

**BIOQUÍMICA**

POR: Diego Fabricio González Mellanes

LICENCIATURA EN MEDICINA HUMANA

DOCENTE: JOSÉ MIGUEL CULEBRO RICALDI

**LA MEMBRANA PLASMÁTICA: MODELOS, BALSAS Y**

**SEÑALIZACIÓN**

***Introducción***

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. Origen y desarrollo del concepto de membranas biológicas.

***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), quien lo habría postulado al describir la similitud del comportamiento osmótico entre células y membranas artificiales. 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) 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.

***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 sesenta 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. En 1972, Singer y Nicolson 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 vigente: balsas de membrana***

El concepto de segregación de lípidos fue retomado por Simons y van Meer (1988) 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) como un importante coorganizador de nanodominios o balsas lipídicas. 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, a pesar de que esta última es pobre en esfingolípidos, especialmente en esfingomielina.

***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, definidos operacionalmente como balsas lipídicas. Diversos autores han argumentado que los que corresponden a agregados de dominios de membranas promovidos por las condiciones establecidas durante su aislamiento y no necesariamente al estadio que tales dominios pudieran haber guardado previo a su aislamiento. 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. Sin embargo, también existe un cúmulo de evidencias bioquímicas y biofísicas que sustenta su inserción en tales dominios de la membrana.

***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. tejidos, tipos celulares y organelos intracelulares. 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%). La innegable relevancia de la lipidómica de membranas biológicas conocida a la fecha, desafortunadamente es eclipsada por la mínima proporción de elementos comúnmente referidos no obstante la amplia gama de especies lipídicas (~1000) que se plantea está presente en estas membranas. Sin lugar a dudas, resulta indispensable ampliar nuestra actual perspectiva de la asociación de procesos celulares con los elementos lipídicos de las membranas biológicas.

***Asimetría lipídica de las membranas***

Las primeras evidencias de la distribución así ordenadas y fluidas pueden intercalarse en el plano de la membrana plasmática. La asimetría lipídica también está presente en la membrana del aparto de Golgi y de endosomas. En contraste, ésta no se observa en la membrana del retículo endoplásmico. 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.

***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 g·cm−1·s−1), dependiendo del

tipo celular, 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 37oC. La monocapa externa de la membrana posee una menor viscosidad que su contraparte interna y cada una de ellas, a su vez, presenta un gradiente de viscosidad decreciente de la periferia hacia el centro. Interesantemente, la incorporación de colesterol modula en ambos sentidos la viscosidad de las bicapas lipídicas en función de la fase en que se encuentren las cadenas aciladas; la disminuye al actuar sobre fases cristalinas (Lβ) y la aumenta al incorporase a la fase de líquido-desordenado (Lα). Mediante la técnica de 31P-NMR (resonancia magnética nuclear) se ha demostrado que la presencia de colesterol disminuye de manera importante la difusión lateral de fostatidilcolina 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. 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 desfasamiento (mismatch) hidrófobo generado por la incorporación del colesterol.

***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. 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 o disminuyen el colesterol alojado en las membranas celulares. En el caso de las caveolas, su desmantelamiento también se logra al eliminar o interferir con el funcionamiento de sus proteínas constitutivas: las caveolinas.

***Conclusión/Personal***

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.

Como se ha mencionado, el concepto de membrana plasmática ha evolucionado radicalmente desde su propuesta inicial. La incorporación de diversas y novedosas características estructurales y funcionales ha propiciado el planteamiento de un nuevo modelo dinámico, que incluye heterogeneidades dentro de un complejo andamiaje en el que participa de manera relevante el citoesqueleto. Las balsas de membrana se visualizan actualmente como plataformas estructurales de naturaleza lipoproteica que propician la eficiente modulación de procesos fisiológicos asociados a la membrana plasmática.