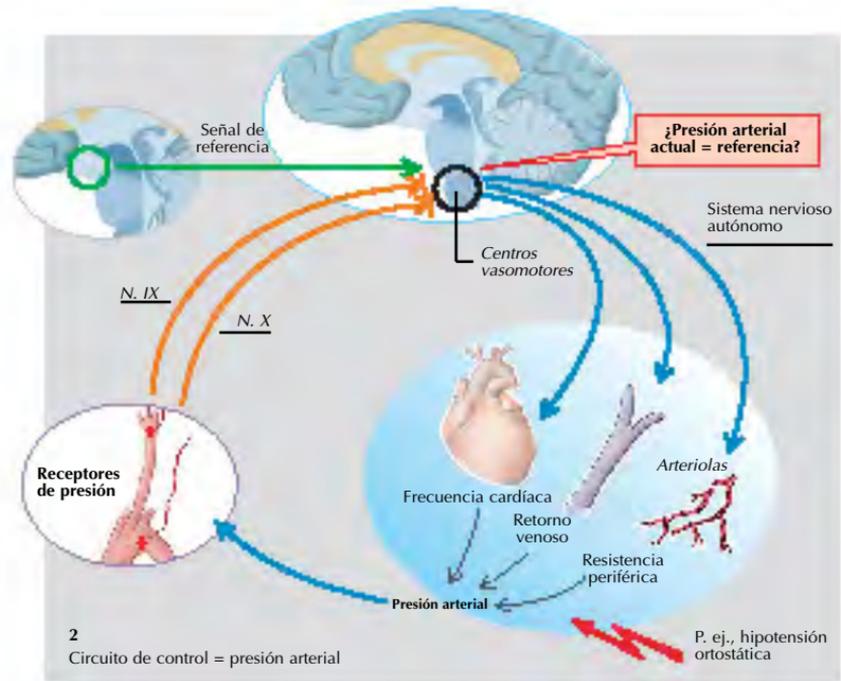
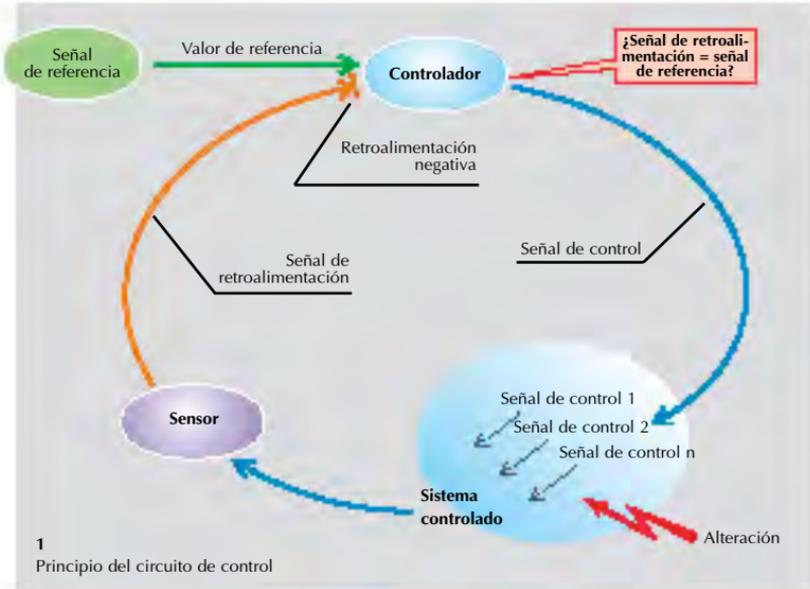
El **SNC** elabora por un lado las señales que le llegan desde los sensores periféricos (las **células** y los órganos **sensoriales**) y por otro lado activa a los efectores (los **músculos esqueléticos**) e influye sobre las **glándulas endocrinas**. Adquiere un papel central cuando se considera el **comportamiento** animal o humano. Interviene en la búsqueda de los alimentos y del agua, en la protección frente al calor o al frío, en la elección de la pareja, en la preocupación por los hijos aun mucho después del nacimiento y en la integración al sistema social. También participa en la generación, la expresión y la elaboración de los conceptos que relacionamos con las ganas, el desgano, la curiosidad, el deseo, la felicidad, la ira, el enojo, el miedo y la envidia pero también con la creatividad, la experiencia y la

responsabilidad. Aquí se traspasan ampliamente los límites de la fisiología, o sea el aprendizaje de las funciones del cuerpo en el sentido estricto de la palabra, que corresponde al contenido de este libro. El estudio del comportamiento, la sociología y la fisiología son algunas de las disciplinas relacionadas con la fisiología. Hasta ahora sólo excepcionalmente se logró establecer una conexión entre la fisiología y estas disciplinas.

Regulación y control

Los órganos especializados del cuerpo sólo pueden cooperar significativamente cuando sus funciones están determinadas sobre la base de los requerimientos correspondientes y para ello deben ser regulados y controlados. **Regular** significa la posibilidad de que una variable como la presión arterial pueda ser modificada en función de un objetivo específico, por ejemplo a través de una modificación de la frecuencia cardíaca (\rightarrow véase p. 218). Como consecuencia de los diversos factores que influyen sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca este objetivo recién se logra cuando la presión arterial alcanzada se registra en forma repetida, cuando se corresponde con los valores deseados y cuando sus discrepancias son corregidas constantemente. Si la presión arterial desciende al pararse luego de estar acostado (hipotensión ortostática), la frecuencia cardíaca se mantiene elevada hasta que se normalice la presión. Recién entonces finaliza el aumento de la frecuencia cardíaca. Cuando la presión arterial supera su valor normal la frecuencia cardíaca vuelve a disminuir. Una regulación con una **retroalimentación negativa** de este tipo se denomina **control**. Al *círculo controlador* (\rightarrow C1) pertenece el *controlador*, al que se le expone la meta de regulación (*señal de referencia*) y del que surgen las señales de control para alcanzar la meta. Este círculo es completado por los *sensores*, que miden regularmente los valores actuales de la variable por controlar y los informan al controlador, en el que se compara esta *señal de retroalimentación* con la señal de referencia y desde el cual se controla si se produjo alguna *perturbación* en la variable ►

C. Circuito de control



El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno (cont.)

controlada. Este circuito de control está ubicado en el órgano mismo (*autorregulación*) o pasa a través de un *órgano de control superior* (SNC, glándulas hormonales). En comparación con la regulación, los componentes del sistema de control pueden trabajar de forma relativamente imprecisa sin errar la señal de referencia (al menos su media). Además se tienen en cuenta las alteraciones inesperadas (p. ej., una pérdida sanguínea en la regulación de la presión arterial [\rightarrow C2]).

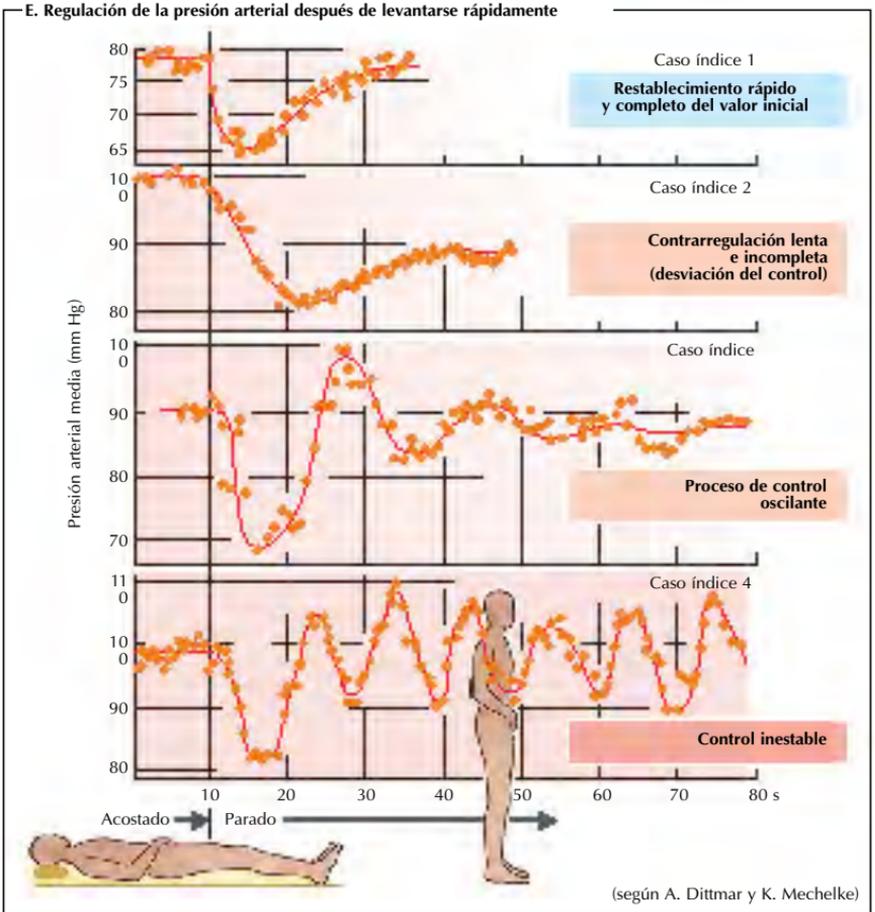
Los mecanismos estabilizadores mantienen constante una variable; cuando ésta se altera se desencadena una discrepancia entre las *señales de retroalimentación* y las de referencia (\rightarrow D2). La señal de referencia del organismo rara vez corresponde a una constante invariable y puede ser modificada cuando los requerimientos de los centros superiores así lo exigen. En este caso la modificación de la señal de referencia es la que genera una diferencia entre el valor de referencia y el valor actual, lo que activa las señales de control (\rightarrow D3). A esto le sigue el control de la *modificación de la señal de referencia* (y no de la alteración), por lo que hablamos de **control servoasistido o regulado por servomecanismos**. La fiebre (\rightarrow p. 226) y los ajustes en la longitud muscular producidos por los husos musculares y las motoneuronas γ (\rightarrow p. 318), son ejemplos de este tipo de control.

En el cuerpo no sólo se controlan variables sencillas como la presión arterial, el pH celular, la longitud muscular, el peso corporal y la concentración de glucosa en el plasma. También –y justamente– se controlan procesos tan complejos como la fecundación, el embarazo, el crecimiento y la diferenciación de los órganos así como la elaboración de los estímulos sensoriales y la actividad del músculo esquelético para mantener la postura al estar de pie y al andar. El proceso de control puede durar sólo unos milisegundos (p. ej., movimientos dirigidos) o extenderse a través de muchos años, como durante el crecimiento.

En los sistemas de control ya descritos se puede mantener una señal de

retroalimentación medianamente constante con variaciones ondulantes de mayor o menor tamaño. Ante la aparición súbita de una alteración las discrepancias son especialmente grandes y se atenúan pronto en presencia de un sistema de control estable (\rightarrow E, caso índice 1). Estas discrepancias pueden abarcar sólo un pequeño porcentaje, pero en otros casos pueden ser considerables. Es así como las variaciones de la glucemia luego de las comidas suelen duplicar el valor basal. Con esto se evitarían, aparentemente, los valores extremos (hipoglucemia e hiperglucemia, respectivamente) y también las discrepancias crónicas. Cuanto más exacto sea el cumplimiento de la meta del control más sensible deberá ser el control (*factor de intensificación* elevado). Sin embargo, esto prolonga la duración de los procesos de oscilación de ajuste (\rightarrow E, caso índice 3) y determina que el control sea inestable en los casos extremos, lo que quiere decir que la señal de retroalimentación oscila entonces entre los valores extremos (*oscilaciones de control*, \rightarrow E, caso índice 4).

Las oscilaciones en la señal de retroalimentación luego de la aparición de una alteración se atenúan debido a que la señal de control es mayor (a) cuanto más rápido se aleja la señal de retroalimentación de la señal de referencia (*propiedades [Diferenciales] del sensor*, \rightarrow p. 314 y sigs.) y (b) cuanto antes se le anuncia al controlador la dimensión previsible de la alteración (control de prealimentación). Esto último, llevado a la práctica, es lo que sucede en la termorregulación, en la que los sensores cutáneos para el frío desencadenan una contrarregulación ya antes de que se modifique la señal de retroalimentación (temperatura central, \rightarrow p. 226). Un ejemplo de la desventaja de los sensores D del sistema de control está dado por los receptores arteriales de presión que intervienen en el control de la tensión arterial ante variaciones agudas: las modificaciones muy lentas pero crecientes, como por ejemplo el desarrollo de un cuadro de hipertensión arterial, escapan del control; los descensos rápidos de la presión arterial en un paciente hipertenso son respondidos, eventualmente, con una nueva elevación de



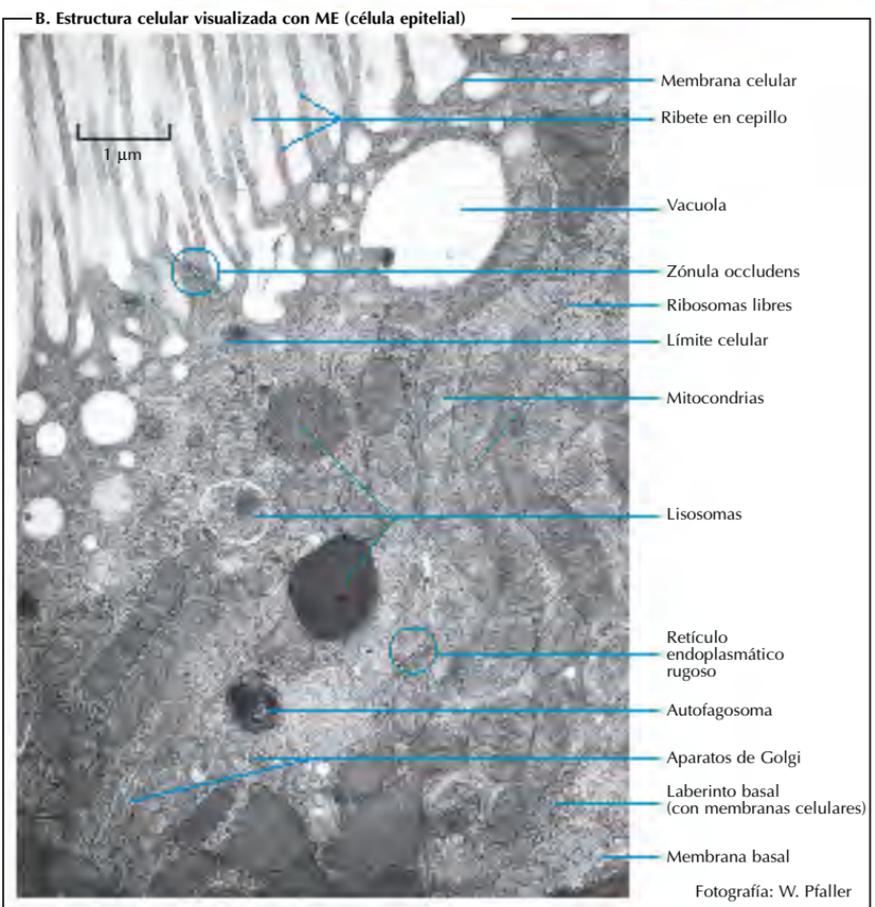
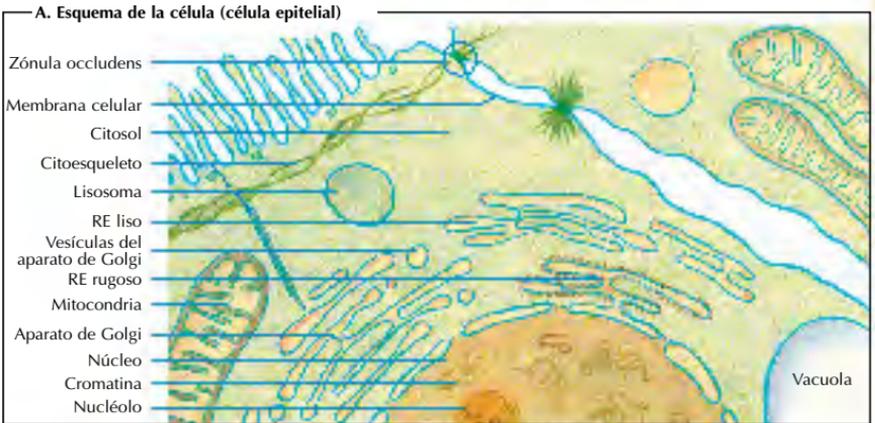
La célula

la presión. Por lo tanto, para la regulación de la presión arterial en el largo plazo se requieren otros sistemas de control.

La célula es la unidad más pequeña de un ser vivo que puede llevar a cabo las funciones basales del organismo: intercambio de sustancias, crecimiento, motilidad, reproducción y herencia (*W. Roux*) (→ p. 4). El crecimiento, la reproducción y la herencia son posibles gracias a la *división celular*.

La *membrana celular*, el *citoplasma* (alrededor de 50 Vol%) y los *orgánulos* (→ **A, B**) que están incluidos en este último y que poseen una membrana limitante propia son los **componentes estructurales de la célula**. Los orgánulos de la célula eucarionte están altamente especializados. Su material genético, por ejemplo, está concentrado en el núcleo celular, sus enzimas “digestivas” están en los lisosomas y su producción oxidativa de ATP tiene lugar en las mitocondrias.

El **núcleo celular** contiene el líquido nuclear (cariolinfa), el *nucléolo* y la *cromatina* con los *ácidos desoxirribonucleicos (DNA)* portadores de la información hereditaria. La *doble hélice* de DNA (de hasta 7 cm de longitud) está enrollada y plegada de forma tal que constituye los *cromosomas* de 10 μm de longitud. El ser humano tiene 46 cromosomas, 22 pares de autosomas y 2 cromosomas X (la mujer) o 1 cromosoma X y 1 cromosoma Y (el hombre). El DNA está conformado por una cadena de moléculas, los *nucleótidos*, cada uno constituido por tres componentes: una pentosa (desoxirribosa), un grupo fosfato y una base. Cada una de las cuatro bases distintas se une al azúcar del esqueleto fosfato (desoxirribosa-fosfato-desoxirribosa...). La secuencia de bases establece el **código genético** para cada una de las aproximadamente 100 000 proteínas diferentes que una sola célula sintetiza durante su vida (**expresión génica**). Dos de estas cadenas de DNA se encuentran unidas y forman la doble hélice a través de las bases que están enfrentadas entre sí: siempre *adenina* (A) con *timina* (T) y *guanina* (G) con *citocina* (C). Es por eso que la secuencia de bases de una cadena de DNA (→E) siempre es la imagen especular de la otra. Esto permite la síntesis de una nueva cadena complementaria, que contenga información genética idéntica, a partir de una cadena molde. Esto último se utiliza antes de cada división celular para duplicar la información genética (**replicación**). ▶



La célula (cont.)

El ácido ribonucleico (**RNA** mensajero [o **mRNA**], →**C1**) se encarga de la **transmisión del código genético** del DNA nuclear (secuencia de bases) en la síntesis de proteínas en el citosol (secuencia de aminoácidos). Estas se forman en el núcleo celular y se distinguen del DNA por estar compuestas sólo por una cadena y por presentar *ribosa* en lugar de desoxirribosa y *uracilo* (U) en vez de timina. Cada aminoácido de la proteína que se va a formar está codificado en la cadena de DNA por tres bases consecutivas (tripletes de bases, en el ejemplo: C-T-C). En la lectura del DNA se introduce en el **mRNA** un triplete de bases complementario del triplete (en el ejemplo: G-A-G), que conforma el *codón* (→**E**). La lectura del codón en los ribosomas (→**C2**) es tarea del **tRNA** (RNA de transferencia, relativamente corto), que a su vez contiene un triplete de bases complementarias del codón (en el ejemplo: C-U-C) denominado *anticodón* (→**E**).

La **síntesis del RNA** en el **núcleo celular** está bajo el control de las *RNA polimerasas* (de tipos I-III), cuya influencia sobre el DNA normalmente está bloqueada por una proteína represora. Al eliminar la represión (desrepresión) y al unir además los *factores de transcripción generales* a las llamadas secuencias promotoras del DNA (p. ej., T-A-T-A en el caso de la polimerasa II), se fosforila la polimerasa. De esta forma se activa y separa las dos cadenas de DNA en un lugar determinado, lo que permite la lectura del código de una de ellas y su decodificación en una cadena de mRNA (**transcripción**, →**C1 a, D**). Este *hnRNA* (RNA heterogéneo nuclear) sintetizado por la polimerasa es provisto de un capuchón en su extremo 5' y de una cola de poliadenina en su extremo 3' (→**D**) y a continuación es rodeado directamente por una envoltura proteica, lo que da origen a las hnRNP (partículas de ribonucleoproteína heterogénea nuclear). Los *RNA primarios* o *pre-mRNA* no contienen sólo secuencias de bases que sirven como código para los aminoácidos que van a formar las proteínas (*exones*) sino también otras secuencias que no intervienen en la codificación originaria (*i n t r o n e s*). Los intrones, que pueden contener de 100 a 10 000 nucleótidos, son separados de la cadena primaria de **corte y empalme** del mRNA (→**C1b, D**) y degradados, por lo que los intrones mismos contienen la información del sitio de división preciso. El corte y empalme

depende del ATP y es ATP-dependiente y es llevado a cabo por la interacción de numerosas proteínas dentro de un complejo ribonucleoproteico (*empalmosoma*).

► Los intrones habitualmente forman una porción del pre-mRNA. Por ejemplo en el factor VIII de la coagulación, que contiene 25 intrones, conforman el 95% de la cadena de nucleótidos. En el marco de esta **modificación postranscripcional** aún se puede modificar finalmente el mRNA (p. ej., metilación).

Entonces el RNA abandona el núcleo a través de los **poros nucleares** (alrededor de 4 000/célula) y se dirige al citosol (→C1c). Los poros son complejos proteicos de alto peso molecular (125 MDa) que están ubicados en la envoltura nuclear y que facilitan el transporte selectivo de moléculas grandes hacia el interior de la célula (p. ej., factores de transcripción, RNA polimerasas o receptores citoplasmáticos de hormonas esteroideas) hacia afuera del núcleo (p. ej., mRNA, tRNA) o en ambas direcciones (p. ej., proteínas ribosómicas). Para lograr el pasaje (dependiente de ATP) de una molécula en una u otra dirección se necesita una *señal* específica con la que la molécula se introduzca en el poro. El *capuchón* 5' terminal (véase antes) es necesario para la salida del mRNA del núcleo. Una o dos secuencias específicas de unos pocos aminoácidos (generalmente básicos) son necesarias para el ingreso de las proteínas en el núcleo; las primeras integran la cadena peptídica de una de estas *proteínas nucleares* y forman un asa peptídica sobre la superficie proteica. Esta *señal de localización nuclear* está cubierta, por ejemplo en los receptores citoplasmáticos para glucocorticoides (→ p. 280) en ausencia del glucocorticoide, por una proteína chaperona (hsp90 = proteína de choque térmico 90) y recién es liberada cuando se une la hormona y se libera la hsp90 del receptor. El receptor así "activado" llega al núcleo celular, en donde se une a secuencias específicas del DNA y regula la transcripción de determinados genes.

La **envoltura nuclear** está formada por *dos* membranas fosfolipídicas dobles, que se continúan una con la otra a nivel de los poros nucleares. Estas dos membranas tienen una estructura diferente. La membrana externa se continúa con la membrana del *retículo endoplasmático* (RE; véase más adelante, →F).

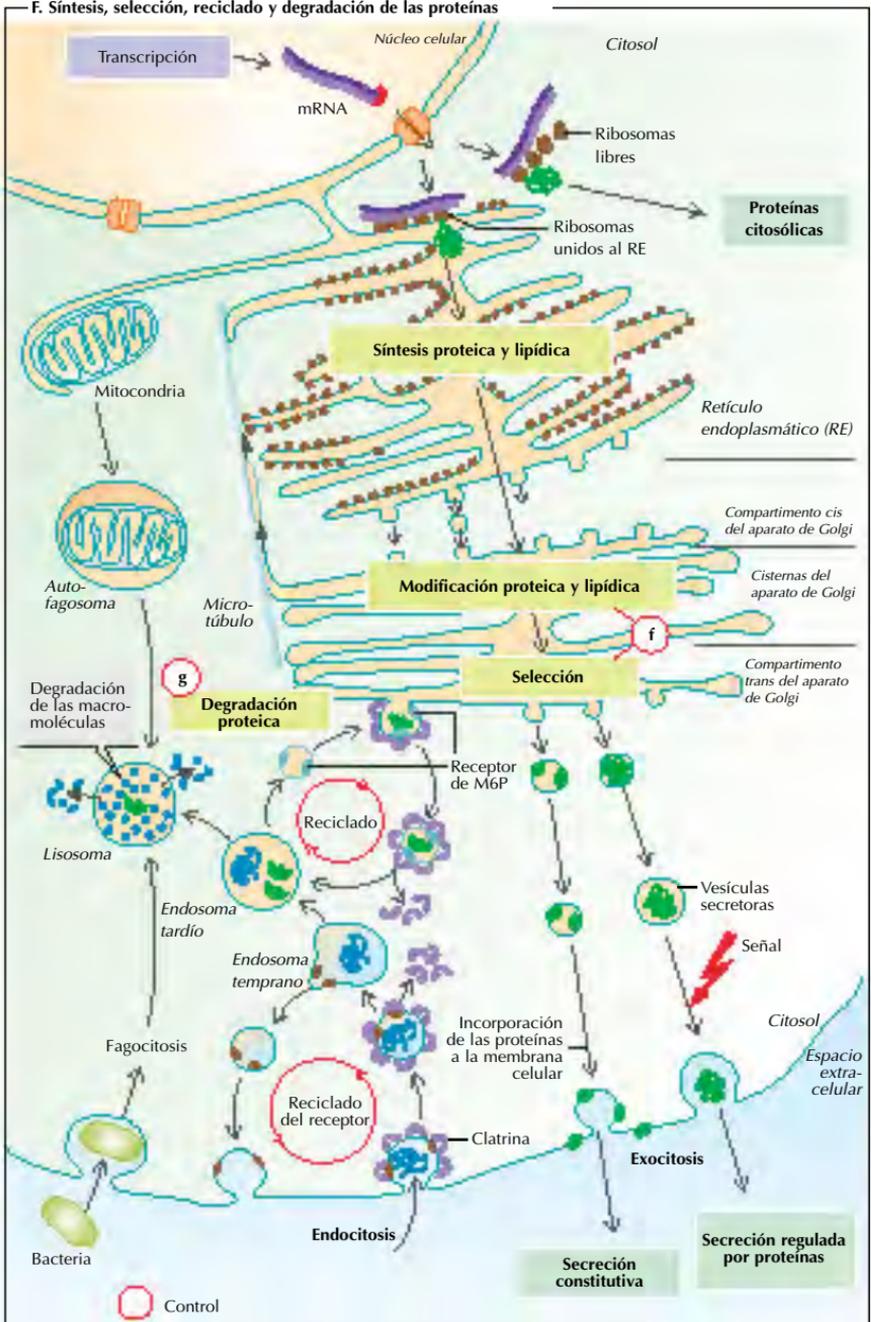
El mRNA exportado desde el núcleo llega a los **ribosomas** (→C1), que nadan libremente en el citosol o que están unidos a la cara citoplasmática del retículo endoplasmático (RE, véase más adelante). Cada ribosoma está

formado por docenas de proteínas asociadas con varias moléculas estructurales del RNA (**RNA ribosómico** [r]). Las dos subunidades del ribosoma se transcriben en el **nucleólo** a partir de numerosos genes de rRNA y abandonan separadamente el núcleo celular por los poros nucleares. Estructuradas en un ribosoma forman entonces una "máquina" bioquímica a disposición de la **síntesis proteica** (**traducción**, →C2). Para la formación de una cadena peptídica se necesita un **tRNA** específico (para cada uno de los 21 aminoácidos proteinogénicos), en cuyo extremo C-C-A está fijado el aminoácido que se va a incorporar y en cuyo otro extremo está el anticodón correspondiente, que reconoce el codón del mRNA (→E). (El ribosoma contiene dos sitios de unión del tRNA uno para el último aminoácido incorporado y otro para el aminoácido que se incorporará a continuación; no esquematizado en E.) La **s í n t e s i s** comienza con la lectura de una *codón de iniciación* y finaliza con la del *codón de terminación*. Luego el ribosoma se divide en sus dos subunidades y se desprende del mRNA (→C2). La tasa de síntesis de un ribosoma es de alrededor de 10-20 aminoácidos. La cadena de mRNA generalmente es leída por varios ribosomas al mismo tiempo y en diferentes lugares (*polirribosomas*), por lo que la tasa de síntesis de una proteína es más alto que el de su mRNA. Así, por ejemplo, en la médula ósea se produce un total de alrededor de $5 \cdot 10^{14}$ copias de hemoglobina a razón de 574 aminoácidos/segundo.

El **retículo endoplasmático** (RE, →C, F) desempeña un papel central en la síntesis de proteínas y lípidos de la célula y también almacena el Ca^{2+} intracelular (→ p. 17, A). Está formado por un laberinto reticular de canales ramificados y vesículas planas cuyos espacios internos (*cisternas*; aproximadamente 10% del volumen celular) están conectados entre sí y rodeados por una membrana que puede conformar hasta el 70% de la masa membranosa de la célula. En la cara externa de una parte del RE están unidos los *ribosomas* (**RE rugoso**) que sintetizan las proteínas transmembrana (→G) para la membrana plasmática, el RE, el aparato de Golgi, los lisosomas, etc., y las proteínas que se exportan.

Al comienzo de la síntesis de una proteína ►

F. Síntesis, selección, reciclado y degradación de las proteínas



La célula (cont.)

(iniciación en el extremo aminoterminal) en el ribosoma (todavía libre) surge una *secuencia señal* a la que se une en el citoplasma una *PRS* (partícula de reconocimiento de la señal). Esto ► da como resultado (a) la detención transitoria de la síntesis proteica y (b) la unión del ribosoma a un receptor ribosómico de la membrana del RE (bajo la mediación de la PRS y de un receptor de la PRS). Recién entonces continúa la síntesis proteica. En la *síntesis de las proteínas de exportación* la cadena peptídica es liberada hacia la cisterna por una proteína de traslocación luego de la finalización de la síntesis proteica. La *síntesis de las proteínas de membrana*, según el número de dominios de fijación de la membrana, se interrumpe varias veces por el cierre de las proteínas de traslocación y sus respectivas secuencias peptídicas (hidrófobas) se desplazan a la porción lateral de la membrana fosfolipídica. El RE desprovisto de ribosomas se denomina **RE liso**. Allí, entre otras sustancias, se sintetizan lípidos (p. ej., lipoproteínas, → p. 256 y sigs.). Las proteínas formadas por el RE son transportadas en forma de vesículas pequeñas, con membrana (lípidos) incluida, hacia el aparato de Golgi.

El **aparato o complejo de Golgi** (→F) posee compartimientos conectados funcionalmente uno detrás del otro en los que continúa transformando los productos del RE. Está formado por un compartimiento *cis* (lado receptor, que mira en dirección al RE), por vesículas apiladas planas (cisternas de Golgi) y por el compartimiento *trans* (distribución). El aparato de Golgi:

- ◆ Sintetiza polisacáridos.
- ◆ Modifica proteínas (**modificación postraduccion**), por ejemplo, glucosilación de proteínas de membrana en determinados aminoácidos (esto ya sucede en parte a nivel del RE), que luego se ubican en la cara externa de la célula y forman parte del glucocálix (→ p. 14), o produce la carboxilación de los residuos de glutamato (→ p. 102).
- ◆ Fosforila las porciones hidrocarbonadas de las glucoproteínas (p. ej., a manosa-6-fosfato, véase más adelante).
- ◆ “Envuelve” determinadas proteínas en *vesículas secretorias* (gránulos secretorios) para luego exportarlas. Su contenido se vierte por *exocitosis* en el espacio extracelular (→ véase p. 248).

Por lo tanto, el aparato de Golgi representa

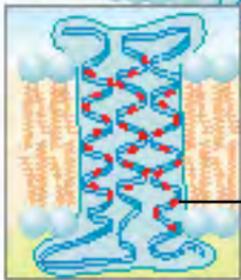
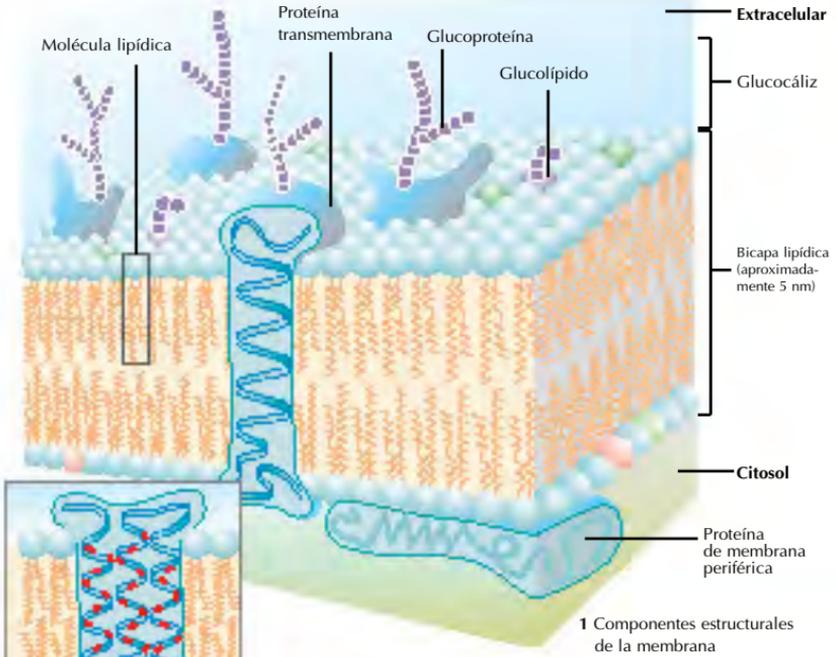
sobre todo una estación central de **modificación, selección y distribución** de las proteínas y de los lípidos que ingresan en el RE.

La **regulación de la expresión génica** se produce a nivel de la transcripción (→C1a), de la modificación del RNA (→C1 b), de la exportación del mRNA (→C1 c), de la degradación del RNA (→C1 b), de la traducción (→C1 e), de la modificación y de la distribución (→F f), y de la degradación proteica (→F g).

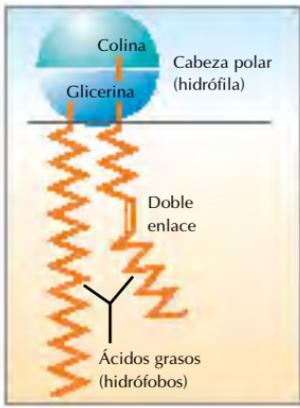
Las **mitocondrias** (→A, B y p. 17 B) representan uno de los sitios en la que se produce la oxidación de los carbohidratos y de los lípidos a CO₂ y H₂O bajo consumo de O₂. El *ciclo del citrato*, la *cadena respiratoria* y la *formación de ATP* relacionada con esta última se llevan a cabo a nivel de las mitocondrias. Las células que realizan un intercambio y un transporte intensivo de sustancias son ricas en mitocondrias (p. ej., los hepatocitos, las células epiteliales intestinales y las células renales). Las mitocondrias están rodeadas por una *membrana externa* lisa y una *membrana interna* que presenta *crestas* (invaginaciones plegadas que aumentan la superficie) y que tiene funciones importantes de transporte (→ p. 17 B). Las mitocondrias al parecer se originaron filogenéticamente en bacterias aerobias que se incorporaron a otros organismos, y que originariamente vivían en simbiosis con las células anaerobias (*hipótesis de la simbiosis*). El DNA (bacteriano) y la doble membrana mitocondrial constituyen un resabio. También poseen ribosomas para la síntesis proteica.

Los **lisosomas** son vesículas (→F g) que provienen del RE (a través del aparato de Golgi) y que realizan la **digestión intracelular** de las macromoléculas. Estas se incorporan a la célula por endocitosis (p. ej., la albúmina en el túbulo renal, → p. 158) o por fagocitosis (p. ej., bacterias por macrófagos, → p. 94 y sigs.) o provienen de la degradación de orgánulos propios de la célula (*autofagia*, p. ej., por mitocondrias) que llegan en forma de *autofagosomas* (→B, F). Las porciones de membrana endocitadas son reincorporadas parcialmente a la membrana celular (p. ej., el reciclaje de receptores en la endocitosis mediada por receptores, → p. 28). Los

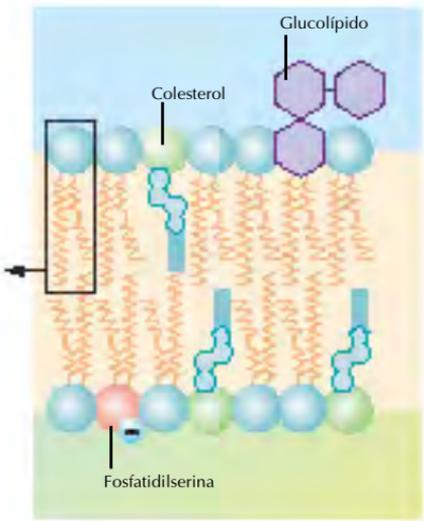
G. Membrana celular



2 Proteína integral con múltiples segmentos transmembrana



3 Fosfolípido (fosfatidilcolina)



4 Lípidos de membrana

Transporte intracelular, transcelular e intercelular

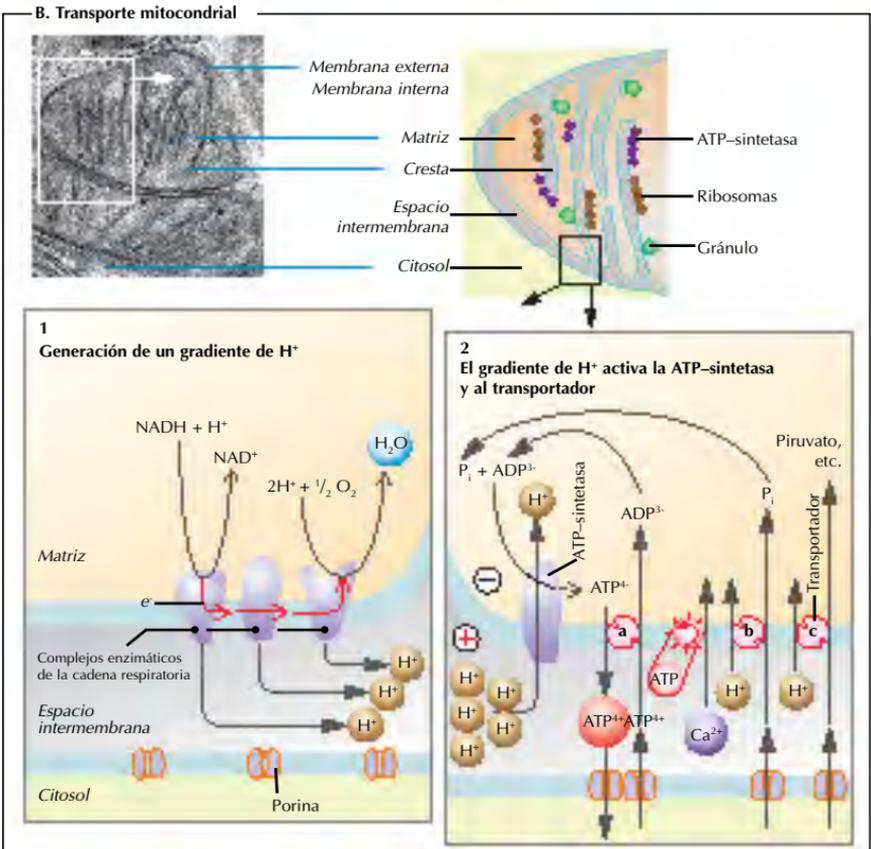
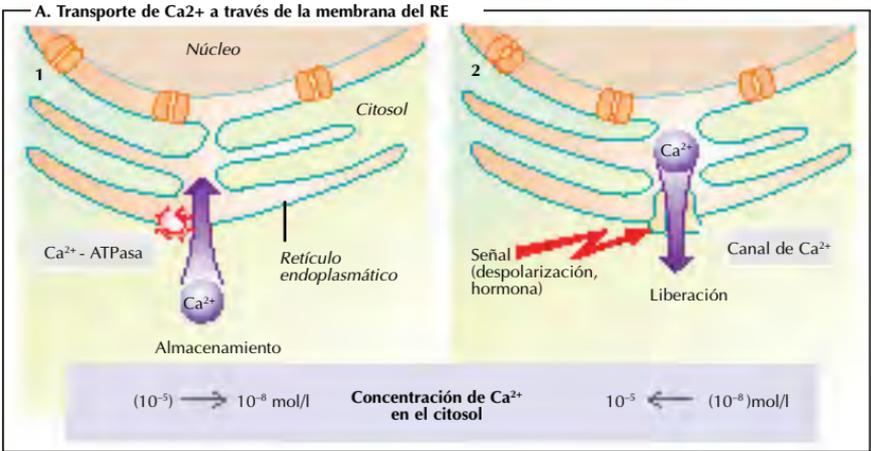
endosomas tempranos y **tardeos** son las estaciones intermedias de la circulación vesicular. Los endosomas tardíos y los lisosomas contienen **hidrolasas ácidas** (proteasas, nucleasas, lipasas, glucosidasas, fosfatasa, entre otras, que sólo son activas en medio ácido); las membranas contienen una **H⁺-ATPasa** que acidifica el interior del lisosoma a un pH de 5 así como proteínas de transporte ► diversas que a) liberan los productos de degradación (p. ej., aminoácidos) al citoplasma y que b) se encargan de equilibrar la incorporación de H⁺ (canales de Cl⁻). Estas enzimas y proteínas de transporte son llevadas por los **lisosomas primarios**, provenientes del aparato de Golgi. La manosa-6-fosfato (M6P) actúa de "dirección de destinatario"; se une a los receptores de M6P de la membrana del aparato de Golgi que, como en la endocitosis mediada por receptores (→ p. 28), se acumulan con ayuda de una estructura de clatrina. En un medio ácido las proteínas son separadas del receptor y la M6P se desfosforila. Los receptores de M6P se reciclan (→F). Las proteínas desfosforiladas en su M6P no son reconocidas por su receptor, lo que interrumpe el camino de retorno de las proteínas hacia el aparato de Golgi.

Los **peroxisomas** contienen proteínas (que importan a través de una secuencia de señales) con las que oxidan determinadas moléculas orgánicas (R-H) como por ejemplo D-aminoácidos y ácidos grasos: $R-H_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$. La **catalasa**, también presente en los peroxisomas, transforma $2 H_2O_2$ en $O_3 + H_2O$ y oxida toxinas, como por ejemplo, el alcohol.

Mientras que las membranas de los orgánulos se ocupan de la compartimentación intracelular, la **membrana celular** (→G) tiene a su cargo, entre otras cosas, la protección del interior de la célula del espacio extracelular (→ p. 2). Está formada por una **bicapa lipídica** (→G1) y es lisa o tiene pliegues profundos (p. ej., el ribete en cepillo y el laberinto basal; →B). Contiene, según el tipo de célula, distintas proporciones de **fosfolípidos** (sobre todo fosfatidilcolina [→G3], fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina, al igual que esfingomielina), **colesterol** y **glucolípidos** (p. ej., cerebrósidos). Sus porciones hidrófobas son adyacentes y sus porciones hidrófilas están orientadas hacia el medio acuoso que las rodea: el líquido del espacio extracelular o citosol (→G4). La composición lipídica de

ambas capas de la membrana es muy variable; los glucolípidos se encuentran sólo en la capa externa (véase más adelante). El colesterol (en ambas capas) disminuye la fluidez de la membrana y la permeabilidad a las sustancias polares. Las **proteínas** están incorporadas dentro de esta membrana lipídica, bidimensional y fluida y comprenden según el tipo celular desde el 25 (membrana mielínica) hasta el 75% (membrana mitocondrial interna) de la masa de la membrana. Muchas de estas proteínas atraviesan una (→G1) o varias veces (→G2) la totalidad de la bicapa lipídica (proteínas transmembrana) y actúan como canales iónicos, transportadores o receptores hormonales. Las proteínas están ancladas a la membrana con sus residuos de aminoácidos lipófilos o por adherencia a proteínas incorporadas a la membrana previamente. Algunas proteínas de membrana se mueven libremente en la membrana y otras están ancladas al citoesqueleto, como por ejemplo los intercambiadores de iones de los eritrocitos. La superficie celular está ampliamente recubierta por el glucocáliz, formado por las porciones carbohidrato de las glucoproteínas y los glucolípidos de la membrana celular (→G1, 4) y de la **matriz extracelular**. El glucocáliz transmite las interacciones intercelulares (reconocimiento de superficie y adhesión celular, entre otras). Las **selectinas** son proteínas de membrana del endotelio que se fijan a los componentes del glucocáliz de los leucocitos (→ p. 94).

El **citoesqueleto** posibilita que la célula adopte distintas formas (p. ej., durante la división celular), que se movilice hacia una diana específica (migración, cilios) y que conduzca el transporte intracelular (vesículas, mitosis). Contiene filamentos de actina, microtúbulos que se desprenden desde el centrosoma y filamentos intermedios, de vimentina, desmina, neurina y queratina. ►



Transporte intracelular, transcelular e intercelular (cont.)

La membrana celular lipófila protege al interior de la célula del líquido extracelular, que presenta una composición totalmente distinta (→ p. 2). Esta es la condición necesaria para que la célula pueda mantener su *medio interno* a través de la utilización de la energía obtenida del intercambio de sustancias. Los canales (poros), transportadores, bombas iónicas (→ p. 26 y sigs.) y el proceso de citosis (→ p. 28) facilitan el **transporte transmembrana** de determinadas sustancias, sea la importación o la exportación de sustratos del intercambio de sustancias o metabolitos o el transporte dirigido de iones, con el que se construye y se modifica entre otras cosas el *potencial celular* (→ p. 32). La presencia de este último es necesaria para la estimulación de las células nerviosas y musculares. Las consecuencias del pasaje de sustancias que para la membrana celular son relativamente permeables, como el agua y el CO_2 , también pueden ser atenuadas por el transporte dirigido de otras sustancias. Los cambios inesperados, por ejemplo del volumen celular y del valor del pH intracelular, se pueden compensar por esta vía.

Procesos de transporte intracelular

Como las diversas membranas de los orgánulos celulares dividen el espacio intracelular en compartimientos totalmente diferentes y en algunas células hay que atravesar trayectos intracelulares muy largos existen numerosos procesos de transporte intracelulares específicos. Son ejemplos de ellos:

- ◆ La exportación del RNA y la importación de proteínas a través de los *poros nucleares* de la envoltura nuclear (→ p. 11 C).
- ◆ El transporte de proteínas desde el *RE rugoso hacia el complejo de Golgi* (→ p. 13 F).
- ◆ El *transporte axónico* en las fibras nerviosas, que tiene que superar distancias de hasta 1 m (→ p. 42). Estos tipos de transporte se producen a lo largo de los filamentos del citoesqueleto. Por ejemplo, mediante el consumo de ATP se movilizan las vesículas unidas a los microtúbulos de dineína en una dirección y las unidas a cinina en la otra dirección (→ p. 13 F).

El **transporte transmembrana intracelular** ocurre en:

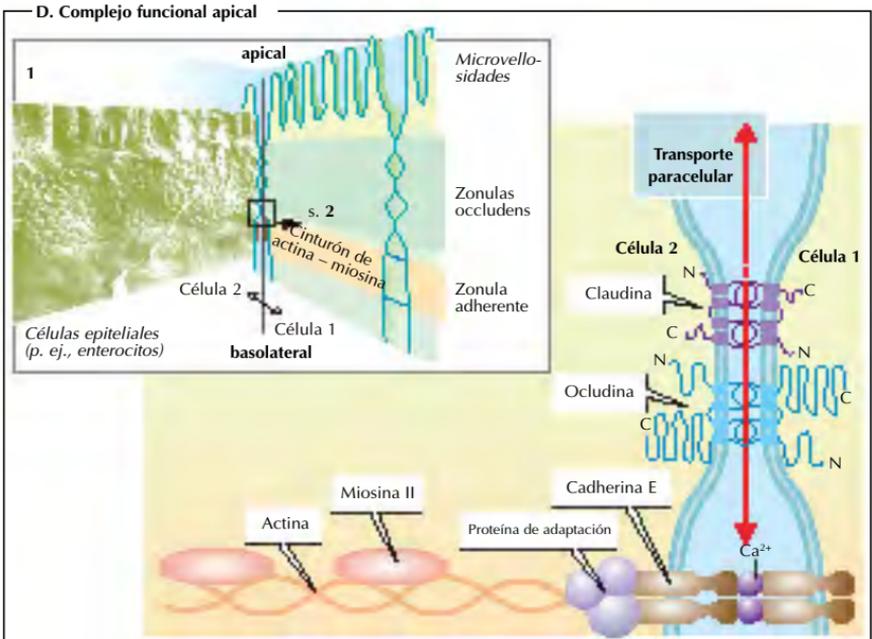
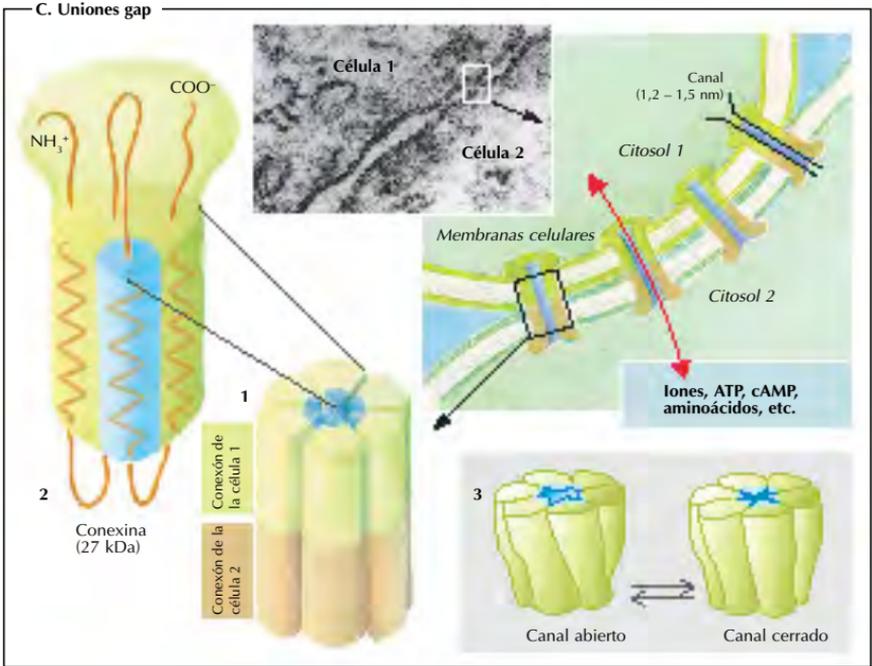
- ◆ Los *lisosomas*: incorporación de iones H^+ desde el citosol y eliminación de metabolitos como los aminoácidos hacia el citosol (→ p. 12).

- ◆ El *RE*, que aparte de su proteína de traslocación (→ p. 10) también posee entre otras cosas dos proteínas transportadoras de Ca^{2+} (→A): con la Ca^{2+} -ATPasa se puede bombear el Ca^{2+} desde el citosol y a través de un canal de Ca^{2+} se puede liberar ante una señal el Ca^{2+} almacenado nuevamente al citosol (→ p. 36).

- ◆ Las *mitocondrias*, que en sus membranas externas contienen poros grandes (*porina*; permeable a moléculas < 5 kDa) y sus membranas internas poseen proteínas específicas de transporte (transportadores) y enzimas en altas concentraciones (→B). Los complejos enzimáticos de la *cadena respiratoria* transmiten electrones (e^-) desde un nivel alto a un nivel bajo de energía y con esto bombean simultáneamente los iones H^+ desde el espacio de la matriz hacia el espacio intermembranoso (→B1). A raíz de esto surge un *gradiente de iones H^+* en dirección a la matriz. Este activa a la ATP sintetasa (producción de ATP; →B2) y también regula entre otras cosas la entrada de piruvato y de fosfato inorgánico, P_i^- (cotransporte unidireccional = simporte; →B2b,c y p. 28). Los *iones de Ca^{2+}* , que regulan en el músculo las enzimas mitocondriales sensibles al Ca^{2+} , pueden ser expulsados hacia el espacio de la matriz con el consumo de ATP (→B2); es así como las mitocondrias forman una especie de espacio amortiguador para el caso de que surjan concentraciones de Ca^{2+} citosólicas peligrosas. El *potencial de membrana*, negativo en su interior (por la salida de H^+), activa la incorporación de ADP^{3-} en intercambio por ATP^{4-} (transporte activado por potenciales; →B2a y p. 22).

Transporte entre células vecinas

En el organismo también se produce el transporte entre células vecinas, sea por difusión a través del espacio extracelular (p. ej., acción hormonal paracrina) o a través de uniones celulares de tipo canal (**conexones**) en determinadas regiones de la membrana (**uniones comunicantes = uniones en hendidura**; →C). Un conexón (→C1) es un hemicanal conformado por 6 moléculas de conexina (→C2) al que se enfrenta el conexón de la célula vecina de modo que ambos forman un canal que deja pasar las sustancias que tienen un peso molecular de hasta 1 kDa. Dado que esto vale tanto para los iones (p. ej., Ca^{2+}) como para numerosas sustancias



Transporte pasivo por difusión

orgánicas (p. ej., ATP) las células de un mismo tipo se acoplan y forman una unión eléctrica y metabólica estrecha (**sincitio**). Esto está demostrado en los epitelios, en el músculo liso del tubo digestivo, en el útero (al final del embarazo), en el hígado, en el ▶ miocardio y en la glía del SNC. El acoplamiento eléctrico permite que la excitación de los *miocitos* se propague a sus células vecinas y que con eso se desencadene una onda excitatoria sobre amplias partes de un órgano (estómago, intestino, vías biliares, útero, uréter, aurícula, ventrículo, etc., pero no sobre el músculo esquelético; véase p. 70). Ciertas neuronas de la retina y del SNC también se comunican así (*sinapsis eléctrica*). Las uniones comunicantes de la *glía* (→ p. 344) y de los *epitelios* posibilitan que las sobrecargas, que aparecen en el marco de las funciones de transporte y de barrera (véase más adelante), sean transportadas por todo el sincitio celular. Sin embargo, si aumenta la concentración de Ca^{2+} (caso extremo: agujero en la membrana celular) en una célula o si aumenta en exceso la concentración de H^+ , los conexones se cierran (→C3): la célula es abandonada por todo el sincitio celular con su problema, para preservar el funcionamiento del sincitio.

Transporte a través de las uniones celulares

En los protozoos la membrana celular cumple con la función de separar el “exterior” del “interior”. En el organismo pluricelular, con sus compartimientos de mayor tamaño, esta función queda a cargo de las uniones celulares: los *epitelios* (piel, tubo digestivo, tracto urogenital, tracto respiratorio entre otros), el *endotelio* de los vasos sanguíneos y la *glía* del SNC forman parte de estas barreras de gran superficie que separan el espacio extracelular común de los espacios que tienen una composición totalmente diferente, o sea del aire (piel, epitelio bronquial), del contenido del tubo digestivo, de los espacios que contienen orina y bilis (túbulos, vejiga y vesícula biliar, respectivamente), del humor

$$D = \frac{R \cdot T}{N_A (8\pi \cdot r \cdot \eta)} [\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}], \quad [1.1]$$

vítreo del ojo, del espacio sanguíneo (endotelio), del líquido cefalorraquídeo del encéfalo (barrera “sangre-líquido

cefalorraquídeo”) y del espacio extracelular, de SNC (“barrera hematoencefálica”). A pesar

$$J_{\text{em}} = F \cdot D \cdot \left(\frac{dC}{dx} \right) [\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}]; \quad [1.2]$$

de esta separación para determinadas sustancias también tiene que haber una posibilidad de transporte a través de estas uniones celulares, o sea un **transporte transcelular**, en el que la importación a la célula por un lado esté combinada con la exportación del lado contrario.

A diferencia de las células con características iguales de su membrana plasmática (p. ej., células sanguíneas), en las células epiteliales y endoteliales se trata, en cuanto a su construcción (→ p. 9A, B) y su función de transporte, de *células polares*. La *membrana apical* (orientada hacia “afuera”) de una célula epitelial contiene entonces una serie de proteínas de transporte distinta de la de su *membrana basolateral* que está ubicada del lado sanguíneo. Las llamadas *zónulas occludens* (*uniones estrechas*; →D) con las que las células están fusionadas entre sí evitan que estos dos tipos de membranas se mezclen (véase más adelante y →D2).

A través de las barreras celulares también se produce el transporte entre las células: **transporte paracelular**. Determinados *epitelios* (p. ej., del intestino delgado y del túbulo renal proximal) son en este aspecto relativamente permeables (“filtración”) a pequeñas moléculas mientras que otros son menos permeables (p. ej., nefrona distal, colon). Esto depende de cuán desarrolladas estén las *zonulas occludens* y de las proteínas que contengan ocludina, JAM en inglés

$$J_{\text{em}} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x} [\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}]. \quad [1.3]$$

[moléculas de adhesión celular] y *claudina*. Hasta el momento se conocen 16 clases de claudina, que también son decisivas para la especificidad de la permeabilidad; por ejemplo, una claudina 16 intacta es necesaria para la reabsorción paracelular de Mg^{2+} en el asa de Henle del túbulo renal (→ p. 180).

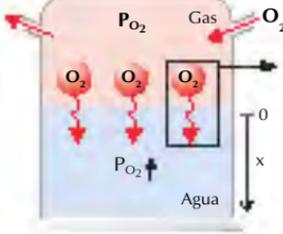
La vía paracelular y la dimensión de su permeabilidad (p. ej., especificidad para cationes o aniones) son elementos funcionales básicos de cada epitelio. La barrera *endotelial* de la pared de los vasos puede ser traspasada por las macromoléculas por *transcitosis* (→ p. ▶

A. Difusión en un medio homogéneo

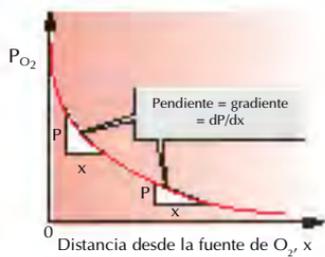
1 Movimiento browniano de las partículas (-T)



2 Transporte pasivo

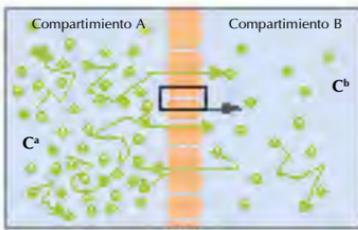


3 Perfil de P_{O₂}



B. Difusión a través de la pared divisoria porosa

1 Pared divisoria porosa



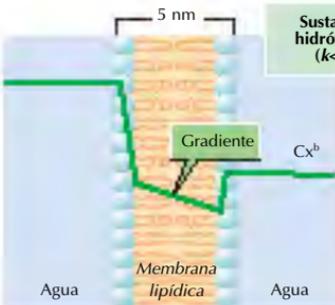
$$C^a - C^b = \Delta C$$

2

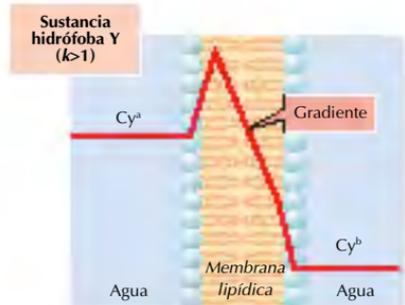


C. Difusión a través de la membrana lipídica

1



2



$$k = \frac{\text{equilibrio de concentración en aceite de oliva}}{\text{equilibrio de concentración en agua}}$$

(Basada parcialmente en S. G. Schultz)