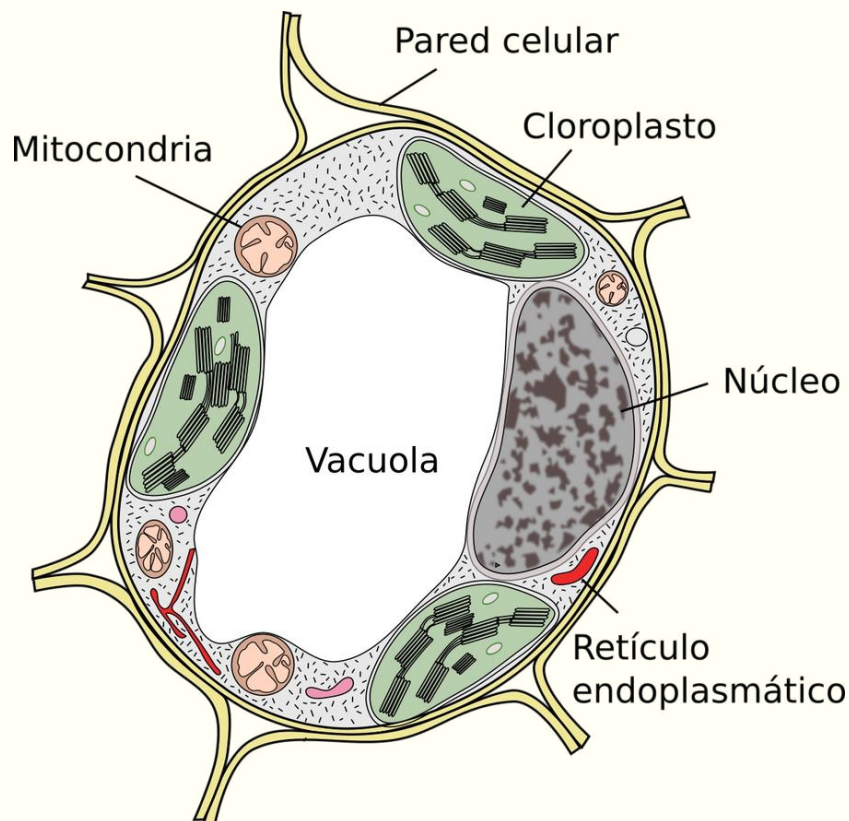


Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

INTRODUCCIÓN



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: JUNIO 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

INTRODUCCIÓN

ÍNDICE

Introducción	4
Diversidad celular	6
Descubrimiento	8
Teoría celular	13
Origen de la célula	14
Origen de los eucariotas	20
Endosimbiosis	23
Bibliografía	26

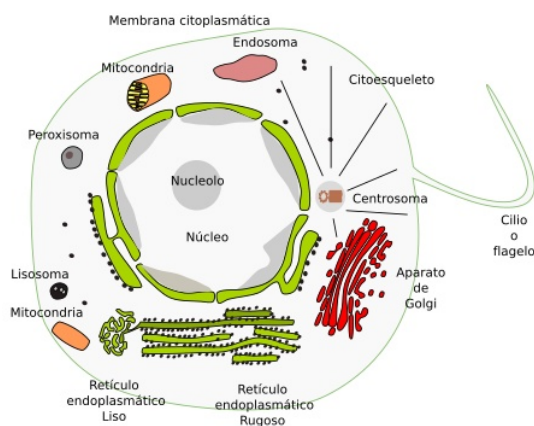
INTRODUCCIÓN

Esta parte del atlas está dedicada a la citología (más comúnmente denominada biología celular), y en ella vamos a estudiar la organización de la célula. Pero, ¿A qué llamamos célula? La siguiente es una buena definición: una célula es la unidad anatómica y funcional de los seres vivos. Las células pueden aparecer aisladas o agrupadas formando organismos pluricelulares. En ambos casos la célula es la estructura más simple a la que consideramos viva. Hoy se reconocen tres linajes celulares presentes en la Tierra: las arqueas y las bacterias, que son procariotas unicelulares, y las células eucariotas, que pueden ser unicelulares o formar organismos pluricelulares. Las procariotas (anterior al núcleo) no poseen compartimentos internos rodeados por membranas, salvo excepciones, mientras que las eucariotas (núcleo verdadero) contienen orgánulos membranosos internos. Uno de los compartimentos membranosos de las eucariotas es el núcleo.

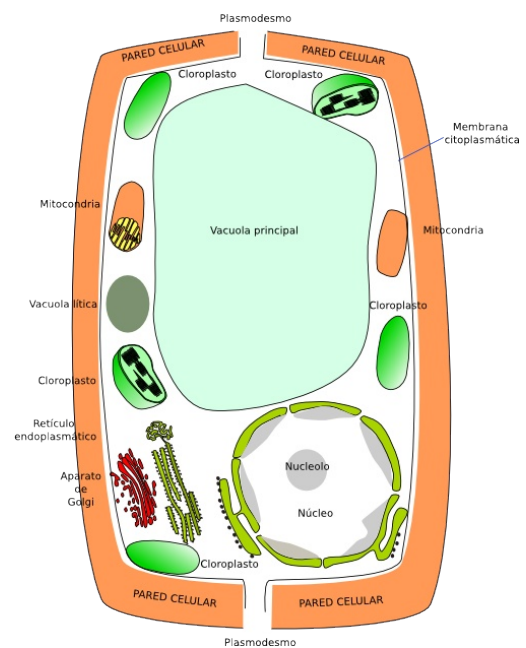
Toda célula, procariota o eucariota, es un conjunto de moléculas altamente organizado. De hecho, posee numerosos compartimentos con funciones definidas. Vamos a considerar a un compartimento celular como un espacio, delimitado o no por membranas, donde se lleva a cabo una actividad necesaria o importante para la célula. Uno de los compartimentos presentes en todas las células es la membrana plasmática o plasmalema, que engloba a todos los demás

compartimentos celulares y permite delimitar el espacio celular interno del externo.

La célula eucariota posee compartimentos internos delimitados por membranas. Entre éstos se encuentra el núcleo, delimitado por una doble unidad de membrana, en cuyo interior se encuentra el material genético o ADN que contiene la información necesaria para que la célula pueda llevar a cabo las tareas que permiten su supervivencia y reproducción. Entre el núcleo y la membrana plasmática se encuentra el citosol, un gel acuoso que contiene numerosas moléculas que intervienen en funciones estructurales, metabólicas, en la homeostasis, en la señalización, etcétera. Cabe destacar a los ribosomas en la producción de proteínas, al citoesqueleto para la organización interna de la célula y para su movilidad, a numerosos enzimas y cofactores para el metabolismo y a muchas otras moléculas más. Entre la membrana celular y el núcleo se encuentran también los orgánulos, que son compartimentos rodeados por membrana que llevan a cabo funciones como la digestión, respiración, fotosíntesis, metabolismo, transporte intracelular, secreción, producción de energía, almacenamiento, etcétera. Las mitocondrias, los cloroplastos, los peroxisomas, los lisosomas, el retículo endoplasmático, o las vacuolas, entre otros, son orgánulos. El



Esquema de los principales componentes de una célula animal.



Esquema de los principales componentes de una célula vegetal.

citoplasma es el citosol más el conjunto de orgánulos.

Las células procariotas, bacterias y arqueas, se definen habitualmente como células que carecen de orgánulos, al contrario que las células eucariotas. Aunque esto es cierto en la mayoría de los casos existen procariotas que poseen orgánulos, considerando un orgánulo como un compartimento rodeado por membrana. Sin embargo, no son compartimentos aislados sino que sus membranas se continúan con la membrana plasmática, es decir, se producen por invaginación de ésta. Se han descrito al menos 4 tipos de estos orgánulos: tilacoides, clorosomas, magnetosomas y carboxisomas.

En las siguientes páginas vamos a hacer un recorrido por el interior de la célula eucariota, pero también por sus alrededores. Algunos aspectos del funcionamiento celular no los podremos tratar con tanta profundidad como nos gustaría, como por ejemplo la expresión génica o el metabolismo celular. Ambos, por sí solos, necesitan un espacio enorme que desvirtuaría la idea que queremos dar de la célula. Existen multitud de sitios en Internet especializados en estos aspectos. Los distintos elementos que vamos a "visitar" y el orden en el que lo haremos están indicados en el panel lateral izquierdo.

DIVERSIDAD CELULAR

Las células son variables en forma y función. Esto fue una de las causas que hizo difícil llegar a la conclusión de que todos los organismos vivos están formados por unidades variables, pero con una estructura básica común, denominadas células. La otra gran dificultad fue su tamaño diminuto.

Tamaño celular

El tamaño de las células se expresa en micrómetros (μm). Un micrómetro o micra es la milésima parte de un milímetro (10⁻³ milímetros), es decir, la millonésima parte de un metro (10⁻⁶ metros). Una célula eucariota típica mide entre 10 y 30 μm . Esto es cierto para las células que forman parte de un gusano y para las que



Algunos ejemplos de dimensiones celulares.

componen un elefante. La diferencia es que en el elefante hay más células. Para hacerse una idea de lo pequeñas que son las células imaginemos que estiramos a una persona que mide 1,70 metros hasta la altura del Everest, que mide unos 8500 metros. Las células estiradas de este gigante medirían 1,3 centímetros, más pequeñas que una moneda de un céntimo de euro (sería un gigante formado por monedas de céntimo de euro).

Pero hay células eucariotas que se escapan de las dimensiones más comunes y pueden ser muy pequeñas, como los espermatozoides, cuya cabeza puede medir menos de 4 μm de diámetro, mientras que otras como los huevos de algunas aves o reptiles pueden medir más de 10 centímetros (decenas de miles de μm) en su diámetro mayor, pero sólo la yema, puesto que la clara no es parte de la célula. Piénsese en el huevo de un avestruz. Algunas células pueden tener prolongaciones de su citoplasma que miden

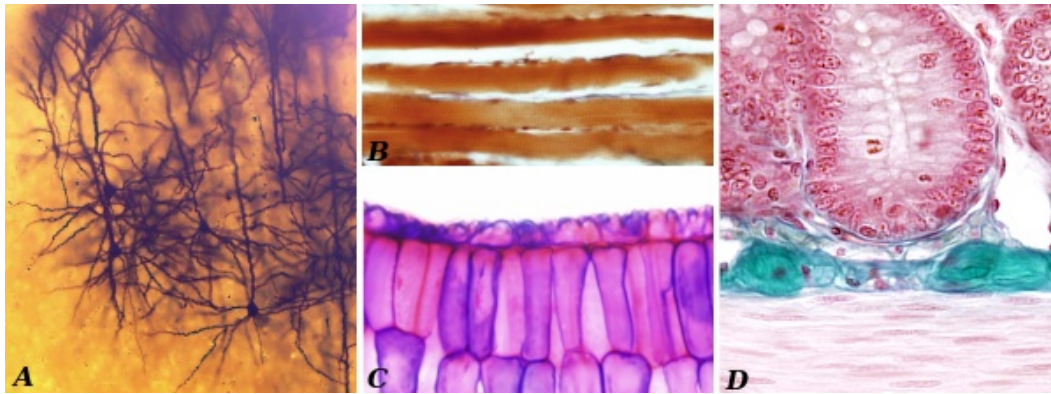
varios metros, como sucede con las neuronas del cerebro de la jirafa que inervan las partes más caudales de su médula espinal. Más pequeñas que las células eucariotas son las células procariotas que suelen medir en torno a 1 o 2 μm de diámetro, siendo las más pequeñas los micoplasmas con dimensiones menores a 0,5 μm .

Número

La mayoría de los organismos vivos son unicelulares, es decir, son una sola célula. Dentro de éstos son las bacterias los más abundantes, las cuales son células procariotas (sin núcleo). También las especies eucariotas unicelulares son muy abundantes. Los organismos que podemos ver a simple vista son mayoritariamente pluricelulares, es decir, están formados por muchas células. Son los animales, las plantas y los hongos. En general, cuanto mayor es un organismo pluricelular más células tiene, puesto que el promedio en tamaño de las células es similar entre organismos. Las estimaciones del número de células que posee un organismo del tamaño similar al ser humano son variables y van desde 10¹³ (un uno seguido de 13 ceros) hasta 10¹⁴ (un uno seguido de 14 ceros), pero para hacerse una idea baste decir que se estima que en el cerebro humano hay unas 86.000 millones de neuronas y en el cerebro de un ratón unas 15.000 millones. Las células más abundantes del cuerpo humano son los glóbulos rojos y las neuronas del sistema nervioso.

Forma

Es común representar a las células animales con formas redondeadas pero probablemente esa sea la forma menos común que adoptan en los organismos. La morfología de las células en los tejidos animales es diversa, ¡enormemente diversa! Puede variar desde redondeada a estrellada, desde multilobulada a filiforme. También las células vegetales presentan formas variadas condicionadas por su pared celular,



Diversas formas celulares. A) Neuronas de la corteza cerebral. B) Células musculares esqueléticas vistas longitudinalmente. C) Células vegetales de una hoja. Se puede ver la diferencia entre las células parenquimáticas, grandes y alargadas, y las de la epidermis, en la parte superior, pequeñas e irregulares. D) Distintos tipos celulares del tracto digestivo. Las células más violetas de la parte superior son epiteliales, las alargadas pálidas de abajo son músculo liso y las verdosas situadas entre ambas son células del tejido conectivo.

aunque las formas cuboidales o prismáticas son las más comunes. Véanse los siguientes ejemplos:

Función

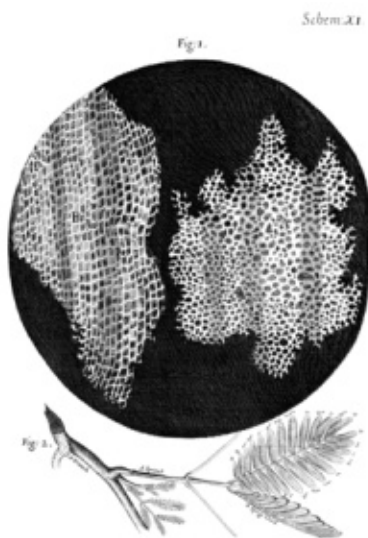
Los organismos que son una célula son muy variados morfológicamente, lo que depende de su forma de vida y del medio al que se haya adaptado. Un organismo pluricelular, por su parte, tienen que realizar numerosas funciones para mantener su integridad, la cuales son llevadas a cabo por muchos tipos de células diferentes funcionando coordinadamente. Estas funciones son extremadamente complejas y variadas, desde las relacionadas con la alimentación, la detoxificación, el movimiento, la reproducción, el soporte, o la defensa frente a patógenos, hasta

las relacionadas con el pensamiento, las emociones o la consciencia. Todas estas funciones las llevan a cabo células especializadas como las células del epitelio digestivo, las hepáticas, las musculares, las células germinales, las óseas, los linfocitos o las neuronas, respectivamente. La especialización supone la disponibilidad de una maquinaria molecular necesaria para su función, sobre todo formada por proteínas, que adoptan las formas más dispares para ser eficientes. Algunas funciones necesarias en un organismo pueden llevarse a cabo por células pertenecientes a un solo tipo, pero más comúnmente se necesita la cooperación de varios tipos celulares actuando de manera coordinada.

DESCUBRIMIENTO

Hoy aceptamos que los organismos están formados por células, pero llegar a esa conclusión fue un largo camino. Como hemos dicho en el apartado anterior, el tamaño de la mayoría de las células es menor que el poder de resolución del ojo humano, que es de aproximadamente 200 micras (0.2 mm). El poder de resolución se define como la menor distancia a la que se pueden discriminar dos puntos. Por tanto, para ver las células se necesitó la invención de artilugios con mayor poder de resolución que el ojo humano: los microscopios. Éstos usan la luz visible y lentes de cristal que proporcionan los aumentos. Su poder de resolución máximo es de 0.2 micras, mil veces mayor que el ojo humano. Pero incluso con el uso de los microscopios se tardó en llegar a identificar a las células como unidades que forman a todos los seres vivos, lo cual fue debido fundamentalmente a la diversidad de formas y tamaños que presentan y también a la mala calidad de las lentes que formaban parte de los primeros microscopios.

La idea de que la materia se subdivide en unidades pequeñas se remonta a los griegos. Leocippus y Demócrito dijeron que la materia se componía de pequeñas partes a las que llamaron átomos (sin parte), que ya no podían dividirse más. Otros como Aristóteles, sin embargo, defendían una continuidad en



Este dibujo hecho por R. Hooke representa a láminas de corcho vistas al microscopio. A cada una de las estructuras huecas que forman el entramado a modo de panal de abeja las llamó celdillas o células. Apareció en *Micrographia*. 1664.

la materia, donde no habría espacios vacíos. Desde esta época hasta el siglo XVII hubo científicos y pensadores que se posicionaron en uno u otro bando, tanto al referirse a la materia inanimada como a la animada.

La historia del descubrimiento de las partes más pequeñas de las que están formados los seres vivos es la historia del descubrimiento de la célula. Ésta comienza cuando a principios del siglo XVII se fabrican las primeras lentes y el aparataje para usarlas, apareciendo los primeros microscopios. El concepto de célula está estrechamente ligado a la fabricación y perfeccionamiento de los microscopios, por tanto a la tecnología. Es curioso, sin embargo, que el inicio de la fabricación de lentes y microscopios fue impulsado por la necesidad de comprobar la calidad de las telas, no la de estudiar organismos vivos.

Algunos de los descubrimientos y proposiciones conceptuales más relevantes en el descubrimiento de la célula son los siguientes:

1590-1600. A. H. Lippershey, Z. Janssen y H. Janssen (padre e hijo). Se les atribuye la invención del microscopio compuesto, es decir, colocar dos lentes de aumento, una a cada lado de un tubo. El perfeccionamiento de esta organización y de sus componentes permitiría observar más tarde a las células.

1610. Galileo Galilei describe la cutícula de los insectos. Había adaptado lentes del telescopio para inventar de manera independiente el microscopio compuesto. 1625. Francisco Stelluti describe la superficie de las abejas. Hasta ahora sólo se veían superficies.

1644. J. B. Odierna observa y describe las primeras disecciones de animales.

1664. Robert Hooke (físico, meteorólogo, biólogo, ingeniero, arquitecto) publicó un libro titulado *Micrographia*, donde describe la primera evidencia de la existencia de las células. Estudió el corcho y vio una disposición en forma de panal de abeja. A cada camarita la llamó celdilla o célula, pero él no tenía consciencia de que eso era una estructura similar a la que conocemos hoy en día como células. En realidad

creía que esos espacios eran lugares por donde se moverían los nutrientes de las plantas. Aunque no intuyó que aquellas celdas eran la unidad funcional de los seres vivos, la denominación de célula ha permanecido para nombrar a lo que había dentro de esas camarillas y luego se aplicó también para descubrimientos en los animales.

1670-1680. N. Grew y M. Malpighi extendieron estas observaciones a otras plantas. Pero aún pensaban que eran saquitos llenos de aire. N. Grew describió lo mismo que R. Hooke y los llamó burbujas de fermentación (igual que en el pan). Introdujo el término de parénquima vegetal y realizó muchos dibujos de tejidos vegetales. M. Malpighi puso nombre a muchas estructuras vegetales como las tráqueas (por su similitud con las tráqueas de los insectos). También trabajó con tejidos animales y estudió la red capilar pero de forma muy rudimentaria. Estos autores establecieron de forma detallada la organización de las estructuras microscópicas de los vegetales, que quedó bien descrita. Sin embargo, seguían sin dar importancia a las celdas, a las que veían como cámaras de aire y nada más.

Como curiosidad, al contrario que Malpighi, que pensaba que las celdas eran espacios aislados, Grew pensó que las cavidades de las celdas eran igual que los huecos en los tejidos dejados por los hilos. Así, Grew comparó el entramado de las celdas que vio en sus muestras con los encajes de los tejidos de las prendas de vestir. Se ha sugerido que esto llevó al error de llamar tejidos al conjunto de células y matriz extracelular. Igualmente desafortunado fue la adopción del nombre de celda para la unidad funcional de los organismos.

Las lentes eran de muy mala calidad, con grandes aberraciones cromáticas, y los microscopistas aportaban mucha imaginación. Así, Gautier d'Agoty consiguió ver niños completamente formados en la cabeza de un espermatozoide, el homúnculo. Sin embargo, durante este periodo se producían avances constantes en el tallado de lentes y por consiguiente en una mayor nitidez y poder de resolución de los microscopios. Destacaron J. Huddle (1628-1704) que fue maestro de A. van Leeuwenhoek y J. Swammerdan.

Se cree que la primera célula animal en ser observada con el microscopio fue la sangre, cosa que

ocurrió antes de 1673. Pero no se sabe si fue Malpighi, Swammerdan o Leeuwenhoek quien fue el primero.

1670. A. van Leeuwenhoek construyó en la misma época microscopios simples, con una sola lente, pero con una perfección que le permitió alcanzar los 270 aumentos, más de lo que los microscopios compuestos ofrecían por aquella época. Puede ser considerado como el padre de la microbiología puesto que fue el primero en publicar observaciones de bacterias y protistas. Realizó descripciones de multitud de materiales biológicos con unos detalles hasta entonces desconocidos. Observó gotas de agua, sangre, espermatozoos, glóbulos rojos, etcétera. Llegó a pensar que todos los animales estaban formados por glóbulos, pero no alcanzó a asociarlos con las celdas de las plantas. Incluso, cuando se consiguieron estudiar tejidos animales con más detalle, tuvo que pasar tiempo antes de que se hiciera una asociación entre los "animalúnculos" que había descrito Leeuwenhoek y las células de los tejidos animales.

1757. Von Haller propone que los tejidos animales estaban formados por fibras.

1759. La primera aproximación para colocar en el mismo plano a los animales y a las plantas la hizo C.F. Wolf, que dijo que existía una unidad fundamental de forma globular en todos los seres vivos. Ésta sería globular al principio, como en los animales, y luego aire que después se llenaría con savia, como en los vegetales. También dijo que el crecimiento se produciría por adición de nuevos glóbulos. Sin embargo, es posible que lo que observara con sus microscopios fueran artefactos. En su obra *Theoria generationis* argumenta con sus observaciones que los organismos vivos se forman por desarrollo progresivo y las estructuras aparecen por crecimiento y diferenciación de otras menos desarrolladas. Estas ideas eran contrapuestas a la que por aquella época existía: la teoría preformacionista, la cual proponía que los gametos llevaban organismos minúsculos ya formados y que llegaban a su estado adulto sólo por el aumento de tamaño de cada una de sus partes.

1792. L. Galvani establece la naturaleza eléctrica de la contracción muscular.

1827. G. Battista Amici corrigió muchas aberraciones de las lentes de los microscopios.

1820-1830. La gestación de la teoría celular comenzó en Francia con H. Milne-Edwards y F. V. Raspail, que observaron una gran cantidad de tejidos de animales diferentes y publicaron que los tejidos estaban formados por unidades globulares pero con desigual distribución. Incluyeron a los vegetales y además dieron a estas vesículas un contenido fisiológico. R. J. H. Dutrochet, también francés, escribió "si uno compara la extrema simplicidad de esta estructura chocante, la célula, con la extrema diversidad de su contenido, está claro que constituye la unidad básica de un estado organizado, en realidad, todo es finalmente derivado de la célula ". Estudió muchos animales y plantas y llegó a la conclusión de que las celdas de los vegetales y los glóbulos de los animales eran la misma cosa, pero con morfología diferente. Fue el primero que les asignó alguna función fisiológica y propuso que unas células se creaban dentro de las otras (en contra de la teoría de la generación espontánea). F.V. Raspail era químico y propuso que cada célula era como un laboratorio gracias al cual se organizan los tejidos y los organismos. Pero creía que cada célula, a modo de muñeca rusa, poseía nuevas vesículas que se iban independizando, incluso propuso que tendrían sexo (la mayoría eran hermafroditas). Él dijo, y no R. Virchow, "Omnis cellula e cellula", toda célula proviene de otra célula.



F.V. Raspail



Dibujo de tejido graso que aparece en *Chemie organique fondé sur des méthodes nouvelles d'observation* por F. V. Raspail (1833).



Portada de la publicación *Recherches anatomiques et physiologiques sur la structure intime des animaux et des végétaux, et sur leur motilité* de M. H. Dutrochet (1824).

1831. R. Brown describe el núcleo. Esto es controvertido puesto que en una carta de Leuwenhoek a Hook en 1682 describe una estructura en el interior de los glóbulos rojos de la sangre de un pez que no podría ser otra cosa más que un núcleo, aunque no le llamó de ninguna manera. Además, en 1802, el checo F. Bauer describió una estructura celular que no podía ser otra cosa sino un núcleo. M. J. Schleiden, posteriormente, postularía que todas las células contienen un núcleo (cosa que no siempre es cierta).

1832. B. Dumortier describe la división binaria en células de las plantas. Detalla la aparición de la pared entre las nuevas células y propone que ese es el mecanismo de proliferación de las células y le hace rechazar otras teorías que existían por entonces como las que proponían que las células se creaban unas dentro de otras a modo de muñecas rusas, o que aparecían espontáneamente.

1835. R. Wagner describe el nucléolo.

1837. J. Purkinje, en Chequia, uno de los mejores histólogos de su época, propuso las ideas básicas de la teoría celular y ya dijo no sólo que los tejidos animales estaban formados por células, sino también que los tejidos animales eran básicamente análogos a los tejidos vegetales.

1838. M. J. Schleiden formaliza el primer axioma de la teoría celular para las plantas (no estudió tejidos animales). Es decir, todas las plantas están formadas por unidades llamadas células. T. Schwann hizo extensivo ese concepto a los animales y por extensión a todos los seres vivos en su publicación *Mikroskopische Untersuchungen*. Fue más allá diciendo que tanto células animales como vegetales estaban gobernadas por los mismos principios.

Schwann también definió a la célula como una estructura rodeada por una membrana (estructura que no vio, y que ya había sido imaginada por Dutrochet dos años antes mediante estudios de ósmosis). Lo que Schleiden y Schwann describieron como membranas era en realidad la pared celular de las células vegetales más el citoplasma periférico de éstas. Se entiende que también propusieron que el núcleo estaba inserto en la membrana. Schwann fue más allá y propuso que esa membrana (errónea) sería como una barrera capaz de mantener un medio externo separado de un medio interno a modo de barrera, cosa que se ha demostrado cierta, pero para la membrana celular auténtica.

Aunque tradicionalmente se atribuye la unificación de postulados de la teoría celular a Schleiden y Schwann, hay al menos otros cuatro científicos que llegaron antes a la misma conclusión: Oken (1805), Dutrochet (1824), Purkinje (1834) y Valentin (1834), donde destaca Dutrochet (ver más arriba). Las malas lenguas aseguran que Schwann conocía los escritos de Dutrochet y cogió "prestadas" sus ideas. Schwann y Schleiden también habían apoyado la idea de que las nuevas células surgían sólo desde el interior de células preexistentes, cosa que se demostró errónea.

1839-1843. F. J. F. Meyen, F. Dujardin y M. Barry conectaron y unificaron diferentes ramas de la biología al mostrar que los protozoos eran células individuales nucleadas similares a aquellas que formaban parte de los animales y de las plantas, y además propusieron que los linajes celulares continuos son la base de la vida. Con lo cual, la historia evolutiva de los seres vivos podía representarse en un solo árbol de la vida donde las plantas, los animales, los hongos y los organismos unicelulares estaban conectados entre sí.

1839-1846. Purkinje y van Mohl, de manera independiente, llaman al contenido interior de las células, excuyendo al núcleo, protoplasma estudiando a

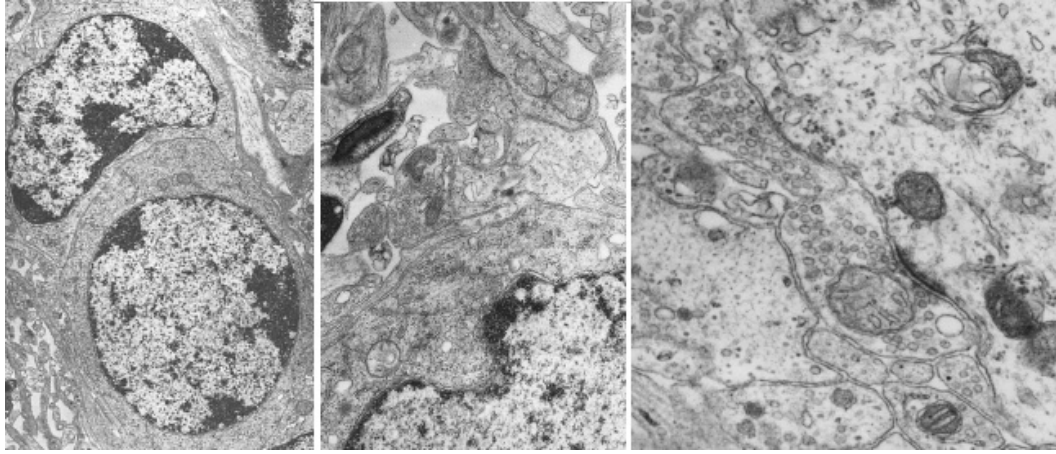
las células de las plantas. Previamente llamado sarcode por Dujardin (1835) en las células animales. Fue F. Cohn (1850) quién se dio cuenta que el protoplasma y el sarcode eran la misma cosa. Colocar a las células vegetales y animales en el mismo plano no era frecuente en aquella época. Puesto que la idea de membrana en realidad se refería a las paredes celulares de las plantas por error, y las animales no la poseían, cuando se estudiaron con detalle células sin pared se llegó a la conclusión de que la entidad viva de la célula era el protoplasma. N. Pringsheim (1854) dijo que el protoplasma era la base material de la vida en las plantas. Por esa época, se estableció que el protoplasma era el que controlaba la actividad celular por lo que la idea de membrana desapareció de nuevo como elemento fundamental de la célula. Esto era lógico puesto que con el microscopio no se puede ver la membrana.

1856. R. Virchow propuso a la célula como la forma más simple de manifestación viva y que a pesar de ello representa completamente la idea de vida, es la unidad orgánica, la unidad viviente indivisible. "The cell, as the simplest form of life-manifestation that nevertheless fully represents the idea of life, is the organic unity, the indivisible living One". A mediados del XIX esta teoría quedó consolidada.

1879. W. Flemming describe la separación de cromosomas e introduce el término de mitosis.

1899. C. E. Overton propone una naturaleza lipídica para la interfaz entre el protoplasma y el medio externo, y sugirió la existencia de una fina capa de lípidos rodeando al protoplasma, basándose en que experimentos de ósmosis y de trasiego de lípidos entre el protoplasma y el medio externo.

1932. Aparece el microscopio electrónico. Fue inventado en Alemania por M. Knoll y E. Ruska, y desarrollado en las décadas de los 30 y los 40 del siglo XX. El microscopio óptico usa el espectro de la luz visible, pero por sus propiedades de longitud de onda no puede discriminar dos puntos que estén a menos de 0.2 micras de distancia. Con el microscopio electrónico se pudieron estudiar estructuras internas de la célula que eran del orden de nanómetros (10-3 micras). Un hecho que quedó resuelto con el microscopio electrónico es la existencia de la membrana plasmática rodeando a la célula, era la primera vez que se podía



Imágenes tomadas en un microscopio electrónico de transmisión. Se puede ver la capacidad de estos microscopios observando el incremento de resolución de las imágenes de izquierda a derecha. Las líneas negras de la imagen de la derecha corresponden a las membranas celulares.

observar, pero también membranas formando parte de estructuras internas. El interior de la célula eucariota se

mostró complejo y rico en compartimentos. Hacia 1960 ya se había explorado la célula a nivel ultraestructural.

TEORÍA CELULAR

La teoría celular sintetiza los principales descubrimientos citados en el apartado anterior en los siguientes postulados:

- 1.- La unidad estructural y funcional de los seres vivos es la célula.
- 2.- Todos los seres vivos están constituidos por unidades básicas denominadas células.
- 3.- Las células se originan exclusivamente por división de otras células.

Se puede añadir que las células se observan de forma aislada, constituyendo seres unicelulares, o como parte de organismos complejos multicelulares o pluricelulares. En este último caso, las células se asocian formando poblaciones que se reparten las funciones del organismo, especializándose cada tipo celular en una misión determinada.

Siendo estrictos, uno de estos postulados está formulado de manera incompleta: "toda célula procede

de otra célula". Como veremos en el siguiente apartado, la teoría sobre el origen de la vida es la teoría del origen de la célula, y en ella se sostiene que las primeras células aparecieron gracias a procesos físico-químicos. Por tanto, podríamos reformular este postulado diciendo que toda célula procede de otra célula excepto las primeras células en el origen de la vida.

Un avance que también puede hacer reformular el postulado 3 viene del campo de la biología sintética. Se han realizado experimentos de laboratorio en los cuales se ha sintetizado un genoma bacteriano y se ha incluido en otra bacteria a la que previamente se le ha eliminado su propio ADN (Gibson et al., 2010). El resultado es una célula producida en el laboratorio, aunque sólo el ADN se ha sintetizado químicamente. Sin embargo, puede ser el primer paso hacia una síntesis en el laboratorio de una célula completa exclusivamente a partir de moléculas orgánicas. Recientemente se ha sintetizado un cromosoma eucariota completo (Annaluru et al., 2014).

ORIGEN DE LA CÉLULA

El problema del origen de la vida es el problema del origen de la célula. No se sabe cómo apareció la primera célula en la Tierra, pero se acepta que su origen fue un fenómeno físico-químico. Esta visión llegó con las propuestas de A.I. Oparin y J.B.S. Haldane en torno a los años 20 del siglo pasado (también fue sugerida por C. Darwin en una carta personal). Todo el desarrollo de la teoría de la aparición de las primeras células está basado en especulaciones y en experimentos de laboratorio que simulan las supuestas condiciones de la Tierra en sus orígenes. Estos experimentos apoyan en mayor o menor medida tales ideas. Puesto que es un proceso físico-químico surgen dos posibilidades interesantes. a) Crear vida. Se podría "fabricar" una célula, utilizando las moléculas que existen hoy en día en las células actuales y colocándolas todas juntas dentro de una vesícula membranosa. Actualmente se están dando los primeros intentos serios para conseguirlo desde una rama de la biología denominada biología sintética. Ya se puede sintetizar en una máquina todo el ADN de una célula procarionta y se ha conseguido sintetizar un cromosoma eucariota. b) Vida extraterrestre. Existe la posibilidad de que en otro lugar del Universo se hayan dado las condiciones necesarias, similares a las que se dieron en la Tierra, para la aparición de la vida extraterrestre, probablemente en muchos planetas y en muchas ocasiones, incluso en estos momentos.

Para investigar el origen de la vida deberíamos saber reconocer a un ser vivo. ¿Qué es un ser vivo? Intuitivamente somos capaces de identificar a los seres que consideramos vivos. Sin embargo, escribir una definición es más complicado. Podemos decir que es un organismo que tiene la cualidad de la vida. Esto es algo que los define sin ninguna duda. Pero nos encontramos con otro problema de definiciones: ¿Qué es la vida? No existe un consenso entre los científicos sobre las palabras que deben definir sin ninguna duda el concepto vida. Se da la paradoja de que la Biología, parte de la ciencia que estudia la vida y a los seres vivos, se ocupa de algo mal definido, casi una intuición. Actualmente se tiende a no proponer una definición sino a considerar a la vida como un conjunto de propiedades que debería poseer un organismo para ser considerado como vivo. O dicho de otro modo, un organismo debería cumplir con una serie de

propiedades si queremos considerarlo como que posee vida o está vivo. Sin embargo, tampoco existe consenso sobre cuántas y cuáles son esas propiedades, aunque se suelen incluir:

- a) Reproducción o transmisión de información codificada por el ácido desoxirribonucleico o ADN.
- b) Mantenimiento de la homeostasis interna gracias a su capacidad para obtener energía externa (metabolismo).
- c) Tener capacidad para producir respuestas a estímulos externos o internos.
- d) Evolución condicionada por la interacción con el medio externo, capacidad para la adaptación (evolución darwiniana).
- e) Etcétera.

Este inconveniente de la definición de la vida afecta a la búsqueda de vida en otros planetas. Intuitivamente sabemos lo que buscamos pero sólo porque pudiera parecerse a lo que conocemos en la Tierra y no porque se ajuste a una definición que acote perfectamente qué es la vida o a un organismo vivo. Hoy en día no se descarta que parte de las moléculas orgánicas que se necesitan para crear la vida se dieran en otros planetas o en el propio espacio, y que tales componentes fueran transportados por asteroides y cometas hasta la Tierra. Sería plausible la existencia en otros planetas de organismos similares a los de la Tierra porque algunos planetas pudieron tener agua, como se ha demostrado en la Luna o en Marte, y posiblemente las condiciones para la aparición de la vida tal y como la entendemos en la Tierra.

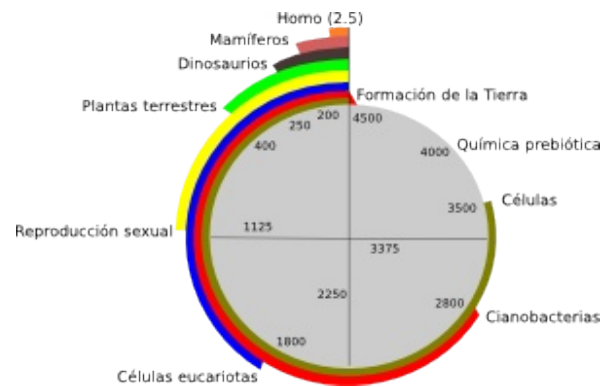
La teoría de la panspermia (literalmente, semillas en todas partes) postula un origen extraterrestre de la vida o de las semillas de la vida que llegaron a la Tierra. Hay observaciones que lo apoyan. Diversos asteroides, alguno marciano, contienen sustancias orgánicas complejas. Hoy se sabe que la química del Universo está plagada de sustancias carbonadas y, aunque no hay evidencias de que las primeras células llegaran del espacio exterior, sí se cree que la lluvia inicial de meteoritos que sufrió la Tierra en sus orígenes fue una fuente inmensa de moléculas orgánicas. De cualquier

manera todo el proceso del origen de la vida seguiría siendo un proceso físico-químico.

¿Cuándo apareció la vida en la Tierra? La Tierra se formó hace unos 4.500 millones de años. Los indicios fósiles sugieren que los primeros seres orgánicos que dejaron huellas aparecieron entre 3500 y 3800 millones de años atrás. Durante los 500 millones de años iniciales las condiciones no fueron muy propicias para la aparición de las células puesto que habría altas temperaturas, carencia de atmósfera protectora, una lluvia constante de meteoritos, etcétera. Pero sólo unos 1000-1200 millones de años después ya parece que hubo organismos microscópicos que dejaron restos orgánicos. Esto implica que el proceso físico-químico de formación de estos primeros organismos debió empezar antes de esos 1000-1200 millones de años, en una etapa denominada prebiótica.

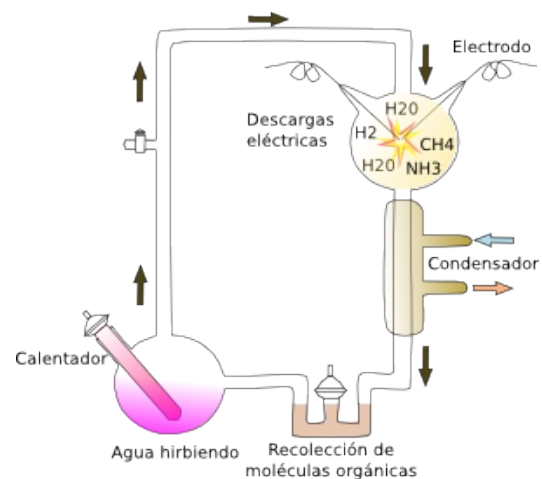
Intuitivamente podemos imaginar una serie de pasos necesarios para la aparición de las primeras células a partir de sustancias químicas. No hay acuerdo en el orden, ni en las condiciones o los protagonistas de ellas, pero de una otra forma estos pasos deben haberse producido:

1.- Formación de moléculas orgánicas. Las células están formadas por moléculas orgánicas que son los ladrillos de los que está hecha la vida, además del agua e iones. Las principales son proteínas, nucleótidos, azúcares y grasas. ¿Cómo se formaron? a) Condiciones físicas extremas. Si se coloca en un matraz una disolución acuosa con sustancias como CO₂, amoníaco, metano e hidrógeno, y se les somete a una alta temperatura y a descargas eléctricas, se consigue que se formen pequeñas moléculas orgánicas como cianuro de hidrógeno, formaldehído, aminoácidos, azúcares, purinas y pirimidinas (necesarios para formar nucleótidos). Éste fue el experimento que realizaron Miller y Urey intentando simular las condiciones primitivas. Ello no demuestra que estas moléculas se formaran así en el origen de la vida, pero es una prueba de que las moléculas orgánicas se pueden formar mediante reacciones físico-químicas. Además, debido a la diversidad de los ambientes terrestres se pudieron dar multitud de condiciones diferentes que favorecieron la creación de unas moléculas u otras. Hoy se tiende a situar esa síntesis prebiótica en las profundidades del mar, más concretamente en los alrededores de las fumarolas,



Secuencia temporal aproximada de la aparición de la vida en la Tierra y algunos de los organismos que emergieron después.

donde se darían condiciones propicias y habría una cierta protección. b) Origen extraterrestre. Es seguro que las moléculas orgánicas se formaron y se siguen formando en el espacio y se encuentran en meteoritos y cometas. Es posible que gracias a cometas y meteoritos que chocaron con la Tierra de una forma masiva aportaran suficiente materia orgánica para el comienzo de la vida.



Secuencia temporal aproximada de la aparición de la vida en la Tierra y algunos de los organismos que emergieron después.

2.- Formación de polímeros. Ya tenemos moléculas orgánicas, pero las más importantes para la célula suelen aparecer en forma de polímeros complejos y no como moléculas simples: las cadenas de aminoácidos forman las proteínas y los polinucleótidos forman el ADN y el ARN. La

formación de polímeros es uno de los grandes problemas en las teorías del origen de la vida, puesto que no se ha encontrado un sistema de polimerización prebiótico que satisfaga completamente. Habría varias posibilidades: a) Calor sobre compuestos secos. Hay experimentos en los cuales la aplicación de calor sobre componentes secos lleva a la aparición de polímeros orgánicos. b) Catálisis por superficies minerales. La catálisis por parte de estructuras minerales como polifosfatos o minerales catalíticos produce polímeros con secuencias aleatorias. Los minerales podrían haber servido como lugares de protección frente a las adversas condiciones atmosféricas y como sustratos o moldes para la polimerización y las reacciones químicas. En este punto se ha demostrado que ciertas arcillas son capaces de atraer moléculas orgánicas, entre ellas el ARN, y favorecer su polimerización. c) Fumarolas. El proceso de formación de moléculas orgánicas se produce hoy en día en las fumarolas, que bajo unas condiciones de presión y calor elevados, con la ayuda de minerales, pueden producir polímeros orgánicos. d) Fuentes hidrotermales de agua dulce. Estos serían lugares de agua dulce en contacto con fuentes volcánicas donde sería posible la hidratación-deseccación constante de reductos que podrían aumentar la concentración de moléculas orgánicas y favorecer la reacción entre ellas a altas temperaturas. Este ambiente es más favorable para formar membranas espontáneamente a partir de lípidos anfipáticos que el agua de mar. Una idea que apoya el nacimiento de la célula en aguas dulces es la ausencia de iones divalentes como el calcio y el magnesio, los cuales desestabilizan las membranas y dificultan su autoensamblado. e) Membranas lipídicas. Distintos experimentos en laboratorio muestran que las membranas lipídicas, como las que hoy tienen las células, podrían ser centros de atracción, selección y concentración de moléculas simples. Sobre estas membranas, las moléculas estarían próximas y en un entorno aportado por los lípidos que favorecería las reacciones químicas como las que se dan entre bases de nucleótidos y entre aminoácidos. Esta posibilidad es interesante puesto que resolvería el problema de cómo las membranas englobaron a unas moléculas determinadas y no a otras, y como se llegó a la primera protocélula.

3.- Membrana celular. Uno de los principales eventos en el origen de las células fue el desarrollo de una envuelta que aislara un medio interno y otro

externo. Esto tiene muchas ventajas: a) permite tener todos los componentes necesarios próximos para las reacciones metabólicas y se hace más eficiente el proceso de replicación; b) se evita que variantes ventajosas de moléculas orgánicas sean aprovechadas por grupos competidores. Esto es el egoísmo evolutivo; c) se gana una cierta independencia respecto a las alteraciones del medio externo favoreciendo la homeostasis interna. Las membranas lipídicas son fáciles de producir a partir de moléculas de ácidos grasos anfipáticos, es decir, que tienen una parte cargada eléctricamente y otra es hidrófoba. Los lípidos iniciales es probable que no fueran similares a los actuales, puesto que los actuales se sintetizan por un proceso metabólico complejo. Cualquiera que fueran los primeros lípidos, estas moléculas se organizaron en soluciones acuosas formando películas finas. Las dos cadenas de ácidos grasos que tienen los lípidos de membrana actuales permiten que se ensamblen en capas cuando están a una concentración de micromolar. Si tuvieran una sola cadena tendrían que estar en rangos de milimolar para formar membranas. Una longitud de cadena entre 14 y 10 carbonos en el ácido graso es la idónea para una mayor estabilidad. Adaptar la fluidez a una temperatura actual lo facilita los dobles enlaces y la presencia de colesterol. Los tipos de lípidos y condiciones en los que se organizaron para formar las primeras membranas se desconocen. Las membranas de los organismos vivos poseen las mismas moléculas anfipáticas: glicerofosfolípidos y esfingolípidos.

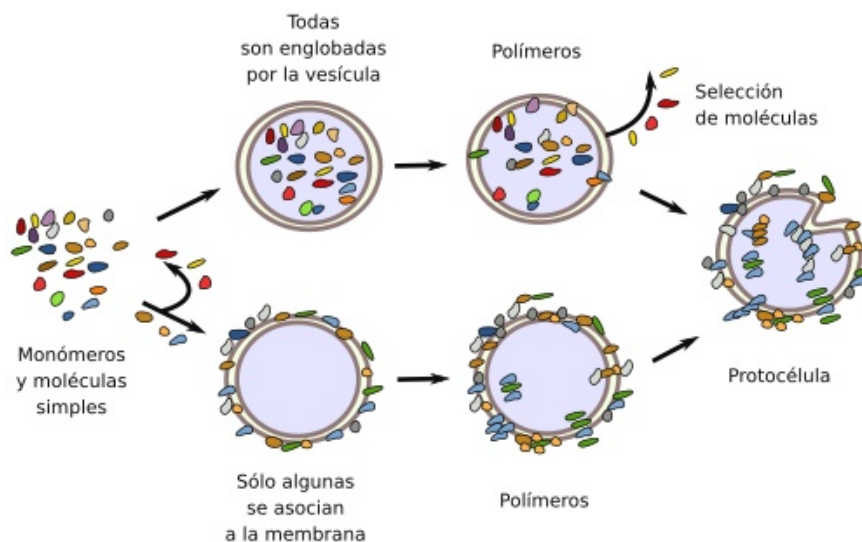
Hay dos posibilidades para la asociación entre moléculas como nucleótidos y aminoácidos y las membranas. a) Podemos especular que estas membranas iniciales formaron pequeñas bolsas o vesículas que englobaron poblaciones de moléculas. En otro momento, debido al crecimiento de su contenido interno, estas bolsas debieron adquirir la capacidad de estrangularse y dar dos unidades hijas con características semejantes a la parental. Las poblaciones de moléculas que englobaban deberían tener la capacidad incrementar su número. Este incremento se produciría por reacciones moleculares internas gracias a que las membranas serían permeables a moléculas pequeñas pero no a los polímeros, creados internamente, a los cuales no les sería fácil escapar. b) Otra posibilidad es que hubo una asociación inicial de moléculas orgánicas simples con membranas de lípidos. Las membranas favorecen la concentración y la

producción de reacciones entre ellas. Este sistema de polímeros (oligopéptidos y oligonucleótidos) y membranas fue ganando en complejidad y dependencia hasta que algunos polímeros atravesaron la propia membrana y quedaron en su interior. El proceso de crecimiento y estrangulamiento de las vesículas con los polímeros sucedería de forma controlada posteriormente. Si esto fue así, cambiaría el orden de los acontecimientos puesto que las membranas serían las verdaderas protagonistas para la formación de las primeras protocélulas.

4.- Autorreplicación de las primeras moléculas. Una de las características que debieron adquirir los polímeros para aumentar su número y conseguir copias de sí mismos debió ser la capacidad de autorreplicación, es decir, la posibilidad de producir otras moléculas similares o idénticas a ellas mismas. Con ello se consigue la propiedad de la transmisión de la información, que es una de las propiedades de la vida. Esta información transmitida sería de dos tipos: secuencia de monómeros y organización espacial del polímero (¿genotipo y fenotipo?). Los materiales y la energía para producir tales descendientes estarían libres en el medio y podrían atravesar fácilmente las membranas. Dentro de cada vesícula membranosa se

variantes moleculares y competirían más eficientemente y aprovecharían más favorablemente los materiales libres. Con este proceso de competición por los recursos se emprende otra carrera que es la de la evolución darwiniana (variabilidad más selección natural), otra gran propiedad de la vida. Algunos autores proponen que no hubo una primera molécula autorreplicante sino sistemas de reacciones químicas con capacidad para aumentar el número de sus componentes moleculares y así crecer. Es decir, se replicaría el sistema de reacciones y sus componentes. Al dividirse la vesícula membranosa que los contiene producirían nuevos sistemas similares al primero (ver más abajo).

Suponiendo que el primer autorreplicante fuera una molécula, ¿qué molécula podría autorreplicarse? El ADN es básicamente inerte y tiene que ser manejado por las proteínas, que son las verdaderas trabajadoras de la célula. Las proteínas necesitan al ADN y el ADN a las proteínas. Entonces, ¿qué fue primero el huevo o la gallina (ADN o proteínas)? Todas las miradas se vuelven entonces al ARN. Esta idea se basa en la capacidad enzimática que poseen las moléculas de ARN (denominados por ello ribozimas). Por ejemplo, la maduración del ARNm de las células eucariotas por



Modelo de "la vida fuera de la vesícula" en el que la membrana es el elemento clave para seleccionar, concentrar y favorecer las reacciones de las moléculas (modificado de Black y Blosser, 2016)

crearían réplicas moleculares más o menos exactas al original. Algunas de ellas tendrían mayor capacidad para autorreplicarse por lo que su proporción llegaría ser mayor que las otras variantes. Así, diferentes vesículas membranosas se enriquecerían en ciertas

parte de las ribonucleoproteínas o la síntesis de proteínas en los ribosomas por parte de los ARN ribosómicos son ejemplos de actividad catalítica llevada a cabo por el ARN. No es descabellado, aunque improbable, pensar que existieran moléculas de ARN

con la capacidad de unir ribonucleótidos y hacerlo con una secuencia similar de bases a las suya propia. Podrían usar como molde la complementariedad de su propia secuencia de nucleótidos. Pero además, la secuencia condiciona el plegamiento tridimensional de la molécula de ARN, lo que afecta a su estabilidad y a su actividad. Por tanto, la información de la secuencia de nucleótidos sería crucial para su estabilidad y capacidad de duplicación. Ocurrirían fallos durante la autorreplicación que producirían moléculas de ARN con distintas secuencias y por tanto con distintas propiedades. Entre ellas comenzaría una competencia darwiniana por los recursos. Así, la sopa inicial dentro de la vesícula se iría enriqueciendo en aquellas moléculas y sus variantes que se replicaran con más facilidad. Las secuencias ya no serían aleatorias sino que, el "genotipo" (la secuencia de bases) y el "fenotipo" (estructura espacial) conferirían a la molécula determinadas propiedades ventajosas. Por todo ello se ha propuesto que existió un mundo dominado por el ARN en la etapa prebiótica.



Éste es un esquema tridimensional de un ARN de transferencia existente en las células actuales. La secuencia de ribonucleótidos hace que se establezcan uniones por complementariedad de bases (trazos verdes). Esto le provoca una disposición tridimensional.

Sin embargo, un "mundo metabólico" basado en sistemas de reacciones químicas también tiene apoyos. La replicación no sería la característica de una molécula concreta sino de todo un sistema de moléculas. Para ello se necesitaría un aislamiento del medio externo (secuestro en una vesícula membranosa), capacidad de tomar energía y moléculas del medio, crecer, dividirse y la capacidad para

aumentar su complejidad de reacciones químicas. Pero los defensores de esta teoría no niegan la existencia del ARN como molécula clave en el origen de la vida. Estos sistemas metabólicos podrían ser previos al entramado de reacciones del ARN, del que serían precursores. De hecho, algunos autores proponen que el ARN fue un parásito de estas reacciones que posteriormente pasó a formar parte de ellas y tomar el control.

5.- Interacciones entre moléculas diferentes.

Independientemente de la molécula o moléculas con capacidad de autorreplicación y competición, tendría que darse en algún momento la interacción entre moléculas diferentes (proteínas, ADN, ARN, lípidos y azúcares) y la formación de complejos y reacciones heterogéneas. Podríamos pensar en asociaciones de moléculas de ARN que en unión de polipéptidos favorecieron la replicación, o rutas metabólicas que interaccionaron con el ARN o el ADN. Con estas interacciones se seleccionarían no ya unas pocas moléculas sino grupos heterogéneos de moléculas que actuarían en cooperación, coevolución. Esto podría haber ocurrido hace 3,5 a 4 mil millones de años.

6.- Código genético. En algún momento el ARN tuvo que intervenir en la síntesis de las proteínas. Para ello hubo que inventar un código que identificara una secuencia de nucleótidos con un aminoácido determinado. Esto es lo que actualmente se denomina el código genético, en el que tres bases nucleotídicas codifican para un aminoácido determinado. Este código parece arbitrario y es prácticamente universal para todos los organismos vivos, lo cual sugiere que hubo una sola organización de moléculas de ARN y péptidos, de todas las posibles, que dieron lugar a todos los organismos actuales. A estas protocélulas de las cuales partieron todas las demás células que conocemos hoy en día se les denomina LUCA (en inglés: Last universal common ancestor).

7.- ADN como principal soporte de la información. Actualmente la información que transmiten los organismos a sus descendencia está codificada en forma de ADN y no de ARN o proteínas. El ADN tiene una serie de ventajas sobre el ARN: al ser el ADN una doble hélice es más estable, es más fácil de replicar y permite reparaciones más eficientes. Se conocen enzimas que son capaces de realizar el paso de información contenida en el ARN al ADN, son la

retrotranscriptasas. Estas enzimas las contienen muchos virus, como el del SIDA, con un genoma de ARN que se convierte en ADN tras la infección. En algún momento de la evolución, antes de LUCA, debió darse el paso de la información desde el ARN al ADN, y quedar este último como base para la conservación, lectura y transmisión de la información de las protocélulas.

Existen muchas incertidumbres y controversias sobre todos y cada uno de estos pasos, y otros que no aparecen. Disputas que cuestionan el orden de los acontecimientos, el protagonismo de las moléculas, las condiciones necesarias para cada uno de ellos, etcétera. No cabe duda de que desentrañar el origen de la vida es un reto científico de primer orden.

ORIGEN DE LOS EUCARIOTAS

Las primeras células que aparecieron en la Tierra fueron las células procariotas hace 3500 millones de años. Procariota significa anterior al núcleo, es decir, no tienen el ADN encerrado en un compartimento membranoso. De hecho, estas células tienen una organización relativamente sencilla con una membrana que delimita un espacio interno donde se producen las reacciones químicas. Por fuera de la membrana tienen una cápsula y en ocasiones muestras prolongaciones como son los flagelos que permiten la movilidad, y pilis para el intercambio de material genético. Esta forma celular fue la única en los primeros años de la vida en la Tierra. Se conocen dos grandes grupos de procariotas: las bacterias y las arqueas.

La aparición de la célula eucariota fue un evento evolutivo que ocurrió hace unos 1500-2000 millones de años, es decir, unos 1500 millones de años después de que lo hicieran las primeras células procariotas. Su aparición supuso una transición evolutiva, es decir, fue algo nuevo y diferente a lo que había anteriormente y presentó suficientes novedades como para abrir nuevos caminos evolutivos hasta entonces inexplorados. Así, las células eucariotas llegaron a una complejidad morfológica y estructural no conocida hasta entonces (destacan un complejo sistema de compartimentos membranosos internos, incluido el núcleo, y el citoesqueleto), fueron capaces de incorporar genomas completos (que dieron lugar a las mitocondrias y a los cloroplastos), descubrieron la reproducción sexual, y permitieron la aparición de algo desconocido hasta entonces: los organismos pluricelulares (cosa que ha ocurrido varias veces de forma independiente).

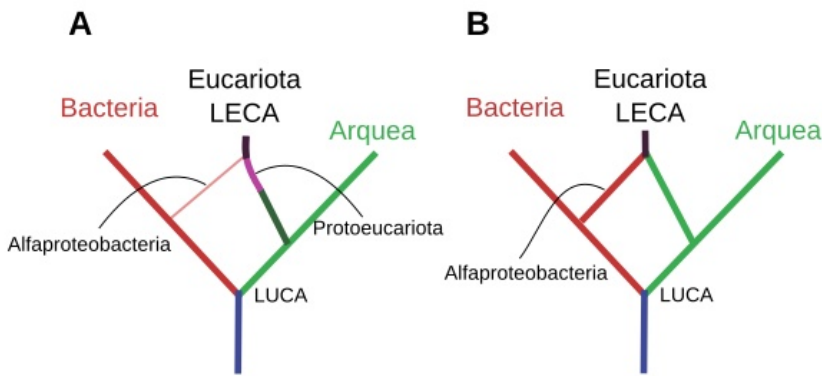
¿De donde surgieron las células eucariotas?

Esta cuestión no está resuelta todavía pero se acepta que fue la consecuencia de la colaboración entre los dos tipos celulares que existían entonces: las arqueas y las bacterias. Se propone que los eucariotas son monofiléticos, es decir, todas las células eucariotas, incluyendo plantas, animales, hongos, algas y las eucariotas unicelulares, descienden de un único ancestro denominado LECA (last eukaryotic common ancestor). Por tanto, y mientras no se demuestre lo contrario, la célula eucariota sólo se inventó una sola vez por la evolución. Mediante el estudio comparado

de genes se ha llegado a la conclusión que LECA tenía un genoma tan complejo como los eucariotas actuales y probablemente era morfológica y estructuralmente parecida a los eucariotas actuales.

No cabe duda que LECA se formó a partir de células procariotas, pero ¿a partir de cual se formó, de las bacterias o de las arqueas? Hay un gran problema en esta elección. Las células eucariotas actuales parecen ser quimeras, en las que coexisten genes heredados de los dos tipos de procariotas. Unos genes trabajan en la traducción, transcripción y replicación de los genes (denominados genes informacionales) y están estrechamente relacionados con los de arqueas, mientras los que están implicados en el metabolismo energético e intermediario, en la síntesis de componentes celulares como aminoácidos, lípidos y nucleótidos (denominados genes operacionales) son más parecidos a los genes bacterianos. Para complicar más la cosa, incluso aquellos genes de origen arqueano, no proceden de un solo grupo de arqueas, sino que son el legado de varios grupos.

Atendiendo a los estudios filogenéticos (comparación de secuencias los nucleótidos de algunos genes) se tiende a colocar a las eucariotas como descendientes de un grupo de arqueas. Actualmente se ha descubierto un grupo de arqueas denominada grupo Asgard, entre las que están las lokiarqueas, que son las procariotas más próximas evolutivamente a las eucariotas cuando se comparan secuencias de ciertos genes, incluidos aquellos relacionados con la remodelación de membranas y con el citoesqueleto. Hay que tener cuidado con estas clasificaciones porque para ellas se utilizan los genes denominados informacionales (aquellos encargados de procesar el ADN y que se supone que han cambiado menos). Los que defienden este origen consideran que estos genes son los que se transmiten de “padres” a “hijos” directamente y no entre células no relacionadas, y por tanto los importantes a la hora de establecer relaciones evolutivas. Las lokiarqueas también tienen otros genes relacionados con el citoesqueleto y con la organización de las membranas internas homólogas a los de eucariotas. Curiosamente, todavía no se ha visto una lokiarquea sino que su existencia se ha deducido por un estudio metagenómico, es decir, se cogió agua cerca de



ramas distantes.

¿Cómo ocurrió?

Hay un hecho clave en la aparición de LECA y es qué importancia tuvo la incorporación del antepasado de las mitocondrias. Hay autores que sugieren que esta incorporación fue la desencadenante y motor de la evolución hasta LECA, mientras que otros autores sugieren que la célula que engulló al antecesor bacteriano de las mitocondrias ya era muy complejo, tanto genómicamente como estructuralmente, y por tanto la endosimbiosis sólo fue un paso más en la evolución hasta LECA. Hay multitud de modelos que intentan explicar cómo ocurrió el proceso evolutivo que desembocó en LECA, pero hay dos líneas principales:

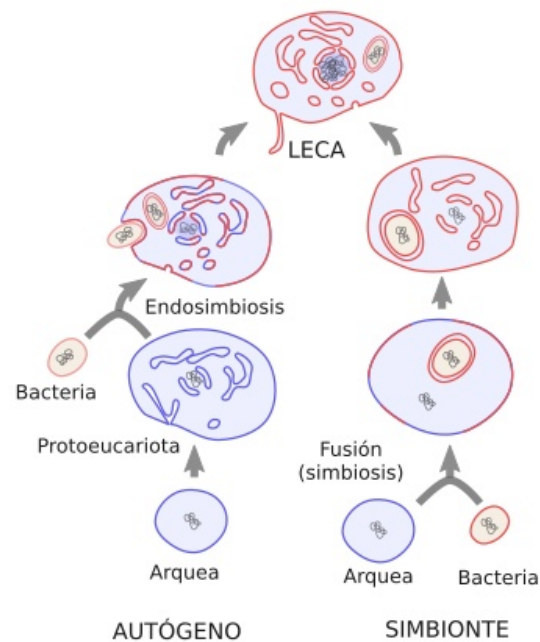
Modelo simbiote (o modelo 3D).

Propone una fusión directa entre una arquea y una bacteria, y no existiría un protoeucariota como tal. Aquí habría sólo dos ramas principales de células iniciales, arqueas y bacterias. Las eucariotas serían una

En la imagen A se propone que las eucariotas se originaron a partir de una rama de las arqueas que por complejidad creciente se convirtieron en una protoeucariota, la cual incorporó una alfaproteobacteria que dio lugar a las mitocondrias, resultando entonces LECA (last eukaryote common ancestor). En la imagen B se propone que LECA se formó directamente por la fusión de una arquea y de una bacteria, sin formas anteriores protoeucariotas. Es decir, sería la fusión de los dos tipos celulares los que dispararían la eucariogénesis. LUCA (last universal common ancestor) es la célula de la que descienden todas las células actuales.

una fumarola y se asiló todo el ADN que contenía y posteriormente se estudió qué organismos había estudiando sólo el ADN. se han encontrado en lugares anóxicos, lo hace presuponer que las células eucariotas vivían en ambientes sin oxígeno y que sólo la adquisición de las bacterias tolerantes al oxígeno (las futuras mitocondrias) pudieron colonizar ambientes más oxigenados. Al no saber cómo son morfológicamente no se pueden establecer similitudes con las células eucariotas en cuanto a tamaño o complejidad estructural.

Pero en realidad en el núcleo de una eucariota hay 2 0 3 veces más genes de origen bacteriano que de arqueas. Hay otro problema adicional, las membranas de las eucariotas no tienen cadenas de isoprenoides en sus ácidos grasos ni enlaces tipo éter, ambos típicos de las membranas de las arqueas, y por tanto se puede decir que tienen una membrana más bacteriana. Por otra parte, hay quien aun sostiene que en realidad las eucariotas surgieron por una fusión directa entre una arquea y una bacteria y que los genes encargados de manipular el ADN fueron los de la arquea, mientras que los bacterianos se encargaron del metabolismo, incluida la síntesis de moléculas de membrana. Es decir, no hay una rama que parte de arqueas sino una rama completamente nueva creada a partir de dos



Modelos que explican la formación de la primera células euriota (LECA). Los colores de las membranas indican que tipo celular las controla (modificado de López-García y Moreira, 2015)

tercera rama surgida de la fusión de estas dos ramas. Hoy en día se han encontrado bacterias con endosimbiontes. Este evento de fusión dispararía el proceso de incremento de complejidad celular, y la bacteria terminaría siendo una mitocondria. En esta simbiosis las dos células se repartirían el funcionamiento celular: arqueas el ADN y bacteria el metabolismo. Hay una variante de este modelo en el que la asociación entre bacterias y arqueas no tuvo por qué ser una incorporación de una célula dentro de otra en un momento determinado, sino que la asociación ocurrió a lo largo de mucho tiempo. Habría ocurrido transferencia lateral de genes de la bacteria a la arquea debido a que las condiciones ambientales favorecieron la proximidad física entre ambas. Se propone la teoría del hidrógeno en el que la bacteria produciría hidrógeno para el metabolismo de la arquea y la arquea produciría sustancias carbonadas que usaría la bacteria. Finalmente hubo una incorporación física de la bacteria dentro de la arquea, la cual ya tenía muchos bacterianos. Cómo se produjo esta inclusión no está claro. Casi se ha asumido que fue por fagocitosis, pero en realidad no hay ninguna evidencia experimental que apoye esta idea.

Modelo autógeno o endógeno (o modelo 2D). Existiría una célula protoeucariota de procedencia arqueana que habría evolucionado de manera independiente adquiriendo la mayoría de las complejidades que aparecen en una célula eucariota actual, incluyendo endomembranas y citoesqueleto, pero aun no tendría a las mitocondrias. Tendría la capacidad fagocitar y en una de esas engulló a una alfaprotobacteria, que no fue digerida y pasó a vivir dentro de la proteucariota. Con el tiempo los genes de la bacteria endosimbionte tomarían el control del metabolismo general, pero no de la manipulación del ADN. Sin embargo, no se han encontrado formas intermedias entre eucariotas y procariotas, y, sobre todo, no se han encontrado células eucariotas sin mitocondrias (aquellas células que no tienen mitocondrias tienen otros orgánulos derivados de éstas). Pero además, el descubrimiento del grupo arqueano Asgard soporta mejor la hipótesis 2D, es decir, las eucariotas procederían de la fusión de los dos tipos de procariotas.

ENDOSIMBIOSIS

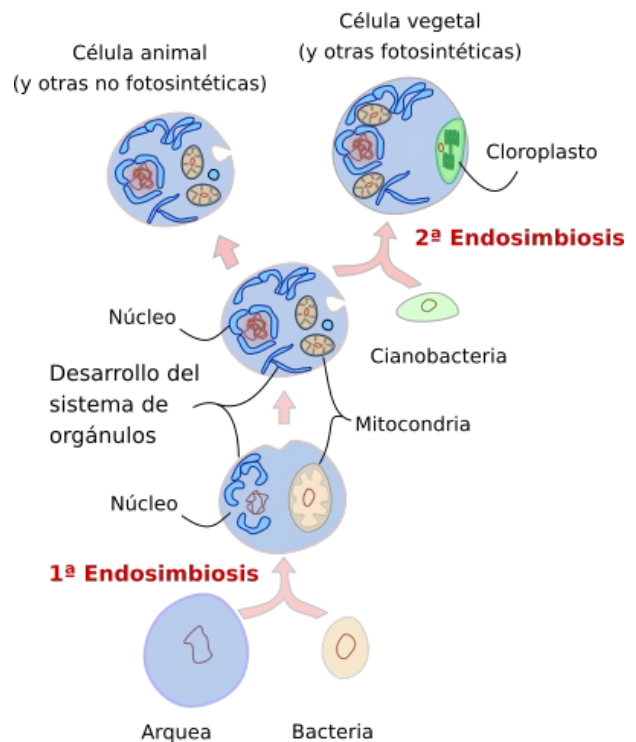
Se cree que todos los organismos han evolucionado a partir de un tipo celular que apareció hace unos 3500 millones de años denominado LUCA (en inglés, Last universal common ancestor). Esta célula debió ser sencilla, supuestamente semejante a los procariotas actuales. Sin embargo, la complejidad celular aumentó dando lugar a la aparición de las células eucariotas. Las células eucariotas tienen compartimentos membranosos internos como el núcleo y diversos orgánulos como retículo endoplasmático, aparato de Golgi, endosomas, mitocondrias, cloroplastos, etcétera, además del citoesqueleto. Los primeros restos fósiles apuntan a que las células eucariotas estaban ya presentes hace unos 1500 millones de años, pero se cree que aparecieron mucho antes.

Hoy en día se acepta que algunos orgánulos celulares de las células eucariotas se originaron por endosimbiosis. Mereschkovsky (1905, 1910) fue el primero en proponer que los cloroplastos son los descendientes de una célula procariota incorporada por una protoeucariota. A este proceso le llamó simbiogénesis, que derivó en el término endosimbiosis. Las mitocondrias y los cloroplastos constituyeron en el pasado formas libres de células primitivas procariotas. Estas células fueron incorporadas por otras células, llegado hasta a nuestros días transformadas en orgánulos celulares. Algunos autores han postulado que los peroxisomas, los cilios y los flagelos también se formaron por procesos de endosimbiosis, aunque hay poco soporte experimental.

La teoría de la endosimbiosis se basa en algunas semejanzas entre las bacterias actuales con las mitocondrias y los cloroplastos: ambos orgánulos tienen unas dimensiones parecidas a las bacterias, poseen hebras circulares de DNA en su interior y sus ribosomas son 70S, similares a los de las bacterias. Además, son capaces de replicarse de forma independiente en el interior celular. La doble membrana no implica que una sea del huésped y la otra del hospedador. En el caso de los cloroplastos, lo que ocurrió en realidad, es que se perdió la cubierta de peptidoglicano, pero las dos membranas ya las poseía el huésped. Mitocondrias y cloroplastos fueron inicialmente bacterias libres que se incorporaron o se internaron en otras células mayores (una arquea y una eucariota, respectivamente) y que llegaron a tal grado

de dependencia que terminaron por perder su autonomía. Los antepasados de las mitocondrias podrían ser los antepasados de las alfa-proteobacterias actuales y los antepasados de los cloroplastos los antepasados de las cianobacterias actuales.

La teoría de la endosimbiosis postula una primera

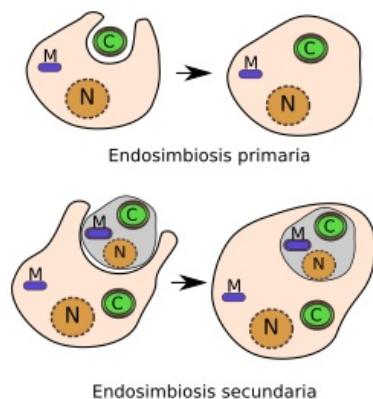


Sucesos que supuestamente llevaron a la aparición de las mitocondrias y a los cloroplastos de las células eucariotas. Ocurrió mediante dos procesos independientes de endosimbiosis. Las células procariotas que se convirtieron en cloroplastos se cree que fueron similares a las cianobacterias actuales.

fusión de procariotas. Hoy se favorece la idea de que fue entre una arquea y una bacteria. Esto se produjo probablemente tras un periodo de colaboración metabólica entre ambas células, es decir, hubo una simbiosis (no endosimbiosis todavía) previa a la fusión de las dos células. Posteriormente, tras un largo periodo de convivencia en el que la célula hospedadora desarrolló todo un sistema de orgánulos membranosos y un citoesqueleto, hubo una segunda colonización por parte de procariotas con clorofila, probablemente similares a las cianobacterias actuales, que dieron lugar a los cloroplastos, resultando en las células fotosintéticas como las de los vegetales, que poseen

tanto mitocondrias como cloroplastos. Se habrían producido endosimbiosis en serie y algunos autores hablan de la célula eucariota vegetal como una comunidad microbiana bien organizada.

Hoy se han descubierto "comunidades celulares" todavía más complejas. Una endosimbiosis primaria (no confundir con la primera endosimbiosis) resulta de asociación de una célula libre con otra célula, que a la larga supone una gran alteración del ADN de la célula asimilada y del hospedador. Ambas células se han adaptado y evolucionado para mantener la endosimbiosis. Se conocen tres endosimbiosis primarias. Las más extendidas y que más impacto produjeron son la que dio lugar a las mitocondrias y la que dio lugar a los cloroplastos. Hay una tercera de una alfa cianobacteria en un eucariota unicelular denominado *Paulinella chromatophora*. Los descendientes de las tres tienen menos genes que una bacteria común y guardan los imprescindibles para su ciclo dentro del hospedador. Una endosimbiosis secundaria (no confundir con la segunda endosimbiosis) ocurrió cuando una célula eucariota con



Esquema del proceso de formación de una endosimbiosis primaria y otra secundaria.

mitocondrias y cloroplastos se "zampó" a otra eucariota que ya contenía cloroplastos y mitocondrias. Con el tiempo la célula incorporada pasó a ser endosimbionte. La célula "ingerida" perdió el núcleo, o se atrofió, y sus cloroplastos pasaron a trabajar para y a depender de la célula eucariota hospedadora. Se conocen hasta ahora tres sucesos independientes de endosimbiosis donde ha ocurrido endosimbiosis secundaria. La endosimbiosis terciaria ocurrió cuando una célula eucariota incorporó a otra eucariota que era resultado de una endosimbiosis secundaria. De todos estos casos hay ejemplos en la naturaleza.

Los cloroplastos y las mitocondrias son muy diferentes a las cianobacterias y a las bacterias aerobias actuales. Por ejemplo, las cianobacterias actuales tienen unos 3000 genes, mientras que los cloroplastos actuales sólo poseen unos 100 o 200 genes. La pérdida de genes hace que los que quedan sólo codifican para un 10 % de sus proteínas. Esto es porque muchos de los genes cloroplastidiales han pasado al núcleo, el cuál se encarga de sintetizar muchos de los componentes que el cloroplasto necesita. Esto es un paso bastante complicado porque tales genes tienen que expresarse en un ambiente totalmente diferente y además tienen que dirigir sus productos hacia dianas concretas dentro de la célula. La gran ventaja es que el núcleo celular coordina el funcionamiento y división de los cloroplastos. Un fenómeno similar ha ocurrido con las mitocondrias.

Hoy en día se conocen muchos ejemplos de bacterias, pero ninguno de arqueas, que se localizan en células eucariotas a modo de simbiontes, incluso de bacterias dentro de arqueas, aunque no han llegado al grado de integración que observamos en mitocondrias y cloroplastos. Son diferentes caminos que se han explorado durante la evolución en la cooperación entre distintos tipos celulares. Cualquiera que sea el tipo, los simbiontes son capaces de proveer moléculas que el hospedador necesita. Muchos invertebrados tienen bacterias que son intracelulares, llevan a cabo su ciclo de vida y pueden pasar a través de los gametos a su descendencia. Son simbiontes obligados que realizan su ciclo en el interior de las células del hospedador y se transmiten a la descendencia. Se han adaptado de tal manera que son inocuas para el hospedador, a veces son beneficiosas y otras necesarias. En realidad son infecciones que no producen daños importantes a los hospedadores, aunque usen la misma maquinaria que las bacterias patógenas para su reproducción. También hay endosimbiontes entre eucariotas. Por ejemplo, el paramecio *Bursaria* alberga en su interior una serie de algas del tipo *Chlorella*. Este protozoo busca siempre lugares bien iluminados gracias a su gran movilidad. El alga aprovecha esta alta intensidad de luz para realizar fotosíntesis y de los productos resultantes se aprovecha el paramecio. Existen otros muchos ejemplos. Algunos simbiontes se denominan secundarios y no son permanentes, producen invasiones horizontales, es decir saltan entre individuos, su ADN no es tan grande como el de las bacterias libres ni tan pequeño como el de otros simbiontes más integrados.

BIBLIOGRAFÍA

Descubrimiento de la célula

Cavalier-Smith, T. 2010. Deep phylogeny, ancestral groups and the four ages of life. *Philosophical transactions of the Royal Society B*. 365: 111-132

Harris, H. 2000. *The birth of the cell*. Yale University Prerss. ISBN-10: 0300082959

Hook, R. 1664. *Micrographia*. Ver en US National Library of Medicine

Ling, G. 2007. History of the membrane (pump) theory of the living cell from its beginning in mid-19th century to its disproof 45 years ago - though still taught worldwide today as established truth. *Physiological chemistry and physics and medical NMR* 39: 1–67.

<http://micro.magnet.fsu.edu/index.html>

Teoría celular

Gibson DG, et al.. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Nature*. 2010. 329(5987):52-56.

Annaluru N, et al.. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Nature*. 2014. 344(6179):55-58.

Origen de la célula

Black RA, Blosser MC. 2016. A self-assembled aggregate composed of a fatty acid membrane and the building blocks of biological polymers provides a first step in the emergence of protocells. *Life*. 6:33

Michalak R . RNA world - the dark matter of evolutionary genomics. *Journal of evolution biology*. 2006. 19(6):1768-1774.

Müller UF . Recreating an RNA world. *Cell and molecular life science*. 2006. 63:1278-1293.

Oparin AI . Origen de la vida en la Tierra. 1970. Editorial Tecnos S.A. Traducción de la tercera edición rusa.

Orgel LE . Origen de la vida sobre la Tierra. *Investigación y Ciencia*. 219:47-53.

Pereté J . Controversies on the origin of life. *International microbiology*. 2005. 8:23-31.

Robinson R . Jump-starting a cellular world: Investigating the origin of life, from soup to networks. *PLoS Biology*. 2005. 3(11):e396.

Shapiro R . El origen de la vida. *Investigación y Ciencia*. 2007. 371:18-25.

Warmflash D, Weiss B . ¿Vino de otro mundo la vida?. *Investigación y Ciencia*. 2006. 352:24-31.

Origen de los eucariotas

Archivald, JM. 2015. Endosymbiosis and eukaryotic cell evolution. 2015. *Current biology*. 25: R911-R921.

Dey G, Thattai M, Baum B. 2016. On the archaeal origins of eukaryotes and the challenges of inferring phenotype from genotype. 26: 476-485 .

Koonin, EV. 2010. The origin and early evolution of eukaryotes in the light of phylogenomics . *Genome biology*. 11: 209.

López-García P, Moreira D. 2015. Open questions on the origin of eukaryotes. *Trends in ecology and evolution*. 30: 697-708 .

Martin WF, Neukirchen S, Zimorski V, Gould SB, Sousa FL. 2016. Energy for two: new archaeal lineages and the origin of mitochondria. *Bioessays* 38: 850–856 .

Endosimbiosis

Dacks JB, Field MC. Evolution of the eukaryotic membrane-trafficking system: origin, tempo and mode. 2007. *Journal of cell science*. 120:2977-2985.

de Duve C. El origen de las células eucariotas. 1996. *Investigación y Ciencia*. Junio:18-26.

McFadden GI. Chloroplast origin and integration. 2001. *Plant Physiol*. 125:50-53.

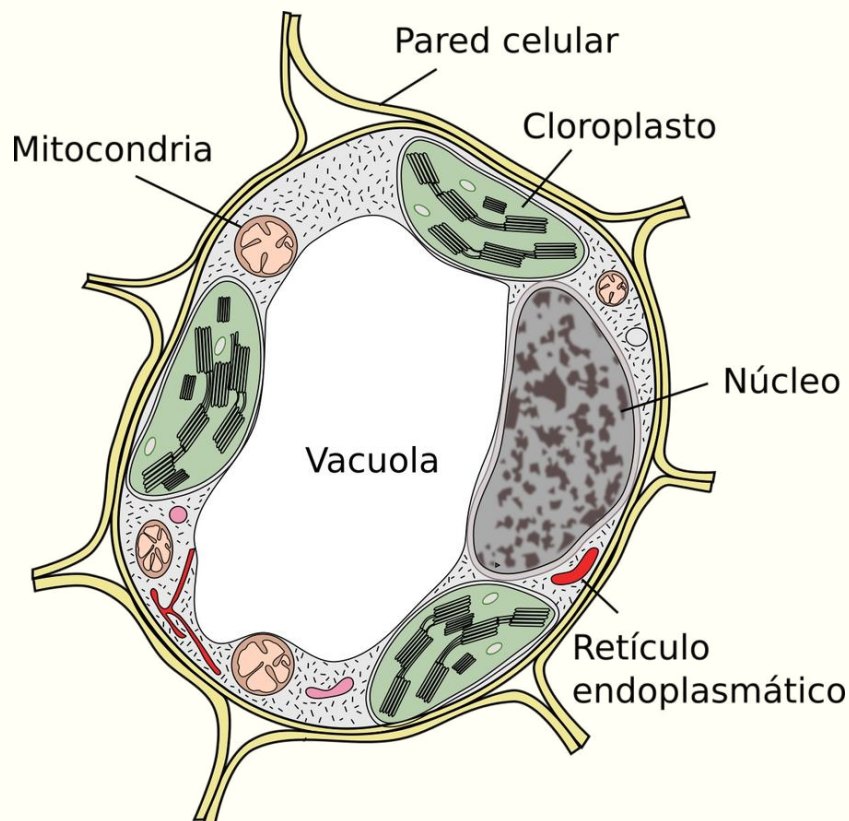
Poole AM, Penny D. Evaluating hypotheses for the origin of eukaryotes. 2006. *BioEssays*. 29:74-84.

Simpson AGB, Roger AJ. Eucaryotic evolution. Getting to the root of the problem. 2002. *Curr Biol*. 12:R691-R693.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

MATRIZ EXTRACELULAR



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: JULIO 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

MATRIZ EXTRACELULAR

ÍNDICE

Introducción	4
Proteínas estructurales	6
Glúcidos, proteoglicanos	9
Glicoproteínas	13
Tipos de matrices	15
Bibliografía	19

MATRIZ EXTRACELULAR

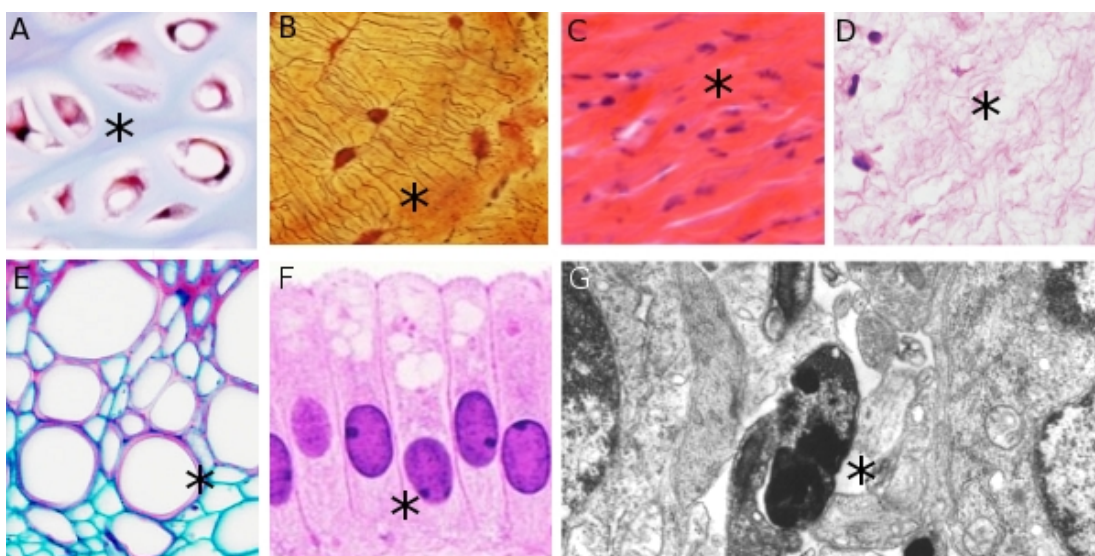
En el viaje por la célula que propuso C. de Duve (A guide tour of the living cell. Scientific American books, vol. 2, 1984) un citonauta de tamaño molecular, al dirigirse a una célula de un tejido animal, antes de toparse con la membrana plasmática, tendría la sensación de estar avanzando por una jungla de troncos, ramas y lianas. A esta maraña la denominamos matriz extracelular. La matriz extracelular es un entramado de moléculas, sobre todo proteínas y carbohidratos, que se disponen en el espacio intercelular y que son sintetizadas y secretadas por las propias células. Algunos autores añaden que es la parte insoluble a lo que debería llamarse matriz extracelular.

La matriz extracelular es un invento de los organismos pluricelulares. Es esencial para estos organismos puesto que permite la adhesión de las células para formar tejidos. Pero con el tiempo ha adquirido muchas más funciones: aporta propiedades mecánicas a los tejidos (tanto en animales como en vegetales), mantiene la forma celular, permite la comunicación intercelular, forma sendas por las que se mueven las células, modula la diferenciación y la fisiología celular, secuestra factores de crecimiento, etcétera. Las propiedades que tienen algunos tejidos

como resistencia, dureza, elasticidad, hidratación o propiedades ópticas, dependen de su matriz extracelular. La cantidad, la composición y la disposición de la matriz extracelular depende del tipo de tejido considerado. Hay algunos como el epitelial y el nervioso que tienen muy poca matriz extracelular, mientras que en otros, como el tejido conectivo propiamente dicho, el cartílago o el hueso, constituye la mayor parte del tejido. La composición molecular de la matriz extracelular es típica de cada tejido y sus componentes son renovados continuamente por las células que la producen. Esto supone que la matriz extracelular está en constante renovación.

Las células interactúan con la matriz celular mediante proteínas transmembrana, principalmente las integrinas, las cuales se adhieren o reconocen a moléculas de la matriz extracelular.

En los tejidos vegetales la pared celular se puede considerar, aunque no siempre hay acuerdo, como una matriz extracelular especializada con unas características muy diferentes a la de los tejidos animales. Su papel es crucial para dar rigidez a las células y por extensión a la planta, es una barrera a la

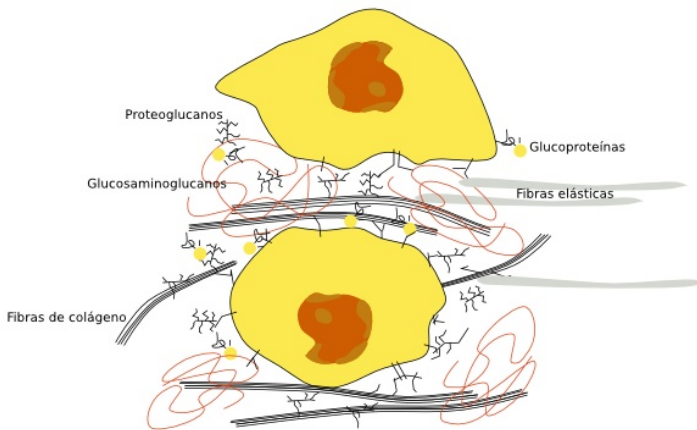


En esta imagen se presentan ejemplos de distintos tipos de matrices extracelulares teñidas con diferentes colorantes. Los asteriscos señalan la matriz extracelular. A) Cartílago hialino, B) Matriz ósea compacta. C) Conectivo denso regular (tendón). D) Conectivo gelatinoso del cordón umbilical. E) Paredes celulares del sistema vascular de un tallo de una planta. F) Células epiteliales. Obsérvese que prácticamente no hay sustancia intercelular. G) Imagen de microscopía electrónica del tejido nervioso donde prácticamente no existe matriz extracelular.

permeabilidad y protege frente a las agresiones de patógenos o mecánicas, entre otras funciones.

Las principales macromoléculas que componen la matriz extracelular de los animales son: proteínas estructurales, fundamentalmente fibrosas, como el colágeno y la elastina, glicosaminoglucanos,

proteoglicanos y glicoproteínas. En las plantas destacan al celulosa, hemicelulosa y lignina. Todas ellas se encuentran en un medio acuoso junto con otras moléculas de menor tamaño, además de iones. Es la cantidad, la proporción y el tipo de cada una de estas macromoléculas lo que distingue a unas matrices extracelulares de otras.



Esquema de las principales moléculas que aparecen en la matriz extracelular de un tejido conectivo.

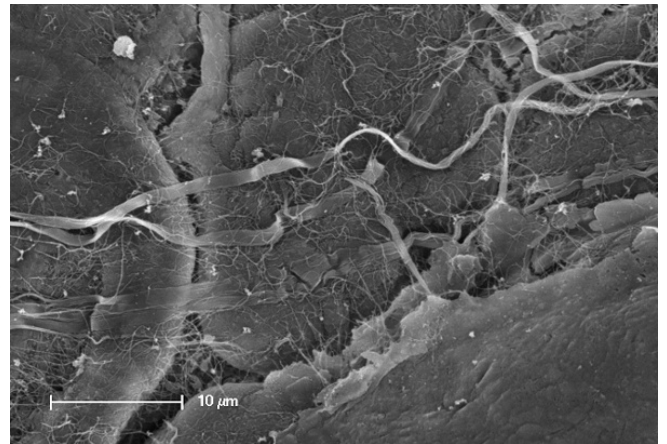


Imagen de microscopía electrónica de barrido de la matriz extracelular de la submucosa del digestivo. Las cintas largas son fibras de colágeno.

PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

La matriz extracelular está formada principalmente por proteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas, organizados en entramados diversos que constituyen las diferentes matrices extracelulares de los distintos tejidos, siendo el colágeno, los proteoglicanos y el ácido hialurónico los principales componentes estructurales de la matriz extracelular. Las proteínas estructurales más abundantes son el colágeno y la elastina.

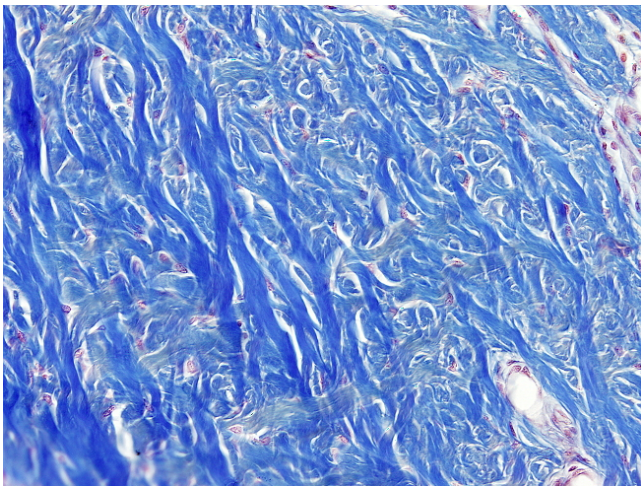
Colágeno

Se denomina colágeno a una familia de proteínas muy abundante en los animales, pudiendo representar del 25 al 30 % de todas las proteínas corporales. Tradicionalmente se ha usado el colágeno para fabricar pegamentos y colas, de ahí su nombre. En los

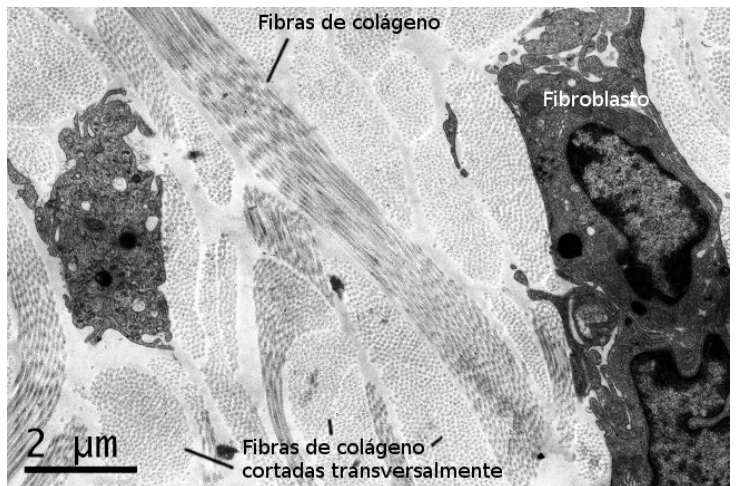
diversas proteínas de adhesión como las integrinas, inmunoglobulinas, anexinas, etcétera. Otras moléculas interaccionan también con las moléculas de colágeno como proteoglicanos y glicoproteínas.

Las moléculas de colágeno se caracterizan por:

a) Una composición poco frecuente de aminoácidos. En las moléculas de colágeno abunda el aminoácido glicina, que es muy común, y otros menos comunes como la prolina e hidroxiprolina. La glicina se repite cada 3 aminoácidos (...-Gly - x - y - Gly - x - y -...), donde x e y suelen ser prolina e hidroxiprolina, respectivamente. Esta secuencia repetida de glicina es la que permite la disposición en hélice levógira de las cadenas α , debido al pequeño tamaño de este aminoácido.



Fibras de colágeno de la dermis. Tinción: tricrómico de Masson.



Fibras de colágeno en la matriz extracelular del tubo digestivo. Microscopía electrónica de transmisión

vertebrados hay más de 40 genes que sintetizan unas cadenas de aminoácidos denominadas cadenas alfa, las cuales se asocian de tres en tres para formar hasta 28 tipos de moléculas de colágeno diferentes. Su principal misión es crear un armazón que hace de sostén a los tejidos y que resiste las fuerzas de tensión mecánica. Actúa como las barras de acero que refuerzan el hormigón en los edificios. La organización de las moléculas de colágeno en estructuras macromoleculares tridimensionales es variada, pudiendo formar haces, matrices, etcétera. Las células se "agarran" a las moléculas de colágeno mediante

b) Pueden organizarse formando fibras, mallas o especializarse en formar uniones entre moléculas. Todo ello depende de la composición química de sus subunidades α y de los tipos de subunidades que lo formen (ver tabla). La combinación de cadenas alfa puede ser homotípica (todas las cadenas iguales) o heterotípica (cadenas diferentes).

Forman fibras. Son las más abundantes de todas las formas de colágeno y están formadas por repeticiones de moléculas de colágeno, tres cadenas α arrolladas en forma de triple hélice dextrógira que forman las unidades repetidas. De los colágenos que forman fibras

el más frecuente es el tipo I, que abunda en huesos, cartílago y piel, y que representa el 90 % de todo el colágeno del organismo. Otros tipos abundantes son el II, presente en el cartílago hialino, y el III, que abunda en la piel y en los vasos sanguíneos.

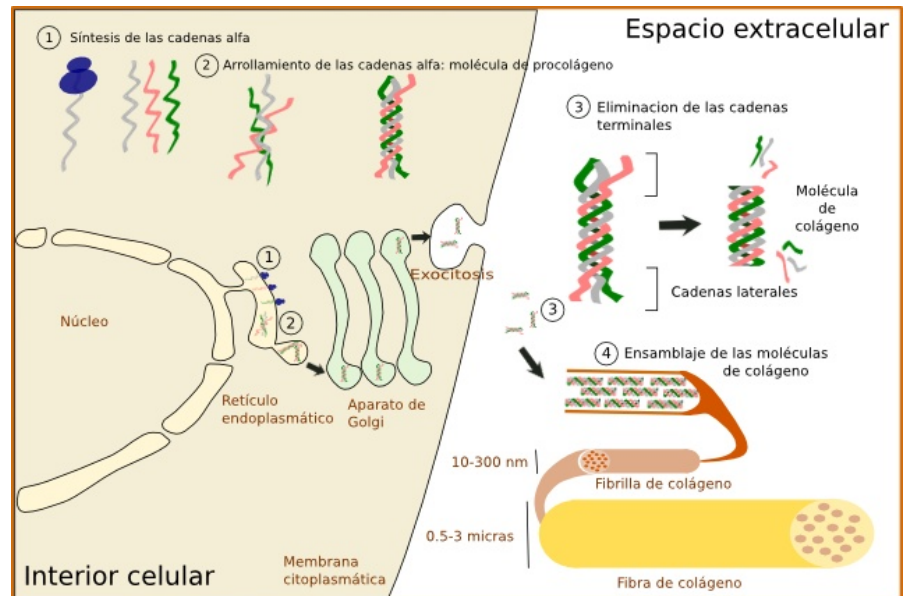
Forman mallas. Estos tipos de colágeno suelen organizarse en entramados moleculares que forman láminas. Se encuentran rodeando los órganos o formando la base de los epitelios. Entre éstos se encuentra el colágeno tipo IV que abunda en la lámina basal, localizada entre el epitelio y el tejido conectivo.

Establecen conexiones. Forman puentes de unión entre moléculas de la matriz extracelular y el colágeno fibrilar o el colágeno que forma mallas. Por ejemplo, el colágeno tipo IX forma uniones entre los glicosaminoglicanos y las fibras de colágeno tipo II.

También existen moléculas de colágeno que poseen secuencias de aminoácidos hidrofóbicos y que se encuentran como moléculas transmembrana. Es el caso del colágeno tipo XIII y el tipo XVII. El colágeno tipo XVII forma parte de la estructura de los hemidesmosomas.

Independientemente del tipo, la síntesis de la moléculas de colágeno ocurre en forma de precursor. El colágeno se sintetiza en el interior celular en forma de procolágeno. En primer lugar se sintetizan las cadenas α inmaduras en el retículo, donde son modificadas. Las prolinas y lisinas son hidroxiladas para dar hidroxiprolinas e hidroxilisinas, pudiendo representar hasta el 20 % de la molécula de colágeno. También se lleva a cabo glicosidación (O-glicosidación). En este momento se asocian las cadenas α de 3 en 3 gracias a puentes de hidrógeno y a puentes disulfuro, para formar las moléculas de procolágeno. Éstas son reconocidas por receptores transmembrana y empaquetado en vesículas recubiertas por COPII. Estas vesículas, de unos 500 nm de diámetro, han de ser diferentes puesto que las moléculas de procolágeno son como varillas rígidas de unos 300 nm (las vesículas

típicas COPII miden entre 60 y 90 nm). El procolágeno pasa por el aparato de Golgi, no se sabe muy bien cómo, desde donde es exocitado al exterior celular. Es destacable que algunas células pueden seleccionar el dominio celular donde se liberará un determinado tipo de colágeno. Independientemente de esto, durante, o tras la liberación, sufre una acción enzimática que elimina una secuencias terminales de cada cadena α , transformando el procolágeno en colágeno. Estas secuencias terminales impedían que el procolágeno se ensamble espontáneamente en el interior celular.



Esquema de la síntesis de las fibras de colágeno.

Las moléculas de colágeno, sin cadenas terminales, se ensamblan automáticamente para formar las fibrillas de colágeno, que a su vez se unen para formar las fibras de colágeno (ver figura). La formación de las microfibrillas de colágeno, sin embargo, parece estar controlada por la participación de los colágenos tipo V y XI. En concreto el colágeno tipo V parece imprescindible para la formación de las fibras de colágeno. La forma y el crecimiento de las fibras de colágeno se ven afectados por otras moléculas como los proteoglicanos. En la fase final de ensamblaje, y para dar estabilidad a la fibra, se forman enlaces covalentes por enzimas como la lisil oxidasa.

El colágeno se sintetiza principalmente por fibroblastos, miofibroblastos, osteoblastos y condrocitos. Algunas moléculas de colágeno son también sintetizadas por otros tipos celulares tales como las epiteliales.

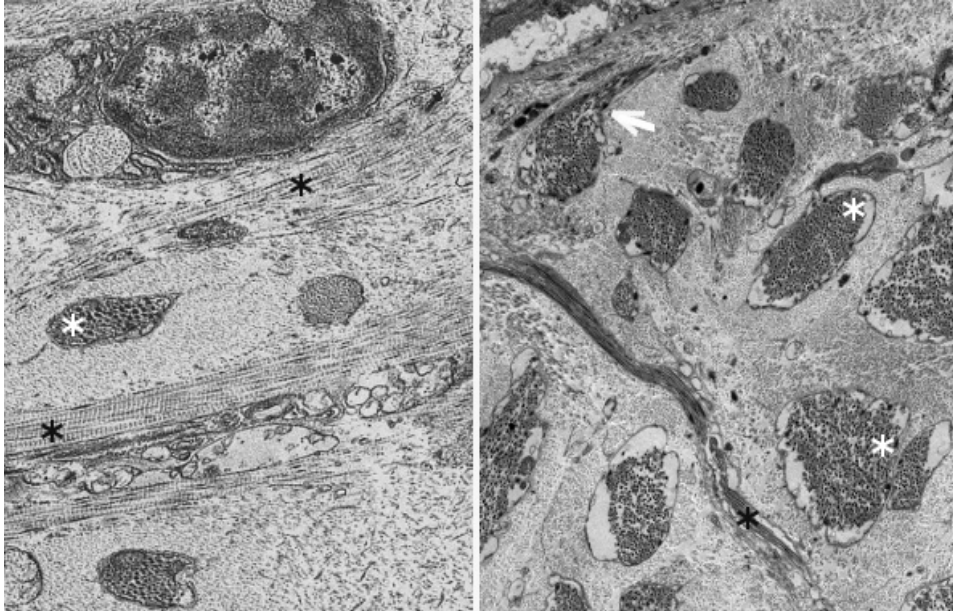
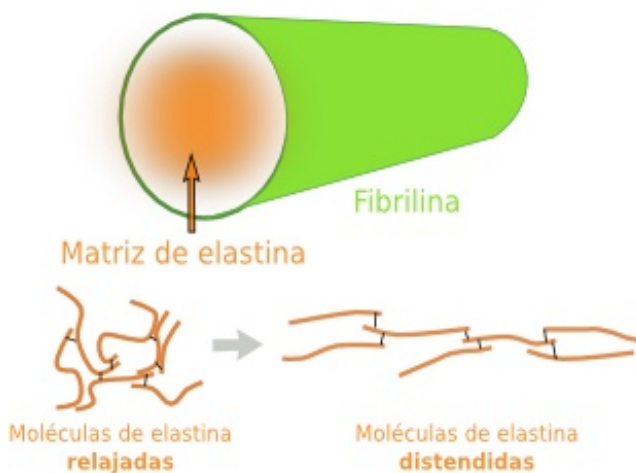


Imagen obtenida con un microscopio electrónico de transmisión a partir de tejido conectivo de un invertebrado marino, la oreja de mar. Con los asteriscos negros se indica el colágeno ya ensamblado en el exterior celular, mientras que con los asteriscos blancos las grandes vesículas intracelulares llenas de moléculas de procolágeno. La flecha blanca indica un posible punto de liberación de las moléculas de procolágeno al espacio extracelular.

Elastina

Es una proteína abundante en muchas matrices extracelulares y aparece como un componente de las denominadas fibras elásticas, las cuales son agregados insolubles de proteínas. Al contrario que las fibras de colágeno, las fibras elásticas tienen la capacidad de estirarse en respuesta a las tensiones mecánicas y de

contraerse para recuperar su longitud inicial en reposo. La elasticidad de nuestros tejidos depende de las fibras elásticas. Se encuentran sobre todo en la dermis, en las paredes de las arterias, en el cartílago elástico y en el tejido conectivo de los pulmones. Además de la elastina, que representa el 90 %, las fibras elásticas están formadas por las denominadas microfibrillas de fibrilina y por otras glicoproteínas y proteoglicanos en menor proporción. Otras funciones de las fibras elásticas son aportar sostén a los tejidos o regular la actividad de los factores de crecimiento TGF- β mediado por la fibrilina.



Esquema de una porción de una fibra de elastina. Las moléculas de elastina están unidas entre sí mediante enlaces entre las regiones ricas en el aminoácido lisina (Modificado de Kielty 2007).

La elastina posee una larga cadena de aminoácidos en la que hay numerosas secuencias con aminoácidos hidrófobos, separadas por otras secuencias que contienen parejas de glicinas y otros aminoácidos pequeños como la lisina. Esta composición de aminoácidos es la que confiere las propiedades elásticas, puesto que los aminoácidos hidrófobos permiten la disposición en estructuras arrolladas y la lisina la formación de α -hélices. Los aminoácidos no hidrófobos son los puntos donde se enlazan dos moléculas de elastina próximas. La elastina parece ser una invención de los vertebrados, puesto que no se ha encontrado en invertebrados.

GLÚCIDOS, PROTEOGLICANOS

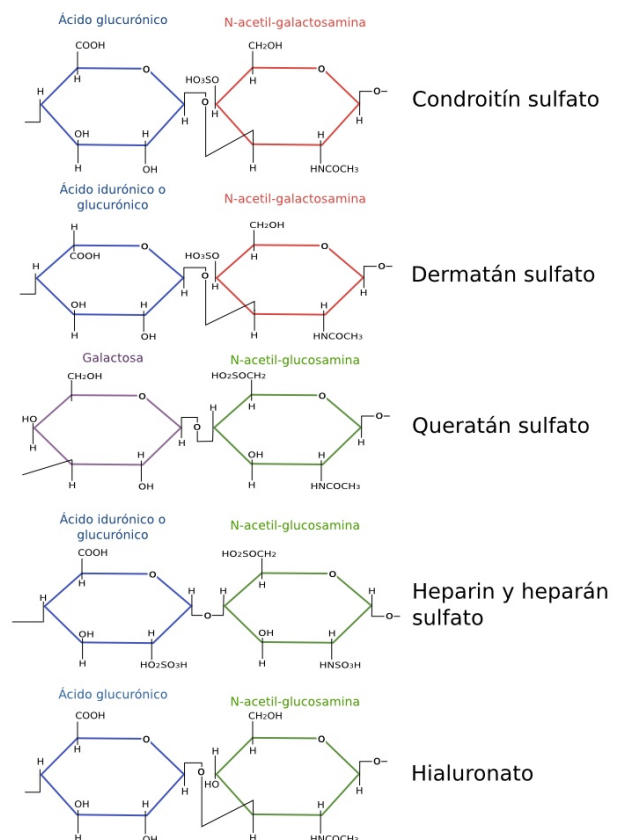
En los tejidos animales las proteínas colágeno, las fibras elásticas y otras moléculas presentes en la matriz extracelular se encuentran embebidas en un medio compuesto fundamentalmente por polímeros no ramificados de azúcares y agua. Los azúcares corresponden al tipo de los denominados glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos. En las paredes celulares de las células vegetales no existen glicosaminoglicanos sino fundamentalmente celulosa, que es un polímero de glucosa.

Glicosaminoglicanos

Son polímeros no ramificados de azúcares que pueden formar cadenas muy largas. Están formados por repeticiones de parejas de monosacáridos donde uno de los azúcares tiene un grupo amino (N-acetilgalactosamina o N-acetilglucosamina) y el otro es normalmente la galactosa o el ácido glucurónico. Estos azúcares poseen grupos carboxilo (COO⁻) y pueden tener grupos sulfatos (SO₃⁻), cuyas cargas negativas permiten una fuerte y abundante asociación con moléculas de agua, aportando una gran hidratación a la matriz extracelular. Los glicosaminocucanos son moléculas poco flexibles por lo que ocupan un gran volumen y gracias a su fuerte hidratación hacen que la matriz extracelular se comporte como un gel. Esto permite que los tejidos que poseen una alta proporción de glicosaminoglicanos puedan resistir fuertes presiones mecánicas y además favorece una alta tasa de difusión de sustancias entre las célula. Los tipos más comunes de glicosaminoglicanos son el ácido hialurónico y los glicosaminoglicanos sulfatados: condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y heparán sulfato.

El ácido hialurónico o hialuronato es un caso especial de glicosaminoglicano puesto que no forma enlaces covalentes con otras moléculas de la matriz extracelular, se sintetiza por enzimas localizados en la membrana plasmática y no posee grupos sulfatos. Está compuesto por parejas de azúcares formadas por el ácido D-glucurónico y la N-acetil-D-glucosamina, que pueden llegar hasta las 20.000 repeticiones. Se suele asociar con las moléculas de colágeno o a proteoglicanos, confiriendo a la matriz extracelular elasticidad, resistencia y lubricación. Su función es

muy importante durante el desarrollo o en lugares del organismo donde se produce una fuerte proliferación celular puesto que facilita el desplazamiento celular. Al ser una molécula grande y poco flexible ocupa un volumen grande dejando muchos espacios. También aparece en aquellos lugares donde se produce una fuerte fricción como en el cartílago de las articulaciones.



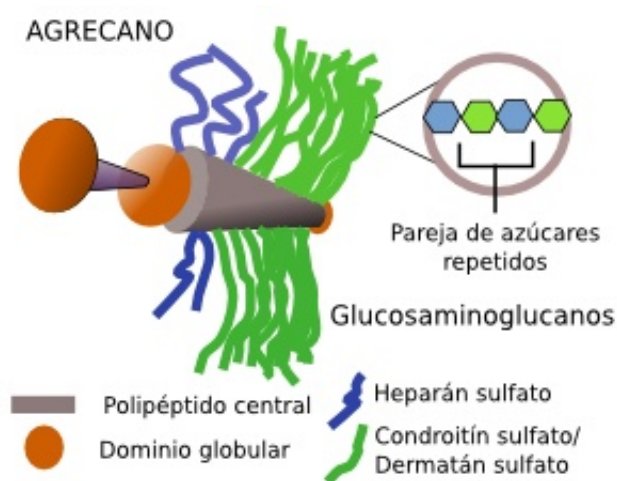
Composición de los principales grupos de glicosaminoglicanos (Modificado de Lamoureux, 2007).

Los demás tipos de glicosaminoglicanos están sulfatados y unidos covalentemente a cadenas de aminoácidos formando los denominados proteoglicanos (ver más abajo). El condroitín sulfato es un glicosaminoglicano sulfatado compuesto por repeticiones de parejas de N-acetil-galactosamina y ácido glucurónico. Es abundante en el cartílago y tejido nervioso. El dermatán sulfato está formado por ácido glucurónico o ácido idurónico más N-acetil-galactosamina. El queratán sulfato es un polímero de parejas de N-acetil-glucosamina más galactosa, con los

azúcares mostrando distinto tipo de sulfatación. El heparán sulfato lo producen la mayoría de las células. Es un componente esencial de la lámina basal. Pueden encontrarse de tres maneras: unido a la superficie celular a través del receptor CD44v3, unido covalentemente a los glucosil-fosfatidilinositoles de la membrana o libres en la matriz, donde se anclan al perlecano, la agrina y al colágeno tipo XVIII. Tienen muchas cargas negativas, lo que hace que se asocien fácilmente con otras moléculas como factores de crecimiento o quimiocinas, lamininas y fibronectinas. El derivado del heparán sulfato, la heparina, sólo la producen los mastocitos. La heparina es un antitrombótico muy usado en medicina como anticoagulante. Está formado por dímeros de N-acetilglucosamina más ácido glucurónico o ácido idurónico, igual que el hialuronato, pero con distintos tipos de enlaces entre azúcares, los cuales son sulfatados. Todos estos glicosaminoglicanos están unidos covalentemente a cadenas de aminoácidos formando los denominados proteoglicanos.

Proteoglicanos

Un proteoglicano es una molécula compuesta por la unión covalente entre una cadena de aminoácidos y uno o varios glicosaminoglicanos sulfatados. Es una familia de moléculas ubicua en los tejidos animales. Virtualmente todas las células son capaces de sintetizar proteoglicanos y secretarlos, dejarlos en sus membranas o almacenarlos en gránulos. Son elementos esenciales del espacio pericelular. Los proteoglicanos son sintetizados en el interior celular. La parte proteica



Esquema de un proteoglicano, el agregano (Modificado de Lamoureux, 2007).

se sintetiza en el retículo endoplasmático, donde también se inicia la adición de glúcidos. Sin embargo, la elongación de las cadenas de repeticiones de glicosaminoglicanos y la sulfatación se produce en el lado trans del aparato de Golgi. La mayoría de los proteoglicanos son exocitados al espacio intercelular, pero algunos formarán parte de la membrana plasmática gracias a que su parte proteica contiene secuencias de aminoácidos hidrófobos que se insertan entre las cadenas de ácidos grasos de la membrana.

Los proteoglicanos se diferencian sobre todo en la secuencia y en la longitud de la cadena de aminoácidos (desde 100 a 4000 aminoácidos). También se diferencian en el número y en el tipo de moléculas de glicosaminoglicanos que tiene unidos. Por ejemplo, la decorina tiene una sola molécula mientras que el agregano contiene más de 200.

Los proteoglicanos se pueden agrupar en varias familias. Los lecticanos poseen una parte proteica con un extremo amino globular que interactúa con el hialuronato. Posee sobre todo condroitín sulfato y, a veces, queratán sulfato. Son miembros de este grupo el agregano, versicano, neurocano y brevicano. El grupo denominado SLRP se caracteriza por tener muchas repeticiones del aminoácido leucina y está unido a condroitín o dermatán sulfato y a queratán sulfato. Miembros de este grupo son la decorina, biblicano, fibromodulina o el queratocano. Un grupo importante es el formado por los proteoglicanos que contienen heparán sulfato, la mayoría de los cuales están libres en la matriz extracelular, aunque también pueden ser parte de la membrana plasmática. Miembros de este grupo son el perlecano y la agrina, localizados en la matriz, y el sindecan y el glican, anclados a la membrana plasmática. Hay un grupo heterogéneo de proteínas entre los que se encuentran el receptor CD44, proteína precursora amiloide y algunos colágenos (IX, XII, XIV y XVIII) que pueden tener unidas o no moléculas de glicosaminoglicanos sulfatados. Es decir, serían proteoglicanos a "tiempo parcial".

La actividad biológica de los glicosaminoglicanos depende del peso molecular, monosacáridos que poseen y las uniones entre los disacáridos. Todos los glicosaminoglicanos tienen cargas negativas, pero la cantidad de cargas es una característica fundamental para su función. Esta carga negativa se asocia a la cantidad de grupos sulfato que posean, excepto en el

ácido hialurónico, donde las cargas se deben al ácido glucorónico. La posición de los grupos sulfatos hace que una misma cadena de azúcares pueda convertirse de cientos de moléculas diferentes. Estas funciones son: hidratación, resistencia a presiones mecánicas, lubricantes, afectan a la diferenciación, la movilidad y la fisiología celular, etcétera. Su acción mecánica es esencial en los cartílagos y en las articulaciones. Pero además son puntos de anclaje de las células a la matriz extracelular que les rodea, bien por su acción directa al ser moléculas integrales de la membrana plasmática, porque forman uniones con fosfolípidos de la membrana o porque son reconocidos por proteínas de adhesión como las integrinas, presentes en las membranas plasmáticas. Es interesante resaltar que los proteoglicanos sulfatados son escasos en los nichos de las células madres.

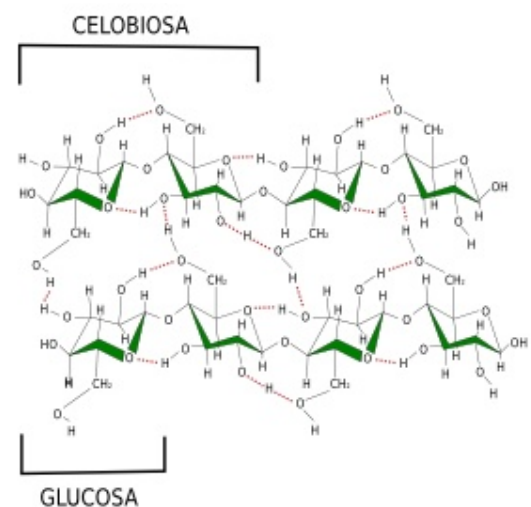
Los proteoglicanos pueden crear una barrera pericelular física y química. Las redes perineuronales son porciones de matriz extracelular que rodean el soma y dendritas proximales de neuronas del sistema nervioso central, donde podrían participar en la plasticidad, formación de nuevas sinapsis, etcétera. Su déficit está relacionado con ciertas patologías. Estas redes son ricas en proteoglicanos sulfatados como condroitín sulfato tales como el agregcano, brevicano, y neurocano. Estas redes son inhibidores físicos que limitan la plasticidad neuronal. Los glicosaminoglicanos sulfatados son también lugares de secuestro de proteínas cargadas negativamente, para su posterior uso. En algunas ocasiones la interacción de los glicosaminoglicanos con las proteínas provocan un cambio de conformación de éstas últimas, llevando a su activación o inactivación. Un ejemplo, es la heparina, la cual cambia a la molécula antitrombina para que una a la trombina y factor X, con lo que se evita la coagulación sanguínea. Otro ejemplo es la fibronectina la cual tras interactuar con glicosaminoglicanos cambia su conformación y expone más dominios con los que interactuar con otras moléculas de la matriz extracelular. Otra función de los glicosaminoglicanos es actuar como correceptores, de manera que la unión al receptor aumenta la afinidad por el ligando.

Celulosa

La celulosa es el principal componente de las paredes vegetales, la matriz extracelular de las plantas.

Aunque algunos autores consideran que la pared celular de las plantas no se puede incluir en la categoría de matriz extracelular por sus características propias, nosotros la consideraremos como un tipo muy especializado de matriz extracelular. La celulosa es una estructura paracristalina compuesta de un polisacárido formado por monómeros de glucosa (más de 500 por molécula) unidos mediante enlaces tipo $\beta(1-4)$ (ver figura). Las moléculas de glucosa se asocian entre sí mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals para formar estructuras denominadas microfibrillas de celulosa, formadas por unas 50 moléculas de celulosa orientadas con la misma polaridad. Las microfibrillas se asocian entre sí mediante enlaces formados entre ellas y por otros glúcidos, principalmente la hemicelulosa y las pectinas, que resultan en las fibrillas y fibras de celulosa, visibles al microscopio óptico.

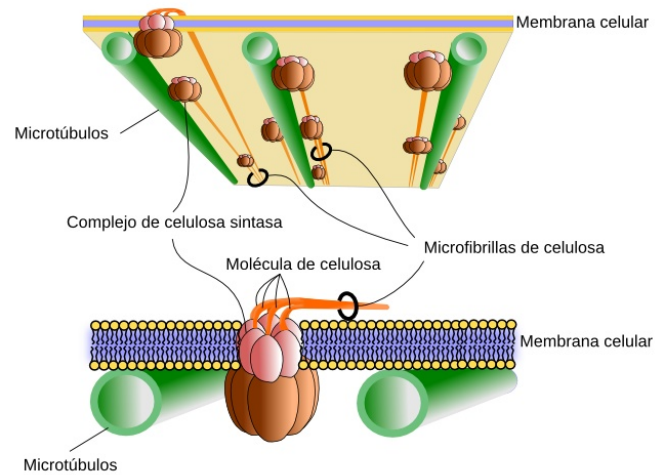
Al igual que ocurre con el hialuronato, la celulosa se sintetiza en la membrana celular gracias a la acción de la celulosa sintasa, una proteína transmembrana con una secuencia de aminácidos que cruzan 8 veces la membrana celular. Esta enzima recoge las unidades de glucosa desde el citosol, les hace cruzar la membrana y las enlaza en el exterior celular. Hasta 36 enzimas celulosa sintasa se unen en un punto de la membrana para formar el denominado complejo de celulosa sintasa, el cual puede sintetizar hasta 36 moléculas de glucosa simultáneamente, las cuales se van asociando en microfibrillas de celulosa conforme se van



Organización de las moléculas de celulosa y la interacción entre ellas mediante puentes de hidrógeno (líneas en rojo).

sintetizando.

Un aspecto interesante de la síntesis de celulosa es la orientación de las moléculas que se van sintetizando, ya que determina la orientación de las microfibrillas y posteriormente de las fibras de celulosa. El crecimiento de las plantas es sobre todo por crecimiento del tamaño celular, el cual se produce por presiones hidrostáticas. Una célula crece hacia donde menos resistencia encuentre, lo cual depende de la resistencia que oponga la pared celular. La orientación de la deposición de las moléculas de celulosa condiciona esa resistencia, de manera que hay menor resistencia en la dirección perpendicular a las fibras de celulosa. La orientación de las fibras de celulosa está condicionada por los espacios por los que se puede mover la celulosa sintasa, que a su vez depende de la orientación de los microtúbulos corticales que se localizan justo debajo de la membrana plasmática, en el citosol. Estos microtúbulos son barreras que no pueden ser cruzadas por las enzimas sintasas de la celulosa. Estas enzimas se desplazan por la membrana a medida que van sintetizando fibrillas de celulosa pero sólo hacia donde les permiten los microtúbulos. Otros factores extracelulares e intracelulares pueden condicionar también la dirección del movimiento de estos complejos enzimáticos. De esta manera la célula puede controlar la orientación de las fibras de celulosa y por



Síntesis y orientación de las fibrillas de celulosa guiada por los microtúbulos. Los complejos sintetizadores de celulosa se desplazan a medida que van sintetizando la celulosa siguiendo los trayectos marcados por los microtúbulos (Modificado de McFarlane et al., 2014)

tanto su dirección de crecimiento, por ejemplo para que una estructura vegetal, tallos u hojas, crezcan hacia una fuente de luz. Además, de la orientación de las fibras de celulosa, la pared celular se hace más blanda en determinados lugares mediante la modificación química de la pectina (otro componente de la matriz extracelular) y por acidificación, y es en estos lugares donde también se encuentra menos resistencia y por tanto por donde crece la célula.

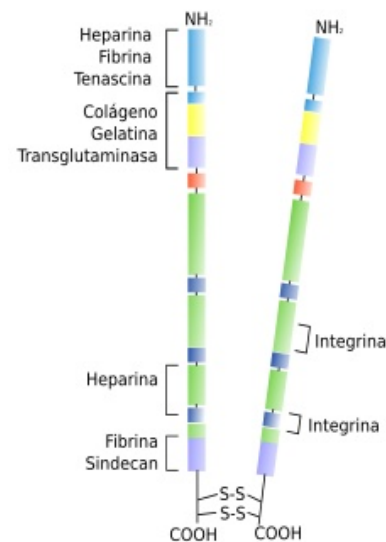
GLICOPROTEÍNAS

Las células están adheridas a la matriz extracelular, las cual, a su vez, forma un entramado cohesionado gracias a la interacción entre las moléculas que la forman. La mayoría de estas uniones en la matriz extracelular son entre proteínas, pero también entre proteínas y azúcares. Hay tres tipos de uniones que dan cohesión a los tejidos: uniones entre moléculas de la matriz extracelular, uniones entre las células y la matriz extracelular y uniones entre células contiguas. Los dos últimos tipos se verán en el apartado de membranas puesto que participan moléculas transmembrana.

Las moléculas que favorecen que la matriz extracelular sea un entramado cohesionado son principalmente glicoproteínas, aunque no es esa sola su función. Las glicoproteínas establecen puentes entre las moléculas estructurales, y entre ellas y las células. Tienen dominios de unión para estas y otras moléculas lo que les permite formar dichos entramados. Entre estas glicoproteínas destacan las fibronectinas, las lamininas y las tenascinas.

Las fibronectinas son glicoproteínas formadas por dos cadenas de polipéptidos unidos por uniones disulfuro. Poseen dominios en su estructura que permiten unirse al colágeno, a ciertos proteoglicanos, a glicosaminoglicanos, a la fibrina, a la heparina y a proteínas de la membrana plasmática celular como las integrinas. Por tanto establecen uniones entre moléculas de la matriz extracelular y entre moléculas de las células con la matriz extracelular. Las moléculas de fibronectina pueden aparecer formando fibras insolubles en los tejidos conectivos o solubles en el plasma de los fluidos corporales, como la sangre. Tienen un papel muy importante durante el desarrollo embrionario creando sendas por las que pueden migrar las células de un lugar a otro del embrión.

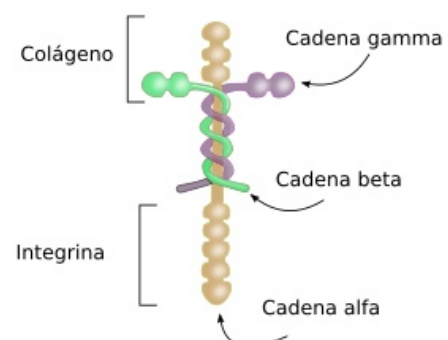
Las tenascinas son una familia de proteínas de gran tamaño que pueden asociarse entre sí y que aparecen en diversos tejidos maduros, así como en tejidos embrionarios, en heridas y en tumores. Son capaces de unirse a moléculas de la membrana plasmática como a las integrinas, a los receptores del tipo de las inmunoglobulinas, a los proteoglicanos y a las anexinas II. También interactúan con otras moléculas de la matriz extracelular como las fibronectinas y ciertos



Esquema de una molécula de fibronectina. Está formada por dos cadenas de aminoácidos unidas por la zona próxima al extremo carboxilo por puentes disulfuro. Se indican los dominios de la proteína que interaccionan con otras moléculas produciendo adhesión. (Modificado de Pankov 2002)

proteoglicanos.

Las lamininas son uno de los principales componentes de la lámina basal. Su estructura proteica está formada por tres cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro. Estas cadenas son alfa, beta y gamma. Existen 5 tipos de cadenas alfa, 3 betas y 3



Esquema de una molécula de laminina. Está formada por tres cadenas de aminoácidos unidas. Se indican los dominios de la proteína que interaccionan con otras moléculas produciendo adhesión. (Modificado de Mouw et al., 2014)

gamma, las cuales se combinan entre sí para formar diferentes tipos de lamininas, aunque no todas las combinaciones son posibles ya que se han aislado sólo 16 formas de laminina. La laminina es sintetizada por células epiteliales, musculares, neuronas y células de la médula ósea. La mayoría de estas células depositan la laminina principalmente en las láminas basales que las separan del tejido conectivo. Aparte de su función estructural las lamininas afectan a la diferenciación y comportamiento celular gracias a que son reconocidas por las integrinas. Por ello, defectos en las lamininas suelen conllevar procesos patológicos .

Otras glicoproteínas de adhesión presentes en la matriz extracelular son el fibrinógeno, que une receptores de superficie de las plaquetas y permite la coagulación sanguínea, la osteopontina presente en el hueso y el riñón, la denominada proteína de unión, que aparece en el cartílago donde reconoce a proteoglicanos, etcétera.

Remodelación de la matriz extracelular: metaloproteinasas

La matriz extracelular de los animales está en constante remodelación mediante la degradación de componentes y la producción de otros nuevos por parte de las células. La degradación de la matriz extracelular la llevan a cabo enzimas como las metaloproteinasas.

Son enzimas que se asocian a la cara externa de la membrana plasmática (son secretadas) o forman parte integral de ella, siempre con su centro activo localizado extracelularmente. Inicialmente se producen en forma inactiva o prometaloproteinasas y para su activación es necesaria una proteólisis en su estructura, llevada a cabo por otras enzimas asociadas a la membrana plasmática. Existen más de 20 metaloproteinasas diferentes en mamíferos, cada una de las cuales tiene apetencia por distintos componentes de la matriz extracelular. Así, aunque no son totalmente específicas, se denominan colagenasas, gelatinasas, etcétera, según el sustrato sobre el que más apetencia tengan.

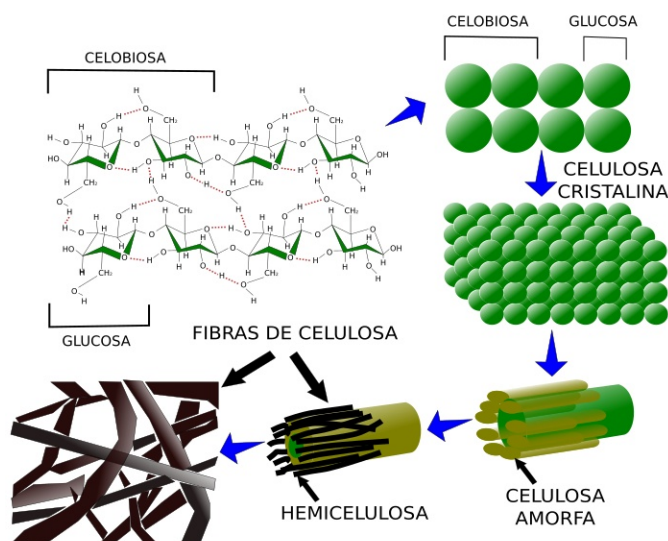
Las metaloproteinasas no sólo intervienen en el mantenimiento de la matriz extracelular sino que son cruciales en procesos como el desarrollo, remodelación de la matriz extracelular inducida por estímulos, por ejemplo, hormonas, o en procesos patológicos tales como la inflamación, reparación de tejidos o metástasis tumoral. Otro papel importante de la metaloproteinasas es liberar moléculas que se encuentran ancladas en la matriz extracelular, las cuales actúan como señal sobre las células, y que se vuelven solubles tras la degradación de la matriz extracelular. Estas enzimas no sólo son producidas por los fibroblastos sino que también las sintetizan las células epiteliales, condrocitos, osteoclastos y leucocitos, además de células malignas como las tumorales.

TIPOS

Como se ha mencionado, algunos tejidos pueden llevar a cabo las funciones que tienen encomendadas en el organismo gracias a las propiedades de sus matrices extracelulares, que varían en el tipo y en la cantidad de las moléculas que las componen. Esto es cierto para los tejidos animales y para los tejidos vegetales. A la matriz extracelular de las plantas se le denomina pared celular. Nosotros vamos a considerar a la pared celular como una matriz extracelular muy especializada, aunque no todos los autores la consideran como tal puesto que es radicalmente diferente a la que nos encontramos en los tejidos animales.

Pared celular

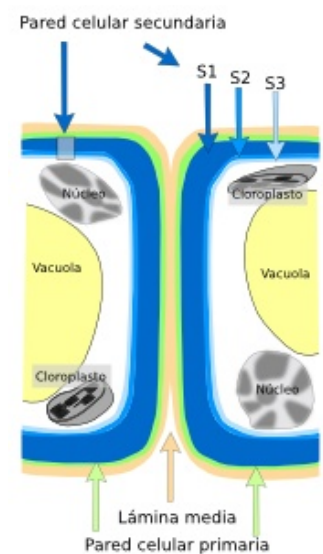
Las células vegetales no se entienden sin la pared celular y es una característica distintiva respecto a las células animales, considerándola algunos autores como un orgánulo celular más. Es la estructura de protección y el sostén de la célula vegetal y determina la forma y el tamaño celular, así como las características de los tejidos. Aporta a los tejidos vegetales resistencia a tensiones mecánicas, tanto de estiramiento como de compresión, y es la que permite el soporte de las partes aéreas de la planta. La existencia de la pared celular en las células de las plantas hace que el citoesqueleto no pueda participar en los movimientos celulares o



Organización de las fibras de celulosa que componen la pared celular.

morfogénesis celular mediante fuerzas generadas hacia el exterior celular, y por tanto está menos desarrollado que en las células animales. Una característica importante es que la pared celular sigue realizando su función incluso cuando las células que la sintetizaron han muerto, como ocurre en la madera de los árboles. La molécula más importante de la pared celular es la celulosa, la molécula orgánica más abundante de la Tierra. No todas las paredes celulares son iguales y sus características varían según los tejidos en los que se encuentran.

Capas. La pared celular varía en grosor según el tipo y la edad de la célula que la produce. Nos podemos encontrar hasta 3 capas en las paredes celulares: la lámina media, la pared primaria y la pared secundaria. Las células sintetizan estas capas en el orden descrito y siempre la capa más reciente es la que está más próxima a la célula. Todas las células tienen lámina media,



Organización de las diferentes capas de la pared celular de las células con crecimiento secundario

que comparten con la célula contigua, y pared celular primaria, más o menos gruesa, pero sólo algunas desarrollan pared secundaria. La pared primaria permite a la célula crecer en tamaño puesto que es extensible gracias a presiones hídricas, lo que se denomina turgencia celular. La pared celular secundaria se deposita en las células que tienen que resistir fuertes presiones o que forman los vasos conductores, y puede subdividirse en subcapas. La síntesis de pared secundaria implica que la célula ya no crecerá más puesto que no es extensible como la primaria. Posee normalmente aberturas por donde puede circular el agua entre células vecinas ya que es impermeable al agua. Hay una gran diversidad en la composición de las paredes celulares de diferentes

especies, pero también entre células de una misma planta. La pared secundaria se puede depositar de manera homogénea o sólo en determinadas regiones de la periferia de la célula formando estructuras helicoidales, reticulares, etcétera.

La pared celular contiene numerosas especializaciones como los plasmodesmos, que son interrupciones de la pared que permiten la comunicación directa citoplasma-citoplasma entre células vecinas, y la continuidad de sus membranas plasmáticas. Las paredes de las células de la epidermis contienen suberina o cutina que impide la desecación y la entrada de patógenos.

Componentes. La pared celular está formada fundamentalmente por 3 tipos de polisacáridos: celulosa, hemicelulosa y pectinas, además de proteínas y otras sustancias químicas. El principal componente de la pared celular es la celulosa, un polisacárido de glucosas conectadas con enlaces del tipo β 1-4. Las largas cadenas de glucosa se asocian paralelamente entre sí para formar microbrillas, las cuales pueden tener un diámetro variable, que a su vez se asocian para formar las fibras de celulosa. Estas fibras son visibles al microscopio y tienen una resistencia enorme a la tensión, parecida a la del acero. Las fibras de celulosa están formadas, además de por las microfibrillas, por hemicelulosa, pectinas, que también son glúcidos, y glicoproteínas.

La hemicelulosa está formada por cadenas de glúcidos que contienen xilosa, glucosa y manosa, los cuales establecen puentes entre las microfibrillas de celulosa y afectan a su grado de cristalización y a la fortaleza su entramado. Las pectinas son el tipo de polisacárido más variado de las paredes celulares primarias, mientras que están ausentes de las secundarias. Son polisacáridos heterogéneos, poseen ácido galacturónico y favorecen la interconexión de microfibrillas de celulosa. Son moléculas altamente hidrofílicas. Las enzimas de la pared celular actúan en su remodelación. Algunas paredes especializadas contienen otros glúcidos como la calosa, que es un polisacárido que se sitúa entre la membrana de la célula y la porción celulosítica. Su síntesis, al igual que la celulosa, se produce en la membrana celular, aumenta en respuesta a heridas o patógenos y cierra la comunicación entre células cuando se deposita en las perforaciones de la pared celular. La lignina es un

polímero complejo de polifenoles que se deposita en las paredes secundarias y restringe la difusión de agua y aporta una gran resistencia mecánica. En las paredes celulares de los tejidos de protección como la epidermis se depositan sustancias como la cutina y la suberina, que son depósitos lipídicos que impiden la pérdida de agua de los tejidos y la entrada de patógenos.

La pared celular es un elemento clave en la forma y crecimiento de las células vegetales, y por extensión del resto de la planta. EL crecimiento de una célula vegetal está determinado por las propiedades mecánicas de su pared celular, lo que a su vez depende de su grosor y composición química. Cualquier cambio celular en forma o tamaño requiere un cambio de forma, degradación o síntesis de la pared celular. La célula puede modificar la rigidez mediante la modificación de esas moléculas. La rigidez de la pared celular se debe principalmente a las fibras de celulosa, su orientación y su interacción con otras moléculas como la hemicelulosa, principalmente el xiloglucano (el tipo de hemicelulosa más abundante). Las pectinas (otros polisacáridos complejos) son también importantes en la resistencia y la deformación de la pared celular.

El crecimiento de una célula vegetal requiere la distensión de la pared celular. Se propone que dos tipos de interacciones moleculares presentes en la pared celular serían los principales responsables de controlar el crecimiento de las células vegetales: celulosa-xiloglucanos y pectinas. La célula tiene que conseguir una distensión o relajamiento de la pared celular en toda su superficie o sólo en un punto. Esta relajación se puede producir mediante la modificación de los enlaces celulosa-xiloglucano y una posterior reordenación de las nuevas fibras de celulosa. La rotura de estos enlaces la llevan a cabo las endoglucanasas. Otras moléculas que participan en esta distensión son las expansinas, las cuales parecen eliminar puentes eléctricos entre fibras de celulosa y permiten el desplazamiento de unas sobre otras. Las pectinas, por otra parte, parecen actuar de forma independiente y son modificadas químicamente (esterificación) en el comienzo del proceso de distensión de la pared celular. Algunos autores proponen que en realidad todo el proceso de distensión comienza con la modificación de las pectinas, la cual inicia la reordenación de los microtúbulos y por tanto condiciona la posterior

síntesis y orientación de fibras de celulosa.

Lámina basal

La lámina basal es una delgada capa de matriz extracelular que se encuentra en la base de todos los epitelios, también envolviendo a las células musculares y a las células nerviosas que se encuentran fuera del sistema nervioso central. Sus principales funciones son dar soporte físico y actuar como barrera con una permeabilidad selectiva. En los glomérulos del riñón es importante en la filtración de la sangre. La lámina basal está formada por varios tipos de moléculas que forman un entramado en forma de malla. Están presentes el colágeno tipo IV, la laminina, el proteoglicano perlecano y la proteína nidogen. La lámina basal se une a las membranas celulares por la adhesión entre las integrinas, situadas en la membrana plasmática, y las lamininas.

Tejidos conectivos propiamente dicho laxo y denso

El tejido conectivo propiamente dicho de tipo laxo está formado por una matriz extracelular poco densa formada sobre todo por hialuronato y proteoglicanos, con poca proporción de moléculas de colágeno y de fibras elásticas. Su principal misión es rellenar e hidratar espacios intercelulares y ser el medio por el que viajan una gran diversidad de células que se pueden encontrar en este tejido, además de los fibroblastos. Sin embargo, en el tejido conectivo propiamente dicho de tipo denso abundan las fibras de colágeno que se disponen paralelas a la tensión mecánica que soportan estos tejidos, como ocurre en los tendones, o de forma más desorganizada como ocurre en la dermis o en el sistema digestivo. En este tipo de matriz extracelular pueden ser abundantes las fibras elásticas, como ocurre en la pared de las arterias.

Tendón

El tendón es una de las estructuras de los animales donde más claramente se entiende que sus propiedades de resistencia y elasticidad dependen de las características de su matriz extracelular. En los tendones las fibras de colágeno se disponen paralelas a la dirección de la tensión mecánica, que sólo se produce en dicha dirección. Es una matriz muy rica en fibras de colágeno fibrilar entre las que se encuentran los fibroblastos. El colágeno representa del 65 al 80 %

del peso seco de la matriz extracelular, mientras que la elastina es el 1 al 2 %.

Cartílago

La resistencia y elasticidad del cartílago es debida a la matriz extracelular producida por los condrocitos. Esta matriz extracelular está formada principalmente por fibras de colágeno tipo II que forman aproximadamente el 25 % de la masa seca, aunque también están presentes el colágeno tipo IX y XI en menor proporción. La segunda molécula más abundante son los glicosaminoglicanos, como el hialuronato, y proteoglicanos, los cuales se asocian para formar grandes agregados. Entre los proteoglicanos destaca el condroitín sulfato, siendo abundante el agregano. El colágeno resiste fuertes tensiones de estiramiento y los glicosaminoglicanos resisten grandes presiones mecánicas. En el cartílago de tipo elástico abundan las fibras elásticas y aporta elasticidad a estructuras tales como la faringe, la epiglotis o al pabellón auditivo. CS son los principales componentes del cartílago. El agregano es el más abundante en el cartílago articular.

Hueso

En el hueso existen fibras de colágeno tipo I inmersas en una matriz de cristales de fosfato cálcico (suponen dos tercios del peso seco del hueso). Ambos elementos aportan al hueso sus propiedades: el colágeno permite la elasticidad para que no sea frágil y los cristales de fosfato cálcico su dureza. La matriz extracelular del hueso contiene diversos tipos de proteoglicanos y de glicoproteínas en menores proporciones, aunque son muy importantes para la organización del colágeno, la mineralización y la reabsorción del hueso. También en la matriz extracelular del hueso hay proteoglicanos. El condroitín sulfato representan del 67 al 97 % de los glicosaminoglicanos del hueso.

Tejido nervioso

En el sistema nervioso hay muy poca matriz extracelular. Abundan el ácido hialurónico y los proteoglicanos, y hay poco porcentaje de moléculas como colágeno, elastina y glicoproteínas. En este caso, durante el desarrollo, la matriz se secreta por las neuronas y por la glía. El ácido hialurónico funciona como molécula estructural principal sobre la que se

ensamblan las demás. En torno a neuronas se forman una capa limítrofe de matriz denominada red perineural. Estas redes están formadas sobre todo por hialurónico, tenascina, y proteoglicanos con condroitín sulfato (se han encontrado hasta 16 tipos diferentes). Estas redes aparecen cuando el tejido nervioso ha dejado de desarrollarse y parece que tienen la función adicional de inhibir la movilidad y remodelación celular. La plasticidad neuronal se activa cuando estas redes se deterioran o desaparecen. Pero la matriz también cambia con el desarrollo. Se ha visto que el condroitín sulfato tipo C es abundante en el sistema nervioso en embriones y decrece gradualmente tras el nacimiento y desaparece en adultos, para ser reemplazado por el condroitín sulfato tipo-A

Suero sanguíneo

Algunos autores consideran que el suero sanguíneo es una matriz extraordinariamente especializada donde más del 90 % del peso corresponde al agua. Otros no lo

encuadran dentro del término matriz extracelular. Sin embargo, es el elemento que rodea a las células sanguíneas. La proteína más abundante del suero es la albúmina, cuya principal misión es mantener una presión osmótica correcta entre el interior de los vasos sanguíneos y los tejidos que los rodean, por ejemplo evitando la formación de edemas. Otras proteínas abundantes son las γ -inmunoglobulinas, anticuerpos del sistema inmune, y otras sin actividad defensiva como son las α - y β -globulinas. Éstas últimas sirven para transportar determinados productos como el hierro o el cobre. En el suero también aparecen moléculas como la fibronectina que se pueden intercambiar con el tejido conectivo que rodea a los vasos sanguíneos. El fibrinógeno presente en el suero es una molécula esencial para la coagulación de la sangre. Las demás moléculas de bajo peso molecular que están en el suero también se pueden encontrar en los tejidos circundantes puesto que atraviesan libremente los capilares sanguíneos.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

Bosman FT, Stamenkovic I . Functional structure and composition of the extracellular matrix. 2003. Journal of pathology. 200:423-428.

Proteínas estructurales

Heino J . The collagen family members as cell adhesion proteins. Bioessays. 2007. 29:1001-1010.

Canty EG, Kadler KE . Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. Journal of cell sciences. 2005. 118:1341-1353.

Kadler CM, et al., . Collagens at a glance. Journal of cell science. 2007. 120:1955-1958.

Kielty CM . Elastic fibres in health and disease. Expert reviews in molecular medicine. 2006. 8:1-23.

Glúcidos, proteoglicanos

Bosman FT, Stamenkovic I. 2003. Functional structure and composition of the extracellular matrix. Journal of pathology. 200:423-428.

Lamoureux F. 2007. Proteoglycans: key partners in bone cell biology. BioEssays. 29:758-771.

McFarlane HE, Döring A, Persson S. 2014. The cell biology of the cellulose synthesis. Annual review of plant biology. 65:69-94.

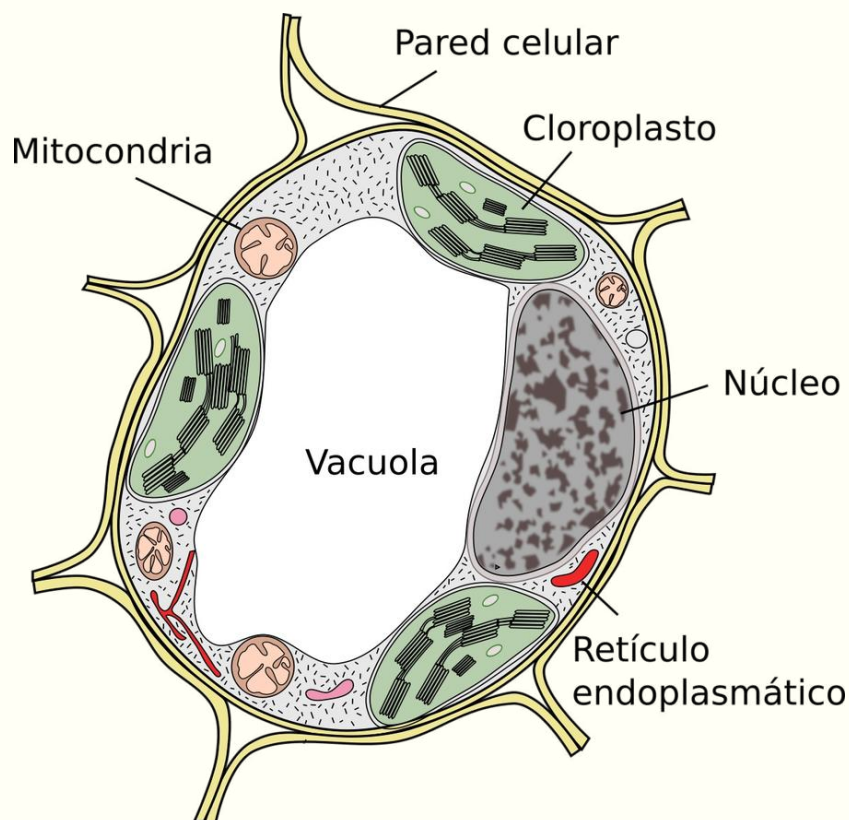
Tipos de matrices

McFarlane HE, Döring A, Persson S.. 2014. The cell biology of the cellulose synthesis. Annual review of plant biology. 65:69-94.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

MEMBRANA CELULAR



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: JULIO 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

MEMBRANA CELULAR

ÍNDICE

Membrana celular	4
Lípidos	6
Proteínas	10
Glúcidos	12
Permeabilidad, fluidez, heterogeneidad	13
Asimetría, reparación, fusión	18
Síntesis	22
Transporte	23
Adhesión	26
Complejos	28
Bibliografía	31

MEMBRANA CELULAR

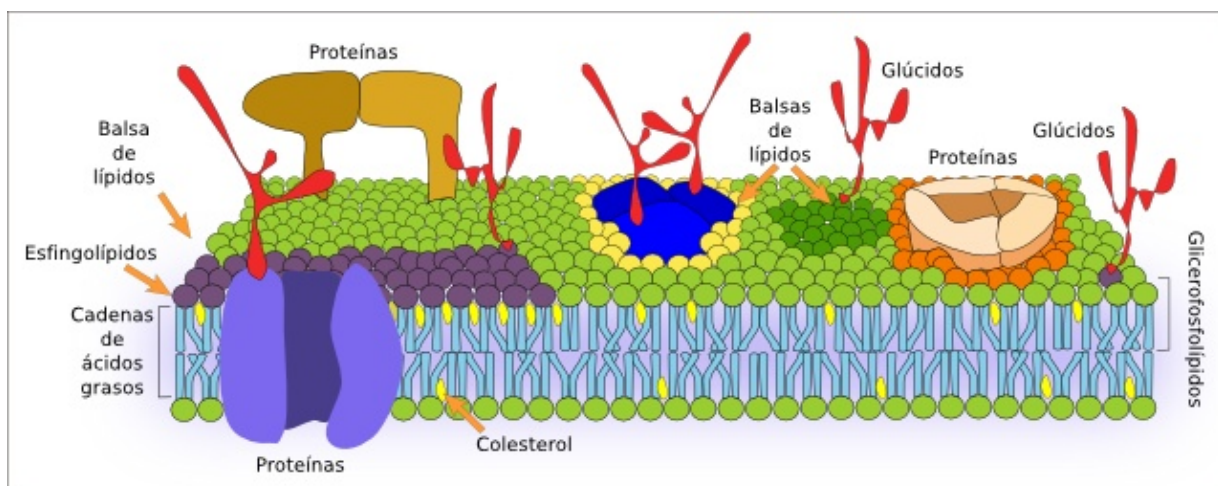
Tras dejar el espacio pericelular en nuestro viaje hacia la célula tropezamos con la membrana plasmática de la célula. Ésta es una estructura vital. La rotura de la membrana plasmática durante más de unos pocos segundos lleva irremisiblemente a la muerte celular. Es una barrera física que separa el medio celular interno del externo. En las células eucariotas, y en algunas procariotas, también hay membranas intracelulares que delimitan a los orgánulos, separando el medio interno del orgánulo del citosol.

Composición y estructura. Las membranas celulares están formadas por lípidos, proteínas y, en menor medida, por glúcidos. La estructura y la organización de las membranas celulares, así como sus propiedades, están condicionadas fundamentalmente por los lípidos. Éstos son moléculas anfipáticas, con una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, que se disponen formando una bicapa lipídica donde las partes hidrofóbicas se encuentran en el centro de la membrana y las hidrofílicas en contacto con el agua. Entre los lípidos se anclan las proteínas denominadas integrales. Las proteínas transmembrana son proteínas integrales que poseen secuencias de aminoácidos hidrofóbicos entre las cadenas de los ácidos grasos de los lípidos, y

dominios hidrofílicos que están en contacto con la solución acuosa intra y extracelular. También hay proteínas asociadas a una u otra superficie de la bicapa lipídica y que pueden disociarse de ella. Los glúcidos no aparecen en todas las membranas, por ejemplo en algunas intracelulares, pero son abundantes en la que delimita la célula con el medio externo, la membrana plasmática. Se localizan en la superficie extracelular. Los glúcidos se encuentran unidos covalentemente a los lípidos o a las proteínas.

Por tanto las membranas son como láminas extensas que cuando se observan en secciones transversales, perpendiculares a sus superficies, con el microscopio electrónico presentan un aspecto trilaminar: dos franjas oscuras que corresponden con las partes hidrofílicas de los lípidos y una franja clara más ancha entre ellas que son sus cadenas de ácidos grasos. A esto se denomina unidad de membrana y es así para todas las membranas celulares. El espesor de las membranas varía entre los 6 y los 10 nm, lo cual indica que no todas las membranas son exactamente iguales.

Las propiedades fisiológicas y estructurales de las membranas dependen de la proporción y del tipo de



Esquema de la organización de una membrana plasmática según la visión actual del modelo de mosaico fluido de Singer y Nicolson (1972). Es una bicapa fluida estructurada por los lípidos pero heterogénea en su organización. Determinados lípidos se asocian entre sí para formar agrupaciones más densas denominadas balsas de lípidos, en la cuales se sitúan ciertas proteínas por afinidad eléctrica. El colesterol se localiza entre las cadenas de ácidos grasos, cerca de la zona hidrofílica ("cabezas" de los lípidos). Las proteínas transmembrana comunican el exterior (arriba) con el interior (abajo) de la célula. Los glúcidos se localizan en la parte extracelular formando el glucocálix. En este esquema no se muestran las interacciones con la matriz extracelular ni con las moléculas del citoesqueleto. (Modificado de Edidin, 2003 y Nicolson 2014)

moléculas que las componen: lípidos, proteínas y glúcidos. Así, la membrana de los eritrocitos de rata contiene un 50 % de lípidos, un 40 % de proteínas y un 10 % de glúcidos. Una proporción similar a ésta es la más común entre las membranas plasmáticas de todas las células animales, con algunas excepciones. Por ejemplo, la mielina formada por las membranas plasmáticas de las células de Schwann, que rodean a los axones situados fuera del sistema nervioso central, contienen un 80 % de lípidos y un 20 % de proteínas. Las membranas intracelulares suelen contener una mayor proporción de proteínas que la membrana plasmática. La mayor diferencia la encontramos en las mitocondrias donde el porcentaje de proteínas de su membrana interna llega hasta el 80 %. Por supuesto, lípidos, proteínas y glúcidos son grupos heterogéneos de moléculas y también las membranas celulares se diferencian en la composición y en la proporción de distintos tipos de lípidos, de proteínas y de glúcidos. Además, como dijimos anteriormente, las membranas están en una constante renovación que permite a la célula cambiar su composición.

Propiedades. Parte de las funciones de las membranas son debidas a sus propiedades físico-químicas: a) es una estructura fluida que hace que sus moléculas tengan movilidad lateral, como si de una lámina de líquido viscoso se tratase; b) es semipermeable, por lo que puede actuar como una barrera selectiva frente a determinadas moléculas; c) posee la capacidad de romperse y repararse de nuevo sin perder su organización, es una estructura flexible y maleable que se adapta a las necesidades de la célula; d) está en permanente renovación, es decir, eliminación y adición de moléculas que permiten su adaptación a las necesidades fisiológicas de la célula.

Funciones. Cada tipo de membrana está especializada en una o varias funciones dependiendo

del compartimento celular del que forme parte. Entre las múltiples funciones necesarias para la célula que realizan las membranas están la creación y mantenimiento de gradientes iónicos, los cuales hacen sensible a la célula frente a estímulos externos, permiten la transmisión de información y la producción de ATP, son necesarios para la realización del transporte selectivo de moléculas, etcétera. Las membranas también hacen posible la creación de compartimentos intracelulares donde se realizan funciones imprescindibles o la envuelta nuclear que encierra al ADN. En las membranas se disponen múltiples receptores que permiten a la célula "sentir" la información que viaja en forma de moléculas por el medio extracelular. Por ejemplo, dan a las neuronas sus propiedades y capacidades, también a las musculares. También poseen enzimas asociadas que realizan numerosas actividades metabólicas, como la síntesis de celulosa o de ácido hialurónico, fosforilaciones, producción de energía, síntesis de lípidos, etcétera. Como hemos visto en el apartado anterior, la adhesividad celular a la matriz extracelular o a otras células en los tejidos animales se debe a las moléculas presentes en la membrana plasmática.

En los siguientes apartados veremos los componentes moleculares, para después tratar las propiedades de las membranas celulares y algunas de sus funciones más importantes. En capítulos posteriores veremos que las membranas celulares de los orgánulos participan de forma determinante en sus funciones, en el trasiego de moléculas en el interior de la célula mediante el denominado tráfico vesicular, así como en la incorporación y liberación de macromoléculas entre el interior y el exterior celular en los procesos de endocitosis y exocitosis, respectivamente.

LÍPIDOS

La organización de las membranas celulares está determinada por las características de sus componentes, fundamentalmente por los lípidos. Los otros componentes importantes de las membranas celulares son las proteínas, principales actores en las funciones celulares asociadas a las membranas, y los glúcidos. Sin embargo, la diversidad (hay más de mil tipos de lípidos diferentes) y su organización espacial (formando un picapa) hacen a los lípidos esenciales. Así, ellos definen las propiedades físicas de las membranas. La longitud y el grado de saturación de sus ácidos grasos regulan la fluidez y el grosor de la membrana, y su distribución desigual crea asimetría en las membranas. En la membrana plasmática las cargas asociadas a sus partes hidrofílicas contribuyen a crear un gradiente eléctrico entre la cara externa y la interna, y por tanto a modular el potencial eléctrico. Mediante interacciones electroquímicas son capaces de modular la actividad de las proteínas de membrana. Se ha postulado que las interacciones moleculares entre ciertos lípidos producen la segregación de dominios espaciales y funcionales en áreas restringidas de la membrana que afectan también a la localización de las proteínas y a sus funciones. Son las denominadas balsas de lípidos o "lipid rafts". Pero además pueden actuar como segundos mensajeros que abandonan la membrana, viajan a compartimentos intracelulares y desencadenan respuestas celulares.

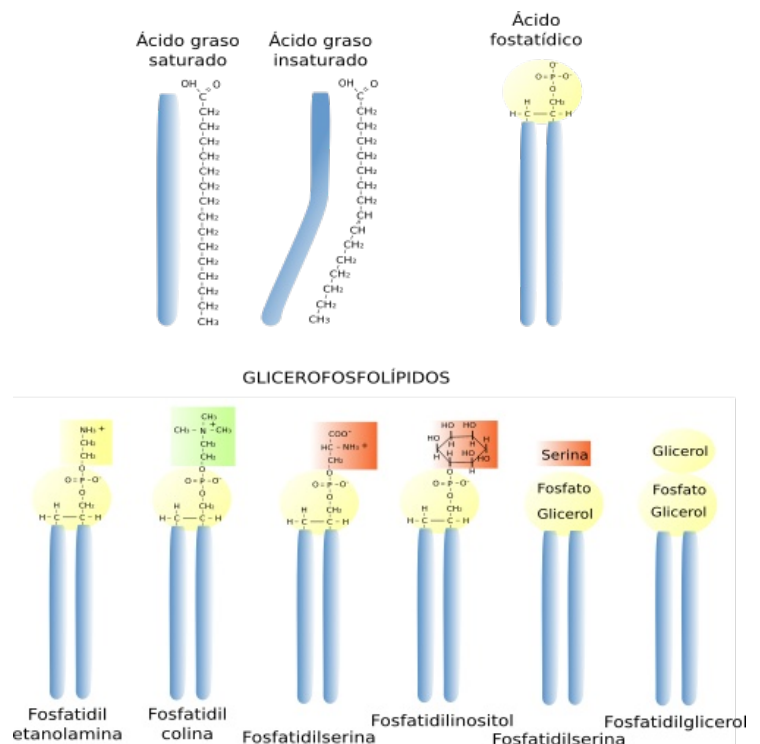
Los lípidos constituyen aproximadamente el 50 % del peso de las membranas, con unos 5 millones de moléculas por μm^2 . Las membranas celulares de una célula eucariota contienen más de 1000 tipos de lípidos que aparecen en distinta proporción según el tipo de membrana que estamos considerando. Se estima que aproximadamente el 5 % de los genes de una célula están dedicados a producir sus lípidos.

Los lípidos de membrana se caracterizan por poseer una parte apolar o hidrófoba que constituye la parte interna de la membrana y por una parte hidrofílica que está en contacto con el medio acuoso. Por ello se dice que son moléculas anfipáticas. Se clasifican en tres grupos según su estructura y composición molecular:

glicerofosfolípidos (también denominados glicerolípidos, fosfoglicéridos o simplemente fosfolípidos), los esfingolípidos y los estéroles.

Fosfoglicéridos o glicerofosfolípidos

Son los lípidos más abundantes (representan más del 70 %) de las membranas celulares y estructuralmente constan de tres partes: dos cadenas de ácidos grasos, glicerol, un ácido fosfato al que se unen moléculas de diversa naturaleza y que aportan gran parte de la variabilidad de estos lípidos. Las cadenas de ácidos grasos contienen de 13 a 19 átomos de carbono de longitud. La mayoría de los enlaces entre estos carbonos son simples y por tanto se dice que son enlaces saturados. Sin embargo, más de la mitad de estos ácidos grasos tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono, hablamos entonces de ácidos grasos insaturados. Los dobles enlaces hacen que la cadena de ácido graso se doble y, aunque restrinja las posibilidades de movimiento de la cadena, un aumento de la proporción de estos dobles enlaces aumenta la fluidez de la membrana puesto que provoca más separación entre moléculas. Los ácidos grasos



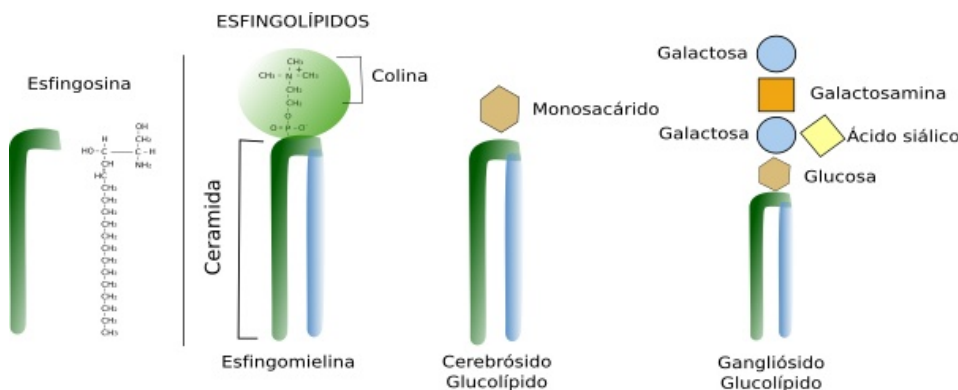
Estructura y tipos de glicerofosfolípidos más abundantes de las membranas eucariotas.

constituyen la parte hidrofóbica (fobia por el agua) de los glicerofosfolípidos y son los que constituyen la parte interna de las membranas.

El glicerol hace de puente entre los ácidos grasos y la parte hidrofílica (apetencia por el agua). Este componente hidrofílico está formado por un grupo fosfato al que se pueden unir una variedad de moléculas, tales como la etonalamina, colina, serina, glicerol, inositol, el inositol 4,5-bifosfato, etcétera. Estos componentes son los que dan nombre a los distintos tipos de glicerofosfolípidos. El tipo fosfatidilcolina representa más del 50 % de los fosfoglicéridos en las membranas eucariotas.

Esfingolípidos

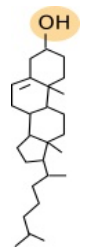
Deben su nombre a que poseen una molécula de esfingosina, un alcohol nitrogenado con una cadena carbonada larga, a la cual se le une una cadena de ácido graso, formando la estructura básica denominada ceramida (ver figura). A la ceramida se le une una parte hidrofílica que puede de ser de diversa naturaleza. Por tanto queda una estructura similar a la de los glicerofosfolípidos, dos cadenas hidrofóbicas unidas a una estructura hidrofílica. Los esfingolípidos constituyen la mayoría de los denominados glicolípidos de las membranas, es decir, lípidos que poseen uno o más azúcares unidos formando parte de su zona hidrofílica. Otro tipo de esfingolípidos son las esfingomielinas que poseen una etanolamina o una colina fosforiladas en sus zonas hidrofílicas. Los esfingolípidos son más abundantes en las mebranas plasmáticas que en las de los orgánulos, y se les propone como lo principales responsables, junto con el colesterol, de la segregación lateral de la membrana en dominios moleculares (balsas de lípidos).



Esfingolípidos.

Esteroles

El colesterol es el esteroles más importante de las células animales y el tercer tipo de lípido más abundante en la membrana plasmática (hasta el 25 % del total de lípidos), mientras que aparece en pequeñas proporciones en las membranas de los orgánulos celulares (1 % en el retículo endoplasmático). El colesterol se localiza entre las cadenas de ácidos grasos de los otros lípidos. Es importante para la estructura de la membrana puesto que junto con los esfingolípidos parece contribuir a formar heterogeneidades en la distribución molecular y también participa en ciertos procesos metabólicos vitales como la síntesis de hormonas esteroideas o de sales biliares, entre otras. El colesterol no aparece en las membranas de las plantas, en algunas células eucariotas, ni en las bacterias, pero estas células tienen otro tipo de esteroles. Los estéroles son esenciales para la integridad y funcionamiento de las membranas eucariotas. Sirven para modular la rigidez, la fluidez y la permeabilidad.



Colesterol

La distribución de lípidos depende de la membrana

Aunque hay tres grandes grupos de lípidos de membrana (glicero lípidos, esfingolípidos y esteroles), hay miles de tipos moleculares diferentes de lípidos distribuidos por las membranas celulares. La composición de lípidos varía entre las membranas de los diferentes compartimentos membranosos de la célula. Se propone que la propia identidad de los orgánulos viene determinada por la composición de sus membranas, tanto proteínas como lípidos. Por ejemplo, la membrana plasmática tiene una composición lipídica diferente a la membrana del retículo endoplasmático o a la del aparato de Golgi. Estas diferencias se mantienen a pesar del flujo constante de lípidos desde sus compartimentos de síntesis, principalmente el retículo endoplasmático, hasta otras

Fosfatidil colina	45-50
Fosfatidil etanolamina	15-25
Fosfatidil inositol	10-15
Fosfatidil serina	5-10
Ácido fosfatídico	1-2
Fosfatidil glicerol	<1
Esfingomiolina	5-10
Cardiolipina	2-5
Glicoesfingolípidos	2-5
Colesterol	10-20

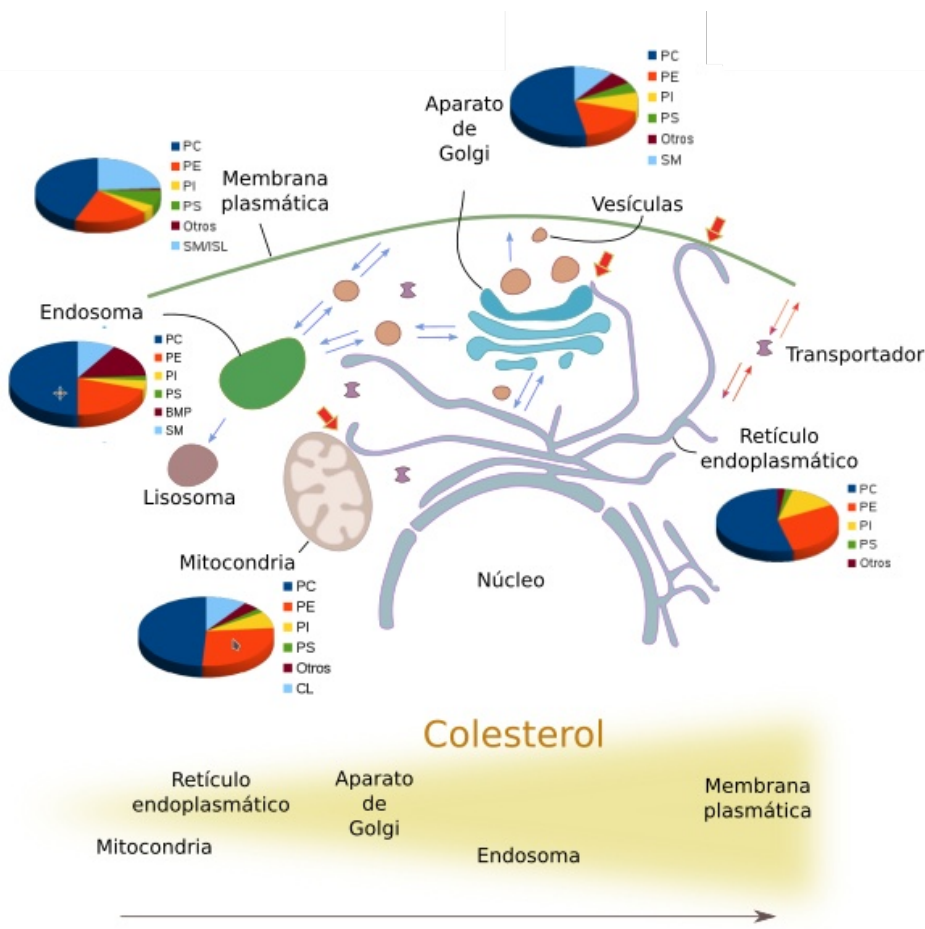
Proporción aproximada de los lípidos totales de un célula típica de mamífero (tomado de Vance 2015)

membranas como la plasmática o los endosomas, estando este transporte mediado por vesículas, transportadores y contactos directos entre membranas.

La cantidad y tipo de lípidos varía entre membranas. Por ejemplo, aunque todas la membranas tienen fosfatidil colina, este glicerolípidos es más abundante en las membranas del retículo endoplasmático. En la membranas post-Golgi, es decir, membrana plasmática y endosomas, la concentración de esfingolípidos y colesterol es mayor que en el retículo y en las membranas del aparato de Golgi. Las mitocondrias tienen, aparte de otros más extendidos, lípidos de membrana propios como el fosfatidilglicerol y la cardiolipina, que sintetizan ellas mismas.

Esto significa que deben existir mecanismos de segregación por compartimentos membranosos de las diferentes especies de lípidos de membrana. Se han propuesto diversos mecanismos que contribuyen a esta distribución desigual de lípidos:

Síntesis diferencial. La concentración de determinadas especies de lípidos viene condicionada por su lugar de síntesis. Por ejemplo, los esfingolípidos se terminan de ensamblar en el aparato de Golgi y son los compartimentos post-Golgi donde más abunda, pero están ausentes en el retículo endoplasmático. La fosfatidilcolina se sintetiza en el retículo endoplasmático y es ahí donde más abunda. Sin embargo, no siempre es cierto puesto que, por ejemplo, el colesterol se sintetiza en el retículo endoplasmático, pero es más abundante en membranas post-Golgi. Esto es debido a que es transportado rápidamente a otras membranas. Además, durante los procesos de síntesis de unos lípidos se emplean a otros como donantes de partes moleculares por lo que a



Distribución de los lípidos más abundantes en diferentes compartimentos membranosos celulares. Las flechas azules delgadas indican trasiego de lípidos transportados por las vesículas, las rojas gruesas la transferencia de lípidos entre membranas muy próximas, las flechas rojas delgadas indican la transferencia de lípidos entre membranas mediante transportadores proteicos, los cuales actúan entre varios compartimentos (no indicado). En la imagen inferior se representa el incremento de la concentración de colesterol desde el retículo endoplasmático hasta la membrana plasmática. PC: fosfatidil colina, PE: fosfatidil etanolamina, PI: fosfatidil inositol, PS: fosfatidil serina, SM: esfingomiolina, ISL: esfingolípidos inositol, CL: cardiolipina, MBP: bis monoacilglicerol fosfato (modificado de van Meer et al., 2008).

la vez que se sintetiza una nueva especie lipídica desaparece otra, y todo contribuye a cambiar la composición lipídica de la membrana de ese compartimento.

Selección y transporte. Los lípidos deben ser transportados entre membranas puesto que no difunden libremente por el citosol. Ello implica que el transportador puede seleccionar qué lípidos acarrea de un lado a otro cambiando así las proporciones de determinadas especies de lípidos. Estos transportadores son fundamentalmente las vesículas, las cuales forman sus membranas con lípidos de las propias membranas del compartimento de partida. Por ejemplo, las vesículas que van desde el Golgi a la membrana y a los endosomas están enriquecidas en esfingolípidos y colesterol, respecto la concentración de estas moléculas en las propias membranas del Golgi. También hay transportadores de lípidos individuales que son proteínas que son capaces de extraer un lípido de una membrana, transportarlo por el citosol y colocarlo en otra membrana.

Contactos entre membranas. Las membranas de determinados orgánulos pueden observarse extremadamente próximas. Hay proteínas que se colocan entre las membranas de dos orgánulos cuando están muy próximas espacialmente, haciendo de puente para el trasiego de lípidos entre las membranas de ambos orgánulos. Esto ocurre entre membranas de compartimentos que no están comunicados mediante

vesículas, por ejemplo, entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias. Pero también entre compartimentos comunicados por membranas como el retículo endoplasmático y el lado trans del aparato de Golgi, entre el retículo endoplasmático y los endosomas, o entre el retículo endoplasmático y la membrana plasmática. Por ejemplo, el complejo proteico CERT (ceramide transfer protein) transfiere ceramida desde las membranas del retículo endoplasmático al lado trans del aparato de Golgi.

Degradación y reciclado diferencial. Todas las membranas sufren un proceso de reciclado de lípidos, bien por degradación in situ de los lípidos o por su salida en vesículas de reciclado. En ambos procesos es posible un mecanismo de selección de unos tipos de lípidos respecto a otros que condicionará la población de lípidos de la membrana.

Asimetría

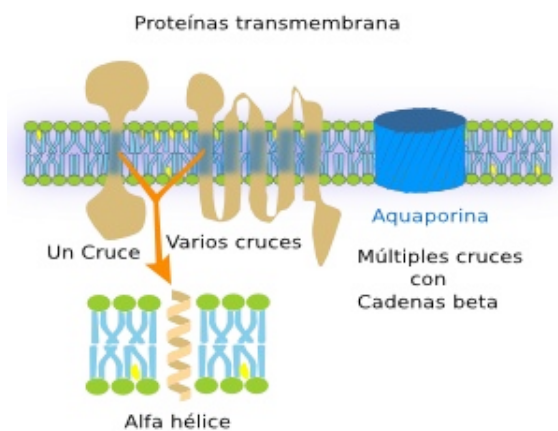
La asimetría es la distribución diferencial de lípidos entre las dos monocapas de lípidos que componen las membranas. Mientras en el retículo endoplasmático ambas monocapas son muy similares, pero no idénticas, en cuanto a la composición lipídica, las membranas del lado trans del aparato de Golgi y los compartimentos post-Golgi suelen tener una clara diferencia de composición entre monocapas. Para saber más ver (asimetría de membrana).

PROTEÍNAS

Las proteínas son las responsables de muchas de las funciones que tienen su base en las membranas celulares. El contenido de proteínas de las membranas respecto a los lípidos es variable dependiendo del tipo de membrana, pero puede ser de cerca de 1:40 en número de moléculas, lo que indicaría que las membranas contienen bastantes proteínas. Incluso puede ser más alta en aquellas membranas con funciones netamente metabólicas como la membrana interna de las mitocondrias. Hay dos grandes grupos de proteínas relacionadas con las membranas: las integrales y las asociadas.

Proteínas integrales

Las proteínas integrales son aquellas que forman parte de la membrana de manera permanente. Se dividen en tres grupos: las transmembrana, las integradas en una monocapa y las unidas covalentemente a moléculas que forman parte de la membrana.



En este esquema se muestran los principales tipos de proteínas transmembrana. Las hay con un solo cruce como la glicoforina o con varios como algunos receptores. En ambos casos la secuencia o secuencias de aminoácidos localizadas entre las cadenas de ácidos grasos adoptan una conformación en alfa hélice. La aquaporina, un canal que cruza numerosas veces la membrana, posee secuencias de aminoácidos de la zona hidrofóbica que se disponen en hebras beta. (Modificado de Pollard et al., 2007)

Las proteínas transmembrana poseen tres tipos de dominios en sus secuencias de aminoácidos: uno

extracelular, uno intracelular y otro en el interior en la propia membrana. En el intracelular poseen secuencias de aminoácidos con radicales hidrofóbicos que se sitúan entre las cadenas de ácidos grasos de los lípidos de la membrana, mientras que los dominios intra y extracelular poseen secuencias de aminoácidos con radicales hidrofílicos. Estas proteínas son mayoritariamente producidas en el retículo endoplasmático y repartidas por otras membranas de la célula principalmente mediante el tráfico vesicular, como veremos en capítulos posteriores.

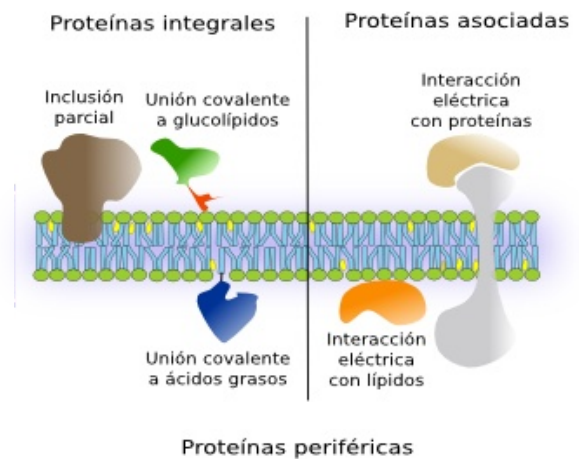
Existen proteínas transmembrana cuya cadena de aminoácidos cruza una sola vez la membrana mientras que otras pueden hacerlo hasta 7 veces. Muchas proteínas transmembrana realizan su función cuando se asocian con otros polipéptidos también integrales para formar estructuras oligoméricas (más de un elemento). Las funciones son muy variadas, pero destacan la adhesión llevada a cabo por las integrinas, cadherinas, selectinas y otras; el intercambio de iones, calcio, sodio o potasio, entre ambos lados de la membrana como hacen las bombas de iones y los canales iónicos, los cuales permiten gradientes que hacen posible, por ejemplo, la síntesis de ATP; permitir el cruce de moléculas como la glucosa por parte de los transportadores; algunas participan en la comunicación celular y actúan como receptores de señales como los que reconocen los factores de crecimiento, neurotransmisores, hormonas y otros. En este último caso, la organización en dominios extracelular e intracelular permite una comunicación entre ambos lados de la membrana, lo cual hace que una información extracelular, por ejemplo una hormona reconocida por el dominio extracelular, provoque un cambio conformacional en el dominio intracelular y esto desencadene una cascada de señales intracelulares que alteren la fisiología celular, incluso la expresión génica.

Hay proteínas integrales que forman parte de la membrana pero que no son transmembrana. Un tipo son aquellas que poseen parte de su secuencia de aminoácidos integrada entre los lípidos de una de las monocapas de la membrana, y por tanto tienen un dominio extramembranoso que puede ser citosólico o extracelular, según en que monocapa de la membrana

estén integradas. Otro tipo de proteínas integrales, no transmembrana, son aquellas que se encuentran ancladas por enlaces covalentes a moléculas de la membrana, como puede ser un ácido graso. En este caso toda la secuencia de aminoácidos es extramembranosa, pudiendo ser citosólica o extracelular. En este tipo podemos también incluir a las proteínas que están unidas covalentemente a los glúcidos de los lípidos. A las proteínas que no son transmembrana se les puede llamar también periféricas puesto que sólo están relacionadas con una monocapa. Las proteínas periféricas Incluyen también a las proteínas asociadas (ver más abajo).

Proteínas asociadas

Las proteínas asociadas a las membranas plasmáticas son aquellas que no forman parte permanente de las membranas, es decir, no son proteínas integrales, y su unión a la membrana se produce por interacciones eléctricas con moléculas de la propia membrana (fuerzas de van der Waals). Estas asociaciones son más lábiles y las proteínas pueden abandonar la membrana con cierta facilidad. Son proteínas hidrosolubles.



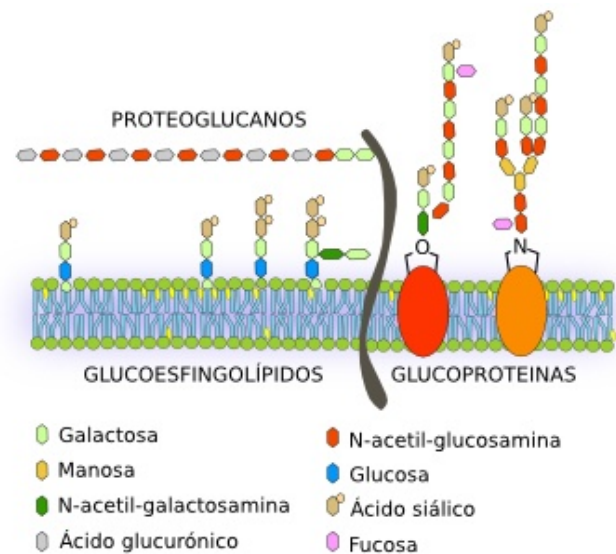
Esquema de las principales formas de proteínas periféricas: integrales y asociadas. De izquierda a derecha: proteínas que tienen una parte de su secuencia de aminoácidos inserta en una de las monocapas de la membrana, proteínas que están unidas covalentemente a azúcares de los glucolípidos, proteínas que tienen ácidos grasos unidos covalente, lo que les permite insertarse en la zona hidrófoba de la membrana. Proteínas que interactúan eléctricamente con las cabezas de los lípidos; y proteínas que interactúan con los dominios extramembrana de proteínas transmembrana. (Modificado de Alberts et al., 2002).

GLÚCIDOS

Los glúcidos presentes en las membranas están unidos covalentemente a los lípidos formando los glicolípidos y a las proteínas formando las glicoproteínas de membrana. Algunos proteoglicanos insertan sus cadenas de aminoácidos con radicales hidrófobos en la membrana, quedando los glicosaminoglicanos hacia el exterior. Aunque existen glúcidos en las membranas intracelulares, tanto glucolípidos como glicoproteínas son mucho más abundantes en la membrana plasmática, preferentemente localizados en la monocapa externa. Los glúcidos de las membranas se ensamblan principalmente en el aparato de Golgi, aunque también en el retículo endoplasmático.

Hay tres tipos de glicolípidos: los glicoesfingolípidos, que son los más abundantes, los gliceroglicolípidos y los glicosilfosfatidilinosítoles. Los gliceroglicolípidos son típicos de las membranas plasmáticas de las plantas. Sin embargo, la mayoría de los glúcidos de membrana se encuentran asociados a las proteínas, denominadas glicoproteínas. Mientras que prácticamente todas las proteínas contienen sacáridos unidos, sólo un 5 % de los lípidos los poseen. Al conjunto de glúcidos localizados en la membrana plasmática se les denomina glicocálix. En algunos tipos celulares la cantidad de glúcidos que se encuentran en la superficie celular es tan grande que puede observarse con el microscopio electrónico. En algunas células como en los enterocitos el glicocálix se puede extender más de 1 μm desde la membrana celular. La célula queda así recubierta por una envuelta de glúcidos que representa entre el 2 y el 10 % del peso de la membrana plasmática. El grado de desarrollo del glicocálix depende del tipo celular.

No se puede considerar a los glúcidos como moléculas inertes sino que tienen papeles importantes en el funcionamiento celular, fundamentalmente actúan como lugares de reconocimiento y unión. Por ejemplo, los grupos sanguíneos vienen determinados por glúcidos de la membrana, lo que implica que tienen capacidad de respuesta inmunitaria. Cuando se produce una infección, las células endoteliales próximas exponen una serie de proteínas llamadas selectinas que



Esquema de algunas moléculas glicosidadas de la membrana plasmática. Los glicolípidos son principalmente esfingolípidos con diferente composición de glúcidos. Algunos proteoglicanos tienen su parte proteica insertada entre las cadenas de ácidos grasos. Numerosos glúcidos de la membrana forman parte de las glicoproteínas,

reconocen y unen sacáridos de los linfocitos circulantes en el torrente sanguíneo y permiten su adhesión y el cruce del propio endotelio para dirigirse hacia la zona infectada. El reconocimiento celular mediado por los glúcidos es también muy importante durante el desarrollo embrionario. Son también unos de los principales lugares de reconocimiento por parte de los patógenos para unirse e infectar a las células. Los virus como el de la gripe, bacterias como las *E. coli* patógenas y protozoos patógenos deben adherirse a la superficie celular para infectar, de otra manera serán barridos por los mecanismos de limpieza del organismo. Estos organismos patógenos poseen unas proteínas de membrana denominadas lectinas que tienen afinidad por determinados azúcares o cadenas de azúcares y por tanto sólo reconocerán a las células que los posean. La selectividad en la infección de determinados tipos celulares depende de la composición de azúcares de su glicocálix. Existen diferencias entre los glúcidos de las membranas de vertebrados, invertebrados y protozoos.

PERMEABILIDAD, FLUIDEZ Y HETEROGENEIDAD

La composición química de las membranas hace que posean unas propiedades esenciales para las funciones que desempeñan en la célula. Podemos agrupar dichas propiedades en cinco: semipermeabilidad, asimetría, fluidez, reparación y renovación.

Semipermeabilidad

Esta propiedad es consecuencia del ambiente hidrófobo interno de la membrana creado por las cadenas de ácidos grasos de los lípidos, difícil de cruzar por las moléculas con carga eléctrica neta. Esto permite a las membranas crear compartimentos intracelulares o mantener separados el medio intracelular del extracelular y, por tanto, impedir la libre difusión de diversos tipos de moléculas a su través. Sin embargo, la permeabilidad es selectiva. Las variables que más influyen en la difusión pasiva son la polaridad y el tamaño de la molécula. Así, moléculas pequeñas sin carga, por ejemplo el CO_2 , N_2 , O_2 , o moléculas con alta solubilidad en grasas como el etanol cruzan las membranas prácticamente sin oposición, por un proceso de difusión pasiva. La permeabilidad de la membrana es menor para aquellas moléculas con cargas pero globalmente neutras (el número de cargas negativas iguala al de cargas positivas) como el agua o el glicerol. Se podría pensar que el agua difunde libremente por las membranas pero no es así y por ello en determinadas membranas existen unas moléculas



El cruce de la membrana por parte de las moléculas depende de su tamaño y de sus características eléctricas (Modificado de Alberts et al., 2002).

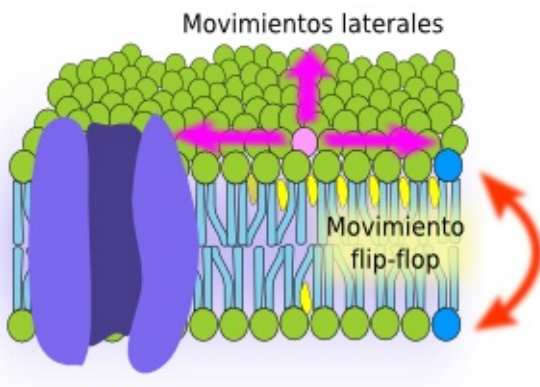
denominadas acuaporinas que facilitan el cruce de la membrana por parte del agua. Es menor aún la capacidad de atravesar la membrana para moléculas grandes neutras pero con cargas, como la glucosa. Sin embargo, es altamente impermeable a los iones y a las moléculas que

también carga neta. Algunos valores del coeficiente de permeabilidad a través de membranas por difusión pasiva son: O_2 : 2.3 cm/s, CO_2 : 0,35 cm/s, H_2O : 0,0034 cm/s, glicerol: 10⁻⁶ cm/s, sodio y potasio: 10⁻¹⁴ cm/s.

La desigual distribución de iones y moléculas entre ambos lados de la membrana es la base para la creación de los gradientes químicos y eléctricos. La medida de esa diferencia de concentración de cargas es lo que se llama potencial de membrana, que se usa para muchas funciones celulares, como por ejemplo la síntesis de ATP o la transmisión del impulso nervioso. La semipermeabilidad de la membrana también permite el fenómeno de la ósmosis, es decir, el flujo de agua hacia donde más concentración de solutos haya. Las células vegetales deben su crecimiento a este proceso. Como veremos más adelante, las moléculas que no cruzan las membranas libremente son interesantes para las células puesto que la variación de sus concentraciones a un lado u otro de la membrana puede actuar como señales o como herramientas. Por ello se han inventado proteínas integrales de membrana que permiten selectivamente el paso de estas sustancias de un lado al otro. Por ejemplo, la contracción muscular se debe a una rotura de ese gradiente eléctrico.

Fluidez y heterogeneidad

Es la capacidad de una molécula que forma parte de una membrana para desplazarse por ella. Las membranas son fluidas, prácticamente son láminas de grasa, donde las moléculas se encuentran en un estado de líquido viscoso. Esto implica que, en teoría, las moléculas podrían difundir y desplazarse por ella sin restricciones. Consideremos un glicerofosfolípido que está situado en la membrana plasmática en su monocapa externa. Tendría dos posibilidades de movimiento: uno lateral donde se desplazaría entre las moléculas contiguas, y otro en el que saltaría a la monocapa interna, movimiento denominado "flip-flop". Los dos tipos de movimientos se han demostrado experimentalmente en membranas artificiales pero el primero es mucho más frecuente que el segundo. Una molécula lipídica puede recorrer 30 micras en unos 20 segundos por difusión pasiva lateral, es decir, podría dar la vuelta a una célula de tamaño medio en aproximadamente un minuto. Sin embargo, los saltos

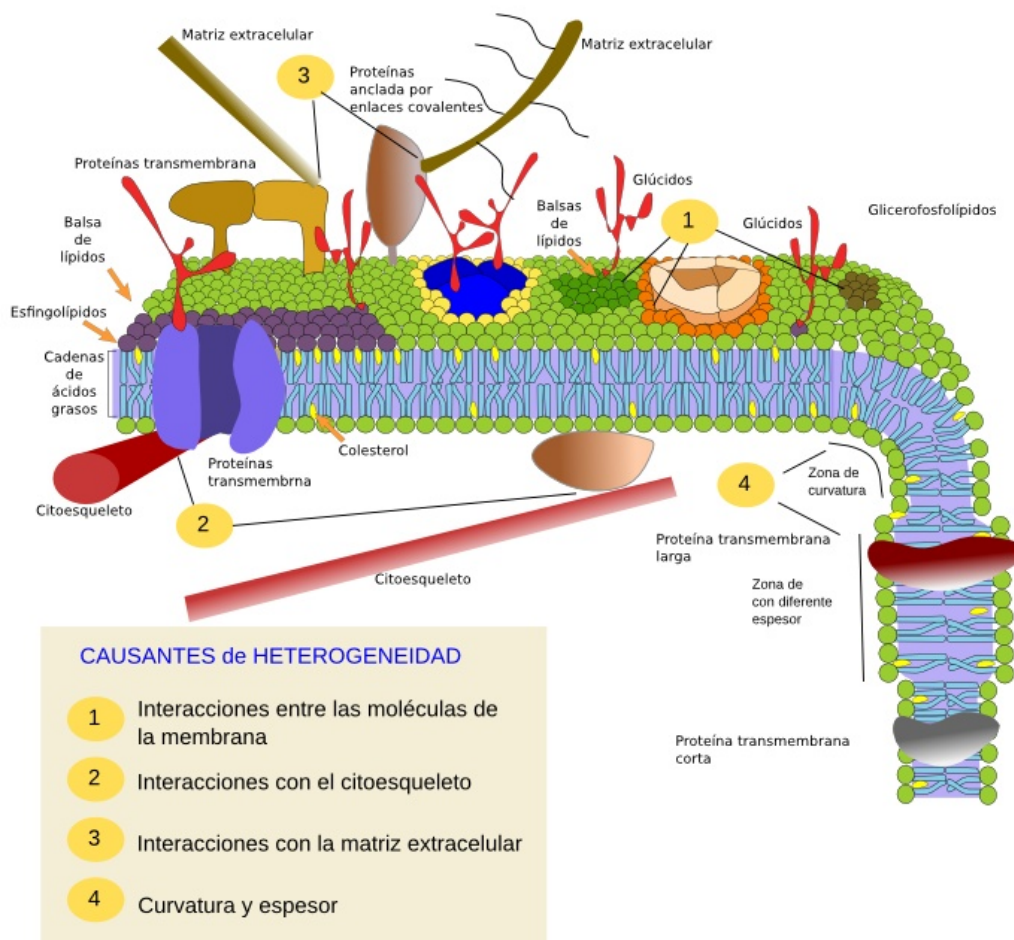


Movimientos que pueden sufrir los lípidos en las membranas gracias a su fluidez. Los movimientos flip-flop son muy raros para los lípidos y no se han documentado para las proteínas.

entre monocapas son muy infrecuentes y se estima que la posibilidad de que le ocurra a un lípido es de una vez al mes debido a que las cabezas polares de los lípidos se encuentran con la barrera de las cadenas de ácidos grasos. El colesterol posee, sin embargo, la capacidad de hacer movimientos "flip-flop" con relativa facilidad.

La fluidez de la membrana puede variar con la composición química de sus componentes. Así, generalmente, la menor longitud o la mayor cantidad de enlaces insaturados de las cadenas de ácidos grasos hacen que las membranas sean más fluidas. El colesterol también influye en la fluidez de la membrana, pero su efecto depende de las condiciones de temperatura y composición lipídica de la membrana. En general se puede decir que mayor concentración de colesterol disminuye la fluidez de la membrana plasmática (aunque a bajas temperaturas favorece la fluidez). Por tanto, las células pueden alterar la fluidez de sus membranas modificando la composición química de éstas. Por ejemplo, algunas bacterias son capaces de aumentar la concentración de ácidos grasos insaturados (dobles enlaces) a temperaturas bajas, mientras que cuando suben los cambian por ácidos grasos saturados. La bajada de la temperatura disminuye la fluidez de la membrana.

Debido a la fluidez de la membrana podría pensarse que las moléculas están distribuidas al azar y que por

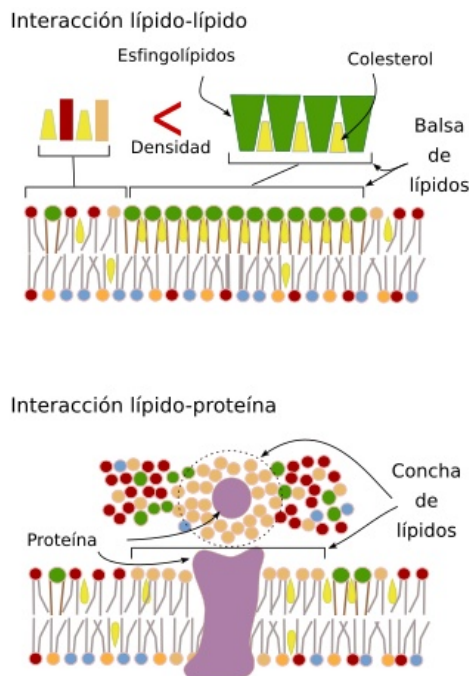


Modelo de membrana actualizado con las posibles causas que generan dominios de membrana.

tanto la membrana sería homogénea en cuando a composición molecular en cualquier lugar de su superficie. Esto no es así y hay diversas restricciones a las movilidad lateral de las moléculas que hacen que la membrana tenga dominios con composiciones moleculares diferentes. Las restricciones pueden ser causadas por diferentes mecanismos como interacción con moléculas del citoesqueleto o la matriz extracelular, interacciones moleculares entre las propias moléculas de la membrana, densidad (menor fluidez local), concentración de cargas eléctricas, grado de curvatura de la membrana o espesor de la misma.

Una restricción al movimiento de las moléculas en las membranas de las células se debe a las interacciones y asociaciones moleculares entre las propias moléculas de las membranas. Esto afecta tanto a proteínas como a los lípidos y crea dominios, distribución heterogénea de moléculas en las membranas.

Los esfingolípidos y el colesterol se pueden asociar entre sí espontáneamente haciendo que su movilidad disminuya y por tanto se conviertan en una región

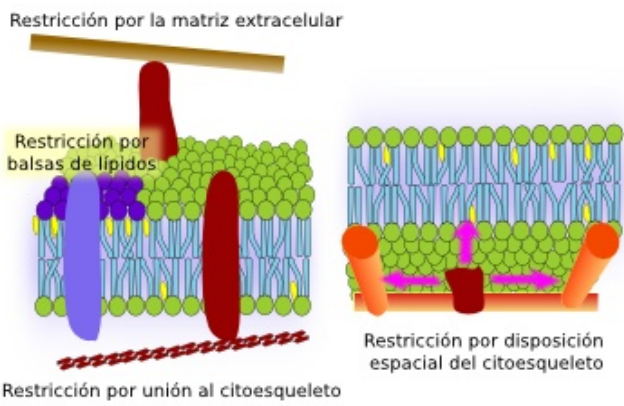


Las interacciones entre lípidos, sobre todo esfingolípidos y colesterol, pueden crear zonas de mayor densidad lipídica. También la interacción entre proteínas y ciertos lípidos pueden crear zonas o conchas de lípidos característicos alrededor de las proteínas.

membranosa más densa que el resto, como si de una balsa en un mar se tratara. Se cree que estas asociaciones, denominadas balsas de lípidos ("lipid rafts"), son muy abundantes y dinámicas y hacen que las membranas celulares sean en realidad un mosaico de dominios más densos que viajan entre los glicerofosfolípidos, más fluidos. Hay experimentos que apoyan la idea de que ciertas proteínas tendrían mayor afinidad por estas balsas y por tanto viajarían en el interior de ellas. Este confinamiento de proteínas en dominios celulares es importante puesto que permitiría agrupar o segregar conjuntos de proteínas que favorecerían o no el inicio de cascadas de señalización intracelulares. Además, se postula que la alta concentración de ciertos tipos de lípidos en dichas balsas crea un ambiente químico propicio para determinadas reacciones químicas o interacciones moleculares. Por ejemplo, se cree que la infección de los linfocitos por parte del virus del SIDA necesita la existencia de dichas balsas de lípidos. En cualquier caso tales dominios de esfingolípidos y colesterol sólo se han postulado para la monocapa externa de la membrana plasmática, aunque también se propone su existencia en las membranas de los orgánulos celulares donde algunas funciones del propio orgánulo estarían segregadas en distintos dominios de sus membranas.

Las proteínas integrales o asociadas a la membrana también pueden interactuar entre sí y pueden ensamblarse en estructuras macromoleculares que pueden favorecer la transmisión de señales, reconocimiento celular, activación enzimática, movimiento celular, etc. También hay proteínas multiméricas que sólo son activas cuando tienen todas sus subunidades asociadas entre sí. Por ejemplo, el receptor de la insulina está compuesto por cuatro subunidades. Por supuesto, también hay interacciones entre lípidos y proteínas que crean dominios de membrana.

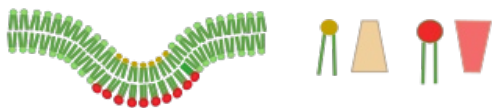
Las proteínas integrales de membrana también tienen la posibilidad de una libre difusión lateral. Pero se ha comprobado que las proteínas tienen numerosas restricciones a la movilidad, principalmente por culpa de las interacciones de sus dominios intra y extracelulares con moléculas del citoesqueleto y de la matriz extracelular, respectivamente. Estas interacciones anclan por tiempos más o menos prolongados las proteínas de membrana a lugares



Los movimientos de las moléculas pueden estar restringidos por las interacciones directas con la matriz extracelular, con el citoesqueleto, aunque también se pueden limitar los movimientos por la inclusión en las balsas de lípidos o por la disposición del citoesqueleto (imagen de la derecha).

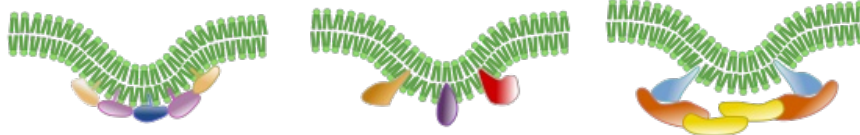
concretos de la superficie celular. Las células tienen otros mecanismos para confinar proteínas a determinados dominios celulares. Por ejemplo, en las

Lípidos



Estructura espacial de lípidos

Proteínas de membrana

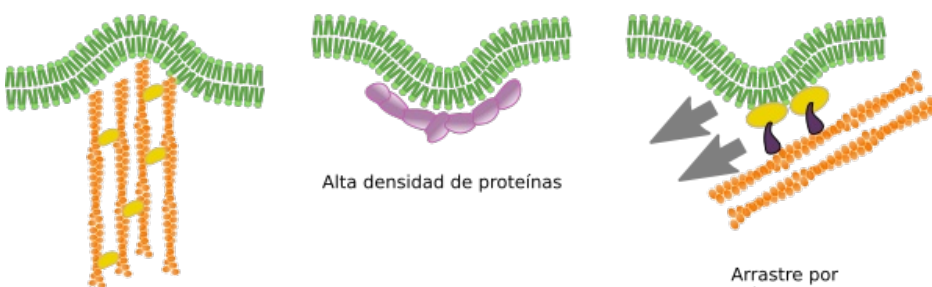


Atracción y falta de espacio

Inserciones en forma de cuña

Interacciones con proteínas externas

Proteínas externas a la membrana



Polimerización de filamentos de actina

Alta densidad de proteínas

Arrastre por proteínas motoras

células epiteliales del digestivo ciertos transportadores y enzimas están localizados sólo en la zona apical y otros en la basal gracias al cierre a modo de cinturón que realizan las uniones estrechas, como vimos en el capítulo dedicado a la matriz extracelular. Tal asimetría es esencial para el funcionamiento de la célula epitelial.

Curvar una membrana es otra manera de crear dominios, y esta curvatura puede ser el proceso inicial de la formación de una vesícula, la extensión de una expansión celular, el cambio o crecimiento de un orgánulo, o simplemente un pliegue que actúa como barrera a las difusión lateral de moléculas.

La maquinaria necesaria para curvar una membrana requiere a su vez un dominio de membrana para llevarlo a cabo. Determinadas composiciones lipídicas o zonas con diferente carga eléctrica son sitios de atracción para la maquinaria. Los fosfoinosítidos son lípidos que participan en este reclutamiento, particularmente PIP2 y PIP3. Son apropiados para esto puesto que su cabeza puede cambiar en carga y

estructura mediante modificaciones químicas locales. Estos lípidos son a su vez mantenidos en el sitio por afinidad con las proteínas reclutadas. La creación inicial de un dominio para curvar una membrana ocurre también con la fosfatidil serina, la cual, cuando cambia de hemicapa por acción de las flipasas, es capaz de ayudar a generar curvatura, y es retenida por proteínas como la caveolina. Los filamentos de actina pueden también controlar la difusión de lípidos, además de proteínas, creando barreras a modo de vallas en superficie citosólica de la membrana, creando así dominios de lípidos sin la intervención del colesterol o los esfingolípidos.

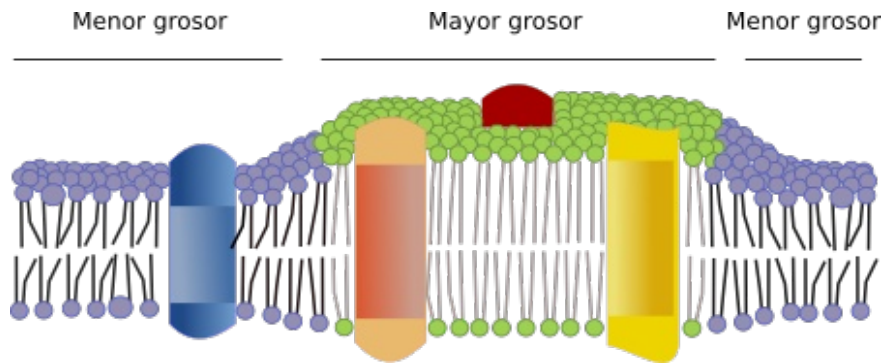
Algunos mecanismos moleculares que curvan las membranas de las células.

Los microdominios de

lípidos atraen a las proteínas que realmente curvan a las membranas de manera efectiva. Hay proteínas especializadas en crear curvatura de membranas. El dominio proteico BAR (Bin/amphiphysin/Rsv161) es uno de ellos. Lo hace de dos maneras: mediante la creación de un andamiaje curvado sobre el que descansa la membrana o mediante inserciones de secuencias de aminoácidos en la membrana a modo de cuñas. Otros ejemplos son las caveolinas que también generan curvatura para formar caveolas, las tetraspaninas que generan túbulos en las membrana, los ESCRT que son responsables en los endosomas de crear las vesículas de los cuerpos multivesiculares, etcétera. Por último, los filamentos de actina son unas auténticos curvadores de membranas mediante polimerización, mediante la cual empuja a la membrana plasmática hacia afuera creando

expansiones celulares. Muchas de las proteínas capaces de curvar la membrana son también unas activadoras de la polimerización de filamentos de actina.

Otros dominios físicos de las membranas, aunque creados por moléculas presentes en la propia membrana como las proteínas transmembrana, son regiones de diferente espesor o altura. Son formados por proteínas transmembrana que tienen del dominio hidrofóbico más largo de lo habitual y por tanto se acomodan mejor en la membrana cuando se rodean de lípidos con cadenas de ácidos grasos largos. Estas agrupaciones de lípidos y proteínas crean áreas de mayor grosor que excluyen a otras proteínas con secuencias de aminoácidos hidrofóbicos más cortas o a lípidos con cadenas de ácidos grasos con menos átomos de carbono.



Dominio de membrana creado por diferencias de espesor.

ASIMETRÍA, REPARACIÓN, FUSIÓN

Las membranas celulares están formadas por una bicapa lipídica con dos hemicapas. En las membranas de los orgánulos y en la plasmática existe una hemicapa orientada hacia el citosol y otra orientada hacia el interior del orgánulo o al exterior celular, respectivamente. La composición en lípidos, glúcidos y proteínas periféricas es distinta en ambas hemicapas. Además, las proteínas transmembrana tienen una orientación precisa. Esta desigual distribución de moléculas entre ambas hemicapas se denomina asimetría de membrana, y se conocía incluso antes de formularse el modelo de mosaico fluido de la membrana en 1972.

La generación y mantenimiento de esta asimetría es esencial para la célula. En la membrana plasmática, la hemicapa orientada hacia el exterior contiene una mayoría de los lípidos que poseen colina, como la fosfatidilcolina y la esfingomiélin, mientras que la fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y la fosfatidilserina se localizan en la hemicapa interna. Esto es interesante porque crean una distribución diferente de cargas entre ambas superficies de la membrana, que contribuye al potencial de membrana. Se ha visto que en ausencia de iones la membrana plasmática es capaz de producir un potencial de membrana por sí misma debido a la mayor concentración de cargas negativas de la monocapa interna. Además, esta asimetría facilita la asociación específica de proteínas que necesitan un ambiente eléctrico determinado y que es aportado por la naturaleza química de las cabezas de los lípidos. Otro ejemplo es el lípido fosfatidil inositol, localizado en la hemicapa interna, que al ser modificado por ciertas fosfolipasas se divide en dos moléculas, una de las cuales viaja por el citosol y actúa como segundo mensajero. También son importantes las propiedades físicas que tal asimetría aporta a las membranas y, por ejemplo, parece que una determinada composición lipídica de la hemicapa citosólica facilita la formación de vesículas hacia el citosol, es decir, se curva más fácilmente hacia el citosol.

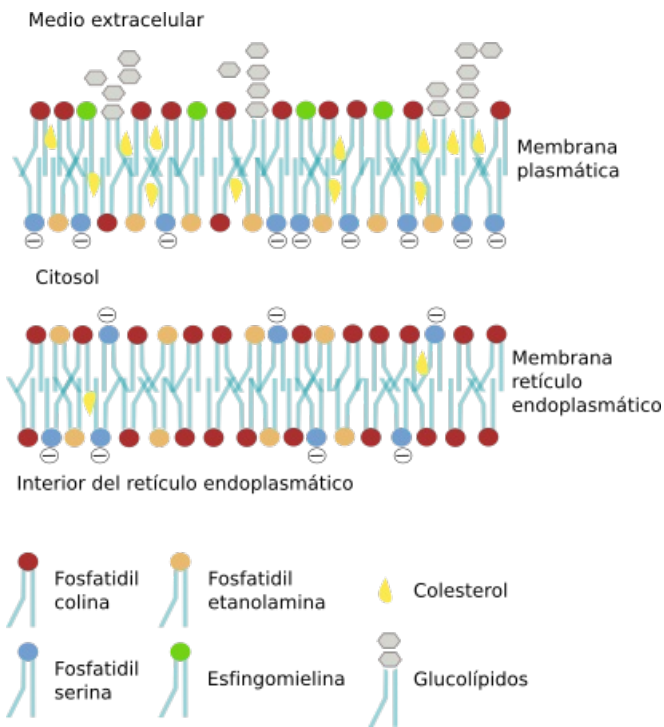
La rotura de esta asimetría lipídica funciona a veces como una señal de que hay alteraciones en la célula. Por ejemplo, las células que sufren apoptosis, muerte celular programada, exponen rápidamente la

fosfatidilserina en la monocapa externa y esto es una señal para que los macrófagos eliminen esa célula. De hecho, en la membrana plasmática de las células sanas hay proteínas "patrullando" en la membrana plasmática que cuando detectan una fosfatidilserina en la monocapa externa la devuelven rápidamente a la interna. También es importante la rotura de la asimetría de los lípidos en los eritrocitos para el inicio de la coagulación sanguínea. Incluso algunos virus con membrana exponen en su monocapa externa fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina para ser incorporados a las células con más facilidad por macropinocitosis o fagocitosis.

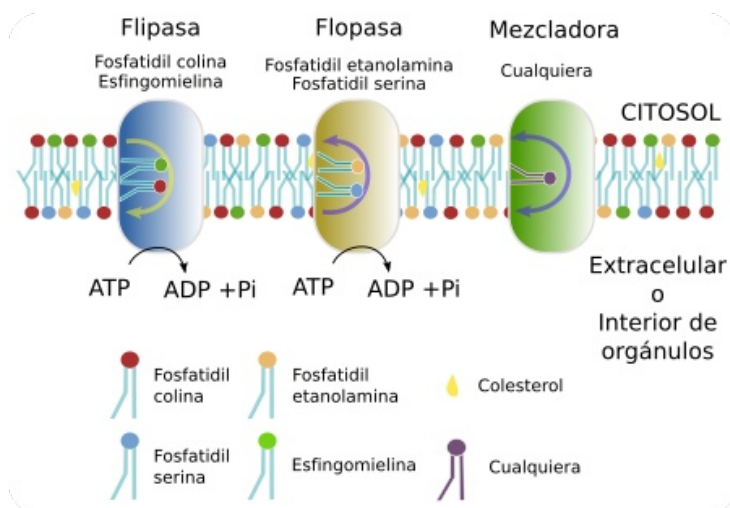
Aunque cuando se habla de asimetría estamos refiriéndonos sobre todo a los lípidos, también hay una distribución u organización desigual de los glúcidos y de las proteínas entre las dos monocapas de las membranas celulares. Los glúcidos se localizan preferentemente en la hemicapa externa de la membrana plasmática formando el glicocálix, y en la no citosólica de los lisosomas y endosomas, como veremos más adelante. Esto hace que actúen como centros de reconocimiento y protección para las células. Las proteínas también tienen una orientación precisa en la membrana, con un dominio citosólico y otro extracelular o en el interior de los orgánulos. Esto es claro cuando observamos a los receptores de la membrana plasmática, los cuales tienen que tener su centro de reconocimiento orientado hacia el lado extracelular.

¿Dónde y cómo se produce la asimetría?

Lípidos. La distribución asimétrica de los lípidos se produce principalmente en el aparato de Golgi y en otros compartimentos celulares. Curiosamente, en el retículo endoplasmático, donde mayoritariamente se sintetizan los lípidos, hay una distribución muy parecida entre las dos hemicapas. Para los lípidos con cabeza polar grande es difícil cruzar de una hemicapa a la otra (movimiento del tipo "flip-flop") por la barrera que supone el ambiente hidrófobo que generan las cadenas de ácidos grasos. Sin embargo, para otros lípidos con zona polar poco voluminosa, como el colesterol, diacilglicerol, ceramida o ácidos grasos protonados, el cambio entre monocapas es muy



La distribución y organización de las moléculas en las dos hemicapas de las membranas puede ser diferente. Esto es claro para los lípidos en la membrana plasmática (arriba), pero no tanto en la del retículo endoplasmático (abajo). Sin embargo, las proteínas se orientan y disponen de manera asimétrica tanto en las membranas del retículo como en la plasmática. Se indica la carga negativa de la fosfatidil serina para mostrar la diferente distribución de cargas entre ambas monocapas de la membrana plasmática, pero no corre lo mismo en la membrana del retículo endoplasmático.



Proteínas encargadas de redistribuir los diferentes lípidos entre las dos monocapas de las membranas. La localización de estas proteínas varía entre orgánulos y entre tipos celulares. Flipasas, flopasas son en realidad dos familias de proteínas cuyos miembros se distribuyen diferencialmente. (Modificado de Quazi y Molday, 2011).

frecuente. Los glicerofosfolípidos de cabezas polares grandes pueden salvar la barrera hidrófoba de los ácidos grasos mediante unos transportadores específicos, o traslocasas, localizados en las membranas. Hay tres tipos: flipasas, flopasas y mezcladores ("scramblases"). Estas proteínas se encargan de transportar glicerofosfolípidos entre las dos hemicapas y generar asimetría. Las flipasas transportan lípidos hacia la hemicapa interna, las flopasas hacia la hemicapa externa y las mezcladoras en ambas direcciones. Las mezcladoras no necesitan ATP para llevara cabo su función. Esta desigual distribución de los lípidos se mantiene por la propia dificultad de los movimientos "flip-flop". Por ejemplo, los esfingolípidos, que no son translocados, permanecen en la monocapa donde se sintetizan: la interna del aparato de Golgi, que se será posteriormente la externa de la membrana plasmática. Más del 80 % de los esfingolípidos de la membrana plasmática se localizan en la monocapa externa.

Estas proteínas se distribuyen desigualmente por las diferentes membranas de la célula para aportar a cada membrana su asimetría lipídica característica. Incluso dentro de una misma familia puede haber subtipos con diferente regulación. Como se mencionó antes, la apoptosis provoca la rotura de la asimetría de la membrana plasmática que desencadena la fagocitosis de la célula. Esta rotura se debe a una activación puntual de una proteína mezcladora que se encuentra en dicha membrana. Sin embargo, otra proteína mezcladora que actúa en el retículo endoplasmático está funcionando siempre, y por eso las dos hemicapas de este orgánulo son muy parecidas. Otro ejemplo, en la membrana del eritrocito hay proteínas mezcladoras que se activan con la entrada masiva de calcio y favorecen la coagulación sanguínea.

Glúcidos. La distribución de los glúcidos, localizados sobre todo en la hemicapa externa de la membrana plasmática, se produce durante su síntesis, primero en el retículo endoplasmático y posteriormente en el aparato de Golgi.

Proteínas. La asimetría de las proteínas se produce durante su síntesis en el retículo endoplasmático, aunque las proteínas asociadas a la cara citosólica se sintetizan en el citosol.

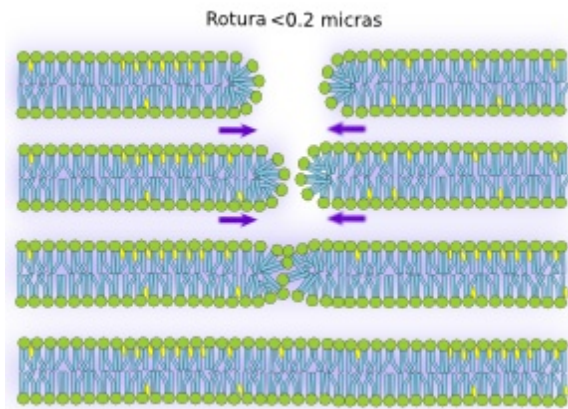
Rotura y fusión de membranas

Una de las propiedades de las membranas más útiles para la célula es la capacidad de romperse y volver a ser fusionadas. Ello permite que los compartimentos intracelulares puedan ser tremendamente plásticos, es decir, crecer, dividirse, fusionarse, liberar fragmentos en forma de vesículas membranosas en un compartimento que viajan a otro con el que se fusionan, etcétera. Ésta es la base del transporte vesicular que veremos en los apartados siguientes. Esta característica de las membranas es también necesaria durante la etapa de la mitosis denominada citocinesis donde la membrana citoplasmática debe crecer en superficie, romperse y luego fusionarse para formar dos células hijas independientes. Estos procesos de rotura y de fusión de membranas están gobernados principalmente por las proteínas, entre las que se destacan las SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor), pero también por las propiedades fisicoquímicas de los lípidos que componen las membranas.

Reparación de membranas

Numerosos procesos naturales o la manipulación experimental de las células provocan la rotura de las membranas celulares. Por ejemplo, en los tejidos vivos sometidos a tensiones hay un proceso de rotura de la membrana plasmática, como ocurre frecuentemente en las células musculares. Pero también en los experimentos de clonación se necesita meter una pipeta, la captación de vectores o ADN supone a veces la poración de las membranas celulares, la propia manipulación supone roturas de membrana. La rotura de la membrana plasmática es letal para la célula si se prolonga más de unos cuantos segundos. Las células cuentan con mecanismos para reparar estos daños y mantener así las diferencias entre el medio interno y externo. Los tejidos que no son capaces de reemplazar a sus células como es el caso del sistema nervioso, estos mecanismos de reparación son especialmente interesantes.

Una rotura de la membrana plasmática rápidamente dispara la entrada masiva de calcio en la célula, lo que produce alteraciones celulares que, si se mantiene durante mucho tiempo, desencadenan la apoptosis (muerte celular programada). Por este incremento de calcio dispara también los mecanismos de reparación. El calcio dispara numerosas vías enzimáticas en



Cuando las roturas de la membrana son pequeñas, menores a unas 0.2 micras, las propiedades moleculares de los lípidos son suficientes para cerrar el hueco (Modificado de McNeil y Steinhardt, 2003)

paralelo que confluyen en la generación de vesículas y fusión de estas para sellar la membrana. Curiosamente ni el cloro, ni el sodio, ni el potasio parecen participar en los mecanismos de reparación de las membranas.

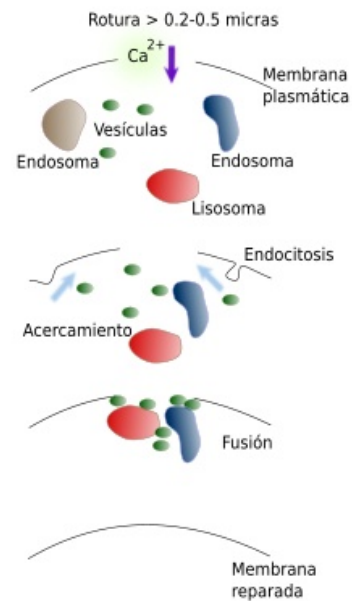
Hay dos maneras de sellar la membrana según el tipo de daño que se produzca. Cuando los daños son pequeños (normalmente menores a 0.2 μm) las propiedades de los lípidos de la membrana son suficientes para repararlos. Ello es debido a que los lípidos en el borde de la membrana adoptan una disposición inestable que fuerza a dichos bordes a encontrarse y a sellarse. La rapidez con que este proceso ocurre depende de la tensión de la membrana, que depende a su vez de los puntos de anclaje, bien al citoesqueleto o a la matriz extracelular. Cuando se produce una rotura entra calcio a favor de gradiente de concentración, lo que hace que el citoesqueleto se desorganice parcialmente en la zona dañada y su efecto sobre la membrana disminuye, se rebaja así la tensión y aumenta la velocidad de resellado. Las proteínas ESCRT, que participan en los procesos membranosos de formación de vesículas internas en los cuerpos multivesiculares, también participan en el sellado de pequeñas roturas de membrana (<100 nm de anchura).

Cuando los daños son grandes (más de 0.2-0.5 μm) los bordes rotos libres de la membrana están demasiado lejos para que puedan autosellar y se pone en funcionamiento un mecanismo de exocitosis masiva, es decir, fusión de vesículas con la membrana plasmática, aunque en este caso también incluye grandes

compartimentos membranosos. El proceso sería el siguiente: la amplia rotura produce una gran entrada de calcio, éste provoca la formación y fusión de compartimentos membranosos próximos al lugar de la rotura, las cuales terminarán por fusionarse con los bordes de la membrana plasmática. Entre los compartimentos implicados en la fusión estarían los endosomas, los lisosomas, vesículas próximas y otros compartimentos especializados de distintos tipos celulares. Los lisosomas parecen especialmente importantes en este proceso. La endocitosis en la propia célula y la desorganización de las cisternas del retículo ayudarían también a crear compartimentos que se fusionarían con la zona de rotura. El calcio también activa a enzimas proteasas que favorecen el proceso de sellado, probablemente porque eliminan el citoesqueleto, lo que favorece el movimiento de los compartimentos membranosos en la zona de rotura. Se ha propuesto que el mecanismo de fusión de membranas desarrollado por los eucariotas fue en realidad inventado para reparar las roturas que se producían en las membranas de las primeras células. Estos mecanismos se usaron después para el tráfico intracelular.

El mecanismo propuesto según el cual se forma un gran compartimento por la fusión de vesículas internas, y es éste el que se fusiona con la zona rota, propuesto por McNeil, no tiene soporte experimental. No se ha observado en microscopía electrónica y las mediciones eléctricas sugieren que el proceso de sellado es un mecanismo progresivo. Además, el sellado es más rápido en aquellas células con muchos compartimentos.

Las células y los tejidos tienen mecanismos para adaptarse a las tensiones mecánicas repetitivas: la matriz extracelular se especializa, aumentan los complejos de unión, aumentan los filamentos intermedios del citoesqueleto, aumenta las dimensiones y el número de compartimentos membranosos



Cuando las roturas de la membrana son grandes, más de 0.2-0.5 micras, ocurre una gran entrada de calcio que dispara procesos similares a los de la exocitosis. Los orgánulos próximos son conducidos a la zona del daño, se fusionan con la membrana plasmática.

celulares, etcétera. En los cultivos celulares se pueden estudiar las respuestas de las células a las tensiones mecánicas. Se ha comprobado que ante un estiramiento del 10-15% las células aumentan su superficie de membrana por fusión de compartimentos internos. Esto ocurre normalmente en las células de la vejiga urinaria, que sufren grandes variaciones de tensión. Cuando las células en cultivo son estiradas dos veces, en la segunda se produce una reparación más rápida que en la primera. Se observa que la cantidad de vesículas producidas por el aparato de Golgi es mayor de lo normal, por lo que la célula puede responder con mayor eficacia. La sujeción de la células a la matriz extracelular también se ve reforzada. Así, las proteínas del citoesqueleto y de la matriz extracelular se incrementan en número para adaptarse a las tensiones mecánicas repetitivas.

SÍNTESIS

El origen de las moléculas que forman parte de las membranas lo trataremos con más detalle cuando hablemos de los orgánulos que las producen. Así, la síntesis de lípidos se estudiará cuando hablemos del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, la de las proteínas cuando nos centremos en el retículo endoplasmático rugoso y los glúcidos cuando abordemos el aparato de Golgi. Asimismo, en el apartado dedicado a cada orgánulo membranoso de la célula estudiaremos cómo y de dónde proceden las moléculas que lo forman. Aquí haremos una síntesis.

Las membranas están en perpetua renovación, sus moléculas son degradadas y sintetizadas de nuevo continuamente. Mediante marcaje de aminoácidos se ha comprobado que las proteínas de alto peso molecular de la membrana plasmática se renuevan cada 2-5 días, mientras que las de bajo peso molecular lo hacen cada 7-13 días. Los lípidos lo hacen cada 3-5 días. La mayoría de los componentes de las membranas celulares se sintetizan en el retículo endoplasmático. Esto es cierto para las proteínas y para la mayoría de los lípidos, mientras que algunos lípidos y la mayor parte de los glúcidos son sintetizados en el aparato de Golgi. El transporte de estas moléculas desde el retículo endoplasmático o desde el aparato de Golgi hasta su destino final sigue generalmente las rutas del tráfico vesicular, que son aquellas que comunican los compartimentos celulares membranosos mediante vesículas. Sin embargo, los lípidos también se pueden transportar mediante proteínas transportadoras o contactos directos entre membranas.

El retículo fabrica proteínas y lípidos para sí mismo, para la envuelta nuclear, que en realidad es una continuación de las membranas del propio retículo, para el aparato de Golgi, para los endosomas, para los lisosomas, para la membrana plasmática y para las propias vesículas que sirven de transportadores. El retículo también fabrica lípidos para otros orgánulos que quedan fuera de la ruta vesicular como son las mitocondrias y los cloroplastos, los cuales reciben los lípidos gracias a proteínas transportadoras o por contactos directos de sus membranas. Algunos de los lípidos de los compartimentos que participan en el

tráfico vesicular, además de en vesículas, también se transportan de esta forma. Las proteínas de las membranas de las mitocondrias y de los cloroplastos se sintetizan en ribosomas libres en el citosol o son producidas por el propio orgánulo, puesto que estos dos orgánulos contienen ADN, ribosomas y toda la maquinaria para la síntesis proteica.

Merece mencionar como caso aparte a los peroxisomas. Recientemente se ha postulado que son derivados de las membranas del retículo endoplasmático, de las que se originarían por evaginación. Sin embargo, es un orgánulo que no recibe ni envía vesículas a otros orgánulos. Además, se ha demostrado que proteínas producidas por los ribosomas citosólicos forman parte de las proteínas internas de los peroxisomas. Luego las fuentes de sus moléculas de membrana son variadas.

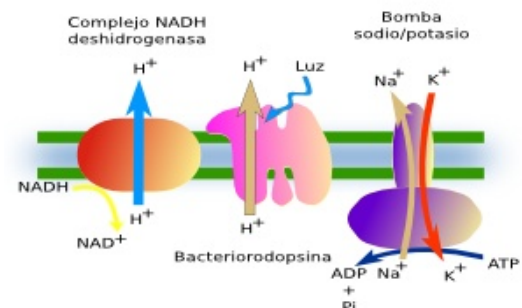
En el caso de la membrana plasmática la principal fuente de moléculas son las vesículas que se fusionan con ella. Los compartimentos que producen dichas vesículas son principalmente los endosomas y el aparato de Golgi. Pero en última instancia las proteínas y los lípidos que conforman las vesículas son sintetizados en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. Por ejemplo, el glucocálix desarrollado presente en algunas células se ensambla principalmente en el aparato de Golgi. La renovación de las moléculas de la membrana plasmática se completa con la formación de vesículas en la propia membrana que viajarán en una serie de pasos hasta los lisosomas donde serán degradadas. A veces las moléculas que se retiran de la membrana por parte de las vesículas son devueltas a ella, de nuevo en forma de vesículas, gracias a un proceso de reciclaje que tiene a los endosomas como compartimento de relevo. Esto hace que la membrana plasmática pueda variar la cantidad y proporción de sus moléculas sin la necesidad de un costoso proceso de degradación y síntesis.

Por último, las membranas de los endosomas y de los lisosomas, y de las vacuolas de las plantas provienen en gran parte de vesículas de endocitosis, pero también de vesículas enviadas por el Golgi.

TRANSPORTE

Las membranas suponen una barrera a la libre difusión de iones y moléculas cargadas eléctricamente. Sin embargo, muchas de esas moléculas son esenciales para la célula. Pensemos, por ejemplo, en la glucosa o en los iones que crean gradientes electroquímicos. Conocer el transporte de membrana no sólo es importante para saber cómo funciona una célula sino por ejemplo para sintetizar fármacos que lleguen a sus dianas en el interior de las células. Como dijimos en apartados anteriores la creación de gradientes entre ambos lados de la membrana es necesaria puesto que se usan en muchos aspectos de la fisiología celular. Aproximadamente el 10 % de los genes de una célula están relacionadas con transportadores de membrana, lo que nos da una idea de la importancia de este mecanismo para el célula. Pero para que estos gradientes sean útiles es necesario que la célula pueda crearlos, regularlos y romperlos cuando lo necesite. En la membrana existen unas proteínas especializadas tanto en el transporte de moléculas necesarias para el metabolismo como en la creación y modificación de los gradientes electroquímicos. Son proteínas transmembrana que se agrupan en tres tipos: bombas, transportadores y canales.

Las **bombas** son proteínas transmembrana que transportan iones o moléculas de un lado al otro de la membrana en contra de sus gradientes de concentración, con gasto de energía. La energía la pueden obtener de diferentes fuentes: de la luz, de reacciones de óxido-reducción o de la hidrólisis del ATP, que es lo más frecuente. Las bombas son creadoras de gradientes puesto que transforman energía química o electromagnética (luz) en gradiente electroquímico que luego será usado para otras necesidades celulares, como veremos más adelante. No existe una gran diversidad molecular de bombas y se pueden clasificar según la fuente de energía. a) Usan la luz como fuente energética. Por ejemplo, la bacteriorodopsina utiliza la luz para crear un gradiente de protones en las membranas de algunos procariontes. b) Utilizan potenciales de óxido-reducción para crear gradientes. Los complejos de las cadenas de transporte de electrones de las mitocondrias aprovechan cambios de óxido-reducción para mover protones desde la

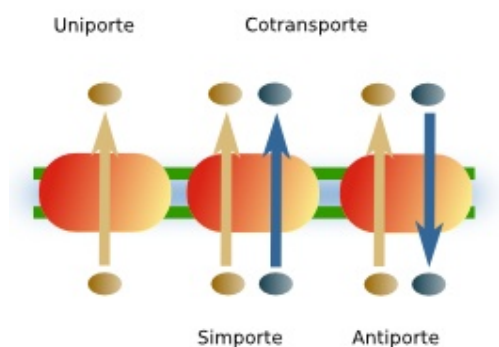


Ejemplos de proteínas que permiten el transporte de iones con gasto de energía, denominadas bombas. El primer ejemplo (más a la izquierda) es un complejo de la cadena respiratoria de las mitocondrias. A continuación una bacteriorodopsina, que usa la luz visible para mover protones a través de la membrana y por último, una bomba que intercambia sodio y potasio, ayudando a establecer los gradientes de estos iones en la membrana plasmática. (Modificado de Alberts et al., 2002).

matriz al espacio intermembranoso, entre las dos membranas. c) Usan ATP como fuente de energía. Dentro de este grupo hay varios tipos. Las hay que introducen protones en los orgánulos, como las presentes en las membranas de los lisosomas que producen pH ácidos para permitir la degradación de moléculas. A este grupo también pertenecen las ATPasas de las mitocondrias y de los cloroplastos que realizan el proceso contrario, utilizan un gradiente de protones para sintetizar ATP. Aunque también pueden consumir ATP para producir un gradiente de protones. Otro tipo de bombas que utilizan ATP transportan iones de un lado a otro de la membrana. Una de las más importantes es la ATPasa de Na^+/K^+ , responsable de la creación de los gradientes iónicos de las membranas plasmáticas y que permite la excitabilidad de las neuronas, de las células musculares, la absorción de los alimentos por las células del aparato digestivo, etcétera. Nos podemos hacer una idea de la importancia de estas bombas Na^+/K^+ en las células animales sabiendo que consumen hasta el 25 % del total del ATP celular. A este grupo pertenecen también las bombas que transportan cationes como el calcio, por ejemplo la que saca calcio del retículo endoplasmático de las células musculares en cada contracción muscular. Por último tenemos las bombas denominadas ABC que usan ATP para mover una gran variedad de moléculas entre

ambos lados de la membrana. Aparecen en todas las células conocidas y son capaces de transportar desde iones, hasta monosacáridos, aminoácidos, polisacáridos y polipéptidos.

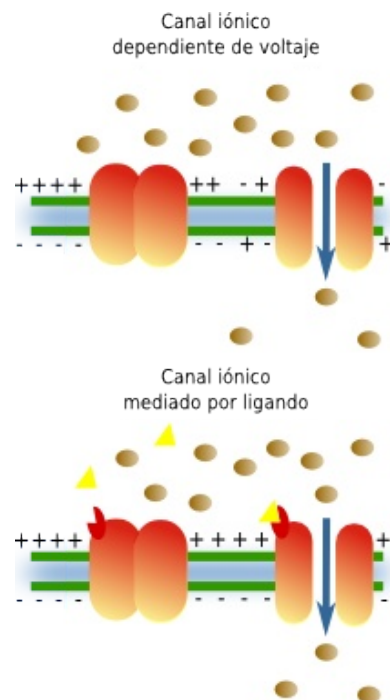
Los **transportadores** son proteínas integrales que usan gradientes electroquímicos para mover moléculas entre ambos lados de la membrana. Este tipo de movimiento se denomina difusión facilitada: difusión porque es un movimiento pasivo generado por el gradiente electroquímico existente y facilitada puesto que es el transportador el que la permite. Los transportadores son muy numerosos, más de 100 familias, y aparecen en todas las membranas de la célula. El mecanismo de transporte supone un reconocimiento de la molécula o moléculas a las que van a transportar y un cambio conformacional del transportador que posibilita el trasiego de las moléculas entre ambos lados de la membrana. El transporte puede ser de distintos tipos. El transporte uniporte supone mover una molécula a favor de su gradiente de concentración. El cotransporte permite la translación simultánea de dos moléculas entre ambos lados de la membrana. Si el sentido en el que viaja una molécula es contrario al de la otra se denomina antiporte y si las dos moléculas viajan en el mismo sentido se denomina simporte. En los movimientos de cotransporte uno de las moléculas suele viajar a favor de gradiente de concentración y utiliza esa fuerza para mover a la otra molécula que viaja en contra de su gradiente de



Esquema de los distintos tipos de transporte llevado a cabo por los transportadores. Pueden ser uniporte si transportan una sola molécula a favor de gradiente. También hay transportadores que cotransportan dos moléculas distintas aprovechando el gradiente de concentración de una de ellas. Si las dos viajan en un mismo sentido tenemos un cotransporte simporte y si lo hacen en sentido contrario antiporte (Modificado de Alberts et al., 2002).

concentración. Por ejemplo, las células cardiacas utilizan el transportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ para sacar calcio en contra de gradiente desde el citosol hacia el exterior celular aprovechando el gradiente de Na^+ , que siempre es mayor fuera de la célula que en el citosol. Los transportadores que realizan antiporte suelen intercambiar elementos parecidos: catión por catión, anión por anión, azúcar por azúcar, etcétera. Sin embargo, en el simporte se pueden transportar moléculas diferentes. Por ejemplo, en las células intestinales se emplea el gradiente de Na^+ para incorporar D-glucosa.

Los **canales** son proteínas integrales que crean poros o conductos hidrofílicos que comunican ambos lados de la membrana. Tienen la propiedad de poder abrir o cerrar dicho conducto según ciertas condiciones. Su principal función es regular los gradientes iónicos entre ambos lados de la membrana, por tanto alterar el potencial eléctrico de ésta, hecho que se transformará en información para la célula. También



Los canales iónicos son conductos hidrofílicos que permiten el paso de iones a favor de gradiente de concentración. Pueden ser canales dependientes de voltaje cuando su apertura o cierre están regulados por el potencial de la membrana o dependientes de ligando cuando es el reconocimiento de una molécula, por ejemplo un neurotransmisor, lo que provoca su apertura. (Modificado de Alberts et al., 2002).

son necesarios para la secreción o absorción de sustancias como ocurre en el riñón. En cualquier caso es siempre un transporte pasivo puesto que los iones siempre viajan a favor de gradiente de concentración y la selección de los iones por los distintos tipos de canales depende del diámetro del canal hidrofílico. Hay una gran diversidad de canales: canales de sodio, de potasio, de calcio, de cloro, incluso de agua (acuaporinas), etcétera. Como hemos dicho, la apertura o cierre del canal puede modularse. Si cambia con la

variación del potencial electroquímico de la membrana se denominan canales dependientes de voltaje. También pueden modularse por la unión de ligandos o por modificaciones covalentes, por ejemplo por fosforilación. Realizan funciones trascendentales para el organismo como la excitabilidad neuronal, contracción muscular, prevención de la poliespermia temprana (evitar que más de un espermatozoide se una a un ovocito), etcétera.

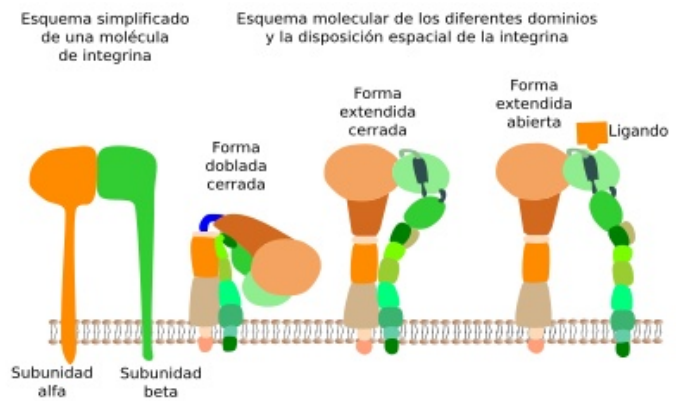
ADHESIÓN

Las células de los organismos pluricelulares se organizan en tejidos y órganos. Esta disposición depende en gran medida de su capacidad para adherirse bien a la matriz extracelular o a otras células. La adhesión no sólo sirve para anclar y situar a las células para formar andamiajes tridimensionales, sino también para comunicarse entre sí. Es decir, el grado de adhesión y a quién se adhieren las células es un tipo de información útil para la célula. La adhesión se realiza por medio de las denominadas proteínas de adhesión, las cuales se encuentran ancladas a la membrana plasmática. Hay dos tipos, aquellas que anclan la célula a la matriz extracelular y aquellas que establecen uniones directas entre dos células contiguas.

Adhesión de la célula de la matriz extracelular

Las integrinas son las moléculas más importantes en la adhesión de la célula a la matriz extracelular. Son una gran familia de proteínas presentes en prácticamente todos los animales. Son proteínas transmembrana formadas por dos subunidades (alfa y beta). En mamíferos hay 18 unidades alfa y 3 unidades beta que por combinación pueden formar hasta 24 integrinas diferentes, las cuales se expresan según el tejido o estado fisiológico de la célula. Cada una tiene 3 dominios moleculares: un dominio intracelular que contacta con los filamentos de actina del citoesqueleto, otro extracelular globular que es capaz de unirse al colágeno, fibronectinas y lamininas, y un dominio transmembrana entre las cadenas de ácidos grasos de la membrana. Su capacidad de unirse a moléculas de la matriz extracelular y al citoesqueleto permite una continuidad estructural mecánica entre el interior y exterior de la célula. Pero además permite modificar el comportamiento celular en función de las moléculas presentes en la matriz extracelular. Esto es posible porque el estado de adhesión de la integrina se transmite a su dominio citosólico, el cual interactúa con proteínas que son capaces de viajar al interior del citoplasma para afectar a rutas moleculares o viajar al interior del núcleo para alterar la expresión génica. También la célula puede modificar su capacidad de adhesión, y por tanto su movilidad, cambiando el juego de proteínas de adhesión en su superficie.

Las integrinas suelen aparecer asociadas en la membrana plasmática formando las denominadas adhesiones focales y también formar agregados mayores como son los hemidesmosomas. La fuerza de unión de una célula a la matriz extracelular depende pues de la cantidad, tipo y estado de las integrinas que presenta en su membrana plasmática.

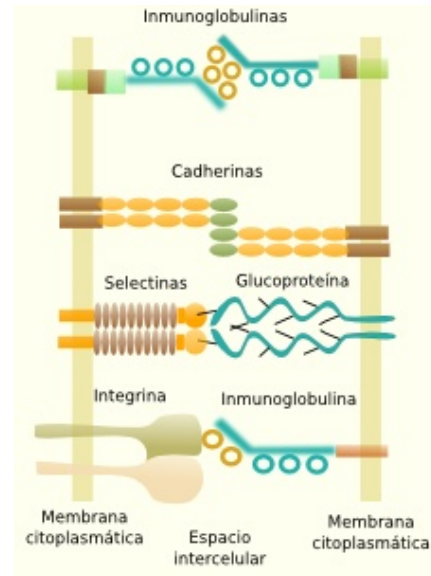


Integrinas en diferentes estado de activación (Modificado de Luo et al., 2007).

Adhesión entre células

Estas moléculas se encargan de adherir directamente unas células a otras. Hay cuatro tipos: cadherinas, inmunoglobulinas, selectinas y algunos tipos de integrinas. Las cadherinas se encuentran en la superficie de la mayoría de las células animales y forman uniones homotípicas, es decir, reconocen a otras cadherinas en la célula adyacente. Son una gran superfamilia de proteínas cuyos miembros suelen aparecer característicamente en ciertos tejidos. Así, la N-cadherina se expresa en el tejido nervioso, la E-cadherina en el tejido epitelial, etcétera. Es por ello que juegan un papel importante en la segregación de poblaciones celulares de los distintos tejidos. Son especialmente importantes durante el desarrollo embrionario. Las cadherinas son parte estructural de los desmosomas (macula adherens). Las moléculas de adhesión del tipo inmunoglobulina, también llamadas CAM (cell adhesion molecule) forman uniones homofílicas con inmunoglobulinas presentes en la célula adyacente, aunque también pueden realizar

uniones heterofílicas con otro tipo de moléculas. Es también una gran familia de proteínas con distribución específica de sus miembros en los distintos tejidos. Por ejemplo, N-CAM aparece en el sistema nervioso. Sus uniones no son tan fuertes como las de las cadherinas y parece que actúan ajustando de forma más fina la asociación entre células de un mismo tejido. Las selectinas son también proteínas de adhesión entre células, pero forman uniones heterofílicas, es decir, se unen a moléculas de diferente tipo de la otra célula, en concreto a glúcidos presentes en la célula vecina. Esto es gracias a que poseen un dominio que tiene aptencia por determinados azúcares (ácido siálico y fucosa). Son importantes en la unión de los glóbulos blancos a las paredes del endotelio cuando abandonan el torrente sanguíneo para adentrarse en los tejidos. Las integrinas, que antes vimos como moléculas que median la adhesión de las células a la matriz extracelular, también pueden mediar adhesiones célula-célula. En concreto, algunas integrinas pueden formar



Integrinas en diferentes estado de activación (Modificado de Luo et al., 2007).

uniones con algunas moléculas transmembrana del tipo de las inmunoglobulinas.

COMPLEJOS DE UNIÓN

Como hemos visto en el apartado anterior las células se anclan a la matriz extracelular y a otras células mediante unas proteínas especializadas. Las integrinas, cadherinas, selectinas e inmunoglobulinas son las más importantes. A veces se producen uniones tan especializadas y desarrolladas que forman estructuras macromoleculares denominadas complejos de unión y uniones focales, las cuales son fundamentales para mantener la cohesión de muchos tejidos, principalmente los epitelios, el tejido muscular y el nervioso.

Los complejos de unión se clasifican según su forma, las moléculas de adhesión que los componen, los elementos a los que se unen y sus interacciones con el citoesqueleto. La primera vez que se observaron fue con el microscopio electrónico y se clasificaron morfológicamente, pero fueron las técnicas de biología molecular las que permitieron desentrañar sus estructuras moleculares.

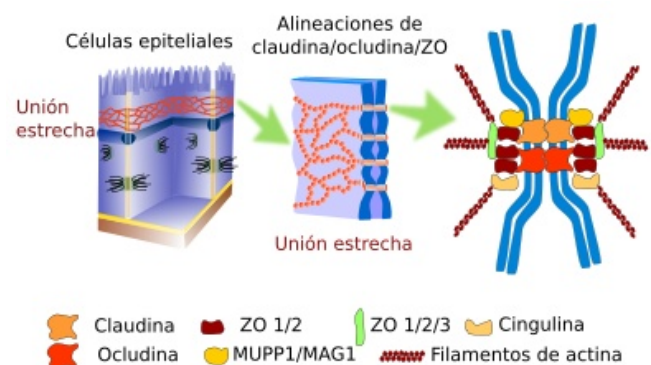
Las uniones estrechas o zonula occludens se encuentran en diferentes tipos celulares, como en las partes apicales de los epitelios, en los endotelios del sistema nervioso, o en el tejido muscular cardíaco. Establecen uniones tan fuertes y estrechas entre las células contiguas que prácticamente no dejan espacio intercelular entre sus membranas plasmáticas, limitando la difusión de sustancia solubles extracelulares.

En el caso de las células epiteliales forman una especie de cinturón que rodea todo el perímetro celular. Además de mantener cohesionadas fuertemente a las células realizan otras funciones. En los epitelios, por ejemplo en el epitelio digestivo, impiden la difusión intercelular evitando que las sustancias del interior del tubo digestivo penetren en el organismo por los espacios intercelulares. Esto obliga a las sustancias a ser captadas selectivamente por parte de las células epiteliales, donde son transformadas y liberadas al torrente sanguíneo. Pero, además, las uniones estrechas permiten la polaridad de las células epiteliales puesto que impiden la difusión lateral de moléculas insertas en sus membranas celulares. Es decir, actúan como una barrera física a la difusión lateral de las moléculas de la

membrana plasmática. Con ello se consigue una zona o dominio apical con un juego de moléculas distinto al que hay en el dominio latero-basal de la célula epitelial. Esta separación es importante para establecer un camino de captación y liberación de sustancias desde el exterior hacia el interior.

En los capilares del sistema nervioso central las células endoteliales están unidas por uniones estrechas que contribuyen a establecer la barrera hematoencefálica, la cual es un filtro importante para las moléculas que tienen intercambiarse entre la sangre y las neuronas y glía.

Las uniones estrechas están formadas por la ocludina y por una familia de moléculas denominadas claudinas, que son las proteínas transmembrana encargadas de establecer los contactos célula-célula. Las claudinas



Esquema de las uniones estrechas de las células epiteliales del digestivo. La estructura molecular parece ser similar en los distintos tipos de epitelios. (Modificado de Niessen 2007).

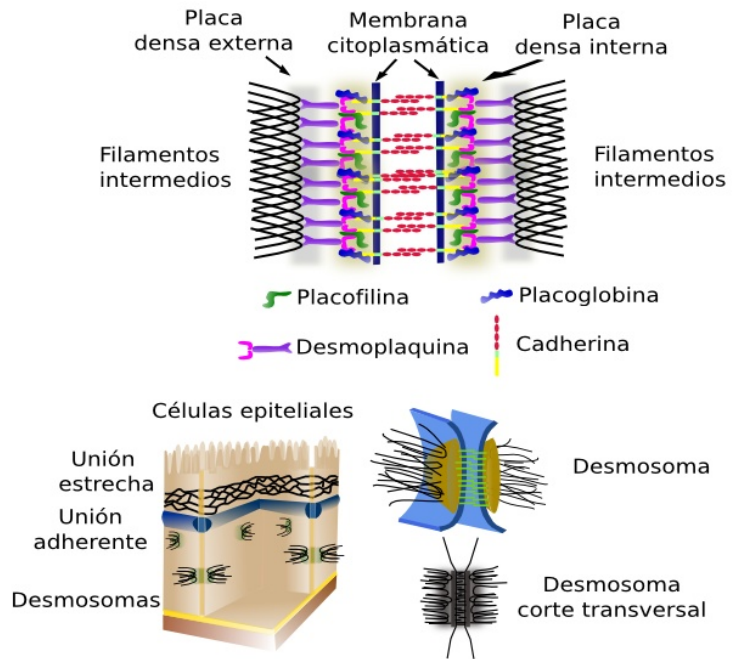
parecen ser las más importantes en el establecimiento de la unión y en estas uniones forman unos poros que dejan pasar ciertos iones por el espacio extracelular, no más de 1 nanómetro de diámetro. Hay 20 tipos de claudinas, cada una de las cuales forma uno poro extracelular distinto y así los epitelios pueden modificar la selectividad de su permeabilidad intercelular según el tipo de claudina que expresen. El dominio intracelular de estas moléculas interactúa con otras moléculas denominadas ZO, las cuales forman un

entramado que interacciona con los filamentos de actina del citoesqueleto y con otras proteínas citosólicas que desencadenan cascadas de señalización. Una observación curiosa es que las uniones estrechas parecen depender de la presencia de uniones adherentes. Así, cuando se impide la formación de uniones adherentes en una célula, ésta no es capaz de establecer uniones estrechas.

Las uniones adherentes o zonula adherens son complejos de unión que se forman en las células epiteliales y que se sitúan próximas y basales a las uniones estrechas. Su misión es unir células vecinas. Son los primeros complejos de unión que se forman durante el desarrollo de los epitelios, aparecen antes que las uniones estrechas, por lo que parecen actuar en procesos morfogenéticos durante el desarrollo embrionario. Al igual que las uniones estrechas forman una estructura a modo de cinturón en todo el perímetro celular. Las E-cadherinas son las moléculas encargadas de realizar las conexiones célula-célula con su dominio extracelular, mientras que el intracelular contacta con los filamentos de actina. En el entramado molecular que se asocia con el dominio interno de las cadherinas se encuentra la β -catenina, la cual puede desencadenar cambios en la expresión génica cuando se desplaza hasta el núcleo.

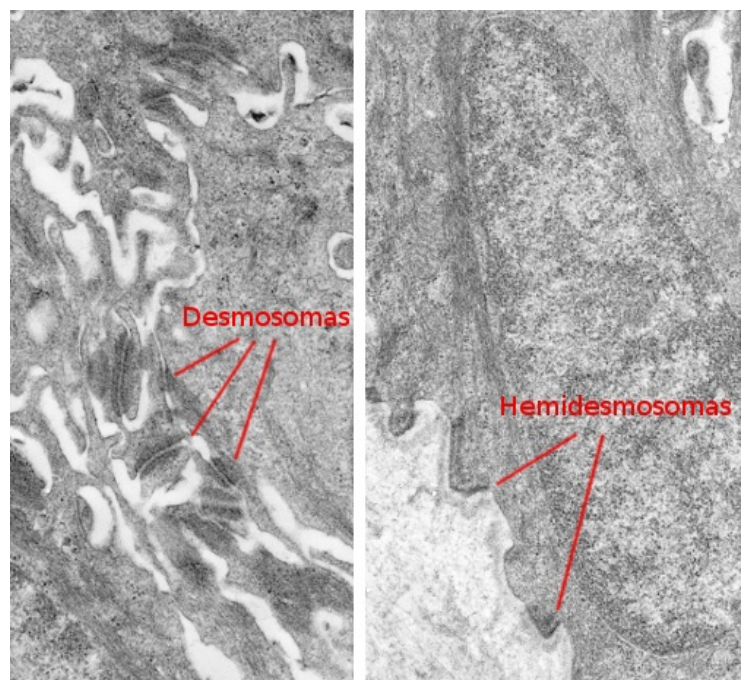
Los desmosomas o macula adherens, al contrario que los dos complejos de unión anteriores, establecen conexiones puntuales en forma de disco entre células vecinas, como si fuesen remaches. Son muy abundantes entre las células epiteliales y entre las musculares, pero también en otros tejidos como el nervioso. Las uniones entre células están mediadas por moléculas del tipo cadherinas denominadas desmogleínas y desmocollinas. El dominio intracelular de estas cadherinas contacta con los filamentos intermedios como las queratinas, gracias a proteínas intermediarias.

Los hemidesmosomas y las uniones focales establecen uniones fuertes entre las células y la matriz extracelular. En ambos casos las uniones se establecen por integrinas. Los hemidesmosomas unen las células epiteliales a la lámina basal gracias al dominio extracelular



Organización y composición de los desmosomas (modificado de Huber 2003)

de la integrina, mientras que el dominio intracelular contacta con los filamentos intermedios citosólicos. Aunque los hemidesmosomas parecen desmosomas sin una de sus mitades, molecularmente son diferentes. Las uniones focales unen a las células con diversos tipos de matrices extracelulares gracias a otro tipo de integrinas

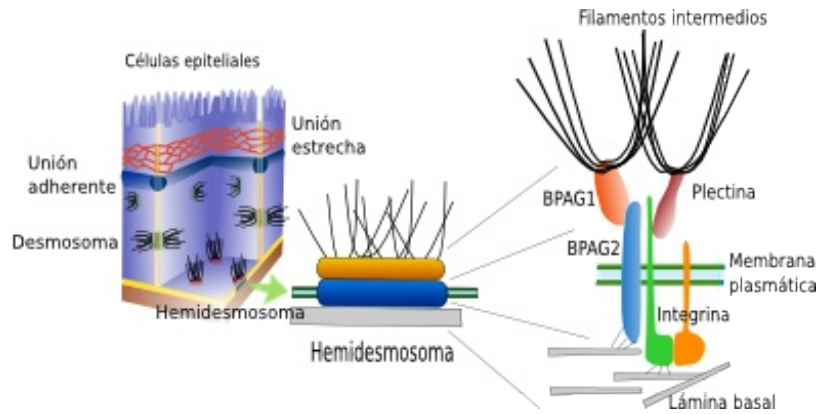


Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de la epidermis mostrando desmosomas y hemidesmosomas.

que en su dominio intracelular contacta con los filamentos de actina.

Algunos autores suelen colocar en este apartado de estructuras cohesivas macromoleculares a las uniones en hendidura. Estas son uniones entre células establecidas por unas moléculas denominadas

conexinas. Sin embargo, las uniones en hendidura no tienen como principal misión cohesionar tejidos sino permitir la comunicación directa entre citoplasmas de células vecinas, gracias a los canales que crean las conexinas. Por tanto, veremos estas estructuras cuando hablemos de la comunicación celular.



Esquema un hemidesmosoma localizado en la base de un epitelio de mamífero. (Modificado de Hahn 2001)

BIBLIOGRAFÍA

Membrana celular

Edidin M. 2003. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers . 2003. Nature reviews in molecular and cell biology. 4:414-418.

Nicolson GL. 2014. The fluid-mosaic model of membrane structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. Biochimica and biophysica acta. 1838:1451-1466.

Lípidos

Bissig C, Gruenberg J. 2013. Lipid sorting and multivesicular endosome biogenesis. Cold Spring Harbour perspectives in biology. 5:a016816.

Janmey PA, Kinnunen PKJ. 2006. Biophysical properties of lipids and dynamic membranes. Trends in cell biology. 16:538-546.

Vance JE. 2015. Phospholipid synthesis and transport in mammalian cells. Traffic. 16:1.

van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. 2008. Membrane lipids: where are they and how they behave. Nature reviews in molecular cell biology. 9:112-124.

Glúcidos

Fuster MM, Esko JD . The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. Nature reviews cancer. 2005. 5(7):526-542.

Permeabilidad, fluidez, heterogeneidad

Jarsch IK, Daste F, Gallop JL (2014). Membrane curvature in cell biology: an integration of molecular mechanisms. Journal of cell biology. 214: 275-387.

Asimetría, fusión, reparación

Bittner GD, Spaeth CS, Poon AD, Burgess ZS, McGill CH. 2016. Repair of traumatic plasmalemmal damage to neurons and other eukaryotic cells. Neuronal regeneration research 11:1033-1042.

Daleke DL. 2007. Phospholipid flippases. The journal of biological chemistry 282:821-825.

McNeil PL, Steinhardt RA. 2003. Plasma membrane disruption: repair, prevention, adaptation. Annual review in cell and development biology. 19:697-731.

Nicolson GL. 2014. The Fluid—Mosaic Model of Membrane Structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40years. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 1838(6): 1451-1466.

Quazi F, S. Molday RS 2011. Lipid transport by mammalian ABC proteins. Essays in biochemistry. 50, 265–290.

Adhesión

Hynes RO. 1999. Cell adhesion: old and new questions. Trends in neurosciences. 9(12): M33-M37.

Luo BH, Carman CV, Springer TA. 2007. Structural basis of integrin regulation and signaling. Annual review of immunology. 24: 619-647.

Complejos de unión

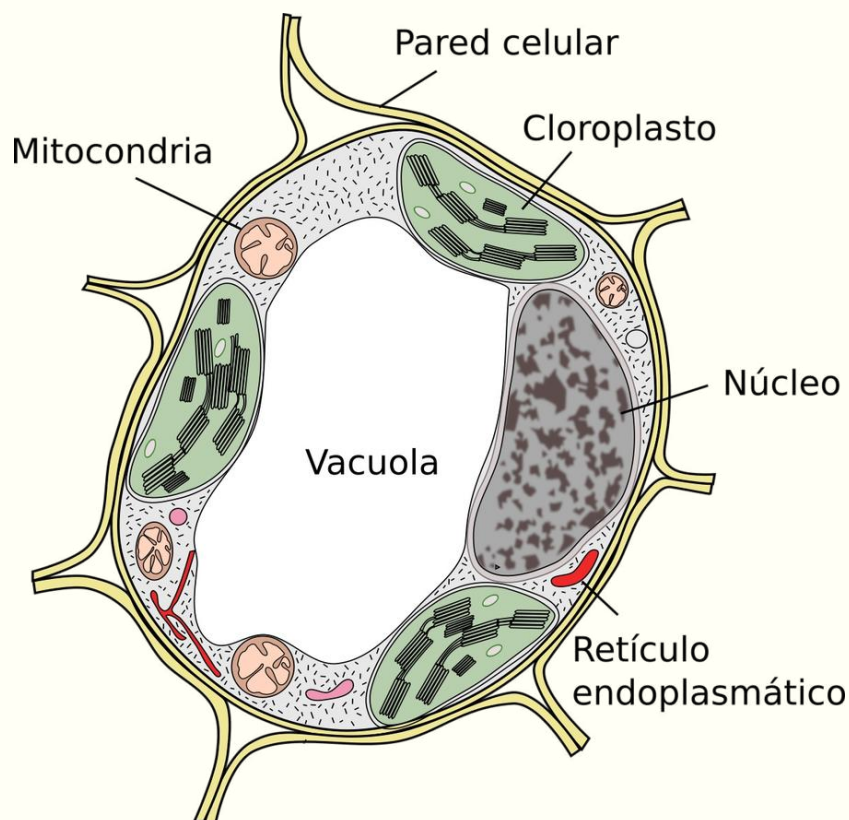
Hynes RO. 1999. Cell adhesion: old and new questions. Trends in neurosciences. 9(12): M33-M37.

Luo BH, Carman CV, Springer TA. 2007. Structural basis of integrin regulation and signaling. Annual review of immunology. 24: 619-647.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

EL NÚCLEO



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: AGOSTO 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

EL NÚCLEO

ÍNDICE

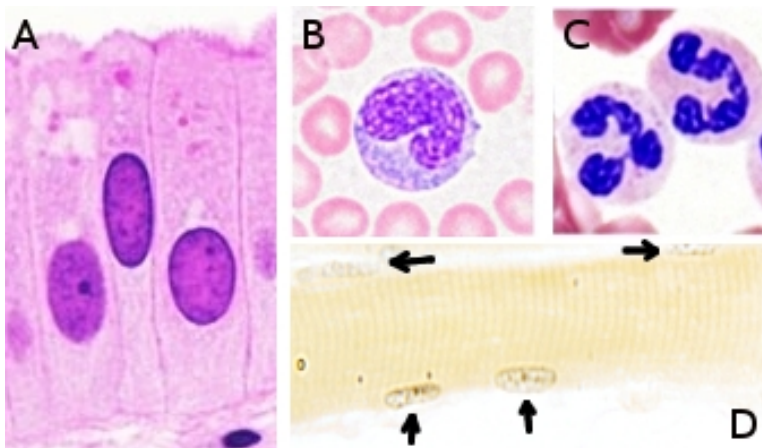
Núcleo	4
Envuelta nuclear	5
Poros nucleares	8
Cromatina	10
Nucléolo	12
Bibliografía	13

EL NÚCLEO

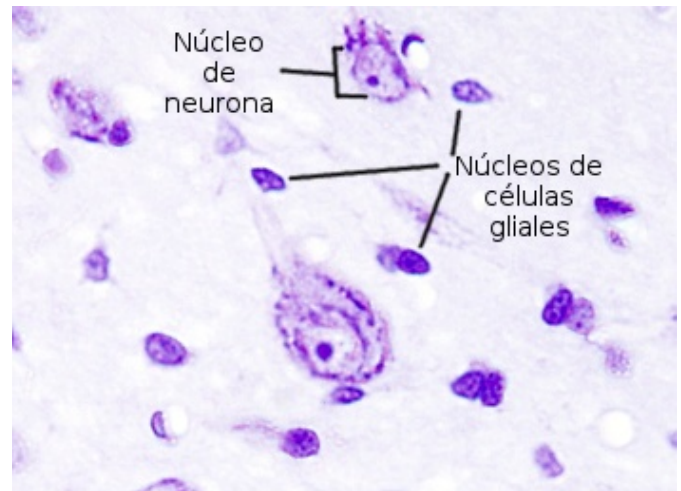
El núcleo es la estructura que caracteriza a las células eucariotas. Es el compartimento donde se encuentra el ADN y toda la maquinaria necesaria para transcribir su información a ARN. Normalmente aparece un solo núcleo por célula, aunque en algunos casos hay más de uno, como ocurre en los osteoclastos, en las fibras musculares esqueléticas o en los epitelios de algunos invertebrados. La forma nuclear es variable y se suele adaptar a la forma celular, aunque no siempre es así. Por ejemplo, los neutrófilos de la sangre poseen núcleos multilobulados. La localización habitual del núcleo es en el centro de la célula, pero también puede situarse en otras posiciones más periféricas. Así, en las células secretoras se puede localizar en la parte basal de la célula y en las musculares esqueléticas se dispone en las proximidades de la membrana plasmática.

Aunque la cantidad de ADN es prácticamente idéntica en todas las células de un organismo, el tamaño del núcleo puede ser diferente. Además, células de igual tamaño pero con distintas cantidades de ADN tienen núcleos con dimensiones similares. Estos datos indican que el tamaño del núcleo se adapta al tamaño celular, pero no depende de la cantidad de ADN.

El núcleo consta de dos componentes que se pueden



Distintos tipos de núcleos. A. Células epiteliales de la vesícula biliar de humanos con los núcleos redondeados. B. Monocito de la sangre con el núcleo arriñonado. C. Neutrófilos de la sangre con los núcleos multilobulados. D. Vista parcial de una célula muscular multinucleada, con los núcleos situados en zona periférica (flechas).



El tamaño de los núcleos es diferente dependiendo del tipo celular, aunque tengan la misma cantidad de ADN. En esta imagen se muestran neuronas y glía, las primeras con la cromatina más laxa, mientras que la glía tiene el ADN más compactado y su núcleo es mucho más pequeño.

distinguir morfológicamente: la envuelta nuclear y el nucleoplasma. La envuelta nuclear separa el nucleoplasma del citoplasma. En ella se encuentran los poros nucleares que comunican estos dos espacios, permitiendo el trasiego de moléculas en los dos sentidos pero de una manera específica y regulada. En el nucleoplasma se encuentra el ADN y sus proteínas asociadas formando la cromatina, que si está muy compactada se denomina heterocromatina y si aparece más laxa se denomina eucromatina. Además en el nucleoplasma se encuentra su compartimento más conspicuo, el nucléolo. También en el nucleoplasma se observan estructuras densas denominadas cuerpos nucleares, que son agrupaciones de moléculas, cromatina y proteínas que realizan una función común.

En este apartado del atlas podríamos tratar todos los procesos relacionados con la transcripción y la regulación génica. Quizá en el futuro se abra dicho capítulo pero por ahora trataremos someramente la morfología nuclear y aconsejamos buscar información sobre el ADN en textos o sitios web relacionados con la genética.

ENVUELTA NUCLEAR

A finales del siglo XIX se propuso la existencia de una barrera que delimitaba al núcleo, lo que quedó posteriormente demostrado con el microscopio electrónico. La envuelta nuclear está formada por una doble membrana con diversas funciones: a) separa físicamente al nucleoplasma (cromatina y demás componentes del interior nuclear) del citoplasma; b) regula la comunicación entre ellos, es decir, el movimiento de macromoléculas entre nucleoplasma y citoplasma; c) establece la forma nuclear; d) contribuye a la organización interna del núcleo, ya que aporta lugares de anclaje para la cromatina. La envuelta nuclear interacciona con elementos del citoesqueleto, microtúbulos y filamentos intermedios, los cuales determinan la posición del núcleo en la célula.

La envuelta nuclear está formada por una membrana doble, externa e interna, respectivamente, quedando entre ambas un espacio intermembranoso de aproximadamente 25-40 nm, formando todos estos elementos juntos las denominadas cisternas perinucleares. La membrana externa se continúa con la del retículo endoplasmático y posee ribosomas adheridos. Esta continuidad permite que el espacio intermembranoso y el interior del retículo endoplasmático se comuniquen directamente y que la envuelta nuclear funcione también como almacén de calcio. La membrana interna contiene una composición molecular diferente y posee proteínas transmembrana que interactúan con la cromatina y con la lámina nuclear, otro componente de la envuelta nuclear (ver más adelante). Las membranas nucleares interna y externa son continuas en la periferia de los poros nucleares. ¿Qué mantiene las diferencias en la composición de ambas membranas? Parece existir un mecanismo de retención selectiva. Las proteínas se sintetizan en el retículo endoplasmático y llegan a la membrana interna por difusión lateral (difusión por la membrana), pero sólo aquellas que interactúan con las proteínas de la lámina nuclear o de la cromatina se mantienen como componentes propios de la membrana interna.

La lámina nuclear, en las células animales, es un entramado proteico que separa la membrana interna de

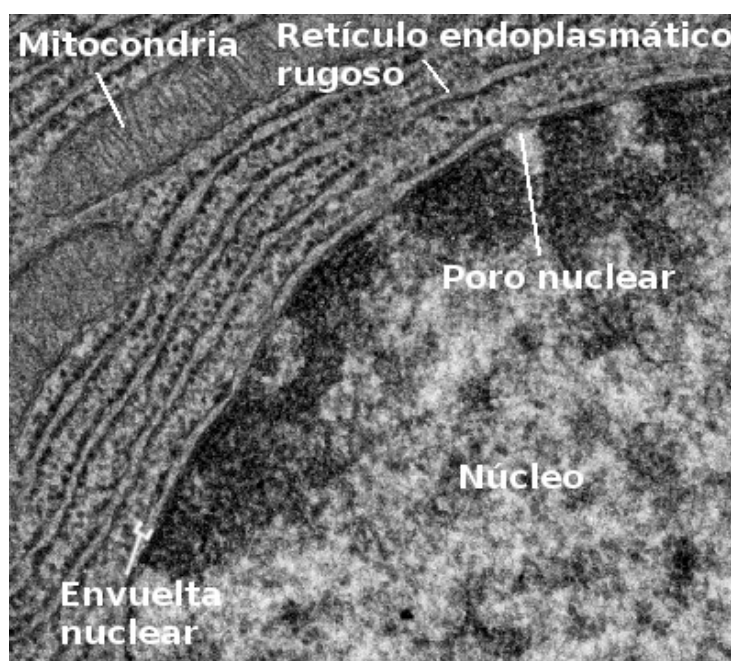


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión de la envuelta nuclear.

la cromatina. En mamíferos tiene un espesor de 20 a 25 nm. Las principales proteínas que la componen se denominan láminas, que se encuentran en dos isoformas: tipo A (láminas A y C) y tipo B (láminas B1 y B2/3). Pertenecen a la familia de los filamentos intermedios. Estas proteínas se disponen en forma de malla cubriendo toda la cara interna de la envuelta



Esquema de la estructura de la envuelta nuclear. Está formada por una membrana externa, por el espacio intermembranoso, por la membrana interna y por la lámina nuclear. La membrana externa se continúa con el retículo endoplasmático. Los poros nucleares se encuentran insertos en interrupciones puntuales de la envuelta nuclear.

nuclear, a la cual están unidas por un lado, mientras que por el otro anclan la cromatina. La asociación íntima entre la membrana interna de la envuelta nuclear y la lámina nuclear se produce gracias a la existencia de al menos 20 proteínas localizadas en la membrana interna.

La lámina nuclear tiene múltiples funciones. Una de las principales es la de mantener la estructura de la envuelta nuclear, y por tanto la de dar forma, y tamaño, al núcleo. La forma nuclear cambia cuando cambia la expresión de las proteínas que forman la lámina nuclear, lo cual es observable durante el desarrollo embrionario, la diferenciación celular o ciertas patologías celulares. Sirve de punto de anclaje del núcleo al citoesqueleto de la célula, a través de proteínas intermediarias localizadas en las membranas de la envuelta nuclear que conectan con otros filamentos intermedios del citosol, lo que permite al núcleo situarse en una posición determinada dentro de la célula o moverse por su interior. También condiciona la distribución de los poros nucleares. Otra de las funciones de la lámina nuclear es servir de soporte para diversas reacciones relacionadas con la cromatina. Por ejemplo, la cromatina que está asociada a la lámina nuclear no se suele transcribir, aunque hay genes particulares que sí lo hacen. Además, las regiones de cromatina asociadas a la lámina cambian según el tipo celular y el estado de desarrollo de la célula, luego debe ser un elemento regulador de la expresión génica. Por último, su papel es importante durante la mitosis puesto que las láminas han de fosforilarse para que la envuelta nuclear se desorganice y los microtúbulos tengan acceso a los cromosomas. Las deficiencias en estas proteínas producen las enfermedades denominadas laminopatías, las cuales presentan núcleos desorganizados y pueden llevar a la muerte celular o a la fragilidad de la envuelta nuclear.

En la envuelta nuclear se encuentran los poros nucleares, responsables de controlar el trasiego de moléculas entre el interior del núcleo y el citoplasma, y que veremos en la siguiente página.

¿Por qué una célula necesita separar el ADN del citoplasma, cuando esto le supone un considerable consumo de recursos? Entre las razones más evidentes están:

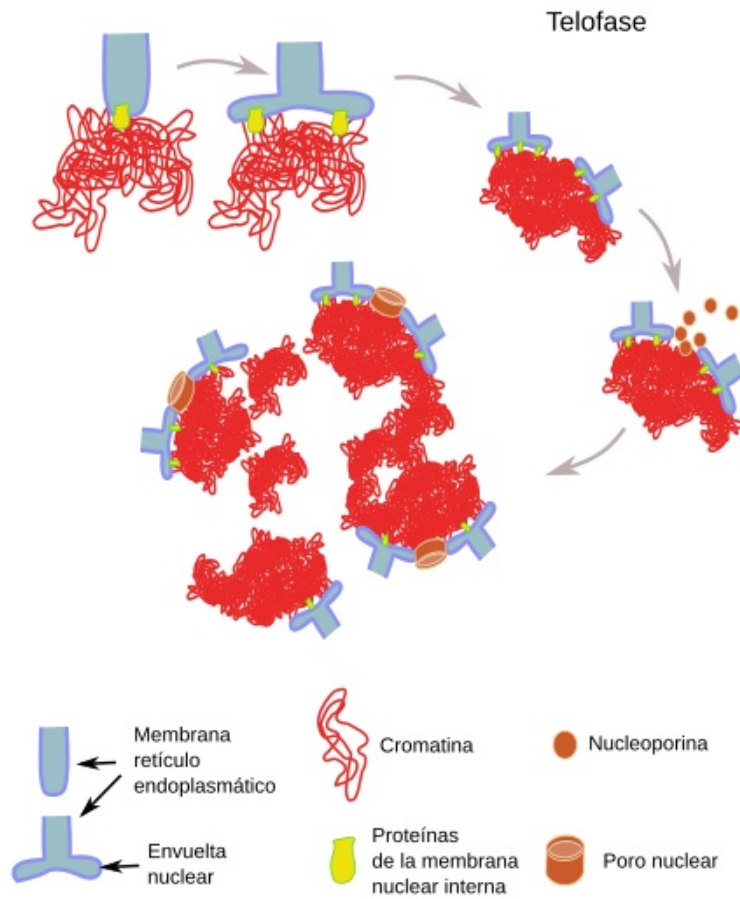
a) Estabilidad génica: la confinación del genoma en un compartimento contribuye a preservar la estabilidad del ADN, que es mayor que en procariotas, teniendo en cuenta que estamos hablando de una enorme cantidad de ADN.

b) Permite la regulación de la expresión génica a un nivel impensable para los procariotas. Por ejemplo, el acceso o no a los factores de transcripción. Los factores de transcripción son moléculas que regulan la expresión génica y son sintetizados en el citoplasma. Para su acción deben ser transportados al interior celular. Las cascadas de señalización empiezan en receptores de membrana o internos, pero cualquiera que sea su inicio, si desencadenan expresión génica, alguna molécula de la cascada de señalización debe atravesar la envuelta nuclear. Si se bloquea este paso no se producirá ningún efecto sobre la expresión génica.

c) La presencia de intrones y exones en los genes eucariotas obliga a una maduración del transcrito primario. Es muy peligroso que un ARNm sin madurar acceda a los ribosomas puesto que produciría proteínas no funcionales o incluso potencialmente peligrosas.

d) Separar la transcripción de la traducción aporta a la célula una herramienta más para regular la información que va desde el ADN hasta la proteína. Así, la transcripción de un gen a ARNm no significa que se produzca una proteína de forma inmediata. Impidiendo la salida del ARNm del núcleo se evita la producción de dicha proteína.

La envuelta nuclear se desorganiza durante la profase de la mitosis en la mayoría de los eucariotas. Es la denominada mitosis abierta. Ello permite que los microtúbulos tengan acceso a los cromosomas. Una vez producida la segregación y reparto de los cromosomas, la envuelta nuclear se ensambla de nuevo a partir de las membranas del retículo endoplasmático durante la telofase para formar los núcleos de las células hijas. En las levaduras sin embargo, no hay desorganización de la envuelta durante la mitosis sino su estrangulación, como ocurre con el citoplasma, puesto que estas células son capaces de formar usos mitóticos intranucleares. Son mitosis cerradas.

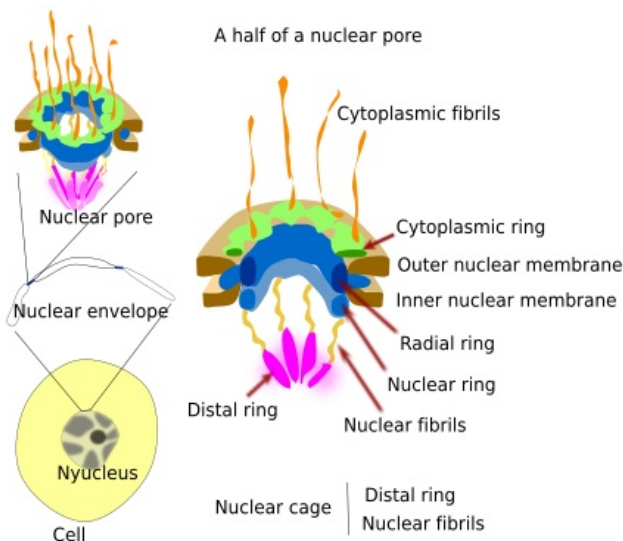


Reorganización de la envuelta nuclear y formación del núcleo durante la telofase. La envuelta nuclear se origina a partir de membranas del retículo endoplasmático. Proteínas localizadas en la membrana interna de la envuelta nuclear enlazan la cromatina a la envuelta (modificado de Wanke y Kutay, 2013).

POROS NUCLEARES

Las cisternas de la envuelta nuclear, compuestas por una membrana interna, una externa y un espacio entre ambas, dejan unos huecos entre ellas donde se encuentran los poros nucleares. Éstos son grandes complejos moleculares visibles con el microscopio electrónico y denominados en su conjunto complejo del poro. Son la puerta de comunicación entre el nucleoplasma y el citoplasma, y todo el transporte entre ambos compartimentos se da a través de los poros nucleares. Son un elemento clave en la función, en la respuesta a señales externas y en la diferenciación de las células. Y esto es así porque condicionan, por ejemplo, la salida del ARNm al citoplasma, o la entrada al núcleo de los factores de transcripción que determinan la expresión génica.

y esto hace que en un poro de una célula de mamíferos pueda haber hasta 400 nucleoporinas totales. Las proteínas que forman los poros nucleares se asocian para formar 8 bloques que configuran un octágono regular y se organizan formando anillos: el anillo citoplasmático orientado hacia el citoplasma, el anillo radial situado en el hueco que deja la envuelta nuclear y es responsable de anclar el complejo del poro a las membranas de la envuelta nuclear, y el anillo nuclear que se encuentra hacia el nucleoplasma. Además, desde cada bloque, en los anillos citoplasmáticos y nuclear, se proyectan fibrillas proteicas que van hacia el citoplasma denominadas fibras citoplasmáticas, y otras al interior del núcleo que reciben el nombre de fibras



Esquema de la estructura proteica de los poros nucleares. (Modificado de Beck et al., 2007)

Los poros nucleares son muy numerosos en las células que requieren un alto tránsito de sustancias entre el núcleo y el citoplasma como, por ejemplo, en las células que se están diferenciando. Se estima que puede haber unos 11 poros por μm^2 de envuelta nuclear, lo que equivale a unos 3000 a 4000 poros por núcleo.

Las proteínas que forman parte del complejo del poro se denominan nucleoporinas. En las levaduras hay unas 30 nucleoporinas distintas en cada poro nuclear, mientras que en los metazoos pueden ser 40 o más. Pero en un mismo poro puede haber proteínas repetidas

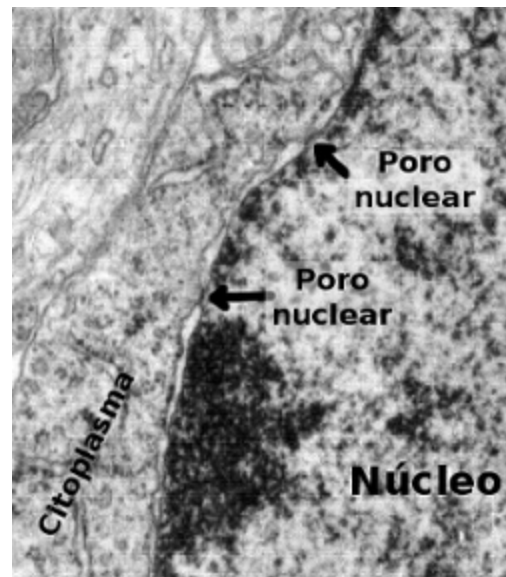


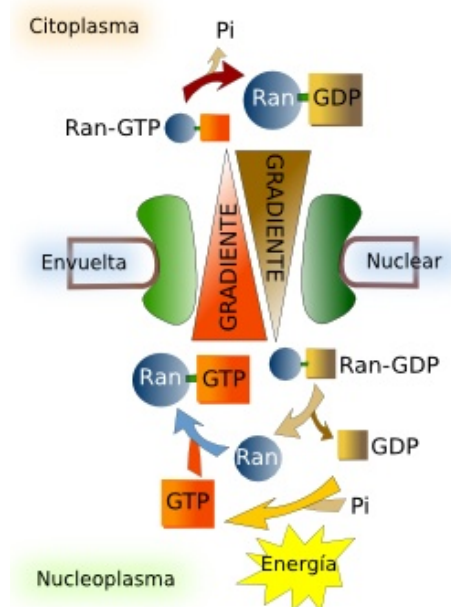
Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión. Se observa la envuelta nuclear con dos constricciones que se corresponden con dos poros nucleares.

nucleares. Estas últimas se conectan a otro conjunto de proteínas que forman una estructura cerrada llamada anillo distal. Ambos, fibras nucleares y anillo distal forman la jaula nuclear. Hay que tener en cuenta que el poro en su conjunto no es una estructura transmembrana como ocurre con proteínas como los canales, aunque algunas nucleoporinas sí lo sean, sino que se podría considerar como un complejo proteico enorme anclado a las membranas de la envuelta nuclear.

Los poros nucleares contienen un pasaje acuoso interno de unos 80 a 90 nm de diámetro, pero el espacio útil para el trasiego de las moléculas que se transportan es de unos 45 a 50 nm de diámetro cuando está en reposo, y se puede expandir cuando realizan transporte activo. Normalmente, este canal permite el paso libre de pequeñas moléculas (menores de 60 kDa) pero restringe el movimiento de otras de mayor tamaño, con un potencial papel fisiológico. Aunque incluso algunas moléculas menores de 20-30 kDa tales como las histonas, los ARNt o algunos ARNm son transportadas por mediación de las nucleoporinas. Las moléculas que cruzan gracias a las nucleoporinas lo hacen por transporte pasivo facilitado. Aunque sea pasivo facilitado viajan en contra de su gradiente de concentración. Por tanto necesitan energía, la cual es aportada por el gradiente de otras moléculas denominadas Ran-GTPasas. Veamos como ocurre.

El transporte mediado por los poros nucleares está orquestado por las proteínas Ran y por unas familias de proteínas denominadas importinas y exportinas. Las moléculas Ran son trascendentales tanto para la importación como para la exportación de moléculas. Son las responsables de crear un gradiente que dirige el transporte, y crear este gradiente es la única parte del transporte a través de los poros nucleares que gasta energía. Las moléculas Ran pueden estar en tres estados: Ran-GTP, Ran-GDP y Ran. El paso de un estado a otro está mediado por otras enzimas. En el nucleoplasma hay una mayor concentración de Ran-GTP, mientras que en el citoplasma abunda la Ran-GDP.

Las proteínas que tienen que ser importadas al nucleoplasma poseen una secuencia de aminoácidos denominada péptido señal de entrada y las que tienen que ser exportadas un péptido señal de salida. Estas secuencias de aminoácidos serán reconocidas por las importinas o por las exportinas, respectivamente. Las proteínas de los poros nucleares no interactúan directamente con las proteínas transportadas sino son las importinas y las exportinas. Estos complejos importina-proteína o exportina-proteína utilizan los gradientes de las moléculas Ran-GTP o Ran-GDP para cruzar los poros nucleares y llevar sus cargas al otro lado. Además de proteínas, las moléculas de ARN deben también atravesar los poros nucleares. El mecanismo que usan los distintos tipos de ARN para ser transportados difieren entre sí, pero todos están



Gradientes creados por las moléculas Ran entre el citoplasma y el nucleoplasma. La energía se consume en el nucleoplasma para crear GTP y unirlo moléculas Ran para crear Ran-GTP, manteniendo la concentración de Ran-GTP elevada. En el citoplasma las Ran-GTP son rápidamente convertidas en Ran-GDP, manteniendo la concentración de estas últimas elevada. Mientras, la hidrólisis del Ran-GDP a Ran más GDP mantiene la concentración de Ran-GDP baja en el nucleoplasma. El tamaño de los iconos son indicativos de la concentración.

mediados por un mecanismo de asociación con proteínas. El exporte de ARNt sigue un mecanismo en el que es reconocido por una exportina denominada exportina-t, que también se une a una Ran-GTP. El mecanismo de exportación de los ARNr no se conoce muy bien. Los ARNm no utilizan, en su mayoría el sistema de transporte mediado por Ran-GTP sino otro mediado por dos proteínas que forman el complejo Tap/Nxt, el cual interactúa con las nucleoporinas y posibilita el transporte con gasto de ATP. Una pequeña cantidad de ARNm parece usar la proteínas Crm1, siendo en este caso un transporte dependiente del gradiente creado por las proteínas Ran.

Con el microscopio electrónico de transmisión se observa que la distribución de la heterocromatina periférica se interrumpe en las proximidades de los poros nucleares. Así, se considera a los poros nucleares como lugar de permisividad para la expresión de muchos genes inducibles. Cosa lógica puesto que son la puerta de salida de los ARN mensajeros. Este efecto parece deberse a una interacción directa de las nucleoporinas con la cromatina.

CROMATINA

El nucleoplasma, rodeado por la envuelta nuclear, contiene la cromatina, la cual se puede considerar como el ADN (ácido desoxirribonucleico) más todas las moléculas relacionadas con su organización, fundamentalmente histonas. El ADN está formado por 4 desoxirribonucleótidos (abreviado como nucleótidos). Cada nucleótido contiene una sucesión de tres componentes: base, pentosa y grupo fosfato. Las bases son cuatro, dos púricas: adenina (A) y guanina (G), y dos pirimidínicas: timina (T) y citosina (C). La pentosa es la desoxirribosa. Cada base se une a una pentosa formando un desoxinucleósido. Cada desoxirribonucleósido se une un grupo fosfato por un carbono de la pentosa formándose un desoxirribonucleótido. Así, una cadena de ADN está formada por una sucesión de nucleótidos unidos entre sí por los grupos fosfato. Esto es una cadena simple pero el ADN está formado por dos cadenas simples gracias a la complementariedad que existe entre las bases A y T y entre G y C, las cuales establecen uniones del tipo puentes de hidrógeno. Las dos hebras son antiparalelas, es decir, que en los extremos tenemos el carbono 3' de una cadena y el 5' de la otra. Ambas se disponen en forma de doble hélice de unos

2.5 nm de anchura.

Los nucleótidos no sólo están en el ADN. Pueden estar formando parte de otras moléculas con funciones totalmente diferentes. Por ejemplo el ATP (adenosín trifosfato) es la molécula de transferencia energética, o el AMPc (adenosín monofosfato cíclico) que es un segundo mensajero celular muy importante.

El ADN no se encuentra libre en el núcleo sino asociado a proteínas como las histonas y a otras proteínas implicadas en su procesamiento, formando en conjunto la cromatina. Las histonas son proteínas asociadas al ADN que determinan su organización. Hay dos tipos: las nucleosómicas que son cuatro (H2A, H2B, H3 y H4) y la histona H1. Las cuatro histonas nucleosómicas son las responsables de formar junto con el ADN los denominados nucleosomas, que son la unidad estructural básica de la cromatina. En menor proporción hay otras proteínas que pueden estar asociadas al ADN. Entre ellas se encuentran todas las proteínas responsables de la expresión (transcripción), síntesis (replicación) y empaquetado del ADN.

Cuando se observa al microscopio electrónico un núcleo de una célula en interfase aparecen zonas claras

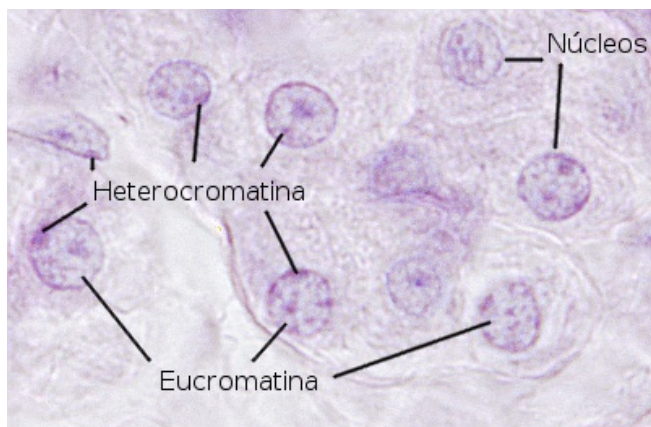


Imagen tomada con un microscopio óptico de las vellosidades intestinales de un mamífero teñidas con hematoxilina. Los núcleos redondeados presentan zonas púrpuras más densas y zonas más claras. Las zonas densas corresponden a la heterocromatina, donde más colorante se ha unido, mientras que las zonas claras corresponden con cromatina menos empaquetada, se une menos colorante.

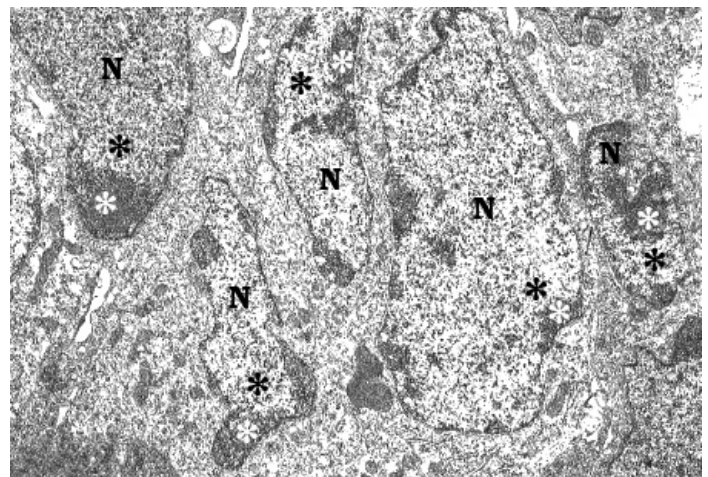


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión. Se observan núcleos (indicados con una N) de células endimarias de la médula espinal de un pez. Los asteriscos negros indican eucromatina, menos compactada y por tanto más clara. Los asteriscos blancos señalan heterocromatina, más densa y por tanto más compactada.

y oscuras. Las oscuras se corresponden mayoritariamente con cromatina compactada, denominada heterocromatina. La heterocromatina se suele situar en las proximidades de la envuelta nuclear o en los alrededores del nucléolo. En las zonas claras la cromatina se dispone de forma más laxa y se denomina eucromatina. A veces se observa una estructura más o menos redondeada más oscura que es el nucléolo, una porción de la cromatina relacionada con la producción de ARN ribosómico y el ensamblaje de ribosomas, como veremos en el apartado siguiente.

La eucromatina se suele corresponder con regiones del ADN que está transcribiéndose, mientras que la heterocromatina es en su mayoría transcripcionalmente inactiva. La heterocromatina a su vez se divide en heterocromatina facultativa, es decir, que puede pasar de heterocromatina a eucromatina y viceversa, y en heterocromatina constitutiva, que está siempre

condensada y corresponde al 10-20 % de la heterocromatina total del núcleo. Aunque existan porciones de ADN en la heterocromatina constitutiva que se transcriben, aquí se localizan genes que normalmente no se expresan. Existe un grado de compactación mayor al de la heterocromatina cuando la célula forma los cromosomas durante los procesos de división, bien en mitosis o en meiosis. En los cromosomas se empaquetan tanto la heterocromatina como la eucromatina. Es interesante señalar que cuando se ha producido la división celular y se vuelven a desempaquetar a los cromosomas, la cromatina de cada uno de ellos suele ocupar un territorio concreto dentro del interior nuclear. Es decir, en el interior del núcleo no existe una madeja enredada de cromatina correspondiente a cromosomas diferentes sino un espacio compartimentado donde cada cromosoma suele ocupar una región del nucleoplasma más o menos delimitada donde descondensa su cromatina.

NUCLÉOLO

El nucléolo es un compartimento nuclear formado por cromatina y visible al microscopio óptico. Las células de mamíferos contienen desde 1 a 5 nucléolos. Sus dimensiones varían dependiendo de la actividad de la célula y puede llegar a ser muy grande, del orden de micrómetros de diámetro. Normalmente las células que están realizando una gran síntesis proteica poseen nucléolos grandes. Durante la mitosis desaparece, permitiendo a la cromatina que lo forma reorganizarse para constituir los cromosomas.

En el nucléolo se dan procesos relacionados con la generación de los ribosomas: síntesis y maduración del ARN ribosómico (ARNr) y ensamblaje de las subunidades ribosómicas. El ensamblaje de las subunidades ribosómicas es un proceso curioso de trasiego de moléculas entre el citoplasma y el nucleoplasma. Primero se transcriben los genes de dichas proteínas, que se localizan fuera de la cromatina nucleolar. Este ARNm debe salir al citosol donde es traducido a proteínas por los ribosomas libres. Estas proteínas entrarán en el núcleo y llegan hasta el nucléolo. Aquí se asocian con los ARNr para formar las subunidades ribosómicas que deberán ser exportadas de nuevo al citosol atravesando otra vez los poros nucleares. Así, la visibilidad del nucléolo se debe a que muchos genes que producen ARNr se están transcribiendo, a que hay muchas proteínas implicadas en el procesamiento de ese primer transcrito, a las proteínas de las subunidades ribosómicas y a aquellas

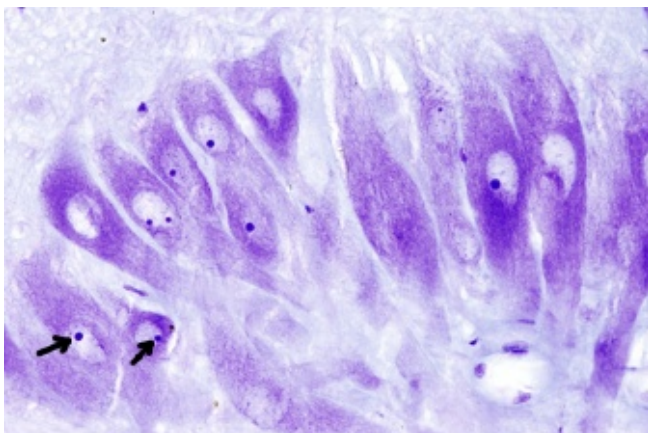
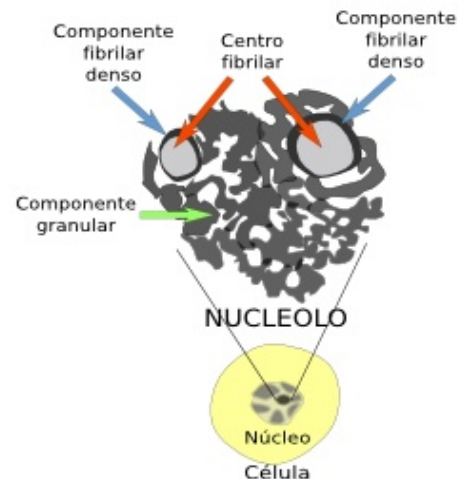


Imagen de neuronas motoras del rombencéfalo de la lamprea. El nucléolo aparece como un punto oscuro en el interior del núcleo (flechas).



Distintas partes del nucléolo. El centro fibrilar es la zona donde se encuentran las copias de los genes que codifican para el ARNr, el componente fibrilar denso es donde se produce el transcrito primario del ARNr y el componente granular es donde se ensamblan las proteínas y los diferentes ARNr para formar las subunidades ribosómicas.

proteínas relacionadas con el ensamblaje de éstos. Se estima que hay unas 690 proteínas diferentes asociadas de forma estable con el nucléolo.

Morfológicamente el nucléolo contiene distintas regiones: el centro fibrilar, donde se encuentran los genes para el ARNr, el componente fibrilar denso que rodea al centro fibrilar, donde se produce la transcripción activa de los genes ARNr, y el componente granular donde se ensamblan las subunidades ribosómicas.

La mayoría de las proteínas presentes en la célula están representadas sólo por una copia del gen que las codifica. Éste es el caso de la hemoglobina de la sangre o de la mioglobina de los músculos. Las proteínas son abundantes porque a partir de una sola copia del gen se traducen numerosas proteínas. Se pueden producir más de 10000 proteínas por cada molécula de ARNm. Hay dos procesos de amplificación: a partir de un gen se pueden producir muchas moléculas de ARNm y a partir de una molécula de ARNm se pueden producir muchas proteínas (traducción). Cuando el destino de un gen es producir ARN, como el ARNr, falta la amplificación aportada por la traducción. Una célula eucariota tiene una enorme cantidad de ribosomas y todos contienen moléculas de ARNr. Si hubiera una sola copia de un

gen sería muy difícil dar lugar a toda la cantidad de ARNr que la célula necesita. La estrategia de las células es tener muchas copias de los genes que codifican para los ARNr.

Los ARNr están codificados por dos tipos de genes, uno que produce un transcrito grande que luego tienen que cortarse en otros más pequeños y otro gen que produce el fragmento denominado ARNr 5S. Así, las células humanas contienen unas 200 copias de los genes para el fragmento ARNr grande. Estas copias se encuentran repartidas en 5 cromosomas diferentes. Además, las ARN polimerasas I, enzimas encargadas de transcribir estos genes, presentan una gran afinidad por los promotores de dichos genes, lo cual produce más copias. Todas estas copias del gen se agrupan formando parte del nucléolo. El ARNr 5S es un tipo de

ARN que también forma parte del ribosoma, de cuyo gen existen unas 20000 copias y es transcrito por la polimerasa tipo III, pero no forma parte del nucléolo.

Los transcritos primarios grandes de ARNr tienen que cortarse y procesarse para formar los distintos tipos de ARN que formarán el ribosoma: ARNr 18S, ARNr 28S y ARNr 5.8S. El ARNr 5S, como hemos dicho, proviene de otra región nuclear. El procesamiento de este ARNr grande se lleva a cabo tras su síntesis por otras moléculas de ARN denominadas ARN nucleares pequeños. En el nucléolo se están produciendo constantemente estos transcritos primarios grandes a la vez que se procesan. Las dos subunidades ribosómicas tendrán ARNr diferentes: la mayor 5.8S, 28S y 5S, y la menor 18S.

BIBLIOGRAFÍA

El núcleo

Edens LJ, White KH, Jevtic P, Li X, Levy DL. . Nuclear size regulation: from single cells to development and disease. 2013. Trends in cell biology 23:151-159.

Guo T, Fang Y. . Functional organization and dynamics of the cell nucleus. 2014. Frontiers in plant biology. vol 5. Artículo 378. doi: 10.3389/fpls.2014.00378

Envuelta nuclear

Guo T, Fang Y. Functional organization and dynamics of the cell nucleus. 2014. Frontiers in plant biology. vol 5. Artículo 378. doi: 10.3389/fpls.2014.00378

Rowat AC, Lammerding J, Herrmann H, Aebi U. Towards and integrated understanding of the structure and mechanics of the cell nucleus. 2008. BioEssays 30: 226-236.

Wanke C, Kutay U. Enclosing chromatin: reassembly of the nucleus after open mitosis. 2013. Cell 152: 1222-1225.

Poros nucleares

Beck M, Lucic V, Forster F, Baumeister W, Medalia O . Snapshots of nuclear pore complexes in action captured by cryo-electron tomography. 2007. Nature 449:611-615.

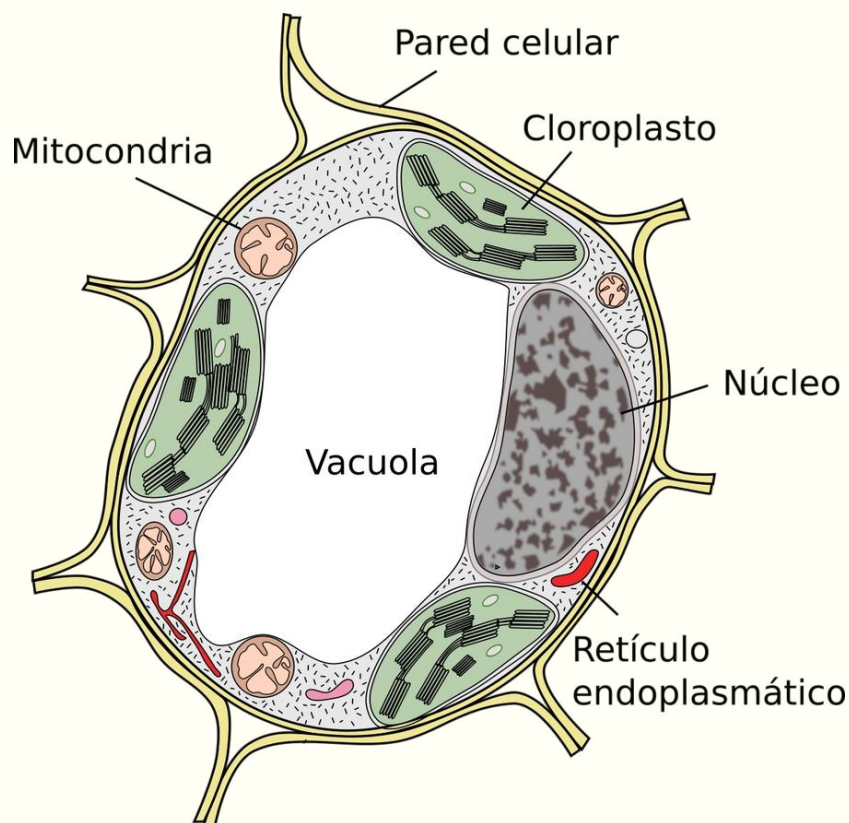
Carmody SR, Wentz SR . mRNA nuclear export at a glance. 2009. Journal of cell science 122:1933-1937.

Guo T, Fang Y. . Functional organization and dynamics of the cell nucleus. 2014. Frontiers in plant biology. vol 5. Artículo 378. doi: 10.3389/fpls.2014.00378

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

TRÁFICO VESICULAR



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: SEPTIEMBRE 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

TRÁFICO VESICULAR

ÍNDICE

Introducción	4
Retículo endoplasmático	6
Del retículo al Golgi	10
Aparato de Golgi	12
Exocitosis	16
Endocitosis	19
Endosomas	22
Lisosomas	25
En células vegetales	27
Vacuolas	29
Bibliografía	32

INTRODUCCIÓN

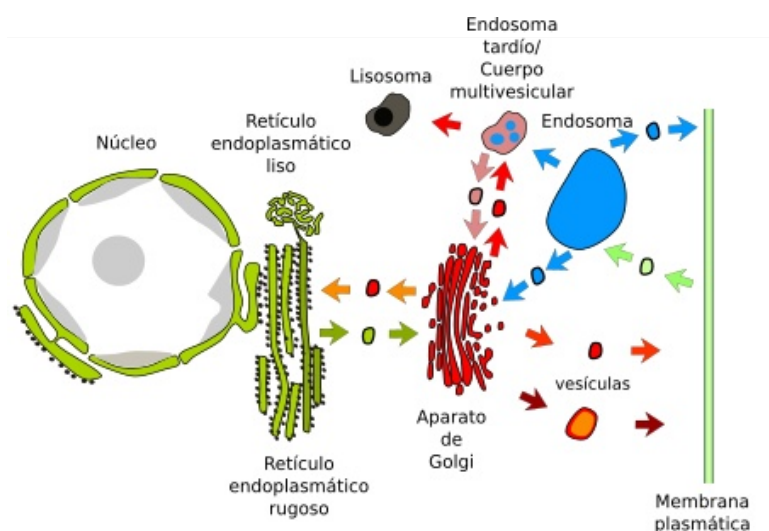
Una célula eucariota se puede considerar como una gran ciudad con diversos distritos. En ellos se llevan a cabo trabajos necesarios como pueden ser la producción de energía, la fabricación de productos, la elaboración de tales productos, la exportación o la importación con otras ciudades, el reciclaje de la basura, etcétera. Para que todo este sistema sea eficiente se necesita que los distritos estén comunicados entre sí por carreteras y por transportadores.

Los distritos están representados en la célula por los compartimentos intracelulares y en las células eucariotas muchos de estos compartimentos están delimitados por membranas formando lo que llamamos orgánulos. Cada orgánulo celular está especializado en una o varias funciones. Por ejemplo, el retículo endoplasmático es un gran productor de lípidos y proteínas, el aparato de Golgi modifica tales moléculas, sintetiza glúcidos y los reparte a otros orgánulos, los lisosomas son centros de degradación, las mitocondrias y los cloroplastos son grandes centrales energéticas, las gotas de lípidos son centros de almacenamiento, etcétera.

La comunicación entre muchos de los orgánulos celulares está mediada por vesículas, las cuales transportan las moléculas en su interior o incluidas en sus membranas. Estas comunicaciones se denominan en conjunto tráfico vesicular. Hay dos grandes rutas de comunicación por vesículas entre los orgánulos. La primera se inicia en el retículo endoplasmático, el cual envía vesículas al aparato de Golgi, que a su vez envía también vesículas a la membrana plasmática en un proceso denominado exocitosis. Ésta es la ruta exportadora, es decir, la que liberará al exterior moléculas producidas por la célula, aunque tiene también otras misiones. La otra gran ruta es la importadora y comienza en la membrana plasmática donde se forman vesículas por un proceso denominado endocitosis. Estas vesículas se fusionan con los endosomas, los cuales terminan convirtiéndose en lisosomas donde se degradan las moléculas incorporadas del

medio extracelular y de la propia membrana vesicular. Existen otras comunicaciones entre orgánulos mediadas por vesículas, dando la impresión de que todos los orgánulos están comunicados entre sí. Parece existir la regla de que la comunicación entre dos orgánulos es bidireccional, es decir, un orgánulo que envía vesículas a otro, también suele recibirlas de dicho orgánulo. Por ejemplo, el retículo endoplasmático envía vesículas al aparato de Golgi, el cual a su vez crea vesículas destinadas al retículo endoplasmático; la membrana plasmática forma vesículas que se fusionan con los endosomas, pero éstos a su vez envían vesículas con destino a la membrana plasmática en una ruta de reciclaje.

Orgánulos como las mitocondrias, los cloroplastos y los peroxisomas no reciben ni forman vesículas para comunicarse con otros orgánulos. Están fuera de la ruta vesicular, pero se comunican con los otros orgánulos mediante otros mecanismos. Uno de ellos son los contactos directos entre sus membranas. Por ejemplo, es frecuente observar contactos físicos entre membranas de mitocondrias con las del retículo endoplasmático, y en estos contactos se propone que se



Esquema de las principales vías de comunicación mediante vesículas entre diferentes orgánulos que forman parte de la ruta vesicular. Existe comunicación bidireccional entre la mayoría de los orgánulos que se comunican directamente. No todas las conexiones están representadas.

realizan intercambios de moléculas. De hecho, algunos autores proponen que esta transferencia de moléculas por contactos físicos podría ser un mecanismo de comunicación normal y frecuente en las células. Por

otra parte, existen moléculas transportadoras de lípidos que intercambiarían moléculas entre las membranas de orgánulos diferentes

RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

El retículo endoplasmático es un complejo sistema de membranas dispuestas en forma de sacos aplanados y túbulos que están interconectados entre sí compartiendo el mismo espacio interno. Sus membranas se continúan con las de la envuelta nuclear y se pueden extender hasta las proximidades de la membrana plasmática, llegando a representar más de la mitad de las membranas de una célula. Sus membranas son más delgadas que las de otros compartimentos celulares (unos 5 nm).

El retículo organiza sus membranas en regiones o dominios que realizan diferentes funciones. Los dos dominios más fáciles de distinguir son el retículo endoplasmático rugoso, con sus membranas formando cisternas aplanadas, a veces también túbulos más o menos rectos, y con numerosos ribosomas asociados, y el retículo endoplasmático liso, sin ribosomas asociados y con membranas organizadas formando túbulos muy curvados e irregulares. La membrana externa de la envuelta nuclear se puede considerar

como parte del retículo endoplasmático rugoso puesto que es una continuación física de él y se pueden observar ribosomas asociados a ella realizando la traducción.

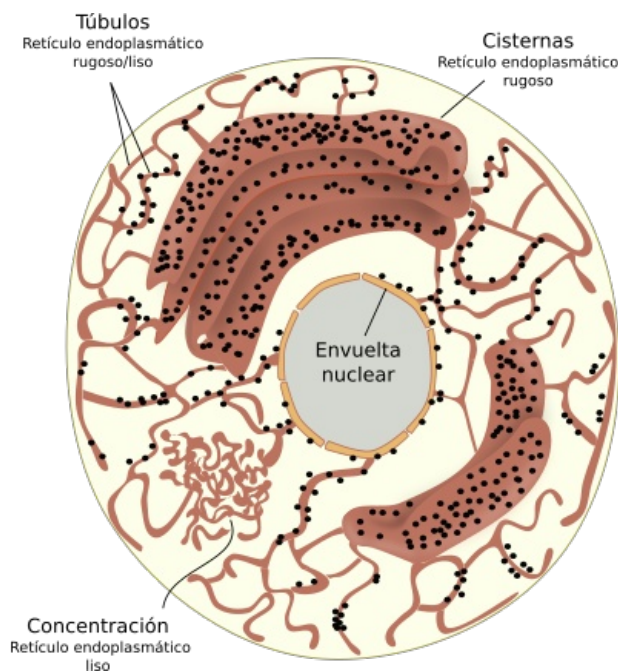
El retículo endoplasmático rugoso y el liso suelen ocupar espacios celulares diferentes como ocurre en los hepatocitos, en las neuronas y en las células que sintetizan esteroides. Sin embargo, en algunas regiones del retículo no existe una segregación clara entre ambos dominios y se aprecian áreas de membrana con ribosomas mezcladas con otras sin ribosomas. La disposición espacial del retículo endoplasmático en las células animales depende de sus interacciones con los microtúbulos, mientras que en las vegetales son los filamentos de actina los responsables.

Retículo endoplasmático rugoso

El dominio rugoso del retículo endoplasmático se caracteriza por organizarse en una trama de túbulos alargados o sacos aplanados y apilados, más o menos regulares en su forma, con numerosos ribosomas asociados a sus membranas. La cantidad de ribosomas asociados a sus membranas condiciona la forma de este orgánulo, de tal manera que cuando el número de ribosomas asociados aumenta, los túbulos se expanden adoptando la forma de cisternas aplanadas.

La principal misión del retículo endoplasmático rugoso es la síntesis de proteínas que irán destinadas a diferentes lugares: el exterior celular, el interior de otros orgánulos que participan en la ruta vesicular, como los lisosomas, o formarán parte integral de las membranas, tanto plasmática como de otros orgánulos de la ruta vesicular. Las proteínas transmembrana de la membrana plasmática se sintetizan en el retículo endoplasmático. Además, el retículo endoplasmático rugoso tiene que sintetizar proteínas para sí mismo, denominadas proteínas residentes, las cuales, para ser retenidas, deben poseer una secuencia de cuatro aminoácidos concretos localizados en el extremo carboxilo (-COOH).

Cualquier proteína que se secrete o que forme parte de los orgánulos o compartimentos de la ruta vesicular empieza su proceso de síntesis en ribosomas libres del citosol, pero dicha síntesis terminará en el



El retículo endoplasmático se extiende por toda la célula, llegando hasta las proximidades de la membrana plasmática. Está formado por cisternas y una red de túbulos, existiendo continuidad entre estos compartimentos. Los ribosomas se encuentran tanto en túbulos como en cisternas. Toda este sistema membranoso se continúa con la envuelta nuclear.

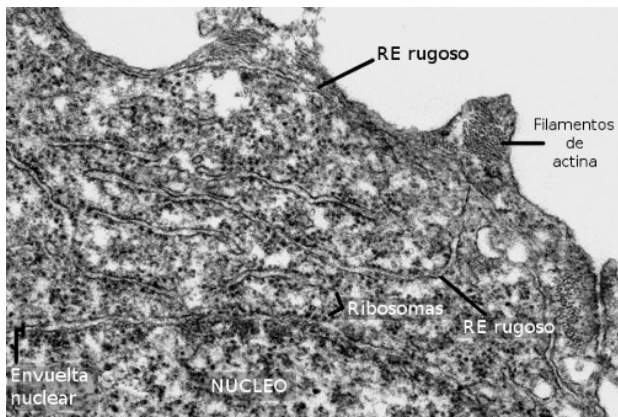
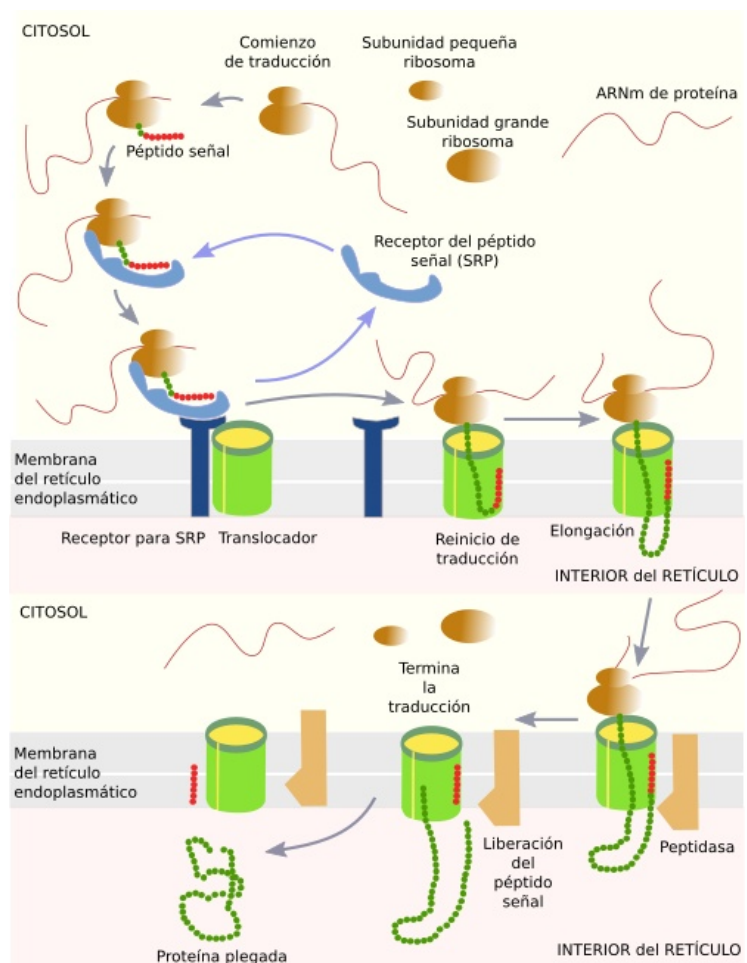


Imagen tomada con el microscopio electrónico de transmisión de una neurona. Se observan las cisternas de retículo endoplasmático rugoso que se extienden desde la envuelta nuclear hasta las proximidades de la membrana plasmática. Los ribosomas aparecen como bolitas negras asociadas a sus membranas. Obsérvese que también hay ribosomas asociados la membrana externa de la envuelta nuclear.

interior de una cisterna del retículo o formando parte de su membrana. El proceso comienza con la unión de un ARN mensajero (ARNm) a una subunidad pequeña ribosomal y posteriormente a una subunidad grande ribosomal para comenzar la traducción. Lo primero que se traduce de estos ARNm es una secuencia inicial de nucleótidos a partir de la cual se sintetiza una cadena de unos 70 aminoácidos denominada péptido señal. Una molécula conocida como SRP (sequence recognizing particule), reconoce al péptido señal y enlentece el proceso de traducción. El complejo formado por ribosoma, ARNm, péptido señal más SRP difunde por el citosol hasta chocar con una membrana del retículo endoplasmático, a la cual se une gracias a la existencia de un receptor de membrana que reconoce al SRP. Todo el complejo anterior interacciona con un translocador, que es un complejo proteico transmembrana que forma un canal por el cual penetra la cadena polipeptídica naciente hacia el interior de la cisterna del retículo endoplasmático. El péptido señal queda unido al translocador mientras que el resto de la cadena polipeptídica se va traduciendo y liberando

hacia el interior. Una peptidasa presente en el retículo escinde el péptido señal del resto de la cadena de aminoácidos, quedando ésta libre en el interior. Una vez completada la síntesis, la cadena de aminoácidos adopta su conformación tridimensional, ayudada por chaperonas, y el ribosoma se libera de la membrana del retículo.

La cadena polipeptídica de proteínas transmembrana tiene secuencias de aminoácidos hidrófobos que cuando se traducen facilitan su inserción directamente entre los ácidos grasos de la membrana gracias a la acción del translocador. El proceso es muy complejo y diverso para los diferentes tipos de proteínas integrales puesto que, por ejemplo, algunos receptores transmembrana tiene siete cruces de membrana. Sólo en raras ocasiones el retículo importa proteínas que se sintetizan completamente en el citosol gracias a ciertos transportadores presentes en su membrana.



Proceso de síntesis de proteínas solubles, quedan libres en el interior de las cisternas del retículo.

Las proteínas que se sintetizan en los ribosomas adosados a la membrana del retículo endoplasmático son modificadas conforme van siendo sintetizadas. a) Hay una glicosilación (N-glicosilación) de los aminoácidos asparragina. Éstos recibirán un complejo de 14 azúcares en su radical, que son transferidos desde un lípido embebido en la membrana denominado dolicol fosfato, perdiéndose algunos de estos azúcares en procesos posteriores. b) Se da hidroxilación sólo en algunas proteínas, sobre todo en aquellas que van a formar parte de la matriz extracelular. Aquí se hidroxilan los aminoácidos prolina y lisina, dando hidroxiprolina e hidroxilisina, que formarán parte del colágeno. c) Algunas proteínas asociadas a la membrana plasmática están unidas covalentemente a lípidos de la membrana, esta unión también se produce en este compartimento. d) Se establecen puentes disulfuro entre cadenas de aminoácidos.

En el retículo endoplasmático se produce un control de la calidad de las proteínas sintetizadas, de modo que aquellas que tienen defectos son sacadas al citosol y eliminadas. Existen unas proteínas denominadas chaperonas que juegan un papel esencial en el plegamiento y maduración de las proteínas recién sintetizadas. Son también ellas las encargadas de detectar errores y marcar las proteínas defectuosas para su degradación. Otras proteínas con dominios tipo lectina, reconocen determinados azúcares y comprueban la adición correcta de glúcidos. El mal plegamiento de proteínas es más frecuente de lo que podría parecer.

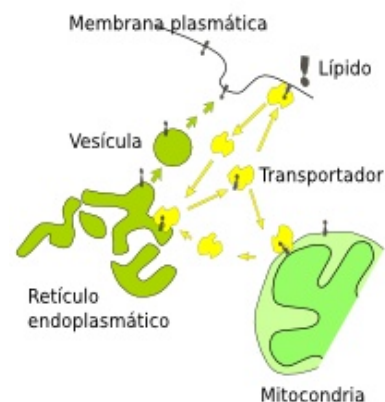
Retículo endoplasmático liso

Es un entramado de túbulos membranosos interconectados entre sí y que se continúan con las cisternas del retículo endoplasmático rugoso. No tienen ribosomas asociados a sus membranas, de ahí el nombre de liso. Por tanto la mayoría de las proteínas que contiene son sintetizadas en el retículo endoplasmático rugoso. Es abundante en aquellas células implicadas en el metabolismo de grasas, detoxificación y almacén de calcio.

El retículo endoplasmático liso está involucrado en una serie de importantes procesos celulares de los que se pueden destacar:

Síntesis lipídica

En las membranas del retículo endoplasmático liso se producen la mayoría de los lípidos requeridos para la elaboración de las nuevas membranas de la célula, incluyendo glicerofosfolípidos y colesterol. Aunque gran parte de la síntesis de los esfingolípidos se lleva a cabo en el aparato de Golgi, su estructura básica, la ceramida, se sintetiza también en el retículo. Sin embargo, el retículo es más una plataforma de ensamblado que de síntesis desde cero. Los ácidos grasos se sintetizan en el citosol y son insertados posteriormente en las membranas del retículo endoplasmático liso donde son transformados en glicerofosfolípidos, inicialmente en la hemicapa citosólica de esta membrana. Como el cambio pasivo de los lípidos entre hemicapas, o movimiento "flip-flop", es difícil por el ambiente hidrófobo de las cadenas de ácidos grasos de la membrana, para que algunos de ellos lleguen a la hemicapa interna desde la citosólica se requiere la existencia de transportadores de lípidos, denominados flipasas y flopasas y



Esquema de los caminos propuestos para el transporte de lípidos desde el retículo endoplasmático hasta otras membranas celulares: en vesículas y mediante transportadores.

"mezcladoras" (scramblases en inglés).

El colesterol es otro importante componente de las membranas, sobre todo de la plasmática, que se sintetiza mayoritariamente en el retículo endoplasmático liso. Desde aquí es transportado por la vía vesicular o por transportadores proteicos solubles. Por ejemplo, las levaduras, que poseen ergosterol en sus membranas en vez de colesterol, usan vías no vesiculares para transportar el ergosterol desde el retículo hasta la membrana plasmática. Estos

transportadores son diversos y sus movimientos son independientes de ATP.

Por la vía vesicular, formando parte de vesículas, los lípidos sintetizados en el retículo endoplasmático liso se reparten a las membranas de otros orgánulos. Las mitocondrias y los peroxisomas no forman parte de la ruta vesicular por lo que muchos de sus lípidos de membrana deben ser importados desde el retículo endoplasmático. Para ello utilizan los transportadores de lípidos, que los toman en la membrana del retículo endoplasmático liso y los sueltan en las de estos orgánulos. Otro mecanismo de intercambiar lípidos entre membranas de orgánulos que no están en la ruta vesicular es por contacto directo entre sus membranas. Se ha observado con el microscopio electrónico que en algunos puntos las membranas del retículo están muy próximas a las de las mitocondrias y a los peroxisomas, lo que parece indicar que el retículo procura lípidos a estos orgánulos directamente de membrana a membrana. Los peroxisomas se forman inicialmente a partir de cisternas del retículo. En las células de los tejidos fotosintéticos son los cloroplastos los encargados de sintetizar sus propios glicerofosfolípidos y glicolípidos, aunque también se observan contactos directos de los cloroplastos con las membranas del retículo endoplasmático.

En el retículo endoplasmático liso también se sintetizan lípidos como los triacilgliceroles que serán almacenados en el propio retículo o en gotas lipídicas citosólicas. Este proceso es muy activo en los adipocitos, células que almacenan grasa, con dos funciones: reserva alimenticia y aislamiento térmico. También es el principal responsable de la síntesis de la parte lipídica de las lipoproteínas, de la producción de hormonas esteroideas y de ácidos biliares.

Detoxificación.

Los hepatocitos, las células típicas del hígado, tienen un retículo endoplasmático liso muy desarrollado. En él se sintetizan las lipoproteínas que transportarán al colesterol y a otros lípidos al resto del organismo. En sus membranas se encuentran también enzimas, como

la familia de proteínas P450, responsables de la eliminación de productos del metabolismo potencialmente tóxicos, así como algunas toxinas liposolubles incorporadas durante la ingesta. La superficie de membrana del retículo se adapta a la cantidad de enzimas detoxificadoras sintetizadas, la cual depende a su vez de la cantidad de tóxicos presentes en el organismo. La forma de los túbulos y la carencia de ribosomas en sus membranas tendrían la ventaja de ofrecer más superficie de membrana respecto al volumen del orgánulo.

Defosforilación de la glucosa-6 fosfato.

La glucosa se suele almacenar en forma de glucógeno, fundamentalmente en el hígado. Este órgano es el principal encargado de aportar glucosa a la sangre, gracias a la regulación llevada a cabo por las hormonas glucagón e insulina. La degradación del glucógeno produce glucosa-6-fosfato que no puede atravesar las membranas y por tanto no puede abandonar las células. La glucosa 6-fosfatasa se encarga de eliminar ese residuo fosfato, permitiendo que la glucosa sea transportada al exterior celular.

Reservorio intracelular de calcio

Las cisternas del retículo endoplasmático liso están también especializadas en el secuestro y almacenaje de calcio procedente del citosol, gracias a bombas de calcio localizadas en sus membranas. La concentración de calcio en el interior del retículo es del orden de milimolar (mM), mientras que en el citosol es de nanomolar (nM). Este calcio puede salir de forma masiva en respuesta a señales extra o intracelulares gracias a cascadas de segundos mensajeros, y desencadenar respuestas de las células como la exocitosis. Otro ejemplo destacable es el retículo sarcoplasmático (nombre que recibe el retículo endoplasmático liso en las células musculares) que secuestra calcio gracias a una bomba de calcio presente en sus membranas. El secuestro y la salida de calcio desde el retículo sarcoplasmático se produce en cada ciclo de contracción de la célula muscular.

DEL RETÍCULO AL GOLGI

La mayoría de las proteínas y de los lípidos que abandonan el retículo endoplasmático lo hacen en vesículas o en otros compartimentos membranosos con formas tubulares que se desprenden del retículo. Tienen como destino inmediato el aparato de Golgi. Las vesículas y los procesos tubulares se forman y salen desde regiones especializadas del retículo endoplasmático denominadas zonas de transición o dominios de exportación reticular. Estas zonas son numerosas, carecen de ribosomas y se encuentran dispersas por las cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Tienen unos 0.5 μm de diámetro y, en células de mamíferos, son bastante estables e inmóviles en el tiempo.

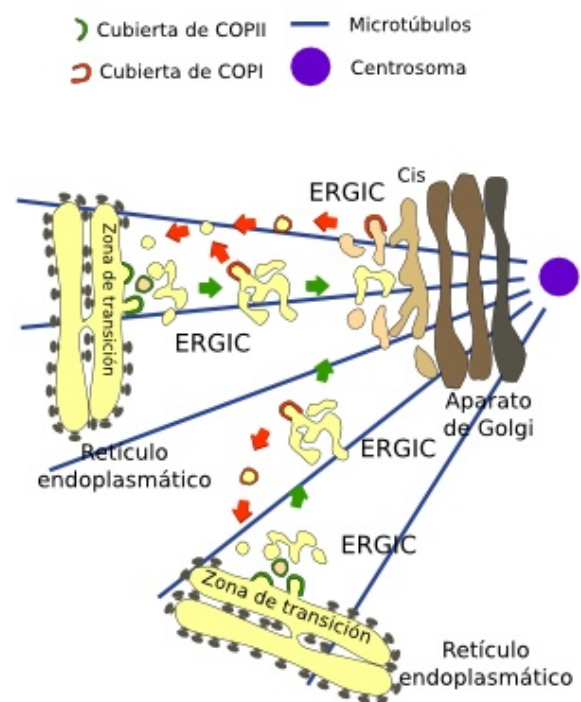
Las zonas de transición están físicamente asociadas a las pilas del aparato de Golgi. Siempre están físicamente próximas. Esto tiene sentido porque aumenta la eficiencia, no es necesario que las vesículas recorran largas distancias, o porque la generación y mantenimiento del aparato de Golgi realmente se produce a partir de las vesículas que provienen del retículo. Se ha comprobado que cuando se forma una zona de transición nueva se crea un aparato de Golgi en las proximidades, y si una zona desaparece también lo hace la pila de cisternas asociadas. A veces, las zonas de transición se fusionan o se separan, haciéndolo también las pilas de cisternas de Golgi.

En la formación de las vesículas y de los compartimentos tubulares que saldrán del retículo endoplasmático participan al menos tres tipos de proteínas citosólicas que conjuntamente forman una cubierta denominada COPII: las GTPasas Sar1, sec 23-24 y sec 13-31. Éstas se ensamblan en este orden en la superficie citosólica de las membranas de las zonas de transición. En estas zonas del retículo se crean las condiciones propicias para el ensamblaje de COPII: tienen una composición lipídica diferente al resto del retículo y hay una acumulación de la proteína sec16, la cual tiene afinidad por las proteínas COPII.

Las proteínas que forman COPII parecen realizar dos funciones: cooperan en la formación de las vesículas y participan, directa o indirectamente, en la selección de las cargas, las cuales son proteínas que han de ser incluidas en las vesículas.

a) La cubierta de COPII, sobre todo la capa externa formada por sec-13-31, provoca la curvatura y evaginación, creando tensiones y pliegues en la membrana para formar la vesícula. Además, COPII parecen intervenir en la escisión de la vesícula.

b) Hay dos tipos de cargas que han de ser transportadas: las que están en la membrana y las que son solubles. Las que son solubles han de ser reconocidas y "pescadas" por receptores transmembrana. Tanto estos receptores como las otras proteínas de membrana necesitan unirse por su dominio citosólico a la cubierta de COPII para ser incluidas en la vesícula. Esta interacción parece mediada por la proteína sec-24. Por tanto, las proteínas COPII son necesarias para incorporar a la vesícula las moléculas



Las vesículas recubiertas con COPII parten desde la zona de transición del retículo endoplasmático y se fusionan formando el compartimento ERGIC, el cual se desplaza guiado por los microtúbulos hacia el lado cis del aparato de Golgi. En el lado cis, los compartimentos ERGIC provenientes de diferentes zonas de la célula se fusionan para formar las primeras cisternas del aparato de Golgi. Desde los compartimentos ERGIC se forman vesículas de reciclado recubiertas por COPI que van de vuelta al retículo endoplasmático.

que van a ser transportadas. Independientemente de ello, cualquier proteína que vaya a ser exportada debe estar apropiadamente plegada. Las que no lo están son eliminadas antes de que sean englobadas para su exportación. Es decir, en el retículo endoplasmático se lleva a cabo un control de calidad.

Las vesículas recubiertas con COPII liberadas desde las membranas del retículo pierden parcialmente su cubierta y se fusionan entre sí para formar un compartimento intermedio denominado transportador túbulo vesicular o ERGIC (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment), que es dirigido por los microtúbulos (componentes del citoesqueleto) hacia el lado cis del aparato de Golgi, con el que se fusionará.

Aun siendo el transporte mediado por proteínas COPII descrito el más frecuente entre el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, debe haber variaciones para llevar ciertas moléculas de un orgánulo al otro. Por ejemplo, una vesícula típica COPII, de unos 60 a 90 nm de diámetro, no puede englobar a una molécula de procolágeno, que son proteínas a modo de barras rígidas de unos 300-400 nm de longitud. Parece que mediante la modificación e incorporación de ciertas moléculas a la cubierta se pueden fabricar vesículas COPII de unas 500 nm de diámetro, en las que se acomoden las moléculas grandes como las de procolágeno.

De vuelta al retículo

El tráfico bidireccional tiene dos misiones, devolver moléculas residentes del compartimento fuente y mantener el tamaño de los orgánulos fuente y diana. El compartimento ERGIC madura durante el camino hacia el aparato de Golgi. Esta maduración supone una modificación de las moléculas de su membrana y permiten la asociación de otras proteínas citosólicas que forman una cubierta denominada COPI. COPI muestra el mismo mecanismo que COPII pero su función es formar vesículas y seleccionar moléculas que se devolverán al retículo endoplasmático. De esta forma, mientras el compartimento ERGIC se mueve

hacia el aparato de Golgi libera vesículas que retornarán al retículo, transportadas por los microtúbulos. Es una vía de reciclado. El sentido de este reciclado es devolver las proteínas que han escapado del retículo y que realmente tienen su misión en este orgánulo. A estas moléculas se les denomina residentes del retículo. Además de las vesículas COPI, parece haber otras maneras de devolver moléculas desde el Golgi al retículo, como por ejemplo formaciones tubulares que forman puentes directos entre ambos orgánulos. En el caso de las COPI, la presencia de la carga estabiliza la cubierta, por lo que cuanto más moléculas haya para transportar retrogradamente más vesículas se formarán.

Las vesículas COPI, además de membrana para reemplazar a la que se usó para formar las vesículas COPII, deben ir cargadas con las SNARE-v y con los receptores que seleccionaron a las moléculas transportadas en el retículo, pero además deben regresar a las proteínas residentes del retículo que entraron en las vesículas de manera no selectiva. La selección de las proteínas residentes del retículo en el compartimento ERGIC se realiza de dos maneras. Las proteínas transmembrana son reconocidas por COPI, mientras que las solubles son reconocidas por una proteína transmembrana denominada receptor KDEL. Las proteínas residentes, tanto transmembrana como solubles, poseen secuencias de aminoácidos que han de ser específicas. Una vez empaquetadas, las vesículas COPI llegan al retículo y se fusionan con él, dejando allí sus moléculas.

El receptor KDEL alterna entre el retículo y el compartimento ERGIC, puesto que también viaja en las vesículas recubiertas por COPII, pero en este caso sin unir ligando alguno. El proceso de unir un ligando en un orgánulo y liberarlo en el otro es posible porque hay un gradiente de pH entre estos dos compartimentos, más básico en el retículo, que le impide unirse a sus ligandos (y por tanto los libera), y más ácido en el aparato de Golgi, que le permite unirse a sus ligandos. Es decir, la variación de pH entre compartimentos modifica la afinidad del receptor KDEL por sus ligandos.

APARATO DE GOLGI

El aparato de Golgi fue descubierto por Camilo Golgi en 1889 cuando observaba neuronas y fue cuestionado durante décadas. Su estructura membranosa fue descrita en detalle por primera vez al microscopio electrónico por Dalton y Felix (1954), quienes introdujeron el concepto de complejo del Golgi.

En las células animales es un orgánulo que se localiza generalmente próximo al centrosoma, el cual suele estar en las cercanías del núcleo. Esta posición central depende de la organización del sistema de microtúbulos, que en las células animales parten en su mayoría del centrosoma de forma radial. El aparato de Golgi está formado por cisternas aplanadas que se disponen regularmente formando varias pilas o dictiosomas. Generalmente las cisternas están ensanchadas en los bordes (como una pizza) y curvadas teniendo las pilas de cisternas una parte cóncava y una convexa. En una célula suele haber varios de estos dictiosomas y algunas cisternas localizadas en dictiosomas próximos están conectadas lateralmente. El número (normalmente de 3 a 8) y el tamaño de las cisternas en cada dictiosoma es variable y depende del tipo celular, así como del estado fisiológico de la célula. A todo el conjunto de dictiosomas y sus conexiones se le denomina complejo o aparato de Golgi.

En las células animales, entre las cisternas, dentro de cada dictiosoma, existen numerosas proteínas fibrosas

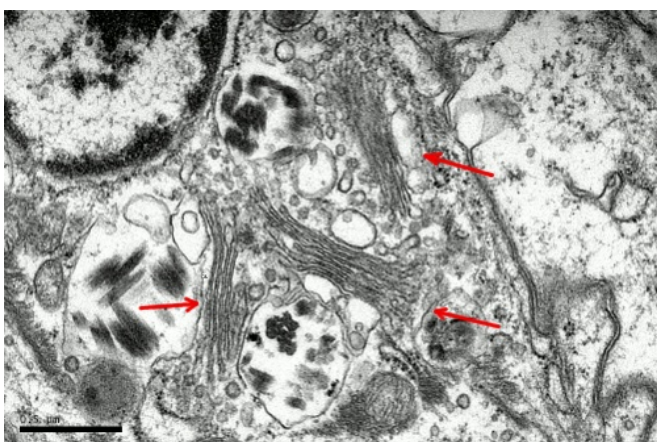
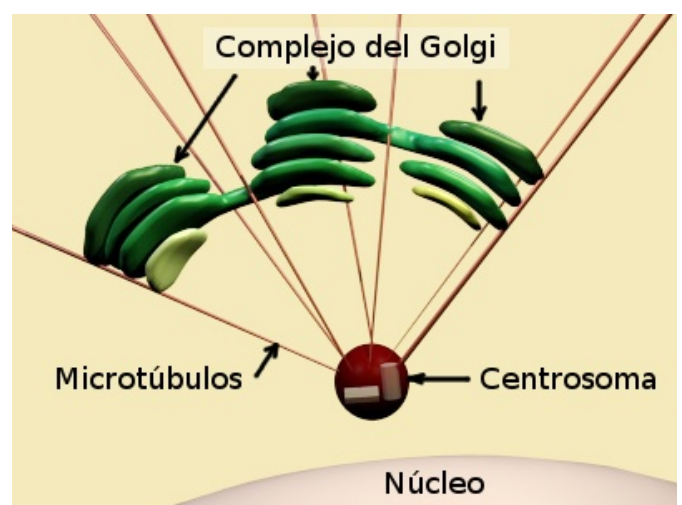


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión de un complejo de Golgi con varios dictiosomas.

en las que se encuentran embebidas las cisternas. Este entramado, denominado matriz, podría ayudar en el mantenimiento de la estructura del orgánulo. Sin embargo, se ha demostrado que la posición e integridad del aparato de Golgi depende principalmente de la organización de los microtúbulos. La posición del complejo de Golgi parece depender de los microtúbulos nucleados desde el centrosoma, mientras que la integridad de cada dictiosoma se cree que depende de microtúbulos generados desde las propias cisternas. La actina y la miosina ayudarían también de una manera más fina en la organización de los dictiosomas. Además, el aparato de Golgi depende del tráfico vesicular desde el retículo endoplasmático. Si éste se detiene el Golgi también desaparece.

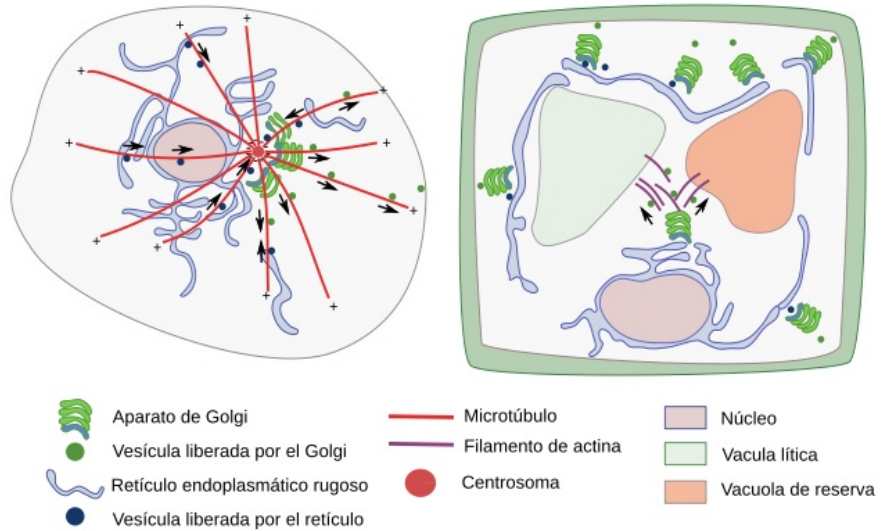
En las células de las plantas, que no tienen centrosoma, hay numerosas estructuras similares a dictiosomas del Golgi poco desarrolladas, o incluso cisternas individuales dispersas por el citoplasma. Cada una de estas pilas de cisternas actúan de manera independiente. Es como si el complejo de Golgi estuviera distribuido por toda la célula. En las células vegetales las cisternas del aparato de Golgi son más pequeñas que en las células animales, aunque el número de cisternas dispersas puede variar entre decenas y más de cien. Hay otras diferencias en las plantas respecto a los animales: no se ha observado



En las células animales el complejo del Golgi está formado por varios dictiosomas, localizados próximas al centrosoma, cerca del núcleo. Algunas de los dictiosomas adyacentes están conectados lateralmente.

compartimento ERGIC (ver más abajo), y el TGN está muy desarrollado. Las cisternas o grupos de cisternas son móviles gracias a los filamentos de actina y parecen moverse por zonas de producción de vesículas del retículo endoplasmático, como si fueran recolectándolas. Estos movimientos no alteran la morfología de las pilas de cisternas. Los filamentos de actina son también los que dirigirán las vesículas que salen del Golgi hacia las vacuolas. En las plantas, ni estos grupos dispersos, ni las cisternas, desaparecen durante la división celular puesto que son necesarios para crear la pared celular nueva que separará a las dos células hijas.

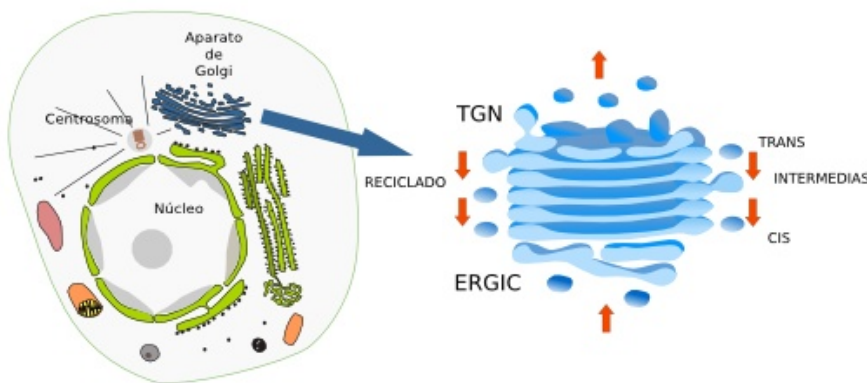
Hay variaciones morfológicas en el aparato de Golgi dependiendo del tipo celular y de la especie. Por ejemplo, en las células de la mosca del vinagre, aunque



Organización del aparato de Golgi en una célula animal y en una vegetal. La diferencia más llamativa es la dispersión de los dictiosomas y el papel predominante de la actina en las células vegetales respecto a los animales. Las flechas indican el sentido del movimiento de la vesícula más próxima.

tienen centrosoma, poseen una organización similar de cisternas del Golgi a la de las plantas. Las conexiones laterales de las pilas de cisternas sólo se han observado en células de mamíferos.

Es un orgánulo polarizado y cada dictiosoma contiene dos dominios, un lado cis y un lado trans. Entre ambos se encuentran las cisternas intermedias. En el lado cis existe un proceso continuo de formación de cisternas con material procedente de la fusión de compartimentos túbulo vesiculares denominados ERGIC (endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment), los cuales se forman con material proveniente del retículo endoplasmático. El lado trans también posee una organización túbulo-vesicular denominada TGN (entramado trans del aparato de Golgi o trans Golgi network), donde las cisternas con las moléculas procesadas se deshacen en vesículas que se dirigen a otros compartimentos celulares. Por tanto se da un trasiego constante de moléculas desde el lado cis al trans, pasando por las cisternas intermedias. Es un orgánulo en constante renovación y el flujo de



El aparato de Golgi se divide en varios dominios. El lado cis es donde el compartimento ERGIC y las vesículas se fusionan para formar las primeras cisternas. El compartimento ERGIC no se puede considerar como un compartimento perteneciente al aparato de Golgi, sino que es intermedio entre el retículo endoplasmático y el propio aparato de Golgi. Las cisternas que se encuentran en la zona intermedia de la pila se denominan intermedias. En el lado trans es donde las cisternas se deshacen en vesículas y estructuras tubulares que contienen moléculas ya procesadas. El TGN es este complejo de vesículas y estructuras tubulares que se forman en el lado trans. Desde las partes laterales de las cisternas se forman vesículas que viajan y se fusionan con cisternas más próximas al lado cis, son vesículas de reciclado. Las flechas laterales indican el sentido del reciclado y las centrales el sentido que siguen las moléculas en su tránsito por el aparato de Golgi.

moléculas afecta a su organización y a su tamaño. Este orgánulo está especialmente desarrollado en células con fuerte secreción. La dirección del flujo de sustancias determina una polarización de la distribución de las enzimas en las cisternas que están próximas al lado cis o al trans.

Modelos para explicar el transporte de sustancias a través del aparato de Golgi desde el lado cis al lado trans:

a) Modelo de la maduración de cisternas. Se postula que los cuerpos túbulo vesiculares (ERGIC) provenientes del retículo endoplasmático se fusionan formando una cisterna en el lado cis. Esta cisterna se mueve progresivamente y madura hasta llegar al lado trans donde se descompone en vesículas para su reparto a otros compartimentos celulares. Hoy en día se tiende a aceptar este modelo porque hay observaciones que son explicadas por él pero no por otros modelos.

b) Modelo de los compartimentos estables. En este modelo los cuerpos túbulo vesiculares (ERGIC) provenientes del retículo endoplasmático se unen al lado cis y desde esas cisternas salen vesículas que transportan material a la siguiente cisterna, y así sucesivamente hasta llegar al lado trans donde son empaquetadas en vesículas para su reparto. Este modelo no tiene actualmente muchos seguidores.

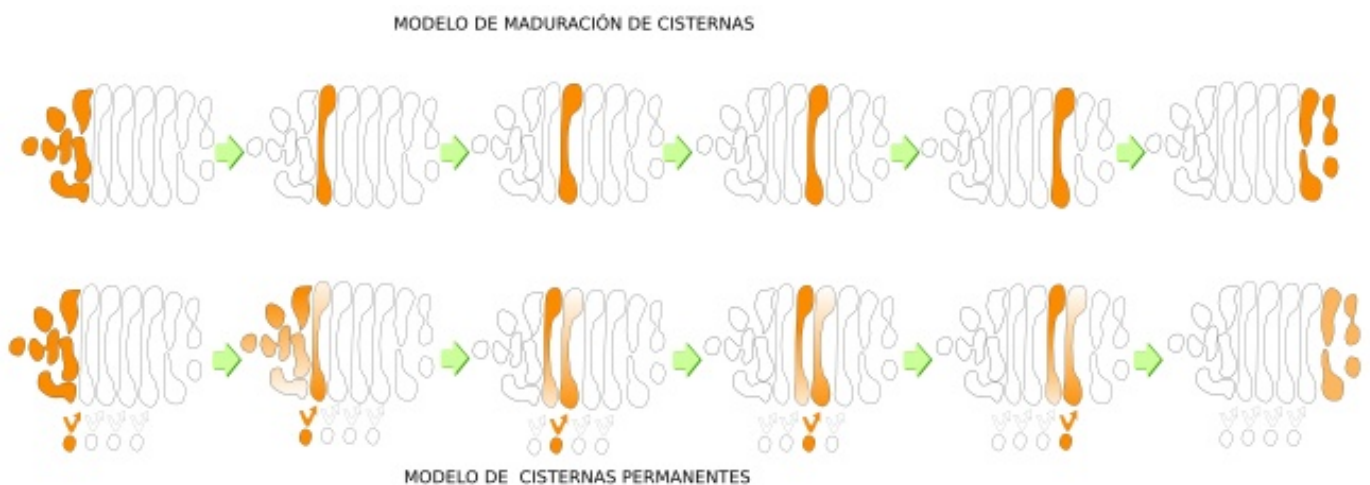
c) Modelo de la conexión de túbulos. Se ha visto con el microscopio electrónico que en ocasiones existen

conexiones tubulares entre cisternas adyacentes. Estas conexiones parecen pasajeras y dependientes del tipo de material a secretar. Este modelo no es incompatible con el de maduración de cisternas y ambos procesos podrían ocurrir simultáneamente.

Funciones

a) Es uno de los principales centros de glucosidación en la célula. Se añaden y modifican glúcidos que formarán parte de las glucoproteínas, proteoglicanos, glucolípidos y polisacáridos como la hemicelulosa de las plantas. Entre los azúcares específicos que se añaden en el aparato de Golgi está el ácido siálico. En el aparato de Golgi se añade oligosacáridos con unión tipo O a los grupos hidroxilos de aminoácidos como la serina, la treonina y la hidroxilisina. Este tipo de glucosilación ocurre en los proteoglicanos. También en el Golgi se añaden los grupos sulfatos a los glicosaminoglucanos. En el aparato de Golgi también se producen otras modificaciones además de la glucosidación y sulfatación, como son fosforilación, palmitoilación, metilación y otras. En las plantas su papel es crucial, puesto que sintetiza los glicoconjugados que forman parte de la pared celular, menos la celulosa que se sintetiza en la membrana plasmática.

Todas las funciones relacionadas con los glúcidos las llevan a cabo las enzimas glicosiltransferasas (añaden glúcidos) y las glicosidasas (eliminan glúcidos).



Modelos de transporte de moléculas (color naranja) a través del aparato de Golgi. En el modelo de maduración de cisternas (arriba) las cisternas se crean en el lado cis y se desplazan, mientras van madurando, hacia el lado trans donde se transforman en vesículas. En el modelo de cisternas permanentes (abajo) las moléculas viajan de una cisterna a la cisterna contigua, en dirección hacia el lado trans, englobadas en vesículas (vesículas de color naranja).

Pueden existir unos 200 tipos de estas enzimas en el aparato de Golgi. Las diferentes cisternas del aparato de Golgi tienen papeles específicos dentro del procesamiento de los glúcidos, que es una reacción secuencial. Hay evidencias de que existe un gradiente de enzimas relacionadas con la glicosidación desde el lado cis al trans, estando más concentradas cerca del lado cis aquellas enzimas implicadas en los primeros pasos del proceso de glicosidación.

b) En el aparato de Golgi se terminan de sintetizar los esfingolípidos como las esfingomielinas y los glicoesfingolípidos. La ceramida sintetizada en el retículo endoplasmático es la molécula sobre la que trabajan las enzimas del aparato de Golgi para formar dichos tipos de lípidos de membrana. En el aparato de Golgi también se ensamblan las apolipoproteínas como las VLDL.

c) Es un centro de reparto de moléculas que provienen del retículo endoplasmático o que se sintetizan en el propio aparato de Golgi. Una vez procesadas en el aparato de Golgi, las diferentes moléculas son seleccionadas y empaquetadas en vesículas diferentes para dirigirse a sus respectivos destinos. El TGN es la plataforma desde la cual salen las vesículas para los distintos compartimentos (ver figura). Desde el lado trans saldrán vesículas con moléculas seleccionadas hacia la membrana plasmática en dos rutas: la exocitosis constitutiva y la exocitosis regulada. También desde el TGN se envía vesículas hacia la ruta de los endosomas tardíos/cuerpos multivesiculares/lisosomas, o las vacuolas en el caso de las plantas y se envían vesículas de reciclado hacia las cisternas del propio aparato de Golgi. Pero el TGN es

también un compartimento que recibe vesículas de los endosomas y parece participar en los procesos de reciclado de moléculas entre la membrana y los compartimentos internos como los endosomas. En las plantas también puede recibir vesículas de endocitosis. Por tanto este dominio participa en las vías de exocitosis y endocitosis.

Las vesículas que se forman en el TGN no son típicamente redondeadas sino con forma diversa y surgen de expansiones tubulares membranosas. El reparto de moléculas para las diferentes rutas supone una selección de las cargas. En el caso de las moléculas que van a los endosomas (y a membranas basolaterales) se seleccionan por una secuencia específica que poseen las proteínas transmembranas en su lado citosólico. Sin embargo, las moléculas que se dirigen hacia la membrana celular (o apical en las células polarizadas) son seleccionadas por selectinas que reconocen los enlaces glucosídicos tipo O y N. En los animales estas vesículas son conducidas a todos sus destinos por los microtúbulos, mientras que en las plantas son los filamentos de actina los que llevan las vesículas hasta las vacuolas, mientras que se desconoce lo que las conduce hasta la membrana plasmática.

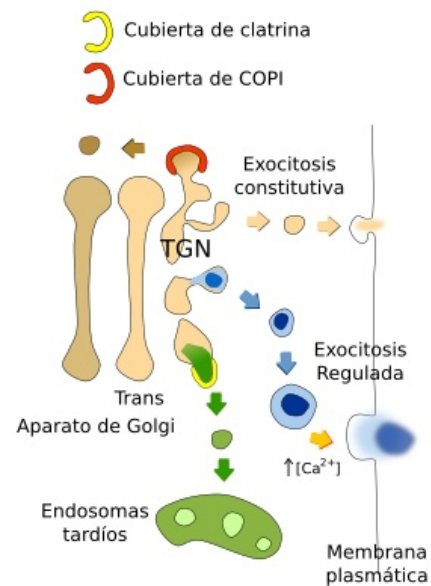
d) Hay otra serie de funciones no "convencionales" en las que recientemente se ha descubierto que participa el aparato de Golgi. Éstas incluyen ser centro de almacenamiento de calcio, actuar como una plataforma de señalización intracelular, participa en el control de los niveles de estéroles en la célula, en el se da parte de la respuesta de las células a la falta de alimentos, centro nucleador de microtúbulos en las células que se desplazan, etcétera

EXOCITOSIS

Desde el TGN (trans Golgi network) del aparato de Golgi salen vesículas con diferentes direcciones: hacia los endosomas y hacia la membrana plasmática. Vamos a centrarnos en la fusión de las vesículas con la membrana plasmática, mientras que la ruta hacia los endosomas las veremos en el apartado dedicado a estos orgánulos, en el que trata también a los lisosomas.

La exocitosis es la fusión de vesículas con la membrana plasmática. Las vesículas son producidas principalmente por el aparato de Golgi, aunque también pueden provenir de otros compartimentos como los endosomas (ver más adelante). Las vesículas se forman en el TGN del aparato de Golgi y viajan hasta la membrana plasmática con quien se fusionan. Hay dos tipos de exocitosis: constitutiva y regulada. La exocitosis constitutiva se produce en todas las células y se encarga de liberar moléculas que van a formar parte de la matriz extracelular o bien llevan moléculas en la propia membrana de la vesícula que sirven para regenerar la membrana plasmática. Es un proceso constante de producción, desplazamiento y fusión de vesículas, con diferente intensidad de tráfico según el estado fisiológico de la célula. La exocitosis regulada se produce sólo en aquellas células especializadas en la secreción, como por ejemplo las productoras de hormonas, las neuronas, las células del epitelio digestivo, las células glandulares y otras. En este tipo de exocitosis se liberan moléculas que realizan funciones para el organismo como la digestión o que afectan a la fisiología de otras células que están próximas o localizadas en regiones alejadas en el organismo, a las cuales llegan a través del sistema circulatorio, como es el caso de las hormonas. Las vesículas de secreción regulada no se fusionan espontáneamente con la membrana plasmática sino que necesitan una señal que normalmente es un aumento de la concentración de calcio. Además, necesitan ATP y GTP.

Las vesículas de la secreción regulada se acumulan en el citoplasma y cuando reciben la señal para su liberación se dirigen hacia regiones concretas de la membrana plasmática, luego es un proceso dirigido no sólo en el tiempo sino también en el espacio. Las células nerviosas representan un ejemplo extremo. Una vez empaquetadas las vesículas en el soma neuronal



Desde el TGN del aparato de Golgi salen vesículas con diferentes destinos. Hacia la membrana plasmática parten dos rutas. Una denominada exocitosis constitutiva, que poseen todas las células, y otra, exocitosis regulada, que está presente en las células secretoras. En esta última se necesita una señal, aumento de la concentración de calcio, para que se produzca la fusión de las vesículas con la membrana plasmática. Las otras dos rutas desde el TGN van hacia los endosomas, se forman mediadas por una cubierta proteica de clatrina, y hacia el retículo endoplasmático rugoso, cubiertas de COP-I (aunque mucho menos frecuentes).

tienen que ser dirigidas hacia el terminal presináptico, que en algunas neuronas puede estar a centímetros de distancia. Además de las neuronas existen otras células polarizadas, como es el caso de las del epitelio digestivo, que poseen una parte apical y otra basal. Sería un desastre que las células epiteliales intestinales fusionasen las vesículas y liberasen las enzimas digestivas que contienen en la región de la membrana plasmática orientada hacia los tejidos internos y no hacia la luz del tubo digestivo. La direccionalidad del camino de estas vesículas está determinada por la acción de los microtúbulos y filamentos de actina del citoesqueleto, el cual, mediante la intervención de las proteínas motoras, las transporta hasta su lugar de fusión apropiado.

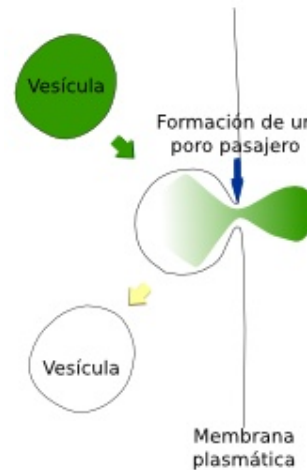
Como se ha visto anteriormente existe una exocitosis constitutiva y otra regulada. Los dos tipos de exocitosis

empaquetan moléculas diferentes, luego el complejo TGN debe arreglárselas para separar ambos tipos de cargas. Parece ser que las moléculas que no tienen una señal específica serán empaquetadas en vesículas de exocitosis constitutiva. Ésta es la vía por defecto. Las proteínas del interior de estas vesículas son liberadas en el medio extracelular mientras que las integrales de membrana de la vesícula formarán parte de la membrana plasmática. En el caso de las vesículas de secreción regulada se forman inicialmente pequeñas vesículas que una vez en el citosol se fusionan entre sí para formar otras más grandes que permanecen en el interior celular hasta que llega una señal que permite la fusión con la membrana plasmática.

¿Cómo se seleccionan las moléculas para las vesículas de exocitosis regulada? El mecanismo parece basarse en la formación de agregados moleculares. Estos agregados están formados por las moléculas que serán liberadas y que tienen actividad fisiológica, así como por las enzimas que se encargan de su procesamiento. Hay que tener en cuenta que muchas de las moléculas que se liberan por exocitosis regulada son incorporadas a las vesículas en formas no activas, por ejemplo propeptidos, que son procesadas a sus formas activas una vez que las vesículas se han formado. Los agregados están formados por moléculas que no han sido secuestradas por las vesículas cubiertas de clatrina, que son otro tipo de vesículas que se forman en el TGN y que van dirigidas a los endosomas, ni por las vesículas cubiertas por COPI, que van al retículo endoplasmático.

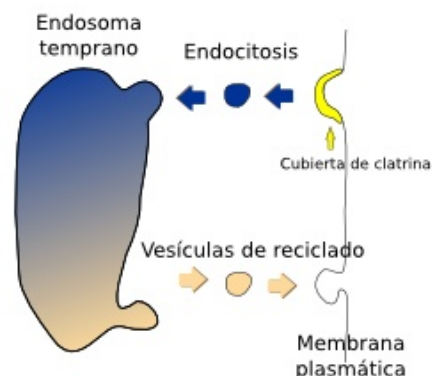
La liberación de moléculas al exterior celular supone la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana plasmática, de la cual terminará por formar parte. Sin embargo, en base a las imágenes obtenidas con el microscopio electrónico se ha propuesto otra posibilidad adicional, el modelo de exocitosis denominado "besa y corre" (kiss-and-run). Aquí la vesícula no se fusiona completamente con la membrana sino que lo hace de una manera incompleta formando un poro que comunica el interior de la vesícula con el exterior celular por donde liberará su contenido. Posteriormente se cierra el poro quedando la vesícula vacía en el citosol. Este tipo de exocitosis se ha propuesto para las sinapsis y para las células cromafines.

No todas las vesículas que se fusionan con la

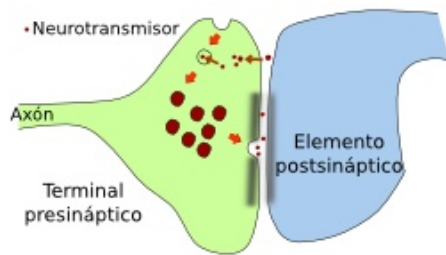


En el modelo de kiss-and-run (besa y corre) se propone que para la liberación del contenido vesicular no es necesaria una fusión completa de la vesícula con la membrana plasmática, sino una fusión de un área pequeña que forma un poro pasajero por donde se libera el contenido.

membrana plasmática provienen del aparato de Golgi. Los endosomas tempranos son orgánulos especializados en recibir vesículas formadas en la membrana plasmática, proceso denominado endocitosis. Tras su fusión con el endosoma parte del contenido vesicular es reciclado y llevado de vuelta a la membrana plasmática por medio de vesículas que se forman en el propio endosoma. Otro ejemplo lo tenemos en los terminales presinápticos del sistema nervioso. Estos sitios de exocitosis están muy alejados del aparato de Golgi, localizado en el soma neuronal. La liberación de neurotransmisores en la sinapsis no puede depender en exclusiva del empaquetado de éstos



En la membrana plasmática se forman vesículas, endocitosis, que se fusionan con los endosomas tempranos. Desde estos orgánulos parten vesículas de reciclaje que se fusionan con la membrana citoplasmática.



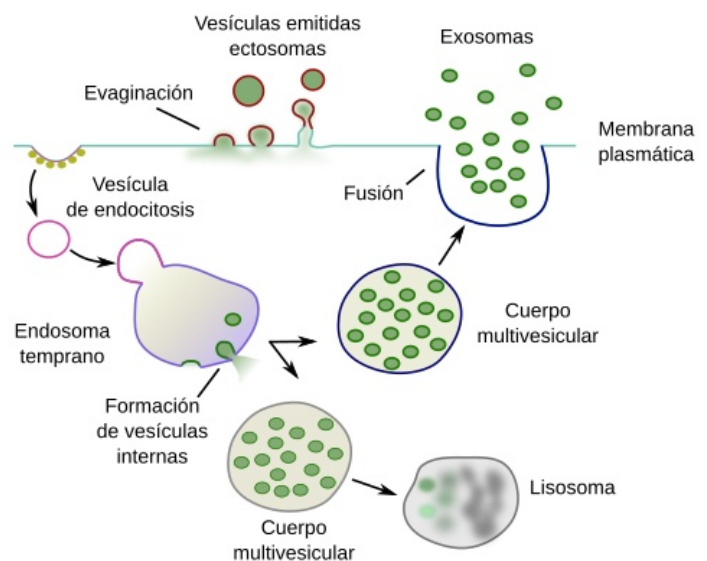
En los terminales presinápticos se produce un ciclo local de formación de vesículas y exocitosis. Se forman en la membrana plasmática lateral del terminal, se rellenan de neurotransmisor por transportadores y se fusionan con la membrana citoplasmática en la zona de fusión, densidad sináptica, liberando su contenido.

en el TGN, sería una comunicación nerviosa muy ineficiente y demasiado lenta. En los terminales nerviosos existe un reciclado de vesículas que permite una exocitosis permanente e independiente del TGN. En el terminal presináptico se produce la exocitosis en la zona de liberación, mientras que en la membrana plasmática lateral del propio terminal se producen vesículas por invaginación que se volverán a llenar con neurotransmisores gracias a la existencia de transportadores específicos en sus membranas. Estas vesículas rellenas sufren un nuevo proceso de exocitosis. Normalmente liberan neurotransmisores pequeños con vías de síntesis poco complejas. De este modo existe un proceso constante de formación de vesículas localizado en el propio terminal presináptico seguido de exocitosis.

Los cuerpos multivesiculares, orgánulos con vesículas internas, pueden en ocasiones fusionarse con la membrana plasmática y liberar al exterior celular su contenido vesicular. A estas vesículas liberadas se les denomina exosomas. Este mecanismo de exocitosis fue descrito, y el término exosoma acuñado, en los años 80 del siglo XX. Se descubrió en el proceso de maduración de los reticulocitos a eritrocitos. Durante esta maduración los reticulocitos se deshacen del receptor de la transferrina localizado en la membrana plasmática mediante su incorporación en vesículas que se fusionan con los endosomas tempranos. Cuando éstos maduran se producen invaginaciones en sus propias membranas,

que contienen a los receptores, resultando en pequeñas vesículas internas. El endosoma temprano se convierte así en cuerpo multivesicular. Posteriormente estos cuerpos multivesiculares se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido, que incluye a las vesículas, al exterior celular.

En una misma célula pueden coexistir dos tipos de cuerpos multivesiculares, aquellos que se fusionarán con los lisosomas para la degradación de su contenido y aquellos que se fusionarán con la membrana plasmática para liberar a su contenido al exterior. La diferencia entre estas dos poblaciones parece ser el contenido en proteínas en su superficie, por ejemplo proteínas rab, así como el contenido de colesterol de sus membranas. Incluso en algunas células se ha podido distinguir morfológicamente estas dos poblaciones de cuerpos multivesiculares. Los exosomas son pequeñas vesículas de unos 30 nm a 150 nm de diámetro liberadas como tales por una gran variedad de células: epiteliales, células del sistema



Esquema de la formación de exosomas y vesículas emitidas (modificado de Théry, 2011).

inmunitario, neuronas, glía y células tumorales, entre otras. Inicialmente se pensó que era un mecanismo que tenía la célula para deshacerse de material desechable, y por ello no se les prestó mucha atención. Pero unas décadas más tarde se sugirió un papel en la comunicación célula-célula, en la presentación de antígenos, en patologías víricas, incluidas el VIH, en los procesos de metástasis.

ENDOCITOSIS

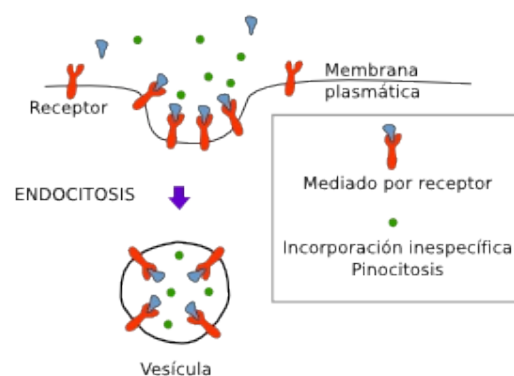
La incorporación de sustancias externas por parte de las células animales es esencial para su supervivencia. Ya vimos que algunas moléculas salvan la barrera que supone la membrana plasmática mediante difusión directa, a través de canales, mediante transportadores o por bombas (ver Transporte de membrana). Sin embargo, hay una manera de incorporar grandes cantidades de moléculas al interior de la célula de una sola vez: endocitosis o incorporación de moléculas englobadas por membranas, sobre todo vesículas. De la misma manera que hay un viaje de ida y fusión de vesículas con la membrana plasmática existe un proceso de formación de vesículas en la membrana plasmática, las cuales se fusionan posteriormente con compartimentos internos, principalmente con los endosomas.

Por tanto, una de las funciones de la endocitosis es la incorporación de moléculas externas en grandes cantidades, principalmente para su degradación. Pero también sirve para reciclar moléculas de la membrana plasmática que formarán parte de las propias vesículas o compartimentos que se formen. Otra función menos aparente es compensar los procesos de exocitosis, es decir, eliminar el exceso de membrana plasmática añadida por las vesículas de exocitosis y mantener así una superficie de membrana estable y funcional.

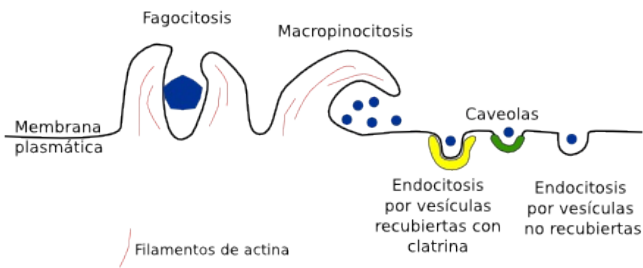
En la incorporación masiva, las moléculas extracelulares pueden entrar al interior de la vesícula de forma inespecífica, en solución, o de forma específica unidas a receptores de membrana. El término pinocitosis se refiere a este tipo de endocitosis inespecífica de moléculas disueltas. Sin embargo, en la mayoría de las rutas de endocitosis existe un proceso de incorporación de moléculas de manera específica, bien por la acción de receptores de membrana o por su asociación con ciertos dominios lipídicos de membrana que favorecen la atracción de determinadas moléculas. No cabe duda de que parte del contenido de cualquier vesícula que se forme en la membrana plasmática tendrá moléculas disueltas que se hayan colado en el interior de la vesícula de manera inespecífica. Por tanto, en mayor o menor medida todas las rutas de endocitosis realizan pinocitosis. Este material en disolución es mayoritario en la macropinocitosis, donde la incorporación inespecífica de moléculas es su

principal característica, como veremos más adelante. Hay que tener en cuenta que durante cualquier tipo de endocitosis también se incorporan lípidos y proteínas de la membrana plasmática, que son las que forman la membrana de la propia vesícula.

Al mecanismo de incorporación de moléculas específicas reconocidas por receptores de la membrana plasmática se le llama **endocitosis mediada por receptor**. Se han descrito unos 25 tipos de receptores que actúan en este tipo de endocitosis. Con ellos la célula puede incorporar de forma muy eficiente moléculas o partículas que se encuentran disueltas a bajas concentraciones. Estas moléculas se unen a sus receptores y los complejos receptor-ligando convergen en una zona de la membrana plasmática donde se produce la formación de la vesícula que posteriormente viaja hacia el interior celular. El ejemplo más llamativo es la captación de colesterol por parte de las células, el cual se transporta en la sangre unido a proteínas como, por ejemplo, las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL son unos complejos que contienen una gran cantidad de moléculas de colesterol rodeadas por una monocapa lipídica y poseen una molécula proteica que sobresale al exterior. Cuando una célula necesita colesterol sintetiza receptores para los LDL y los traslada a la membrana plasmática. Entonces se produce el reconocimiento entre receptor y LDL, ambos se unen y se agrupan en una zona de la membrana plasmática donde se produce una



Las moléculas pueden ser incorporadas por endocitosis de forma específica unidas a receptores de la membrana plasmática o de manera inespecífica en disolución o pinocitosis.



Distintos tipos de endocitosis.

invaginación. Una vez formada la vesícula, se dirige a orgánulos intracelulares donde las LDL son digeridas y el colesterol es liberado y metabolizado. Cuando se produce algún impedimento en la captación de colesterol, fundamentalmente por fallos en el reconocimiento por parte de los receptores de LDL o por su ausencia, el colesterol se acumula y puede producir arterioesclerosis e infarto de miocardio.

Se han descrito diversos tipos de endocitosis dependiendo del tamaño de la vesícula, la naturaleza del material a incorporar y del mecanismo de formación de la vesícula, pero nosotros los vamos a agrupar en: endocitosis mediada por vesículas recubiertas de clatrina, endocitosis mediada por caveolas, endocitosis mediada por vesículas no recubiertas y macropinocitosis. Vamos a estudiar también a la fagocitosis, una endocitosis un tanto especial porque es un proceso de incorporación de grandes partículas como bacterias o restos celulares, también englobados en membranas.

Vesículas recubiertas de clatrina. Es el principal mecanismo por el que se incorporan proteínas integrales y lípidos de la membrana plasmática, así como macromoléculas extracelulares que generalmente no exceden los 156 nm, incluyendo algunos virus. Las vesículas se forman en áreas de la membrana plasmática donde se encuentra la proteína clatrina, que es citosólica. En los fibroblastos estas áreas suponen un 2 % del total de la superficie de la membrana plasmática. La clatrina posee una estructura con tres brazos que se ensamblan entre sí formando pentágonos. Su estructura y su manera de asociarse parece que ayudan a la invaginación y cierre de la vesícula. La polimerización de la clatrina forma vesículas de unos 120 nm. Entre la clatrina y la membrana celular se disponen otras proteínas denominadas adaptadoras que ayudan al ensamblaje de las moléculas de clatrina para

formar una especie de cesta que engloba a la vesícula. Las proteínas adaptadoras son las que realmente van a decidir qué tipo de receptores de la membrana plasmática, junto con sus ligandos, van a formar parte de las vesículas, puesto que interactúan con el dominio citosólico de las proteínas integrales. Una vez que la vesícula se ha cerrado e internalizado, la clatrina se desensambla y la vesícula puede ir a orgánulos específicos dentro de la célula, normalmente endosomas tempranos.

Caveolas. Se describieron en los años 50 del siglo XX por P. Palade gracias a imágenes de microscopía electrónica. Son unas pequeñas invaginaciones en la membrana plasmática (45-80 nm) presentes en la mayoría de las células eucariotas que posteriormente se transforman en vesículas, aunque la proporción en que esto ocurre no está del todo clara. Son especialmente abundantes en las células endoteliales, musculares y adipocitos. Su membrana se caracteriza por poseer una proteína llamada caveolina, además de proteínas periféricas ancladas a glicosilfosfatidil-inositoles, esfingolípidos (esfingomielina y glicoesfingolípidos) y colesterol. La propia existencia de caveolina hace que las células formen caveolas. Hay de 100 a 200 moléculas de caveolina por caveola y existen diferentes tipos en una sola caveola. La caveolina 1 se expresa en el músculo liso y en la mayoría de las células no musculares, y es esencial para la formación de las caveolas en estas células. La caveolina 2, que se expresa junto con la caveolina 1, no es necesaria para la formación de las caveolas. La caveolina 3 se expresa en el músculo estriado, cardíaco y algunas otras células no musculares. Es esencial para formar caveolas en estas células. Las cavininas son otras proteínas presentes típicamente en las caveolas. No sólo se forman caveolas en la membrana plasmática sino que también se observan en el aparato de Golgi. Así que podría funcionar como mecanismo de transporte entre el aparato de Golgi y la membrana plasmática para determinados tipos de moléculas. Cuando se internan desde la membrana plasmática, las vesículas resultantes de las caveolas se fusionan con los endosomas tempranos, aunque algunos autores consideran que lo hacen con un tipo especial de endosoma denominado caveosoma.

Las funciones de las caveolas, sin embargo, no están del todo claras. Aunque se ha propuesto un papel relevante en la endocitosis, esto no parece tener un

gran soporte experimental. El papel de las caveolas como transportador de moléculas en la endocitosis general de una célula no parece ser muy importante, al menos si excluimos células endoteliales, musculares y adipocitos, puesto que sólo el 5 % de las caveolas se convierten en vesículas, al menos en células en cultivo. Se han propuesto otras funciones que incluyen modulación de la transducción de señales celulares puesto que contienen numerosos receptores en sus membranas que son eliminados de la superficie celular como los receptores tirosina quinasa, el tráfico de lípidos entre la membrana y orgánulos interno, incluso se han postulado como participantes en los mecanismos de supresión de algunos tumores. Moléculas como la toxina colérica, el ácido fólico y otras moléculas entran a la célula gracias principalmente a las caveolas. También se ha sugerido que la variación en el número de caveolas de una célula podría influir en otros tipos de endocitosis como los mediados por clatrina, gracias al secuestro de moléculas en las propias caveolas y el consiguiente cambio de composición de la membrana plasmática. Una teoría que está recibiendo más apoyo experimental es su papel en la regulación de la tensión mecánica de las membranas, de manera que la presencia de más o menos caveolas contrarrestaría tensiones en la membrana de la células. Esto explicaría por qué es abundante en endotelios, células musculares y adipocitos, cuyas membranas estarían sometidas a cambios bruscos de tensión.

Endocitosis de **vesículas que no dependen de la clatrina ni de la caveolina**. Estas vías se han descubierto porque se siguen produciendo procesos de endocitosis cuando se bloquean selectivamente las vías mediadas por clatrina y por caveolina. Algunas toxinas como las del cólera entran preferentemente por esta vía. No se conoce en detalle cuales son los mecanismos por los que este tipo de endocitosis selecciona a las moléculas que transportan. Se sospecha que se pueden concentrar e incorporar moléculas gracias a la acción de las balsas de lípidos. Tampoco se conoce si la formación de estas vesículas es un proceso regulado o no.

Macropinocitosis. Es un proceso mediante el cual se incorporan grandes cantidades de fluido extracelular. En la superficie celular se crean evaginaciones a modo de ola cuyo frente cae sobre la membrana plasmática y se fusiona con ella formando una gran vesícula interna o macropinosoma. El mecanismo de formación de los macropinosomas involucra a los mismos componentes que actúan durante la fagocitosis: los filamentos de actina y las proteínas motoras miosina. La macropinocitosis no sólo se utiliza para captar alimento, como ocurre en las amebas, sino que también sirve para renovar la membrana plasmática, se activa durante el movimiento celular para transportar grandes porciones de membrana hacia el frente de avance, incluso algunas bacterias son capaces de inducirla para introducirse en los macropinosomas y así evitar la fagocitosis.

Fagocitosis. Es un tipo especial de endocitosis que consiste en la incorporación de partículas de gran tamaño como son bacterias, restos celulares o virus. Este mecanismo lo llevan a cabo células especializadas como son los macrófagos, neutrófilos y las células dendríticas. Un ejemplo claro son los macrófagos que fagocitan a los complejos formados por inmunoglobulinas unidas a otras partículas que pueden ser virus o bacterias. También son los encargados de eliminar miles de glóbulos rojos al día. Los protozoos utilizan este mecanismo para alimentarse. El proceso de fagocitosis supone un reconocimiento de la partícula por parte de la célula mediante receptores de membrana y la emisión de unas protuberancias laminares o pseudópodos de citoplasma rodeados por membrana. Este proceso está mediado por los filamentos de actina y las proteínas motoras miosina. Tales protuberancias rodean a la partícula, fusionan sus frentes de avance y encierran a la partícula formando una gran vesícula o fagosoma que se separa de la superficie y se interna en la célula para ser digerida. La fagocitosis requiere de una señal de reconocimiento para disparar el proceso. Una vez formado el fagosoma se fusionará con los lisosomas para la degradación de su contenido.

ENDOSOMAS

Cualquiera que sea la ruta de endocitosis, las vesículas formadas en la membrana plasmática se fusionarán con unos orgánulos denominados endosomas o, como en el caso de la fagocitosis y de la macropinocitosis, se formará un orgánulo similar a ellos. Los endosomas son unos compartimentos membranosos que presentan una forma irregular, generalmente con aspecto de grandes "bolsas" y a veces también forman túbulos membranosos. Se comportan en la vía de endocitosis de manera similar a como lo hace el TGN (trans Golgi network) en la vía de exocitosis, es decir, son una estación de llegada, clasificación y reparto de moléculas que se comunica con otros compartimentos de la célula. A los endosomas llegan las vesículas que provienen de la membrana plasmática vía endocitosis y las que provienen del TGN del aparato de Golgi. Desde los endosomas salen vesículas de reciclado hacia la membrana plasmática y hacia el aparato de Golgi llevando de vuelta sobre todo membrana y receptores transmembrana, mientras que el resto de las moléculas sigue su procesamiento hacia los lisosomas.

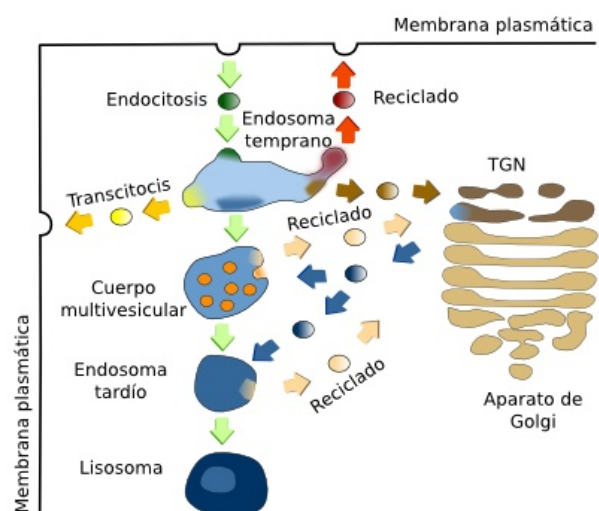
Hay dos propuestas sobre la organización del compartimento endosomal:

a) Se propone la existencia de diferentes tipos de endosomas que son estables: endosomas tempranos próximos a la membrana plasmática que reciben las vesículas de endocitosis; endosomas de reciclaje desde los que parten vesículas a la membrana plasmática y al aparato de Golgi; cuerpos multivesiculares o endosomas tardíos localizados en zonas más internas de la célula, que reciben vesículas cargadas de hidrolasas ácidas desde el TGN del aparato de Golgi, y envían otras recicladas de vuelta al TGN, y que terminan fusionándose con los lisosomas para la degradación de las moléculas y vesículas que contienen. Todos estos tipos de endosomas estarían comunicados por vesículas.

b) Una segunda teoría propone que la convergencia y fusión de las vesículas de endocitosis crean endosomas próximos a la membrana que se desplazarían hacia el interior celular. Durante su trayecto van madurando y recibiendo vesículas desde el TGN y produciendo vesículas de reciclado hacia la membrana plasmática y

al TGN, y finalmente se convierten en los lisosomas o se fusionan con ellos. De manera que todos los tipos de endosomas descritos son sólo estados de un proceso continuo de maduración. Todavía no está resuelto cual de las dos propuestas es la correcta, o si ambos mecanismos actúan simultáneamente. Sin embargo, los datos más recientes apuntan al modelo de maduración.

Los endosomas tempranos son los encargados de recibir las vesículas de endocitosis. Desde ellos o desde los endosomas de reciclaje se da un intenso proceso de reciclado de moléculas que vuelven a la membrana plasmática, pudiendo representar hasta el 90 % de las proteínas y el 60 % de los lípidos endocitados. El interior del compartimento endosomal temprano se mantiene a pH más ácido (aproximadamente 6.5) que el del citosol (aproximadamente 7.2) gracias a las bombas de protones dependientes de ATP que se encuentran en sus membranas. El medio ácido del endosoma permite que muchos receptores transmembrana y sus ligandos unidos, transportados en vesículas desde la membrana plasmática, liberen dichos ligandos en el interior del endosoma. Los receptores ya sin ligando unido vuelven a la membrana plasmática en vesículas de reciclado y el ligando sigue hacia otros compartimentos para su degradación. Normalmente la salida de estas vesículas recicladas se realiza en un dominio del endosoma físicamente segregado del resto del espacio endosomal. En realidad se propone que el

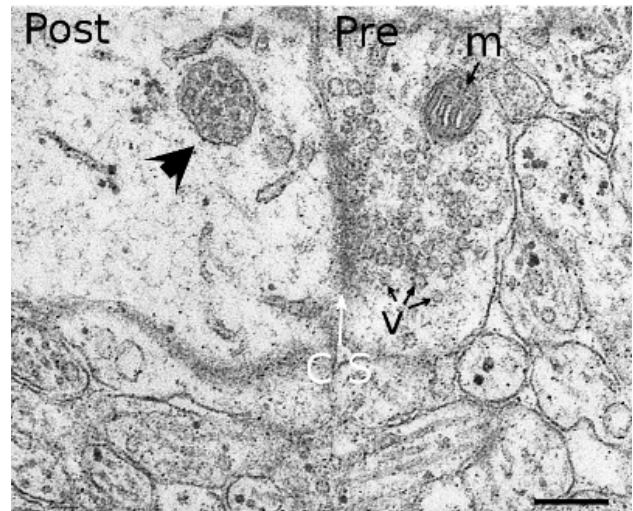


Tipos de endosomas y principales rutas de comunicación vesicular en las que participan.

endosoma temprano posee varios dominios o regiones: uno donde se fusionan las vesículas de endocitosis procedentes de la membrana plasmática, otro desde donde se reciclan vesículas hacia la membrana plasmática, otro desde donde parten complejos membranosos que forman los cuerpos multivesiculares, otro desde el que parten vesículas al aparato de Golgi y algunos autores proponen la existencia de otros menos conocidos.

Los cuerpos multivesiculares, y posteriormente los endosomas tardíos, son la antesala de la degradación de las moléculas endocitadas, la cual se realiza finalmente en los lisosomas gracias a unas enzimas denominadas hidrolasas ácidas. Las moléculas destinadas a la degradación llegan desde los endosomas tempranos, mientras que las hidrolasas ácidas desde el TGN del aparato de Golgi empaquetadas en vesículas. La acción de las bombas de protones localizadas en las membranas de estos endosomas irán acidificando progresivamente el pH interno y por tanto favoreciendo la acción de las hidrolasas ácidas, cuya actividad óptima se da a un pH próximo a 5, el cual se alcanza ya en los lisosomas. Desde los cuerpos multivesiculares y desde los endosomas tardíos se producirá reciclado mediante vesículas hacia endosomas tempranos y hacia el TGN del aparato de Golgi.

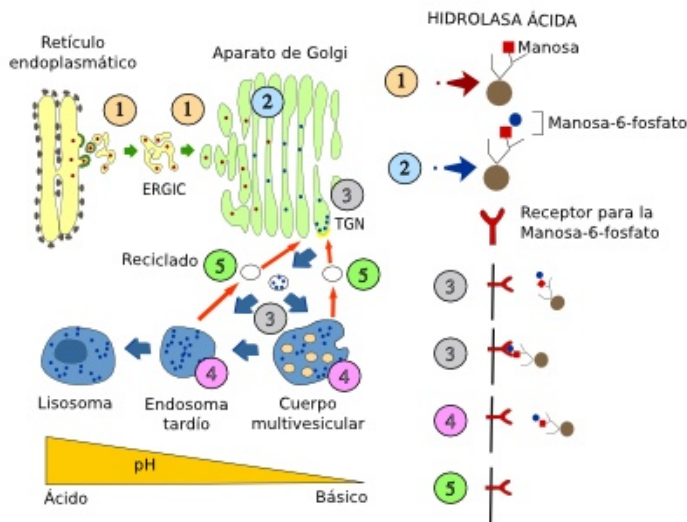
Los cuerpos multivesiculares se definen primeramente por criterios morfológicos. Son orgánulos redondeados con una membrana que encierra a múltiples vesículas internas (desde dos a docenas de ellas). Típicamente tienen un diámetro entre 250 y 1000 nm. Aunque su forma es redondeada pueden presentar apéndices tubulares. Los cuerpos multivesiculares pueden estar rodeados por compartimentos tubulares o conectados a ellos. Se mueven dentro de la célula por microtúbulos. El aspecto multivesicular que se observa a microscopía electrónica de estos orgánulos se debe a que en sus membranas se producen invaginaciones que resultarán en vesículas en su interior. De esta manera se pueden degradar las moléculas que forman parte integral de las membranas, aunque en dichas invaginaciones entra además parte del fluido citosólico, que también será degradado. Como dijimos anteriormente los endosomas tardíos se forman por maduración de los cuerpos multivesiculares. Las moléculas del interior de un cuerpo multivesicular pueden tener tres destinos: liberadas al medio extracelular, de vuelta a la



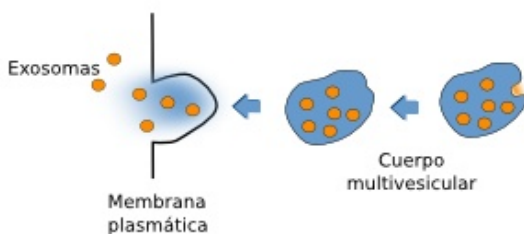
Cuerpo multivesicular típico (indicado con la cabeza de flecha) en una dendrita de una motoneurona el núcleo del nervio hipogloso. El cuerpo multivesicular tiene numerosas vesículas internas y está localizado próximo a una sinapsis. Barra de escala = 250 nm. El tejido se procesó como se describe en Rind et al., 2005. Post: elemento postsináptico, dendrita; Pre: elemento presináptico, axón; m: mitocondria; v: vesículas; CS: contacto sináptico. (Foto cedida por Chris von Bartheld. Department of Physiology and Cell Biology, University of Nevada School of Medicine. USA)

membrana o degradarse en los lisosomas. El segundo proceso, denominado también back-fusion se ha encontrado en las sinapsis de las neuronas, y es interesante puesto que podría suponer un papel de almacén para los MVB. De hecho es raro que sean tan frecuentes en el lado postsináptico.

El empaquetado en vesículas de las hidrolasas ácidas, necesarias para la degradación en los lisosomas, se produce en el TGN gracias a un mecanismo de reconocimiento por receptor. Así, estas enzimas son sintetizadas en el retículo endoplasmático y al pasar por el lado cis del aparato de Golgi son modificadas por otras enzimas que le añaden una manosa-6-fosfato. En el TGN son segregadas del resto de moléculas de la vía de exocitosis gracias a la existencia de un receptor transmembrana que reconoce este residuo glucídico. El complejo receptor-hidrolasa se concentra en zonas recubiertas con clatrina y son finalmente incorporados en vesículas. Estas vesículas viajan hasta los cuerpos multivesiculares y endosomas tardíos con quienes se fusionan. El pH más ácido de estos endosomas respecto al que hay en el TGN hace que las hidrolasas se desliguen de su receptor, el cual puede volver a ser incluido en vesículas de reciclado que se dirigen de nuevo al TGN del aparato de Golgi.



Ruta de las hidrolasas ácidas. Estas enzimas se sintetizan en el retículo endoplasmático (1) y son trasladadas hasta el aparato de Golgi (1) donde se le añade un grupo fosfato a un residuo de manosa (2). En el TGN esta manosa-6-fosfato es reconocida por receptores específicos (3), receptor-hidrolasa son englobados en vesículas (3) y transportados hasta los cuerpos multivesiculares y endosomas tardíos. En estos orgánulos hay una acidez mayor que hace que la hidrolasa se desligue de su ligando (4). El receptor es devuelto al TGN en vesículas de reciclado (5).



Liberación de las vesículas internas de los cuerpos multivesiculares por fusión con la membrana plasmática, que una vez en el exterior celular se denominan exosomas.

El destino de las moléculas del interior de los endosomas tardíos es ser degradadas en los lisosomas. Hay dos maneras no excluyentes en que esto puede ocurrir: una maduración de los endosomas tardíos que con la disminución del pH se convierten en lisosomas o mediante la fusión de endosomas tardíos con lisosomas ya existentes en el citoplasma.

En algunos tipos celulares existe una ruta vesicular adicional denominada transcitosis. En estas células las moléculas unidas a receptor que llegan en vesículas a los endosomas tempranos no se desligan de su receptor y ambos, receptor y ligando, son de nuevo empaquetados en otras vesículas para ser transportadas a otros lugares de la membrana citoplasmática, donde se fusionan y liberan su contenido al espacio extracelular. A veces las vesículas de endocitosis no se fusionan con los endosomas sino que se fusionan directamente con otro dominio de la membrana plasmática. Estas rutas suelen darse en las células polarizadas como las epiteliales. Por este mecanismo se incorporan elementos como el hierro en el organismo, que va asociado a una molécula denominada transferrina.

Algunos tipos celulares como las células hematopoyéticas, los linfocitos, las células dendríticas, las células epiteliales intestinales, los mastocitos y las células tumorales, realizan un tipo de tráfico vesicular un tanto extraño. Los cuerpos multivesiculares, en vez de convertirse en lisosomas, se fusionan con la membrana plasmática liberando sus vesículas internas (de 30 a 60 nm de diámetro) al espacio extracelular. A estas vesículas liberadas se les denomina exosomas y poseen una composición molecular distinta a otros compartimentos intracelulares, por ejemplo poseen mucho colesterol y esfingomielina.

LISOSOMAS

Los lisosomas son orgánulos donde se produce la degradación de moléculas que provienen vía endocitosis o del interior celular a partir de autofagia. Se diferencian de los endosomas porque no poseen receptores para la manosa 6-fosfato, los cuales transportan las hidrolasas ácidas englobados en vesículas desde el TGN del aparato de Golgi. Metchnikoff y sus colaboradores articularon a finales del siglo XIX la idea de que el material fagocitado era digerido en compartimentos intracelulares acidificados. Estos compartimentos fueron denominados lisosomas y aparecen en todas las células eucariotas. Son corpúsculos generalmente esféricos de dimensiones variables, con una unidad de membrana y pueden llegar a representar el 5 % del volumen celular, dependiendo de la tasa de digestión que se esté llevando en la célula.

El pH interno de los lisosomas es ácido, en torno a 5, y es en ese valor donde las enzimas lisosomales muestran su máxima actividad, por lo que se llaman hidrolasas ácidas. Se han encontrado aproximadamente 40 tipos de enzimas lisosomales que degradan proteínas (proteasas), lípidos (lipasas), sacáridos (glicosidasas) y nucleótidos (nucleasas). La membrana de los lisosomas protege al resto de la célula de esta actividad destructora. Esta protección se cree que se lleva a cabo por la capa de glúcidos unidos a las proteínas de la membrana, en el dominio intraluminal, que forman una especie de "glicocálix lisosomal" con los azúcares muchos más compactados pero de tan sólo unos 8 nm de espesor. Es decir, los glúcidos asociados a la monocapa interna actuaría como barrera para impedir el contacto entre las enzimas y la membrana lisosomal. Pero si ésta se rompiera, el pH citoplasmático, próximo a 7,2, sería un obstáculo para la actividad de estas enzimas.

No todos los lisosomas son iguales y pueden contener juegos diferentes de enzimas. Cualquier defecto en alguna de las enzimas que existen en los lisosomas puede acarrear graves consecuencias, puesto que los productos que ellas deberían degradar quedarían almacenados en la célula como productos residuales. Por ejemplo, la enfermedad de la glucogenosis tipo II. En estos individuos la β -glucosidasa, que cataliza la degradación del glucógeno,

está ausente y por ello hay grandes cúmulos de glucógeno en los órganos, que suelen ser letales. Los lisosomas reciben distintos nombres según el estado de degradación de las moléculas que contienen: primarios, secundarios y cuerpos residuales. Los cuerpos residuales contienen material que ya no puede ser degradado y quedan almacenados en el interior celular o, como veremos más adelante, se fusionan con la membrana plasmática expulsando dicho material al medio extracelular.

Los lisosomas contienen transportadores de membrana específicos que van a permitir que los productos de la degradación, tales como aminoácidos, azúcares, nucleótidos, puedan ser transportados al citosol. También poseen en su membrana bombas de protones para permitir su acidez interior.

Hay tres vías por las que llegan a los lisosomas las moléculas que se tienen que degradar:

a) Los lisosomas son considerados como la estación final de la vía endocítica. La mayoría de las moléculas que van a ser degradadas por esta vía tienen que pasar previamente por los endosomas. Las proteínas que no se reciclan de nuevo a la membrana plasmática o al TGN del aparato de Golgi desde los compartimentos endosomales son degradadas en los lisosomas. La formación de los lisosomas es un asunto controvertido. Unos autores proponen que se forman por gemación o maduración a partir de los endosomas tardíos que ya contienen todas las enzimas degradativas necesarias así como las moléculas a degradar. Otros autores proponen que los lisosomas son orgánulos independientes de los endosomas y que reciben vesículas desde los endosomas o se producen fusiones entre endosomas tardíos y lisosomas.

Para que las proteínas integrales de la membrana plasmática sean dirigidas a los lisosomas se ha de producir una ubiquitinación de su parte citosólica, es decir, la adición de una molécula denominada ubiquitina. Ello es necesario para que las proteínas de membrana interaccionen con la maquinaria de reparto que se encuentran en los endosomas y no vuelvan a la membrana citoplasmática en vesículas de reciclado. Las interacciones con diversos complejos proteicos mantienen a las proteínas ubiquitinadas en zonas

limitadas de la membrana endosomal, que poseen una cubierta en la que está presente la clatrina. Todo ello hace que sean retenidas en los endosomas tempranos y después transportadas a los cuerpos multivesiculares, a los endosomas tardíos, y de ahí a los lisosomas, donde se degradan. Este mecanismo afecta a receptores, transportadores, canales, etcétera. Los receptores que no son ubiquitinados, pero sí endocitados, cuando llegan a los endosomas tempranos suelen reciclarse hacia la membrana celular.

b) Las partículas obtenidas por fagocitosis siguen una vía propia. Las partículas como bacterias o restos celulares quedan en el interior celular englobadas por membrana formando un compartimento que madurará y se convertirá en el denominado fagosoma. La degradación de estas partículas se produce cuando se fusionan los fagosomas con los lisosomas.

c) Una tercera vía de llegada de moléculas a los lisosomas es la autofagia. Es un proceso ubicuo por el que los orgánulos deteriorados o material interno celular son eliminados. Los lisosomas participan en los diferentes tipos de autofagia (ver página de ampliación)

Pero además a los lisosomas han de llegar las hidrolasas ácidas encargadas de la degradación. Éstas se empaquetan en vesículas en el TGN del aparato de Golgi, las cuales se fusionarán con los endosomas tardíos y desde ahí llegan a los lisosomas. El mecanismo de selección de estas enzimas lo vimos en el apartado dedicado a los endosomas (ver figura =>). En el aparato de Golgi se añade a las enzimas lisosomales un grupo glucídico fosfatado, la manosa-6-fosfato, que es reconocido por un receptor en el TGN del aparato de Golgi. La interacción del dominio citosólico de este receptor con la cubierta de clatrina permite englobar al receptor más la hidrolasa en vesículas que se dirigirán hacia los endosomas tardíos, y desde ahí hasta los lisosomas. Aunque éste sea el mecanismo principal existen otras proteínas que no requieren la fosforilación de las manosas para ir a los lisosomas. Estas proteínas son las integrales de la membrana. Estas proteínas contienen una secuencia de

aminoácidos de destino que se encuentra en la cara citosólica de la proteína.

Se ha creído tradicionalmente que los lisosomas tienen una intercomunicación muy limitada en la ruta vesicular cuando se compara con cualquier otro compartimento membranoso y se han considerado como un compartimento terminal. Durante los últimos años se han ido acumulando evidencias acerca de otra función de los lisosomas: su capacidad de participar en una exocitosis regulada. Por ejemplo, en el hígado se secretan enzimas lisosómicas a la bilis. También se ha observado la exocitosis de orgánulos con características similares a los lisosomas como es el caso de los melanocitos (los gránulos de melanina que pasarán a los queratinocitos que darán el color moreno a la piel). El acrosoma de los espermatozoides, una vesícula cargada de numerosas enzimas hidrolíticas, se libera durante la fecundación. Se ha propuesto desde hace tiempo que las células eucariotas son capaces de eliminar las sustancias que no pueden degradar más y esto sería posible si los lisosomas terminan por expulsar su material cuando se fusionan con la membrana plasmática. En las células de mamíferos donde sólo se produce secreción constitutiva se ha visto que bajo ciertas condiciones pueden realizar exocitosis regulada, por ejemplo, por una elevación de la concentración de calcio intracelular, lo cual ocurre, por ejemplo, durante las pequeñas roturas de la membrana citoplasmática, como vimos en el apartado dedicado a las membranas (Asimetría y reparación).

Orgánulos relacionados con los lisosomas (LRO lysosomal related organules)

Algunas células tienen orgánulos que se pueden relacionar con los lisosomas por su composición molecular y características fisiológicas, o son directamente lisosomas modificados. Entre ellos están los melanosomas de los melanocitos, gránulos azurófilos y basófilos de los leucocitos y mastocitos, gránulos líticos de los linfocitos T, gránulos densos de los megacariocitos, cuerpos lamelares de las células tipo II del pulmón, cuerpo Weibel-Palade de las células entoteliales y gránulos de los osteoclastos.

CÉLULAS VEGETALES

Las rutas del tráfico vesicular en las células vegetales siguen el mismo esquema básico que el de las células animales. Sin embargo, presentan algunas diferencias. Así, en las células vegetales destacan las vacuolas, orgánulos que realizan funciones esenciales y que necesitan comunicarse con otros orgánulos celulares. Además, los procesos de endocitosis y exocitosis están menos desarrollados que en las células animales. La pared celular es una barrera importante a la difusión de moléculas entre células y por ello las células vegetales comunican sus citoplasmas de forma directa a través de unas estructuras que se denominan plasmodesmos.

Las vacuolas son orgánulos delimitados por una unidad de membrana con diversas funciones (digestión, almacenamiento, mantenimiento de la presión hídrica, etcétera). También son variadas en cuanto a formas y tamaños. Aunque funcionalmente distintas, pueden fusionarse y formar una gran vacuola central. Las vacuolas líticas son equivalentes a los lisosomas de las células animales y se encargan de degradar materiales de desecho. Las de almacenamiento son importantes durante la germinación de semillas o para la respuesta de los vegetales a señales ambientales. Sin embargo, la más importante es la vacuola central que regula el

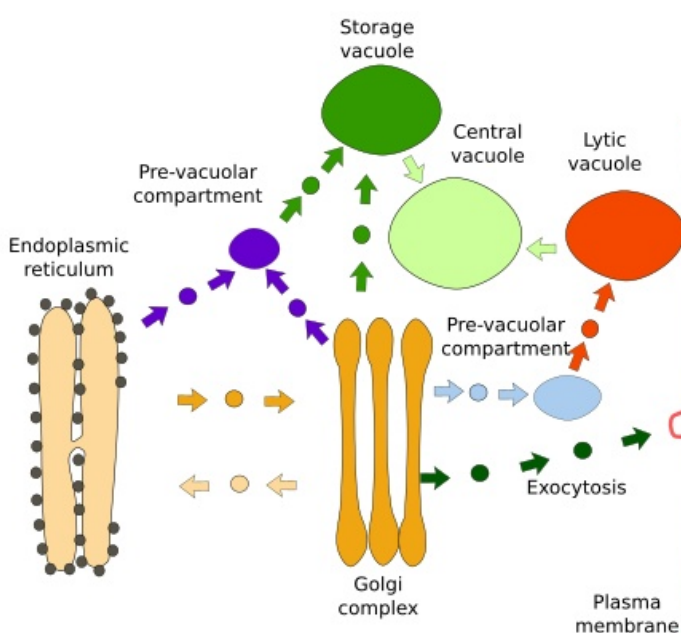
balance hídrico de la célula.

Al igual que en las células animales, el retículo endoplasmático es el lugar de síntesis de nuevas proteínas, lípidos y algunos azúcares que entran en la ruta vesicular. El mecanismo de síntesis de proteínas es dirigido por la existencia de un péptido señal y por translocadores localizados en la membrana reticular. En el retículo se dan también procesos de control de calidad de las proteínas sintetizadas.

Las zonas del retículo endoplasmático que se comunican con el aparato de Golgi y las propias cisternas del aparato de Golgi están muy próximas físicamente. Algunos autores incluso dudan de que ambos orgánulos estén comunicados por vesículas, sino por contacto directo mediante puentes membranosos. De cualquier modo, se comunican vesicular o no, lo que parece no existir es compartimento ERGIC (complejo intermedio entre el retículo y el Golgi). En las células vegetales no existe un aparato de Golgi centralizado como ocurre en las células animales sino varios dispersos por la célula.

Además de hacia el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático puede enviar vesículas directamente hacia las vacuolas. Esta ruta se ha demostrado porque en algunas vacuolas de almacenamiento la mayoría de las proteínas no están glucosidadas. Esta comunicación es indirecta puesto que las vesículas del retículo endoplasmático se fusionan con un compartimento denominado prevacuolar desde el que se originan vesículas que se fusionarán con las vacuolas de almacenamiento. También existen indicios de que existe una vía directa desde el retículo endoplasmático hasta la membrana plasmática, aunque no está completamente demostrado.

La vía por defecto es la que lleva desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi. Este orgánulo es muy importante para las plantas puesto que en él se sintetizan los componentes glucídicos de la pared celular, excepto la celulosa. Desde el aparato de Golgi se envían vesículas hacia las vacuolas, tanto líticas como de almacenamiento, así como



Esquema resumido del tráfico vesicular en una célula vegetal (Modificado de Hawes et al., 1999).

hacia la membrana plasmática. Sin embargo, la ruta hacia las vacuolas no es directa sino mediada por un compartimento prevacuolar, tanto aquellas que van hacia las vacuolas líticas como las que van hacia las vacuolas de almacén. Se cree que estos dos tipos de vacuolas se fusiona en las célula adultas modificando por tanto las rutas de tráfico vesicular. Existe también una vía de reciclado desde el compartimento prevacuolar al aparato de Golgi. Tanto las proteínas destinadas a las vesículas de almacenamiento como a las líticas necesitan señales que las etiqueten hacia sus destinos, pero las que van a la membrana no necesitan señal y no se conoce el mecanismo por el cual son empaquetadas hacia la membrana. El destino por defecto desde el aparato de Golgi es la membrana plasmática con la función principal de renovar sus moléculas y ésta es también la principal misión de la endocitosis.

Las vesículas de endocitosis se fusionan con el compartimento prevacuolar, con el aparato de Golgi o directamente con las vacuolas. La endocitosis en plantas es poco conocida y parece que su importancia es menor que en los animales. Sin embargo, hay evidencias de la existencia de endocitosis y su maquinaria en plantas. Del mismo modo, no existe una

caracterización clara de los endosomas tempranos y el reciclado de membrana es poco conocido, aunque parecen existir múltiples vías que involucrarían a los endosomas tempranos, como ocurre en las células animales. Algunas observaciones apuntan a la existencia de al menos dos tipos de endosomas: endosomas tempranos localizados próximos a las membranas celulares y cuerpos multivesiculares. Los primeros involucrados en el reciclado de la membrana y los segundos como pasos previos en la ruta hacia las vacuolas degradativas. Las células vegetales no poseen lisosomas, pero sí procesos degradativos que se dan en dichas vacuolas digestivas.

En plantas existe otro compartimento membranoso que es pasajero y que se forma durante la división celular. Se denomina fragmoplasto. El fragmoplasto es la estructura a partir de la cual se formarán las membranas plasmáticas de dos células durante la citocinesis y también formará la lámina media de la pared celular que las separará. Su creación está condicionada por la actuación del citoesqueleto, el cual dirige las vesículas que previenen desde el aparato de Golgi hasta la zona central, donde se fusionan para formar el fragmoplasto. Ésta es el ruta vesicular por defecto cuando la célula se está dividiendo.

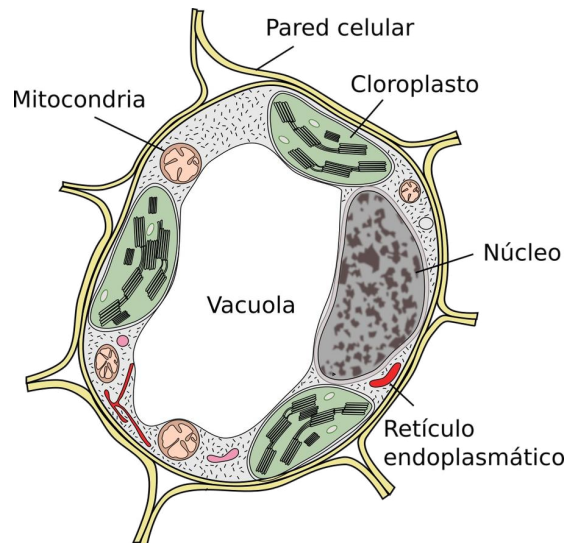
VACUOLAS

Las vacuolas son compartimentos membranosos, una sola membrana, presentes en las células vegetales y hongos, incluidas las levaduras. Normalmente son orgánulos muy grandes, pudiendo representar en las células maduras hasta el 90 % del volumen celular total. El nombre de vacuola viene del latín "vacuus" que significa vacío, lo cual es claramente un error puesto que siempre están llenas de soluciones acuosas más o menos concentradas. La membrana de las vacuolas se denomina tonoplasto y es una parte esencial en la función de estos orgánulos. En las plantas hay diferentes tipos de vacuolas dependiendo de la función que lleven a cabo. Una célula puede contener distintos tipos de vacuolas, incluso una misma vacuola puede cambiar su repertorio de moléculas para realizar una función diferente a la que venía haciendo.

La forma de las vacuolas es normalmente redondeada, aunque en realidad depende de las circunstancias de la célula. Así, puede alternar entre una gran vacuola que ocupa la mayor parte de la célula o hacer numerosos repliegues en su membrana y crear a modo de pequeños compartimentos que tienen el aspecto de vacuolas más pequeñas y distintas, pero no es así puesto que hay continuidad de sus membranas.

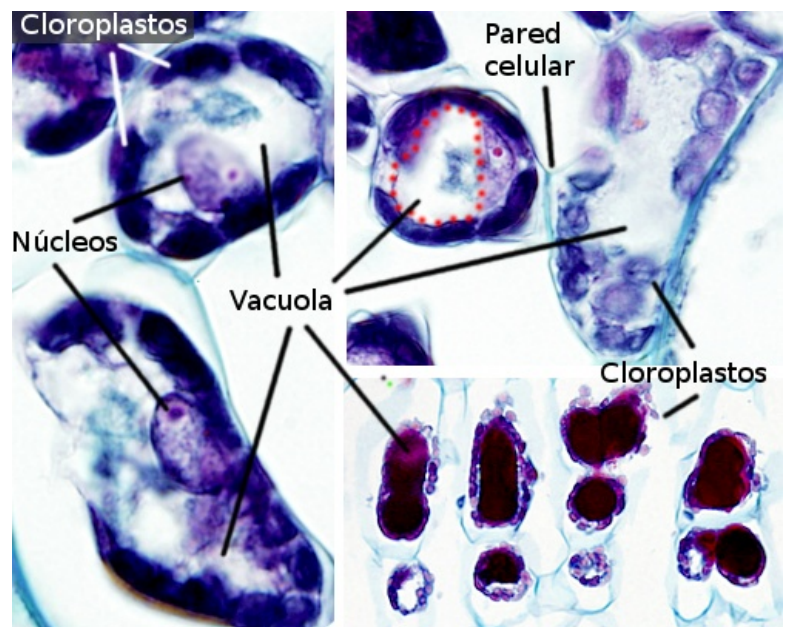
La formación de nuevas vacuolas se produce por la fusión de vesículas liberadas desde el lado trans del aparato de Golgi. La fusión de estas vesículas forman las denominadas provacuolas, de las cuales puede haber cientos en las células meristemáticas. Las provacuolas a su vez se fusionan para formar vacuolas de mayor tamaño hasta que forman la vacuola principal. Sin embargo, el retículo endoplasmático podría estar también directamente implicado en la formación y crecimiento de las vacuolas en algunos tipos celulares. Una vez formadas, la llegada de vesículas desde principalmente el aparato de Golgi y la membrana plasmática contribuyen a su tamaño.

La vacuola principal de la mayoría de las células vegetales es un gran compartimento



Esquema resumido del tráfico vesicular en una célula vegetal (Modificado de Hawes et al., 1999).

con una solución ácida diluida que contiene sales (potasio, sodio), metabolitos (azúcares, ácidos orgánicos) y algunos pigmentos. Algunos de estos componentes son introducidos en contra de gradiente de concentración desde el citosol. El pH típico de la vacuola principal es de 5 a 5.5, aunque puede llegar a 2 en el limón, o incluso 0.6 en algunas algas.



Imágenes de parénquima clorofílico de tojo (izquierda y arriba) donde se observan los cloroplastos, los núcleos y la vacuola (espacio claro) ocupando la mayor parte del volumen celular. La imagen de abajo (derecha) es parénquima clorofílico de hoja de pino a menor aumento donde se observan las vacuolas con su contenido teñido.

La vacuola es un orgánulo central en la fisiología y homeostasis de las células vegetales, lo cual implica realizar una variedad de funciones, las cuales pueden depender del tipo celular considerado.

Turgencia. La turgencia celular es una medida de la presión hidrostática ejercida contra las paredes celulares de las células vegetales. Esta turgencia está controlada por las vacuolas, las cuales pueden incorporar sustancias, como iones, en su interior para crear ambientes osmóticos variables respecto al citoplasma, lo que produce flujos de entrada y salida de agua. Esta capacidad de transporte de moléculas en contra de gradientes reside fundamentalmente en la membrana de la vacuola, donde hay dos bombas (ATPasa-H⁺ y pirofosfatasa-H⁺) que crean gradientes de protones con gasto de energía, y que son utilizados para el transporte de otras moléculas. La capacidad de acumular agua en la vacuola es crucial para el crecimiento del tamaño celular tras la mitosis, que se puede incrementar de 10 a 20 veces el tamaño inicial, lo cual es un factor importante en el crecimiento de los órganos vegetales. El crecimiento mediante turgencia es una buena estrategia, puesto que se gasta menos energía en introducir agua en la célula que en sintetizar proteínas nuevas (que es lo que hacen las células animales para crecer). Es interesante que esta acumulación de agua se haga en la vacuola, porque si se hiciera en el citoplasma, el contenido de éste se diluiría tanto que la célula no sería viable.

Almacén de sustancias. Las vacuolas son un punto de llegada del tráfico vesicular y, dependiendo del tipo celular, son centros de almacenamiento de azúcares y proteínas. Esto es particularmente claro en las semillas donde las vacuolas son centros de almacenamiento proteico, reservas que serán movilizadas durante la germinación. Por otra parte, las células no tienen un sistema de excreción como los animales, ni se pueden mover para evitar sustancias tóxicas, de manera que la estrategia es almacenarlas. Así, en las vacuolas se almacenan algunos productos de desecho del metabolismo y sustancias potencialmente tóxicas para la célula como metales pesados tales como el cadmio, zinc o níquel. Pero también almacenan otras sustancias como algunos pigmentos, por ejemplo las antocianinas en los pétalos (acumuladas en las células epidérmicas), sustancias tóxicas para evitar a los herbívoros, resinas, alcaloides como el opio, etcétera. Gran parte del sabor de las frutas y verduras se debe a las moléculas que se

acumulan en las vacuolas.

Centros de degradación. Las vacuolas tienen un pH ácido y enzimas hidrolíticas ácidas en su interior. El pH ácido lo consiguen con bombas de protones localizadas en sus membranas. De este modo actúan como lugares para la degradación de moléculas. Tendrían una misión similar a los lisosomas de las células animales. Igual que los lisosomas también participan en los procesos degradativos durante la autofagia.

Apoptosis. Las vacuolas participan en la apoptosis de plantas por un proceso denominado autólisis.

Las vacuolas forman parte de la ruta del tráfico vesicular. Más concretamente se pueden considerar como producto final resultado del tráfico vesicular. A ellas llegan vesículas con moléculas que tiene que almacenar, o enzimas para la degradación, así como todos las moléculas que componen su membrana. A la vacuola se puede llegar por diferentes caminos:

Retículo endoplasmático > Aparato de Golgi > Vacuola; Retículo endoplasmático > Aparato de Golgi > Compartimento prevacuolar > Vacuola. Esta ruta es la típica para llevar enzimas hidrolíticas a la vacuola. Los compartimentos prevacuolares se podrían equiparar a los cuerpos multivesiculares de los animales. Al contrario que en las células animales, las enzimas líticas no poseen una manosa-6 fosfato para su selección en el lado trans del aparato de Golgi, sino que se realiza mediante un péptido señal que contienen en su secuencia de aminoácidos. Hay péptidos señal específicos para las vacuolas líticas y otros para las vacuolas de almacén.

Retículo endoplasmático > Vacuola. Directamente desde el retículo endoplasmático rugoso. Vía que parece importante en células como las de las semillas, donde el material que se aporta es fundamentalmente de reserva. Esta ruta sería muy frecuente en estas células, mientras que en otros tipos celulares como en las hojas sería relativamente rara. Las vesículas que se forman para este transporte son independientes de la cubierta COP II, que es necesaria para llegar al aparato de Golgi. En este camino directo a la vacuola hay a veces una parada en forma de compartimentos intermedios, los cuales son compartimentos pasajeros donde se retienen a las proteínas antes de que lleguen a la vacuola.

Membrana celular > Vacuola. Las vesículas de

endocitosis se pueden fusionar directamente con la vacuola, la cual actuaría como los endosomas tempranos.

BIBLIOGRAFÍA

Retículo endoplasmático

English AR, Zurek N, Voeltz GK. Peripheral ER structure and function. *Current opinion in cell biology*. 2009. 21:506-602.

Daleke DL . Phospholipid Flippases. *The journal of biological chemistry*. 2007. 282:821-825.

Del retículo al Golgi

Antonny B, Schekman R . 2001. ER export: public transportation by the COPII coach. *Current opinion in cell biology*. 13:438-443.

Zanetti G, Pahuja KB, Studer S, Shim S, Schekman R . 2012. COPII and the regulation of protein sorting in mammals. *Nature cell biology*. 14: 20-28.

Aparato de Golgi

Farquhar, MG, Palade GE. 1981. The Golgi apparatus (Complex) - (1954-1981) - from artifact to center stage. *The journal of cell biology*. 91: 77s-173s.

Vildanova MS, Wang W, Smirnova EA. 2015. Specific organization of Golgi apparatus in plant cells. *Biochemistry (Moscow)*. 79: 894-906.

Exocitosis

Dikeakos, J.D., Reudelhuber, T.L . 2007. Sending proteins to dense core secretory granules: still a lot to sort out. *Journal of cell biology*. 117; 191-196.

Théry C. 2011. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F100 Biology reports*. 3:15. doi:10.3410/B3-15.

Endocitosis

Cheng, J.P.X., Nichols, B.J. Caveolae: one function or many? 2016. *Trends in cell biology*. doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.010.

Mayor, S., Pagano, R.E. Pathways of clathrin-independent endocytosis. 2007. *Nature reviews in molecular and cell biology*. 8:603-612.

Endosomas

Cabrera M, Ungermann C. 2010. Guiding endosomal maturation. *Cell*. 141:404-406.

Rind HB, Butowt R, von Bartheld CS. 2005. Synaptic targeting of retrogradely transported trophic factors in motoneurons: comparison of glial cell line-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor, and cardiotrophin-1 with tetanus toxin. *Journal of Neurosciences*. 25, 539-549.

En células vegetales

Hawes, C.R., Brandizzi, F., Andreeva, A.V. Endomembranes and vesicle trafficking. 1999. *Current opinion in plant biology*. 2:254-461.

Vacuolas

Marty F. 1999. Plant vacuoles. *Plant cell* 11:587-600.

Pereira C., Pereira S, Pissarra J. 2014. Delivering of proteins to the plant vacuole--an update. *International journal of molecular sciences* 15: 7611-762.

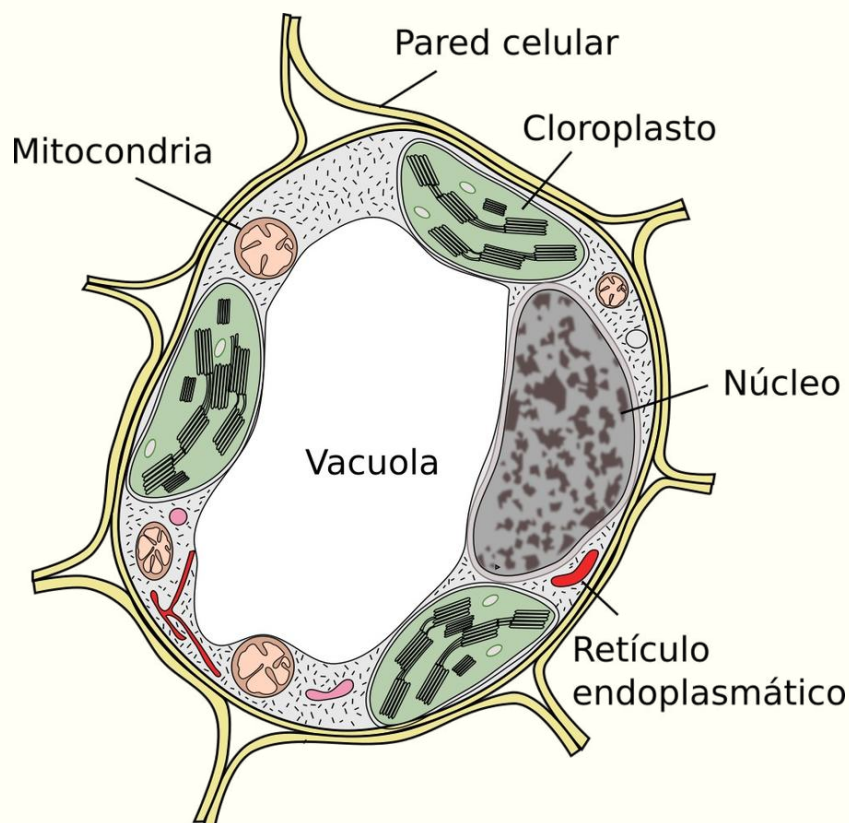
Taiz L. 1992. The plant vacuole. *Journal of experimental biology* 172: 113-122.

Zhang C, Hicks G R, Raikhel NV. 2014. Plant vacuole morphology and vacuolar trafficking. *Frontiers in plant sciences* 5: 476.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

TRÁFICO NO VESICULAR



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: OCTUBRE 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

TRÁFICO VESICULAR

ÍNDICE

Introducción	4
Peroxisomas	6
Mitocondrias	8
Platos	12
Cloroplastos	15
Gotas de grasa	17
Bibliografía	19

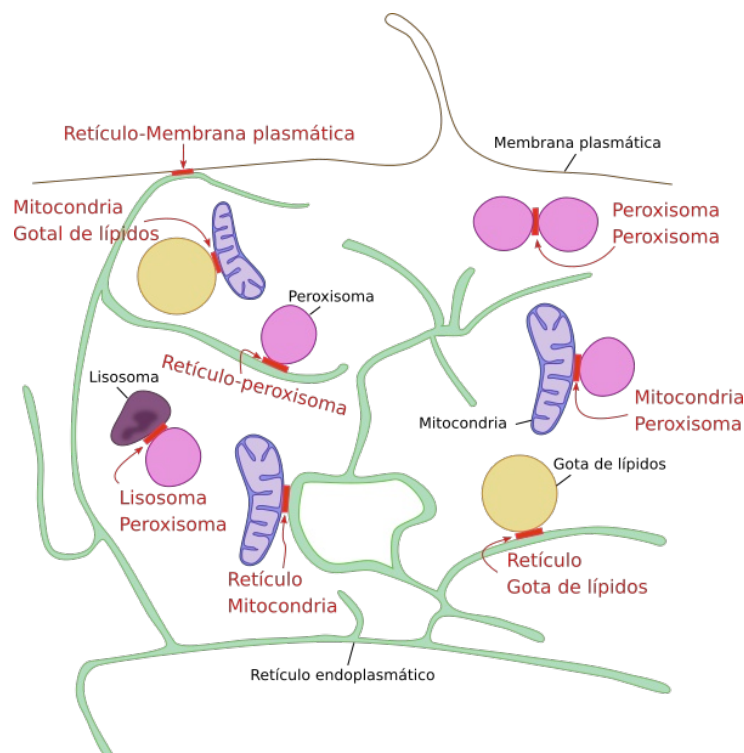
INTRODUCCIÓN

La comunicación entre los orgánulos y compartimentos de una célula son esenciales para las reacciones metabólicas, la señalización intracelular, la homeostasis celular, la regulación de la supervivencia o apoptosis y la defensa frente a patógenos. Como hemos visto en los apartados anteriores, una comunicación intensa entre orgánulos ocurre mediante vesículas. Sin embargo, en la célula hay otros orgánulos que aparentemente quedan fuera de esta vía de comunicación. Aparte del tráfico vesicular hay otras formas mediante las cuales los orgánulos pueden comunicarse entre sí, como el intercambio de metabolitos o moléculas mediante difusión por el citosol, o mediante contacto físico directo entre compartimentos.

Los contactos entre membranas de diferentes compartimentos celulares se proponen como una forma de comunicación entre orgánulos diferentes, y nuevos trabajos le dan una gran relevancia previamente no sospechada. Desde que se empleó el microscopio electrónico de transmisión para explorar la célula se ha observado que las membranas de compartimentos

diferentes pueden estar muy próximas. Los contactos suponen un acercamiento de las membranas de dos compartimentos a unos 30 nm de distancia, provocado por la interacción de proteínas de membrana. Esas zonas de membrana constituyen un microdominio y tienen juegos de proteínas y lípidos diferentes. En general las membranas próximas no se fusionan.

Una de las primeras observaciones de membranas de compartimentos diferentes en estrecha aposición son las triadas de las células musculares esqueléticas estriadas retículo-túbuloT-retículo. Esta interacción directa entre la membrana plasmática y el retículo endoplasmático se ha visto en otras células y es una manera de comunicación directa entre retículo y membrana plasmática, sin pasar por el aparato de Golgi. Esta interacción está mediada por unas proteínas llamadas tricalbinas, VAPs y Ist2, que son proteínas transmembrana en el retículo endoplasmático y que reconocen a los lípidos inositol fosfatos (PI(4,5)P2) en la cara citosólica de la membrana plasmática. Pero se han encontrado otros muchos. Así, hay contactos entre membranas del retículo endoplasmático y la



Esquema donde se indican algunos contactos directos entre membranas de diferentes compartimentos. Nótese cómo el retículo endoplasmático participa en muchos de ellos. (Modificado de Schrader et al., 2015)

membrana externa de las mitocondrias están relacionados con el metabolismo lipídico, regulación del calcio, mantenimiento y división mitocondrial y supervivencia/apoptosis. Se cree que en estos puntos se sintetiza mucha fosfatidil-serina que se transfiere a la mitocondria para producir fosfatidil-etanolamina. El retículo endoplasmático también envuelve a los peroxisomas en numerosas ocasiones. Las proteínas internas de los peroxisomas provienen del citosol, mientras los lípidos y proteínas de membrana vienen del retículo. De hecho, se plantea que el crecimiento y división de los peroxisomas se debe al flujo de lípidos y proteínas a través de estos contactos entre membranas. Se han encontrado otros contactos entre los peroxisomas y las mitocondrias, probablemente relacionadas con el metabolismo de lípidos, entre los endosomas y los peroxisomas, y entre cloroplastos y otros compartimentos celulares.

A continuación vamos a hablar de los peroxisomas, mitocondrias, plastos, cloroplastos y gotas de lípidos. Estos orgánulos tienen en común que están fuera de la ruta vesicular, es decir, no se comunican entre ellos ni

con otros orgánulos mediante el envío o recepción de vesículas.

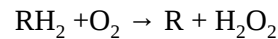
Los peroxisomas son orgánulos rodeados por una unidad de membrana que poseen una alta actividad metabólica relacionada con procesos de oxidación. Las mitocondrias y los plastos, incluidos los cloroplastos, son orgánulos rodeados por una doble unidad de membrana y son las principales centrales energéticas de las células eucariotas. Las mitocondrias realizan la fosforilación oxidativa para la producción de ATP, además de llevar a cabo ciertos procesos metabólicos. Los cloroplastos, que forman parte de un grupo de orgánulos denominados plastos, se encuentran en las células vegetales y realizan la fotosíntesis, proceso mediante el cual se consigue transformar la energía de la radiación electromagnética de la luz en la energía de enlaces químicos. Otros orgánulos como las gotas de lípidos y ciertos plastos son orgánulos encargados de almacenar lípidos, proteínas o carbohidratos. En los siguientes apartados vamos a ver cada uno de estos orgánulos.

PEROXISOMAS

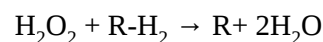
Los peroxisomas son orgánulos redondeados (aunque no siempre), delimitados por una membrana, con un diámetro de entre 0,1 y 1 μm . Están presentes en casi todas las células eucariotas y tienen una función eminentemente metabólica. A veces presentan inclusiones cristalinas en su interior debido a la gran cantidad de enzimas que llegan a contener.

Deben su nombre a que las primeras enzimas que se descubrieron en su interior fueron las peroxidasa, aunque pueden contener más de 50 enzimas diferentes. Los tipos de enzimas presentes y su concentración varían dependiendo del tipo celular y del estado fisiológico de la célula. Las rutas metabólicas principales que llevan a cabo los peroxisomas son la β -oxidación de los ácidos grasos y otras reacciones oxidativas, donde se consume mucho oxígeno. Dos enzimas son típicas de este orgánulo: la catalasa y la urato oxidasa. La catalasa está especializada en la

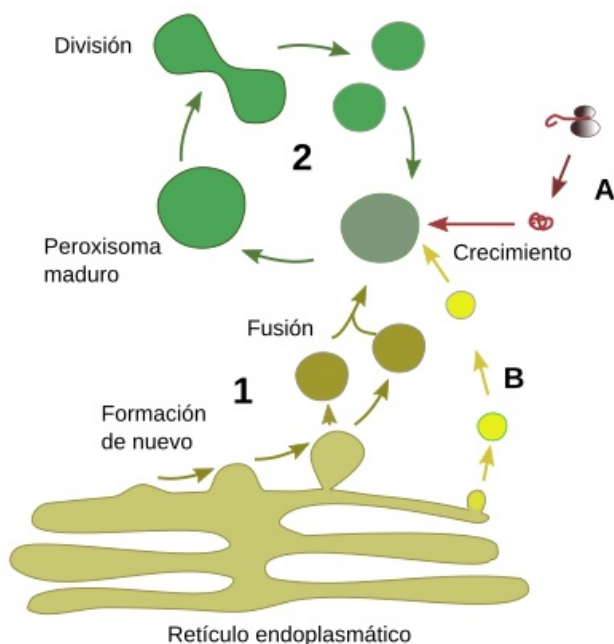
eliminación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que resulta de procesos oxidativos. Las reacciones de oxidación siguen el patrón siguiente:



El peróxido de hidrógeno es una molécula altamente reactiva y por tanto muy tóxica. La catalasa permite su inactivación mediante la siguiente reacción:



Los peroxisomas suelen llevar a cabo numerosas y variadas funciones metabólicas, normalmente en cooperación con otros orgánulos celulares (ver tabla más abajo). En las plantas y en los hongos la β -oxidación se lleva a cabo exclusivamente en los peroxisomas, mientras que en las células animales también se realiza en las mitocondrias. En las plantas, los peroxisomas también oxidan productos residuales de la fijación de CO_2 . A este proceso se le denomina fotorrespiración porque usa oxígeno y libera CO_2 . En las semillas, sin embargo, su función es la de almacenar sustancias de reserva y durante la germinación transformarán los ácidos grasos en azúcares. A estos peroxisomas se les llama glioxisomas, que también aparecen en las células de los hongos filamentosos. Es interesante reseñar que cuando comienza la fotosíntesis, tras la aparición de las primeras hojas, los glioxisomas se transforman en peroxisomas de las hojas. En los tripanosomas, parásitos causantes de la malaria, existen unos peroxisomas especializados en llevar a cabo glucolisis y se denominan glucosomas. En conjunto, a los diferentes tipos o especializaciones de los peroxisomas se les llama microcuerpos.



Esquema donde se muestra el ciclo de vida de los peroxisomas en una célula. Vías de generación: 1. desde el retículo endoplasmático, 2. por crecimiento y estrangulación. Incorporación de moléculas para el crecimiento y la maduración: A, importe de moléculas desde el citosol, B, fusión de vesículas provenientes del retículo endoplasmático e independientes de COPII (modificado de Smith y Aitchison, 2013).

Los peroxisomas son orgánulos con una gran plasticidad, pueden incrementar su número y tamaño frente a estímulos fisiológicos y volver a su número normal cuando el estímulo ha desaparecido. Algunas células a las cuales se les eliminan los peroxisomas pueden volver a producirlos. La biogénesis o formación de nuevos peroxisomas en una célula se puede producir de dos formas: a) por crecimiento y división de los preexistentes, y b) por generación a partir del retículo endoplasmático.

a) Los peroxisomas, cuando están libres en el citosol, incorporan proteínas que se sintetizan en los ribosomas citosólicos. En las membranas de los peroxisomas hay unas proteínas que se denominan peroxinas, las cuales están implicadas en reconocer e incorporar proteínas desde el citosol, pero son también importantes durante el crecimiento y la división de estos orgánulos. Las proteínas citosólicas destinadas a los peroxisomas tienen una secuencia señal, PTS1 o PTS2 (peroxisome target sequence), que es reconocida por las peroxinas en la membrana del peroxisoma. Las enzimas que van dirigidas al interior del orgánulo son translocadas a través de la membrana, pero en las membranas de los peroxisomas también se integran proteínas gracias a las peroxinas. La incorporación de estas moléculas desde el citosol hace que los peroxisomas maduren y crezcan llegando un punto en que pueden estrangularse y formar dos peroxisomas hijos a partir de uno mayor.

b) El crecimiento y proliferación de los peroxisomas también puede darse por la participación del retículo endoplasmático. En concreto, desde las cisternas del retículo endoplasmático se pueden formar por evaginación y escisión estructuras membranosas de tipo vesicular con todas las moléculas típicas de los peroxisomas que por fusión irán creando peroxisomas maduros. Pero incluso, una vez formado el peroxisoma, las proteínas que formarán parte de la membrana, y algunas internas, además de desde el citosol, pueden llegar en vesículas producidas en el retículo, por una ruta vesicular independiente de COPII.

Los peroxisomas se distribuyen por el citoplasma celular gracias a sus interacciones con los microtúbulos y los filamentos de actina. Estas interacciones, además, le permiten cambiar de forma y ayudan a separar los peroxisomas hijos tras una división.

Vías metabólicas	Plantas	Hongos	Protozoos	Animales
Biosíntesis				
Ácidos biliares	x	x	x	✓
Hormonas	✓	x	x	✓
Ácidos grasos poli-insaturados	x	x	x	✓
Fosfolípidos éter (plasmalógenos)	x	x	✓	✓
Pirimidinas	x	x	✓	✓
Purinas	x	x	x	✓
Vía purinas "salvage"	x	x	✓	x
Antibióticos (penicilina)	x	✓	x	x
Toxinas contra plantas	x	✓	x	x
Aminoácido lisina	x	✓	x	x
Biotina	✓	✓	x	x
Metabolitos secundarios	✓	✓	x	x
Isoprenoides y colesterol	✓	x	x	
Degradación				
Prostaglandina	x	x	x	✓
Aminoácidos	x	✓	x	✓
Poliaminas	✓	✓	x	✓
H ₂ O ₂ por catalasa	✓	✓	✓	✓
Oxidación de ácidos grasos	✓	✓	✓	✓
Purinas	✓	x	✓	✓
Superóxidos por superóxido bismutasa	✓	x	✓	✓
Metabolismo del glicerol	x	x	✓	x
Glicolisis	x	x	✓	x
Degradación de metanol	x	✓	x	x
Ciclo del glioxilato	✓	✓	x	x
Fotorrespiración	✓	x	x	x
Otras				
Mantenimiento de la integridad celular	x	✓	x	x
Bioluminiscencia	x	x	x	✓
Defensa contra virus	x	x	x	✓
Señalización en hipotálamo	x	x	x	✓

Tabla donde se indican diferentes funciones metabólicas de los peroxisomas y el grupo de eucariotas donde se realizan. Tomado de Smith y Aitchison, 2013.

MITOCONDRIAS

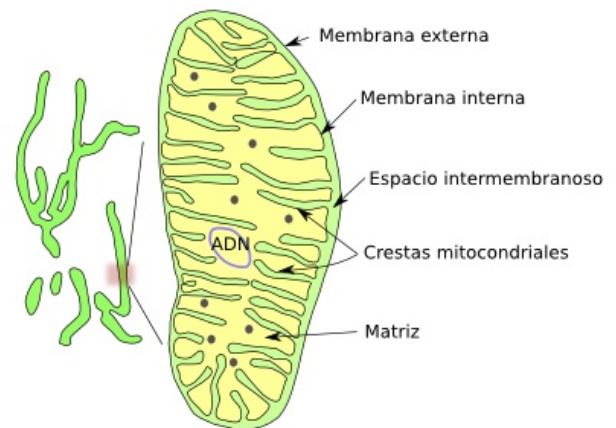
Las mitocondrias son orgánulos que aparecen en prácticamente todas las células eucariotas. Una excepción son los arqueozoos, eucariotas que no poseen mitocondrias, probablemente porque las perdieron durante la evolución. La mitocondria se reconoció como una parte elemental de las células a finales del siglo XIX. Altmann (1890) descubrió unas estructuras celulares que denominó bioplastos que se podían teñir con fucsina y que se observaban en todas las células eucariotas. En 1914 ya se sabía que las mitocondrias podían adoptar diferentes formas, como bastones, hilos o entramados. Con la llegada del microscopio electrónico se comprobó que estaban formadas por una doble membrana. En 1962 se propuso que las mitocondrias crecían en tamaño y posteriormente se dividían por fisión, con lo cual su morfología era cambiante. Actualmente hay sustancias fluorescentes que permiten estudiar la dinámica de las mitocondrias in vivo.

La morfología de las mitocondrias es muy cambiante y puede variar desde largas estructuras ramificadas a pequeños elipsoides. Se pueden dividir y fusionar entre sí con facilidad, con la consiguiente mezcla de sus ADNs. Si se fusionan dos células que tienen mitocondrias diferentes la población de mitocondrias es homogénea en 8 horas. Estos procesos de fusión y fisión es complejo puesto que han de hacerlos las dos membranas mitocondriales de forma correcta. El número de mitocondrias es difícil medirlo por la capacidad de fisión-fusión que poseen, pero en algunos tipos celulares se ha visto que el aumento del volumen mitocondrial está relacionado con el del volumen celular.

Las mitocondrias viajan desde unas partes de la célula a otra, tienen una extraordinaria movilidad y suelen localizarse donde existe más demanda de energía o de calcio (ver más abajo). Esto es especialmente importante en las neuronas, donde las mitocondrias se trasladan desde el soma hasta los lugares más distantes de las dendritas y axones, desde donde pueden volver al soma de nuevo. Los movimientos son saltatorios o discontinuos. Los de larga distancia están mediados por microtúbulos, mientras que los de corta distancia están mediados por los filamentos de actina. Aunque, a veces, tanto

microtúbulos como filamentos de actina sirven también para su anclaje. En los axones, las velocidades de las mitocondrias a lo largo de los microtúbulos son 0,1 a 1,4 $\mu\text{m/s}$. Parece haber también un movimiento lento de 50 $\mu\text{m/h}$ en axones en crecimiento.

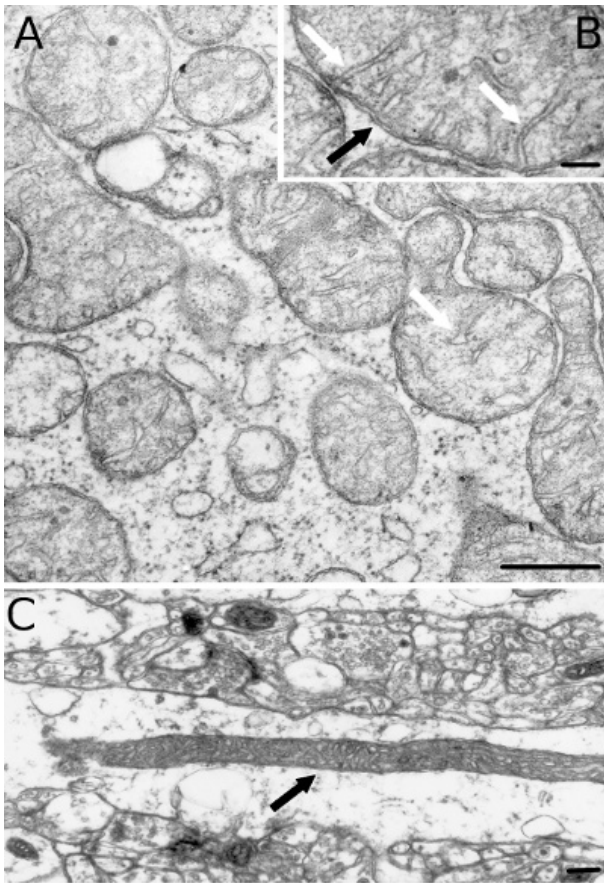
Las mitocondrias están formadas por una membrana externa, una membrana interna, un espacio intermembranoso y un espacio interno delimitado por la membrana interna denominado matriz mitocondrial.



Las mitocondrias muestran una morfología diversa, desde largas y ramificadas a cortas y no ramificadas. Ultraestructuralmente presentan la membrana externa, el espacio intermembranoso, la membrana interna, que forma las crestas mitocondriales, y la matriz, que contiene el ADN y las moléculas que llevan a cabo el metabolismo mitocondrial.

La membrana mitocondrial externa es altamente permeable y contiene muchas copias de una proteína denominada porina, la cual forma canales acuosos a través de la bicapa lipídica. Así, esta membrana se convierte en una especie de tamiz que es permeable a todas las moléculas menores de 5000 daltons, incluyendo proteínas pequeñas.

Por el contrario la membrana mitocondrial interna es impermeable al paso de iones y pequeñas moléculas. Por tanto la matriz mitocondrial sólo contiene aquellas moléculas que puedan ser transportadas selectivamente por esta membrana, siendo su contenido altamente diferenciado del citosol. La membrana mitocondrial interna posee numerosos pliegues hacia el interior mitocondrial denominados crestas mitocondriales. Hay



Imágenes de microscopía electrónica de transmisión. A: Mitocondrias de un hepatocito. La flecha blanca señala una cresta mitocondrial. Se puede ver que la morfología externa de las mitocondrias, así como la de las crestas mitocondriales, es muy variable. B: Ampliación de una mitocondria en la que se puede observar la continuidad de la membrana mitocondrial interna con las crestas mitocondriales (flechas blancas). La flecha negra señala la membrana mitocondrial externa. C: la forma mitocondrial es muy variada. La flecha negra señala a una mitocondria muy alargada que se encuentra en el interior de una dendrita de una neurona. Barras: A y C: 0.4 μm ; B: 50 nm.

tres tipos morfológicos: discoidales, tubulares y aplanadas. las crestas forman un compartimento distinto del resto de la membrana interna puesto que su contenido en proteínas es muy diferente. El número y forma de las crestas mitocondriales se cree que es un reflejo de la actividad celular.

En la matriz mitocondrial se encuentra el ADN, los ribosomas y los enzimas para llevar a cabo procesos metabólicos como la β -oxidación. El ADN mitocondrial se encuentra en lugares denominados nucleoides y cada nucleoide puede tener más de una

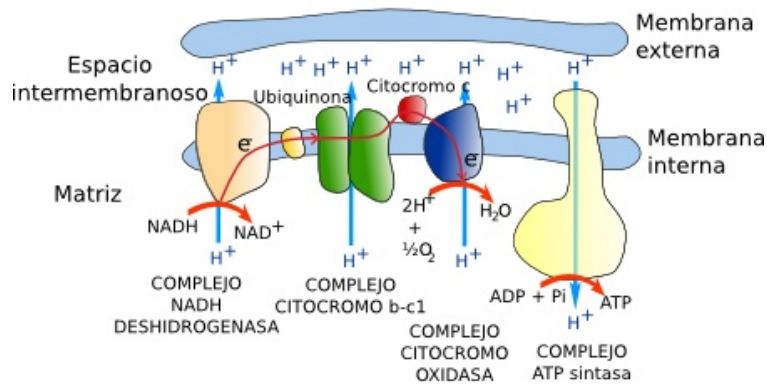
molécula de ADN. Una mitocondria puede tener varios nucleoides. El ADN mitocondrial suele tener unos 16500 pares de bases con unos 37 genes que codifican para 13 proteínas componentes de la cadena respiratoria, 2 ARN ribosómicos y ARN de transferencia suficientes para la síntesis de proteínas.

Una de las funciones más importantes de las mitocondrias es la producción de ATP, que es el combustible de la mayoría de los procesos celulares. Pero también llevan a cabo parte del metabolismo de los ácidos grasos mediante un proceso denominado β -oxidación y actúan como almacén de calcio. Recientemente se han relacionado a las mitocondrias con la apoptosis, el cáncer, el envejecimiento, y con enfermedades como el Parkinson o la diabetes. Además, el estudio comparativo del ADN mitocondrial tiene una gran utilidad en el establecimiento de genealogías y en la antropología, ya que los genes mitocondriales provienen directamente por línea materna y no están sometidas a recombinaciones génicas debido a la reproducción sexual.

Producción de ATP

En las mitocondrias se produce la mayor parte del ATP de las células eucariotas no fotosintéticas. Metabolizan el acetil coenzima A mediante el ciclo enzimático del ácido cítrico, dando como productos al CO_2 y al NADH. Es el NADH el que cede electrones a una cadena de transportadores de electrones que se encuentra en la membrana interna. Estos electrones pasan de un transportador a otro llegando como último paso al O_2 , resultando H_2O . Este transporte de electrones se acopla al transporte de protones desde la matriz hasta el espacio intermembranoso. Es este gradiente de protones el que permite la síntesis de ATP gracias a la ATP sintasa. Por unir fosfato al ADP y por usar el oxígeno como aceptor final de electrones, a este proceso se le llama fosforilación oxidativa. En las bacterias aeróbicas, que no poseen mitocondrias, este proceso ocurre en su única membrana celular.

Las proteínas que realizan el transporte de electrones y la ATP sintasa se encuentra en las crestas mitocondriales, los pliegues de la membrana interna. Precisamente la presencia de estos pliegues es una manera de incrementar la superficie en la que se asientan las proteínas de la fosforilación oxidativa. En una célula hepática la membrana mitocondrial interna



La producción de energía en las mitocondrias es un proceso de dos pasos: creación de un gradiente de protones en el espacio intermembranoso, producido por la cadena de transporte de electrones, y la síntesis de ATP por la ATP sintasa, que aprovecha dicho gradiente. Los dos procesos están asociados a las crestas mitocondriales, situadas en la membrana mitocondrial interna.

puede suponer 1/3 del total de las membranas celulares. Existen múltiples copias tanto de proteínas transportadoras como de ATP sintasas, pudiendo llegar hasta el 80% del peso de la membrana mitocondrial.

Cadena transportadora de electrones. La cadena que lleva a cabo el transporte de electrones se conoce como cadena respiratoria. Contiene unas 40 proteínas, de las cuales 15 participan directamente en el transporte de electrones. Todas estas proteínas se agrupan en tres complejos proteicos, cada uno de los cuales contiene varias proteínas. Se denominan: complejo de la NADH deshidrogenasa, complejo citocromo b-c1 y complejo de la citocromo oxidasa. Cada uno de ellos tiene grupos químicos que permiten el paso de protones a su través movidos por el transporte de electrones.

El recorrido de los electrones comienza cuando un ion hidruro es cedido por el NADH. De este ion se desprenden dos electrones y un protón. Esto se produce en el complejo de la NADH deshidrogenasa, el cual acepta los electrones. Tales electrones pasan al complejo b-c1 gracias a moléculas intermedias. Entre el primer complejo y el segundo actúa una proteína denominada ubiquinona. El paso de los electrones por el complejo NADH-deshidrogenasa y b-c1 produce la extrusión de dos protones, uno en cada complejo, desde la matriz hasta el espacio intermembranoso. Los electrones viajan entonces hasta el citocromo C que

transfiere electrones al complejo de la citocromo oxidasa. En este tercer complejo se transporta otro protón al espacio intermembranoso y los electrones son aceptados por el oxígeno.

El proceso de transferencia de electrones es como en las pilas eléctricas donde los electrones pasan de un material cargado de electrones y con poca afinidad por ellos a otro que tiene una mayor afinidad. Ese salto desprende energía que se utiliza para transportar protones en contra de su gradiente de concentración. Los electrones en el NADH, que están retenidos con poca fuerza, saltan al complejo NADH y así sucesivamente. Si no existiesen los complejos de la cadena respiratoria la energía, en vez de utilizarse para bombear protones, se perdería en forma de calor. El resultado es la creación de un gradiente de protones 10 veces menor en la matriz que en el espacio intermembranoso.

Además, se crea un espacio cargado más negativamente en la matriz como consecuencia de la salida neta de cargas positivas respecto al espacio intermembranoso, que se vuelve más positivo. Se crea un gradiente electroquímico que hace que los protones tiendan a entrar de nuevo en la matriz.

ATP sintasa. Este enzima crea una vía hidrofílica en la membrana mitocondrial interna que permite a los protones volver a favor de gradiente electroquímico desde el espacio intermembranoso hasta la matriz mitocondrial. Este cruce se acopla a la producción de energía en forma de ATP. La ATP sintasa es un enzima altamente conservada durante la evolución y aparece en bacterias, en los cloroplastos de las células fotosintéticas y en todas las mitocondrias. Es una proteína de gran tamaño formada por muchas subunidades. El mecanismo de generación de ATP no está claro pero se sabe que por cada molécula de ATP se deben desplazar 3 protones. Es capaz de producir más de 100 moléculas de ATP por segundo. Un hecho interesante es que la ATP sintasa puede realizar el proceso contrario, es decir, usar ATP para bombear protones al exterior. Esto dependerá de la concentración de protones a un lado y otro de la membrana.

La síntesis de ATP no es el único proceso en el cual

se usa el gradiente de protones. Otras moléculas cargadas como el piruvato, el ADP y el fósforo inorgánico son bombeados a la matriz desde el citosol, mientras que otras como el ATP, que se sintetiza en la matriz, deben ser transportados al citosol. El fósforo inorgánico y el piruvato son transportados acoplándose al flujo hacia el interior de los protones. En cambio el ADP se acopla en cotransporte de tipo antiporte con el ATP.

Metabolismo de lípidos

Una síntesis significativa de los lípidos de las células ocurre en las mitocondrias. Se produce el ácido lisofosfatídico, a partir del cual se sintetizan triacilglicerol. También se sintetiza en las mitocondrias el ácido fosfatídico y el fosfatidilglicerol, este último necesario para la producción de

cardiolipina y de la fosfatidil etanolamina.

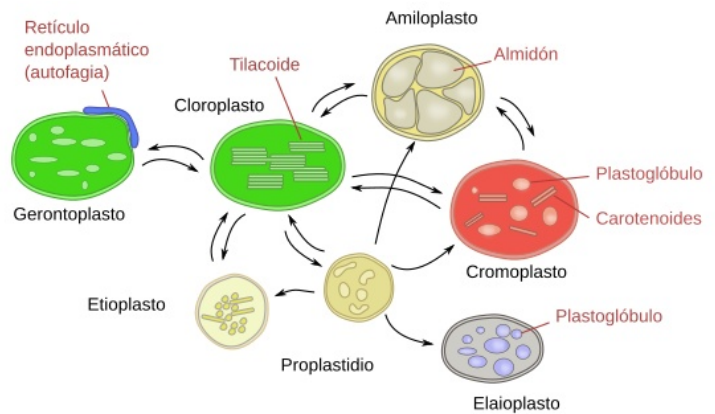
Importe de proteínas

Las mitocondrias tienen muy pocos genes comparado con la variedad de proteínas que poseen. Una mitocondria de levadura contiene aproximadamente unas 1000 proteínas diferentes, mientras que en humanos pueden ser unas 1500. Sólo una pequeña parte se sintetiza en la propia mitocondria. El resto han de ser sintetizadas en el citosol e importadas por la mitocondrias. Además, durante el proceso de importación han de dirigirse a su compartimento diana: membrana externa o interna, o matriz mitocondrial. Para ello las proteínas tienen secuencias que actúan como señales a modo de dirección postal, que indican a las moléculas importadoras a dónde deben dirigirlas.

PLASTOS

Los platos o plastidios son orgánulos presentes en las células de las plantas y de las algas, aunque también se pueden encontrar en algunos animales marinos. Evolutivamente son el resultado de procesos de endosimbiosis, es decir, una bacteria con capacidad de fotosíntesis, parecidas a las cianobacterias actuales, se fusiona o es engullida por otra célula y en vez de ser digerida se convierte en un simbiote (endosimbionte), lo que supone transferir la mayoría de los genes al núcleo de la célula hospedadora. A partir de ese proceso inicial se generaron los diferentes tipos de plastos que encontramos hoy en día. La función de los plastos es variada: fotosíntesis, síntesis de aminoácidos y lípidos, almacén de lípidos, azúcares y proteínas, dar color a diferentes partes de la planta, sensores de la gravedad, participan en el funcionamiento de los estomas, entre otras.

Son orgánulos con una doble membrana y un espacio intermembranoso entre ellas. Interiormente poseen más compartimentos membranosos como los tilacoides de los cloroplastos o los túbulos de los cromoplastos. Tienen ADN en su interior y la maquinaria para dividirse, al igual que ocurre con las mitocondrias, aunque están sometidos al control de los genes nucleares. Los plastos no se crean de nuevo, sino que provienen de otros que ya existen. Así, deben transmitirse en los gametos durante la fecundación y, por tanto, todos los plastos de una planta provienen de los plastos del embrión, que se denominan proplastidios. Los proplastidios también se encuentran en las células meristemáticas de las plantas adultas, los cuales se dividen antes de la división de la célula meristemática para asegurar que habrá proplastidios en las dos células hijas. Cuando la célula se diferencia también lo hacen los proplastidios, originando los diferentes tipos de plastos de la planta: leucoplastos (elaioplastos, amiloplastos, proteoplastos), cloroplastos y cromoplastos. Los cloroplastos pueden desdiferenciarse y convertirse en otros tipos de plastos, un proceso de diferenciación que puede ir en las dos direcciones (ver figura).



Distintos tipos de plastos y los caminos de diferenciación entre ellos (modificado de Jarvis y López-Juez, 2013)

Proplastidios

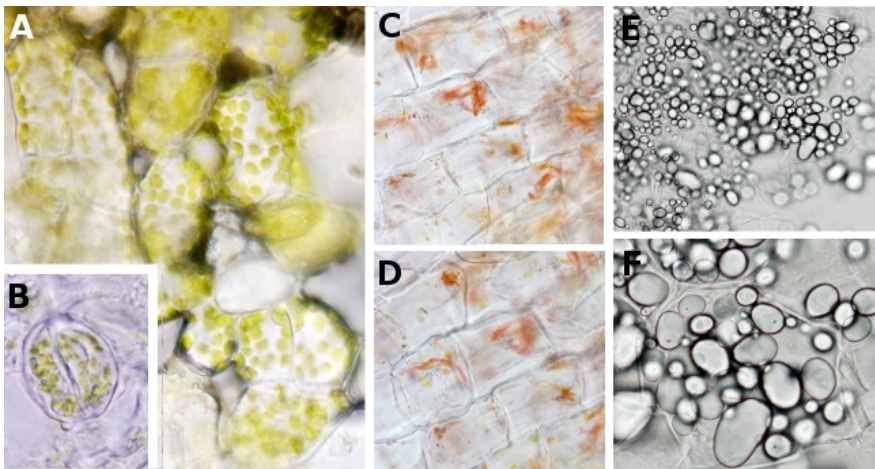
Son pequeños, aproximadamente 1 μm de diámetro, y estructuralmente son menos complejos que los demás plastos de la planta. Son incoloros y no tiene una morfología distintiva, puesto que puede variar en su forma y tener más o menos compartimentos membranosos internos en forma de túbulos, así como algunas inclusiones de almidón. Con estas características aparecen realmente dos tipos: los proplastidios germinales y los de los nódulos. Los proplastidios germinales se encuentran sobre todo en los embriones de las semillas y en los meristemos. Su misión principal es la de dar por división y diferenciación al resto de plastos de la planta. Aunque se les atribuyen también funciones metabólicas como la síntesis del ácido giberélico, el cual es importante para el metabolismo de los meristemos. Los proplastos de los nódulos, como su nombre indica, se encuentran en las raíces y están implicados en la fijación del nitrógeno.

Los etioplastos son plastos que se encuentran en los tallos, pero no en las raíces, y representan un estado intermedio de maduración de los proplastidios hasta cloroplastos cuando estos últimos se desarrollan en oscuridad o con muy poca luz. Los etioplastos reinician su diferenciación cuando vuelven a tener acceso a la luz.

Leucoplastos

Los leucoplastos son plastos sin color, sin pigmentos, cuya principal misión es la de almacén. Aquí se incluyen los amiloplastos, elaioplastos (u oleoplastos) y proteinoplastos, que almacenan almidón, lípidos y proteínas, respectivamente.

Los amiloplastos funcionan como almacenes de almidón, además de sensores de la gravedad en las raíces. La vía de síntesis de almidón en las plantas está completamente restringida a los plastos y todo el almidón que una planta pueda almacenar está contenido en los plastos. Los amiloplastos están especializados en esta función y contienen grandes depósitos de almidón. Los granos de almidón son más densos que el agua por lo que en las células de las raíces interactúan con el citoesqueleto provocando que las células meristemáticas se dividan perpendicularmente al vector de la gravedad (que apunta al centro de la Tierra). En algunas especies los amiloplastos también participan en el metabolismo del nitrógeno.



Plastos. Cloroplastos (A y B). La imagen A es parénquima clorofílico, la imagen B es un estoma. Cromoplastos (C y D) del tomate. Amiloplastos (E y F) de la patata.

Los elaioplastos contienen aceites y lípidos, son de tamaño reducido y contienen en su interior numerosas gotas de grasa. En las células vegetales hay dos vías de síntesis de lípidos, el retículo endoplasmático, denominada la vía eucariota, y en los elaioplastos, denominada la vía procariota. Los lípidos producidos por cada una de estas vías son diferentes. Algunas plantas, además de en los elaioplastos, almacenan lípidos en unos orgánulos denominados elaiosomas, derivados del retículo endoplasmático. Los elaioplastos

intervienen en la maduración del polen.

Los proteinoplastos contienen una alta concentración de proteínas en forma de cristales o como material amorfo. Sin embargo, no está totalmente claro si realmente existe un tipo de platos dedicado al almacén de proteínas en las plantas.

Cromoplastos

Los cromoplastos son aquellos que tienen pigmentos carotenoides en su interior que dan color amarillo, rojo o naranja a la estructura donde se encuentran. Son abundantes en flores, frutos, hojas viejas y algunas raíces. Se cree que una de sus principales misiones es atraer a animales polinizadores o aquellos que dispersan las semillas. Son activos metabólicamente, aunque tienen menos copias de ADN que los cloroplastos.

Los cromoplastos tienen en su interior gotas de lípidos con carotenoides y estructuras macromoleculares denominadas fibrillas, las cuales

tienen un núcleo de carotenoides. Los cromoplastos derivan de los cloroplastos, aunque también de los proplastidios. Durante este proceso de diferenciación se degrada el sistema fotosintético, fundamentalmente los tilacoides. Al mismo tiempo se sintetizan los carotenoides y los compartimentos que los contendrán. Estos compartimentos se denominan plastoglóbulos, que son gotas de lípidos, sobre todo triglicéridos, localizados en el estroma del plasto. En el interior del cromoplasto se localizan también los carotenoides, sobre todo xantofilas, que se van

acumulando en ellas hasta formar filamentos o cristales. Los plastoglóbulos, sin embargo, pueden también aparecer en otros plastos que no son cromoplastos. En los cromoplastos se desarrolla además un sistema de membranas organizadas en capas en una posición periférica. Estas membranas se generan de nuevo por invaginación de la membrana interna, y no de los tilacoides degradados. Estas membranas también pueden tener carotenoides, como las luteínas, beta-carotenos, y otros. Sólo en algunos

casos se desarrollan membranas internas que se disponen en forma de retículo.

Durante la maduración de los cromoplastos la concentración de pigmentos puede ser tal que se formen cristales, como ocurre en la raíz de la zanahoria con los beta-carotenos, o los licopenos en los tomates. También se forman agregados de carotenos en forma de túbulos. En los cromoplastos puede haber otras estructuras como los gránulos de almidón, o agregados de proteínas.

Aunque los cromoplastos se consideran como un estado de desarrollo avanzado de los cloroplastos, se ha observado que los cromoplastos, bajo ciertas circunstancias, se pueden convertir otra vez en cloroplastos. Por ejemplo, algunos tejidos en las raíces y las frutas pueden volverse verdes otra vez. Por ejemplo, los limones que se dejan en el árbol pueden pasar del color amarillo al verde, o las raíces de las zanahorias pueden volverse verdes cuando se exponen a la luz.

Cloroplastos

Los cloroplastos son los plastos más estudiados y más abundantes. Se tratarán en detalle en la siguiente página

Otros tipos de plastos

Las células en proceso de envejecimiento y muerte contienen gerontoplastos, descendientes de los cloroplastos. Otros tipos de plastos son los muroplastos de las algas glaucocistofitas, los cuales conservan una pared vestigial de peptidoglicano localizada entre las dos membranas del orgánulo. En las células cribosas del floema se han descrito plastos denominados tipos S y T, cuya función podría ser la respuesta a daños. Los rodoplastos son plastidios fotosintéticos que se encuentran en las algas rojas, los cuales tienen clorofila a, pero no b o c. Poseen tilacoides, aunque no forman pilas, y unos agregados denominados ficobilisomas que contienen pigmentos rojizos que captan luz con longitudes de onda que llegan a gran profundidad en el mar. Las algas rojas son los organismos que pueden hacer fotosíntesis a mayor profundidad en el mar. Por último, algunos animales pueden comer algas y no digerir los cloroplastos, sino incorporarlos en sus propios tejidos. Estos plastos son capaces de seguir haciendo fotosíntesis, y así alimentar al animal (por ejemplo, *Elysia chlorotica*), durante meses. A estos plastos se les denomina cleptoplastos. Los apicoplastos son plastos encontrados en algunos gusanos parásitos como *Plasmodium*.

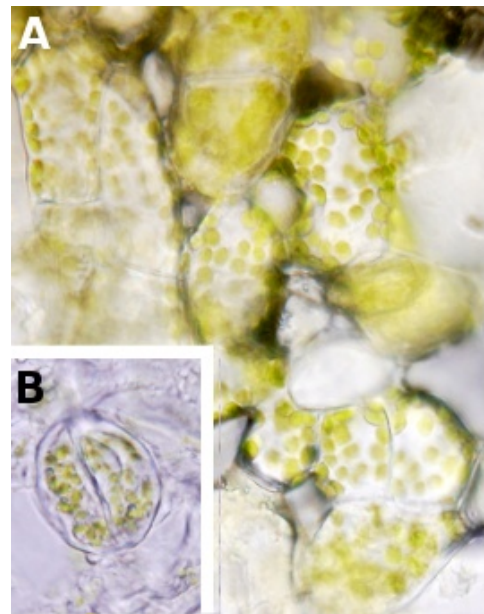
CLOROPLASTOS

Los cloroplastos son orgánulos generalmente grandes (1 a 10 micras) que están presentes en las células de las plantas. Una célula de una hoja puede tener de 20 a 100 cloroplastos. Su forma es variable, desde esférica o elíptica a mucho más compleja. Los cloroplastos forman parte de un conjunto de orgánulos denominados plastidios o plastos. Los plastidios poseen en su interior ADN con unos 250 genes, derivados de su ancestro bacteriano, los cuales codifican para ARN ribosómico, ARN de transferencia y para ARN mensajero. Este último se traducirá en el propio cloroplasto en proteínas para la división del orgánulo, y para la realización de la fotosíntesis en el caso de los cloroplastos. Los cloroplastos que producen clorofila responsable directa de captar la energía de la luz.

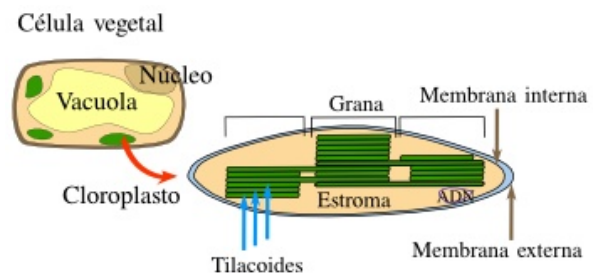
Los cloroplastos están formados por varios compartimentos. El más externo es la envuelta, formada por dos membranas, una externa y otra interna, más un espacio intermembranoso entre ambas. Al contrario que en la mitocondria, la membrana interna no posee pliegues. En el interior del cloroplasto se encuentran los tilacoides, que son sacos aplanados delimitados por una membrana y amontonados formando estructuras a modo de pilas de monedas denominadas granum. Estos apilamientos están conectados lateralmente entre sí mediante membranas. En las membranas de los tilacoides se sitúan las proteínas y moléculas responsables de realizar una parte de la fotosíntesis. El espacio interno del cloroplasto no ocupado por los tilacoides se denomina estroma, donde se encuentra el ADN y se llevan a cabo otros procesos de la fotosíntesis.

Fotosíntesis

La principal misión de los cloroplastos es la conversión de la energía electromagnética de la luz en energía de enlaces químicos gracias principalmente a la clorofila, a la ATP sintasa y a la ribulosa bifosfato carboxilasa/oxigenasa (RUBISCO). La fotosíntesis consta de dos partes: una fase luminosa (necesita luz) en la que se transforma la energía luminosa en un gradiente de protones que se utilizará para la síntesis ATP y para la producción de NADPH, y una fase oscura (no necesita directamente a la luz, pero sí los productos generados en la fase luminosa de la



Cloroplastos de células de parénquima clorofílico (A) y en la células de un estoma (B)



Los cloroplastos presentan forma irregular, pero están formados invariablemente por una membrana externa, un espacio intermembranoso, una membrana interna, el estroma y los tilacoides, que se disponen apilados.

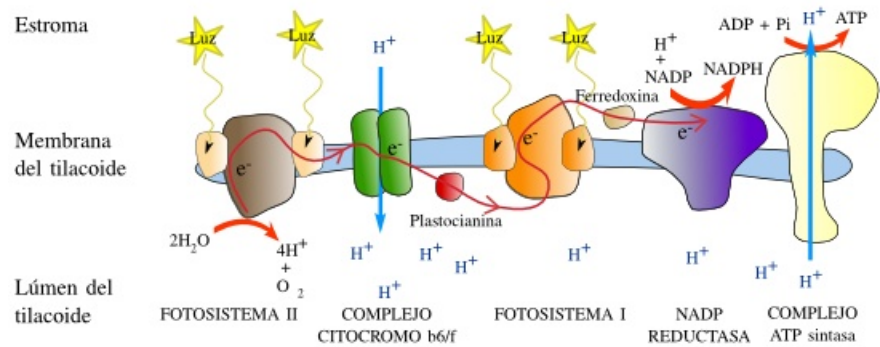
fotosíntesis) en la que se produce la fijación del CO_2 en forma de azúcares fosfatados con tres átomos de carbono. Esta reacción es llevada a cabo por la RUBISCO. La primera fase de la fotosíntesis ocurre en la membrana del tilacoide y la segunda en el estroma.

Brevemente podemos describir la fotosíntesis con los siguientes pasos. a) El complejo del fotosistema II rompe 2 moléculas de agua produciendo 1 molécula de O_2 y 4 protones. Esta reacción libera 4 electrones que al llegar, por una serie de pasos, hasta las clorofilas localizadas en este complejo, desplazan a otros electrones que habían sido previamente excitados por la luz y liberados desde el fotosistema II. b) Estos

electrones liberados pasan a una plastoquinona que los cederá al citocromo b6/f, el cual, con la energía de los electrones captados, introduce 4 protones en el interior del tilacoide. c) El complejo citocromo b6/f cede entonces los electrones a una plastocianina, y ésta al complejo fotosistema I, que gracias a la energía de la luz que captan sus clorofilas eleva de nuevo la energía de los electrones. Asociada a este complejo está la ferredoxina-NADP⁺ reductasa, la cual convierte NADP⁺ en NADPH, que queda en el estroma. Los protones incorporados en el interior del tilacoide y los del estroma forman un gradiente capaz de producir ATP gracias a la ATP sintasa, cuyo centro catalítico está orientado hacia el estroma. Tanto el NADPH como el ATP serán utilizados en el ciclo de Calvin, que es una ruta metabólica en la que se fija el CO₂ por la RUBISCO, la cual produce moléculas de fosfoglicerato a partir de ribulosa 1,5-bisfosfato y de CO₂.

Otras funciones

Además de la fotosíntesis, los cloroplastos realizan multitud de funciones. Destacan la síntesis de aminoácidos, nucleótidos y ácidos grasos, la producción de hormonas, de vitaminas y de otros metabolitos secundarios, y participan en la asimilación de nitrógeno y azufre. Algunos de los metabolitos que producen intervienen en la protección frente a



Esquema resumido de las moléculas que participan en la fase luminosa de la fotosíntesis. Todas están asociadas a la membrana de los tilacoide. Los protones se bombean al interior del tilacoide, mientras que el ATP y NADPH quedan en el estroma del cloroplasto. La rotura del agua contribuye al gradiente de protones al liberar 4 protones en el interior del tilacoide.

patógenos o en adaptaciones de la planta al estrés, exceso de agua o fuerte calor. Los cloroplastos, mediante la producción de hormonas, también influyen en células distantes.

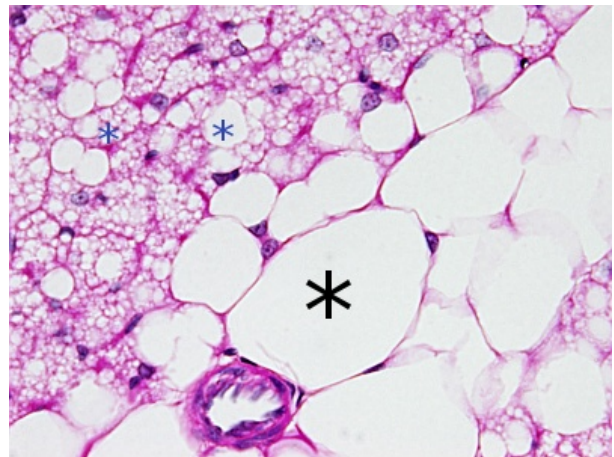
Los cloroplastos están en permanente comunicación con otros componentes celulares, bien mediante la emisión de señales moleculares o bien mediante contacto físico de sus membranas, como ocurre con el retículo endoplasmático y las mitocondrias. Pero quizá la comunicación más intensa se da con el núcleo, puesto que en éste residen muchos genes cuyas proteínas tienen que hacer su función en el propio cloroplasto, como algunas relacionadas con la fotosíntesis. Para que las proteínas resultantes de los genes localizados en el núcleo y las proteínas de los genes localizados en el ADN del cloroplasto actúen conjuntamente debe haber una fuerte coordinación entre el núcleo y el cloroplasto.

GOTAS DE LÍPIDOS

Las gotas de lípidos se descubrieron en el siglo XIX y durante muchos años se llamaron liposomas. Desde entonces se han llamado con otros nombres como cuerpos lipídicos, cuerpos grasos, cuerpos de aceite, esferosomas o adiposomas.

La mayoría de las células animales almacenan el exceso de lípidos en forma de gotas dispersas por el citosol. También aparecen en las células de las plantas, incluso en las levaduras y bacterias. Esta grasa se utiliza para fabricar lípidos de membrana y para obtener energía (es mucho mejor como fuente de energía que el glucógeno). Una función menos aparente es retirar de la circulación los ácidos grasos que podrían ir a vías de degradación que producen lípidos reactivos tóxicos para las células (lipotoxicidad). En algunas especies las gotas de lípidos se utilizan como aislante térmico cuando se acumulan en tejidos periféricos. Aunque muchos tipos celulares pueden contener gotas de lípidos, los adipocitos son las células especializadas en el almacenamiento de grasa. Los adipocitos de la grasa blanca tienen una gran gota de grasa que ocupa prácticamente todo el interior celular y su principal misión es ser almacén energético, mientras que los adipocitos de la grasa parda poseen en su interior numerosas gotas de grasa cuya misión es proporcionar energía en forma de calor. En los animales, después del tejido adiposo, el segundo lugar de almacenamiento de grasa en forma de gotas de lípidos es el hígado. En los enterocitos se forman muchas gotas de lípidos consecuencia de la digestión, cuyos triglicéridos serán luego exportados en forma de quilomicrones. También en las semillas de las plantas hay células especializadas en la producción de gotas de lípidos que sirven como almacén de material de reserva.

Las gotas de lípidos aparecen como estructuras claras y redondeadas en el interior de las células cuando se usan tinciones generales. Se pueden observar con el microscopio óptico tras aplicar colorantes liposolubles como el sudán negro. El número y tamaño de las gotas de lípidos que posee una célula depende del tipo celular y estado fisiológico en el que se encuentre. Los adipocitos poseen triacilglicéridos principalmente, mientras que en algunos macrófagos predominan los ésteres de colesterol. Muchas células



Adipocitos mostrando gotas de lípidos de diferente tamaño. El asterisco negro señala una única gota lipídica que ocupa casi todo el contenido intracelular. Los asteriscos azules indican gotas de lípidos pequeñas de diverso tamaño dispersas en el citoplasma de la célula.

tienen gotas de lípidos pequeñas, de 100 a 200 nm de diámetro, mientras que en los adipocitos de la grasa blanca pueden llegar hasta las 100 o 200 μm de diámetro. El tamaño y número puede variar rápidamente en una célula. Un aspecto importante de esa variación no es sólo el contenido graso sino la variación en la superficie de la gota de lípidos, donde se localizan muchas proteínas con actividad celular.

Las gotas de grasa están formadas por una masa de lípidos neutros rodeada por una monocapa de lípidos anfipáticos donde se encuentran proteínas asociadas. Es el único orgánulo de la célula que está formado por una

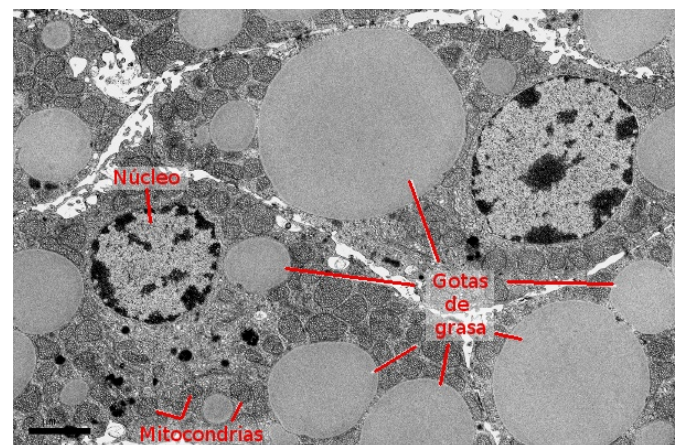
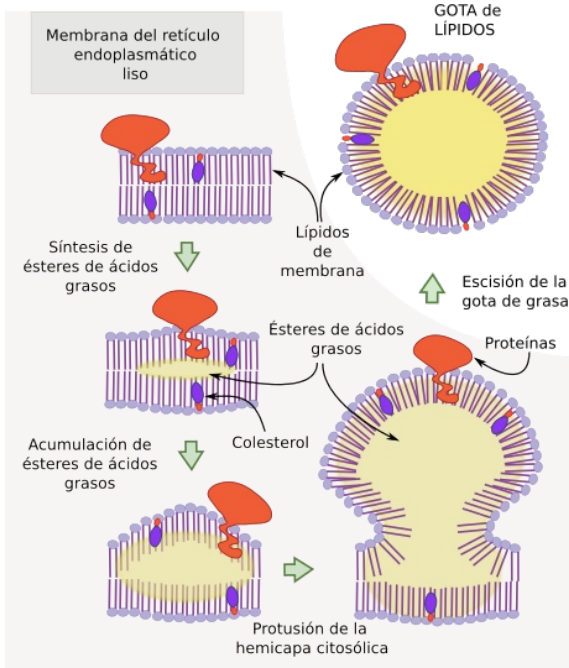


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión. Las gotas de grasa muestran en su interior un aspecto homogéneo.



Formación de las gotas de lípidos a partir del retículo endoplasmático liso (modificado de Fujimoto y Ohsaki, 2006.)

monocapa de membrana. El centro de lípidos neutros está formado sobre todo por triacilglicéridos y ésteres de colesterol. La proporción de cada uno de ellos depende del tipo celular. La monocapa de membrana está formada sobre todo por fosfolípidos (sobre todo fosfatidil colina, seguido por fosfatidil etanolamina y por fosfatidil inositol) y colesterol, y prácticamente no posee esfingolípidos. Esta monocapa tiene insertas numerosas proteínas que participan en el metabolismo lipídico. También se han encontrado otras proteínas asociadas como las caveolinas, chaperonas, perilipina, etcétera. Algunas de estas proteínas sirven para que las proteínas motoras asociadas a los microtúbulos muevan a las gotas de grasa de un lado a otro de la célula. En otras ocasiones, las gotas de grasa podrían actuar como

almacenes temporales de proteínas, como ocurre con las histonas.

Las gotas de lípidos se forman a partir de una acumulación creciente de lípidos esterificados entre las dos monocapas de la membrana del retículo endoplasmático. Estos lípidos se generan por proteínas residentes en el propio retículo. Cuando alcanzan un tamaño crítico, este cúmulo de lípidos se separa y queda libre en el citosol rodeado por la monocapa externa de la membrana del retículo. La gota de lípidos crecerá por la síntesis local de nuevos lípidos o por fusión con otras gotas preexistentes. Las proteínas que forman parte de su monocapa tienen dos orígenes, el retículo endoplasmático y el citosol. Las gotas de lípidos no parecen formarse siempre de nuevo sino que las más grandes podrían estrangularse y formar dos gotas a partir de una inicial.

Algunas vesículas quedan conectadas físicamente a cisternas del retículo endoplasmático pero otras permanecen libres en el citosol. Estos contactos entre gotas de lípidos y retículo tienen sentido puesto que hay enzimas en el retículo que participan en la degradación y en la síntesis de los ácidos grasos. A veces se observan cisternas de retículo envolviendo a las gotas de lípidos a modo de copa, lo que sugiere un fuerte intercambio de lípidos o proteínas. Sin embargo, las gotas de lípidos también hacen contacto directo con mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, endosomas y envuelta nuclear. A veces los endosomas también envuelven a las gotas de lípidos, lo que puede propiciar su degradación posterior en lisosomas por autofagia. En las levaduras la conexión física entre las gotas de lípidos y el retículo parece permanente.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

Schrader M, Godinho LF, Costello JL, Islinger M. 2015. The different facets of organelle interplay—an overview of organelle interactions. 254: 151-213.

Peroxisomas

Smith JJ, Aitchison JD. 2013. Peroxisomes take shape. Nature reviews in molecular and cell biology. 14. 803-817.

Mitocondrias

Kiefel BR, Gilson PR, Beech PL. 2006. Cell biology of mitochondrial dynamics. International review of cytology. 254: 151-213.

MacAskill AF, Kittler JT. 2010. Control of mitochondrial transport and localization in neurons. Trends in cell biology. 20: 102-112 .

Plastos

Jarvis P, López-Juez E. 2013. Biogenesis and homeostasis of chloroplasts and other plastids. Nature reviews in molecular and cell biology. 14: 787-802.

Ljubescic N, Wrischer M, Devidé Z. 1991. Chromoplasts--the last stages in plastid development. International journal of development biology. 35: 251-258.

Wise RR. 2006. The diversity of plastid form and function. In The structure and function of plastids. Springer Netherlands. p. 3-26.

Gotas de lípidos

Beller M, Thiel K, Thul PJ, Jäckle H. (2010).Lipid droplets: A dynamic organelle moves into focus. FEBS letters 584: 2176-2182.

Fujimoto T, Ohsaki Y. (2006). Annals of the academy of sciences of New York. 1086: 104-115.

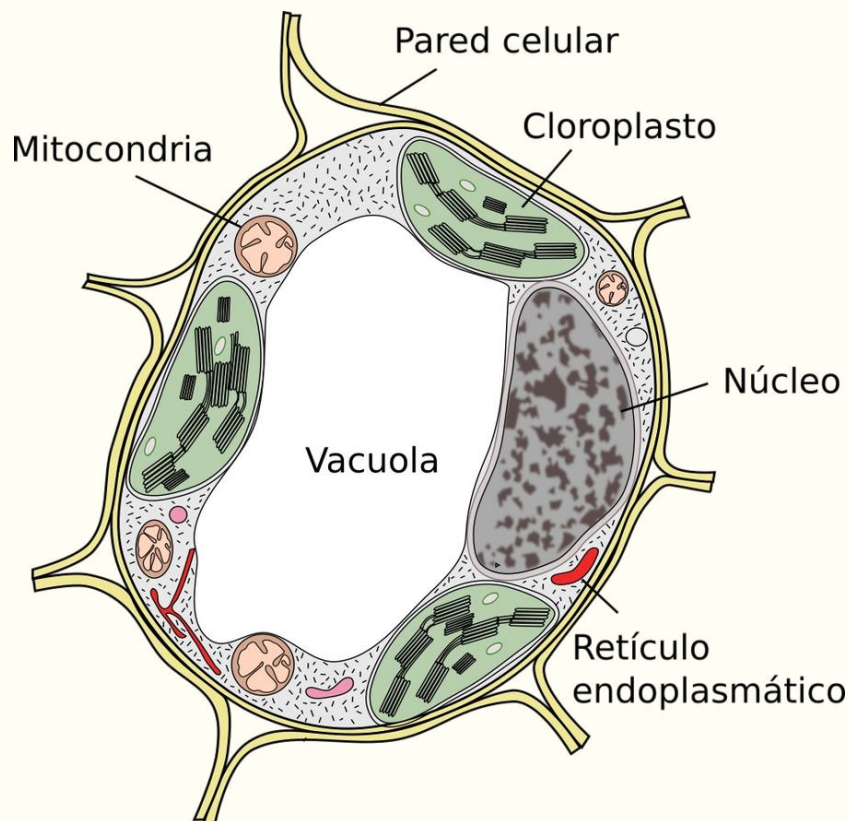
Gao Q, Goodman JM. (2015).The lipid droplet—a well-connected organelle. Frontiers in cell and development biology.

Walther TC, Farese Jr.RV. (2012).Lipid droplets and cellular lipid metabolism. Annual review of biochemistry. 81: 687–714.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

CITOSOL CITOESQUELETO



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: OCTUBRE 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

CITOSOL, CITOESQUELETO

ÍNDICE

Introducción	4
Citoesqueleto	5
Filamentos de actina	7
Microtúbulos	11
Filamentos intermedios	16
Bibliografía	18

INTRODUCCIÓN

El citosol es la parte del citoplasma sin los orgánulos y sin el núcleo, mientras que el citoplasma es todo el contenido celular, excepto el núcleo. El citosol es una sustancia acuosa semifluida que rodea a los orgánulos y núcleo, pudiendo representar más de la mitad del volumen celular en las células animales, mientras que en las células vegetales maduras la mayor parte del volumen celular está ocupado por las vacuolas.

El citosol está formado en su mayor parte por agua en la que se encuentran disueltas una gran cantidad de moléculas e iones. Tan grande puede llegar a ser la concentración de moléculas e iones que en muchas ocasiones se llega a densidades relativamente viscosas. En comparación con el medio extracelular, el citosol tiene una alta concentración de potasio y una baja concentración de sodio y calcio. Es un medio

tamponado con pHs que van normalmente entre 7 y 7.4.

Es el medio en el que desarrolla una enorme actividad molecular: muchas reacciones metabólicas como la glicolisis, la traducción de las proteínas en los ribosomas libres, cascadas de señalización resultado de la comunicación celular y de la comunicación entre orgánulos, etcétera. Por el citosol difunden los iones y segundos mensajeros, y por él se mueven las moléculas y las vesículas que comunican las diferentes partes de la célula.

También en el citosol se encuentra el citoesqueleto, el cual es el esqueleto y los músculos de la células, formado por filamentos proteicos altamente versátiles y plásticos. En el citosol también se acumulan moléculas de reserva en forma de gotas de grasa y de glucógeno.

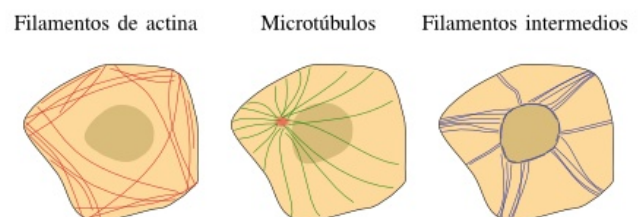
CITOESQUELETO

El interior de la célula eucariota no es una masa amorfa y gelatinosa donde están diseminados al azar el núcleo y el resto de los orgánulos. Por el contrario, posee una organización interna establecida por una serie de filamentos proteicos que forman un entramado dinámico y se extienden a través del citoplasma, sobre todo entre el núcleo y la cara interna de la membrana celular, aunque también los hay intranucleares. A este conjunto de filamentos se le denomina citoesqueleto.

La palabra citoesqueleto es un término morfológico y estructural que deriva de las primeras observaciones realizadas con el microscopio electrónico. Puede llevar a engaño puesto que no es una estructura inerte que funciona únicamente como andamiaje para dar soporte a la células y a sus diferentes estructuras. El citoesqueleto es una estructura muy cambiante, es decir, a pesar de su nombre, el citoesqueleto no es sólo los huesos de las células sino también sus músculos. Así, entre sus funciones están que las células se puedan mover, establecer la forma celular y poder cambiarla, establecer la polaridad de algunas células, la disposición adecuada de los orgánulos, la comunicación entre ellos, los procesos de endocitosis y exocitosis, la división celular (tanto meiosis como mitosis), lugar de anclaje de moléculas y orgánulos, resistir presiones mecánicas y reaccionar frente a deformaciones, entre otras muchas más. El citoesqueleto parece ser un invento de las células eucariotas, aunque se han encontrado proteínas homólogas en las células procariotas. Su función mecánica es particularmente importante en las células animales, donde no existe una pared celular que de consistencia a las células. Sin el citoesqueleto la célula se rompería puesto que la membrana es básicamente una lámina de grasa.

Hay tres tipos de filamentos que forman el citoesqueleto: los filamentos de actina o microfilamentos, los microtúbulos y los filamentos intermedios. Los filamentos de actina, polímeros cuya unidad repetida es la proteína actina, son los principales responsables de los movimientos celulares, de los procesos de endocitosis y fagocitosis, y de la citocinesis (última etapa de la división celular). Son los que producen la contracción de las células musculares, también ayudan a la cohesión celular puesto que

contactan con estructuras como las uniones adherentes y con las uniones estrechas, ambas complejos de unión que unen a las células entre sí. Se denominan microfilamentos porque su diámetro es menor que el de los otros componentes del citoesqueleto. Los microtúbulos, como su nombre indica, son tubos cuyas paredes están formadas por repeticiones de dímeros de dos proteínas: α - y β -tubulina. Estos filamentos son indispensables para el desplazamiento intracelular de orgánulos y vesículas, forman el esqueleto de cilios y flagelos, permiten la segregación de cromosomas durante la división celular, etcétera. Tanto los filamentos de actina como los microtúbulos necesitan la ayuda de una proteínas denominas motoras para llevar a cabo sus funciones, las cuales se comportan como auténticos motores capaces de crear movimiento, cualquiera que éste sea. Estas proteínas arrastran cargas siguiendo la senda de los filamentos de actina o de los microtúbulos. Los filamentos intermedios son los responsables de mantener la integridad celular de las células animales puesto que funcionan a modo de cables intracelulares que se enganchan a complejos de unión como los desmosomas y los hemidesmosas, lo que permite la cohesión entre células contiguas y por tanto la cohesión de los tejidos. Son especialistas en resistir tensiones mecánicas y deformaciones celulares. Al contrario que los otros componentes del



Esquema de la distribución celular de los tres principales componentes del citoesqueleto de una célula animal. Los filamentos de actina se disponen sobre todo en las proximidades de la membrana, los microtúbulos adoptan una disposición radial partiendo desde el centrosoma, mientras que los filamentos intermedios se anclan a complejos de unión de la membrana plasmática y también aparecen en el interior del núcleo. Hay que tener en cuenta que estas distribuciones pueden variar según el tipo celular, y es muy diferente en las células vegetales.

citoesqueleto, los filamentos intermedios son polímeros formados por unidades pertenecientes a varias familias de proteínas entre las que se encuentran

las queratinas, las vimentinas, las láminas de la envuelta nuclear, etcétera.

FILAMENTOS DE ACTINA

Los filamentos de actina constituyen uno de los componentes del citoesqueleto. En las células animales se encuentran normalmente localizados cerca de la membrana plasmática formando un entramado cortical que sirve de soporte a la membrana plasmática. En las células de las plantas y en los hongos su distribución es distinta, puesto que la función de soporte la realiza la pared celular.

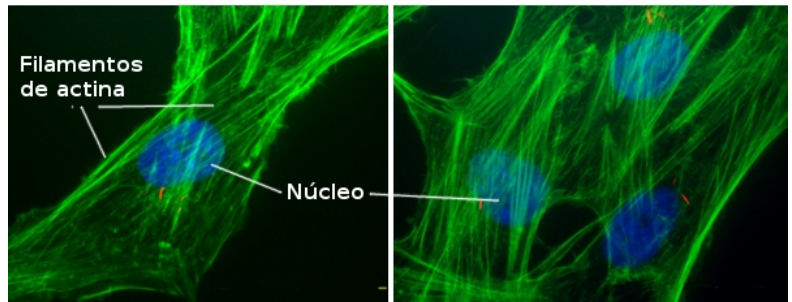
Los filamentos de actina se forman por la polimerización de una proteína denominada actina, que puede aparecer en dos variantes: alfa y beta actina. La beta actina es la más frecuente y aparece en la mayoría de las



Esquema de la disposición de los filamentos de actina en una célula animal en cultivo.

células animales. Su secuencia de aminoácidos difiere ligeramente de la alfa actina, la cual abunda en el músculo. La actina es una proteína citosólica muy abundante, aproximadamente el 10 % del total de las proteínas citosólicas. Una parte de las moléculas de actina se encuentra formando parte de los filamentos (F-actina) y el resto son proteínas no polimerizadas (G-actina), disueltas en el citosol. Estas proporciones varían según las necesidades celulares, es decir, el número y la longitud de los filamentos de actina cambia por polimerización y despolimerización. Sin la actina una célula no podría dividirse, moverse, realizar endocitosis, ni fagocitosis.

Grandes avances en el conocimiento de la funcionalidad de la actina se han basado en la utilización que hacen de ella ciertos patógenos para llevar a cabo las infecciones celulares. La

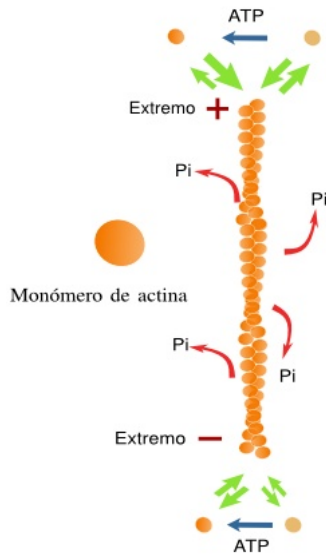


Imágenes de células en cultivo donde los filamentos de actina, detectados mediante anticuerpos, aparecen de verde fluorescente. Nótese su concentración en la zona periférica de la célula. (Imágenes cedidas por Sheila Castro Sánchez. Depto. Bioquímica, Genética e Inmunología. Universidad de Vigo).

manipulación de estos patógenos y la obtención de mutantes ha ayudado a comprender muchos de los aspectos funcionales de los filamentos de actina.

Estructura

Los filamentos de actina poseen unos 7 nm de diámetro. Es el valor más pequeño dentro de los filamentos que componen el citoesqueleto, por ello también se denominan microfilamentos. Poseen un extremo más y otro menos, es decir, son filamentos polarizados. Ello es consecuencia de la disposición ordenada de las moléculas de actina en el filamento, siempre se ensamblan con la misma orientación. El extremo más se denomina así porque en él predomina la polimerización, adición de nuevas moléculas de actina, respecto a la despolimerización, mientras que en el extremo menos predomina la despolimerización. El mecanismo de crecimiento y acortamiento de la longitud de los filamentos de actina es por polimerización y despolimerización, respectivamente, de monómeros de actina. En la célula se crean y se destruyen filamentos de actina continuamente. Es el componente del citoesqueleto más dinámico. Sin embargo, las condiciones y la concentración de actina en el citosol impiden que los monómeros se asocien espontáneamente para formar filamentos. Por ello, la formación de nuevos filamentos es posible gracias a la presencia de complejos proteicos, como los Arp2/3 o las forminas. Los primeros actúan como moldes para la formación de un nuevo filamento, mientras que las segundas estabilizan uniones espontáneas de proteínas



Esquema de un filamento de actina donde se muestra como las moléculas de actina se disponen de forma helicoidal. Es una estructura polarizada donde las constantes de asociación y disociación de la actina son diferentes en los dos extremos (flechas verdes), aunque en ambos siempre es mayor la constante de asociación para la molécula de actina unida al ATP. Una vez polimerizada, se hidroliza el ATP de la molécula de actina liberando Pi y quedando por tanto el ADP unido a la molécula de actina (modificado de Pollard y Earnshaw, 2007).

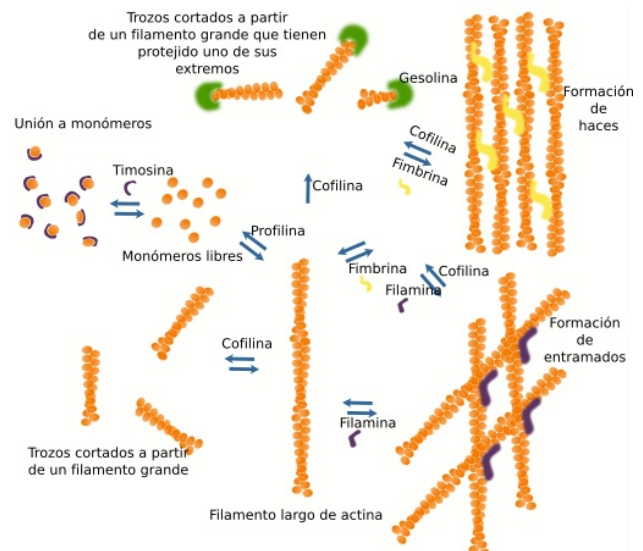
de actina, favoreciendo la formación y elongación del microfilamento. Esto es tremendamente útil para la célula puesto que permite crear nuevos filamentos sólo allí donde se necesitan.

Los filamentos de actina son más abundantes, más cortos y más flexibles que los microtúbulos, a los que veremos en el siguiente apartado. Una de sus grandes ventajas es la versatilidad con que se crean y se destruyen, así como por su capacidad de asociarse y formar estructuras tridimensionales muy diferentes. Esto es gracias a las denominadas proteínas moduladoras de la actina, de las cuales existen más de 100 diferentes. Afectan a la velocidad de creación y destrucción de filamentos, a la velocidad de polimerización, así como a la disposición tridimensional de los propios filamentos. De hecho, prácticamente no existen ni microfilamentos, ni proteínas de actina, "desnudos" en el citosol, sino siempre unidos a alguna proteína moduladora.

Las proteínas moduladoras se pueden clasificar en diferentes tipos : a) Afectan a la polimerización. Algunas proteínas, como la profilina, se unen a las proteínas de actina libres y favorecen su unión a

filamentos preexistentes, mientras otras, como la timosina, inhiben su unión, evitando la polimerización espontánea. b) Hay proteínas moduladoras, como las fimbrina y la α -actinina, que permiten la formación de haces de filamentos de actina mediante el establecimiento de puentes cruzados entre filamentos, mientras otras, como la filamina, permiten la formación de estructuras reticulares. c) Ciertas proteínas moduladoras, como la cofilina, la katanina o la gesolina, provocan la rotura y remodelación de los filamentos de actina; d) También hay proteínas que median en la interacción de los filamentos de actina con otras proteínas relacionadas, como es el caso de la tropomiosina, que media la interacción entre actina y miosina. e) Las proteínas de anclaje permiten la unión de los filamentos de actina a estructuras celulares como las membranas o a otros componentes del citoesqueleto.

Existen factores adicionales que condicionan la acción de estas proteínas moduladoras, como la variación en la concentración de calcio, proteínas como las Rho-GTPasas, la presencia de lípidos o la mayor o menor expresión génica de sus ARN mensajeros. También hay drogas que afectan a la polimerización de los filamentos de actina. Por ejemplo, las citocalasinas



La polimerización y despolimerización de los filamentos de actina se ven afectadas por numerosas proteínas denominadas moduladoras. En este esquema se muestran algunas de las disposiciones de los filamentos de actina en la célula, así como ejemplos de las moléculas moduladoras que los provocan (modificado de Pollard y Earnshaw, 2007).

impiden la polimerización y las faloidinas impiden la despolimerización.

Funciones

Movimiento celular. Las células no nadan sino que se desplazan arrastrándose por el medio que las rodea, y ello se hace por un mecanismo de reptación, como ocurre en las células embrionarias durante el desarrollo, en el desplazamiento de las amebas, en la invasión de los linfocitos de los tejidos infectados o en los conos de crecimiento de los axones cuando buscan sus dianas. Se sabe que para el desplazamiento celular se necesitan una serie de pasos: extensión de protrusiones citoplasmáticas hacia la dirección del movimiento, adhesión de éstas al sustrato y arrastre del resto de la célula mediante tracción hacia esos puntos de anclaje. A estas protrusiones se les denomina lamelipodios cuando son de forma aplanada, filopodios cuando son finas y delgadas o lobopodios cuando son gruesas y cilíndricas. Cuando a las células en movimiento se las trata con citocalasinas, inhibidor de la polimerización de los filamentos de actina, las protrusiones desaparecen y el desplazamiento se detiene, luego indica que la actina tiene un papel importante en su formación. De hecho es la polimerización de los filamentos de actina lo que empuja y forma estas protrusiones. En la formación de los lamelipodios participa sobre todo los complejos Arp 2/3 como centros nucleadores de filamentos de actina. Cuando estas expansiones contactan con algún lugar del medio extracelular donde se pueden unir, matriz extracelular o la superficie de otras células, lo hacen gracias a proteínas de adhesión como las integrinas. Una vez anclada, la célula arrastra sus componentes intracelulares hacia el lugar de adhesión gracias a la actina y a proteínas motoras como la miosina.

Movimiento intracelular. Los orgánulos se mueven por el interior de la célula y ciertos cambios de la forma celular requieren reorganizar su contenido interno. Los filamentos de actina participan en estos movimientos con ayuda de las proteínas motoras. El movimiento organular intracelular es relevante en las células de las plantas, donde los filamentos de actina se encargan de la mayor parte del movimiento intracelular, mientras que en las células animales es llevado a cabo sobre todo por los microtúbulos,

ayudados por los filamentos de actina. Las proteínas motoras que se asocian con al actina para producir movimiento son de la familia de las miosinas. La energía es aportada por el ATP. En las células se encuentran básicamente dos familias de miosinas: tipos I y II. Las moléculas de miosina I tienen una cabeza con la que se unen a los filamentos de actina y una cola para unir otros elementos, los cuales son arrastrados a lo largo del filamento de actina. Aparecen en la mayoría de las células y sirven para el desplazamiento de ciertos orgánulos o para deformar la propia superficie celular.

La familia de la miosina II se encuentra fundamentalmente en el músculo, aunque también aparece en otras células. Se suelen asociar en parejas, unidas a través de sus colas. Así, tiene dos cabezas con actividad motora y capacidad de hidrólisis de ATP. Sin embargo, muchas moléculas de miosina se asocian para formar los filamentos gruesos de miosina II del músculo, los cuales tienen una polaridad como una flecha de doble cabeza. En el músculo estriado cada una de estas cabezas arrastra a filamentos de actina hacia el punto intermedio entre ellas, que se traduce en una contracción celular. En el músculo liso actúa otro mecanismo mediante el cual el calcio produce una fosforilación de la miosina II permitiéndole la interacción con la actina. Este último proceso es mucho más lento porque se necesita que las proteínas quinasas lleguen a sus lugares de acción.

La actina tiene otra forma de mover orgánulos un tanto extraña: un filamento de actina corto se une a un orgánulo por uno de sus extremos y es la polimerización del filamento de actina, su alargamiento, lo que impulsa al orgánulo a través del citoplasma.

Endocitosis, fagocitosis. Los filamentos de actina se encuentran normalmente en los alrededores de la membrana plasmática, en la denominada corteza celular, aunque en menor proporción también aparecen en zonas más internas de la célula. Ésta es una disposición ideal para participar en procesos de endocitosis y fagocitosis. La formación y escisión de vesículas en la membrana plasmática no se realiza si se impide la polimerización de los filamentos de actina. La emisión de las expansiones celulares que engloban a las moléculas que van a ser fagocitadas dependen de la

polimerización de de filamentos de actina.

Citocinesis. El estrangulamiento final del citoplasma durante el proceso de división celular se produce gracias a un anillo de actina, que, ayudado por la miosinas, va estrechando su diámetro progresivamente hasta la separación completa de los dos citoplasmas de las células hijas. En este estrangulamiento participa sobre todo la miosina II.

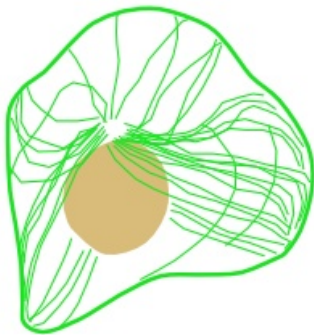
Establecen dominios de membrana. Los filamentos de actina también afectan a la movilidad lateral de las proteínas de membrana creando barreras a modo de cercas en la cara citosólica de la membrana plasmática que delimitan áreas. Esto impide largos desplazamientos laterales por difusión de las proteínas de la membrana.

Formación de microvellosidades. Las microvellosidades son expansiones filiformes estables

que permiten a la célula aumentar enormemente la superficie de su membrana plasmática (en torno a un 30 %). Aparecen en muchos tipos celulares como las células epiteliales del tubo digestivo, las del tubo contorneado proximal del riñón, y otras muchas. Cada microvellosidad tiene de 1 a 2 μm de longitud y 0.1 μm de diámetro, y contiene en su interior varias docenas de filamentos de actina orientados paralelos al eje longitudinal. Estos filamentos están interconectados por proteínas como la miosina, fimbrina y vilina, por lo que se cree que tienen cierta capacidad de movimiento. Además, se encuentran unidos a la membrana celular por otras proteínas de enlace. En la base de las microvellosidades aparece un entramado llamado red terminal, formado fundamentalmente por actina, espectrina, miosina II y tropomiosina, el cual está conectado a la base de los haces de actina que forman las microvellosidades.

MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son un componente del citoesqueleto que tiene un papel organizador interno crucial en todas las células eucariotas. Llevan a cabo numerosas funciones tales como establecer la disposición espacial de determinados orgánulos, formar un sistema de raíles para la comunicación mediante vesículas o macromoléculas entre compartimentos celulares, son imprescindibles para la división celular puesto que forman el huso mitótico, ayudan en el desplazamiento celular, permiten la polarización de ciertos tipos celulares y son esenciales para la estructura y función de los cilios y de los flagelos.



Esquema de la disposición de los microtúbulos en una célula animal en cultivo.

Estructura

Son tubos largos y relativamente rígidos. Sus paredes están formadas por dímeros de proteínas globulares denominadas α y β . Estas parejas se alinean ordenadamente, mediante enlaces no covalentes, en filas longitudinales que se denominan protofilamentos. Un microtúbulo tipo contiene normalmente trece protofilamentos. Los protofilamentos tienen una polaridad estructural: la α -tubulina siempre formará un extremo del protofilamento y la β el otro. Todos los protofilamentos de un microtúbulo están orientados de la misma manera y por tanto el microtúbulo también es una estructura polarizada. Se denomina extremo menos al formado por las α -tubulinas y más al formado por las β -tubulinas. Los microtúbulos son dinámicos ya que se suceden periodos de adición de nuevos dímeros de tubulina con otros de eliminación, es decir, polimerización y despolimerización, respectivamente. Los nuevos dímeros de tubulina se añaden con una

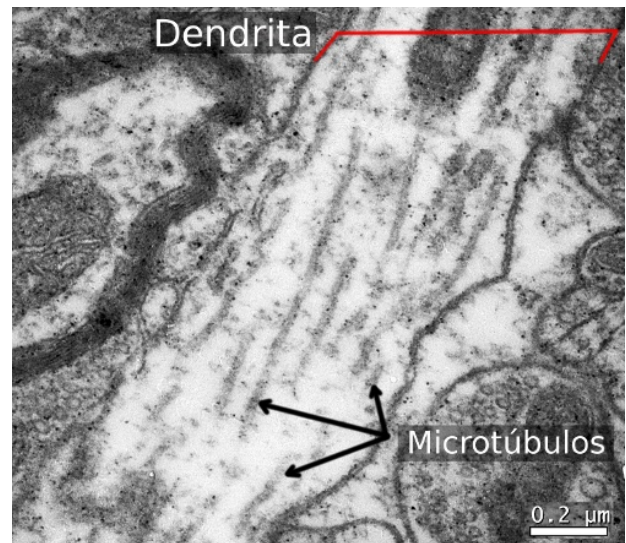
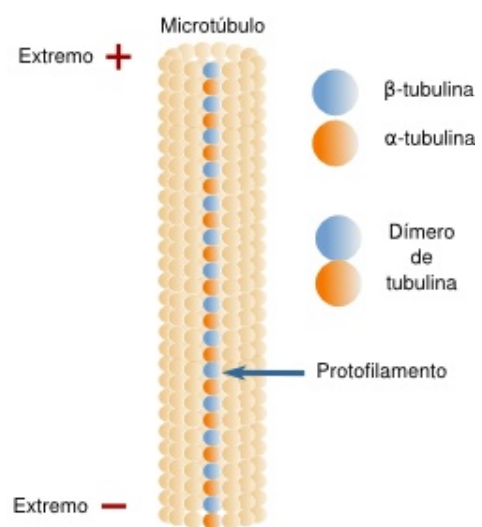


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión donde se muestran microtúbulos situados en el interior de una dendrita (prolongación de una neurona). Los microtúbulos se disponen paralelos al eje mayor de la dendrita.

menor eficacia a la α -tubulina que a la β -tubulina, por lo que el extremo más es el lugar preferente de crecimiento del microtúbulo y predomina la polimerización respecto a las despolimerización. En el extremo menos predomina la despolimerización respecto a la polimerización. Por ello los microtúbulos suelen crecer por el extremo más y, si no está



Esquema de la organización de los dímeros de tubulina en un protofilamento que forma parte de un microtúbulo. Nótese que la α -tubulina está orientada hacia el extremo menos y la β -tubulina hacia el extremo más.

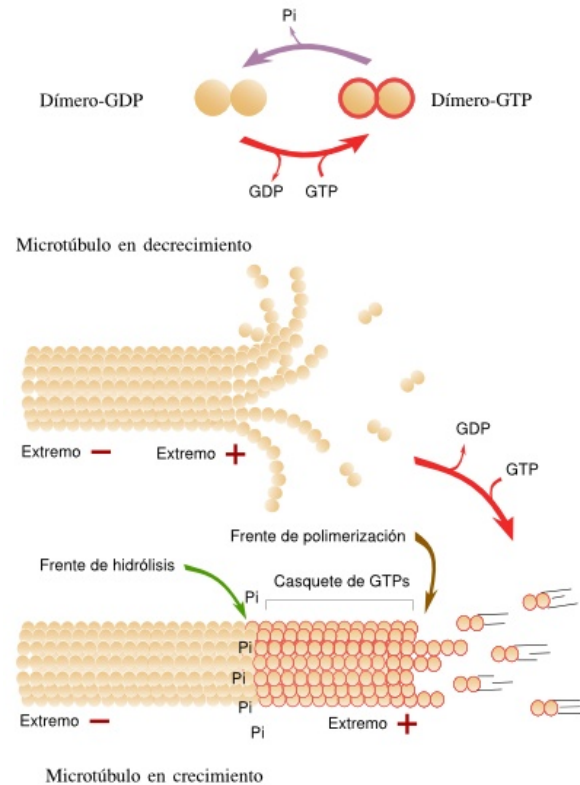
protegido, decrecer por el extremo menos. Sin embargo, el extremo más es muy dinámico y en él se suceden procesos de polimerización y despolimerización, algunos tan drásticos que pueden hacer desaparecer por completo al microtúbulo.

Los microtúbulos están continuamente polimerizando y despolimerizando, fundamentalmente en su extremo más. En un fibroblasto típico la mitad de la tubulina disponible está libre en el citosol y la otra mitad formando parte de los microtúbulos. Esta situación es bastante diferente a la de los filamentos intermedios en los que la mayoría de las subunidades están formando parte de dichos filamentos. Hay un ir y venir de dímeros de tubulina entre el citosol y los microtúbulos. Esto es importante para la reordenación del sistema celular de microtúbulos cuando es necesario.

Inestabilidad dinámica

Una vez se ha producido el comienzo de la formación de un microtúbulo la incorporación de nuevos dímeros de tubulina al extremo más hace que el microtúbulo crezca en longitud. Este crecimiento a veces se detiene repentinamente y el microtúbulo comienza a despolimerizarse, llegando a veces incluso a desaparecer, o más frecuentemente reinicia el proceso de polimerización. A estas alternancias entre polimerización y despolimerización es a lo que se llama inestabilidad dinámica. ¿Cómo se produce este fenómeno?

Los dímeros de tubulina libres en el citosol se encuentran unidos a una molécula de GTP, que se une a la subunidad β -tubulina. Cuando un dímero se une a un microtúbulo en crecimiento se produce una hidrólisis de GTP a GDP. Si la velocidad con la que se produce la unión de nuevos dímeros es mayor que la de hidrólisis del GTP siempre habrá un conjunto de dímeros en el extremo más que tendrán GTP unido. A este conjunto de dímeros-GTP polimerizados se le llama casquete de GTPs. Ésta es una estructura que hace más estable el extremo más. Bajo estas condiciones el microtúbulo crecerá en longitud. La velocidad de polimerización, sin embargo, depende de las condiciones del entorno citosólico en las que se encuentre el extremo más del microtúbulo en crecimiento. Si la velocidad de polimerización es ralentizada la velocidad de hidrólisis de GTPs alcanza y supera a la de polimerización. Ello



En este esquema se representan los dos estados en que se encuentran los dímeros de tubulina en sus formas unidas a GTP o unidas a GDP. En el citosol se da la conversión de dímero-GDP en dímero-GTP, mientras que en el microtúbulo ocurre el proceso contrario en el denominado frente de hidrólisis. Un microtúbulo despolimeriza cuando los dímeros-GDP se encuentran ocupando el extremo más, mientras que polimeriza cuando en el extremo más está formado por los dímeros-GTP, formando el denominado casquete de GTPs.

implica que llegará un momento en el que en el extremo más no habrá dímeros de tubulina-GTP, sino dímeros de tubulina-GDP, los cuales tienen una adhesión inestable entre ellos cuando se encuentran formando parte del extremo del microtúbulo. Esto provoca una despolimerización masiva y la liberación de los dímeros de tubulina-GDP. Los dímeros de tubulina-GDP que quedan libres son convertidos rápidamente en dímeros de tubulina-GTP y por tanto pueden volver a unirse al extremo más de otro microtúbulo en crecimiento.

MAPs

Al igual que ocurre con los filamentos de actina, los microtúbulos tienen asociadas otras proteínas que se encargan de controlar la polimerización y despolimerización, así como su organización espacial.

A estas proteínas se les denomina generalmente como proteínas asociadas a los microtúbulos o MAPs (microtubule associated proteins). La mayoría de ellas interactúan con el extremo más donde controlan la inestabilidad dinámica pudiendo favorecer la despolimerización o el crecimiento alterando la estabilidad del extremo más. Por ejemplo, las proteínas XMAP215 y EB promueven el crecimiento del microtúbulo mediante la estabilización de los dímeros de tubulina en el extremo más. Hay otras de acción más drástica como la katanina que rompe los microtúbulos produciendo trozos que despolimerizan rápidamente o sirven de semillas para formar más microtúbulos. Las MAPs también permiten a los microtúbulos interactuar con otros elementos celulares como los orgánulos u otros componentes del citoesqueleto. Existen sustancias externas que se han usado como medicamentos o como toxinas y que ejercen su acción porque afectan a la polimerización o despolimerización de los microtúbulos. Por ejemplo, la colchicina impide la polimerización, mientras que el taxol tiene el efecto contrario, se une fuertemente a los microtúbulos impidiendo su despolimerización.

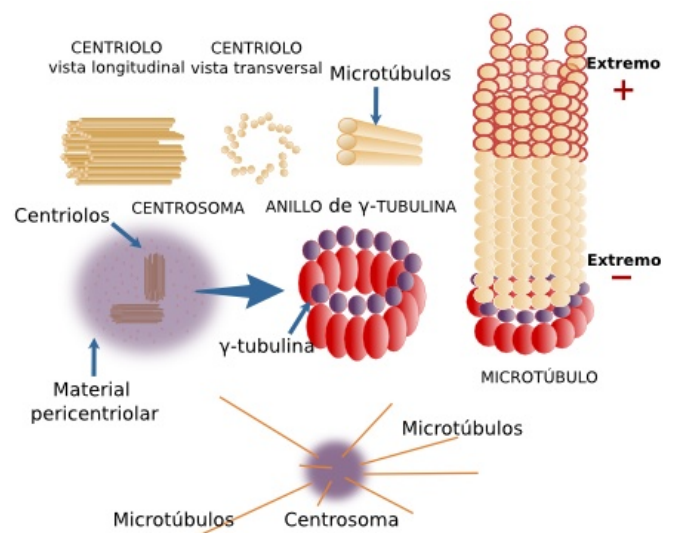
MTOCs

La concentración de dímeros de tubulina que hay normalmente en el citosol no es suficiente para la formación espontánea de microtúbulos. Para que se forme un microtúbulo de nuevo debe ser nucleado o iniciado. Para ello existen los MTOCs (microtubule organizing centers), que son centros organizadores de microtúbulos. Estos son los lugares donde comienza la polimerización de un nuevo microtúbulo y donde suelen estar anclados sus extremos menos. En estos centros existen complejos moleculares especializados en nuclear microtúbulos. El más común de ellos son los anillos de gamma-tubulina, que son estructuras circulares que actúan como moldes sobre los que se inician los nuevos microtúbulos. Pero también pueden existir otras proteínas como las TPX2 y XMAP125 que posibilitan la nucleación de nuevos microtúbulos. TPX2 y XMAP125 colaboran entre sí y con los anillos de gamma-tubulina en el centrosoma para nuclear nuevos microtúbulos.

El principal MTOC en las células animales es el centrosoma, el cual controla el número, localización y orientación de los microtúbulos en el citoplasma. Hay un centrosoma por célula, cuando ésta se encuentra en

la fase G1 o G0 del ciclo celular, y se suele localizar cerca del núcleo. Aunque esta organización no se encuentra en todas las células. Por ejemplo, los megacariocitos tienen múltiples centrosomas, mientras que las células musculares carecen de centrosomas y las neuronas tienen una organización de microtúbulos que no es radial. El centrosoma está formado por dos componentes: uno central formado por un par de centriolos dispuestos de forma ortogonal y otro periférico formado por material proteico denominado material pericentriolar. Los centriolos son estructuras cilíndricas formadas por 9 tripletes de microtúbulos que forman las paredes. Un centriolo típico tiene 0,5 μm de largo y 0,2 μm de diámetro.

En el material pericentriolar hay numerosas moléculas entre las que se encuentra la γ -tubulina, formando los anillos denominados anillos de γ -tubulina. Los centriolos, sin embargo, no desempeñan papel alguno en la polimerización y dirección de los microtúbulos, excepto en sus apéndices, distales y subdistales, que son prolongaciones proteicas ancladas a los centriolos. La misión de los centriolos es todavía un misterio puesto que las células vegetales carecen de ellos y no por eso dejan de dividirse u orientar sus microtúbulos. Los centriolos son similares a los cuerpos basales, estructuras que están en la base de



El sistema de microtúbulos de las células animales se forma principalmente a partir del centrosoma, que contiene un par de centriolos dispuestos perpendicularmente entre sí rodeados por el material pericentriolar. En este material se encuentran los anillos de γ -tubulina a partir de los cuales polimerizan los microtúbulos.

cilios y flagelos desde los cuales polimerizan los microtúbulos que forman el armazón de estas prolongaciones celulares. En condiciones experimentales se pueden polimerizar microtúbulos de forma espontánea sin presencia de anillos γ -tubulina cuando se coloca una gran cantidad de α - y β -tubulina en solución, pero tales concentraciones son difícilmente alcanzables en la célula.

El centrosoma no sólo participa en la polimerización de los microtúbulos sino que también es importante en la regulación del ciclo celular por la presencia en el material pericentriolar de numerosas proteínas que afectan al avance del ciclo celular y por la organización del huso mitótico. La duplicación de los centrosomas antes de llegar a la mitosis es fundamental para producir dos células hijas con "buena salud". Relacionado con esta actividad se ha implicado al centrosoma en el cáncer puesto que la mayoría de las células tumorales tienen centrosomas supernumerarios, lo que implica husos mitóticos multipolares que pueden llevar a aneuploidías.

Existen otros lugares donde se pueden nuclear microtúbulos. Los blefaroplastos son agrupaciones moleculares que aparecen en células vegetales, y ocasionalmente en las animales, y a partir de las cuales se pueden producir microtúbulos, y también centriolos y centrosomas. Las células vegetales, al carecer de centriolos, no forman centrosomas típicos como en las células animales, pero sí tienen anillos de γ -tubulina dispersos por el citoplasma o asociados a la envuelta nuclear. Así, las células de las plantas pueden nuclear los microtúbulos a partir de la envuelta nuclear o partir de blefaroplastos localizados próximos a la superficie celular. En cualquier caso siempre han de existir anillos de γ -tubulina. En las levaduras el principal centro nucleador se denomina cuerpo polar y se localiza en la envuelta nuclear. Existen otros centros nucleadores de microtúbulos como son los propios cromosomas, los cuales son capaces de crear un huso mitótico en ausencia de centrosomas, como ocurre en las células vegetales. Las cisternas del aparato de Golgi pueden nuclear microtúbulos que ayudan a mantener la organización del orgánulo, y también existe la nucleación dependiente de otros microtúbulos.

Función

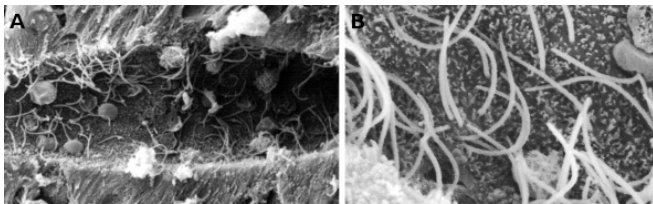
Organización y movimiento de orgánulos. Los

microtúbulos se pueden clasificar en dos grandes grupos: aquellos que son estables, presentes en los cilios y flagelos, y otros más dinámicos y cambiantes que se encuentran en el citosol. Aparte del papel de los microtúbulos citosólicos en el movimiento de los cromosomas, mediante la formación del huso mitótico, que se verá más adelante, participan en el movimiento de orgánulos como las mitocondrias, lisosomas, pigmentos, gotas de lípidos, etcétera. Son también necesarios para dirigir el tráfico vesicular. Cuando se observan células en cultivo con el microscopio, los orgánulos visibles muestran movimientos rápidos en direcciones específicas intercalados con periodos de inactividad. A estos movimientos se les llama saltatorios. En las células de las plantas la mayoría de estos movimientos celulares internos son provocados por los filamentos de actina. Sin embargo, los microtúbulos que se disponen en la zona cortical del citoplasma parecen importantes para determinar la orientación de las fibras de celulosa, lo que determina el crecimiento de la pared celular y por tanto de la propia célula.

Los microtúbulos son relativamente inertes en cuanto que no interactúan directamente con los orgánulos. Los desplazamientos de orgánulos a lo largo de los microtúbulos son producidos por una serie de proteínas especiales llamadas proteínas motoras. Estas proteínas pertenecen a dos familias: quinesinas y dineínas, las cuales se desplazan por el microtúbulo en direcciones opuestas: las quinesinas hacia el extremo más y las dineínas hacia el extremo menos. Tanto unas como otras tienen dos estructuras globulares y una cola. Las zonas globulares unen ATP e interactúan con los microtúbulos con una orientación determinada, mientras que las colas se unen a las cargas que han de transportar. La cola es lo que determina qué elemento es el transportable. La hidrólisis del ATP en las zonas globulares provoca el cambio estructural de la proteína y su desplazamiento a lo largo del microtúbulo. Además del transporte, las proteínas motoras también están implicadas en dar forma y localizar en lugares determinados de la célula a orgánulos grandes como el complejo de Golgi y el retículo endoplasmático. Cuando se añade colchicina, que despolimeriza a los microtúbulos, ambos orgánulos colapsan y se transforman en pequeñas vesículas que se dispersan por el citoplasma. Cuando se elimina la droga y vuelven a polimerizar los microtúbulos, ambos orgánulos vuelven

a sus posiciones y formas características. Ello indica que en sus membranas existen proteínas que son reconocidas por las proteínas motoras.

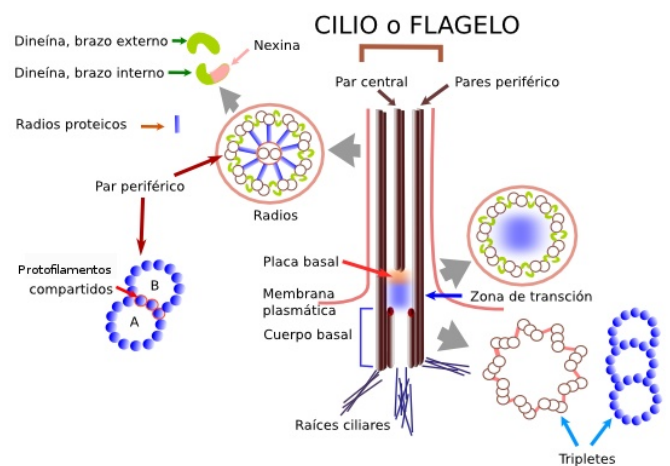
Los cilios y flagelos son estructuras que se proyectan desde las células, contienen microtúbulos y están rodeados de membrana plasmática. Las células utilizan estos apéndices para desplazarse, para remover el medio que les rodea o como estructuras sensoriales. Los cilios son más cortos que los flagelos, son más numerosos y se mueven de una manera en la que empujan al líquido en una dirección paralela a la superficie de la célula. Los flagelos mueven el líquido que les rodea en una dirección perpendicular a la superficie de la célula.



Imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de barrido. Muestran el interior del canal central de una médula espinal de lamprea. Se pueden observar numerosos cilios (con más detalle en B) y pequeñas microvellosidades en los dominios apicales de las células que forman las paredes de dicho canal.

Los cilios y los flagelos son estructuras complejas con más de 250 proteínas diferentes. Ambos contienen una estructura central de microtúbulos llamada axonema, rodeada por membrana plasmática. Un axonema consta de 9 pares de microtúbulos exteriores que rodean a un par central. A esta disposición se la conoce como $9 \times 2 + 2$. Esta disposición se mantiene gracias a un entramado de conexiones proteicas internas. El axonema crece a partir del cuerpo basal, que tiene la misma estructura que los centriolos ($9 \times 3 + 0$), es decir, está formado por 9 tripletes de

microtúbulos formando un tubo hueco. Las parejas de microtúbulos externos del axonema están conectadas entre sí por una proteína denominada nexina y por radios proteicos a un anillo central que encierra al par central de microtúbulos. En los dobletes externos aparece una proteína motora asociada llamada dineína, implicada en el movimiento de los cilios y de los flagelos. La movilidad se produce por el deslizamiento de unas parejas de microtúbulos externos respecto a otras, lo que da como resultado que la estructura se curve.



Esquema donde se indican los principales componentes de la estructura de un cilio o un flagelo. En los cilios primarios el par central de microtúbulos está ausente.

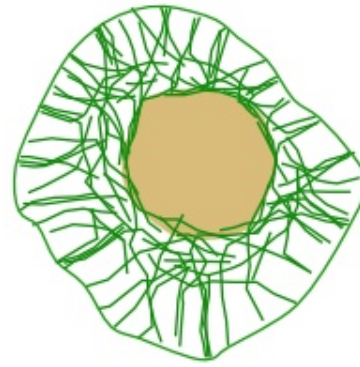
Existen cilios, denominados primarios, que no funcionan como estructuras móviles. Éstos son poco numerosos, a veces aparecen solitarios en las células de prácticamente todos los tejidos estudiados. Poseen en sus membranas numerosos receptores y canales iónicos, por lo que se ha propuesto un papel sensorial. Hoy en día se atribuye un papel sensorial tanto a los cilios primarios como a los móviles, donde también se han encontrado numerosos tipos de receptores.

FILAMENTOS INTERMEDIOS

Los filamentos intermedios son componentes del citoesqueleto cuya principal misión es permitir a las células o estructuras celulares soportar tensiones mecánicas. Esta función es obvia en las células animales, pero no en las células de las plantas donde el papel de resistencia mecánica lo llevan a cabo las paredes celulares. En las células de las plantas se han detectado proteínas similares a los filamentos intermedios pero su papel es desconocido.

Se denominan intermedios porque su diámetro es de aproximadamente 8 a 15 nm, que se encuentra entre el de los filamentos de actina (7 a 8 nm) y el de los microtúbulos (25 nm). Aparecen en las células animales, aunque no en todas. Forman una red que contacta con el núcleo y se extiende hasta la periferia celular. Normalmente están anclados a los complejos de unión (desmosomas, hemidesmosomas, las uniones focales) que se establecen entre células vecinas y entre las células y la matriz extracelular (hemidesmosomas) a través de proteínas de unión. También se han encontrado filamentos intermedios en el núcleo donde forman la lámina nuclear, un entramado que da forma y aporta cohesión a la envuelta nuclear. Abundan los filamentos intermedios en las células que están sometidas a tensiones mecánicas. Por ejemplo en los axones de las células nerviosas, en las musculares y en las epiteliales.

En humanos hay 70 genes diferentes que codifican para las distintas subunidades que al polimerizar forman los filamentos intermedios que se observan en las células. Pero además se puede dar maduración alternativa del ARN mensajero de estos genes (alternative splicing) resultando en más formas proteicas diferentes. Estos monómeros o subunidades están formados por una cabeza globular en el extremo amino, una cola globular en el extremo carboxilo y un dominio central alargado, o región central, con unos 310 a 350 aminoácidos. Las cabezas o zonas globulares son las regiones de la proteína encargadas de interactuar con otros componentes celulares. Estas cabezas son variables en forma y secuencia de aminoácidos en los distintos tipos de filamentos intermedios. Esta estructura molecular es importante para que estas proteínas se asocien entre sí de manera espontánea. La región central se organiza en una hélice



Esquema de la disposición de los filamentos intermedios en una célula animal en cultivo.

alfa que permite a un monómero unirse a otro para formar dímeros. Dos de estos dímeros pueden asociarse entre sí de forma antiparalela mediante enlaces eléctricos para formar tetrámeros. Los tetrámeros se asocian lateralmente para formar una estructura laminada de 8 tetrámeros, que se enrolla sobre sí misma, y se une en línea con otras para formar el filamento intermedio de unos 8 a 10 nm de diámetro. La estructura formada por la longitud de 4 tetrámeros forma la unidad fundamental de ensamblaje de unos 60 nm de longitud. Las unidades fundamentales se asocian por sus extremos para formar los filamentos intermedios a modo de cuerda. Las zonas centrales de los monómeros son muy parecidas entre los distintos tipos de filamentos intermedios, en tamaño y secuencia de aminoácidos, por lo que todos tienen un diámetro y forma parecidos.

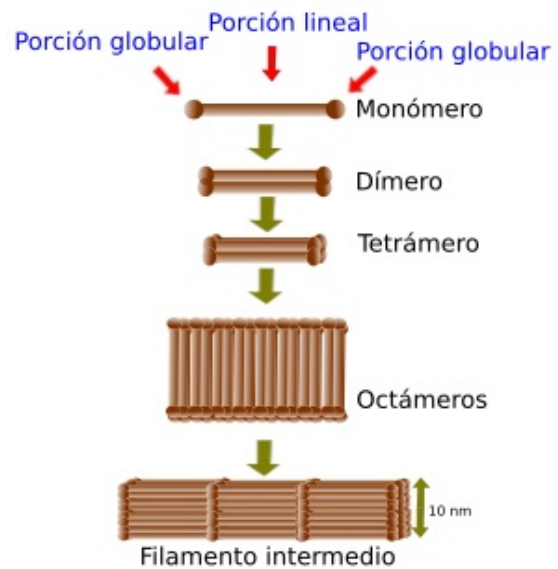
Los filamentos intermedios son flexibles y resistentes, dos propiedades óptimas para soportar las tensiones mecánicas. Se ha estimado que pueden estirarse entre un 250 y un 350 % de su longitud inicial cuando se someten a fuerzas de tensión. Cuando esto ocurre disminuyen su diámetro, por lo que se estima que los monómeros pueden deslizarse unos sobre otros. Esto contrasta con los microtúbulos y los filamentos de actina, los cuales son relativamente rígidos. Aparte de en esta función de resistencia parece que intervienen en otros procesos celulares. Se les postula como lugar de anclaje de numerosas moléculas de señalización. Además, interactúan directamente con orgánulos como las mitocondrias, el aparato de Golgi y los lisosomas, por lo que pueden afectar a su funcionamiento y al propio tráfico vesicular. Por

ejemplo, se ha encontrado que la vimentina, un tipo de filamento intermedio, interacciona con las proteínas Rab, las cuales son necesarias para el reparto de las vesículas del tráfico vesicular.

Aunque los filamentos intermedios son más estables en el tiempo que los microtúbulos o los filamentos de actina, también pueden desorganizarse y volver a polimerizar bajo ciertas condiciones celulares como durante el desplazamiento celular, división celular o cuando se responde a cambios en la dirección de las fuerzas tensoras que soportan las células.

Los filamentos intermedios se clasifican en 6 grupos o clases. I y II son las queratinas ácidas y básicas respectivamente. Ambos tipos se combinan entre sí para dar las queratinas de las células, es decir, las queratinas son heteropolímeros. Las queratinas son abundantes en las células epiteliales. III es una clase heterogénea donde destacan la vimentina, desmina, proteína glial fibrilar ácida y la periferina. IV es un grupo que incluye a los neurofilamentos, típicos de neuronas, a la semina, sincoilina y a la alfa-internexina. V es una clase que incluye a las láminas nucleares que forman la lámina nuclear, son los únicos filamentos intermedios que no se encuentran en el citoplasma. VI es una nueva clase añadida recientemente que incluye a proteínas de las lentes del ojo como filensina y la faquinina.

La familia de filamentos intermedios con más diversidad en sus monómeros es la de las queratinas. Así, se han encontrado monómeros diferentes en epitelios diferentes, también aparecen queratinas especiales en el pelo, las plumas y las uñas. En cada caso los filamentos de queratina son el resultado de una mezcla de distintos tipos de monómeros de queratinas.



Esquema del ensamblaje de los filamentos intermedios a partir de monómeros.

Otros filamentos intermedios también forman heteropolímeros, es decir, asociaciones entre filamentos intermedios correspondientes a clases diferentes.

Los filamentos de queratina en las células epiteliales suelen estar anclados a los desmosomas y a los hemidesmosomas. La importancia de esto queda patente en una enfermedad llamada epidermolisis bullosa simple, en la cual existen mutaciones que modifican la formación de los filamentos de queratina. El resultado es una piel muy vulnerable al daño mecánico, es decir, hace falta muy poca presión para separar las células y producir descamación. Ésta es sólo una de las más de 75 enfermedades humanas asociadas a defectos en los filamentos intermedios entre las que se encuentran miopatías, esclerosis lateral amiotrófica, Parkinson, cataratas, etcétera.

BIBLIOGRAFÍA

Microtúbulos

Ohi R, Zanic M. 2016. Ahead of the curve: new insights into microtubule dynamics. *F1000Research*. 5:314.

Filamentos intermedios

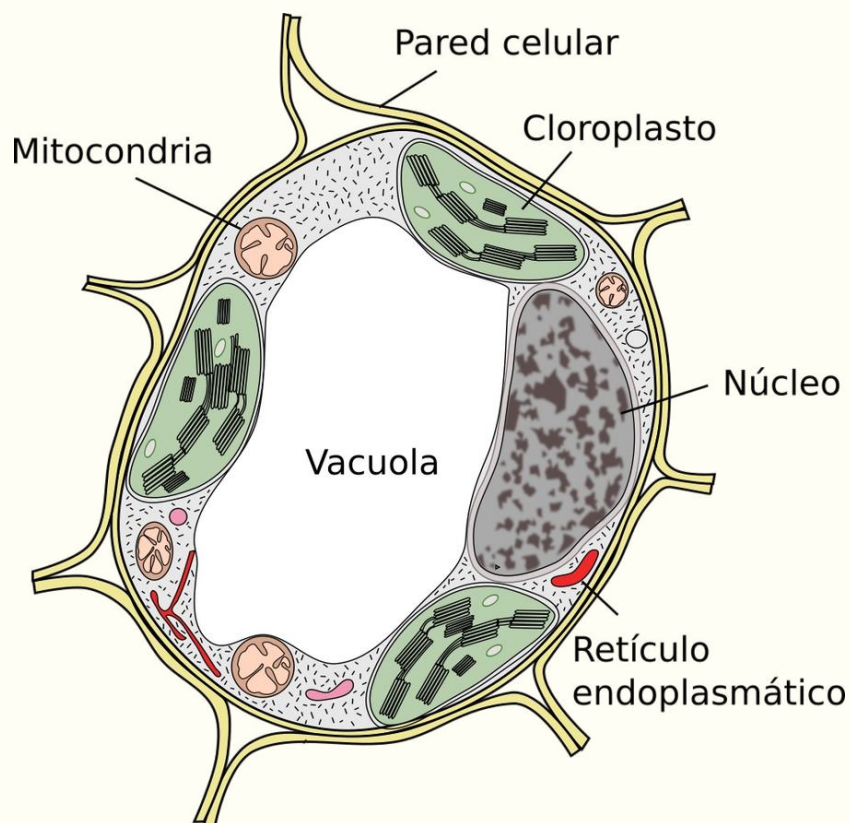
Goldman RD, Grin B, Mendez MG, Kuczmarski ER. 2008. Intermediate filaments: versatile building blocks of cell structure. *Current opinion in cell biology*. 20:28-34.

Margiotta A, Bucci C. 2016. Role of intermediate filaments in vesicular traffic. *Cells* 5, 20.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

CICLO CELULAR



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: OCTUBRE 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

CICLO CELULAR

ÍNDICE

Introducción	4
Fase G1	6
Fase S	8
Fase G2	9
Fase M	10
Bibliografía	14

INTRODUCCIÓN

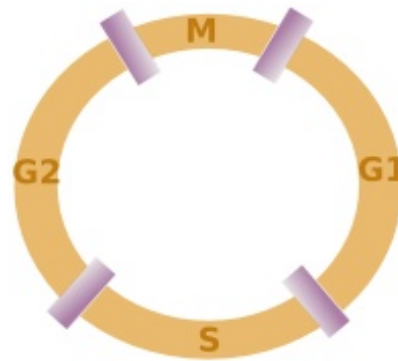
El ciclo celular se puede considerar como una sucesión de etapas por las que transcurre la vida de una célula. Una célula "nace" a partir de la división de una predecesora, pasa por una serie de etapas donde crece, duplica su tamaño y, por último, se divide para dar dos células hijas que comenzarán de nuevo el ciclo. Esto es lo que ocurre a las células que proliferan. Sin embargo, hay otras posibilidades. Así, muchas células no se dividirán nunca, como las neuronas, y otras nacerán no de la división sino de la fusión de dos células, como ocurre cuando se fusionan dos gametos para dar un cigoto y crear un organismo nuevo. Finalmente, algunas células morirán.

Hay dos grandes tipos de células en los organismos pluricelulares: las células somáticas y las células germinales. Las células somáticas son las que no producirán gametos, mientras que las células germinales sí. Esta distinción es importante porque las células germinales dan lugar a los gametos por un proceso denominado meiosis, mediante el cual se consiguen cuatro gametos haploides a partir de una célula diploide. Las células somáticas que proliferan terminarán su ciclo celular dividiéndose y convirtiéndose en dos células hijas con la misma dotación génica que su antecesora por un proceso denominado mitosis.

En los siguientes apartados se van a tratar las etapas del ciclo de las células somáticas que proliferan. También veremos ejemplos de células que no completan el ciclo celular y que son muy longevas, y otras que no lo completan porque mueren. La muerte de las células puede ser por daños no controlados por el organismo, por ejemplo la muerte del propio organismo, o por un suicidio celular inducido fisiológicamente denominado apoptosis.

El ciclo celular de los distintos tipos celulares dentro de un tejido o de un organismo debe estar fuertemente controlado y coordinado. Durante el desarrollo embrionario y juvenil de los animales se crece en tamaño y muchos tipos celulares contribuyen a ello. Sin embargo, alcanzado el tamaño adulto muchas poblaciones celulares detienen o disminuyen sus tasas de proliferación, ajustándolas a las necesidades de reparación, mantenimiento o supervivencia del

organismo. En algunas ocasiones ocurren errores en ciertas células que escapan a dichas regulaciones del ciclo celular y se dividen sin control. Éstas son las células cancerosas.



Fases del ciclo celular de cualquier célula eucariota. Las fases G1, S, y G2 se agrupan en una fase mayor denominada interfase.

El ciclo celular pasa por una serie de etapas denominadas: G1, S, G2 y M (las letra G significa intervalo o "gap", la S síntesis y la M mitosis). Esta secuencia se mantiene en prácticamente todas las células que proliferan y sólo ocasionalmente alguna de las fases es omitida. Las fases G1, S y G2 se suelen agrupar en la denominada interfase.

La fase G1 es la primera por la que pasa una célula. Es la etapa más larga y más variable, y en ella se produce crecimiento celular hasta alcanzar el tamaño óptimo. Existe un sistema molecular, denominado punto de control, que impide que la célula comience la siguiente etapa, fase S, si no se han alcanzado todos los requisitos necesarios para avanzar en el ciclo celular. Por ejemplo, un tamaño adecuado. No todas las células de un organismo adulto proliferan continuamente, sino que la mayoría detienen el ciclo celular para realizar una función. En esta parada del ciclo celular pueden estar un tiempo determinado y luego volver a reemprenderlo, o permanecer en esta fase para siempre.

En la fase S o de síntesis se duplica el ADN. Ésta es una acción compleja debido a la gran longitud de las hebras de ADN que forman un núcleo eucariota. Además, la replicación del ADN debe cumplir dos condiciones: una sola replicación y cometer los menos

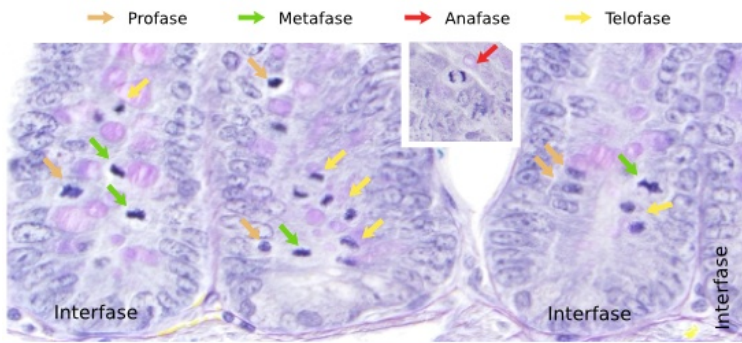


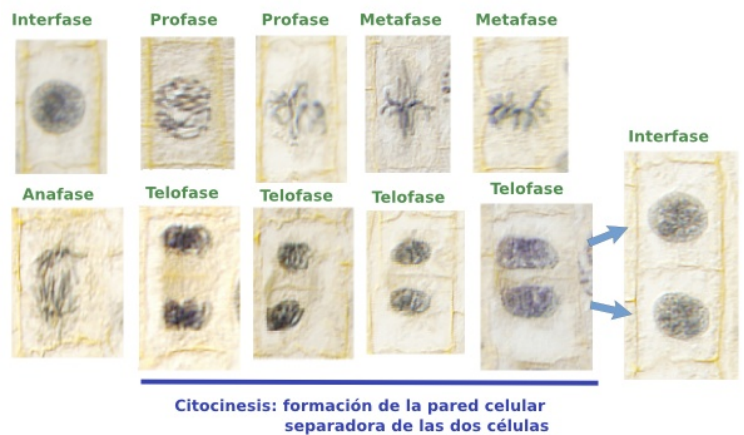
Imagen del epitelio del intestino de una rata donde se produce un alta proliferación celular.

fallos posibles. Cualquier error en la copia del ADN puede llevar a daños letales para las células hijas o incluso para la totalidad del organismo.

La fase G2 es otra etapa de crecimiento, más breve que la G1, en la cual se acumulan los productos necesarios para la siguiente etapa, la fase M, en la que se producirá la división celular.

La fase M o mitosis es quizás la más compleja y la que supone una mayor reordenación de los componentes celulares. Hay muchos procesos que se disparan y avanzan en paralelo. La mitosis se puede dividir a su vez en varias etapas relacionadas con los diferentes estados por los que va pasando el ADN. Se denominan profase, metafase, anafase y telofase, durante las que el ADN se compacta, forma cromosomas, se organizan y segregan, y finalmente se descondensan para formar los núcleos de las células hijas. Durante este proceso ocurren otros

procesos en paralelo: rotura de la envuelta nuclear, formación del huso mitótico, reparto de componentes citoplasmáticos, entre otros. La fase M termina con la citocinesis o separación del citoplasma en dos para la creación de dos nuevas células. En las células animales es consecuencia de un estrangulamiento del citoplasma de la célula progenitora por un anillo de actina. En las células vegetales se sintetiza una pared celular que terminará por separar el citoplasma inicial en los citoplasmas de las dos células hijas. Cuando termina la fase M tenemos dos células hijas iguales la progenitora.



Diferentes etapas por las que pasa una célula vegetal de un meristemo de cebolla durante su ciclo celular. La interfase agrupa a las fases G1, S y G2. La mitosis (fase M) incluye a la profase, metafase, anafase y telofase. La citocinesis supone la creación de la pared celular que separará las dos células hijas.

FASE G1

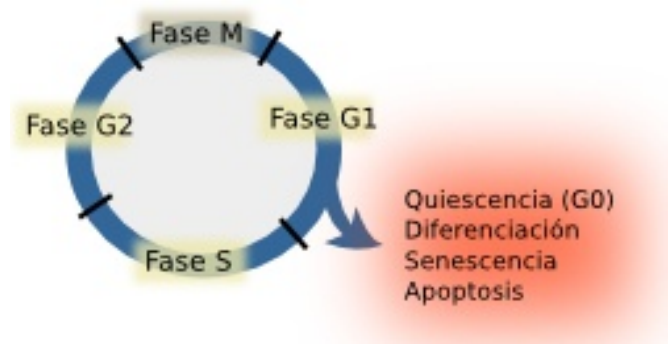
La fase G1 es el periodo del ciclo celular que abarca desde que termina la fase M hasta que comienza la fase S. Durante la fase G1 la célula comprueba las condiciones externas e internas y decide si continuar con el ciclo celular o no. En un organismo metazoo, el avance del ciclo celular está condicionado por señales externas, como adhesión, factores tróficos o mitógenos, entre otros, que emiten otras células del organismo. Las señales internas son aquellas que informan del estado de salud de la célula, como una correcta dotación de elementos celulares tras la división, una segregación correcta de los cromosomas, etcétera. Si todas estas señales son propicias la célula crecerá en tamaño y se preparará para entrar en la fase S.

Sin embargo, la mayoría de las células de un organismo pluricelular adulto no se dividen constantemente sino que detienen su ciclo celular en la fase G1, temporal o permanentemente. Detener el ciclo celular supone que la célula se va a diferenciar, a quedar quiescente, a sufrir un periodo de senescencia o a morir por apoptosis. Cuando la célula queda detenida en fase G1 en forma quiescente se dice que está en fase G0. Desde los estados de quiescencia y de célula diferenciada en algunos tipos celulares se puede volver a retomar el ciclo celular. Por tanto tenemos cuatro decisiones posibles que se toman en la fase G1 y todas ellas dependen de complejos moleculares o puntos de control que la célula debe ir sorteando para llegar a la fase S. Cuando uno de ellos no se pasa se dice que la célula ha tomado una decisión, pero si no se detiene en ninguno se dividirá, siendo éste el camino por defecto.

Las moléculas que están en la base de los puntos de control, y por tanto de la progresión del ciclo celular, son las quinasas dependientes de ciclinas o CdKs ("Cyclin-dependent kinases"). Estas enzimas, se han encontrado 9 diferentes en las células eucariotas, necesitan estar unidas a unas proteínas denominadas ciclinas y además ser activadas por fosforilación. Una vez activadas son las responsables de fosforilar numerosos sustratos, entre los que se encuentran los inhibidores del avance del ciclo celular, permitiendo así que el ciclo progrese. Las ciclinas son moléculas que se sintetizan de forma periódica durante el ciclo celular y se han encontrado hasta 16 ciclinas diferentes en las células eucariotas, siendo las más importantes

para el avance del ciclo celular las A, B, D y E. Las ciclinas D y E son importantes para el avance de la fase G1. Los complejos CdK/ciclina D y Cdk/ciclina E actúan fosforilando al factor de transcripción Rb (retinoblastoma), que forma parte del último punto de control de la fase G1.

A este último punto de control en el que se fosforila a Rb se le denomina punto de restricción, porque si se pasa se entra irremediamente en la fase S. Es importante porque se decide si la célula se dividirá o no. Los elementos centrales de este punto de restricción son la Cdk-ciclina, la molécula Rb y el factor E2F. Rb defosforilado inhibe el avance del ciclo celular porque reprime la expresión de los genes necesarios para entrar en fase S, pero cuando es fosforilado por las CDKs-ciclina activa al factor E2F, el cual permitirá que se inicie la expresión de los genes implicados en la replicación del DNA, así como en la duplicación del centrosoma en las células animales. Todo este entramado molecular integra señales de las condiciones celulares (alimento, señales tróficas, etcétera), del posible daño del ADN durante la segregación de cromosomas o en la fase de crecimiento de celular posterior, puede que también del tamaño apropiado de la célula. Si todo es correcto, dicho punto se sobrepasará y se comenzará la fase S.



Esquema de las posibles salidas de una célula desde la fase G1. (Modificado de Blomen y Boonstra, 2007)

Pero, como dijimos, la mayoría de las células de un organismo adulto no están en permanente proliferación. Ello es debido a que existen inhibidores de las Cdk/ciclinas de la fase G1. Hay diversos tipos de inhibidores y uno de ellos es el p53, un factor de

transcripción que está dañado en numerosos tipos de cánceres. Cuando hay daño del DNA celular, estrés celular, cambios de pH u otras alteraciones celulares,

aumenta su concentración y provoca la activación del gen p21, el cual a su vez impide la fosforilación de Rb, y por tanto la célula no comienza la fase S.

FASE S

La fase S comienza cuando se ha pasado el punto de restricción de la fase G1. Se producen dos sucesos importantes: replicación del ADN y duplicación de los centrosomas en las células animales.

Replicación del ADN

El ADN está formado por dos cadenas de desoxirribonucleótidos o bases nucleotídicas. Ambas cadenas están unidas por puentes de hidrógeno que se establecen entre bases complementarias (adenina-timina, citosina-guanina), formando una doble hélice. Las dos cadenas se disponen de forma antiparalela entre sí. Esto quiere decir que el extremo 3' de una cadena está al lado del 5' de la otra cadena. Es decir, un extremo de la doble cadena posee un extremo 3' de una cadena y un extremo 5' de la otra. Para la duplicación del ADN hay que separar las dos cadenas rompiendo los puentes de hidrógeno y copiarlas simultáneamente.

El ADN de una célula eucariota no se copia empezando por un solo punto, esto llevaría demasiado tiempo, sino en múltiples sitios a la vez denominados orígenes de replicación. La célula dispone de los mecanismos necesarios para evitar que un origen de replicación se active más de una vez. Si no fuese así se producen más de una copia, lo que podría ser letal. Se consigue por un mecanismo en dos pasos. En el primero se organiza la maquinaria molecular necesaria para iniciar el proceso de copia y en segundo lugar se recibe una "licencia" para comenzar la replicación.

Para que se inicie la replicación se separan, no se rompen, las dos cadenas del ADN por una helicasa. A las cadenas libres se une una enzima denominada primasa (en eucariotas es un complejo formado por una ADN polimerasa α más una subunidad de una primasa) que sintetizarán un pequeño fragmento de ARN de unos 10 nucleótidos complementarios a una secuencia de la cadena de ADN, uno distinto en cada cadena. A estas pequeñas secuencias de ARN se les denomina cebadores o "primers". Entonces se reclutan las polimerasas δ y ϵ , las cuales añadirán al extremo 3' desoxirribonucleótidos complementarios en la

dirección del extremo 5' de la cadena copiada. Por tanto, formarán una cadena de nueva síntesis complementaria a cada una de las existentes previamente. Por eso se dice que la replicación es semiconservativa, una cadena nueva sobre una vieja. Un paso adicional es la eliminación del cebador de ribonucleótidos, llevado a cabo por las ARNasas, y su sustitución por desoxirribonucleótidos. El hueco se copiará por las DNA polimerasas que vienen copiando desde un origen de replicación situado más atrás en la cadena.

La apertura inicial de la doble cadena de ADN supone la creación de una horquilla de replicación. A partir de ella se copiarán las cadenas en las dos direcciones. Sin embargo, las ADN polimerasas añaden desoxirribonucleótidos exclusivamente en dirección 5' \rightarrow 3' (5' a 3' de la cadena copiada). Ello supone que la copia en la dirección 3' a 5' necesita de un proceso ligeramente más complicado. Así, en la zona de apertura de la doble hélice se irán añadiendo cebadores espaciados y serán los espacios entre estos cebadores los que llenarán las ADN polimerasas con nucleótidos complementarios pero siempre en dirección 3'. Esto supone que hay un proceso continuo de creación de cebadores, copia de ADN, eliminación de los cebadores más antiguos, copia del espacio dejado por ellos por las ADN polimerasas y sellado de los segmentos de ADN con las enzimas denominadas ligasas. A estos fragmentos de ADN que se sintetizan periódicamente y son ligados entre sí para formar una cadena continua se les denomina fragmentos de Okazaky.

Es importante tener en cuenta que no todo el ADN se está replicando a la vez. Se estima que en cualquier momento de la fase S se está copiando entre un 10 y un 15 % del ADN total. Si se detectan roturas del ADN, mediante los sistemas de control, la copia del resto del ADN se detiene. Otros eventos están ligados a la replicación del ADN como la síntesis de histonas, que debe también duplicar su número, y la duplicación de los centrosomas en las células animales, necesarios para organización del huso mitótico.

FASE G2

La fase S del ciclo celular da paso a la fase G2, la cual termina con la entrada en la fase M o mitosis. En la fase G2 se acumulan progresivamente aquellas moléculas cuyas actividades serán necesarias durante la fase M. Tradicionalmente se ha considerado como un estado de tránsito entre las fases S y M. Durante esta etapa, sin embargo, se comprueba si ha habido errores durante la replicación del ADN y si se ha producido su duplicación completa. Si éstos defectos son detectados la célula no entrará en fase M y el ciclo celular se detendrá hasta que los daños sean reparados o el ADN sea completamente copiado. Se puede entender que estos mecanismos son críticos para la célula puesto que los errores no detectados pasarán irremediablemente a

las células hijas. Durante la fase G2 la células también aumentarán en tamaño y los centrosomas, duplicados durante la fase S, se dirigirán a lugares opuestos de la célula para formar posteriormente el huso mitótico.

El límite entre las fases G2 y M no está totalmente claro y algunos autores consideran este cambio en la mitad de la profase mitótica. De cualquier manera, el fin de la fase G2 está mediado por la quinasa dependiente de ciclina (CdK) tipo 1 y por la ciclina B1. La ciclina B1 se sintetiza durante la fase S tardía. Es este complejo, más otras proteínas quinasas y fosfatasas, el que determina si la célula entrará en la fase M, es decir, es un punto de control.

FASE M

La fase M supone la división de una célula en dos células hijas. Conlleva una serie de procesos encaminados a repartir los componentes celulares sintetizados durante las fases anteriores del ciclo celular, destacando el ADN duplicado en la fase S, entre las dos células hijas resultantes de una forma generalmente equitativa. La fase M se divide en procesos que corren paralelos: mitosis con las etapas profase, metafase, anafase, telofase y la citocinesis. Algunos autores incluyen a la citocinesis como una etapa de la telofase. La mitosis va encaminada a repartir a los cromosomas entre las dos células hijas y sus fases se relacionan con lo que ocurre con los cromosomas: compactación, formación y movimiento de los cromosomas y descondensación. La citocinesis es el proceso de división del citoplasma en dos partes por estrangulamiento celular, lo que provoca la fisión y fusión de la membrana plasmática, dando como resultado dos células independientes. Aunque la mayoría de los procesos que vamos a describir se basan en cambios en la cromatina, hay que tener en cuenta que los orgánulos y demás componentes celulares también sufren procesos de desorganización, respecto a la organización que presentaban en las fases G1, S y G2 del ciclo celular, y su posterior reparto entre las células hijas.

MITOSIS

La mitosis supone un cambio drástico en las células y la formación del huso mitótico, una estructura formada por microtúbulos y cromosomas. En las células animales, en los polos del huso se localizan los centrosomas. Existen dos formas de mitosis denominadas abierta y cerrada, respectivamente. La mitosis abierta es aquella en la que la formación del huso mitótico implica la desorganización de la envuelta nuclear, mientras que la mitosis cerrada es aquella en la que el huso mitótico se forma en el interior del núcleo y la envuelta nuclear no se rompe pero sí se estrangula para formar dos núcleos nuevos. En la mitosis cerrada el citoplasma no entra en contacto con los cromosomas. Aunque pareciera que la mitosis abierta y cerrada son dos sistemas totalmente diferentes, existen formas intermedias donde la envuelta nuclear es parcialmente conservada y en otras el huso se forma en el citoplasma, pero la envuelta permanece intacta.

Profase

La profase comienza con la condensación del ADN, de manera que llegan a ser visibles las cromátidas de forma aislada, y con la desaparición del nucléolo. La condensación parece estar favorecida por la fosforilación de las histonas que componen la cromatina. En el citoplasma también se producen acontecimientos. Hay una desorganización parcial de los filamentos del citoesqueleto, y pérdida de adhesividad, lo que hace que las células adquieran una forma redondeada al entrar en mitosis. Hacia el final de la fase S la célula duplica su centrosoma, cuyos descendientes inicialmente permanecen juntos. Cuando se inicia la profase los centrosomas viajan a polos opuestos dentro de la célula, conducidos por proteínas motoras y microtúbulos. Entonces ambos centrosomas polimerizan y organizan un sistema de microtúbulos con una alta inestabilidad dinámica, alternancia entre crecimiento y decrecimiento, que posteriormente formarán el denominado huso mitótico. Los orgánulos, como el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, se fragmentan y disminuye enormemente el tráfico vesicular. La envuelta nuclear todavía no se ha roto.

Algunos autores distinguen una fase denominada prometáfase en la que se empieza a desorganizar la envuelta nuclear, la cual se fragmenta en pequeñas vesículas, desencadenado por la fosforilación de las proteínas que constituyen la lámina nuclear. Entonces los microtúbulos pueden penetrar entre las cromátidas. Las cromátidas, que al principio presentan una cromatina poco empaquetada se convierten rápidamente en cromosomas típicos por compactación progresiva. Los extremos de los microtúbulos forman uniones con lugares concretos de los cromosomas llamados cinetocoros, localizados en los centrómeros. Cada cromosoma tiene dos cinetocoros. Los microtúbulos que contactan con los cinetocoros se denominan cinetocóricos. Como los cinetocoros están orientados en lugares opuestos, los dos centrosomas envían microtúbulos que contactan con un mismo cromosoma. El número de microtúbulos que contacta con un cinetocoro es variable y en humanos suele ser de 20 a 40, mientras que en las levaduras es uno solo. Otros microtúbulos, partiendo de centrosomas opuestos, no interaccionan con la cromatina sino que lo

hacen entre sí. Contactan con sus extremos más y llegan a estabilizarse, deteniéndose la inestabilidad dinámica. Estos microtúbulos se denominan polares.

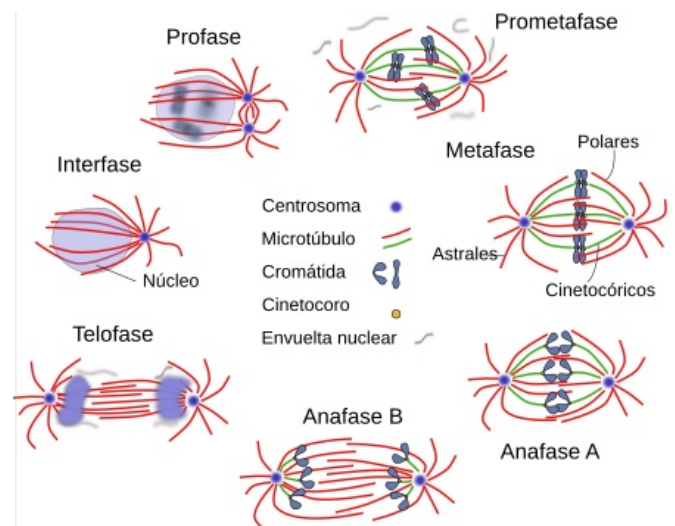
Metafase

Al final de la profase (o prometafase) las cromátidas hermanas están unidas entre sí y también a los microtúbulos cinetocóricos del huso mitótico. Las dos cromátidas hermanas unidas forman los cromosomas, que son desplazados hacia el centro del huso mitótico, equidistante a los dos centrosomas, formándose la denominada placa ecuatorial. Esto define a la metafase. Los desplazamientos son consecuencia del acortamiento y alargamiento de los microtúbulos, así como de la acción de las proteínas motoras. Durante este periodo los cromosomas se mueven para ocupar su posición en la placa ecuatorial y a veces se desplazan temporalmente fuera de ésta. Ello es indicio del tira y afloja que mantienen los microtúbulos de cada centrosoma.

El huso mitótico es un entramado de microtúbulos, proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs) y proteínas motoras (dineínas y quinesinas). Se forma durante la profase y adquiere su forma definitiva durante la metafase, donde los extremos menos de los microtúbulos se concentran en dos polos separados en la célula y los extremos más de los microtúbulos que parten de ambos polos contactan con los cinetocoros de los cromosomas, de modo que todos los cromosomas son contactados por microtúbulos que parten de ambos polos. A estos microtúbulos se les llama cinetocóricos y la zona donde se encuentran los cromosomas contactados por ellos se denomina placa ecuatorial. Desde los polos también parten otros microtúbulos, denominados astrales o áster, pero en dirección opuesta a la placa ecuatorial y cuyos extremos más contactan con la zona del citoplasma próxima a la membrana plasmática. Existen otros microtúbulos denominados interpolares que se encuentran entre los cinetocóricos pero que no contactan con los cromosomas. Estos microtúbulos interpolares tampoco parecen tener su extremo menos anclado en los polos del huso.

Anafase

La anafase comienza con la rotura de las conexiones entre cromátidas hermanas a nivel del centrómero gracias a la participación de proteasas, de manera que

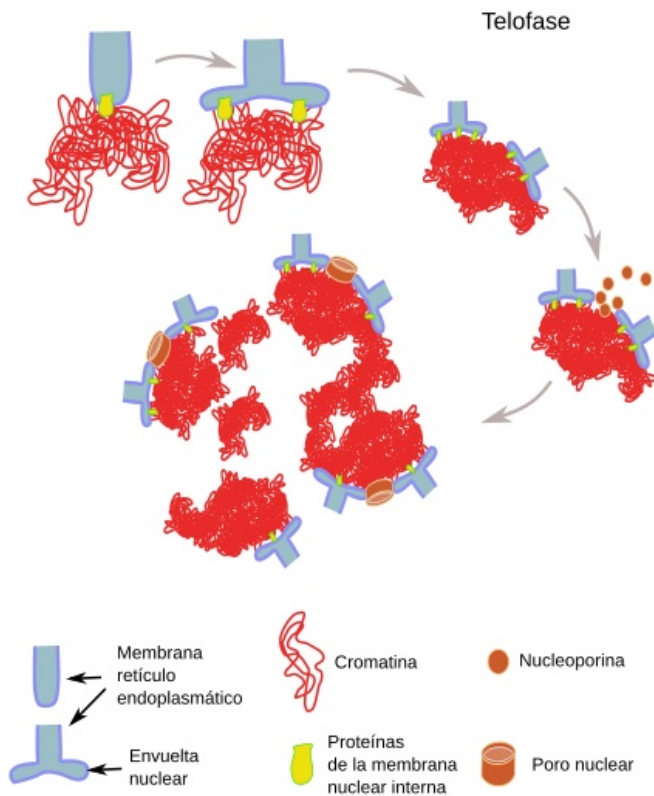


Fases de la mitosis considerando sólo segregación de los cromosomas.

cada cromátida irá hacia uno de los centrosomas. La velocidad del desplazamiento es normalmente de 1 μm por minuto. Existen dos etapas: la anafase A, en la cual los microtúbulos cinetocóricos se acortan por despolimerización, tanto en el extremo menos como en el más; mientras que en la anafase B los propios centrosomas se separan entre sí, empujados por los microtúbulos polares, favoreciendo aún más la separación de las cromátidas. Esta separación de los centrosomas va acompañada por una elongación de los microtúbulos polares, aportando la fuerza las proteínas motoras, que hace que se deslicen unos microtúbulos polares sobre los otros. También parece que otras proteínas motoras se asocian a los microtúbulos que salen desde los centrosomas en dirección opuesta a las cromátidas y contactan con el cortex celular, tirando de los centrosomas. Son los microtúbulos del áster. En los husos mitóticos grandes, donde el número de microtúbulo puede llegar a miles, como ocurre en las células de algunos anfibios y del endospermo de angiospermas, hay microtúbulos que no tienen sus extremos conectados a ningún polo del huso y la mayoría están asociados a los cromosomas.

Telofase

Durante esta fase se organiza de nuevo la envuelta nuclear alrededor de cada conjunto de cromátidas que han migrado hacia cada uno de los centrosomas formando los dos núcleos hijos. Esto se produce por defosforilación de las proteínas que constituyen la lámina nuclear. También se forman los poros nucleares



Fases de la mitosis considerando sólo segregación de los cromosomas.

y la cromátidas comienzan a descondensarse. Los microtúbulos se han liberado previamente de los cinetocoros.

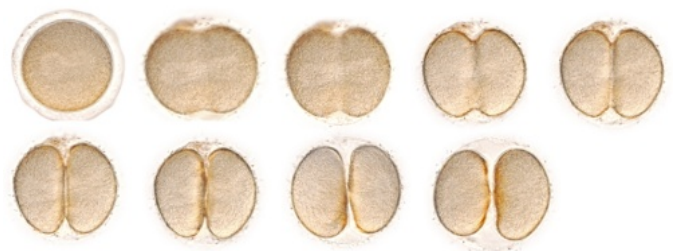
CITOCINESIS

La citocinesis es la etapa final del ciclo celular y supone la separación del citoplasma de la célula madre en dos partes que conformarán a las células hijas. Esta separación tiene lugar tras la segregación de los cromosomas, si no podría dar lugar a ploidías (desigual cantidad de cromosomas en las células hijas). La citocinesis es diferente en animales, plantas y hongos. Pero en todos se sigue una serie de etapas: elección del plano de división, ensamblaje de la maquinaria de división y separación celular.

En las células animales el plano en el que se producirá la división viene determinado por la orientación del huso mitótico y el primer indicio observable del arranque de la citocinesis es la formación de un surco en la superficie celular llamado surco de escisión, que es perpendicular al huso mitótico y se sitúa en una posición ecuatorial. Este

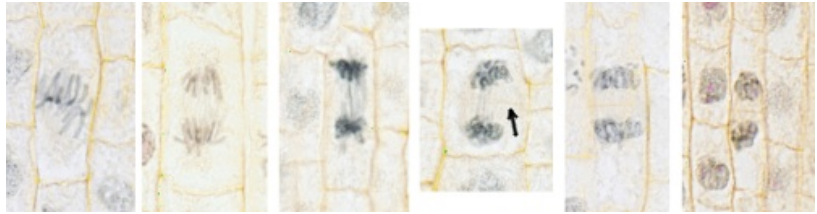
surco se produce por la acción de los filamentos de actina y por la miosina, que conjuntamente forman el denominado anillo de escisión. Este anillo se comienza a ensamblar la final de al anafase. El desplazamiento de unos filamentos de actina sobre otros, como ocurre durante la contracción muscular, produce un fenómeno de estrangulamiento. Este anillo de escisión es transitorio y se forma sólo durante la citocinesis para después desaparecer. Para completar la citocinesis han de eliminarse los restos del huso mitótico atrapados durante el estrangulamiento, desorganizarse el propio anillo y romperse y sellarse las membranas plasmáticas. Recientemente se ha visto que en las células animales, al igual que en las vegetales, el tráfico vesicular participa en la finalización de la citocinesis: se necesita más membrana y moléculas que lleven a cabo la rotura y sellado de la membrana plasmática, de forma parecida a lo que ocurre con las vesículas del tráfico vesicular.

En las células vegetales y los hongos la citocinesis es diferente a causa de la presencia de la pared celular. En las plantas las células hijas se separan, no por la formación de un anillo contráctil, sino por la formación de una nueva pared celular en el interior de la célula que se va a dividir y que será lo que finalmente separará a las dos células hijas. La formación de esta nueva pared celular está mediada por lo que se denomina el fragmoplasto, que inicialmente posee como componentes a los restos de los microtúbulos polares del huso mitótico y a vesículas procedentes del aparato de Golgi. Estas vesículas se transportan hasta la zona media gracias a proteínas motoras y se fusionan entre sí para formar membrana y su contenido constituirá la lámina media de la futura



Proceso de citocinesis en un cigoto de erizo de mar. La zona más brillante es el huso mitótico. Como se puede observar el plano de división es perpendicular al eje del huso mitótico.

pared celular. En las plantas la nueva pared crece de manera centrífuga, es decir, desde el interior hacia la periferia celular. Los hongos no forman fragmoplasto, sino que crecen sus paredes de forma centrípeta, desde la periferia hacia el interior. En las plantas no hay invaginación de la membrana celular, pero sí se observa en los hongos. En ambos casos, la posición y orientación del plano de división viene determinada por el núcleo de la célula. En las plantas, al final de la fase G₂, se generan unos haces de microtúbulos que forman una banda alrededor del núcleo denominada banda de preprofase (PPB:



Distintas fases de la mitosis desde profase (izquierda) hasta telofase (derecha). Se puede observar como se va creando progresivamente un pared celular nueva que separa ambos grupos de cromosomas, que formarán los núcleos de las células hijas. A esta estructura en construcción se le denomina fragmoplasto (flecha).

preprophase band; en inglés), con una orientación determinada que dejarán huella en la superficie celular. Estos microtúbulos desaparecen al avanzar la mitosis, pero sus marcas quedarán y condicionarán la orientación del fragmoplasto.

BIBLIOGRAFÍA

Fase G1

Blomen VA, Boonstra J. 2007. Cell fate determination during G1 phase progression. Cellular and molecular life sciences. 64:3084-3104.

Citocinesis

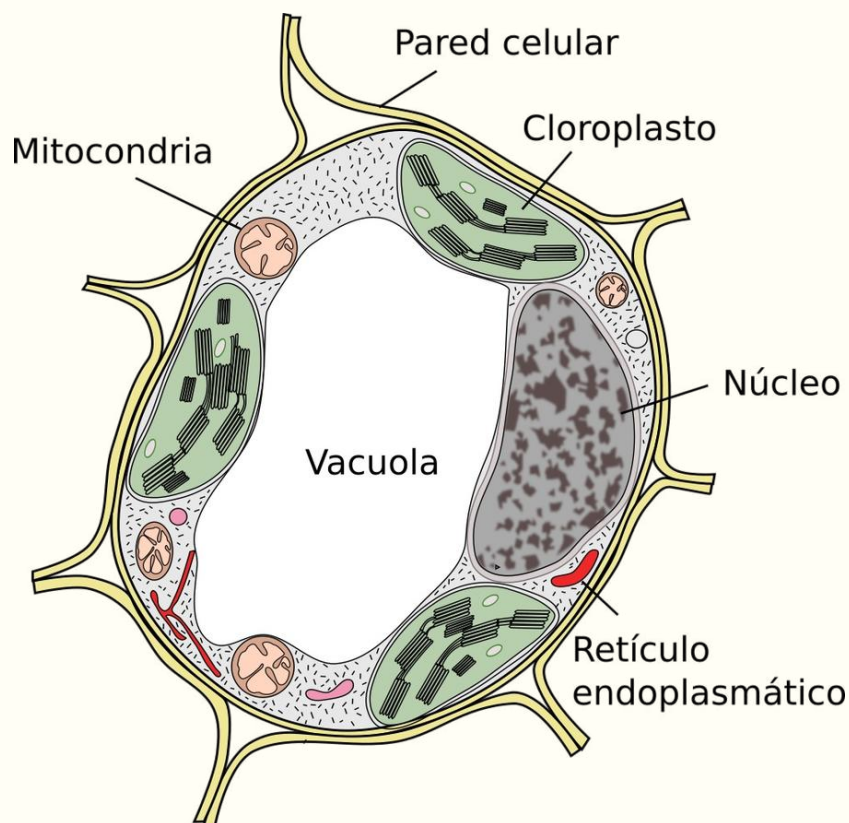
Pardo M. Citoquinesis en células eucariotas. 2005. Investigación y ciencia 346:40-49.

Wanke C, Kutay U. Enclosing chromatin: reassembly of the nucleus after open mitosis. 2013. Cell 152: 1222-1225.

Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

MEIOSIS



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: NOVIEMBRE 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

MEIOSIS

ÍNDICE

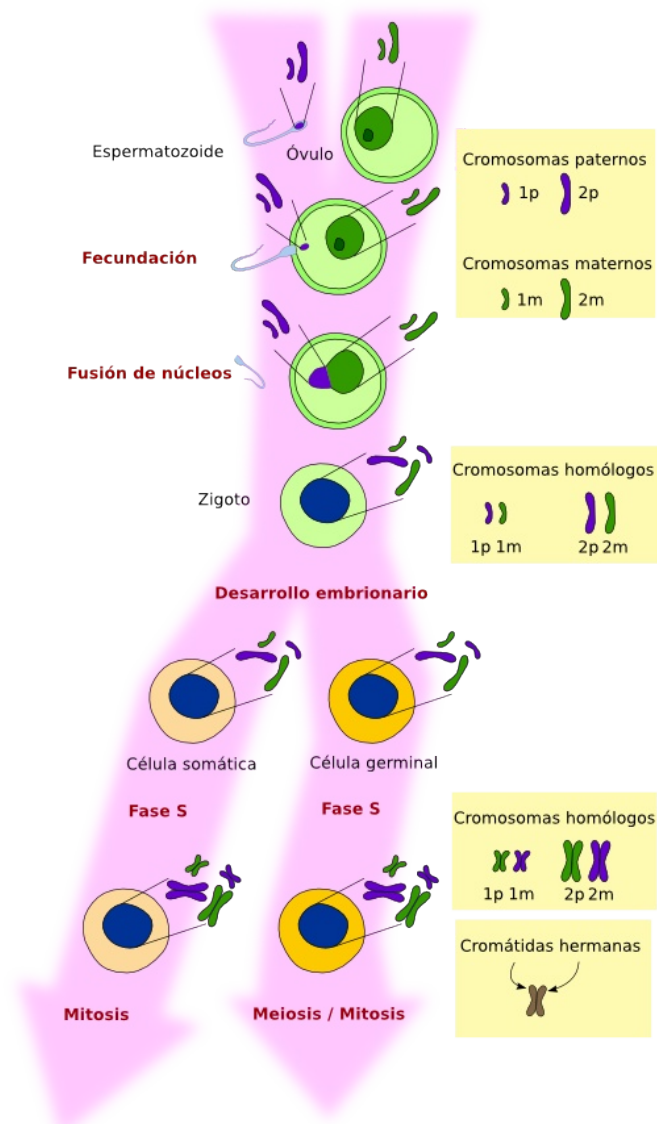
Meiosis	4
---------------	---

INTRODUCCIÓN

Las células que componen un organismo pluricelular se pueden dividir en dos grandes tipos: somáticas y germinales. Las células somáticas, que forman la práctica totalidad del organismo, sólo se dividen por mitosis y dan lugar a otra célula somática. Las células germinales, comparativamente mucho menos numerosas, se encuentran en las gónadas y dan lugar a dos tipos celulares: a otras células germinales mediante mitosis y a gametos por un proceso denominado gametogénesis. En la gametogénesis ocurren dos cosas: reducción a la mitad del número de cromosomas y cambios celulares que culminan con la formación del gameto.

Antes de continuar es necesario que algunas ideas queden claras. Cada célula contiene dos juegos de cromosomas, uno proveniente de la madre y otro del padre. Por ejemplo, si una célula germinal de un organismo tiene 4 cromosomas (en humanos hay 46), la madre habrá aportado dos (1m y 2m) y el padre otros dos (1p y 2p). Los cromosomas 1m y 1p tienen los mismos genes, es decir, codifican para las mismas proteínas, y están dispuestos en el mismo orden a lo largo del cromosoma. Pero estos cromosomas no son copias exactas sino que, aunque codifican para las mismas proteínas, puede haber variaciones en la secuencia de bases nucleotídicas cuando comparamos los genes entre uno y otro cromosoma. Estas secuencias que codifican para una misma proteína pero que no son exactamente iguales se denominan alelos. Así, un gen tiene dos variantes o alelos, uno proveniente del padre y otro de la madre. Por ello los cromosomas de la madre y del padre, 1m y 1p, no son idénticos sino homólogos. Igual ocurre para el caso los cromosomas 2m y 2p. A las parejas formadas por un cromosoma materno y otro paterno que poseen los mismos genes se les denomina homólogos. En esta hipotética célula de 4 cromosomas hay 2 parejas de cromosomas homólogos, mientras que en humanos hay 23 parejas de cromosomas homólogos. Durante la gametogénesis, gracias a la meiosis, sólo un cromosoma de cada pareja de cromosomas homólogos se incluirá en cada gameto. En el ejemplo de la célula con cuatro cromosomas quedarían 2 cromosomas por gameto y en humanos 23 cromosomas por gameto. Por tanto, hay una reducción a la mitad del número de cromosomas, pero siempre queda uno de cada pareja de cromosomas homólogos. Las células germinales y las somáticas, que tienen todos los cromosomas homólogos, se dice que son diploides (los dos cromosomas de cada pareja), mientras que los gametos son haploides (1 cromosoma de cada pareja).

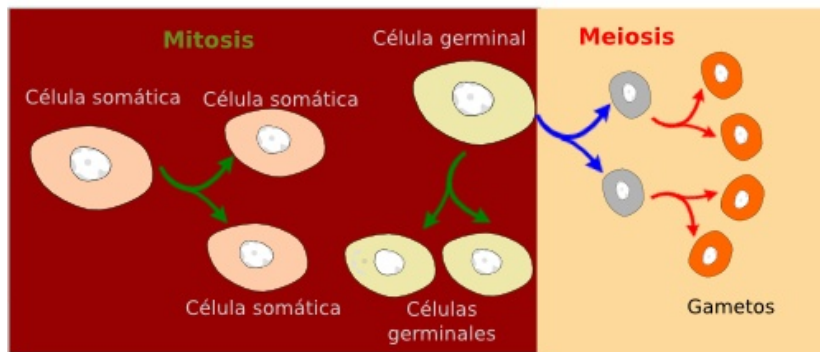
La meiosis es el mecanismo celular mediante el cual se reduce a la mitad el número cromosomas, quedando siempre un representante de cada pareja de cromosomas homólogos. Así, durante la reproducción sexual, la fusión de dos gametos de dos individuos para formar uno nuevo permite la formación de un cigoto con las dos componentes de cada pareja de



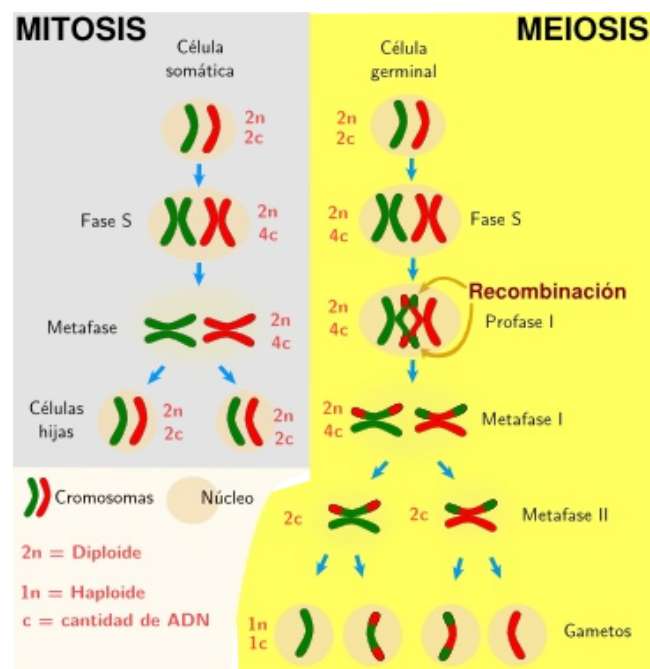
Esquema de la asociación de cromosomas maternos y paternos durante la fecundación, suponiendo que aportan dos cromosomas cada uno.

cromosomas homólogos, es decir, dará a un organismo diploide.

No debemos confundir meiosis con mitosis. En la mitosis se produce una copia completa del genoma de una célula que luego se reparte entre las 2 células hijas, con lo que cada célula hija tendrá la misma



La mitosis se produce en las células somáticas, pero también en las germinales. Sin embargo, las células germinales son capaces de realizar meiosis, un proceso de división celular permite la producción de gametos, células haploides.



Mitosis y la meiosis. El fenómeno que permite la variabilidad génica en la descendencia se debe a la recombinación cromosómica que se da durante la primera profase meiótica, más la combinación de cromosomas del padre y de la madre de que consiga cada gameto. n: número de cromosomas, normalmente dos, aportadas por cada progenitor. c: cantidad de ADN, teniendo en cuenta que la que aporta cada progenitor es 1.

información que la madre. Durante la meiosis, aunque inicialmente hay también una replicación del genoma, posteriormente ocurren dos divisiones celulares (denominadas meiosis I y meiosis II), y se producen 4 células haploides. Cada una de estas células haploides terminará convirtiéndose en un gameto.

Pero la meiosis no es sólo una simple reducción a la mitad del número de cromosomas. Así, durante la meiosis se da un proceso denominado recombinación. En las células germinales, y en todas las somáticas, la información genética aportada por la madre y por el padre se encuentra en cromosomas diferentes, ambos progenitores aportan una copia para cada cromosoma. Durante la recombinación hay un intercambio de parte de las cromátidas entre cada pareja de cromosomas homólogos. Es decir, parte de los genes que estaban en el cromosoma aportado por la madre estarán ahora en el cromosoma del padre, y viceversa. De este modo tendremos cromosomas con combinaciones de ADN que antes no existían, es decir una combinación de alelos nueva, lo que afectará a las características morfológicas del nuevo individuo.

Los procesos meióticos son similares tanto en las células germinales que darán gametos masculinos como en las que darán a los femeninos, y esto (recombinación y reducción) ocurre en todas las especies con reproducción sexual. Durante la gametogénesis se producen cambios drásticos en la morfología celular. Aquí sí existen diferencias enormes entre gametos masculinos (espermatozoides) y femeninos (ovocitos u óvulos), y también entre especies. Estas diferencias nos van a dar pistas de cómo son los procesos de reproducción y posterior desarrollo embrionario.

La meiosis tiene una serie de fases que son comunes para machos y hembras de todas las especies. De forma resumida son: duplicación del genoma en la fase S, profase meiótica (leptotene, zigotene, paquitene, diplotene, diacinesis), meiosis I (metafase I, anafase I, interfase sin fase S), meiosis II (profase II, metafase II, anafase II). La recombinación de las cromátidas de los cromosomas homólogos ocurre en la profase I.

Atlas de Histología Vegetal y Animal

TEJIDOS ANIMALES

La célula
AMPLIACIONES I

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Noviembre 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs2.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Celularidad	1
2	Antony van Leeuwenhoek	3
3	Mundo ARN	7
4	Descubrimiento de la división celular	9
5	Tamaño celular	14
6	Más que adhesión	17
7	Ácido hialurónico	22
8	Pared celular	26

1 Celularidad

El englobamiento de los componentes celulares por una membrana de ácidos grasos es quizás uno de los pasos más controvertidos en el proceso de la formación de las primeras células. Parece claro que todos los tipos celulares actuales, bacterias, arqueas y eucariotas, proceden de un ancestro común al que se le denomina LUCA (last universal common ancestor). Todos ellos poseen un citoplasma con un ambiente reductor, pH neutro y una concentración y tipos de iones determinados. Por ello se cree que el medio en el que aparecieron las primeras células pudo ser parecido al citoplasma de las células actuales. Ello implica que el lugar donde aparecieron las primeras células no sería el mar sino aguas dulces. Se sabe que es difícil formar espontáneamente bicapas lipídicas en medios salinos.

La formación de bicapas lipídicas es sencilla en medios acuosos y estas moléculas se pueden sintetizar sin intervención celular. De hecho, lípidos extraídos del meteorito Murchinson, caído en Australia, son capaces de formar vesículas con membranas bilaminares. Estos lípidos poseen cadenas únicas, al contrario de lo que ocurre en las membranas actuales que tienen dos cadenas de ácidos grasos. Pero ¿Cómo consiguieron formarse compartimentos cerrados con los componentes necesarios para evolucionar hasta las células actuales?

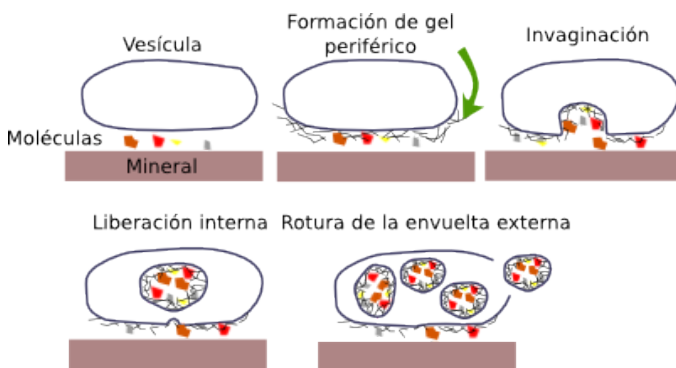


Figura 1: Modelo de "la vida fuera de la vesícula". La vesícula está formada por una membrana bilaminar (modificado de Griffiths, 2007)

Hay dos hipótesis:

La vida dentro de la vesícula. En este modelo se propone que capas de lípidos, mediante la acción del viento y de olas pequeñas, se reordenarían para formar pequeñas vesículas o microbolsas donde quedarían encerradas las moléculas necesarias para hacer independiente a todo el sistema. Una objeción a este modelo es que la bicapa lipídica es lo suficientemente impermeable como para impedir una comunicación apropiada entre el medio externo y el interno. Por aquella época, supuestamente, no había proteínas transmembrana que actuaran como transportadores o canales.

La vida fuera de la vesícula. Ya que la teoría anterior tiene complicaciones se pensó en darle la vuelta al asunto. Las rutas metabólicas que constituyeron las células primigenias no estaban dentro de la vesícula, sino fuera de ella. Se postula que un ambiente mineral crearía un medio apropiado para las reacciones químicas. Las moléculas de estas reacciones tendrían del otro lado a una membrana, a modo de sándwich. Las moléculas no se perderían por difusión porque algunas de ellas se podrían unir a la membrana formando una especie de gel en torno a ella. Estas moléculas serían los ancestros del citoesqueleto. Un apoyo a esta idea es que homólogos a las proteínas actina y miosina, componentes de los filamentos de actina y de los microtúbulos, respectivamente, que forman parte del citoesqueleto, están presentes en todos los tipos celulares.

Hay una propuesta alternativa que sugiere también que todo empezó fuera de la vesícula, pero sin necesidad de minerales como catalizadores. Se ha demostrado que las membranas lipídicas son lugares apropiados para que se den ciertas reacciones químicas. Así, se sabe que ciertas moléculas como bases y aminoácidos simples son más estables asociados a las membranas y que se pueden concentrar en ellas, favoreciendo las reacciones químicas. De este modo, las propias membranas favorecerían la unión de unas moléculas y no otras, explicando de alguna manera como comenzó la selección de las moléculas que forman las células. Estas moléculas sencillas, y luego más complejas, estabilizarían a las propias membranas, de modo que todos serían beneficiados.

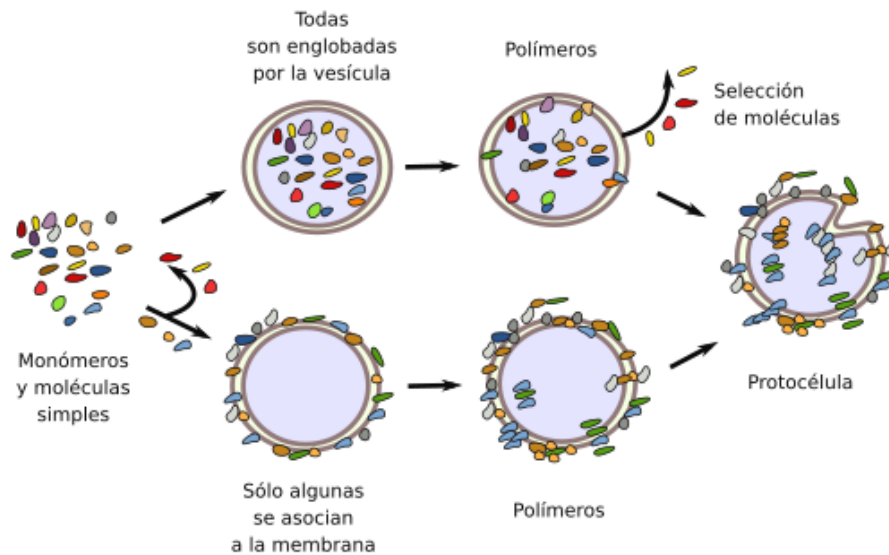


Figura 2: Modelo de "la vida fuera de la vesícula" en el que la membrana es el elemento clave para seleccionar, concentrar y favorecer las reacciones de las moléculas (modificado de Black y Blosser, 2016)

El sistema evolucionó hasta crear un sistema complejo en torno a la membrana en el que las interacciones y la dependencia era cada vez mayor. Algunas moléculas se insertaron en la membrana y los ancestros del citoesqueleto la podían moldear. En algún momento se produjo una invaginación, de forma que parte de ese sistema quedó englobado por una doble membrana. La membrana externa desaparecería con el tiempo, liberando todas las protocélulas que se habrían creado por invaginación. Por tanto el medio externo de la vesícula se convirtió en medio interno de la célula. En todo este proceso el papel del citoesqueleto rudimentario sería trascendental. Este proceso de invaginación donde ciertas estructuras se rodean de una doble membrana ocurre en los procesos de células actuales como la formación de esporas en las levaduras, la autofagia de orgánulos en las células

eucariotas o la salida de determinados virus de las células infectadas, incluso la envuelta nuclear podría ser derivada de este proceso de englobamiento. También se propone que este sistema podría haber funcionado para la formación de las células eucariotas.

Bibliografía

Black RA, Blosser MC. 2016. A self-assembled aggregate composed of a fatty acid membrane and the building blocks of biological polymers provides a first step in the emergence of protocells. *Life*. 6:33

Griffiths G. 2007. Cell evolution and the problem of membrane topology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. doi:10.1038/nrm2287.

2 Antony van Leeuwenhoek

La invención del telescopio permitió al hombre explorar planetas y estrellas y así comprender mejor la relación del hombre con el Universo. De la misma manera, los microscopios abrieron las puertas de otro mundo desconocido hasta entonces que se convertiría en imprescindible para el posterior desarrollo de la civilización. Antony van Leeuwenhoek (1632-1723), junto con Robert Hooke, fue de los primeros en descubrir el universo microscópico gracias al uso de los microscopios fabricados por él mismo. Describió formas de vida hasta entonces desconocidas y sentó las bases para nuevas ramas de la ciencia que explicarían a numerosos procesos biológicos, hasta entonces campo de especulaciones, muchas veces con influencias religiosas. Quizá no fue consciente de la importancia histórica de sus observaciones ni del valor que tendrían para entender la vida pero abrió una puerta para que el hombre cambiara el punto de vista de su relación con la naturaleza. Leeuwenhoek es considerado como uno de los padres de la biología microscópica, especialmente de la microbiología.

Vida

El tiempo en el que vivió Antony van Leeuwenhoek fue el siglo XVII, la época dorada de Holanda, tanto política como económicamente. Fue el momento en el que surgieron grandes científicos, pintores y escritores.

Nació en 1632 en la ciudad holandesa de Delft, que era la cuarta ciudad más grande de Holanda. Por tanto, Leeuwenhoek vivió en la región probablemente más prospera de Europa. A los 16 años entró como aprendiz con un comerciante de lino en Amsterdam. A los 22 años volvió a su ciudad natal y se casó con Barbara de Mey. Tuvo 5 hijos de los cuales sólo uno superó la infancia. Su mujer también murió pronto. En 1654 compró una casa en Delft y puso una tienda de telas. En 1671 se casó con Cornelia Swalmius, con la que no tuvo hijos y con la que compartió su vida hasta 1694. él murió en 1723.

Desempeñó varios trabajos para sus ciudad. En 1660 entró a trabajar como chambelán, puesto en el que trabajó durante el resto de su vida. Este trabajo, aunque no era muy lucrativo, le dejaba mucho



Figura 3: Antony van Leeuwenhoek pintado por Jan Verkolje. Museo de Rijksmuseum, Amsterdam, Holanda.

tiempo libre para dedicarlo a sus aficiones y para hacer otras tareas para sus ciudad como la de agrimensor, tras pasar un examen donde las matemáticas eran un requisito, y también como "medidor" de vino (calculaba las cantidades de vino que había en las toneles de los viticultores). Todos estos trabajos los compaginó con su afición, fabricar microscopios y observar cosas diminutas. A medida que sus observaciones se fueron divulgando ganó en fama y consideración social, y recibió visitas de personajes ilustres de la época como Pedro I de Rusia, Jaime II de Inglaterra o Federico II, el grande, de Prusia.

Microscopios

Las lentes comenzaron a usarse para ayudar a la vista y aumentos de 2 o 3 veces eran suficientes. Tras ello se inventaron los telescopios con la colocación en serie de dos lentes. Galileo en 1600 ya los usaba (aunque él no lo inventó). Fue cuestión de poco tiempo darse cuenta de que dos lentes colocadas en la posición y orientación adecuadas servían

también para ver mejor cosas pequeñas. Galileo 1606 ya tenía uno que podría aumentar unas 20 a 30 veces. Pero estas lentes primeras tenían numerosas aberraciones, con lo que las observaciones eran realmente difíciles de interpretar o simplemente las descripciones eran erróneas. No fue Leeuwenhoek quien inventó los microscopios puesto que cuando él era niño ya existían microscopios compuestos (con dos lentes). Se atribuyen los primeros microscopios a Lippershey y Janssen (1600), pero no hay evidencias claras. Los primeras publicaciones microscópicas son de Federico Cesi (1625) y Francesco Stelluti (1630).



Figura 4: Sus microscopios. En la imagen de la izquierda desde varios puntos de vista. En la central aparece la parte del microscopio por donde se observaba y en la de la derecha la parte del dispositivo donde se colocaba la muestra (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek por Douglas Anderson*).

Leeuwenhoek entró en contacto con las lentes a los 16 años, cuando trabajó en el comercio de las telas, puesto que se usaban lentes para comprobar la calidad del tejido. Las lentes y los microscopios que había en el mercado en aquellos momentos no le ofrecían suficiente confianza y aprendió a tallar vidrio y a fabricar sus propias lentes, consiguiendo algunas de un diámetro de 1 mm. Desarrolló su propia técnica de pulido del vidrio que nunca quiso explicar a nadie, ni dejó por escrito, por lo que su técnica de tallado sigue siendo un misterio.

Sus microscopios poseían una sola lente fija entre dos hojas de metal remachadas. Las muestras las colocaba en un tornillo que acercaba o alejaba de la lente para enfocar. La distancia focal era muy corta, lo que impedía la observación de muestras de gran tamaño y la necesidad de una iluminación tangencial.



Figura 5: Tamaño de los microscopios fabricados por Leeuwenhoek. (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek por Douglas Anderson*).

A pesar de ello hizo modificaciones de este diseño para observar muestras grandes.

Con la maestría en el pulido del vidrio que llegó a alcanzar construyó lentes que eran capaces de aumentar hasta 250 veces, mucho más de lo que se podía conseguir por aquella época con los microscopios compuestos. Además, con una sola lente evitaba muchas aberraciones cromáticas que padecían los microscopios compuestos de aquella época y aportaba, además, imágenes mucho más nítidas.

Descubrimientos

Leeuwenhoek no empezó a publicar los primeros resultados de sus observaciones hasta que tenía unos 40 años, aunque había empezado a obtenerlos mucho antes, y sus últimos escritos los produjo con más de 90 años. No sabía latín, no atendió a reuniones científicas y no tenía contactos con las universidades, salvo en su última etapa con algunos miembros de la Sociedad Real Científica de Londres. Fue un autodidacta que observaba la naturaleza microscópica de todo aquello que le rodeaba y que posteriormente plasmaba en sus escritos. Estudiando sus publicaciones se puede concluir que su trabajo no tenía un hilo argumental en el sentido de no seguir una línea permanente de investigación sino que sus cartas trataban de muchos temas diferentes. Es decir, no se especializó en ningún tema concreto.

Reiner de Graft, contemporáneo de Leeuwenhoek y que da el nombre a los folículos ováricos de Graf, conoció sus observaciones y le sugirió publicar

sus descripciones. En 1673 escribe y presenta sus primeras observaciones en "The Philosophical Transactions", publicación de la Sociedad Real de Ciencias de Londres ("Royal Society"), en las que describe la estructura del moho y la del aguijón de las abejas. Durante el resto de su vida envió a esta institución un total de 375 cartas y 27 a la Academia de Ciencias de París. En 1680 entra a formar parte de la Sociedad Real Científica de Londres y en 1699 de la Academia de Ciencias de París.

En su numerosas publicaciones describe organismos que probablemente nadie había visto hasta entonces, algunos con tanta trascendencia como las bacterias, gametos y numerosos protozoos, además de describir organismos pluricelulares pequeños. A todos los organismos pequeños les denominó animales pequeños o "animalcules". Es difícil ordenar o agrupar por importancia todos los microorganismos y estructuras que describió, más cuando en aquella época no se podían imaginar la trascendencia posterior que tendrían los protagonistas de sus descripciones. Sin embargo, destacamos los siguientes:

En 1676 describe a las bacterias y el primer dibujo de una bacteria aparece en 1683, en Philosophical Transactions. Por ello se considera como el padre de la microbiología. Curiosamente sus primeras cartas de descripciones de microorganismos no son creídas por los miembros de la Sociedad Real Científica de Londres. Principalmente porque nadie era capaz de ver lo que el describía, ya que la potencia de sus microscopios no se podía comparar con la lente simple de Leeuwenhoek, y él nunca dijo ni enseñó a nadie como hacer tales microscopios. Fue gracias a la influencia de Robert Hooke, quien en 1665 había dado nombre a las celdillas de las láminas de corcho, quien le apoya y confirma sus descripciones más tarde, con la mejora de sus propios microscopios. Se podría decir que Hooke y Leeuwenhoek fueron los primeros en ver microorganismos. Escribió varias cartas sobre las bacterias de sus dientes, y llegó a escribir. "hay tantos animales en el raspado de los dientes que probablemente sean más que le número de hombres de un reino". Empezó no sólo a observar sino también a investigar la resistencia de estos microorganismos frente a diferentes ambientes, como calor, café caliente, ácido, etc. También fue quizá el primero en preparar medio

para cultivar microorganismos, de tal modo que en uno de sus experimentos estableció unas condiciones de cultivo que lo que describió posteriormente fueron bacterias anaerobias.

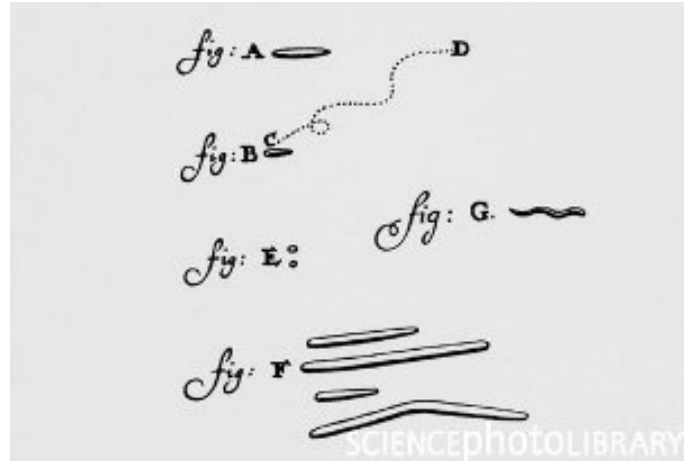


Figura 6: Dibujos realizados por Leeuwenhoek (1683) de lo que podrían ser las primeras bacterias observadas por un ser humano. (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek* por Douglas Anderson).

En 1677 describe por primera vez a los espermatozoides de varias especies, incluidos los humanos. Incluso fue el primero en reconocer que era el espermatozoide el que entraba en el óvulo durante la fecundación. Esto fue un descubrimiento importante para conocer la formación de los individuos.

En 1684 estudia los glóbulos rojos, las células de la sangre y el sistema de irrigación de tejidos transparentes. Describió el riego sanguíneo de las circunvoluciones cerebrales, la estructura de la lente del ojo, descubrió los bastones de la retina, el tejido conectivo y epitelio de la córnea, el aspecto estriado de los músculos. El cortaba su propio material con cuchillas, pero era material sin incluir.

Estudió también la vida de las hormigas y descubrió que las pupas no eran huevos, sino que estos últimos eran más pequeños y daban lugar a las larvas. También observó la reproducción de las anguilas, que por aquella época se suponía que venían del rocío. Cuando mucha gente pensaba que los gusanos, pulgas, y similares aparecían por generación espontánea, él los veía salir de los huevos. Por tanto fue contrario a la generación espontánea de estos organismos. De he-

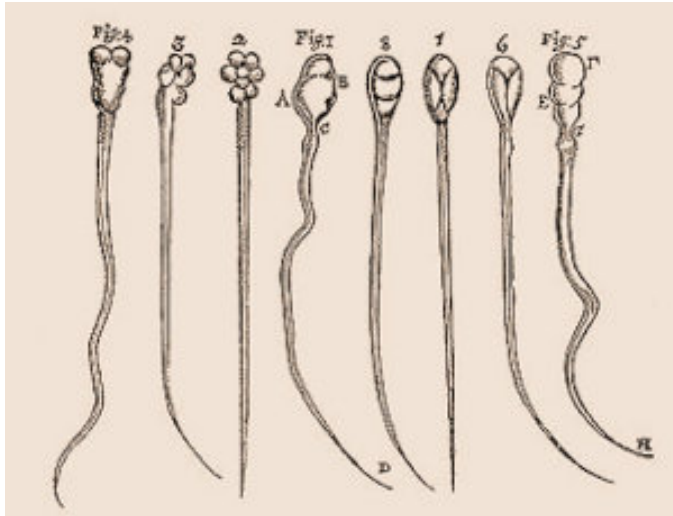


Figura 7: Dibujos realizados por Leeuwenhoek (1699-1701) de espermatozoides de conejo y de perro. (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek* por *Douglas Anderson*).

cho, en la descripción de sus experimentos se aprecia su preocupación por la contaminación y por tanto es consciente de los organismos que aparecen porque vienen de otro lado, no porque surgen espontáneamente.

Pero la lista de descripciones es muy larga: plumas de aves, pelos, escamas, estudia la anatomía de numerosos insectos, la estructura de las hojas y de la madera de numerosas especies. Describió las levaduras en los fermentos de la cerveza y el vino, también elementos inanimados como pólvora, metales, materiales, telas, etc.

Bibliografía

Antoni van Leeuwenhoek Central. <http://leeuwenhoek.wordpress.com/>

Anderson, D. *Lens on Leeuwenhoek*. <http://lensonleeuwenhoek.net/index.html>

Fred, E.B.. Antony van Leeuwenhoek on the three-hundredth anniversary of his birth. *Journal of Bacteriology*. 25(1):1-18 (1932)

Gest, H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. *Notes Rec. R. Soc. Lond.* 58 (2). 187-201 (2004)

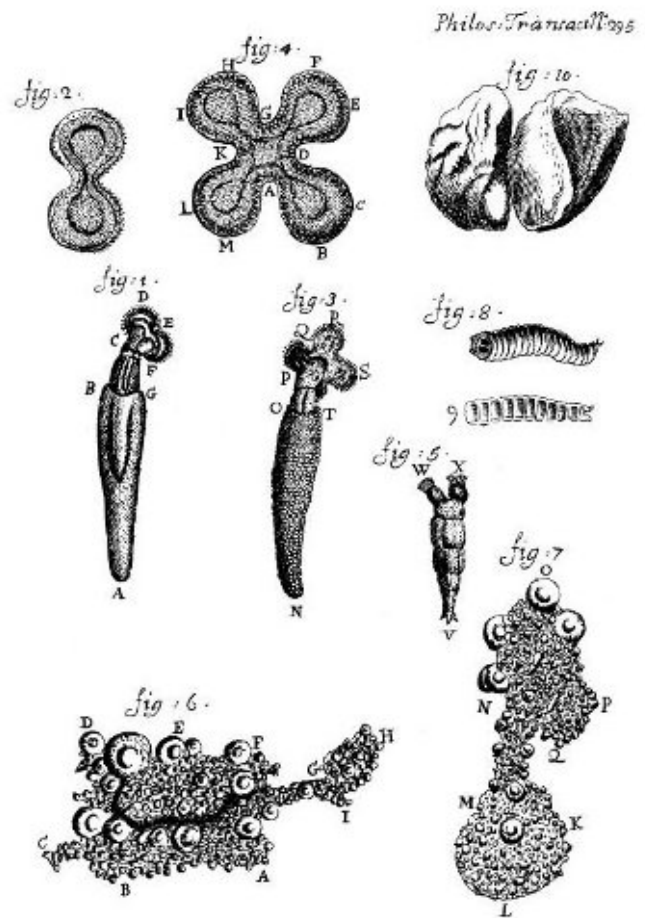


Figura 8: Dibujos hechos por Leeuwenhoek en la comunicación número 160 enviada a la Sociedad Real Científica de Londres en 1704.

Lane, N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. *Philosophical transactions of the Royal Society B*. 370: 20140344. (2015) Descargar artículo

Peter, W.P. Jr. <http://www.vanleeuwenhoek.com/>

Porter, J.R. Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriological Reviews*. 40(2): 260-269 (1976).

3 Mundo ARN

La teoría de que las primeras células surgen a partir de procesos físico-químicos, hoy plenamente aceptada, surgió casi necesariamente. C. Darwin propuso en el Origen de las especies que los organismos proceden de otros organismos y que las diferencias entre ellos, que potencialmente pueden dar lugar a especies nuevas, se consiguen con la selección natural actuando sobre la variabilidad fenotípica de tales organismos. La teoría celular dice en uno de sus postulados que toda célula proviene de otra célula, pero L. Pasteur eliminó la posibilidad de que hubiera generación espontánea, incluso para los organismos más simples. Todo ello conduce a que la primera célula surgió de sustancias inanimadas, una especie de generación espontánea, pero no la que refutó L. Pasteur sino una generación progresiva y compleja a partir de moléculas simples que irían ganando complejidad en sus estructuras, en su composición y sobre todo en las interacciones de unas con otras.

En la sucesión de etapas que llevaron desde las moléculas más simples hasta las primeras células hubo un momento en el que aparecieron moléculas o conjuntos de moléculas que tuvieron la capacidad de autoreplicarse y de sufrir selección natural. Una vez esto, el resto se podría explicar por selección darwiniana ¡a nivel molecular!

Los candidatos para ser los primeros protagonistas de la evolución podrían ser dos de las principales moléculas que componen hoy en día las células: ADN y proteínas. Pero se les ha dejado de lado por las dificultades que presentan. El ADN es un buen soporte para almacenar información, es muy estable y permite variabilidad, pero prácticamente es inerte y no tiene capacidad de autoreplicarse. Las proteínas tienen una alta capacidad catalítica, es decir, "hacen cosas", pero autoreplicar su secuencia de aminoácidos parece hoy en día inabordable. Entonces, ¿quién podría ser el candidato?

A finales de los años 60 del siglo pasado, F. Crick (propuso el modelo de la doble hélice para el ADN, junto con J. Watson), R. Woese y L.E. Orgel proponen que esa molécula insólita debió ser el ARN. ¿Por qué? La biología molecular ha ido colocando al ARN

en un posición protagonista en el funcionamiento de la célula. Pero fue W. Gilbert en 1986 quien al formuló en su forma actual (Gilber fue premio Nobel por una técnica de secuenciación del ADN, también acuñó el término de exones e intrones). Los siguientes datos lo apoyan esta propuesta:

1.- Tiene capacidad catalítica. Las ribonucleoproteínas son capaces de procesar los transcritos primarios en el núcleo y el ARN ribosómico participa de manera crítica en la síntesis de proteínas en los ribosomas.

2.- Transporta información. El ARN mensajero recoge la información del ADN y lo lleva hasta los ribosomas donde es leído para la síntesis de las proteínas.

3.- Rionucleótidos como el ATP (adenosín trifosfato) son la molécula energética por excelencia de los seres vivos. Cofactores como el NAD⁺ o el FAD son cruciales en muchas reacciones bioquímicas.

4.- Moléculas de RNA sometidas a condiciones controladas son capaces de evolucionar.

5.- Los ARN de transferencia son los encargados de reconocer a los aminoácidos y colocarlos en una secuencia determinada cuando leen una cadena de ARNm

6.- La replicación del ADN requiere la presencia de pequeños segmentos de ARN denominados cebadores.

7.- La mayor parte del ADN que codifica para ARN no lo hace para ARNm sino para ARN que no se traducirá a proteínas y que realiza numerosas funciones celulares. Parece que la proporción de ADN que se transcribe a ARN mensajero es mínima comparada con la que se transcribe en ARN no codificante. Estos ARN pueden regular la expresión génica, la compactación del ADN, la metilación del ADN, la diferenciación celular, etcétera.

Todas estas observaciones hacen que el ARN pueda ser esa molécula versátil necesaria en el origen de la vida, pero no concluyen que lo haya sido. Algunos autores ven en la gran cantidad de funciones que desempeñan los distintos tipos de ARN en la célula como

una consecuencia del papel preponderante del ARN en la química prebiótica.

Hay sin embargo puntos débiles en esta propuesta y argumentos alternativos. Es difícil reconstruir todos los pasos simulando condiciones primigenias. Los ribonucleótidos son difíciles de sintetizar y sus componentes se degradan con facilidad, aunque se ha demostrado que en presencia de minerales con boro y bajo ciertas condiciones posibles en la Tierra de aquella época se pueden formar ribonucleótidos y con cierta estabilidad, pero se producirían en muy pocas cantidades y las condiciones serían muy improbables. Pero aún quedaría el enorme problema de ensamblarlos de manera útil. Aparte del enorme obstáculo de la polimerización, nos quedaría otro mayor: la probabilidad de que por azar se forme un polímero con capacidad de autoreplicación es tan baja que algunos científicos desechan esta posibilidad. Algunos científicos no aceptan estas teorías por lo alta improbabilidad de que se den todos estos pasos de forma consecutiva. Por ello se ha retomado la propuesta de Oparin de los coacervados o complejos metabólicos. La base de esta teoría radica en que las primeras entidades que fueron capaces de replicarse o dividirse fueron unos conjuntos de moléculas que sufrían una

serie de reacciones de manera que se establecía un ciclo de reacciones químicas. Probablemente el mejor lugar fueron las fumarolas, pero las fumarolas blancas, menos extremas que las fumarolas negras. De esta manera los compuestos se regeneraban y aumentaban en número con la toma de sustratos y energía externa. Un importante punto de esta idea es la necesidad del aislamiento respecto al medio externo, que podría darse por películas químicas o por aislamiento en oquedades de las rocas (ver figura =i). En la serie de puntos que hemos colocado en la página principal habría que cambiar algunas cosas de sitio, la envuelta antes que la autorreplicación. Estos agregados irían ganando en complejidad hasta producir el ARN, que en el fondo no se discute que fuese antes que el ADN y las proteínas. Esto implica que antes de la aparición del mundo ARN habría un mundo pre-ARN.

Bibliografía

- Michalak R. RNA world - the dark matter of evolutionary genomics. *J Evol Biol.* 2006. 19(6):1768-1774.
- Müller UF. Recreating an RNA world. *Cell Mol Life Sci.* 2006. 63:1278-1293.

4 Descubrimiento de la división celular

Esta página es un resumen del artículo publicado por Baker en 1953, con alguna información adicional

Uno de los pilares de la teoría celular es que no existe generación espontánea sino que una célula nueva surge de otra preexistente. Aunque imágenes de células en división se habían observado prácticamente desde el comienzo del uso del microscopio, darse cuenta de que esas imágenes eran realmente un proceso de formación de nuevas células llevó tiempo. Llevó aun más tiempo aceptar que esa nueva generación de células se debía a una división celular por fisión binaria, es decir, una célula inicial se dividía en dos células descendientes.

No fue hasta el comienzo del siglo XVIII que los científicos empezaron a preocuparse por cómo se originaban las células. Hacia la mitad del siglo XIX algunos investigadores empezaron a proponer la aparición de nuevas células por división binaria, pero esta idea tuvo que competir con otras ya establecidas.

Las teorías sobre la generación de nuevas células se pueden dividir en tres: exogenia, endogenia y división. La exogenia sugiere que las nuevas células surgen fuera de otras preexistentes, la endogenia que las nuevas células surgen dentro de otras preexistentes y la división sugiere que nuevas células aparecen por división binaria de una preexistente.

Exogenia

Esta teoría propone que la formación de nuevas células se produce fuera de las propias células, encontrándose varias versiones. La exogenia por partición dice que la aparición de nuevas células es por división del espacio que existe entre ellas mediante la creación de septos o paredes separadoras. Esta idea fue sugerida por Link en 1807 (ver figura 1). Otra versión describe la exogenia por vacuolización según la cual lo primero que ocurre es la formación de una serie de vacuolas en el espacio extracelular que se fusionan para formar una célula funcional. Esta teoría fue propuesta por Wolf en 1759. Otra variante es la exogenia por granulación según la cual en los espacios

intercelulares hay gránulos que se fusionan y crecen hasta formar una nueva célula, propuesta por Sprengel en 1802, pero incluso fue defendida por Schwan 30 años más tarde.

Endogenia

Las primeras versiones de esta teoría proponen que las nuevas células se originan a partir de gránulos internos en la célula madre que viajan hacia la periferia, salen al exterior y por crecimiento originan una nueva célula. Surgió en torno a 1810 y fue descrita por Treviranus. Una segunda versión sugería que los gránulos en realidad no salían de la célula en la que se habían formado, sino que dos de ellos crecían dentro de la célula hasta que se hacían tan grandes que terminaban por convertirse en células independientes, mientras la célula madre desaparecía. Esta versión fue descrita por Sprengel en 1802. Los gránulos en realidad eran gránulos de almidón, que por aquella época no se conocían como tales. Esta teoría tuvo mucha difusión en los siguientes años y fue apoyada por Raspail y Turpin. Raspail pensó que dentro de cada gránulo había otros más pequeños y así sucesivamente a modo de muñecas rusas. Esto produciría una progenie casi infinita para cada célula. Schleiden, formulador de la teoría celular, también apoyó la endogenia en ciertos casos.

Descubrimiento de la división celular

A mediados del siglo XIX hubo un cambio importante en la manera de pensar sobre la aparición de nuevas células. Virchow escribe en 1849 " la célula, como la forma más simple de manifestación de vida que a pesar de ello representa la idea de vida, es la unidad orgánica, la unidad viva indivisible"

Uno de los principales problemas para reconocer la división celular por bipartición fue que inicialmente el centro de atención fue la pared celular. Si la pared celular se dividía también lo hacía la célula, pero si eso no ocurría no había división celular. Se establecieron 4 teorías por las que aparecían nuevas células por división celular: por partición, por constricción, por división celular y formación de nuevas células con pared celular, y por división celular sin pared celular.

La confluencia de estudios que llevaron a la creencia general de que las nuevas células surgían por división

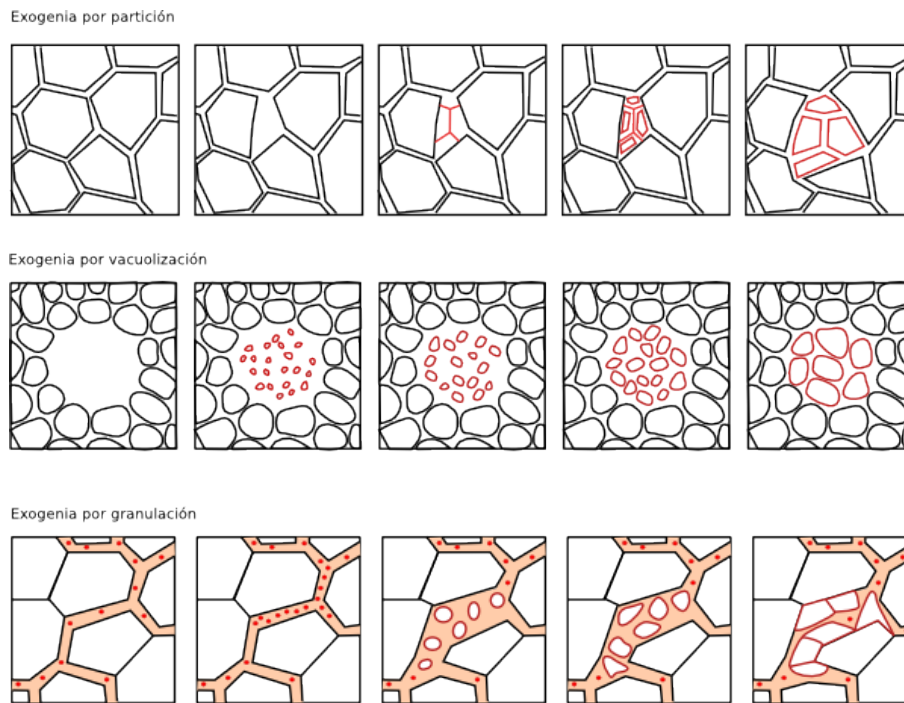


Figura 9: Distintas versiones de la teoría de la exogenia para explicar la división celular (modificado de Barker 1953).

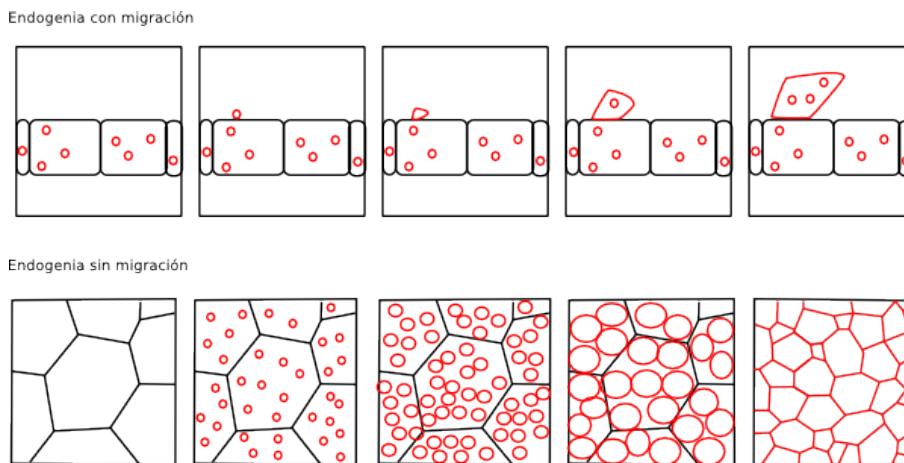
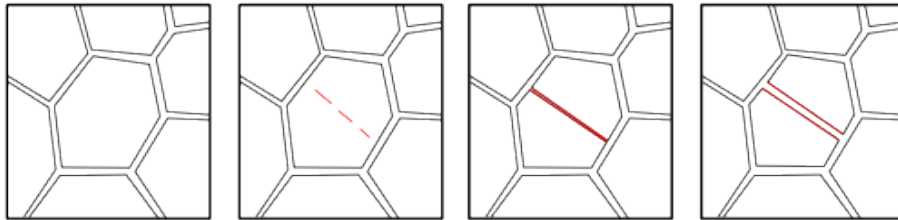
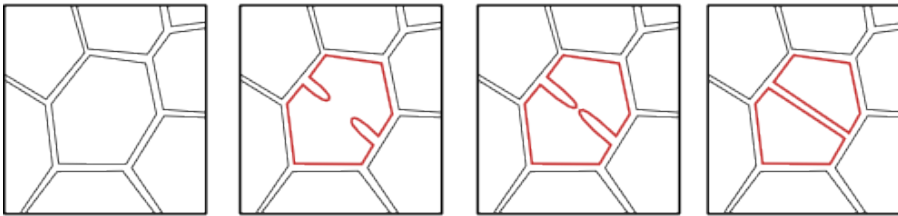


Figura 10: Distintas versiones de la teoría de la endogenia para explicar la división celular (modificado de Barker 1953).

División celular por partición



División celular por constricción de la pared celular



División celular por partición sin pared celular

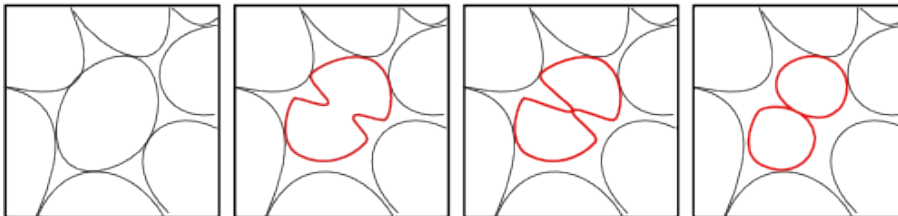


Figura 11: Distintas versiones de la teoría de la división celular por partición (modificado de Barker 1953).

de una célula preexistente en dos o más partes surgió de la observación de protistas (organismos unicelulares), algas filamentosas y segmentación de los cigotos de ciertas especies de animales.

Multiplicación de los protistas

Leeuwenhoek ya vio parejas de protistas y los interpretó como imágenes de apareamientos. La primera imagen de división celular data de 1704 y también fue interpretada como un proceso de apareamiento. El primero que realmente describió en detalle la división celular fue Trembley en 1744 en vorticelas. Sus descripciones detalladas ayudaron más tarde a otros autores a interpretar la división celular. Él mismo describió la división de diatomeas en 1766. Sin embargo, este autor no describió el proceso como una división celular sino de organismos. El primero que se dio cuenta que la división de los microorganismos era realmente una división celular fue Morren en 1830. Posteriormente, Ehrenberg y Nägeli describieron otras divisiones de organismos unicelulares.

División en las plantas

B. Dumortier (1832) describe la división binaria en células de las plantas. Detalla la aparición de la pared entre las nuevas células y propone que ese es el mecanismo de proliferación de las células y le hace rechazar otras teorías que existían por entonces como las que proponían que las células se creaban unas dentro de otras a modo de muñecas rusas, o que aparecían espontáneamente.

Multiplicación de las algas filamentosas

Mohl (1837) describió en detalle la formación de nuevas células en este tipo de algas y dijo que aparecían por bipartición. Meyen en 1938 también llama a este proceso división por partición.

División celular en embriones

La observación de la división de cigotos grandes como el de las ranas ayudó a ver la división celular como un fenómeno de división por bipartición. Paradójicamente lo más difícil para los investigadores fue darse cuenta que los blastómeros, células del embrión, eran en realidad células. von Baer (1834) fue el primero en darse cuenta que los surcos que

aparecían en los blastómeros eran planos de división completos que dividían a las células en otras más pequeñas. Barry (1839) y Reichert (1840) fueron los primeros, de manera independiente, que dijeron que los blastómeros eran realmente células individuales, pero fue Bergmann de Göttingen (1841) quien unió los dos conceptos: plano de división de los blastómeros y que los blastómeros eran células, estudiando los embriones de anfibios. Esta idea se fue abriendo paso a lo largo de los años siguientes y numerosos científicos que propusieron teorías diferentes fueron reinterpretando sus propias observaciones. Numerosos trabajos publicados en otros tipos celulares de animales y plantas destacan los de Nägeli en plantas, en otros tipos celulares de los animales y de las plantas se fueron acomodando a esta idea de división por bipartición.

Quedaba aun por establecer que este proceso era universal, es decir, que todas las células existentes se multiplicaban por bipartición. Aunque la frase, "Omnis cellula e cellula" se la debemos a Raspail, son Remak y Virchow quienes la dijeron con todo el fundamento que ha llegado hasta nuestros días. Remak en 1852 mantuvo que la división celular era el método estándar de formación de nuevas células, de cualquier célula. Virchow llegó a la misma conclusión en una publicación del mismo año y escribió la famosa frase, probablemente leída de Leydig, que también la había escrito con otro propósito. Virchow defendió vehementemente que la generación espontánea no existía y que había una célula, previamente tenía que haber existido otra.

El trabajo inicial para describir mecánicamente la división celular ocurrió hacia 1870. F. Schneider, E. Strasburger y otros describieron las diferentes organizaciones de los cromosomas durante la división celular. E. van Veneden incluso observó estructuras más oscuras en los extremos del huso mitótico que ahora llamamos centrosomas. El que mejor describió los movimientos y organización de los cromosomas y además propuso el nombre de mitosis fue W. Flemming. Este surgimiento de observaciones y gran avance en el conocimiento de la división celular se debió en gran parte a la mejor calidad de los microscopios. Las lentes acromáticas aparecieron alrededor de 1823, las lentes con aperturas numéricas grandes en 1875 y las lentes de inmersión en 1878. Éstas últimas

llevaron a los microscopios a su mayor poder de resolución: $0,2 \mu\text{m}$. Las imágenes que se consiguieron con material fijado, en el que se podían ver las fibras del huso mitótico no se consideraron como reales inicialmente, porque no se observaban en material vivo y se consideraban artefactos de la técnica. Weismann (1885) propuso que la información genética estaba en los cromosomas.

Bibliografía

Baker, JR. The cell-theory: a restatement, history, and critique. Part IV. The multiplication of cells. *Journal of microscopical science*. 1953. 94:407-440.

5 Tamaño celular

¿Por qué el tamaño de los organismos es característico de especie?, ¿por qué existe proporcionalidad entre los órganos de un organismo como por ejemplo la longitud de las extremidades en humanos?, ¿por qué incluso en los organismos que crecen constantemente hay órganos que tienen unas dimensiones establecidas, como las hojas o los frutos de los árboles? En última instancia estas características dependerán del número y del tamaño de las células que componen cada órgano de cada organismo. Sin embargo, ya los primeros microscopistas observaron que los animales más grandes lo eran porque tenían más células, no porque tuvieran células más grandes. Entonces ¿por qué las células tienen el tamaño que tienen? Ésta es una pregunta aún no resuelta y, a pesar de que no se ha conseguido una teoría aceptada que explique el tamaño de las células, se han propuesto diversas hipótesis.

Balance entre división y crecimiento

En un cultivo de células de un metazoo o en organismos unicelulares el tamaño de las células se conserva de generación en generación. En cada ciclo de división las células pasan por distintas fases. La fase G1 es la de crecimiento. En general, las células tienen que crecer el doble de su tamaño para dividirse y una vez conseguido comienzan la fase S, síntesis del ADN, y ya no pueden parar hasta dividirse y reducir su tamaño a la mitad. Se propone que el balance entre crecimiento y división es lo que determina el tamaño de la célula. Células con ciclo largo podrían crecer más, mientras que las células que se dividen rápidamente no les da tiempo a crecer más allá de un tamaño determinado. Cada tipo celular, de alguna manera, sabe que tiene que dividirse cuando ha alcanzado un tamaño determinado. Por tanto, existe un sensor que detecta un umbral de tamaño celular a partir del cual la célula entra irremisiblemente en división, y ese sensor se activa a un tamaño celular determinado en cada tipo celular. La salida de fase G1 a S cuando las células han alcanzado un tamaño celular determinado se ha demostrado experimentalmente. El umbral de la señal que determina el tamaño debe ser un mecanismo molecular que puede variar en

función del tipo celular. Así, esta medida es absoluta para la célula, es decir, es un asunto que resolver cada célula de manera independiente.

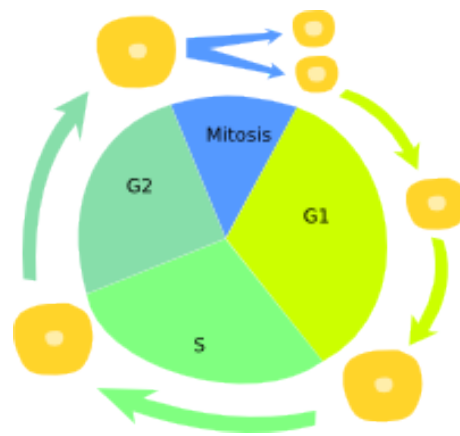


Figura 12: La célula crece de tamaño y cuando alcanza uno apropiado pasa de fase G1 a S. Es el tamaño lo que determina que se cruce ese punto de control y una vez cruzado la célula se dividirá.

¿Cuáles son los sensores del tamaño celular? Se ha propuesto que la cantidad de ribosomas es un sensor del tamaño celular. La mayoría de la energía celular se emplea en producir ribosomas. En las levaduras se ha encontrado que la cantidad de ribosomas depende de la cantidad de nutrientes, con lo que se adapta la capacidad de traducción, producción de proteínas, a los recursos existentes en el medio. Curiosamente la transcripción de otras proteínas no se ve afectada. En los metazoos parece que la cantidad de ribosomas también es un indicador del tamaño celular, pero las vías moleculares que afectan a su síntesis es multifactorial y difícil de desentrañar. Hay otras proteínas que podrían actuar como sensores teniendo en cuenta no su concentración sino más bien su tasa de síntesis, como la ciclina E.

Factores externos

Pero el tamaño también de las condiciones externas, como por ejemplo la disponibilidad de alimento, la temperatura o la presencia de factores de crecimiento. Las levaduras sometidas a ambientes enriquecidos en nutrientes aumentan el tamaño celular y en medios pobres lo disminuyen. En moscas bajo condiciones experimentales diversas se ha encontrado que el tamaño celular y el número de células contribuyen al aumento

del tamaño del organismo, sin saberse exactamente por qué. Así, moscas criadas en ambientes fríos son más grandes porque tienen las células más grandes, mientras que aquellas cultivadas con más alimento son más grandes porque tienen más células pero con tamaños normales. Por tanto, los resultados experimentales apuntan a que el tamaño celular depende del tipo celular que estemos considerando y de las condiciones en las que se encuentren.

A pesar de ello existe una variación funcional del tamaño de algunos órganos y que se debe a un aumento del tamaño celular. Quizá el más claro es el tejido muscular, pero también los adipocitos durante acceso a comida abundante, o el hígado durante el embarazo por hipertrofia de los hepatocitos. Curiosamente la regeneración del hígado tras una lesión es por proliferación de los hepatocitos.

Hay otros factores externos que pueden controlar la relación entre división y crecimiento: los que favorecen la división o mitógenos y los factores de crecimiento. Por ejemplo, el factor de crecimiento similar a la insulina (insulin-like growth factor, IGF) parece controlar el tamaño celular. Cuando está mutado en ratones el tamaño celular disminuye pero también el número de células. Así, se tienen individuos que pueden ser un 50 % más pequeños que sus controles. Por otro lado el factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor, EGF) puede hacer que las células se dividan sin necesidad de crecimiento.

Una cuestión adicional es cómo mantener el volumen apropiado alterado por hinchamientos o retracciones debido a presiones osmóticas. La célula sabe qué tamaño debe alcanzar y también cómo mantenerlo. Frente a presiones osmóticas, entrada o salida de agua de la célula, lo cual afecta a su volumen, se han propuesto varios sensores que desencadenan respuestas celulares para restablecer el tamaño celular: densidad de moléculas e iones que afectan al metabolismo y dispara procesos osmóticos, o cambios mecánicos en la membrana plasmática que afectan a los canales y transportadores que contiene y que provocan cambios osmóticos en la dirección para restablecer el volumen original.

La ploidía

El número de copias de un genoma es otro factor que afecta al tamaño celular. Cuanta más ploidía (mayor número de copias del genoma) tiene una célula mayor es. En salamandras se pueden conseguir individuos pentaploides. Estos animales son igual de grandes que los diploides, pero sus células son más grandes, luego el cuerpo tiene menos células. Curiosamente existe proporcionalidad. Por ejemplo, un tetraploide tiene la mitad de células que un diploide y por tanto el doble de grandes. Podríamos pensar que es la cantidad de ADN lo que condiciona el tamaño celular. En las plantas se ha demostrado que las poliploidías producen células más grandes, pero tampoco se afecta al tamaño final de la estructura, simplemente se disminuye la tasa de mitosis.

La relación núcleo-citoplasma (N:C)

Está relacionado con la ploidía. El núcleo no es mayor en las células más grandes por lo que puede detectar mayor cantidad de una molécula determinada en el citoplasma, aunque en el citoplasma la molécula siempre esté a la misma concentración. De hecho las células poliploides tienen núcleos más grandes, así que podría ser que no fuera la cantidad de ADN sino el volumen nuclear lo que determinara en los organismos poliploides un mayor tamaño celular. De nuevo, ésta no puede ser la causa única puesto que en un organismo existen diversos tipos celulares con tamaños diferentes y tienen la misma dotación genética.

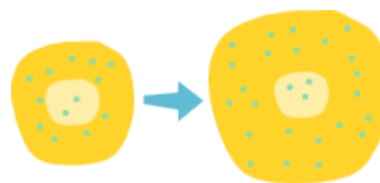


Figura 13: Al aumentar la proporción de citoplasma respecto a la del núcleo aumenta la cantidad de ciertas moléculas en el núcleo.

¿Cuáles son los sensores del tamaño de los órganos?

Una consecuencia de estas observaciones es que pareciera que los organismos fueran capaces de medir las dimensiones de sus cuerpos y el tamaño de sus órganos para mantenerlos dentro de las proporciones características de su especie. Es curioso que cuando

se manipulan las células para producir células más pequeñas en un órgano, por ejemplo acelerando la tasa de división, el tamaño del órgano seguirá siendo el mismo. Igual ocurre al contrario, cuando se incrementa el tamaño celular, el órgano será igual de grande pero con menos células. Probablemente se debe a una competición por los factores de crecimiento y de supervivencia, cuya concentración determina un umbral detectado por una vía molecular denominada hippo. La vía impide la sobredimensión de un órgano, y parece actuar tanto en las moscas como en los mamíferos. Existen especies que crecen siempre: algunos peces y las plantas. Sin embargo, en las plantas existen partes que sí tienen un crecimiento limitado como son las hojas. En peces con crecimiento indeterminado se ha encontrado que a partir de un tamaño se cambia el aumento del número de células por el aumento del tamaño de las células como principal factor de crecimiento.

En resumen, parece haber un tamaño apropiado para las células, que puede variar dependiendo del tipo celular. Esto podría indicar que cada célula necesita un tamaño óptimo para realizar su función. Este tamaño no parece deberse a condiciones físicas, sino más bien debido a cuestiones adaptativas, puesto que hay líneas celulares que pueden cambiar su tamaño en respuesta a estímulos. Otro idea que surge de la observación de que en un tejido hay tipos celulares con diferentes tamaños es que el control del tamaño celular podría ser una propiedad adquirida por la célula de forma autónoma.

Numerosas moléculas parecen afectar al tamaño celular complicando la interpretación de la respuesta celular frente a condiciones experimentales. No se ha encontrado un gen que controle por sí solo el tamaño, ni siquiera en organismos tan conocidos como las bacterias. La conclusión es que el tamaño celular puede

estar condicionado por numerosos genes y cascadas de señalización con acciones confluentes. A pesar de ello deben existir unos sistemas sensores que se han mantenido durante la evolución y que mantienen a la mayoría de las células dentro de unos parámetros de tamaño característicos.

Bibliografía

Arendt, J . 2007. Ecological correlates of body size in relation to cell size and cell number: patterns in flies, fish, fruits and foliage. *Biological reviews*. 82:241-256.

Baserga R . 2007. Is cell size important? *Cell cycle*. 7:814-816. [Descargar el artículo](#)

Cook M, Tyers M . 2007. Size control goes global. *Current opinion in biotechnology*. 18:341-350.

Cooper S . 2004. Control and maintenance of mammalian cell size. *BMC cell biology*. 5:35. [Descargar el artículo](#)

Day SJ, Lawrence PA . 2000. Measuring dimensions: the regulation of size and shape. *Development*. 127: 2977-2987. [Descargar el artículo](#)

Ginzberg M, Kafri R, Kirschner M. 2015. On being the right (cell) size. *Science*. 348(6236):1245075. doi: 10.1126/science.1245075.

Hoffmann EF, Lambert IH, Pedersen SF . 2009. Physiology of Cell Volume Regulation in Vertebrates. *Physiological reviews*. 89:193-277. [Descargar el artículo](#)

Leevers SJ, McNeill H . 2005. Controlling the size of organs and organisms. *Current opinion in cell biology*. 17:604-609.

Rupes I . 2002. Checking cell size in yeast. *Trends in genetics*. 9:479-485.

6 Más que adhesión

El agarre de las células a la matriz extracelular o a otras células vecinas mediante moléculas de adhesión como las integrinas, cadherinas, selectinas o las inmunoglobulinas, no sirve sólo para sujetarse o para resistir fuerzas de compresión o de estiramientos. Estas proteínas no tienen una misión con consecuencias únicamente mecánicas para la células, sino que también actúan como mecanotransductores. Cuando se unen a sus "ligandos" extracelulares, los dominios citosólicos de las proteínas de adhesión pueden desencadenar procesos internos que afectan a la fisiología celular. Así, pueden interactuar con ciertas vías de señalización interna, afectar a la movilidad celular, provocar cambios en la expresión de genes, alterar el ciclo celular, incluso pueden determinar la supervivencia de la propia célula. Asimismo, defectos en la adhesión celular provocan numerosas patologías en los organismos que en algunos casos son letales. De hecho la mayoría de las células no se diferencian, proliferan o sobreviven si no están adheridas correctamente a un sustrato, y la metástasis en los procesos cancerosos necesita un cambio previo de adhesión celular. Se produce por tanto un flujo de información desde el exterior celular que se transmite al citoplasma gracias a las proteínas de adhesión, similar al que se da en los receptores clásicos de la membrana plasmática. Es decir, la célula necesita anclarse al medio donde se encuentra y además saber a qué tipo de moléculas está sujeta.

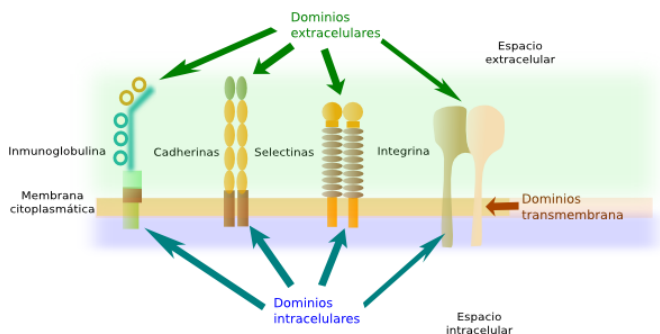


Figura 14: Dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares de las principales moléculas de adhesión.

También ocurre al contrario, cambios en la fisiología

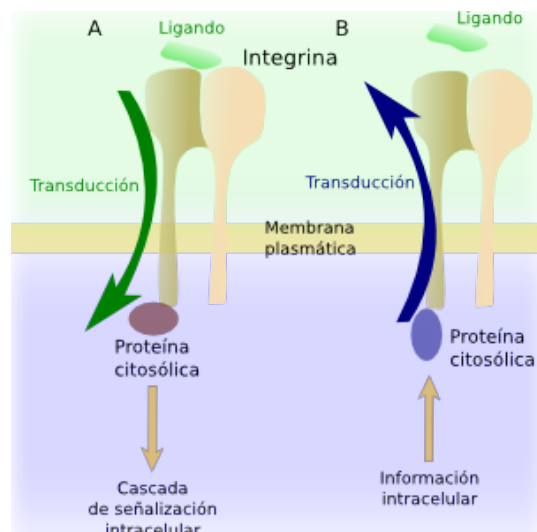


Figura 15: Dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares de las principales moléculas de adhesión.

celular afectan a la adhesión celular. Se produce entonces un flujo de información en sentido contrario, es decir, determinadas moléculas citosólicas pueden afectar al dominio intracelular de las proteínas de adhesión que a su vez provoca cambios en la afinidad por sus ligandos. Así, las moléculas de adhesión se comportan como receptores tradicionales o, según muchos autores, se pueden considerar como verdaderos receptores ya que constituyen una vía bidireccional de comunicación entre el exterior y el interior celular. A las integrinas, por ejemplo, se le han asignado multitud de procesos de modulación de la señalización interna de la célula, un repertorio tan amplio que se puede comparar con algunos receptores típicos de la membrana plasmática.

Esta comunicación bidireccional de las moléculas de adhesión es posible porque son proteínas integrales. Tienen un dominio externo con el cual se adhieren a las moléculas extracelulares, un dominio hidrófobo que se sitúa entre las cadenas de los ácidos grasos de la membrana plasmática y otro intracelular que interacciona con numerosas proteínas citosólicas. Independientemente del sentido en el que viaje la información lo hará mediante cambios conformacionales en la estructura tridimensional de la proteína de adhesión.

Existe otro mecanismo mediante el cual las células pueden alterar su capacidad de adhesión: alteración

del número y del tipo de moléculas de adhesión que están presentes en la membrana plasmática. Estas dos variables, número y tipo, son controladas por la célula según sus necesidades fisiológicas.

Vamos a ver a continuación algunos ejemplos en los que las moléculas de adhesión afectan a la fisiología celular y también como las células modifican las propiedades, tipo y número de moléculas de adhesión para llevar a cabo sus necesidades fisiológicas:

Movilidad celular

Cuando una célula decide desplazarse tiene que cambiar sus reglas de adhesión, es decir, debe romper los lazos con las células o con la matriz extracelular a las que está unida en el tejido en el que se encuentra y sintetizar nuevas moléculas para desplazarse por los tejidos. Las células de los embriones deben moverse para ocupar sitios nuevos y eso supone un cambio de adhesión que les permita migrar. Esto ocurre frecuentemente en los epitelios, donde las células deben perder la polaridad, desprenderse de sus células vecinas, convertirse en células migradoras y viajar hasta su nuevo destino. El nuevo destino se reconoce también por adhesión. Se ha propuesto que las células cancerosas tienen que realizar un proceso similar para convertirse en metastásicas. Las células no nadan sino que reptan mediante puntos de adhesión al sustrato, que es la matriz extracelular u otras células, que le sirven como puntos de anclaje para tirar del resto de la célula. Esto hace a las moléculas de adhesión elementos esenciales en el frente de avance de la célula en movimiento, puesto que es esta parte la que se agarra al sustrato y permite al citoesqueleto tirar del resto del célula.

En la pérdida de afinidad por las células vecinas participan las cadherinas. Las células epiteliales, por ejemplo, expresan E-cadherinas, mientras que las células mesenquimáticas, que son móviles, expresan un juego de cadherinas entre las que se encuentran las N-cadherinas, R-cadherinas y cadherina 11. Las N-cadherinas favorecen la movilidad de las células y se ha demostrado que la expresión de N-cadherina supone un cambio desde la inmovilidad a la movilidad por parte de la célula. Hay una relación entre la progresión de un cáncer y las cadherinas que se expresan en las células tumorales. Por ejemplo,

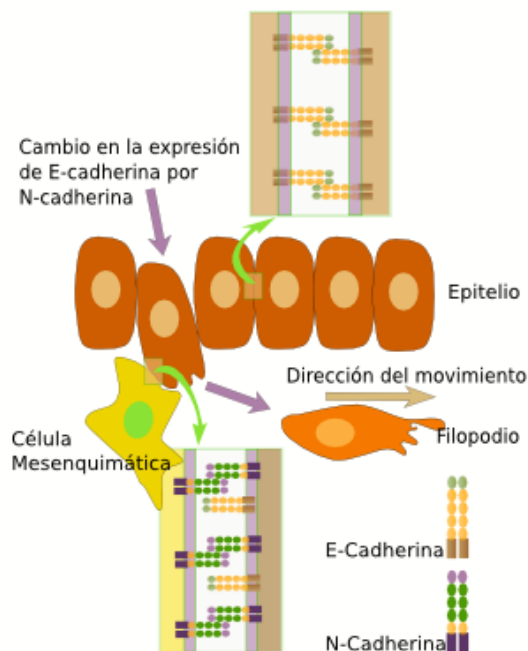


Figura 16: El cambio en la expresión del tipo de cadherina provoca que las células pierdan afinidad por sus compañeras y migren a otros lugares de mayor adhesión. Es lo que pasa con las células tumorales que provocan metástasis, cambian la expresión de E-cadherina por N-cadherina.

las células tumorales que no expresan N-cadherina no son metastásicas pero sí las que lo hacen. Esta actividad se puede provocar experimentalmente mediante la inducción de la expresión de dicha cadherina. El cambio en el tipo y número de cadherinas que una célula dispone en su membrana plasmática es una consecuencia de señales intracelulares. Las N-cadherinas, aunque no las E-cadherinas, producen también otros efectos intracelulares que favorecen la movilidad celular, además de la adhesión. Así, cuando la cadherina N está unida a su ligando, su dominio extracelular interacciona con los dominios extracelulares de los receptores de los factores de crecimiento. Esto impide una eliminación de la membrana de tales receptores y por tanto favorece la supervivencia de la célula. Las N-cadherinas también promueven la supervivencia y el crecimiento mediante la inactivación de las vías apoptóticas. Estas vías, que llevan a la muerte celular, se activan cuando las células pierden sus puntos de adhesión.

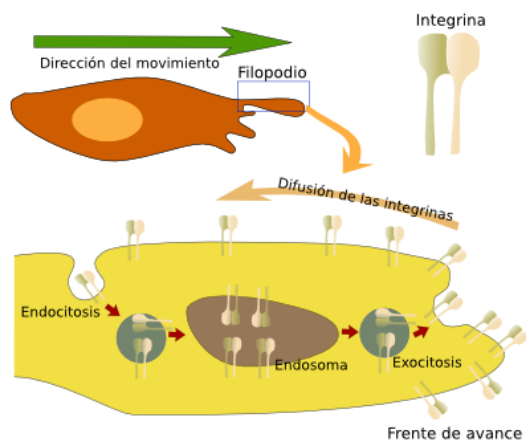


Figura 17: En el frente de avance de la célula en movimiento participa el tráfico vesicular para mantener una concentración elevada de integrinas y evitar su difusión por el resto de la membrana plasmática. Esto es más eficiente que degradar y sintetizar integrinas.

Si el cambio de moléculas de adhesión es importante para iniciar la movilidad celular, también lo es para permitir su desplazamiento. Se ha demostrado que en el frente de avance de las células que se mueven es necesario un recambio constante de las integrinas, moléculas que se unen a la matriz extracelular, y de las cadherinas, ambas situadas en la membrana plasmática. Este recambio está mediado por los endosomas tempranos y otros orgánulos que participan en el tráfico vesicular. Se ha demostrado que el tráfico vesicular de integrinas y cadherinas contribuye a promover la invasión de muchos tejidos durante la metástasis de las células cancerosas, probablemente favoreciendo el recambio y reciclado de uniones focales, que son puntos de adhesión. Este mecanismo opera también en las células normales que se desplazan en los tejidos. Antes se pensaba que la endocitosis transportaba moléculas de integrina desde la parte trasera de la célula hasta el frente de avance para permitir así la adhesión de las continuas extensiones celulares (podios) que se proyectan hacia la dirección del movimiento. Sin embargo, los experimentos indican que el tráfico vesicular y rápido reciclado de las integrinas de la membrana plasmática en la zona del frente de avance impide que estas moléculas difundan por el resto de la membrana plasmática de la célula, focalizándolos por tanto donde deben realizar su función, en el frente de avance. Este mecan-

ismo es vital para que el frente de avance explore, se adhiera y sirva de punto de apoyo para arrastrar al resto de la célula. El movimiento celular tiene que ir acompañado además por la acción de las cadherinas.

Cambios en la expresión de genes

La unión de la proteína de adhesión a su ligando es capaz de alterar la expresión génica de la célula. Numerosas proteínas citosólicas pueden interactuar con los dominios intracelulares de las moléculas de adhesión. Estas proteínas, que hacen de intermediarios entre las moléculas de adhesión y el citoesqueleto, pueden viajar al núcleo celular donde actúan como factores de transcripción o modulan la actividad de otros factores de transcripción. Esto provoca un cambio en la expresión génica. Poseen secuencias de aminoácidos que son señales que les permiten ser introducidas osacadas del núcleo por el sistema de importinas y exportinas que funciona en los poros nucleares. Sin embargo, cuando están unidas a las moléculas de adhesión estas secuencias están enmascaradas.

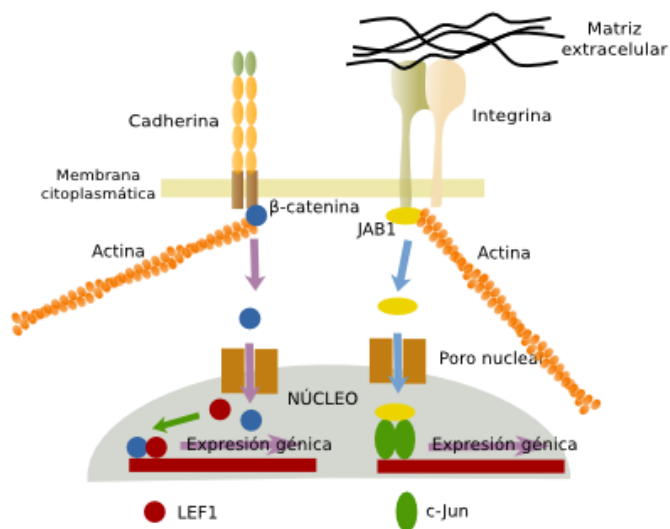


Figura 18: Las moléculas asociadas al dominio intracelular de las moléculas de adhesión pueden viajar al interior del núcleo donde afectan a la expresión génica. Esta localización depende de la cantidad y estado de unión de las moléculas de adhesión (Modificado de Aplin y Juliano, 2001)

Un primer ejemplo es la proteína denominada JAB, que se puede encontrar tanto asociada al dominio

citoplasmático de las integrinas como localizada en el interior del núcleo celular. Que alterne de un lugar a otro dependen de si la integrina está unida a su ligando o no. En el interior del núcleo JAB1 activa a los factores de transcripción c-jun, los cuales favorecen la expresión génica. Un segundo ejemplo son las β -cateninas, las cuales interactúan con el dominio citoplasmático de las E-cadherinas, pero también se encuentran en el núcleo donde se asocian con la molécula LEF-1, la cual favorece la expresión de determinados genes. En este caso parece que la unión de β -catenina a las E-cadherinas no depende del estado de unión de la E-cadherina sino de la cantidad de E-cadherinas que haya en la membrana, lo cual depende de la adhesividad general y del estado de diferenciación de la célula. Cuando hay muchas moléculas de E-cadherinas, indicio de que la célula lleva a cabo una fuerte adhesión, hay un mayor secuestro de β -catenina. Un tercer ejemplo lo encontramos en las uniones estrechas donde las moléculas ZO-1 pueden liberarse y trasladarse al núcleo donde afectan la expresión de ciertos genes, los cuales parecen ser necesarios para la reorganización y diferenciación de los epitelios.

Una de las peculiaridades de las moléculas de adhesión es que pueden afectar a otras cascadas de señalización que se dan en la célula. Por ejemplo, las cadherinas pueden interactuar con los dominios extracelulares de receptores de los factores de crecimiento, como vimos anteriormente. Esto permite que la vía que potencia el crecimiento y la supervivencia de la célula se vea modulada por su adhesividad. Otro ejemplo es la interacción de las proteínas que hacen de puente entre las moléculas de adhesión y el citoesqueleto, las cuales forman parte también de otras cascadas de señalización como es el caso de la β -catenina. Las moléculas Wnt se secretan en los tejidos y afectan a la diferenciación, proliferación y homeostasis de las células que poseen los receptores Frizzled y LRP. La vía Wnt necesita a la β -catenina para llevar a cabo su función en el interior del núcleo afectando a la expresión génica. La activación de los receptores Frizzled y LRP provoca que la β -catenina no sea fosforilada, lo cual evita su degradación. Sin embargo, la disponibilidad de β -catenina depende de su liberación desde los dominios intracelulares de las cadherinas,

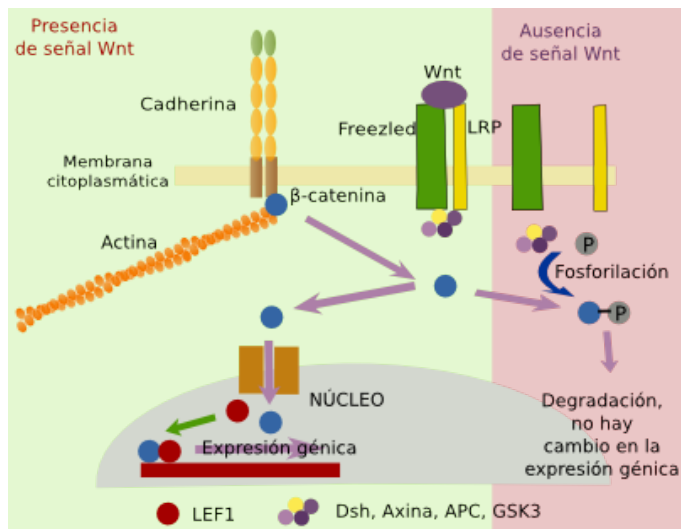


Figura 19: En el interior de la célula se producen interacciones entre las moléculas asociadas a las proteínas de adhesión y otras cascadas de señalización. Así, la β -catenina es compartida con la vía de señalización iniciada por Wnt. Nótese que es necesario que exista coordinación entre las cadherinas y la activación de la vía Wnt para que se produzcan cambios en la expresión génica. (Modificado de Gordon y Nusse, 2006)

como vimos anteriormente. Todo esto implica que las vías Wnt y la adhesión celular están conectadas gracias a una molécula común que es la β -catenina y por tanto se modulan mutuamente.

Ciclo celular

El paso por las distintas fases del ciclo celular afecta a la adhesión celular, y al contrario, la adhesión afecta al avance del ciclo celular. Así, la unión de las integrinas a sus ligandos es necesaria para avanzar desde la fase G1 a la fase S. La señal que emiten las integrinas intracelularmente actúa sinérgicamente con las producidas por los factores de crecimiento para hacer avanzar el ciclo celular. Por el contrario, la adhesión de las cadherinas inhibe este cambio de fase. En las células cancerosas estas vías de señalización en las que participan las moléculas de adhesión están inhibidas.

La unión de las integrinas a sus ligandos provoca una serie de activaciones que llevan finalmente a favorecer la síntesis y la estabilidad de la ciclina D, necesaria para la quinasa dependiente de ciclina que se encuentra en el corazón de la maquinaria molec-

ular que permite el paso a la fase S. En el caso de las cadherinas, cuando están unidas a otras cadherinas de otra célula, unen a su dominio citosólico a las moléculas α - y β -cateninas, las cuales a su vez unen filamentos de actina. Cuando las cadherinas no están unidas las β -cateninas quedan libres y pueden viajar al núcleo, como vimos anteriormente, donde provocan la expresión de la ciclina D1 y de otras proteínas que favorecen la proliferación. Estas vías no actúan por separado. Por ejemplo, la vía desencadenada por la integrina activa a una proteína Src, la cual actúa sobre una serie de proteínas que favorecen la internalización de las cadherinas y su degradación.

Durante la mitosis muchas células pierden la adherencia y se vuelven más redondeadas, pero la citocinesis y la entrada en G1 requiere que se vuelvan a unir al sustrato del entorno. En el inicio de la mitosis se fosforilan numerosas proteínas que interaccionan con los dominios citosólicos de las proteínas de adhesión, lo que contribuye a disminuir la capacidad de adhesión de la célula. Estas proteínas fosforiladas viajan al interior de la célula donde realizan funciones relacionadas con los eventos que ocurren en la mitosis. La citocinesis requiere de la acción de las integrinas, si están inactivadas no ocurre la separación de las células hijas. Se supone que son puntos de anclaje para la generación de fuerzas de tracción. Tanto cadherinas como integrinas se han relacionado con la orientación

del surco de división que separará a las dos células y también con el establecimiento de las divisiones asimétricas.

Bibliografía

Aplin AE, Juliano RL. Regulation of nucleocytoplasmic trafficking by cell adhesion receptors and the cytoskeleton. *The journal of cell biology*. 2001. 155:187-191.

Caswell P, Norman J. Endocytic transport of integrins during cell migration and invasion.. *Trends in cell biology*. 2008. 18:257-263. Gordon MD, Nusse R. Wnt signalling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *The journal of biological chemistry*. 2006. 281:22429-22433.

Hervy M, Hoffman L, Beckerle MC. From the membrane to the nucleus and back again: bifunctional focal adhesion proteins. *Current opinion in cell biology*. 2006. 18:524-532.

Hynes RO. Cell adhesion: old and new questions. *Trends in cell biology*. 1999. 12:M33-M37.

Pugacheva EN, Roegiers F, Golemis EA. Interdependence of cell attachment and cell cycle signaling. *Current opinion in cell biology*. 2006. 18:507-515.

Wheelock MJ, Shintani Y, Maeda M, Fukumoto Y, Johnson KR. Cadherin switching. *The journal of cell sciences*. 2008. 121:727-735.

7 Ácido hialurónico

Es un glicosaminoglicano, un polisacárido, no sulfatado de alto peso molecular que se encuentra en la matriz extracelular de todos los tejidos animales, siendo especialmente abundante en los tejidos conectivos, pero también en el tejido nervioso y epitelios. Fue aislado en 1934 del humor vítreo del ojo bovino. Es una molécula extremadamente larga con una gran capacidad de hidratación que aporta a los tejidos resistencia a presiones mecánicas y lubricación, pero también otras funciones relacionadas con la comunicación y diferenciación celular. Aunque se asocia con otras moléculas en la matriz extracelular no forma enlaces covalentes con ellas, lo que es una característica única entre los glicosaminoglicanos. Apareció tarde en la evolución, quizá a partir de los primeros animales cordados.

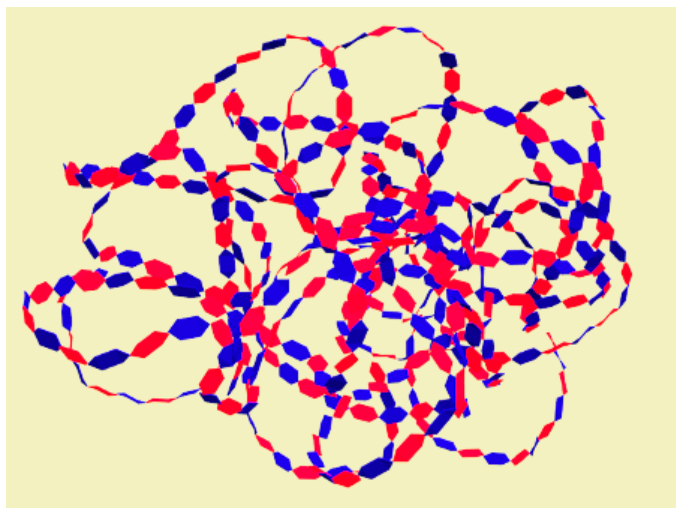


Figura 20: Esquema que quiere indicar el amplio volumen que ocupan las cadenas extremadamente largas de una molécula de ácido hialurónico.

Características moleculares

La estructura molecular del ácido hialurónico fue desentrañada en 1950. Es un polímero formado por pares de disacáridos, D-glucurónico y N-acetil glucosamina, unidos mediante enlaces alternos: (1-3)-beta-D-N-acetil glucosamina- (1-4)-beta-D-glucurónico. Algunas moléculas puede llegar a tener hasta 25000 repeticiones de dichas parejas y alcanzar los 20000 kd. En condiciones acuosas adopta

una organización plegada y globular, pero si se extendiese tirando de sus dos extremos podría llegar a medir unas 15 μm de longitud, mayor que el diámetro de un eritrocito.

El ácido hialurónico se encuentra disuelto en la matriz en forma de sal, como hialuronato. En 1972 se descubrió que el ácido hialurónico es capaz de actuar como una especie de esqueleto central al que se asocian mediante uniones electrostáticas otros proteoglicanos mediante interacciones electrostáticas. Estas moléculas son otros proteoglicanos como el agregano, versican y neurocan. Actúa como el esqueleto de un andamiaje donde se pueden unir dichos proteoglicanos. Con ello se crean redes de sacáridos enormes en la matriz extracelular. Sin embargo, al contrario que otros glicosaminoglicanos el ácido hialurónico no se une directamente mediante enlaces químicos, covalentes, a polipéptidos de la matriz extracelular, por tanto no forma proteoglicanos.

El ácido hialurónico tiene una gran capacidad de hidratación, de asociarse a moléculas de agua, puesto que posee muchas cargas negativas en su estructura molecular. Debido a su tamaño, a un pobre plegamiento de su estructura molecular y a su capacidad para unir agua, puede crear un gran espacio acuoso en su interior. La proporción de agua asociada a su estructura puede ser 1000 veces mayor que su propio peso molecular. Esto favorece la difusión de moléculas no muy voluminosas a través del espacio que crea. Sin embargo, otras moléculas de mayor volumen como algunas proteínas quedarían excluidas. Aún así, su estructura cambia constantemente de organización, con lo que la posibilidad de difusión a su través es variable.

Síntesis y degradación

Al contrario que el resto de los glicosaminoglicanos, se sintetiza en la membrana plasmática en vez de en el aparato de Golgi. Lo llevan a cabo unas enzimas de membrana denominadas sintasas del ácido hialurónico, de las que hay tres tipos en vertebrados (HSA1, HAS2, HAS3) y se expresan de forma diferencial en diferentes tejidos. La síntesis ocurre en la cara citosólica de la membrana plasmática donde se van ensamblando los monosacáridos, y a medida que se va sintetizando la cadena de ácido hialurónico va siendo

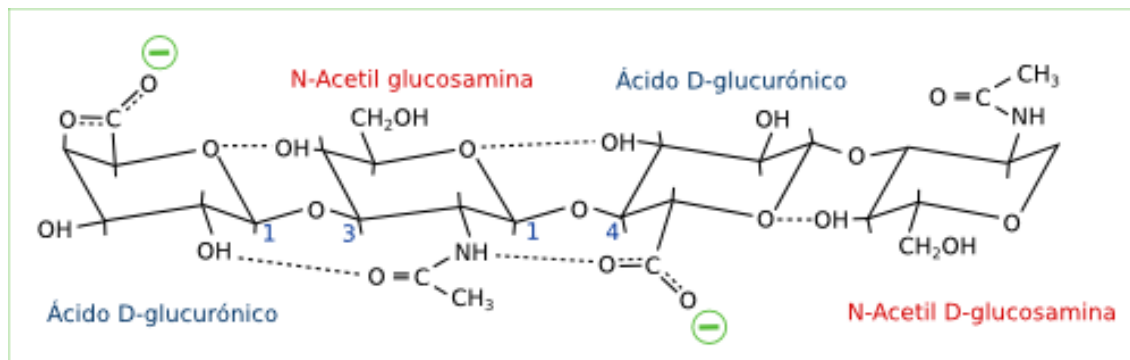


Figura 21: Esquema donde se muestran los enlaces eléctricos entre grupos de azúcares próximos que hace que la molécula de ácido hialurónico no se pliegue fácilmente. Los números en azul indican los enlaces tipo beta entre azúcares contiguos. (Modificado de Glycoforum)

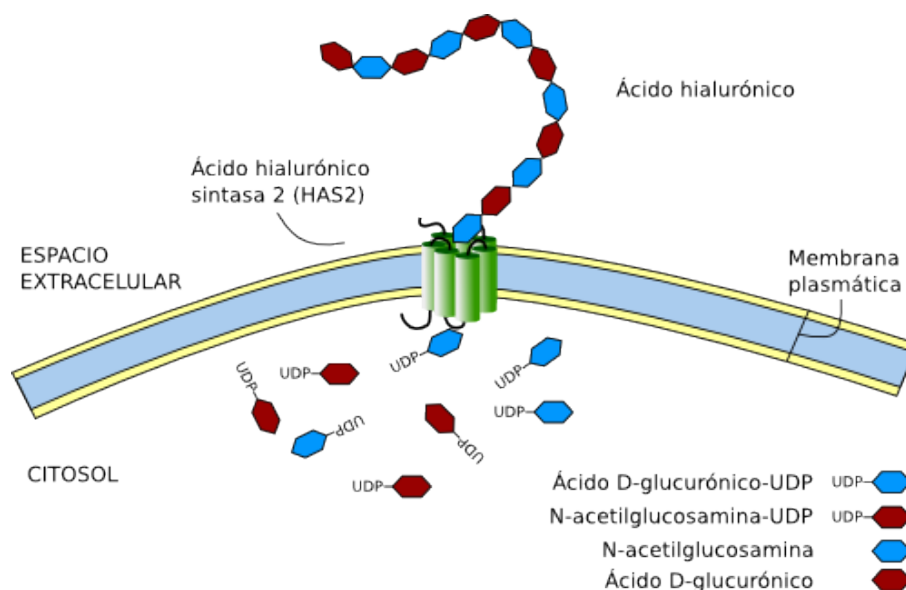


Figura 22: Esquema de la síntesis de ácido hialurónico en la membrana celular por la sintasa del ácido hialurónico (Modificado de Escudero 2009).

transerida al espacio extracelular. Aunque las tres enzimas sintetizan ácido hialurónico, la HAS2 es la que parece sintetizar las cadenas más largas. Curiosamente un gen homólogo al de la enzima HSA1 se ha encontrado también en algunas bacterias, las cuales lo sintetizan para aumentar su movilidad. Probablemente estas bacterias captaron el gen de los animales.

El metabolismo del ácido hialurónico es muy dinámico. La vida de las moléculas de ácido hialurónico puede variar entre 1 y varios días. Aproximadamente 1/3 se reemplaza cada día. Se degrada por varios tipos de enzimas: hialuronidasa, beta-D-

glucuronidasa, beta-D-N-acetil-hexosaminidasa. Las más importantes son las hialuronidasas. También se puede degradar en los lisosomas tras endocitosis mediada por receptor. En aquellos tejidos que están bien drenados por vasos linfáticos se suele eliminar ácido hialurónico en la linfa, desde donde pasa a la sangre y es degradado fundamentalmente por las células endoteliales de los capilares sinusoidales del hígado. Aproximadamente el 30 % del ácido hialurónico que se elimina lo hace en el hígado. Una parte del ácido hialurónico también se elimina en los propios nódulos linfáticos o es excretado (1 % del ácido hialurónico corporal) diariamente por los riñones.

Distribución

El ácido hialurónico es el más abundante de todos los glicosaminoglicanos. En el ratón se ha encontrado que aproximadamente la mitad del ácido hialurónico se encuentra en la piel y un 25 % en los huesos y articulaciones. El resto se distribuye entre los músculos y las vísceras. Las zonas donde está más concentrado es en el cordón umbilical, en el líquido sinovial, cuerpo vítreo y en el folículo previo a la ovulación. Es un componente importante del líquido sinovial de las articulaciones, donde aumenta la viscosidad del fluido, y en el cartílago articular. Las menores concentraciones se encuentran en el hígado y en el suero sanguíneo. Es también un componente importante en el tejido nervioso. En el cartílago, aunque no es el glicosaminoglicano más abundante, ayuda a la estabilización de los proteoglicanos de la matriz, fundamentalmente el agregano, donde forman agregados enormes que se disponen entre las fibras de colágeno.

A veces el ácido hialurónico se concentra en torno a las células. Las células tienen receptores en sus membranas denominado CD44 que pueden unir ácido hialurónico, quedando este en la periferia celular. A veces se puede detectar en el interior de las propias células.

Las funciones que lleva a cabo el ácido hialurónico están relacionadas con sus características moleculares. Debido a su capacidad para unir agua es un excelente lubricante y aporta una gran resistencia a presiones mecánicas, pero también esta propiedad le capacita para regular el balance hídrico de los tejidos y su osmolaridad. El ácido hialurónico ayuda a crear la trama de la matriz extracelular mediante sus interacciones los proteoglicanos o el colágeno. Cuando está muy concentrado puede interactuar consigo mismo creando mayas o entramados que le aportan al tejido unas propiedades visco-elásticas particulares.

Las células tienen receptores específicos para el ácido hialurónico, tales como el CD44, TSG6, RHAMM y LYUE-1. Así, más allá de sus propiedades mecánicas e hídricas, se le ha implicado como señal molecular en la regulación de la proliferación, diferenciación y migración celular. El más importante es el CD44, que se expresa en todas la mayoría de las células.

Función

La degradación del ácido hialurónico permite la permeabilización de la matriz extracelular, favoreciendo el trasiego de células. Curiosamente, los restos resultantes de la degradación del ácido hialurónico tienen carácter angiogénico e inflamatorio. Una alta concentración de ácido hialurónico en la matriz extracelular favorece la estabilidad celular e integridad tisular, mientras que la degradación favorece procesos de remodelación tisular. Es un indicio de madurez del tejido.

El ácido hialurónico es una buena herramienta en biotecnología y medicina, sobre todo en los procesos de reparación tisular y como armazón en cultivos tisulares. A esto ayuda que no es una molécula antigénica, es decir, no desencadena respuestas inmunes cuando se inocular en los tejidos. Por ejemplo, su primera aplicación médica fue en oftalmología donde se usó en inyecciones para mantener las formas de las cavidades oculares y como sustituto del humor vítreo. En la reparación de tejidos se sintetizan grandes cantidades de ácido hialurónico y por ello se usa en medicina para curar heridas. En artritis se puede inyectar directamente, también en la reparación de heridas, en cirugía de operaciones estéticas, etc. También se usa para la coadministración de fármacos.

Por otra parte se ha demostrado que su presencia es importante en los nichos de las células madre, donde estimula y la favorece la migración mediante la creación de espacios físicos para que las células se desplacen. Durante el desarrollo ayuda a la morfogénesis de estructuras embrionarias. Por ejemplo, se puede liberar desde la parte basal de los epitelios y producir la curvatura en éstos, debido a la gran cantidad de agua que atrae. Pero además favorece que los espacios intercelulares sean más transitables por las células. Por ejemplo, este proceso parece implicado en la formación embrionaria de las válvulas del corazón.

En los cultivos celulares se detecta un halo de ácido hialurónico a su alrededor de las células, secretado por ellas mismas. El papel de este halo no está claro pero parece tener dos funciones: favorecer la movilidad de la propia célula y la de protección. Este papel de protección es debido a que otras células, virus o moléculas

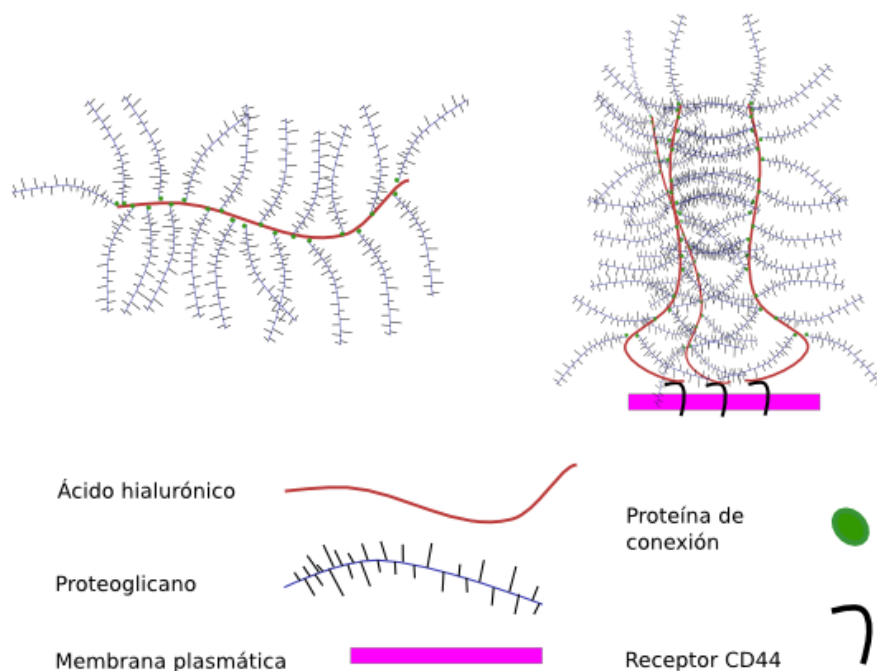


Figura 23: Esquema de la agregación del ácido hialurónico con numerosos proteoglicanos para formar estructuras moleculares enormes. A veces, estas complejos se asocian a la membrana plasmática gracias a los receptores CD44, que reconocen al ácido hialurónico (modificado de Glycoforum).

grandes no pueden atravesar dicho halo.

Bibliografía

Csoka AB, Stern R.. Hypotheses on the evolution of hyaluronan: a highly ironic acid. 2013. *Glycobiology* 23:398-411. Escudero D.. HAS2 (hyaluronan synthase 2). 2009. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Sitio web.

Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. 2008. *Vet-*

erinarni Medicina 53:397-411.

Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG.. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. 1997. *Journal of internal medicine* 242:27-33.

Laurent TC, Fraser JR.. Hyaluronan. 1992. *The FASEB Journal* 6:2397-2404.

Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J.. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. 2008. *Vet-*

8 Pared celular

Una de las características más distintivas de las células de las plantas respecto a las de los animales es la pared celular, que algunos autores consideran como la matriz extracelular de las plantas. Es la estructura que vio y dibujó R. Hook cuando dio nombre a la célula. La pared celular se sitúa externamente a la membrana plasmática, se sintetiza por la propia célula y está formada fundamentalmente por celulosa, además de otros polisacáridos y glicoproteínas. Distintos tipos celulares presentan diferencias en composición y organización en su pared celular dependiendo de la función que estén desarrollando. De hecho, los diferentes tipos celulares de las plantas se pueden identificar por las características de su pared celular.

La pared celular tiene una función mecánica. Es la responsable de la forma y tamaño a las células de las plantas y a su vez la estructura que las protege y las mantiene a modo de exoesqueleto. Como consecuencia, también es responsable de la rigidez de la planta para mantener erguidas sus estructuras aéreas y los órganos que la forman. Otra de sus funciones principales es ser medio de comunicación y transporte de moléculas y agua entre las células, tanto entre las próximas como las alejadas. También participa en la lucha contra patógenos y es capaz de desencadenar respuestas de defensa, o dar textura a los tejidos de los frutos. Morfológicamente la pared está formada por capas o láminas. Todas las células tienen al menos dos: lámina media y pared primaria. La lámina media se sintetiza y comparte por las células que son contiguas entre sí, mientras que la pared primaria se sintetiza y pertenece a cada célula. En algunas células se deposita una tercera capa más gruesa denominada pared secundaria. La mayor parte de la madera de los árboles es pared celular secundaria.

Lámina media

La capa más externa de la pared celular y la primera en formarse es la lámina media. Actúa como un pegamento que une a las células vecinas. Es la única capa que se sintetiza y es compartida por las dos células contiguas. Tiene un aspecto amorfo y es muy delgada, su grosor está próximo al límite de resolución del microscopio óptico. Pero incluso con el microscopio

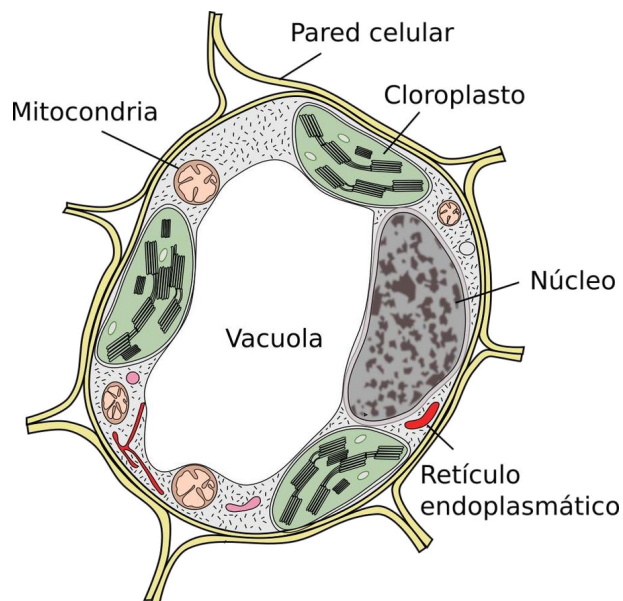


Figura 24: Esquema de una célula parenquimática típica con su pared celular primaria.

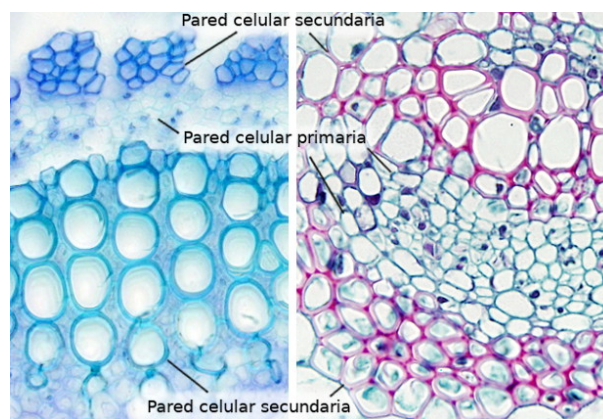


Figura 25: Imágenes de células con pared celular primaria y con pared celular secundaria (éstas también tienen pared celular primaria, aunque no es visible). Ambas tienen lámina media, que no se distingue. Corresponden a vasos conductores: la de la izquierda teñida con azul de toluidina y la de la derecha con safranina - verde rápido.

electrónico no se presenta como una capa muy bien delimitada. En algunos tejidos hay espacios intercelulares y por tanto láminas medias con una de sus superficies libres. La lámina media está formada principalmente por pectinas, aunque puede lignificarse en aquellas células que tienen pared celular secundaria.

Pared celular primaria

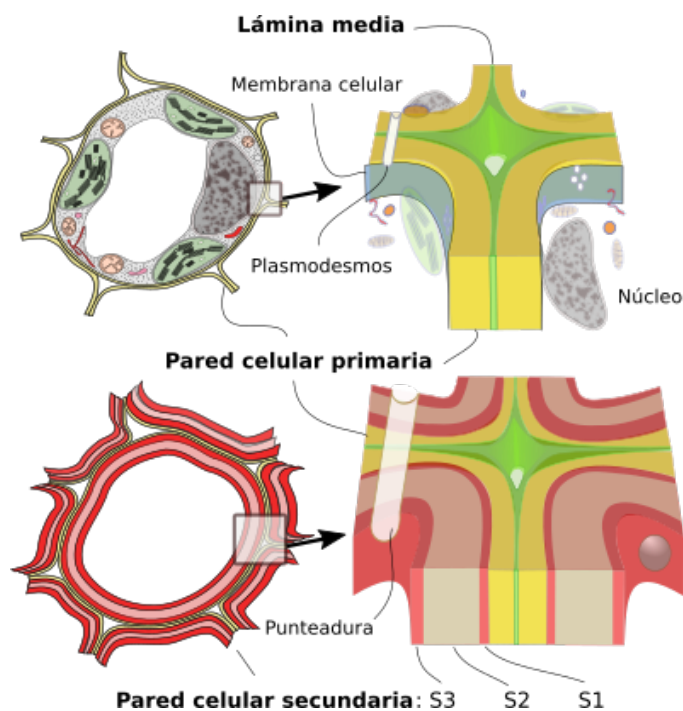


Figura 26: Esquema de la pared celular primaria y secundaria. S1, S2 y S3 son capas de la pared celular secundaria.

La pared celular primaria es la primera capa claramente visible de la pared celular y se localiza entre la membrana plasmática y la lámina media o, en algunas células, entre la pared secundaria y la lámina media. Es la responsable de la forma y tamaño inicial de la célula vegetal, y determina sus posteriores cambios de forma y tamaño. Aparece en todas las células vegetales y se origina durante la división celular, pero también se sintetiza pared celular primaria durante el crecimiento en tamaño de las células. Además, durante toda la vida de la célula hay un reciclado con degradación y síntesis de los componentes de la pared celular primaria. En las células metabólicamente activas, secretoras, o con capacidad de división, se mantiene como único componente de la pared celular, además de la lámina media. Las células detienen su crecimiento cuando las paredes celulares primarias se vuelven rígidas, lo cual puede ser por un cambio en su composición.

La pared celular es una barrera a la libre difusión de moléculas entre células, desde luego es mucho menos permisiva que la matriz extracelular de los animales. Sin embargo, las células necesitan comunicarse entre

sí. Para ello, las células vegetales crean conductos que atraviesan las paredes celulares y que permiten la comunicación directa entre citoplasmas adyacentes. Estos conductos se denominan plasmodesmos. Con muy pocas excepciones, todas las células de una planta están conectadas con sus vecinas mediante plasmodesmos. Esta conexión es literal, es decir, las membranas plasmáticas de células vecinas son continuas entre sí, por lo que podríamos decir que una planta es un gran sincitio. Los plasmodesmos pueden aparecer concentrados en ciertas áreas de la pared celular formando lo que se denominan campos de poros primarios, que forman unas depresiones en la pared celular puesto que el grosor de ésta es menor.

En las paredes celulares primarias también hay zonas con una delgadez mayor de la pared celular primaria, aunque no se producen interrupciones en ella, denominadas punteaduras primarias, que pueden aparecer aisladas o agrupadas en áreas denominadas campos de punteaduras primarias. Los plasmodesmos se concentran normalmente en los campos de punteaduras primarias

Composición

La pared celular primaria está compuesta, considerando el peso seco, por un 25-30 % de celulosa, un 30 % de hemicelulosa, un 35 % de pectinas y 1-5 % de

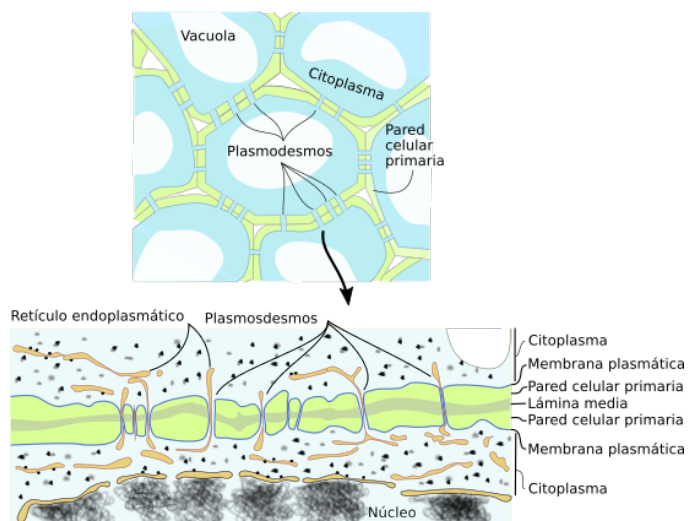


Figura 27: Plasmodesmos en la pared celular primaria. En la parte de abajo de muestra un dibujo de una sección de microscopía electrónica.

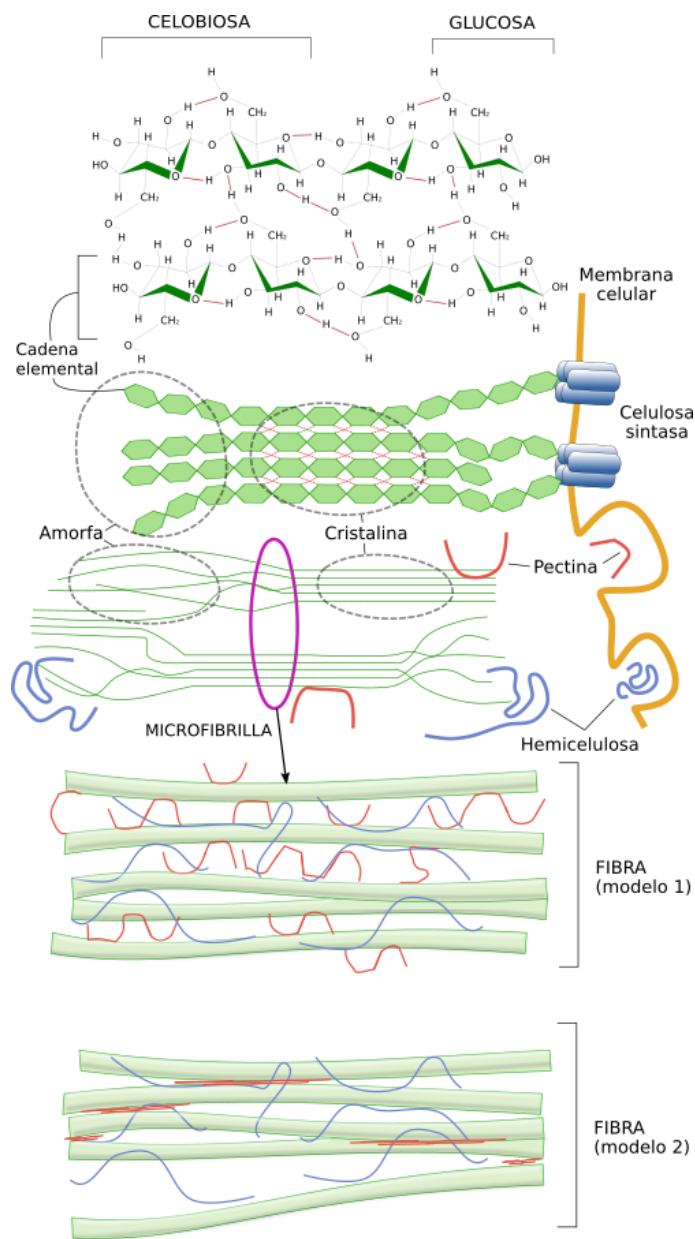


Figura 28: Organización de las moléculas de celulosa. Las glicoproteínas no se han representado. La organización detallada de las microfibrillas de celulosa no se ha resuelto todavía y se proponen dos modelos. En uno de ellos (modelo 2) las pectinas juegan un papel preponderante.

glicoproteínas. La proporción y tipos de componentes que forman las paredes celulares primarias varía entre tipos celulares. Se ha estimado que son necesarios más de 2000 genes para la síntesis y remodelación de la pared celular primaria.

Las células con pared celular primaria son normalmente metabólicamente activas. Normalmente la

pared celular primaria es delgada, en torno a $0,1 \mu\text{m}$ de espesor. También las células que desarrollan pared celular secundaria suelen tener pared celular primaria delgada. Sólo algunas células consiguen paredes celulares primarias gruesas, como algunas células del endospermo y del colénquima. En cualquier caso el grosor puede cambiar según las condiciones en las que se encuentre la célula. En la pared celular primaria

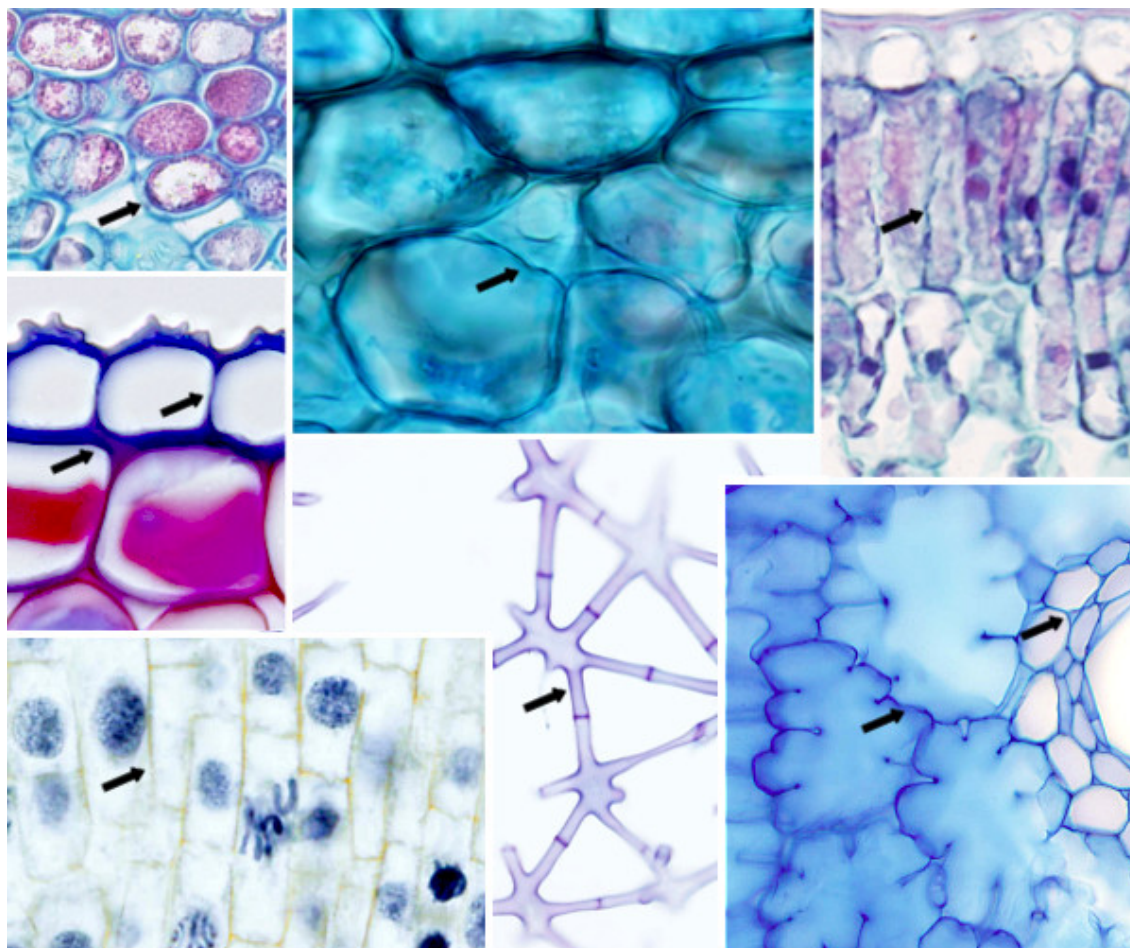


Figura 29: Paredes celulares primarias (flechas) en diferentes tejidos. La forma y tamaño de las células están condicionados por su pared celular.

hay poros (no confundir con los plasmodesmos) con diámetro que va de 4 a 8 nm, por lo que permiten el paso de agua, iones y pequeñas moléculas como azúcares y aminoácidos, y hormonas.

Celulosa. La celulosa es el principal componente de las paredes vegetales. Es un polisacárido lineal formado por monómeros de glucosa unidos mediante enlaces tipo $\beta(1-4)$. La fórmula es $(C_6H_{10}O_5)_n$, donde n puede ser mayor a 500 por cadena de polisacárido. Las largas moléculas de celulosa se asocian entre sí mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals para formar estructuras denominadas microfibrillas de celulosa, formadas por unas 50 moléculas de celulosa orientadas con la misma polaridad. Las microfibrillas se asocian entre sí mediante enlaces formados entre ellas y por otros glúcidos, principalmente

la hemicelulosa y las pectinas, que resultan en las fibrillas y fibras de celulosa, visibles al microscopio óptico. Las fibras de celulosa pueden medir unas $0.5 \mu\text{m}$ de diámetro y de 4 a $7 \mu\text{m}$ de longitud. La resistencia de las fibras de celulosa es similar a la del acero y las uniones entre las moléculas de celulosa mediante puentes de hidrógeno hacen que las microfibrillas de celulosa tengan unas propiedades cristalinas en algunas regiones, mientras que el resto adquiere propiedades paracristalinas.

Al igual que ocurre con el hialuronato (ácido hialurónico), la celulosa se sintetiza en la membrana celular gracias a la acción de la celulosa sintasa, una proteína transmembrana con una secuencia de aminoácidos que cruza 8 veces la membrana celular. Hay unos 30 genes que codifican para distintas iso-

formas de celulosa sintasa. Esta enzima recoge las unidades de glucosa activada (UDP-glucosa) en el citosol, les hace cruzar la membrana y las enlaza en el exterior celular. Hasta 36 enzimas celulosa sintasa se unen en un punto de la membrana plasmática para formar el denominado complejo de celulosa sintasa que tiene forma de roseta, y es tan grande que se puede observar con el microscopio electrónico. Cada roseta puede sintetizar hasta 36 moléculas de glucosa simultáneamente. Las moléculas de celulosa que polimerizan próximas se unen lateralmente mediante puentes de hidrógeno. Estas moléculas nuevas de celulosa también se van asociando con las microfibrillas que ya había antes formándose pilas de estas microfibrillas, fibrillas y fibras de celulosa.

La hemicelulosa es en realidad una familia de polisacáridos de 200 a 500 monosacáridos. El tipo de hemicelulosa que aparece en la pared celular varía mucho entre tejidos y tipos celulares. Se sintetiza en el aparato de Golgi y es transportada a la membrana plasmática en vesículas, donde es liberada por exocitosis. El xyloglucano es la molécula de hemicelulosa más frecuente. Estructuralmente, la hemicelulosa es parecida a la celulosa por lo que puede establecer puentes de hidrógeno con ella. A medida que se van sintetizando las moléculas de hemicelulosa van recubriendo las microfibrillas de celulosa ayudando a la cohesión para formar fibras de celulosa.

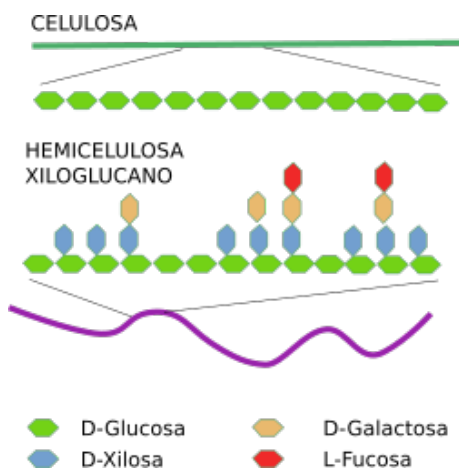


Figura 30: Composición molecular del xiloglucano, la hemicelulosa más común.

Las pectinas forman un grupo muy diverso de polisacáridos ácidos sintetizados en el aparato de

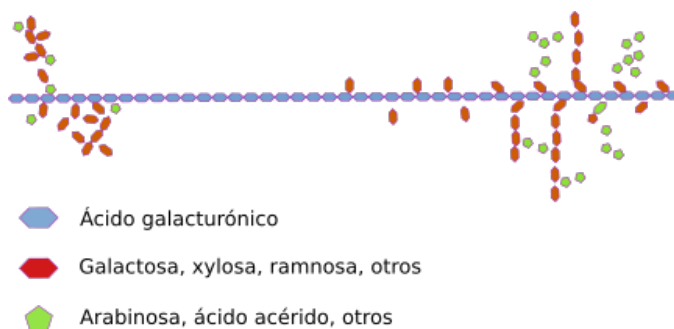


Figura 31: Esquema de una molécula de pectina (modificado de Harholt et al., 2010)

Golgi y secretados a la pared celular. En conjunto forman una estructura a modo de gel que se localiza entre las microfibrillas de celulosa. Parecen los principales responsables de la formación de los poros que permiten la difusión de moléculas pequeñas a través de la pared primaria. Las pectinas son más abundantes en las dicotiledóneas que en las monocotiledóneas. Por ejemplo, las gramíneas contienen sólo trazas de pectinas. Las pectinas parecen ausentes en las paredes celulares secundarias (ver más abajo).

Las glicoproteínas de la pared celular suelen ser ricas en prolina, hidroxiprolina y glicina, aminoácidos que se encuentran en secuencias muy repetidas. El tipo de glicoproteína suele variar mucho entre tipos celulares. Una de las glicoproteínas más comunes es la extensina, que es rica en prolinas. Las glicoproteínas tienen una aparente función estructural, aunque también hay enzimas como las peroxidasas, lacasas, fosfatasas, celulasas, pectidasas, entre otras.

La calosa es una sustancia que se deposita entre la membrana celular y la pared celular, luego no se puede considerar estrictamente como un componente de la pared celular primaria. Se localiza sobre todo rodeando las aberturas de los plasmodesmos (ver figura). La calosa se sintetiza, se libera y se deposita en respuesta a estrés celular, bien por heridas o por patógenos, y su misión es obliterar el canal del plasmodesmo y cortar o disminuir la comunicación entre células vecinas. También aparece en otros lugares con funciones menos claras, como en los tubos polínicos o en las placas de división celular.

Algunas células especializadas tienen otras

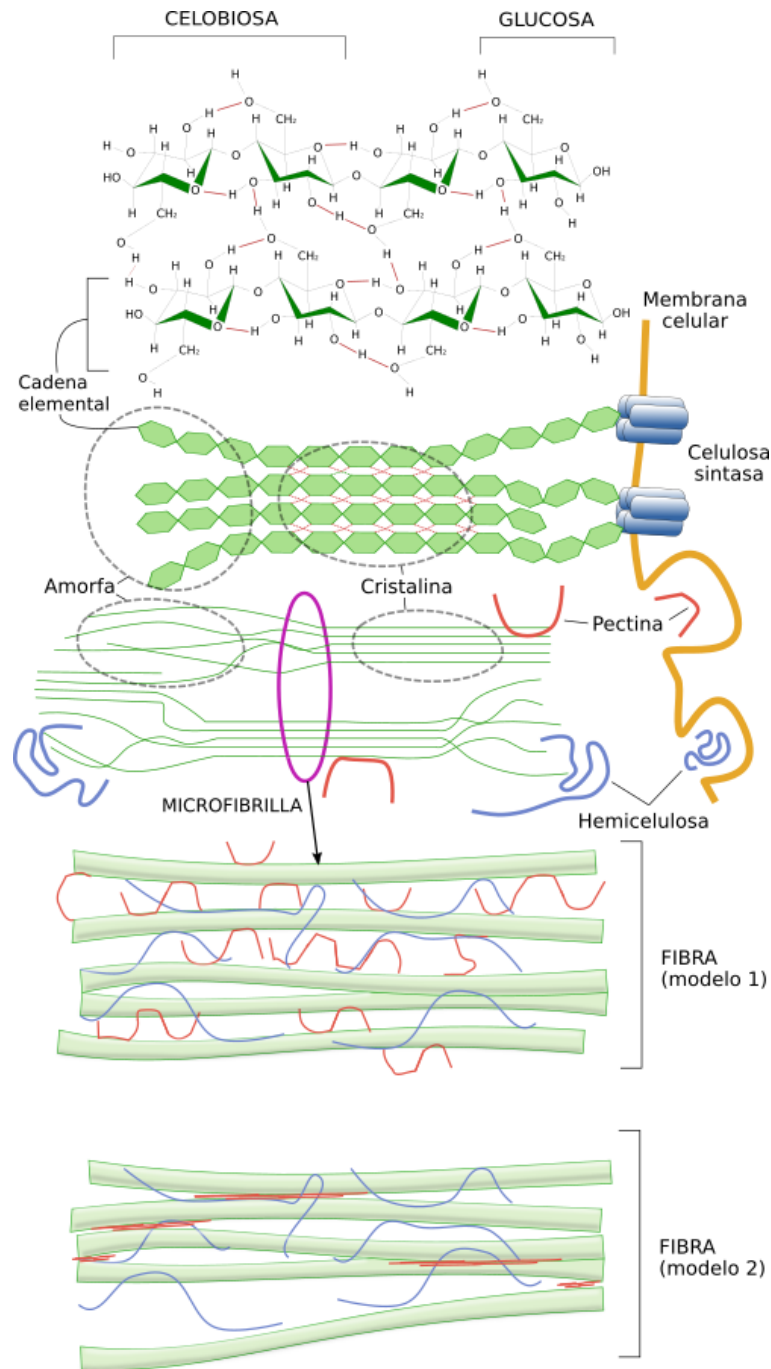


Figura 32: Organización de las moléculas de celulosa. Las glicoproteínas no se han representado. La organización detallada de las microfibrillas de celulosa no se ha resuelto todavía y se proponen dos modelos. En uno de ellos (modelo 2) las pectinas juegan un papel preponderante.

moléculas particulares. Por ejemplo, en la superficie libre de las células epidérmicas se deposita la molécula cutina y ceras que forman una estructura denominada cutícula (ver figura). Esta capa, que

puede llegar a ser muy gruesa, evita la pérdida de agua y protege frente a patógenos. La suberina se deposita en la pared celular de otras células como las del súber o corcho de la peridermis, en la endodermis

de la raíz y en células que envuelven algunos nervios de las hojas. La suberina tiene dos dominios, uno se inserta en la pared primaria y el otro queda entre la pared primaria y la membrana celular.

Se puede decir que la pared celular primaria es una armazón de microfibrillas de celulosa, conectadas por moléculas de hemicelulosa y embebidas en una matriz de pectinas. La organización tridimensional de celulosa, hemicelulosa y pectinas no está clara todavía. Se han propuesto varios modelos y el más citado presupone que las moléculas de hemicelulosa se unen estrechamente a las de celulosa por puentes de hidrógeno. Sin embargo, recientemente se ha visto que la hemicelulosa no tiene tantas conexiones con la celulosa como se pensaba y que las pectinas parecen jugar un papel más importante en la compactación de la pared celular. Por ejemplo, parece que las pectinas tienen más enlaces con la celulosa que la hemicelulosa con la celulosa. La pectinas ayudan a la hidratación de la pared celular primaria.

Crecimiento celular

Cuando la pared celular crece hay que distinguir entre crecimiento en grosor (deposición de sucesivas capas) e incremento en longitud, cuando la pared celular incrementa su superficie y la célula aumenta su tamaño. El crecimiento de las plantas es sobre todo por crecimiento del tamaño celular, el cual se produce por la fuerza de la presión hidrostática, es decir, por la fuerza que ejerce el agua desde dentro de la célula hacia afuera sobre la pared celular primaria. Aunque depende del tipo celular, las células pueden crecer hasta 10 veces su tamaño. En algunos casos hasta 100 veces.

Las células pueden crecer de manera homotrópica, toda la superficie de la pared celular se expande aunque puede ser a diferentes tasas, o heterotrópica, sólo una parte de la superficie de la pared celular se expande (por ejemplo en los tubos polínicos, o en los tricomas). Una célula crece hacia donde menos resistencia encuentre, lo cual depende de la resistencia que oponga la pared celular. Esto condiciona hacia dónde crecerá la célula de la planta, lo que determinará, por ejemplo, la forma de los tallos y hojas, o que crezcan hacia una fuente de luz o no. La resistencia de la pared celular primaria está determinada por la ori-

entación de las fibras de celulosa y por la consistencia del conjunto de la pared celular primaria.

La pared celular primaria es anisotrópica, una consecuencia de la orientación irregular de las fibras de celulosa. Estas fibras son más cortas y más irregulares que en la pared celular secundaria (ver más abajo). Normalmente esta orientación irregular se da en células que crecen o han crecido en todas direcciones. Cuando una célula se expande en una dirección preferente las microfibrillas de celulosa se orientan perpendiculares, a modo de anillos, respecto al eje de crecimiento, y las externas, que ya estaban, se disponen longitudinales a ese eje. Es normal encontrar capas en la pared celular primaria donde las microfibrillas se orientan de manera helicoidal y con una cierta rotación de ángulo respecto a las capas próximas.

Un aspecto interesante de la síntesis de pared celular primaria es cómo la célula consigue orientar las moléculas y microfibrillas de celulosa, ya que esto determinará la orientación de las fibrillas y fibras de celulosa. La orientación de las moléculas de celulosa está condicionada por su síntesis y por cómo se van depositando sobre la membrana plasmática, lo que está determinado por los espacios por los que se puede mover por la membrana plasmática el complejo enzimático que la sintetiza: la roseta de celulosa sintasa. Una teoría sugiere que este movimiento depende de la orientación de los microtúbulos corticales que se localizan justo debajo de la membrana plasmática, en el citosol. Estos microtúbulos actúan como barreras que no pueden ser cruzadas por las rosetas de celulosa sintasa. Las enzimas se desplazan por la membrana impulsadas por los polímeros de celulosa que van sintetizando pero sólo hacia donde les permiten los microtúbulos. De esta manera, despolimerizando y polimerizando microtúbulos de nuevo, la célula puede controlar la orientación de las fibras de celulosa. Se ha demostrado que los microtúbulos pueden reordenarse en cuestión de minutos para acomodar estos cambios de orientación. Otros factores extracelulares e intracelulares pueden condicionar también la dirección del movimiento de estos complejos enzimáticos.

La consistencia de la pared celular condiciona también cómo va a crecer la célula. Se ha de pro-

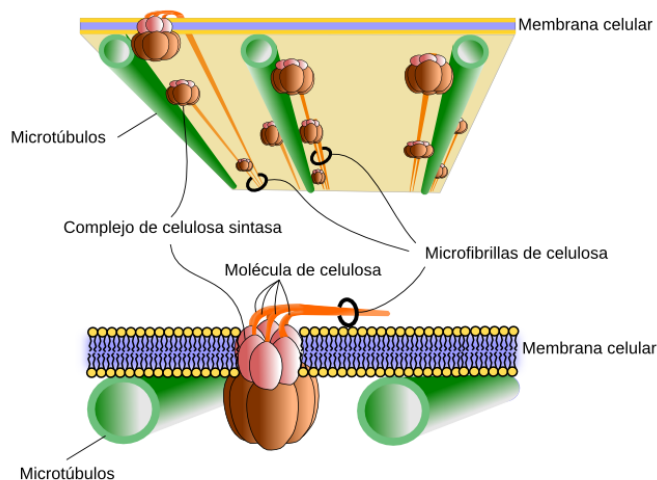


Figura 33: Síntesis y orientación de las fibrillas de celulosa guiada por los microtúbulos. Los complejos sintetizadores de celulosa se desplazan a medida que van sintetizando la celulosa siguiendo los trayectos marcados por los microtúbulos (Modificado de McFarlane et al., 2014)

ducir un reblandecimiento o relajación de la pared celular mediante secreción de sustancias a determinadas zonas de la pared. Se ha observado que ésta se hace más blanda en determinados lugares mediante la modificación química de las pectinas y por acidificación, y es en estos lugares donde también se encuentra menos resistencia y por tanto por donde crece la célula.

Las pectinas juegan un papel importante en la relajación de la pared celular para el crecimiento. Pueden hidratarse mucho aportando plasticidad a la pared. En concreto, durante el crecimiento se liberan enzimas que cambia la forma molecular de las pectinas inicialmente liberadas o se liberan directamente diferentes tipos de pectinas. Todo ello lleva a una relajación de la pared celular y favorece el crecimiento celular. El calcio es importante para las pectinas puesto que favorece la unión entre ellas, y se libera tras la elongación de la célula. Por ejemplo, las paredes de las células meristemáticas son pobres en calcio.

La auxina, una hormona vegetal, provoca acidificación de pared celular y su relajación mediante la activación de las expansinas, la metil-esterasa de la pectina y las endoglucanasas. Las expansinas no tienen actividad enzimática y su efecto parece difi-

cultar los enlaces de hidrógeno, mientras que las endoglucanasas disminuyen el número de enlaces entre celulosa-celulosa y celulosa-hemicelulosa.

Aunque los microtúbulos parecen implicados en determinar cómo crece una célula, se ha encontrado que el crecimiento no uniforme (anisótropo) empieza a detectarse incluso antes de que ocurra la orientación de las fibras de celulosa. Antes de la organización de los microtúbulos y de la orientación de las fibras de celulosa se produce una alteración local o irregular de las pectinas. Por tanto, el inicio del crecimiento heterótropo no se iniciaría con la reorientación de los microtúbulos, sino con la modificación de las pectinas. Incluso se sugiere que la orientación de los microtúbulos sería una consecuencia de la alteración de las pectinas y por tanto una respuesta secundaria.

Pared celular secundaria

Aquellas células que tienen la misión de soporte y aquellas conductoras que forman parte del xilema desarrollan una capa de pared adicional denominada pared celular secundaria. Se deposita entre la membrana plasmática y la pared celular primaria y el proceso supone la síntesis de numerosas capas de fibras de celulosa que se van añadiendo una detrás de otra por un mecanismo denominado aposición. La síntesis de la pared celular secundaria comienza durante la fase final del crecimiento y extensión de la pared celular primaria. Una vez sintetizada la pared celular las células mueren por apoptosis. Probablemente son uno de los pocos tipos celulares cuya función se realiza cuando mueren: resistencia mecánica y transporte de savia. Las plantas que crecen en grosor y altura necesitan un gran soporte y desarrollan lo que denominamos madera. La pared secundaria es el principal componente de la madera.

Composición

La pared celular secundaria están compuestas sobre todo por celulosa (40-60 % de la masa seca), hemicelulosa (10-40 % del peso seco, sobre todo el xilano) y lignina (10 al 35 % del peso seco). Tiene muy pocas pectinas y carece de glicoproteínas como proteínas estructurales y enzimas, o al menos no son abundantes. La proporción de celulosa en la pared secundaria es mayor que en la primaria y también posee hemicelu-

losa en menor proporción.

Una sustancia típica de la pared celular secundaria es la lignina, que es el biopolímero más abundante en las plantas después de la celulosa. La lignina se deposita entre las microfibrillas de celulosa para dar consistencia. Esta molécula permitió a las plantas ganar una consistencia y una resistencia hasta entonces desconocida. Cuando se produce la lignificación de la pared secundaria, parte de estas moléculas pueden también depositarse en la pared celular primaria y en la lámina media. Incluso en las coníferas, la mayor cantidad de lignina se encuentra en la lámina media de las células conductoras. El armazón entrecruzado que forman estas moléculas parece favorecer la eliminación de agua de la pared y por tanto el acceso de enzimas hidrolíticas.

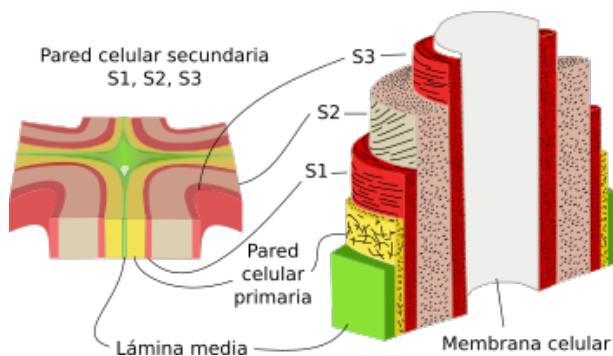


Figura 34: Orientación de las fibras de celulosa en las distintas capas de la pared celular.

La pared secundaria tienen un grosor de 2 a 10 μm , está pobremente hidratada y es rígida. Su grosor es mayor que el de la pared primaria, a veces tan grueso que oblitera el interior celular. En algunas células se pueden distinguir tres capas en la pared celular secundaria: S1, S2, y S3, cada una de ellas con orientación diferente de sus fibras de celulosa. Normalmente es la capa S2 la que varía en grosor entre tipos celulares. Las fibras de celulosa se suelen disponer de forma helicoidal. Los restos del citoplasma cuando se desarrolla la pared secundaria se adhieren a la capa S3 formando una capa denominada capa verrugosa, por lo irregular de su superficie. La deposición de pared celular secundaria no es muy regular de modo que hay interrupciones en ella. En algunas ocasiones se pueden encontrar células con una parte de su pared que es secundaria y otra parte que es primaria.

TRAQUEIDAS y TRÁQUEAS

Modificaciones de sus paredes celulares

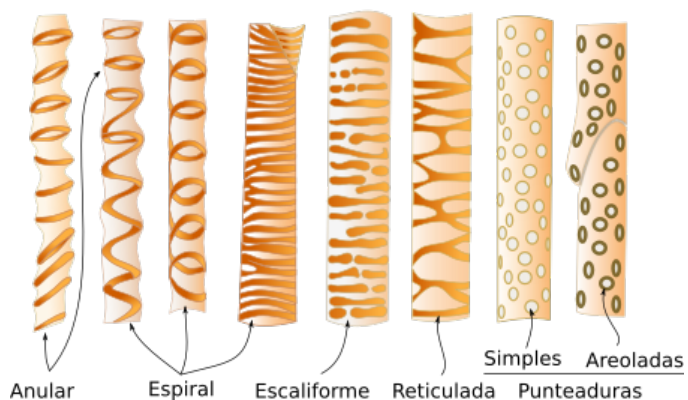


Figura 35: Esquema donde se muestran diversas formas de engrosamientos en las paredes celulares de las células conductoras del xilema.

La deposición irregular de pared celular secundaria en la superficie celular crea estructuras irregulares que son características de algunos tipos celulares. Por ejemplo, las células del protoxilema y del metaxilema presentan un engrosamiento de la pared secundaria que se disponen helicoidalmente a lo largo de la célula. Esta disposición asemeja a las tráqueas de los insectos y por ello las células conductoras del xilema se denominan elementos traqueales. Mientras que en las células del xilema secundario hay otros tipos de irregularidades.

Punteaduras

Aunque toda la célula pueda estar rodeada por pared celular secundaria, siempre hay interrupciones o canales en ella a los que se les denominan poros o punteaduras, los cuales se originan cuando se está depositando la propia pared celular secundaria. Estas punteaduras se crean simultáneamente en las dos células vecinas, quedando un canal que permite comunicar el interior de ambas células. Las dos punteaduras alineados de células vecinas están separados por una membrana delgada, denominada membrana de la punteadura, formada por la lámina media y las paredes primarias de las dos células. Las punteaduras, una o varias, se forman allí donde había punteaduras primarias en la pared celular primaria.

Las punteaduras tienen diversa morfología. Los

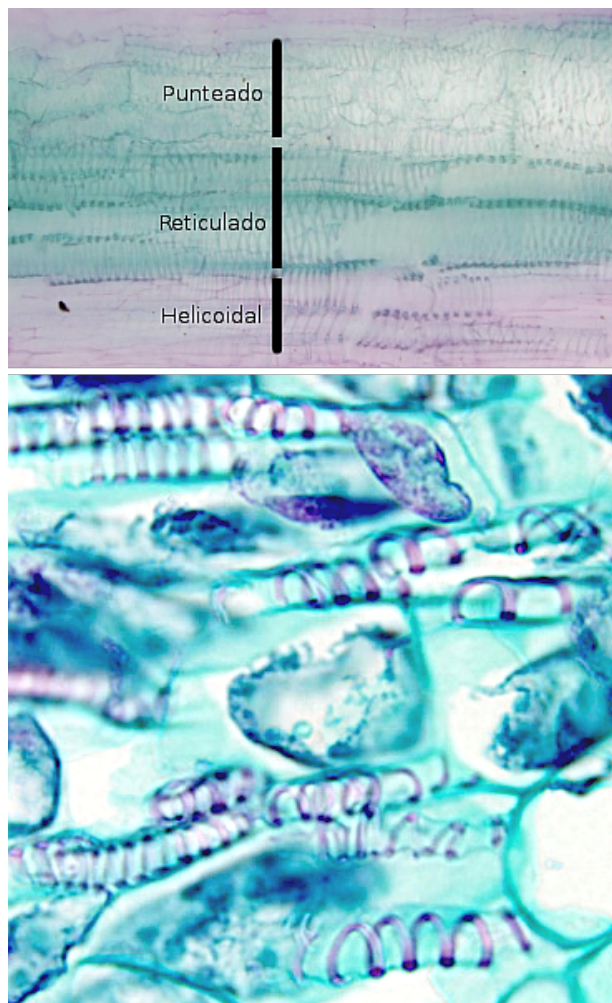


Figura 36: Engrosamientos de la pared celular secundaria. En la imagen de abajo aparecen engrosamientos helicoidales más o menos compactos.

simples son básicamente un canal que atraviesa la pared celular con un diámetro similar en toda su longitud o un poco más ancho en las aberturas. Estas punteaduras se encuentran en las células del parénquima, fibras extraxilares y esclereidas. Las punteaduras areoladas son aquellas en las que se forma un reborde en las aberturas, semiareoladas cuando sólo una abertura muestra el reborde (típicamente establecidos entre células conductoras y acompañantes) y areoladas con toro son aquellas en las que en la lámina media hay un engrosamiento de la pared primaria denominado toro, que actúa como válvula. Las punteaduras areoladas con toro están ausentes de las plantas con flores. Por otro lado

hay punteaduras denominadas ciegas cuando la punteadura se abre al espacio intercelular.

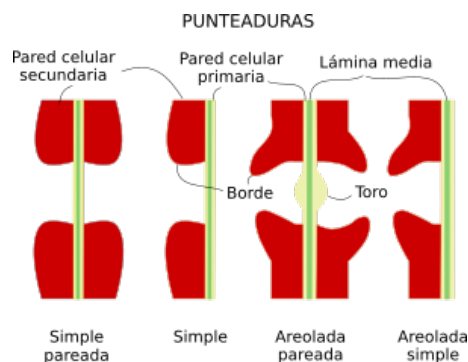


Figura 37: Principales morfologías de punteaduras.

Formación de pared celular durante la división celular

Una célula vegetal nueva no genera toda su pared celular completamente desde cero, es decir, no nace desnuda. Cuando una célula se va a dividir, sus dos células hijas heredan toda la pared celular que produjo su progenitora excepto en aquella zona en la se separarán sus citoplasmas. La formación de esta zona de pared celular desde cero empieza en la anafase tardía de la mitosis, comenzando con ello la citocinesis o división de los citoplasmas. Lo primero que se observa durante la citocinesis de las células vegetales es el transporte de vesículas procedentes del aparato de Golgi con contenido para construir la nueva pared, fundamentalmente polisacáridos y glicoproteínas. Este transporte se da desde las dos zonas próximas a los núcleos hasta la zona intermedia donde se formarán la nueva pared. Las vesículas son transportadas por proteínas motoras a lo largo de haces de microtúbulos remanentes del huso mitótico. Hay un haz por cada núcleo y ambos haces se solapan en la zona intermedia. En esta zona de división también se encuentran filamentos de actina orientados perpendicularmente a los microtúbulos. Al conjunto de microtúbulos, filamentos de actina y vesículas se le llama fragmoplasto. El fragmoplasto es la estructura que se encarga de formar la pared celular nueva. Cuando las vesículas llegan a la zona intermedia de división, donde se formará la nueva pared celular, se fusionan entre sí para formar una estructura en forma de placa que separará las dos células y que se orienta

perpendicularmente al huso mitótico. A esta placa se le llama placa celular. La placa celular crece de una manera centrífuga, es decir, primero se forma el centro de la placa y luego se va añadiendo más material en los bordes de manera que crece en extensión, pero no en grosor. El fragmoplasto entonces adopta, por despolimerización y polimerización de microtúbulos nuevos, una forma anular y las vesículas se van añadiendo en la periferia de la placa celular.

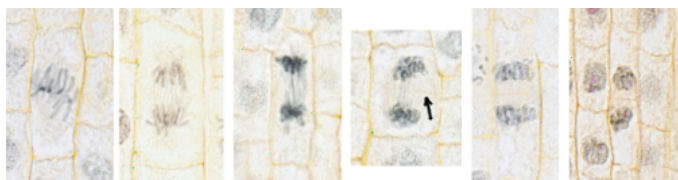


Figura 38: Distintas fases de la mitosis desde profase (izquierda) hasta telofase (derecha). Se puede observar como se va creando progresivamente un pared celular nueva que separa ambos grupos de cromosomas, que formarán los núcleos de las células hijas. A esta estructura en construcción se le denomina fragmoplasto (flecha).

Los bordes de placa celular se irán extendiendo, haciendo crecer a la placa celular, hasta que entran en contacto y se fusionan con las paredes celulares paralelas al huso mitótico que ya tenía la célula madre. De esta manera, cada célula hija queda rodeada completamente por pared celular. La placa celular, con la llegada de más sustancias desde el aparato de Golgi, sobre todo sustancias pécticas, se transformará en la lámina media. Parece ser que una vez que se ha producido el contacto del borde de la placa celular con la lámina media de la célula madre es cuando se produce una transformación de placa celular en lámina media. El crecimiento de la lámina media es sobre todo centrípeta, es decir, se formará desde los bordes hasta el interior, donde comenzó a formarse la placa celular. La lámina media es la capa de la pared celular que se comparte entre las dos células hijas y ambas contribuyen a su formación. Es una capa muy fina a la que posteriormente se le irán añadiendo las demás para formar una pared celular madura. Independientemente de si la pared celular se sintetiza de nuevo o se añaden nuevas capas durante la maduración, el proceso siempre es de afuera hacia dentro, es decir, la partes más recientes siempre se encuentran más próximas a la membrana plasmática.

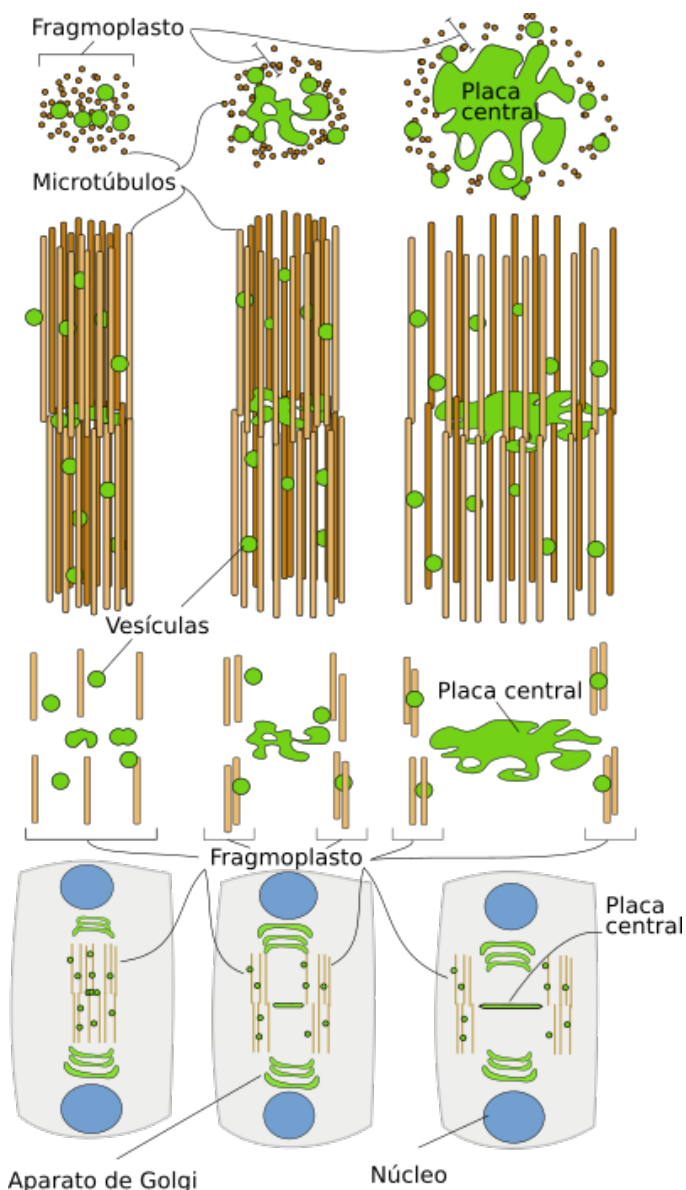


Figura 39: Formación de la nueva pared celular gracias a la actividad del fragmoplasto, que está formado por microtúbulos pertenecientes a las dos células hijas y que transportan vesículas desde el aparato de Golgi hasta la placa central. El fragmoplasto se va haciendo cada vez más periférico hasta que toca la pared original de la célula madre y la placa central se funde con dicha pared.

Un aspecto interesante de la formación de una nueva pared celular durante la citocinesis es dónde y cómo se orientará ese plano de división. Por ejemplo, si será periclinal o anticlinal, o cualquier otra disposición. La posición y orientación del plano de división, y por tanto de la placa celular, se establece

incluso antes de la formación de huso mitótico. En la mayoría de las células, antes de la formación del huso mitótico, aparece en la región cortical del citoplasma próxima a la membrana plasmática un entramado de microtúbulos, filamentos de actina y cisternas de retículo endoplasmático a modo de cinturón o anillo denominado banda de preprofase. Este anillo desaparece cuando se empieza a formar el huso mitótico. Y sin embargo, la placa celular se formará donde estaba esta banda de profase. Así, esta banda inicial condiciona la formación y orientación del huso mitótico.

Durante la citocinesis también se forman los espacios intercelulares, los cuales son importantes para la difusión de gases y almacenar sustancias de secreción. La mayoría de estos espacios se forman cuando el borde de crecimiento de la lámina media nueva llega a las proximidades de la pared celular primaria de la célula madre, esta lámina media en crecimiento se ramifica y se crean entonces dos frentes de crecimiento que atravesarán la pared celular primaria de la célula madre. Cuando estos frentes alcanzan la lámina media de la célula madre se crea un espacio rodeado por lámina media. Este espacio se convertirá en espacio intercelular. Durante la maduración de los tejidos los espacios intercelulares aumentan y son mayores en los

tejidos adultos. La forma normal es por esquizogenia, es decir, por una separación física entre células producida en primer lugar por degradación de la lámina media que permite la separación física y por un crecimiento diferencial celular posterior. Estos espacios son bien patentes en el parénquima lagunar de las hojas.

Durante la formación de la pared celular quedan atrapadas cisternas de retículo endoplasmático, las cuales inhiben la formación de pared celular y quedarán como discontinuidades, que posteriormente serán los plasmodesmos (ver página de plasmodesmos).

Bibliografía

Evert RF. 2006. *Esau's plant anatomy: meristems, cells, and tissues of the plant body: their structure, function, and development*, 3rd edition. John Wiley and Sons, Inc. ISBN: 9780471738435

Hartholt J, Suttangkakul A, Scheller HV 2010. Biosynthesis of pectin. *Plant physiology*. 153: 384-395

McFarlane HE, Döring A, Persson S. 2014. The cell biology of the cellulose synthesis. *Annual review of plant biology*. 65:69-94.

Atlas de Histología Vegetal y Animal

TEJIDOS ANIMALES

La célula
AMPLIACIONES II

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Noviembre 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs2.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Modelos de membrana	1
2	Uniones en hendidura	8
3	Autofagia	11
4	Vesículas	14
5	Transcitosis	20
6	Vesículas extracelulares	22
7	Apoptosis	25

1 Modelos de membrana

En esta página se explica cómo se ha llegado al modelo químico y físico de membrana celular con el que hoy se trabaja y se explica en los libros de texto. Actualmente la descripción de las células no se entiende sin las membranas. Las membranas no sólo establecen límites de la célula y los compartimentos intracelulares sino que multitud de funciones de las células residen en las membranas. Sin embargo, la formulación de la teoría celular se hizo sin conocimiento de la existencia de las membranas y sólo fue considerada necesaria en el siglo XX. De hecho, el concepto de membrana no fue muy popular hasta principios del siglo XX.

Inicialmente se llamó membrana a las paredes celulares más la porción citoplasmática adherida a ellas, que se observaba con dificultad con los microscopios de los siglos XVII y XVIII. Un paso importante para eliminar esa ambigüedad fue la posibilidad de que las células vegetales podían separarse de su “membrana” o pared celular. Por tanto la célula no dependía de la pared celular. Esto fue un avance importante también para poner en el mismo plano a las células animales y vegetales.

La estructura de la membrana celular, es decir, cómo se organizan las moléculas que la componen, ha ido en paralelo con el descubrimiento de dichas moléculas y sus propiedades, así como con el avance de los aparatos como el microscopio electrónico y de las técnicas experimentales en los laboratorios. Inicialmente se pensaba que las células estaban delimitadas por una capa terminal de características desconocidas, que se describía como un límite del protoplasma.

La primera propuesta sobre la composición de la membrana fue hecha por C.E. Overton en 1895. Propuso que el trasiego de moléculas entre la célula y su entorno no dependía de la pared celular. Observó que las moléculas de naturaleza lipídica entraban más fácilmente en las células que las hidrofílicas por lo que intuyó que debía existir una barrera o cubierta lipídica delimitando a la célula. Incluso llegó a proponer que estaba compuesta por colesterol y otros lípidos. C.E. Overton no fue el primero en sugerir que había un límite lipídico en la célula, ya se había mencionado ha-

cia 1880, pero sus trabajos fueron más contundentes.

Más tarde, I. Langmuir descubrió que los lípidos anfipáticos, con una parte hidrófoba y otra hidrofílica, se disponían en las superficies acuosas formando monocapas con las cabezas polares hacia la parte acuosa y la parte hidrófoba fuera del agua. Es decir, formaban una membrana de una capa de lípidos. Esta idea fue importante para interpretaciones posteriores de la membrana celular puesto que la célula poseía estos lípidos anfipáticos en forma de glicerofosfólidos y esfingolípidos. Otras líneas de investigación como la electrofisiología habían llegado a la conclusión de los axones de las células poseían electrolitos y podían crear gradientes gracias a envueltas semipermeables que podían cruzarse de manera regulada.

En torno a 1925, E. Gorter y F. Grendel, querían saber cuántos lípidos había en los eritrocitos. Se encontró que los lípidos extraídos de la membrana de los glóbulos rojos, los cuales sólo tienen la membrana plasmática, formaban una monocapa en la superficie de soluciones acuosas con un área que era el doble de la superficie estimada de la membrana del propio glóbulo rojo. Parece ser que se cometieron muchos errores cuantitativos en estos experimentos, pero, por suerte, unos compensaron a otros. Ellos encontraron una relación superficie eritrocito: superficie de lípidos extendidos de 1:2. En realidad, estudios más tardíos y precisos dan una relación de 1:1,3. Ese 0,7 que falta es debido a las proteínas, que por aquel entonces no sabía que debían incorporarse en las membranas.

De cualquier manera, el resultado que ellos obtuvieron les llevó a proponer que los glicerofosfolípidos se organizaban formando una bicapa lipídica con las cabezas polares hacia la solución acuosa, intracelular y extracelular, respectivamente, mientras que sus partes hidrófobas quedaban recluidas en su interior, a salvo del ambiente acuoso. Habían propuesto el modelo de bicapa lipídica de la membrana celular que explicaba tanto sus características físicas como químicas, y que además era termodinámicamente favorecida. Esta disposición se ajustaba más o menos al grosor de la membrana de 4 nm, estimado por H. Fricke en 1920-1930 tras medir la capacitancia de la membrana. Este modelo de bicapa lipídica fue la base para futuros ajustes y reformulaciones de orga-

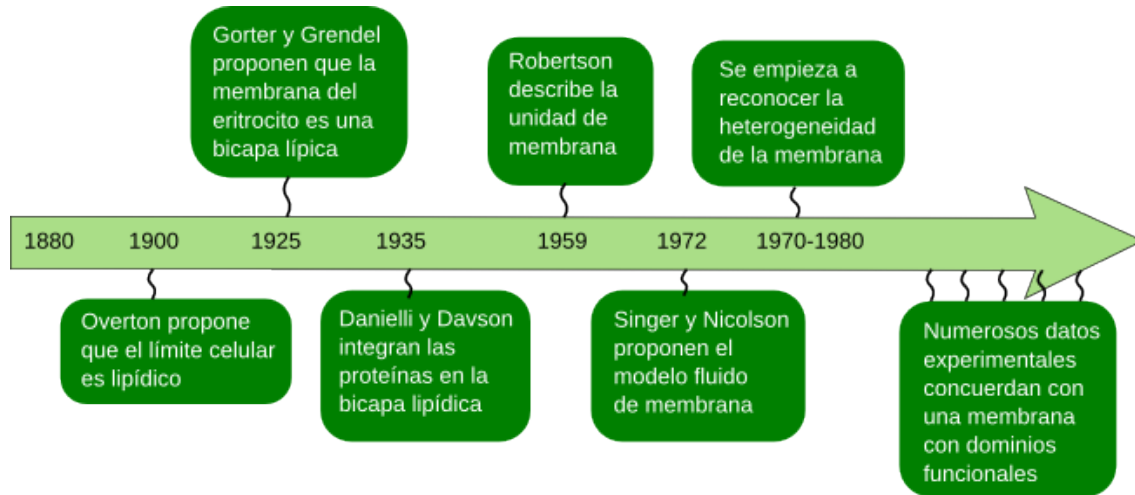


Figura 1: Principales propuestas y años aproximados en los que fueron hechas (modificado de Edidin 2003).

nización de la membrana celular.

En la década de 1930 nuevos experimentos aportaron datos acerca de las propiedades mecánicas de las membranas, los cuales no podían ser explicados simplemente con la participación de los lípidos. Éstos incluían tensión superficial, permeabilidad de solutos y resistencia eléctrica. Por ejemplo, encontraron que algunas moléculas podían cruzar las membranas más fácilmente de lo esperado por sus características químicas, lo cual implicaba que tenían algún tipo de ayuda. Así que se introdujo a las proteínas como parte de las membranas y como responsables de esos nuevos datos experimentales. H. Davdson y J.F. Danielli propusieron un modelo trilaminar de la membrana incorporando a las proteínas a la bicapa lipídica. Colocaron a las proteínas recubriendo la bicapa lipídica, es decir, tapizando ambas superficies, intentando que cumplieran las leyes termodinámicas.

Hasta que se pudieron observar las primeras muestras biológicas con el microscopio electrónico nadie pudo asegurar como estaba estructurada la membrana celular. Esto ocurrió en los años 1950. El modelo trilaminar de Davdson y Danielli se vio reforzado por las imágenes de microscopía electrónica. Aunque el microscopio electrónico apareció hacia 1930, no fue hasta 1950 que se pudieron observar membranas con nitidez. En los años 50, 60 y 70 del siglo pasado, se consiguieron imágenes de membranas cortadas transversalmente en las cuales aparecían tres

líneas: dos líneas oscuras, separadas por una zona clara. Esta imagen se observó en todas las membranas de la célula y en todas las células estudiadas. Por ello, a esta organización oscuro-claro-oscuro se le denominó unidad de membrana, y se consideró universal para cualquier membrana celular. En esta época se midió el espesor de la membrana, 6-8 nm y J.D. Robertson (1960) propuso que la zonas oscuras correspondían a las proteínas y partes hidrofílicas y la zona central clara a las cadenas de lípidos. Cuando se sintetizaron membranas artificiales y se vieron con el microscopio electrónico se comprobó que también poseían la unidad de membrana, incluso sin proteínas. El modelo de Davson y Danielli, que fue popular hasta los años 60 del siglo pasado, coexistió con otros en los que los lípidos y proteínas se colocaban en diferente disposición pero siempre proteínas cubriendo la superficie de la membrana. A pesar de ello no se explicaba muy bien como los iones y otras moléculas cargadas podían cruzar la membrana.

En 1966, Green y Benson, trabajando con liposomas de mitocondrias, descubrieron que se podían extraer trozos, subunidades, de membranas con lípidos y proteínas, luego sugirieron que los lípidos podían ser solventes de proteínas globulares. En esos mismos años también se propuso que algunas proteínas podrían incluso cruzar la membrana actuando como poros. Esto fue debido a que a medida que mejoraron las técnicas de separación de tipos de membrana se pudieron estudiar por separado sus composiciones

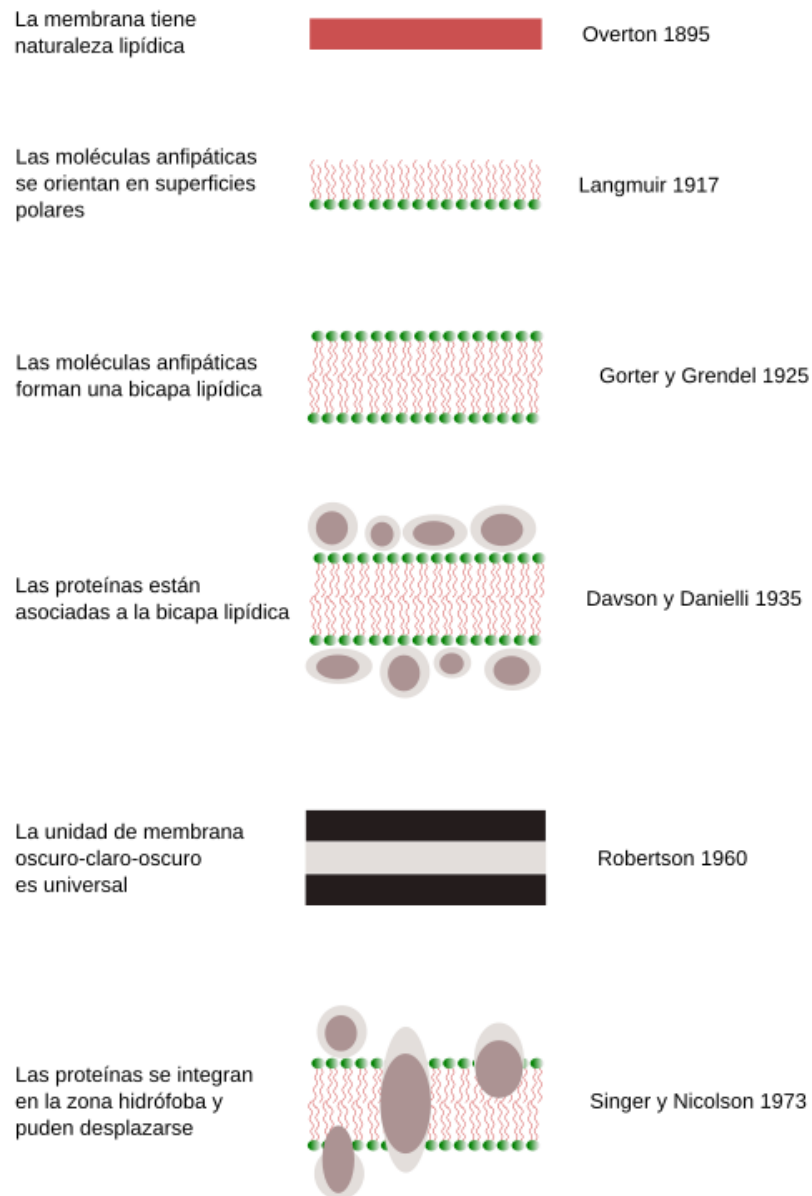


Figura 2: Principales modelos de organización de la membrana celular (modificado de Becker et al., 200).

químicas y se comprobó que era muy variable. Por ejemplo, había membranas con una tasa de lípidos respecto a las proteínas que podía variar desde el 50% al 80%. Por otro lado, muchas proteínas de membrana eran muy insolubles por lo que no se explicaba que fueran sólo periféricas en medio acuoso. Es decir, en las membranas había muchas proteínas y éstas no era probable que fueran sólo periféricas, sino que deberían formar parte de la membrana con las porciones de sus cadenas con aminoácidos localizadas entre las

cadenas de ácidos grasos y otras porciones hidrofílicas saliendo por ambos lados de la membrana. Además, desde 1945, la integración de las proteínas en la bicapa lipídica se benefició de los estudios de iones en los que se propuso que el mantenimiento de diferentes concentraciones de éstos a ambos lados de la membrana era debida a una posible bomba que los propulsaba con consumo de energía. Hacia 1965 se encontró que las ATPasas estaban asociadas a las membranas. Estas proteínas usaban ATP para mover iones, luego debían

ser transmembrana. Había otros problemas. ¿por qué unos azúcares se incorporaban a la células mejor que otros? ¿Por qué se saturaba el proceso de incorporación? Una posibilidad era la existencia de proteínas transmembrana.

En la década de los 70 del siglo pasado dos líneas de investigación mostraron evidencias de que había proteínas insertadas en las membranas. Una era el desarrollo de la microscopía electrónica de barrido. En 1963, Moor y Mühlethaller desarrollaron la técnica de criofractura para el microscopio electrónico. Y unos años más tarde se observó en el interior de las membranas unas estructuras globulares que no podían ser más que proteínas. La otra eran los estudios moleculares. En 1966 algunos trabajos indicaron que las proteínas no eran globulares, sino que podrían tener disposiciones más alargadas y que podrían insertarse en las membranas. Se podían distinguir dos dominios de la misma molécula, uno era intracelular y el otro extracelular, lo que sólo podía explicarse si dicha molécula atravesaba completamente la membrana plasmática.

En 1972, S.J. Singer y G. Nicolson (*Science* 175: 720-731), recogieron la información acumulada en la década anterior: movimiento flip-flop limitado de lípidos y nulo para las proteínas, difusión lateral de las moléculas, barrera permeable, proteínas con estructuras en alfa hélice, globulares y transmembrana, transiciones de fase de la membrana, y la necesidad que algunas enzimas tenían de los lípidos para su actividad. Con todo ello propusieron el modelo de mosaico fluido de membrana para incorporar todos estos datos nuevos (ver figura 1 de Nicolson 2014). Uno de sus grandes ventajas era que recurría a la termodinámica, fuerzas electro-químicas, para explicar la organización de la membrana. Esto suponía que no sólo explicaba sino que predecía las propiedades de la membrana. Propusieron que las membranas están formadas por proteínas embebidas en una bicapa lipídica (de ahí la palabra mosaico). Las proteínas se incorporan a la bicapa y tienen dominios intra y extracelulares. Esto es importante porque establece una vía de comunicación entre el interior y el exterior celular, bien mediante la creación de canales hidrofílicos, bien como elementos transportadores que permiten salvar la barrera de cade-

nas de ácidos grasos, o bien como receptores que transmiten la información mediante cambios de conformación de la propia estructura molecular frente a señales. A este modelo se le incorporaron posteriormente las proteínas periféricas, tanto las unidas covalentemente a la membrana como las asociadas mediante enlaces eléctricos. Singer y Nicolson ya sugirieron que la interacción entre lípidos y proteínas debía ser funcionalmente importante para la membrana. El término fluido fue otro gran avance conceptual y se propuso como consecuencia de los datos aportados por trabajos previos. H.M. McConnell y D. Chapman realizaron experimentos de resonancia magnética en los que se mostraba que las moléculas de las membranas, tanto lípidos como proteínas, no estaban estáticas sino podían moverse lateralmente en la bicapa por difusión, con lo cual la membrana se transformó en una estructura dinámica y maleable. Incluso en estos experimentos se sugirió que la membrana es asimétrica, es decir que la monocapa citosólica tenía una composición diferente a la monocapa externa.

Este modelo de mosaico fluido ha explicado los datos experimentales conseguidos con otras técnicas actuales. Así, con la llegada de los marcajes selectivos de moléculas y su observación en tiempo real con microscopía de fluorescencia se pueden observar moléculas individuales en membranas íntegras y en condiciones más o menos fisiológicas. Se puede comprobar que las moléculas no están fijas en una posición sino que pueden moverse por la bicapa lipídica. Mediante espectroscopía cuantitativa se ha observado que los movimientos son sobre todo laterales, es decir, desplazamientos como si la molécula estuviera flotando en la bicapa lipídica, pero las inversiones o cambios de una monocapa a la otra de la membrana son muy infrecuentes.

Actualmente, el modelo se ha ido modificando y ajustando a los nuevos datos experimentales, que indican que la característica preponderante de la membrana es heterogeneidad, más que fluidez. Por ejemplo, mediante el seguimiento del movimiento de moléculas en células in vivo, y posteriormente in vitro, se ha encontrado que los movimientos de las moléculas no son completamente al azar, es decir, hay restricciones al movimiento. Estas restricciones son evidentes para las proteínas, pero más reciente-

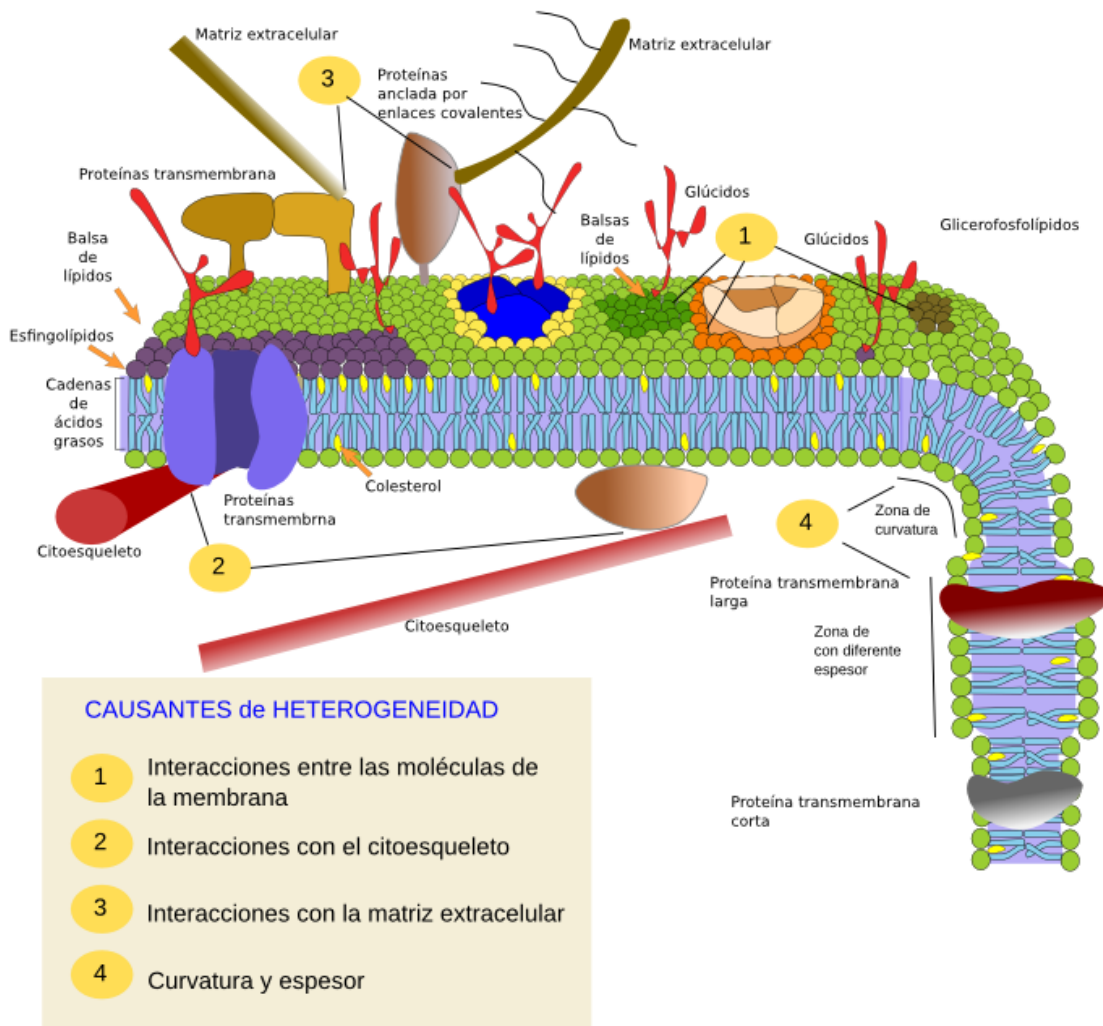


Figura 3: Modelo de membrana heterogénea, indicando las principales causas de esa heterogeneidad.

mente también se han encontrado restricciones a los lípidos, afectando principalmente a los esfingolípidos y al colesterol. Así, la membrana se ajusta al modelo de mosaico fluido en que las moléculas tienden a difundir lateralmente de forma libre, pero ese movimiento puede estar sometido a restricciones. Las restricciones a la movilidad de las moléculas de la membrana se agrupan en tres categorías: dependientes de las interacciones físico-químicas entre las propias moléculas, de las interacciones con el citoesqueleto o con la matriz extracelular y dependientes de las propiedades físicas de la propia membrana, fundamentalmente grosor y curvatura. Estas restricciones hacen que la membrana no sea homogénea sino que

las moléculas se distribuyan y agrupen en áreas de la superficie celular para formar los llamados dominios de membrana. Estos dominios tendrían una composición molecular característica que le permitirían llevar a cabo diferentes funciones. Por tanto el modelo de membrana actual está basado en el modelo de mosaico fluido, pero curiosamente, la posibilidad de difusión de las moléculas no produce una homogeneidad química de la membrana sino todo lo contrario, una heterogeneidad de dominios distribuidos por toda la extensión de la membrana. Cada uno de estos dominios, del orden de nanómetros, puede variar su posición, su número, su tamaño (pocas decenas de nanómetros de extensión), aparecer y desapare-

cer en intervalos de tiempo cortos, y todo ello según las necesidades funcionales de la célula. La fluidez, paradójicamente, favorece la formación y la dinámica de estos dominios.

Hay numerosos datos con técnicas recientes que probablemente nos harán dibujar a las membranas de manera diferente a como aparecen actualmente en la mayoría de los libros de texto.

Más proteínas Por ejemplo, en las representaciones de la membrana las proteínas están a baja concentración, dispersas y aisladas entre los lípidos. Pero las membranas están llenas de proteínas, que interaccionan entre sí, y además varían considerablemente en grosor. Hay que tener en cuenta que una membrana plasmática tipo tiene hasta un 50 % del peso de proteínas. Se estima que hay una proteína por cada 40 lípidos. Debido al pequeño tamaño de los lípidos se calcula que hay sólo de uno a dos nanómetros de distancia entre las proteínas. En realidad es muy probable que las proteínas formen grandes complejos macromoleculares, y que, mediante sus anclajes a citoesqueleto y matriz, y las interacciones entre ellas, puedan actuar como un esqueleto para las propias membranas.

Espesor irregular En cuanto al espesor de la membrana, se podría pensar que la evolución ha llegado a producir proteínas transmembrana cuyo segmento hidrófobo se ajuste al espesor de la zona de ácidos grasos de la membrana, pero esto no es así. Hay proteínas con zonas hidrófobas más largas que otras y, por tanto, para quedar protegidas dentro de la membrana los lípidos deben ajustarse para cubrirlas, lo que hará membranas más gruesas según la zona. Por otra parte tampoco se refleja que las proteínas pueden cubrir mayor superficie de membrana que la superficie de su porción intramembranosa, puesto que sus dominios externos, cubrirían una porción importante de la superficie de la membrana. Se podría asemejar a las ramas, porción extramembranosa, y el tronco, porción intramembranosa.

Superficies asimétricas Mediante el uso de microscopios de fuerza atómica se pueden estudiar las superficies de membranas del orden de nanómetros, todo ello con libre movimiento de las moléculas. El estudio de la membrana de los eritrocitos ha arrojado

datos curiosos. Por ejemplo, la superficie externa es muy lisa, lo que indica que ni el glicocálix ni el dominio extracelular de las proteínas sobresalen mucho más allá de la capa de cabezas hidrofílicas de los lípidos de membrana. La barrera externa sería una capa hidrofílica compuesta por las cabezas de los fosfolípidos, dominios proteicos extracelulares y los azúcares que se situarían entre ellas. Sin embargo, la parte interna es tiene muchos altibajos, que se achacan a los dominios intracelulares de las proteínas.

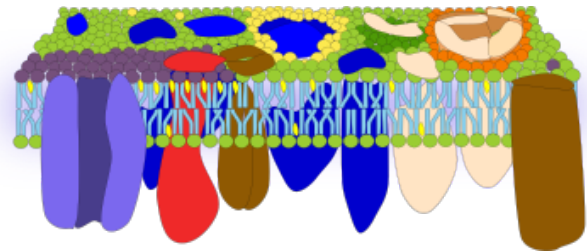


Figura 4: Modelo de membrana de eritrocito. Modificado de Wang et al., 2010.

Una aproximación similar en membranas celulares de células eucariotas ha revelado que las proteínas son muy abundantes y ocupan la mayor parte de la superficie de la membrana. El dominio proteico extracelular es de unos 4 nm, por encima de la cabeza de los lípidos. Hay tantas proteínas y tan empaquetadas que se forma una superficie muy homogénea. Se pueden detectar zonas ricas en colesterol y los azúcares parecen concentrarse en microdominios en el lado extracelular. Las proteínas transmembrana se colocan asimétricamente en la membrana, con una parte mucho mayor en el dominio citosólico. De hecho, el lado citosólico de las proteínas se extiende unos 10 a 12 nm desde las cabezas de los lípidos. Las proteínas del lado citosólico se agregan en microdominios ricos en colesterol. Estos dominios están separados unos 13 a 105 nm, y miden unos 53 nm. Hay que tener en cuenta que la capa de lípidos mide unos 4 nm de espesor, por lo que todo esto resulta en un grosor de membrana de unos 20 nm. Este modelo supone que existe un barrera protectora externa básicamente formada por proteínas. Los microdominios de las proteínas transmembrana indican que las proteínas trabajan en grupos a modo de plataformas que aumentan la probabilidad de interacción entre proteínas y por tanto la eficiencia.

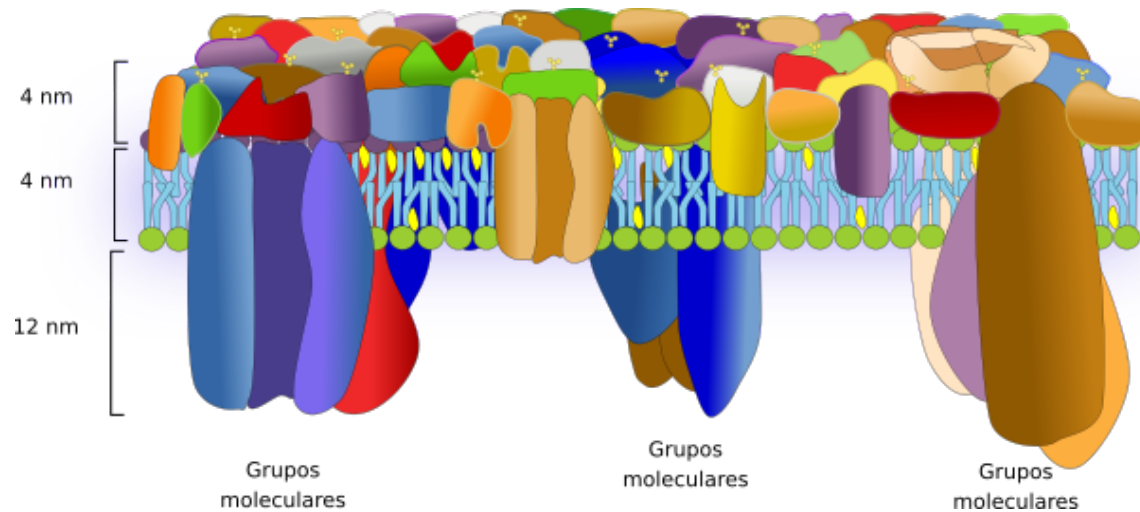


Figura 5: Modelo de membrana de una célula eucariota. Modificado de Zhao et al., 2014.

Bibliografía

Alberts A, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2007. *Molecular Biology of the Cell*. 5th edition. Garland Science. ISBN: 9780815341055.

Bagatolli LA, Ipsen JH, Simonsen AC, Mouritsen OG 2010. An outlook on organization of lipids in membranes: Searching for a realistic connection with the organization of biological membranes. *Progress in lipid research*. 49: 378–389.

Becker WM, Kleinsmith LJ, Hardin J, Raasch J. 2003. *The world of the cell*. 6th. San Francisco: Benjamin Cummings. ISBN-10: 0321716027 ISBN-13: 9780321716026.

Eddin M. 2014. Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. *Nature reviews molecular cell biology*. 9:32.

Engelman DM. 2005. Membranes are more mosaic than fluid. *Nature*. 438:578-80.

Lombard J. 2003. Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research. *Biology direct*. 4(5), 414-418. Leer el artículo

Nicolson GL. 2014. The Fluid—Mosaic Model of Membrane Structure: Still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40years. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1838(6), 1451-1466.

Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J. 2007. *Cell biology*. 2th edition. Saunders Elsevier Inc. ISBN: 978-1-4160-2255-8.

Wang H, Hao X, Shan Y, Jiang J, Cai M, Shang X 2010. Preparation of cell membranes for high resolution imaging by AFM. *Microscopy*. 110: 305-312.

Zhao W, Tian Y, Cai M, Wang F, Wu J, Gao J, Liu S, Jiang J, Jiang S, Wang H. 2014. Studying the nucleated mammalian cell membrane by single molecule approaches. *PLOSone*. 9 (5):e91595.

2 Uniones en hendidura

Las uniones en hendidura, o mejor denominadas como uniones intercelulares, son complejos moleculares a modo canales que se disponen en las membranas plasmáticas de células contiguas y que permiten la comunicación directa entre los citoplasmas de dichas células. Virtualmente todas las células de tejidos sólidos animales, aparte de por otros mecanismos, se pueden comunicar con sus vecinas mediante uniones en hendidura. Aunque estas uniones se explican tradicionalmente en el apartado de los complejos de unión, los cuales tienen una misión de adhesión, debería estudiarse junto con los mecanismos de comunicación celular, pues ésta es su principal misión. Fueron descubiertas en la década de los 60 del siglo XX con inyecciones de colorantes, los cuales se inyectaban en el interior de una célula y más tarde se podían observar en el interior de otras células contiguas. Cosa que sólo podría explicarse por una comunicación directa entre sus citoplasmas.

Morfología y estructura

En las imágenes de microscopía electrónica de transmisión las uniones en hendidura aparecen como segmentos rectos formados por dos membranas plasmáticas de células contiguas, donde el espacio intercelular está tan obliterado que no se puede observar a no ser a grandes aumentos. Este espacio intercelular varía entre 2 y 4 nm. Sin embargo, tridimensionalmente son como manchas o placas un tanto irregulares localizadas en la membrana plasmática, cuyo tamaño y forma dependen del tipo celular y del estado fisiológico en que se encuentre. Por ejemplo, en las células hepáticas pueden medir 0.3 μ m de diámetro.

Las uniones en hendidura están formadas por proteínas transmembrana que se asocian para formar canales. Estas proteínas se denominan conexinas. Se han encontrado 21 genes que codifican para conexinas diferentes en cordados. En humanos hay 21 genes para conexinas. 6 conexinas juntas forman un conexón o hemicanal, el cual se sitúa en la membrana plasmática de una célula alineado con otro hemicanal en la célula contigua, y juntos forman un canal, de unos 1,5 nm de diámetro, completo y continuo. El canal permite el paso de sustancias de bajo peso

molecular, menos de 1000 a 1200 daltons, entre ambos citoplasmas, aunque en insectos pueden ser mayores. Una zona de unión en hendidura está formada por un número variable de canales, pero se han encontrado hasta 10000 canales que implican a unas 120000 conexinas.

Función

El poro del canal permite el paso de sustancias como iones, azúcares sencillos, segundos mensajeros como el AMPc o calcio, aminoácidos, o pequeños ARNs, pero no proteínas, lípidos o moléculas largas de ARN.

Las uniones en hendidura, al permitir la libre difusión entre células vecinas, hacen posible un acoplamiento eléctrico y metabólico entre células vecinas. Por ejemplo, hay acoplamiento entre neuronas que permite sincronizar sus cambios en el potencial de membrana, además de acelerar la transmisión nerviosa, puesto que evita el proceso de liberación y transducción de neurotransmisores. Las uniones en hendidura entre neuronas forman las denominadas sinapsis eléctricas. Asimismo, las células gliales del sistema nervioso forman una red de células conectadas por uniones en hendidura. Las contracciones rítmicas del músculo cardíaco, las del útero durante el parto, del músculo liso del digestivo durante las contracciones peristálticas, o las de los músculos del iris del ojo para acomodarse a diferentes intensidades de luz, son una consecuencia del acoplamiento celular por uniones en hendidura. Otras células no excitables, como los hepatocitos o las células somáticas de los folículos ováricos están sincronizadas metabólicamente por las uniones en hendidura. La agregación plaquetaria que ocurre en las paredes de las arterias es importante para sellar los vasos sanguíneos. Las uniones en hendidura se forman entre las plaquetas adheridas a la pared arterial comunicando el interior de las plaquetas y favoreciendo una mayor adhesión entre ellas.

La permeabilidad de las uniones en hendidura puede ser modulada por la célula, mediante la expresión de diferentes tipos de conexinas. Esto depende del tipo celular y del estado de diferenciación de la célula. Las propiedades del hemicanal depende de las conexinas que lo formen, pueden ser homoméricos

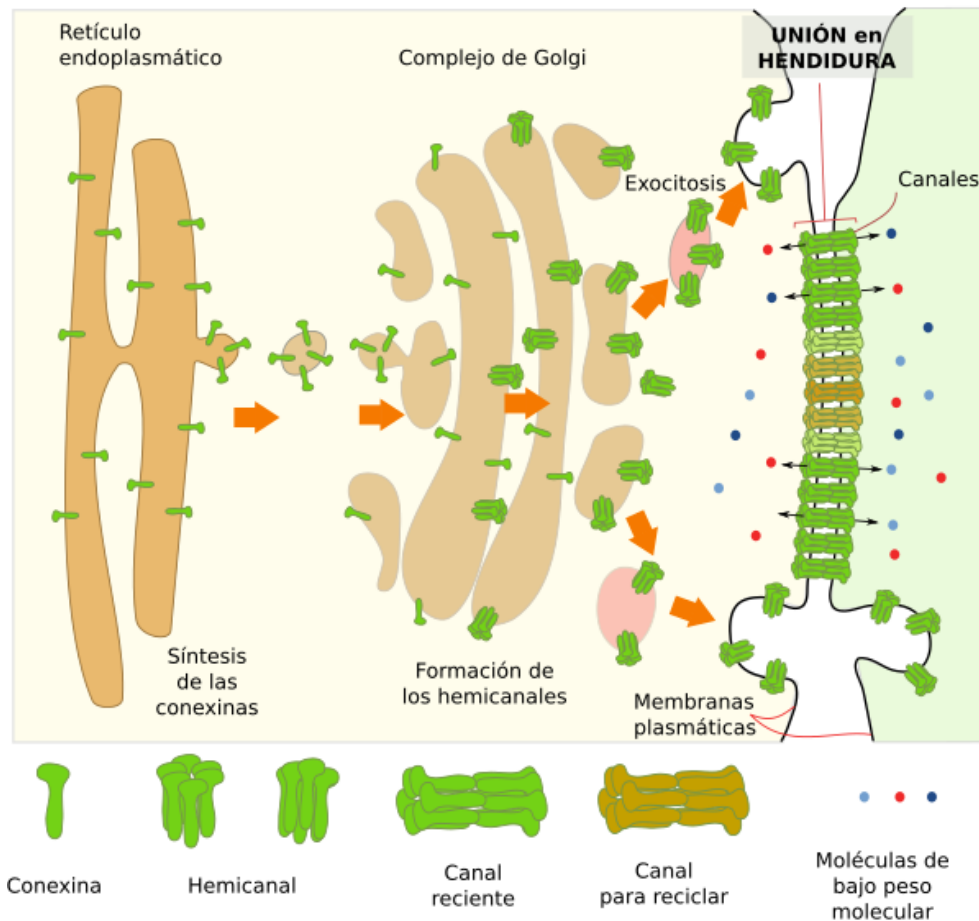


Figura 6: Síntesis, ensamblaje y formación de las uniones en hendidura. Los citoplasmas amarillento y verdoso pertenecen a células contiguas (modificado de Laird et al., 2015).

(la misma conexina) o heteroméricos (distintas conexinas forman en mismo hemicanal), pero no todas las combinaciones están permitidas. La mayoría de las células expresan al menos dos tipos de conexinas. Además, los canales pueden ser homotípicos, cuando los dos hemicanales que forman un canal son iguales, heterotípicos, cuando son diferentes.

Los hemicanales no están permanentemente abiertos sino que más o menos aleatoriamente cambian entre abiertos y cerrados. El porcentaje de tiempo que permanecen abiertos depende de diversos factores como el pH interno, la concentración de ciertos iones, por ejemplo una alta concentración de calcio citosólica, o por señales externas como la dopamina en algunas células de la retina. Prácticamente todos los hemicanales son sensibles al voltaje la membrana. Estos tipos de regulación serían a corto plazo

o rápida. La comunicación por uniones en hendidura también se puede regular a largo plazo. Las placas de hemicanales que forman las uniones en hendidura son muy plásticas: se forman de nuevo, crecen, se dividen, se fusionan, decrecen y desaparecen. La célula puede regular el número de hemicanales en la membrana por procesos de endocitosis, retirándolos de la membrana, o exocitosis, aportándolos a la membrana. Pero también se puede controlar el ensamblado de los conexones o modificaciones post-trasduccionales como la fosforilación de las conexinas. Se ha comprobado que los nuevos hemicanales se añaden al borde de la placa de la unión en hendidura y que los del centro son retirados. Hay un reciclado continuo que lleva a una renovación completa de los conexones de una placa en cuestión de horas.

Mutaciones en los genes de las conexinas provocan

hasta 14 enfermedades conocidas tales como la sordera, dermatopías, cataratas, cardiomiopatías, y varios tipos de cáncer. Estudiando casos patológicos se ha encontrado que algunas células podrían usar los hemicanales para otra actividad diferente a la de comunicación intercelular. Así, se ha propuesto que los hemicanales podrían servir bajo ciertas circunstancias para establecer una comunicación directa entre el citosol y el medio extracelular.

Las panexinas son unas proteínas transmembrana que se descubrieron en el año 2000. Se han encontrado sólo tres panexinas: 1, 2 y 3. Aunque no muestran una secuencia de aminoácidos homóloga a las conexinas, su estructura tridimensional en la membrana es similar y también forman hemicanales hexaméricos. La panexina 1 se expresa en todos los tejidos, mientras que la panexina 2 parece restringirse al sistema

nervioso central, y la 3 al hueso, cartílago y piel. Estos hemicanales no sirven para comunicar con otras células citoplasma-citoplasma, puesto que no se alinean con otros hemicanales de panexinas de células vecinas para formar canales, sino que forman hemicanales aislados en las membranas que comunican el citoplasma con el espacio exterior. De esta manera la célula puede liberar moléculas de bajo peso molecular como las purinas y que actuarían de forma paracrina.

Bibliografía

Goodenough DA, Paul DL. 2009. GAP junctions. *Cold spring harbour perspective in biology*. 1:a002576.

Laird, DW, Lampe PD, Johnson RG. 2015. Dinámica y función de las uniones intercelulares. *Investigación y ciencia*. 466:66-73.

3 Autofagia

La autofagia es un proceso, presente en todas las células eucariotas, por el cual se eliminan moléculas y orgánulos intracelulares en los lisosomas. La palabra autofagia fue acuñada por C. de Duve en 1963 y significa comida (fagia) propia (auto). El papel de la autofagia es múltiple. Existe un nivel basal de autofagia que actúa como mecanismo de control de calidad en la célula eliminando aquello que resulte defectuoso; es un mecanismo de ajuste del metabolismo celular al estatus nutricional de la célula. Así, participa en procesos naturales como en el metabolismo energético, reciclado de orgánulos, regulación del crecimiento, inicio del desarrollo embrionario, envejecimiento, etcétera. Pero además, la autofagia se activa también cuando hay algún tipo de estrés celular, infección por patógenos o malformaciones celulares internas. Todas estas vías convergen en una maquinaria molecular llamada genéricamente como genes relacionados con la autofagia. Más de 30 genes se han identificado en levaduras que están implicados en la autofagia, entre los que destacan los genes Atg.

Tipos

Aunque el término autofagia se utiliza normalmente para hablar de macroautofagia hay que tener en cuenta que existen otros tipos de autofagia en las células:

Macroautofagia. Proceso mediante el cual se engloban elementos citoplasmáticos en un compartimento delimitado por una doble membrana. Este compartimento resultante se denomina autofagosoma y se fusionará con un lisosoma donde se degrada su contenido, además de la membrana interna del autofagosoma.

Microautofagia. En este caso la membrana del lisosoma forma pequeñas invaginaciones que se desprenden de la membrana y quedan en el interior del lisosoma, donde son degradadas. En estas invaginaciones se incorpora material citosólico.

Autofagia mediada por chaperonas. Mediante este proceso se incorporan proteínas citosólicas al lisosoma gracias a un transportador localizado en la membrana del lisosoma.

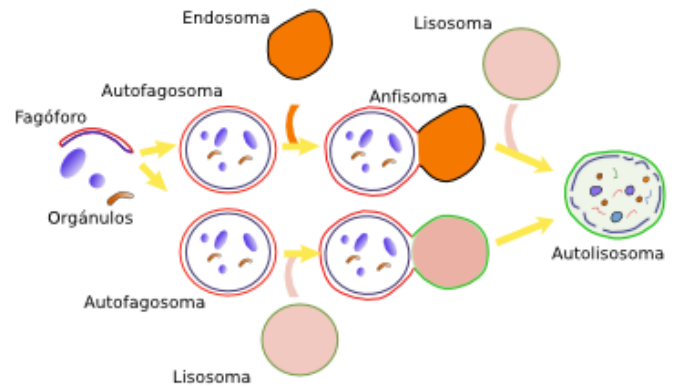


Figura 7: Macroautofagia. Tras la aparición del fagóforo se produce el cierre de sus membranas y se forma el autofagosoma, que está rodeado por una doble membrana. Tras esto, puede fusionarse con un endosoma formándose un anfisoma. En cualquier caso el paso final es fusionarse con un lisosoma para formar el autolisosoma, donde se degrada su contenido y la membrana interna. (Modificado de Klionsky 2007).

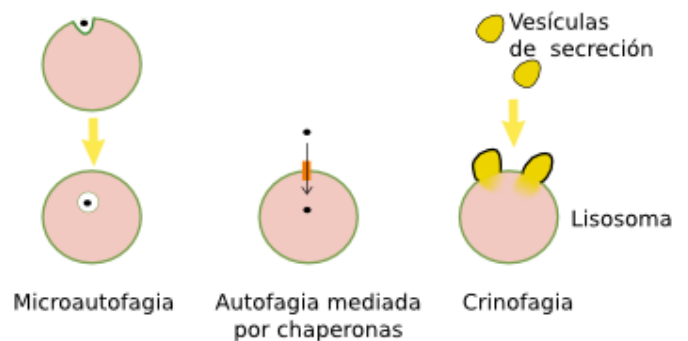


Figura 8: Distintos tipos de autofagia. (Modificado de Eskelinen 2008).

Crinofagia. Este proceso supone la fusión de vesículas destinadas a la exocitosis con el lisosoma.

Inducción y proceso

La autofagia se estimula en una variedad de situaciones de estrés como la falta de alimento, la falta de factores de crecimiento, infecciones, estrés oxidativo o hipoxia. La autofagia se puede inducir experimentalmente, por ejemplo mediante la eliminación de aminoácidos de la dieta de la célula. También existe un proceso basal y permanente de autofagia en todas las células.

El mecanismo mejor conocido es el de la macroautofagia. Comienza con la formación de una cisterna membranosa proveniente del retículo endoplasmático que formará una estructura denominada fagóforo o membrana de aislamiento. El fagóforo se origina a partir de un dominio particular de las cisternas del retículo denominado omegasoma. Las membranas del fagóforo reconocen a las moléculas u orgánulos que van a ser degradados. Hay casos en que este tipo de inducción es provocado por parte de la partícula u orgánulo que será degradado. Las membranas del fagóforo crecerá en extensión y terminará por unir sus extremos para formar un compartimento cerrado denominado autofagosoma, que posee doble membrana. El crecimiento tanto del fagóforo como del autofagosoma se produce por incorporación de lípidos y proteínas desde la membrana plasmática, desde el compartimento ERGIC, desde el aparato de Golgi (hay glúcidos con enlaces tipo O) y desde algunas vesículas. El autofagosoma puede recibir vesículas desde los endosomas o puede llegar a fusionarse directamente con ellos, tanto tempranos como tardíos. Los endosomas aportan proteínas lisosomales y bombas de protones, lo que va provocando la acidificación del fagosoma. Al compartimento resultante se le denomina anfisoma. Como último paso, el anfisoma se fusiona con los lisosomas permitiendo la degradación del contenido interno del autofagosoma junto con su membrana interna. Al compartimento que se crea tras la fusión se le denomina autolisosoma.

Quedan dudas sobre el origen de las membranas del fagóforo. Hay dos posibilidades: que se forme a partir del retículo endoplasmático o como resultado de la fusión de vesículas intracelulares. Curiosamente las membranas del autofagosoma carecen de proteínas integrales. En las levaduras parecen originarse a partir de una estructura permanente, un compartimento perivacuolar denominado estructura preautofagosómica (PAS). Tampoco se sabe con exactitud si la macroautofagia es inespecífica o si también tiene capacidad de seleccionar a los orgánulos que va a incorporar en su interior.

Funciones

La autofagia en condiciones normales favorece el mantenimiento u homeostasis celular, mientras que

en situaciones de estrés es una respuesta para la supervivencia celular en esas condiciones adversas.

Papel en homeostasis

Se sabe que en ausencia de cualquier tipo de estrés celular existe un proceso basal de autofagia. Es, junto con los proteosomas, el principal mecanismo de degradar contenido celular. Mientras que la ruta ubiquitina-proteosoma se especializa en degradar moléculas jóvenes, la autofagia se ha especializado en degradar moléculas que tienen una vida larga. Pero además es la única vía que degrada orgánulos completos tales como mitocondrias, peroxisomas o retículo endoplasmático. Existe un mecanismo no selectivo, que es basal y permanente, y otro selectivo que elimina estructuras dañadas. Este mecanismo selectivo actúa como control de calidad, asegurando a la célula un sistema de orgánulos en buen funcionamiento.

Algunas células a las cuales se les inhibe la autofagia se atrofian y mueren. En las plantas se ha demostrado también un nivel basal de autofagia, que cuando se inhibe provoca procesos de envejecimiento o senescencia acelerados, independientemente de las cantidades de nutrientes que añadamos. Es especialmente interesante destacar que la autofagia está alterada en enfermedades neurodegenerativas. Determinadas funciones tisulares, como la producción de surfactantes en pneumocitos II, neuromelanina en células dopaminérgicas, o la maduración de los eritrocitos dependen de la actividad autofágica. En las células musculares la autofagia tiene la misión de eliminar las mitocondrias defectuosas. La autofagia a veces lleva a la muerte celular como ocurre con las células mamarias, tras la lactancia.

Papel en estrés

El papel de la autofagia durante el estrés es favorecer la supervivencia de la célula, al menos a corto plazo. Lo que hace es degradar contenido intracelular de forma masiva con dos propósitos: disminuir el número de elementos que consumen energía y producir aminoácidos y otras moléculas para su uso en procesos esenciales. Sin embargo, la autofagia no es un proceso beneficioso a largo plazo, ya que si la situación de estrés se prolonga en el tiempo el proceso degradativo termina por deteriorar a la célula

de manera irreversible. En realidad, lo que consigue es ganar tiempo durante una situación de estrés para que la célula o el organismo pueda contrarrestar dicho estrés.

Las situaciones de estrés por las que se dispara la autofagia son diversos:

Falta de alimentos. En los ratones todos los tejidos experimentan un aumento de la autofagia tras periodos de inanición, excepto el tejido nervioso. Los ratones que no tienen los genes para llevar a cabo la autofagia mueren tras el nacimiento, probablemente por el periodo sin alimento que tienen que soportar en ese momento.

Hipoxia cardiaca. Durante una hipoxia cardiaca hay primero un corte en la circulación que conlleva un periodo de falta de suministro de oxígeno y nutrientes, seguido por un proceso de recirculación donde la sangre vuelve a fluir. Durante la isquemia o hipoxia, se dispara la macroautofagia debido a la falta de alimento y de oxígeno, lo cual tiene un carácter protector frente a la muerte celular.

Infecciones. La macroautofagia es uno de los sistemas de defensa celular más antiguos y es la primera línea de defensa frente a infecciones por protozoos, bacterias y virus. A la degradación de células extrañas por autofagia se le denomina xenofagia.

Bibliografía

Brunkard JO, Zambryski PC. 2017. Plasmodesmata enable multicellularity: new insights into their evolution, biogenesis, and functions in development and immunity. *Current opinion in plant biology*. 35:76-83.

Eskelinen G-L. 2008. New insights into the mechanisms of macroautophagy in mammalian cells. *International review of cell and molecular biology*. 266:207-247.

Klionsky DJ. 2007. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nature reviews in molecular and cell biology*. doi:10.1038/nrm2245.

Liu Y, Bassham DC. 2012. Autophagy: pathways for self-eating in plant cells. *Annual review of plant biology*. 63:215-237

Murrow L, Debnath J. 2013. Autophagy as a stress-response and quality-control mechanism: implications for cell injury and human disease. *Annual review of pathology*. 8:105-10.

4 Vesículas

Las células eucariotas se caracterizan por el reparto ordenado y dirigido de moléculas entre diferentes compartimentos celulares. En muchos casos este reparto está mediado por vesículas, que actúan como vehículos para transportar moléculas entre algunos orgánulos celulares, y también otros compartimentos como la membrana plasmática y el exterior celular. El transporte vesicular supone una gran ventaja puesto que se pueden seleccionar de manera específica qué moléculas deben ir a cada compartimento, moléculas que en muchas ocasiones son necesarias para las funciones de dichos compartimentos. Por ejemplo, las enzimas hidrolíticas ácidas deben ir a los lisosomas, pero no a los endosomas tempranos y el colágeno debe ir a la matrix extracelular.

Las vesículas son pequeños compartimentos delimitados por una membrana que viajan entre orgánulos celulares, participando también la membrana celular. Sirven para transportar moléculas solubles, es decir, disueltas en el medio acuoso de su interior, y moléculas de membrana, que viajan formando parte de la propia membrana de la vesícula, como son lípidos, canales o receptores.

Las vesículas se forman en el compartimento fuente y se cargan con aquellas moléculas que deben ser transportadas. Una vez liberadas en el citosol, las vesículas son dirigidas hacia el orgánulo o compartimento diana, al cual reconocen, y con el que finalmente se fusionan. Entonces, las moléculas transportadas formarán parte del orgánulo diana y serán las responsables de su función. Sin embargo, otras moléculas sólo estarán de paso en ese compartimento y serán empaquetadas de nuevo en otras vesículas para dirigirse a otro compartimento celular. Es lo que ocurre con algunas proteínas que viajan en vesículas desde el retículo endoplasmático, pasan por el aparato de Golgi, donde son empaquetadas en nuevas vesículas hacia otros compartimentos como la membrana plasmática o los endosomas.

Algunas moléculas volverán desde el compartimento diana al compartimento fuente del que partieron en un transporte de reciclado. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los compartimentos,

orgánulos y membrana plasmática, funcionan tanto como compartimento fuente como compartimento diana al mismo tiempo. Es frecuente que cuando un compartimento envía vesículas a otro, suele recibirlas también de este último. Así, la mayoría del tráfico vesicular entre dos compartimentos es bidireccional.

Todos estos procesos requieren la participación de una serie de herramientas moleculares:

a) Moléculas para reconocer y atrapar a las moléculas que se han de transportar. Otras moléculas adicionales tienen como misión formar la vesícula a partir de las membranas del orgánulo fuente. Hay que tener en cuenta que el proceso de formación de una vesícula es tremendamente complejo puesto que su membrana tiene que formar un pliegue y separarse de la membrana del orgánulo fuente.

b) Elementos del citoesqueleto para transportar las vesículas desde el orgánulo fuente hasta el diana.

c) Un complejo molecular para permitir a la vesícula reconocer y fusionarse con el orgánulo diana apropiado.

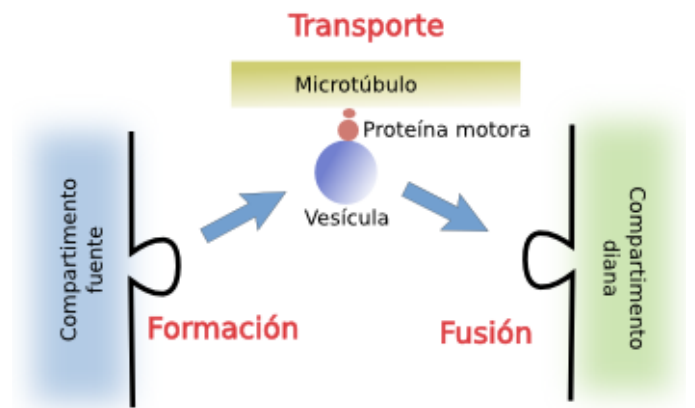


Figura 9: Pasos que se siguen en el transporte de moléculas mediado por vesículas.

1. Formación de vesículas

La formación de una vesícula en cualquier compartimento fuente es un proceso complejo. Participan numerosas moléculas: las que delimitan el sitio de formación de la vesícula e inician el proceso molecular, las que seleccionan a las moléculas que tienen que ser transportadas, las que participan en la formación y escisión de la propia vesícula, las que permiten pos-

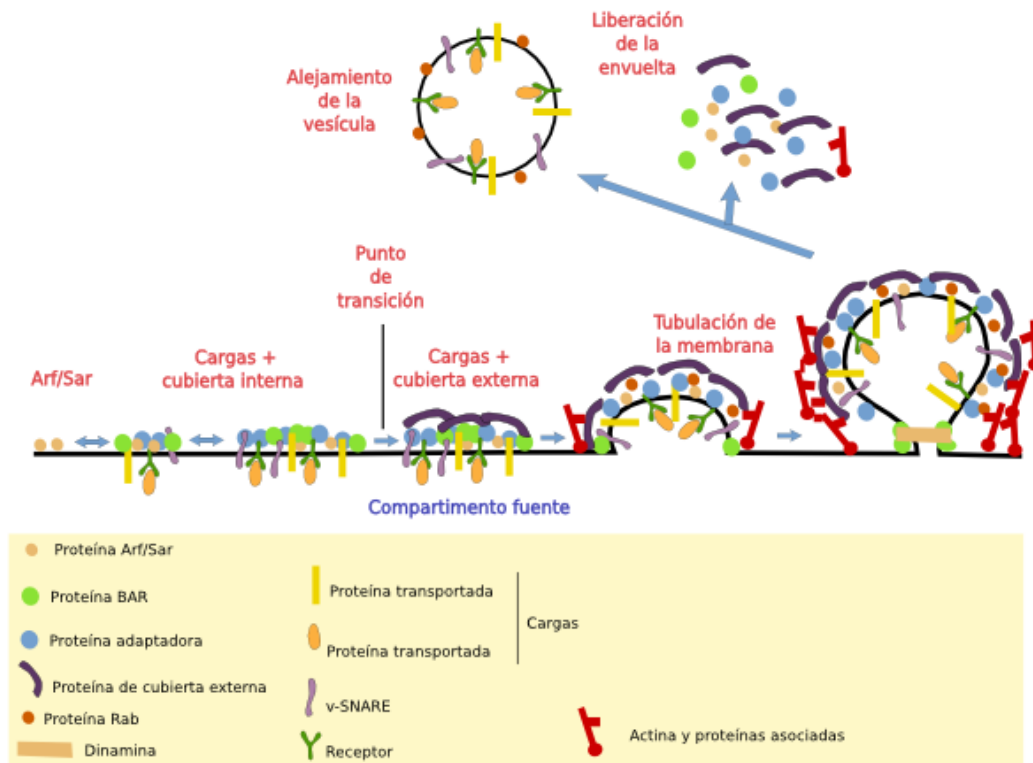


Figura 10: El proceso de formación de una vesícula recubierta por clatrina supone una serie de pasos antes de que sus moléculas formen parte de la vesícula (modificado de Weinberg y Drubin 2012)

teriormente deshacerse de las proteínas de recubrimiento, etcétera. En levaduras se estima que más de 65 proteínas diferentes intervienen en el proceso formación de una vesícula.

La formación de una vesícula es un proceso ordenado de reclutamiento de moléculas. Los procesos moleculares de formación de las vesículas denominadas recubiertas, como las recubiertas por clatrina, COPI y COPII, son los mejor conocidos. La formación de una vesícula recubierta se inicia mediante el reclutamiento de proteínas GTPasas Arf/Sar a la membrana del orgánulo fuente. Aunque esto ocurre en lugares concretos de la membrana del orgánulo fuente, no se sabe cómo se inicia el proceso, ni cómo se selecciona el lugar de la membrana donde tendrá lugar la adhesión de estas moléculas. Las proteínas Arf/sar son pequeñas moléculas que se activan e inactivan mediante la hidrólisis del GTP. Cuando las moléculas Arf/sar son activadas en la membrana del orgánulo fuente se encargan de reclutar a otras

proteínas como las proteína adaptadoras, las cuales son las encargadas de seleccionar de manera específica a las proteínas que deberán incorporarse en la vesícula para ser transportadas, y que se denominan cargas. En una vesícula se puede viajar de tres maneras: como proteína transmembrana, como ligando unido a un receptor y como molécula disuelta en el contenido de la vesícula. La importancia, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada uno de ellos no esa todavía clara. Las proteínas adaptadoras son capaces de reconocer secuencias señal en los dominios citosólicos de las proteínas transmembrana que a su vez reconocerán a las proteínas del interior del orgánulo fuente que deben ser transportadas. Por ejemplo, en las vesículas de exocitosis constitutiva deben viajar proteínas hacia la matriz extracelular, así como receptores transmembrana que deben quedar en la membrana plasmática.

Hay otras maneras de seleccionar moléculas para incorporarlas en una vesícula. Una es por la longitud de los dominios transmembrana de la proteína, es de-

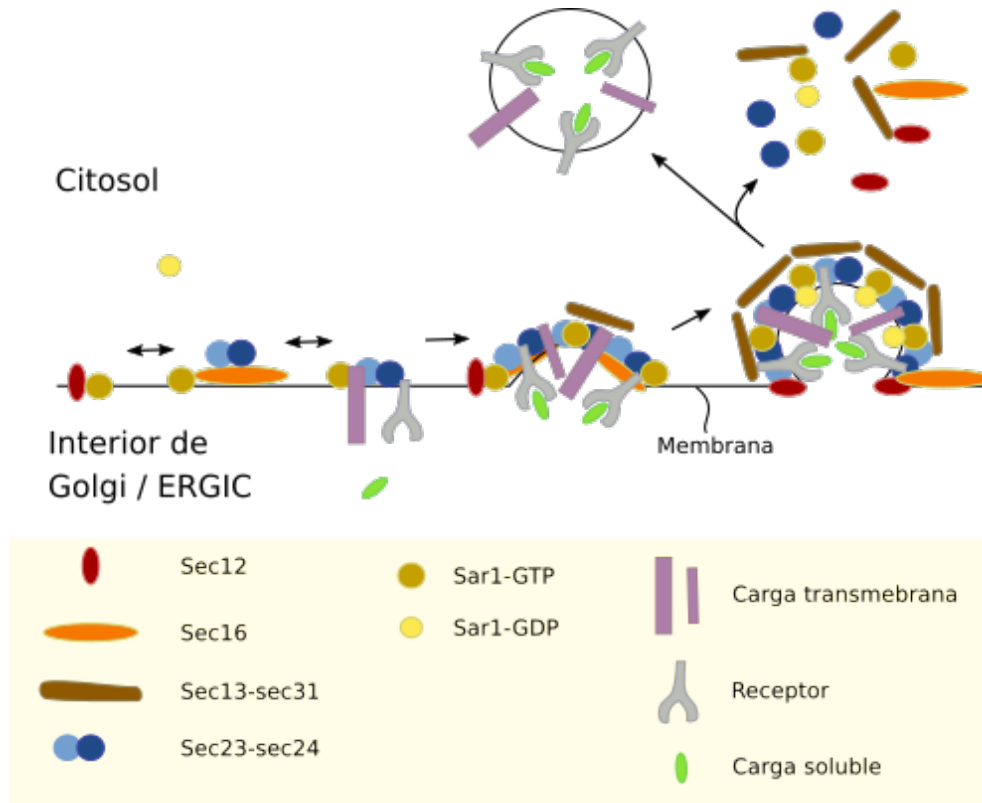


Figura 11: Formación de vesículas COPII en el aparato de Golgi- ERGIC (modificado de Budnik y Stephens, 2009). El primer paso para la formación de una COPII es la activación de las proteínas GTPasas Sar1 por sec12. Esto lleva a que Sar1 pueda insertarse en la membrana del retículo. Esta inserción recluta sec16, sec23 y sec24 y produce deformación de la membrana. Las cargas a transportar por estas vesículas son capturadas por sec24, que reconoce los dominios citosólicos de dichas moléculas. Las moléculas a transportar pueden ser integrales de membrana o solubles. En este último caso necesitan de receptores transmembrana para ser captadas. La agregación de estas proteínas más las cargas genera un complejo molecular estable que recluta proteínas de la cubierta externa, que son las proteínas sec13 y sec31. Éstas se ensamblan formando una estructura geométrica pero con cierta flexibilidad, comparada con las cubiertas de clatrina, que permite acomodar cargas de diferentes tamaños. Tras la escisión, la cubierta externa se libera debido a la hidrólisis del GTP de la Sar1.

cir, la longitud de las cadenas de ácidos grasos de los lípidos que forman la membrana de la vesícula seleccionarán a proteínas que tengan dominios transmembrana, secuencias de aminoácidos hidrófobos, de similar longitud. Proteínas con dominios transmembrana más cortos serán excluidas. Esto se ha demostrado en la formación de las vesículas recubiertas COPI en el retículo. Otro mecanismo de selección que también tiene en cuenta la longitud de los dominios transmembrana de las proteínas ocurre en las vesículas recubiertas con COPI, donde existen receptores como el Erv14 que son capaces de reconocer longitud de dominios transmembrana de proteínas que serán incorporadas a la vesícula. En este caso los receptores

Erv14 son reconocidos por las proteínas adaptadoras sec24. En levaduras los receptores Erv14 parecen captar hasta 1/3 de las proteínas totales de la vesícula. Las proteínas transmembrana que se encuentran en retículo y dominio cis del aparato de Golgi son más cortas que las que del dominio trans-Golgi/membrana plasmática/endosomas. Es decir, que las proteínas se sintetizan sabiendo a dónde deben ir.

El conjunto inicial de proteínas (GTPasa, adaptadoras, cargas, etcétera) se asocian formando agregados en la membrana. Cuando se alcanza una concentración crítica se dispara el reclutamiento de otras proteínas que terminarán de formar la cubierta de la

vesícula. A este momento se le llama punto de transición, y una vez alcanzado la vesícula se formará. Si no se pasa el punto de transición las moléculas que forman los agregados iniciales pueden volver a segregarse en la membrana. A las proteínas iniciales se asocian ahora proteínas de la cubierta externa. Entre las proteínas de la cubierta externa están aquellas que permiten entrelazar todo el entramado proteico existente, curvar la membrana y dar volumen a la vesícula incipiente, servir de centros de nucleación de actina o permitir desnudar a la vesícula de estas cubiertas tras la escisión. Cuando las proteínas de la cubierta externa llegan es cuando la curvatura de la membrana empieza a ser visible.

Curvar la membrana de una vesícula y escindir la del compartimento fuente es un proceso coordinado que requiere energía y la participación de varias proteínas. Por ejemplo, hay proteínas que ayudan a las proteínas de la cubierta externa y que se insertan en una monocapa de la membrana gracias a unas secuencias de aminoácidos denominadas BAR que son capaces de generar curvatura en diferentes momentos de la formación de la vesícula. La polimerización de filamentos de actina y la acción de la miosina son también necesarios para generar fuerzas motoras que ayudan en la protusión y posteriormente en la escisión de las vesículas recubiertas por clatrina. La escisión o la independencia física de la vesícula respecto al compartimento fuente requiere de curvatura, fuerza motora, pero también de otras proteínas, denominadas dinaminas, que estrangulan la comunicación membranosa entre el compartimento diana y la vesícula. Aquí, sin embargo, hay diferencias entre las vesículas recubiertas por clatrina y las recubiertas por COPII. Las vesículas recubiertas por COPII no precisan ni de dinamina ni de filamentos de actina para su formación. Tras la escisión muchas de las proteínas que envuelven a la vesícula son liberadas y devueltas al citosol para realizar un nuevo ciclo con la formación de una nueva vesícula, de manera que tenemos una vesícula casi desnuda.

2. Viaje

Tras la separación del compartimento fuente la vesícula es dirigida hacia el compartimento diana. Este viaje está mediado por proteínas motoras y el-

mentos del citoesqueleto, tanto filamentos de actina como microtúbulos. En las células animales los microtúbulos juegan un papel importante en el tráfico de las vesículas, aunque también participan los filamentos de actina. Por ejemplo, se han descubierto que los filamentos de actina forman haces, denominados cables de actina, que tienen uno de sus extremos en las proximidades de los lugares de endocitosis y el otro orientado hacia el interior de la célula, y que parecen ser importantes para el trasiego de vesículas de endocitosis. Sin embargo, en las plantas el tráfico vesicular está fundamentalmente mediado por los filamentos de actina.

3. Fusión de vesículas

El mecanismo de fusión de una vesícula con su compartimento diana es complejo. Ha de ser selectivo puesto que la célula ha de asegurarse de que una vesícula sólo se fusiona con aquel compartimento para el que las moléculas que transporta han sido destinadas. Pero además, abrir y fusionar membranas supone saltar una barrera termodinámica importante. Esto se hace en pasos sucesivos.

El primer paso es un reconocimiento inicial o anclaje (en inglés: "tethering"). Esto requiere que haya una especie de etiqueta a modo de código postal que indique qué compartimentos se han de fusionar y que actúen moléculas que reconozcan ese código. Es como si un compartimento pescara con una caña al otro, por ejemplo el compartimento diana a la vesícula. Las "cañas" de pescar son unos complejos proteicos asociados a las membranas de un compartimento, normalmente en el compartimento diana, aunque a veces se asocian a la membrana de la vesícula. Hay distintos tipos complejos: COG, CORVET, Dsl1, exocysto, GARP/VFT, HOPS/Class C VPS, TRAPPI y TRAPP2, que se distribuyen de forma selectiva en distintos compartimentos. Estos complejos pueden cambiar entre estado estirado y contraído, pudiendo en algunos casos medir más de 200 nm de longitud, lo que indica que es una caña molecular bastante larga. Por parte de la vesícula, el principal marcador o "código postal" lo aportan las proteínas Rab (en humanos 60 tipos), que se encuentran asociadas a las vesículas y que son de distinto tipo dependiendo del compartimento fuente, o parte del compartimento

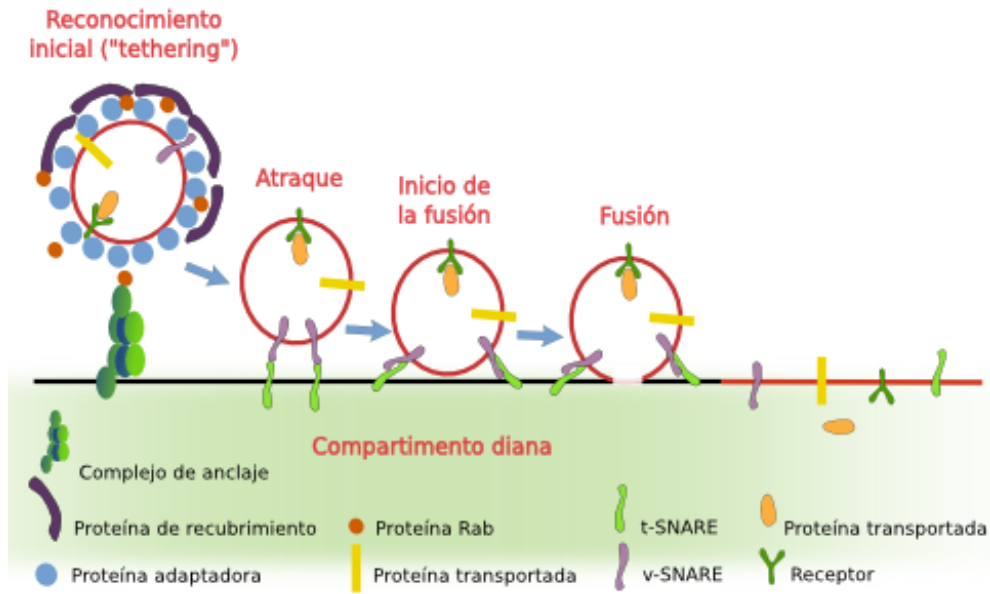


Figura 12: El proceso de fusión vesicular supone una serie de pasos antes de que sus moléculas formen parte del compartimento diana. (Modificado de Weinberg y Drubin 2012).

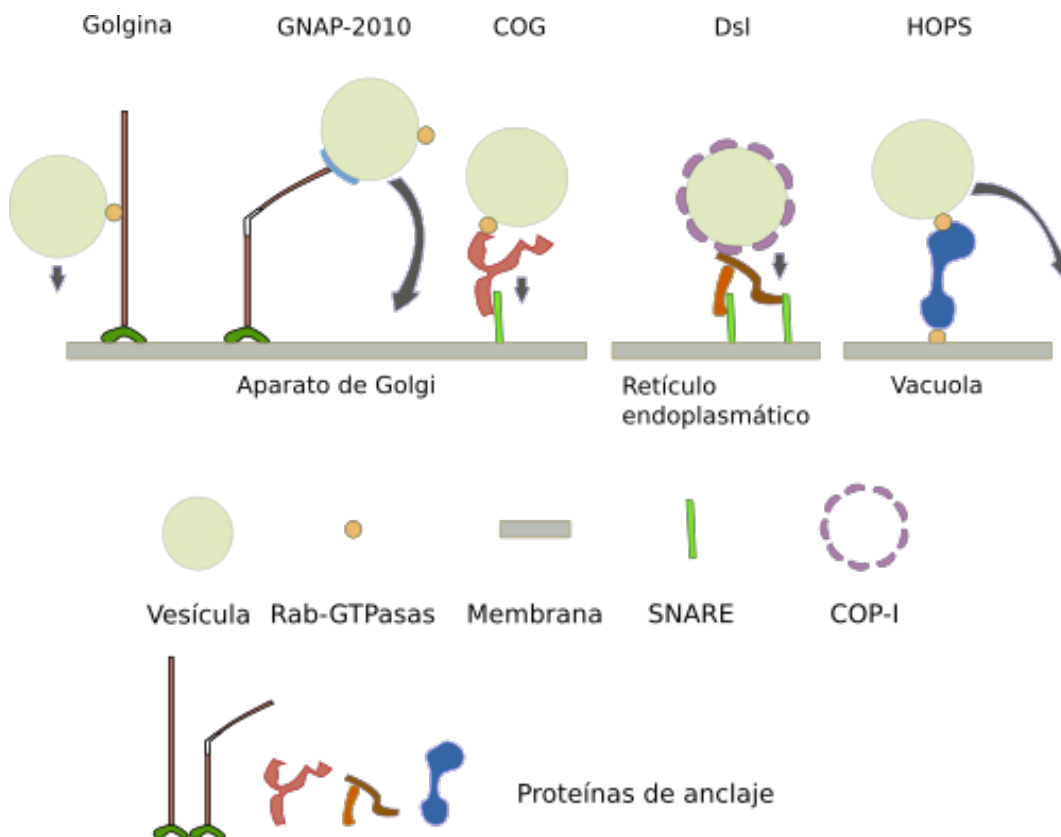


Figura 13: Diversos complejos proteicos relacionadas con el anclaje de las vesículas a diferentes compartimentos diana. (Modificado de Kuhlee et al., 2015).

fuente, donde se hayan formado. Este reconocimiento inicial entre ambos es esencial para la especificidad de la fusión entre la vesícula y el compartimento diana.

El reconocimiento inicial es esencial para los pasos posteriores. Y sigue el atraque de la vesícula en el compartimento fuente. Para ello han de participar las proteínas transmembrana SNARE (en humanos hay 37 diferentes). Hay dos tipos: v-SNARE y t-SNARE. Las v-SNARE se incorporan en la vesícula durante su formación en el compartimento fuente y las t-SNARE se encuentran en las membranas del compartimento diana. La interacción entre v-SNARE y t-SNARE provoca un acercamiento de las membranas de la vesícula y del compartimento diana, liberando además la energía necesaria para la fusión de ambas membranas. Sin embargo, para la fusión de la membrana vesicular y del compartimento fuente, otras proteínas parecen cooperar con las proteínas SNARE. La fusión de membranas es un proceso termodinámicamente desfavorecido. Antes se pensaba que las proteínas SNARE eran necesarias para el reconocimiento entre vesícula y compartimento pero reconocimiento inicial y atraque/fusión de membranas son procesos independientes.

Hay que tener en cuenta que la fusión entre membranas celulares no siempre involucra a una vesícula y a un compartimento diana. Se producen fusiones entre compartimentos semejantes como ocurre con los endosomas, las mitocondrias o incluso entre vesículas. Se cree que todos estos casos se siguen mecanismos parecidos con implicación de moléculas similares.

Bibliografía

- Borgese N. Getting membrane proteins on and off the shuttle bus between the endoplasmic reticulum and the Golgi complex. *Journal of cell sciences*. 2016. 129: 1537-1545.
- Budnik A, Stephens EJ. ER exit sites – Localization and control of COPII vesicle formation. *FEBS letters*. 2009. 583: 3796–3803.
- Cai H, Reinisch K, Ferro-Novick S. Coats, tethers, Rabs, and SNAREs work together to mediate the intracellular destination of a transport vesicle. *Developmental cell*. 2007. 12:671-682.
- Kuhlee A, Raunser S, Ungermann C. Functional homologies in vesicle tethering. *FEBS letters*. 2015. 589:2487-2497.
- Maldonado-Baez L, Wendland B. Endocytic adaptors: recruiters, coordinators and regulators. *Trends in cell biology*. 2006. 16:505-513.
- Martens S, McMahon H T. Mechanisms of membrane fusion: disparate players and common principles. *Nature reviews in molecular cell biology*. 2008. 8:543-556.
- McNiven MA, Thompson HM. Vesicle formation at the plasma membrane and trans-Golgi network: the same but different. *Science*. 2006. 313:1591-1594.
- Weinberg J, Drubin DG. Clathrin-mediated endocytosis in budding yeast. *Trends in cell biology*. 2012. 22:1-13.

5 Transcitosis

La transcitosis es el transporte de cargas (macromoléculas, inmunoglobulinas, vitaminas, iones, etcétera) incorporadas en vesículas entre dos zonas de la membrana plasmática situadas en distintos lados de la célula. Este mecanismo se propuso primero por Palade (1950) para el transporte de moléculas a través de las células endoteliales donde se forman vesículas en la zona de la membrana plasmática en contacto con la sangre, cruzan el estrecho citoplasma, y se fusionan con la membrana plasmática en contacto con la lámina basal. Aunque la transcitosis es un mecanismo típico de las células epiteliales, está presente en otras células tales como neuronas o los osteoclastos. Esta ruta de transporte vesicular evita el paso por los lisosomas, y por tanto la degradación de las moléculas que transporta.

Las células endoteliales mueven una cantidad ingente de moléculas desde la sangre hasta los tejidos de manera rápida y no totalmente específica (unos 30 segundos desde un lado al otro) mediante transcitosis. Normalmente se transportan moléculas que están en disolución en el plasma sanguíneo y que no necesitan receptores para su inclusión en vesículas por parte de las células endoteliales. La misma vesícula hace todo el trayecto desde una parte de la célula a la otra, es decir, no hay fusión con los endosomas. Sin embargo, las moléculas que se transportan no son totalmente aleatorias sino que hay una selección basada en su carga neta negativa, que poseen la mayor parte de las moléculas del plasma sanguíneo. Se transportan inmunoglobulinas, lipoproteínas de baja densidad, hierro, y otras moléculas. Sin embargo, también hay vesículas de transcitosis en las células endoteliales que incorporarán moléculas, tales como la albúmina o la proteína orosomucoide, captadas de manera mucho más específica mediante receptores. Algunos micronutrientes, una vez internados desde el intestino cruzan los endotelios por transcitosis. El hierro incorporado en la dieta se acopla a un receptor y ambos cruzan el endotelio por transcitosis. Igual ocurre con la vitamina B12.

Los enterocitos, que forman el epitelio intestinal, son células prismáticas en las cuales también se pro-

duce transcitosis. A diferencia de las células endoteliales, donde las membranas basal y apical están muy cerca, la ruta de transcitosis es muy larga y necesita al citoesqueleto. En estas células la transcitosis desde la membrana plasmática apical hasta la basolateral suele iniciarse por vesículas recubiertas por clatrina, es decir hay una captación mediada por receptor. En este caso las vesículas suelen fusionarse con los endosomas tempranos y desde ahí salen vesículas que se fusionan con las membranas plasmáticas basolaterales.

La dirección del transporte no siempre es desde la superficie apical de la célula hacia el interior del cuerpo. Por ejemplo, las inmunoglobulinas tipo A (IgA) son anticuerpos liberados por las células plasmáticas, pero su función contra los patógenos se lleva a cabo en las superficies corporales, luego deben ser transportadas por los epitelios desde las membranas basolaterales hasta las apicales. Así, en la mucosa intestinal hay numerosas células plasmáticas que liberan IgA para que ejerzan su acción en el interior del tubo digestivo. Las células epiteliales intestinales sintetizan un receptor de membrana que trasladan a las membranas basolaterales denominado receptor polimérico para IgA. Este receptor une la IgA que se encuentra en el espacio intercelular y ambos, receptor-inmunoglobulina son endocitados. Las vesículas formadas se fusionan con los endosomas y desde aquí salen vesículas con el complejo receptor-inmunoglobulina hacia la membrana apical (libre) donde se fusionan y liberan a las IgAs. El receptor posee un dominio citosólico de unos 100 aminoácidos que es la etiqueta que dirige al complejo receptor-inmunoglobulina por el interior de la célula a través de los diferentes compartimentos. Este mecanismo no sólo se da en el epitelio intestinal sino también en los epitelios del riñón, tráquea, hígado y glándulas mamarias. Curiosamente, la transcitosis para las inmunoglobulinas ocurre también en sentido contrario, desde el dominio apical al basolateral. Por ejemplo en el trasiego de las inmunoglobulinas maternas desde la placenta al feto. En este caso las inmunoglobulinas tienen que cruzar el endotelio de la placenta desde la parte apical hasta la basolateral, dirección contraria a la habitual en el endotelio de la mayoría de los vasos sanguíneos. En los roedores estas inmunoglobulinas

se liberan en la leche materna y deben ser incorporadas a través del epitelio intestinal desde la luz del digestivo hasta los tejidos internos. En estos casos la incorporación de las inmunoglobulinas se hace mediado por vesículas recubiertas por clatrina, y no mediado por caveolas, y son reconocidas por un receptor transmembrana que gracias a un dominio citosólico es reconocido por proteínas adaptadoras de la cubiertas de clatrina durante la endocitosis y dirigido por la ruta vesicular hasta su localización en las membranas basolaterales donde liberan a las inmunoglobulinas maternas.

No siempre la transcitosis es para transportar moléculas exógenas de un lado a otro de la célula, sino que a veces es para mover moléculas de la propia membrana plasmática de un lado a otro. Por ejemplo, en los enterocitos y en los hepatocitos se sintetizan moléculas de membrana que inicialmente se insertan en las membranas laterales y que después se transportan a la apical mediante transcitosis.

Bibliografía

Tuma PL, Hubbard AL. 2003. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiological reviews*. 83: 871-932.

6 Vesículas extracelulares

La comunicación entre células es típicamente por moléculas secretadas al medio extracelular o colocadas y expuestas en la superficie celular. Las vesículas como sistema de comunicación, y transporte, funcionan en el interior celular como parte del tráfico vesicular. Sin embargo, desde finales de los años 60 del siglo XX se han descrito vesículas en los espacios extracelulares de tejidos sólidos y en fluidos corporales. Antes se pensaba que las vesículas que se encontraban en el espacio extracelular eran consecuencia de roturas de las células o artefactos consecuencia de la manipulación experimental, pero la emisión de vesículas por parte de las células parece ser un mecanismo conservado evolutivamente, incluso está presente en las células procariotas. En los animales se han aislado vesículas extracelulares en la sangre, saliva, leche, fluido amniótico, etcétera.

Las vesículas extracelulares son heterogéneas y su contenido de estas vesículas es muy variado, desde ARN mensajeros y de interferencia, hasta lípidos y proteínas diversos. Se han encontrado en ellas tipos de proteínas que carecen de los péptidos señal típicos de las proteínas que son sintetizadas en el retículo endoplasmático rugoso y que siguen la vía vesicular de secreción. Además, ni los ARN, ni estas proteínas sin péptido señal forman parte de las vesículas de la vía vesicular. ¿De dónde salen entonces estas vesículas extracelulares? Se proponen dos posibles fuentes de vesículas extracelulares: exosomas y vesículas emitidas. La mayoría de las células probablemente puedan liberar ambos tipos de vesículas.

Exosomas

Se denomina exosomas a las vesículas que se liberan al espacio extracelular y que tienen origen endosomal, más concretamente resultan de la fusión de los cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática. Este mecanismo fue descrito, y el término exosoma acuñado, en los años 80 del siglo XX. Se descubrió en el proceso de maduración de los reticulocitos a eritrocitos. Durante esta maduración los reticulocitos se deshacen del receptor de la transferrina localizado en la membrana plasmática mediante su incorporación en vesículas que se fusionan con los endosomas tem-

pranos. Cuando estos maduran se producen invaginaciones de sus propias membranas y quedan en los receptores quedan en las pequeñas vesículas internas de los cuerpos multivesiculares. Posteriormente estos los cuerpos multivesiculares se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido, que incluye a las vesículas, al exterior celular.

En una misma célula pueden coexistir dos tipos de cuerpos multivesiculares, aquellos que se fusionarán con los lisosomas para la degradación de su contenido y aquellos que se fusionarán con la membrana plasmática para liberar a su contenido al exterior. La diferencia entre estas dos poblaciones parece ser el contenido en proteínas de superficie, por ejemplo proteínas rab, así como el contenido de colesterol de sus membranas. Incluso en algunas células se ha podido distinguir morfológicamente estas dos poblaciones de cuerpos multivesiculares. Los exosomas son pequeñas vesículas de unos 30 nm a 150 nm de diámetro liberadas como tales por una gran variedad de células: epiteliales, células del sistema inmunitario, neuronas, glía y células tumorales, entre otras. Inicialmente se pensó que era un mecanismo que tenía la célula para deshacerse de material desechable, y por ello no se les prestó mucha atención. Pero unas décadas más tarde se sugirió un papel en la comunicación célula-célula, en la presentación de antígenos, en patologías víricas, incluidas el VIH, en los procesos de metástasis. A liberación, regulada o constitutiva, depende del tipo celular y ambos mecanismos parecen actuar.

Vesículas emitidas o ectosomas

Desde la membrana plasmática se pueden formar pequeñas evaginaciones y formar vesículas que quedan libres en el medio extracelular. A éstas vesículas se les denomina vesículas emitidas (shedding vesicles). La mayoría de estas microvesículas se rompen a los pocos minutos de ser liberadas, pero otras pueden llegar a largas distancias y ser encontradas por ejemplo en el líquido cefalorraquídeo, la sangre o la orina. El tamaño de las vesículas emitidas puede variar desde mayores de 150 nm a 1 μm .

El proceso de formación de las vesículas emitidas es por evaginación de la membrana plasmática. El mecanismo que permite la formación de estas

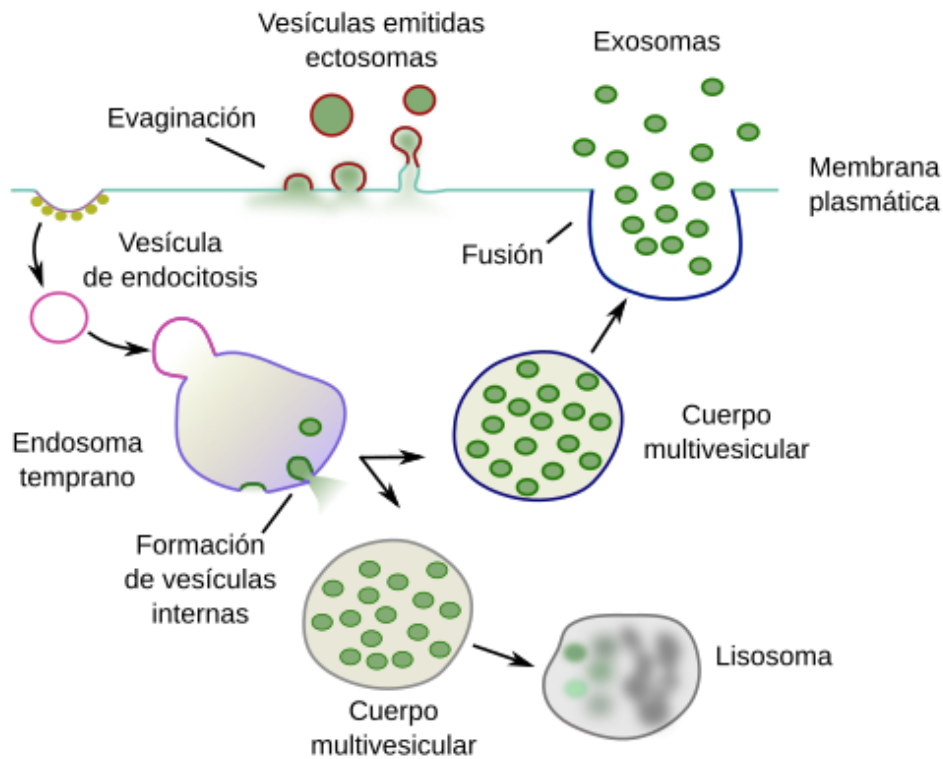


Figura 14: Esquema de la formación de exosomas y vesículas emitidas (modificado de Théry, 2011).

vesículas en sentido contrario a como es habitual en la membrana plasmática, hacia afuera, no se conoce en detalle y parece depender de numerosas moléculas, incluso de la desorganización del citoesqueleto y de la pérdida de asimetría de la membrana plasmática. La concentración de calcio y la hipoxia aumenta la cantidad de vesículas liberadas, pero otros mensajeros también afectan a su tasa de liberación. En cualquier caso la membrana plasmática que forma parte de estas vesículas tiene que reponerse y en realidad se ha visto que la producción de vesículas emitidas sigue a una exocitosis regulada previa de vesículas no secretoras. Estas porciones de membrana que llegan a la membrana plasmática parecen ser las preferidas para formar la vesículas emitidas.

Función

La función que se les atribuye a las vesículas extracelulares es principalmente la comunicación celular. Aunque también intervienen en el avance de procesos patológicos y en la eliminación de residuos celulares. La composición de las vesículas extracelulares,

tanto exosomas como emitidas, no parece ser muy diferente, pero es difícil averiguar si la población de vesículas extracelulares que parten una misma célula es heterogénea o no. En general estas vesículas contienen una gran surtido de proteínas, tales como enzimas, elementos del citoesqueleto, factores de transcripción, proteínas asociadas integrales de membrana, complejos de histocompatibilidad, etcétera. Curiosamente estas vesículas están enriquecidas en colesterol y esfingolípidos, dos componentes de las balsas de lípidos. Un gran descubrimiento ha sido la presencia de nucleótidos, tanto ADN como ARN. Los ARN mensajeros, ARN de interferencia y pequeños ARN no codificantes están presentes, incluso se ha demostrado que algunos de estos ARNm se pueden traducir a proteínas en las células diana. Curiosamente no es una representación del ARN que aparece en el citosol sino que hay concentración de ciertos tipos en estas vesículas. Igual ocurre con proteínas y lípidos, por lo que algunos autores consideran a estas vesículas como un compartimento más de la célula con sus características específicas.

Una vez liberados, tanto los exosomas como las vesículas emitidas, tienen que alcanzar sus células diana y ello parece estar mediado por moléculas de superficie. La célula diana puede iniciar la respuesta a veces por el simple contacto con moléculas de la superficie de la vesícula, pero en otras el contenido de la vesícula ha de entrar en el interior de la célula por lo que tiene que haber fusión vesícula-célula o ser captada por endocitosis. Sin embargo, en otras ocasiones las vesículas se romperán y liberarán su contenido en la matriz extracelular.

Las funciones atribuidas a las vesículas extracelulares son muy variadas y dependen del tipo celular que las libere. En el sistema inmune las células dendríticas liberan vesículas que portan antígenos y complejos mayores de histocompatibilidad e inducen respuestas inmunes. También los macrófagos son capaces de liberar vesículas que promueven respuestas inmunes. Algunos tipos celulares, secretan inmunosupresores incluidos en vesículas. Las vesículas liberadas por las células mesenquimales ayudan a reparar lesiones, las procedentes del epitelio pulmonar favorecen la proliferación celular, las liberadas por las neuronas influyen en la comunicación nerviosa. Un caso bien conocido es la liberación de melanina por exosomas, denominados melanosomas, por a parte de los melanocitos.

Estos melanosomas son incorporados por los queratinocitos de las capas basales y acumulados en torno al núcleo. Un descubrimiento más reciente aporta evidencias de que también los queratinocitos liberan exosomas que afectan a la producción y liberación de melanina por parte de los melanocitos. Las vesículas extracelulares liberadas por las células tumorales han atraído la atención por su posible papel en la expansión del propio tumor. Así, se han encontrado metaloproteasas en tejidos tumorales, que son enzimas que degradan la matriz extracelular y facilitan la colonización por células metastásicas.

Bibliografía

Abels ER, Breakefield XO. 2006 . Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake. *Cellular and molecular neurobiology*. DOI 10.1007/s10571-016-0366-z.

Colombo M, Raposo G, Théry C. 2014. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annual review in cell and developmental biology*. 20: 255-289. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.

Théry C.. 2011. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F100 Biology reports*. 3:15. doi:10.3410/B3-15

7 Apoptosis

La apoptosis es un mecanismo molecular que se produce en el interior de las células eucariotas y cuya finalidad es la muerte de la propia célula. Es un suicidio celular en el que se pone en marcha un programa molecular de autodestrucción desencadenado por señales externas o internas. La apoptosis también se llama muerte celular programada porque los pasos para la degeneración celular están establecidos, pero eso no quiere decir que la célula esté predeterminada a morir, es decir no habrá apoptosis si no hay señal que la inicie.

El papel de la apoptosis es importante en muchos procesos fisiológicos, y también patológicos, de los organismos pluricelulares. Por ejemplo, para la morfogénesis de órganos y tejidos durante desarrollo embrionario, en el mantenimiento y regeneración de los tejidos en el animal adulto, en la respuesta a patógenos o a estrés celular y en patologías como el cáncer. La cantidad de células que mueren por apoptosis es enorme, tanto durante el desarrollo embrionario como en animales adultos durante la renovación celular que ocurre en tejidos como la sangre o el epitelio del digestivo de organismos adultos.

Mecanismos moleculares

El proceso molecular de la apoptosis se ha conservado evolutivamente en las diferentes especies. Es un mecanismo ordenado y dependiente de energía que necesita ser iniciado. Se conocen varias causas que disparan la apoptosis: señales externas mediadas por receptores de muerte, señales internas donde las mitocondrias juegan un papel importante y hay una tercera vía que involucra a las proteínas perforina y granzima. Estas tres vías convergen en un proceso molecular mediado por las enzimas caspasas.

Las caspasas son enzimas proteolíticas que se sintetizan y se liberan en el citosol en forma de procaspasas, las cuales son las formas inactivas. Ellas son las principales encargadas de degradar el interior celular que lleva a la muerte celular. Hay varios tipos de caspasas, cada uno de ellos especializado en actuar sobre diferentes tipos de proteínas. Todas las caspasas rompen cadenas de aminoácidos en lugares donde se

encuentra el aminoácido aspartato, pero distintas caspasas actúan sobre diferentes proteínas dependiendo de los aminoácidos que haya próximos a dicho aspartato. Las caspasas que se activan inicialmente son la caspasa-2, 8, 9 y 10, mientras que las efectoras o ejecutoras son las caspasas-3, 6 y 7. Hay otras caspasas que realizan papeles más específicos y otras como la caspasa 14 que sólo se expresa durante el desarrollo embrionario. Dentro de las caspasas ejecutoras, la caspasa-3 es considerada muy importante puesto que activa a la endonucleasa CAD, la cual degrada la cromatina. También afecta a la reorganización del citoesqueleto y como consecuencia provoca la rotura de la célula en fragmentos celulares independientes.

Una vez que se produce la activación de las primeras caspasas, el proceso de muerte celular parece irreversible, aunque no siempre es así (ver más abajo). Es un mecanismo en cascada en el cual las primeras caspasas activas pueden a su vez activar a otras caspasas, dándose una reacción en cadena y exponencial. Finalmente las caspasas ejecutoras degradarán la célula. Curiosamente las caspasas también actúan en procesos no apoptóticos como la separación de las espermátidas, la diferenciación de los macrófagos, la cornificación del epitelio, eritropoyesis o la diferenciación de las células de las lentes del ojo.

Señales externas. Receptores de muerte. La vía de iniciación extrínseca de la apoptosis comienza con la activación de receptores localizados en la membrana plasmática. A estos receptores se les denomina receptores de muerte y son miembros de la familia de receptores conocidos como TNF (tumor necrosis factors). Cada receptor se activa con una señal característica. Por ejemplo, si emparejamos ligando/receptor tenemos a FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4, o Apo2L/DR5. La llegada del ligando o señal provoca la asociación de receptores activados en la superficie de la membrana y esto dispara un reclutamiento de proteínas adaptadoras en el interior celular. Estas proteínas adaptadoras se asocian entonces con procaspasas-8 creando un ambiente molecular que lleva al cambio conformacional en las procaspasas, desencadenando la autoproteólisis de éstas y la conversión de procaspasas en caspasas. Cuando se produce esta activación el proceso molecular degradativo está activado.

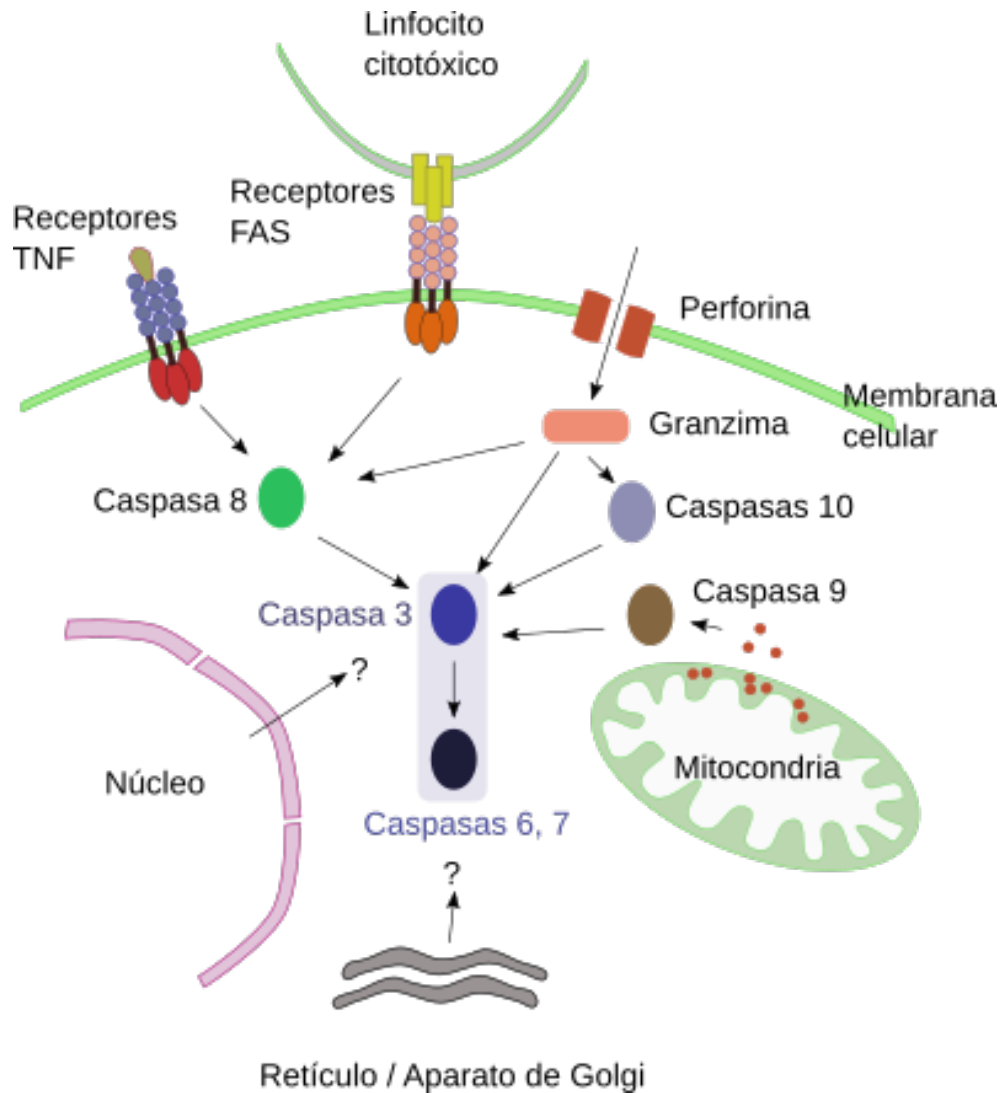


Figura 15: Principales vías de iniciación de la apoptosis. Los signos de interrogación indican vías que podrían también ser activas.

Señales internas. Estrés celular / mitocondrias. Esta vía conlleva la aparición de una serie de estímulos para la apoptosis que no están mediados directamente por receptores. Estos estímulos pueden ser por desaparición o por aumento. Por ejemplo, la desaparición de los factores de supervivencia disparan la apoptosis, pero también lo hace un aumento sobre la células de la radiación, temperatura, sustancias tóxicas, etcétera. Todos estos cambios terminan por alterar la membrana interna mitocondrial que provoca la apertura de poros en su membrana, alterándose el potencial eléctrico y se produciéndose la liberación de diversas moléculas proapoptóticas. Entre éstas está

el citocromo C, el cual se unirá a las moléculas apaf-1 y a la procaspasa-9, formando lo que se denomina un apoptosoma. Este complejo provoca la activación de la procaspasa-9 y el inicio del proceso degradativo. Desde la mitocondria se liberan también enzimas en etapas más tardías del proceso apoptótico que se dirigen al núcleo y provocan una primera digestión del ADN. En la membrana de las mitocondrias hay una familia de proteínas denominadas bcl que pueden modular, disparar o inhibir, este mecanismo de inicio de la apoptosis y son potenciales diana para eliminar selectivamente células tumorales.

Perforina/granzima. Los linfocitos T citotóxicos son capaces de matar a células que contienen patógenos mediante la activación de los receptores de muerte y disparar el proceso apoptótico. Sin embargo, existe otra vía mediante la cual crean inicialmente un poro en la membrana e introducen una molécula que activarán la vía apoptótica en el propio citosol. Los linfocitos T citotóxicos poseen unos gránulos que contienen dos tipos de proteínas: las perforinas y las granzimas. El contenido de estos gránulos es exocitado cuando el linfocito detecta la presencia de una célula infectada o cuando la reconoce como tumoral. La perforina se insertará en la membrana de la célula diana y creará un poro por el cual entrarán en el citoplasma las granzimas. La granzima (hay dos tipos, A y B) activará a las caspasas-10 y 3 y también estimulará a la mitocondria para que se inicie el proceso apoptótico como si de una señal interna se tratara.

Procesos celulares: apoptosis / necrosis

Los cambios celulares que se producen durante la apoptosis son diversos: una retracción o encogimiento de la célula, el citoplasma se vuelve más denso y los orgánulos más empaquetados, se observa condensación de la cromatina, lo cual es un indicio visible en preparaciones histológicas convencionales. Posteriormente hay protusiones y plegamientos de la membrana de modo que la célula se divide en porciones independientes denominados cuerpos apoptóticos, pero siempre rodeadas por membrana plasmática. Estas porciones celulares son posteriormente fagocitadas por macrófagos. Puesto que no hay liberación de sustancias intracelulares al medio extracelular por roturas de la membrana no se dan procesos inflamatorios. Además, los macrófagos que eliminan a los cuerpos apoptóticos no liberan citoquinas al medio. La apoptosis es un proceso de muerte celular sin molestar a las células vecinas. Si embargo, se sabe que en algunos casos son capaces de liberar moléculas que favorecen la proliferación celular, la reorganización de la matriz extracelular o del citoesqueleto en células vecinas.

La carencia de efecto inflamatorio de los cuerpos apoptóticos es debida a que son rápidamente eliminados por los macrófagos. Si la actividad macrofágica es inhibida los cuerpos apoptóticos terminan por

romperse y desecadenan respuestas inflamatorias. El reconocimiento de las porciones de citoplasmas apoptóticos por parte de los macrófagos se debe a que durante la apoptosis la célula expresa en su superficie marcadores que serán reconocidos específicamente. Esto se consigue, entre otras cosas, por el movimiento de la fosfatidilserina, que normalmente se encuentra en la monocapa interna de la membrana, hacia la monocapa externa. Este lípido es una señal para los macrófagos. También cooperan en el reconocimiento la incorporación a la membrana de la anexina I y de la calreticulina.

Se ha considerado que la apoptosis es un proceso irreversible una vez que se han activado las primeras caspasas. Sin embargo, se ha encontrado que al inactivar los macrófagos algunas células destinadas a morir por apoptosis pueden recuperarse. De manera que la acción de los macrófagos es asegurarse de que una vez que se inicia la apoptosis la célula va realmente a morir.

Por otra parte, la necrosis es una muerte celular debida normalmente a daños celulares producidos por agentes externos tales como temperatura, presión, tóxicos, etcétera. La diferencia con la apoptosis es que la necrosis es un proceso descontrolado y pasivo que conlleva la rotura de la membrana plasmática y liberación del contenido celular desencadenando procesos inflamatorios. Todavía existe un tercer tipo diferente de muerte celular que está mediada por procesos de autofagia. La muerte por autofagia también se considera que es un mecanismo controlado por la célula.

Durante el desarrollo

Durante el desarrollo de *C. elegans* se generan 1090 células somáticas, de las cuales morirán 131 en lugares y en momentos concretos. Este patrón de producción de un exceso de células que luego serán eliminadas se observa en todas las especies. Aparentemente es un derroche de energía, pero las apariencias engañan.

Morfogénesis. Quizá el ejemplo clásico de la participación de la apoptosis en la morfogénesis de un órgano durante el desarrollo embrionario es la eliminación de las membranas interdigitales. Los dedos de las extremidades están inicialmente conectados por masas

celulares que luego serán eliminadas, resultando en la forma final de los dedos. Sin embargo, los patos y otras aves acuáticas poseen membranas entre sus dedos que les permiten impulsarse en el agua. En estas especies la apoptosis es muy escasa entre los dedos. La muerte celular en las especies con dedos separados tiene un efecto como esculpir una estructura para darle una forma final. Otro ejemplo claro ocurre durante la metamorfosis de muchas especies, particularmente en anfibios, en los cuales la apoptosis participa en la reorganización del cerebro y del digestivo, así como en la eliminación de la cola.

A veces la muerte celular de ciertas poblaciones celulares durante el desarrollo favorece la liberación de tensiones mecánicas que permiten el plegamiento o cambio de forma de estructuras embrionarias. Parece ser que esto ocurre durante el cierre del tubo neuronal de mamíferos donde gracias a la apoptosis se acelera su cierre. La formación de la cavidad proamniótica en los embriones de mamíferos es resultado de procesos apoptóticos en el centro de la masa de células internas tras el implante del embrión. A este proceso se le denomina cavitación.

Tamaño de estructuras. El tamaño de los órganos es un balance entre proliferación y muerte celular producida durante el desarrollo o en estado adulto. Existen genes relacionados con la proliferación, particularmente los de la vía Hippo que inhiben los procesos apoptóticos. Normalmente estos genes están implicados en cascadas de señalización que cuando no se activan se favorecen los procesos apoptóticos y por lo tanto la eliminación de células del órgano.

Ajuste fino de la función. Está demostrado matemáticamente que es menos costoso en términos de información sobreproducir inicialmente elementos de una estructura tosca y luego eliminar los excesos para obtener una forma final funcionalmente más precisa. Esto es claro en el sistema nervioso donde establecer las conexiones iniciales de forma precisa requeriría una cantidad de información impresionante, pero mucho menos si primero se establecen las conexiones entre neuronas de una manera poco fina y luego se eliminan las células que establecieron conexiones incorrectas. Mueren aquellas neuronas que no hayan sido capaces de establecer conexiones funcionales. De

la misma forma, hacer reordenaciones aleatorias para producir muchos linfocitos y luego eliminar a aquellos que produzcan reacciones autoinmunes es más barato, unos 60 genes, que los 100000 genes que serían necesarios para producir cada uno de las líneas de linfocitos. Este proceso de economía se puede aplicar también a procesos de morfogénesis y regionalización.

Homeostasis de tejidos

La apoptosis en animales adultos sirve para contrarrestar la proliferación por mitosis que ocurre en muchos tejidos. Es un proceso continuo de muerte celular y reemplazo por células nuevas. La eliminación de las células apoptóticas las hacen los macrófagos. En la mayoría de los tejidos hay aproximadamente un 15 % de las células que son macrófagos. Este equilibrio entre proliferación y eliminación celular evidente en los epitelios, donde hay una renovación constante de las células y un balance entre nacimiento y muerte celular. Por ejemplo, la queratinización de la epidermis es un proceso apoptótico especializado. También el ciclo de vida de los enterocitos del intestino comienza con la proliferación en las criptas de la mucosa intestinal, el desplazamiento de los enterocitos hacia las zonas más superficiales y su muerte por apoptosis en las vellosidades intestinales. Esto ocurre también los epitelios de las vías respiratorias. Esto es interesante en células que están expuestas a agentes potencialmente patógenos o tóxicos y es más rentable su renovación que favorecer su resistencia y reparación a tales agentes. El balance entre proliferación celular y apoptosis es importante también en la sangre. Esta regulación empieza al nivel de las células madre hematopoyéticas, donde su población es regulada por apoptosis, y por tanto se controla la cantidad de células sanguíneas producidas. Incluso las plaquetas pueden ser reguladas por apoptosis. Las plaquetas son un ejemplo de apoptosis en estructuras no nucleadas.

La apoptosis es un proceso normal durante la respuesta inmune. Los linfocitos T citolíticos emplean perforina y granzima B para eliminar a las células infectadas. La granzima B activa directamente las caspasas, pero también en otras vías como la activación de una molécula denominada Bid que actúa sobre la

mitocondria favoreciendo la salida de citocromo C y activando la vía interna de la apoptosis. Pero además, La apoptosis juega un papel importante mediante la eliminación de los linfocitos B y T una vez que la respuesta inmune ha terminado. Esta acción está mediada por Bcl-2 y por la actividad antigénica. Se ha propuesto que las células altamente estimuladas por los antígenos, es decir que han desarrollado anticuerpos contra ellos, disminuyen la influencia de Bcl-2 y aumentan la de los receptores de muerte de manera que son células más sensibles a sufrir apoptosis.

Hay numerosas causas que hacen estresarse a una célula, lo que puede provocar un descontrol y mal funcionamiento de esta. Entre estas causas están daños en el ADN, fallos en la división celular, producción y acumulación de proteínas aberrantes, aumento de especies moleculares reactivas o infección por patógenos. Todas ellas, si alcanzan una determinada intensidad, disparan los procesos apoptóticos.

El cáncer es un claro ejemplo donde la apoptosis juega un papel importante. Más concretamente, la inhibición de ésta favorece la proliferación y progresión del cáncer. La resistencia de las células tumorales a la apoptosis se da por mutaciones que afectan a genes

proapoptóticos. Por ejemplo, alteraciones en los receptores FAS, disminución de su producción o síntesis de receptores defectuosos, de manera que no pueden ser reconocidos por los linfocitos citotóxicos, o disminución de la expresión de los genes bcl-2 proapoptóticos.

Durante el envejecimiento hay una alteración de la apoptosis en diferentes tejidos. Mientras en unos hay un aumento en otros hay una disminución. Por ejemplo, hay un aumento de la apoptosis en el sistema inmune, en el músculo esquelético, en el músculo cardíaco y en enfermedades neurodegenerativas, mientras que por otra parte las células cancerosas y las senescentes son resistentes a morir por apoptosis, favoreciendo su aumento durante el envejecimiento.

Bibliografía

Elmore S. 2007. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicology and pathology*. 35:495-516.

Henson PM, Hume DA. 2006. Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis. *Trends in immunology*. 27:444-250.

Suzane M, Steller H. 2013. Shaping organisms with apoptosis. *Cell death and differentiation*. 20:669-675.

Atlas de Histología Vegetal y Animal

TEJIDOS ANIMALES

La célula
AMPLIACIONES III

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Noviembre 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs2.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Condensinas y cohesinas	1
2	Cromosomas	6
3	Centriolos /cuerpo basales	12
4	Cilios y flagelos	16
5	Microvellosidades	21
6	Ciclo del centrosoma	24

1 Condensinas y cohesinas

El cambio de estado de la cromatina durante el ciclo celular es dramático. En la interfase una gran parte tiene una organización laxa y desempaquetada (eucromatina), aunque otra parte está condensada (heterocromatina). Durante el funcionamiento normal de la célula hay porciones de cromatina que alternan entre los estados laxo y condensado. Estas transiciones en el grado de organización del ADN son imprescindibles para el funcionamiento celular. Durante este periodo tienen que transcribirse (leerse) una gran cantidad de genes y por tanto ser accesibles a las polimerasas y factores de transcripción, por lo que la cromatina ha de estar descondensada. Sin embargo, durante la mitosis la cromatina alcanza un alto grado de compactación y organización para formar los cromosomas. En esta etapa del ciclo celular lo que prima es el reparto y la segregación del ADN entre las células hijas, lo que se hace mejor si la cromatina está bien empaquetada y dividida en porciones discretas, los cromosomas. Obviamente la cromatina no puede moverse por sí misma ni tiene propiedades de adhesión. Quién mueve al ADN es el citoesqueleto, fundamentalmente los microtúbulos. Al empaquetamiento de la cromatina contribuyen las propias histonas y también unos complejos proteicos que ayudan a la compactación como son las condensinas y las cohesinas. De éstas últimas vamos a tratar en esta página.

Cohesinas

La primera función que fue atribuida a las cohesinas, y por la cual llevan su nombre, es la de mantener las cromátidas hermanas unidas durante el ciclo celular hasta su correcta segregación en la anafase. En la levadura *Saccharomyces cerevisiae* se ha comprobado que los complejos de cohesina se ensamblan a las cromátidas en las fases G1 y S del ciclo celular, al tiempo que éstas se replican. Este proceso se conoce como "carga" y es dependiente de ATP.

Durante la mitosis es esencial en primer lugar la ordenación de los cromosomas en la placa metafásica y en segundo lugar la pérdida de cohesión entre cromátidas hermanas que permita la migración a polos opuestos durante la anafase. Este proceso es posi-

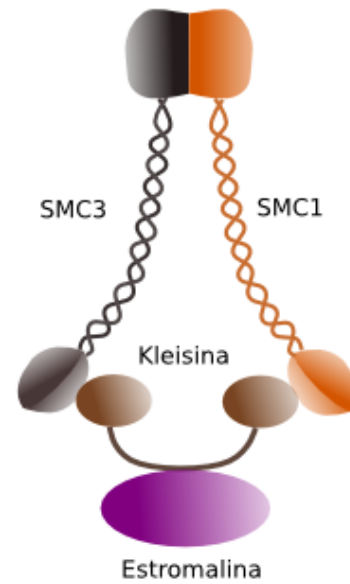


Figura 1: Esquema de la estructura y composición molecular de la cohesina. SMC1 y 3: "structural maintenance of chromosomes" o mantenimiento estructural del cromosoma (Imagen preparada por Ángela L. Debenedetti y Daniel García, alumnos de 4º de Biología. Modificado de Barbero 2009).

ble por la liberación de forma abrupta de las cohesinas que dejan de enlazar a las cromátidas hermanas. Proceso que ha de coordinarse de forma estricta con el cambio de metafase a anafase, es decir, con la puesta en marcha de los mecanismos de tracción de los microtúbulos del huso mitótico. La acción simultánea de la separación de cromátidas y la tracción de los microtúbulos es el resultado de un mecanismo de convergencia entre dos vías moleculares que se inician antes en el tiempo y que están disparadas por la enzima quinasa dependiente de ciclina M (M-cdk).

Al llegar a la fase M la cohesina une cromátidas hermanas en toda su extensión, pero la M-cdk, entre los estados de profase y prometafase, fosforila directamente a un componente del complejo de la cohesina denominado kleisina (ver esquema molecular de la cohesina), lo que provoca la disociación de la cohesina de los brazos de las cromátidas pero no de los centrómeros, por lo que las cromátidas permanecen unidas por este punto. Las cohesinas del centrómero evaden esta fosforilación por la actividad de una proteína fosfatasa PP2A que se encuentra aso-

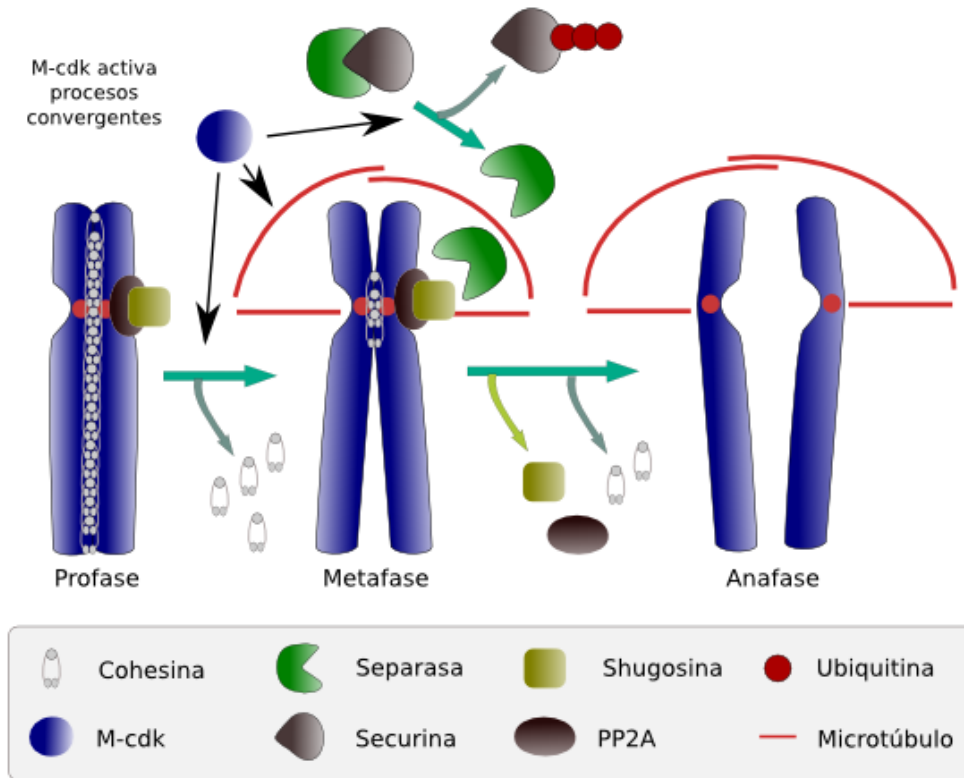


Figura 2: Esquema donde se muestra la acción de la cohesina durante la mitosis permitiendo la unión de las cromátidas desde la profase hasta la anafase. La acción de la M-cdk permite tres procesos de forma simultánea que convergen en la anafase: favorecer la formación del huso mitótico, desvincular las condensinas que no se encuentran en el centrómero y disparar la separación del complejo securina-separasa para permitir que la separasa elimine al complejo Shugosina-PP2A, que mantenía los centrómeros unidos gracias a las cohesinas, y pueda comenzar la anafase. (Imagen preparada por Ángela L. Debenedetti y Daniel García, alumnos de 4º de Biología. Modificado de Barbero 2009).

ciada a esta región. De este modo, las cromátidas hermanas enlazadas por el centrómero pueden disponerse de forma ordenada en la placa metafásica.

La M-cdk también ha fosforilado en las primeras etapas de la mitosis el complejo proteico APC (factor promotor de la anafase; en inglés: anaphase promoting factor), el cual disociará el dímero proteico securina-separasa. La misma M-cdk se ha encargado de fosforilar a proteínas que hacen que el citoesqueleto del huso mitótico cree las fuerzas que arrastrarán y separarán las cromátidas, ya desunidas. Estas fuerzas se manifiestan durante durante toda la mitosis.

Las cohesinas son también esenciales en el reparto de cromosomas durante la meiosis, pero aquí su actuación es más compleja que en la mitosis debido a que los procesos de segregación de los cromosomas

son también más complejos. En la primera división meiótica los complejos de cohesina se disponen entrelazando tanto a las cromátidas hermanas (en los brazos y en el centrómero), al igual que ocurría en la mitosis, como a los brazos de los cromosomas homólogos, manteniendo así la cohesión de los bivalentes. De esta manera pueden permanecer unidos hasta su adecuada ordenación en el plano ecuatorial en la metafase I. Al comienzo de la anafase I, a través de la vía dependiente de separasa, se desligan los complejos de cohesina presentes en los brazos cromosómicos, los que enlazan cromátidas hermanas y los que unen cromosomas homólogos. De nuevo las cohesinas de la región centromérica conservan la unión existente entre cromátidas hermanas. Cada homólogo, con su par de cromátidas, migra a polos opuestos. Así concluye la primera división meiótica. Alcanzada la segunda

división meiótica, en la prometafase II, los cinetocoros hermanos se asocian a los microtúbulos de polos opuestos celulares, aún con las cohesinas dispuestas en la región del centrómero. En la prometafase II tardía de mamíferos, la interacción de los microtúbulos de polos opuestos con los cinetocoros hermanos genera tensión en el centrómero desencadenando la deslocalización de la fosfatasa PP2A de los centrómeros y en la transición metafase II/anafase II, la separasa puede romper las uniones de las cohesinas centroméricas provocando la segregación de las cromátidas, al igual que ocurría en la mitosis.

Al margen de su función de cohesión entre cromátidas hermanas a lo largo del ciclo celular, a las cohesinas se les han atribuido también papeles en la reparación de ADN, en el control de la expresión génica y en otros nuevos roles que están siendo descubiertos en procesos bioquímicos ajenos a los aquí descritos

Condensinas

La condensación cromosómica resulta esencial por dos motivos. La primera es compactar la cromatina para formar los cromosomas y permitir así formar una estructura robusta que permita soportar el estrés de tracción al que se ven sometidos durante la segregación cromosómica. Por otra parte, sería difícil pensar en una segregación correcta del ADN entre las células hijas si la cromatina estuviese descondensada por todo el núcleo, se darían enrollamientos entre hebras de cromatina que impedirían su reparto.

Se ha demostrado *in vitro* que el complejo SMC (ver el esquema del complejo molecular de la condensina) induce la tensión del DNA en un proceso dependiente de ATP. Primeramente, y en presencia de la enzima topoisomerasa I, induce el superenrollamiento de la cromatina. En segundo lugar, promueve la formación de lazos, en colaboración con la enzima topoisomerasa II. Se cree que los mismos procesos ocurren en las células durante la profase.

Se cree que el dímero de subunidades SMC de la condensina puede aumentar el ángulo de apertura de sus brazos y asociarse a regiones distantes de las moléculas de DNA por interacción de éstas con los dominios de sus cabezas. A continuación, la estruc-

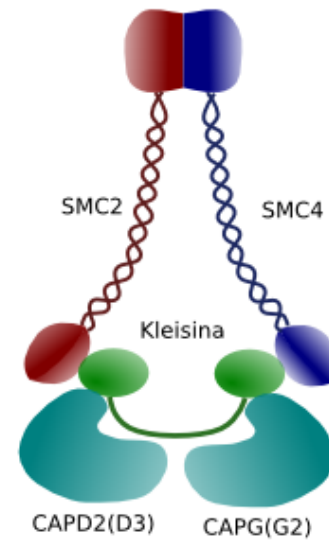


Figura 3: Esquema de la estructura y composición molecular de la condensina (Imagen preparada por Ángela L. Debenedetti y Daniel García, alumnos de 4º de Biología. Modificado de Maeshima y Eltsov, 2008).

tura del dímero regresa a su estado inicial, induciendo una fuerza de tracción en el DNA que promueve su plegamiento formando un lazo. Mediante interacciones entre los dímeros SMC de distintos complejos de condensinas se formarían estructuras nucleoproteicas de mayor orden en disposición de anillos o hélices. Todo ello permite la condensación de la cromatina resultando en los cromosomas mitóticos.

Hay distintos tipos de condensinas que actúan en diferentes fases del proceso de compactación de los cromosomas. La condensina II participa en una fase temprana de condensación cromosómica, mientras que la condensina I, ayudada por la condensina II, será la que dé forma y establezca los cromosomas en una fase de condensación más tardía. Durante la interfase, existe una diferencia en la localización espacial de la condensina I y la condensina II: la primera se ubica en el citoplasma, mientras que la segunda se halla en el interior del núcleo. Esta distribución desigual determina el momento de acceso de las condensinas al material genético. Así, la condensación inicial de la cromatina durante la profase se produce por la actividad de la condensina II, gracias a que es fosforilada por diferentes quinasas. Al final de la pro-

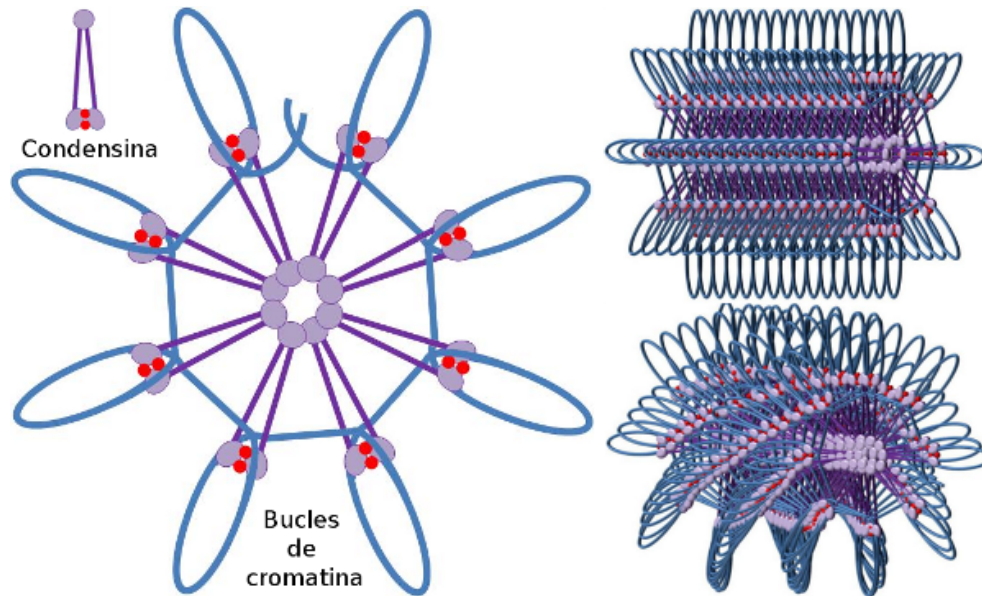


Figura 4: Esquema de la formación de bucles por parte de las condensinas (imagen de la derecha). La línea azul representa a la cromatina. Las imágenes de la derecha intentan dar una visión tridimensional sobre el efecto de las condensinas sobre la cromatina. Hay que tener en cuenta que la disposición de los bucles y su disposición tridimensional (imágenes de la derecha) no son tan regulares como aparecen en el esquema (Imágenes preparada por Ángela L. Debenedetti y Daniel García, alumnos de 4º de Biología. Modificado de Maeshima y Eltsov, 2008).

fase la envuelta nuclear se desorganiza y la condensina I, que se encontraba en el citoplasma, tiene acceso a la cromatina. Entonces las actividades conjuntas de las condensinas I y II ayudan a compactar el ADN hasta los niveles vistos en los cromosomas metafásicos.

A pesar de que los cromosomas de vertebrados son capaces de compactarse casi espontáneamente, en ausencia de condensinas pierden su arquitectura organizada durante la anafase. Además, se supone que los complejos de condensina deben permanecer activos tras el cese de la actividad Cdk a medida que transcurre la anafase, con el fin de garantizar la correcta migración de los cromosomas a los polos opuestos. La actuación de las condensinas en la compactación meiótica de la cromatina todavía no ha sido estudiada con detalle, por lo que no podemos aportar datos en lo que atañe a este mecanismo.

Las condensinas también se han relacionado con la regulación de la compactación de la cromatina durante la interfase. Al alterar el grado de compactación de la cromatina permiten o deniegan el acceso de la maquinaria de transcripción a las regiones génicas. Pero parece que este mecanismo regulato-

rio está basado en otras rutas moleculares distintas a las que actúan durante la mitosis, aunque también participan las condensinas.

Se ha descrito la acción de las condensinas y de las cohesinas por separado pero ambas actúan conjuntamente y de forma coordinada durante la división celular. En el siguiente esquema se resumen ambas actuaciones.

Bibliografía

Barbero JL. Cohesins: chromatin architects in chromosome segregation, control of gene expression and much more. *Cellular and molecular life sciences*. 2009. 66:2025-2035.

Hirano T. SMC proteins and chromosome mechanics: from bacteria to humans. *Philosophical transactions of the Royal Society B*. 2005. 360:507-514.

Hudson DF, Marshall KM, Earnshaw WC. Condensin: Architect of mitotic chromosomes. *Chromosome Research*. 2009. 17:131-144,

Maeshima K, Eltsov M. Packaging the genome: the structure of mitotic chromosomes. *Journal of bio-*

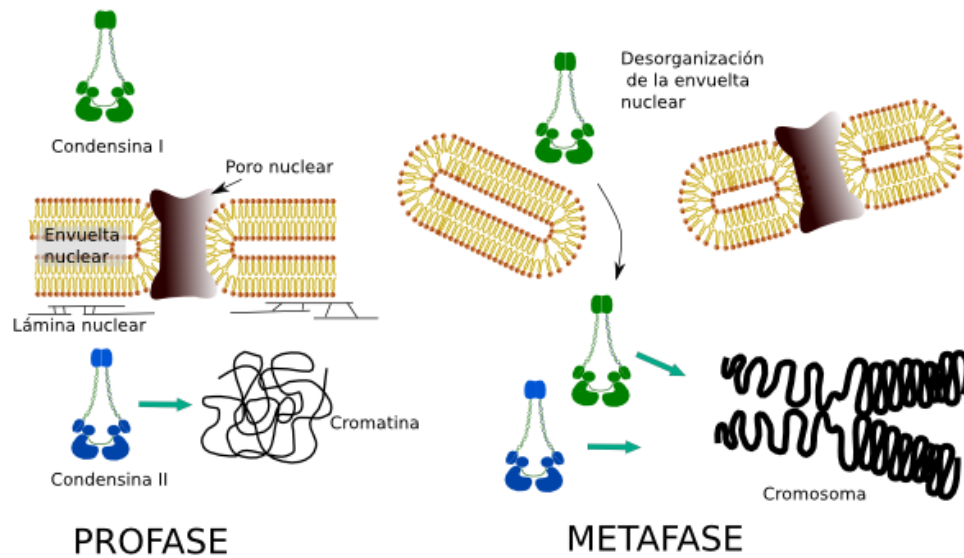


Figura 5: Acción de las condensinas I y II en las diferentes fases de la mitosis (Imágenes preparada por Ángela L. Debenedetti y Daniel García, alumnos de 4º de Biología. Modificado de Ono et al., 2004).

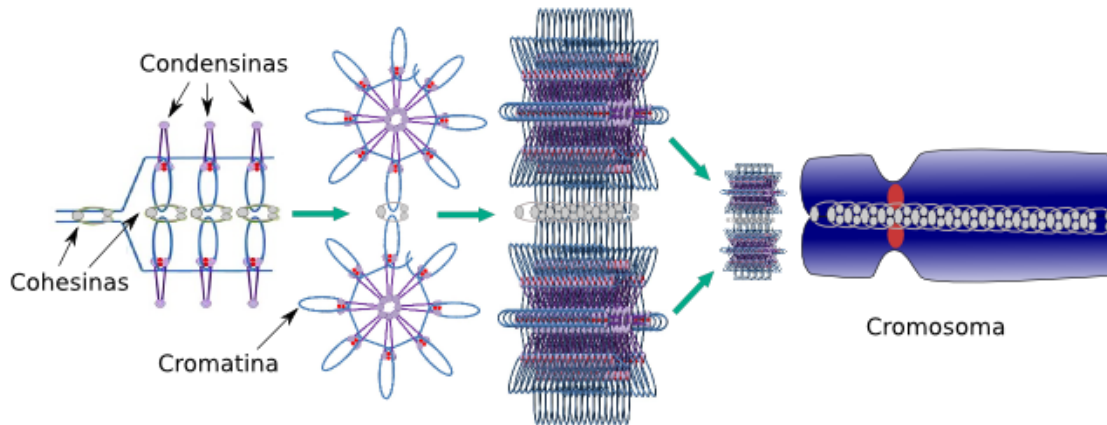


Figura 6: Acción conjunta de las cohesinas y las condensinas. (Imágenes preparada por Ángela L. Debenedetti y Daniel García, alumnos de 4º de Biología. Modificado de Maeshima y Eltsov, 2008).

chemistry. 2008. 143:145-53.

Nashmyth K, Haering CH. The structure and function of SMC and kleisin complexes. Annual Review of Biochemistry. 2005. 74:595-648.

Ono T, Fang Y, Spector DL, Hirano T. Spatial and temporal regulation of Condensins I and II in mitotic chromosome assembly in human cells. Molecular biology of the cell. 2004. 15:3296-3308.

Peters JM. The cohesin complex and its roles in chromosome biology. Genes and development. (2008) 22: 3089-3114.

Uhlmann F, Lottspelch F, Nasmyth K. Sister chromatid separation at anaphase onset is promoted by cleavage of the cohesin subunit Scc1. Nature. 1999. 400, 6739:37-42

2 Cromosomas

En esta página vamos a tratar la organización estructural de la cromatina a lo largo del ciclo celular y las características morfológicas de los cromosomas. La información genética de las células eucariotas está almacenada en cadenas de ADN enormemente largas (si exceptuamos a las mitocondrias y a los cloroplastos, con cadenas de ADN mucho más cortas). El ADN es una molécula relativamente inerte y necesita de las proteínas para expresarse, para regular dicha expresión, para replicarse y para organizarse en el interior del núcleo. También necesita la actividad de las proteínas para que se repartan durante la fase M las dos copias de cada molécula de ADN, tras replicarse durante la fase S, entre las dos células hijas resultantes. Por tanto, el ADN siempre está asociado a proteínas y al conjunto de ADN más proteínas asociadas se le denomina cromatina.

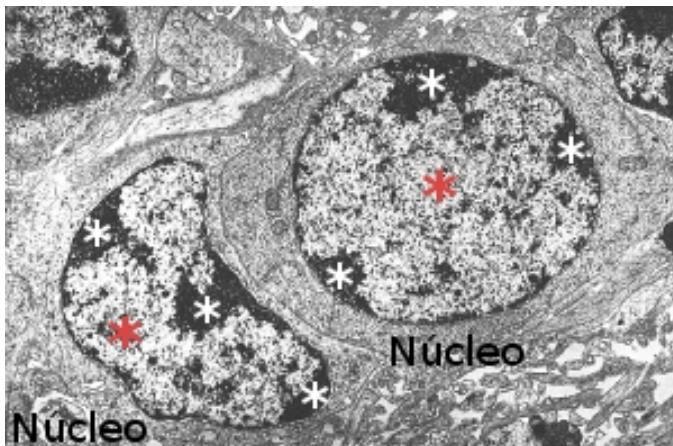


Figura 7: Imagen de varias células realizada con un microscopio electrónico en cuyos núcleos se observan acúmulos de heterocromatina, que aparece de color negro (asteriscos blancos), y de eucromatina, de color claro y aspecto granulado (asteriscos rojos).

En el núcleo en interfase (fases G1, S y G2) y en células que no se están dividiendo, se puede observar a la cromatina en dos estados: poco densa (eucromatina) y más empaquetada (heterocromatina), mientras que en la fase M, sobre todo en metafase, la cromatina está fuertemente compactada formando unas estructuras denominadas cromosomas. Tras la fase M, la cromatina que forma los cromosomas se

descondensa para formar de nuevo un núcleo típico en interfase. Es decir, durante el ciclo celular se produce condensación y descondensación de la cromatina. Aunque también fuera de la fase M se producen cambios en la compactación de la cromatina. Así, la denominada heterocromatina facultativa, también denominada eucromatina heterocromatinizada, puede cambiar entre los estados de heterocromatina y de eucromatina según las necesidades de la célula.

Nucleosomas (10 nm de diámetro)

Como vimos en la página dedica a la cromatina, el ADN siempre se encuentra asociado a unas proteínas denominadas histonas. La asociación ADN-histonas produce una unidad de organización básica que se denomina nucleosoma. Podríamos decir que el nucleosoma es el nivel más básico de empaquetamiento del ADN. Se estima que un núcleo de una célula humana contiene $3,3 \times 10^7$ nucleosomas. Un nucleosoma está formado por un núcleo de histonas, alrededor del cual está enrollada la cadena de ADN. Esta última da aproximadamente dos vueltas al núcleo de histonas, lo que representa unos 166 pares de bases (el ADN es una doble cadena). Entre dos núcleos de histonas contiguos, más ADN enrollado, existe ADN de unión de unas 34 pares de bases de longitud, por lo que existen "cuantos" de unos 200 pares de bases que se repiten en la cromatina. Hay que tener en cuenta que este ADN de unión entre nucleosomas puede variar ampliamente entre tipos celulares y tejidos diferentes, incluso dentro de un mismo núcleo. La parte proteica del nucleosoma está constituida por un octámero de histonas formado por cuatro dímeros de los tipos de histonas H3, H4, H2A y H2B. Cada una de estas histonas tiene una secuencia de unos 30 aminoácidos en su extremo amino que sobresale del nucleosoma y que es una de las regiones mejor conservadas evolutivamente. Estas "colas" de las histonas tienen dos funciones importantes: regulan el acceso de otras proteínas al ADN para la transcripción, replicación y reparación, y permiten grados de mayor compactación de la cromatina mediante la interacción y acercamiento de nucleosomas vecinos.

Fibras (30 nm de diámetro)

La histona H1 o histona de conexión, de la cual

en mamíferos hay al menos 8 variantes, se asocia al ADN de unión, en un lugar muy próximo a la salida o entrada del ADN al nucleosoma. Una función de la histona H1, junto con las histonas del nucleosoma, es favorecer el empaquetamiento de la cromatina en fibras de 30 nm de grosor. Existen diferentes teorías en cuanto al modo en que se organiza el ADN cuando se compacta en estas fibras: formando una hélice, en zig-zag o con uniones cruzadas, entre otras.

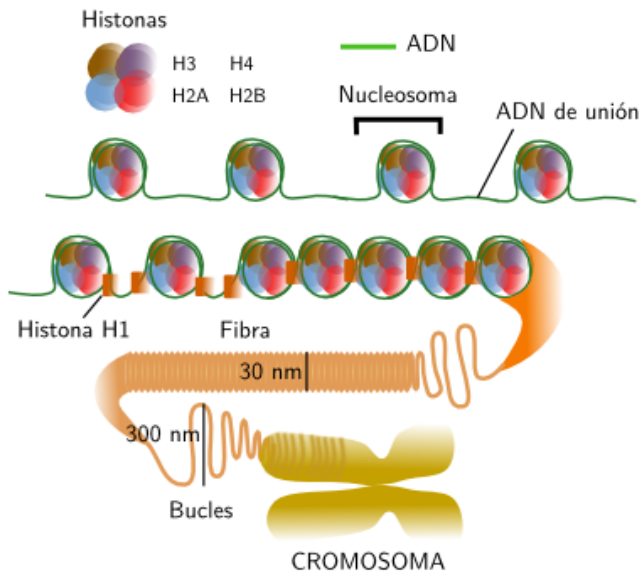


Figura 8: Esquema de los diferentes grados de empaquetamiento de la cromatina, desde los nucleosomas hasta los cromosomas.

Hay diversos modelos de cómo se aumenta la compactación de la cromatina desde las fibras hasta los cromosomas, el mayor grado de empaquetamiento de ADN. La mayoría de los autores proponen que las fibras se organizan formando bucles, de unos 300 nm. Se ha propuesto que los bucles se empaquetan más en unas estructuras denominadas cromómeros (300 a 700 nm). Éstos últimos serían también constituyentes de la heterocromatina y aparecerían en forma de granulado oscuro en los núcleos en interfase. Sin embargo, numerosos autores proponen que los bucles se compactan directamente, sin formar estructuras discernibles más compactadas, hasta formar los cromosomas. La heterocromatina correspondería con diferentes grados de empaquetamiento de las fibras de 30 nm.

Cromosomas

La entrada en fase M supone que la mayor parte de la cromatina, tanto eucromatina como heterocromatina, pasará a formar los cromosomas. Esta última compactación está dirigida y mantenida por una serie de proteínas entre las que se encuentran la cohesina y la condensina, y aparentemente la topoisomerasa 2. Cada cromosoma en metafase está formado por dos cromátidas hermanas, que resultan de la replicación del ADN durante la fase S y se mantienen unidas por las condensinas. Esta unión entre cromátidas quedará posteriormente reducida a una única región, la región centromérica.

Muchas de las especies animales que nos son comunes son diploides, es decir, tienen dos copias de cada cromosoma (cromosomas homólogos) y son portadoras por tanto de dos formas de cada gen, denominadas alelos. El cariotipo es el conjunto completo de los pares de cromosomas de una célula tal y como aparecen en metafase. El número, las formas y los tamaños de los cromosomas que forman el cariotipo son característicos para cada especie, aunque existan excepciones. Hay dos tipos de cromosomas en un cariotipo: los autosomas y los cromosomas sexuales. Mientras que los autosomas son los mismos en hembras y en machos, los sexuales pueden ser diferentes. Por ejemplo, las hembras de los mamíferos presentan dos cromosomas X mientras que los machos presentan un cromosoma X y otro Y (La última pareja de la primera fila de la imagen anterior del cariotipo son los cromosomas sexuales). En cuanto al número de cromosomas, éste puede variar según la especie considerada, desde 1 ó 2 cromosomas, como en ciertas especies de hormigas, hasta más de 700, como en algunos helechos.

Con el microscopio óptico se pueden observar diferentes regiones en los cromosomas caracterizadas por diferencias morfológicas debidas al distinto grado de compactación de la cromatina como los centrómeros o constricciones primarias, las constricciones secundarias y los satélites, por su situación en el cromosoma como los telómeros o por las diferencias en su tinción como las bandas. Los extremos de los cromosomas se denominan telómeros y el lugar de unión de las cromátidas hermanas se denomina centrómero o

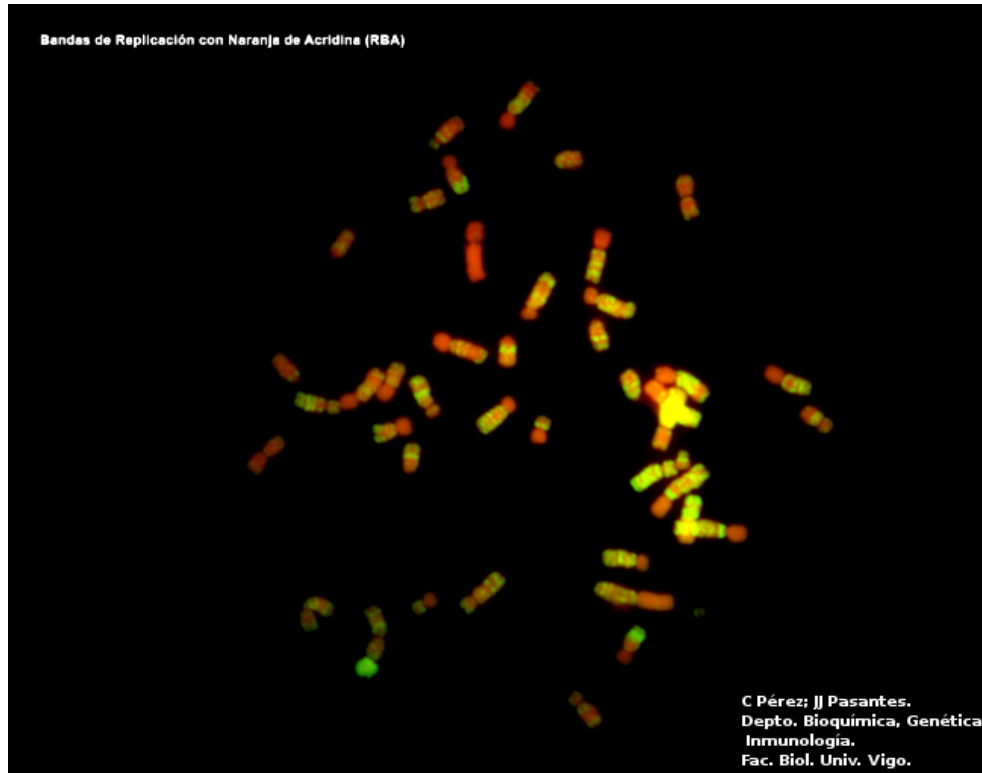


Figura 9: Imágenes de cromosomas en metafase (pulsar en ellas para verlas ampliadas). En estas dos imágenes se muestran los cromosomas en metafase de un hámster sirio teñidos con la molécula fluorescente naranja de acridina. Las bandas que se observan en los cromosomas son bandas de replicación. En la imagen A se muestran los cromosomas tal y como se observan tras el proceso experimental de obtención y tinción, mientras que la imagen B muestra el cariotipo, es decir, los cromosomas homólogos emparejados y ordenados. (Imágenes donadas por Concepción Pérez García y Juan José Pasantes Ludeña. Dpto. de Bioquímica, Genética e Inmunología; Facultad de Biología. Universidad de Vigo)

constricción primaria.

La forma de los cromosomas es importante para el estudio de los cariotipos puesto que nos permite identificar y comparar cromosomas de forma individualizada. Principalmente viene determinada por la posición del centrómero, pues éste pone de manifiesto en el cromosoma sus dos brazos, generalmente uno más corto que el otro. Los cromosomas metacéntricos presentan dos brazos de longitud similar (por ejemplo, las parejas A5 y E20 de la imagen del cariotipo), los submetacéntricos tienen un brazo claramente más corto que el otro (por ejemplo, las parejas A2 y C14 de la imagen del cariotipo). En los cromosomas subtelocéntricos o acrocéntricos la diferencia en longitud de los brazos es mayor que en los submetacéntricos (por ejemplo, las parejas B6 y D19 de la imagen del cariotipo) y en los cromosomas telocéntricos uno de los

brazos es muy corto o inexistente, es decir, el punto de unión entre cromátidas hermanas está en el extremo de éstas (por ejemplo, las parejas D16 y D17 de la imagen del cariotipo).

Un centrómero típico aparece como una constricción, denominada primaria, visible con el microscopio óptico en los cromosomas en metafase de eucariotas superiores. Se podría definir una constricción primaria como un lugar del cromosoma donde no se pueden discernir las dos cromátidas hermanas y en el que ambas cromátidas son más delgadas que en el resto del cromosoma. El centrómero es una región especializada del cromosoma, formada por cromatina menos condensada, que dirige la segregación de los cromosomas en la anafase. Esto es debido a que sobre él se ensambla un complejo proteico, el cinetocoro, al que se unen parte de los microtúbulos que constituyen

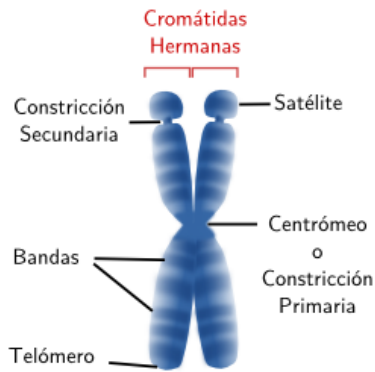


Figura 10: Esquema de las estructuras visibles de un cromosoma al microscopio óptico. Estas estructuras no necesariamente aparecen a la vez en todos los cromosomas.

el huso mitótico, posibilitando la correcta separación de las cromátidas hermanas a polos distintos durante la anafase. Hay dos tipos de cinetocoros, los denominados localizados y los difusos. En el primer caso, el más frecuente, el cinetocoro ocupa una región única en el cromosoma (el centrosoma) y sobre él convergen parte de los microtúbulos del huso mitótico. Un caso extremo de este tipo es cuando el centrómero está tan localizado que ensambla un cinetocoro al que sólo se une un microtúbulo, como ocurre en algunas levaduras. Los cinetocoros difusos, que son poco frecuentes, no se localizan en una región pequeña del cromosoma sino que las proteínas del cinetocoro se distribuyen por todo el cromosoma, así como los puntos de anclaje de los microtúbulos.

En los brazos de los cromosomas se detectan a veces

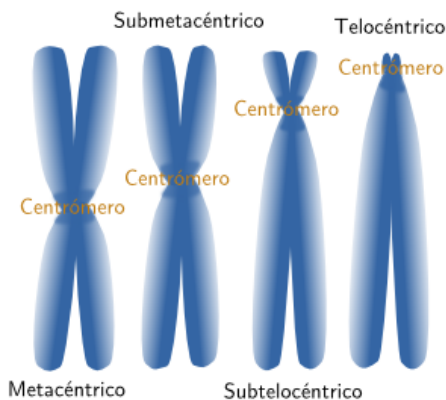


Figura 11: Esquema de los diferentes nombres que se dan a los cromosomas según la longitud de sus brazos.

otras constricciones, denominadas secundarias, en las que las cromátidas hermanas no están unidas como en el centrómero y que son regiones de cromatina menos condensada. La constricción secundaria mejor conocida es la generada por la presencia de las secuencias de ADN que forman parte del nucléolo, denominada región organizadora del nucléolo (NOR). Esta constricción secundaria sólo aparece en uno o varios cromosomas del cariotipo y se encuentra situada en una región intermedia (no terminal) del cromosoma. Si estas regiones intermedias están próximas a los telómeros, las constricciones secundarias separan un pequeño fragmento terminal de la cromátida del resto de la misma. Estos fragmentos terminales son denominados satélites y aparecen por ejemplo en los extremos de los brazos cortos de los cromosomas humanos 13, 14, 15, 21 y 22.

También con el microscopio óptico se pueden distinguir ciertas regiones dispuestas en bandas de distinta intensidad de tinción o de distinto color cuando se tiñen los cromosomas con determinados colorantes, algunos fluorescentes. El patrón de bandas depende del tipo de tratamiento previo del cromosoma y de la clase de tinción empleada, así como de las características estructurales (riqueza en pares de bases guanina y citosina, compactación de la cromatina) o funcionales (momento de la replicación) del ADN que las componen. Puesto que estos patrones de bandas son característicos de cada cromosoma, su uso es esencial para identificar inequívocamente cromosomas similares en tamaño y morfología. Las bandas cromosómicas tienen una gran utilidad en la detección de alteraciones cromosómicas o para situar con precisión la posición ocupada por genes concretos en un cromosoma.

Si pensamos en el núcleo interfásico como un amasijo de cromatina, es difícil imaginar cómo la célula es capaz de manejar esta cromatina, condensarla y descondensarla, sin formar un enorme enredo. Lejos de ser un amasijo, la cromatina que corresponde a cada cromosoma está claramente organizada y ocupa un determinado territorio dentro del núcleo, es decir, hay una segregación espacial, aunque no fronteras estrictas, entre la cromatina de los diferentes cromosomas en el núcleo en interfase. Es interesante reseñar que también los cromosomas homólogos

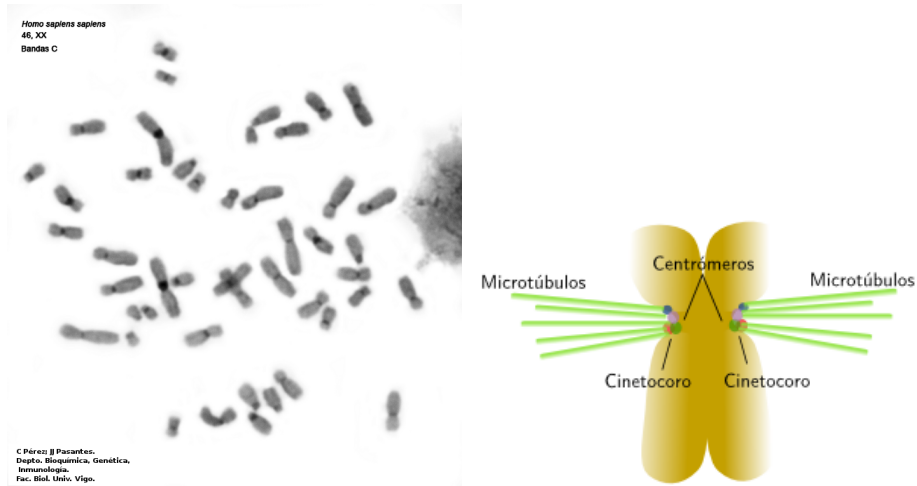


Figura 12: En la imagen de la izquierda aparecen cromosomas de humano donde se aprecian bandas C o regiones de heterocromatina constitutiva, las cuales suelen localizarse en las proximidades de los centrómeros. En torno a ellos se asocian una serie de proteínas que constituyen los cinetocoros, a los cuales se unen parte de los microtúbulos del huso mitótico, esquematizado en la imagen de la derecha. (La imagen de la izquierda donada por Concepción Pérez García y Juan José Pasantes Ludeña. Dpto. de Bioquímica, Genética e Inmunología; Facultad de Biología. Universidad de Vigo)

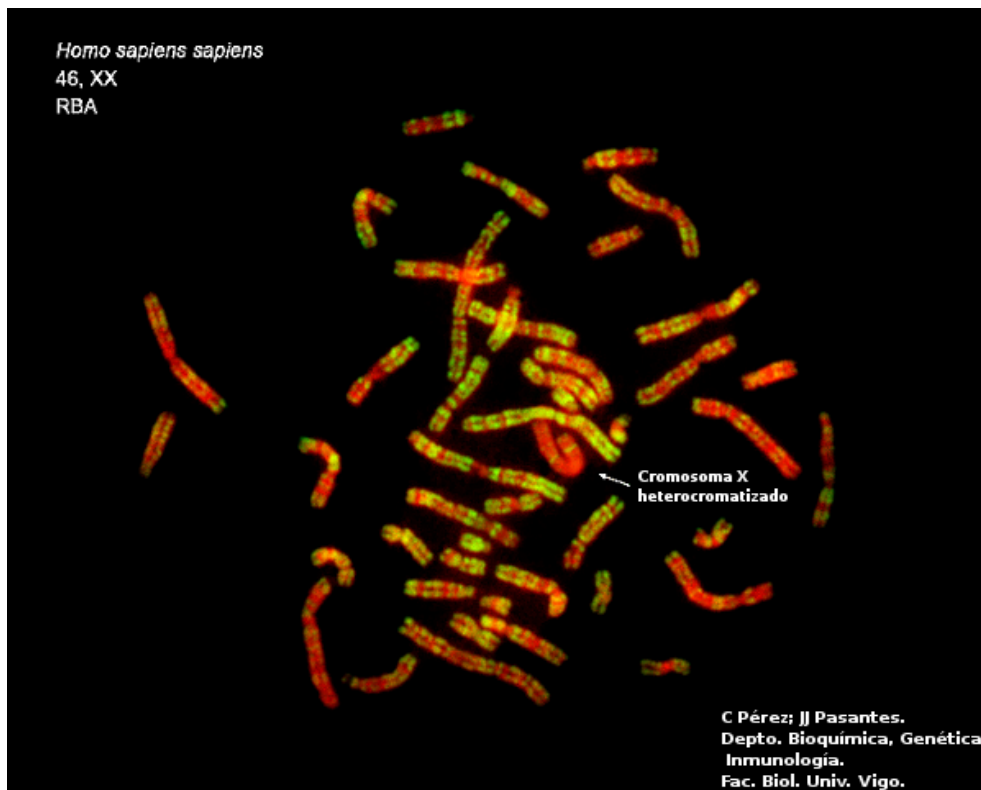


Figura 13: Imágenes de cromosomas en metafase (pulsar en ellas para verlas ampliadas). A) Cromosomas de humano teñidos con el colorante giemsa. B) Cromosomas de humano teñidos con la molécula fluorescente naranja de acridina. (Imágenes donadas por Concepción Pérez García y Juan José Pasantes Ludeña. Dpto. de Bioquímica, Genética e Inmunología; Facultad de Biología. Universidad de Vigo)

se despliegan en regiones diferentes del núcleo y que la posición de los territorios de los diferentes cromosomas varía a lo largo del ciclo celular. No sólo eso, dentro de cada territorio las regiones que se replican durante la primera mitad de la fase S (regiones de replicación temprana) se encuentran separadas de las que se replican en la segunda mitad de la fase S (regiones de replicación tardía). Esta organización también está relacionada con la concentración de genes y la actividad génica en unas y otras regiones.

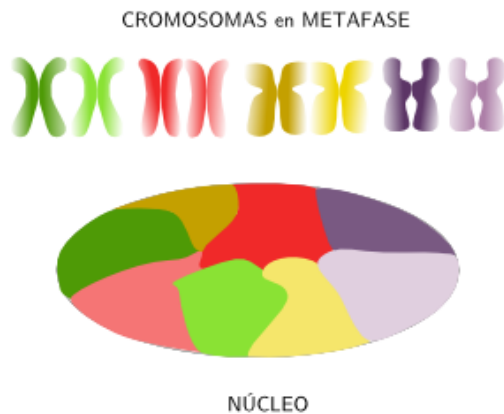


Figura 14: Los cromosomas se descondensan durante la anafase y su cromatina se distribuye por el núcleo de forma organizada ocupando territorios definidos que no suelen entremezclarse. (Modificado de Bolzer et al., 2005).

Bibliografía

- Belmond AS. Mitotic chromosome scaffold structure: new approaches to an old controversy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2002. 99:15855 -15857.
- Bolzer A, Kreth G, Solovei I, Koehler D, Saracoglu K, Fauth C, Muller S, Eils R, Cremer C, Speicher MR, Cremer T. Three-dimensional maps of all chromosomes in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes. *PLOS biology*. 2005. 3(5):e157. doi:10.1371/journal.pbio.0030157
- Vagnarelli P, Ribeiro SA, Earnshaw WC. Centromeres: old tales and new tools. *FEBS Letters*. 2008. 582:1950 -1959.
- Wanner G, Formanek H. A new chromosome model. *Journal of structural biology*. 2000. 132:147 -161.

3 Centriolos /cuerpo basales

Los centriolos (o cuerpo basales) son estructuras formadas por microtúbulos que están presentes en la mayoría de las células eucariotas. Se descubrieron a finales del siglo XIX con tinciones generales como la hematoxilina y su estructura se desentrañó con la llegada de la microscopía electrónica. Los centriolos son necesarios para la formación de centrosomas, cilios y flagelos. Cuando forman parte de los centrosomas se denominan centriolos y cuando forman parte de un cilio o flagelo se denominan cuerpos basales, pero ambos poseen la misma estructura molecular y son intercambiables. Es decir, un centriolo puede viajar a la membrana y formar un cilio, y un cuerpo basal puede dirigirse al interior celular y formar un centrosoma. De aquí en adelante usaremos la palabra centriolo para referirnos a ambos. La misión de los centriolos está relacionada con la nucleación de microtúbulos, bien citosólicos o bien en cilios y flagelos, pero tienen otras funciones secundarias asociadas. Numerosas enfermedades tienen su causa en defectos en las proteínas que forman parte de los centriolos o están asociadas a ellos.

Estructura

En humanos un centriolo maduro es un cilindro que mide unos 150 a 500 nm de altura y 250 nm de diámetro. La altura del centriolo es variable y no se sabe todavía cómo se establece. Esto hace al centriolo un de las estructuras proteicas más grandes de la célula. Sus paredes están formadas en la mayoría de los casos por 9 tripletes de microtúbulos dispuestos longitudinalmente. Aunque en ocasiones pueden ser 9 parejas, como ocurre en los embriones de la mosca del vinagre, o incluso 9 microtúbulos simples, como se puede observar en los embriones del nemátodo *C. elegans*. Todos los microtúbulos son estructuras polarizadas y tienen un extremo más y otro menos. Los microtúbulos de los centriolos están orientados todos en la misma dirección. Por lo tanto todos los extremos más están en una parte del cilindro y todos los menos en la otra, denominados extremos distal y proximal del centriolo, respectivamente. En definitiva, es una estructura también polarizada. De los tres microtúbulos que forman cada triplete sólo el

más interno, o microtúbulo A, tiene una estructura de microtúbulo completo con sus 13 protofilamentos, mientras que el B y el C son incompletos, tienen 10 protofilamentos y comparten 3 del A y el B, respectivamente. A la parte distal del centriolo maduro sólo llegan los microtúbulos A y B, mientras que el C es más corto. En el interior de los centriolos existen estructuras proteicas a modo de rueda de carro que permiten la consistencia y organización espacial de los 9 tripletes de microtúbulos.

En los centrosomas hay dos centriolos, uno maduro y otro inmaduro. El centriolo posee unas estructuras proteicas denominados apéndices distales y subdistales. Los apéndices distales están relacionados con la asociación a la membrana plasmática cuando los centriolos maduros migran a sus proximidades para formar los cuerpos basales que generarán los cilios. Mientras, los apéndices subdistales se encargan de polimerizar microtúbulos. Los centriolos que forman parte de cilios y flagelos, los cuerpos basales, también poseen apéndices en su extremo distal denominados pies basales y fibras conectoras o de transición, y en su extremo basal muestran raíces ciliares estriadas. Los pies basales y las fibras de transición son estructuralmente similares a los apéndices subdistales y distales, respectivamente. Estos ayudan al anclaje del cuerpo basal en la membrana plasmática, mientras que las raíces estriadas localizan al cilio respecto a la estructura celular. Estos apéndices ayudan también a la organización de los orgánulos celulares, geometría celular o polarización, etcétera. En los centriolos del centrosoma existen unas proteínas de conexión que mantienen ambos centriolos unidos por sus extremos proximales.

Formación

Dentro de un mismo organismo puede haber células con distinto número de centriolos/cuerpos basales. Mientras que la mayoría de las células animales tienen un par de centriolos formando parte del centrosoma y otro como parte de un cilio, las células ciliadas de la tráquea pueden tener cientos de ellos en forma de cuerpos basales. Otros, como las gimnospermas, han perdido la capacidad de sintetizarlos. Incluso en algunas especies, en el mismo organismo hay células con centriolos y otras sin ellos. Por ejemplo, los ovocitos

de los mamíferos carecen de centriolos.

Para la mayoría de las células animales tener un número adecuado de centriolos en el citosol es crucial durante la división celular. Si hay sólo uno se producen husos monopolares y la división se detiene, y si hay más de dos se forman husos multipolares con el consiguiente reparto desigual de material genético que puede provocar la muerte celular o malfuncionamiento celular. Por ello, antes de la división se tienen que deshacer todos los centriolos que forman los cilios y el par de centriolos del centrosoma repartirse a ambos lados del uso. Cada uno de estos centriolos se usará como molde para crear uno nuevo para que cada célula hija reciba su par de centriolos correspondientes. Los cigotos, resultantes de la fusión de dos células, tienen un primer centriolo derivado del cuerpo basal que forma el flagelo del espermatozoide. El óvulo de la mayoría de especies animales carece de centriolo y realizan la meiosis I y II sin ellos.

Existen dos formas de producir centriolos. La forma más común es a partir de un centriolo preexistente. Cada nuevo organismo recibe su primer centriolo del espermatozoide. La forma más común de crear nuevos centriolos es que uno preexistente haga de molde para la formación de uno nuevo. Pero también se pueden formar varios centriolos hijos a partir de uno solo preexistente, como ocurre en las células multiciliadas. También se pueden producir centriolos de nuevo, sin la participación de otro centriolo, en aquellas células que previamente no tenían uno. Los ovocitos de mamíferos carecen de ellos e incluso los embriones de ratones se desarrollan hasta el estado de 64 células sin poseerlos. En otras ocasiones, como las células epiteliales multiciliadas, algunas células poseen centriolos pero necesitan crear muchos cilios de forma rápida. En estos casos, los centriolos se forman a partir de agregados de material de naturaleza desconocida denominados deuterosomas.

Hay cuatro tipos de proteínas que se encargan de la duplicación de los centriolos en los centrosomas: una crea un molde en la pared de un centriolo preexistente, otra nuclea los microtúbulos, otra recluta proteínas del material pericentriolar y una cuarta sirve para la formación de cilios.

Una vez formados los centriolos son estructuras

muy estables. Esto es porque sus microtúbulos no intercambian dímeros de tubulina con el citoplasma puesto que los dímeros están acetilados o poliglutamidados, además de otras modificaciones, lo que es una señal de microtúbulos muy estables. Además, existen conexiones proteicas entre los tripletes que estabilizan la estructura.

Duplicación de los centriolos del centrosoma. La formación de un nuevo centriolo ocurre en el extremo proximal (extremos menos de los microtúbulos) de otro preexistente. Lo primero que se aprecia es la formación de la rueda de carro en la base de un centriolo previo. Esto fue descubierto primero en *Chlamydomonas* y *Paramecium*. Esta rueda de carro es dependiente de la proteína Sas6/Bld 12p, la cual es capaz de oligomerizar y formar esta estructura regular de manera espontánea. Con esta rueda de carro conecta el microtúbulo A, el cual nuclea desde un anillo de gamma-tubulina. Mientras que los túbulos B y C utilizan al microtúbulo A como plantilla para polimerizar y necesitan la presencia de tubulina épsilon y delta. Por ejemplo, si falta la tubulina delta no se forma el microtúbulo C del triplete. La rueda de carro no es una estructura permanente, está ausente durante la fase G1, una vez que los centriolos han madurado. No se sabe cómo se determina la longitud de los centriolos pero sí se sabe que sólo el procentriolo o centriolo inmaduro es capaz de aumentar su tamaño. La elongación de los centriolos no maduros ocurre durante la fase G2. Los procentriolos alcanzan la madurez una vez que adquieren los apéndices distales y subdistales y alcanzan la longitud apropiada.

Función

Los centriolos no son estructuras estáticas en la célula, excepto cuando están formando parte de los cilios o flagelos, sino que se pueden mover por la célula para realizar diversas funciones formando parte de otras estructuras.

Centrosomas

Los centriolos son los responsables de formar los centrosomas, puesto que reclutan las moléculas que forman el material pericentriolar. Un centrosoma está formado por un par de centriolos y por una nube de moléculas alrededor llamada material pericentrio-

lar. Los centrosomas son los principales responsables de la nucleación de microtúbulos citosólicos en las células animales. La parte más externa del material pericentriolar contiene anillos de gamma-tubulina, los centros nucleadores de microtúbulos, que se unen a los centriolos mediante proteínas. En algunas células diferenciadas, sin embargo, no es activo, y no es el principal centro nucleador de microtúbulos, como es el caso de las células epiteliales, musculares y neuronas. En estas células los anillos de gamma-tubulina se desplazan a otros lugares de la célula como la membrana plasmática o la envuelta nuclear. Los centrosomas, como tales, no están presentes en todas las células eucariotas, como la mayoría de las células vegetales, levaduras.

Tanto centriolos como el material pericentriolar juegan un papel crucial durante la división celular de las células animales, puesto que son los encargados de formar el huso mitótico. Sin embargo, en las células vegetales el huso mitótico se forma en ausencia de centriolos.

Ciliogénesis

Los cilios se forman a partir de centriolos, cuerpos basales, por elongación mediante polimerización de los microtúbulos de los tripletes A y B. Cuando una célula termina la división celular, el centriolo más viejo suele migrar a la membrana plasmática para formar un cilio. En las células ciliadas de la tráquea, oviducto o epéndimo, donde puede haber cientos de cilios en sus superficies libres, los centriolos se forman de nuevo y migran hacia la superficie celular para formar los flagelos. La actina también es importante para el atraque de los centriolos en la membrana celular. La presencia de cilios es incompatible con la división celular, de modo que cuando una célula se va a dividir el cilio desaparece. Esto podría ser para no interferir en la formación del uso mitótico o porque el cuerpo basal tiene que dedicarse a formar el centrosoma. Una vez dividida la célula, los centriolos madre viajan a la superficie de la célula y producen un cuerpo basal y desde ahí se nuclea un cilio.

Asimetría celular

Las divisiones asimétricas son aquellas en las que hay un reparto desigual de componentes entre las

dos células hijas. Aunque los centriolos no parecen imprescindibles para la división celular, sí se creen necesarios para las divisiones asimétricas puesto que contribuirían a una orientación adecuada del huso mitótico. Otra forma de crear asimetría parece depender de qué célula se lleve el centriolo más viejo. Éste parece rodearse de moléculas que son ligeramente diferentes a las que rodean al centriolo más joven, lo sirve para segregar en las células hijas diferentes moléculas asociadas a la matriz pericentriolar de uno u otro centrosoma, como ARN mensajero o factores de transcripción. Se ha comprobado que la célula que capta el centrosoma con el centriolo más viejo desarrolla primero el cilio y responde antes a señales del medio, pudiendo provocar una cierta asimetría.

Organización celular

La localización de los centriolos en el citosol, formando parte de los centrosomas, es importante para mantener la organización de muchas células como los dinoflagelados, o para las células que se desplazan reptando puesto que ayudan a crear una diferenciación entre el frente de avance y la parte trasera de la célula. Por ejemplo, en los astrocitos el aparato de Golgi se orienta hacia el frente de avance gracias a la acción del centrosoma, mientras que en los fibroblastos el núcleo se localiza en la parte más caudal, también gracias al centrosoma.

La posición de los centriolos, y por ello del centrosoma, en una zona determinada de la célula parece depender de la interacción entre microtúbulos y filamentos de actina. Normalmente, la posición del centrosoma se debe a la interacción de los microtúbulos nucleados desde el centrosoma con la corteza de actina en las proximidades de la membrana plasmática. También la envuelta nuclear tiene influencia sobre la posición del centrosoma. En algunos eucariotas esta relación centrosoma envuelta nuclear está mediada por fibras proteicas denominadas fibras estriadas que unen ambas estructuras celulares. En todos esta relación es importante durante el desarrollo como en la mosca del vinagre.

Sinapsis inmunológica

Los linfocitos T forman las sinapsis inmunológicas, que son zonas de contacto entre estas células y las

células presentadoras de antígenos. Durante esta formación hay un desplazamiento del centriolo desde el interior celular a las proximidades de estas sinapsis.

Inicio del desarrollo

La fecundación supone la fusión de dos células de las cuales sólo el espermatozoide tiene centriolo, como cuerpo basal del flagelo. Este centriolo será el encargado primero de reclutar material pericentriolar que se encuentra en el óvulo y, ya como centrosoma, nucleará y organizará el sistema de microtúbulos necesario para la migración y fusión de los dos pronúcleos, el femenino y el masculino, y posteriormente el huso mitótico que llevará a cabo la primera división celular. En algunas especies el espermatozoide puede aportar dos centriolos y, curiosamente, en otras como en el ratón, no se han encontrado centriolos en los gametos ni en las células somáticas de los primeros estadios del desarrollo embrionario temprano.

Evolución

Los eucariotas aparecieron hace más de 2000 millones de años, pero carecemos de fósiles que nos permitan estudiar estructuras subcelulares como los centriolos. Sólo se puede inferir cómo eran estas estructuras en nuestros antepasados a partir del estudio de los diferentes tipos de eucariotas que tenemos hoy en día. El cuerpo basal y axonema de cilios y flagelos está

presente en todos los grupos principales de eucariotas, lo que sugiere que el antepasado común de todos los eucariotas, LECA (last eucaryotic common ancestor), ya tenía cuerpos basales. Los más frecuentes son los formados por 9 tripletes. Algunos eucariotas que no tienen centriolos, tales como las angiospermas, las amebas y algunos hongos, es por una pérdida de esta estructura ocurrida durante su evolución. Algunas plantas crean centriolos sólo para formar los flagelos de los gametos.

Bibliografía

- Bornens M. 2012. The centrosome in cells and organisms. *Science*. 335: 422-426.
- Gönczy P. 2012. Towards a molecular architecture of centriole assembly. *Nature review of molecular and cell biology*. 13: 425-535.
- Carvalho-Santos Z, Azimzadeh J, Pereira-Leal JB, and Bettencourt-Dias M. 2013. Evolution: Tracing the origins of centrioles, cilia, and flagella. *Journal of cell biology*. 194: 165-175.
- Avidor-Reiss T, Khire A, Fishman EL, Kyoung JH. 2015. Atypical centrioles during sexual reproduction. *Frontiers in cell and developmental biology*. 3:21.
- Winey M, O'Toole E. 2015. Centriole structure. *Philosophical transactions of the Royal Society of London B biological sciences*. 369:1650.

4 Cilios y flagelos

Los microtúbulos, elementos del citoesqueleto, tienen una función esencial en la fisiología celular. El entramado de microtúbulos que se extiende en el citosol es muy maleable gracias a su capacidad de polimerización y despolimerización, fundamentalmente en su extremo más. Sin embargo, no todos los microtúbulos de la célula están sometidos a esta "inestabilidad dinámica". Existen estructuras celulares en las células animales, en los gametos de algunas especies vegetales y en organismos unicelulares que poseen haces de microtúbulos altamente organizados y muy estables en cuanto a su disposición y longitud: los centriolos, los cilios y los flagelos. En esta sección vamos a estudiar a los cilios y a los flagelos.

Cilios

Los cilios son expansiones celulares filiformes, de unos $0,25 \mu\text{m}$ de diámetro y unos 10 a $15 \mu\text{m}$ de longitud, que aparecen en las células animales y en algunos protozoos. Suelen disponerse densamente empaquetados, a modo de césped, en las superficies libres de numerosas células, como las que forman los epitelios de los tractos respiratorios, de los conductos del aparato reproductor femenino de mamíferos o de las branquias de los peces y bivalvos. También aparecen en numerosos protozoos. Son estructuras que pueden moverse y su principal misión es la de desplazar fluidos, como ocurre con el mucus del tracto respiratorio, pero también empujan al óvulo a lo largo de las trompas de Falopio hasta el útero o mueven el agua alrededor de las branquias. Los organismos unicelulares los usan para moverse ellos mismos o para arremolinar el líquido que les rodea y así atraer alimento. Una función del movimiento ciliar descubierta recientemente está implicada con el establecimiento de la lateralidad de determinadas estructuras de los vertebrados durante el desarrollo embrionario. El tipo de movimiento que realizan es de bateo, a modo de látigo, y de manera sincronizada, produciendo una especie de ola que desplaza el fluido en una dirección paralela a la superficie de la célula.

Se han observado numerosos cilios, denominados cilios primarios, que no funcionan como estructuras móviles. Prácticamente todos los tejidos animales es-

tudiados, excepto las células sanguíneas, poseen cilios primarios: células de los oviductos, neuronas, cartílago, ectodermo de las extremidades en desarrollo, células mesenquimáticas, ventrículos cerebrales, células epiteliales de los conductos urinarios, conductos pancreáticos, células hepáticas, e incluso células en cultivo. La mayoría de estos cilios no son móviles y se pensó que no eran funcionales. Sin embargo, se observó que la membrana ciliar tenía numerosos receptores y canales iónicos, por lo que se le asignó un papel sensorial. Por ejemplo, los receptores olfativos se encuentran en cilios dendríticos y los segmentos externos de los conos y bastones de la retina son en realidad cilios modificados. Algunos de los receptores están más densamente empaquetados en sus membranas que en el resto de la membrana plasmática de la célula. Además, existen numerosas moléculas en el interior del cilio primario que transducen estas señales. La mayor relación superficie/volumen hace que las respuestas intraciliares sean muy intensas frente a señales externas relativamente débiles. Además de sustancias químicas también pueden detectar movimientos de fluidos circundantes, actuando como mecanorreceptores.

Flagelos

Los flagelos son similares a los cilios pero mucho más largos, con unas $150 \mu\text{m}$ de longitud, y un poco más gruesos. Su principal misión es desplazar a la célula. Son mucho menos numerosos que los cilios en

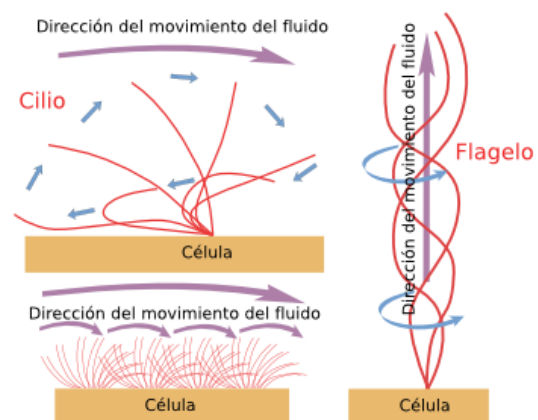


Figura 15: Esquema que ilustra los modelos de movimiento propuestos para los cilios y los flagelos. En cada caso el flujo neto del fluido es diferente.

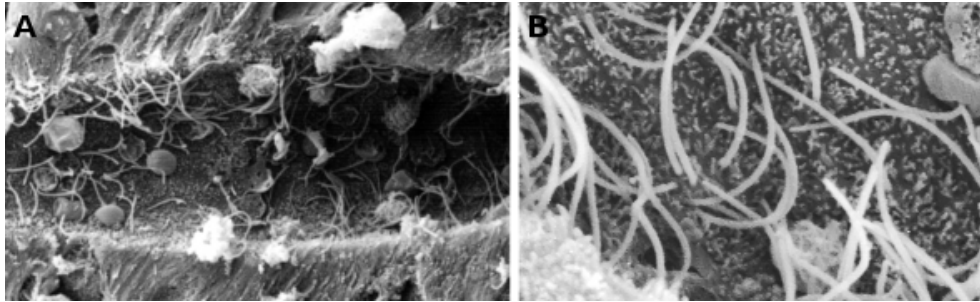


Figura 16: Imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de barrido. Muestran el interior del canal central de una médula espinal de lamprea. Se pueden observar numerosos cilios (con más detalle en B) y pequeñas microvellosidades en los dominios apicales de las células que forman las paredes de dicho canal.

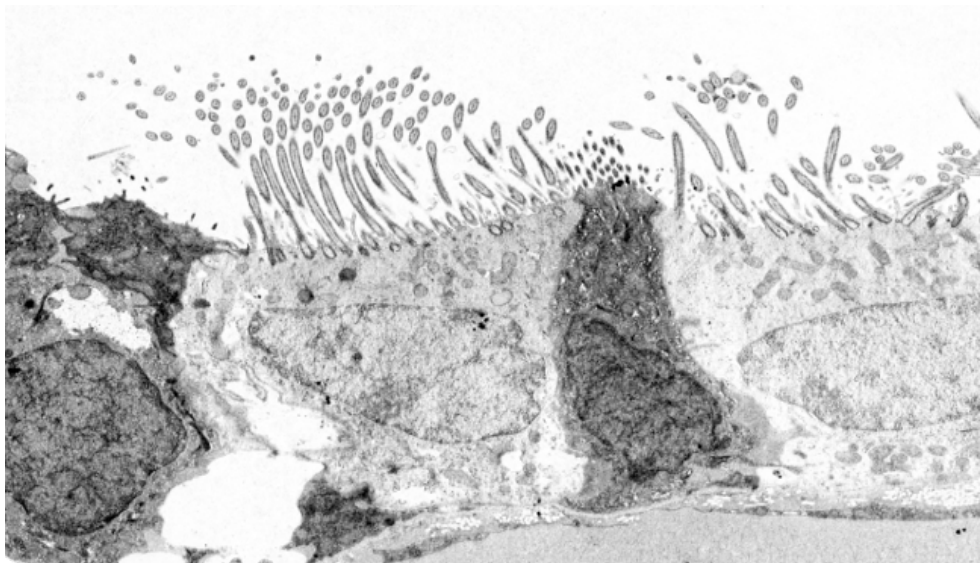


Figura 17: Imagen obtenidas con un microscopio electrónico de transmisión de la superficie de un epitelio. Se observan las células más claras muestran cilios en su superficie libre.

las células que los poseen. Su movimiento también es diferente puesto que no desplazan el líquido en una dirección paralela a la superficie de la célula sino en una dirección paralela al propio eje longitudinal del flagelo. Los flagelos son frecuentes en células móviles como ciertos organismos unicelulares y gametos masculinos.

Estructura

Los cilios y flagelos son estructuras complejas con más de 250 proteínas diferentes. Ambos contienen una estructura central de microtúbulos y otras proteínas asociadas, denominadas conjuntamente como axonema, rodeado todo ello por membrana celular. En su interior, además del axonema, se

encuentran una gran cantidad de moléculas solubles que participan en cascadas de señalización y que forman la denominada matriz. Un axonema consta de 9 pares de microtúbulos exteriores que rodean a un par central. A esta disposición se la conoce como $9 \times 2 + 2$. El par central de microtúbulos contiene los 13 protofilamentos típicos, pero las parejas externas comparten protofilamentos. Los cilios primarios carecen de par central. A uno de los microtúbulos de cada par periférico se le denomina túbulo A y al otro túbulo B. El A es un microtúbulo completo mientras que el B contiene sólo 10 u 11 protofilamentos propios y 2 o 3 compartidos con el A.

Esta disposición se mantiene gracias a un entra-

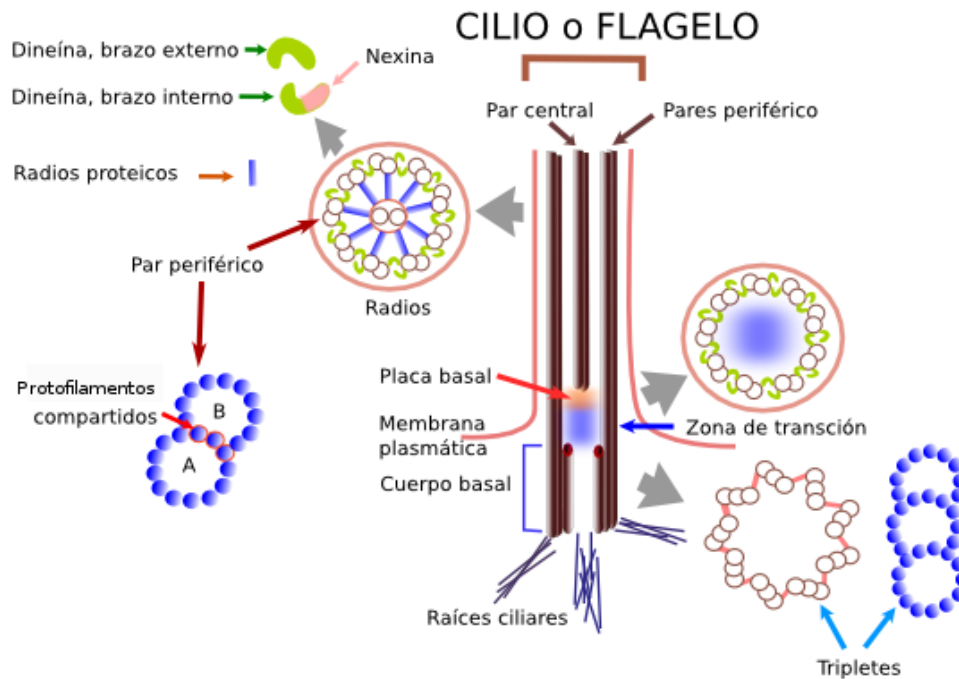


Figura 18: Esquema donde se indican los principales componentes de la estructura de un cilio o un flagelo. En los cilios primarios el par central de microtúbulos está ausente.

mado de conexiones proteicas internas. Al menos doce proteínas diferentes se han encontrado formando parte del axonema, las cuales están implicadas fundamentalmente en mantener la organización de los microtúbulos. Las parejas de microtúbulos externos están conectadas entre sí mediante una proteína denominada nexina. Los túbulos A de cada pareja están conectados por radios proteicos a un anillo central que encierra al par central de microtúbulos. En los microtúbulos externos aparece una proteína motora asociada llamada dineína que está implicada en el movimiento de cilios y flagelos.

Los microtúbulos se originan por polimerización a partir de una estructura localizada en el citoplasma celular periférico denominada cuerpo basal. La estructura del cuerpo basal es similar a la de los centriolos, es decir, 9 tripletes de microtúbulos que se disponen formando una estructura cilíndrica. Carece del par central ($9 \times 3 + 0$). En cada triplete sólo uno de los microtúbulos contiene una forma completa y los otros dos comparten protofilamentos. Entre el cuerpo basal y el axonema del cilio existe una zona

de transición que posee sólo los 9 dobletes típicos del cilio pero no el par central. Éste se formará a partir de una estructura llamada placa basal, localizada entre la zona de transición y el doblete interno. Los microtúbulos tienen sus extremos más localizados en la punta distal de los cilios y flagelos. La parte del cuerpo basal más próxima al interior celular se ancla al citoesqueleto mediante estructuras proteicas denominadas radios ciliares.

Además del axonema y sus proteínas asociadas se pueden encontrar otros tres compartimentos en los cilios, sobre todo en los cilios primarios. La membrana ciliar que, en los cilios primarios, contiene numerosos receptores y canales, consistente con la función sensorial. Otro compartimento es la matriz, la fase fluida que ocupa el interior ciliar. La matriz, además de ayudar a mantener la estructura del flagelo, también tiene proteínas que transducen la señales generadas en la membrana. Otros dos compartimentos son la base y la parte más distal del cilio. En la base se encuentra el cuerpo basal y complejos proteicos desde los que parten y nuclean los microtúbulos del axonema.

En la parte distal se encuentra un entramado proteico complejo donde aparecen proteínas asociadas a los microtúbulos que estabilizan los extremos más.

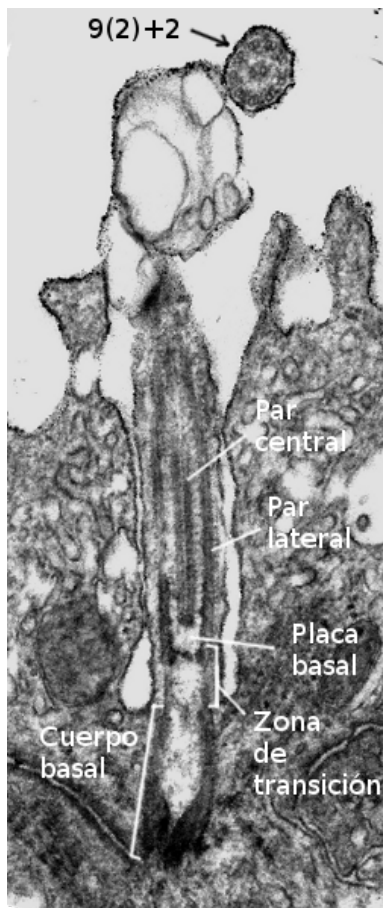


Figura 19: Ultraestructura de un flagelo. Imagen de un ependimocito del canal central de la médula espinal. Par se refiere a pares de microtúbulos y $9(2)+2$ significa que el axonema está formado por 9 pares laterales y un par central de microtúbulos.

¿Cómo se produce el movimiento?

Cuando los cilios o flagelos se separan artificialmente de las células continúan moviéndose hasta que se les acaban las reservas de ATP. Esto implica que tienen movilidad intrínseca. El movimiento se produce por deslizamientos de unos pares de microtúbulos sobre otros. Las proteínas nexinas y los radios proteicos son los que impiden que el flagelo se desorganice. El movimiento de los microtúbulos está producido por la dineína, un motor molecular, puesto que es donde se produce la hidrólisis de ATP y si se elimina, el movimiento cesa, aún en presen-

cia de ATP. La dineína se ancla con su zona globular al microtúbulo B de una pareja externa y con la zona motora al microtúbulo A del par vecino. El proceso es similar al que se utiliza para el transporte de orgánulos en el citoplasma celular pero en este caso la carga que transporta es otro microtúbulo. Cuando la dineína se activa produce un desplazamiento de un par respecto al otro. Para permitir un movimiento eficiente se necesita una coordinación entre las dineínas de los dobletes externos de microtúbulos. El control del movimiento parece depender de las concentraciones de calcio y permite a la célula variar el movimiento de estas estructuras. Una cuestión interesante es que no todas las dineínas se pueden activar a la vez sino de manera sincrónica.

Formación de cilios y flagelos. Cuerpos basales.

Los cilios y flagelos que tendrá una célula se produce durante la diferenciación celular y por tanto se tienen que formar de nuevo. Los microtúbulos se forman a partir de los microtúbulos que forman el cuerpo basal. Pero entonces, ¿quién forma los cuerpos basales? Inicialmente, uno de los centriolos del centrosoma migra hacia la membrana plasmática, contacta con ella y se inicia la polimerización de los túbulos A y B del axonema. Al final del proceso el centriolo se transforma en cuerpo basal. ¿Cómo aporta la célula suficiente cantidad de centriolos? Existen al menos tres formas de producir centriolos: a) por división de los centriolos gracias a un proceso por el que se forman nuevos centriolos a partir de la pared de centriolos preexistentes; b) por la presencia de deuteriosomas, que son estructuras proteicas a partir de las cuales los centriolos pueden formarse independientemente de otros centriolos, lo cual es importante cuando la célula tiene que crear una gran cantidad de cilios; c) las plantas, que carecen de centriolos, realizan un proceso similar al anterior pero con otro tipo de agregados propios de los vegetales.

Hay numerosas enfermedades humanas con base en el cilio denominadas ciliopatías. Incluyen aleatoriedad de la lateralidad, anomalías en el cierre y estructuración del tubo neural, polidactilia, riñón cístico, enfermedades hepáticas y pancreáticas, degeneración retiniana, efectos cognitivos y obesidad.

Bibliografía

Marshall WF, Nonaka S . Cilia: tuning in to the cell's antenna. *Current biology*. 2006. 16:R604-R614.

Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annual review of physiology*. 2007. 69:377-400.

5 Microvellosidades

Las microvellosidades son prolongaciones delgadas localizadas en las membranas de las células diferenciadas, normalmente en las células con superficies libres como las epiteliales. Son estructuras con forma filiforme, miden de 1 a 2 μm de altura y unos 100 nm de grosor, e internamente tienen varias decenas de filamentos de actina dispuestos paralelos al eje longitudinal de prolongación. Las microvellosidades están generalmente están fuertemente empaquetadas creando lo que se denomina ribete en cepillo. En una vista superficial de este ribete se observa una organización en forma de exágonos.

Hay multitud de células que contienen microvellosidades entre las que destacan los enterocitos del digestivo, el epitelio de los tubos contorneados del riñón o el epitelio del epidídimo, pero también aparecen microvellosidades en células sensoriales especializadas como las del epitelio olfativo o las del órgano de Corti, y también hay microvellosidades en las células en movimiento y en las células de la placenta. Cada una de estas expansiones filiformes, aunque se denominen microvellosidades tienen en realidad funciones diferentes, y se diferencian en la estructura y composición química. A continuación vamos a describir la estructura de las microvellosidades que aparecen muy empaquetadas en las células epiteliales del digestivo.

Formación

La formación de las microvellosidades depende de una actividad exocítica que aporta las membranas y las proteínas de superficie. Estos dominios no se disgregan por difusión lateral sino que se mantienen gracias a sus anclajes con glicosomiglicanos y proteoglicanos de superficie. Esto hace que membrana y proteínas no se dispersen sino que participen en la posterior evaginación provocada por los filamentos de actina. Esta evaginación es lo que definitivamente creará la microvellosidad.

Estructura

Las microvellosidades están formadas principalmente por 6 proteínas: actina, fimbrina, vilina, miosina (Myo1A), calmodulina y espectrina (no eritrocítica). Su estructura se mantiene gracias a un

entramado de unos 30 a 40 filamentos de actina internos dispuestos en haces paralelos al eje longitudinal y orientados con su extremo más (extremo de crecimiento) hacia la zona apical de la microvellosidad. Estos filamentos están unidos entre sí por la fimbrina y la vilina, y mediante la Myo1A y la calmodulina se unen lateralmente a la membrana celular. El esqueleto de actina de cada microvellosidad continúa basalmente hacia el citoplasma donde se entrelaza con otros microfilamentos de otras microvellosidades formando una red también con patrón exagonal. Esta red se denomina red terminal y se extiende por la zona cortical apical citoplasmática. La red terminal está formada en gran medida por espectrina no eritrocítica.

A pesar de que las microvellosidades individuales son estables e inmóviles, su citoesqueleto sufre una continua adición y eliminación de proteínas de actina en sus filamentos, así como de los otros elementos del armazón proteico, estableciéndose una especie de equilibrio. Se estima que el citoesqueleto de una microvellosidad se renueva completamente cada 20 minutos. Un aumento anormal de la concentración de calcio, como en situaciones de estrés, provoca el paso de la actina de filamento a soluble y por tanto la desaparición de la microvellosidad. Del mismo modo, las microvellosidades desaparecen en las células que van a dividirse. La red citoplasmática es también muy plástica y moldeable.

Funciones

El intercambio de sustancias entre los tejidos y el medio extracelular es la principal misión de algunos epitelios, tales como el epitelio digestivo y el que conforma los túbulos contorneados proximales de las nefronas de los riñones. Este intercambio se realiza en las membranas celulares de la superficie libre apical de las células epiteliales, donde se encuentran proteínas transportadoras, bombas de iones y donde se realizan procesos de endocitosis. Cuanto mayor sea dicha superficie mayor será el espacio para incorporar más maquinaria que realice estas tareas de transporte. Las microvellosidades son estructuras filiformes que permiten el aumento de la superficie de la membrana plasmática y por tanto el contenido de moléculas como receptores, transportadores, canales,

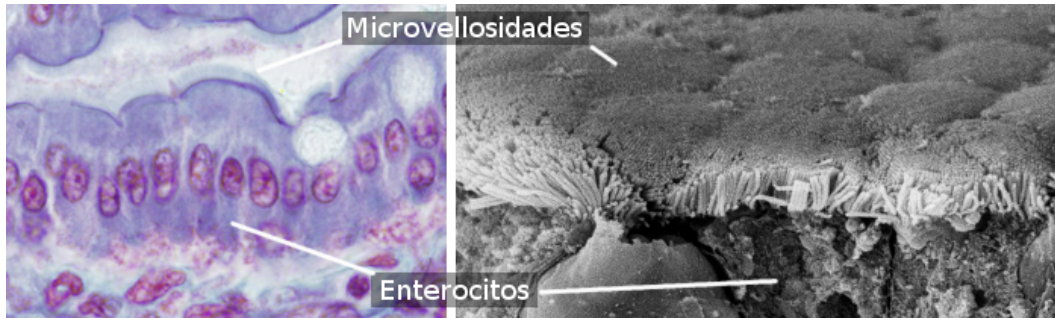


Figura 20: Imagen del epitelio del intestino delgado de rata tomada con un microscopio óptico (izquierda) y con un microscopio electrónico de barrido (derecha) donde se muestra el recubrimiento de microvellosidades que poseen los enterocitos en sus superficies libres.

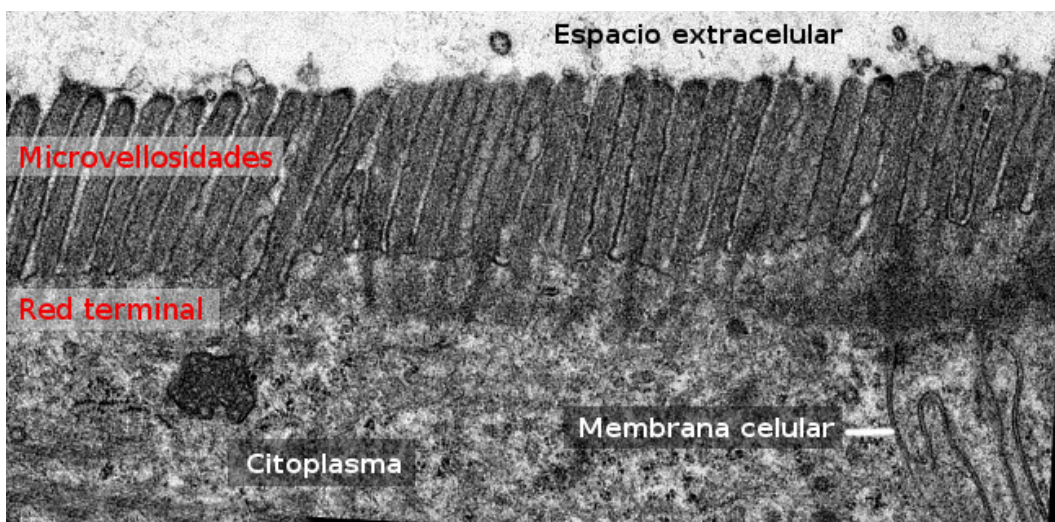


Figura 21: Imagen de microscopía electrónica de transmisión de la superficie del epitelio digestivo. La red terminal de filamentos de actina aparece como una zona oscura en la parte basal de las microvellosidades.

etcétera. Tradicionalmente se ha propuesto como principal misión de las microvellosidades el aumento de la superficie de membrana celular en células absorbivas o secretoras de los epitelios. Pueden incrementar la superficie de membrana un 30 % respecto a una superficie plana. En las células del digestivo las membranas de las microvellosidades tienen una gran cantidad de enzimas que les confiere una alta capacidad digestiva.

Las microvellosidades también regulan la transducción de señales. Las microvellosidades poseen en sus membranas moléculas segregadas del resto de sus membranas, tales como transportadores de glucosa, canales iónicos o receptores. La longitud de las microvellosidades es la justa para aislar el interior de la

microvellosidad del resto del citoplasma y por tanto hacer una interpretación de la información relativamente independiente del resto de la célula. Además, el entramado de actina y miosina que forman el citoesqueleto de las microvellosidades crea un filtro a la difusión de moléculas, lo que permite una regulación de las señales moleculares que van desde el interior de la microvellosidad al citoplasma y viceversa. Este entramado también funciona como almacén temporal de calcio.

El denso empaquetamiento de las microvellosidades les permite también actuar como una barrera física de protección frente a parásitos, por ejemplo en el epitelio digestivo. Pero además, la gran cantidad de membrana que poseen las microvellosidades les per-

mite ser un reservorio frente a choques hipertónicos, y así se puede evitar la rotura celular.

Algunas microvellosidades especializadas denominadas estereocilios realizan funciones sensoriales. A pesar de su nombre los estereocilios son microvellosidades modificadas y convertidas en estructuras sensoriales, por ello también se llaman estereovellosidades. Aparecen en células del epidídimo y en las células sensoriales del oído interno. Estos cilios modificados son mecanorreceptores que captan movimientos de fluido. Los del oído interno de mamíferos miden de 10 a 50 μm de longitud, con más de 3000 microfilamentos de actina en su interior, y se localizan en el órgano de Corti. Transforman las ondas sonoras en señales eléctricas que viajan por el nervio auditivo. El pequeño volumen de la microvellosidad crea un lugar cerrado donde las señales y cascadas de señalización se pueden dar más eficientemente, luego pueden funcionar a modo de antenas. Existen también microvellosidades especializadas en la recepción de señales luminosas. Los fotorreceptores, células sensibles a la luz, pueden derivar su membrana fotosensible a partir de un cilio o de una microvellosidad. Los fotorreceptores que se basan en microvellosidades son más comunes en invertebrados y forman unas estructuras denominadas radómeros, estructuras donde se agrupan dichas microvellosidades, las cuales contienen pigmentos fotosensibles a baja luz y más eficientes bajo condiciones de alta intensidad de luz. La organización en el radómero así como la cadena molecular de fototransducción hacen que sean más sensibles que los fotorreceptores basados en cilios.

A las microvellosidades también se les atribuyen otras funciones como por ejemplo la generación de vesículas extracelulares. Se ha comprobado que la superficie de las microvellosidades de los enterocitos son capaces de liberar pequeñas vesículas. Esto ocurre por la conexión que tiene la membrana plasmática con el entramado de actina y miosina de su citoesqueleto. Es el propio citoesqueleto el que arrastra porciones de membrana hasta la parte apical de la microvellosidad y termina por separarlas y convertirlas en vesículas. Estas vesículas tienen enzimas en sus membranas y están enriquecidas en fosfatasa alcalina.

Bibliografía

Brown J W, McKnight C J. (2010). Molecular model of the microvillar cytoskeleton and organization of the brush border. *PLoS One*. 5: e940.

Fain G L, Hardie R, Laughlin S B. (2010) Phototransduction and the evolution of photoreceptors. *Curr Biol*. 20: R114-R124

McConnell R E, Higginbotham J N, Shifrin Jr D A, Tabb D L, Coffey R J, Tyska M J. (2009). The enterocyte microvillus is a vesicle-generating organelle. *J Cell Biol*. 185: 1285-129

Lange K. (2011) Fundamental role of microvilli in the main functions of differentiated cells: Outline of an universal regulating and signaling system at the cell periphery. *J Cell Physiol*. 226: 896-92.

6 Ciclo del centrosoma

Los centrosomas son centros organizadores de microtúbulos que están presentes en las células animales. Están formados por dos componentes: dos centriolos y el material pericentriolar. Además de organizar el entramado de microtúbulos en las células, la actividad del centrosoma parece ser necesaria para la consecución del ciclo celular. Este papel está mediado por las proteínas, se estiman en más de 100 diferentes, que se encuentran formando parte de la matriz pericentriolar, bien permanentemente o bien de forma pasajera. Los cambios en la actividad del centrosoma y su papel en las diferentes etapas del ciclo celular depende de la composición de la matriz pericentriolar, la cual es distinta según la fase del ciclo celular en que se encuentre.

Durante la fase G1 del ciclo celular, o cuando se está en fase G0, cada célula posee un solo centrosoma. Sin embargo, cuando una célula pasa el punto de control G1/S y comienza la fase S, además de iniciarse la replicación del ADN, se produce la replicación del centrosoma.

¿Para qué se duplica el centrosoma en la fase S? Para formar el huso mitótico.

La división celular debe procurar que las cromátidas de cada cromosoma se repartan equitativamente entre las células hijas. De otra manera se podrían producir células con juegos anormales de cromosomas (aneuploidías) que desencadenaría la falta o el exceso de algunos cromosomas en las células hijas o la desregulación de ciertos genes, todo ello con consecuencias potencialmente peligrosas para un organismo como por ejemplo la inviabilidad celular o la aparición de células tumorales. La segregación adecuada de las cromátidas depende de la formación y acción de un sistema de microtúbulos denominado huso mitótico, el cual debe estar correctamente formado, y que depende a su vez de la acción de los centrosomas. Durante la fase S la célula hace una réplica de su centrosoma y por tanto tenemos dos centrosomas en la célula. Durante la fase G2 se colocan en lugares separados dentro del citoplasma, y durante la fase M formarán un huso mitótico bipolar. Tras la citocinesis cada célula hija contiene un centrosoma. Una nueva

división requerirá de nuevo un huso mitótico bipolar, por tanto dos centrosomas, por tanto un nuevo ciclo de duplicación del centrosoma presente. Así, igual que el ADN, el centrosoma debe duplicarse una y sólo una vez en cada ciclo de división.

¿Cómo se sincroniza la duplicación de los centriolos con la del ADN? Por la acción fosforiladora de enzimas quinasas.

El paso de la fase G1 a la S se debe a la actividad de quinasas (enzimas que añaden grupos fosfato) dependientes de ciclina. En el centrosoma y en el interior del núcleo existen moléculas (por ejemplo, la nucleofosmina en el centrosoma) que son fosforiladas por estas quinasas y que por tanto son activadas simultáneamente. Las proteínas fosforiladas provocan la duplicación del ADN en el núcleo y la de los centriolos, y por tanto del centrosoma, en el citoplasma. Hay otros posibles mecanismos como los pequeños aumentos de calcio que se produce antes de iniciarse la fase S y que podrían activar otras quinasas dependientes de calcio en el citoplasma y también en el núcleo.

¿Cómo se duplican los centrosomas? Nucleación de nuevos centriolos sobre los centriolos preexistentes.

La duplicación del centrosoma depende de la du-

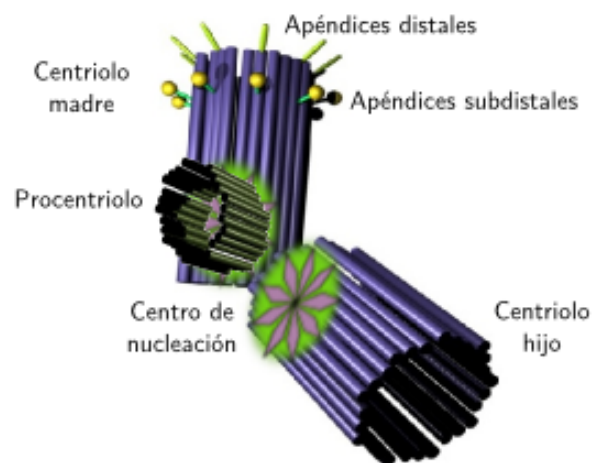


Figura 22: Los centriolos se duplican gracias a una serie de proteínas que se organizan en la zona proximal del centriolo madre y del hijo, respectivamente. Esto se produce al comienzo de la fase S del ciclo celular.

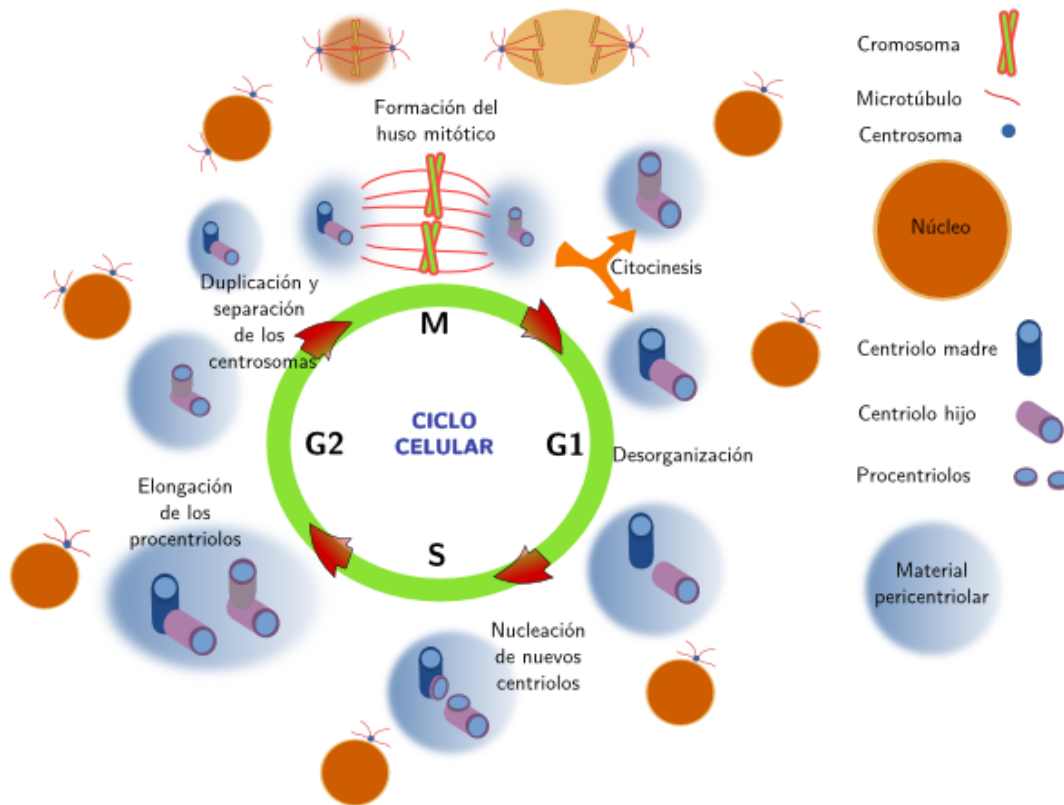


Figura 23: Esquema de los diferentes pasos por los que pasa el centrosoma durante el ciclo celular. Durante la fase G1 los centriolos del centrosoma pierden su disposición ortogonal. Al comienzo de la fase S se empiezan a nuclear nuevos centriolos, denominados procentriolos, a partir de los preexistentes. Al final de la fase S se inicia la elongación de los procentriolos. Durante la fase G2 hay un crecimiento del material pericentriolar (no indicado en el esquema). Al final de la fase G2 cada par de centriolos con una porción del material pericentriolar migra hacia lugares opuestos de la envuelta nuclear. Durante la fase M se organiza el huso mitótico y del reparto de las cromátidas de cada cromosoma. Al final de la fase M se produce la citocinesis y cada célula hija queda con un centrosoma, pudiendo empezar de nuevo el ciclo celular.

plicación de los centriolos. Todo centrosoma antes de entrar en la fase S contiene dos centriolos denominados madre e hijo, respectivamente. El centriolo hijo es un 80 % más corto que el centriolo madre. Además, el centriolo madre tiene una serie de apéndices distales y subdistales que pueden nuclear microtúbulos, aunque la mayoría de los microtúbulos se originan en la matriz pericentriolar. Ambos centriolos están conectados por proteínas que los mantienen unidos. La duplicación de los centriolos, tanto el centriolo madre como el centriolo hijo, comienza al principio de la fase S. Curiosamente parece que sólo es necesaria una proteína, SAS-6/Bld 12p, la cual polimeriza en la base de los centriolos originales, en el extremo proximal o

extremo menos de los microtúbulos, creando una estructura en forma de rueda de carro. Ésta permite la organización y nucleación inicial de los microtúbulos de cada nuevo centriolo, denominados procentriolos. La elongación de los procentriolos ocurre al final de la fase S. Es interesante hacer notar que a un centriolo recién formado le lleva un ciclo de división y medio convertirse en un centriolo madre con la adquisición de los apéndices distales y subdistales.

Durante la fase G2 se produce una separación de los dos centriolos originales con sus respectivos procentriolos en formación. Esto requiere la rotura de una serie de fibras proteicas como la "rootletin" que conectaban ambos centriolos originales durante toda la fase

G1 y S, liberándose cada centriolo con su procentriolo en formación. Esta separación de los centriolos originales más procentriolos conlleva que se reparta el material pericentriolar, apareciendo entonces dos centrosomas. En la transición entre fase G2 y M se requiere un cambio importante en los centrosomas que se denomina maduración del centrosoma. En este proceso se altera la composición proteica de la matriz pericentriolar. Por ejemplo, aumenta el número de gamma tubulinas, con lo que aumenta la capacidad para originar microtúbulos.

Los centrosomas en fase M. Formación del huso mitótico.

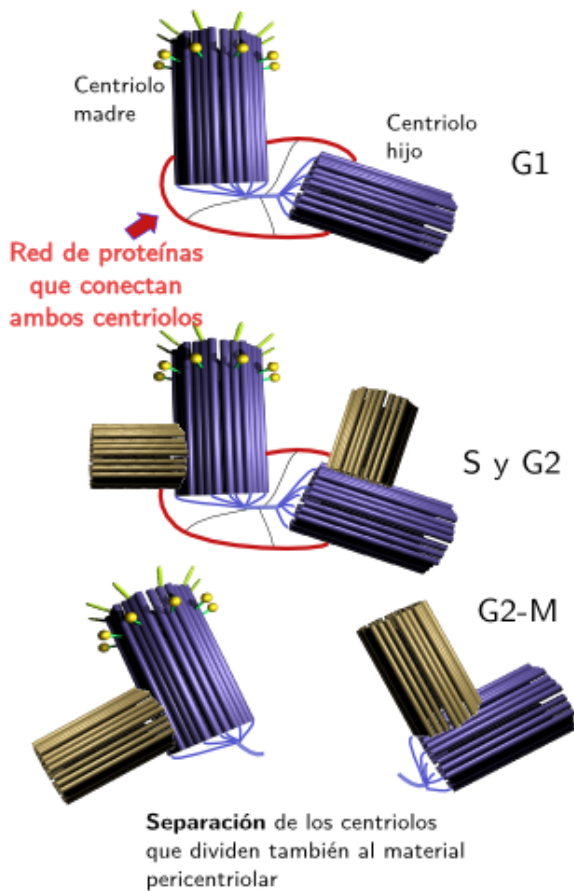


Figura 24: Los dos centriolos del centrosoma están unidos por una red de fibras proteicas. En la interfase entre la fase G2 y M estas fibras se deshacen y los centriolos, con sus respectivos procentriolos, pueden viajar a distintas partes de la célula arrastrando con ellos la mitad del material pericentriolar (modificado de Azimzadeh y Bornens, 2007).

El huso mitótico se forma durante la fase M. Desde la matriz pericentriolar de cada centrosoma se forman microtúbulos que crecerán hasta contactar con los cinetocoros de los cromosomas o con otros microtúbulos que crecen desde el centrosoma opuesto. Los centrosomas también forman microtúbulos que se orientan hacia la membrana plasmática, denominados microtúbulos astrales, que interactúan con elementos del citoplasma. Los cromosomas no son actores pasivos sino que participan en la formación y estabilización de los microtúbulos del huso. Este entramado y sus interacciones con otros componentes celulares son cruciales para orientar el huso mitótico dentro de la célula y para orientar la formación del surco de escisión por el cual se dividirá la célula. Este plano por el que la célula madre se dividirá en dos es siempre perpendicular al eje del huso mitótico y suele ser equidistante a los dos centrosomas. La localización y orientación del plano de división es trascendental para el reparto de constituyentes celulares entre las células hijas y para el reparto desigual cuando las divisiones son de tipo asimétrico.

Sin embargo, la estricta necesidad de los centrosomas, y por tanto de los centriolos, para formar el huso mitótico no está totalmente clara. Se ha demostrado que cuando se eliminan los centriolos de una célula animal mediante aplicación de láser muy preciso se puede formar un huso mitótico gracias a la acción de los cromosomas y de las proteínas motoras, aunque la citocinesis no se produce o es deficiente. En las plantas vasculares no existen centrosomas, aunque forman husos mitóticos normales y citocinesis completa. Por tanto, los centrosomas no parecen imprescindibles para la formación del huso mitótico en las células animales, aunque cuando están presentes son los principales responsables de su formación y sí parecen imprescindibles para completar correctamente la división celular.

Los centrosomas en citocinesis.

Quizá uno de los papeles más importantes que tienen los dos centrosomas en las células animales se pone de manifiesto durante la citocinesis porque establecen la orientación del surco de división. Este plano, por el que se divide una célula, es siempre perpendicular al eje del huso mitótico, y por tanto

depende de la posición de los dos centrosomas. La ausencia o la existencia de más de dos centrosomas parece impedir una orientación adecuada. Esto, que aparentemente no es trascendente cuando las células hijas son iguales a la madre, es crucial cuando han de producirse divisiones asimétricas. Las divisiones asimétricas son trascendentales durante la meiosis femenina, durante el desarrollo embrionario temprano y en otros muchos procesos de diferenciación, como por ejemplo en el mantenimiento de las células madre y la diferenciación de sus descendientes. Sin divisiones asimétricas correctas un animal no es viable. La orientación adecuada del huso mitótico se consigue gracias a la interacción de los microtúbulos astrales con otros elementos del citoesqueleto situados en la periferia celular.

Aparte de la orientación del huso mitótico, el centrosoma parece importante durante la citocinesis puesto que algunas células eucariotas, como en las humanas, el centriolo madre viaja hasta la zona de cierre definitivo del surco de división (zona de abscisión) y este movimiento coincide con la separación celular. También es importante el centrosoma para regular el tráfico vesicular, relevante durante la citocinesis.

¿Qué pasa si hay más de dos centrosomas?

A pesar de que intuitivamente parece conveniente

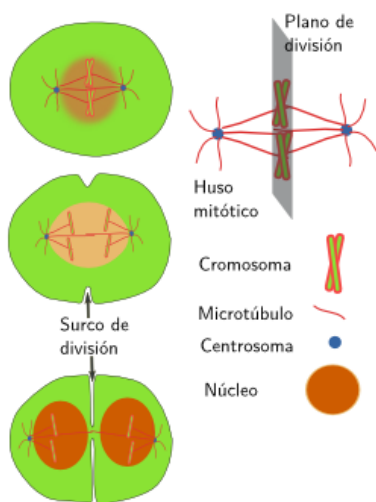


Figura 25: La localización de los centrosomas determina la orientación del huso mitótico y éste a su vez el plano de división celular.

tener dos centrosomas para que sea correcta la formación del huso mitótico y así una segregación segura y equitativa de los cromosomas entre las células hijas y una división celular adecuada, existen algunas células en las que hay más de dos centrosomas. Por ejemplo, durante la diferenciación de los hepatocitos o de las células musculares. Pero esto no es habitual y ocurre durante etapas muy concretas. Por el contrario, la existencia de más de dos centrosomas suele ser síntoma de una anomalía celular. Cuando esto ocurre se dice que la célula tiene centrosomas supernumerarios. La presencia de centrosomas supernumerarios es habitual en un alto porcentaje de las células tumorales, lo que llevó a pensar que eran los centrosomas los causantes de las aberraciones cromosómicas. La presencia de más de dos centrosomas puede llevar a la formación de husos mitóticos multipolares que puede desencadenar un reparto anormal de cromátidas. Sin embargo, no está claro si la presencia de numerosos centrosomas en estas células tumorales es causa o consecuencia del proceso cancerígeno. Así, es posible crear células que son capaces de manejar un exceso de centrosomas. El mecanismo es concentrar más de un centrosoma en cada uno de los polos del huso mitótico por la interacción de los microtúbulos entre sí gracias a la acción de las proteínas motoras como la dineína, o por la acción de los filamentos de actina en la regulación y posicionamiento del huso mitótico. Entonces, ¿por qué se controla tan estrictamente el número de centrosomas en las células animales? Como dijimos anteriormente, parece que la orientación del huso mitótico y por tanto el plano de división celular puede verse afectado cuando hay más de dos centrosomas y por tanto las divisiones asimétricas pueden ser defectuosas, siendo este tipo de división crucial para los organismos.

Bibliografía

Acilan C, Saunderson WS. A tale of too many centrosomes. *Cell*. 2008. 134:572-575.

Azimzadeh J, Bornens M. Structure and duplication of the centrosome. *Journal of cell science*. 2007. 120:2139-2142.

Bettencourt-Dias M, Glover DM. Centrosome biogenesis and function: centrosomes brings new understanding. *Nature reviews in molecular and cell biology*.

ogy. 2007. 8:451-463.

Bornens M. Organelle positioning and cell polarity. *Nature reviews in molecular and cell biology*. 2007. 9:874-886.

Bornens M. The centrosome in cells and organisms. *Science*. 2012. 335: 422-426.

Macara IG, Mili S. Polarity and differential inheritance—universal attributes of life? *Cell*. 2008. 135:801-812.

Marshall WF. What is the function of centrioles? *Journal of cell biochemistry*. 2007. 100:916-922.