

**LA MEMBRANA CELULAR (FRONTERA BIOLÓGICA):
¿UN LÍMITE DE DISCONTINUIDAD ENTRE LA MATERIA VIVA Y LA MATERIA
“INERTE”?**

RAFAEL MARÍA ZAMORA PRIETO



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS
ESCUELA DE FILOSOFÍA
MAESTRÍA EN FILOSOFIA
BUCARAMANGA
2016**

**LA MEMBRANA CELULAR (FRONTERA BIOLÓGICA):
¿UN LÍMITE DE DISCONTINUIDAD ENTRE LA MATERIA VIVA Y LA MATERIA
“INERTE”?**

RAFAEL MARÍA ZAMORA PRIETO

**Proyecto de grado presentado como requisito para optar al título de
MAGISTER EN FILOSOFÍA**

Director

JORGE FRANCISCO MALDONADO SERRANO

Doctor en Filosofía



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS

ESCUELA DE FILOSOFÍA

MAESTRÍA EN FILOSOFIA

BUCARAMANGA

2016

DEDICATORIA

A ti mi Bella Carnitina por tu inmensa Paciencia,
Respeto, Tolerancia y ante todo por
Tu Inconmensurable Amor;
Con mucha Pasión para ti July,
Mi Encantadora Esposa

A mis padres, Georgina y Rafael (...donde quiera que estés viejo...), Que con
Aciertos y Equivocaciones me han Amado.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA (UNAB) - Colombia, Doctor Juan José Rey Serrano Señor Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, por el tiempo laboral permitido para poder asistir a las sesiones de la maestría.

GLORIA INES ARENAS LUNA, Profesora de la Universidad Autónoma de Bucaramanga y ante todo amiga, por su apoyo no solamente laboral sino afectivo y por nuestras charlas filosóficas acerca de las “verdades” de la ciencia y lo más importante de la verdadera esencia del existir humano.

JORGE FRANCISCO MALDONADO SERRANO, Profesor Universidad Industrial de Santander y director de la tesis, por acompañarme en este proceso de inmersión en los caminos sinuosos del saber humano y en especial en la fenomenología de la membrana celular, pero aún más relevante, permitirme conocer algunas facetas de sus cualidades humanas.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. PERSPECTIVA FILOSOFICA DE ELEMENTOS QUE DEFINEN Y DIFERENCIAN LA VIDA DE LO INANIMADO. ¡UNA ORQUESTA ES LA MEMBRANA CELULAR!	22
1.1 IDEAS FILOSOFICAS SOBRE ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LAS SUBSTANCIAS Y SU RELACIONES CON EL CONCEPTO DE MEMBRANA CELULAR	24
1.1.1 La filosofía de la termodinámica y del caos en la interpretación del fenómeno vida según Schrödinger, Prigogine y/o Stengers. ¿Qué acontece con las membranas celulares?	32
1.1.2 La aparente complejidad caótica de las membranas biológicas	39
1.2 ¿LA MEMBRANA CELULAR UNA ORQUESTACIÓN UNI-POLIFONICA DE RITMOS MOLECULARES?: UNA MIRADA DELEUZIANA.	40
1.3 ¿LA ORQUESTACIÓN UNI-POLIFÓNICA DE LA MEMBRANA CELULAR UNA AUTOPOIESIS MOLECULAR (AGENCIAMIENTO TERRITORIAL)?	49
2. UNA MIRADA AL CONCEPTO DE LÍMITE CELULAR (MEMBRANA) DESDE EL ÁMBITO DE LAS CIENCIAS NATURALES	51
2.1 EL ESTUDIO DE LAS MEMBRANAS CELULARES	52
2.2 COMPONENTES ESTRUCTURALES DE LAS MEMBRANAS CELULARES	55
2.2.1 Componente lipídico	56
2.2.1.1 Estructura de los ácidos grasos	57
2.2.1.2 Estructura del colesterol	58
2.3 COMPONENTE PROTEICO DE LA MEMBRANA	59
2.4 ENFOQUE DEL MODELO DE MOSAICO FLUIDO EN LA MEMBRANA CELULAR	61

2.5 UNA NUEVA PERSPECTIVA COMPLEMENTARIA DEL MODELO DE MOSAICO FLUIDO: MICRODOMINIOS LIPÍDICOS O BALSAS LIPÍDICAS (“LIPID RAFTS”)	63
2.5.1 Microdominios lipídicos y eventos biológicos	68
2.5.2 Antecedentes de estudios sobre las plataformas de lípidos	71
3. MEMBRANAS CELULARES UNA SIMBIOSIS MOLECULAR TERRITORIAL: ¡NICHOS QUE DELIMITAN EL NICHOS DE UNA VIDA!	79
3.1 LOS PROBLEMAS DE LA SEMEJANZA, LA REPRESENTACIÓN Y LA EVOLUCIÓN NEODARWINIANA EN LA MIRADA DE LAS CIENCIAS NATURALES A LA MEMBRANA CELULAR	80
3.2 MEMBRANA CELULAR UN NICHOS TERRITORIAL QUE DELIMITA, SIENDO SIMULTÁNEAMENTE PARTE Y CONTRAPARTE DEL NICHOS DE UNA VIDA	87
BIBLIOGRAFÍA	97
ANEXOS	111

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquemas de los modelos estructurales y funcionales para una membrana celular. a. Modelo de bicapa, y b. Modelo del mosaico fluido	55
Figura 2. Movimientos generales que presentan los lípidos de membrana	62
Figura 3. Esquemas propuestos de arquitecturas moleculares. A la izquierda y en centro el colesterol y la lactoceramida respectivamente, y a la derecha la arquitectura del fosfoglicérido. La hélice alfa de las proteínas es considerada como un cilindro	63
Figura 4. Modelo de los arreglos espacio-temporales de los lípidos que determinan los estados biofísicos de la membrana	64
Figura 5. Eventos biológicos donde se ha encontrado evidencia que los microdominios están involucrados	69
Figura 6. A través de la técnica de microscopía de fluorescencia por resonancia se observa la compartimentalización de lípidos. A la izquierda una lactoceramida con acil de 12 carbonos, y a la derecha una lactoceramida con acil 16 carbonos. El estudio fue realizado <i>in vivo</i> con miocitos musculares a 23°C	73
Figura 7. Flujo a través de una membrana homogénea entre dos soluciones con diferente concentración	76

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características generales de las fases biofísicas	64
Tabla 2. Procesos de transducción mediados por diferentes tipos de “lipid rafts”	70
Tabla 3. Ejemplos de agentes patógenos que atacan las células huésped vía balsa lipídicas	71

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. Figuras y tablas de la estructura molecular de las membranas citoplasmáticas	112
ANEXO B. Figuras, gráficas y tabla sobre los microdominios lípidicos “Lipid Rafts”	119

RESUMEN

TÍTULO: LA MEMBRANA CELULAR (FRONTERA BIOLÓGICA): ¿UN LÍMITE DE DISCONTINUIDAD ENTRE LA MATERIA VIVA Y LA MATERIA “INERTE”?

AUTOR: RAFAEL MARÍA ZAMORA PRIETO **

PALABRAS CLAVES: Membrana celular, límite, materia viva e “inerte”, territorio, maquina, oscilador.

DESCRIPCION

¿Dónde termina la vida? Este interrogante tiene de manera implícita el concepto de límite entre la materia animada e “inanimada”. La ciencia ha demarcado dicha frontera en la membrana citoplasmática teniendo en cuenta que la unidad estructural-funcional de cualquier ser vivo es la célula. Las pesquisas sobre las membranas se han centrado bajo la luz de la modernidad, reduccionismo y predictibilidad de los fenómenos.

Partir del supuesto de que ésta es un límite ya es un equívoco atribuible a una tradición de pensamiento en ámbitos diferentes de la biología; observarla como una “frontera” entre la materia viva y no viva sin tener en cuenta el flujo constante de materia-energía que sucede entre la membrana con el interior y el exterior de la célula, junto a la auto-organización propia de la misma (autopoyesis), es ahondar aún más el sesgo de comprensión del fenómeno. Por otro lado, no existe un trasfondo real de diferencias entre los componentes moleculares del Líquido Extracelular y el Líquido Intracelular respecto de los constituyentes de la membrana; ver a ésta como una máquina de engranajes acoplados no es adecuado y sería mejor verla como una máquina oscilante de máquinas osciladoras (concepto deleziano).

La membrana debería, quizás, ser mirada como un territorio espacio-temporal (concepto deleziano) que sufre territorialización y desterritorialización de sus máquinas con otros territorios; un nicho molecular que hace parte de un nicho mayor que denominamos célula, singularidad de orden y cumple función de límite, pero de *una vida* respecto de *otras vidas* y del entorno externo dominado por el caos. El enfoque de las ciencias a la membrana está profundamente influenciado por las ideas evolucionistas, eventos jerárquicos que conducen a su selección por fuerzas exclusivamente ajenas a ellas (exogenia), direccionalidad hacia el “perfeccionamiento” de la vida, como si los organismos no presentaran fuerzas intrínsecas (endogenia).

* Tesis de Maestría en Filosofía.

** Escuela de Filosofía, Facultad de Ciencias Humanas. Director Jorge Francisco Maldonado Serrano Ph.D.

SUMMARY

TITLE: THE CELL MEMBRANE (BIOLOGICAL BORDER): THE BOUNDARY BETWEEN LIVING AND "INERT" MATTER?*

AUTHOR: RAFAEL MARÍA ZAMORA PRIETO**

Keywords: cell membrane, border, living matter and "inert" matter, territory, machinic, oscillator.

DESCRIPCION

Where does life end? This question implicitly has the concept of boundary between animate and "inanimate" matter. Science has demarcated such border in the cytoplasmic membrane considering that the structural-functional unit of any living being is the cell. The investigations regarding the membranes have only in the light of modernity; reductionism and predictability of phenomenon.

The assumption of a boundary is a mistake attributable to a tradition of thoughts at areas different from biology; to observe it as a "border" between living and nonliving matter regardless of the constant flow of matter-energy that occurs between the membrane, inside and outside the cell, together with its self-organization (autopoiesis), shows how deeply biased the understanding of the phenomenon. On the other hand, there is no real background of differences between molecular components of Extracellular Liquid and the Intracellular Liquid regarding the membrane constituents. To see it as a matched gear machine is not suitable. Instead, it would be better to see it as an oscillating machinic unit of some oscillator machinic units (Deleuzean concept).

The membrane should, perhaps, be regarded as a space-time territory (Deleuzean concept) which constantly suffers territorialization and deterritorialization of their machinic units with other territories; molecular niche that is part of a larger niche defined as cell, an order singularity and serves as a border, but of *a life* regarding other lives and of the external environment dominated by chaos.

The approach of the sciences to the membrane is deeply influenced by evolutionary ideas, which aim to reduce everything to a series of hierarchical that lead to their selection by forces exclusively outside them (exogeny), resulting in the directionality conjecture heading for the "improvement" of life, as if organisms did not count on intrinsic forces (endogeny).

* Master's thesis in Philosophy.

** School of Philosophy, Faculty of Human Sciences. Director Jorge Francisco Maldonado Serrano Ph.D.

INTRODUCCIÓN

Con la llegada a la palestra pública de la biología en el siglo XIX surgen cuestionamientos como: ¿Qué es la vida?, ¿Cuáles son sus límites? y ¿dónde inicia dónde termina?, interrogantes que involucran la misma existencia del hombre y que subyacen históricamente en el estudio y análisis no sólo de la filosofía sino de los quehaceres científico, teológico y artístico. Es así que en la búsqueda por desentrañar el misterio del fenómeno de la vida, las ciencias naturales a lo largo de más de dos siglos, con el advenimiento de nuevas técnicas, han logrado discernir muchas características estructurales y funcionales de la unidad básica que constituye a todos los seres vivos denominada célula.

Hemos “entendido” que la Materia-Energía (M-E) al combinarse, mezclarse y agruparse de maneras distintas y diversas generan propiedades fisicoquímicas nuevas (propiedades emergentes), que van más allá de la mera suma de características individuales de las piezas que las conforman como por ejemplo, la división del trabajo que conduce a realizar los procesos de forma más efectiva y eficiente, la célula al ser un macro conglomerado de moléculas no es ajena a este fenómeno de la M-E; de esta manera las membranas celulares juegan un papel transcendental de separación y de delimitación entre el “mundo inerte” y el mundo que llamamos vivo. ¿Cuál es el límite fisicoquímico y/o biológico mínimo donde se inicia la vida en un marco de referencia espacio-tiempo y por qué?, es un problema que me he atrevido a denominar demarcación molecular mínima para la vida.

En biología, el modelo más plausible que explica la estructura y por tanto la funcionalidad de la membrana es el llamado mosaico fluido, propuesto en 1972 por S. Singer y G. Nicholson. Éste plantea la existencia de una barrera semipermeable tanto física como química entre el interior de la célula y su entorno, en el modelo la membrana celular está distribuida en un patrón arquitectónico de

bicapa constituida por lípidos (estáticos, uniformes e inalterables) y que a su vez contiene una serie de proteínas que realizan las conexiones necesarias e indispensables de flujo de M-E entre lo vivo y “lo no vivo”, lo que permite mantener las diferencias (gradientes) para que el compartimento celular manifieste las características fundamentales que se consideran debe presentar un ser vivo: Nacer, Crecer, Reproducir y Morir.

Durante los últimos siete lustros, hemos aprendido que no hay uniformidad en la membrana, existen sectores dentro de las mismas que son diversos en composición y función, hecho que podría explicar la variedad de formas celulares. Hay un glucocáliz exterior (carbohidratos anclados a la membrana que están activamente conectados de forma funcional con la matriz extracelular y su entorno próximo), que las dos monocapas difieren en sus constituyentes lipídicos y que hay un flujo dinámico de M-E entre ambas, que las proteínas inmersas o interactuando con ésta difieren en su funcionalidad en respuesta a los lípidos y/o carbohidratos que las rodean; en otras palabras, la multifuncionalidad estructural de arquitecturas moleculares sencillas que al combinarse de manera diferencial dan como resultado pautas complejas de respuesta o expresión, que son adaptaciones (flexibilidad) al entorno externo como interno del fenómeno de la vida, un juego a nivel microscópico.

Precisamente un sector de la academia científica basándose en estas últimas evidencias ha propiciado un novedoso enfoque del modelo de mosaico fluido, que a mi modo de ver no es un nuevo modelo sino más bien una visión complementaria del prototipo inicial de membrana, esta perspectiva es conocida como microdominios lipídicos o balsas lipídicas (“Lipid Rafts” o solamente “Rafts”)

El modelo antes descrito sobre la membrana es un buen abordaje desde el punto de vista de la biología, pero qué sucede con la física y con la química, si es que podemos separarlas. El concepto de mosaico (mezcla) fluido implica que algo

(molécula, átomo y/o ion) que se encuentra en menor proporción (“soluto”) se mueve entre otro algo que está en mayor proporción (“solvente”); Sabemos que las moléculas que hacen parte de la membrana rotan, se trasladan y se intercambian entre las dos capas, ¿cuál es solvente y cual es soluto? Esta pregunta que parecería no relevante pero que determina en últimas esa característica vital, de momento la respondemos como la semipermeabilidad, sin la cual no existiría el equilibrio dinámico de M-E entre lo inerte y “lo no inerte”. ¿Es posible que desconozcamos aun componentes de la membrana que explicarían, de forma más admisible, esta movilidad inherente de la misma? y/o ¿Qué los abordajes científicos actuales a la membrana sean insuficientes para en verdad “acercarnos” a comprender este fenómeno tan complejo y sea necesario enfoques provenientes de otras áreas del saber humano como la filosofía e incluso el arte?

Parafraseando algunas ideas presentadas en el libro “*What is life*” Schrödinger (1995), “la vida parece no obedecer las leyes de la termodinámica, dado que los organismo y sus células parecen ser muy estables, ordenados y funcionales, evitando así por un largo tiempo evadir la ley entrópica (segunda ley) y la estabilidad o balance térmico (entalpía, primera ley). Únicamente se verifica orden y estabilidad cuando existe gran cantidad de átomos interactuando unos con otros de manera específica (ejemplo de esto son las membranas), lo que sucede en un organismo o en una célula, pero a nivel microfísico las partículas elementales poseen movimiento estocástico, implicando choques y fricciones entre éstas, lo que permite que diferentes formas de energía se transformen unas en otras (movimiento), conllevando así a que todas las formas de energía se conviertan en últimas en energía térmica, decaimiento hacia la máxima entropía; la materia viva consigue disipar energía térmica al entorno, aprovechando de manera más eficiente otros tipos de energía (lumínica, química, eólica e.tc...), manteniendo el desorden en el entorno que la rodea como si fuera a propósito, concepto muy relacionado con una “actividad inmanente” y de un “auto” por parte del viviente” (Gutberlet, 2003)”.

La paradoja entre el orden macrofísico a partir de un desorden microfísico se trata de zanjar con la teoría del caos; Prigogine y/o Stengers en algunos de sus trabajos comprendidos entre la década de los 70 a la primera parte de la primera década del siglo XXI presentan una visión de esta teoría y las relaciones con aspectos termodinámicos que podrían darnos una explicación de la quimera que es la vida, a continuación haré una breve interpretación de ciertas concepciones sobre la vida planteadas por estos autores y que considero relevantes para mi trabajo académico: “No se requiere conocer al detalle cada una de las variables que afectan un fenómeno físico ni mucho menos involucrar cada una de las partes que lo componen y que están implicadas, basta con involucrar algunas variables en una serie de fórmulas para originar desorden (caos), el cual con el paso del tiempo ocasionara de manera espontánea orden y simetría (fenómenos termodinámicos alejados del equilibrio térmico y denominados en física singularidad); este enfoque conduce a ver al ser viviente como un todo (holístico), no es solamente un conjunto de átomos sino una singularidad compleja y autónoma en el tiempo, la vida no “actúa” linealmente y es inestable (equilibrio dinámico), lo que induce a la variabilidad y adaptabilidad de la estructura-función, algo propio de ésta. La vida no escapa de las leyes de la termodinámica, éstas son inevitables en todo el universo, al menos eso creemos, hay una direccionalidad del tiempo en obediencia a la entropía que no implica que se pueda predecir el destino o propósito de la vida, dado que también es un sistema dinámico que está abierto a constantes transformaciones y al incremento del grado de complejidad de la misma”

No todo sistema complejo es caótico, pero al parecer esta aproximación intelectual sería la más adecuada para tratar de descifrar el fenómeno de la vida. La propiedad emergente de la materia viva de la auto-organización (relacionada con el proceso de supervivencia del organismo y por lo tanto de la especie) y por ende de adaptación a su entorno, es una características típica de los sistemas complejos, pero incluso caóticos, dado que “la adaptabilidad no puede ser

predicha ni determinada a partir de las condiciones iniciales del sistema, surge dependiendo de las circunstancias que rodean el proceso en cada paso, conduciendo a un resultado insospechado que puede alterar los eventos iniciales del propio sistema o de otros que surjan de éste” (CEPAL). Basado en los párrafos anteriores es plausible considerar a toda membrana biológica, incluida la celular o citoplasmática, como un sistema complejo-caótico “inmerso” en un sistema complejo-caótico “superior” llamado célula.

El surgimiento de esa auto-organización está vinculada por las interacciones dinámicas (movimientos) en red entre sus partes microfísicas con su entorno fisicoquímico local, microestado (interrelaciones) que es el producto de las interacciones, permitiendo de esta manera la aparición de un patrón global que denominamos fenómeno, por lo tanto una célula (fenómeno) es el patrón que emerge como resultado de todos sus materiales (átomos y/o moléculas) interactuando e interrelacionan en subredes locales, todas estas acciones y relaciones establecen un territorio molecular (el concepto de territorio de Deleuze y Guattari); visto de esta manera las membranas celulares serían subredes que interactúan constantemente con otras subredes o territorios moleculares del sistema celular interno y/o externo como ejemplo: membrana citoplasmática - cito esqueleto, membrana citoplasmática - matriz extracelular, membrana citoplasmática - membrana de vesículas por mencionar algunos; de igual manera podemos escalar este concepto entre células como redes sub-locales (territorios) de las cuales emerge un organismo y así consecutivamente.

La auto-organización por redes de interacciones e interrelaciones con su entorno externo y/o interno que acontecen en una célula son solamente posibles por hallarse la membrana celular, la cual enmarca un territorio de existencia celular (¿un grado de existencia?), concepto que iría más allá de este nivel de organización debido a que implicaría también, las membranas subcelulares e incluso un organismo multicelular; este último sería el resultado de la

especialización celular en respuesta a los escalones de plegamiento de las tres láminas de tejidos originarias o primogénitas (endodermo, mesodermo y ectodermo, que son membranas), las cuales constituyen en la mórula (fase inmediatamente posterior de desarrollo del cigoto). En otras palabras, es “involución” (planteamiento de Deleuze): un “el eterno volver” a patrones repetitivos estructurales y funcionales que permiten la diferenciación y variabilidad que observamos en la vida, este concepto es más endogénico, propio (“inmanente”) de *un ser vivo* o de *una vida*, y no tanto exogénico (propiciado desde el exterior de *una vida*); son los factores exogénicos que determinan la selección y soportan la visión evolucionista de la vida, la teoría de la evolución actual es el producto del pensamiento reduccionista de las ciencias naturales cuyo fundamento bautismal es el mecanicismo cartesiano, la predictibilidad de todo; los conocimientos actuales que dan soporte a las teorías de la mecánica cuántica, caótica y de cuerdas refutan fuertemente esta seguridad y la ponen en tela de juicio, sólo basta con observar la complejidad e incertidumbre del mundo en todos sus ámbitos socioculturales y naturales.

Al observar con detenimiento los componentes materiales de la membrana celulares, éstos no difieren en gran medida de los presentes en el medio extracelular o intracelular salvo en concentraciones e interacciones fisicoquímicas que determinan el arreglo espacio-temporal de este macro conglomerado molecular; “Deleuze utiliza un concepto “zona de indiscernibilidad” para explicar que dos cosas de diferente naturaleza (“zonas muy determinadas”) pueden perfectamente entrar en una zona de baja distinción entre sí, aunque cuando se examinan lejos del contacto con las otras cosas que las tocan, parecieran ser perfectamente únicas y aisladas” (comunicación personal con el Profesor Jorge F. Maldonado Ph.D y escrito *Del Ritorno Deleuze*).

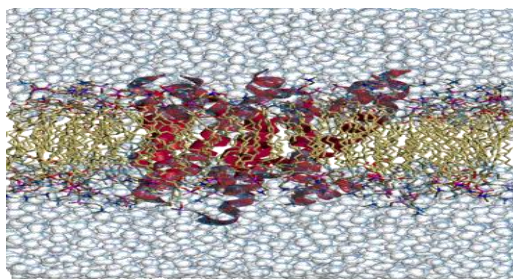
Parecería que las ciencias naturales dan por sentado una separación entre el medio exterior de la célula y su medio interior (¿los medios son lo verdaderamente

importante para ser estudiado por la biología?), segregación dada por la membrana celular que jugaría un papel de mero límite entre objetos de manera artificial, un planteamiento que para mí sería muy reduccionista de las funciones de la membrana; preguntas como: ¿La membrana citoplasmática hace parte de la célula y/o no hace parte de la misma? y ¿la membrana determina a la célula y su entorno más próximo, y estos dos aspectos a su vez la determinan? Aparentemente son evitadas por la biología, debido tal vez a su dificultad para ser explicadas o por que no se ha detenido en ello. En verdad hay en discontinuidad fisicoquímica entre el medio interno y medio externo celular propiciado por la membrana, o simplemente hemos dado por hecho esta fachada de conocimiento sin tener pruebas fehacientes por nuestro desdén intelectual y/o limitación tecnológica a la fecha, y/o en respuesta a tradiciones de pensamiento que nos es impuesta por intereses que van más allá de lo que la cotidianidad nos permite vislumbrar, interés que implicarían, tal vez, la justificación de ciertas ideologías como por ejemplo la propiedad privada, límite entre lo público y lo privado.

Con el propósito de analizar de modo multidisciplinar el concepto de límite celular (membrana citoplasmática o celular) como frontera divisoria entre lo vivo y no vivo ("inerte"), y si ésta puede ser tomada como un límite de discontinuidad entre las dos categorías. En primera instancia indagare en el campo de la filosofía los elementos centrales que según algunos pensadores definen y diferencia la vida de la no vida; enseguida revisare con mayor profundidad los trabajos realizados por ciertos filósofos que han tratado de discernir una discontinuidad y/o continuidad entre la materia "inerte" y la materia viva como también, la auto-organización presente en la materia viva aun en contra de las leyes de la termodinámica, y la implicación caótica que aparentemente es inherente a *una vida*, para tales propósitos revisare ideas de Schrödinger, Prigogine, Stengers, Foucault y Bunge; asimismo rastrearé el concepto de autopoiesis (relacionado con la auto-organización) planteado por Francisco Varela y Humberto Maturana, y concentraré mis esfuerzos en el escrito *Del Ritornelo* de Gilles Deleuze.

A continuación, efectuare una revisión bibliográfica que rastre el concepto de límite celular bajo la luz de las ciencias naturales contemporáneas en los marcos físico, químico y biológico que han tratado de dar una explicación plausible a la estructura, función y dinamismo de las membranas biológicas, en especial la membrana celular o membrana citoplasmática (citosólica). En la última parte de este escrito con base en los dos primeros capítulos, comparare los elementos principales de la idea de frontera celular y su implicación de continuidad y/o discontinuidad entre la materia animada y la materia “inanimada” (“inerte o no viva”) en las perspectivas filosóficas y científicas que fueron reconstruidas, sin perder de vista que estas ideas reconstruidas tienen a su vez implicaciones profundas en la concepción de lo que definen y diferencian lo vivo de “lo no vivo”.

**1. PERSPECTIVA FILOSOFICA DE ELEMENTOS QUE DEFINEN Y
DIFERENCIAN LA VIDA DE LO INANIMADO. ¡UNA ORQUESTA ES LA
MEMBRANA CELULAR!**



“If we imagine a single particle placed at the very point of contact, it will be drawn upon by three different forces, whose directions lie in the three surface-planes and whose magnitudes are proportional to the specific tensions characteristic of the three interfacial surfaces. Now for three forces acting at a point to be in equilibrium they must be capable of representation in magnitude and direction, by the three sides of a triangle taken in order, in accordance with the theorem of the Triangle of Forces. So if we know the form of our drop as it floats on the surface, then by drawing tangents from the point of mutual contact, we determine the three angles of our triangle, and know therefore the relative magnitudes of the three surface-tensions proportional to its sides. Conversely, if we know the three tensions acting in the directions P, R, S, we know the three sides of the triangle, and know from its three angles the form of the section of the drop. All points round the edge of the drop being under similar conditions, the drop must be circular and its figure that of a solid of revolution from this, we learn the following important and useful deductions: three forces can only be in equilibrium when each is less than the sum of the other two; otherwise the triangle is impossible. In the case of a drop of olive-oil on a clean water surface the relative magnitudes of the three tensions at 15 degrees are nearly as follows: Water-air surface 59, Oil-air surface 25, Oil-water surface 16. No triangle having sides of these relative magnitudes is possible and

no such drop can remain in existence” D’Arcy Thompson . *On Growth and Form*, 1917.

En la primera parte del capítulo hago una exploración corta de algunas ideas del ámbito filosófico, que considero relevantes, sobre las características que dictaminan y contrarrestan a una sustancia viva versus una sustancia inanimada¹, particularidades como son el movimiento vs la quietud, el orden (forma) vs el desorden, lo simple vs lo complejo² y la organización vs el caos³. Características que en gran medida son posibles por la compartimentación de soluciones acuosas dada por un conjetural límite entre éstas llamado membrana biológica; fronteras que al parecer están en constante movimiento y que a su vez son ordenadas, complejas y organizadas.

Proseguiré con mis interpretaciones de un aspecto termodinámico tratado en el libro de Erwin Schrödinger titulado *qué es la vida* (“*What is life*”, 1995), el cual está relacionado con la aparente contradicción entre la organización funcional de las sustancias⁴ con vida respecto a las leyes de la termodinámica que rigen las sustancias inanimadas y que direccionan a ésta última hacia el caos; a continuación revisaré, tangencialmente, el intento de mediar entre la supuesta evasión de los principios termodinámicos por parte de la materia viva realizado por Llya Prigogine e Isabelle Stengers en unos cuantos de sus trabajos, quienes tienen en cuenta en esta mediación la teoría caótica⁵. Ambos enfoques presentan

¹ Sustancia inanimada, inerte o no viva.

² Complejo o *complexus* (tejido), constituido por varias partes y cuyo resultado total no solo es la suma de esas partes sino todas las interacciones existentes y posibles entre ellas como también, las que resulten emergiendo en el proceso de desarrollo del mismo objeto o evento.

³ Referido a la teoría del caos.

⁴ Sustancia o materia informada.

⁵ La teoría del caos es la denominación popular de la rama de las matemáticas, la física y otras ciencias (biología, meteorología, economía, entre otras) que trata ciertos tipos de sistemas complejos y sistemas dinámicos muy sensibles a las variaciones en las condiciones iniciales. Pequeñas variaciones en dichas condiciones iniciales pueden implicar grandes diferencias en el comportamiento futuro, imposibilitando la predicción a largo plazo. Esto sucede aunque estos sistemas son en rigor determinísticos, es decir; su comportamiento puede ser completamente determinado conociendo sus condiciones iniciales. (es.wikipedia.org).

aspectos eximios que, según mi opinión, podrían esclarecer de manera más satisfactoria las peculiaridades que rigen la vida, las cuales implican “ver” a un ser vivo como un sistema complejo y caótico, incluyendo sus fronteras de “diferenciación” entre la materia animada e inerte, las membranas.

En última instancia, presentaré una pesquisa detallada del escrito *Del Ritornelo* de Gilles Deleuze fijando la atención en el concepto de "zona de indiscernibilidad" que trata de explicar que dos cosas de diferente naturaleza (“zonas muy determinadas”) pueden perfectamente entrar en una zona de baja distinción entre sí, idea que confrontare en el tercer capítulo con la supuesta discontinuidad entre la materia “inerte” y la materia viva dada por la presencia de una frontera aparente, consideración actual de las ciencias naturales. Como la membrana es ordenada y esta característica parecería manifestarse de forma “inmanente” a ésta, rastrearé el concepto de autopoiesis relacionado con la noción de auto-organización, planteado por Francisco Varela y Humberto Maturana en algunas de sus disertaciones.

1.1 IDEAS FILOSOFICAS SOBRE ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LAS SUBSTANCIAS Y SU RELACIONES CON EL CONCEPTO DE MEMBRANA CELULAR

En seguida hare una corta exploración de ciertas meditaciones filosóficas acerca de algunas características de “las sustancias vivas versus las inanimadas” las cuales considero pertinentes (ver capítulo tres), debido a que según la ciencia actual son parte integral de la frontera fisicoquímica llamada membrana biológica, y a su vez estas particularidades determinan en gran medida la posibilidad de “existencia” de la unidad estructural-funcional denominada célula (“eso es lo que se cree en la actualidad”); para esto emplearé como base un escrito de Albert Gutberlet, también realizaré comentarios y reflexiones personales sobre la temática que es presentada.

“Los presocráticos vieron la distinción fundamental en el movimiento. Aquello que está en movimiento, es vivo, aquello que permanece fijo, está muerto. Por ello, llamaban “alma” o principio vital aquel elemento que consideraban el más móvil. Ahora, dado el hecho que todas las cosas se mueven de alguna manera, ellos llegaron a una especie de “hilozoísmo”, es decir: toda la materia está animada”⁶.

El desplazamiento de la materia en un lapso de espacio-tiempo propiciado desde el interior de una substancia, “inmanente” a ésta, es propio de la substancia con vida a diferencia de la substancia inerte, a este desplazamiento lo denominamos hoy en día como automovimiento⁷. Los componentes moleculares de las membranas celulares presentan movimientos tanto intra-moleculares (desplazamiento cuántico de electrones de los átomos constituyentes y oscilaciones de sus núcleos) e inter-moleculares (ver capítulo dos), los cuales determinan en gran medida, al menos eso se cree, su orden arquitectónico-funcional; movimientos que al parecer son propios de sus constituyentes.

Es Santo Tomas de Aquino quien presenta una clasificación de la vida por grados de inmanencia: El grado inferior la vegetativa, seguido de la sensitiva (animales), a continuación, la humana y por último los grados superiores, los divinos. Bajo esta visión es el alma la encargada de adjudicar la interioridad de los seres vivientes, dado que ésta reúne toda la extensión de un cuerpo (forma) en una sola unidad individual, este tipo de pensamiento unitario concluye con la separación del individuo en el dualismo de Descartes, que es llamado mecanicismo geométrico.

⁶ GUTBERLET, Albert. Vida personal y vida biológica: continuidad o separación. México: Alfaomega, 2003. p.106.

⁷ *Movimiento* que tiene su fuente y causa en la cosa misma que se mueve. La concepción del automovimiento se opone a la del “impulso exterior” como supuestamente la única causa de los cambios que se operan en la naturaleza (www.filosofia.org/enc/ros/automov.htm/ diccionario de filosofía 1984:31)

“Él introduce dos cambios radicales que conciernen la comprensión de la vida: la exteriorización del cuerpo y la interiorización del alma. El cuerpo, para Descartes, es pura extensión, es decir, la negación más radical de la unidad (...). Podemos decir que el “cuerpo-máquina” de Descartes es la antítesis de la interioridad y de la inmanencia”⁸.

La “res extensae” hace referencia a lo material o corpóreo y sus propiedades como forma (geometría), tamaño, movimiento, cantidad e.tc..., que son el componente primo de la ciencia moderna (materialismo tanto determinístico como predictivo). La membrana está constituida por una cantidad de moléculas que difieren en ciertas propiedades fisicoquímicas (algunas ligeramente) tanto en cargas eléctricas, átomos que las constituyen, tipos y cantidad de enlaces, formas geométricas y/o masas moleculares entre otras; diferencias que “determinan” su arquitectura y al parecer permiten predecir su función de límite entre LEC y LIC⁹. El determinismo rampante de estructura-función que trata de explicar todo en las ciencias naturales, ¿En verdad dilucida la actividad de las membranas o sólo describe sus componentes moleculares?, componentes que no se diferencian en nada sí están en LEC o LIC o en la frontera entre ambos¹⁰.

La aparición del mecanicismo atómico, dado por el redescubrimiento del concepto de átomo, implicó una diferencia significativa con el pensamiento cartesiano, en la medida que recupera la idea de individuo como ente central de la vida al plantear la existencia de infinitas “res extensae” impenetrables que interactuando unas con otras, átomos, y que al manifestarse en el espacio (vacío) dan como resultado esta percepción de mundo.

⁸ Cfr. 6,108.

⁹ LEC (Líquido Extracelular) y LIC (Líquido Intracelular)

¹⁰ Ahondare con profundidad en los aspectos fisicoquímicos y biológicos de la membrana citoplasmática en el capítulo dos.

Leibniz advierte un problema serio para explicar la unidad del cosmos a partir del pensamiento mecanicista geométrico o atomista, debido que al ser meras extensiones de la red no pueden conformar por sí solas una substancia y mucho menos una unidad, por lo tanto, las cosas son sólo fenómenos mentales y que la “res cogitans”, como propiedad interna, da como resultados representaciones. ¿Las membranas biológicas (ejemplo la citoplasmática) son una percepción verdadera del mundo como resultado de las interacciones entre los átomos de las moléculas que las constituyen dando una unidad estructural-funcional diferencial entre LEC y LIC, o sólo son un fenómeno mental sin ningún asidero real?

“Kant advirtió de modo más agudo las contradicciones internas de la visión mecanicistas (...) la representación mecanicista de los vivientes no concuerda con nuestro conocimiento espontaneo de ellos. Los conocemos como un *todo*, cuyas partes no son plenamente inteligibles fuera del contexto total”¹¹.

En mi opinión los conceptos de *complejidad* y *autopoiesis*¹² están inmersos en las ideas de Kant, dado que conocemos al ser vivo como un todo y no por sus partes por separado, no como un conglomerado molecular dando como resultado una máquina, las propiedades de las substancias vivas (ejemplo la célula) no son la mera suma de las propiedades de sus parte sino mucho más; además es de resaltar que la célula parece tener un fuerza “inmanente” de auto ensamble y auto organización que son mantenidas y suceden dentro de un territorio (espacio-tiempo) por la presencia de una frontera o límite.

¹¹ Cfr. 6, 110.

¹² (*αυτο-ποίησις*, creación por sí mismo) neologismo propuesto en 1971 por los biólogos chilenos *Humberto Maturana* y *Francisco Varela* para designar la organización de los sistemas vivos en términos de una dialéctica fundamental entre estructura y función (<http://glossarium.bitrum.unileon.es/Home/autopoiesis>).

En la búsqueda de la comprensión del significado de la vida y en contraposición al mecanicismo que supuestamente elucidaba todo (contradictorio e insuficiente), Hegel explora más a fondo la vida del espíritu, el cual posee interioridad y es lo único existente (es el absoluto), todo es inmanente a él.

“En su filosofía de la naturaleza, el filósofo alemán reconoce la existencia de grados de ser y de vida, irreducibles entre sí, que sin embargo conservan (“aufheben”) en sí las formas inferiores, elevándolas (“aufheben”) a un nivel superior. Existe así una continuidad que abarca no solamente la vida consciente, sino también la vida puramente orgánica”¹³.

Este tipo de reflexión me hace cuestionar sobre la aparente discontinuidad entre la materia inerte versus la vida, sobre todo al pensar en la función delimitante o de separación de la membrana biológica respecto a este asunto; ¿la continuidad planteada por Hegel también incluye las moléculas y/o átomos? y ¿hay en verdad una discontinuidad entre lo vivo y no vivo demarcada por un límite?

“La vida como muchas otras realidades, entre ellas los colores, es un *fenómeno originario* (“Urphänomen”); es decir, una “intuición” que nos es dada, que no puede ser ulteriormente analizada, descompuesta, porque en sí es simple. La vida es algo que, en nuestro contacto con los vivientes, simplemente se nos manifiesta, se nos da en toda su simplicidad”¹⁴.

Según mi opinión en la anterior interpretación de un texto Goethe se encuentra inmerso el concepto de complejidad; si bien podemos ver a un organismo vivo como un conglomerado mecánico de meras moléculas que son aisladas del resto del mundo por límites también moleculares (membranas), esta aproximación al fenómeno vida es fragmentada e incompleta. No es posible descomponer la vida

¹³ Cfr. 6, 111.

¹⁴ Ibid., 13.

en engranajes o partes separadas y pretender comprenderla, dado que la suma y sinergia¹⁵ de sus partes permite la aparición de propiedades emergentes¹⁶ (ver párrafo que sigue), las cuales no son propias de una o algunas de sus partes por separado sino del acople funcional total de sus componentes; es así como la membrana celular y las otras membranas biológicas, supuestos límites entre lo vivo y no vivo (“discontinuidades aparentes”), serían unas especies de interfaces que están “medio vivas” o “medio muertas”, esta idea será desarrollada en la segunda parte de este capítulo.

“El concepto de propiedad emergente se aplica a cosas complejas o sistemas, no a cosas simples tales como se suponen lo son un electrón y campo gravitacional. Sea, pues, x una cosa (concreta) compleja, y sea P una propiedad de x . Entonces

- a) P es una propiedad resultante o hereditaria de x si y sólo si también algunos componentes de x poseen P ;
- b) P es una propiedad emergente o colectiva de x si y sólo si ningún componente de x posee P .

(...), al tiempo que supone que toda emergencia es explicable por el análisis de la totalidad emergente en sus componentes y las interacciones entre éstas. Por ejemplo, todo cuerpo transparente refracta la luz; la refracción no es solamente una propiedad global o sistemática, sino también una propiedad emergente, puesto que no la posee ninguno de los

¹⁵ La acción de dos o más causas cuyo efecto es superior a la suma de los efectos individuales: cooperación. En biología, la acción conjunta de dos o más órganos o formaciones anatómicas hacia un fin común. Se aplica a la acción de diversas sustancias sobre el metabolismo, de tal forma que cuando actúan conjuntamente el rendimiento es mayor que la suma de los rendimientos de cada una de ellas actuando por separado. En biomecánica, la actividad coordinada en un par de músculos antagonistas, o en uno agonista y otro antagonista, que produce un movimiento suave y bien controlado (www.biodic.net/sinergia). Concepto aplicable a que la célula y sus membranas no son sólo las moléculas individuales que las constituyen y el resultado de funciones no son solamente la suma de las propiedades fisicoquímicas individuales.

¹⁶Propiedad emergente (Organización): Cualidad esencial o atributo de una cosa que implica un proceso de autoorganización progresiva con una o más funciones de optimización, además de la de reducción de su propia entropía global. C. Monroy Olivares (www.jmcprl.net/PUBLICACIONES/F25/DICCIENCIAyTEC.pdf)

átomos que componen el cuerpo transparente. Sin embargo, esta propiedad emergente se explica por las propiedades eléctricas de los átomos y de la luz. Lo que vale para los sistemas físicos vale, *a fortiori*, para los sistemas químicos, biológicos y sociales”¹⁷.

La mayoría de membranas citoplasmática están polarizadas eléctricamente con una carga negativa en el interior celular, este potencial de membrana es clave para determinar funciones propias de estas fronteras, las cuales son “ajenas” a sus componentes moleculares individuales, propiedades emergentes tales: la excitabilidad¹⁸, el transporte sustancias a través de éstas (semipermeabilidad selectiva) y la capacidad de conversión de energía (química, eléctrica, lumínica, mecánica e.tc..), es decir un *transductor*¹⁹. Cualidades que pueden ser explicadas, en parte, por la arquitectura molecular de cada molécula que la constituye, forma que resulta de la fuerzas de repulsión-atracción de la nube de electrones que envuelve a los núcleos de todos los átomos que hacen parte de cada una como también, la distribución diferencial de las moléculas entre las dos caras del mosaico lipídico junto con todos los movimientos (“flujos”) de éstas en y/o entre las caras de la bicapa, “flujos” que al parecer son asimismo atribuibles, en aparte, a fuerzas de repulsión-atracción entre las nubes de electrones que “delimitan” la geometría de cada una (ver capítulo dos).

Estas propiedades emergentes de las membranas plasmáticas y quizás otras que aún desconocemos nos permitirían, tal vez, postular que éstas podrían actuar

¹⁷ BUNGE, Mario. Epistemología. Buenos Aires: siglo veintiuno editores, 2004. p.115.

¹⁸ En biología, la propiedad de reacción frente a un estímulo del medio, que caracteriza la materia viva. La capacidad de un organismo para recibir y responder ha determinado estímulo (www.biodic.net/excitabilidad).

¹⁹ Un transductor es un dispositivo que recibe energía de un tipo (eléctrica, mecánica, acústica, etc.) y la convierte en otro tipo de energía, aunque de características dependientes de la recibida. En física, el dispositivo que transforma el efecto de una causa física, como la presión, la temperatura, la dilatación, la humedad, etc., en otro tipo de señal, normalmente eléctrica. En electrónica, el aparato que transforma la potencia eléctrica de una corriente en otro tipo de energía (mecánica, sonora, etc.), o viceversa. En biología, la entidad biológica, por lo general una proteína o un conjunto de proteínas, que lleva a cabo la transformación de una acción hormonal en una actividad enzimática. (<http://www.biodic.net/transductor>)

como umbrales por los cuales la “materia inerte” al ir atravesándolas en su trasegar al interior de la célula se “transforma” en materia viva y viceversa; es de resaltar que si observamos con más detalle los organismos vivos, sobre todo los multicelulares como los seres humanos, éstos están constituidos por diferentes tipos de “límites” (membranas) desde el exterior al interior del organismo respectivamente, por ejemplo: la piel, las mucosas bucal y gastrointestinal, “la matriz extracelular” (no presenta una estructura en bicapa pero si es una tapia molecular previa a la membrana plasmática), la membrana citoplasmática y las membranas de cada uno de los orgánulos que constituyen una célula por mencionar algunas. Es decir, sería plausible pensar que existen diferentes grados de existencia del ser y de la vida (El “Stufen” (peldaños, grados) de “Schelling” o la Inmanencia de Santo Tomás), representados en los átomos y/o moléculas que “incrementan su existir” (el “*qi*” o energía vital, principio de la filosofía taoísta) al ir cruzando dichos “límites” biológicos.

A finales del siglo XIX y principios del XX, el acaecimiento de la mecánica cuántica y del principio de incertidumbre introducidos por Planck y por Heisenberg respectivamente, dan un duro golpe a la certeza del mecanicismo newtoniano como única fuente de “explicación” del mundo, incluyendo la vida. Si bien esta mirada newtoniana da una buena descripción e interpretación de fenómenos macrofísicos, atribuibles a una gran cantidad de materia, como por ejemplo la gravedad, este abordaje en verdad no suministra una demostración de por qué la materia en grandes cantidades “genera” gravedad y mucho menos se puede reducir con exactitud la justificación a las propiedades de los átomos individuales que la componen (microfísica): “La inexactitud de las leyes mecánicas es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de los átomos implicados”²⁰; de igual forma si ahondamos a nivel microfísico en el fenómeno de la vida, el mero hecho de la sumatoria de las características particulares de estructura-función de las

²⁰ SCHRÖDINGER, Ernst, What is life? The Physical Aspect of the Living Cell. New York: Cambridge, 2012. p.17

moléculas y los conglomerados que constituyen (ejemplo membranas) desde una visión solamente del mecanicismo clásico no otorga una entendimiento pleno de éste fenómeno y sería una posición muy simplista del mismo.

En este contexto, la mirada del “vitalismo” estrictamente filosófico encabezado por Bergson propone una revisión que podría ser tomada en contra a la interpretación mecanicista del cosmos:

“Los vivientes ya no son máquinas complejas, sino al contrario, lo inerte es el lugar donde queda inhibido el “élan vital” ([²¹]), Bergson concibe el cosmos como materia penetrada en todas partes por el ímpetu vital. La materia “inerte”, en la que se verifican las leyes mecánicas sería simplemente la “periferia”, donde las “hondas vitales” están prácticamente neutralizadas ([²²]). (...) La vida, por lo tanto, debe ser entendida “desde dentro” ([²³]), pues ella es “intensidad” y “duración”²⁴.

1.1.1 La filosofía de la termodinámica y del caos en la interpretación del fenómeno vida según Schrödinger, Prigogine y/o Stengers. ¿Qué acontece con las membranas celulares?

“What is the characteristic feature of life? When is a piece of matter said to be alive? When it goes on ‘doing something’, moving, exchanging material with its environment, and so forth, and that for a much longer period than we would

²¹ “*q*” o energía vital.

²² Desde el punto de vista de la física cuántica el campo (“información”) son las fuerzas y la energía que controlan las partículas (materia, substancia: materia informada), “There is no place in this new kind of physics both for the field and matter, for the field is the only reality” and “The field is the sole governing agency of the particle” Einstein

²³ Idea que en mi opinión podríamos asemejar al concepto de autopoiesis, que será tratado en la parte dos de este capítulo

²⁴ Cfr.6,112.

expect an inanimate piece of matter to 'keep going' under similar circumstances”²⁵

La vida en principio parece contradecir las leyes físicas que dictaminan el funcionamiento del mundo según la ciencia contemporánea, en especial las leyes de la termodinámica, la cual enuncia en esencia un balance Materia-Energía (M-E) como también el flujo entre la energía calórica y los demás fenómenos o manifestaciones de energía a nivel macrofísico; esta concepción sólo es aplicable en los estados de equilibrio, que son las circunstancias fisicoquímicas en que todo sistema como por ejemplo: una reacción química, un conjunto de reacciones (metabolismo), una célula, un conjunto de células (tejido, órgano y organismo), ecosistema e.tc... tienden (“inmanencia”) a desarrollarse (evolucionar: cambio) dada las características iniciales internas del sistema y no por causales externas al mismo, que en últimas determinan el posible estado final de equilibrio del proceso. La termodinámica es una aproximación fenomenológica de sistemas reales y se vale de acercamientos experimentales para comparar (diferencias o deltas (Δ)) de los estados de equilibrio inicial versus final de distintos sistemas térmicos permitiendo así, el estudio de los procesos de intercambio de masa y energía entre sistemas.

Con relación al anterior párrafo haré una breve descripción e interpretación de algunas ideas planteadas por Schrödinger²⁶ respecto a las implicaciones termodinámicas en el fenómeno de la vida. Ésta parece no obedecer la ley segunda de la termodinámica (entropía²⁷) dado que los organismos y sus células

²⁵ Cfr. 20, 69.

²⁶ Cfr. 20, 67-76, chapter 6th: *Order, disorder and entropy*

²⁷ En física, la medida del desorden de un sistema. Una masa de una sustancia con sus moléculas regularmente ordenadas, formando un cristal, tiene entropía mucho menor que la misma sustancia en forma de gas con sus moléculas libres y en pleno desorden. En termodinámica, la magnitud que indica el grado de desorden molecular de la materia. En medicina, el nivel de trastorno o grado de aleatorización de un sistema: el calor tiene un nivel alterador mayor que otra forma de energía. Por tanto, como el calor siempre se produce durante transformación energética, por ejemplo, durante la

(conglomerados o máquinas moleculares según la posición mecanicista) parecen ser muy estables²⁸, ordenados y funcionales, evitando así por un largo tiempo (duración de la vida) evadir la ley entrópica (mínimo de energía: equilibrio termodinámico)²⁹.

Únicamente se verifica orden y estabilidad cuando existe gran cantidad de átomos interactuando unos con otros de manera específica, lo que sucede en un organismo o en una célula. Pero a nivel microfísico, las partículas elementales poseen movimiento estocástico (caótico o azaroso), implicando choques y fricciones entre éstas, lo que permite que diferentes formas de energía se transformen unas en otras (movimiento), conllevando así a que todas las formas de energía se conviertan, en últimas, en energía térmica, por decaimiento hacia la máxima entropía o equilibrio termodinámico. La materia viva consigue disipar energía térmica al entorno, aprovechando de manera más eficiente otros tipos de energía como son: la lumínica, química, eólica e.tc... permitiendo de esta manera su funcionamiento en un mayor plazo de tiempo; en otras palabras, “they feed on negative entropy”³⁰ (Ellos se alimentan de entropía negativa³¹), su orden inherente se mantiene desordenando el entorno que la rodea. “Es interesante que la

transformación de la energía química del alimento en energía cinética para un corredor, la entropía aumenta durante este cambio. (<http://www.biodic.net/entropia>)

²⁸ La estabilidad hace referencia a la calidad o cualidad de estable. En física, la propiedad del sistema mecánico, eléctrico o aerodinámico, por la que el sistema vuelve al estado de equilibrio después de haber sido desplazado de él: facultad de un sistema de mantenerse en equilibrio cuando actúa fuerza que tiende a alejarlo (www.biodic.net/estabilidad). El termino estable lo empleo en este contexto para referirme a la tendencia de una célula (organismo) a conservar su forma, estructura y función; la firmeza y “seguridad” en el espacio-tiempo de estos conglomerados moleculares a pesar fuerzas que tienden a desplazar este equilibrio ordenado dinámico hacia el desorden estático del equilibrio térmico.

²⁹ Primera ley llamada entalpia (la energía no se crea ni se destruye sólo se transforma la estabilidad o balance térmico.

³⁰La neguentropía (negantropía) también llamada entropía negativa o sintropía de un sistema vivo, es la entropía que el sistema exporta para mantener su entropía baja; se encuentra en la intersección de la entropía y la vida. (...) La neguentropía se puede definir como la tendencia natural de que un sistema se modifique según su estructura y se plasme en los niveles que poseen los subsistemas dentro del mismo. Por ejemplo: las plantas y su fruto, ya que dependen los dos para lograr el método de neguentropía. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Neguentropía>)

³¹ Cuando el delta de la entropía se acerca a cero indica que el sistema tiende al orden o desequilibrio térmico y si el valor es mayor a cero el sistema tiende al equilibrio termodinámico con su entorno o desorden.

expresión en inglés (“they feed on negative entropy” (Schrödinger, 1995)), logra evitar el pronombre “se” (“themselves”) ([“Themselves feed on negative entropy”: Ellos mismo se alimentan de entropía negativa]) que se acercaría mucho a la admisión de una “actividad inmanente” y de un “auto” por parte del viviente”³².

La célula o un organismo es un sistema termodinámico abierto, es decir que constantemente realiza intercambios de materia-energía con su entorno fisicoquímico, intercambios indispensables para mantener el orden de sus componentes moleculares como también, el movimiento de aquellos los procesos en cadena en donde están involucrados éstos, de esta forma la vida “desafía” temporalmente la entropía (“apunta” al desorden o equilibrio térmico), todo tiende a separarse o degradarse en sus constituyentes más sencillos, en este caso los átomos. Para compensar esta degradación sistémica en el tiempo se requiere de M-E aportada del entorno que rodea la vida y con el cual se relaciona (subsistemas extra celular o extra organismo, por ejemplo, el catabolismo de las macromoléculas a través de la digestión), incluso este requerimiento puede ser suministrado en parte por subsistemas intra-celulares o intra-organismo como por ejemplo moléculas de reserva o almacenaje. La sintropía permite aun sistema abierto como la materia viva mantener su orden funcional y por ende estabilidad temporal, aun encontrar de la entropía, a través de una resistencia sustentada en subsistemas vinculados que la reequilibran el sistema al ser desordenados, obedeciendo así la segunda ley de la termodinámica.

Las membranas plasmáticas no son ajenas a la neguentropía, su orden funcional está íntimamente relacionada con el aporte de M-E se subsistemas que se relacionan con éstas, los cuales son o están tanto en el LIC como en el LEC, incluso ubicados en las mismas membranas como es el caso de las enzimas “flipasas” que mantienen las diferencias constitutivas moleculares entre ambas caras de la membrana (evitando la homogenización molecular, por lo menos

³² Cfr. 6, 114.

retardándola en el tiempo) y de mecanismos moleculares que restringen la difusión lateral como también la rotación libre de las moléculas que componen una misma cara, generando subregiones en cada cara, ejemplo balsas lipídicas (ver capítulo dos). Esta homogenización, difusión lateral y rotación molecular son procesos que buscan alcanzar el equilibrio térmico del sistema (membrana) con sus entornos de relación (LEC y LIC), cumpliendo así la entropía (desorden); los subsistemas o mecanismos moleculares que impiden estos procesos requieren grandes cantidades de M-E para mantener la diferencia funcional de la membrana, energía que proviene de degradar (catabolismo: oxidación³³) moléculas que originalmente vienen del LEC y que al ser incorporadas en el LIC sufren catabolismo; en otras palabras, el orden, estabilidad y funcionalidad de una membrana citoplasmática (de célula y de un organismo) sólo es posible desordenando otros subsistema de relación adyacentes.

La paradoja entre el orden macrofísico a partir de un desorden microfísico se trata de zanjar con la teoría del caos, Prigogine y/o Stengers en ciertos fragmentos de algunos escritos del 1971, 1984 y 2004³⁴ presentan una visión de esta teoría y las relaciones con aspectos termodinámicos que puedan darnos un mejor examen y explicación de la quimera que es la vida, a continuación haré una interpretación de estas concepciones mostradas por estos pensadores sobre aspectos que considero relevantes para este texto.

“No se requiere conocer al detalle cada una de las variables que afectan un fenómeno físico ni mucho menos involucrar cada una de las partes que lo

³³ Oxidación es el proceso (reacción) de pérdida de electrones y/o hidrógenos y/o ganancia de oxígenos por parte de una molécula, el cual está involucrado en los eventos de obtención de energía celular (catabolismo); el proceso inverso es la reducción característica del anabolismo (síntesis molecular, consumo de energía). No hay catabolismo sin anabolismo y viceversa están acoplados y son co-dependientes una de la otra, a esto se le denomina reacciones Redox.

³⁴ PRIGOGINE, Ilya, and *et al* ...Self-Organization in Non- Equilibrium Systems. London: Wiley, 1977. PRIGOGINE, Ilya and *et al*... Order out of Chaos: Man's new dialogue with nature. Madrid: Flamingo, 1984. PRIGOGINE, Ilya y *et al*...La nueva alianza. Metamorfosis de la Ciencia. Madrid: Alianza, 2004. GLANSDORFF, Paul and *et al*... Thermodynamics Theory of Structure, Stability and Fluctuations. London: Wiley-Interscience, 1971.

componen y que están implicadas, basta con involucrar algunas variables en una serie de fórmulas para originar desorden (caos), el cual con el paso del tiempo ocasionara de manera espontánea orden y simetría (fenómenos termodinámicos alejados del equilibrio térmico, “*la singularidad*”³⁵); este enfoque conduce a ver al ser viviente como un todo (holístico), no es solamente un conjunto de átomos sino una singularidad compleja y autónoma en el tiempo, la vida no “actúa” linealmente y es inestable (equilibrio dinámico³⁶ y homeostasis³⁷), lo que induce a la variabilidad y adaptabilidad de la función-estructura (estructura-función), algo propio de ésta. La vida no escapa de los principios que rigen la termodinámica y al cosmos, éstos son irreversibles e inevitables como todo en el universo, hay una direccionalidad del tiempo en obediencia a la entropía que no implica que se pueda predecir el destino o propósito de la vida, dado que también es un sistema dinámico que está abierto a constantes transformaciones y al incremento del grado de complejidad de la misma”.

Las membranas plasmáticas son complejas (ver inciso 1.2) y caóticas³⁸ sus funciones son propiedades emergentes que “surgen” por todas las interacciones

³⁵ La singularidad gravitacional puede definirse como una zona del espacio-tiempo donde no se puede definir alguna magnitud física relacionada con los campos gravitatorios, entre los que cabe citar la descripción de agujeros negros o a la descripción del origen del universo (es.wikipedia.org). Considero que la ampliación del término de manera más general podría ser aplicable al surgimiento del orden a nivel macrofísico a partir de un desorden microfísico.

³⁶ se refiere a una situación estable mantenida por procesos en equilibrio. Un equilibrio dinámico ocurre cuando dos procesos reversibles ocurren al mismo paso ([ritmo o velocidad]). Muchos procesos (como algunas reacciones químicas) son reversibles y cuando están en un equilibrio dinámico, reacciones opuestas ocurren al mismo paso (es demasiado eficiente). (https://es.wikipedia.org/wiki/Equilibrio_dinámico)

³⁷ La tendencia del organismo vivo a estabilizar sus diversas constantes fisiológicas. El proceso por el cual un organismo o un sistema mantiene constante sus propios parámetros fisicoquímicos dentro de él independientemente de la condición del medio externo mediante mecanismo de compensación fisiológica; por ejemplo, el riñón contribuye a la homeostasis del organismo porque ayuda a mantener constante la composición del medio interno, o los mecanismos del mantenimiento de una temperatura central y unos niveles de azúcar en la sangre constantes. La homeostasis psicológica se ejemplifica por el mantenimiento del autorrespeto mediante mecanismo compensatorio como la racionalización y echar la culpa a otros de la propia falta. En sociología, la homeostasis, se ha aplicado a la controvertida idea de que el sistema social tiende a actuar para su propio mantenimiento y equilibrio. (<http://www.biodic.net/Homeostasis>)

³⁸ cambios ligeros en la composición molecular (como también en la extensión de la misma), ya sea en la distribución espacial en subregiones y/o en las concentraciones de estas moléculas y/o

de sus componentes moleculares (ver capítulo dos). Al estar constituidas por muchas moléculas “su tendencia inmanente” en respuesta a la entropía es el desorden y a la desaparición de la misma; sin embargo, de ese desorden derivada el orden funcional de ésta (*singularidad*), el cual es sólo posible mantener de forma temporal por los procesos de sintropía que suceden en ella o alrededor de ella, debido a que no se puede evadir de manera indefinida la segunda ley de la termodinámica. Mantener el orden de la membrana (auto-organización) a partir del desorden de subsistemas del entorno adyacente genera un déficit energético por la disipación o pérdida de calor (energía térmica) que es difícil de utilizar en algo útil como orden, estabilidad y funcionalidad.

En su escrito de 1977 Prigogine menciona el concepto de auto-organización, que es una propiedad emergente de la materia viva y está íntimamente relacionada con el proceso de supervivencia tanto del organismo como de la especie, “además el emergentismo difiere del reduccionismo al no considera que la totalidad de un fenómeno pueda ser resumida como la suma de las meras propiedades individuales de cada uno de sus componentes, precepto que si es asumido por la posición reduccionista de la ciencia”.³⁹

El surgimiento de la auto-organización está vinculada por las interacciones dinámicas en red entre sus partes microfísicas con su entorno fisicoquímico local, se denomina microestado, permitiendo de esta manera la aparición o emerger de un patrón global que denominamos fenómeno, por lo tanto una célula (fenómeno) es el patrón que emerge como resultado de todos sus materiales (átomos y/o moléculas) interactuando en subredes locales; visto de esta manera las membranas biológicas serían subredes que interactúan constantemente con otras subredes del sistema celular ubicadas en el LEC y/o en el LIC como por ejemplo: membrana citoplasmática–citoesqueleto, membrana citoplasmática-matriz

cambios en su polaridad interna alteran de manera significativa las propiedades de las membranas como son: semipermeabilidad, excitabilidad y la capacidad de interconversión energética.

³⁹ Cfr. 6, 116.

extracelular, membrana citoplasmática-membrana de vesículas por mencionar algunos; de igual manera podemos escalar este concepto entre células como redes sub-locales de las cuales emerge un organismo y así consecutivamente; aumentando el escalar de complejidad lo relaciono con el concepto matemático de *grado de libertad o dimensión*⁴⁰.

1.1.2 La aparente complejidad caótica de las membranas biológicas. Con base a las Charlas Sobre Sistemas Complejos Sociales (CCSSCS) de la Comisión Económica Para América Latina (CEPAL)⁴¹ y al observar un ser vivo con detenimiento tanto nivel inter-organismos o intra-organismo notamos las siguientes características típicas de los sistemas complejos: (i) está constituido(a) por partes entrelazadas en un todo funcional, lo que genera (ii) propiedades emergentes (multiniveles sin comportamiento lineal), que no son sólo la suma de las particularidades individuales de sus partes e/o interacciones por separado, para entender su funcionamiento total no es suficiente comprender el sistema de manera global sino que se requiere (iii) comprender el alto grado de interdependencia e interconexión fisicoquímicas entre estos componentes (ambiente interno) y su ambiente externo (entorno), produciendo así (iv) una gran diversidad de formas y funciones, y finalmente, (v) adaptabilidad o ajuste a causa de la flexibilidad de estas conexiones, el resultado de esta adaptabilidad no puede ser predicho ni determinado a partir de las condiciones iniciales del sistema (variables desconocidas), surge dependiendo de las circunstancias que rodean el proceso en cada paso, conduciendo a un resultado insospechado que puede alterar los eventos iniciales del propio sistema o de otros que surjan de éste, es decir un proceso caótico, lo que impide analizar y entender con precisión un

⁴⁰ Hace referencia al número de propiedades métricas o topológicas de un objeto matemático. La dimensión de un objeto es una medida topológica del tamaño de sus propiedades de recubrimiento. En geometría y física, la dimensión de un objeto se define informalmente como el número mínimo de coordenadas necesarias para especificar cualquier punto de ella (es.wikipedia.org). Ampliando el termino de manera más general podría ser aplicable al número de interacciones o interconexiones dadas entre los niveles intra y/o inter redes locales y/o sublocales presentes en un espacio-tiempo determinado.

⁴¹ www.martinhilbert.net/CCSSCS.html

sistema como la célula y/o un organismo. No todo sistema complejo es caótico, pero al parecer esta aproximación intelectual sería la más adecuada para tratar de descifrar el fenómeno de la materia viva y por ende de las membranas biológicas, incluyendo la plasmática.

Los conglomerados moleculares que llamamos membranas están formadas por una gran diversidad estructural como funcional de moléculas, las cuales presentan una variedad de interconexiones entre éstas, que originan a su vez propiedades emergentes como la excitabilidad, la semipermeabilidad selectiva, la transducción energética, la auto-organización por mencionar algunas. Estas propiedades se ven alteradas por cambios de los entornos adyacentes fisicoquímicos, LEC y LIC y sus componentes, que conducen a distorsiones en las interacciones moleculares a nivel intra-membrana y/o membrana-entornos adyacentes, lo que implica ajustarse o adaptarse a esos cambios con la gestión eficiente de la auto-organización, lo que conduce a un evento de índole caótico por los cambios en la variables iniciales en pro de mantener el equilibrio dinámico y estar dentro de los rango de homeostasis compatible con la vida.

1.2 ¿LA MEMBRANA CELULAR UNA ORQUESTACIÓN UNI-POLIFONICA DE RITMOS MOLECULARES?: UNA MIRADA DELEUZIANA

“Pero, no obstante, ¿qué es un ritornelo? *Glass harmónica*: el ritornelo es un prisma, un cristal de espacio-tiempo. Actúa sobre lo que le rodea, sonido o luz, para extraer de ello vibraciones variadas, descomposiciones, proyecciones y transformaciones. El ritornelo también tiene una función catalítica: no sólo aumentar la velocidad de los intercambios y reacciones en lo que le rodea, sino asegurar interacciones indirectas entre elementos desprovistos de

afinidad llamada natural, y formar así masas organizadas. El ritornelo sería, pues, del tipo cristal o proteína⁴².

Imaginemos las moléculas que conforman a las membranas citoplasmática como también sus componentes básicos, los átomos, como cajas de resonancia⁴³ independientes e interconectadas, tanto moléculas como átomos presentan sus propios ritmos⁴⁴ o componentes ondulatorios (ejemplos: los colores, las notas musicales, las ondas electromagnéticas (espectro electromagnético⁴⁵) e.t.c...); ritmos que podríamos inferir que son, tal vez, propiedades emergentes dadas por los movimientos cuánticos recurrentes de los electrones de cada átomo, estas recurrencias pueden oscilar en el tiempo (cambios en la velocidad o frecuencias (espectro de frecuencia)⁴⁶) como resultados de las interacciones o interconexiones con circunstancias fisicoquímicas intrínsecas como extrínsecas de cada componente (circunstancias fisicoquímicas: las otras cajas de resonancia). En otras palabras, hay cambios en la frecuencia de los ritmos cuánticos que se reflejan en modificaciones en las vibraciones⁴⁷ en respuesta resonante a las

⁴²DELEUZE, Gilles y GUATARRI, Félix. Mil Mesetas, Capitalismo y esquizofrenia. Del Ritornelo. Valencia: PRE-TEXTOS, 1994. p.351.

⁴³ Movimiento repetitivo corto y rápido alrededor de una posición de equilibrio (cuando la fuerza que actúa sobre él sea cero) o doble oscilación del cuerpo vibrante (moléculas) o parte de éste; movimiento que acompaña a la vibración principal y cuya prolongación disminuye por grados. El cuerpo vibrante al ser excitados por frecuencias muy próximas o iguales a la propia, oscilan aumentando la amplitud de sus oscilaciones. (<http://www.biodic.net/resonancia>)

⁴⁴ Ritmo es un movimiento marcado por la sucesión regular y recurrente de elementos débiles y fuertes, o bien de condiciones opuestas o diferentes. Es decir, un flujo de movimiento, controlado o medido (simétrico), sonoro o visual, generalmente producido por una ordenación de elementos diferentes del medio en cuestión. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Ritmo>)

⁴⁵ Espectro electromagnético es la distribución energética del conjunto de las ondas electromagnéticas. Referido a un objeto se denomina *espectro electromagnético* o simplemente *espectro* a la radiación electromagnética que emite (espectro de emisión) o absorbe (espectro de absorción) una sustancia. (https://es.wikipedia.org/wiki/Espectro_electromagnético)

⁴⁶ Frecuencia es una magnitud que mide el número de repeticiones por unidad de tiempo de cualquier fenómeno o suceso periódico. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Frecuencia>). El espectro de frecuencia o descomposición se caracteriza por la distribución de amplitudes para cada frecuencia de un fenómeno ondulatorio (sonoro, luminoso o electromagnético) que sea superposición de ondas de varias frecuencias. (https://es.wikipedia.org/wiki/Espectro_de_frecuencias)

⁴⁷ La vibración es la propagación de ondas elásticas repetitivas produciendo deformaciones y tensiones sobre un medio continuo o posición de equilibrio. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Vibración>)

diversas combinatorias de las circunstancias del entorno o “ritmo molecular” más próximo, de esta manera constituyéndose en una sola estructura-funcional espacio-temporal que Deleuze denomina cristal o Proteína. Al igual que “un saltador de cama elástica que se mueve al unísono con la cama se proyectará más alto que otro que no sincronice sus movimientos”⁴², las moléculas de la membrana resuenan al unísono constituyéndola y las que no van siendo poco a poco desterradas de la misma, incluso al aumentar estas últimas ponen en riesgo la integridad de ésta. La membrana sería una orquesta uni-polifónica, muchos “ritmos moleculares” que resuenan al unísono en un contrapunteo⁴⁸ variable, adaptable y en un equilibrio dinámico.

“Ya es en sí misma un salto: salta del caos a un principio de orden en el caos, pero también corre constantemente el riesgo de desintegrarse ([conceptos de singularidad y entropía]). (...) Ahora, por el contrario, uno está en su casa. Pero esa casa no preexiste: ha habido que trazar un círculo alrededor del centro frágil e incierto, organizar un espacio limitado ([límites de la vida dado por membranas biológicas como la citosólica]). Muchas y diversas componentes intervienen, todo tipo de señales y marcas. Ya era así en el caso precedente. Pero ahora son componentes para la organización de un espacio, ya no para la determinación momentánea de un centro. Las fuerzas del caos son, pues, mantenidas en el exterior en la medida de lo posible, y el espacio interior protege las fuerzas germinativas de una tarea a cumplir, de una obra a realizar ([LEC y LIC como también sus constituyentes moleculares. Fuerzas germinativas: Nacer, Crecer, Reproducir y Morir, las cuatro características que determinan a un ser vivo]). Hay toda una actividad de selección, de eliminación, de extracción ([propiedades emergentes de la membrana

⁴⁸ El contrapunto (del latín *punctus contra punctum*, «nota contra nota») es una técnica de composición musical que evalúa la relación existente entre dos o más voces independientes (polifonía) con la finalidad de obtener cierto equilibrio armónico. El contrapunto implica la escritura de líneas musicales que suenan muy diferentes y se mueven independientemente unas de otras, pero suenan armoniosas cuando se tocan simultáneamente. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Contrapunto>)

plasmática]) para que las fuerzas íntimas terrestres, las fuerzas internas de la tierra, no sean englutidas, puedan resistir, o incluso puedan extraer algo del caos a través del filtro o la criba del espacio trazado ([concepto de sintropía]). (...) una barrera del sonido, en cualquier caso una pared en la que algunos ladrillos son sonoros (...) Los aparatos de radio y de televisión son como una pared sonora para cada hogar, y marcan territorios (...) que corresponden tanto a las fuerzas internas de la creación como a las partes diferenciadas de un organismo ([concepto de auto-organización, que puede ser dado tanto por las moléculas individuales de LEC y del LIC como por los conglomerados moleculares que constituyen las células y los organismos vivos (interconexiones e interacciones intermoleculares)]). Un error de velocidad, de ritmo o de, armonía sería catastrófico, puesto que destruiría al creador y a la creación al restablecer las fuerzas del caos. (...) uno entreabre el círculo, uno abre, uno deja entrar a alguien, uno llama a alguien, o bien uno mismo sale fuera, se lanza ([concepto de sistema termodinámico abierto]). Uno no abre el círculo por donde empujan las antiguas fuerzas del caos, sino por otra zona, creada por el propio círculo ([concepto de semipermeabilidad selectiva dada por transportes facilitado o activo mediado por proteínas]). Como si él mismo tendiera a abrirse a un futuro, en función de las fuerzas activas que alberga (...) Improvisar es unirse al Mundo, o confundirse con él ([concepto de adaptabilidad o flexibilidad]) (...) Ora el caos es un inmenso agujero negro, y uno se esfuerza en fijar en él un punto frágil como centro (...) lugar el caos no dimensional, no localizable, la fuerza del caos, manojos enmarañados de líneas aberrantes (...) El punto gris (agujero negro) ha cambiado, pues, de estado, y ya no representa el caos, sino la morada o la casa ([concepto de célula y orgánulos (sub espacio-temporal de conglomerados moleculares) en ambos casos compartimentalizados por un “límite o frontera”, la membrana)]”⁴⁹

⁴⁹ Cfr. 42, 318-319.

A través de corchetes en el anterior párrafo relacione algunos conceptos ya analizados en el manuscrito que me compete con ideas planteadas por Deleuze, que según mi opinión serían admisibles extrapolar para tratar de explicar cómo las membranas serían unas especies de interfaces que están “medio vivas” o “medio muertas”. Los componentes moleculares de las membranas también pueden estar presentes de manera total y/o parcial tanto en el LEC como en el LIC, pero se organizan de una manera determinada dada por la vibraciones moleculares de sus componentes (“ritmo molecular”): “No se trata tanto de imitar un canto como de ocupar frecuencias correspondientes; pues unas veces puede ser ventajoso mantenerse en una zona muy determinada”⁵⁰; esta organización o territorio (espacio-temporal: agenciamiento territorial⁵¹) es el resultado de “contrapuntos territoriales”⁵² entre “los ritmos moleculares” de cada componente, aun en contra de la entropía, “el agenciamiento territorial es inseparable de las líneas o coeficientes desterritorialización, de los pasos y de los relevos hacia otros agenciamientos”⁵³; es decir, el transitar de moléculas y/o átomos de un medio o fase a otro, por ejemplo del LEC hacia LIC a través de la membrana (medio intermediario)⁵⁴ o viceversa, implica que cada medio es un agenciamiento territorial donde sus componentes químicos sufren desterritorialización al transitar entre uno al otro.

“Cada medio es vibratorio, es decir, un bloque de espacio-tiempo constituido por la repetición periódica de la componente. Así, lo viviente tiene un medio exterior que remite a los materiales; un medio interior que remite a los elementos componentes y sustancias compuestas; un medio intermediario que remite a las membranas y límites; un medio anexionado

⁵⁰ Cfr.42, 336.

⁵¹ Cfr.42, 319.

⁵² Cfr.42, 334.

⁵³ Cfr.42, 337.

⁵⁴ Las membranas celulares son en sí una fase o un agenciamiento territorial, pero a su vez es una interface, debido a que está constituida parcial o total por componentes químicos presentes LEC y/o LIC, su estructura-función depende de estos dos medios y a su éstos dependen de las membranas como “limite” de compartimentación (ver capítulo dos).

que remite a las fuentes de energía y a las percepciones-acciones. Cada medio está codificado, y un código se define, por la repetición periódica; pero cada código está en perpetuo estado de transcodificación o de transducción. La transcodificación o la transducción es la manera en que un medio sirve de base a otro, o, al contrario, se establece en otro, se disipa o se constituye en el otro. Ahora bien, la noción de medio no es unitaria: no sólo lo viviente pasa constantemente de un medio a otro, también los medios pasan el uno al otro, son esencialmente comunicantes. Los medios están abiertos en el caos, que los amenaza de agotamiento o de intrusión. Pero la respuesta de los medios al caos es el ritmo. Lo que tienen de común el caos y el ritmo es el entre-dos, entre dos medios, ritmo-caos o caosmos: “Entre la noche y el día, entre lo que es construido y lo que crece naturalmente, entre las mutaciones de lo inorgánico a lo orgánico, de la planta al animal, del animal a la especie humana, sin que esta serie sea una progresión...” En ese entre-dos el caos deviene ritmo, no necesariamente, pero tiene una posibilidad de devenirlo. El caos no es lo contrario del ritmo, más bien es el medio de todos los medios. Hay ritmo desde el momento en que hay paso transcodificado de un medio a otro, comunicación de medios, coordinación de espacios-tiempos heterogéneos. (...) No actúa en un espacio-tiempo homogéneo, sino con bloques heterogéneos. (...) Pues un medio existe gracias a una repetición periódica, pero ésta no tiene otro efecto que producir una diferencia gracias a la cual ese medio pasa a otro medio.”⁵⁵

Pensemos que cada molécula que forma los medios que distinguen y definen una célula (LEC, LIC y Membrana) es un oscilador rítmico (repetición periódica) que presenta y es a su vez el resultado de una serie de fuerzas de interacción con los demás osciladores moleculares, que son iguales o diferentes desde punto de vista estructural; en otras palabras cada agenciamiento territorial es heterogéneo en su

⁵⁵ Cfr.42, 319-320.

composición pero presenta un mismo “resonar del contrapunteo molecular” que lo codifica y le permite comunicarse a través de proceso de transducción de señales fisicoquímicas con otros medios, incluso interrumpiendo o disipándose en el otro o dando origen a otros agenciamientos. Este proceso constante de transcodificación entre medios e intra-medios (intra-agenciamiento) se relacionada con interconversión de energía y a las percepciones-acciones (emisión, recepción y efecto), funciones que se remiten principalmente al medio anexionado que es la membrana plasmática, es decir sistemas termodinámicos abiertos.

“Los medios están abiertos en el caos, que los amenaza de agotamiento o de intrusión”, dado a que podríamos imaginar que los agenciamientos territoriales son singularidades espacio-temporales que contradicen la entropía y su equilibrio térmico estático (grado de desorden) que es característico del caos, pero que sin él y sin el cual las singularidades no podrían darse o surgir, el caos como lo menciona Deleuze es el medio de medios; del desorden al orden y viceversa en un constante vaivén de materia-energía que entra y sale de los medios, incluso hay intra-agenciamientos entre los medios, por lo menos eso creemos saber a nivel de la membrana celular (ver capítulo dos: microdominios lipídicos) e infra-agenciamientos a nivel molecular (ver capítulo dos, segmentos polares y apolares moléculas anfipáticas).

“Hay que realizar un esfuerzo por impulsos, pero al siguiente nivel uno se eleva realmente por encima de ella (...) bajo el imperio de fuerzas centrífugas que triunfan sobre la gravedad. (...). El *nomos* como ley consuetudinaria y no escrita es inseparable de una distribución de espacio, de una distribución en el espacio, y por ello es *ethos*, pero el *ethos* también es la Morada. Ora se pasa del caos a un umbral de agenciamiento territorial: componentes direccionales, infra-agenciamientos. Ora se organiza el agenciamiento: componentes dimensionales, intra-agenciamientos. Ora se sale del agenciamiento territorial hacia otros agenciamientos, o incluso hacia otra parte: inter-agenciamiento,

componentes de paso o incluso de fuga. Y las tres cosas van unidas. Fuerzas del caos, fuerzas terrestres, fuerzas cósmicas: las tres se enfrentan y coinciden en el ritornelo.”⁵⁶ (Ver texto de la imagen inicial del capítulo)

Ahora bien, será correcto pensar que un agenciamiento territorial es un medio, pero no es un territorio, según el pensador francés lo es: “No obstante, todavía no tenemos un *Territorio*, que no es un medio, ni siquiera un medio suplementario, ni un ritmo o paso entre medios. De hecho, el territorio es un acto, que afecta a los medios y a los ritmos, que los “territorializa”. El territorio es el producto de una territorialización de los medios y de los ritmos (...) un territorio extrae de todos los medios, actúa sobre ellos, los toma abiertamente (...)”⁵⁷; es decir los compartimentos que sé que se producen por las interacciones e interconexiones entre los medios LEC, LIC y membranas son equiparables a los territorios, siempre y cuando estos sean estables espacio-tiempo tanto en consistencia y como en constancia (“una constancia temporal y un alcance espacial que lo convierte en una marca territorial, o más bien territorializante: una firma”⁵⁸, ver capítulo tres), generando así una serie de funciones específicas transitorias (acción) que Deleuze denomina como expresividad cuando la acción deviene: “precisamente, hay territorio desde el momento en que los componentes de los medios dejan de ser direccionales para devenir dimensionales, cuando dejan de ser funcionales para devenir expresivas. Hay territorio desde el momento en que hay expresividad de ritmo (...)”⁵⁹.

Las membranas citoplasmáticas son medios que cumplen funciones transitorias, pero específicas entre los medios LEC y LIC, que al interactuar e interconectarse con éstos con un intercambio constante de M-E se convierten en un “territorio de paso” o “límite abierto”. Es por eso que considero plausible pensar que las

⁵⁶ Cfr. 42, 319.

⁵⁷ Cfr. 42, 321

⁵⁸ Ibid., 56.

⁵⁹ Ibid., 57.

membranas celulares son agenciamientos territoriales con cierta continuidad estructural de componentes químicos respecto al LEC y al LIC y sin embargo con cierta discontinuidad en los “ritmos moleculares” de los componentes moleculares y/o atómicos de la membrana con relación a los otros dos medios, discontinuidad producidas por variaciones sutiles o a veces radicales en las velocidades (frecuencias) de las vibraciones recurrentes de los movimientos cuánticos de la nube envolvente de electrones de las moléculas que la constituye; tal vez estos cambios tienen que ver con la diferenciación que hacemos entre la materia viva versus la materia inerte (ver capítulo tres).

“Está construido con aspectos o porciones de medio. Incluye en sí mismo un medio exterior, un medio interior, un medio intermediario y un medio anexionado. Hay una zona interior de domicilio o de abrigo, una zona exterior de dominio, límites o membranas más o menos retráctiles, zonas intermediarias o incluso neutralizadas, reservas o anexos energéticos. El territorio está esencialmente marcado, por “índices”, y esos índices son extraídos de las componentes de todos los medios: materiales, productos orgánicos, estados de membrana o de piel, fuentes de energía, condensados percepción-acción”⁶⁰.

Las evidencias científicas parecen señalar que las membranas son complejas y auto-organizadas, y que en mi criterio podrían ser abordadas como umbrales “rítmicos” de frecuencias moleculares constituida por una “muchedumbre” de moléculas que resuenan al unísono; una orquesta uni-polifónica, que constantemente se construye y se destruye de forma autopoietica.

⁶⁰ Ibid., 58.

1.3 ¿LA ORQUESTACIÓN UNI-POLIFÓNICA DE LA MEMBRANA CELULAR UNA AUTOPOIESIS MOLECULAR (AGENCIAMIENTO TERRITORIAL)?

Para concluir deseo hablar brevemente de la noción de autopoiesis (maquina autopoietica), concepto introducido por los biólogos y filósofos chilenos Francisco Varela y Humberto Maturana en la década de los 70 a través de algunos de sus escritos⁶¹.

En resumen esta idea incluye una serie de características propias, que a mí entender las membranas citosólicas como también el resto de membranas biológicas las cumplen a cabalidad, particularidades que parten del supuesto de la existencia de una maquina ordenada y organizada en una sola unidad estructural-funcional que involucra una red de procesos conectados o relaciones⁶² de transformación de materia-energía, es decir reacciones en cadena no sólo químicas sino asimismo físicas en equilibrio dinámico.

Además, es posible pensar los criterios del concepto autopoietico en términos que implica el concepto de membranas biológicas, términos como:

- Sus engranajes o componentes moleculares son generados y destruidos por medio de sus interacciones (intra y/o inter moleculares), que conducen así a sus constantes transformaciones y a la vez a la continua regeneración y realización de la red de relaciones (procesos) que en primera instancia los han producido.

⁶¹ VARELA, Francisco y MATURANA, Humberto. De Máquinas y Seres Vivos: Una teoría sobre la organización biológica. Santiago de Chile: Universitaria, 1973. VARELA, Francisco and MATURANA, Humberto. Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model. Biosystems, 1974. p.187–196.

⁶² Incluso podrían ser varias redes de procesos si vemos a una membrana como un agenciamiento territorial que tiene diferentes interacciones con otros agenciamientos aledaños a su entorno fisicoquímico temporal, e incluso este último criterio no sería excluyente para interacciones a distancia en espacio-tiempo.

- Las membranas se encuentran en forma de un agenciamiento territorial o dominio que existe como una unidad en el espacio-tiempo, auto contenida en un límite, donde cada uno de sus componentes moleculares manifiestan su estructura-función específica y donde todos los engranajes al unísono generan esa máquina autopoietica, la cual presenta una geometría dinámica, es decir topología, conllevando a la realización como tal de la red de procesos o funciones de éstas.

En conclusión, las membranas podrían ser vistas con una dualidad en su “existir”, dualidad no excluyente sino incluyente y tal vez sinérgica. En primera instancia es imposible hablar de éstas sin demárcalas en una serie de dimensiones de espacio-tiempo, de componentes particulares y de la red de procesos que lleva acabo en un *momentum*⁶³; por ende podrían ser abordadas como unos dominios territoriales o agenciamientos territoriales (compartimentos) temporales que son a su vez maquinas autopoieticas; y en segunda instancia, éstas son tomadas por la ciencia como fronteras fisicoquímicas entre los diferentes compartimentos a nivel celular y/o tisular, separando la materia “inerte” de la materia animada o con vida, ¿será este enfoque el más adecuado?.

Dado el párrafo anterior en el siguiente capítulo haremos una pesquisa detallada de la mirada de las ciencias naturales: química, física y biológica a las membranas, visión centrada principalmente en sus componentes químicos y sus diferentes interacciones en pro de tratar de explicar la funcionalidad de éstas, actividades trascendentales que propician o al menos favorecen el fenómeno de la vida en compartimento estructurales llamados células.

⁶³ Pequeño espacio de tiempo: instante. Porción de tiempo muy breve en relación con otra: momento. En física, la cantidad de movimiento que posee un objeto que se desplaza (cantidad de movimiento). La cantidad de movimiento lineal de un cuerpo que se mueve es el producto de su masa y velocidad: $M = mv$, donde M es la cantidad de movimiento lineal, m es la masa, y v la velocidad del cuerpo. Por tanto, la cantidad de movimiento de un objeto puede cambiar alterando su masa o su velocidad. La cantidad de movimiento lineal es una cantidad vectorial que atraviesa el cuerpo en la dirección del movimiento. (<http://www.biodic.net/momentum>)

2. UNA MIRADA AL CONCEPTO DE LÍMITE CELULAR (MEMBRANA) DESDE EL ÁMBITO DE LAS CIENCIAS NATURALES

En este capítulo inicio con revisión de los modelos planteados para explicar la estructura-función de las membranas celulares, posteriormente haré una revisión sistemática de los componentes químicos estructurales que conforman la membrana y como éstos determinan tanto las propiedades físicas como las funciones biológicas de las mismas; por último, presentaré un enfoque novedoso al modelo de mosaico fluido de las membranas biológicas que es el prototipo de explicación más plausible a la fecha.

La clasificación de los componentes moleculares de la membrana obedece a su grado de interacción con el agua, es decir a su polaridad, entendida esta última como la presencia de cargas eléctricas en su superficie⁶⁴. Es de aclarar que la arquitectura molecular y la composición atómica del agua hace que presente dipolos permanentes⁶⁵, las moléculas que tienen polaridad como el agua pueden ser miscibles o disolverse⁶⁶ en ella debido a su similitud en cargas, por lo que éstas son llamadas polares⁶⁷ y forman con el agua soluciones o mezclas homogéneas líquidas, así, los medios extracelular e intracelular son soluciones acuosas; por el contrario, las moléculas que no presentan cargas eléctricas en su superficie tienen enlaces covalentes apolares⁶⁸ y no son miscible en el agua.

Entre más cargas y/o menor peso molecular tenga una molécula o ion es más soluble en el agua. Todo lo contrario sucede con las más moléculas que presentan

⁶⁴ Cargas que pueden ser parciales (dipolos permanentes) o totales (iones).

⁶⁵ Enlaces covalentes polares o con polaridad. Las líneas de campo eléctrico para dos cargas puntuales de igual magnitud, pero de signos opuestos e igual magnitud cercanas entre sí son conocidas como dipolo eléctrico. (https://es.wikipedia.org/wiki/Dipolo_eléctrico). A diferencia de los dipolos inducidos que sólo surgen al aplicar un campo eléctrico a un dieléctrico aislante (molécula apolar) dando su polarización, los dipolos permanentes (moléculas polares) no requieren, de manera indispensable, un campo eléctrico externo para manifestarse en el tiempo.

⁶⁶ Disociación intermolecular, separación de las moléculas idénticas.

⁶⁷ Hidrosolubles, hidrofílicas o lipófilas.

⁶⁸ Dipolos inducidos o lipofílica o hidrófoba.

una mayor cantidad de enlaces apolares y/o un alto peso molecular; en otras palabras, el agua determina esa clasificación dada por todas sus anomalías fisicoquímicas que presenta respecto a otros solventes. En el caso de los componentes químicos de la membrana estos son anfipáticos, presentan porciones polares (cabeza polar) dirigidas hacia las soluciones extracelular o intracelular (LEC y LIC) y fragmentos apolares dirigidos al interior de la membrana. Entre éstos se establecen interacciones denominadas fuerzas de Van der Waals, cuya distribución espacial está favorecida termodinámicamente y es sólo posible por la existencia del agua como “clasificador molecular”.

En otras palabras, las interacciones e interconexiones con el agua por parte de las moléculas que hacen parte de la membrana y entre ellas mismas parecen establecer la organización estructural-funcional de la barrera que limita lo vivo versus lo inerte, ya que compartimentaliza a la primera clase de sustancia separándola de la segunda clase. Esta organización obedece tanto a la arquitectura molecular de los componentes de la misma como también al tipo de conexiones electrostáticas que pueden establecerse entre los nubes envoltorios de electrones de cada molécula.

2.1 EL ESTUDIO DE LAS MEMBRANAS CELULARES

A finales del siglo XVIII se realizaron las primeras investigaciones de los lípidos y su interacción con el agua. Benjamín Franklin, en 1774, estudió el comportamiento del aceite en el agua (Vereb and *et al.*, y Córdoba-Legaz). Un siglo después, Lord Raleigh, en 1890, midió el área y el espesor de la capa estudiada por Franklin. Por la misma época, Charles Ernest Overton encuentra similitudes entre el comportamiento de las membranas biológicas y los lípidos. En 1917 Langmuir plantea la posibilidad de que la membrana celular sea una monocapa conformada por ácidos carboxílicos (un tipo de molécula) cuya longitud de sus cadenas alifáticas (constituidas por carbonos e hidrógenos) fuera relativamente larga, éstas

a su vez dirigidas en dirección opuesta a la del agua (sinónimo de apolar) y los grupos carboxílicos desprotonados (sinónimo de polar) en contacto con ella. Sin embargo, en experimentos con glóbulos rojos (células sanguíneas), realizados por Gorter y Grendel hacia 1925 se introduce el concepto de bicapa lipídica. El primer modelo de aceptación generalizada en la comunidad científica se propuso por Danielli y Dawson en 1935 (Alberts and *et al.*, Cambi-Lidke, Córdoba-Legaz, y Vereb and *et al.*).

La idea de Langmuir sobre la orientación de los extremos hidrófobo e hidrofílico de estructuras anfipáticas frente al agua es el soporte fundamental de molde de la bicapa, evento dado por polimorfismo lipídico de hidratación parcial, que obedece a los mismos principios termodinámicos dados por la presencia de fuerzas hidrofóbicas, de Van der Waals y de dipolos permanentes (Alberts and *et al.*, Cambi-Lidke, Córdoba-Legaz, y Vereb and *et al.*). La composición química de la bicapa consta de fosfolípidos, colesterol y otras moléculas que en esa época no eran bien conocidas, como es el caso de los esfingolípidos. Es de anotar que el modelo consideraba que cada capa estaba cubierta por una "lamina" de proteínas que interactuaban con el agua (ver figura 1a). Esta representación conduce a que la membrana sea una barrera semipermeable que separa el mundo de lo animado de lo inerte.

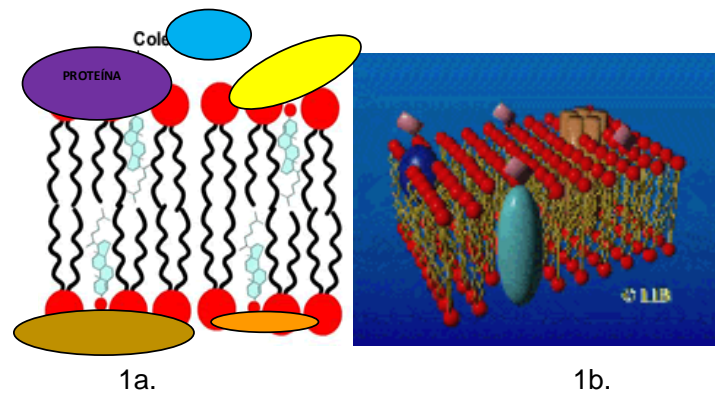
Singer y Nicholson en 1972 propusieron el modelo de mosaico fluido, cuya diferencia central con el modelo de bicapa radica en la localización de las proteínas que constituyen entre el 20% al 80% del peso seco de la membrana. Éstas se distribuyen de manera homogénea y en diferentes partes a lo largo de la membrana. En 1984 Uwin y Henderson encuentran que las proteínas presentes en la membrana se caracterizan por tener propiedades hidrofóbicas y son de forma helicoidal (Ver figura 1b) (Alberts and *et al.*, Córdoba-Legaz, y Moncada). En el modelo de mosaico fluido la parte estructural y de separación se centra tanto en los lípidos como en las proteínas, sin embargo, la funcionalidad de la

membrana, vital para mantener la vida, descansa en esencia sobre las proteínas. Las funciones de las proteínas de membrana incluyen: ser canales que permiten el paso de iones y agua (sustancias hidrofílicas de bajo peso molecular) de manera más rápida entre lo inerte y lo vivo, funcionar como translocasas⁶⁹ de sustancias hidrofílicas de mayor peso molecular entre la cara P (Protoplasmática o interna) y la cara E (Extracelular o externa) o viceversa, actuar de anclaje del citoesqueleto⁷⁰ participando de la morfología celular y del movimiento de materia a nivel intracelular y/o de receptor-transmisor de la célula con su mundo externo inerte y/o con otras células, estas son sólo algunas de la diversas funciones de las proteínas de membrana (Alberts and *et al.*, Axelrod and *et al.*, Cambi-Lidke, Córdoba-Legaz, Moncada, y Nusrat and *et al.*).

⁶⁹ Proteínas que contienen dominios de unión a moléculas hidrofílicas presentes en LEC o en LIC, estos dominios están orientados hacia cualquiera de estas soluciones acuosas, las translocasas poseen la característica de giran en el interior de la membrana 180° y así permitir el transporte más rápido de estas moléculas hidrofílicas, ejemplo de estas son las GLUT proteínas de transporte de carbohidratos.

⁷⁰ ¿Por qué se puede hablar de citoesqueleto? Es una proyección justificada o no de la idea de esqueleto en un organismo pluricelular a una célula? De aquí podemos ver que hemos tenido necesidad de comparar la célula con lo que no es célula. Se comete el error metafísico fundamental: confundir el ser con lo ente? Entendido así, se le da una lectura teleológica al citoesqueleto. Es decir, se le atribuye una finalidad: sostener la célula, de ahí que sea un esqueleto, pero no se ha descifrado si es una consecuencia o efecto de algo más en la célula: ¿se puede "extraer" el citoesqueleto de una célula? Profesor Jorge Francisco Maldonado Serrano Ph.D (conversación llevada a cabo con él por parte del autor de este escrito).El citoesqueleto es dinámico y no estático como el que hace parte de un organismo multicelular, además de participar como soporte espacio-temporal cumple diversas funciones entre éstas son destacadas: transporte vesicular de sustancias ("autopista y calles") e incluso inmunológico todo esto a nivel intracelular.

Figura 1. Esquemas de los modelos estructurales y funcionales para una membrana celular. a. Modelo de bicapa, y b. Modelo del mosaico fluido⁷¹.



(Vereb and *et al.*)

La composición lipídica del mosaico es similar al modelo de bicapa, que actúa como solvente neutro doblemente dimensional que tiene poca o ninguna influencia en la función de las proteínas de membrana. En general, su constitución molecular es: glicerofosfolípidos, fosfoesfingolípidos, glicoglicerolípidos, glicoesfingolípidos, esteroides (colesterol) y componentes minoritarios, entre los que se incluyen ácidos grasos libres, lisofosfolípidos y mono y di-acilglicéridos.

2.2 COMPONENTES ESTRUCTURALES DE LAS MEMBRANAS CELULARES

La estructura general de las membranas celulares está constituida por moléculas anfipáticas que son tanto lípidos como proteínas. La una y/o la otra se pueden combinar con carbohidratos, aumentando así su polaridad, para dar origen a glucolípidos y glucoproteínas, los que constituyen el glucocáliz en la cara externa de la membrana celular, cuyas funciones van desde ser biomarcadores de señalización intercelular (comunicación molecular) con implicaciones en la

⁷¹ Éste plantea la existencia de una barrera semipermeable tanto física como química entre el interior de la célula y su entorno, distribuida en un patrón arquitectónico de bicapa constituida por lípidos y que a su vez contiene una serie de proteínas que realizan las conexiones necesarias e indispensables de flujo de M-E entre lo vivo y "lo no vivo, y cuyas piezas del mosaico se mueven una respecto a otra en un flujo constante.

transducción (comunicación intracelular en respuesta a mensajes fisicoquímicos externos y/o internos) y de conexión con la matriz extracelular. Miremos cada uno de los dos componentes:

2.2.1 Componente lipídico. Los lípidos se clasifican en tres grupos, que son los siguientes (ver anexo A.1 y 2a):

a. Fosfolípidos, cuyo grupo fosfato unido a una base, como la colina o etanolamina, a través de un enlace fosfoéster confiere la porción polar a la molécula. La porción apolar que está inmersa en la membrana está formada por un alcohol, glicerol o esfingosina, y ácidos grasos esterificados o aminados. Los glicerofosfolípidos se caracterizan por tener un ácido graso saturado e insaturado esterificados en las posiciones 1 y 2 del glicerol, esta combinación proporciona una fluidez “no extrema” con características sólido-líquido (ver anexo A.2a).

b. Glucolípidos, que están conformados por ceramidas, esfingosina más un ácido graso unido a ésta por medio de un enlace amida, más carbohidratos simples y/o complejos (sulfatados, aminados y/o acetilados) que le dan el carácter hidrofílico al compuesto.

c. Esteroles, principalmente colesterol en animales, el cual presenta una conformación espacial en silla o bote (ver anexo A.2b y 5) de su estructura de ciclopentano perhidrofenantreno, predominando la forma de silla que le permite su función de cercamiento espacio temporal de la membrana, aumentando la rigidez de la misma. El colesterol es levemente anfipático debido a su grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo A.

Cabe resaltar que los esfingolípidos tienen en común en su estructura un alcohol dihidroxilado (posición 1 y 3), monoaminado en el carbono 2 e insaturado en el carbono 4, contiene en total 18 carbonos y se denomina trans-4 esfingenina o

esfingosina, la cual, al unirse con un ácido graso, normalmente de cadena alifática larga y saturado, se conoce con el nombre de ceramida (ver anexo A.1).

La composición, concentración y densidad de los diferentes componentes lipídicos de una membrana varía tanto en sus dos caras (P y E) como entre membranas de diferentes tipos celulares de un mismo organismo, incluso del mismo tipo celular de acuerdo al estadio de desarrollo. Esta diferencia también se nota entre orgánulos de una misma célula. En los anexos A.3 (a, b y c) se observa la composición porcentual promedio de lípidos tanto en orgánulos como en diferentes tipos celulares y la distribución diferencial de éstos entre las caras, respectivamente. Los componentes que más varían en su concentración son el colesterol y el tipo de ácido graso que conforman las distintas clases de lípidos, cambios que dan cuenta de la fluidez, e influyen en transporte de sustancias que se requiera en un momento dado y de acuerdo con el tipo de dieta (Cambi-Lidke, Hansen and *et al.*, Holowka and *et al.*, y Vereb and *et al.*).

Tanto fosfolípido (glicerofosfolípidos y fosfoesfingolípidos), glucolípidos (glicoglicerolípidos y glicoesfingolípidos), y los componentes minoritarios que incluyen lisofosfolípidos y mono-di-acilglicéridos tienen en común en su estructura la presencia de ácidos grasos.

2.2.1.1 Estructura de los ácidos grasos. Los ácidos grasos se caracterizan porque en general son monocarboxílicos de cadenas hidrocarbonadas de longitudes diversas, un número par de carbonos y algunos de ellos son mono o poli insaturados, los dobles enlaces se presentan preferencialmente en isomería geométrica tipo *cis*. Existen algunos ácidos grasos con función biológica que en su estructura están hidroxilados, ramificados e incluso se encuentran grupos cíclicos (Alberts and *et al.*, Cambi-Lidke, Keller and *et al.*, Kuznetsov and *et al.*, Mahler and *et al.*, Moncada, Ostermeyer and *et al.*, y Pravin and *et al.*).

El grupo carboxilo y la cadena acílica le confieren la propiedad anfipática a éstos; los ácidos de bajo peso molecular (C_2 a C_8) son hidrosolubles y volátiles, los puntos de fusión (ver anexo A.4a) y ebullición aumentan con la longitud de la cadena y con la disminución de las insaturaciones; la solubilidad en agua y la densidad aumenta al disminuir la longitud de la cadena y al aumentar el número de dobles enlaces, el efecto es mayor en la isomería *trans* con relación a la isomería *cis*.

En el anexo A.4b se presentan las propiedades geométricas básicas de los ácidos grasos tanto saturados como insaturados, que incluyen la longitud de los enlaces sencillos y dobles carbono-carbono, como los ángulos estructurales tridimensionales de los mismos.

2.2.1.2 Estructura del colesterol. El colesterol es el componente que más varía en su densidad en las membranas biológicas. En un tejido específico y en un estadio de desarrollo específico el porcentaje promedio de éste puede estar en el rango de 0.01% hasta 10%. Se funde a $150^{\circ}C$ y se cristaliza en placas rómbicas brillantes de color blanco, es insoluble en agua y combinado con triacilgliceroles forma emulsiones. Presenta una constante dieléctrica alta y por lo tanto es un mal conductor eléctrico; tiene 512 estereoisómeros de los cuales 30 son los más comunes en la vida, predominando dos entre estos últimos con relación a la configuración del grupo hidroxilo del carbono del primer anillo (A), grupo funcional que le transfiere a la molécula un débil carácter anfipático (Bi and *et al.*, Brown and *et al.*, Cambi-Lidke, Keller and *et al.*, Kuznetsov and *et al.*, Mahler and *et al.*, Mayor and *et al.*, y Ostermeyer and *et al.*).

La estructura del colesterol está conformada por tres anillos de ciclo hexano, que se condensan en una arquitectura de perhidrofenantreno con una isomería geométrica predominante tipo *trans* (ver anexo A.3), el anillo C se une con un anillo de ciclo pentano, éste presenta una ramificación de isooctil, el resultado final

es una distribución espacial en forma de zig-zag bidimensional plana de monocapa, actuando como cerca y bisagra en conglomerados lipoproteicos teniendo efecto en la fluidez y rigidez de las membranas biológicas (ver anexo A.5).

2.3 COMPONENTE PROTEICO DE LA MEMBRANA

La clasificación de la composición proteica de las membranas se podría realizar de acuerdo a su función como al tipo de interacción con la membrana, es decir el tipo de anclaje acil-proteico. Muchas proteínas de membrana tienen formas helicoidales en las secciones que interactúan con la bicapa con propiedades hidrófobas, las porciones hidrofílicas presentan en muchos casos diferentes grados de glicosilación; se plantea la existencia de tres tipos esenciales de proteínas de membrana (Alberts and *et al.*, Bi and *et al.*, Cambi-Lidke, Córdoba-Legaz, Estructura membrana, Mahler and *et al.*, y Vereb-Matko and *et al.*) (ver anexo A.6):

a. Integrales, están inmersas en la membrana cuyas funciones principales son de transporte de moléculas hidrofílicas o iones (canales) a través de la membrana, catalizadores de reacciones, intercambio (nutrición, secreción o excreción), reconocimiento y transmisión de señales químicas y/o eléctricas y/o mecánicas (hormonas, virus, antígenos, patógenos e.t.c...) entre el interior y el exterior celular o al contrario, también actúan como soporte de “andamiaje” físico con el citoesqueleto y/o la matriz extracelular. Para el aislamiento de este tipo de proteínas se requieren detergentes o disolventes orgánicos, normalmente son separadas unidas a lípidos y sin la presencia de éstos se agregan y/o precipitan.

Las proteínas integrales pueden subdividirse en aquellas que son transmembranales con estructuras súper secundarias de hélices alfa (una sola estructura inmersa en la membrana, simples o con varias hélices llamadas

multiestructurales; cabe anotar que las hélices alfa presentan un gradiente de densidad electrónica desde el extremo C-terminal (δ^-) hacia el N-terminal (δ^+) o barriles beta que se caracterizan por conformaciones β laminares uní o bi direccionales, son ejemplos de éstas las translocasas o canales. Estas últimas en algunas ocasiones presentan anclajes acílicos a la cara P de la membrana (Alberts and *et al.*, Cambi-Lidke, Córdoba-Legaz, Estructura membrana, y Vereb and *et al.*). Otra subdivisión hace referencia a las proteínas semimembranales donde solo una parte de la estructura interactúa con una de las caras de la bicapa de manera directa; la interacción en general se realiza a través de conformaciones helicoidales.

b. Periféricas, presentan enlaces covalentes con grupos acil (miristil y palmitil), prenílicos (Farnesil y geranil) y glicosilfostaditilinositol (uniones GPI), los cuales cumplen una acción de anclaje en la membrana para las proteínas; también existe un subgrupo de estas proteínas periféricas que se unen por fuerzas no covalentes de tipo electrostático a otras proteínas que son integrales de membrana (ver figura 6). Éstas pueden ser aisladas mediante tratamientos débiles y son estables en disoluciones acuosas, es decir son hidrofílicas. Las funciones de las proteínas periféricas son variadas. Por ejemplo, pueden jugar un papel estructural en las interacciones con el entorno fisicoquímico del exterior ó del interior. Otras tienen actividad enzimática e intervienen en procesos de reconocimiento ligando-receptor como co-activadores o co-receptores en los complejos multiproteicos que se forman para este fin.

c. Córtes celular, una serie de proteínas fibrosas como la espectrina que se conectan (conectoras) entre sí formando una red o entramado en las superficies de la cara P y que se anclan la membrana a través de proteínas transmembranales. Debido al poco grosor de la membrana y las diversas tensiones físicas que constantemente sufre se hace necesario un esqueleto

proteico de refuerzo, que determinan la forma celular y propiedades mecánicas del límite material de la célula (Cambi-Lidke y Estructura membrana).

2.4 ENFOQUE DEL MODELO DE MOSAICO FLUIDO EN LA MEMBRANA CELULAR

Las membranas biológicas son sistemas macromoleculares semipermeables, cuya extensión en dos dimensiones supera en mucho a su espesor (promedio 15nm), y es en la dinámica de sus componentes donde radica la funcionalidad biológica de la membrana. Por ende, es importante entender las propiedades conformativas de las membranas, la primera de ellas hace referencia a la forma molecular de los lípidos que determinan el estado de agregación más estable. Para esto es importante considerar un área superficial óptima ocupada por la cadena hidrocarbonada (involucra fuerzas de atracción y repulsión de naturaleza eléctrica), que a su vez dependerá de la longitud de la cadena alifática y del volumen molecular (Alberts and *et al.*, Cambi-Lidke, Córdoba-Legaz, Estructura membrana, Parkin and *et al.*, Peitzsch and *et al.*, y Vereb and *et al.*). La segunda propiedad conformativa a ser tenida en cuenta es el movimiento que se puede clasificar en:

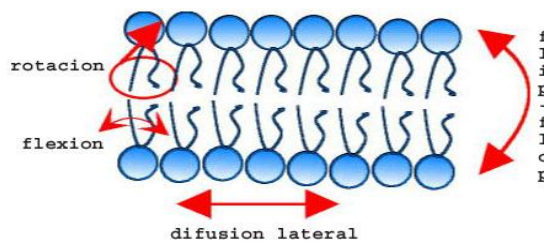
a) rotación de lípidos, clase isotrópica que es estocástica sin eje preferencial de giro y rotación de proteínas, y clase cilíndrica con eje de giro preferencial y perpendicular a la bicapa,

b) translación lípido-proteína isotrópica, ésta hace referencia a la difusión bidimensional que obedece a la velocidad de intercambio lípido lípido respecto a la cercanía a una proteína con relación al grueso de la membrana y viceversa (difusión lateral); y

c) movimientos de constreñimientos cónicos de las cadenas alifáticas como eje perpendicular a la cabeza polar (flexión) (Alberts and *et al.*, Córdoba-Legaz, y Mahler and *et al.*). Existe un polimorfismo de distribución y concentración entre las caras P y E, e incluso entre regiones de la misma cara, el cual es mantenido por una serie de enzimas dependientes de energía entre las cuales encontramos las flipasas, flopasas y escramblasas (Alberts and *et al.*) (ver figura 2).

Los lípidos que constituyen las membranas pueden ser clasificados según su forma en: a) Tipo cono que incluye fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina, cardiolipina y fosfatidatos conjugados con calcio; tenderán a agregarse en una fase polimórfica hexagonal invertida, b) Tipo cono invertido donde encontramos lisofosfolípidos cuya agregación predominante es de tipo micelar o de fase polimórfica poligonal, y c) Tipo cilíndrico donde encontramos fosfolípidos, glicogliceridos y glicoesfingolipidos, cuya fase de agregación predominante es la bicapa (ver figura 3).

Figura 2: Movimientos generales que presentan los lípidos de membrana.

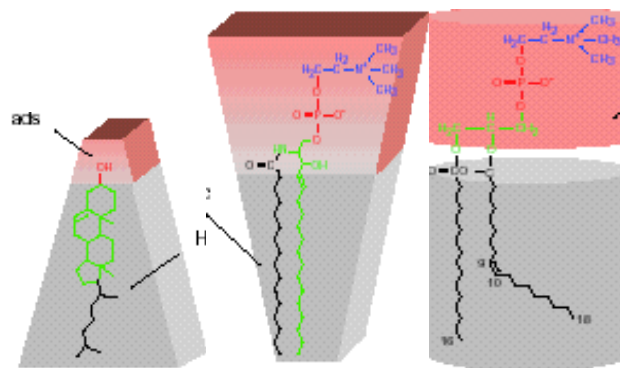


(Alberts and *et al.*)

Además, los lípidos pueden existir y coexistir en diferentes fases biofísicas: líquido (ordenado y desordenado) y gel (ver tabla 1 y figura 4). En el mosaico fluido se propone una fase líquida-ordenada, ya que a pesar de estar organizados en una estructura ordenada (semejante a un cristal), las cadenas hidrocarbonadas están en constante movimiento. Esta fase depende de la temperatura, a medida que se

baja la temperatura, el estado de fluidez ordenada se convierte en gel (Alberts and *et al.*, Córdoba-Legaz, Estructura Membrana, y Parkin and *et al.*), como se ilustra en la tabla a continuación.

Figura 3: Esquemas propuestos de arquitecturas moleculares. A la izquierda y en centro el colesterol y la lactoceramida respectivamente, y a la derecha la arquitectura del fosfoglicérido. La hélice alfa de las proteínas es considerada como un cilindro.



(Fantini and *et al.*)

2.5 UNA NUEVA PERSPECTIVA COMPLEMENTARIA DEL MODELO DE MOSAICO FLUIDO: MICRODOMINIOS LIPÍDICOS O BALSAS LIPÍDICAS (“LIPID RAFTS”)

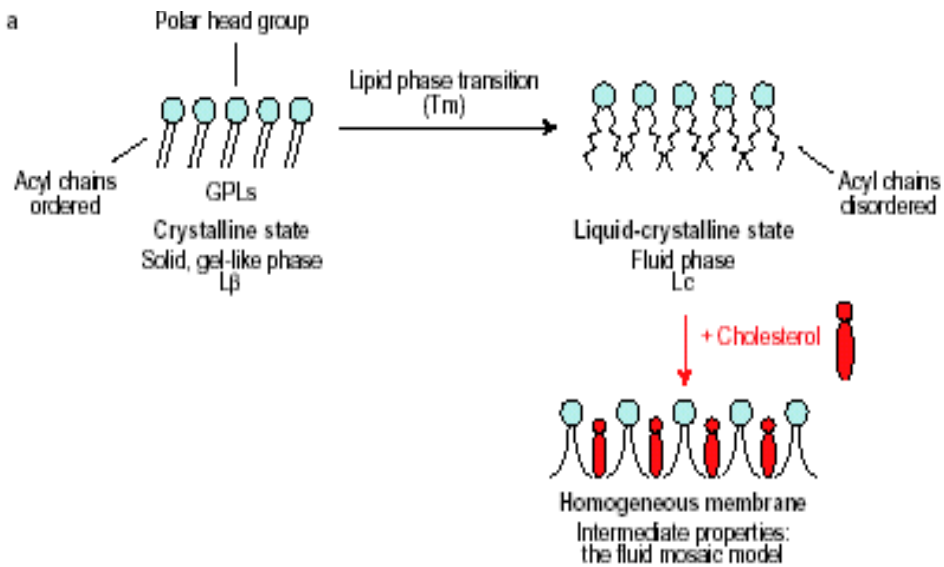
En los modelos estructurales y funcionales de las membranas biológicas, bicapa y mosaico fluido, la fase lipídica tiene un papel poco activo en la funcionalidad de la membrana, no más allá de servir como una “Front Line Cell Sciences” entre el mundo de lo vivo y de lo inerte, y solo actúa como un solvente neutro con poca o ninguna influencia sobre la actividad de las proteínas de membrana. Así, el modelo de bicapa propone la organización estructural de los lípidos y el modelo de mosaico fluido sugiere el comportamiento de las proteínas en esa organización lipídica.

Tabla 1. Características generales de las fases biofísicas.

Sigla	Fase	Composición lipídica	Punto fusión
lc	Líquida-Cristalina	Gel: Semicongelado	Es alto
lo	Líquida-Ordenada (balsas lipídicas)	Esfingolípidos y esteroles	Es menor a lc; a bajas temperaturas resiste parcialmente la solubilización en detergentes no iónicos.
ld	Líquida-Desordenada.	Glicerofosfolípidos y colesterol Mosaico fluido	Disminuye respecto a la fase líquida ordenada.

(Córdoba-Legaz, Kawasaki and *et al.*, Polson and *et al.*, Reyes and *et al.*, Van Der Goot-Harder, Van M., Vereb and *et al.*, y Yuan and *et al.*)

Figura 4. Modelo de los arreglos espacio-temporales de los lípidos que determinan los estados biofísicos de la membrana.



(Fantini and *et al.*)

Para algunos investigadores el concepto de balsas o microdominios lipídicos obedece más a una definición operacional que funcional. El modelo se basa en la existencia en la membrana de regiones enriquecidas de esfingolípidos y colesterol en la cara E y de fosfoglicéridos, colesterol y ácidos grasos en la cara P; cada una de estas regiones pueden existir como monocapas e incluso como bicapas, con

una relación en densidad cercana a uno entre los componentes lipídicos que lo forman. Los microdominios de lípidos se caracteriza por tener aciles saturados de cadenas largas que permite establecer interacciones moleculares más fuertes, hecho que se refleja en incremento en la temperatura de fusión (esa región de la membrana se comportaría como un sólido ordenado temporal), y cumplirían un rol conformacional y funcional sobre las proteínas inmersas en éstos. Otros componentes en menor proporción de los “rafts” son los glicofosfogliceridos; la diferencia en las proporciones presentes entre los fosfogliceridos y los esfingolípidos es la que probablemente conduce a la separación física de fases en la membrana (ver anexo B.1) (Alberts and *et al.*, Bramkamp-López, Briggs and *et al.*, Brown-London, Brown-London, Estructura Membrana, Simons-Ikonen, Simons-Toomre, Van Der Goot-Harder, y Vereb and *et al.*).

Es de resaltar el papel del colesterol en la estabilidad de los microdominios lipídicos. Al parecer, consiste en una especie de delimitación de los “rafts” con relación a la estructura de membrana “no rafts”, y una subdivisión del interior de la balsa a través de cercamientos de subregiones, que depende directamente de la densidad de éste en la membrana (Briggs and *et al.*, Brown-London, Brown-London, Cambi and *et al.*, Córdona-Legaz, Simons-Ikonen, y Simons-Toomre). Como indican algunos estudios el colesterol es factor importante en la determinación del tamaño de los dominios (Briggs and *et al.*, Brown-London, Brown-London, Cambi-Lidke, Simons-Ikonen, Simons-Toomre, Van Der Goot-Harder, Van M., and *et al.*, Vereb and *et al.*, y Vereb-Matko and *et al.*).

Podría especularse que los “rafts” son los responsables o son la consecuencia de un cambio de fase física de los lípidos en la membrana y esto podría explicar las diferencias entre las membranas. Por ejemplo, las diferentes densidades de colesterol en una membrana hacen que sea más fácil o difícil la difusión a través de ella (ver anexo B.2).

La cantidad de balsas presentes en una membrana en un momento dado está íntimamente relacionada con las diferencias en las densidades zonales (número de moléculas por unidad de área) de colesterol, esfingolípidos y fosfolípidos. Por ejemplo, una región con una alta densidad de colesterol tendrá una mayor probabilidad de presentar estas asociaciones lipo-proteicas.

En algunos estudios *in vivo* en cultivos celulares se ha evidenciado que al adicionar una solución de ciclodextrina, la cual es una sustancia que retira o “secuestra” colesterol de la membrana sin causar daños notables en la funcionalidad de la misma -cabe anotar que las proteínas de membrana inmersas en los microdominios lipídicos- sufren disrupciones zonales a nivel de la membrana y pérdida de la su actividad, hasta que se elimina la ciclodextrina y se adiciona colesterol exógeno al cultivo (Bi and *et al.*, Cheng and *et al.*, Leitenberg and *et al.*, Mañes and *et al.*, Silvus and *et al.*, Simons-Toomre y Vereb-Matko and *et al.*). Si al cultivo se le adiciona sustancias inhibitoras de la síntesis de colesterol se ha observado disminución en el tamaño de los microdominios y en la funcionalidad celular mediada por la membrana celular (Fantini and *et al.*, Hansen and *et al.*, Vereb and *et al.*, y Wang and *et al.*).

Las proteínas presentes en los microdominios lipídicos se encuentran esencialmente ancladas a través del sistema GPI (Glicosilfosfatidilinositol) y se ha encontrado evidencia la presencia de proteínas semitransmembranales y/o transmembranales (Briggs and *et al.*, Brown and *et al.*, Fantini and *et al.*, Higuchi and *et al.*, Mayor and *et al.*, Milhiet and *et al.*, Moncada, Moffet and *et al.*, Rousso and *et al.*, Sadsaint and *et al.*, Samsonov and *et al.*, Schutz, y Wang and *et al.*).

Una de las controversias experimentales sobre la existencia de los “rafts” se fundamenta básicamente en que durante su extracción y aislamiento a través de procedimientos *in vitro*, se utilizan detergentes no iónicos, como el tritón X-100, a temperaturas bajas (4º. C), lo cual puede crear dominios lipídicos ordenados en

una membrana homogénea fluida, generando la subsecuente resistencia a la solubilización de los fragmentos ordenados (Briggs and *et al.*, Brown and *et al.*, Cambi and *et al.*, Fantini and *et al.*, Hansen and *et al.*, Moffett and *et al.*, Murra and *et al.*, Niu and *et al.*, Van Der Goot-Harder, y Vereb and *et al.*). Sin embargo, contradictores a esta hipótesis sugieren que estos estudios dan evidencia de cambios en la actividad de las membranas desde estados desordenados a fases ordenadas y viceversa. Estos cambios son respuesta a los componentes de las membranas en un momento dado; por lo tanto, las dinámicas de los microdominios lipídicos en la forma, crecimiento, agrupamiento, ruptura, contracción y desvanecimiento obedecen a los requerimientos funcionales (Briggs and *et al.*, Cambi and *et al.*, Fantini and *et al.*, Fassett and *et al.*, Hansen and *et al.*, Ledesma and *et al.*, y Vereb and *et al.*).

La apariencia, tamaño y función de los “rafts” depende de los componentes temporales lipo-proteicos; la forma de los dominios es muy variada, se han observado arquitecturas que van desde circulares hasta elipsoidales (Axelrod and *et al.*, Brown, Clegg and *et al.*, Fantini and *et al.*, Kawasaki and *et al.*, y Yuan-Furlong and *et al.*). Sin embargo, ambas estructuras y las intermedias podrían explicarse a través de una primera aproximación topológica (Bramkamp-López, Brown, Clegg and *et al.*, Estructura membrana, Fantini and *et al.*, Kawasaki and *et al.*, Schutz and *et al.* y Yuan-Furlong and *et al.*). Los primeros trabajos sobre el tamaño de los “rafts”, abordados desde este punto de vista, arrojan valores de diámetros cuya distribución es muy amplia, que van desde 0,2 μm hasta 2 μm ; incluso algunos autores han postulado que los conglomerados de los microdominios lipídicos (“Cluster”) generan “macrorrafts” que presentan funciones sinérgicas o cooperativas temporales (Brown, Cambi-Lidke, Clegg and *et al.* y Kawasaki and *et al.*).

Los procesos de transducción mediados por balsas de lípidos en las células eucariota fue al parecer un salto evolutivo importante respecto a los organismos

procariotas, debido al incremento en la complejidad de comunicación intercelular y su correcto funcionamiento en diversos procesos celulares eucariotas, para una buena parte de la comunidad científica los procariotas eran o son “organizaciones moleculares simples que no requieren membranas celulares tan sofisticadas”. Por otro lado, estudios recientes parecen indicar que en las bacterias existen eventos de comunicación celular como son la secreción de proteínas y fenómenos de transporte mediados por la membrana, los cuales suceden por medio de plataformas funcionales de lípidos presentes en sus membranas citoplasmáticas y que son equivalentes a las balsas de lípidos de los eucariotas (Bramkamp-López).

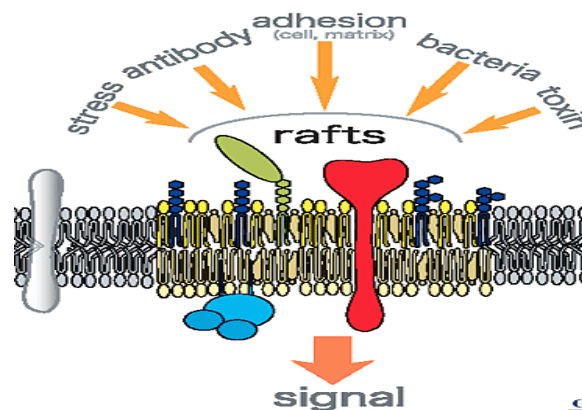
La existencia de un solo tipo de micro dominio en las membranas biológicas versus la presencia de varias clases de estos conglomerados moleculares es una polémica basada en características tanto estructurales como funcionales. En el anexo B.3 se presenta una síntesis de los diferentes tipos de plataformas lipídicas que se proponen.

La densidad y características estructurales de los componentes de la membrana varían de manera espacio-temporal en respuesta al estado fisiológico y nutricional. La idea de la presencia de estos microdominios en la membrana no sería opuesta a la hipótesis del mosaico fluido, sino más bien complementaria a ésta, con un mayor dinamismo y reestructuración constante de la membrana (Briggs and *et al.*, Brown-London, Brown, Cambi-Lidke, Fantini and *et al.*, Wang and *et al.*, Yuan-Furlong and *et al.*, y Yuan-Johnston).

2.5.1 Microdominios lipídicos y eventos biológicos. En el modelo de microdominios lipídicos se sugiere la existencia de una fase líquida ordenada respecto al entorno líquido desordenado del resto de membrana, éstos cubrirían aproximadamente una extensión cercana al 15 por ciento de toda la membrana (Briggs and *et al.*, Brown-London, Brown-London, Fantini and *et al.*, Niu and *et al.*, Oh and *et al.*, Ono and *et al.*, Ostermeyer and *et al.*, Van Der Goot-Harder. y Van

Der Goot). Toda la macroestructura presentaría una mayor estabilidad permitiendo interacciones con el citoesqueleto y la matriz extracelular, facilitando eventos de endocitosis, transducción de señales e incluso fusión entre membranas (ver figura 5 y tabla 2); entrada de toxinas, bacterias, parásitos y virus (ver tabla 3) (Fantini and *et al.*, Lafont and *et al.*, Markovic and *et al.*, Miceli and *et al.*, Moffett and *et al.*, Parkin and *et al.*, Platt and *et al.*, Rosbaro and *et al.*, Sadsaint and *et al.*, Simons-Ikonen, Simons-Toomre, y Van Der Goot-Harder).

Figura 5: Eventos biológicos donde se ha encontrado evidencia que los microdominios están involucrados.



(Fantini and *et al.*, Simons-Ikonen, y Simons-Toomre)

Muchos de los componentes proteicos celulares citados en la tabla 3 y otros más, que intervienen en el reconocimiento y posterior ataque por parte de los patógenos son de distribución casi ubicua como por ejemplo: el HIV-1 utiliza los complejos proteicos CXCR4, CCR5 CD4, CD26 y L-SINGR, los cuales no son exclusivos de los linfocitos sino que se encuentran también en las células endoteliales y mastocitos entre otros (Briggs and *et al.*, Brown-London, Brown-London, Fantini and *et al.*, Vereb and *et al.*, y OMIM.org); este hecho es más relevante respecto a los componentes lipídicos (colesterol, esfingomielinas, GM1) ampliamente distribuidos en las células animales.

La controversia gira entorno a que estos componentes moleculares están presentes en muchos tipos celulares, conduciendo a preguntas como: ¿por qué existe cierta especificidad marcada de ataque por uno (algunos) de estos tipos?, ¿qué determina esa especificidad?, ¿si la fusión celular es relativamente “fácil” como lo indican los estudios *in vivo* en cultivos celulares, por qué su frecuencia en la naturaleza es tan baja? La hipótesis de la existencia de estas plataformas de lípidos en la membrana celular podría aportar en la dinámica de estos eventos, ya que no solo bastaría la presencia de ciertas moléculas para que el fenómeno sucediera sino las interacciones intermoleculares lipo-proteicas.

Tabla 2. Procesos de transducción mediados por diferentes tipos de “lipid rafts”.

“RAFTS”		Ref.	CAVEOLAS		Ref.
CÉLULAS	PROTEINA		CÉLULAS	PROTEINA	
Hematopoyéticas	Receptor Fc ϵ RI Receptores T y B	Brown, Cooper, Cheng, Chiang, Holowka, Keller, Miceli, Vereb	Endotelio	H-Ras, integrinas, eNOS, G	Blázquez, Brown, Van Der Goot
Epitelio	Receptor EGF	Bi, Leitenberg, Mañes, Miceli, Schutz, Simons, Simons, Vereb	Linfocitos	Protein kinasa C	Blázquez, B.P, Brown, Fuki, Gandhavadi, Malagarie, Van Der Goot
Neuronas	- Neurotrofina - GDNFR y CTNFR - Contactina (F3,F11;GPI-p) desarrollo Caspr(SH3)-RPTP β - GPI-p-ligandos EPHfRTK	Bi,Brown,Fant ini, Ledesma, Malagarie, Nusrat, Simons, Van M., Van Der Goot	Carcinoma Migración vitonectina	uPAR-Cis- integrina $\alpha.v\beta5$	Blázquez, Brown, Fuki, Gandhavadi, Malagarie, Van M., Van Der Goot
			Riñón embrionario Migración fibronectina	uPAR-Cis- integrina $\beta1$	Blázquez, Brown, Cambi, Fantini, Fuki, Gandhavadi, Malagaire, Van Der Goot

Tabla 3. Ejemplos de agentes patógenos que atacan las células huésped vía balsa lipídicas.

TOXINAS	COMPONENTE EN RAFT
Lipopolisacáridos	CD14
Cólera	GM1
Enterotoxina lábil al calor	GD1
Aerolisina	Proteína GPI
Cry 1A δ	Amilopeptidasa N
Estreptolisina O	Colesterol
Lisenina	Esfingomielinas
Citolisina vibrio cólera	Colesterol y esfingomielinas
BACTERIAS	
FimH <i>E.coli</i>	CD48
Difusamente adherida <i>E.coli</i>	CD/DAF
<i>Shigella flexneri</i>	CD44
<i>Campylobacter jejuni</i>	Colesterol
<i>Salmonella typhimurium</i>	Receptor EGF
PARASITOS	
Mycobacteria	Colesterol
Toxoplasma gondii	Colesterol
VIRUS	
SV40	MHC 1
Influenza	
HIV-1	CXCR4, CCR5, CD4, CD26, L-SINGR

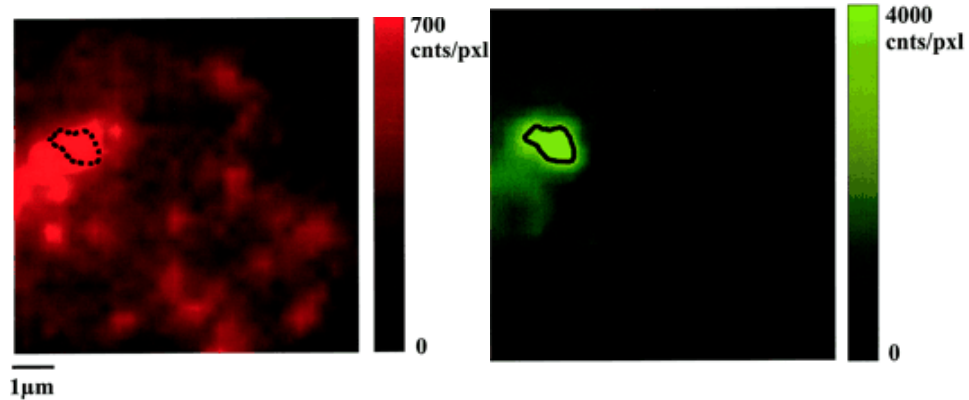
(Fantini and *et al.*, Simons-Ikonen, Simons-Toomre, Van M., Van Der Goot-Harder.)

2.5.2 Antecedentes de estudios sobre las plataformas de lípidos. Los primeros acercamientos prácticos a la dinámica y funcionalidad de las balsas se han realizado tratando de determinar los coeficientes de partición de lípidos y de proteínas desde, hacia y dentro de éstos con relación a su entorno en la membrana. Para este fin se han empleado técnicas de marcaje y microscopia fluorescente diferencial (Bacia and *et al.*, Brown, Kawasaki and *et al.*, Kimura and *et al.*, Majewski and *et al.*, Miao and *et al.*, Miceli and *et al.*, y Rosbaro and *et al.*).

Los coeficientes de difusión traslacional (D_T) de los lípidos inmersos en los microdominios están dentro de los órdenes 10^{-7} a 10^{-5} cm^2/s (Brown-London, Brown-London, Keller and *et al.*, Reyes and *et al.*, Schutz and *et al.*, y Simons-Toomre) y dependen inversamente de la longitud y el grado de saturación de los aciles que los conforman como también de interacciones no covalentes fuertes entre las cabezas polares de los mismos (Brown-London, Brown-London, Dietrich and *et al.*, Fantini and *et al.*, Ono and *et al.*, Parkin and *et al.*, y Pierini and *et al.*). Se han observado difusiones restringidas en áreas cuya fase física se caracteriza por estados ordenados y difusión libre en las fases desordenadas lipídicas como se ve en el anexo B.4 (Fassett and *et al.*, y Magde and *et al.*). Los lípidos que se caracterizan por tener cadenas acílicas más cortas y/o mono(poli)-insaturadas de isomería geométrica tipo *cis* presentan un tiempo de residencia aproximada de 13s y con un promedio de movimientos por saltos en la fluorescencia de 80 durante ese periodo (Holowka and *et al.*, Polson and *et al.*, Samsonov and *et al.*, Schutz, Wang-Leventis and *et al.*, Wang-Silvus, Yuan-Johnston). En la figura 6 se muestra la compartimentalización de lípidos en respuesta a la longitud de la cadena acílica.

Empleando la técnica de Microscopía de Fuerza Atómica (AFM) (Dietrich and *et al.*, Samsonov and *et al.*, Schutz, Wang-Leventis and *et al.*, Wang-Silvus, Yuan and *et al.*, y Yuan-Johnston) se ha establecido la trayectoria de lípidos marcados de manera individual inmersos en constructos tanto de tipo monocapa como bicapa (ver anexo B.5). A partir de estas trayectorias se observan Zonas de Confinamiento Transitorio (TCZs) con un diámetro promedio por dominio de 130nm. Se presenta un comportamiento de difusión libre en las regiones externas a los TCZs, con una difusión 3 veces mayor respecto a las zonas de confinamiento, observando una difusión restringida de los lípidos en estas regiones (Dietrich and *et al.*).

Figura 6. A través de la técnica de microscopía de fluorescencia por resonancia se observa la compartimentalización de lípidos. A la izquierda una lactoceramida con acil de 12 carbonos, y a la derecha una lactoceramida con acil 16 carbonos. El estudio fue realizado *in vivo* con miocitos musculares a 23°C.



(Schutz)

Con relación a las proteínas el D_T está en el orden de 10^{-9} cm^2/s (Fassett and *et al.*, Mahler and *et al.*, y Miceli and *et al.*) y obedece, posiblemente, al tipo de anclaje y la magnitud de las interacciones que éstas tengan con los lípidos y/o proteínas.

El concepto de difusión lateral o traslacional está íntimamente ligado al de fluidez. Ésta es una propiedad macroscópica de las membranas que resulta de la sumatoria de las características particulares de cada uno de los componentes moleculares y se relaciona con la energía disipada por éstos hacia el medio que la rodea; es a su vez una descripción cuantitativa de la velocidad y la orientación de moléculas inmersas en la membrana respecto al plano de la bicapa. En la modelación matemática para determinar los valores del coeficiente de difusión lateral, el comportamiento de los componentes de la membrana se circunscribe solo a las partes de las estructuras inmersas en ésta, limitando el problema a las fuerzas hidrófobas (Peitzsch and *et al.*, y Polson and *et al.*).

El modelo matemático de difusión se basa en las leyes de Fick. El movimiento de moléculas o iones tiene lugar como respuesta a un gradiente electroquímico entre dos soluciones separadas por una membrana semipermeable de espesor L (Córdoba-Legaz, y Levine).

La primera ley parte de la consideración de que las concentraciones (c) son homogéneas en cada compartimento. El tiempo no se tiene en cuenta (el sistema es estacionario) y existe un flujo constante J, de partículas a través de la membrana, de manera que

$$Jdx = -D dc.$$

Donde dx es la distancia recorrida por las partículas. Entonces,

$$J = -D/L (C_2 - C_1),$$

Es decir, el flujo es proporcional a la diferencia de concentraciones (ver figura 7). Por otro lado, la segunda ley de Fick considera que no existe un flujo estacionario y que las concentraciones en ambos compartimentos cambian drásticamente en un momento dado. La distribución de concentración lineal no puede ser establecida inmediatamente; esto quiere decir que se debe introducir el tiempo y el flujo como variables de la ecuación, de esta manera la concentración en uno de los compartimentos puede incrementarse con el tiempo y la razón de cambio podría estar relacionada con el cambio de flujo con la distancia, entendida como el grosor de un corte (Δx) donde existirá un cúmulo de partículas en un momento dado (Córdoba-Legaz, y Levine). Por consiguiente, esta concentración neta de partículas será el flujo adentro menos el flujo afuera, multiplicado por la diferencia de tiempo, y está dada por la expresión,

$$(J_x - J_{x+\Delta x}) \Delta t.$$

Si tomamos valores muy pequeños y expandiéramos en una serie de Taylor alrededor de Jx , se tiene

$$J(x+\Delta x) = Jx + (\delta J/\delta X) \Delta x.$$

Como la acumulación de partículas es el resultado de las diferencias en concentración en un volumen dado en periodos de tiempo cortos, en tres dimensiones tendremos

$$-\int J \cdot \delta S = \int_{V_t} \delta c/\delta t \cdot \delta V,$$

que representa la suma de todos flujos limitados por las fronteras, donde S es superficie y V es volumen.

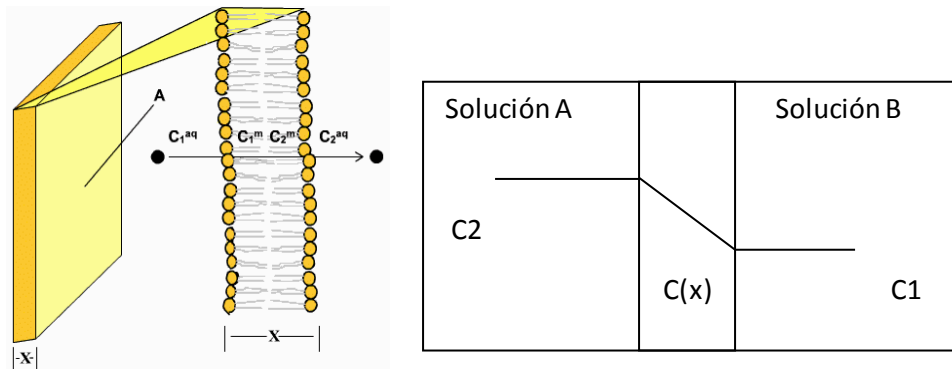
Para la generalización de la segunda ley se escribe la primera ley ampliada para más de una dimensión, de manera que,

$$\delta c/\delta t = D \nabla^2 c.$$

Las leyes de Fick pueden utilizarse como aproximaciones al movimiento de partículas a través de las membranas. Sin embargo, ajustes a estas leyes se han utilizado para tratar de interpretar los movimientos “flip-flop” de los lípidos independientes de proteínas que median en estos desplazamientos y a movimientos laterales o traslacionales en un mismo plano tanto de lípidos como proteínas ancladas a las membranas (Córdoba-Legaz, Levine, y Moncada).

Con el empleo de las técnicas AFM y microscopía de fluorescencia por resonancia se han realizado mediciones de viscosidad, que permiten especular sobre las posibles implicaciones en la difusión local de una sola molécula tanto en constructos lipídicos como en membranas de células vivas.

Figura 7. Flujo a través de una membrana homogénea entre dos soluciones con diferente concentración.



(Córdoba-Legaz, y Levine)

A lo largo de este capítulo he realizado una revisión detallada de los componentes moleculares de ese límite celular, membrana citoplasmática, y las aproximaciones fisicoquímicas que tratan de explicar la funcionalidad biológica de la misma. Si bien conocemos una buena parte de la estructura de la membrana no es aún muy claro como este aspecto determina la funcionalidad de ésta, dado el hecho que partimos de geometrías moleculares particulares de sus componentes, es decir una característica macrofísica de orden y estabilidad dada por la interacción de grandes cantidades de átomos, pero a nivel microfísico (mecánica cuántica) estas arquitecturas no existen, solamente existe una nube envolvente de electrones que se mueven azarosamente alrededor de los núcleos atómicos de los átomos que conforman esas moléculas de la membrana, nubes que deberían presentar una mayor fuerza de repulsión que fuerza de atracción dada por la carga de los electrones.

Como es posible que las colas apolares en el interior de la membrana (a pesar de esas nubes electrónicas) y que las cabezas polares generen fuerzas de cohesión de esas colas por la interacción con las moléculas de agua localizadas en ambos compartimientos (intracelular y extracelular) expliquen por qué el límite celular tiene una arquitectura en forma de bicapa.

De hecho, las leyes de Fick y sus modificaciones posteriores tratan de dar razón al paso de sustancias a través de ésta y los movimientos de sus componentes moleculares a lo largo de la misma, partiendo de los supuestos como:

a.) La membrana presenta el mismo grosor en toda lo superficie, cuando se sabe que no es así.

b.) La arquitectura de la membrana es dada en esencia por las fuerzas hidrófobas del interior y las interacciones polares de sus fragmentos hidrofílicos tiene una importancia relativamente baja en su topología, únicamente es relevante la interacción con las moléculas de agua, pero que sucede con las posibles modulaciones que las demás moléculas (“arquitecturas moleculares” y concentraciones) presentes en los compartimentos limitados por la membrana (territorios) tengan sobre la estructura-función de la ésta y los efectos en viceversa de ésta sobre las moléculas de dichas soluciones.

c.) Se habla de un mosaico fluido, algo que está en menor proporción “soluto” se desplaza en algo que está en mayor proporción “solvente”, no se da claridad a este asunto en ninguna de los abordajes físico y/o matemáticos, será posible que desconozcamos aun componentes de la membrana que jugarían el papel de solvente, las moléculas en la membrana presentan espacios entre ellas, no están juntas. Un enfoque no solo termodinámico sino electrodinámico sería indispensable para una mejor comprensión de lo que es la membrana celular, un punto de vista meramente materialista y reduccionista de un problema complejo-caótico.

Por último, se han realizado constructos “seudocelulares” con sintéticos de membranas y/o restos de membranas celulares y que compartimentalizan Ácido Desoxirribonucleico (ADN con información genética funcional de organismos unicelulares). Éste está inmerso en soluciones que contienen las sustancias que

valoramos necesarias para la vida. A pesar de todas estas consideraciones esos constructos no tienen vida. ¿Qué aspectos fisicoquímicos y/o biológicos son indispensables para que una membrana cumpla con la demarcación molecular mínima para un ser animado? (ver capítulo 3)

3. MEMBRANAS CELULARES UNA SIMBIOSIS MOLECULAR TERRITORIAL: ¡NICO QUE DELIMITA EL NICO DE UNA VIDA!

A lo largo del capítulo uno analice algunas ideas en el campo de la filosofía que, según mi criterio, podrían llegar a ser relevantes para interpretar el fenómeno de la vida y, más precisamente, lo que atañe al supuesto rol limitante de las membranas celulares: competencia atribuida por la ciencia moderna y que consiste ser un límite entre la materia viva (orgánica) y la “materia inanimada (inerte o inorgánica)”:

” Pallas y Lamarck formulan esta gran dicotomía, con la que viene a coincidir la oposición de lo vivo y lo no vivo. “No hay más que dos reinos en la naturaleza -escribe Vicq d’Azyr en 1786- uno de los cuales goza de vida y el otro está privado de ella.” Lo orgánico se convierte en lo vivo y lo vivo es lo que lo produce, al crecer y reproducirse; lo inorgánico es lo no vivo, lo que ni se desarrolla ni se reproduce; está en los límites de la vida, lo inerte y lo infecundo –la muerte. Y, si está mezclado con la vida, es como aquello que, en ella, tiende a destruirla y a matarla.”.⁷²

En el capítulo dos ahondé en la estructura fisicoquímica de la membrana partiendo desde sus componentes moleculares que según su abundancia en ésta se clasifican como: Lípidos, Glucolípidos (carbohidratos-Lípidos), Proteínas y Glicoproteínas (carbohidratos-proteínas); estructura que aparentemente explicaría las funciones biológicas de este “límite” según la visión de las ciencias naturales, pero ¿qué tan acertada es esta mirada?, es lo que pretendo analizar en este capítulo.

⁷² FOUCAULT. Michel. Las palabras y las cosas. Una arqueología de las ciencias humanas. Buenos Aires: Siglo veintiuno editores, 1968. p.228.

3.1 LOS PROBLEMAS DE LA SEMEJANZA, LA REPRESENTACIÓN Y LA EVOLUCIÓN NEODARWINIANA EN LA MIRADA DE LAS CIENCIAS NATURALES A LA MEMBRANA CELULAR

El desarrollo de este inciso tendrá en cuenta la mirada de Foucault a algunos aspectos de la biología, partiendo del hecho que: “La vida misma no existía: Lo único que existía eran los seres vivientes que aparecían a través de la reja del saber constituida por la historia natural”⁷³, sólo podemos hablar de biología a partir del siglo XIX, la cual nace con los rudimentos del pensamiento cartesiano de la ciencia moderna, es decir un pensamiento mecanicista del mundo que presupone la reductibilidad de todo a leyes universales, con una linealidad entre un principio y un fin, una causa y un efecto, y con eventos interconectados irrepetibles; idea que domina el concepto de evolución, que va más allá de la biología.

En biología, como principio, se buscan signos dentro de las “cosas” de la vida, nuevamente una cosificación del mundo (reificación), a través de la búsqueda de semejanzas con cosas ya conocidas (similitudes descifradas del objeto, la pretensión de la ciencia): “La semejanza era la forma invisible de lo que, en el fondo del mundo, hacía que las cosas fueran visibles; sin embargo, para que esta forma salga a su vez a la luz, es necesaria una figura visible que la saque de su profunda invisibilidad”⁷⁴. Las ciencias naturales han buscado emular el mundo visible de lo que llamamos macrocosmo en el mundo del microcosmo (no visible: molecular, atómico y subatómico), para tal propósito ha designado ciertos signos de similitudes (simpatías o afinidades) y diferencias (antipatías) entre los objetos participantes de éste último mundo, igual al abordaje realizado del entorno visible: “El mundo está cubierto de signos que es necesario descifrar y estos signos, que

⁷³ Ibid., 128.

⁷⁴ Cfr. 72, 35.

revelan semejanzas y afinidades. Sólo son formas de similitud. Así, pues conocer será interpretar”⁷⁵.

Al observar con detenimiento la clasificación general de las moléculas que hacen parte de las membranas, ésta obedece al grado de afinidad de cada una de las moléculas respecto del agua. Dado que la molécula de agua presenta diferencias significativas de electronegatividad entre los átomos que establecen los enlaces que la constituyen, dando como resultado polaridades eléctricas⁷⁶; la mayor parte las moléculas de las membranas celulares son clasificadas como anfipáticas⁷⁷ con relación al agua, es decir contienen fragmentos polares (hidrófilos) similares al agua que le permiten tener afinidad fisicoquímica con ésta y, a su vez, contiene fragmentos apolares (hidrófobos) o antipatías con el agua. La ciencia moderna sustenta la estructura en bicapa del modelo de mosaico fluido dada esta característica dual (polaridad-apolaridad) de las moléculas que la constituyen; es decir, cada segmento molecular transmembranal está constituido por dos fracciones moleculares interiores que son apolares y dos fracciones o cabezas polares que interactúan con el LEC y el LIC respectivamente.

“¿acaso no era normal buscar, por medio de las experiencias, las observaciones o de los calculo, las leyes que me permiten organizar el dominio más complejo y más cercano de los seres vivos?”⁷⁸

El paso siguiente a este tipo de razonamiento mecanicista es la representación o significación⁷⁹, que involucra una descripción general de una cosa con el propósito

⁷⁵ Cfr. 72, 40.

⁷⁶ Parecido a un imán (semejanza al macrocosmo), cargas parciales intra-moleculares y por lo tanto es clasificada como una molécula polar.

⁷⁷ Gradientes de distribución electrónica a lo largo y ancho de la molécula, que confieren polaridad o no en ciertos sectores específicos de las mismas, y de esta manera interactuar por fuerzas de atracción o de repulsión con el agua permitiendo la organización y estructura de las membranas.

⁷⁸ Cfr. 72, 126.

de generar un modelo universal de esas cosas; sí bien la modelación o generación de sistemas artificiales que traten de representar los mundos real visible o real invisible de una manera simplificada⁸⁰ es una primera aproximación a la comprensión y explicación de procesos biológicos que son afectados por una multitud de variables (multivariables), y que son por el momento el mejor acercamiento a estas complejidades de la vida también es cierto que: “En efecto, remite todo el campo de lo visible a un sistema de variables, cuyos valores pueden ser asignados, todos ellos, si no por una cantidad, si por lo menos por una descripción perfectamente clara y siempre acabada. (...) La planta y el animal se ven menos en su unidad orgánica que por el corte visible de sus órganos. Son patas y cascos, flores y frutos, antes de ser espiración o líquidos internos”⁸¹.

El problema radica en que se ha tratado de concatenar estructuras moleculares que conforman las membranas celulares de igual modo que lo que sucede en el mundo visible, todas las extremidades de los animales son iguales o desciende de una estructura molde⁸² para todas⁸³ (eslabón perdido entre eslabones: gradualismo evolutivo de neodarwinismo), ¿tal vez existen diferentes moldes para las patas? Y éstos pudieron surgir de manera aleatoria y/o espontánea (*singularidades*: procesos de evolución convergente y/o deriva genética y/o contingencias históricas)⁸⁴. Las moléculas de las membranas son ordenadas y “alineadas” como anfipáticas, y se les asigna ciertas arquitecturas aisladas que

⁷⁹ “Pregunta a la que la época clásica dará respuesta por medio del análisis de la representación y a la que el pensamiento moderno responderá por el análisis del sentido y de significación” Cfr. 72, 50.

⁸⁰ Disminución de variables y/o intento de ponderación de éstas en pro de una disminución del grado de incertidumbre o impredecibilidad de los fenómenos de la vida.

⁸¹ Cfr. 72, 137.

⁸² Primitiva o inicial.

⁸³ Pensamiento muy de la línea evolutiva neodarwiniana, lo que se observa en los seres vivos son el resultado de procesos graduales de selección donde el azar juega un papel poco relevante o ninguno. CADEVALL, Magí and *et al.*...Filosofía de las Ciencias Naturales, Sociales y Matemáticas. Madrid: Trotta, 2005.

⁸⁴ “No puede sostenerse que el mecanismo universal de la evolución es la actuación de la selección a partir de pequeñas mutaciones por error de copia que además tenga pequeños efectos fenotípicos” *Ibid.*, 188.

corresponde a formas de la geometría euclidiana, este tipo de geometría es estática (una mirada electroestática) y no en una geometría dinámica, como en verdad debería ser dado por el movimiento constante de las cargas a razón no sólo de la dinámica intra-molecular sino la interacción con los demás componentes moleculares (mirada electrodinámica), correspondiente un planteamiento topológico de formas y cargas. Es interesante pensar en que se habla de moléculas anfipáticas (dualidad funcional) como una especie de característica “vital” o esencial para hacer parte molecular del “límite” celular⁸⁵, algo así como “moléculas zombis” que están “medio vivas y medio muertas” debido a que el LEC y el LIC al ser soluciones acuosas “la separación es clara”, los componentes de éstas últimas son hidrófilos⁸⁶.

Por otro lado al tener en cuenta las ideas de la mecánica cuántica es imposible pensar en estructuras moleculares rígidas y mucho menos en cargas ubicadas en lugares fijos e interacciones energéticas estáticas (*principio de indeterminación o de incertidumbre de Heisenberg*⁸⁷), sí las moléculas son el resultado de nubes envolventes de electrones, estas nubes se deforman constantemente y no tenderían a tener fuerzas de atracción entre ellas si no fuerzas de repulsión de manera preferente, fuerzas que a su vez favorecen esa deformación constante de la superficie molecular⁸⁸; en otras palabras no hay arquitecturas a nivel molecular

⁸⁵ Ni hablar de la polaridad de los enlaces o fuerzas diatómicas a nivel intra-molecular

⁸⁶ Sus componentes moleculares, iónicos y/o atómicos son hidrófilos o no estarían ahí, excepto que encontramos en ambas estructuras anfipáticos e/o hidrófobos, por ejemplo la matriz extracelular en LEC y gránulos de grasa u oleoplastos y los mismos orgánulos en el LIC.

⁸⁷ Establece la imposibilidad de que determinados pares de magnitudes físicas observables y complementarias sean conocidas con precisión arbitraria. Sucintamente, afirma que no se puede determinar, en términos de la física cuántica, simultáneamente y con precisión arbitraria, ciertos pares de variables físicas, como son, la posición y el momento lineal (cantidad de movimiento) de un objeto dado. En otras palabras, cuanta mayor certeza se busca en determinar la posición de una partícula, menos se conoce su cantidad de movimientos lineales y, por tanto, su masa y velocidad (https://es.wikipedia.org/wiki/Relación_de_indeterminación_de_Heisenberg)

⁸⁸ Los electrones están cargados negativamente, las nubes tienden a repelerse entre sí y no atraerse. Entonces como explicar la aparente cohesión de la membrana en una sola unidad estructural-funcional que presenta estados tanto líquido desordenado y/o sólido ordenado (entre otras combinaciones de estados físicos) con estructuras deformantes y con fuerzas repulsivas entre sus componentes moleculares (ver capítulo 2).

y/o atómico ni mucho menos fuerzas de acercamiento únicamente entre las moléculas de las membranas. El problema radica en sólo incluir las aproximaciones termodinámicas y electrostáticas para tratar de explicar la estabilidad de las membranas, puntos de vista que siguen el marco del pensamiento cartesiano:

“El mecanicismo cartesiano, que después se convirtió en un obstáculo, fue en principio como instrumento de una transferencia y habría conducido, un poco a pesar de sí mismo, de la racionalidad mecánica al descubrimiento de esa otra racionalidad que es la de lo vivo. (...) Se encuentra también así de nuevo la contradicción entre una ciencia demasiado apegada a la vieja precedencia de la astronomía, de la mecánica y de la óptica y otra que supone ya que debe de haber algo irreductible y específico en los dominios de la vida.”⁸⁹

El advenimiento de la biología molecular en el siglo XX con sus perspectivas bioquímica en primera instancia seguida de la genética (preponderante en la actualidad) condujo a dos paradigmas explicativos de la funcionalidad de la vida a escala celular, las proteínas (los proteos o primeros) y el ADN respectivamente. La instrumentación técnica del último siglo nos ha permitido hacer un acercamiento a un mundo invisible insospechado también es cierto que, cada enfoque fue y es el resultado de una visión reduccionista (mecanicista) y neodarwiniana que ha tratado de demostrar que todas las propiedades observadas en la célula son simples o resultantes (se reducen de las primeras, causa y efecto⁹⁰) de sus propios componentes moleculares y que estas propiedades surgen de manera gradual en el tiempo en una especie de perfeccionamiento lineal de la vida, la membrana no es la excepción a este tipo de pensamiento. La primera aproximación a un modelo funcional se centraba en las proteínas que la constituían y el resto de moléculas

⁸⁹ Cfr.72, 126-127.

⁹⁰ BUNGE, Mario. Epistemología. Buenos Aires: siglo veintiuno editores, 2004. p.115.

eran accesorios estructurales de separación entre lo vivo y lo inerte; en la actualidad la membrana es vista como la descodificación estructural-funcional de segmentos del molde “sagrado” de la vida, el ADN, y sigue siendo visto como el límite constitutivo de la célula, un poco más dinámica (¡mosaico fluido!)⁹¹

El modelo estructural-funcional predominante hoy en día de la membrana celular es tanto reduccionista como neodarwiniano y quizás esto obedece a las limitantes actuales técnicas e instrumentales, es por eso que las teorías acerca de la membrana son, en el mejor de los casos, burdas explicaciones de lo que difícilmente “vemos” de un inmenso mar de cosas que aún no observamos y que tal vez jamás lo haremos: “Una de las formas de rebajar sus primitivos planteamientos ha sido la idea de que la ciencia empírica es la teoría de lo que aparece. (...) En tal caso la teoría, en vez de explicar lo que ocurrió y sus causas, se convierte en una prototeoría de lo que vemos, en empirismo literal. (...) Con ello la ciencia pierde su relevancia explicativa”⁹²

Quizás una mirada más plausible para entender la verdadera dinámica variable de las membranas celulares tanto desde su estructura como de su funcionalidad (ver capítulo dos en especial el inciso 3.1) es el emergentismo (globalista), no es suficiente explicar de manera descriptiva y aislada cada componente molecular a través de clasificaciones por semejanzas y hacer representaciones simplificadas de sus propiedades para en verdad comprender que es una membrana; es mucho más que el conjunto de engranajes que son sólo el resultado de una decodificación diferencial espacio-temporal del plano de la máquina, es decir la transcripción y traducción del ADN, y tampoco es idóneo considerar que estos engranajes se acoplan nada más. En cambio la mirada globalista, tal vez holística, sugiere que las propiedades de las membranas son emergentes o colectivas y que ninguna de éstas se explica en función de las propiedades aisladas de las

⁹¹ Cfr. 83, 185.

⁹² Cfr. 83, 186-187.

componentes, dado que cada componente es en sí una máquina que altera y es alterada no sólo por sus los componentes vecinos más cercanos de las membranas sino también los más lejanos incluyendo los componentes tanto de LEC como del LIC (intra- e inter- acciones e intra- e inter- relaciones), incluso si se retira una de estas máquinas no se altera de forma significativa la funcionalidad de la membrana ni de la molécula (ver inciso 3.1 capítulo 2), es decir la membrana será una maquina Deleziana⁹³. Pero la distinción entre mecanicistas (reduccionista) y globalistas (emergentitas) no es una dicotomía⁹⁴, sino más bien son una complementariedad explicativa de un fenómeno dinámico, complejo y autopoietico⁹⁵ tanto estructural como funcional lo que es la membrana celular.

Por último, al detallar las moléculas que componen la membrana celular se observa la repetitividad de fórmulas estructurales (duplicación de sistemas), “un eterno volver”, una especie de funcionalidad fractal⁹⁶ que de hecho también sucede y se da desde el “plano de la vida”, el ADN⁹⁷. “La visión de la dinámica interna de los sistemas piensa que los episodios importantes de la evolución son impulsados desde el interior del sistema, que son saltos evolutivos y que la selección sólo explica los ajustes menores. La visión alternativa entiende que la duplicación de sistemas son saltos que explican la complejidad, pero que la selección natural sigue siendo la explicación básica de la diversidad y el diseño”⁹⁸.

⁹³ DELEUZE, Gilles y GUATARRI, Félix. Mil Mesetas, Capitalismo y esquizofrenia. Del Ritornelo. Valencia: PRE-TEXTOS, 1994. ANSELL, Paul and *et al.*...Deleuze and Philosophy. The Difference Engineer. Chapter 11 Viroid Life: On Machines, Technics and Evolution. New York: the Taylor & Francis e-Library, 2002.

⁹⁴ Cfr. 90, 116.

⁹⁵ Autoorganización y autogestión, adaptabilidad a la contingencia del entorno fisicoquímico variable que la rodea y la determina.

⁹⁶ Un fractal Objeto geométrico cuya estructura básica, fragmentada o irregular, se repite a diferentes escalas. El término fue propuesto por el matemático Benoît Mandelbrot en 1975 y deriva del latín *fractus*, que significa quebrado o fracturado. La propiedad matemática clave de un objeto genuinamente fractal es que su dimensión métrica fractal es un número no entero. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Fractal>)

⁹⁷ Cfr.83, 185.

⁹⁸ *Ibid.*, 178

Para el caso de las membranas celulares podríamos pensar que la adaptabilidad estructural-funcional (diversidad y diseño) en toda su superficie y/o parte de ésta es el resultado de todas las intra e inter acciones, que son a su vez intra e inter relaciones, de los átomos y moléculas que la constituyen y que constituyen tanto LEC como LIC en un momento dado; todo esto genera variantes espacio-temporales de la membrana o partes de ésta que sufren selección natural de *momentum* y también a largo plazo.

A continuación, tratare de dar respuesta a la pregunta: ¿Qué aspectos fisicoquímicos, biológicos y/u otros son indispensables para que una membrana cumpla con la demarcación molecular mínima para un ser animado?, desde un marco conceptual Deleziano.

3.2 MEMBRANA CELULAR UN NICHU TERRITORIAL QUE DELIMITA, SIENDO SIMULTÁNEAMENTE PARTE Y CONTRAPARTE DEL NICHU DE UNA VIDA

En el ámbito de la ecología, rama de la biología, se define al nicho como el hipervolumen de n-dimensiones que contiene todos los recursos orgánicos e inorgánicos necesarios e indispensable para la existencia de un ser vivo, concepto que va más allá del hábitat⁹⁹. Considero que este hipervolumen se deforma constantemente de modo topológico, adaptándose así a las contingencias fisicoquímicas y biológicas tanto de su entorno externo como también del entorno interno de un ser vivo; en otras palabras, un ser vivo hace parte integral y vital de ese nicho particular, estableciendo las condiciones mínimas de consistencia funcional de su propia vida con un talante activo, parafraseando a Deleuze y Guattari es la dinámica entre la exogenia y endogenia de un ser vivo:

⁹⁹ Hábitat se refiere más al espacio físico requerido para la existencia de una población de organismo, un ecosistema.

“In the work with Guattari primacy is clearly given to ‘involution’ over ‘evolution’ and to modes of deterritorialization, that is, to the power of endogeny over that of exogeny: ‘The more interior milieus an organism has...assuring its autonomy and bringing it into a set of aleatory relations with the exterior, the more deterritorialized it is’.”¹⁰⁰

Extendiendo las ideas de nicho y de maquina antes mencionada, entonces podríamos asumir que la membrana celular es el nicho de moléculas repetidas que a su vez son cada una maquinas dentro de una maquina aún más compleja denominada membrana (ver inciso 2 capítulo uno); ésta se caracteriza por ser autopeyéctica y tener una consistencia espacio-temporal en su estructura (dimensional) y funcionalidad (expresión), como logra esto teniendo en cuenta el equilibrio térmico que rige a todo sistema, incluyendo a la membrana, dado que :
““Existen en todos los seres vivos dos fuerzas poderosas, muy distintas y siempre en oposición, de tal suerte que cada una de ellas destruye perpetuamente los efectos que la otra logra producir””¹⁰¹. Quizás el enfoque más creíble para tratar de entender el fenómeno membrana es tomarla como un territorio que constantemente se desterritorializa para lograr adaptarse a la incertidumbre de su medio interno como externo (LEC y LIC), salen y entran moléculas a este territorio.

“De hecho, el territorio es un acto, que afecta a los medios y a los ritmos, que los “territorializa”. El territorio es el producto de una territorialización de los medios y de los ritmos. (...) Está construido con aspectos o porciones de medio (...) medio exterior, un medio interior, un medio intermediario y un medio anexionado. Hay una zona interior de domicilio o de abrigo, una zona exterior de dominio, límites o membranas más o menos retráctiles, zonas intermediarias o incluso neutralizadas, reservas o anexos energéticos. El territorio está esencialmente marcado, por “índices”, y esos índices son

¹⁰⁰ ANSELL, Paul and et al...Deleuze and Philosophy. The Difference Engineer. Chapter 11 Viroid Life: On Machines, Technics and Evolution. New York: the Taylor & Francis e-Library, 2002.184.

¹⁰¹ Cfr.72, 228.

extraídos de las componentes de todos los medios: materiales, productos orgánicos, estados de membrana o de piel, fuentes de energía, condensados percepción-acción. (...) ser direccionales para devenir dimensionales, cuando dejan de ser funcionales para devenir expresivas. Hay territorio desde el momento en que hay expresividad de ritmo (...) una constancia temporal y un alcance espacial que lo convierte en una marca territorial, o más bien territorializante: una firma. (...)”¹⁰² “Esas cualidades son firmas, pero la firma, el nombre propio, no es la marca constituida de un sujeto, es la marca constituyente de un dominio, de una morada “*ready-made*”¹⁰³

“Nature does not so much select the fittest as exterminate the ill-fitted, adapting forms of life to the environment slowly and imperceptibly in an entirely mechanistic, algorithmic fashion. Thus, we find in *Difference and Repetition* major tensions emanating from the uneasy alliance Deleuze makes between the competing claims of ‘complexity’ and ‘selection’¹⁰⁴. En la membrana encontramos moléculas repetidas¹⁰⁵ que son el reflejo de sistemas de genes repetidos, pero como se logra la diferenciación de estos componentes respecto a los que conforman el LEC y el LIC, tal vez la explicación radica en las variaciones en los ritmos vibraciones de las moléculas que están en territorio u en otro, o que están transitando entre éstos (desterritorializadas), alteraciones centradas en los movimientos de los electrones y de las partículas nucleares (teorías de la mecánica cuántica y de cuerdas) (ver capítulo 1). Ambas estructuras repetidas y diferenciación entre éstas generan la complejidad que vemos en el mundo, que según la ciencia moderna no la ha querido simplificar como una jerarquía de piezas de engranaje acopladas (reduccionismo) cuyo “rey indiscutible” es el ADN (“paradigma del ADN”).

¹⁰² Cfr.72, 323.

¹⁰³ DELEUZE, Gilles y GUATARRI, Félix. Mil Mesetas, Capitalismo y esquizofrenia. Del Ritornelo. Valencia: PRE-TEXTOS, 1994. p.321

¹⁰⁴ Cfr. 100, 184.

¹⁰⁵ “involución”: “el eterno volver” a respuestas estructurales y funcionales ya probadas.

“For example, in *Difference and Repetition*, the ‘formula’ for ‘evolution’ (Deleuze has the word in scare quotes) is given as: ‘the more complex a system, the more the values peculiar to implication appear within it’ (Deleuze 1994:255) It is the ‘centres of envelopment’ that function as both a ‘judgement’ of the complexity of any given system and as the differentiator of difference. For example, we know today that the difference between humans and chimpanzees consists not in their genetic difference, which is minimal anyhow, but in the spatial organization and folding of their cells. Such an insight counters the reductionism of those biologists who place the emphasis on the determination of genes and so erase the trace of genetic indetermination. It is precisely the endogenous powers of spatio-temporal rhythms and intensities that Deleuze is privileging in *Difference and Repetition* as a model of ‘evolution’ over the strictly exogenous mechanism of selection.”¹⁰⁶

Analizando una hematíe (glóbulo rojo maduro), ésta no presenta núcleo ni mitocondria por ende no tiene ADN, sin embargo se mantiene viva por más de 120 días realizando funciones metabólicas para mantenerse y cumplir su “propósito de vida”, el intercambio gaseoso entre tejidos y el exterior del cuerpo, todo esto es posible por la *existencia* de una membrana funcional y *dinámica* durante este periodo de tiempo, todo este dinamismo de manera implícita indica cierto grado de “existir” y de “*inmanencia*” sin la presencia del ADN. Y que sucede con los virus: “The case of viroid life is a little more strange, it has to be admitted, since this ‘life’ is a virtual, abstract machine that exists both within and without us in a state of suspension—insisting on existing between life and non-life, and between virtuality and actuality.”¹⁰⁷

¹⁰⁶ Cfr. 100, 185.

¹⁰⁷ Cfr. 100, 182.

Es interesante que bajo la luz de ambas teorías, cuántica y cuerdas, la idea del “hilozoísmo” de los presocráticos resulta atrayente: “Ahora, dado el hecho que todas las cosas se mueven de alguna manera, ellos llegaron a una especie de “hilozoísmo”, es decir: toda la materia está animada. “Todo cuerpo que desde fuera sea movido es inanimado; al contrario, todo cuerpo que desde dentro se mueva por sí y para sí será animado (*Fedro*, 245 d)”¹⁰⁸; teniendo en cuenta esta premisa será aun correcto seguir hablando de materia viva y materia no viva o inerte, y de un límite como tal entre éstas.

Recapitulando, podríamos asumir que la membrana celular es una máquina de máquinas (moléculas repetitivas), siendo un nicho: un sistema complejo autopoiético delimitando un territorio (un espacio) dinámico en el tiempo, que dentro de *momentums* territorializa y desterritorializa componentes a nivel tanto intramembrana¹⁰⁹ como entre los territorios LEC y LIC; la diferencia entre los componentes de acuerdo a cada territorio radicaría, quizás, en la variaciones de ritmos vibracionales de los átomos que constituyen las moléculas, aclarando así la consistencia de cada territorio en el tiempo. Por lo tanto, la membrana sería un territorio *subgeneris*, *territorio entre territorios*, con características tanto del territorio LIC como LEC y con sus particularidades propias, pero que al fin y al cabo es un nicho que en gran parte integra y delimita un nicho mayor que es una *singularidad*, el LIC y *todo* su contenido, la unidad estructural de *una vida*¹¹⁰ que la llamamos célula (la membrana delimitada *una célula* de otras y de su entorno – LEC-), la delimitación impide o al menos posterga su caos o desorden entrópico debido a que *una célula* presenta una negantropía (entropía negativa, ver inciso

¹⁰⁸ GUTBERLET, Albert. Vida personal y vida biológica: continuidad o separación. México: Alfaomega, 2003. p.106.

¹⁰⁹ Microdominios lipídicos (“Rafts”): Un enfoque complementario al modelo de mosaico fluido que señala una movilidad de componentes en el interior de la membrana más grande de lo que se pensaba, hecho que tiene implicaciones diferenciales en funciones de la membrana, ver inciso 3.1 capítulo dos.

¹¹⁰ Deleuze emplea el concepto de *una vida* y no de la vida como comúnmente se utiliza en el ámbito de las ciencias naturales y sociales, haciendo un énfasis que no existe esa “materia universal” cosificada que llamamos la vida, lo que existen son peculiaridades o singularidades fenomenológicas vitales que deberían ser abordadas como lo que son: *una vida*. Cfr. 100.

1.1 capítulo uno), la membrana es flexible y permite el flujo de materia-energía entre los medios y entre ella, es un *transductora*: “Se trata de mantener a distancia las fuerzas del caos que llaman a la puerta (...) Hasta qué punto es importante, cuando amenaza el caos, trazar un territorio transportable y neumático (...) en un territorio, se producen dos efectos notables: una reorganización de las funciones, un reagrupamiento de las fuerzas.”¹¹¹

La membrana puede ser vista también como un proceso de simbiosis molecular¹¹², concepto no excluyente de lo antes mencionado sino más bien complementario, donde cada molécula es un simbiote necesario para la integridad estructural y funcionalidad de la membrana y así alcanzar una plenitud rítmica vibracional. “La plenitud de una música que contiene, en efecto, muchas músicas, cada una de las cuales es un ser”¹¹³, cada simbiote es en sí una *singularidad* de adaptación a la incertidumbre del entorno interno como externo de la membrana y maquinicas que estabilizan o no a las misma¹¹⁴ “Las máquinas siempre son llaves singulares que abren o cierran un agenciamiento, un territorio”¹¹⁵; si los simbiotes moleculares son las llaves *consistencia* la membrana, la variaciones abruptas en la concentraciones de cada de sus variantes afectaran la permanencia espacio-temporal de ésta y de los territorios que “separa” o diferencia, LEC y LIC, coexistencia territorial o sucesión:

¹¹¹ Cfr. 72, 326.

¹¹² Del griego: σύν, syn, 'juntos'; y βίωσις, biosis, 'vivir', se aplica a la interacción biológica, a la relación estrecha y persistente entre organismos de diferentes especies. Los organismos involucrados en la simbiosis son denominados simbiotes. El biólogo alemán Albert Bernhard Frank, al estudiar los líquenes, acuñó el término para describir la estrecha relación entre organismos de diferente tipo. El botánico alemán Anton de Bary, en 1879 definió la *simbiosis* como «la vida en conjunción de dos organismos disímiles, normalmente en íntima asociación, y por lo general con efectos benéficos para al menos uno de ellos». La definición de simbiosis se encuentra sometida a debate, y el término ha sido aplicado a un amplio rango de interacciones biológicas. Otras fuentes la definen de forma más estrecha, como aquellas relaciones persistentes en las cuales ambos organismos obtienen beneficios, en cuyo caso sería sinónimo de mutualismo. Por analogía, en sociología, *simbiosis* puede referirse a sociedades y grupos basados en la colectividad y la solidaridad. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Simbiosis>)

¹¹³ Cfr. 103,339.

¹¹⁴ La cantidad de colesterol presente en la membrana en un momento dado gestiona la integridad estructural y funcional de los microdominios lipídicos o “rafts” (ver inciso 3.1 capítulo 2).

¹¹⁵ Cfr. 103, 325.

"El problema de la *consistencia* concierne a la manera en que se mantienen unidas las componentes de un agenciamiento territorial. Pero también concierne a la manera en que se mantienen unidos diferentes agenciamientos, con componentes de paso y de relevo. Incluso es muy posible que la consistencia sólo encuentre la totalidad de sus condiciones en un plan específicamente cósmico, en el que todos los heteróclitos y todos los heterogéneos son convocados (...) la coordinación entre centros y agrupamientos celulares o poblaciones moleculares que efectúan esos acoplamientos: no hay una forma o una buena estructura impuesta, ni desde fuera ni desde arriba, sino más bien una articulación por dentro, como si moléculas oscilantes, osciladores, pasaran de un centro heterogéneo a otro, incluso si así aseguran la hegemonía del primero. Lo que excluye evidentemente la relación lineal entre un centro y otro, en beneficio de paquetes de relaciones dirigidas por las moléculas"¹¹⁶

Las partículas subatómicas intra- e inter accionan y se relacionan entre sí dando origen a los átomos, éstos a su vez hacen lo mismo entre ellos dando origen a las moléculas, las cuales repiten este juego generando conglomerados moleculares que originan las membranas celulares y *una célula como tal*, cada parte de estas repeticiones mantiene su singularidad pero a la vez producen diferencia colectivas o propiedades emergentes por efecto escalar y intercalar de los componentes; el juego consiste de infinidad de intra- e inter- acciones como también relaciones incrementando el grado de autoconsistencia: "Como se opone la idea de una naturaleza inmóvil a la de una continuidad numerosísima de seres que se comunican entre sí, se confunden y, quizá, se transforman uno en otros..."¹¹⁷

Por último: "Pues bien, si nos preguntamos "qué lugar ocupa la vida" en esa distinción, vemos sin duda que implica un incremento de consistencia, es decir,

¹¹⁶ Cfr. 103. 333.

¹¹⁷ Cfr. 72, 140.

una plusvalía (plusvalía de desestratificación). Por ejemplo, implica un mayor número de conjuntos autoconsistentes, de procesos de consolidación, y les da una dimensión molar. (...) la vida es las dos cosas a la vez: un sistema de estratificación particularmente complejo, y un conjunto de consistencia que trastoca los órdenes, las formas y las sustancias.”¹¹⁸

REFLEXIONES A DESARROLLAR

- En primera instancia no podemos seguir pensando que la ciencia que genera verdades absolutas, no son por ello menos verdades conjeturadas. En la medida en que no son explicables a fondo, sirven como supuestos y, a duras penas, a futuro, cuando sean refutadas, si lo son, se mostrarán, como verdades de un instante fugaz de nuestra historia humana y que “explicaron” una corta fracción de la infinidad compleja del cosmos. “As Bergson pointed out in his thinking of ‘creative evolution’ in 1907, our science is contingent, relative both to the variables it selects and to the order in which it successively stages problems (Bergson 1983:219). Conceptions of ‘evolution’ only make sense in relation to time-scales within which they are framed. For example, from the perspective of ‘universal evolution’ species and organisms cannot be treated as fixed or static points of reference or interpreted as the end points of life’s novel activity of invention.”¹¹⁹ Por lo tanto... como bien lo había señalado Popper.

- La realidad parece ser más compleja que ese mundo mecánico, simplificado, lineal y predecible de engranajes acoplados que la ciencia nos ha dado: “All systems from the ‘biological’ to the ‘social’ and economic are made up of machinic assemblages, complex foldings, and movements of deterritorialization that serve to cut across and derange their stratification”¹²⁰. En este sentido, las

¹¹⁸ Cfr. 103, 340.

¹¹⁹ Cfr. 100, 182.

¹²⁰ Cfr. 100, 183.

teorías ya no se pueden entender como simplificaciones sino más bien como complejizaciones que se separan con creces del sentido común.

- Al parecer la ciencia no obedece a patrones meramente analíticos y no es ajena a las influencias de una tradición de pensamiento en pro de propósitos determinados por otros. El gran alarde de la teoría evolutiva que va más allá de lo biológico es quizás otra ilusión de seguridad en la comprensión de esta realidad, o tal vez de una realidad entre realidades, comprensión que está enmarcada dentro del mecanicismo cartesiano, una reducción de la verdadera situación del cosmos. “Culture works as a mechanism of selection, inventing through inscription and coding the large numbers—organisms and complete whole persons—in whose interests it acts. This explains why ‘statistics is not functional but structural’, concerning ‘chains of phenomena that selection has already placed in a state of partial dependence. This can even be seen in the genetic code’ (Deleuze and Guattari 1984:343)”¹²¹; en otras palabras, la estadística de hechos biológicos como también sociales es otro intento más de seguridad matemática para tratar de desenmarañar, decodificar y entender este complejo conjunto de fenómenos interconectado que llamamos realidad. Por otro lado: “Deleuze and Guattari’s most radical gesture is to suggest that there has never been purely ‘biological’ evolution, since ‘evolution’ is technics, nothing but technics: ‘There is no biosphere or noosphere, but everywhere the same Mechanosphere.’”¹²²; entonces, no existe un “perfeccionamiento” de la ciencia sino más bien una sofisticación de la herramientas técnicas empleadas por ésta que nos confieren tranquilidad de los resultados que se obtienen y de esta manera una cierta seguridad respecto a lo que creemos conocer del universo.

- Si bien mi escrito giro en torno de un “problema biológico” con una mirada filosófica, ahora comprendo mucho mejor que el abordaje analítico de los

¹²¹ Cfr. 72, 201.

¹²² Cfr. 100, 183.

“problemas” en las ciencias naturales resultan ser completamente insuficiente para entenderlos en verdad dado que no se tiene en cuenta otras luces de comprensión, entre ellas la fenomenología. Por los análisis reducibles matemáticamente o formalmente en una ecuación o reacción química, suponen otros conceptos o suponen otras verdades de manera implícita, y es la mirada fenomenológica la que las hace patentes, dado que la mirada analítica sólo desarrolla aquello que se deduce de lo supuesto; la mirada filosófica construye un sistema explicativo no explicado, determinando principios a partir de los cuales los análisis tiene sentido en virtud de sus principios. Asimismo, cada “problema” está inmerso en una tradición de pensamiento más allá de las ciencias naturales con implicaciones insospechada, por ejemplo “el límite de la vida” puede estar justificando en parte el límite de lo privado y lo público, la propiedad privada.

- La tendencia actual de las ciencias a ubicar una teoría unificada se muestra como una ilusión en la medida en que no distingue que las teorías son más complejas, aunque las formulaciones matemáticas sean más simples. Se reducen los cálculos, pero la explicación se complejiza.

“This is evolution: the use of new technics. There is no such thing as ‘biological evolution’... The most terrible mistake of the nineteenth century: the abandonment of creation theory was based on a biological rather than a technical-artificial foundation. We are the children of the consequences of this mistake. Instead of technical practices, we inherited the master-race as our God-function. As good children of the master-race elders, ‘we’ believe (green as we are) that we can protect ourselves against fascism with ‘nature’ (instead of realizing that only technics can abolish fascism. (K.Theweleit 1992:260)” ANSELL, Paul and et al... *Viroid Life: On Machines, Technics and Evolution. Deleuze and Philosophy*, 2002.

BIBLIOGRAFÍA

ALBERTS, B; JOHNSON, A., LEWIS., J, ROBERTS, K., and WALTER P. Molecular biology of the cell. 4 Ed. New York: Garland Science, 2002. p1080, ISBN10: 0-8153-4072-9.

ANSELL P. K. Edited by ANSELL P.K. Deleuze and Philosophy. The Difference Engineer. Chapter 11 Viroid Life: On Machines, Technics and Evolution. New York: Taylor & Francis e-Library, 2002.180-211, ISBN 0-415-14270-9.

AXELROD, D.; KOPPEL, D. E., SCHLESSINGER, J., ELSON, E., WEBB, W. (1976). Mobility measurement by analysis of fluorescence photobleaching recovery kinetics. Journal of Biophysical, 1976. 16 (9):1055-69, ISSN 0006-3495.

BACIA, K.; MAJOU, I. and SCHWILLE, P. Probing the endocytic pathway in live cells using dual-color fluorescence cross-correlation analysis. Journal of Biophysical, 2002. Vol.83(2): 1184-1193, ISSN 0006-3495.

BI, K. and ALTMAN, A. Membrane lipid microdomains and the role of PKC θ in T cell activation. Seminars in Immunology, 2001. vol.13, 139-146, ISSN 1044-5323.

BLÁZQUEZ, M.; DOCHERTY, K., and SHENNAN, J. Association of prohormone convertase 3 with membranelipid rafts. Journal of Molecular Endocrinology, 2001. 27; 107–116, ISSN: 0952-5041.

B.P, J. Fusion pore or porosome: structure and dynamics. Journal of Endocrinology, 2003. 176: 169-174, ISSN 0222-0795.

BRAMKAMP M. and LÓPEZ D. Exploring the existence of lipid rafts in bacteria. *Microbiology Molecular Biology Review*, 2015. Mar: 79 (1): 81–100, ISSN 10.1128/MMBR.00036-14.

BRIGGS, J.; WILK, T. and FULLER, S. Do lipid rafts mediate virus assembly and pseudotyping? *Journal of General Virology*, 2003. 84: 757-768, ISSN 0022-1317.

BROWN, A. and LONDON, E. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annual Review Cell Dev.*,1998. Boil.14:111-36, ISSN 1387-2656.

BROWN, A. and LONDON, E. Structure and Function of Sphingolipid- and Cholesterol-rich Membrane Rafts. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275 Jun: 17221–17224, ISSN 1431-6730.

BROWN, A. Seeing is believing: Visualization of rafts in model membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences. PNAS* 98, 2001. Sept: 10517–10518, ISSN 1431-6730, ISSN 0027-8424.

BUNGE, MARIO. *Epistemología*. 4 ed. Buenos Aires: siglo veintiuno editores, 2004. p257, ISBN 968-23-2080-1.

CADEVALL M.; CASANUEVA M., MÉNDEZ D. Y SUÁREZ E. ESTANY A. *La Genética del Desarrollo: ¿Derribo o Ampliación del Darwinismo?, Tres Teorías y Tres Niveles en la Genética del Siglo XX, y La Biología Molecular: El Reto de Formular Explicaciones Reduccionistas. Filosofía de las Ciencias Naturales, Sociales y Matemáticas*. Madrid: Trotta, 2005.177-245, ISBN 8481647624.

CAMBI A. and LIDKE D. Editors. *Cell Membranes nanodomains: From Biochemistry to nanoscopy*. Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis Group, 2015. p473, ISBN 13: 978-1-4822-0991-4 (ebook PDF)

CEPAL Charlas Sobre Sistemas Complejos Sociales (CCSSCS): videos en línea sobre la ciencia de los sistemas complejos sociales; www.martinhilbert.net/CCSSCS.html

CLEGG, M.; ELSON, L. and MAXFIELD, W. New technique for optical observation of the kinetics of chemical reactions perturbed by small pressure changes. *Biopolymers*, 1975. 14(4):883, ISSN: 0889-31441.

COOPER, C.; ALDAPE, D., and ABOSCH Aviva and et al. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*. 2000. 97 August; 4914–4919, ISSN 0027-8424.

CÓRDOBA C. y LEGAZ G. *Biofísica, ciencias de la vida*. 1 Ed. Madrid: Síntesis, 1991. p231, ISBN: 978847738139.

CHENG, P.; CHERUKURI, A., and DYKSTRA, M. Floating the raft hypothesis: the roles of lipi rafts in B cell antigen receptor function. *Seminars in Immunology*, 2001. Vol.13: 107-114, ISSN 1044-5323.

CHIANG, S. Lipid raft microdomain compartmentalization of TC10 is required for insulin signaling and GLUT4 translocation. *The Journal of Cell Biology*, 2001. 154 August;829–840, ISSN: 1540-8140.

DELEUZE, G. y GUATTARI F. Traducción de José Vázquez Pérez con la colaboración de Umbelina Larraceleta. *Del Ritornelo. Mil Mesetas, Capitalismo y esquizofrenia*. 6 reimpresión. Valencia: PRE-TEXTOS, 1994. 317-358, ISBN: 8485081951.

DIETRICH, C.; VOLOVYK, N., and LEVI Moshe. Lipid rafts reconstituted in model membranes. *Journal of Biophysical*, 2001. 80 mar: 1417-1428, ISSN 0006-3495.

ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA: [http://cursosvirtuales.cfe.edu.uy/semi-presencial/file.php/Primero/Organizacion celular y tisular/paginas/unidades/ unidad 2/anexos/anexos21/anexosTema1/anexo1.pdf](http://cursosvirtuales.cfe.edu.uy/semi-presencial/file.php/Primero/Organizacion%20celular%20y%20tisular/paginas/unidades/unidad%202/anexos/anexos21/anexosTema1/anexo1.pdf)

FANTINI, J.; GARMY, N., MAHFOUD, R., and YAHY, N. Lipid rafts: structure, function and role in HIV, Alzheimer's and prion diseases. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2002. 20 dec 4(27):1-22, ISSN:1462-3994.

FASSETT, S.; DAVIS, M., and VALTER, M. Signaling at the inhibitory natural killer cell immune synapse regulates lipid raft polarization but not class I MHC clustering, *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2001. 98 dec: 14547–14552, ISSN 0027-8424.

FIELD, A.; APGAR, J., and HONG, E. Mutant RBL Mast Cells Defective in FcεRI Signaling and Lipid Raft Biosynthesis Are Reconstituted by Activated Rho-family GTPases. *Molecular Biology of the Cell*, 2000. 11 Oct: 3661–3673, ISSN: 1939-4586.

FOUCAULT M., traducción por FROST E. *Las palabras y las cosas. Una arqueología de las ciencias humanas*. 2 ed. Buenos Aires: Siglo vintiuno editores, 1968. p372, ISBN: 9682300177

FUKI, V.; MEYER, M., and WILLIAMS, K. Transmembrane and cytoplasmic domains of syndecan mediate a multi-step endocytic pathway involving detergent-insoluble membrane rafts. *Journal of Biochemistry*, 2000. 351; 607-612, ISSN 1756-2651.

GANDHAVADI, M.; ALLENDE, D., VIDAL, A., SIMON, A., and MCINTOSH, J. Structure, composition, and peptide binding properties of detergent soluble bilayers and detergent resistant Rafts. *Journal of Biophysical*, 2002. 82 March: 1469–1482, ISSN 0006-3495.

GLANSDORFF, P., and PRIGOGINE, I. *Thermodynamics Theory of Structure, Stability and Fluctuations*. 1 ed. London: Wiley-Interscience, 1971. 220, ISBN 0471302805.

GÓMEZ, C.; ABAD, J., and MIRA, E. Segregation of leading-edge and uropod components into specific lipid rafts during T cell polarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2001. 98 August, 9642–9647, ISSN 0027-8424.

GUTBERLET, A. *Vida personal y vida biológica: continuidad o separación*. Alfa Omega. 2003. VI, n.1: 105-132, ISBN: 978-958-682-986-1.

HAKOMORI, S. The glycosynapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2002. 2202: 99: 225-32, ISSN 0027-8424.

HANSEN, H.; DEMANT, E., and DANIELSEN, E. Lipid rafts exist as stable cholesterol-independent microdomains in the brush border membrane of enterocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001. 276 August 32338–32344, ISSN 0021-9258.

HIGUCHI M.; IZUMI K., and KIEFF Elliott. Epstein–Barr virus latent-infection membrane proteins are palmitoylated and raft-associated: Protein 1 binds to the cytoskeleton through TNF receptor cytoplasmic factors, *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2001. 98 April: 4675–4680, ISSN 0027-8424.

HOFFMAN, R. Do the signalling proteins for angiogenesis exist as a modular complex? The case for the angosome. *Medical Hypotheses*, 2004. 63: 675-680, ISSN 0306-9877.

HOLLOWKA, D., and BAIRD, B. Fc ϵ RI as a paradigm for a lipid raft-dependent receptor in hematopoietic cells. *Seminars in Immunology*, 2001. vol.13: 99-105, ISSN 1044-5323.

HOLLOWKA, D., SHEETS, E., and BAIRD, B. Interactions between Fc ϵ RI and lipid raft components are regulated by the actin cytoskeleton. *Journal of Cell Science*, 2000.113:1009-1019, ISSN 0021-09533.

KAWASAKI, K.; YIN, J., SUBCZYNSKI, W., HYDE, J., and KUSUMI, A. Pulse EPR Detection of Lipid Exchange between Protein-Rich Raft and Bulk Domains in the Membrane. *Journal of Biophysical*, 2001. 80 February: 738–748, ISSN 0006-3495.

KELLER, A.; FLORIN, E., SIMONS, K., and HOBBER, J. Sphingolip-cholesterol rafts diffuse as small entities in the plasma membrane of mammalian cells. *The Journal of Cell Biology*, 2000. Vol. 148 (5) march: 997-1007, ISSN: 1540-8140.

KIMURA, A.; BAUMANN, C., CHIANG, S., and SALTIEL, A. The sorbin homology domain: A motif for the targeting of proteins to lipid rafts. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2001. 98 July: 9098–9103, ISSN 0027-8424.

KOVACS, B.; Maus, M., RILEY, J., DERIMANOV, G., KORETZKY, G., JUNE, C. And FINKEL, T. Human CD8+ T cells do not require the polarization of lipid rafts for activation and proliferation. *National Jewish Medical and Research Center*

Denver. Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS, 2002. Vol. 99, No. 23: 15006-15011, ISSN: 10.1073/232058599

KUZNETSOV, M. Charge Transfer in Physics, Chemistry and Biology: Physical Mechanisms of Elementary Processes and an Introduction to the Theory, London: Gordon & Breach, 1995. Tomado de: PRAUSNITZ, J., LICHTENTHALER, R., and GOMES, E. Termodinámica molecular de los equilibrios de fases. 3 ed. Madrid: Prentice Hall, 2001. p711, ISBN: 0-13-977745-8.

LAFONT, F.; VERKADE, P., and GALLI, T. Raft association of SNAP receptors acting in apical trafficking in Madin–Darby canine kidney cells. Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS,1999. 96 March: 3734–3738, ISSN 0027-8424.

LEDESMA, D.; SIMONS, K., and DOTTI, C. Neuronal polarity: Essential role of protein–lipid complexes in axonal sorting. Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS,1998. 95 March; 3966–3971, ISSN 0027-8424.

LEITENBERG, D.; BALAMUTH, F., and BOTTOMLY, K. Changes in the T cell receptor macromolecular signaling complex and membrane microdomains during T cell development and activation. Seminars in Immunology, 2001. vol.13, 129-138, ISSN 1044-5323.

LEVINE, I. Fisicoquímica. 4 ed. Madrid: McGraw Hill,1999. p1002, ISBN: 84-81-0618-0

MAGDE, D.; WEBB, W., and ELSON, L. Fluorescence correlation spectroscopy. III. Uniform translation and laminar flow, 1978. Biopolymers 17(2):361-76, ISSN: 0889-31441.

MAHLER, H., and CORDES, E. Biological Chemistry. A Harper international Edition, Department of chemistry, Indiana University, 1966. p331, ISBN 10: 0278920551

MAJEWSKI, J.; KUHL, L., KJAER, K., and SMITH, G. Packing of ganglioside-phospholipid monolayers: An X-ray diffraction and reflectivity Study. Journal of Biophysical, 2001. 81 November: 2707–2715, ISSN 0006-3495.

MALAGARIE-CAZENAVE, S.; ANDRIEU-ABADIE, N., SÉGUI, B., and GOUAZÉ, V. Sphingolipid signalling: molecular basis and role in TNF- α -induced cell. Expert reviews in molecular medicine, Cambridge University Press, 2002. 1462-3994, ISSN 14623994.

MAÑES, S.; LACALLE, R., and GÓMEZ-MOUTÓN, C. Membrane raft microdomains in chemokine receptor function. Seminars in Immunology, 200. vol.13, 147-157, ISSN 1044-5323.

MARKOVIC, I.; STANTCHEV, X., and FIELDS, K. Thiol/disulfide exchange is a prerequisite for CXCR4-tropic HIV-1 envelope-mediated T-cell fusion during viral entry. Blood, 2004. 103: 1586-94, ISSN 0006-4971.

MAYOR, S.; SABHARANJAK, S., and MAXFIELD, F. Cholesterol-dependent retention of GPI-anchored proteins in endosomes. The EMBO Journal, 1998. 17 No.16:4626–4638, ISSN 1460-2075.

McCABE, J., and BERTHIAUME, L. N-terminal protein acylation confers localization to cholesterol, sphingolipid-enriched membranes but not to lipid rafts/caveolae. Molecular Biology of the Cell, 2001.12 November: 3601–3617, ISSN 1939-4586.

McKERRACHER, L. Ganglioside rafts as MAG receptors that mediate blockade of axon growth, *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2002. 99 June: 7811–7813, ISSN 0027-8424.

MIAO, L.; NIELSEN, M., THEWALT, J., and IPSEN, J. From lanosterol to cholesterol: structural evolution and differential effects on lipid bilayers. *Journal of Biophysical*, 2002. 82 March; 1429–1444, ISSN 0006-3495.

MICELI, M.; MORAN, M., and CHUNG, CH. Co-stimulation and counter-stimulation: lipid raft clustering controls TCR signaling and functional outcomes. *Seminars in Immunology*, 2001. vol.13: 115-128, ISSN 1044-5323.

MILHIET, P.; DOMEQ, C., and GIOCONDI, M. Domain formation in models of the renal brush border membrane outer leaflet. *Journal of Biophysical*, 2001. vol.81(1): 547-555, ISSN 0006-3495.

MONCADA, I. Membranas Biológicas. http://biologiabiomolecular.blogspot.com.co/2013/07/modelos-de-la-membrana-celular_24.html.

MOFFETT, S.; BROWN, D., and LINDER, M. Lipid-dependent Targeting of G Proteins into Rafts. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275 January: 2191–2198, ISSN 1083-351X.

MURRAY, Y.; GRANNER, M., and RODWELL. *Harper's Biochemistry*. 24 ed. Connecticut: APPLETON & LANGE Stamford ,1996. p692, ISBN-13: 978-083853611

NIU, S., and LITMAN, B. Determination of membrane cholesterol partition coefficient using a lipid vesicle-cyclodextrin binary system: effect of phospholipid

acyl chain unsaturation and heads group composition. *Journal of Biophysical*, 2002. Vol 83: 2002 3408–3415, ISSN 0006-3495.

NUSRAT, A.; PARKOS, C., and VERKADE, P. Tight junctions are membrane microdomains. *Journal of Cell Science*, 2000. 113; 1771-178, ISSN 0021-09533.

OH, P., and SCHNITZER, J. Segregation of Heterotrimeric G Proteins in Cell Surface Microdomains GG binds caveolin to concentrate in caveolae, whereas gi and gs target lipid rafts by default. *Molecular Biology of the Cell*, 2001. 12 March: 685–698, ISSN 1939-4586.

ONO, A. and FREED, E. Plasma membrane rafts play a critical role in HIV-1 assembly and release. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2001. 98 November: 13925–13930, ISSN 0027-8424.

OSTERMEYER, A.; BECKRICH, B., and IVARSON, K. Glycosphingolipids are not essential for formation of detergent-resistant membrane rafts in melanoma cells methyl- β -cyclodextrin does not affect cell surface transport of a GPI-anchored protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274 Nov: 34459-34466. ISSN 274-48-34459.

PARKIN, E.; TURNER, A., and HOOPER, N. Amyloid precursor protein, although partially detergent-insoluble in mouse cerebral cortex, behaves as an atypical lipid raft protein. *Journal of Biochemistry*, 1999. 344; 23-30, ISSN 0021-924X.

PEITZSCH, R.; EISENBERG, M., SHARP., K and McLAUGHLIN, S. Calculations of electrostatic potential adjacents to model phospholipid bilayers. *Journal of Biophysical*, 1995. Vol 68 march: 729-738, ISSN 0006-3495.

PIERINI, L., and MAXFIELD, F. Flotillas of lipid rafts fore and raft, Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS, 2001. 98 Aug.17: 9471–9473, ISSN 0027-8424.

PLATT, F., and BUTTERS, T. Substrate deprivation: A new therapeutic approach for the glycosphingolipid lysosomal storage diseases. Expert Reviews in Molecular Medicine. Cambridge University Press, 2000. 2(1) Feb. 1: 1-17, ISSN 1462-3994.

POLSON, M.; VATTULAINEN, I., ZHUN, H., and ZUCKCRMAN, N. Simulation study of lateral diffusion in lipid-sterol bilayer mixtures. The European Physical Journal, 2001. E 5 April: 485-497, ISSN 1434-600.

PRAVIN, B., and SEHGAL. Plasma membrane rafts and chaperones in cytokine/STAT signaling. Acta Biochimica Polonica, 2003. Vol. 50 No. 3: 583-59, ISSN 0001-527X.

PRIGOGINE, I., and NICOLIS, G. Self-Organization in Non-Equilibrium Systems. 1 ed. London: Wiley,1977. p512, ISBN: 0471024015.

PRIGOGINE, I; STENGERS, I. Order out of Chaos: Man's new dialogue with nature. 9 ed. Madrid: Flamingo, 1984. p384, ISBN: 0006541151.

REYES, M.; ACUNA, U., and BROCHON, J. Liquid-crystalline phases of colesterol/lipid bilayers as revealed by the fluorescete of trans-parinac acid. Journal of Biophysical, 1995. 68 March: 978-987, ISSN 0006-3495.

ROSBARO, A.; LOPEZ, C., and PEIRO, S. Lipid rafts are required for GLUT4 internalization in adipose cells. Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS, 2001. 98 oct:12050–12055, ISSN 0027-8424.

ROUSSO, I.; MIXON, B., CHEN, B., and KIM, P. Palmitoylation of the HIV-1 envelope glycoprotein is critical for viral infectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2000. 97 Dec: 13523–13525, ISSN 0027-8424.

SADSAINT, C. GPI anchoring lead to sphingolipis–dependent retention of endocytosed proteins in the recycling endosomal compartment. *The EMBO journal*, 2001. 20 No 7: 15830-1592, ISSN: 1460-2075.

SAMSONOV, A.; MIHALYOV, I., and COHEN, F. Characterization of cholesterol-sphingomyelin domains and their dynamics in bilayer membranes. *Journal of Biophysical*, 2001. Vol.81:1486-1500, ISSN 0006-3495.

SCHRÖDINGER, E. *What is life? The physical Aspect of the Living cell with Mind and Matter and Autobiographical Sketches*. 12 ed. New York: Cambridge, 2012. p195, ISBN: 978-1-107-60466-7

SCHUTZ, G. Properties of lipid microdomains in a muscle cell membrane visualized by single molecular microscopy. *The EMBO journal*, 2000. 19 No 5: 892-901, ISSN 1460-2075.

SILVUS, J. Fluorescence energy transfer reveals microdomain formation at physiological temperature in lipid mixtures modeling the outer leaflet of the plasma membrane. *Journal of Biophysical*, 2003. vol.85: 1034-1045, ISSN 0006-3495.

SIMONS, K., and IKONEN, E. Functional rafts in cell membranes. *Nature*, 1997. vol. 387,5 jun: 569-572, ISSN 0028-0836.

SIMONS, K., and TOOMRE, D. Lipid rafts and signal transduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2000. Vol 1, Oct:31-39, ISSN 1471-0072.

VAN DER GOOT, F., and HARDER, T. Raft membrane domains: from a liquid-ordered membrane phase to a site of pathogen attack. *Seminars in Immunology*, 2001. vol.13: 80-97, ISSN 1044-5323.

VAN, M.G. The different hues of lipid rafts. *SCIENCE*, 2002. 296 may: 855- 857, ISSN 1095-9203.

VARELA, F., y MATURANA, H. *De Máquinas y Seres Vivos: Una teoría sobre la organización biológica*. Santiago: Universitaria, 1973. p143, ISBN 956-11-1814-9.

VARELA, F.; MATURANA, H.; and Uribe, R. Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model. *Biosystems*, 1974. 5: 187–196, ISSN: 0303-2647

VEREB, J.; SZÖLLÓSI, J., MATKÓ, P., NAGY, T., FARKAS, L., VÍGH, L., MÁTYUS, T., WALDMANN, A., and DAMJANOVICH, S. Dynamic, yet structured: The cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model. *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2003. Vol 100, July 8 No 14: 8053-8058, ISSN 0027-8424.

VEREB, G.; MATKO, J., VAMOSI, G., and IBRAHIM, M. Cholesterol-dependent clustering of IL-2R a and its colocalization with HLA and CD48 on T lymphoma cells suggest their functional association with lipid rafts, *Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS*, 2000. 97 May: 6013–6018, ISSN 0027-8424.

WANG, T., LEVENTIS, R., and SILVIUS, J. Fluorescence based evaluation of the partitioning of lipids and lipidated peptides into liquid ordered lipid microdomains: A Model for molecular partitioning into “Lipid Rafts”. *Journal of Biophysical*, 2000. 7 Aug: 919–933. Tomado de: Cholesterol Does Not Induce Segregation of Liquid-

Ordered Domains in Bilayers Modeling the Inner Leaflet of the Plasma Membrane. Journal of Biophysical, 2001. 81 Nov: 2762–2773, ISSN 0006-3495.

WANG, T., and SILVIUS, J. Cholesterol Does Not Induce Segregation of Liquid-Ordered Domains in Bilayers Modeling the Inner Leaflet of the Plasma Membrane. Journal of Biophysical, 2001. 81 Nov: 2762–2773. ISSN 0006-3495.

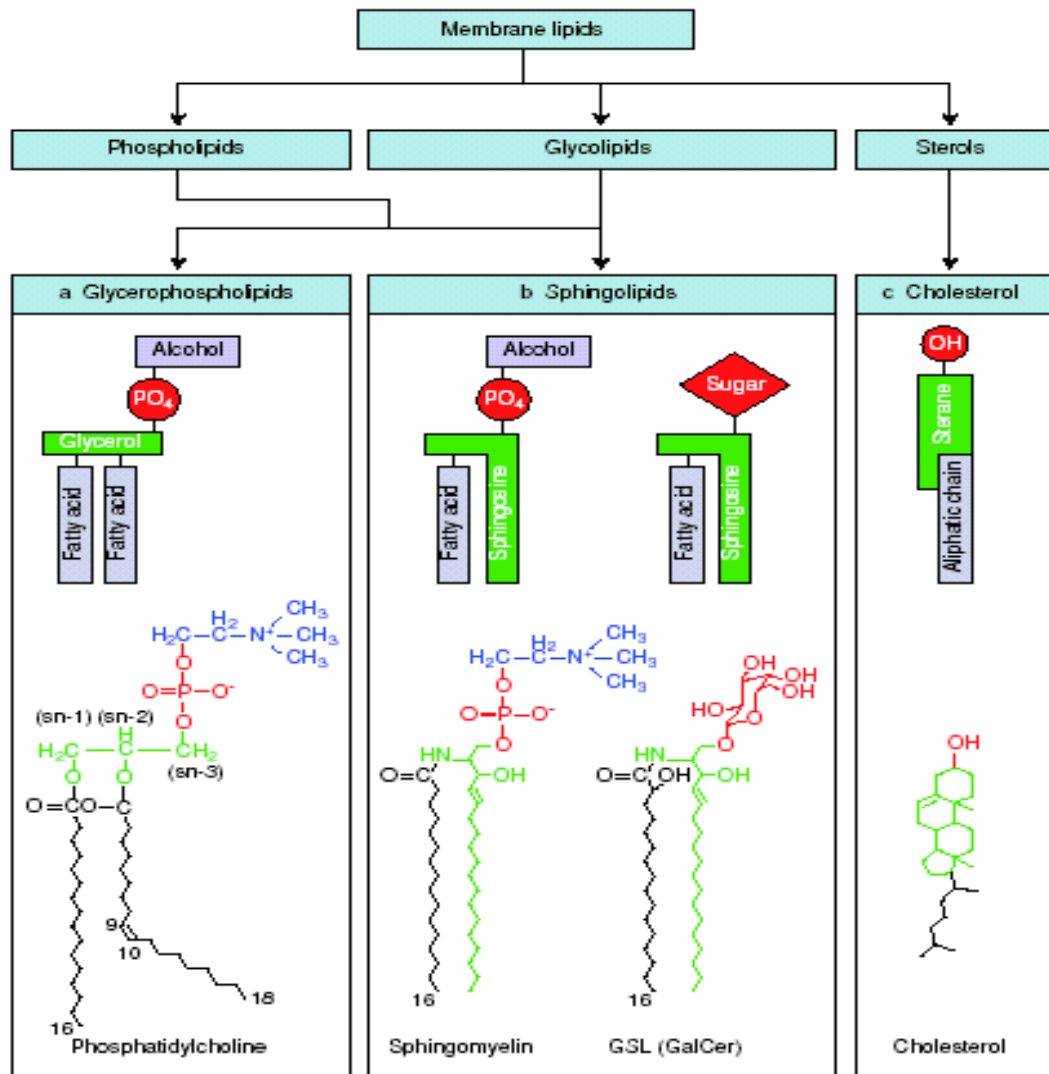
YUAN, C.; FURLONG, J., BURGOS, P., and JOHNSTON, L.). The size of lipid rafts: An atomic force microscopy study of ganglioside GM1 domains in sphingomyelin/DOPC/cholesterol membranes. Journal of Biophysical, 2002. 82 may; 2526–2535, ISSN 0006-3495.

YUAN, C., and JOHNSTON, L. Distribution of Ganglioside GM1 in L- α -Dipalmitoylphosphatidylcholine/ Cholesterol Monolayers: A Model for Lipid Rafts 1. Journal of Biophysical, 2000. 79 Nov: 2768–2781, ISSN 0006-3495.

ANEXOS

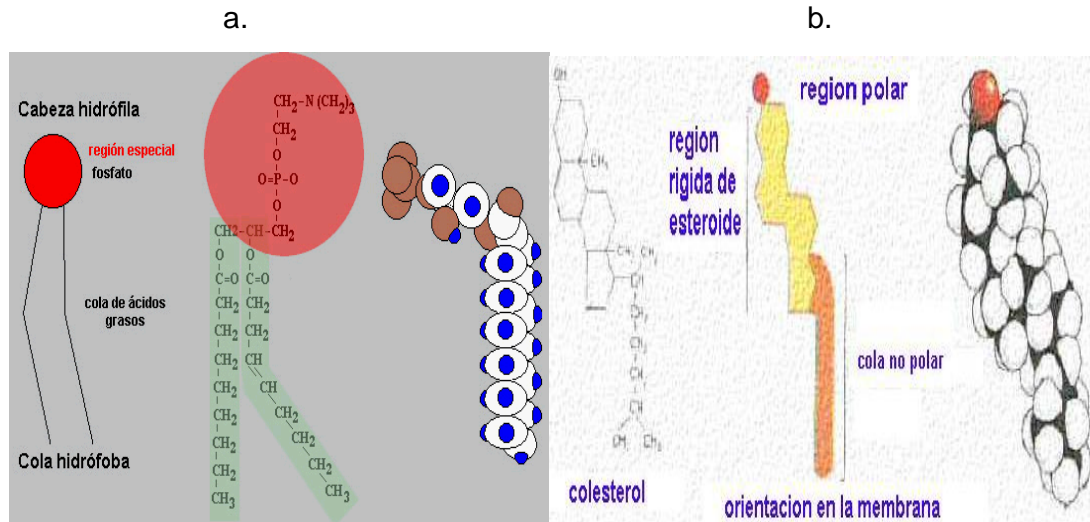
ANEXO A. Figuras y tablas de la estructura molecular de las membranas citoplasmáticas

1. Clasificación de los lípidos de las membranas biológicas celulares basada en su estructura.



(Fantini and *et al.*)

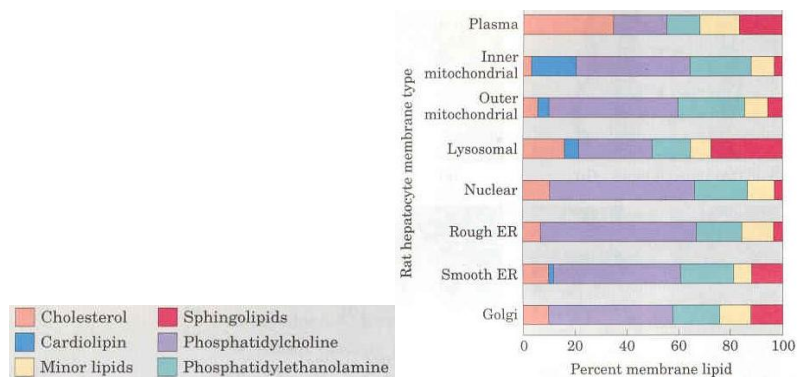
2. a. Esquema conformacional de un fosfoglicérido. b. Estructura conformacional del colesterol.



(Murray and *et al.*, y libre acceso internet)

3. a. Composición porcentual de lípidos en diferentes orgánulos celulares. b. Tabla de composición porcentual de lípidos de membrana en diferentes variedades celulares c. Distribución diferencial de lípidos entre las caras P y E de la membrana.

a.



b.

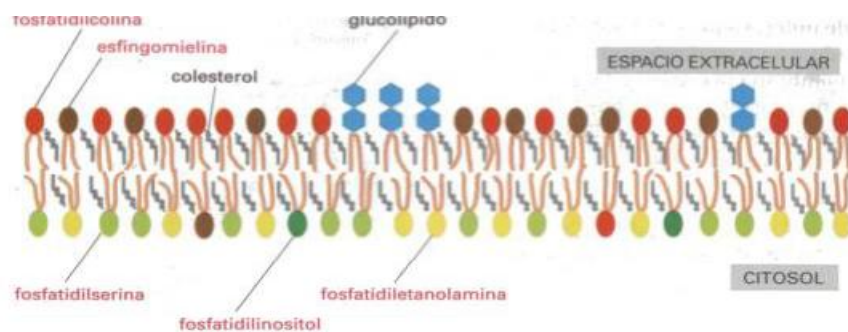
Composición lipídica de algunas membranas

LÍPIDO	PORCENTAJE DE LÍPIDOS					
	MEMBRANA PLASMÁTICA					
	GLÓBULO ROJO (RATA)	HÍGADO (RATA)	<i>E. coli</i>	MIELINA	REA	MITO
Ácido fosfatídico	0.1	1.0	—	—	—	0.0
Fosfatidilcolina	31.0	18.0	—	11.0	55.0	45.0
Fosfatidiletanolamina	15.0	11.0	80.0	14.0	16.0	25.0
Fosfatidilserina	7.0	9.0	—	7.0	3.0	1.0
Fosfatidilglicerol	—	—	15.0	—	—	2.0
Difosfatidilglicerol	—	—	5.0	—	—	18.0
Fosfatidilinositol	2.2	4.0	—	—	8.0	6.0
Esfingomielinas	8.5	14.0	—	6.0	3.0	2.5
Glicoesfingolípidos	3.0	—	—	21.0	—	—
Colesterol	24.0	30.0	—	22.0	6.0	3.0

Nota: REA = retículo endoplásmico áspero; MITO = membrana interna de la mitocondria. Véase Jain, M. K. y Wagner, R. C., *Introduction to Biological Membranes*, New York, Wiley, 1980, obra en la que se presenta una recopilación más completa.

(Alberts and *et al.*)

c.



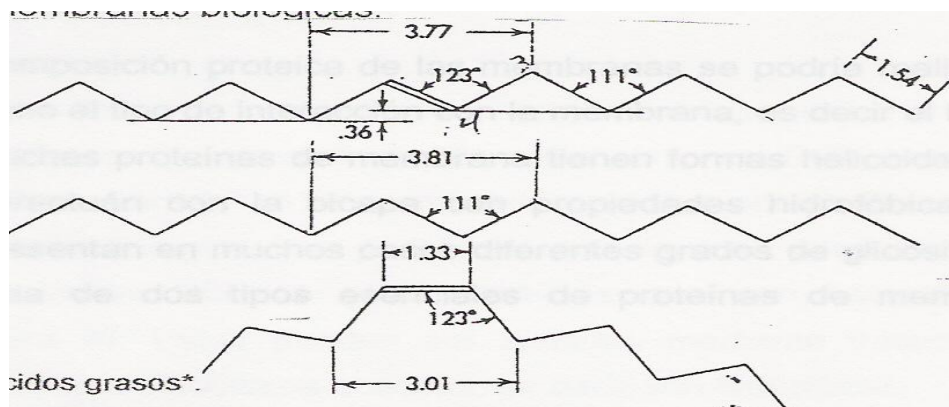
(Bramkamp-López, Cambi-Lidke, y Estructura membrana)

4. a. Tabla de los puntos de fusión de algunos ácidos grasos con relación a las características estructurales. b. Geometría de los ácidos grasos.

a.

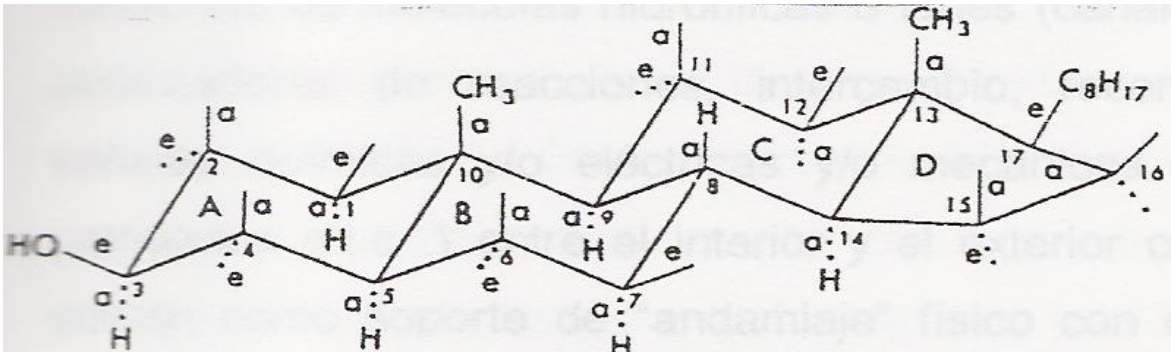
# carbonos	Punto Fusión (°C) Ácidos grasos saturados	Punto Fusión (°C) ácidos grasos Insaturados (No. de insaturaciones y otras características)	# carbonos	Punto Fusión (°C) Ácidos grasos saturados	Punto Fusión (°C) Á. grasos Insaturados (No. de insaturaciones y otras características)
2	-16,6		18		-10 (3)
4	-7,9	71,5	18		68,5 (Cíclico)
6	-3,4		20	75,4	-49,5 (4)
8	16,3		22	79,9	34,7
10	31,2		24	84,2	42,5
11		33,8 (1)	24		-100 (Hidroxilado)
12	43,9		26	87,7	
14	54,1	18,5	28	90,0	
16	62,7	0,5 (1)			
18	69,9	13,4 (1)			
18		-5 (2)			

b.



(Alberts and *et al.*, Murray and *et al.*, y Moncada)

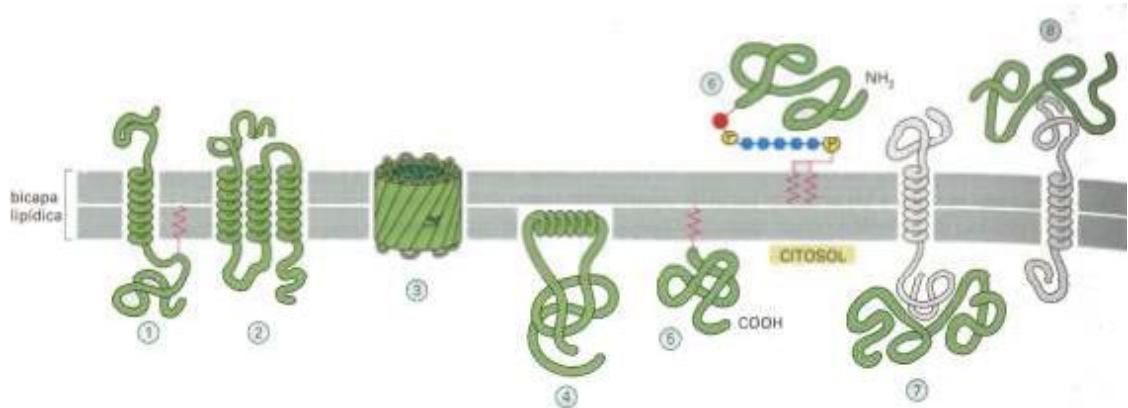
5. Distribución geometría del colesterol.



(Moncada)

6. a. La clasificación de las proteínas de membrana según su grado de interacción y contacto con la membrana. b. Clasificación de las proteínas de membrana según su función general.

a.



(Alberts and *et al.*)

Varios sistemas de asociación de las proteínas con la bicapa lipídica

Proteínas transmembrana que atraviesan la bicapa:

(1) como una α -hélice única (de paso único).

(2) en forma de múltiples α -hélices (de paso múltiple)

Algunas de estas proteínas de paso único o de paso múltiple están unidas covalentemente a cadenas de ácidos grasos insertados en la monocapa citoplasmática

(3) en forma de hebra β enrollada (un barril β).

Otras proteínas están expuestas sólo a un lado de la membrana:

(4) algunas de ellas están unidas a la superficie citosólica mediante una α hélice anfipática que se une a la monocapa citosólica a través de la superficie hidrofóbica de la hélice.

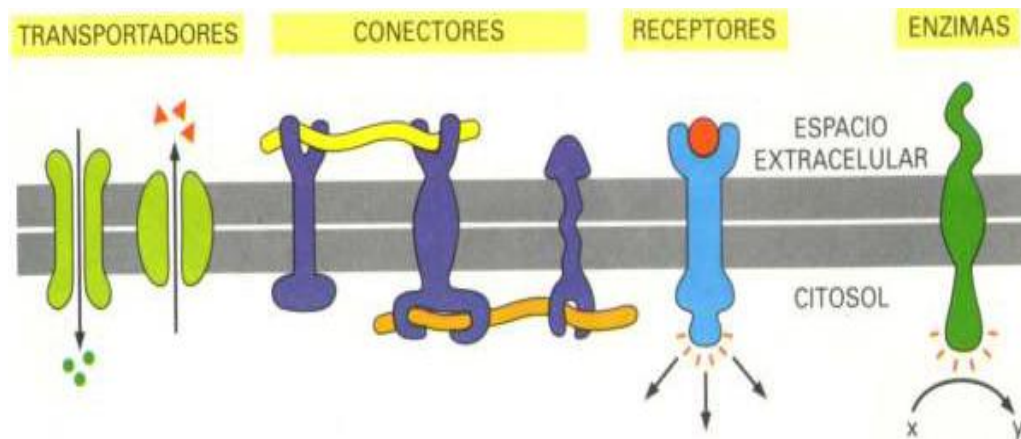
(5) otras se encuentran unidas a la BL únicamente a través de su unión covalente a una cadena de lípido (a una cadena de ácido graso o a un grupo prenil) de la monocapa citosólica

(6) a través de una unión mediante un oligosacárido, a un fosfatidilinositol de la monocapa no citosólica.

Proteínas periféricas

(7) y (8) unidas a través de interacciones no covalentes con otras proteínas de membrana

b.

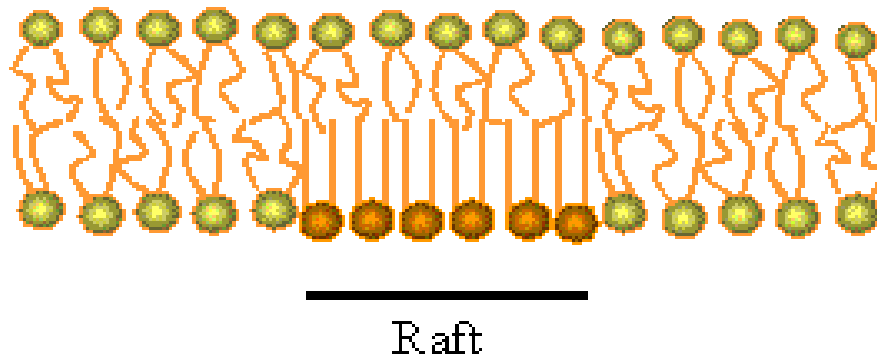


(Alberts and *et al.*, Bramkamp-López, Cambi-Lidke, y Estructura membrana)

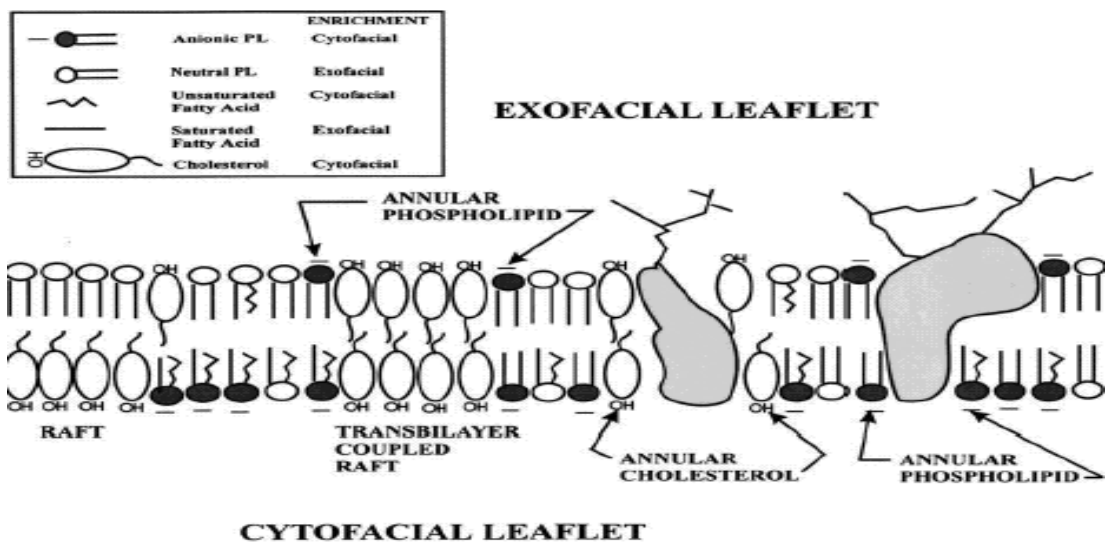
ANEXO B. Figuras, gráficas y tabla sobre los microdominios lipídicos “Lipid Rafts”

1. a. Esquema general de un micro dominio lipídico. b. Esquema general de auto-organización de una balsa lipídica.

a.

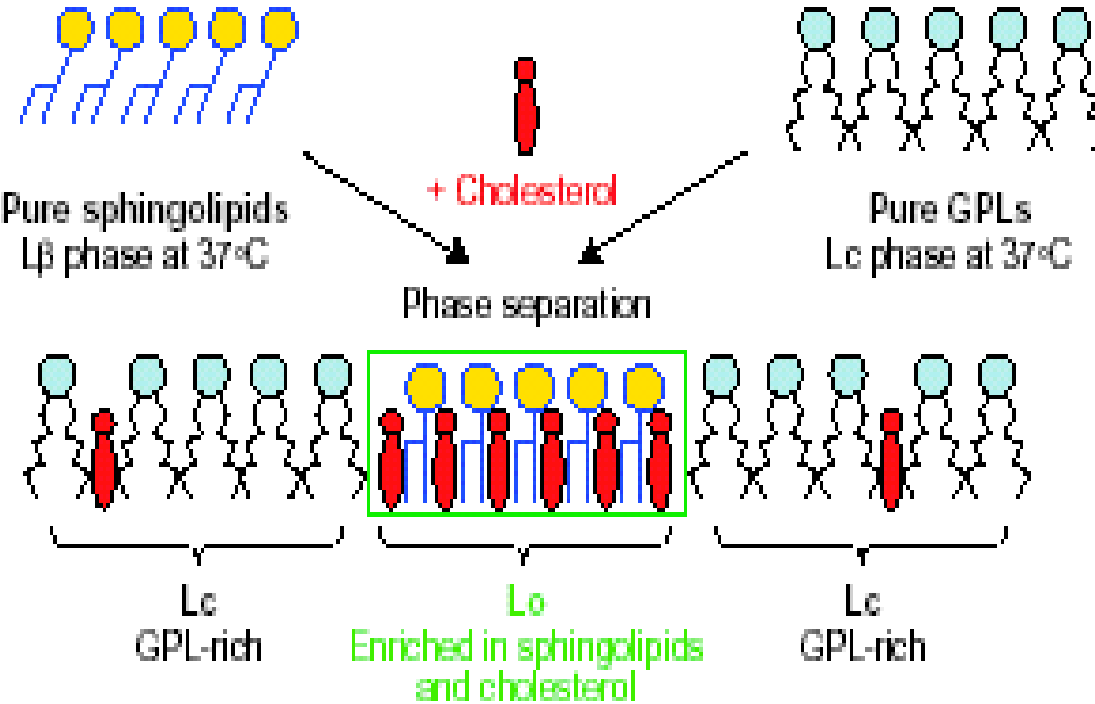


b.



(Simons-Ikonen, y Simons-Toomre).

2. Esquema del posible efecto del colesterol en el establecimiento de los "rafts"



(Schutz).

3. Clases de microdominios lipídicos de acuerdo a las características estructurales-funcionales.

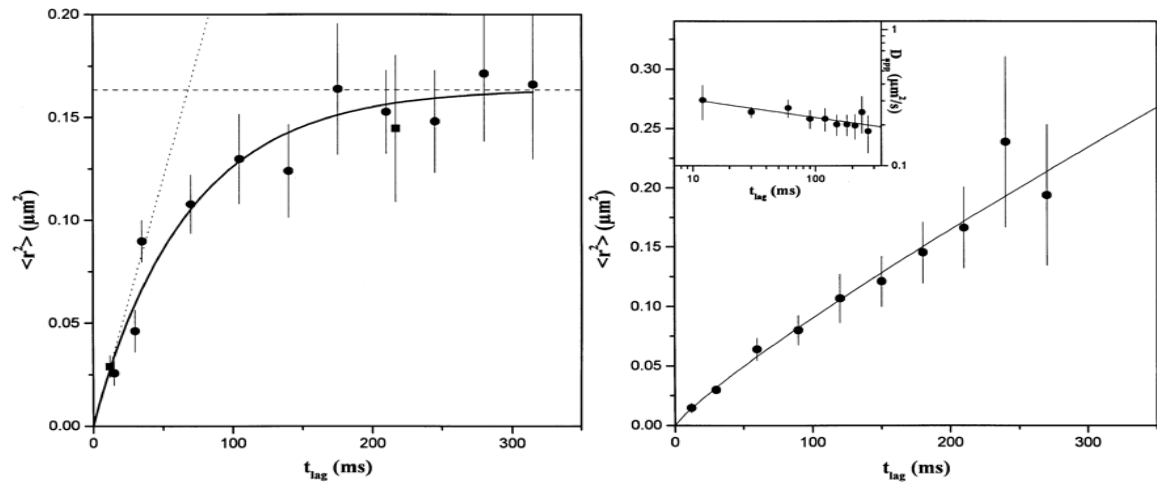
LIQUIDO-ORDENADO	PRINCIPALES LÍPIDOS	CÉLULAS	UBICACIÓN	OBSERVACIONES	REF
DRMS (Detergent-Resistant Membranes, DIGs Detergent Insoluble Glycolipid-enriched membranes)	- Esfingolípidos algunos glicosilados., aciles saturados grandes. - Colesterol - Glicerofosfolípidos fosfatidilinositol, segundo acil insaturado.	Dendrocitos inmaduros neuronas hipocampo	Membrana Plasmática (MP) Vesículas- orgánulos	<u>APARIENCIA BICAPA.</u> Laminas grandes continuas huecas. Se ha observado la asociación de los receptores de Bradiquinina y EGF (Proteínas ancladas con aciles saturado). Se encuentran anclajes tipo tambien ♣GPI o <u>aciles</u> (M y/o P) - Familia <u>Src</u> (PTKnR) - GAP-43(2 Palm.) - Hemaglutinina TM Influenza (3 Palm.) - ¿caveolina?	Bi, Blázquez, Fuki, Holow ka, Holow ka, Kuznetsov, Pravin, Silvus, Simons.
RAFTS (propiamente dicho)	Fosfo/glicoesfingolípidos intercalados los segundos establecen puentes hidrogeno, aciles saturados de cadena larga. - Colesterol	Epiteliales, basófilos, linfocito, neutrófilos neuronas, glía, fibroblastos, hepatocitos, Enterocitos	MP Cara externa	- Interdigitación cara interna (<u>GFLípidos</u> -colesterol-Prot?) y TM generan estabilidad. - M. alrededor GFLípidos cadena insaturada. - DRMS existen en células. intactas como microdominios (RAFTS) en un mar lc y/o lo.	Bi, Brown, Cooper, Fantini, Field, Fuki, Gandhavadi, Gómez, Holow ka, Kimura, Koretzky, Lafont,

LÍQUIDO-ORDENADO	PRINCIPALES LÍPIDOS	CÉLULAS	UBICACIÓN	OBSERVACIONES	REF
				<ul style="list-style-type: none"> - Liposomas y VESICULAS (EXOCITOSIS) ordenación parcial y/o total. - GPI-proteínas, TM(Palm. y mutaciones), 2acil: familia Src, α-G. Ligadas colesterol y aciladas: Hedgehog. - "Cocluster" de RAFTs \uparrow afinidad de lípidos-proteínas. - Acumulan M.apical y axón. 	Ledesma, McCabe, McKerracher, Miao, Ostermeyer, Simons, Simons.
<p>RAFTS</p> <p>PEQUEÑOS CAMBIOS EN EL AMBIENTE LÍPIDICO-PROTEICO PUEDEN CONDUCIR A LA INICIACIÓN DE CASCADAS DE SEÑALIZACIÓN Y AMPLIFICACIÓN DE LAS MISMA</p>				<ul style="list-style-type: none"> - \uparrow tasa recambio-reciclaje (endosomas) - +/-50nm, 3500 esfingolip. Y 10-30 proteínas; anticuerpos y lectinas. - Son muy dinámicos, diferentes tipos. - Interacciones con el citoesqueleto, actina. 	
<p>LOW-DENSITY PLASMA MEMBRANE FRAGMENTS</p>	<p>Pobre esfingolípidos y Colesterol</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣Esfingomielina <p>Glicerofosfolípidos</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣PE, PC 	Epiteliales, Neuronas, fibroblastos, linfocito		<ul style="list-style-type: none"> - GPI-proteínas y ¿caveolina? - \uparrow Lípidos/proteínas. 	Bacia, Bi, Cooper, Cheng, Fantini, Field, Fuki, Gómez, Holowka, Kimura, Koretzky, Ledesma,

LÍQUIDO-ORDENADO	PRINCIPALES LÍPIDOS	CÉLULAS	UBICACIÓN	OBSERVACIONES	REF
					McCabe, Miao, Ono, Van
CAVEOLAS Invaginaciones ¿igual a RAFT?	Intercalados Esfingolípidos <i>Colesterol</i> ♣GM1 ♣Esfingomielina (65%)	Endotelio, desarrollo de miocitos (tubulos T), linfocitos		- Caveolinas (VIP21, 22Kd, presente <u>TGN, transporte vesículas post-golgi?</u>) y proteínas integrales de membrana palmitoladas similares a gancho. - Proteínas-Colesterol. - Endocitosis y transcitosis. - Tráfico lípidos (colesterol) y transducción. - "Coclusters" - ¿GPI-proteínas y glicoesfingolípidos marcadores de DRMs? - GM1-proteína, ↑ afinidad por la caveola.	Brown, Brown, Fantini, Higuchi Hoffman, Holowka, Ledesma, Malagarie, Mañes, McKerracher, Oh, Vereb.
CAVEOLAS				- Interacciones con el citoesqueleto. - Nistatina y filipina-Colesterol impidiendo el anclaje de las GPI-proteínas.	Cambi, Clegg, Cooper, Holowka, Lafont, Parkini, Simons, Van der Goot, Vereb
SNARES	Colesterol, PE, PC, PI, PS	Neuronas, Fibroblastos		- SNAREs, 12 proteínas asociadas a éstas (syntaxina,	Bi, Blázquez, Cheng, Holowka, Parkini, simons,

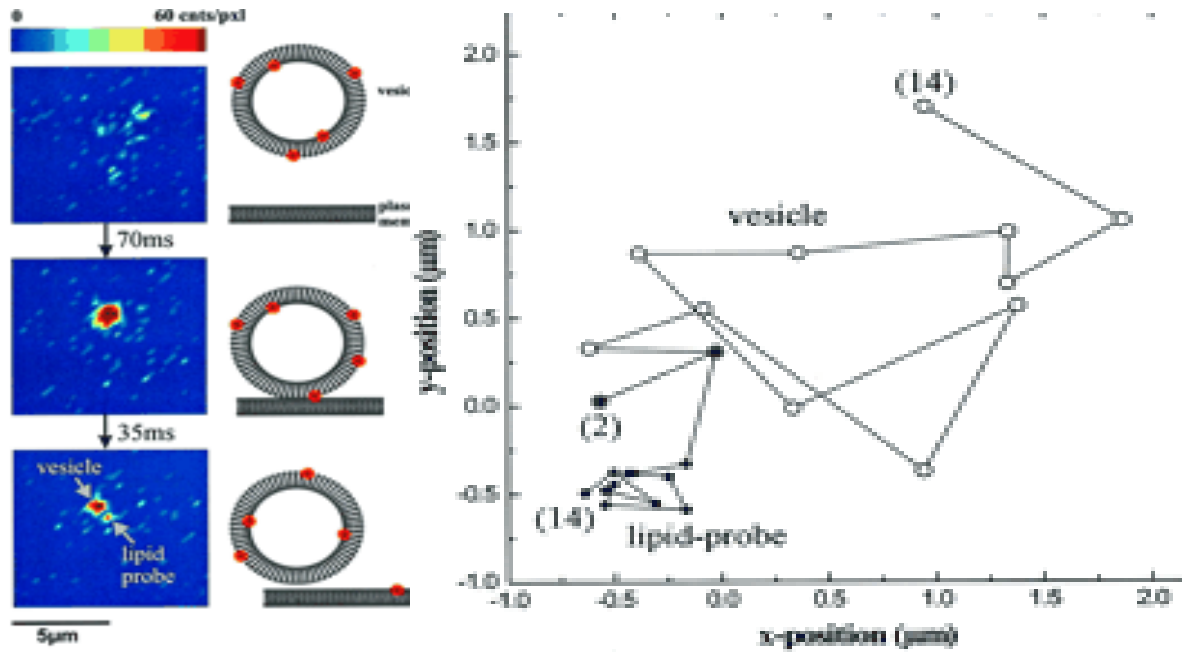
LÍQUIDO-ORDENADO	PRINCIPALES LÍPIDOS	CÉLULAS	UBICACIÓN	OBSERVACIONES	REF
				SNAP-25, VAMP, etc..... - Exocitosis. - “Coclusters”.	Van M., Vereb
POROSOMA	Colesterol, PE, PC, PI, PS	Diversos tipos celulares	Membrana plasmática, cara externa,	Fusión vesicular, invaginación	B.P, Prawn
ANGOSOMA	Intercalados Esfingolípidos <i>Colesterol</i>	Endotelio Células sanguíneas	Membrana plasmática, cara externa	Ricas en cavelina –1, media en la angiogénesis.	Hakomori, Higuchi, Hoffman.

4. A la izquierda la gráfica de difusión lateral restringida de un lípido inmerso en un microdominio, tiempo en milisegundos versus distancia en micrómetros al cuadrado; y a la derecha la gráfica de difusión simple de un lípido inmerso en fase desordenada.



(Schutz)

5. Se observa a la izquierda un esquema de una vesícula constructo con lípidos marcados en rojo para seguimiento a través de AFM, la cual se fusiona con una membrana celular o un constructo lipídico; a la derecha se observa la trayectoria libre de la vesícula o del lípido marcado con una difusión restringida.



(Shutz)