

January 1986

## La membrana plasmática (La relación Estructura - Función)

Constanza López Arcilla

*Universidad de La Salle*, revista\_uls@lasalle.edu.co

Jairo Infante Cely

revista\_uls@lasalle.edu.co

Myriam Trejos Trejos

revista\_uls@lasalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/ruls>

---

### Citación recomendada

López Arcilla, C., J. Infante Cely, y M. Trejos Trejos (1986). La membrana plasmática (La relación Estructura - Función). Revista de la Universidad de La Salle, (12), 25-50.

This Artículo de Revista is brought to you for free and open access by the Revistas de divulgación at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Revista de la Universidad de La Salle by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

# La membrana plasmática

(La relación Estructura - Función)\*

CONSTANZA LOPEZ ARCILA\*\*  
JAIRO INFANTE CELY\*\*\*  
MYRIAM TREJOS TREJOS\*\*\*\*

## INTRODUCCION

El impulso a la investigación dado a las membranas biológicas durante las últimas décadas acerca de la estructura, función y dinámica, ha promovido también una gran cantidad de información, que varía tanto en profundidad como en los tópicos que trata. Es tanta, que es prácticamente imposible llegar a trabajarla en toda su extensión; sin embargo, muchos fenómenos y aspectos están tan bien investigados y respaldados por publicaciones que de ellos puede hacerse tratamientos bibliográficos para compaginar esta gran cantidad de investigaciones. El presente trabajo trata modesta y limitadamente de describir algunos temas que están bien respaldados bibliográficamente. Ellos se describen, utilizando la información de aquellos investigadores principales que han dedicado su quehacer a cada uno de los temas pero respaldándolos o antagonizándolos con la obra de muchos otros.

Es entonces, un aporte a la literatura de las membranas biológicas y la facilidad a aquellos interesados de ahondar —sin llegar a agotar— los aspectos propuestos por nosotros para un mejor entendimiento de la Estructura y Función de la Membrana Plasmática. Recalcamos aquí, que el trabajo se limitó a la membrana plasmática, pues al igual que es

---

\* Trabajo presentado a la UNISALLE, como requisito para optar al título de Licenciados en Química y Biología.

\*\* Lic. en Biología, Univ. Nacional. Post-gradó en Bioquímica. Directora del trabajo.

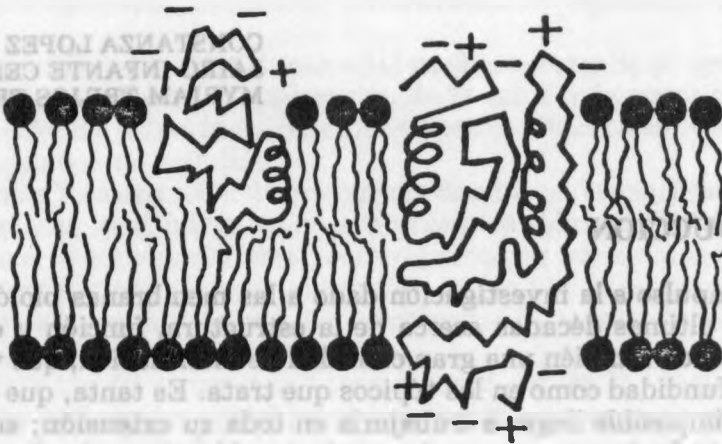
\*\*\* Lic. en Química y Biología Univ. de La Salle.

\*\*\*\* Lic. en Química y Biología Univ. de La Salle.

imposible manejar toda la información, también lo es para todos los tipos de membranas, dado que varían entre células e incluso dentro de organelos.

## GENERALIDADES

Las investigaciones de membranas biológicas comenzaron casi desde que se visualizaron en el siglo pasado por De Vries (1885), Overton (1895) y Pfeffer (1897). Igualmente se desarrollaron modelos que intentaban interpretar el conocimiento científico del momento en que eran propuestos.

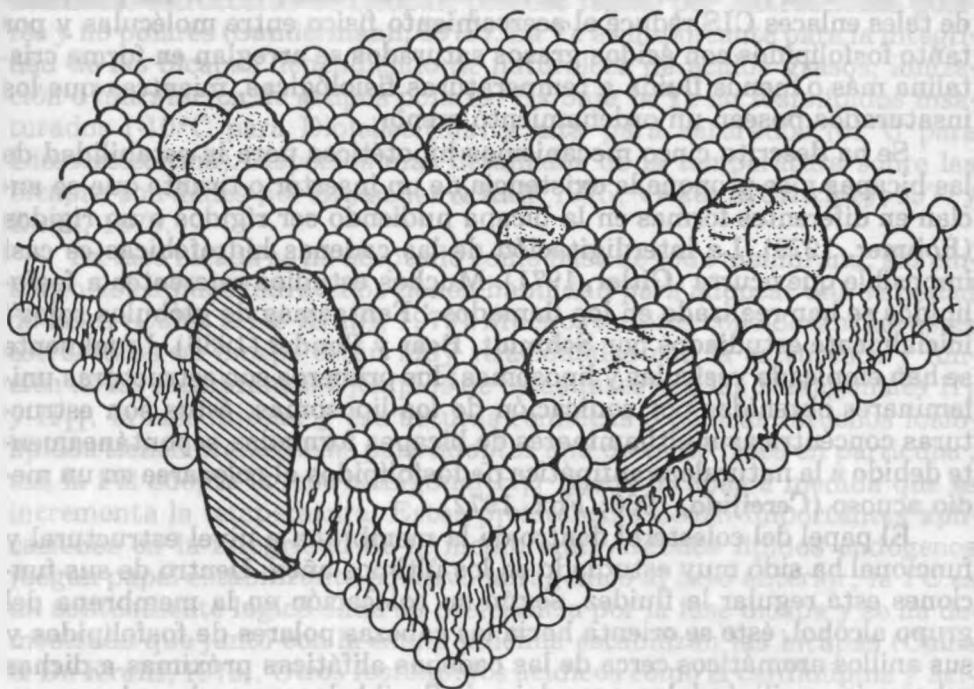


**Figura 1.** Modelo de mosaico fluido de Singer-Nicolson: Los círculos negros representan la cabeza polar de los fosfolípidos; las líneas delgadas, las cadenas acidograsas; las líneas gruesas las cadenas polipeptídicas plegadas que se muestran como moléculas globulares parcialmente embebidas en y saliendo de la membrana. Los residuos iónicos están presentes en las partes sobresalientes de la proteína ( , ); los residuos no polares están embebidos en la bicapa (Singer & Nicolson, 1972).

Se propusieron modelos como el de Davson-Danielli (1934) que consistía en una matriz lipídica o bicapa rodeada interna y externamente por monocapas de proteínas. Luego Robertson (1957) propuso el modelo de Unidad de Membrana que mantenía la bicapa del anterior modelo pero establecía que no existían proteínas globulares sino como láminas ininterrumpidas y extendidas sobre la bicapa. En 1960 se revaluó este modelo al demostrarse la existencia de proteínas globulares y  $\beta$ -extendidas. Singer-Nicolson (1972) propusieron el modelo de mosaico fluido que acentuaba la importancia de la bicapa lipídica e incluía proteínas que atravesaban parcial o totalmente la membrana. El problema de la estruc-

tura química de las membranas es altamente complejo pero debido a una serie de parámetros físicos que restringen el arreglo de sus componentes, se reduce el número posible de modelos, de tal manera que permite escoger técnicas experimentales apropiadas para probar los que aún persisten. El modelo de mosaico fluido es el único consistente con las restricciones termodinámicas y datos experimentales disponibles.

Las interacciones presentes en las membranas son principalmente hidrofóbicas e hidrofílicas; aunque existen otras como los puentes de hidrógeno y electrostáticas, secundarias en algunos casos. La organización de los fosfolípidos en la bicapa ilustra el efecto combinado de tales interacciones y que son fácilmente estudiadas en el modelo de Mosaico fluido en su forma bi o tridimensional (Figuras 1 y 2). Se presentan los resultados de muchas investigaciones y que conforman los principios básicos indicativos de la estructura de la membrana plasmática. El potencial de funciones que realiza la membrana plasmática es casi ilimitado dado que ella y sus constituyentes son el sitio primario de fenómenos de recepción, transmisión y transporte al igual que establece los límites físicos de la célula salvaguardando su contenido citoplasmático.



**FIGURA 2.** Representación tridimensional del modelo de mosaico fluido de Singer y Nicolson: Los cuerpos rallados representan proteínas integrales globulares (Singer & Nicolson, 1972).

# LIPIDOS

## Composición y estructura

La existencia de una matriz lipídica como base de toda membrana ha sido ampliamente aceptada (**Singer-Nicolson, 1972**). Básicamente se consideran 3 tipos de lípidos en las membranas: Fosfolípidos, Glicolípidos y Colesterol, constituyendo cerca de la mitad de la masa total de la membrana. Entre los fosfolípidos más comunes están la fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS) y esfingomielina. El colesterol se encuentra por lo general en la monocapa externa (**Bretscher, 1973**). Todos los lípidos presentan una forma polar de naturaleza hidrofílica y otra no polar hidrofóbica, sin importar la complejidad de una u otra parte estructural. Las cadenas hidrocarbonadas son generalmente hidrofóbicas y cuyo tamaño y composición varían. Las insaturaciones pueden también variar dando como resultado diferentes configuraciones espaciales, siendo la configuración TRANS más estable que la CIS, común en ácidos grasos naturales que barre un ángulo mayor al girar sobre su eje reduciendo la fluidez (**Garrahan, 1977**). La presencia de tales enlaces CIS reduce el acercamiento físico entre moléculas y por tanto fosfolípidos con ácidos grasos saturados se arreglan en forma cristalina más o menos fluida a temperaturas fisiológicas, mientras que los insaturados poseen un ordenamiento menor.

Se ha descrito cinco mecanismos hipotéticos para la estabilidad de las bicapas y se propone la existencia de un insertor o tirante que se anclan en diferentes formas en la bicapa pudiendo ser rígidos o no rígidos (**Rohmer, 1979**). La interdigitación de las cadenas hidrofóbicas es casi imposible que ocurra (**Gitler, 1971**). Muchos estudios referentes a fosfolípidos se han realizado en los llamados "Fantasmas de glóbulos rojos" inicialmente estudiados por **Schmidt, Bear y Ponder (1936)**. Igualmente se han empleado vesículas y liposomas; los primeros son estructuras unilaminares obtenidas por sonicación de los liposomas, éstos son estructuras concéntricas multilaminares de bicapas formadas espontáneamente debido a la naturaleza anfipática de fosfolípidos al colocarse en un medio acuoso (**Cerejido, 1966; Fox, 1972**).

El papel del colesterol dentro de la membrana a nivel estructural y funcional ha sido muy estudiado en los últimos años. Dentro de sus funciones está regular la fluidez, según su colocación en la membrana del grupo alcohol, éste se orienta hacia las cabezas polares de fosfolípidos y sus anillos aromáticos cerca de las cadenas alifáticas próximas a dichas cabezas inmovilizándolas, pero dejando flexible las zonas de cadenas cercanas al extremo no polar, por lo que se espera que bicapas que contengan colesterol sean más fluidas en el interior que en zonas cercanas al exterior (**Garrahan, 1977**). El efecto máximo de un esteroide sobre las propiedades físicas de fosfolípidos en una membrana es sólo observable con

el colesterol, pues parece tener la longitud exacta para máxima interacción con moléculas vecinas sin llegar a perturbar la estructura de la bicapa. La proporción Colesterol/Fosfolípido (C/P) es importante en células eucariontes para mantener la fluidez normalmente. Ejemplo de estas alteraciones se da en células leucémicas donde la proporción C/P es baja comparada con los niveles normales (Hui et al, 1980). A altos valores de C/P, los eritrocitos son aplanados y a bajos valores son esféricos. La fluidez y la movilidad lateral de lípidos decrece más rápidamente con la temperatura en fantasmas de eritrocitos vacíos de colesterol. Su adición reduce el grado de cooperación entre fosfolípidos, lo cual indica que el colesterol es un modulador de biomembranas (Hui et al, 1980), papel antagónico al efecto de insaturación en las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos (Vigo et al, 1978).

### Fases adoptadas por lípidos

Al igual que los detergentes, los lípidos por su carácter anfipático al ser colocados en agua arriba de su temperatura crítica forman espontáneamente estructuras de bicapas, proceso regido por interacciones polares y no polares (Sandermann, 1978). La  $T_c$  es importante para la integridad de las bicapas dependiendo de naturaleza de ácidos grasos, ionización e hidratación de grupos polares. Es baja la  $T_c$  en fosfolípidos insaturados ( $-10^\circ\text{C}$  para Dioleilecitina) y alta para saturados ( $61^\circ\text{C}$  para Diesterolecitina). Aspectos más detallados de la temperatura sobre las bicapas son dados por Bretscher & Raff, 1975; Vicker & Critchley, 1977 y Zwall, 1978.

La fase bicapa se ha aceptado como base de toda membrana; sin embargo, los lípidos hidratados tienen habilidad para adoptar una variedad de fases (Cullis & De Kruijff, 1979). Muchos autores consideran que estas estructuras no bicapa están muy relacionadas con la estructura y función de las membranas. Ejemplos de estas fases son las Hexagonales  $H_I$  y  $H_{II}$ , la fase micelar y estructuras rómbicas o cúbicas. Muchos fosfolípidos tienen preferencias para adoptar una de estas fases en particular; así, la PE adopta la fase hexagonal  $H_{II}$  desde bicapas a medida que se incrementa la temperatura. Estas preferencias tienen importantes implicaciones en la integridad de la membrana. Algunos lípidos endógenos juegan papel estabilizante positivo antagónico al caso anterior; la PC es un contendiente lógico dada su preferencia por la fase bicapa y se ha demostrado que junto con la esfingomiélin estabilizan las bicapas (Cullis & De Kruijff, 1979). Otros fosfolípidos ácidos como la cardiolipina y ácido fosfatídico exhiben conformaciones no bicapa en respuesta a la presencia de cationes divalentes como el  $\text{Ca}^{+2}$  que ha sido determinado como inductor de fases  $H_{II}$ . Lípidos de esta fase exhiben forma cónica con la cabeza polar en la región más pequeña del cono; los lisofosfolípidos exhiben forma de cono invertido compatible con la fase micelar adoptada

por estos lípidos y finalmente los lípidos que asumen una forma cilíndrica se acomodan a la familiar fase bicapa, propuestas que han recibido amplia evidencia experimental (Kang Shye-Yue et al, 1981). El pH también influencia la inducción e intercambio de fases lipídicas atribuible a efectos de repulsión de cargas. Dos habilidades de la membrana que parecen emplear lípidos no bicapa son los fenómenos de fusión (Exo y endocitosis) y transporte transbicapa (Fahey, 1977). Otro factor de inducción de fases interconvertibles es debido a agentes activos de membrana que causan disrupción de la bicapa como el ácido oléico.

## Fluidez

La temperatura es una referencia para las características de fluidez ya que el lípido sufre cambios desde una condición relativamente rígida hasta otra fluida arriba de su  $T_c$  (Vicker & Critchley, 1977). Las células pueden regular la fluidez por introducción de dobles enlaces en los ácidos grasos, de donde se explica que en organismos poiquiloterms se presente un alto contenido de dobles enlaces cuando se adaptan a vivir a bajas temperaturas (Fox, 1972). Este autor ha determinado que membranas ricas en ácidos grasos insaturados llevan a cabo el transporte unas 20 veces más rápido que los que los poseen saturados. La variedad de fosfolípidos presentes en una membrana con diferentes puntos de fusión garantiza que la transición de estado no sea un fenómeno brusco sino que tenga lugar lentamente a lo largo de un intervalo de temperatura. Se han realizado estudios de la modulación de cadenas hidrocarbonadas por procesos de hidrogenación y su aplicación en la fluidez como los realizados por Vigo et al (1978).

## Síntesis

La fuente de energía y los precursores biosintéticos para la síntesis de lípidos se localizan en la cara citoplasmática ya que los lípidos atraviesan la mitad de la bicapa y parece se sintetizan en asociación a una monocapa u otra; es decir, se sintetizan dentro de la misma membrana (Rothman & Lennard, 1977). Esto es consistente con el hecho que la membrana sólo puede crecer en expansión y no puede romperse y abrirse para insertar nuevos materiales (Lodish & Rothmann, 1979). Para demostrar lo anterior se investigó la síntesis de fosfatidiletanolamina en *E. coli* trazándose la ruta bioquímica de este proceso (Kennedy, citado por Rothmann & Lennard, 1977). Se muestran evidencias y modelos al respecto.

## Ensamblaje

Para estudiar la topografía del ensamblaje se han realizado muchas

experiencias como la distribución de PE en *Bacterium megaterium* marcando dichas moléculas expuestas en su superficie exterior y no las del interior (Bretscher, 1973). Los resultados indican que la síntesis está restringida a la superficie citoplasmática y que debe existir un mecanismo mediante el cual alcancen la superficie externa. La tasa del proceso de FLIP-FLOP es extremadamente baja o nula y los lípidos deben alcanzar la cara externa en una escala de tiempo compatible con la tasa rápida de crecimiento bacterial.

Se ha propuesto que las membranas en crecimiento incluyen proteínas que facilitan el equilibrio de los lípidos a través de la membrana. Este rápido movimiento transmembranal representa un mecanismo especial usado en ensamblaje y no en FLIP-FLOP; las proteínas serían necesarias sólo cuando las membranas están creciendo activamente, su ausencia, por otra parte, explicaría la tasa muy baja de intercambio entre los dos niveles de lípidos. No obstante, la existencia de tales proteínas no ha sido comprobada (Bretscher, 1973).

### Asimetría

La bicapa lipídica contiene usualmente una amplia variedad de fosfolípidos cuya composición es determinada por los requerimientos funcionales. Para llevar a cabo sus funciones vitales, las membranas pueden operar diferencialmente, es decir, su superficie externa diferir químicamente de la interna (Rothmann & Lennard, 1977). La asimetría protéica ha sido estudiada extensivamente pero se conoce menos de la asimetría lipídica en sí misma. La asimetría lipídica que se ha determinado no es absoluta ya que casi todos los tipos de lípidos están presentes a ambos lados de la membrana pero en diferentes cantidades. Las fuerzas directrices de esta asimetría son de naturaleza termodinámica dependiendo de interacciones estéricas y electrostáticas entre los diferentes lípidos. Los lípidos pueden difundir libremente en forma lateral pero es casi imposible que puedan pasar de una monocapa a la otra, proceso denominado FLIP-FLOP (Lodish & Rothmann, 1979). Las medidas referentes al FLIP-FLOP en la literatura son muy contradictorias y van desde autores que dicen que ocurren cada 20-30 minutos hasta aquellos que dicen que no existe, pasando por todo el rango de tiempo. La tasa de FLIP-FLOP debe depender de las condiciones de formación de la membrana (Bergelson & Barsukov, 1977).

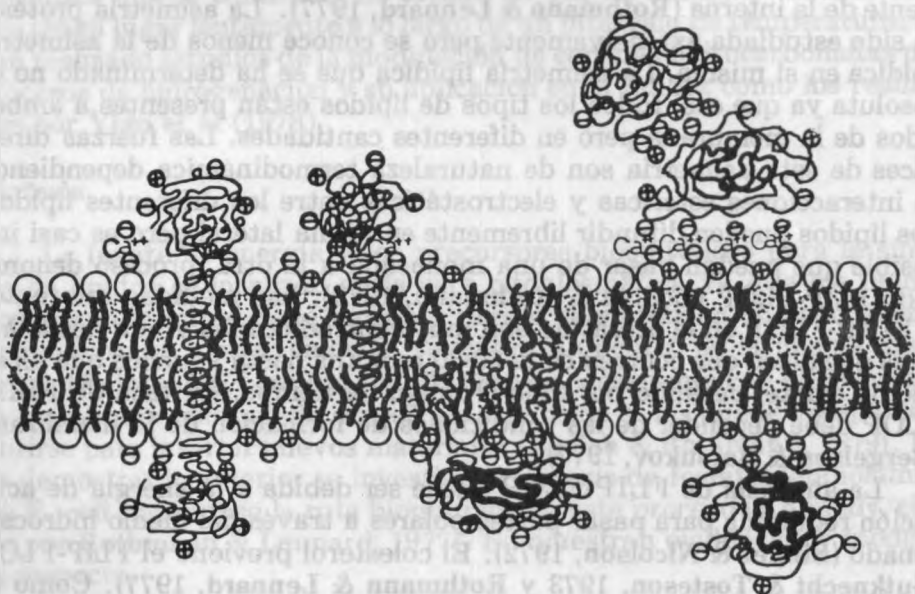
La ausencia de FLIP-FLOP puede ser debida a la energía de activación requerida para pasar partes polares a través del medio hidrocarbonado (Singer & Nicolson, 1972). El colesterol previene el FLIP-FLOP (Gutknecht & Tosteson, 1973 y Rothmann & Lennard, 1977). Como el FLIP-FLOP es inmediblemente lento, es posible que ocurra movimiento transmembranal sin FLIP-FLOP; una proteína cumpliría dicha función catalítica facilitando una superficie para el paso de cabezas polares en el



núcleo hidrocarbonado (Bretscher, 1973). La asimetría lipídica es una propiedad general de toda membrana biológica pero debe tenerse en cuenta que es muy variable de una célula a otra e incluso entre los organelos de una misma célula. La distribución asimétrica puede ser estable o inestable pero las evidencias dicen que es inestable ya que la estable requiere movimiento transmembranal.

Una implicación de la asimetría lipídica sería la de regular la fluidez diferencial de la membrana en cada mitad de la bicapa, siendo la externa más rígida que la interna. Hay fosfolípidos que están distribuidos asimétricamente actuando como parejas de bicapa, lo que origina consecuencias funcionales como cambio de forma de la célula, inducción de fagocitosis y locomoción celular. Esta hipótesis se utiliza para explicar cambios morfológicos en eritrocitos por pasaje de drogas y electrolitos (Van Deenen, 1975).

El colesterol parece presentarse en ambas superficies; aunque su distribución en glóbulos rojos no se ha establecido (Fischer, 1977). Desafortunadamente la asimetría no ha sido estudiada en membranas diferentes a eritrocitos, ya que otras no son ideales para tales estudios. El origen de la asimetría es explicada de su síntesis y ensamblaje y una causa primaria de asimetría lipídica es la curvatura diferente de las monocapas al igual que la densidad de empaquetamiento. Otros factores son el tamaño de las cabezas polares y características fisicoquímicas de las co-



**Figura 3.** Representación esquemática de proteínas interactuando con una bicapa lipídica; las áreas apolares de proteínas y lípidos están representadas por líneas más gruesas, comparadas con las de áreas polares (Zwaal, 1978).

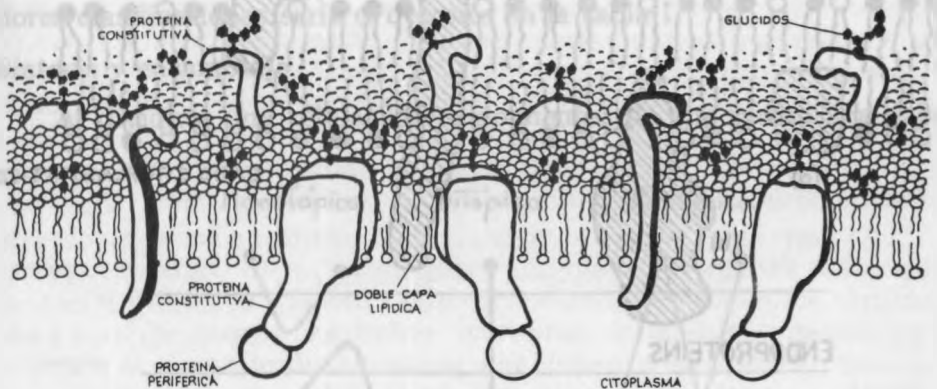
las hidrocarbonadas. La asimetría lipídica debe jugar un papel importante en la vida y funcionamiento de la membrana, aunque esto está muy lejos de aclarar. La asimetría de lípidos no puede ser resuelta sin saber la rata de difusión de lípidos a través de la membrana; como el proceso no ocurre por FLIP-FLOP, se ha sugerido la formación transitoria de estructuras lipídicas invertidas intracapa que permiten el FLIP-FLOP y la consecuente redistribución de fosfolípidos a través de la bicapa (Cullis & Kruiff, 1979).

## PROTEINAS

### Composición e interacción

Corresponden aproximadamente el 50% de los componentes de una membrana. A diferencia de la idea de monocapas de proteínas extendidas sobre la bicapa, (Davson & Danielli, 1934), están distribuidas dentro de la bicapa de manera asimétrica. Wallach (1974) estudió las proteínas de membranas biológicas y determinó que la mayoría son glicoproteínas. Branton (1972) las estudió utilizando microscopía electrónica y la criofractura a nivel de anatomía interna e identificándolas como partículas de 50-85 Å. En eritrocitos se cree que estas partículas son responsables de la mayor parte de las actividades antigénicas y receptoras (Bretscher & Raff, 1975). Las proteínas median las funciones bioquímicas que realizan las membranas a diferencia de los lípidos que dan el esqueleto estructural a la misma (Zwaal, 1978), (Figura 3).

La característica básica de una proteína desde el punto de vista estructural es la superficie hidrofóbica con la cual se ancla a la bicapa, utilizando aminoácidos apolares y con superficies polares expuestas al agua



**Figura 4.** Modelo de membrana plasmática donde se observan proteínas constitutivas o integrales y periféricas o extrínsecas y su relación con otros componentes de la membrana como carbohidratos (Lodish & Rothmann, 1979).

(Wickmer, 1980). Lodish & Rothmann (1979) estudiaron la composición aminoácida de diferentes proteínas. Se ha comprobado que la asociación de lípidos y proteínas origina soluciones en las que la proteína se absorbe sobre las capas de lípidos en la interfase, con lo que se explica su plegamiento e interacciones eléctricas que junto con las bases termodinámicas dan la validez del modelo (Zwall, 1978). Las nuevas técnicas de análisis han permitido separar, identificar, aislar y estudiar las proteínas de la membrana plasmática.

## Clasificación

Se propone una clasificación de proteínas tomando en cuenta la literatura más importante; se utiliza el modelo de Mosaico fluido (Singer Nicolson, 1972) para respaldarla.

### 1. Proteínas integrales e intrínsecas y periféricas o extrínsecas

Las proteínas integrales (IMP) poseen una porción molecular incluida en la bicapa; las proteínas periféricas (PMP) no se insertan en la bicapa y se sitúan en una u otra superficie (Bretscher, 1973 y Rothmann & Lennard, 1977), (Figura 4).

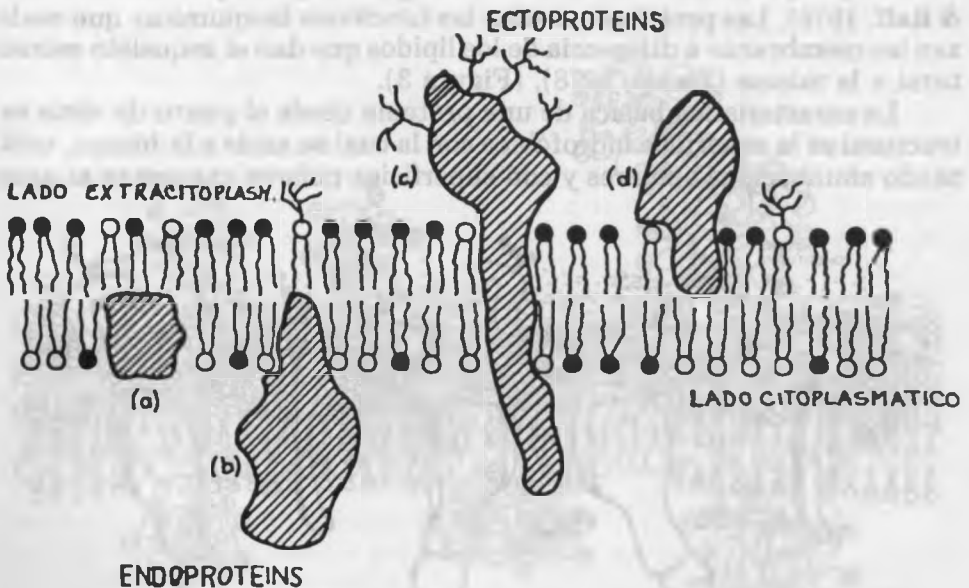


Figura 5a. Distribución de endoproteínas y ectoproteínas en una membrana. (a) y (b) endoproteínas, (c) y (d) ectoproteínas (Rothmann & Lennard, 1977).

## 2. Ectoproteínas y Endoproteínas

Es una clasificación de las IMP; se denomina Ectoproteína a aquellas que poseen abundante masa hidrofílica proyectada sobre la superficie extracitoplasmática de la bicapa. Ejemplo de ellas son las glicoproteínas, antígenos de histocompatibilidad y Glicoforina. Las Endoproteínas no se proyectan sobre la superficie extracitoplasmática y debe tener la mayoría de su masa asociada con el lado citoplasmático de la membrana (Rothmann & Lennard, 1977), (Figura 5a.).

## 3. Monotópicas, bitópicas y politópicas

Esta clasificación fue presentada por Blobel (1980) y es limitada a las IMP. Se denominan **Monotópicas** a aquellas proteínas cuando su dominio hidrofílico sobresale por uno u otro lado de la bicapa pero no por ambos lados de ella. En las **Bitópicas**, la cadena polipeptídica atraviesa la bicapa una vez y contiene un dominio hidrofílico en cada lado de la bicapa. Las **politópicas** contienen una cadena polipeptídica que atraviesa la bicapa más de una vez y contiene múltiples dominios hidrofílicos sobre ambos lados de la membrana, (Figura 5b).

Las proteínas periféricas suelen ubicarse en la cara citoplasmática y son hidrosolubles, poseen abundantes unidades hidrofílicas en su superficie molecular externa y en cambio la interna excede en unidades hidrofóbicas. Las fuerzas que mantienen unidas las bicapas con estas proteínas periféricas son de naturaleza coulombica (Singer & Nicolson, 1972). Las proteínas integrales son de carácter antifílico, las regiones que se extienden en el fluido externo o citoplasma son hidrofílicas y esencialmente evitan la posibilidad de una transición FLIP-FLOP. Estas IMP poseen fuerzas de atracción hidrofóbicas que le dan esta estabilidad para su unión con fosfolípidos (Wickmer, 1980). Un resumen de las anteriores clasificaciones sería el descrito en la tabla I.

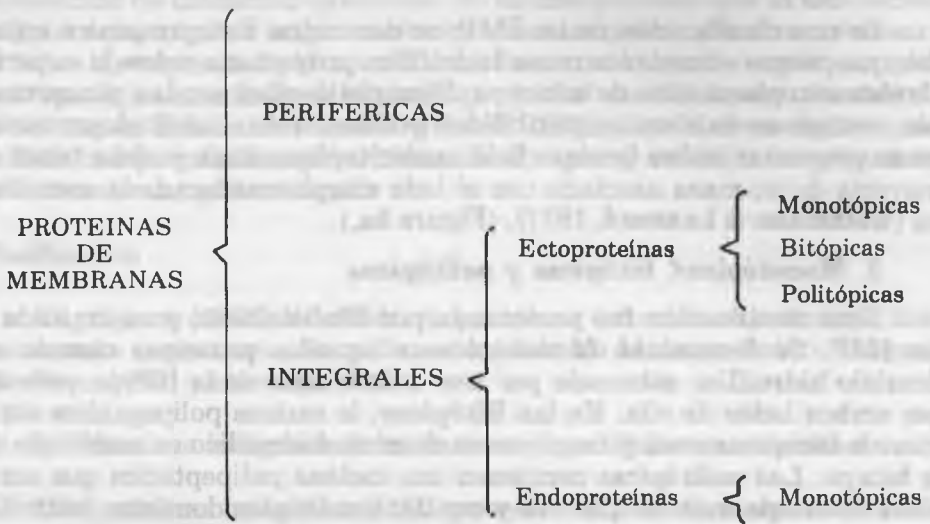
### Síntesis y ensamblaje

Al dividirse una célula, los componentes de una membrana deben



**Figura 5b.** Clasificación de proteínas integrales de membrana como monotópicas, bitópicas y politópicas. (Blobel, 1980).

**TABLA I. CLASIFICACION DE PROTEINAS DE MEMBRANA**



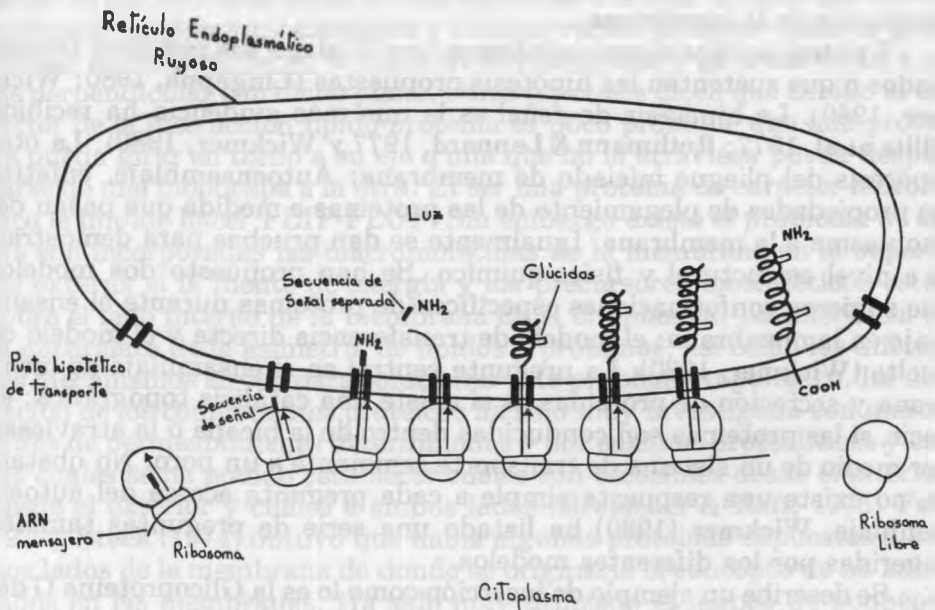
sintetizarse y ensamblarse de un modo conveniente con gran precisión y con una distribución topológica idéntica a los antiguos componentes establecidos para asegurar el funcionamiento correcto de la membrana recién formada (Lodish & Rothmann, 1979). Se han encontrado dos tipos de ribosomas funcionales en las células superiores: **Libres** conocidos por producir proteínas solubles para el citoplasma y **Asociados al Retículo Endoplasmático Rugoso (RER)** y encargados de manufacturar proteínas secretadas y que se ha sugerido son una fuente de proteínas para la membrana, luego el RER es una fuente de endoproteínas como por ejemplo el citocromo  $b_5$  (Rothmann & Lennard, 1977]. Las IMP requieren transporte desde el sitio de síntesis y su destino final; así, las glicoproteínas de virus animales se detectan inicialmente en las fracciones intracelulares pero en estados posteriores (mayores a 30 minutos) aparecen en la membrana plasmática. El proceso de glicosilación es realizado por el RER. Se han propuesto básicamente dos modelos que describen la síntesis y ensamblaje de proteínas, ligando al polipéptido creciente y conduciéndolo dentro de la bicapa durante su síntesis (Wickmer, 1980).

La información para la topogénesis está contenida en segmentos del polipéptido llamados "secuencias topogénicas" y su transporte parece realizarse por medio de vesículas cerradas (Blobel, 1980). La "Hipótesis de plegamiento iniciado de membrana" enfatiza el autoensamblaje y plegamiento de proteínas a medida que pasan del citoplasma a la membrana (Wickmer, 1980). El ensamblaje de las proteínas de la cara externa se realiza más lentamente que las de la cara interna, siendo de pesos moleculares aparentes y se ha postulado que esta tasa más baja de ensamblaje se debe posiblemente a tasa de síntesis más baja (Lin, 1980). Uno

de los modelos de síntesis es el de "Secuencias topogénicas" en el cual la información para los procesos de translocación unidireccional de proteínas (ya sean proteínas secretorias o integrales) llamados "Topogénesis de proteínas" reside en segmentos discretos de la cadena polipéptica llamados "Secuencias topogénicas" que pueden ser permanentes o transitorias o también redundantes en muchas proteínas con lo cual comparten una topogénesis idéntica.

Se distinguen cuatro tipos de secuencias topogénicas: Secuencias de señal, secuencias de transferencia, secuencias de distribución y secuencias de inserción (Blobel, 1980). La secuencia de señal en los polipéptidos a ser translocalizados está en la porción  $-NH_2$  de la cadena recientemente sintetizada y este grupo amino se localiza en aminoácidos hidrofóbicos variables en secuencia y longitud (Davis & Tai Phang, 1980). Se encuentran dos tipos principales de translocalización como son el Co-translacional y el Post-translacional. El primero, estrictamente acoplado a la traducción y descrito para proteínas secretorias e integrales y el segundo no acoplado a la traducción y descrito para proteínas sintetizadas en el citosol (Blobel, 1980; Davis & Tai Phang, 1980; Rothmann & Lennard, 1977 y Sachs et al, 1980).

Para la translocalización o integración de proteínas de la membrana debe existir un medio de transporte desde el sitio de síntesis en el RER hasta la membrana plasmática. Se acepta que el transporte entre



**Figura 6.** Síntesis, glicosilación e inserción de la proteína G; la cual está formada por aminoácidos unidos en una secuencia lineal especificada por el ARNm (Locish & Rothamnn, 1979).

organelos es mediado por pequeñas vesículas que emigran desde un organelo y se fusionan con otro. Se proponen las vesículas cerradas de Clatrina como candidatas para este transporte, ya que su estructura y propiedades las hacen convenientes para actuar como una familia de transportadores intracelulares de proteínas y lípidos (Geisow, 1979; Geisow, 1980; Rothmann & Fine, 1980 y Woodward & Roth, 1978). También ha sido sugerido que las vesículas cerradas pueden reciclar lípidos de membrana y neuronas luego de la transmisión sináptica (Woodward & Roth, 1978). La estructura y constitución de las vesículas de clatrina fue estudiada por Pearse (1975) en diferentes tejidos. Muchos científicos han considerado la inserción de proteínas desde el punto de vista de la secreción por el RER; en contraste, los enzimologistas piensan que el ensamblaje es guiado por la estructura y solubilidad de cada proteína (Wickmer, 1980). Estas dos perspectivas han originado dos hipótesis que explican este aspecto: La hipótesis de señal y la hipótesis de pliegue iniciado de membrana (Autoensamblaje). Se ha sugerido que se usa el mismo mecanismo para insertar una proteína de membrana o para transferir proteínas secretadas, con la diferencia que la primera es retenida en un punto por una secuencia de cese de transferencia (Lingappa, 1980). Así, los procesos de inserción y secreción de proteínas comparten varias propiedades que respaldan la anterior idea, aunque surgen diferencias significativas entre ellos. A pesar de estas diferencias, el desarrollo de datos e ideas acerca de la secreción ha influenciado el pensamiento acerca de la biogénesis de la membrana.

Existen publicaciones excelentes que ilustran los procesos involucrados o que sustentan las hipótesis propuestas (Lingappa, 1980; Wickmer, 1980). La hipótesis de señal es la que más evidencia ha recibido (Blitz et al, 1977; Rothmann & Lennard, 1977 y Wickmer, 1980). La otra hipótesis del pliegue iniciado de membrana: Autoensamblaje, enfatiza las propiedades de plegamiento de las proteínas a medida que pasan del citoplasma a la membrana. Igualmente se dan pruebas para demostrarla a nivel estructural y fisico-químico. Se han propuesto dos modelos que sugieren conformaciones específicas de proteínas durante el ensamblaje en la membrana: el modelo de transferencia directa y el modelo de vuelta (Wickmer, 1980). La pregunta central en el ensamblaje de membrana y secreción de proteínas es si existe una catálisis topográfica; es decir, si las proteínas son conducidas dentro de la bicapa o la atraviesan por medio de un sistema de transporte semejante a un poro. No obstante, no existe una respuesta simple a cada pregunta acerca del autoensamblaje, Wickmer (1980) ha listado una serie de preguntas también sugeridas por los diferentes modelos.

Se describe un ejemplo de inserción como lo es la Glicoproteína G del Virus de la Estomatitis Vesicular (VSV), mostrándose el proceso completo del ciclo infeccioso desde que el virus inserta su material genético, transcripción de enzimas víricas, traducción de proteínas y su proceso de

inserción en la membrana. Una de estas proteínas, denominada G, es una glicoproteína en la cual se basa el ejemplo; se muestra su sitio de síntesis, composición aminoacídica, segmentos utilizados como señales, glucosilación en el RER y su inserción en la membrana (Lodish & Rothmann, 1979), (Figura 6).

El mecanismo de ensamblaje de cadenas oligosacáricas a glicoproteínas se ha investigado bastante en los últimos años. Se ha establecido que hay participación de lípidos asociados a azúcares en la glucosilación de ciertas proteínas asociadas a la membrana (Behrens & Leioir, 1970 y Lennarz, 1975). Otro ejemplo de inserción es la inserción de la Ovoalbúmina, una proteína con una secuencia de señal equivalente a la mitad de su molécula (Lingappa, 1980). Se puede ilustrar también el ensamblaje de lipoproteínas como ocurre en *Escherichia coli* (Lin, 1980).

### Asimetría

Se ha determinado que la asimetría de proteínas es absoluta (Rothmann & Lennard, 1977), cada copia de una cadena de polipéptidos tiene la misma orientación en la membrana. Es afectada por varios factores pero el estado físico de la fase hidrofóbica naciente parece ser crucial para el grado de inserción de proteínas (Wickmer, 1977). La asimetría de membrana es mantenida por una baja frecuencia de movimiento espontáneo de sus constituyentes de una superficie a la otra. El movimiento de proteínas ha sido muy discutido y existen varias hipótesis como la posibilidad de trasladarse en el plano de la membrana y girar en torno a su eje perpendicular con dicho plano. Otras hipótesis dicen que debido al carácter de la interacción lípido-proteína es poco probable que una proteína pueda girar en torno a su eje o una que no la atraviesa pueda desplazarse de una monocapa a la otra. El ser una proteína de carácter hidrofóbico le impide hacer FLIP-FLOP. Sin embargo existe el problema de cómo son incorporadas las macromoléculas de la membrana en la superficie externa si la fuente de energía y los precursores biosintéticos están sobre el lado interno de la membrana en el citoplasma. La diferencia en la naturaleza de la asimetría de lípidos y proteínas, así como los diferentes mecanismos sirven para solucionar este problema topológico. La ubicación de los componentes protéicos ha sido muy investigada con marcadores de permeabilidades determinadas y por enzimas proteolíticas y con las cuales se ha podido establecer cuáles son accesibles desde el interior, desde el exterior y cuáles a ambos lados (Bretscher & Raff, 1975) Fox, 1972). Steck (1974) obtuvo que había algunas proteínas expuestas a ambos lados de la membrana de donde se originaría el concepto de no haber lados en las membranas. Ha sido muy utilizado el mapeo de polipéptidos para el estudio de las proteínas a un lado u otro de la bicapa (Rothmann & Lennard, 1977). Las copias de una proteína penetran y tienen la misma orientación en la membrana, fenómeno demostrado para una gran



glicoproteína como lo es la glicoforina, cuya secuencia de aminoácidos ha sido dilucidada y su orientación en la bicapa (grupo  $-NH_2$  externo y  $-COOH$  interno). No se ha encontrado proteínas simétricamente distribuidas en una u otra superficie. La asimetría es entonces mantenida por una baja rata de paso de un lado al otro.

El origen de la asimetría de proteínas se debe al tipo de proteínas que ha de ser insertada en la membrana; es decir, si es integral o periférica, de acuerdo a si interactúan o no con la zona hidrocarbonada. La asimetría de proteínas integrales es más compleja que para las periféricas. Las ectoproteínas se sintetizan en un lado de la membrana y la porción extracitoplasmática cruza la bicapa durante la biosíntesis sin poder hacerlo en sentido contrario luego de ella, su asimetría es total o nula. Las endoproteínas son más sencillas; la biosíntesis y el destino final de las porciones hidrofóbicas de las proteínas están al mismo lado de la membrana donde ellos podrían insertarse espontáneamente en una forma funcional, lo que no pueden realizar las ectoproteínas. El problema topológico de la inserción de endoproteínas ha sido ampliamente debatido y mostrado evidencias de algunas teorías.

La asimetría de proteínas es preservada durante el tránsito intracelular de proteínas de membrana entre dos organelos como son el RER y la membrana, para lo cual se ha propuesto una serie de procesos de fusión que conserven la asimetría. Así, la superficie intracelular del RER podría ser equivalente a la superficie extracelular de la membrana, pero el mecanismo actual de tránsito intracelular permanece como un enigma. El tiempo que gasta una proteína en llegar a la membrana desde su sitio de síntesis en ribosomas del RER varía. Las proteínas virales de VSV gastan aproximadamente 30 minutos. Durante este tránsito e intervalo, la glicoproteína es transportada de su sitio de síntesis a la otra membrana intracelular y luego glucosilada formándose la glicoproteína. La glucosilación se completa aproximadamente 10 minutos antes que otra glicoproteína busque la superficie celular. Sin embargo, se puede demostrar que otra proteína viral, la proteína M no glucosilada se asocia a la membrana casi inmediatamente después de su síntesis a pesar que es encontrada en el citoplasma donde es sintetizada por ribosomas libres, Figura 7.

La primera causa aparente de la asimetría es la necesaria ubicación de ciertas proteínas funcionales, tales como enzimas a un lado u otro de la membrana; esta ubicación le permite a la membrana actuar de acuerdo a sus componentes de una manera diferencial respecto a su función realizando actividades propias de su vida intracelular o extracelular o aquella que se realiza como intercambio entre estos dos medios. La ubicación de las proteínas con diferentes especializaciones es la que da origen a la clasificación de proteínas. De no existir una correcta ubicación de tipo asimétrico no podría esperarse la realización de actividades propias de la membrana plasmática.

Igualmente, debe mantenerse una asimetría de proteínas para lograr llevar a cabo correctamente sus funciones; la misma biosíntesis es el primer paso de lo que será el mantenimiento de la asimetría de proteínas. La relación de proteínas con otros componentes como proteínas, glucósidos, vitaminas, lípidos, etc., dan también una regulación del mantenimiento de la asimetría.

## Enzimas

Pueden ser consideradas como parte asociada a las membranas y no como parte estructural a pesar de su naturaleza protéica. Las funciones de enzimas son bastante conocidas; sin embargo, es importante conocer los factores específicos y no específicos que originados por y a la membrana regulan dicha actividad. Los factores lipídicos no específicos son tales como la variación en el espesor de la bicapa, el efecto hidrofóbico-hidrofílico y la modificación física de lípidos ya sea por temperatura (Chapmann & Hoffman, 1980; Lands, 1980; Sandermann, 1978), presión (Chapmann & Hoffman, 1980) entre los factores más importantes. Los factores lipídicos específicos se consideran la clase de lípido (Sandermann, 1978) pues en muchos casos funcionan como activadores y tal es el caso de la D- $\alpha$ -dihidroxi-butilirato deshidrogenasa activada por PC; la insaturación y la fluidez de las cadenas acidograsas son otros factores y al parecer actúan por efectos acumulativos o simultáneos (Chapmann & Hoffmann, 1980; Sandermann, 1978). Un último factor de importancia en la actividad enzimática es el colesterol, ya que la relación C/P es usada para regular la fluidez y por tanto el funcionamiento normal de la célula, pues un descenso en la fluidez le proporciona rigidez a la bicapa y también reduce la rotación de proteínas equivalentes a enzimas (Hui et al, 1980; Sandermann, 1978).

## PROTEOLIPIDOS

Son un tipo ubicuo de lipoproteínas de la membrana no solubles en agua (Folch et al, 1976). Aparecen en membranas de células vegetales, animales y bacterias, pero son más abundantes en la materia blanca del cerebro donde constituye la mayoría de la proteína de la mielina del sistema nervioso central. Se ha sugerido que poseen papel estructural dentro de la bicapa y sus interacciones con otros componentes son de suma importancia (Lees et al, 1979). Se han descrito muchas de sus propiedades como ser una proteína hidrofóbica que interactúa con lípidos y ella misma; esta unidad protéica puede separarse de los lípidos siendo soluble en cloroformo y puede convertirse en una forma hidrosoluble. La conformación de la apoproteína muestra flexibilidad de acuerdo a la polaridad del medio. Su composición aminoacídica es evidente, encontrándose entre 50-75% de aminoácidos no polares y es importante su secuencia

primaria y presencia de ácidos grasos unidos covalentemente. Se ha encontrado también que los proteolípidos poseen un contenido relativamente alto de aminoácidos que contienen azufre y la glicina ha sido el aminoácido que se encuentra en posición N-terminal por lo general principalmente en proteolípidos derivados de la mielina.

En tejidos no neurales, los aminoácidos terminales son de Aspartato; los ácidos grasos unidos covalentemente corresponden a aproximadamente 2-4% del peso total y lo constituyen principalmente ácido palmítico (60%), ácido oleico (25%) y ácido esteárico (10%). El papel de estos ácidos grasos no ha sido claro hasta ahora (Folch et al, 1976; Lees et al, 1979). Los pesos moleculares varían; así, en mielina por electroforesis de SDS se han encontrado pesos moleculares de 25.000-30.000 y sus conformaciones son por lo general  $\alpha$ -hélices, resultados obtenidos por dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular. Al pasar a estados hidrosolubles tienden a agregarse pero los cambios son reversibles. Dentro de las funciones de los proteolípidos puede anotarse que a causa de su flexibilidad conformacional o sus propiedades de agregación podrían modular la fluidez del medio lipídico de la membrana y afectar la actividad enzimática; también se ha encontrado que juegan papel importante en la síntesis de ATP en la mitocondria (Rothmann & Lennard, 1977).

## CARBOHIDRATOS

### La cadena oligosacárida: Composición y función

La proporción de carbohidratos en la membrana nunca sobrepasa el 10% de la masa total y por lo general es mucho menor. Se presentan como cadenas laterales oligosacáridas covalentemente unidas a proteínas y en menor grado a lípidos. Algunas glicoproteínas son parte de las unidades de algunas enzimas importantes. Aunque se encuentran más de 100 monosacáridos diferentes en la naturaleza, sólo cerca de 10 se presentan en glicolípidos y glicoproteínas y los principales son: Galactosa, manosa, fructuosa, glucosa y ácido siálico. Este último es usualmente terminal y el principal contribuyente de la carga negativa neta superficial que poseen todas las células de mamíferos. Los glicolípidos son una pequeña fracción del total del lípidos de la membrana y son importantes en diferentes funciones como las neurales y de especificidad de membrana.

Sherbany et al (1979) mediante técnicas radioactivas determinó que la proporción de glicolípidos y glicoproteínas era 25% para los primeros y 75% para los segundos, determinando también que la inserción de glicoproteínas en la membrana se lleva a cabo simultáneamente con la inserción de proteínas. El enlazamiento de carbohidratos es un fenómeno irreversible ya que se enlazan e interactúan inmunológicamente con anticuerpos específicos y tales interacciones son sorprendentes que ocurran

dado que están muy solvatados por agua, mecanismo que debe envolver formación de múltiples enlaces de hidrógeno, aunque se ha demostrado interacciones hidrofóbicas en oligosacáridos bacteriales. Los glicolípidos y glicoproteínas poseen azúcares similares excepto que en los primeros la manosa está por lo general ausente y la glucosa se encuentra usualmente como el primer azúcar ligado al lípido.

Por lo general las cadenas de glicoproteínas y un pequeño número de glicolípidos son muy complejos, frecuentemente ramificados y están enlazados en diferentes formas (Damsky et al, 1979), lo que daría origen a un gran número de estructuras; así, tres azúcares diferentes podrían a su vez arreglarse en cientos de trisacáridos diferentes. Los carbohidratos parecen estar ligados exclusivamente a la superficie no citoplasmática (Lennarz, 1975) y se ha propuesto que muchas funciones toman en cuenta esta localización restringida (Lotan & Nicolson, 1979).

El ácido neuramínico parece estar asociado a glicoproteínas que en glóbulos rojos humanos son responsables de los grupos sanguíneos M y N, por lo que se deduce que los azúcares ligados a lípidos se encuentran en las superficies externas muy relacionados a procesos inmunológicos y de anticuerpos (Van Der Kloot & Cohen, 1979).

### Asimetría

Existen suficientes evidencias que la asimetría de carbohidratos se mantiene debido a la asimetría de proteínas y no se han encontrado medidas de tasa de movimiento transmembranal de glicolípidos (Rothmann & Lennard, 1977) y los muchos residuos de azúcar hacen más lento este proceso para glicolípidos que para fosfolípidos. Los carbohidratos se consideran importantes en la biosíntesis y ensamblaje de proteínas en la membrana, pues se propone que esta glucosilación las "asegura" en la bicapa, pues de otro modo serían secretadas a través de la membrana. Sin embargo, esta idea no explica la complejidad de las secuencias de carbohidratos (Goodenough, 1975).

Las diferencias existentes entre y dentro de cadenas oligosacáridas de glicolípidos y glicoproteínas indican la existencia de importantes mecanismos de control de glucosilación. El término saco celular o glicocalix, referentes a la zona periférica rica en carbohidratos encontrada en todas las superficies celulares en mamíferos se visualiza con colorantes más o menos específicos para carbohidratos como el Rojo de Rutenio.

En las glicoproteínas, los azúcares corresponden al 1-80% de la masa total de la molécula y se ha demostrado que los residuos de carbohidratos están unidos al péptido no por un solo sitio sino por alrededor de diez (Lotan & Nicolson, 1979) y se encuentran acumulados en la región cercana al grupo  $-NH_2$  terminal de la glicoproteína y la otra región que es libre de carbohidrato es insoluble. Muchos tipos de enlace han sido descritos entre proteínas y carbohidratos, pero los más comunes son el enla-

ce N-glucosídico y el enlace O-glucosídico pudiendo una glicoproteína llevar uno, otro o ambos tipos de ellos (Lotan & Nicolson, 1979).

Las cadenas unidas por enlace N-glucosídico por lo general poseen un núcleo de manosa y GlcNAc (N-Acetil Galactosamina); los unidos por enlaces O-glucosídicos son más pequeños y tienen un núcleo Gal- $\beta$ -(1,3)-GalNAc (Jost & Griffith, 1980). La glicoforina puede ser un ejemplo de glicoproteína integral de membrana, se ha estudiado su estructura y función; es una sialoglicoproteína con 131 aminoácidos y cerca de 16 cadenas laterales de sacáridos, las cuales 15 están unidos por enlaces O-glucosídicos. Posee una alta proporción de aminoácidos cargados en posiciones terminales y entre ellos una porción hidrofóbica (Lotan & Nicolson, 1979).

Los glicolípidos y glicoproteínas deben jugar papeles primarios en interacciones celulares basadas en la asociación a moléculas complementarias en células adyacentes, lo que determina la conducta social de la célula y ciertos aspectos de la morfogénesis, diferenciación y malignidad. A veces se cambia el glicocalix por un glicolípido o glicoproteína que afecta principalmente por fenómenos de densidad en la superficie, los procesos de crecimiento (Vigo et al, 1978).

Los patrones de glicolípidos y glicoproteínas de células normales y transformadas son inversos en número y tamaño. La asimetría de carbohidratos como la de proteínas es absoluta; se ha observado que las proteínas secretadas están glicosiladas mientras que las citoplasmáticas no lo están, luego se piensa que los carbohidratos están asociados a porciones exclusivamente extracelulares de componentes de membrana (Rothmann & Lennard, 1977).

## **ALGUNAS FUNCIONES ESPECIFICAS DE COMPONENTES DE MEMBRANA**

La membrana plasmática funciona como límite de la célula, la barrera de permeabilidad que separa el medio externo del interno, actúa como guardabarrera que permite a través de varios mecanismos de transporte activo, pasivo o difusión, el paso de iones, nutrientes y otras sustancias hacia dentro y fuera de la célula. Toda la información química y eléctrica que alcanza la célula lo hace a través de la membrana; las hormonas inician sus efectos a través de interacción con sitios receptores en la superficie de la célula. Muchas drogas actúan a través de los contactos en dicha superficie, las contracciones musculares inician los estímulos eléctricos en la membrana y un sinnúmero de actividades enzimáticas se llevan a cabo en la superficie celular.

Las perturbaciones físicas o químicas de una membrana pueden alterar un componente particular o un conjunto de componentes de membrana, produciéndose una redistribución de componentes efectuándose nuevas interacciones termodinámicas entre los componentes alterados.

Como parte final del trabajo se hacen las revisiones —aunque no muy detallada— de procesos que involucran componentes de membrana dentro de los cuales están los descritos a continuación.

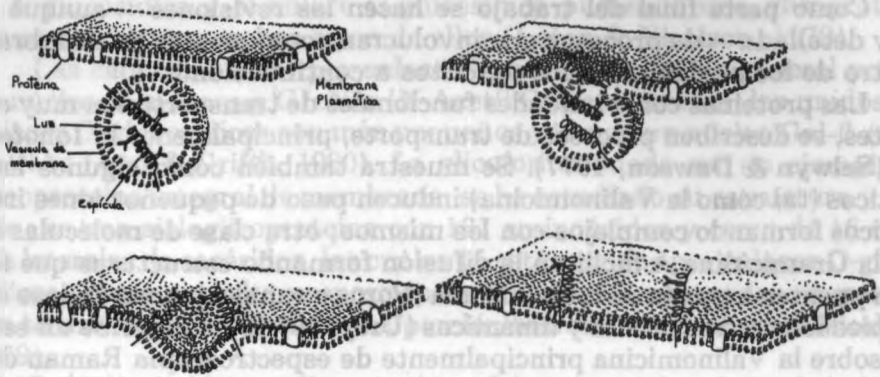
Las proteínas como unidades funcionales de transporte son muy evidentes, se describen procesos de transporte, principalmente la Ionoforesis (Selwyn & Dawson, 1977). Se muestra también cómo algunos antibióticos (tal como la Valinomicina) inducen paso de pequeños iones inorgánicos formando complejos con los mismos; otra clase de moléculas como la Gramicidina A facilitan la difusión formando estructuras que forman puentes a través de la membrana (Poros o canales) mostrándose sus propiedades estructurales y dinámicas (Urry, 1975). Se describe un estudio sobre la Valinomicina principalmente de espectroscopía Raman describiéndose el complejo, estructura química y complejos con  $K^+$ ,  $Rb^+$  y  $Cs^+$  (Rothschild & Stanley, 1975). Las estructuras transmembranales son aquellas capaces de formar canales a través de unidades repetidas en diferentes arreglos ya sea en serie o paralelos (Urry, 1975; Veatch et al, 1974; Bauman & Mueller, 1974). El transporte de protones fue investigado por Onsanger (1969) basado en la observación que las proteínas con facciones adecuadas de grupos laterales unidos por hidrógenos de grupos -OH de aminoácidos Serina y Tirosina y carboxílicos de los ácidos aspártico y glutámico plegados en un medio lipídico formando cadenas de 20 o más enlaces de hidrógeno que atraviesan la membrana y conducen los protones a través de ella (Nagle & Morowirz, 1978).

Se describe el papel de los lípidos en los procesos de transporte al formar intermediarios no bicapa estimulados por las moléculas en sí misma o proteínas de membrana. Los iones como el  $Ca^{+2}$  igualmente inducen esta acción (Green, 1980). Luzzatti et al (Citado en Green, 1980) ha sugerido un papel de lípidos de estructuras H<sub>II</sub> en formación de canales. Se muestran los ionóforos micelares y sus diferencias con los clásicos.

Las funciones de lípidos en la permeabilidad se ha estudiado para complementarlo con procesos como los descritos anteriormente. Se muestran las propiedades de lípidos para una eficiente función de los ionóforos y se consideran básicos dos aspectos como son la combinación del ionóforo con la membrana (Krasne et al, 1971) y el funcionamiento del ionóforo en la membrana (Haydon, 1980).

Se sabe que moléculas transmisoras y hormonas peptídicas como acetilcolina y catecolaminas ejercen sus acciones primarias en las células objetivo por asociación a sitios receptores de alta afinidad en la membrana plasmática (Sutherland, 1965). Se ha demostrado la localización superficial de receptores hormonales (Catt & Dufau, 1977). Se hace una ampliación de la naturaleza de receptores hormonales, propiedades fisicoquímicas, interrelaciones de receptores con componentes de la membrana, naturaleza de la interacción Hormona-Receptor (Blundell et al, 1972) y estudios de receptor en estados de enfermedad (Roth et al, 1975).

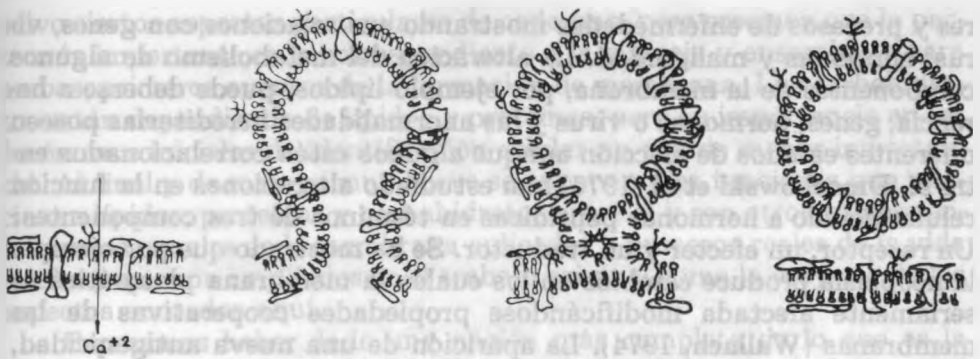
La teoría química de la transmisión nerviosa implica que un meca-



**Figura 7.** Fusión de una vesícula con la membrana plasmática. Dicha fusión conserva la orientación de cualquier proteína integral. Inicialmente las espículas grandes terminales de la proteína G miran hacia la luz o cavidad interna de las vesículas. Luego de la fusión la espícula está sobre la superficie externa de la membrana; el lumen de la vesícula y el exterior de la célula son topológicamente equivalentes (Lodish & Rothmann, 1972).

nismo químico específico, el cual envuelve una amplificación de señal eléctrica entre componentes pre y postsinápticos. Se describen los pasos que comprende tal mecanismo como la existencia de un receptor y presencia de un receptor al igual que la acción del receptor en la asociación al transmisor y la producción de una respuesta (De Robertis, 1971). Se hace énfasis de la transmisión del estímulo nervioso relacionando: los fenómenos eléctricos con los morfológicos de las membranas de células conductoras (Low, 1952).

Otro proceso que involucra membrana plasmática es la acción de anestésicos describiéndose su mecanismo molecular y la acción ejercida desde la bicapa. Se ha aceptado que los n-alcenos y n-alcnoles ejercen su acción desde un sitio hidrofóbico y las discusiones se han centrado en la naturaleza de este sitio y particularmente si está localizado en una proteína de membrana o en el interior de la bicapa (Haydon, 1977). Se da respuesta a algunas teorías propuestas para la bicapa como sitio de acción y su papel en la desestabilización de canales durante la excitación eléctrica e igualmente se muestra el hallazgo que la potencia anestésica se reduce al incrementar la longitud de la cadena y discuten modelos propuestos para explicar el mecanismo. No ha sido fácil racionalizar los eventos de fusión celular con la estructura de una bicapa inalterada y se ha determinado que en algún paso de este evento —independiente si es mediado por lípidos o proteínas— una porción del lípido experimenta una desviación de la estructura lipídica. Se ha investigado papel de agentes fusógenos que inducen fusión celular y las fases  $H_{II}$  y sus interrelación con la temperatura (Cullis & De Kruijf, 1979). Se postula igualmente que pueden ser las micelas invertidas, las estructuras intermedias correctas. Los efectos de iones como el  $Ca^{+2}$  han sido estudia-



**Figura 8.** El modelo del proceso de "BLEBBING OFF" observado para la membrana del eritrocito. Se sugiere que este modelo puede aplicarse en general a procesos de exo y endocitosis en las membranas biológicas (Cullis & De Kruijf, 1979).

dos. En procesos de fusión, se observan cambios morfológicos en los cuales las vesículas asociadas son liberadas de las membranas (BLEBBED OFF), proceso correlacionado con altas concentraciones de  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular. Se muestra el proceso de Blebbing off observado en eritrocito y que se propone como modelo general de exo y endocitosis en membranas biológicas al igual que la división celular dentro de fenómenos de fusión de membrana (Cullis & De Kruijf, 1979; Hawthorne, 1980), (Figura 8).

Dentro de la asimetría de membrana y la coagulación sanguínea, el significado biológico de dicha asimetría es poco claro aún, pero se sugiere una posible función de la asimetría lipídica en dicho proceso. La principal función del lípido en la coagulación es proveer una superficie catalítica sobre la cual interactúan los diferentes factores de coagulación. Se expone el proceso de interacción de varios factores entre sí y la superficie de la membrana (Deamer et al, 1976; Papahadiopaulus, 1968; Veatch et al, 1974; Zwaal, 1977 y Zwaal, 1978).

Otro ejemplo es la metilación de fosfolípidos y transmisión de señales biológicas, muy importante en biología. Los mensajes bioquímicos en forma de neurotransmisores, hormonas peptídicas, lectinas y ligandos de hemoglobina son reconocidos por y asociados a macromoléculas receptoras específicas en superficie externa de la membrana celular. Se ha demostrado que la metilación enzimática de fosfolípidos juega papel importante en la traducción de señales a través de la membrana de una variedad de células. Muchos tipos de ellas metilan sus fosfolípidos usando dos enzimas metil transferasas que están asimétricamente distribuidas en la membrana. Se exponen los procesos y resultados de estas hipótesis estudiadas por Hirata & Axelrod, 1980.

Finalmente, se hace una breve exposición de las membranas celular-



res y procesos de enfermedades mostrando sus relaciones con genes, virus, hormonas y malignidad. La alteración del metabolismo de algunos componentes de la membrana, por ejemplo lípidos, puede deberse a herencia, genes, hormonas o virus y las anormalidades hereditarias poseen diferentes estados de afección aunque algunos estén correlacionados entre sí. Dmochowski et al (1975) han estudiado alteraciones en la función celular debido a hormonas peptídicas en términos de tres componentes: Un receptor, un efector y un traductor. Se ha mostrado que por ejemplo la neoplasia produce cambios en los cuales la membrana plasmática es seriamente afectada modificándose propiedades cooperativas de las membranas (Wallach, 1974). La aparición de una nueva antigenicidad, cambios morfológicos, de permeabilidad y alteración de enzimas asociadas a la membrana pueden originarse por la presencia de un componente anormal.

La membrana plasmática actúa como control del crecimiento a través del control del transporte molecular por medio de los niveles de nucleótidos simples; los cíclicos pueden actuar como mensajeros internos en el crecimiento y otros sistemas regulatorios en las células. El AMP-cíclico puede actuar a través de la fosforilación de proteínas (Dmochowski et al, 1975).

Se discuten ciertas interrelaciones de propiedades de la superficie celular como inhibición por contacto, uniones intercelulares, antigenicidad y función de glicolípidos y glicoproteínas sobre la transformación maligna. Se han encontrado glicopéptidos específicos de membrana plasmática que acompañan la transformación viral y tumorigénesis. La propiedad de inhibición de crecimiento por densidad explica la diferencia entre células normales y anómalas. Se discuten otros factores involucrados en los procesos irregulares de la vida celular y su influencia a nivel de membrana plasmática.

## CONCLUSIONES

No es posible separar el estudio de la membrana plasmática en una parte estructural y otra funcional; cualquier evento dinámico necesita de una correcta ubicación de los componentes, ya sea particular o integral, y la membrana la posee y que aunque es compleja es perfecta para el sinnúmero de funciones que desarrolla. No obstante el enorme conocimiento que se dispone de la membrana plasmática, existen muchos interrogantes para obtener un conocimiento de ella.

Creemos haber dado una correcta distribución a los tópicos tratados teniendo como base la literatura utilizada, que como ya se indicó, no fue agotada ni mucho menos, sino tomados aquellos resultados y estudios básicos tratando de aprovechar de ellos lo mejor e interrelacionarlos con otros similares.

Los lípidos y proteínas se trataron desde casi los mismos puntos,

salvo ciertos aspectos particulares de cada uno, pero creemos que la parte más importante es la correspondiente a la síntesis y ensamblaje para ambos, primeros eventos de la formación de membrana. Los carbohidratos están dependiendo de lípidos y proteínas, pero su importancia en los fenómenos iniciales de identificación celular no son de menor importancia. Al final y de manera muy breve se exponen diez funciones que relacionan lípidos, proteínas y carbohidratos entre sí y con otros componentes menos usuales de la membrana aplicados a procesos reales de la vida celular y que son ampliados en el trabajo original como la mayoría de los aspectos anotados aquí.

Esperamos haber dado una noción más completa de lo que es la membrana plasmática a nivel de literatura y en forma general, pues así como no existe la célula típica, tampoco puede tipificarse la membrana plasmática, pero sí una aproximación de ella. Es importante la realización de trabajos como éste o similares para facilitar la lectura y manejo de información que sobre el tema se produce.

#### BIBLIOGRAFIA

- BAUMAN, G. & MUELLER. 1974. *J. Supramol. Struct.* 2:538-557.  
BEHRENS, A. & LOLEIR. 1970. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 66:153.  
BERGELSON, L. & L. BARSUKOV. 1977. *Science.* 197:224-229.  
BLITZ et al. 1977. *J. Cell Biol.* 75:135.  
BLOBEL, G. 1980. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77(3):1496-1500.  
BLUNDELL et al. 1972. *Adv. Prot. Chem.* 26:279-402.  
BRANTON, D. 1972. *Membrane Structure.* Springer-Verlag. N. Y.  
BRETSCHER, M.S. 1973. *Science.* 131:622-629.  
BRETSCHER, M.S. & M.C. RAFF. 1975. *Nature.* 258:430-439.  
CATT, K.J. & M.L. DUFAU. 1977. *Ann. Rev. Physiol.* 39:529-557.  
CEREIJIDO, M. 1966. *Introducción al estudio de las membranas biológicas.* Buenos Aires: Eudeba.  
CHAPMAN, D. & W. HOFFMANN. 1980. *Biochemical society transactions.* 8:32-34.  
CULLIS, P.R. & B. DE KRUIFF. 1979. *Biochimica et biophysica acta.* 559:399-420.  
DAMSKY et al. 1979. *J. of Cell Biol.* 80:403-415.  
DAVIS, B. & C. TAI PHANG. 1980. *Nature.* 238(31):433-437.  
DEAMER et al. 1976. *Biochemical et biophysical acta.* 443:629-634.  
DE ROBERTIS, E. 1971. *Science.* 171:963-971.  
DMOCHOWSKI et al. 1975. *A.J.C.P.* 63:619-627.  
FAHEY, P.F. 1977. *Science.* 195:305-306.  
FISHER, K.A. 1977. *Science.* 197:72-78.  
FOLCH et al. 1976. *Biochemical et biophysical acta.* 427:410-427.  
FOX, C.F. 1972. *Scientific American.* 226(2):30-38.  
GARRAHAN, P.J. 1977. *Transporte a través de la membrana celular.* Monografía No. 18. OEA. Washington, D.C.  
GEISOW, M. 1979. *Nature.* 277:90-91.  
GEISOW, M. 1980. *Nature.* 286:555-556.  
GITLER, C. 1971. *A membrane model.* In: *Biomembranes.* By Manson Lionel Plenum Press, N.Y.

- GOODENOUGH, D.A. 1975. *A.J.C.P.* 63:636-645.
- GREEN, D.E. 1980. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77:257-261.
- GUTKNECHT, J. & D.C. TOSTESON. 1973. *Science.* 182:1258-1260.
- HAWTHORNE, J.N. 1980. *Biochemical society transactions.* 8:30-31.
- HAYDON, D.A. 1977. *Nature.* 268:356-358.
- HAYDON, D.A. 1980. *Annals New York Academic of Sciences.* 348.
- HIRATA, F. & J. AXELROD. 1980. *Science.* 209:1082-1090.
- HUI et al. 1980. *J. of Cell biol.* 85:283-291.
- JOST, P.C. & O.H. GRIFFITH. 1980. *Annals New York Academic of Sciences.* 348:391-407.
- KANG SHYE-YUE et al. 1981. *Journal of biological chemistry.* 256(3):1155-1159.
- KRASNE et al. 1971. *Science.* 174:412-415.
- LANDS, W. 1980. *Biochemical society transactions.* 8:25-27.
- LEES et al. 1979. *Biochemical et biophysical acta.* 559:209-230.
- LENNARZ, W.J. 1975. *Science.* 188:986-999.
- LIN, J.C. 1980. *Journal of biological chemistry.* 255(2):807-811.
- LINGAPPA, V.R. 1980. *Annals New York Academic of Sciences.* 343:356-361.
- LODISH, H.F. & J.F. ROTHMANN. 1979. *Ciencia y técnica.* Enero.
- LOTAM, R. & G.L. NICOLSON. 1979. *Biochemical et biophysical acta.* 559:329-376.
- LOW, B.W. 1952. *J. Am. Chem. Soc.* 74:5806-5807.
- NAGLE, J.F. & H.J. MOROWITZ. 1978. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75(1):298-302.
- ONSANGER, L. 1969. *Science.* 166:1359-1364.
- PAPAHADIOPAULUS, D. 1968. *Biochemical et biophysical acta.* 163:240-254.
- PEARSE, B.J. 1975. *J. Mol. Biol.* 97:93.
- ROHMER et al. 1979. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 76(2):847-851.
- ROTH et al. 1975. *Rec. Prog. Horm. Research.* 31:95-139.
- ROTHMAN, J.E. & R.E. FINE. 1980. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77(2):780-784.
- ROTHMAN, J.E. & J. LENNARD. 1977. *Science.* 195:743-752.
- ROTHSCHILD, H. & H. STANLEY. 1975. *A.J.C.P.* 63:695-712.
- SACHS et al. 1980. *American Journal of Physiology.* 238:G151-G164.
- SANDERMANN, H. 1978. *Biochemical et Biophysical acta.* 515:209-237.
- SELWYN, M. & A.P. DAWSON. 1977. *Biochemical society transactions.* 5:1621-30.
- SHERBANY et al. 1979. *Science.* 203:78-80.
- SINGER, S.J. & G.L. NICOLSON. 1972. *Science.* 175:720-731.
- STECKER, T.L. 1974. *J. of Cell Biol.* 62:1-19.
- SUTHERLAND, E.W. 1965. *Rec. Prog. Horm. Research.* 21:623-646.
- URRY, D.W. 1975. *Annals New York Academic of Sciences.* 264:203-220.
- VAN DEENEN, L.M. 1975. *Annals New York Academic of Sciences:* 264:124-141.
- VAN DER KLOOT & I. COHEN. 1979. *Science.* 203:1351-1352.
- VEATCH et al. 1974. *Biochemistry.* 13:5249-5256.
- VICKER, M. & D. CRITCHLEY. 1977. *Biochemical society transactions.* 5:1695-1699.
- VIGO et al. 1978. *Biochemical et biophysical acta.* 508:1-14.
- WALLACH, D.F. 1974. *Nature.* 248:623.
- WICKMER, W.T. 1977. *Biochemistry.* 16(2):254-258.
- WICKMER, W.T. 1980. *Science.* 210:861-868.
- WOODWARD, M.P. & T.F. ROTH. 1978. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75(9):4394-4398.
- ZWAAL, R. 1977. *Science.* 268:358-360.
- ZWAAL, R. 1978. *Biochemical et biophysical acta.* 515:163-205.