

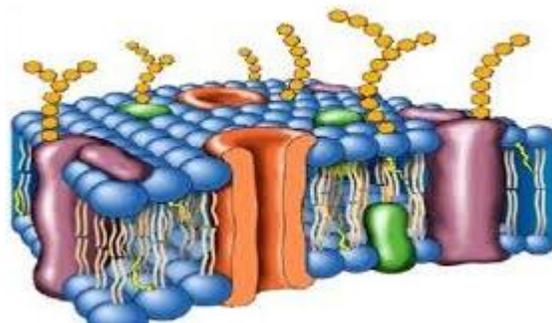
# Medicina Veterinaria y Zootecnia

*Materia:  
Bioquímica*

*Tema:  
Membrana Plasmática*

*Profesor:  
DR. José Miguel Culebro Ricaldi*

*Alumno:  
Daniel Bezares Aguilar*



## 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.

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. Gorter y Grendel (1925) infirieron, acertadamente, que la membrana de los eritrocitos está constituida por una bicapa de lípidos con un espesor de 5.0 – 6.0 nm. Danielli y Harvey (1934) 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, 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 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 1972, cuando 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.

## **1.2. 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. 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.

El planteamiento 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 la fecha, se reconocen dos tipos de balsas de membrana: balsas planas y caveolas. Las primeras están alineadas en el plano de la membrana. Las caveolas, por su parte, corresponden a invaginaciones de la membrana plasmática. Una característica distintiva de las caveolas es su asociación con proteínas de soporte relativamente pequeñas 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.

## **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 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%) (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.

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**

Se concluye que la monocapa externa de la membrana plasmática está compuesta principalmente de fosfatidilcolina y esfingomiélin, 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-*asas* transportadoras de especies lipídicas y retención específica de ciertos lípidos en una u otra de las monocapas.

#### 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, 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 37°C. 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.

#### 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. 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- $\beta$ -ciclodextrina) 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. La efectividad de ambos procedimientos está bien documentada. Así por ejemplo, el pre-tratamiento con metil- $\beta$ -ciclodextrina elimina la típica inhibición de los canales de potasio sensibles al voltaje (KV7.2/7.3) inducida por la estimulación de receptores muscarínicos (M1 o M3) co-expresados en células HEK293. 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 CaV1.2 (tipo L) por receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos. 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.