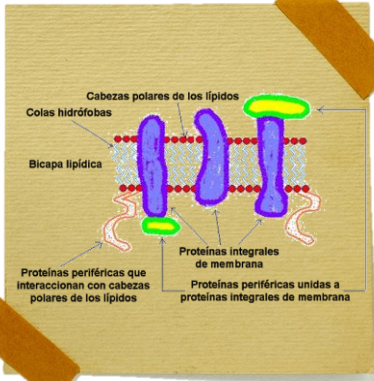


# Membrana biológica



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.

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. 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.

Otro avance significativo en la consolidación del concepto de biomembrana se atribuye a Danielli y Davson (1934), 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.

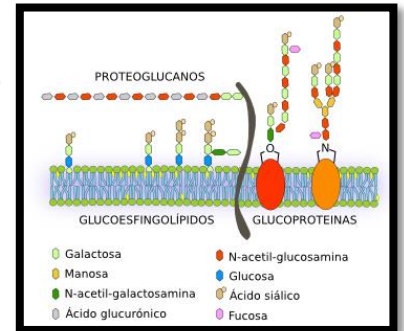
En 1959, Robertson postuló la denominada teoría unitaria de la membrana, la cual establece que todas las membranas biológicas están constituidas por una bicapa lipídica. El sustento de esta propuesta fueron imágenes de membranas celulares obtenidas por microscopía electrónica en las que era posible distinguir 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 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.

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.

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.

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) (15) como un importante coorganizador de nanodominios o balsas lipídicas. El planteamiento de estos autores es que los complejos de glicoesfingolípidos-colesterol se mantienen estrechamente empaquetados y se comportan como unidades o balsas dentro de la monocapa externa de la membrana plasmática.

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. 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 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.

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. Las primeras evidencias de la distribución asimétrica de lípidos en membranas biológicas se obtuvieron a partir de experimentos realizados en eritrocitos expuestos a fosfolipasas y esfingomielinasas. 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 esfingomielina, mientras que la monocapa interna preferentemente incluye fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. 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. 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-ases 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.

La viscosidad es una propiedad de los fluidos que provee información acerca de su orden molecular. Mediante la técnica de  $^{31}\text{P}$ -NMR (resonancia magnética nuclear) se ha demostrado que la presencia de colesterol disminuye de manera importante la difusión lateral de fosfatidilcolina en liposomas. 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 desfaseamiento (mismatch) hidrófobo generado por la incorporación del colesterol.

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. 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.

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.

