

## CONCEPTOS SOBRE LA ARQUITECTURA DE LA MEMBRANA CELULAR

Dr. Jack M. Rozental  
 Instituto de Estudios Biomédicos Universidad Nacional  
 Pedro Henríquez Ureña.

El problema de la estructura de la membrana celular es de mayor envergadura científica e interés práctico del que aparenta de inicio. La membrana no solo envuelve una célula, es mucho más que un simple recipiente ya que delimita la unidad funcional de todo ser viviente y en efecto determina aquello que se considera interior y exterior. Es la membrana la que se encarga de hacer pasar nutrientes hacia el interior y concentrarlos allí. También es la maquinaria de ésta, en la forma de proteínas y complejos de proteínas que selectivamente concentran ciertos iones dentro de la célula o que efectivamente excluyen otros. Es necesario que la membrana sea asimétrica, lo cual significa que sus componentes deben serlo. Dicho de otra forma, los complejos moleculares de la membrana deben guardar una orientación específica para que los componentes en una región no hagan una cosa y los de otra región hagan lo opuesto, situación ésta que sería incompatible con la vida.

En la membrana residen una miríada de funciones que entre otras incluyen mecanismos de transporte activos y pasivos, actividad de ATP-asa, receptores, la habilidad de conducir el impulso nervioso, la capacidad aisladora de la mielina y la función de comunicación con células vecinas. Esta última función toma la forma de lo que se ha llamado inhibición por contacto, que es la propiedad que exhiben células normales en cultivo de crecer y multiplicarse solo hasta formar una monocapa confluyente de células.

Una de las características más sobresalientes de la transformación maligna es la pérdida de estas propiedades, con el consecuente apoltonamiento y desorden de estas células en cultivo y su equivalente in vivo que serían la invasión y metástasis.

A grandes rasgos se puede considerar que la membrana tiene una estructura de tipo mosaico con dominios alternantes de proteínas globulares, y fosfolípidos en una capa bimolecular. El arreglo es dinámico, o sea, que posee fluidez y puede decirse que es una solución viscosa con orientación bidimensional. Se puede descartar el antiguo modelo trilaminar de Davson y Danielli el cual postulaba una capa bimolecular de lípidos recubierta a ambos lados por una capa confluyente y rígida de proteínas. Este modelo es termodinámicamente inestable.

En lo que refiere a la termodinámica del arreglo hay que considerar dos tipos de interacciones o enlaces no covalentes — los hidrofílicos y los hidrofóbicos. Como lo dicen sus nombres, las interacciones hidrofílicas son aquellas en que una sustancia polar o iónica, o sea, con carga eléctrica, prefiere estar en contacto con un ambiente acuoso. Por otra parte, las sustancias hidrofóbicas, o sea, las no polares, prefieren el contacto con ambientes aceitosos, libres de agua y secuestradas en el interior de moléculas. Como ejemplo podríamos apuntar a la clásica inmiscibilidad del agua y el aceite. En una membrana los fosfolípidos

se las arreglan para presentar su cabeza polar hacia los medios acuosos del interior y el exterior de la célula, mientras que sus cadenas de carbonos hidrogenados presentan una orientación interna.

Lo mismo ocurre con las proteínas, las cuales obtienen una conformación final que las deja en un estado mínimo de energía libre, con su cadena de aminoácidos doblada de forma tal que los residuos no polares se orientan hacia el interior de la molécula y los polares hacen contacto con el medio ambiente.

La membrana se compone en un 40 o/o de lípidos, 40 o/o de proteínas y 10 o/o de carbohidratos. Se consideran dos tipos de proteínas asociadas a membranas, las periféricas y las integrales.

Las periféricas son aquellas que se desprenden fácilmente y son solubles en soluciones amortiguadoras débiles. Las integrales, que son la gran mayoría, son difíciles de separar y mantener en solución y cuando esto se consigue mantienen aún su asociación con lípidos de la membrana. Estas últimas son las proteínas de importancia estructural. Existen varios grados de interacción entre lípidos y proteínas que pasan desde electrostática ligera hasta muy fuerte. Por lo general las proteínas presentan en su estructura un buen componente de tipo alfa-helicoidal.

Los lípidos más abundantes son la fosfatidil-colina y fosfatidil-etanolamina, también encontrándose esfingomielina y fosfatidil-serina con mucha frecuencia. El tipo de lípido que predomina determina la fluidez de la membrana bajo condiciones específicas, como por ejemplo temperatura. Cuando ciertas células se hacen crecer y multiplicar a distintas temperaturas in vitro incorporan en sus membranas proporciones variables de lípidos específicos. Se ha demostrado que los lípidos de la capa bimolecular se intercambian con sus vecinos, o sea, que existe difusibilidad lateral de las moléculas. Por otra parte, lo que se ha llamado el "flip-flop" que vendría siendo la difusión vertical de los lípidos ocurre con una frecuencia de  $10^{10}$  veces menor.

La función de los lípidos neutrales, como el colesterol, sigue siendo un enigma en la biología, ya que tanto son un componente esencial de la estructura de la membrana y de lipoproteínas y a la vez contribuyen a la patogénesis de la arteriosclerosis, litiasis biliar y anemia hemolítica. El colesterol viene siendo en esencia un soluto dentro de la matriz lipídica, distribuyéndose en esta y asociándose a proteínas de acuerdo a las leyes de equilibrio físico-químico. Hoy se piensa que la función del colesterol es la de modificar la fluidez de la membrana, o sea, determinar la estabilidad y rigidez de la misma. Incrustaciones en la matriz membranar de colesterol y de prostaglandinas (otro derivado de ácidos grasos), así como cambios en la longitud y grado de saturación de la cadena del lípido pueden producir alteraciones profundas en las características inmediatas y a largo plazo

de la membrana.

Estas alteraciones del microambiente de la membrana producen cambios secundarios en proteínas integrales y así determinan alteraciones en su nivel de actividad.

Cuando se habla del colesterol no puede dejarse sin mencionar la polémica que rige alrededor de su papel en la etiología del infarto agudo del miocardio. Se ha renovado el interés en lo que concierne a su relación con el espasmo de arteria coronaria como etiología del mismo. Ha sido demostrado que agentes vasoconstrictores inducen espasmos con mucha más facilidad en arterias coronarias arteroscleróticas de animales de experimentación alimentados con una dieta alta en colesterol. Se supone que la aumentada irritabilidad de estas células de músculo liso depende de la incorporación de colesterol en la membrana. Aún así la placa arterosclerótica misma no es necesaria del todo para que ocurran los espasmos. También es de interés que los inhibidores del transporte de calcio se están usando con mucho éxito para frenar los espasmos, y el transporte de calcio es un fenómeno de membrana.

Las proteínas poseen la capacidad de traslado horizontal dentro del dominio lipídico. La demostración más elegante de este concepto reside en el experimento donde se fusionan dos células de distintas especies y luego se encuentra que ciertos antígenos marcadores se redistribuyen para ocupar sitios al azar sobre toda la superficie de la célula fusionada (Figura 3). La constante de difusión para el proceso se calcula ser  $D = 5 \times 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{seg.}$  mientras que la difusión de hemoglobina en agua es de  $7 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{seg.}$  lo cual nos indica que la viscosidad de la fase lipídica de la membrana es de tres a cuatro órdenes de magnitud mayor que la del agua.

Entonces, se considera que por razones termodinámicas, en la membrana existe una estructura de tipo mosaico donde alternan dominios de proteínas globulares con dominios de la capa doble de lípidos (Figura 4). Ambos componentes se consideran ser estructuralmente asimétricos, conteniendo un extremo polar y otro no polar. En el extremo polar de las proteínas se concentran los aminoácidos iónicos y los residuos de sacáridos (o azúcares) covalentemente ligados a éstos; éste es el extremo en contacto con la fase acuosa del ambiente celular. El extremo no polar es el que se asocia a los componentes lipídicos del interior de la membrana, aquí se encuentran los aminoácidos no polares. Este asimetrismo es lo que determina cuan asociada a la membrana se encuentra una proteína. La secuencia de aminoácidos y el sitio que adopta cada uno dentro de la estructura tridimensional de la proteína formada influyen grandemente sobre las interacciones de éste con su ambiente molecular, de forma tal que la energía libre del sistema sea la mínima posible. Así una proteína cuyo exterior esté formado de residuos iónicos se verá recubierta de una capa de cargas electrostáticas. Esta proteína no penetrará la matriz lipídica o aceitosa de la membrana y solo se encontrará débilmente unida a ésta, o sea, que será una proteína periférica. Por otro lado una proteína integral puede tener una estructura con dominios hidrofóbicos e hidrofílicos dispuestos de manera que la molécula atraviese completamente la membrana y exponga un extremo al ambiente interno y otro al externo de la célula. También hay que consi-

derar inter-acciones proteína-proteína donde una proteína periférica puede asociarse de una manera específica a una integral o donde dos o más proteínas integrales son sub-unidades que se juntan para formar un complejo funcional en la membrana. Ejemplos de éste último tipo de interacción lo serían el receptor de acetil-colina (que se compone por lo menos del receptor propio y la colinesterasa) y quizás también los componentes de los canales iónicos de la membrana del nervio.

El mosaico fluido que se ha descrito implica que la membrana no presenta un orden estricto, sino una estructura variable, aperiódica y al azar. Esto implica que no puede existir orden a corto plazo, el cual obviamente existe, como ejemplo, entre los elementos de la cascada de electrones en la mitocondria. También es obvio que en las sinapsis nerviosas existe un orden a largo plazo. Este orden posiblemente se mantenga a través de múltiples interacciones a corto plazo o de algún factor extrínseco a la membrana que ejerza su efecto de forma múltiple y periódica.

¿De qué le sirve al médico tener un conocimiento tan aparentemente esotérico como lo es el de la estructura de la membrana?

Para entender mejor con que trabaja y poder así racionalizar mejor sus modalidades terapéuticas. El cáncer, sea o no una enfermedad con afectación primaria de la membrana tiene una de sus principales manifestaciones a nivel de esta. Quizás esta enfermedad se pueda controlar alterando las características de la célula para rendirla no invasiva, mientras que ahora la mayoría de la quimioterapia citotóxica se dirige hacia el mecanismo reproductivo de la célula.

La aspirina produce sus estragos en la mucosa gástrica porque al pH bajo del estómago se mantiene en forma asociada y así es soluble en la fase lipídica de la membrana. Al penetrar la célula se encuentra en un ambiente alcalino, se ioniza y la destruye. Dicho sea de paso que al inhibir la síntesis de prostaglandinas, es probable que parte de la acción antiflogística de la aspirina esté asociada a fenómenos que incumben la estabilidad membranal. La utilidad de los anestésicos locales dependen también de sus características de solubilidad y grado de ionización, características éstas que determinan su penetrabilidad en el nervio y su posterior inactivación del mismo. Nuestros sentidos del olfato, gusto y visión dependen de fenómenos que inician en membranas receptoras especializadas. Resulta que el 90% o más de la proteína de los bastones (o fotorreceptores) de la retina está compuesta por rodopsina, el pigmento fotosensible. La rodopsina se compone de una molécula de vitamina A unida a la opsina, una proteína. El complejo sufre una serie de alteraciones específicas en presencia de un fotón de luz y a través de efectos cooperativos en la membrana amplifica esta señal inicial. Para el gusto y el olfato existen proteínas integrales capaces de formar complejos débiles con sustancias estimulantes. Al formarse el complejo se altera el potencial de óxido-reducción del receptor, cambia la conformación del mismo y se altera la permeabilidad iónica de la membrana, dando inicio así al estímulo nervioso. Cuando en el curso de una terapia anticancerosa se utilizan ciertas drogas como la penicilamina, que tienden a la reducción de proteínas, con la consecuente exposición de grupos sulfhidrílicos, el paciente entra en un estado de

agusia. En estos casos se restablece la conformación proteica utilizando iones de cobre o zinc para oxidar de nuevo estos grupos y se restaura el sentido del gusto.

La transmisión nerviosa misma hace destacar el nivel de complejidad y especialización de la membrana. El impulso nervioso es un fenómeno puramente de membrana, residiendo en ésta todos los mecanismos necesarios para la propagación regenerativa del potencial de acción. Los medios intra y extra-celulares son solo de soporte. Y así los ejemplos posibles son infinitos.

No ha sido el propósito de este artículo ser exhaustivo en materia de función, estructura o patología de membrana. Solamente se ha buscado hacer algunas generalizaciones (con pleno conocimiento de que en la ciencia las generalizaciones siempre son peligrosas) a modo de preámbulo a un próximo artículo que tratará exclusivamente sobre receptores y la patología que acarrearán los desórdenes de éstos. El propósito del artículo se considera logrado si el lector

ahora desarrolla un concepto de la membrana como un ente dinámico, un mundo complejo y variable de acuerdo a las exigencias funcionales del microcosmo celular a quien rodea.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Anfinsen, C. B., The Formation and Stabilization of Protein Structure, *Biochem. J.*, Vol. 128, 737-749, 1972.
- 2.— Bretscher, M. S., Membrane Structure: Some General Principles, *Science*, Vol. 181, 622-629, 1973.
- 3.— Kolata, G. B., Coronary Artery Spasms and Heart Disease, *Science*, Vol. 208, 1127-1132, 1980.
- 4.— Cooper, R. A. y Shattil, S. J., Membrane Cholesterol — Is Enough Too Much?, *NEJM*, Vol. 302, 49-51, 1980.
- 5.— Stuart, M. J., et al., Effect of Cholesterol on Production of Thromboxane B<sub>2</sub> by Platelets In Vitro, *NEJM*, Vol. 302, 6-10, 1980.
- 6.— Oldfield, E., Are Cell Membranes Fluid?, *Science*, Vol. 180, 982-983, 1973.
- 7.— Singer, S. J. y Nicolson, G. L., The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes, *Science*, Vol. 175, 720-731, 1972.