

Meza, Ulises; Romero-Méndez, Ana Catalina; Licón, Yamhilette; Sánchez-Armás,
Sergio

LA MEMBRANA PLASMÁTICA: MODELOS, BALSAS Y SEÑALIZACIÓN
Revista de Educación Bioquímica, vol. 29, núm. 4, diciembre, 2010, pp. 125-134
Universidad Nacional Autónoma de México
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=49016036004>



Revista de Educación Bioquímica
ISSN (Versión impresa): 1665-1995
reb@bq.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México
México

¿Cómo citar?

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista

LA MEMBRANA PLASMÁTICA: MODELOS, BALSAS Y SEÑALIZACIÓN*

Ulises Meza, Ana Catalina Romero-Méndez, Yamhilette Licón y Sergio Sánchez-Armáss

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
Av. Venustiano Carranza # 2405. San Luis Potosí, SLP. CP. 78210. México.
Correo E: umeza@uaslp.mx, armass@uaslp.mx

RESUMEN

La membrana plasmática es la estructura que delimita a la célula. Inicialmente conceptualizada como una barrera inerte, divisoria del interior y exterior celular, en la actualidad se le reconoce como un elemento dinámico y fundamental en el mantenimiento de la integridad de la célula. Su plétora de componentes lipídicos y proteicos propicia su participación en muy diversos e importantes procesos por ejemplo: transporte y permeabilidad selectiva de sustancias e iones, excitabilidad, movilidad, diferenciación, exocitosis, reconocimiento intercelular y transducción de señales extracelulares. La presente revisión incluye un breve recuento de los principales modelos que han conducido a la concepción actual de su estructura y de sus propiedades funcionales y destaca las implicaciones del modelo vigente de balsas de membrana en procesos de señalización intracelular.

PALABRAS

CLAVE:

Balsas lipídicas, caveolas, señalización, colesterol

ABSTRACT

The plasma membrane is the structure that delimits the cell. Originally, it was just considered a physical barrier that separates the inside from the outside of the cell. But now, it is visualized as a dynamic structure, enclosing diverse lipids and proteins elements, which is involved in several important processes e.g., ion permeability and transport, excitability, cell migration, hormone and neurotransmitter secretion, extracellular signal transduction, cell differentiation, and cell to cell recognition. This review contains a brief overview of the development of the plasma membrane concept, including its current model that involves the dynamic nanoscale heterogeneities denominated membrane rafts. The functional relevance of membrane rafts is also discussed.

KEY WORDS:

Lipid rafts, caveolae, signaling, cholesterol

1. Origen y desarrollo del concepto de membranas biológicas

Una de las primeras referencias al concepto de membrana biológica se adjudica al botánico alemán Pfeffer (1887) (1), quien lo habría postulado al describir la similitud del comportamiento osmótico entre células y membranas artificiales (Tabla 1). En particular, Pfeffer observó que las propiedades osmóticas exhibidas por las membranas de algunos tipos de células vegetales semejaban a las de las membranas obtenidas al precipitar ferrocianuro cúprico sobre paredes porosas de cerámica. Posteriormente, Overton (1899) (1) demostró que las

sustancias lipofílicas penetraban la célula con mayor facilidad que aquellas que no lo eran, lo que le llevó a concluir que la estructura que delimita a la célula debería estar constituida por una capa lipídica. Más tarde, el valor de la capacitancia eléctrica de la membrana plasmática fue reportado. En este sentido, Fricke (1923) (2) determinó el valor de $1.0 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$ para la membrana de eritrocitos, mientras que en otros tipos celulares el valor fluctuó entre 1.0 y $6.0 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$. Esta aparente inconsistencia fue adjudicada a la variabilidad en el espesor de las membranas analizadas. En su estudio clásico, Gorter y Grendel (1925) (3) determinaron el valor del área ocupada por los lípidos extraídos a partir

TABLA 1
CRONOLOGÍA DEL MODELO DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Año	Autores	Observación	Ref.
1887	Pfeffer	Similitud del comportamiento osmótico entre células vegetales y membranas artificiales.	1
1899	Overton	Naturaleza lipídica de la membrana plasmática.	1
1923	Fricke	Determinación del valor de capacitancia eléctrica específica de la membrana plasmática.	2
1925	Gorter y Grendel	Organización de los lípidos de la membrana plasmática en bicapa.	3
1934	Danielli y Harvey	Presencia de proteínas en la membrana plasmática.	4
	Danielli y Davson	Teoría <i>paucimolecular</i> de las biomembranas.	5
1959	Robertson	Teoría unitaria de las membranas biológicas.	6
1972	Singer y Nicolson	Modelo del mosaico fluido.	7
1975	Chapman	Segregación de dominios lipídicos en el plano lateral de la membrana.	8
1988	Simons y van Meer	Existencia de microdominios de esfingolípidos.	14
1997	Simons e Ikonen	Modelo de balsas lipídicas e importancia del colesterol como elemento de las mismas.	15
2002	Anderson y Jacobson	Incorporación de proteínas a balsas lipídicas a través de un proceso jerárquico.	24
	Zacharias y cols.	Presencia de nanodominios lipídicos en la monocapa interna de la membrana plasmática sin correspondencia necesaria con balsas lipídicas en la capa externa.	16
2006	Pike	Sustitución del concepto de balsa lipídica por el de balsa de membrana.	17
2010	Ligwood y Simons	Revaloración del modelo de balsas como principio organizador de las funciones de las membranas biológicas.	20

de la membrana plasmática de eritrocitos e inesperadamente, encontraron que dicho valor correspondía al doble del de la superficie calculada para un número conocido de estas células (asumiendo una forma discoidal para ellas). Estos investigadores infirieron, acertadamente, que la membrana de los eritrocitos está constituida por una bicapa de lípidos con un espesor de 5.0 – 6.0 nm. Posteriormente, al comparar la tensión superficial de la membrana plasmática de ovocitos de erizo de mar ($0.2 \text{ dinas}\cdot\text{cm}^{-1}$) con la de una interfase artificial lípido-solución acuosa ($10.0 - 15.0 \text{ dinas}\cdot\text{cm}^{-1}$), Danielli y Harvey (1934) (4) evidenciaron el requerimiento de un factor adicional que explicaba la atenuación de este parámetro en las membranas biológicas,

el cual adjudicaron a la presencia de proteínas. Otro avance significativo en la consolidación del concepto de biomembrana se atribuye a Danielli y Davson (1934) (5), quienes propusieron la teoría paucimolecular de la membrana, según la cual las membranas biológicas presentan un grupo mínimo de constituyentes moleculares que incluye: una región central de naturaleza lipídica no polar y espesor variable, bordeada (a ambos lados) por una monocapa de fosfolípidos cuyos extremos polares estarían orientados hacia el exterior y una monocapa más externa de proteínas globulares. En 1959, Robertson (6) postuló la denominada teoría unitaria de la membrana, la cual establece que todas las membranas biológicas están constituidas por una

bicapa lipídica. El sustento de esta propuesta fueron imágenes de membranas celulares obtenidas por microscopía electrónica en las que era posible distinguir una región intermedia de baja densidad electrónica delimitada por estructuras periféricas de mayor densidad; la región intermedia correspondía a las cadenas hidrocarbonadas de los lípidos y las estructuras periféricas a los grupos hidrófilos de los lípidos y/o a las proteínas asociadas. El análisis detallado de este tipo de imágenes permitió a Robertson hacer extensivo su modelo al conjunto de membranas intracelulares. El modelo unitario establecía, adicionalmente, que los componentes proteicos se alojan principalmente sobre las superficies de la bicapa lipídica y sólo una proporción muy reducida de su estructura se localiza en la región central hidrófoba de la membrana. Aún cuando este modelo definía a la bicapa lipídica como una barrera al libre flujo de iones y moléculas hidrófilas, no descartaba la posible presencia de canales acuosos a través de los cuales pudiese darse el transporte de estos materiales. Esto último, bajo la condición de que dichos canales, de existir, deberían expresarse en muy baja densidad ya que su presencia difícilmente era detectable en las micrografías electrónicas.

1.1. Propiedades dinámicas de las biomembranas

Los modelos hasta aquí mencionados se refieren, básicamente, a las características estructurales estáticas de las membranas biológicas. Y no fue sino hasta finales de los años sesentas cuando surge el concepto de fluidez de membrana que incorpora los aspectos dinámicos (por ejemplo: difusión, recambio, intercambio e interacciones moleculares) que se presentan en, o se dan entre, los elementos constitutivos de las biomembranas (7, 8). En 1972, Singer y Nicolson (7) incluyeron esta novedosa perspectiva en su conocido modelo de mosaico fluido, al postular que la membrana plasmática está constituida por una bicapa fluida de lípidos capaz de alojar diversos conglomerados o mosaicos proteicos. Estos últimos, pueden estar parcialmente inmersos, o bien, pueden atravesar la bicapa lipídica y, en ambos casos, protruir de ella. El modelo de mosaico fluido, adicionalmente, resalta las interacciones hidrófobas que se establecen entre las proteínas y los lípidos constitutivos de la membrana, así como la distribución aleatoria que ambos elementos guardan como resultado de su difusión en el plano de la membrana. Posterior a su planteamiento, surgieron diversas observaciones y críticas a este modelo. Por ejemplo, estudios sobre las propiedades mecano-químicas de las membra-

nas de eritrocitos indicaron que los parámetros intrínsecos de los materiales de la membrana (por ejemplo: densidad, módulo elástico, viscosidad, energía libre superficial y módulo de deformación) mostraban diferencias significativas con respecto a los observados en bicapas lipídicas artificiales. Este hallazgo resultaba inconsistente con el modelo de mosaico fluido, ya que una biomembrana conteniendo estructuras proteicas muy separadas (a manera de icebergs) y sin restricción de movimiento, se esperaría que exhibiera propiedades muy semejantes a la de una bicapa lipídica artificial. Cuestionamientos de este tipo promovieron diversas modificaciones al modelo original. Así, por ejemplo, se incorporó la noción de asimetría entre las dos monocapas de la membrana (9, 10) y se resaltó la naturaleza selectiva de las interacciones moleculares que propician la difusión y segregación lateral de sus variados elementos lipídicos en dominios discretos (8, 11). Estos últimos, presentaron grandes dificultades en la definición de su tamaño, forma y vida media. Problemas que se adjudicaron, en gran medida, a la variabilidad entre ellos y entre las membranas que los alojaban (12). Una estrategia alternativa para su estudio consistió en caracterizar las fases lipídicas en equilibrio en modelos de membrana generados a partir de mezclas definidas de lípidos (por ejemplo: 2-3 componentes), asumiendo que dichas fases, conceptualmente, representaban sus análogos. La caracterización de estas fases en monocapas y bicapas sintéticas permitió establecer los principios termodinámicos que subyacen la segregación de fases inter e intramonocapas. Un modelo ampliamente utilizado en este tipo de estudios es el de las vesículas gigantes unilamelares. Estas bicapas lipídicas esféricas (diámetro >20 µm) incorporan colorantes fluorescentes que se particionan de manera diferencial en las fases segregadas, permitiendo la discriminación de estas últimas a través de imágenes de microscopía de fluorescencia (13).

1.2. El modelo vigente: balsas de membrana

El concepto de segregación de lípidos fue retomado por Simons y van Meer (1988) (14) en su modelo de microdominios lipídicos, el cual postularon a partir de sus estudios sobre la distribución diferencial de esfingolípidos hacia la membrana apical de células epiteliales. En dicho modelo, se plantea el ensamblaje de microdominios de esfingolípidos de manera específica en la monocapa luminal de la membrana del aparato de Golgi, donde operarían como centros de reclutamiento de aquellas proteínas destinadas a incorporarse a la monocapa externa de la membrana apical de dichas células. Un elemento adicional

al modelo de la estructura de las membranas biológicas, el colesterol, fue incorporado más tarde por Simons e Ikonen (1997) (15) como un importante coorganizador de nanodominios o balsas lipídicas. El planteamiento de estos autores es que los complejos de glicosfingolípidos-colesterol se mantienen estrechamente empaquetados y se comportan como unidades o balsas dentro de la monocapa externa de la membrana plasmática. A pesar que desde 1973 ya se habían expuesto consideraciones teóricas que predecían el que la fase ordenada de la monocapa externa podría inducir el empaquetamiento de regiones de la monocapa interna correspondiente, hasta mediados de los años 1990s la posible existencia de balsas se hallaba confinada a la monocapa externa de las membranas biológicas. Posteriormente, se ha mostrado que una organización equivalente de nanodominios está también presente en la monocapa citoplásmica (16), a pesar de que esta última es pobre en esfingolípidos, especialmente en esfingomielina (9,10). Sin embargo, ni su correspondencia física con las balsas de la monocapa externa, ni sus propiedades y componentes estructurales han sido totalmente caracterizados. Otro aspecto importante de este modelo tiene que ver con la interacción que se da entre proteínas y balsas lipídicas; donde sólo algunos elementos proteicos son incluidos o anclados a las balsas, mientras que otros son excluidos de sus límites en función de su naturaleza molecular y de sus propiedades termodinámicas (15). Más recientemente, se ha consensuado la redefinición del concepto de balsas lipídicas (*lipid rafts*) en favor del de balsas de membranas (*membrane rafts*): Las balsas de membrana son dominios pequeños (10-200 nm), heterogéneos, altamente dinámicos, enriquecidos en esteroides y esfingolípidos que compartimentan procesos celulares. Estas pequeñas balsas pueden, eventualmente, ser estabilizadas para formar plataformas de mayor tamaño a través de interacciones proteína-proteína y proteína-lípido (17). Es importante señalar que esta definición, dada la necesaria inclusión de esfingolípidos, excluye a los dominios ordenados de la capa interna de la membrana plasmática como balsas de membrana. A la fecha, se reconocen dos tipos de balsas de membrana: balsas planas y caveolas (18, Fig. 1). Las primeras están alineadas en el plano de la membrana y su caracterización ha sido muy difícil debido a su pequeño tamaño (10-200 nm) y gran dinamismo (17). Las caveolas, por su parte, corresponden a invaginaciones de la membrana plasmática (50-100 nm de diámetro) y, aun cuando están involucradas en los procesos de transcitosis y potocitosis, muestran un dinamismo mucho menor que el de las balsas planas (15). Una característica distintiva de las caveolas es

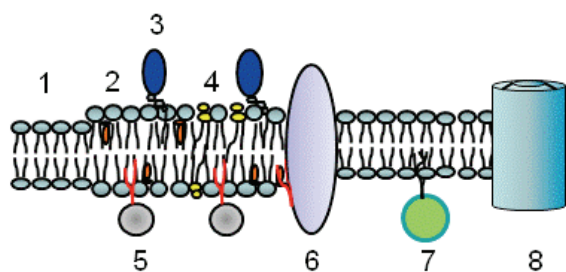
su asociación con proteínas de soporte relativamente pequeñas (21-24 kDa) denominadas caveolinas, las cuales contribuyen a estabilizar su estructura a través de su interacción con la monocapa interna de la membrana plasmática. Las caveolinas funcionan como estructuras de andamiaje para diversas proteínas de señalización y como transportadores del colesterol (sintetizado *de novo*) desde el retículo endoplásmico hacia la membrana plasmática. Se han identificado tres isoformas de caveolinas. Dos de ellas se expresan ubicuamente (Cav-1 y Cav-2), mientras que la expresión de la tercera (Cav-3) está restringida a miocitos cardiacos y esqueléticos (19). En neuronas, las caveolinas generalmente están ausentes, aunque se ha reportado un grupo de proteínas análogas denominadas flotilinas (18). La significancia funcional de las balsas lipídicas es un tema vigente y de gran interés debido a la propuesta de que la compartimentación subcelular de procesos podría acompañarse de un incremento en su especificidad y eficiencia (18, 20).

1.3. Problemas del modelo de balsas de membrana

Una crítica inicial muy fuerte al modelo de balsas tiene que ver con el aislamiento y caracterización de los dominios de membrana resistentes a detergentes (MRDs), definidos operacionalmente como balsas lipídicas (21). Diversos autores han argumentado que los MRDs corresponden a agregados de dominios de membranas promovidos por las condiciones establecidas durante su aislamiento (es decir, uso de Tritón X-100 a 4°C; ambos tratamientos inducen cambios de fase) y no necesariamente al estadio que tales dominios pudieran haber guardado previo a su aislamiento (22). Otro cuestionamiento importante se refiere a la localización que guardan las proteínas transmembranales (por ejemplo: receptores, canales iónicos, ATPasas o acarreadores) en el plano de la membrana. Con respecto a la posibilidad de que su inserción pudiera darse al interior de las balsas de membrana, se han esgrimido argumentos termodinámicos que señalan la baja probabilidad de este evento (23). Sin embargo, también existe un cúmulo de evidencias bioquímicas y biofísicas que sustentan su inserción en tales dominios de la membrana (18, 24, 25). Más aún, se ha propuesto que su incorporación pudiera ser un factor clave en el establecimiento y patrón de distribución de las balsas en la membrana plasmática (20). El ensamble de ciertas proteínas al interior de las balsas de membrana pudiera ser, asimismo, condición indispensable para promover su funcionalidad (26). Una hipótesis muy provocativa con

BALSAS PLANAS

10-200 nm



CAVEOLAS

50-100 nm

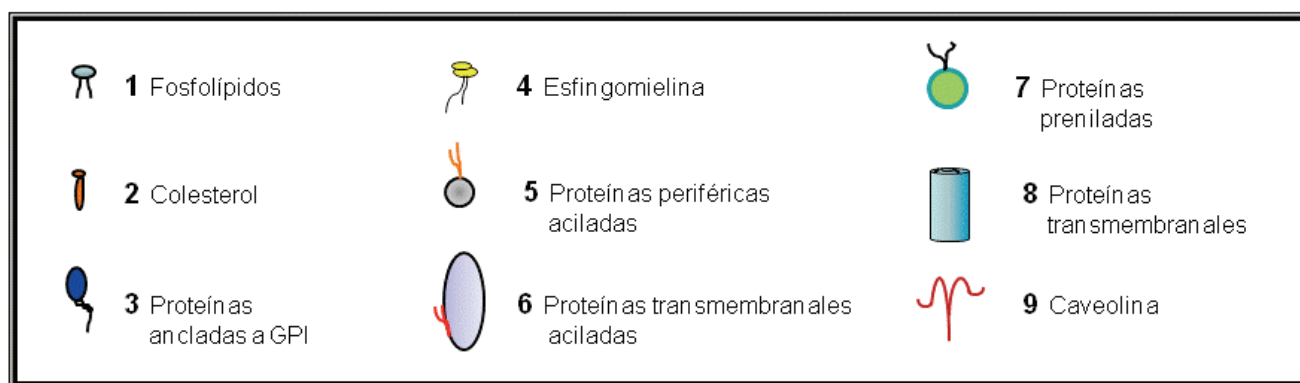
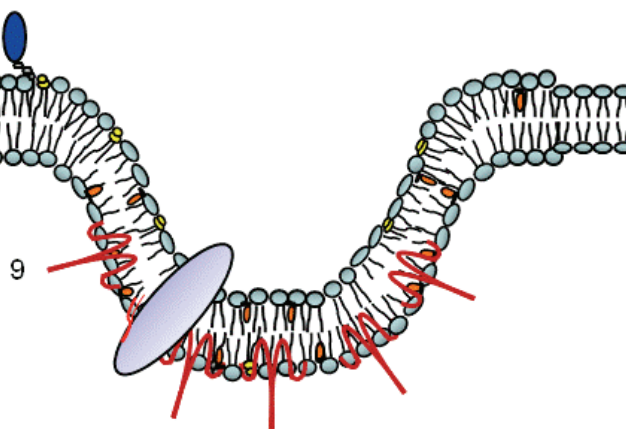


Figura 1. Tipos de balsas de membrana. La membrana plasmática incluye dos tipos de balsas de membrana: planas y caveolas. En ambos, se destaca la presencia de colesterol, esfingomielina y proteínas asociadas. Se ilustra también la localización específica de caveolina en caveolas.

relación al proceso de incorporación de proteínas a las regiones ordenadas de la membrana refiere a un proceso jerárquico (20, 24) en el que la etapa inicial correspondería a la asociación de proteínas individuales con una cubierta o monocapa lipídica (*lipid shell*) enriquecida en glicoesfingolípidos y colesterol (~7 nm), lo que facilitaría su incorporación a balsas de membrana de mayor tamaño (50-200 nm) y eventualmente, su confluencia en plataformas funcionales asociadas a procesos de señalización y/o tráfico de membranas. Finalmente, tampoco se descarta la posibilidad de que las proteínas transmembranales pudieran localizarse en la frontera común entre las regiones desordenadas y las balsas de membrana.

Con respecto a las denominadas proteínas periféricas (no transmembranales) asociadas a la membrana plasmática, es generalmente aceptado que éstas se particionan en los dominios ordenados

y/o las MRDs como resultado de su fuerte anclaje a la monocapa exterior a través de anclas lipídicas de glicosilfosfatidilinositol (GPI) o bien, mediante su asociación a la monocapa interna vía procesos de acilación o prenilación (16) (Fig. 1). Ejemplos representativos de proteínas periféricas asociadas a la monocapa interna de la membrana plasmática son las proteínas de la familia Src, la subunidad β de las proteínas G, las flotilinas (a través de sus procesos de acilación), caveolinas (mediante su unión al colesterol) y anexinas (por medio de su asociación con fosfolípidos).

2. Lipidómica de las biomembranas

El contenido total de colesterol y de fosfolípidos (incluyendo el tipo de ácidos grasos que los componen) en la membrana plasmática y membranas intracelulares está bien caracterizado en distintos

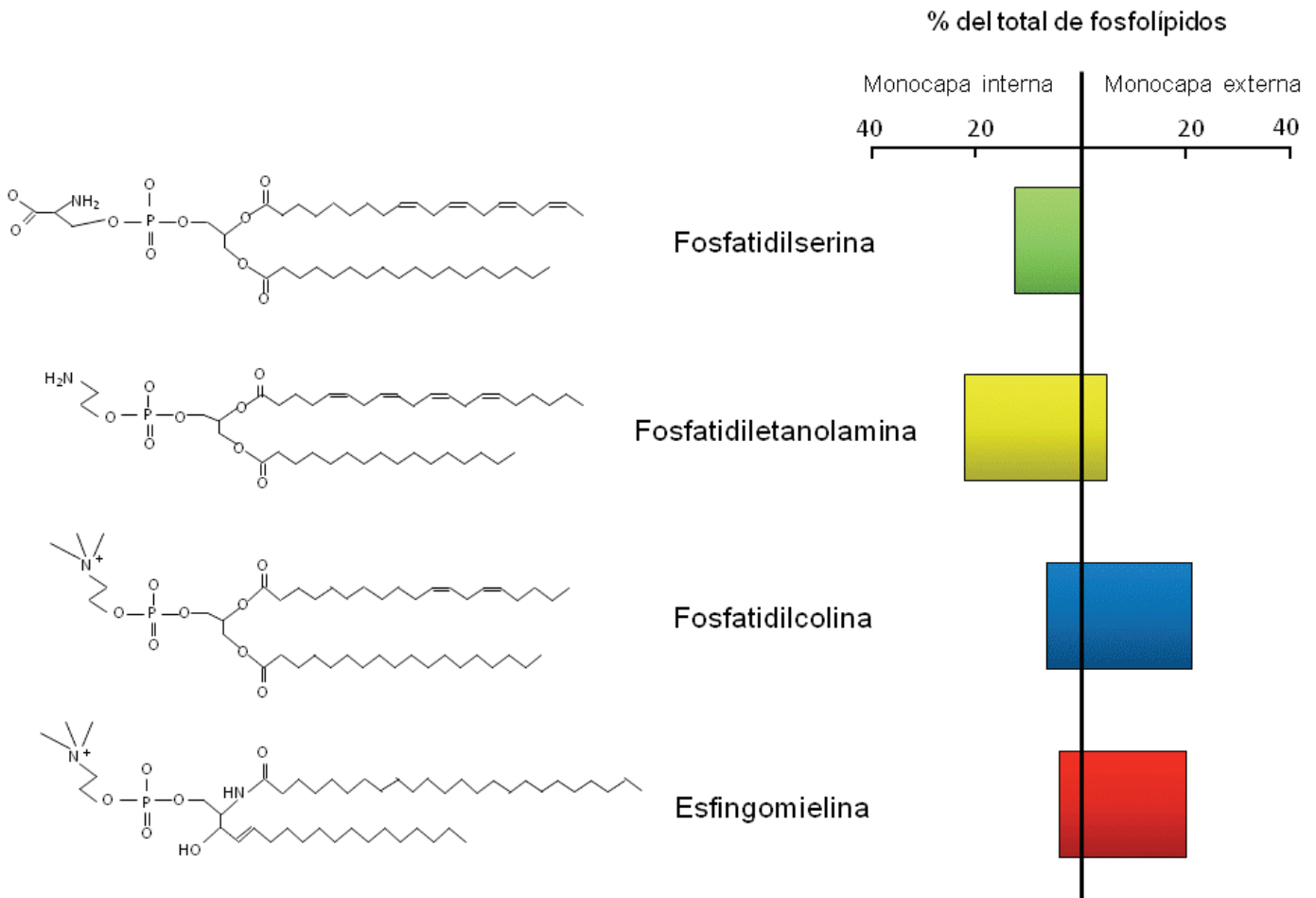


Figura 2. Asimetría lipídica de la membrana plasmática. Estructura química y porcentaje constitutivo de los principales lípidos de la membrana plasmática en sus monocapas externa e interna.

tejidos, tipos celulares y organelos intracelulares (12, 27, 28). En general, el porcentaje de colesterol alojado en la membrana plasmática es significativamente mayor (~25% del total de lípidos) al del aparato de Golgi (~8%), retículo endoplásmico rugoso (~6%), retículo endoplásmico liso (~10%) o mitocondrias (~3%) (12, 28, 29). La innegable relevancia de la lipidómica de membranas biológicas conocida a la fecha, desafortunadamente es eclipsada por la mínima proporción de elementos comúnmente referidos (<15), no obstante la amplia gama de especies lipídicas (~1000) que se plantea está presente en estas membranas (30). Sin lugar a dudas, resulta indispensable ampliar nuestra actual perspectiva de la asociación de procesos celulares con los elementos lipídicos de las membranas biológicas.

3. Asimetría lipídica de las membranas

Las primeras evidencias de la distribución asi-

métrica de lípidos en membranas biológicas se obtuvieron a partir de experimentos realizados en eritrocitos expuestos a fosfolipasas y esfingomielininas (9, 10). El compendio de estos y posteriores reportes ha llevado a concluir que la monocapa externa de la membrana plasmática está compuesta principalmente de fosfatidilcolina y esfingomielinea, mientras que la monocapa interna preferentemente incluye fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina (Fig. 2). Los glicoesfingolípidos de la monocapa externa usualmente poseen un ácido graso de cadena larga (18-24 carbonos) que interacciona con las cadenas acílicas de los lípidos de la monocapa interna de la membrana. Lateralmente, se asocian entre sí a través de puentes de hidrógeno y de las interacciones débiles que se establecen entre sus carbohidratos. Por su parte, aquellas regiones de la membrana que exhiben un mayor grado de fluidez generalmente involucran moléculas de fosfatidilcolina con ácidos grasos insaturados. Se acepta que las regiones

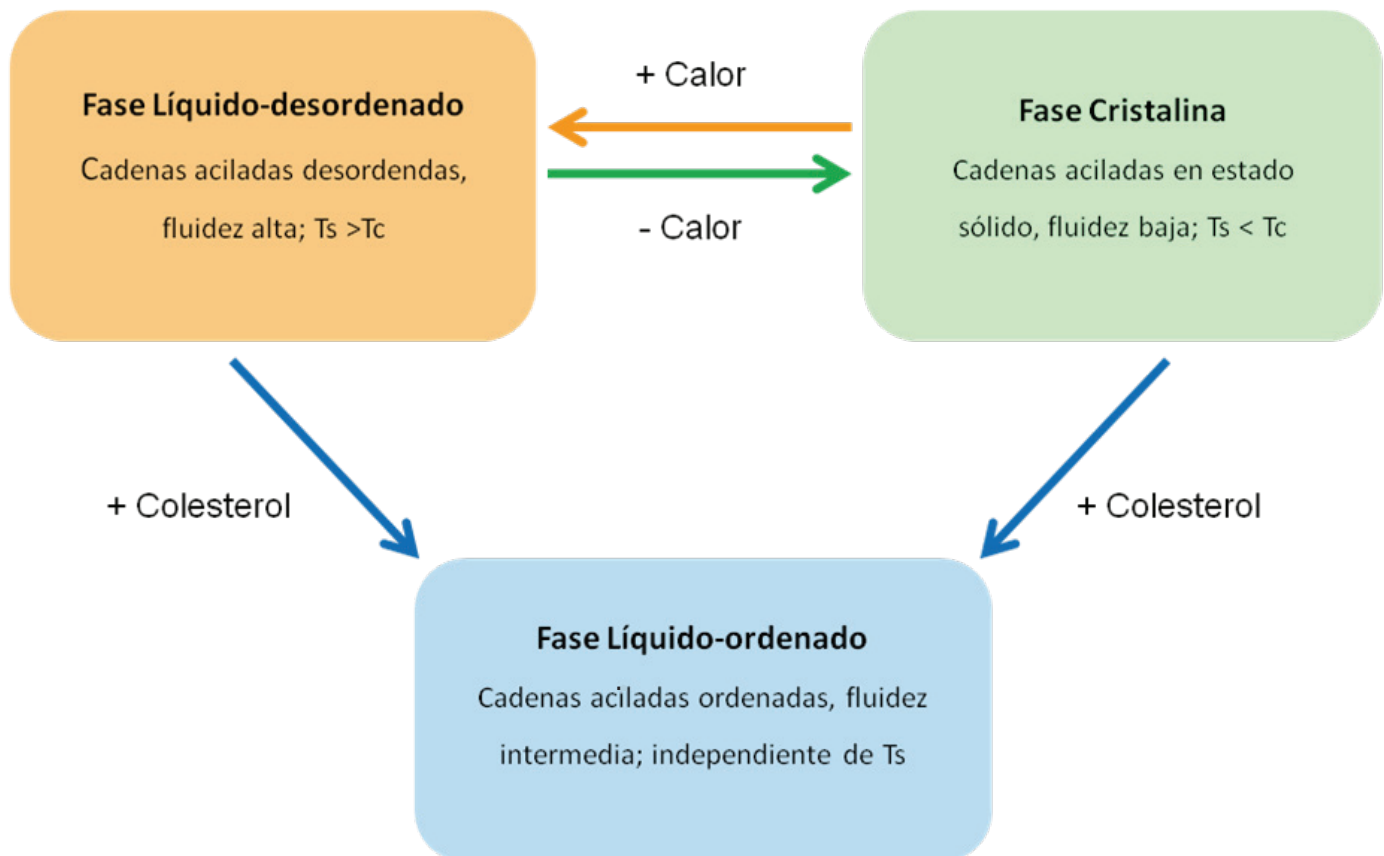


Figura 3. Efecto dual del colesterol sobre la viscosidad de bicapas lipídicas. El colesterol disminuye o aumenta la viscosidad de bicapas lipídicas al incorporarse a regiones en fase cristalina o líquido-desordenado, respectivamente. Las cadenas aciladas de la fase resultante líquido-ordenado presentan menor movimiento térmico que las de la fase líquido-desordenado. Nótese que los cambios de temperatura indicados (\pm Calor) traspasan su valor crítico (T_c) o de transición. T_s representa la temperatura del sistema. Diagrama modificado de Chapman (36).

ordenadas y fluidas pueden intercalarse en el plano de la membrana plasmática. La asimetría lipídica también está presente en la membrana del aparato de Golgi y de endosomas. En contraste, ésta no se observa en la membrana del retículo endoplásmico (30). La asimetría lipídica entre las monocapas de las biomembranas se genera a través de distintos procesos: transferencia espontánea de componentes lipídicos entre las monocapas (*flip-flop*), actividad de ATP-*asas* transportadoras de especies lipídicas y retención específica de ciertos lípidos en una u otra de las monocapas. La distribución asimétrica de los lípidos reviste gran importancia, ya que previene el desarrollo de ciertos tipos de síndromes autoinmunes que pudieran comprometer la integridad de la membrana plasmática y, por lo tanto, la viabilidad celular. El patrón de distribución de colesterol entre las monocapas es un aspecto que a la fecha no está del todo dilucidado; existen reportes que lo ubican de manera preferente en la monocapa interna de la membrana plasmática, otros que lo

sitúan principalmente en la monocapa externa o, incluso, aquellos que sostienen que su rápida transferencia entre las dos monocapas propicia su distribución homogénea (29).

4. Viscosidad de la membrana

La viscosidad es una propiedad de los fluidos que provee información acerca de su orden molecular. En el caso de las membranas biológicas este parámetro varía entre 1.5 y 3.8 P (P, poise = $1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), dependiendo del tipo celular (12), mientras que en la fase fluida del citoplasma (en ausencia de colisiones o uniones a macromoléculas citoplásmicas del indicador de viscosidad) su valor es similar al del agua: 0.007 P, a 37°C . La monocapa externa de la membrana posee una menor viscosidad que su contraparte interna (31) y cada una de ellas, a su vez, presenta un gradiente de viscosidad decreciente de la periferia hacia el centro (31). Interesantemente, la incorporación de colesterol modula en ambos sentidos la viscosidad

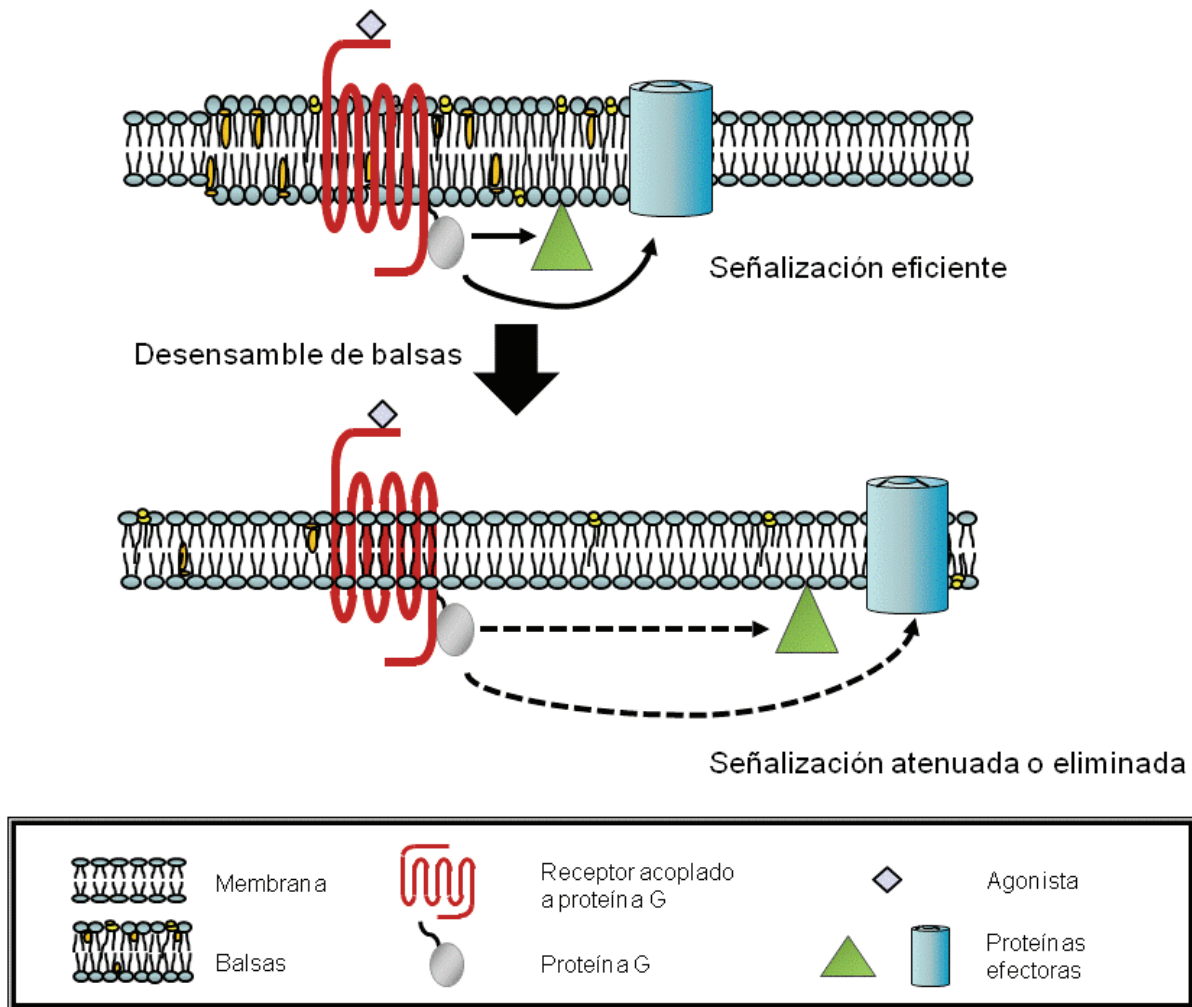


Figura 4. Balsas de membrana y señalización. Las balsas de membrana favorecen la transducción de señales extracelulares al actuar como estructuras de andamiaje donde convergen distintos elementos implicados en las vías de señalización.

de las bicapas lipídicas en función de la fase en que se encuentren las cadenas aciladas; la disminuye al actuar sobre fases cristalinas (L_β) y la aumenta al incorporarse a la fase de líquido-desordenado (L_α) (26, 32) (Fig. 3). Mediante la técnica de ^{31}P -NMR (resonancia magnética nuclear) se ha demostrado que la presencia de colesterol disminuye de manera importante la difusión lateral de fosfatidilcolina en liposomas. El efecto promotor de orden del colesterol se adjudica primordialmente a su estructura tetracíclica, la cual favorece su interacción con ácidos grasos saturados en conformación *all-trans* (26, 32). Este aumento en la viscosidad de la membrana se acompaña de un incremento en su grosor, una reducción en su permeabilidad a compuestos hidrófilos y la segregación de algunos de sus componentes debido al desfase (*mismatch*) hidrófobo generado por la incorporación del colesterol. La reducción de la permeabilidad a

compuestos hidrófilos por la adición de colesterol a bicapas lipídicas se puede explicar por el efecto aditivo o la interacción de los siguientes mecanismos: a) Efecto condensante del colesterol que promueve una reducción en el área molecular de los fosfolípidos; en ausencia de colesterol las moléculas de fosfolípidos (a 0°C) ocupan un área de 0.60 nm^2 y con colesterol 0.51 nm^2 . b) Formación de un cinturón de puentes de hidrógeno en la interfase de la bicapa entre el 3β -hidroxilo del colesterol, el carbonilo del ácido graso esterificado y el agua. Aproximadamente, 11 moléculas de agua se unen al grupo polar de un fosfolípido en la bicapa. A partir de mediciones de la capacitancia eléctrica de liposomas se ha determinado que (partiendo del extremo carbonilo) las moléculas de agua penetran la bicapa hasta alcanzar el tercer o cuarto residuo metileno. En consistencia con lo anterior, estudios de resonancia del spin del electrón (ESR) sugieren

que las moléculas de agua penetran al menos hasta el segundo residuo metileno. c) La estructura tetracíclica rígida del colesterol restringe los movimientos de los carbonos 2° - 10° de las cadenas aciladas que lo rodean, sin afectar la movilidad del metilo terminal de la cadena hidrocarbonada. La inserción de colesterol en regiones ordenadas de la membrana, en contraste, promueve su fluidez al inhibir el empaquetamiento de las cadenas acílicas de los ácidos grasos o su cristalización. Otros compuestos como esfingomielina, Ca^{2+} y Mg^{2+} , también se ha reportado que modifican la viscosidad de las biomembranas (32).


5. Balsas de membrana y señalización

Diversos estudios han adjudicado un papel importante a las balsas de membrana en la organización espacial y temporal de los distintos elementos involucrados en la transducción de señales extracelulares, apoptosis, infección viral, adhesión y migración celular, transmisión sináptica, organización del citoesqueleto y direccionamiento de proteínas durante los procesos de endocitosis y exocitosis (15, 18). Una estrategia ampliamente utilizada en la evaluación de estas tareas consiste en propiciar el desacople de los elementos constitutivos de las balsas de membrana (planas o caveolas) mediante el uso de fármacos que secuestran (por ejemplo: filipina, nistatina y anfotericina) o disminuyen (por ejemplo: metil- β -ciclodextrina) el colesterol alojado en las membranas celulares (Fig. 4). En el caso de las caveolas, su desmantelamiento también se logra al eliminar o interferir con el funcionamiento de sus proteínas constitutivas: las caveolinas. La efectividad de ambos procedimientos está bien documentada (18). Así por ejemplo, el pre-tratamiento con metil- β -ciclodextrina elimina la típica inhibición de los canales de potasio sensibles al voltaje ($K_v7.2/7.3$) inducida por la

estimulación de receptores muscarínicos (M1 o M3) co-expresados en células HEK293 (33). Por otra parte, se ha demostrado que la expresión de caveolina-3 en miocitos cardiacos es esencial para que se dé la modulación de los canales $Ca_v1.2$ (tipo L) por receptores β_2 -adrenérgicos (34). Finalmente, también se ha reportado que la desestabilización de las balsas puede afectar la expresión y/o la actividad (tanto en el sentido de pérdida como de ganancia de funciones) de diversas proteínas de membrana al modificar el ambiente lipídico que las rodea (33-35).

6. Conclusión

El concepto de membrana plasmática ha cambiado radicalmente desde su propuesta inicial, basada en sus propiedades osmóticas, a finales del siglo XIX. La incorporación de diversas y novedosas características estructurales y funcionales a lo largo de estos años ha propiciado el establecimiento de un modelo dinámico que incluye la presencia de heterogeneidades denominadas balsas de membrana. Según este modelo, tales dominios representan plataformas estructurales lípido-proteicas que propician la eficiente modulación de procesos fisiológicos asociados a la membrana plasmática. Los principios que subyacen la dinámica de ensamblaje-disociación de las balsas de membrana, así como sus posibles repercusiones funcionales (como la señalización) en los diferentes ambientes y contextos celulares, incluso en las membranas intracelulares, actualmente son materia de intenso estudio.

Agradecimientos. La realización de este trabajo fue apoyada parcialmente por los siguientes convenios: CONACyT 61248 y C09-FRC-07-28.28-UASLP a U.M.; C10-FAI-05-46.75-UASLP a S.SA.; P/PIFI 2009-24MSU0011E-12 a U.M. y S.SA. 

REFERENCIAS

1. Jacobs ME (1962) Early osmotic history of the plasma membrane. *Circulation* 26:1013-1021.
2. Fricke H (1923) The electric capacity of cell suspensions. *Phys Rev Series II* 21:708-709.
3. Gorter E, Grendel F (1925) On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood. *J Exp Med* 41: 439-443.
4. Danielli JF, Harvey EN (1934) The tension at the surface of mackerel egg oil, with remarks on the nature of the cell surface. *J Cell Comp Physiol* 5: 483-494.
5. Danielli JF, Davson HA (1934) Contribution to the theory of permeability of thin films. *J Cell Comp Physiol* 5:495-508.
6. Robertson JD (1959) The ultrastructure of cell membranes and its derivatives. *Biochem Soc Symp* 16: 3-43.
7. Singer SJ, Nicolson GL (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-731.
8. Chapman D (1975) Phase transitions and fluidity characteristics of lipids and cell membranes. *Quart Rev Biophys* 8:185-235.

9. Bretscher MS (1973) Membrane structure: some general principles. *Science* 181: 622-629.
10. Rothman JE, Lenard J (1977) Membrane asymmetry. *Science* 195:743-753.
11. Jain MK, White HB (1977) Long range order in biomembranes. *Adv Lipid Res.* 15: 1-60.
12. Jain MK, Wagner RC (1980) Introduction to biological membranes. John Wiley and sons. New York. USA, p 382.
13. Akashi KI, Miyata H, Itoh H, Kinoshita K (1996) Preparation of giant liposomes in physiological conditions and their characterization under an optical microscope. *Biophys J* 71: 3242-3250.
14. Simons K, van Meer G (1988) Lipid sorting in epithelial cells. *Biochemistry* 27: 6197-6202.
15. Simons K, Ikonen E (1997) Functional rafts in cell membranes. *Nature* 389: 569-572.
16. Zacharias DA, Violin JD, Newton AC, Tsien RY (2002) Partitioning of lipid-modified monomeric GFPs into membrane microdomains of live cells. *Science* 296: 913-916.
17. Pike LJ (2006) Rafts defined: a report on the keystone symposium on lipid rafts and cell function. *J Lipid Res* 47:1597-1598.
18. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM (2007) Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci* 8:128-140.
19. Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP (2004) Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev* 84:1341-1379.
20. Ligwood D, Simons K (2010) Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 327: 46-50.
21. Brown DA, Rose JK (1992) Sorting of GPI-anchored proteins to glycolipids-enriched membrane subdomains during transport to the apical cell surface. *Cell* 68: 533-544.
22. Munro S (2003) Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell* 115: 377-388.
23. Fastenberg ME, Shogomori H, Xu X, Brown DA, London E (2003) Exclusion of a transmembrane-type peptide from ordered-lipid domains (rafts) detected by fluorescence quenching: extension of quenching analysis to account for the effects of domain size and domain boundaries. *Biochemistry* 42:12376-12390.
24. Anderson RG, Jacobson K (2002) A role for lipid shells in targeting proteins to caveolae, rafts, and other lipid domains. *Science* 296:1821-1825.
25. Jacobson K, Mouritsen OG, Anderson RG (2007) Lipid rafts: at a crossroad between cell biology and physics. *Nat Cell Biol* 9:7-14.
26. Simons K, Vaz WL (2004) Model systems, lipid rafts, and cell membranes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 33: 269-295.
27. White AD (1973) The phospholipid composition of mammalian tissue. En *Form and function of phospholipids*. Ed. Ansell GB, Hawthorne JN y Dawson RMC. BBA Library Vol 3. Elsevier Scientific Publishing Co. New York USA, pp. 441-478.
28. McMurray WC (1973). Phospholipids in sub-cellular organelles and membranes. En *Form and function of phospholipids*. Ed. Ansell GB, Hawthorne JN y Dawson RMC. BBA Library Vol 3. Elsevier Scientific Publishing Co. New York USA, pp. 205-246.
29. Ikonen E (2008) Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:125-138.
30. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW (2008) Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:112-124.
31. Schachter D, Abbott RE, Cogan U, Flamm M (1983) Lipid fluidity of the individual hemileaflets of human erythrocyte membranes. *Ann N Y Acad Sci* 414:19-28.
32. Grant CWM (1983) Lateral phase separations and the cell membrane. En *Membrane Fluidity in Biology*. Vol. 2. General Principles. Ed. Aloia R.C. Academic Press. New York USA, pp. 131-150.
33. Oldfield S, Hancock J, Mason A, Hobson SA, Wynick D, Kelly E, Randall AD, Marrion NV (2009) Receptor-mediated suppression of potassium currents requires colocalization within lipid rafts. *Mol Pharmacol* 76:1279-1289.
34. Balijepalli RC, Foell JD, Hall DD, Hell JW, Kamp TJ (2006) Localization of cardiac L-type Ca²⁺ channels to a caveolar macromolecular signaling complex is required for β_2 -adrenergic regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 7500-7505.
35. Pontier SM, Percherancier Y, Galandrin S, Breit A, Gales C, Bouvier M (2008) Cholesterol-dependent separation of the β_2 -adrenergic receptor from its partners determines signaling efficacy: insight into nanoscale organization of signal transduction. *J Biol Chem* 283: 24659-24672.
36. Chapman D (1973). Physical Chemistry of Phospholipids. En *Form and function of phospholipids*. Ed. Ansell GB, Hawthorne JN y Dawson RMC. BBA Library Vol 3. Elsevier Scientific Publishing Co. New York USA, pp. 117-141.