Módulo 5. MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Resulta difícil explicar la estructura y función de células y organelos celulares sin considerar el papel que desempeña la membrana celular. Para llevar a cabo las reacciones químicas necesarias en el mantenimiento de la vida, la célula necesita mantener un medio interno apropiado. Esto es posible porque las células se encuentran separadas del mundo exterior por una membrana limitante: la **membrana plasmática**. Además, la presencia de membranas internas en las células eucariotas proporciona compartimientos adicionales que limitan ambientes únicos en los que se llevan al cabo funciones altamente específicas, necesarias para la supervivencia celular. Sin la existencia de las membranas habría sido imposible que la vida en la tierra evolucionara hasta alcanzar su estado actual.

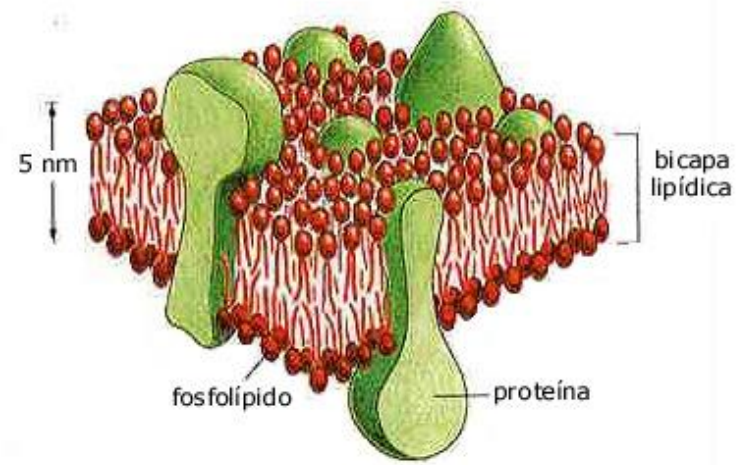
Las membranas celulares no son paredes rígidas, sino **estructuras complejas y dinámicas** compuestas por moléculas que poseen características especiales. Tales características hacen posible la existencia de interacciones selectivas entre los sistemas de membrana internos en la célula, y de la célula con el medio que la rodea. Entre otras funciones de la membrana celular, se destacan la regulación del transporte de moléculas hacia adentro y afuera de la célula, la transmisión de señales e información entre el medio y el interior de la célula , la capacidad de actuar como sistema de transferencia y almacenamiento de energía y el reconocimiento de la célula con su entorno.

Con el fin de entender los mecanismos mediante los cuales las membranas celulares realizan dichas funciones, es necesario hacer una revisión de los conocimientos acerca de la **estructura y composición** de las membranas en general. Aunque este tema se centra principalmente en la estructura y función de la membrana plasmática, gran parte de los conceptos que se vierten también se aplican al sistema de membranas interno.

Organización de las membranas biológicas.

Una de las cosas más sorprendentes que se descubren al observar una micrografía electrónica para comparar los tamaños de las distintas estructuras celulares, es el hecho de que la membrana plasmática parece ser excesivamente delgada. Efectivamente, la membrana plasmática tiene un grosor no mayor de 5 nm.

Mucho antes de que se inventara el microscopio electrónico ya se sabía que las membranas estaban compuestas de proteínas y lípidos. Ya entre 1920 y 1930 se aceptaba que la parte central de la membrana plasmática estaba formada de lípidos, principalmente fosfolípidos. Además, el estudio de la membrana de los eritrocitos (que sólo tienen membrana plasmática) y



la comparación del área de superficie de membrana con el número total de moléculas de lípidos por célula permitió a los investigadores arribar a la conclusión de que la membrana se compone de fosfolípidos, y que su grosor no es mayor que el de dos moléculas de éstos. Debido a que la mayor parte de las proteínas tiene un diámetro mayor a 10 nm, uno de los principales problemas para comprender la estructura básica de las membranas consistía en determinar la forma en que las moléculas se disponían en un espacio tan pequeño. En 1972, S.T. Singer y G.L. Nicholson propusieron un modelo de estructura de membranas que sintetizaba las propiedades conocidas de las membranas biológicas. Según este **modelo del mosaico fluido**, que ha tenido gran aceptación, las membranas constan de una **bicapa lipídica** (esencialmente una doble capa de fosfolípidos) en la cual están inmersas diversas proteínas.

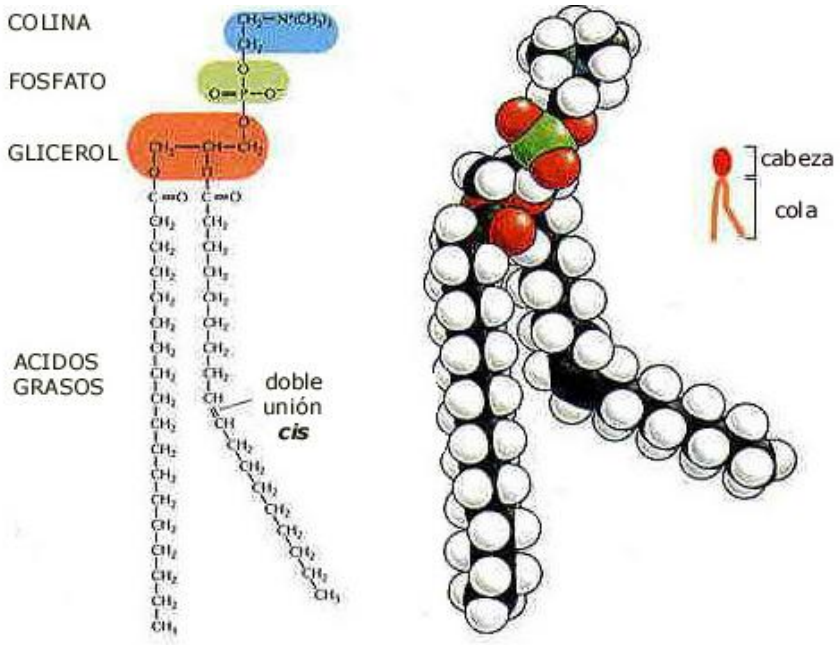
Esta bicapa lipídica constituye la estructura básica de la membrana y actúa de barrera relativamente impermeable al paso de la mayoría de las moléculas hidrosolubles. Las moléculas proteicas, que normalmente se hallan "disueltas" en la bicapa lipídica, actúan como mediadores o facilitadores de casi todas las funciones de la membrana, ya sea transportando moléculas específicas a través de ella o catalizando reacciones asociadas a la membrana, como la síntesis de ATP. Algunas proteínas actúan como eslabones estructurales que relacionan la membrana plasmática al citoesqueleto y/o con la matriz extracelular de las células adyacentes, mientras que otras proteínas actúan como receptores que reciben y transducen las señales químicas procedentes del entorno celular.

En la actualidad se sabe que los lípidos de membrana tienen propiedades especiales que les permiten formar estructuras de doble capa, y que estas estructuras permiten la integración de membranas biológicas. Pero, ¿cómo es posible que los lípidos se comporten en esa forma?

Bicapa lipídica

Los lípidos son insolubles en agua pero se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos. Constituyen aproximadamente el 50% de la masa de la mayoría de las membranas plasmáticas de las células animales, siendo casi todo el resto proteínas. Existen 10^9 moléculas lipídicas en la membrana plasmática de una célula animal pequeña.

Las propiedades físicas de los fosfolípidos, en particular la forma en que dichas moléculas se asocian en el agua, son las que permiten la formación de capas dobles. Ya se ha mencionado que los fosfolípidos están formados por dos cadenas de ácidos grasos unidas a dos de los tres carbonos de la molécula del glicerol. Las dos cadenas de ácidos grasos de la molécula son hidrófobas (no afines al agua) y pueden tener diferente longitud (usualmente contienen de 14 a 24 átomos de carbono).



Normalmente una de estas cadenas presenta uno o más dobles enlaces *cis* (es decir, es insaturada) mientras que la otra normalmente no tiene dobles enlaces (es saturada). Las diferencias en longitud y grado de instauración entre las colas hidrocarbonadas son importantes porque afectan la capacidad de las moléculas de fosfolípidos para empaquetarse, modificando su fluidez (como veremos más adelante). El tercer carbono del glicerol está unido por intermedio de un grupo fosfato a una molécula orgánica hidrofílica (afín al agua), que generalmente contiene un átomo de nitrógeno o un hidrato de carbono. Las moléculas de este tipo, con una región hidrofóbica y otra hidrofílica, se denominan moléculas **anfipáticas**. Todas las moléculas que conforman el centro de la membrana tienen características anfipáticas.

Debido a que las moléculas del tipo de los fosfolípidos tienen un extremo que se asocia libremente con el agua y otro que no lo hace, cuando se encuentran dispersas en agua adoptan, por lo general, una conformación de capa doble. La estructura en bicapa permite que los grupos del extremo hidrofílico se asocien libremente con el medio acuoso, y que las cadenas hidrofóbicas de ácidos grasos permanezcan en el interior de la estructura, lejos de las moléculas de agua. No todos los lípidos son capaces de formar bicapas: algunos forman micelas con las colas hidrocarbonadas hacia el interior, como es el caso de los ácidos grasos libres. Los triglicéridos, por ejemplo, son hidrófobos, de manera que forman gotas de aceite dentro de la célula. Las características más importantes de los lípidos que forman bicapas son, entonces: a) ser claramente dipolares, exhibiendo un polo hidrofóbico y otro hidrofílico, lo que hace que sus moléculas sean fuertemente anfipáticas, y b) su forma les permite asociarse con el agua en forma de una estructura de doble capa.

Estas bicapas lipídicas tienden a cerrarse sobre si mismas formando compartimientos herméticos, eliminando así los bordes libres en los que las colas hidrofóbicas podrían estar en contacto con el agua. Por esta misma razón los compartimientos formados por bicapas lipídicas tienden a cerrarse de nuevo después de haber sido rotos, propiedades denominadas de *autoensamblaje* y *autosellado*. Además una bicapa lipídica tiene otras características que hacen de ella una estructura ideal para constituir membranas celulares, de las cuales una de las más importantes es su fluidez, crucial para muchas funciones.

La bicapa lipídica como un líquido bidimensional

Una característica importante de las bicapas de fosfolípidos es que en determinadas condiciones se comportan como *cristales líquidos*. Las bicapas tienen propiedades semejantes a los cristales, pero también tienen propiedades semejantes a los líquidos, porque a pesar de la ordenada disposición de sus moléculas los grupos hidrocarbonados están en movimiento constante. Por lo tanto, una molécula se desplaza rápidamente de un punto al otro en un mismo lado de la estructura. Este movimiento confiere a la bicapa la propiedad de un *fluido bidimensional*". En condiciones normales, esto significa que una molécula de fosfolípido puede atravesar la superficie de una célula eucariota en pocos segundos.

Las propiedades de líquido de la bicapa lipídica también permiten el desplazamiento de las moléculas que se encuentran insertas en ella sobre el plano de la membrana (siempre que no estén ancladas mediante algún otro mecanismo, como en algunas conexiones intercelulares).

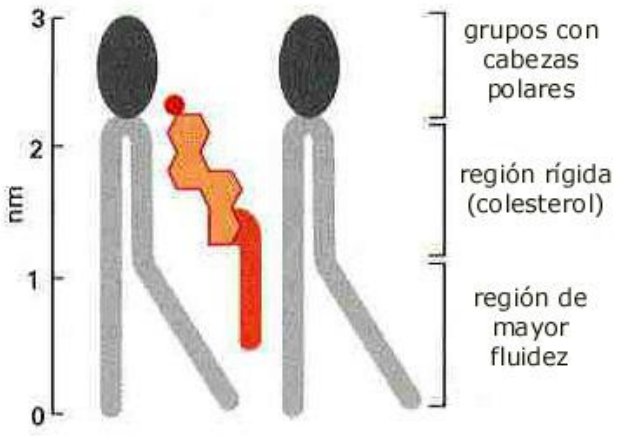
La fluidez de las membranas celulares es biológicamente importante. Algunos procesos de transporte y actividades enzimáticas pueden detenerse cuando la viscosidad de la membrana (parámetro inversamente relacionado con la fluidez) se incrementa mas allá de un nivel crítico umbral. La fluidez de la bicapa depende tanto de su composición como de la temperatura. Una menor longitud de las cadenas

reduce la tendencia de las colas a interaccionar entre sí y los dobles enlaces *cis* producen pliegues en las cadenas hidrocarbonadas que dificultan su empaquetamiento, de forma que las membranas permanecen fluidas a temperaturas más bajas.

La mayor parte de las membranas biológicas se encuentran en un estado cristalino líquido; sin embargo, a temperaturas bajas, las fuerzas de van der Waals1 entre las cadenas de hidrocarburos dispuestas una cerca de otra convierten las bicapas de fosfolípidos en un gel sólido.

Bacterias, levaduras y otros organismos cuyas temperaturas varían con la de su entorno controlan la composición de ácidos grasos de sus lípidos de membrana para mantener una fluidez relativamente constante. Si la temperatura disminuye sintetizan ácidos grasos insaturados, de manera de evitar la pérdida de fluidez de sus membranas por efecto de la disminución de la temperatura.

Los principales fosfolípidos que se encuentran en las membranas son la fosfatid*i*lcolina, *fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina* y *esfingomielina*. La razón por la cual hay tal variedad de fosfolípidos quizás se deba a que serían necesarios para los distintos tipos de proteínas que se hallan asociadas a la membrana, que únicamente podrían funcionar en presencia de grupos polares específicos, como los que brinda la cabeza polar de los distintos tipos de fosfolípidos. Algunos fosfolípidos como el fosfatidilinositol, son funcionalmente importantes pero se hallan en cantidades relativamente pequeñas A menudo las membranas plasmáticas bacterianas están compuestas por un único tipo de fosfolípido y no contienen colesterol. Contrariamente, la composición de la membrana celular de la mayoría de las células eucarióticas es más variada conteniendo además algún **esterol** (colesterol en las células animales) y **glicolípidos.** Las membranas plasmáticas de algunas células animales contienen cantidades especialmente elevadas de colesterol, hasta una proporción de más de una molécula de colesterol por cada molécula de fosfolípido. Las moléculas de colesterol se acomodan entre los fosfolípidos y actúan como "amortiguadores de fluidez". A bajas temperaturas las moléculas de colesterol se interponen entre las cadenas de hidrocarburos, con lo cual evitan que se acerquen y formen interacciones de van der Waals, los cuales provocarían la cristalización de la membrana. Por otro lado, a temperaturas elevadas, las moléculas de colesterol restringen el movimiento excesivo de las cadenas de ácidos grasos disminuyendo la fluidez de la membrana.



Las bicapas lipídicas, sobre todo las que se encuentran en estado de cristal líquido, tienen también otras propiedades biológicas importantes. Las bicapas tienden a resistir la formación de extremos libres: como resultado tienden a autosellarse y casi en cualquier circunstancia forman vesículas cerradas espontáneamente. Por último, en condiciones apropiadas, las bicapas son capaces de fusionarse con otras. La *fusión de membranas* es un fenómeno celular muy

1 Ocurren entre dipolos inducidos no permanentes de enlaces covalentes poco polares, como C–H. Cuando los orbitales moleculares de dos enlaces apolares se ponen en contacto, las nubes de electrones se rechazan mutuamente y se inducen dipolos, lo que establece una fuerza de atracción débil. Conforme los átomos se alejan, los dipolos desaparecen y se pierde la fuerza de van der Waals

importante y que requiere de membranas en estado fluido para producirse. Cuando una vesícula se fusiona con otra membrana, ambas bicapas y sus compartimientos forman una continuidad. Esto permite tanto la transferencia de material de un compartimiento a otro, o el movimiento de una vesícula secretora hacia afuera de la célula, mediante un proceso llamado exocitosis. De modo similar, aunque inverso, la endocitosis permite la incorporación de grandes moléculas del exterior mediante la formación de vesículas en alguna porción de la membrana.

Otro aspecto importante es que la bicapa lipídica es **asimétrica**, hecho que tiene una obvia relación funcional y se refiere a la diferente composición lipídica de cada una de sus monocapas. En los glóbulos rojos, la mayoría de las moléculas lipídicas que tienen colina en su grupo cabeza (fosfatidilcolina y esfingomielina) se encuentran en la mitad exterior de la bicapa, mientras que la mayoría de las moléculas de fosfolípido que contienen un grupo amino (fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina) se hallan en la mitad interior. Algunos fosfolípidos, como el fosfatidilinositol, actúan como intermediarios en el proceso de señalización celular: ante estímulos extracelulares, el fosfatidilinositol ubicado en el interior de la membrana es primero fosforilado en dos oportunidades y luego hidrolizado en trifosfato de inositol y diacilglicerol. Ambos fragmentos de la molécula actúan dentro de la célula como mensajeros solubles que permiten la difusión de la señal hacia el interior de la célula.

Como ya se ha mencionado, la síntesis de fosfolípidos ocurre en el Retículo Endoplásmico Liso y es allí donde se genera la asimetría por traslocadores que trasladan específicamente moléculas de fosfolípidos de una capa a la otra. Los fosfolípidos son sintetizados en la cara externa (citosólica). Si bien se sintetizan tanto fosfatidilcolina como el resto de los fosfolípidos, sólo la fosfatidilcolina pasa a la cara interna de la membrana del retículo gracias a un traslocador fosfolipídico específico (una "flipasa"). *La pérdida de la asimetría de la membrana es una señal de muerte celular, ya que la exposición de fosfatidilserina en la monocapa externa es un índice de apoptosis o muerte celular programada que favorece la fagocitosis de estas células por macrófagos.*

También existen glicolípidos en la membrana. Se presentan probablemente en las membranas plasmáticas de todas las células animales, constituyendo el 5% de las moléculas de lípido de la monocapa externa y son las moléculas que presentan una asimetría mas marcada en cuanto a su distribución en las membranas celulares. Estas moléculas se encuentran exclusivamente en la mitad no citoplasmática de la membrana plasmática. En la membrana plasmática, los grupos azúcares quedan al descubierto en la superficie de la célula, lo que sugiere que deben desempeñar una función en las interacciones de la célula con su entorno. Debido a que los azúcares se añaden en la cara luminal del aparato de Golgi, al formarse la vesícula de transporte el residuo glicosídico queda hacia el interior de la misma, pero cuando ésta se fusiona con la membrana plasmática, la porción glicosilada, que es hidrófila, queda hacia el exterior de la célula. Hay variados tipos de glicolípidos: los más complejos contienen oligosacáridos con uno o más residuos de ácido siálico que les proporciona carga negativa. Estos lípidos son más abundantes en la membrana plasmática de células nerviosas.

La función de los glicolípidos puede ser variada: en las células epiteliales tapizan la cara que da al epitelio, donde las condiciones son extremas (bajos o altos valores de pH, enzimas degradativas), protegerían la integridad de las propias proteínas de membrana; también cumplen funciones aislantes, como ocurre en la membrana que rodea el axón de las células nerviosas, tapizada totalmente por glicolípidos en la cara externa. La presencia de carga eléctrica negativa en su molécula es responsable también de la concentración de iones, especialmente Ca^{+2} en la superficie externa. Además desempeñan una importante función en procesos de reconocimiento celular, ayudando a su vez a las células a unirse a la matriz extracelular y a otras células.

Proteínas de membrana

Aunque la estructura básica de las membranas biológicas es provista por los fosfolípidos, la mayoría de las funciones específicas de la membrana son llevadas a cabo por proteínas. De acuerdo con ello, las cantidades y tipos de proteínas de membrana son muy variables: en la membrana mielínica, que sirve de aislación eléctrica al axón de la neurona, menos del 25% son proteínas, en tanto que en las membranas donde hay transducción energética (mitocondrias y cloroplastos) el porcentaje alcanza al 75%. En promedio, hay un 50% de lípidos y otro tanto de proteínas, pero como las proteínas son mucho más grandes, la *relación numérica* es de alrededor de 50 moléculas de fosfolípidos por cada molécula de proteína.

Al principio, los investigadores encontraban difícil pensar que las proteínas se asociaran en otro sitio que no fuese la superficie exterior de las membranas. Sin embargo en estudios fisicoquímicos de las proteínas de membrana se mostró que gran parte de éstas son del tipo globular; esto significa que son demasiado voluminosas como para asociarse sólo a la superficie de las membranas. Por último, se obtuvieron pruebas por las cuales puede afirmarse que algunas proteínas se asocian con las membranas de tal manera que una región (o dominio) de ellas se encuentra de un lado de la membrana y otra en el lado opuesto.

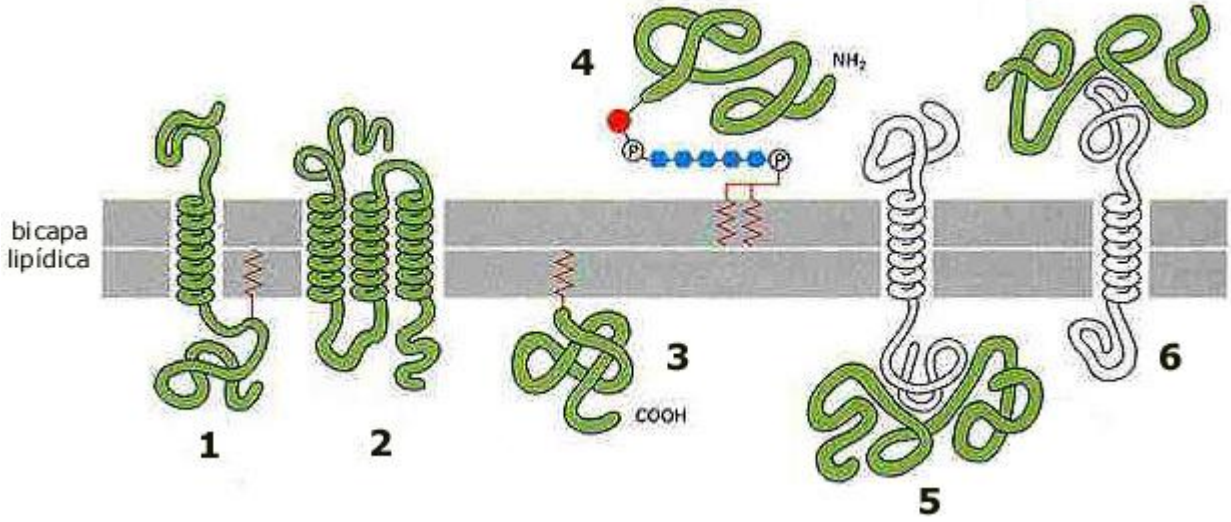
Por lo tanto, el modelo de la estructura de membrana más razonable es aquél en el que se forma un mosaico de proteínas, en el cual gran parte de éstas son móviles y se extienden dentro o a ambos lados de la bicapa lipídica.

Hoy se sabe que existen dos tipos de proteínas de membrana: **proteínas integrales** y **proteínas periféricas**. Las proteínas integrales de membrana poseen algunas regiones insertadas en las regiones hidrófobas de la bicapa lipídica. Algunas atraviesan toda la membrana, de manera que gran parte de ellas se encuentra en alguno de los lados de la membrana; estas proteínas integrales se llaman también **proteínas transmembrana.** Algunas otras proteínas integrales poseen solo una pequeña porción dentro de la bicapa que sirve como ancla y el resto de la molécula en el citoplasma o hacia la superficie celular. Otras están casi por completo insertas en la región hidrófoba y poseen cadenas polipeptídicas que atraviesan una y otra vez (incluso hasta doce veces) la bicapa lipídica.

Las proteínas integrales de membrana son capaces de insertarse en la bicapa lipídica debido a que las porciones que lo hacen son hidrófobas y, por tanto, son compatibles con el interior de la membrana. Cuando alguna proteína de membrana contiene una porción hidrofílica, ésta generalmente se encuentra en protrusión por fuera de la superficie de la membrana, en contacto con el medio acuoso **2.**

También las proteínas transmembránicas pueden estar unidas por una cadena de ácido graso a la cara interna de la membrana, pasar una sola vez a través de la misma (1) o muchas veces (2), estar solubles en el citosol pero ancladas a la cara interna por un resto acilo o prenilo (3), o haber sido sintetizadas como proteínas transmembrana en el retículo endoplásmico rugoso y unidas a un resto de glicosilfosfatidilinositol, que las ancla a la cara externa de la membrana (4).

2 La diferencia entre proteínas solubles y proteínas ligadas a membranas no consiste en que una contenga aminoácidos hidrófobos y la otra no, sino en que en aquéllas los aminoácidos hidrófobos se encuentran en el interior de la molécula, lejos del medio acuoso, en tanto que en éstas las porciones hidrófobas de los aminoácidos se presentan en la superficie de la molécula, en contacto con las cadenas de ácidos grasos de la bicapa lipídica



En las **proteínas integrales**, la parte que se halla dentro de la membrana usualmente adopta una estructura en α-hélice, con predominio de aminoácidos hidrofóbicos. Además este enrollamiento asegura que todas las uniones peptídicas (que son polares) estén disminuidas en su polaridad debido a la formación de puentes de hidrógeno. Sólo hacen falta 20-30 aminoácidos para atravesar la membrana en forma de α-hélice y sólo unos diez para hacerlo en forma de hoja β-plegada. La mayoría de las proteínas integrales atraviesan la membrana en forma de hélices α, pero algunas (como las porinas de bacterias y de mitocondrias) formas láminas β que se disponen en forma de barril (β"-barrel"). Las proteínas integrale de membrana pueden ser solubilizadas por medio de detergentes, que en agua forman micelas.

El otro tipo de proteínas de membrana, las **proteínas periféricas**, pueden eliminarse de ésta sin alterar la estructura de la doble capa. Por lo general se unen a regiones expuestas de proteínas integrales. Las proteínas periféricas están usualmente asociadas por interacciones no covalentes a otras proteínas transmembránicas y se pueden ubicar hacia adentro (5) o hacia fuera (6) de la membrana.

Si bien las proteínas pueden migrar dentro de la membrana, existen distintos dispositivos por los cuales las células pueden confinar a las proteínas dentro de determinados dominios membranosos. En las células epiteliales que tapizan el intestino y los túbulos renales, las proteínas que miran hacia la luz del tubo no pueden pasar hacia las paredes laterales o hacia la cara opuesta de la célula debido a la existencia de uniones estrechas (se verán más adelante) que les impiden el paso. Sin embargo no es el único medio, aunque en algunos casos no se conoce el mecanismo que impide la migración libre: en espermatozoides de mamíferos las proteínas del ápice, del resto de la cabeza y de la cola forman tres dominios perfectamente individualizables con anticuerpos fluorescentes, pero se desconoce cuál es la función de dichas proteínas y las fuerzas que impiden su migración. Otros ejemplos de confinamiento de proteínas en determinadas zonas de la membrana están dadas por asociación de proteínas con el citoesqueleto (glóbulos rojos), o con la matriz extracelular, o con ambos, o puede haber interacciones entre proteínas de dos células distintas en zonas de membrana contiguas.

Asimetría de proteínas de las membranas

Una de las pruebas más evidentes de que las proteínas se insertan en la bicapa lipídica proviene del estudio con microscopía electrónica por el método de criofractura, el cual prácticamente permite a los investigadores observar las membranas de "adentro hacia afuera". Al comparar, con el método descrito, las dos superficies de una membrana, se muestra que en una de estas superficies hay gran cantidad de

partículas, en tanto que en la otra superficie se observan muy pocas. Estas partículas son proteínas embebidas en la doble capa de lípidos. De aquí se deduce que las proteínas presentes en una membrana biológica están distribuidas de manera asimétrica. Cada lado de la membrana tiene características diferentes debido a que cada proteína de membrana se orienta en la bicapa en un solo sentido. Esta asimetría está dada por la forma tan específica en que se forman e intercambian las membranas de una parte de la célula a otra.

Los hidratos de carbono se encuentran unidos a las porciones de las proteínas expuestas en la superficie celular, y no a las que se internan al citoplasma. Esta distribución asimétrica de los hidratos de carbono se debe a la forma en que las glucoproteínas se insertan en las membranas al ser sintetizadas. Como se dijo, las proteínas de la membrana plasmática son producidas por ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) y se insertan en la membrana de éste durante su síntesis. Los hidratos de carbono se añaden a las proteínas en el lumen del RER. Si se sigue de cerca la gemación y fusión de membrana que forman parte del proceso de transporte se podrá observar que la porción proteica en protrusión hacia el compartimiento interno (cisterna) del RER también estará expuesta al interior del complejo de Golgi, donde se encuentran las enzimas que modifican los hidratos de carbono de las proteínas. La porción proteica permanecerá en el compartimiento interior al separarse del complejo de Golgi para ser empaquetada en una vesícula secretora. Cuando la vesícula secretora se fusiona con la membrana plasmática, la porción de la proteína que contiene el hidrato de carbono, orientado hacia el interior de la vesícula, se convertirá en parte de la proteína de membrana expuesta en la superficie celular.

Funciones de las proteínas de membrana

¿Por qué motivo la membrana plasmática requiere de tantas proteínas distintas? La diversidad de proteínas en una membrana refleja el número de funciones que se llevan a cabo en ella.

Habitualmente la manera en que una proteína se asocia a la bicapa lipídica es un indicativo de la función de la proteína. Así, sólo las proteínas transmembrana pueden actuar a ambos lados de la bicapa o transportar moléculas a través de ellas. Las proteínas de la membrana plasmática pueden ser clasificadas en diferentes grupos, de acuerdo a la función que desempeñan:

a) proteínas de adhesión celular, que unen firmemente las membranas de células adyacentes y actúan como puntos de anclaje con componentes del citoesqueleto;
b) canales proteicos entre dos células (uniones de hendidura, permiten el paso de moléculas pequeñas entre dos células vecinas;
c) proteínas de transporte que permiten el transporte selectivo de moléculas esenciales, ya sea en forma pasiva o en forma activa, mediante procesos que requieren de energía;
d) proteínas transductoras receptoras de señales, que se unen a moléculas portadoras de señales externas y que luego transfieren el mensaje al interior de la célula;
e) bombas dependientes de ATP, que transportan activamente iones de un compartimiento a otro, constituyendo así un mecanismo de almacenamiento de energía (se verán en mitocondrias y cloroplastos);
f) algunas proteínas intrínsecas de la membrana actúan como enzimas, con sitios activos localizados en la superficie de la membrana o en el interior de ella.

http://cursweb.educadis.uson.mx/payala/biologia/apuntes/modulos/indice.htm

Seleccionada por Sandra Saitz