medigraphic Artemisa en línea

Artículo de revisión
Biología molecular

Evidencias de la existencia de microdominios lipídicos en las membranas de organelos

Eduardo Martínez-Abundis,* Cecilia Zazueta-Mendizábal*

RESUMEN

La teoría de los microdominios lipídicos ha ganado terreno y finalmente se ha demostrado su existencia por diversas técnicas, aunque aún existen aspectos que resultan controvertidos. Actualmente, existe evidencia de que este tipo de dominios membranales se encuentra, además de en la membrana plasmática, en organelos tales como retículo endoplasmático, complejo de Golgi y mitocondrias. En estos organelos pueden participar en funciones tan importantes como la clasificación, distribución y retención de proteínas, en el transporte de colesterol, vesiculación y en la señalización de apoptosis que implica la intervención de las mitocondrias. Es cierto que aún falta mucho por investigar para dar una total credibilidad a esta teoría, sobre todo porque en algunos organelos como en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias, las concentraciones de colesterol y glicoesfingolípidos –que son importantes para la formación y estabilidad de este tipo de membranas– son muy bajas, pero sin duda es un tema apasionante que promete resultados importantes en los próximos años. El propósito de esta revisión es hacer un recuento de la información generada hasta el momento sobre la presencia y posibles funciones de los microdominios lipídicos en las membranas de algunos organelos celulares.

Palabras clave: Microdominios lipídicos, retículo endoplasmático, complejo de Golgi, mitocondria, endosomas, colesterol, glicoesfingolípidos.

ABSTRACT

Although it is a controversial topic, the lipid microdomain theory has overcome the adverse opinions and finally its existence has been proved by diverse microscopy techniques. Currently, there is evidence with regard to this kind of membrane domains are in fact in the cell organelles such as the endoplasmatic reticulum, the Golgi complex, and the mitochondria and they are not restricted to the plasmatic membrane. In these organelles, the lipid domains could participate in important cell functions, e.g. protein sorting and delivering, protein retention, cholesterol transport between cell compartments, vesicle formation and death signaling with mitochondrion participation. There is still a great deal of research to do in order to reach a solid theory of organelle-lipid domains, principally because, in some of those organelles, cholesterol and sphingolipids, that are important to build and stabilize lipid membranes, are present at lower concentrations. However, it is an interesting topic of research that will contribute with important information in the coming years. The purpose of this review is enlisting the recent evidence about the existence and the probable functions of lipid rafts in the cell organelles.

Key words: *Lipid domains, endoplasmatic reticulum, Golgi complex, mitochondria, cholesterol, endosomes, glycosphingolipids.*

INTRODUCCIÓN

En la década de los 70, el modelo del "mosaico fluido" de Singer y Nicolson,[1] se propuso como una forma de ver a las membranas biológicas que pudiera conciliar los conocimientos que se habían acumulado hasta entonces. Este modelo describía a las membranas como un mar de lípidos, donde éstos y las proteínas se distribuían de manera completamente aleatoria. Sin embargo, una década después comenzó a acumularse evidencia sobre la segregación de glicoesfingolípidos y colesterol en pequeños dominios, dis-

www.medigraphic.com

* Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia:
M en C. Eduardo Martínez-Abundis. Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, 14080, México, D.F. Fax (+52) 55 73 09 26, E-mail: lulimtz@yahoo.com.mx

Recibido: 21-11-2007
Aceptado: 07-07-2008

persos en un fondo de fosfolípidos.[2,3] Actualmente estos dominios lipídicos son conocidos como microdominios lipídicos (ML), *rafts*, membranas insolubles en detergentes no iónicos (DRM) o membranas enriquecidas en gangliósidos (GEM). Se trata de sitios particulares en las membranas donde se concentran glicoesfingolípidos y colesterol, lo que provoca que sean menos fluidos que el resto de la membrana[4] y por lo tanto, resistentes a la solubilización a baja temperatura con detergentes no iónicos. Estos nuevos conocimientos permiten extender el concepto de mosaico fluido hacia una nueva descripción de la bicapa: en principio heterogénea, pero con dominios discretos de composición muy específica.[5]

Esta propiedad ha llevado a proponer a los ML como blancos potenciales para ciertas aplicaciones médicas, debido a que son utilizados por algunos virus y bacterias como puntos de adhesión y entrada a la célula,[6] también se sabe que son importantes en diversas funciones celulares, tales como en las cascadas de señalización[7-10] y en la estructura del citoesqueleto.[11-13] Esto se debe a que su composición rica en lípidos saturados favorece la distribución de las proteínas con base en ciertas características de la estructura de las mismas; por ejemplo, se sabe que las proteínas palmitoiladas o conjugadas con glucosil fosfatidil inositol (GPI) se encuentran preferentemente en estos sitios y no distribuidas de manera homogénea a lo largo de toda la membrana.[14-16] Por otra parte, se han descrito secuencias específicas de aminoácidos en las hélices transmembranales de algunas proteínas que las hacen afines al colesterol,[17-19] que favorecerían su segregación en los ML.

Controversias sobre la existencia de los microdominios lipídicos

Aunque la existencia y funciones de los microdominios lipídicos son temas que han inspirado un sinfín de investigaciones en todo el mundo (si se realiza una búsqueda en el PubMed con las palabras clave *lipid rafts*, ésta da como resultado cerca de 400 artículos sólo en la primera mitad del año 2007), existe un sector que aún se resiste a reconocer su existencia, lo que ha dado pie a la publicación de trabajos con nombres tan peculiares como "Balsas lipídicas: ahora las ves, ahora no",[20] o Balsas lipídicas: ¿elusivas o ilusivas?[21] La realidad es que la evidencia sobre la existencia de los ML en las membranas celulares, está fundamentada en dos de sus características principales: su insolubilidad en detergentes no iónicos como el Tritón X-100 (TX100) y su susceptibilidad ante agentes que remueven el colesterol de las membranas. Algunos de los resultados que más refuerzan las ideas en contra de la existencia de los ML surgieron al retar estas dos características. Por una parte, se ha demostrado que los mismos detergentes utilizados para aislar los ML pueden inducir su formación espontánea en membranas artificiales que inicialmente presentaban una fluidez homogénea.[22] Por otra parte, la remoción química de colesterol puede causar efectos adicionales a la disrupción de los ML si se mantiene por tiempos prolongados;[23] dichos efectos "secundarios" podrían interferir con las variables analizadas y dar resultados engañosos o más aún, erróneos.

La lección importante que nos deja este tipo de experimentos, es que no podemos desarrollar una investigación seria, cimentada solamente en una de estas características, por lo que debemos ser muy cuidadosos con la interpretación de los resultados obtenidos.

Algunas de las preguntas más interesantes y difíciles de responder son aquéllas con respecto a características particulares de estas entidades, tales como su tamaño y "tiempo de vida". Actualmente podemos hablar de diferentes tipos de ML, particularmente de los que tienen una vida media relativamente larga gracias a ciertas proteínas que los estabilizan (caveolas),[24] por lo que su caracterización ha sido más sencilla y, de aquellos que son menos estables, que se forman y desintegran rápidamente. Estos últimos han sido estudiados con diferentes técnicas de microscopía en la membrana de células vivas, con algunos resultados negativos[25] y otros que confirman su existencia.[26,27] Los datos proporcionados por estos últimos estudios indican que el tamaño de los ML puede variar desde unos cuantos nanómetros a una micra y que pueden ser estables hasta por algunos minutos.[28] Una aportación trascendente de estas investigaciones, más allá de darnos a conocer el tamaño y tiempo de permanencia de los ML, es que genera un tipo de evidencia diferente a la obtenida de las manipulaciones bioquímicas y que apoya la teoría de los ML.

www.medigraphic.com

Microdominios lipídicos en membranas de organelos: ¿por qué y para qué?

No es difícil pensar en la posibilidad de que los ML puedan ser encontrados más allá de la membrana plasmática. Basta recordar que tanto el colesterol como la ceramida (el lípido base de los glicoesfingolípidos) son sintetizados en el retículo endoplasmático

y que existe un gradiente de colesterol que va de una menor concentración en el RE a una mayor en la membrana plasmática.[29] Con este conocimiento y siguiendo los efectos que causa la remoción de colesterol en las membranas internas de la célula, se ha propuesto la existencia de microarreglos lipídicos (o al menos estructuras semejantes) en la mayor parte de los organelos. Al parecer algunas de sus principales y más importantes funciones son la clasificación y correcta distribución de las proteínas neo-sintetizadas y la vesiculación a lo largo de las vías secretora y endocítica[30] *(Figura 1)*.

Retículo endoplasmático. En este organelo se sintetiza la mayor parte de las proteínas y los lípidos *de novo* en la célula. Sin embargo, una observación muy importante es que tiene un bajo contenido de colesterol y glicoesfingolípidos. En un estudio temprano en 1994, utilizando la subunidad B de la toxina del cólera como marcador, se detectó GM1 en la fracción trans del aparato de Golgi, en algunas estructuras endocíticas y en membrana plasmática, pero no en el RE.[31]

Más recientemente, se ha encontrado evidencia de la existencia de ML en la membrana del RE. Browman y cols. (2006) demostraron que dos proteínas de la familia de las prohibitinas (C8orf2 y KE04p), pueden ser aisladas preferentemente, en fracciones insolubles en TX100 de células mielomonocíticas y que éstas se localizan en el RE, pero no se encuentran en la membrana plasmática,[32] de tal suerte que las proponen como miembros de una nueva familia de proteínas: Erlin-1 y -2, (del inglés *Endoplasmic Reticulum Lipid Raft Protein)*. Por otra parte, el transporte de la fosfatidilserina sintetizada en el retículo endoplasmático parece estar mediado por dominios específicos en las membranas de este organelo, de los cuales depende la fusión de la vesícula donadora del RE con la membrana aceptora del complejo de Golgi.[33] Estos dominios no dependen de la concentración de colesterol, pero sí de su composición de fosfolípidos.

En la patogénesis de la encefalitis espongiforme transmisible, una enfermedad neurodegenerativa, es importante la acumulación de la proteína *prion* en su forma no plegada dentro de las neuronas.[34] El correcto plegamiento de esta proteína, que se lleva a cabo en el RE, se inhibe tras la remoción de colesterol y se asocia al menos a dos tipos diferentes de arreglos lipídicos, mismos que difieren en su susceptibilidad a la extracción de colesterol.[35]

Estas evidencias sugieren la existencia de ML en el RE, aunque aparentemente su composición lipídica es diferente de los ML de membrana plasmática, que como ya se mencionó es pobre en colesterol y glicoesfingolípidos, pero que igualmente cumplen funciones importantes, tales como favorecer el correcto plega-

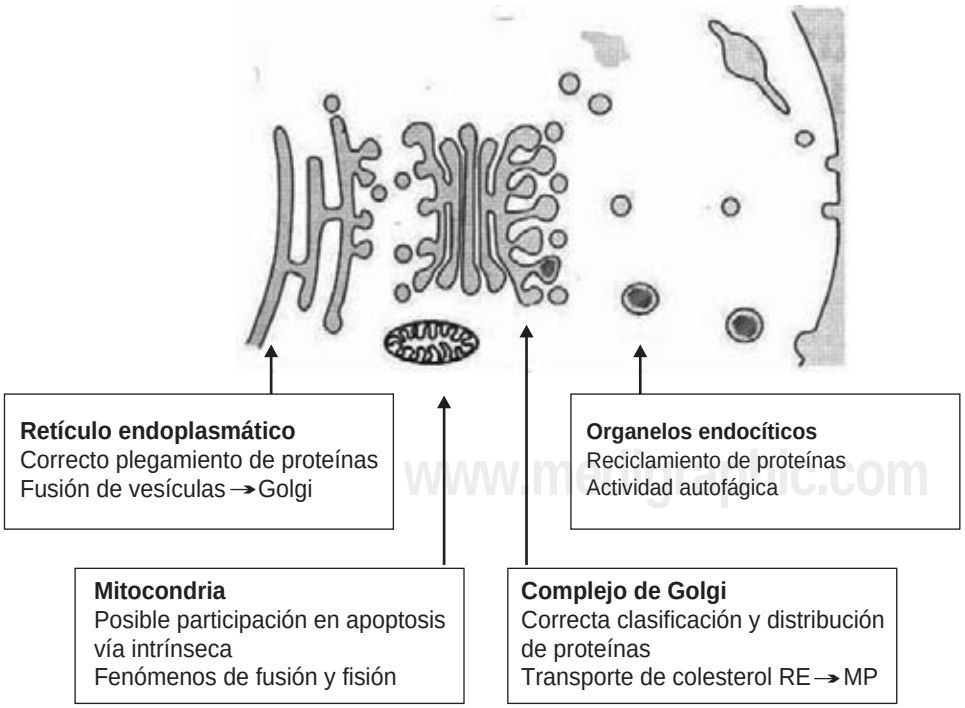

Figura 1. Organelos donde se han descrito microdominios lipídicos y sus probables funciones. Estructuras semejantes a ML han sido descritas en prácticamente todos los organelos, con importante participación en las diversas funciones de cada uno de éstos. RE, retículo endoplasmático. Modificado de la referencia 29.

miento de las proteínas y la comunicación entre RE y el Golgi por medio del transporte vesicular. Cabe señalar que la ceramida, un lípido con cadenas saturadas que sirve como base para la síntesis de los glicolípidos complejos, ya se encuentra presente en este compartimiento. Éste puede ser el componente que aporte las cadenas saturadas para el estrecho empaquetamiento que caracteriza a los ML, cumpliendo la función de los glicoesfingolípidos.

Complejo de Golgi. Suponer que las membranas insolubles en TX100 provenían exclusivamente de membrana plasmática es una de las razones por las que los ML no se ubicaran antes en membranas de organelos. Cuando previo al análisis se realizó un fraccionamiento de membranas de diferentes organelos se encontró que las membranas insolubles en detergente (MID) no derivan sólo de la fracción correspondiente a la membrana plasmática.[36]

Una de las más importantes funciones del complejo de Golgi es la clasificación de proteínas y su correcta distribución al resto de las membranas. A diferencia del RE, el complejo de Golgi cuenta con una concentración mayor de colesterol en sus membranas y es aquí donde ocurren los últimos eventos de la síntesis de glicoesfingolípidos, por lo que su composición lipídica es más parecida a la que existe en la membrana plasmática. En 1993, Bretscher y Munro propusieron la existencia de una fase pobre y una rica en colesterol coexistiendo en las membranas del complejo de Golgi.[37]

Los avances más significativos con respecto a la presencia y función de los microarreglos lipídicos en este organelo provienen de estudios en células polarizadas que tienen dos tipos diferentes de membranas: apical y vasolateral.[38,39] Esta diferenciación depende de la correcta clasificación y distribución de proteínas que sólo se localizan en uno u otro de estos tipos de membrana.[40] Trabajando con enterocitos, que son células absorbentes del intestino delgado, Hansen y cols. (2000), demostraron que la distribución de aminopeptidasa N, una proteína que se encuentra exclusivamente en la membrana apical, se vuelve errática cuando estas células son sometidas a extracción de colesterol,[23] a diferencia de lo que ocurre con la Na+/K+ ATPasa, que normalmente es enviada a la membrana vasolateral y no sufre cambios al remover el colesterol. Por otra parte, Lipardi y cols. (2000), encontraron que el GPI es necesario para la inserción de las proteínas en los ML del complejo de Golgi, pero no es suficiente para que sean enviadas a la membrana apical de la célula.[41]

Las proteínas conjugadas con GPI, que normalmente se encuentran en los ML en la membrana plasmática, son retenidas en el Golgi de células aisladas de tejido pulmonar de ratones deficientes de caveolina-1,[42] lo que demuestra que la segregación de algunas proteínas que normalmente se encuentran enriquecidas en ML ocurre antes de que éstas se integren a la membrana plasmática. Otro estudio mostró que diferentes proteínas conjugadas con GPI son concentradas o en el Golgi o en la membrana plasmática, pero que el intercambio es muy rápido entre las dos membranas[43] (para una revisión de las funciones de *rafts* en transporte intracelular ver referencia 44).

Como último punto dentro de esta sección, añadiremos que los ML pueden ser el vehículo utilizado para transportar el colesterol neo-sintetizado desde el RE hasta la membrana plasmática, pasando por el complejo de Golgi.[45] De esta manera, los ML cumplirían una función adicional a las ya mencionadas: la clasificación y distribución de proteínas.

Mitocondria. Al discutir la existencia de ML en las membranas de las mitocondrias, nos encontramos con los mismos problemas descritos en la sección dedicada al RE y esto se debe a que ambos organelos contienen muy bajas concentraciones de colesterol en sus membranas. En las mitocondrias, el colesterol representa solamente el 3% de los lípidos totales y de los glicoesfingolípidos sólo se encuentran trazas. Sin embargo, bajo condiciones particulares, como es el caso del disparo de apoptosis mediada por receptores de muerte, se ha encontrado que la concentración de ceramida aumenta en la mitocondria[46] y se acompaña de un incremento en GD3,[47] lo que podría favorecer la formación de ML.

En el 2005, Garofalo y cols., encontraron membranas resistentes a la solubilización con TX100 (DRM) en mitocondrias de células T a las que se indujo apoptosis, activando los receptores de muerte con factor de necrosis tumoral α (FNT-α).[48] Una interesante observación fue que estas membranas se encuentran enriquecidas con la proteína porina o Canal Aniónico Dependiente de Voltaje (VDAC). En ese mismo trabajo se consiguió aislar e identificar los glicoesfingolípidos GD3 y GM3 de las membranas mitocondriales, aunque en cantidades muy pequeñas.

Con respecto a la apoptosis mediada por receptores de muerte, se sabe que dispara una cadena de eventos que involucra a la mitocondria[49] (vía intrínseca de apoptosis). La proteína pro-apoptótica de la familia de Bcl-2 conocida como Bax induce la liberación de citocromo c de este organelo al interactuar con VDAC,[50] la misma proteína que se encontró enriquecida en las fracciones insolubles en el trabajo de Garofalo y cols. (2005).[48] La interacción entre estas

www.medigraphic.com

proteínas induce la formación de un canal inespecífico en la membrana externa mitocondrial (MEM), que es finalmente lo que permite la liberación del citocromo c al citosol[51] y con esto, que la cascada apoptótica se amplifique *(Figura 2)*.

Resultados obtenidos por nuestro grupo apoyan esas observaciones, ya que al remover parte del colesterol de mitocondrias de riñón con metil-β-cilodextrina (MβCD) se inhibe la apertura del poro de la transición inducida por Bax recombinante aunque, interesantemente, no se evita su inserción en la membrana mitocondrial.[52]

Evidentemente hace falta investigación más extensa al respecto, pero los pocos resultados con que se cuenta, indican que existen estructuras en la membrana externa mitocondrial semejantes a los ML de la membrana plasmática y que cumplen una función importante, al menos en la señalización de la apoptosis activada por receptores de muerte. Es importante recalcar que no debemos esperar que estos dominios lipídicos tengan las mismas propiedades que los presentes en la membrana plasmática, por las razones ya mencionadas, de modo que la manera de caracterizarlos deberá ajustarse de acuerdo a su composición particular.

ML en organelos endocíticos. El reciclamiento de proteínas de la membrana plasmática es un mecanismo en el cual también participan los ML. La mayoría de las proteínas conjugadas con GPI son recicladas de la membrana plasmática y la velocidad de reciclamiento, además de la retención en los endosomas es dependiente del contenido de colesterol de la membrana.[53]

Por otra parte, se ha propuesto que la autofagia también es influenciada por la existencia de los ML. La autofagia es un mecanismo desarrollado por las células para eliminar moléculas e incluso organelos completos que han envejecido o perdido su función, lo que evita su acumulación y, por ende, el mal funcionamiento de la célula.[54] Muchas de las proteínas citosólicas son degradadas en lisosomas mediante una forma particular de autofagia, llamada autofagia mediada por chaperonas (CMA). En este mecanismo, las proteínas que serán degradadas deben unirse a proteínas específicas en la membrana del fagosoma, que fungen como receptores.[55] Estos receptores conocidos como LAMP-2A (proteínas de membrana asociada a lisosomas) se encuentran en dominios lipídicos sensibles a la extracción de colesterol. Cuando estos receptores se encuentran en los ML, la actividad autofágica disminuye, incrementándose de manera importante cuando se extrae el colesterol de las membranas.[56] Estos resultados indican que el envejecimiento, caracterizado por la acumulación tanto de organelos como de moléculas individuales no funcionales debido a la falta de recambio, también podría verse influenciado directamente por el efecto que tienen los ML en las membranas sobre la actividad de proteínas que intervienen en el proceso.

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada hasta el momento indica que los microarreglos lipídicos no son exclusivos de la membrana plasmática, sino que se refuerza la idea de que éstos participan de manera importante en las funciones de los organelos donde se han encontrado, por mencionar algunas: en la clasificación y reten-

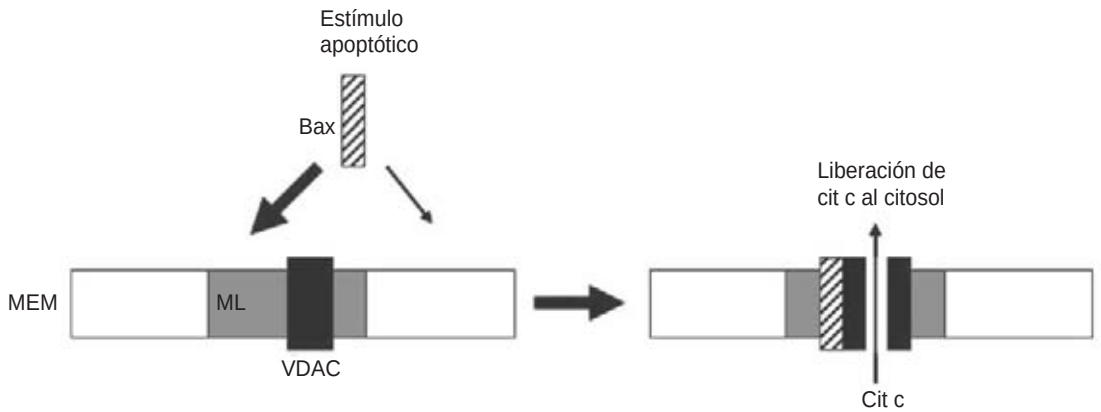

Figura 2. Bax y VDAC se asocian en los ML de mitocondria. Como respuesta a algunos estímulos apoptóticos, Bax se moviliza del citosol a la membrana externa mitocondrial, donde interacciona con VDAC para permitir la salida de citocromo c del espacio intermembranal al citosol. Esta asociación parece ocurrir preferentemente en ML presentes en la mitocondria. MEM, membrana externa mitocondrial; ML, microdominio lipídico; cit c, citocromo c.

ción de proteínas en compartimientos como RE y Golgi, en el transporte de colesterol y en la señalización de muerte más allá de la membrana plasmática. La investigación en este campo, aunque no es nueva, se encuentra aún en una fase inicial. Esto se debe, al menos en parte, a lo difícil que ha resultado encontrar las metodologías que demuestren de manera contundente, tanto su existencia como su importancia en las membranas de organelos de las células. Éste parece ser el desafío más importante para los grupos que se dedican a hacer investigación en este campo.

AGRADECIMIENTOS

E. Martínez-Abundis agradece su apoyo al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM. Este trabajo fue apoyado parcialmente por el proyecto No. 46456 del CONACyT otorgado a C. Zazueta.

Los autores agradecen a la Dra. Guadalupe Baños de McCarthy y al Dr. Edmundo Chávez Cosio por la lectura crítica del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972; 175: 720-31.
2. Peters MW, Mehlhorn IE, Barber KR, Grant CW. Evidence of a distribution difference between two gangliosides in bilayer membranes. *Biochim Biophys Acta*. 1984; 778: 419-28.
3. Thompson TE, Tillack TW. Organization of glycosphingolipids in bilayers and plasma membranes of mammalian cells. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*. 1985; 14: 361-86.
4. Karnovsky MJ, Kleinfeld AM, Hoover RL, Klausner RD. The concept of lipid domains in membranes. *J Cell Biol*. 1982; 94: 1-6.
5. Vereb G, Szöllosi J, Matkó J, Nagy P, Farkas T, Vígh L, et al. Dynamic, yet structurated: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model. *Proc Natl Acad Sci* USA. 2003; 100: 8053-8.
6. Barenholz Y. Sphingomyelin and cholesterol: from membrane biophysics and rafts to potential medical applications. *Subcell Biochem*. 2004; 37: 167-215.
7. Zeyda M, Stulnig TM. Lipid rafts & Co.: an integrated model of membrane organization in T cell activation. *Prog Lipid Res*. 2006; 45: 187-202.
8. Chini B, Parenti M. G-protein coupled receptors in lipid rafts and caveolae: how, when and why do they go there? *J Mol Endocrinol*. 2004; 32: 325-38.
9. Field KA, Holowka D, Baird B. Structural aspects of the association of FcRI with detergent-resistant membranes. *J Biol Chem*. 1999; 274: 1753-8.
10. Polyak MJ, Taylor SH, Deans JP. Identification of a cytoplasmic region of CD20 required for its redistribution to a detergent-insoluble membrane compartment. *J Immunol*. 1998; 161: 3242-8.
11. Aarts LH, Verkade P, van Dalen JJ, van Rozen AJ, Gispen WH, Schrama LH, et al. B-50 /GAP-43 potentiates cytoskeletal reorganization in raft domains. *Mol Cell Neurosci*. 1999; 14: 85-97.
12. Babiychuk EB, Draeger A. Annexins in cell membrane dynamics. Ca2+-regulated association of lipid microdomains. *J Cell Biol*. 2000; 150: 1113-24.
13. Brdicková N, Brdicka T, Andera L, Spicka J, Angelisová P, Milgram SL, et al. Interaction between two adapter proteins, PAG and EBP50: a possible link between membrane rafts and actin cytoskeleton. *FEBS Lett*. 2001; 507: 133-6.
14. Zacharias DA, Violin JD, Newton AC, Tsien RY. Partitioning of lipid-modified monomeric GFPs into membrane microdomains of live cells. *Science*. 2002; 296: 913-6.
15. Hooper NM. Detergent-insoluble glycosphingolipid/cholesterol-rich membrane domains, lipid rafts and caveolae. *Mol Membr Biol*. 1999; 16: 145-56.
16. Magee AI, Parmryd I. Detergent-resistant membranes and the protein composition of lipid rafts. *Genome Biol*. 2003; 4: 234.
17. Epand RM. Cholesterol and the interaction of proteins with membrane domains. *Prog Lipid Res*. 2006; 45: 279-94.
18. Puertollano R, Alonso MA. A short peptide motif at the carboxyl terminus is required for incorporation of the integral membrane MAL protein to glycolipid-enriched membranes. *J Biol Chem*. 1998; 273: 12740-5.
19. Perschl A, Lesley J, English N, Hyman R, Trowbridge IS. Transmembrane domain of CD44 is required for its detergent insolubility in fibroblasts. *J Cell Sci*. 1995; 108: 1033-41.
20. Shaw AS. Lipid Rafts: now you see them, now you don't. *Nat. Immunol*. 2006; 7: 1139-42.
21. Munro S. Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell*. 2003; 115: 377-88.
22. Heerklotz H. Triton promotes domain formation in lipid raft mixtures. *Biophys J*. 2002; 83: 2693-701.
23. Hansen GH, Niels-Christiansen LL, Thorsen E, Immerdal L, Danielsen EM. Cholesterol depletion of enterocytes. Effect on the Golgi complex and apical membrane trafficking. *J Biol Chem*. 2000; 275: 5136-42.
24. Galbiati F, Razani B, Lisanti MP. Emerging themes in lipid rafts and caveolae. *Cell*. 2001; 106: 403-11.
25. Kenworthy AK, Petranova N, Edidin M. High-resolution FRET microscopy of cholera toxin B-subunit and GPI-anchored proteins in cell plasma membranes. *Mol Biol Cell*. 2000; 11: 1645-55.
26. Schütz GJ, Kada G, Pastushenko VP, Schindler H. Properties of lipid microdomains in a muscle cell membrane visualized by single molecule microscopy. *EMBO J*. 2000; 19: 892-901.
27. Gaus K, Gratton E, Kable EP, Jones AS, Gelissen I, Kritharides L, et al. Visualizing lipid structure and raft domains in living cells with two-photon microscopy. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100: 15554-9.
28. Pralle A, Keller P, Florin EL, Simons K, Hörber JK. Sphingolipid-cholesterol rafts diffuse as small entities in the plasma membrane of mammalian cells. *J Cell Biol*. 2000; 148: 997-1008.
29. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Biología molecular de la célula*. 3ª ed. Barcelona, España: Ediciones Omega; 2003. p. 509-17.
30. Ikonen E. Roles of lipid rafts in membrane transport. *Curr Opin Cell Biol*. 2001; 13: 470-7.
31. Parton RG. Ultrastructural localization of gangliosides; GM1 is concentrated in caveolae. *J Histochem Cytochem*. 1994; 42: 155-66.
32. Browman DT, Resek ME, Zajchowski LD, Robbins SM. Erlin-1 and erlin-2 are novel members of the prohibitin family of proteins that define lipid-raft-like domains of the ER. *J Cell Sci*. 2006; 119: 3149-60.

www.medigraphic.com

33. Wu WI, Voelker DR. Reconstitution of phosphatidylserine transport from chemically defined donor membranes to phosphatidylserine decarboxylase 2 implicates specific lipid domains in the process. *J Biol Chem*. 2004; 279: 6635-42.
34. Piccardo P, Langeveld JP, Hill AF, Dlouhy SR, Young K, Giaccone G, et al. An antibody raised against a conserved sequence of the prion protein recognizes pathological isoforms in human and animal prion diseases, including Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Am J Pathol*. 1998; 152: 1415-20.
35. Sarnataro D, Campana V, Paladino S, Stornaiuolo M, Nitsch L, Zurzolo C. PrPc association with lipid rafts in the early secretory pathway stabilizes its cellular conformation. *Mol Biol Cell*. 2004; 15: 4031-42.
36. Gkantiragas I, Brügger B, Stüven E, Kaloyanova D, Li XY, Löhr K, et al. Sphingomyelin-enriched microdomains at the Golgi complex. *Mol Biol Cell*. 2001; 1819-33.
37. Bretscher MS, Munro S. Cholesterol and the Golgi apparatus. *Science*. 1993; 261: 1280-1.
38. Danielsen EM, van Deurs B. A transferrin-like GPI-linked iron-binding protein in detergent-insoluble noncaveolar microdomains at the apical surface of fetal intestinal epitelial cells. *J Cell Biol*. 1995; 131: 939-50.
39. Fiedler K, Parton RG, Kellner R, Etzold T, Simons K. VIP36, a novel component of glycolipid rafts and exocytic carrier vesicles in epithelial cells. *EMBO J*. 1994; 13: 1729-40.
40. Lisanti MP, Rodriguez-Boulan E. Glycosphingolipid membrane anchoring provides clues to the mechanism of protein sorting in polarized epithelial cells. *Trends Biochem Sci*. 1990; 3: 113-8.
41. Lipardi C, Nitsch L, Zurzolo C. Detergent-insoluble GPI-anchored proteins are apically sorted in Fischer rat thyroid cells, but interference with cholesterol or sphingolipids differentially affects detergent insolubility and apical sorting. *Mol Biol Cell*. 2000; 11: 531-42.
42. Sotgia F, Razani B, Bonuccelli G, Schubert W, Battista M, Lee H, et al. Intracellular retention of glycosylphosphatidyl inositol-linked proteins in caveolin-deficient cells. *Mol Cell Biol*. 2002; 22: 3905-26.
43. Nichols BJ, Kenworthy AK, Polishchuk RS, Lodge R, Roberts TH, Hirschberg K, et al. Rapid cycling of lipid raft markers between the cell surface and Golgi complex. *J Cell Biol*. 2001; 153: 529-41.
44. Rejendran L, Simons K. Lipid rafts and membrane dynamics. *J Cell Sci*. 2005; 118: 1099-1102.
45. Heino S, Lusa S, Somerharju P, Ehnholm C, Olkkonen VM, Ikonen E. Dissecting the role of the Golgi complex and lipid rafts in biosynthetic transport of cholesterol to the cell surface. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97: 8375-80.
46. Birbes H, Luberto C, Hsu YT, El Bawab S, Hannun YA, Obeid LM. A mitochondrial pool of sphingomyelin is envolved in TNFα-induced Bax translocation to mitochondria. *Biochem J*. 2005; 386: 445-51.
47. De Maria R, Lenti L, Malisan F, d'Agostino F, Tomassini B, Zeuner A, et al. Requirement for GD3 ganglioside in CD95- and ceramide-induced apoptosis. *Science*. 1997; 277: 1652-5.
48. Garofalo T, Giammarioli AM, Misasi R, Tinari A, Manganelli V, Gambardella L, et al. Lipid microdomains contribute to apoptosis-associated modifications of mitochondria in T cells. *Cell Death Differ*. 2005; 12: 1378-89.
49. Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulator of apoptosis: doubt no more. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1366: 151-65.
50. Shimizu S, Narita M, Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature*. 1999; 399: 483-7.
51. Narita M, Shimizu S, Ito T, Chittenden T, Lutz RJ, Matsuda H, et al. Bax interacts with the permeability transition pore to induce permeability transition and cytochrome c release in isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci* USA. 1998; 95: 14681-6.
52. Martínez-Abundis E, García N, Correa F, Franco M, Zazueta C. Changes in specific lipids regulate BAX-induced mitochondrial permeability transition. *FEBS J*. 2007; 274: 6500-10.
53. Mayor S, Sabharanjak S, Maxfield FR. Cholesterol-dependent retention of GPI-anchored proteins in endosomes. *EMBO J*. 1998; 17: 4626-38.
54. Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, Dröge W, Ffrench M, Terman A. Autophagy and aging: The importance of maintaining "clean" cells. *Autophagy*. 2005; 1: 131-40.
55. Kaushik S, Kiffin R, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy and aging: a novel regulatory role of lipids revealed. *Autophagy*. 2007; 3: 387-9.
56. Kaushik S, Massey AC, Cuervo AM. Lysosome membrane lipid microdomains: novel regulators of chaperone-mediated autophagy. *EMBO J*. 2006; 25: 3921-33.

FE DE ERRATAS

En la Revista Bioquimia No. 132, Vol. 33 2008. p. 90, 103, artículo "Evaluación de factores de riesgo litogénico en neonatos sanos" en el nombre de los autores **está escrito:** Jorge Salha-Villanueva y **debe decir:** Salha Villanueva-Jorge.

En la Revista Bioquimia No. 132, Vol. 33 2008. p. 115, artículo "Avances en la interacción entre micoplasmas y espermatozoides de humano", en el Abstract y el Resumen **está escrito:** ***Mycoplasma vaginalis,*** y **debe decir:** ***Mycoplasma genitalium.***