

00361



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA**

**MONOGRAFÍAS SOBRE TEMAS DE BIOLOGÍA  
CELULAR PARA LA ENSEÑANZA  
EN EL BACHILLERATO**

**T E S I S**

**Presentada para obtener el grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS (BIOLOGÍA),**

**por:**

**Patricia Emma Díaz González**

Director de Tesis: Jesús Manuel León Cázares

MÉXICO, D.F., MAYO DEL 2000

2201022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A Emma González de Díaz,  
quien siempre alentó mi superación.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Dr. Jesús Manuel León Cázares y a la Bióloga María Teresa Elizabeth Flores Rodríguez por su valiosa asesoría.**

**Colaboración Técnica: Ing. Ángel Alberto Uribe Santos.**

---

## ÍNDICE GENERAL

I INTRODUCCIÓN GENERAL	Pág. 3
II PRIMERA MONOGRAFÍA	Pág. 23
III SEGUNDA MONOGRAFÍA	Pág. 88
IV PRIMER ARTÍCULO DE REVISIÓN	Pág. 136
<del>V SEGUNDO ARTÍCULO DE REVISIÓN</del>	<del>Pág. 147</del>

## **INTRODUCCIÓN GENERAL**

A principios del año 2000, en nuestro mundo vive un extenso número de profesores y estudiantes de Enseñanza Media Superior y Superior que, por una u otra causa, tienen acceso limitado a la información científica.

Por otro lado, el avance de la ciencia ha generado una enorme cantidad de publicaciones periódicas y textos que pocas veces se pueden revisar.

Dicho avance llega a la comunidad científica, por medio de las publicaciones altamente especializadas, donde se reportan los hallazgos originales, se informa sobre su trascendencia y sus posibles aplicaciones.

La cantidad de artículos científicos que se publica en revistas especializadas es cada vez mayor, por ejemplo, entre 1997 y 1999 se publicaron 7,530 artículos sobre el tema de transporte vesicular. Si bien es cierto que algunas de ellas presentan una calidad dudosa, cuando un investigador requiere datos sobre ese tema deberá consultarlas todas.

Ante la gran cantidad de información, los investigadores, profesores y expertos en comunicación han establecido un sistema de distribución de la misma, que facilite la difusión de la ciencia y la actualización permanente de los estudiosos de ella.

Este sistema está constituido por:

- Bibliotecas especializadas
- Índices de publicaciones periódicas, en donde se incluyen los títulos, como en el Current Contents, o incluso los resúmenes como en el caso del Biological Abstracts.

- Redes electrónicas de información especializada, ej. Medline.
- Cursos, Conferencias y Congresos donde se reúnen superespecialistas para discutir sus descubrimientos más recientes.
- Un número cada vez mayor de libros, que a veces se hacen obsoletos al poco tiempo de haber sido publicados, y cuyo costo es cada vez más alto.
- Información especializada en Internet, cuya consulta requiere de un buen equipo de cómputo, al que no siempre se puede tener acceso.

Pero, a pesar de que se dedica una buena cantidad de recursos a promover la divulgación de la ciencia, ésta es una tarea que dista mucho de estar agotada.

Entre los miles de artículos científicos que se publican periódicamente, destacan los artículos originales de revisión, los llamados "reviews" por su nombre en inglés.

Entre estos artículos, por su extensión, podemos identificar dos tipos: los artículos extensos de 20 páginas o más, que van acompañados de hasta 400 referencias y los artículos cortos de 5 páginas con 20 referencias (minireviews).

Los artículos de revisión también se pueden clasificar por el tipo de lector al que van dirigidos. Existen aquellos que se escriben para ser comprendidos por quienes conocen la materia, aun cuando no sean expertos en el campo y los que se dedican a las personas cultas en general, ejemplo: los que se publican en Scientific American o en La Recherche.

Los artículos cortos de revisión son los que se publican más, porque tienen más utilidad y son muy aceptados.

Otra fuente de información que puede estar a la disposición de un público menos especializado, pero que tiene una enorme necesidad de información actualizada son los

fascículos, cuadernillos o monografías.

Las monografías representan un trabajo realizado por especialistas sobre temas de interés general para un público seleccionado, que contienen información muy actualizada, en ocasiones totalmente original, escritas con el fin expreso de servir de fuente de información accesible y rápida.

En estas obras, el autor después de analizarla, tamiza la información, le da un contexto congruente a una gran cantidad de datos, selecciona los mejores para darles una nueva coherencia y tiene enorme cuidado con el uso del lenguaje, para precisar los hechos en contraste con las interpretaciones.

Idealmente, el buen autor de una monografía, realiza una labor encomiable y puede ser muy leído.

Los artículos originales de revisión y las monografías revisten una gran importancia en los países latinoamericanos. En éstos podemos identificar dos universos de posibles lectores: el grupo de las grandes ciudades y el de las ciudades pequeñas.

En las grandes ciudades, los científicos trabajan en centros importantes de enseñanza superior, ostentan maestrías o doctorados, cuentan con una infraestructura sólida para realizar investigación científica original, disponen de bibliotecas bien surtidas, asisten a reuniones científicas internacionales y son docentes en los estudios de postgrado.

En las ciudades pequeñas, los centros de enseñanza superior cuentan con profesores que, muy pocas veces, ostentan grados superiores al de licenciatura; no poseen infraestructura para la investigación, no disponen de bibliotecas actualizadas, frecuentemente no reciben ninguna publicación periódica, no asisten a reuniones



científicas internacionales, no tienen facilidades para mantenerse actualizados en su campo de trabajo y no participan en la docencia de postgrado. Generalmente son profesores que no hablan otro idioma además del propio, que imparten cursos en licenciatura que van perdiendo actualidad y se vuelven monótonos al correr del tiempo.

Este segundo grupo, que es el que presenta más crecimiento, requiere urgentemente de información actualizada y accesible en su idioma.

Seguramente, la lectura sistemática de buenos artículos originales de revisión y monografías, es determinante para que los profesores tengan más seguridad en su labor docente, cuenten con más herramientas para propiciar el aprendizaje de sus estudiantes y obtengan una gran satisfacción por el buen desempeño de su tarea. De esta forma los profesores podrán ofrecer cursos nuevos y dinámicos, cada año lectivo, en los que los alumnos tendrán elementos para desarrollar su criterio, asimilar la renovación de la información y ambos, profesores y alumnos puedan desarrollar una verdadera cultura de la disciplina en la que están inmersos.

Por las razones antes expuestas, se decidió que era muy conveniente dedicar el trabajo de investigación a la búsqueda de información actualizada, para conformar monografías y artículos de revisión. Estas obras están originalmente dirigidas a los alumnos destacados del bachillerato, en especial aquellos que piensan estudiar alguna carrera del área químico-biológica y sus profesores; pero pueden ser consultadas por cualquier lector interesado en el tema, y pueden ser empleadas en otros niveles educativos.

De esta manera, las monografías que aquí se presentan pretenden ser, un verdadero manual de trabajo, un material de consulta para todo profesional o estudioso

de la Biología, que necesite documentarse acerca de algunos progresos y hallazgos recientes en el campo de la Biología Celular, por una vía accesible y en su idioma.

## ¿ POR QUÉ MONOGRAFÍAS?

Se ha afirmado en muchas ocasiones, que la mejor manera de estudiar Biología es haciendo Biología, sin embargo, no se puede dejar de considerar que en la ciencia, la comunicación de sus resultados es tan importante como la ejecución de experimentos.

La comunicación de la ciencia puede cumplir con varios propósitos, uno de ellos es la transmisión de conocimientos a los estudiantes, quienes los deberán asimilar para que formen parte de su acervo cultural.

Otro puede ser, despertar el interés de un público que normalmente no tiene vinculaciones con el quehacer científico, para que no se mantenga ajeno a esta manifestación de la cultura.

Uno más puede ser, poner al alcance de los profesores de los diferentes niveles de instrucción, un material que les permita la obtención de alguno de los criterios propios de su ámbito de interés, el estudio de la Biología.

Tradicionalmente, se ha considerado que la comunicación de la ciencia es una tarea que sólo compete a los científicos y está restringida a los reportes de investigación o artículos de revisión. Sin duda esta tarea forma parte del propio quehacer científico pues no podría concebirse una investigación, sin su correspondiente reporte publicado en algún canal de comunicación. Cuando ésta va dirigida a otro público que no es el de los investigadores, se le ha denominado divulgación.

La divulgación debe tener un propósito preciso, recrear la ciencia sin deformar

sus conceptos, en este sentido debe utilizar un lenguaje claro pero preciso de modo que logre comunicar los temas, por más complejos que sean, en una forma que resulte de interés general.

Habitualmente, la estructura y lenguaje de una publicación científica se considera poco importante, pues todo lo que cuenta es el contenido.

Los artículos científicos pueden llegar a ser tan especializados que sólo son comprensibles para los expertos y en este sentido se refleja una manifestación gregaria de pertenencia al grupo selecto de especialistas, en el hecho de que la producción de artículos o libros para los no científicos se considera una ocupación de segundo nivel.

La mayoría de los artículos de divulgación se dejan a escritores de ciencia no entrenados en ella, de modo que, aunque algunos pueden ser excelentes intérpretes, siempre existe el riesgo de que su interpretación deforme el contenido.

Esta situación presenta una contradicción de fondo; por una parte, los científicos se quejan de que sus trabajos no son conocidos y valorados en toda su trascendencia, pero al mismo tiempo se olvidan de la necesidad que existe de que sus trabajos sean conocidos por el gran público y por lo tanto deberían interesarse en buscar un canal de comunicación adecuada.

Seguramente el mejor divulgador de las ideas propias, sería uno mismo, si uno está profundamente convencido de la importancia de sus ideas, uno debería tratar de transmitir las a sus colegas y al público en general, en los mejores términos.

Como afirma Weisskopf en 1972, "quizás una presentación lúcida e impresionante de algún aspecto de la ciencia moderna es más valiosa que una pieza de

la llamada – investigación original - del tipo que se encuentra en muchas tesis de postgrado y también requiere mayor madurez e inventiva".

Lamentablemente, en la realidad cotidiana, observamos que la divulgación de la ciencia queda en manos de personas que, en el mejor de los casos, tienen una preparación científica básica y pueden ser buenos intérpretes de lo que van a comunicar. En la peor perspectiva tendríamos a escritores excelentes, versados en el manejo del lenguaje, pero que conocen poco o nada de lo que están comunicando.

Los científicos deberían cambiar su actitud y participar más activamente en el proceso de divulgación de sus conocimientos. Además de colaborar en esta tarea trascendental de hacer llegar la ciencia a todos y no sólo a unos cuantos, se estarían ayudando a sí mismos, pues es bien sabido que cuando uno explica su trabajo a un lego o a alguien de un campo de conocimiento diferente al propio, está demostrándose que realmente maneja el conocimiento a profundidad.

La divulgación de la ciencia es un acto de enorme trascendencia, pues es la vía que existe para que haya un enlace entre los que generan el conocimiento y aquellos que en un momento dado, tienen la potestad de decidir sobre la asignación de presupuestos a quienes generan el conocimiento.

Además, la divulgación de la ciencia y por lo tanto su popularización, puede ser un antídoto contra la sobre-especialización y la ignorancia para hacer que la ciencia sea parte activa de la cultura.

Aún en los niveles elementales, escuela primaria y secundaria, los conocimientos científicos deben tener un papel cada vez mayor. Para los niños, una comprensión del mundo que les rodea es tan esencial como el cariño que se les proporciona, aspecto

éste, que ha sido enfatizado como único importante en las discusiones sobre la educación en la primera infancia. El lenguaje de la ciencia se convertirá así en algo cotidiano, natural, redundante, con amplia perspectiva y enraizado profundamente en la experiencia de los ciudadanos del futuro, para contribuir a luchar contra la ignorancia que es, como afirma Savater en 1997: “Uno de los ingredientes más perversos de la miseria, permítanme que insista en él, es la ignorancia. Donde hay ignorancia, es decir donde se desconocen los principios básicos de las ciencias, donde las personas crecen sin la capacidad de escribir o leer, donde carecen de vocabulario para expresar sus anhelos y su disconformidad, donde se ven privados de la capacidad de aprender por sí mismos lo que les ayudaría a resolver sus problemas, viéndose en manos de brujos o adivinos que no comparten las fuentes teosóficas de su conocimiento... ahí reina la miseria y no hay libertad.”

Entre la divulgación y la enseñanza no hay una frontera bien definida, podría afirmarse que la diferencia se encuentra en el propósito de cada una. La divulgación puede tener un carácter práctico en el sentido de lograr un fin: recrear la ciencia. La enseñanza tendría el propósito de despertar la vocación, a fin de que el estudiante se interese por abundar en datos sobre algún tema específico o, incluso por dedicarse a la investigación en ese campo.

Algunos autores afirman que la educación científica siempre ha tenido como propósito la formación de científicos, que en la actualidad está siendo reemplazado por otro que busca integrar ciudadanos conscientes de su realidad científico – tecnológica. Sea como sea, es imposible negar la trascendencia de esta tarea pues, aunque no es la única, se considera la más importante para tratar de desarrollar nuestra ciencia. De

esta manera, se puede contribuir a lograr que los alumnos estén convencidos de lo afirmado por Cerejido en 1997, " la ciencia, no es cosa de los ricos y poderosos, sino por el contrario es un medio para superar la ignorancia y la miseria de nuestros pueblos".

Los textos de divulgación científica deben estar escritos de tal manera que, en ellos se empleen los términos científicos con precisión y que el significado se comprenda por medio de la deducción que se haga del contexto. Sin embargo, estos textos también deben cumplir con los requisitos que tiene cualquier acto de comunicación, haber precisado bien el mensaje que se quiere comunicar.

El mensaje, que en este caso será un discurso de divulgación, debe tener un objetivo; el cual será explicado en el contexto de su contenido científico.

El discurso debe tener las siguientes características: manejo adecuado de los niveles de lenguaje, definición clara de los conceptos, presentación de antecedentes; así mismo, debe proporcionar elementos contextualizadores y un estilo claro que facilite la comprensión del público al que va dirigido. También debe contener una reformulación en donde se empleen, sinónimos, paráfrasis, definiciones, analogías y ejemplos.

La transposición didáctica, es decir, el paso del conocimiento como producto primario de la investigación científica, al conocimiento que ha de enseñarse; debe tomar en cuenta la riqueza de los procesos reales de la elaboración del conocimiento primario, de otro modo, la transposición sería una degradación.

De acuerdo con lo antes expuesto, las monografías producto de esta tesis tienen como propósito ofrecer una fuente de información que contenga, al menos mencionada superficialmente, la mayor parte de los datos conocidos hasta el momento y, será el

lector, el profesor, el alumno aventajado, el alumno regular, o alguien interesado en el tema, quien le dé su proceso propio de interpretación y construcción de acuerdo a sus experiencias, conocimientos y referentes previos. Entonces, cada lector, según sus metas y perspectivas al leer esta información, determinará la trascendencia del texto en lo relativo al aprendizaje final.

En lo referente al éxito que se puede lograr con este material, si es un profesor el que lo emplea con sus alumnos, será él quien establezca las estrategias para obtener el mayor provecho de las monografías. Entre otras puede utilizar, el reconocimiento de datos, el recuerdo de conceptos, la transferencia a otros contextos, la solución de problemas, las anécdotas, etc.

### **Las monografías como un auxiliar en la construcción del conocimiento**

Desde la última década del Siglo XX, se inició la entrada de un cambio en la enseñanza de la ciencia en las universidades, el constructivismo, que "se ha percibido como una forma novedosa y diferente de enseñar y en realidad es tan vieja como el mismo aprendizaje" (Caprio, 1994).

La enseñanza de la ciencia previa al constructivismo, en muchas ocasiones se había convertido en una simple comunicación de términos, definiciones y conceptos que transmitía el profesor (emisor), con un código especial, que frecuentemente no era decodificado por el alumno (receptor). Esto obligaba a que el alumno memorizara mecánicamente, por repetición, una serie de términos grafofónicos, es decir, a los que sólo se les identificaba por su forma de escritura y sonido y debían ser repetidos, a manera de depósito; como describe Freire en su concepto de la educación bancaria.

Pero, ¿es en realidad una forma novedosa?. Ciertamente, todos hemos estado expuestos en alguna medida a esta técnica nueva, desde hace mucho tiempo.

Sin duda, todos recordamos aquellas experiencias imborrables en las cuales éramos obligados a participar en seminarios y coloquios. Nuestra inexperiencia nos hacía imaginar un monstruo de mil cabezas, en lugar de auditorio y sentir un pánico que casi nos paralizaba; pero el aprendizaje que obteníamos después de trabajar con nuestros compañeros hacía que el trago amargo bien valiera la pena y se convirtiera en una satisfacción.

Nos reuníamos a discutir, cotejar datos, teníamos que hacer una investigación a fondo sobre el tema en cuestión y, además, debíamos ser capaces de explicárselo a otros. Para lograrlo, recurriamos a los más diversos procedimientos, entre los que destacaba la ayuda que recibíamos de algún profesor, con el cual nos colocábamos en un nivel tal, que profesor y alumno se convertían en una pareja de estudiantes, es decir, en un sistema de comunicación, en el que juntos intentaban el logro de nuevos descubrimientos.

Aunque nuestro conocimiento sobre la pedagogía era escaso, la intuición, el sentido común y la lógica, nos marcaban pautas de conducta que aseguraban el éxito de nuestra tarea. En este sentido, éramos constructivistas puros.

No debemos olvidar que, estas técnicas siempre han funcionado en un contexto donde el número de alumnos es reducido y el interés por aprender es enorme.

El constructivismo moderno está enraizado en esta tradición de deseos y disposición de saber, el cual puede aplicarse en cualquier nivel de la enseñanza siempre



y cuando se tenga la coincidencia de los dos elementos antes referidos: pocos alumnos con muchos deseos de aprender.

La perspectiva constructivista sostiene que el aprendizaje significativo está íntimamente ligado a la experiencia, pero el problema que surge de manera consecuente es, definir el tipo de experiencia.

Sin duda, los estudiantes que llegan a nuestras aulas o los que leen lo que escribimos han tenido muchísimas experiencias, que les han propiciado el desarrollo de estructuras cognitivas, entre las cuales poseen aquellas que les permiten interpretar el mundo que les rodea.

Han desarrollado explicaciones para los fenómenos naturales que perciben con sus sentidos, o los conceptos que han escuchado o leído en sus experiencias educativas, por ejemplo, el movimiento, los átomos o la evolución; pero seguramente no coinciden con los paradigmas, es decir, modelos consensados por los científicos.

Si los estudiantes están interesados en seguir incrementando su acervo de conocimientos, asisten a la escuela con el deseo de aclarar sus dudas y agregar elementos nuevos a su información previa; si no, acuden a la escuela mecánicamente, por inercia o por costumbre, en búsqueda de un certificado.

Cada estudiante tiene una estructura cognitiva propia, que ha sido el resultado de su experiencia personal y su forma de interpretar la realidad; la información nueva será conectada de manera particular por cada quien. Si el material nuevo va a formar parte de la visión del mundo del estudiante y no será solamente un agregado suelto que no tiene con que conectar, entonces el que aprende debe construir el conocimiento con el marco preexistente, de aquí el nombre: Constructivismo.

Aquí, es conveniente anotar que: "en general, las personas tienen que construir sus propios significados, sin importar que tan claramente sus maestros o los libros les den la información. La mayoría de las veces una persona hace esa construcción al conectar la nueva información y los conceptos, con las ideas que ya tiene como antecedentes. Los conceptos que no tienen mucha relación con la manera en que el estudiante piensa acerca del mundo, no es posible que los recuerde, o que le sean de utilidad. Las alternativas a la reestructuración necesaria, son el distorsionar la nueva información, de tal manera que se hace concordar con las ideas viejas, o el rechazo total de esa información" (American association for the advancement of science, 1990).

Las monografías, producto de esta tesis, aportan información reciente, presentada en una forma novedosa que permitirá que los lectores, alumnos y profesores, la conecten con los datos que ya poseen. Les ayudarán a conocer como han evolucionado algunos conceptos a través de la historia de la ciencia y como se ha pasado de una visión fragmentada de las células, a una visión holística de los procesos celulares.

### **Sobre el proceso de elaboración de monografías y la forma de evaluarlas**

En el léxico de la Gran Enciclopedia del Mundo se anota: Monografía (Del griego *monos*, único y *grafo*, escribir). Descripción o tratado especial de determinada parte de una ciencia, o de algún asunto particular.

Se escogió el formato de monografías, porque se considera que es una manera accesible de hacer llegar, a un buen número de lectores, información actualizada, que por su extensión difícilmente vería la luz en otra forma, pero que en el futuro y junto con otras monografías relacionadas, se podría convertir en un libro.

Para la elaboración de estas monografías lo primero que se hizo fue la selección de los temas, de acuerdo a los intereses y predilecciones de la autora.

Se seleccionaron temas de Biología Celular porque se considera que, la célula es la unidad central de la organización biológica. Esto sirve a propósitos didácticos, pero también refleja la organización jerárquica de los organismos. Por otra parte, en la actualidad se estudia a las células en cultivo y se pueden reproducir experimentalmente la mayor parte de sus procesos internos; de tal manera que la célula se ha convertido en el modelo experimental sobre el que confluyen diversas disciplinas como: Biología celular, Genética, Bioquímica, Fisiología, Biología del Desarrollo, Medicina y aún disciplinas como la Neurobiología que actualmente interesa a numerosos investigadores. Se escogieron temas de Biología Celular en los cuales se podían hacer presentaciones desde dos enfoques: una con criterio conceptual, con la cual se puede analizar y ponderar el significado, la coherencia y la importancia; tanto de los conceptos que definen a las cualidades esenciales de los seres vivos, como de aquellos que describen los procesos generales de éstos. Y otra con criterio histórico, en donde se presentan, el origen y la transformación de sus conceptos, métodos y teorías más importantes; a la que también se le agregó el criterio contextual según el cual, se relaciona el avance del conocimiento con el contexto del desarrollo técnico (González, 1991).

La monografía sobre **Transporte intracelular** pretende, ir conectando los conceptos más importantes sobre la estructura de la membrana, los mecanismos de transporte a través de ella; la vía secretora, el transporte vesicular, el transporte de moléculas por medio de la secuencia señal a otros orgánulos, la endocitosis y la exocitosis, hasta llegar a integrar estos mecanismos, con un ejemplo específico.

La segunda monografía, sobre **El Citoesqueleto**, va relatando cómo se fue transformando el concepto de protoplasma, hasta la concepción actual de compartimentalización celular y su relación con el citoesqueleto, de acuerdo a las evidencias experimentales que van permitiendo la evolución de los conceptos.

La propuesta de orden, en estas monografías, responde a la visión que de estos fenómenos y características de la estructura de las células tiene la autora, es decir, a la reconstrucción que ella ha hecho de la información, de acuerdo a la intención que la movió a hacerlo. Es, como afirma González en la obra antes citada, la comunicación de: "Un conocimiento que es el resultado de una construcción permanente, de una realidad en constante cambio. Al ser una construcción, es una proposición de orden y al mismo tiempo una proposición de verdad que intenta comprender y reconstruir la realidad".

Para la elaboración de monografías, se pueden emplear diversos procedimientos. En este caso se procedió a una búsqueda de información en los bancos respectivos, desde el momento en que se contó con el Medline.

En el período comprendido entre 1990 y 1997, se revisaron 6,750 referencias, de éstas, se seleccionaron 350 artículos relevantes, de los cuáles se consiguieron completos 123, y se tomaron como base para toda la obra 60, que son incluidos en las referencias bibliográficas correspondientes. Algunos artículos no pudieron ser conseguidos en forma impresa, por lo que fueron consultados en los sitios de la red de los autores, pero no se incluyeron en la bibliografía final.

Una vez que ya se tiene precisado un guión de lo que se quiere comunicar, se pueden hacer fichas bibliográficas con síntesis informativas y posteriormente se procede a redactar una primera versión. Esta prueba se somete al arbitraje de un experto, en

este caso el director de la tesis, quien externa sus comentarios y sugerencias. Se hace una segunda versión que se somete a más expertos. Se modifica de acuerdo a las nuevas observaciones, se elabora una tercera versión y ahora el propio autor critica su trabajo. Se hace una cuarta versión que se vuelve a someter a juicio y hasta que autor y revisores están de acuerdo, se elabora la versión final. Ésta última no está exenta de errores, pero sin duda ya tiene una buena calidad.

Las monografías, producto de esta tesis, pueden ser evaluadas en varios niveles:

Los alumnos del bachillerato,

Los profesores del bachillerato,

Los alumnos de otro nivel educativo,

Los profesores de otro nivel educativo,

Los lectores en general.

La utilización del material será el mejor método de evaluación. Cada lector, de acuerdo a los intereses que lo condujeron a la lectura de las monografías o de los artículos de revisión, determinará si le fueron útiles.

Se puede diseñar un instrumento de evaluación que indague sobre el contenido, la coherencia interna de los temas, la claridad y precisión del lenguaje, la comprensión de los ejemplos y la calidad de las ilustraciones. También se puede hacer una encuesta que recabe información sobre las necesidades que satisface este trabajo o bien, una especie de estudio de mercadeo para buscar una mayor difusión.

Se sugiere que se continúe con la elaboración de monografías sobre temas afines, con el propósito de consolidar un libro de apoyo a los programas de Biología del Bachillerato. Otros temas podrían ser: El código genético y la síntesis de proteínas.

Procesos energéticos de la célula. El ciclo celular. La Recombinación genética y la variación dentro de las especies. Y muchos más.

Sería recomendable que otros profesores de enseñanza media superior, se interesaran por escribir materiales de apoyo originales, con el propósito de que sus alumnos desarrollaran respeto y admiración hacia "los maestros, que son capaces de escribir los textos en los que estudiamos".

La tesis producto de la concepción anterior incluye, como ya se había mencionado: dos monografías sobre temas de Biología Celular y además, dos artículos de revisión, uno que será enviado al Comité Editorial del Boletín de Educación Bioquímica y otro que ya fue publicado en esta misma revista.

La inclusión en esta tesis de los artículos de revisión tiene como propósito el mostrar a los lectores la forma como un profesor de bachillerato puede comunicar algún tema de interés a sus estudiantes, con la seriedad que se requiere para hacerlo por medio de una publicación arbitrada.

En la primera monografía titulada "Transporte intracelular", se hace una presentación integral de los procesos de interacción y transporte entre las estructuras celulares. Se sigue el camino de las moléculas desde su entrada a través de la membrana, el marcaje o etiquetación para su envío a los diferentes compartimentos celulares, las vías de secreción regulada y no regulada, "el control de calidad" en la vía secretora, el transporte de moléculas al núcleo, las mitocondrias y los cloroplastos, así como los tipos de endocitosis.

La segunda monografía titulada "El citoesqueleto", empieza por una reseña histórica que va desde el concepto inicial de protoplasma, hasta el actual de

citoesqueleto. Posteriormente se describen las estructuras que forman el citoesqueleto: los microfilamentos, los filamentos intermedios, los microtúbulos y la sustancia fundamental o red microtrabecular. Se incluye, además, una breve presentación de estructuras asociadas a los microtúbulos como los centriolos, cilios y flagelos y aspectos importantes de la relación del citoesqueleto con el aparato mitótico de los diferentes tipos celulares.

El primer artículo de revisión tiene como propósito rendir un homenaje a la memoria de Keith Roberts Porter. Este investigador ha sido considerado por muchos el padre de la Biología Celular. A él le corresponde haber sido el primero que logró obtener una micrografía al microscopio electrónico de la célula. Describió el retículo endoplásmico, el retículo sarcoplásmico, algunos componentes del citoesqueleto y la red microtrabecular.

Su aportación al desarrollo conceptual de la compartimentalización de la célula, fue determinante para que muchos otros investigadores descubrieran las estructuras que la constituyen. Entre 1940 y 1980, no se encuentra prácticamente ningún trabajo sobre morfofisiología celular que no lo cite o en el que no haya colaborado.

Lamentablemente este gran investigador murió en 1997.

El segundo artículo de revisión que ya fue publicado, fue escrito en coautoría por la sustentante de esta tesis y presenta una revisión sobre los modelos que han existido para explicar el comportamiento del citoplasma, incluye una presentación de la organización del citoesqueleto y la importancia de cambiar la idea caduca de que el citoplasma es un coloide.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. American Association for the advancement of Science (1990) Science for all americans. Project 2061. Oxford University Press.
2. Bojórquez C L (1973) Antología de Biología. Lecturas Universitarias. UNAM. México
3. Caprio M W (1994) Easing into constructivism. *JCST* 23(4):210-212.
4. Cereijido M (1997) Por qué no tenemos ciencia. Siglo XXI editores. México.
5. Chamizo J A (1994) Hacia una revolución en la educación científica. *Ciencia* 45(1):67-77
6. Díaz-Barriga A F y Aguilar V J (1998) Estrategias para la comprensión de textos académicos en prosa. *Perf Educ* 41-42:28-47
7. Freire P (1999) Pedagogía de la Esperanza. 4ª-ed. Siglo XXI editores
8. González G J (1991) Los procesos transformados y los procesos alterados: fundamentos para una teoría procesual del conocimiento biológico. *UROBOROS* 1(2):45-90.
9. González J, Gutiérrez R, Gold M y Fernández M (1976) Programa de Biología. ANUIES. México.
10. Hayes D A y Diehl H (1982) What research on prose comprehension suggests for college skills instruction. *J Reading* 4:656-661
11. León-Cázares J M y Flores-Rodríguez M T E (1994) Información integrada vs información aislada. *Bol Educ Bioq (México)* 13(1):4-8.
12. Menéndez-Pidal R (1973) Gran Diccionario Durván de la Lengua Española. Durván SA Ediciones. España.



13. Padilla H (1974) El pensamiento científico. Antología. ANUIES. México.
14. Sánchez-Mora A M (1995) Artículos de divulgación de la ciencia. IV El lector y el texto. *Ciencia* 46(1):9-14.
15. Sánchez-Mora A M (1995) Sobre la elaboración de artículos de divulgación de la ciencia. V Divulgación y Literatura. *Ciencia* 46(4):476-481.
16. Savater F (1997) El valor de educar. Ed. Ariel SA.España.
17. Tappan V M y Alboukrek A (1992) El discurso de la divulgación de la ciencia. *Ciencia* 43(3): 273-278. UNESCO (1999) Declaración. *El Correo UNESCO* 5.
18. Weisskopf V F (1972) The significance of science. *Science* 178:138-146

## **PRIMERA MONOGRAFÍA**

### **TRANSPORTE INTRACELULAR**

## CONTENIDO

Introducción .....	Pág. 25
Estructura de la membrana plasmática.....	Pág. 30
Proteínas de la membrana.....	Pág. 35
Transporte a través de las membranas celulares.....	Pág. 40
Síntesis de los lípidos de la membrana.....	Pág. 46
Síntesis de las proteínas de membrana.....	Pág. 47
Vía secretora.....	Pág. 50
“Control de calidad” en la vía secretora.....	Pág. 57
Mecanismo y regulación del transporte vesicular del RER al AG y viceversa.....	Pág. 63
Mecanismo de procesamiento y envío de las proteínas de membrana y de las proteínas de secreción.....	Pág. 69
Vía de secreción regulada.....	Pág. 71
Transporte de moléculas hacia el núcleo y del núcleo al citoplasma.....	Pág. 72
Transporte de las proteínas hacia las mitocondrias, los cloroplastos y los peroxisomas.....	Pág. 75
Endocitosis.....	Pág. 80
Bibliografía.....	Pág. 85

## INTRODUCCIÓN

Una propiedad característica de los organismos vivos es cierto tipo de movimiento, éste puede ser muy evidente como la locomoción de un animal o pasar casi inadvertido como el fototropismo de los vegetales. A nivel de los organismos unicelulares el movimiento puede parecer un ligero temblor originado por cilios y flagelos o bien ser la consecuencia de los flujos existentes en el medio donde se encuentran, que son los que los transportan.

De la forma que sea, en el mundo viviente existe un conjunto de procesos que determinan el desplazamiento de los organismos de un lugar a otro. Si descendemos del nivel de complejidad donde se ubican los organismos al de las moléculas, se aprecia que también hay un desplazamiento de materiales nutritivos de un sitio a otro; entonces, el movimiento de partículas es un flujo incesante, de tal manera que, en los organismos unicelulares o pluricelulares existen mecanismos de transporte o flujo de moléculas, desde el medio en el que se encuentran hasta todas y cada una de las partes que los constituyen y de su interior hacia todos los sitios que los rodean. De este modo, se establece la condición descrita por Carrel en 1931, que definió como "la continuidad fisiológica" entre las células y el ambiente.

En este trabajo se describen los procesos de transporte que se presentan en las células: que van desde la entrada de nutrientes a través de su membrana, la distribución de ellos en cada uno de sus orgánulos, el procesamiento de macromoléculas y su transporte hacia el exterior en forma de secreciones, de componentes integrados a la membrana o bien de desechos.

Todas las células eucariotas tanto de los organismos unicelulares, coloniales o que forman los tejidos de los pluricelulares, sean estos hongos, plantas o animales. tienen una organización interna muy compleja con una coordinación de funciones muy eficiente. En su interior presentan una serie de compartimentos delimitados por membrana, de modo que cada región subcelular es una entidad discreta y a la vez todos los compartimentos están comunicados entre sí.

De esta manera convencional se puede decir que, el límite más externo de las células es la membrana plasmática. Esta estructura actúa como una frontera selectiva que permite el ingreso de nutrientes y moléculas reguladoras, a la vez que comunica a la célula con el medio que la rodea por medio de la exportación de moléculas que actúan como señales que serán captadas por otras células; o en el caso de los tejidos, cada una de las células establece interacciones con las vecinas a través del glucocáliz y la matriz extracelular.

Las células poseen un centro de producción de moléculas que es el retículo endoplásmico rugoso, en él se sintetizan la mayoría de las proteínas del tipo glucoproteínas y los lípidos que son conducidos a los diferentes compartimentos celulares, pero antes son transportados al Aparato de Golgi en donde son modificados, sobre todo en su contenido de azúcares, y al ser adicionados con ellos, estos componentes actúan como señales. A partir de este sitio las moléculas que fueron sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, son llevadas en vesículas a otros puntos de la célula o bien al exterior.

Las células también tienen un centro de "reciclaje de materiales", estos son los lisosomas en donde se degradan las proteínas caducas de tal manera que sus

componentes básicos, los aminoácidos, sean utilizados para la síntesis de otras moléculas nuevas. A los lisosomas también llegan los materiales, generalmente alimenticios que han sido atrapados, por fagocitosis, desde el exterior de la célula.

Las células han desarrollado un sistema complejo que transporta a las proteínas entre los diversos compartimentos celulares, es decir, Retículo endoplásmico liso y rugoso, Aparato de Golgi, vacuola fagocítica, vacuola autofágica, lisosomas, núcleo, mitocondrias, cloroplastos y el exterior a través de la membrana plasmática. Este sistema presenta una organización muy específica. El proceso puede ser de dos tipos, uno, en el que las moléculas que serán transportadas a un destino común se empacan en un vehículo especial llamado vesícula transportadora que se abre hasta que llega a su destino; y otro, en el que se emplean secuencias señal que se incluyen en la propia molécula que será transportada a través de las fibras del citoesqueleto.

Cada tipo de célula produce muchas vesículas de transporte y cada una está especializada en una cierta "ruta de entrega" o en cierto tipo de cargamento. Las células también producen vesículas de transporte que almacenan sustancias críticas para la comunicación intercelular, como los neurotransmisores y las hormonas peptídicas, estos transportadores liberan su carga en respuesta a señales precisas que provienen del medio externo.

Las vesículas que se originan en el Aparato de Golgi están revestidas de moléculas receptoras especiales que actúan como "etiquetas" que les son retiradas una vez que llegan a su destino. Desde el Aparato de Golgi, se hace el envío de moléculas específicas a los lisosomas, ahí se forman las vesículas que seguirán las vías de salida al exterior de la célula (exocitosis) y en ellas se transportan las moléculas que serán

secretadas y las que constituirán los fragmentos de membrana que sustituirán a las porciones envejecidas o dañadas de ésta.

Existe también un transporte especial a nivel de las microtrabéculas de la sustancia fundamental, en el que se desplazan proteínas que participan como sustrato o enzima en las diferentes vías metabólicas, así como todas las proteínas estructurales que forman parte del interior celular, por ejemplo, la tubulina, la actina y la queratina, entre otras. Estas proteínas se sintetizan en los ribosomas adosados al sistema microtrabecular, (antiguamente llamados ribosomas libres), y no contienen azúcares.

Las proteínas que forman parte de los orgánulos como el núcleo, las mitocondrias, los cloroplastos y los peroxisomas, cuya síntesis está codificada por el ADN nuclear presentan una forma particular de transporte en el cual tiene un papel determinante la llamada secuencia señal. Las proteínas de estos compartimentos son sintetizadas en los ribosomas adosados a las fibras de la red microtrabecular, al irse formando el polipéptido, se van uniendo una serie de aminoácidos que actuarán como secuencia señal, que los dirige hacia el sitio que les corresponde. El polipéptido formado no adquiere su configuración definitiva hasta que llega a donde pertenece, gracias a que en el trayecto es acompañado por una proteína que actúa como chaperona molecular; ésta asegura que en su viaje a través del citoesqueleto no sufra alteraciones. La secuencia señal también sirve para que el polipéptido se introduzca en el compartimento correspondiente.

Como puede apreciarse, los mecanismos de transporte intracelular son diversos y algunos son muy específicos como el que se presenta en la figura 1. En este esquema

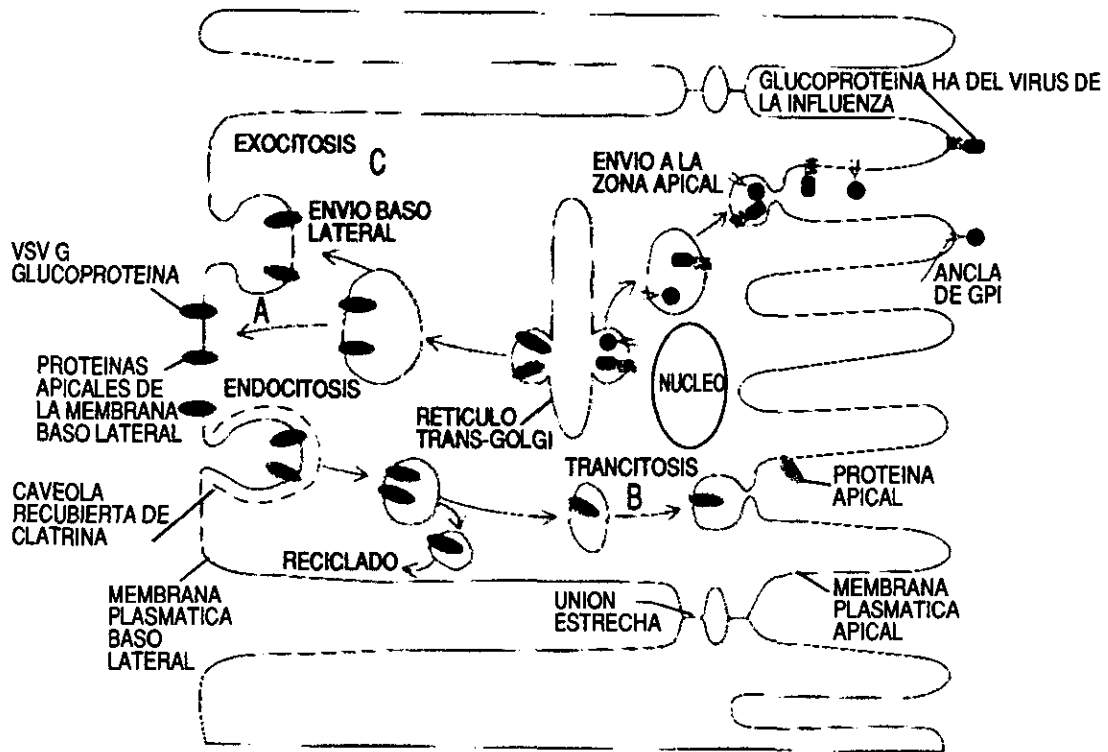


Figura 1. En esta figura se esquematizan tres tipos de transporte intracelular. A) La endocitosis que ocurre cuando una partícula se introduce a la célula y es transportada a ciertas regiones intracelulares. B) La transcitosis que ocurre cuando una molécula endocitada es dirigida hacia otra célula. C) La exocitosis que ocurre cuando cierta molécula que fue introducida es reciclada a la membrana o bien es una molécula nueva que fue sintetizada en la vía secretora y debe dirigirse al exterior. Los procesos de transporte intracelular, se ejemplifican en este modelo con el camino que siguen las partículas que constituyen al virus de la influenza. Modificado de Lodish H.



se presentan tres tipos de transporte intracelular por vesículas, la endocitosis, que es el mecanismo que utiliza la célula para introducir partículas del medio hacia compartimentos internos. La transcitosis que es la forma que la célula utiliza para que una partícula endocitada se transporte a otra célula y la exocitosis, que es el mecanismo por medio del cual la célula recicla partículas que fueron introducidas a ella para regresarlas al exterior, o bien, para enviar moléculas que fueron sintetizadas dentro de la célula hacia el exterior. En la figura 1 el ejemplo que se utiliza es el de las vías que sigue el virus de la influenza.

### **Estructura de la membrana plasmática**

Todas las membranas biológicas tienen una estructura general muy parecida, están formadas por una doble capa de lípidos con proteínas, en donde las moléculas se mantienen unidas por interacciones no covalentes.

Las membranas celulares son estructuras dinámicas, fluidas, en donde la mayoría de las moléculas que las constituyen se pueden desplazar en el plano donde se alojan. La estructura que se acepta como la base fundamental de la membrana celular es la bicapa de lípidos, ésta ha podido observarse al microscopio electrónico y técnicas especiales como la difracción de rayos X y la microscopía electrónica de criofractura, han permitido dilucidar algunos detalles de cómo está organizada ( Figura 2).

Las moléculas de lípidos constituyen cerca del 50% de la masa total de las membranas en las células de los animales. La mayoría de las moléculas de lípidos son anfipáticas, es decir, presentan una porción hidrofílica o polar y una porción hidrofóbica o no polar.

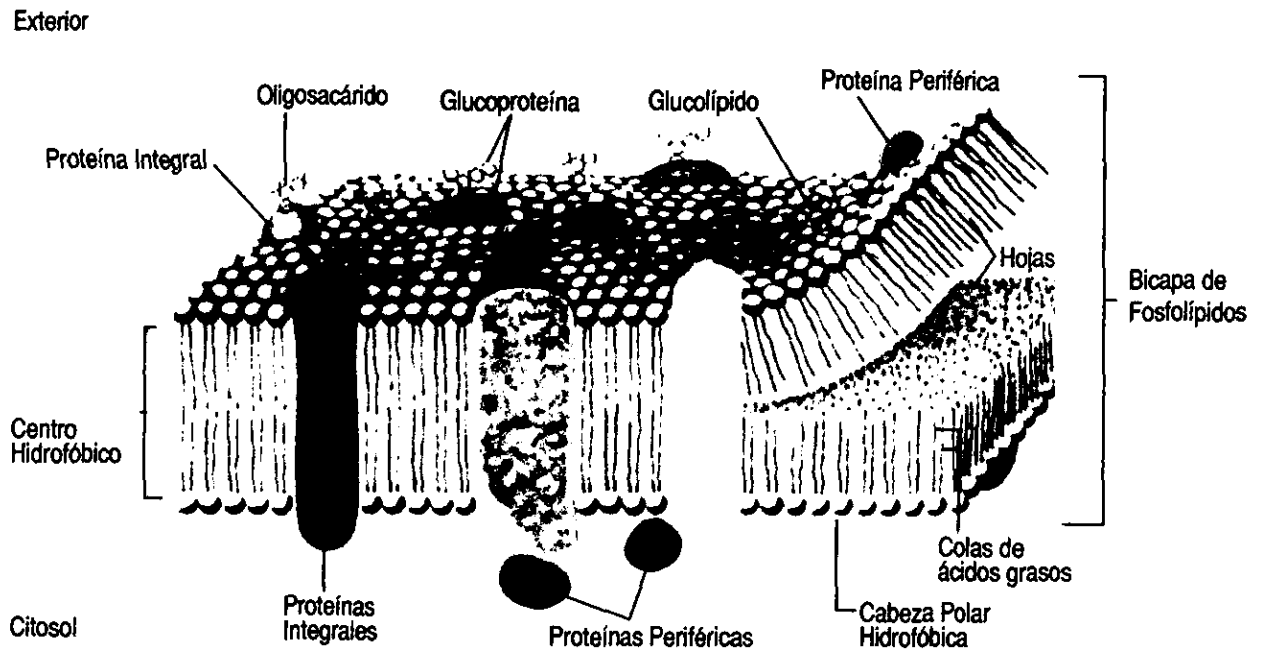


Figura 2. Modelo de Membrana. Esquema que muestra el modelo del mosaico fluido propuesto por Singer y Nicolson que representa la estructura de una membrana biológica típica. La bicapa de fosfolípidos que es la composición básica está constituida por dos capas de moléculas de fosfolípidos cuyas colas formadas por ácidos grasos se orientan hacia el interior hidrofóbico de la bicapa. Las cabezas polares se orientan hacia las superficies. Las proteínas integrales pueden tener una o más regiones embebidas en la bicapa aunque la mayoría la atraviesa. Las proteínas periféricas se asocian con la superficie externa e interna de la membrana por medio de interacciones no covalentes específicas entre ellas. Los oligosacáridos se unen a las proteínas y a los lípidos y forman glucoproteínas y glucolípidos. Tomada de Lodish H.

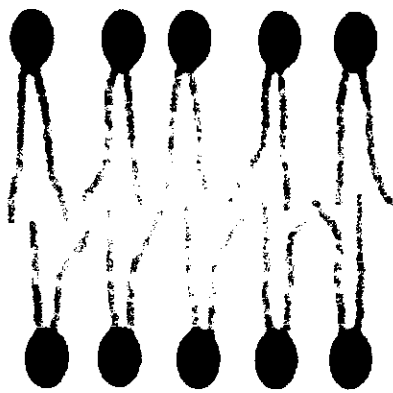
La porción hidrofílica forma atracciones moleculares con el agua que la rodea y la porción hidrofóbica es insoluble en agua.

Los lípidos más abundantes son los fosfolípidos; estas moléculas presentan una cabeza polar y dos colas constituidas por ácidos grasos de diferente longitud, que son no polares, es característico que uno de los dos ácidos grasos presente dobles ligaduras, lo que produce un pliegue en la molécula, que hace que se modifique su posición en la bicapa, se altera la estructura casi cristalina y cambian sus propiedades de permeabilidad ( Figura 3).

La fluidez de la bicapa de lípidos depende de su composición, si tiene muchos ácidos grasos no saturados, el acercamiento de moléculas se dificulta y la membrana permanece fluida aún a bajas temperaturas.

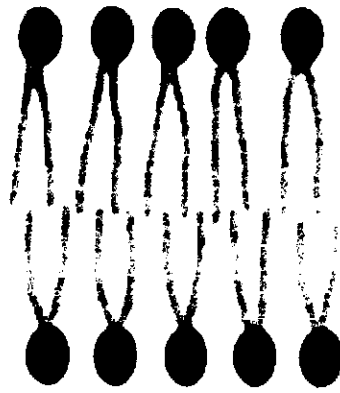
Los fosfolípidos tienden a ordenarse en dos capas con los extremos polares orientados hacia el medio que los rodea, las moléculas de agua en donde se encuentran hacen que las cabezas polares se dirijan hacia fuera y las regiones no polares hacia dentro. La estructura de la bicapa de fosfolípidos es muy estable, pero cada una de las moléculas que la forman puede difundir libremente en ella. Por ejemplo, se ha observado que en la membrana de un eritrocito un fosfolípido puede darle toda la vuelta en pocos segundos. Se ha visto también que la translocación de un fosfolípido de una monocapa a otra, es poco frecuente, este proceso que se denomina "flip - flop" se presenta aproximadamente una vez al mes para cada molécula constituyente de la membrana estudiada.

Todos los estudios con fosfolípidos marcados (con átomos radioactivos) han demostrado que la bicapa de lípidos es un fluido de dos dimensiones en donde las



A

CADENAS DE HIDROCARBURO NO  
SATURADAS CON ENLACES CIS-DOBLE



B

CADENAS DE HIDROCARBURO  
SATURADAS RECTAS

Figura 3. En estos modelos que representan a los fosfolípidos de la membrana, se aprecian que las dobles ligaduras en las cadenas de hidrocarburos de A, hacen que la molécula se pliegue y por esta razón las membranas tienen una consistencia más fluida que en B. Modificado de Alberts B.

moléculas que lo constituyen se desplazan libremente pero casi siempre en su monocapa correspondiente. Esto presenta un problema para explicar la síntesis de nuevas membranas pues se sabe que los fosfolípidos se sintetizan sólo en la monocapa del lado citoplásmico de la membrana del retículo endoplásmico, de modo que para que se disponga de nuevas moléculas en ambos lados de la bicapa tiene que haber un transporte de una monocapa a la otra. Se han identificado enzimas que se llaman translocadoras de fosfolípidos que catalizan el "flip-flop" rápido de los fosfolípidos específicos que fueron sintetizados en una monocapa y así se desplacen a la otra.

En las membranas plasmáticas, sobre todo en las de las células de los animales también hay colesterol y glucolípidos. Se encuentra casi una molécula de colesterol por cada molécula de fosfolípido. Las moléculas de colesterol aumentan las propiedades de impermeabilidad de la bicapa, cuando esta molécula interactúa con las colas de los fosfolípidos, hace que la bicapa sea menos deformable en esa región y por lo tanto disminuye la permeabilidad a las moléculas pequeñas solubles en agua. Se ha visto que la concentración tan alta de colesterol en la membrana de los eucariotes hace que ésta no cambie fácilmente de estado y no se cristalice. En los procariotes, por lo general, las membranas no tienen colesterol pero su estabilidad se aumenta por medio de la pared celular. Además, la mayoría de estos organismos sólo tiene un tipo de fosfolípido en sus membranas.

Las membranas de los eucariotes además de tener mucho colesterol, tienen varios tipos de fosfolípidos como la fosfatidilcolina, la esfingomiolina, la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina.

Otros fosfolípidos del grupo de los que tienen inositol están presentes en

cantidades pequeñas pero llevan a cabo un papel muy importante en los procesos de señalización de las células, como por ejemplo: en el transporte especializado de ciertas moléculas a regiones definidas de las células polarizadas, es decir, las que tienen una parte apical y otra basolateral.

La bicapa de lípidos que forma la membrana es asimétrica, lo que significa que la proporción del tipo de fosfolípidos en una y otra monocapa es diferente, esta característica es muy importante en la función de las proteínas que se encuentran en ella, sobre todo en las que actúan como receptores de señales externas.

La membrana también tiene glucolípidos, estos se encuentran exclusivamente en la monocapa superior, se prolongan hacia el exterior y ahí forman puentes de hidrógeno unos con otros, a manera de enrejado cuya función tiene relación directa con la comunicación intercelular y con las interacciones que presenta la célula con el medio que la rodea.

### **Proteínas de la membrana**

La cantidad de proteínas presente en las membranas varía según la estructura celular estudiada, las membranas plasmáticas contienen hasta el 50% de proteínas, en las membranas de mielina que recubren a los axones de las neuronas, sólo el 25% y en las membranas internas de mitocondrias y cloroplastos pueden ocupar hasta el 75%.

Las proteínas tienen un papel fundamental en las funciones específicas de transporte a través de las membranas. Algunas proteínas tienen carbohidratos unidos a ellas que junto con los oligosacáridos que forman parte de los glucolípidos, despliegan una estructura especial llamada glucocáliz. Las proteínas de la membrana plasmática

están unidas a carbohidratos o escondidas entre una malla de ellos, estas moléculas pueden ser oligosacáridos adheridos por enlaces covalentes que se unen tanto a los lípidos como a las proteínas. También se encuentran otras moléculas llamadas proteoglucanos que forman parte de la matriz extracelular.

El glucocáliz representa una estructura de unión entre las moléculas de la membrana plasmática y las de la matriz extracelular, por lo que no se puede establecer una delimitación clara entre ellas. Existe una continuidad fisiológica entre la membrana plasmática, el glucocáliz y la matriz extracelular. Esta interacción es de gran importancia para explicar los procesos de comunicación entre las células de un organismo multicelular ( Figura 4).

Las proteínas se disponen en varias formas en la bicapa lipídica, algunas son transmembranales, es decir, atraviesan la bicapa, otras se localizan por fuera de la bicapa y se separan fácilmente de ella, a éstas se les llama proteínas periféricas. Otras se anclan fuertemente a la bicapa y no pueden ser removidas fácilmente, por lo que se les denomina proteínas integrales de la membrana.

Las proteínas transmembranales tienen una orientación especial que es el resultado de la forma como fueron sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso (RER). Al igual que los fosfolípidos presentan una porción hidrofílica que se dispone hacia los extremos de la bicapa y una porción hidrofóbica que interactúa con las colas de los fosfolípidos, en la parte central de la bicapa.

Las proteínas transmembranales pueden atravesar la bicapa una sola vez y se les denomina de "paso único" o bien la atraviesan varias veces y entonces se les llama

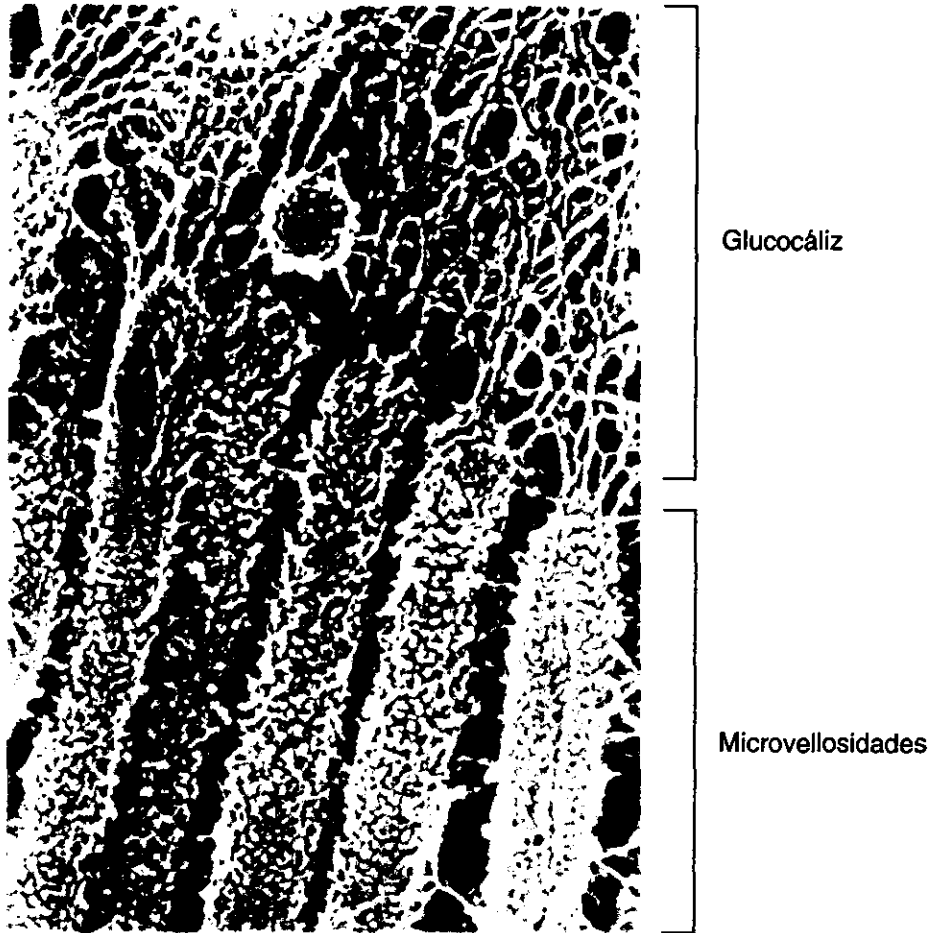


Figura 4. Micrografía de las microvellosidades de las células epiteliales del intestino obtenida por la técnica de grabado profundo. La superficie de cada microvellosidad está cubierta por una serie de salientes que corresponden a las proteínas integrales. El glucocáliz que cubre los extremos de las microvellosidades está compuesto por una red de glucoproteínas y enzimas digestivas entre las que hay sacarasa isomaltasa. Tomado de Hirokawa y Heuser, 1981. *J. Cell Biol.* 91:399.



de "pasos múltiples". Así mismo, las proteínas transmembranales deben tener una estructura especial que les permita atravesar la bicapa; se ha encontrado que la cadena polipeptídica que está en contacto con los lípidos de la bicapa, está formada por aminoácidos que tienen cadenas laterales no polares, y todas las regiones polares de la cadena, como son los enlaces peptídicos, establecen puentes de hidrógeno entre ellas, de modo que la cadena forma una hélice alfa regular mientras cruza la bicapa. Este modelo es válido para todo tipo de proteínas transmembranales.

Las porinas son un tipo especial de proteínas transmembranales observadas en bacterias, éstas organizan su cadena polipeptídica en forma de un cilindro cerrado que se conoce como barril beta.

La gran mayoría de proteínas transmembranales están glucosiladas y las cadenas de oligosacáridos que les fueron agregadas en la luz del RER y procesadas en el aparato de Golgi (AG), se orientan hacia el lado no citoplásmico de la membrana.

Si la proteína tiene residuos de cisteína (aminoácido azufrado), estos pueden formar puentes disulfuro, pero debido al pH reductor del lado citoplásmico no se forma un puente de este lado, en cambio sí se puede formar en el lado extracelular de la proteína, lo que aumenta la asimetría de las membranas.

Las proteínas de la membrana en ocasiones se organizan en complejos grandes que tienen una función específica, por ejemplo el centro de reacción fotosintético de las bacterias (Figura 5).

La membrana plasmática regula el transporte de moléculas esenciales como la glucosa, aminoácidos y lípidos, desde el medio extracelular hasta el interior. Determina

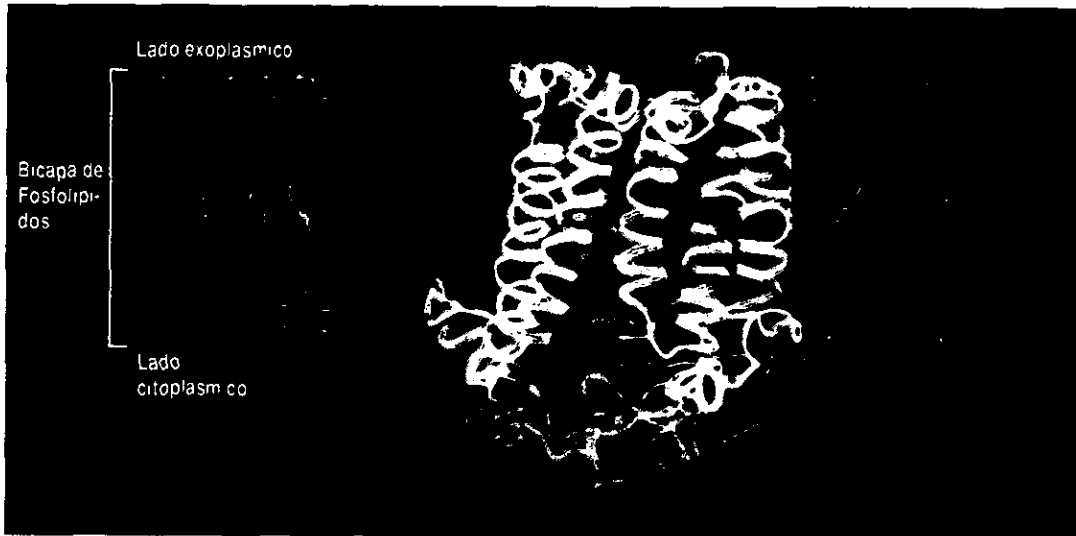


Figura 5. Estructura del Centro de Reacción Fotosintético bacteriano. En azul oscuro, azul claro y amarillo se representan las hélice alfa de las proteínas transmembranales de 5 pasos, que constituyen las subunidades L, M y H de este complejo proteínico cuya función es captar la energía luminosa para la fotosíntesis en estos organismos. Modificado de Lodish H.

que ciertas moléculas como los metabolitos intermedios permanezcan en el interior y que los desechos salgan de la célula.

### **Transporte a través de las membranas celulares**

Las funciones de la membrana se realizan por diversos mecanismos de los cuales forman parte activa las moléculas que la constituyen, la mayor parte de las moléculas que la atraviesan lo hacen auxiliadas por proteínas. Aún moléculas pequeñas como el agua y la urea son acarreadas por proteínas transportadoras, entre éstas existen las llamadas ATPasas, que son proteínas que acoplan la hidrólisis del ATP, al movimiento de iones en contra de un gradiente de concentración; otras transportan iones o moléculas pero no dependen de la hidrólisis del ATP y permiten los movimientos de sustancias a favor de un gradiente de concentración.

La membrana de las células y los orgánulos es parcialmente permeable al agua y casi totalmente impermeable a la mayoría de moléculas solubles en agua como la glucosa, los nucleósidos, los aminoácidos, iones hidrógeno, sodio, calcio y potasio. Para que estas moléculas y iones atraviesen la membrana se requiere de la presencia de proteínas.

La composición química de cada compartimento celular es específica, por tanto la membrana de cada tipo celular o compartimento interno posee diferentes tipos de proteínas.

Las proteínas presentes en la membrana, al permitir cierto tipo de transporte, determinan muchas de las propiedades fisiológicas tales como el pH intracelular, la osmolaridad, la dirección del flujo de moléculas, el volumen y la tonicidad de las células.

Las bombas movidas por ATP conocidas simplemente como bombas iónicas, son ATPasas que utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para mover iones a través de la membrana en contra de un gradiente de concentración químico o un potencial eléctrico. A este tipo de movimiento se le llama transporte activo. El diferencial de la concentración de iones por dentro y por fuera de la célula se mantiene constante gracias a la acción de las bombas.

Las proteínas que forman poros transportan agua y iones a gran velocidad, lo hacen porque constituyen una especie de pasadizo acuoso a través del cual las moléculas se mueven rápidamente. En las células de los animales existen proteínas que forman poros por los cuales atraviesa sólo el potasio, el movimiento de este ion genera un potencial eléctrico en la superficie de la membrana.

El tercer tipo es conocido simplemente como transportadores, y estas proteínas son capaces de mover diversos tipos de moléculas. Los transportadores al unirse con su molécula sustrato, tienen un cambio conformacional que les hace tener especificidad por el tipo de moléculas que transportan. Habitualmente responden a una señal proveniente del medio como en el caso de las células nerviosas ( Figura 6).

Se han identificado tres tipos de transportadores, los uniportadores, que transportan una sola molécula a la vez cuando el movimiento es favorecido por un gradiente de concentración. Los antiportadores que mueven dos moléculas a la vez, una a favor del gradiente de concentración y la otra en contra del mismo, es decir, una entra y otra sale. El tercer tipo son los simportadores que transportan dos moléculas al mismo tiempo y en el mismo sentido, pero también lo hacen en contra del gradiente de concentración.

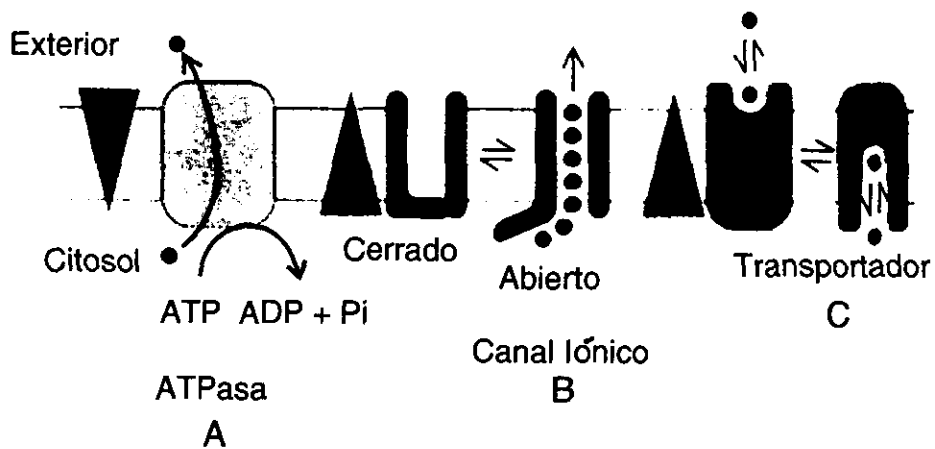


Figura 6. Diagrama que ilustra la función de los diferentes tipos de transportadores. Los círculos representan al ión y el triángulo al gradiente de concentración con el vértice indicando el sitio de menor concentración. A) En la región izquierda se representa la ATPasa en donde se indica que el transporte está acoplado a la hidrólisis de ATP. B) En el centro se aprecia el canal iónico. C) a la derecha se representa el transportador que sufre un cambio conformacional cada vez que transporta una molécula. Modificado de Lodish H.

Al contrario de las bombas de ATP, los antiportadores y los simportadores median reacciones en contra de un gradiente de concentración por lo que también se les llama transportadores activos, pero no se requiere de la hidrólisis de ninguna molécula energética ( Figura 7).

En el proceso de transporte llamado Difusión Simple, una molécula pequeña que está en solución acuosa se difunde en la bicapa de fosfolípidos, la atraviesa y más tarde difunde en la solución acuosa del lado opuesto. No se requiere de la presencia de ninguna proteína. La velocidad de difusión de la molécula depende del gradiente de concentración y de su hidrofobicidad. El proceso no es específico, por ejemplo el transporte de urea.

El transporte de las moléculas que difunden a través de la membrana puede ser acelerado por proteínas transportadoras, éstas serían del tipo de las uniportadoras (Figura 7). Se les considera una especie de enzimas, pues aceleran una reacción que es termodinámicamente favorable. Este proceso se conoce como transporte facilitado o difusión facilitada, se distingue del transporte pasivo en que las moléculas nunca entran en contacto con la bicapa fosfolipídica, es específico pues sólo transporta un tipo de molécula o moléculas relacionadas y por lo tanto, las moléculas transportadas sólo atraviesan la membrana en los sitios donde se localizan las proteínas transportadoras.

Los uniportadores generalmente transportan moléculas en dirección del exterior al interior del compartimento, pero en situaciones especiales lo pueden hacer en sentido inverso.

Se han propuesto dos modelos para explicar la función de las proteínas transportadoras, uno es el modelo del acarreador según el cual la molécula transportada

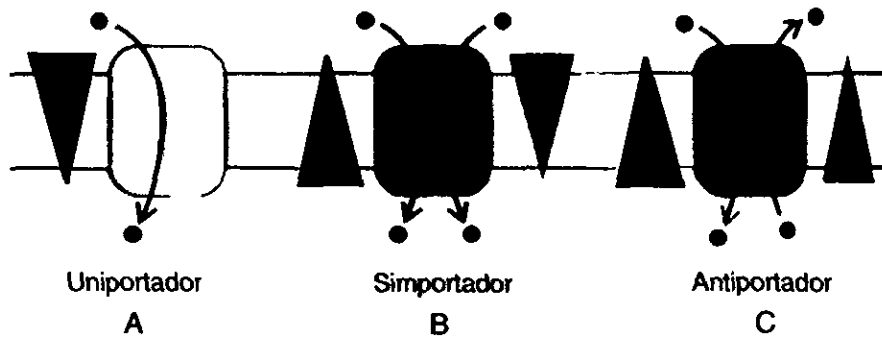


Figura 7. Diagrama que representa a los tres tipos de transportadores: A) el uniportador que transporta en una sola dirección, casi siempre a favor de un gradiente de concentración. B) El simportador que transporta dos moléculas simultáneamente a favor y en contra de un gradiente de concentración y C) el antiportador que transporta una en contra del gradiente y la otra a favor del gradiente de concentración. El vértice de los triángulos indica el sitio de menor concentración. Modificado de Lodish H.

se une a la proteína en cierta parte de ella, la mueve a través de la membrana y la libera en el otro lado.

El otro modelo que se ha sugerido es aquel que propone que la proteína transportadora sufre un cambio en su conformación, en el momento en que moviliza iones o moléculas de un lado a otro de la membrana.

Independientemente de la forma como la proteína transportadora movilice a los iones a través de la membrana, el hecho es que la composición iónica de la porción líquida del citoplasma (citosol), difiere de la del fluido que rodea a la célula.

En prácticamente todas las células de microorganismos, plantas y animales, el pH citosólico se mantiene cercano a 7 y la concentración del ion  $K^+$  es mucho mayor que la del ion  $Na^+$

La membrana plasmática contiene poros proteicos que permiten que los iones principales ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  y  $Cl^-$ ) se muevan a velocidades diferentes a favor del gradiente de concentración. El movimiento selectivo de estos iones a través de los poros crea una diferencia de potencial eléctrico en ambos lados de la membrana que es de 0.07 V por  $3.5 \times 10^{-7}$  cm, es decir, 200,000 voltios por centímetro (una línea de alta tensión tiene un gradiente de 200,000 voltios por kilómetro). Debido a esta característica se considera que la membrana plasmática - al igual que todas las membranas biológicas - es, lo que en electricidad se llama un capacitor, es decir, es capaz de almacenar y conducir corriente eléctrica.

Los gradientes iónicos y el potencial eléctrico a través de la membrana determinan muchos procesos biológicos. La apertura o cierre de los canales de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ , son esenciales para la conducción de un impulso eléctrico a lo largo del axón de la



célula nerviosa. En las células de los animales, el gradiente de concentración de iones  $\text{Na}^+$  y el potencial eléctrico de membrana favorece la entrada de moléculas de un sitio de mayor concentración a otro menos concentrado.

Además, en muchas células un aumento en la concentración de iones  $\text{Ca}^{++}$  en el citosol es una señal reguladora importante, por ejemplo, en las células musculares este estímulo inicia la contracción y en el páncreas exócrino causa la secreción de enzimas digestivas.

### **Síntesis de los lípidos de la membrana**

Las células sintetizan membranas nuevas por un solo mecanismo, la expansión de las membranas preexistentes. Los fosfolípidos se sintetizan por medio de procesos que tienen relación con las membranas que ya están presentes y se incorporan inmediatamente a ellas. Las proteínas se insertan en ellas, al momento de sintetizarse en el RER, e inmediatamente después serán transportadas hasta las membranas por la vía secretora.

En todas las células la síntesis de fosfolípidos ocurre en la interfase de la membrana respectiva, ya sea plasmática o de algún orgánulo y el citosol. En las células de plantas y animales la síntesis de la mayoría de los fosfolípidos está asociada a la membrana del retículo endoplásmico liso (REL).

Una vez que los fosfolípidos se han sintetizado, se localizan en la cara citosólica de la membrana del REL, pero poco tiempo después se les encuentra en ambas caras de la bicapa tal y como se localizan generalmente en la membrana. La distribución de fosfolípidos ocurre gracias a las proteínas llamadas flippasas o translocasas, por medio

de un proceso que ocurre rápidamente.

Los fosfolípidos de las membranas de los orgánulos también son sintetizados en el REL y desde ahí son transportados hacia estos, por medio de vesículas.

Además, existe otra forma de transportar fosfolípidos de la membrana de un orgánulo a otro, la que realizan las llamadas proteínas de intercambio de fosfolípidos. Estas proteínas se han identificado en todos los eucariotos en los que se han buscado y generalmente se unen a un sólo tipo de fosfolípido para transportarlo. Estas proteínas son las responsables de la composición especial de fosfolípidos que tiene cada membrana en particular ( Figura 8).

En las membranas de los cloroplastos y las mitocondrias se sintetizan los lípidos y se importan otros. Los importados provienen del retículo endoplásmico y son transportados a estos orgánulos por medio de las proteínas de intercambio.

### **Síntesis de las proteínas de membrana**

Todas las proteínas se sintetizan en los ribosomas, las que forman parte de la membrana plasmática son sintetizadas por los ribosomas adheridos al RER, lo mismo ocurre para las proteínas específicas del AG, los lisosomas o las vesículas secretoras. En cambio las proteínas que forman parte del citoesqueleto son sintetizadas por los mal llamados ribosomas libres, pues en realidad estos están unidos a fibras de esta estructura.

Las células, aunque no sean específicamente secretoras, producen cierto tipo de proteínas que se vierten al espacio extracelular. Para hacerlo utilizan un mecanismo común, la llamada vía secretora. Esta vía ha sido estudiada principalmente en células

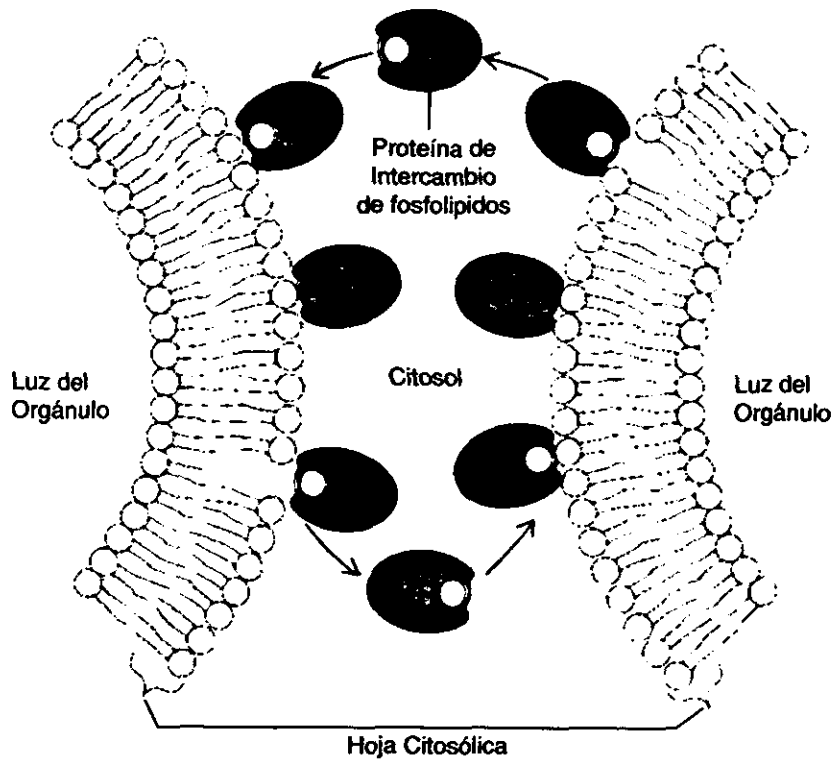


Figura 8. Esquema que representa, en un corte, la acción de las proteínas de intercambio de fosfolípidos. Estas proteínas catalizan el movimiento de fosfolípidos específicos entre las caras citosólicas de las diferentes membranas. Los fosfolípidos que se orientan hacia la luz del orgánulo no se intercambian. Modificado de Cleves et al.

hepáticas y pancreáticas, pero se tiene evidencia suficiente para afirmar que tienen principios comunes en todas las células eucariotas.

Esta vía pone en evidencia la relación íntima que tienen todas las estructuras celulares y la forma como las moléculas son transportadas a través del citoplasma hacia los diferentes sitios donde deben ubicarse.

En la tabla 1 se anotan los principales tipos de proteínas secretadas por las células de los vertebrados.

El RER está formado por una extensa serie de sacos aplanados interconectados que se disponen en capas, está constituido por una membrana que lo delimita y en su cavidad interior presenta una composición química especial de acuerdo al tipo de proteínas que hayan sintetizado los ribosomas.

Los ribosomas son complejos moleculares constituidos por ácido ribonucleico y proteínas que se encuentran adosados a la cara citoplásmica del RER, ellos son los responsables de las síntesis de los nuevos polipéptidos según la señal que reciben del ARN mensajero.

La función del RER ha podido ser estudiada en un modelo experimental en el cual se aíslan fragmentos del retículo que dan origen a los microsomas. Estas estructuras sólo se obtienen cuando se homogeneizan las células por métodos especiales.

Los microsomas son vesículas constituidas por membrana del retículo endoplásmico que pueden ser lisos si derivan del REL o rugosos si tienen ribosomas adosados a su cara citoplásmica. Cuando los microsomas rugosos se incuban con fracciones proteínicas del citoplasma y aminoácidos radioactivos, se lleva a cabo la

síntesis de proteínas. Una vez que éstas son identificadas, se pueden insertar en un sistema de células y así conocer su camino en el interior de las mismas.

Todas las proteínas que se secretan al exterior de la célula, que generalmente son glucoproteínas, es decir, que fueron adicionadas de diferentes azúcares, siguen la misma vía: ribosoma -> lumen del RER -> retículo del cis Golgi -> Golgi medio -> trans Golgi -> retículo del trans Golgi -> vesículas exocíticas -> membrana plasmática -> espacio extracelular (Figura 9).

En todos los tipos celulares hay algunas proteínas que son sintetizadas continuamente, por ejemplo la colágena de los fibroblastos o las proteínas séricas secretadas por los hepatocitos. En otras por el contrario, la secreción de proteínas es la respuesta a cierto estímulo recibido por la célula, por ejemplo la exocitosis en las células pancreáticas. En el caso de las células de los islotes de Langerhans, que producen insulina o glucagon, la secreción depende de un estímulo que puede ser neuronal o humoral. En la mayor parte de los casos que se han estudiado se ha visto que la exocitosis es activada por un aumento en la concentración del  $Ca^{++}$  intracelular.

Desde que se está sintetizando el polipéptido en el ribosoma y se introduce en el RER, la molécula tiene varias modificaciones que la van haciendo adquirir su configuración final y se le agregan las señales de azúcar que la van a dirigir a su destino. Las modificaciones van desde cambios simples de las cadenas laterales de aminoácidos hasta la formación de complejos multiproteínicos.

### **Vía secretora**

Las proteínas que son transportadas por la vía secretora serán ensambladas y

**TABLA 1 ALGUNOS TIPO DE PROTEÍNAS QUE SE SECRETAN EN LAS CÉLULAS DE LOS VERTEBRADOS**

TIPOS DE PROTEÍNA	EJEMPLO	SITIO DE SINTESIS
<b>Proteínas que se secretan continuamente</b>		
Proteínas séricas	Albumina	Hígado (hepatocito) Hígado
	Transferrina (transportador de hierro). Lipoproteínas Inmunoglobulinas	Hígado, intestino Linfocitos
	Proteínas de la matriz extracelular	Colágena Fibronectina Proteoglicanos
Proteínas de secreción regulada Hormonas peptídicas	Insulina	Células beta de los islotes de Langerhans
	Glucagon	Células alfa de los islotes de Langerhans
	Endorfinas Encefalinas	Células neurosecretoras Células neurosecretoras
	Hormona Adrenocorticotrófica	Lóbulo anterior de la hipófisis
Enzimas digestivas	Tripsina	Acinos pancreáticos
	Quimotripsina	Acinos pancreáticos
	Amilasa	Acinos pancreáticos, glándulas salivales
	Ribonucleasa	Acinos pancreáticos
	Desoxirribonucleasa	Acinos pancreáticos
Proteínas de la leche	Caseína	Glándula mamaria
	Lactoalbumina	Glándula mamaria

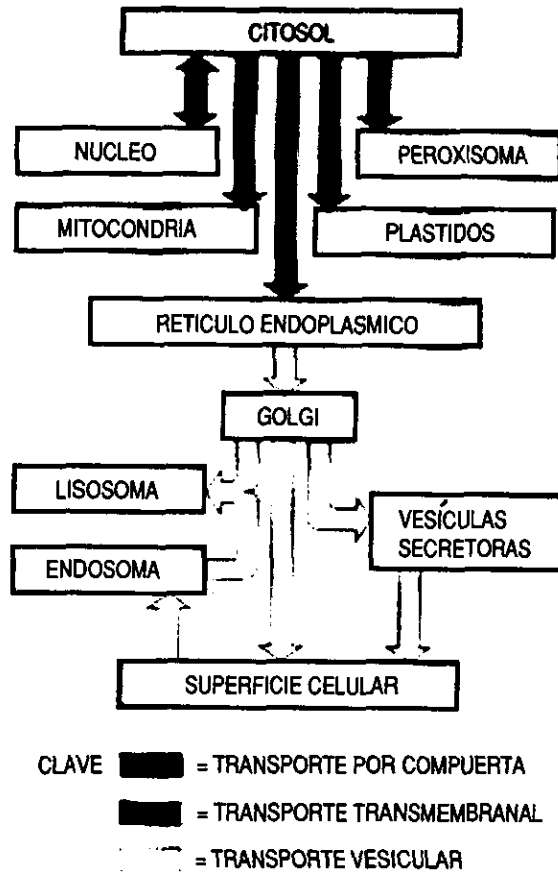


Figura 9. Diagrama que representa los tipos de transporte que ocurren en los diferentes compartimientos celulares. Las flechas indican la dirección del movimiento de las sustancias transportadas.

“etiquetadas”, de tal manera que sean enviadas a su destino, el cual puede ser algún orgánulo, o el espacio extracelular.

Las proteínas que serán transportadas por medio de la vía secretora empiezan su jornada en la membrana del RER. Es aquí en donde las proteínas nacientes tanto secretoras como de membrana serán integradas a la misma, modificadas posteriormente, ya sea plegadas o ensambladas y finalmente “etiquetadas” para su envío.

Un complejo macromolecular denominado translocón, es el responsable del transporte adecuado y de la localización precisa de las proteínas en la membrana del RER.

Para las proteínas secretoras el papel principal de este translocón es facilitar el movimiento del polipéptido completo a través de la membrana impermeable del RER. Las proteínas que formarán parte de las nuevas membranas requieren además de la actividad del translocón, la orientación adecuada de los sitios donde estarán insertadas en la bicapa lipídica de la membrana que van a restituir.

En las células de los mamíferos las proteínas secretoras y de membrana se translocan al mismo tiempo que son sintetizadas por los ribosomas unidos a la membrana del RER. Esa translocación denominada cotraduccional, empieza en el citosol, cuando ocurre la síntesis del primer segmento hidrofóbico del polipéptido naciente, que actuará como secuencia señal (SP por sus siglas en inglés). La secuencia señal es una serie de 8 o más aminoácidos hidrofóbicos que es guiada a la membrana del RE por otros componentes moleculares.



Después de que el segmento hidrofóbico emerge del ribosoma, éste es reconocido por la partícula de reconocimiento de la señal (SRP) que media la direccionalidad del complejo: ribosoma - cadena naciente - complejo SRP, a la membrana del retículo endoplásmico donde se encuentra un receptor de SRP, en un mecanismo que requiere de la hidrólisis de GTP (nucleótido de guanina trifosforilado).

Una vez que este complejo está unido a la membrana, la cadena naciente es transferida a un canal acuoso de translocación, (translocón genérico) que se sella inmediatamente y se aísla del ambiente citoplásmico. Hasta este punto, tanto las proteínas secretoras como las membranales usan la misma vía de direccionalidad dependiente de SRP.

Los componentes moleculares de este translocón genérico son variados. Hasta el momento se han identificado algunos de ellos como el complejo heterotrimérico Sec 61 con las subunidades alfa, beta y gamma; y las proteínas de membrana asociadas a la cadena translocada (TRAM por sus siglas en inglés). Cuando estas proteínas se reconstituyen con lípidos puros y el receptor SRP, de manera experimental, se observa que son capaces de catalizar tanto la translocación vectorial de las proteínas secretoras hacia el lumen del RER, como la integración de las proteínas de membrana en la bicapa.

Se ha determinado que el centro estructural del translocón es el complejo heterotrimérico Sec 61 que se localiza adyacente a las cadenas nacientes translocadas y que es absolutamente necesario para que el proceso ocurra, en cambio el TRAM sólo es requerido en ciertos casos.

Para la maduración de las cadenas nacientes también se requiere de la molécula llamada peptidasa señal que tiene la función de cortar el segmento de la SP. Una vez

que un segmento del polipéptido naciente cruza la membrana del retículo y se localiza en el lumen, aquí se le une una proteína llamada Bip, que es una proteína de unión, cuyo nombre viene del inglés Binding protein.

La Bip se une a secuencias hidrofóbicas cortas de aminoácidos del tipo de los que se encuentran en el interior de proteínas solubles en agua, con esto se evita que se desnaturalicen o se precipiten. Después la Bip hidroliza ATP con lo que el polipéptido se despegue y se pliega según su secuencia de aminoácidos, de tal manera que el segmento hidrofóbico quede oculto en el interior de la nueva proteína. La Bip usa energía de la hidrólisis del ATP para mantener a las proteínas sin plegar o para evitar plegamientos incorrectos, de esta manera la Bip asegura que el polipéptido se pliegue hasta que haya sido totalmente translocado. La Bip es un ejemplo de chaperona molecular, es decir, es una proteína que evita plegamientos erróneos o su ocurrencia antes de que el polipéptido recién sintetizado llegue al sitio que le corresponde.

Cuando ya se ha completado la síntesis de los nuevos polipéptidos, estos deben ser plegados, marcados y transportados; en las proteínas de membrana y las secretoras se llevarán a cabo cinco modificaciones principales durante su tránsito intracelular hasta llegar a la superficie de la célula, estos son: formación de puentes disulfuro, plegamiento adecuado del polipéptido, adición y modificación con carbohidratos, cortes específicos de la cadena y formación de complejos proteínicos de cadenas múltiples.

Cada modificación ocurre en un sitio específico de la vía. La primera en el RER y ésta es necesaria para que el péptido se dirija a su destino. Sólo las proteínas que están bien plegadas y ensambladas se transportarán al AG y de ahí a la superficie celular, si no están en buenas condiciones se retienen en el RER en donde pueden ser

degradadas. Este mecanismo de "control de calidad" evita que una proteína mal formada llegue a la superficie celular en donde podría ser reconocida como ajena al organismo y provocar la respuesta autoinmune.

El RER y el AG juegan un papel fundamental en la generación, mantenimiento y destino de los lípidos y proteínas dentro de las células.

El RER es el puerto de entrada del sistema de transporte vesicular para las proteínas de membrana y las que se transportan como secreciones. El AG es el sitio desde donde serán enviadas a sus diferentes destinos.

El transporte RER-AG puede efectuarse en dos sentidos: el anterógrado que va del RER al AG y el retrógrado que va del AG al RER. El anterógrado empieza con la exportación de fragmentos de membrana y proteínas almacenadas en vesículas que son conducidas sobre estructuras tubulares. Estas vesículas se forman en una zona del RER muy especializada que se conoce como retículo endoplásmico de transición. Estas regiones son acúmulos de túbulos complejos del retículo liso que se continúan con el retículo rugoso, se pueden localizar en la zona entre el retículo y el AG y en otras partes de la célula.

Las vesículas de transporte que geman en esta región, tienen una membrana que presenta una composición química diferente a la del retículo endoplásmico y en su interior contienen las proteínas de secreción que acaban de ser sintetizadas. El proceso de formación de vesículas y su transporte hasta el AG requiere de la participación de muchas proteínas específicas. Debido a que esta región las posee, algunos autores han propuesto que este sitio constituye un compartimento especial de la célula al que denominan compartimento intermedio.

Se desconoce si el compartimento intermedio es una estructura estable o se está formando continuamente al transportar las vesículas del RER al AG, pero debido a que se ha demostrado la presencia de moléculas específicas en este sitio y de que éstas son capaces de establecer señales que dirigen a las moléculas que se transportan a lo largo de este sitio, se acepta que es una entidad particular de la célula.

### **"Control de calidad" en la vía secretora**

Los polipéptidos que fueron translocados a la luz del RER, deben tener una serie de modificaciones que aseguren que su estructura será la adecuada cuando lleguen a su destino y también deben poseer una serie de señales que los dirija al sitio específico donde se integrarán.

Una de las primeras modificaciones que ocurre en la luz del retículo es la formación de puentes disulfuro (Cys - S - S - Cys). Estas interacciones son muy importantes en la estabilidad de la estructura terciaria de las proteínas. En el RER, el proceso de formación de puentes disulfuro es catalizado por la enzima PDI (protein disulfur isomerase, por sus siglas en inglés) que abunda en tejidos secretores como hígado y páncreas.

En la luz del RER existen varias proteínas del tipo de las chaperonas, (acompañantes moleculares), que evitan que el polipéptido se pliegue de una manera inadecuada o bien otras proteínas que identifican cómo están plegados los polipéptidos para dejarlas salir o en su caso retenerlas.

La proteína Bip, que está presente en la luz del RER es capaz de identificar a los polipéptidos mal plegados e impedir que sigan su viaje por la vía secretora. La propia

Bip tiene una secuencia específica que se llama KDEL, por las siglas en inglés de los aminoácidos lisina, ácido aspártico, ácido glutámico y leucina (según el código internacional de nomenclatura) que la forman, con lo cual se identifica que es una proteína residente de la luz del RER.

El transporte de las proteínas recién sintetizadas en el RER hacia las cisternas del AG es un proceso regulado y muy selectivo que se caracteriza por los siguientes pasos: identificar la secuencia específica en las proteínas residentes del RER lo que evita que éstas se desplacen al AG. Retener a los polipéptidos mal plegados, ya sea por medio de agregados moleculares o por la unión a proteínas como la Bip. Si las proteínas están mal plegadas se degradan de manera selectiva en la luz del RER. Todo lo anterior asegura que sólo las proteínas sintetizadas adecuadamente y con su señal específica salgan del RER por medio de las vesículas que se dirigen al AG.

Las proteínas que son transportadas en la vía secretora contienen una o más cadenas laterales de oligosacáridos, la glucosilación es una modificación fundamental para que se dirijan a su sitio específico.

Algunas reacciones de glucosilación ocurren en la luz del RER y otras en la región cis media o trans del AG. La adición de carbohidratos le da a las proteínas una marca que las identifica en todo el trayecto. Se sabe que la glucosilación ocurre cuando se agrega un oligosacárido de catorce componentes entre los que se encuentra la N-acetil-glucosamina, la manosa, y la glucosa. Este oligosacárido se transfiere en bloque a la cadena polipeptídica en el grupo amino de la asparagina, a esta unión se le conoce como unión N o unión asparagina, la cual es catalizada por la enzima oligosacaril-transferasa que se localiza en la cara luminal de la membrana del RER. El oligosacárido

precursor se encuentra unido a la membrana por medio del lípido llamado dolicol. El proceso ocurre simultáneo a la translocación del polipéptido nascente y por eso se llama cotraduccional.

Mientras el polipéptido nascente todavía está en el RER, pero ya tiene unido el oligosacárido ocurre una reacción que se conoce como de rasurado en la cual se retiran tres glucosas y una manosa de la cadena, seguramente porque estas moléculas fueron la señal del proceso anterior.

En las siguientes regiones del AG existen enzimas que completan el proceso de rasurado o bien adicionan nuevas moléculas de carbohidratos. La producción de un complejo de oligosacáridos unido al extremo N del polipéptido, es el resultado de una serie de reacciones coordinadas en la cual se cortan cinco residuos de manosa y se conservan tres. También se agregan tres moléculas de N-acetil-glucosamina, tres moléculas de galactosa, de una a tres moléculas de ácido N-acetil-neuramínico, conocido también como ácido siálico y una molécula de fucosa.

La adición de oligosacáridos unidos al extremo amino ocurre como un proceso de ensamblaje seriado en donde el producto de la reacción previa es el sustrato de la siguiente y las enzimas que efectúan las reacciones se encuentran acomodadas en orden en las regiones del RER-Cis Golgi-Golgi medio-trans Golgi.

A las proteínas recién sintetizadas también se les adicionan oligosacáridos en la posición O (carboxilo), por ejemplo, un proceso típico es la adición de N-acetil-galactosamina al grupo hidroxilo de la serina o de la treonina. La enzima que hace esto está en la luz del RER o en la luz del retículo cis-Golgi, cuando la proteína se transporta al trans-Golgi se le adiciona una galactosa y finalmente en el retículo trans-Golgi se le

adicionan dos moléculas del ácido N-acetil-neuramínico. En el AG también se adicionan los disacáridos que son parte de los glucolípidos de la membrana.

En estudios que se han hecho marcando a los oligosacáridos que se adicionan en la vía secretora, se ha determinado que en los diferentes sitios del trayecto existen las enzimas que van adicionando cada uno de los tipos de carbohidratos. Los oligosacáridos son muy importantes pues aseguran el plegamiento correcto y la estabilidad de las proteínas maduras.

Las enzimas lisosómicas, al igual que las proteínas de secreción son insertadas cotraduccionalmente en la luz del RER y ahí reciben la adición del oligosacárido formado por 3 glucosas, 9 manosas y 2 N-acetil-glucosaminas que se pegan a la posición N. En el compartimento Cis-Golgi se fosforilarán uno o más residuos de manosa en el carbono 6 y ésta es la señal que conduce la proteína hacia los lisosomas.

Para que la enzima lisosómica fosforilada se envíe a los lisosomas, ésta debe unirse a un receptor específico, que es el receptor de la manosa 6 fosfato. Esta es una proteína transmembranal cuyo dominio exoplásmico contiene una región que se une específicamente a la manosa 6 fosfato.

La mayoría de los receptores para este grupo se localiza en el retículo trans-Golgi y es ahí donde ocurre la unión. El receptor de la manosa-6-fosfato y su enzima lisosómica pegada, se localizan en una pequeña región de membrana que en su cara citosólica está cubierta por la proteína llamada clatrina. La presencia de esta proteína hace que a partir de un brote se forme una vesícula que será de transporte. Una vez formada la vesícula se despolimeriza la clatrina y se dirige al sitio específico.

Las vesículas de transporte que emergen del AG, se unen con otro tipo de

vesículas transportadoras que se denominan CURL (compartimento de desacoplamiento del receptor y el ligando, por sus siglas en inglés), a este tipo de vesículas también se les conoce como endosomas tardíos. El pH en el interior de estos compartimentos es de 5.5 aproximadamente.

El pH bajo hace que los receptores de manosa-6-fosfato liberen las enzimas lisosómicas, al tiempo que una fosfatasa les escinde el fosfato, con lo cual se evita una posible unión entre la enzima y el receptor.

Del endosoma tardío o CURL geman dos tipos de vesículas, una que contiene a la enzima lisosómica sin el receptor de manosa-6-fosfato y otra que contiene a este receptor. La vesícula del primer tipo se dirige hacia los lisosomas y se fusiona con ellos, al momento que vacía su carga. El segundo tipo recicla al receptor de manosa-6-fosfato hacia el retículo trans-Golgi o bien hacia la superficie celular ( Figura 10).

Las enzimas que serán enviadas a los lisosomas son en realidad formas inmaduras llamadas proenzimas. Son moléculas sin actividad catalítica que por medio de un corte en su estructura tienen un cambio conformacional. Este polipéptido, más pequeño, sí es una enzima activa. El corte ocurrirá en el endosoma tardío que tiene pH ácido, o en el propio lisosoma. El hecho de que la enzima proteolítica se active hasta estar en el lisosoma, asegura que no se degraden otras proteínas dentro de la vía secretora.

Las enzimas lisosómicas se envían a su destino celular por un mecanismo de recepción de señales que es un buen ejemplo de comunicación intracelular.

El proceso se inicia cuando un receptor que está inmerso en la membrana, detecta a su ligando (molécula específica que debe ser reconocida por el receptor), se



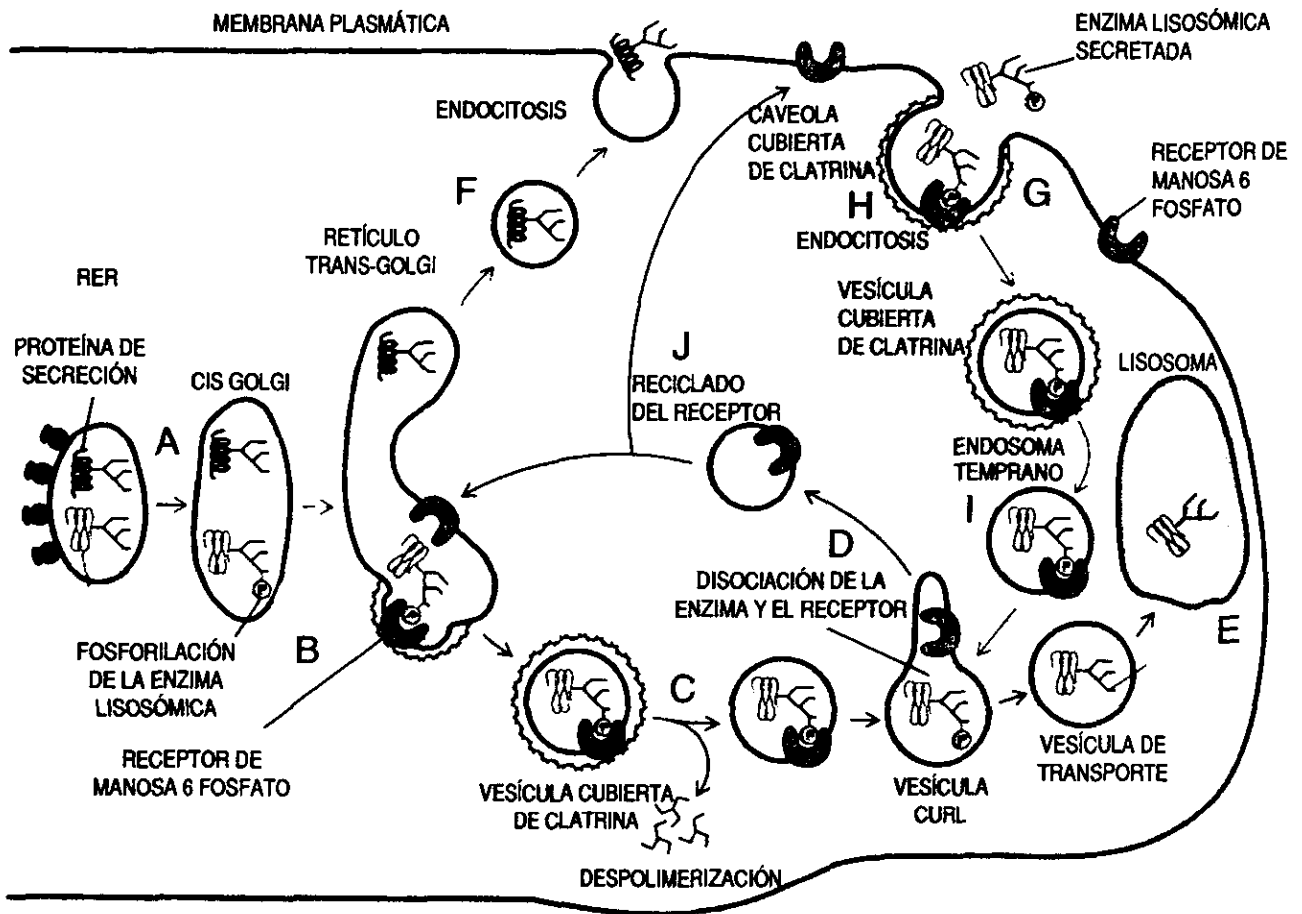


Figura 10. Esquema donde se representa la etiquetación y envío de enzimas lisosómicas a su destino. A) Durante la biosíntesis el polipéptido que se convertirá en la enzima, es transportado del RER a la región del cis Golgi en donde será fosforilado. B) De ahí pasa a la región del trans Golgi en donde se le une el receptor de manosa-6-fosfato. Esta unión atraerá la formación del recubrimiento de clatrina en la vesícula de transporte. C) Una vez que se desprende la vesícula, la clatrina se despolimeriza en sus trisqueliones y la vesícula sin recubrimiento se fusiona con una vesícula CURL (a la que también se le conoce como endosoma tardío). D) El pH de este compartimento hace que se disocie la enzima foroforada de su receptor, éste recicla al Golgi y la enzima fosforilada es transportada por una vesícula que brotó de la CURL. E) En esta vesícula la proteína pierde su grupo fosfato y la vesícula se fusiona con el lisosoma. F) Por otro lado, en el RER se formó la proteína que será secretada al exterior, ésta es transportada a la región de cis Golgi y de ahí al retículo trans Golgi del cual se desprende transportada por una nueva vesícula que se fusionará con la membrana plasmática y ahí será secretada por medio de la exocitosis. G) El receptor de manosa-6-fosfato también se encuentra en la membrana plasmática, ahí identifica a alguna proteína lisosómica que fue secretada y glucosilada en el espacio extracelular (fenómeno raro), y el receptor se une a la proteína por medio de la unión conocida como complejo receptor-ligando y esta reacción provoca la polimerización de la clatrina que determina la formación de la caveola endocítica H) y luego de la vesícula recubierta. Más tarde se despolimeriza la clatrina y se forma el llamado endosoma temprano I) que se fusionará con la vesícula CURL y ahí ocurrirá la separación del complejo receptor ligando, a partir de ahí el receptor de manosa-6-fosfato se recicla a la membrana y la enzima se transporta al lisosoma. (J). Modificado de Lodish H.

une a él y se dirige a determinadas regiones de algún orgánulo, en este caso el retículo trans-Golgi.

En este sitio ambas moléculas (receptor y ligando) son incorporadas de manera especial a las vesículas transportadoras que ahí se forman.

En segundo lugar, las vesículas transportadoras se fusionan sólo con un orgánulo particular, en este caso el endosoma tardío CURL.

En tercer lugar, los receptores de transporte celular reciclan, pues el pH bajo de las vesículas de envío ocasiona que los receptores se disocien de su ligando y se incorporen a otras vesículas transportadoras que los reciclan de regreso al trans-Golgi o bien los dirigen hacia la superficie celular.

### **Mecanismo y Regulación del transporte vesicular del RER al AG y viceversa**

En todas las células eucariotas existe una gran cantidad de vesículas pequeñas limitadas por membrana. Algunas de ellas tienen una cubierta proteínica en la superficie citosólica. En un principio se pensó que todas las vesículas de transporte estaban cubiertas de la proteína llamada clatrina, pero ahora se sabe que existe por lo menos otro tipo de recubrimiento que constituye un complejo proteínico formado por unidades llamadas coatómeros.

El tipo de vesículas recubiertas por clatrina se forma en la membrana plasmática y en la región del retículo trans-Golgi. Las vesículas recubiertas por coatómeros se localizan en la región de tránsito entre el RER y el Golgi.

Las vesículas típicas recubiertas de clatrina tienen aspecto de geodomo. Miden entre 50 y 100 nm de diámetro aproximadamente, están compuestas de membrana y en

el exterior se encuentra un polímero de clatrina. La unidad básica de la clatrina se denomina trisquelión (tres esqueletos en latín). Cada extremo contiene una cadena pesada de clatrina (180,000 de masa molecular) y una cadena de clatrina ligera (aproximadamente 35,000 a 40,000 de masa molecular). Existen dos tipos de cadenas ligeras, la alfa y la beta que son idénticas en un 60%, pero se desconoce si su función es común.

Los trisqueliones al polimerizar, forman la estructura geodésica característica, aun cuando no haya vesículas de membrana a las cuales recubrir.

Se sabe que la clatrina se polimeriza en alguna región específica de la membrana, en respuesta a cierta señal. En este sitio la membrana se invagina y forma una hendidura o cavidad que se conoce como caveola recubierta de clatrina. Tiempo después se desprende a manera de brote, se cierra y forma una vesícula completa que está recubierta de clatrina.

Entre la cubierta de clatrina y la membrana hay un espacio de aproximadamente 20 nm que contiene las partículas de ensamblado o adaptinas. Cada partícula contiene cuatro polipéptidos y se requiere de su presencia para que se forme el polímero - en forma de jaula- de clatrina alrededor de la vesícula. Se han identificado dos tipos de partículas, las AP-1 y las AP-2. Las AP-1 se unen a los dominios que se exponen en la cara citosólica de ciertos receptores de membrana que se internan a la célula por medio de las caveolas revestidas de clatrina, en el proceso conocido como endocitosis mediada por receptor.

Las AP-2 se unen a los dominios citosólicos de las proteínas de las vesículas que geman de la membrana plasmática o del retículo trans-Golgi. La cola citoplásmica del

receptor se une tanto a las partículas AP-1 como AP-2. De esta manera las adaptinas permiten la unión de la clatrina a las vesículas recubiertas y son capaces de distinguir entre las secciones de membrana que deben ser incluidas y transportadas en las vesículas y aquellas que no deben ser desplazadas ( Figura 11).

Las vesículas recubiertas de clatrina son estables al valor de pH y la composición iónica del citosol; sin embargo, poco después de que se forman, éstas pierden su cubierta y las adaptinas.

En las células del hígado se ha identificado una enzima que es capaz de despolimerizar una cubierta de clatrina y dejar libres los trisqueliones. Esta enzima es la chaperona hsc70, la cual está presente en todas las células eucariotas. La secuencia de aminoácidos de esta proteína se parece a la de la Bip, que es la chaperona que se encuentra en el RER y a otras chaperonas que se encuentran en la mitocondria y el cloroplasto. La hsc70 hidroliza el ATP y con esto se despolimeriza la clatrina.

En experimentos realizados con fracciones de AG incubadas con ATP y proteínas del citosol, se encontró que se formaban muchas vesículas. Se descubrió que estaban recubiertas de una proteína que no era clatrina sino por otra a la que se denominó alfaCOP. Esta proteína es similar en tamaño a la cadena pesada de la clatrina y se sabe que está presente en las vesículas recubiertas que transportan proteínas del RER al AG y a lo largo de los diferentes compartimentos del AG.

La proteína alfaCOP forma una especie de concha fibrosa que habitualmente rodea a una vesícula de membrana, esta cubierta hace que la membrana forme vesículas que geman. Junto a la alfaCOP existen otras proteínas como la betaCOP y cinco más que forman un complejo llamado coatómero. Los coatómeros se disocian de

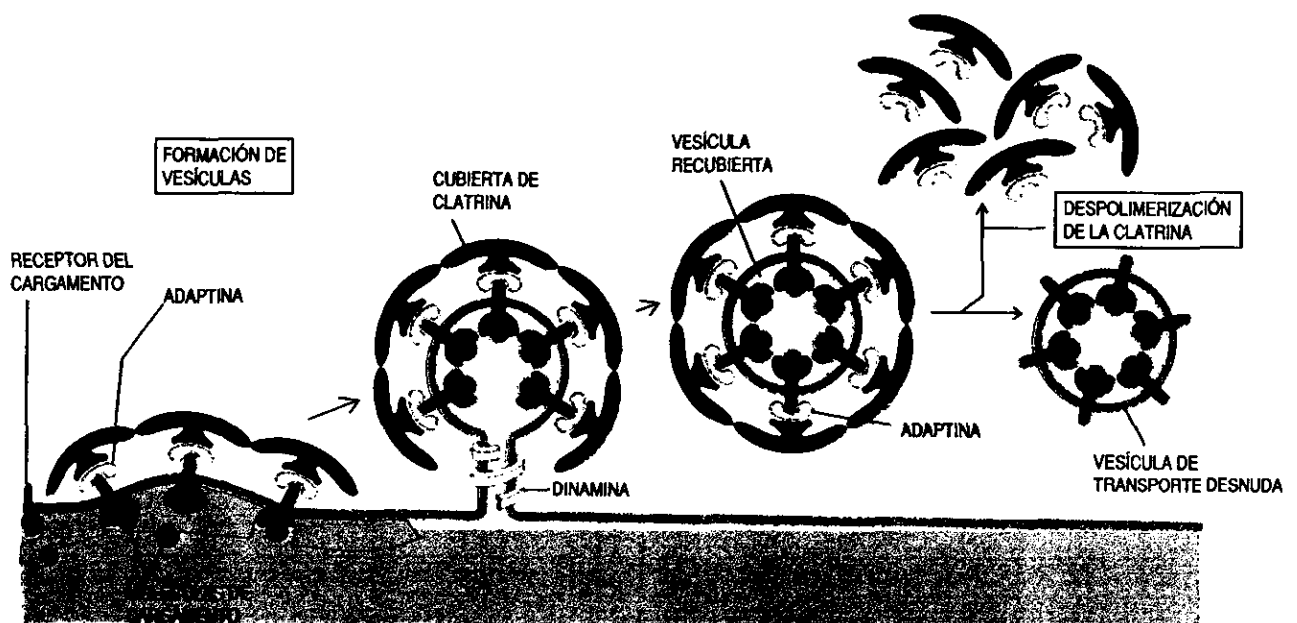


Figura 11. En este esquema se representa el proceso mediante el cual las adaptinas interactúan con el receptor de las moléculas que serán transportadas dentro de las vesículas. Las adaptinas permiten que se forme la cubierta de clatrina alrededor de la vesícula en formación. Cuando la clatrina se despolimeriza las adaptinas reciclan con los trisqueliones. Tomado de Alberts B.

las vesículas que recubren inmediatamente después de que las vesículas están bien formadas.

Varios experimentos han demostrado que se requiere de muchas otras proteínas para la formación de vesículas de transporte. Una de ellas es la proteína ARF (factor de ribosilación de la adenina), que se une a GTP (guaniltrifosfato).

En el citosol la ARF tiene unida una molécula de GDP (guanildifosfato). La vesícula empieza a formarse cuando una enzima que está en el AG desplaza al GDP y permite que el GTP se pegue a la ARF. Entonces el complejo ARF-GTP se une a receptores para ARF que están en la membrana del AG. En ese momento el coatómero formado por el complejo alfaCOP, betaCOP, gammaCOP y otras cuatro proteínas, se une al ARF que tiene pegados a sus receptores en la cara citosólica de la membrana del AG, lo cual induce la gemación de la vesícula transportadora. La fusión final que forma la vesícula completa requiere de un derivado acilo de ácidos grasos (acilCoA), cuya función se desconoce.

Una vez que se ha formado la vesícula, ésta se debe fusionar con la membrana aceptora del AG. Este proceso requiere de la presencia de varias proteínas. Se han identificado dos proteínas integrales de membrana, una del tipo de la VAMP en las vesículas transportadoras y una del tipo de la syntaxina en las vesículasceptoras del AG, ambas se unen en el primer paso de la fusión. La VAMP es una proteína de las vesículas secretoras de las células nerviosas y la syntaxina es una proteína de la membrana plasmática de las mismas células. Estas proteínas se unen durante la primera etapa de la exocitosis regulada, lo que hace suponer que proteínas de estructuras similares llevan a cabo funciones similares en diversos tipos de fenómenos

de fusión de vesículas.

Otras proteínas citosólicas, como la NSF (Factor sensible a la N-etilmaleimida), y las SNAPS alfa, beta y gamma (proteínas solubles que se unen al NSF), se requieren para que el NSF se una a las membranas del AG y son esenciales para la reacción de fusión de vesículas.

En algunos experimentos se ha encontrado que el NSF u otra proteína muy parecida, también participa en el proceso de fusión de otras vesículas intracelulares. De hecho, parece ser que la NSF y las SNAPS catalizan todas las reacciones de fusión de membrana en las células, de modo que el reconocimiento de los sitios específicos en donde deben fusionarse las moléculas, está dado por la presencia de señales específicas en la superficie de las vesículas transportadoras.

También se descubrió una familia de proteínas que se une a GTP y participa en el control del tránsito vesicular en las células eucariotas, las proteínas Rab. Estas son una familia de proteínas que contienen alrededor de 200 aminoácidos y poseen una estructura genérica muy similar, aunque se localicen en diferentes orgánulos.

Las proteínas Rab modificadas se unen al GTP y lo hidrolizan lo cual se requiere para que ocurra la fusión de la vesícula. De manera específica, la proteína Rab citosólica intercambia el GDP que tiene unido por GTP y lleva a cabo un cambio conformacional durante el tiempo que se une a la proteína de superficie en un tipo especial de vesícula transportadora, justo en el momento en que está gemando la vesícula donadora. El complejo Rab-GTP facilita la unión de la vesícula transportadora a la membrana del orgánulo aceptor y se inicia el proceso de fusión. Una vez que éste ocurra, el GTP unido a Rab se hidroliza a GDP, lo cual desencadena la liberación de

Rab de la membrana. La proteína Rab liberada se unirá entonces a una proteína citosólica llamada GDI e intercambia al GDP por GTP hasta que se una a otra vesícula en formación. Esto es lo que se conoce como ciclo Rab (Figura 12).

Se han identificado numerosos sitios en donde intervienen las proteínas Rab, por ejemplo las Rab 1 y 2 se localizan en las vesículas que viajan del RER al retículo Cis-Golgi; la Rab 6 se localiza entre el Golgi intermedio y el trans-Golgi; la Rab 10 está entre el retículo trans-Golgi y las vesículas que transportan las proteínas de secreción. La Rab 9 se encuentra entre el trans-Golgi y los lisosomas; la Rab 7 entre el lisosoma y el lisosoma tardío; las Rab 4 y 5 entre el endosoma temprano y el endosoma tardío y la Rab 3 en las vesículas de secreción regulada, como en las que secretan insulina. No se ha definido el sitio de acción de la Rab 8.

De esta manera, se aprecia que la familia de proteínas Rab es esencial para las reacciones de fusión vesicular, pero todavía no se sabe por qué estas proteínas se unen a un solo tipo de membrana, lo que puede significar que las proteínas Rab ayuden a que las vesículas de transporte se dirijan hacia sus vesículas aceptoras.

### **Mecanismo de procesamiento y envío de las proteínas de membrana y de las proteínas de secreción**

Después de que las proteínas fueron sintetizadas y modificadas en la vía RER-AG, algunas deben permanecer en el AG. La señal que las retiene es la hélice alfa que contienen que atraviesa la bicapa fosfolipídica. A este segmento de la proteína se le conoce como secuencia señal. Se supone que la secuencia señal transmembranal se



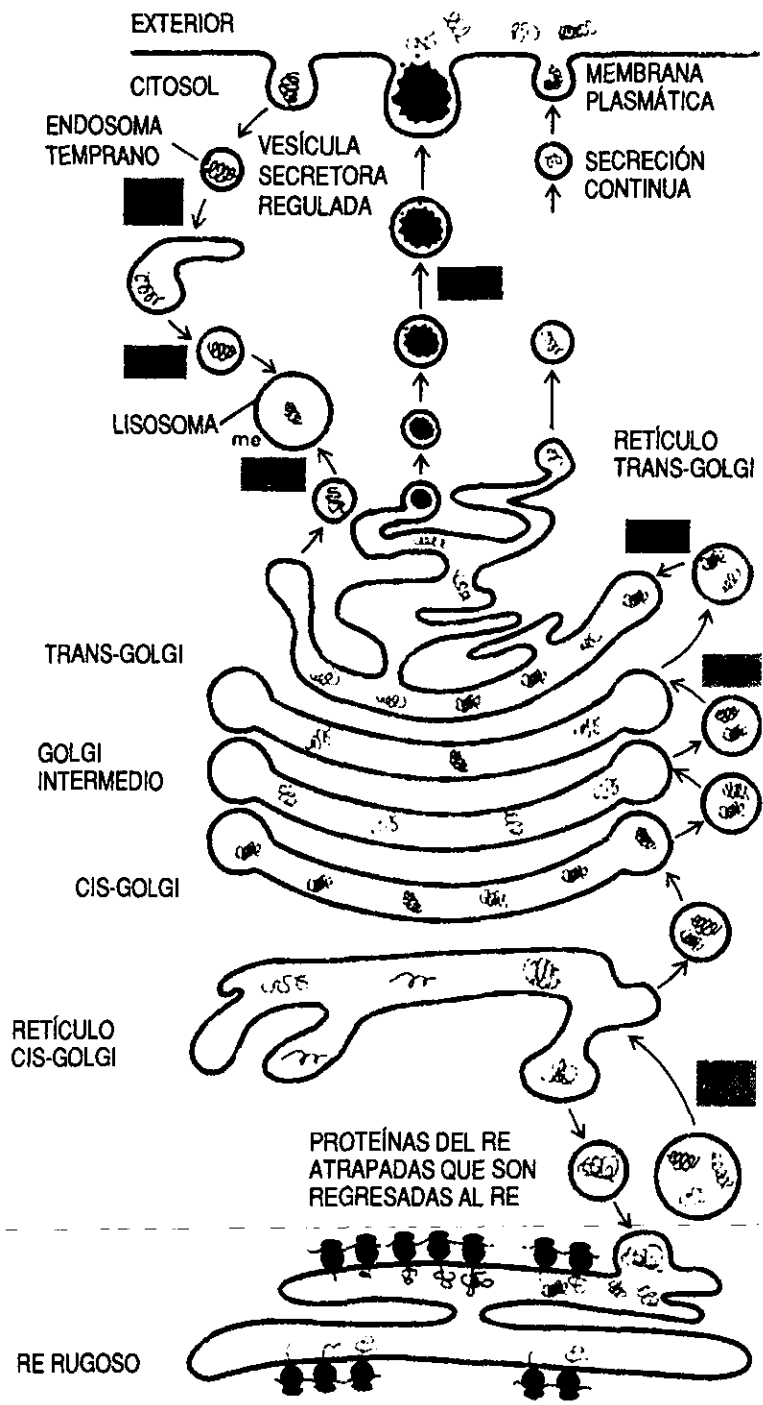


Figura 12. En esta figura se representa el transporte de polipéptidos desde el sitio de su síntesis en el retículo endoplásmico rugoso hasta su destino final en la superficie de la membrana plasmática. Se puede identificar la vía de secreción continua, la vía de secreción regulada y la vía de transporte al lisosoma. También se representa la endocitosis. En cada sitio de la vía de transporte se anota el tipo de proteína rab que participa en el proceso. Tomado de Lodish H.

ancia de alguna manera al citoesqueleto que rodea al AG y esto hace que no se pueda mover de ahí.

Una vez que salen del AG, las proteínas son transportadas en vesículas que conducen su carga a un destino específico. Este puede ser la vía de secreción regulada, la vía de secreción continua, los lisosomas u otros orgánulos.

### **Vía de secreción regulada**

En varios tipos celulares de los tejidos glandulares, las células almacenan la secreción que han elaborado y la liberan hasta que reciben un estímulo o señal externa específica. Por ejemplo, las células beta de los islotes pancreáticos almacenan, en forma de preinsulina, la insulina que han sintetizado, en vesículas secretoras especiales, hasta que reciben la señal externa que es el aumento en la concentración de la glucosa sanguínea.

Diversos experimentos han demostrado que el mecanismo que se usa para la secreción regulada es similar en todas las células. Se ha visto que la dirección de la vía secretora regulada, está controlada por la formación selectiva de un agregado proteínico.

Este ha sido observado al microscopio electrónico dentro de las vesículas recubiertas de clatrina que salen del Golgi. Se ha demostrado que el complejo de proteínas está constituido por la cromogranina beta y la secretogranina II, ambas se unen a la proteína que será secretada en una reacción que ocurre en el compartimento trans Golgi.

Si la proteína de secreción no es transportada con el agregado proteínico,

entonces su secreción es continua.

La mayor parte de las proteínas que son secretadas viajan en forma inmadura por la vía de secreción, ya sea como proproteína o prohormona, cuya maduración requiere de una serie de modificaciones tal como alguna escisión proteolítica interna o algún cambio de conformación estructural. Existen las endoproteasas que son las encargadas de hacer cortes en este tipo de proteínas inmaduras en el extremo carboxilo o en el extremo amino.

### **Transporte de moléculas hacia el núcleo y del núcleo al citoplasma**

La envoltura nuclear contiene al ADN y define el compartimento nuclear, esta envoltura está formada por dos membranas concéntricas que se continúan con el retículo endoplásmico. Aunque ambas son continuas, las dos mantienen una composición química distinta. La membrana nuclear interna contiene proteínas en las que se anclan las proteínas de la lámina nuclear.

La membrana nuclear externa se parece a la membrana del RER y también tiene numerosos ribosomas adheridos a ella. Las proteínas que sintetizan estos ribosomas se transportan al espacio perinuclear que se continúa con la luz del retículo endoplásmico.

Existe un tránsito bidireccional entre el citosol y el núcleo. Las proteínas que actúan en el núcleo como las histonas, las ADN y ARN polimerasas, las proteínas reguladores de los genes y las que procesan al ARN son importadas selectivamente al compartimento nuclear desde el citosol donde son hechas. Por otro lado, el ARN de transferencia (ARNt) y el ARN mensajero (ARNm), se sintetizan en el compartimento nuclear y son exportados al citosol, la importación y la exportación son selectivas. Por

ejemplo el ARNm sólo se transporta hasta que ha sido sometido a las reacciones de maduración. En algunos casos el proceso de transporte es complejo, por ejemplo las proteínas de los ribosomas se sintetizan en el citosol, se importan al núcleo en donde se ensamblan con el ARN ribosomal (ARNr) recién formado, en partículas y luego se exportan otra vez al citosol como parte de las subunidades ribosómicas; cada paso requiere de un transporte selectivo a través de la envoltura nuclear.

La envoltura nuclear presenta poros, cada uno de los cuales está formado por una estructura compleja denominada Complejo de Poro Nuclear, se piensa que tiene una masa molecular de 125 millones y está compuesta por más de cien proteínas que forman una estructura octagonal. Cada complejo de poro contiene uno o más cilindros acuosos abiertos, a través de los cuales pueden pasar libremente moléculas solubles en agua.

La envoltura nuclear de una célula de mamífero contiene de tres a cuatro mil complejos de poro y a través de ellos circula una gran cantidad de moléculas en ambos sentidos.

Las proteínas que se importan al núcleo poseen una señal de localización nuclear, ésta consiste en una secuencia corta (cuatro a ocho aminoácidos) que es rica en lisina y arginina, también contiene prolina. La señal puede estar separada por una sección de diez aminoácidos y forma una especie de asa. Algunas proteínas tienen más de una señal.

Las macromoléculas que se transportan a través de los poros lo hacen por el centro del complejo de poro acoplado con hidrólisis de ATP. La abertura puede dilatarse o cerrarse y así permite el paso de la molécula específica. Las moléculas del ARN

mensajero también son transportadas a través del poro de acuerdo a un mecanismo que sólo les da salida al citosol.

El mecanismo de transporte a través de los poros nucleares es diferente del que se usa para transportar moléculas a través de las membranas de otros orgánulos, pues éste ocurre a través de poros acuosos grandes y no por medio de proteínas transportadoras. Además, las proteínas que atraviesan los poros lo hacen cuando tienen la estructura terciaria y no en forma sencilla sin plegar como en el caso de las proteínas que atraviesan otras membranas.

La lámina nuclear que está constituida por una red de proteínas llamadas lamininas nucleares le da forma y estabilidad a la envoltura nuclear, sujeta por un lado los complejos de poro y la membrana nuclear interna y por el otro interactúa con la cromatina.

Cuando el núcleo se desensambla durante la mitosis la lámina nuclear se despolimeriza debido a la fosforilación de las lamininas nucleares al inicio del proceso. Al mismo tiempo todos los complejos de poro se desordenan. La despolimerización de la lámina nuclear permite que la envoltura nuclear se convierta en vesículas de membrana que se dispersan en el citosol junto con el contenido nuclear. El reensamblado de la lámina ocurre cuando las lamininas nucleares se desfosforilan y entonces se vuelven a polimerizar en la región cercana a los cromosomas; la lámina reorganiza las vesículas de las membranas que empiezan a fusionarse unas con otras hasta que se reconstituye toda la envoltura nuclear alrededor del grupo de cromosomas. Simultáneamente se reorganizan los complejos de poro que inician la importación de todas las proteínas que contengan la señal de envío al núcleo.

Las señales de localización nuclear no se cortan cuando las proteínas llegan al núcleo, de esta manera si se requiere que vuelvan a dirigirse al núcleo, por ejemplo, al término de la mitosis, lo harán con gran rapidez.

En contraste, las proteínas que son transportadas a los orgánulos sólo son translocadas una vez y permanecerán dentro de ese orgánulo hasta que sean degradadas, pues se elimina la señal después de ser introducidas al sitio que les corresponde.

Algunas proteínas reguladoras de genes se mantienen en el citoplasma hasta que cierto estímulo hace que se liberen de su anclaje en el citoesqueleto y se transporten al núcleo por medio de su señal.

El ARNm presenta una señal que se llama 5'cap, que consiste en la adición de un nucleótido 7-metilguanosina al extremo 5' del segmento de ARNm que está siendo procesado. Porta esta señal hasta que se ha completado su escisión y empalme (splicing), y con ella puede salir del núcleo. El ARN de transferencia y el ARN ribosomal no tienen 5'cap, por lo que deben asociarse con proteínas para poder ser exportados.

### **Transporte de las proteínas hacia las mitocondrias, los cloroplastos y los peroxisomas.**

Las proteínas que se exportan a la matriz mitocondrial son producidas por los polirribosomas que están unidos a las fibras del citoesqueleto, llevan una secuencia señal de veinte a ochenta aminoácidos de largo en el extremo amino, esa secuencia es retirada una vez que la molécula entra a su sitio. La translocación hacia la matriz

requiere de energía, la cual es proporcionada por un gradiente electroquímico que ocurre de manera simultánea a la síntesis del ATP.

En la membrana externa de la mitocondria se encuentra una proteína llamada porina que es muy permeable a los iones inorgánicos y metabolitos por lo cual estos no generan ningún gradiente. En la membrana interna si hay un gradiente electroquímico que permite la síntesis del ATP. Para que una proteína llegue a la matriz tiene que atravesar tanto la membrana externa como la interna de la mitocondria, para ello se tiene que unir a receptores que se localizan en la membrana mitocondrial externa. Una vez que haya atravesado la membrana debe presentar una señal que la haga permanecer en la matriz. Se ha observado que existen sitios de unión entre las membranas mitocondriales externa e interna y parece ser que, es en esas uniones donde se translocan las proteínas de la matriz.

Una vez translocadas, a las proteínas se les quita la secuencia señal y adoptan su conformación definitiva dentro de la matriz. La translocación requiere que el polipéptido esté acompañado de una molécula llamada chaperonina, que es una proteína que pertenece a la familia hsp70 (proteína de choque térmico), una vez en la matriz la chaperonina se separa y se regresa al citosol.

Dentro de la matriz también hay una chaperona que va jalando al polipéptido y lo lleva al sitio que le corresponde. Si la proteína debe conducirse al espacio intermembranal entonces otra señal que está incluida en la molécula la dirige al sitio específico (Figura 13).

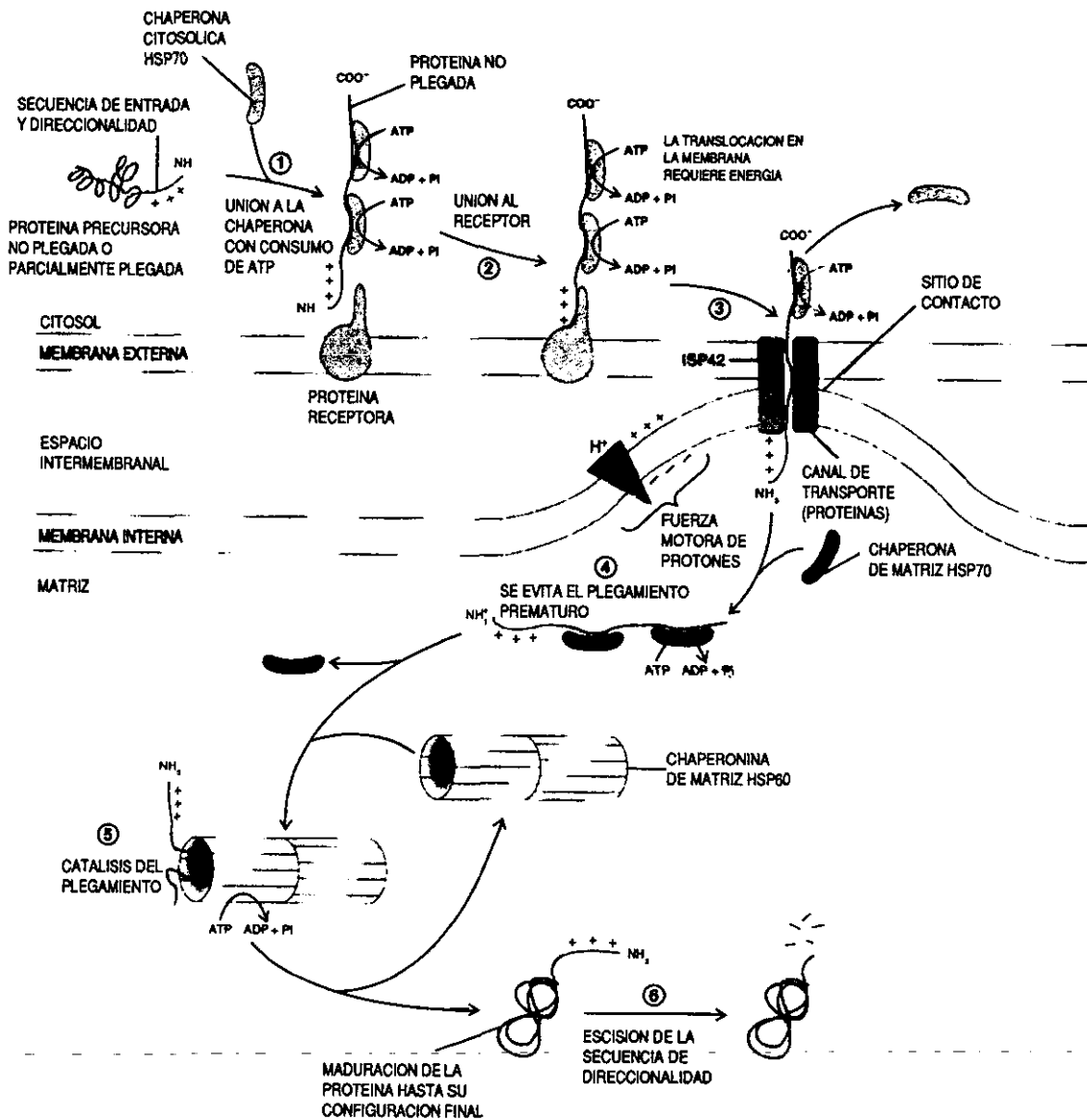


Figura 13. Importación de un polipéptido a la matriz mitocondrial. La proteína precursora con su secuencia señal se sintetiza en los ribosomas adheridos al citoesqueleto. Ahí se une a una proteína chaperona hsp70 que usa la energía de la hidrólisis del ATP para mantener a las proteínas sin plegar. Este complejo proteína-chaperona se une a un receptor específico que está en la membrana externa de la mitocondria y el polipéptido es translocado en un punto de unión de la membrana externa con la interna, ahí se forma un canal que requiere de una fuerza de protones. El polipéptido se transporta a través del canal y una vez que se localiza en la matriz, ahí se le une la chaperona hsp70 de matriz que evita que el polipéptido se pliegue, más tarde se separa de ella y se une a la chaperonina de matriz hsp60, la cual utiliza la energía proveniente de la hidrólisis del ATP para que el polipéptido adquiera su configuración final. En ese momento se le separa la secuencia señal que le sirvió de etiqueta para conducirlo a su sitio. Tomado de Lodish H.



El transporte de polipéptidos hacia los cloroplastos ocurre en forma muy parecida al de las mitocondrias. El polipéptido tiene una secuencia señal que interactúa con un receptor de importación en la membrana externa del cloroplasto; el polipéptido es translocado hacia el estroma en un proceso que requiere de la hidrólisis de ATP. La translocación también ocurre en las uniones intermembranales.

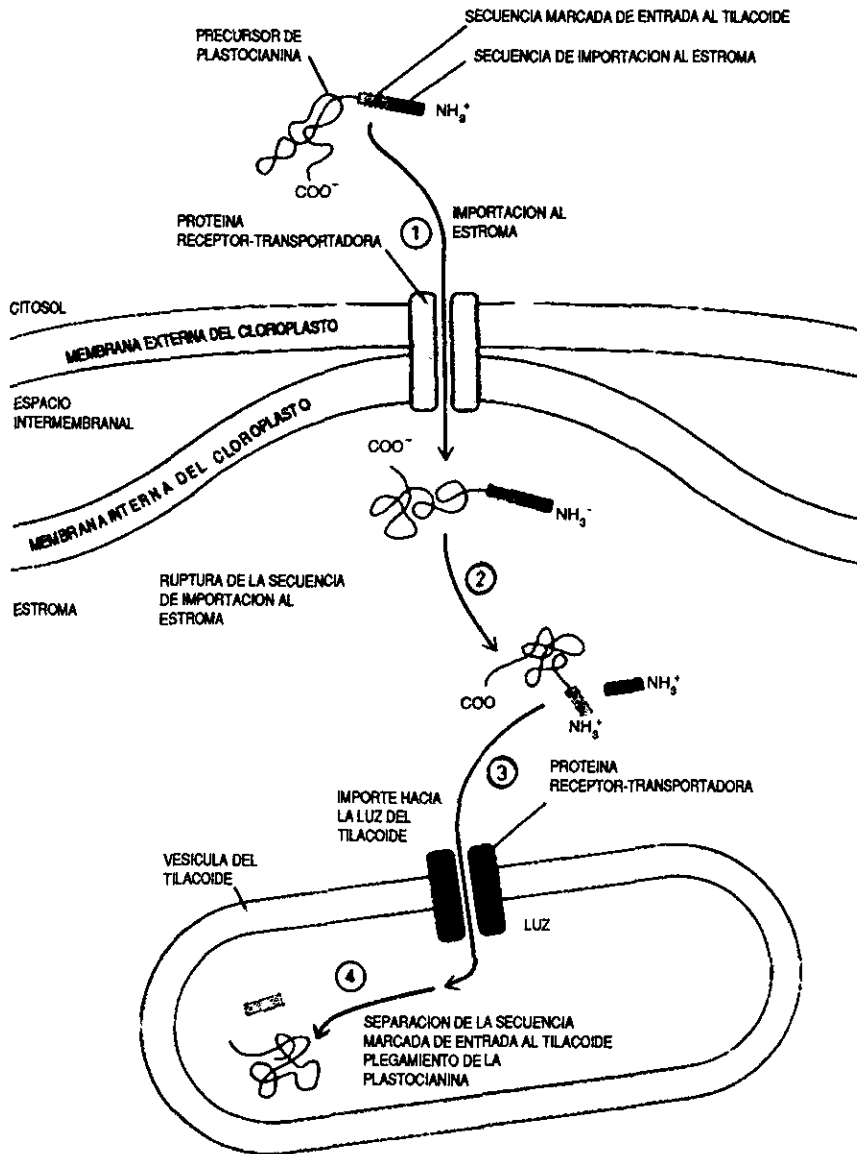
Si el polipéptido debe dirigirse hacia los tilacoides, entonces una segunda secuencia señal interactúa con un receptor que se localiza en la membrana del tilacoide de modo que el polipéptido se transloque al sitio indicado. En ese momento se desprende la segunda secuencia señal, (Figura 14).

Todas las proteínas de los peroxisomas, tanto las de la membrana como las de su interior, están codificadas por genes que se localizan en el núcleo y son sintetizadas por los ribosomas adheridos a las fibras del citoesqueleto.

La importación de polipéptidos a los peroxisomas está dirigida por una secuencia señal corta de tres aminoácidos que se localizan cerca del carboxilo terminal. Los peroxisomas tienen un cierto tipo de proteína expuesta en la superficie citosólica que actúa como receptor que reconoce la señal que portan los polipéptidos que deben ser conducidos a ellos. Se ha visto que si a otra proteína se le adiciona esta secuencia, entonces es conducida al peroxisoma.

Las proteínas que serán transportadas a los peroxisomas presentan una secuencia señal SKL (Ser-Lys-Leu) en el extremo carboxilo, la cual no se escinde cuando entran al lumen del orgánulo.

En algunos procesos patológicos como el Síndrome de Zellweger, se ha descubierto que el transporte de todas las proteínas hacia la matriz del peroxisoma está



**ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Figura 14. Esquema que representa el transporte de la proteína plastocianina desde el citosol hasta los tilacoides. La acción de dos secuencias señal sucesivas dirige a esta proteína hasta la luz del tilacoide. El precursor de la plastocianina y su secuencia señal se sintetizan en los ribosomas unidos al citoesqueleto. La primera secuencia señal dirige al polipéptido hasta su receptor en la membrana externa del cloroplasto, exactamente en un sitio donde se unen la membrana externa y la interna. (1) Una vez que el polipéptido atravesó el canal se escinde la señal de importación al estroma y queda libre la señal de importación al tilacoide. (2) En la membrana de éste hay un receptor específico que se combina con la señal y entonces se forma un translocón que conduce al polipéptido a la luz del tilacoide. (3) Una vez ahí se escinde la señal y el polipéptido adopta su forma funcional definitiva. (4) Tomada de Lodish H.

alterado. Las proteínas que se deben dirigir al peroxisoma permanecen en el citosol y más tarde son degradadas. Las células de los pacientes con este síndrome, presentan peroxisomas vacíos debido a la alteración de la proteína localizada en la membrana del peroxisoma, la cual debe identificar la secuencia señal de las proteínas que se deben translocar a la matriz de este orgánulo.

Los pacientes que presentan este síndrome lo manifiestan por crecimiento anormal de la cabeza, calcificación de la hoz del cerebro, dientes muy pequeños, osteoporosis, huesos largos arqueados que presentan fracturas espontáneas y retraso en el crecimiento.

Es de esperarse que en el futuro, los conocimientos sobre la morfofisiología celular, en especial sobre la forma como se podrían corregir la alteraciones como ésta, lleguen a la disposición de todos los seres humanos.

## **Endocitosis**

Existen varios mecanismos por medio de los cuales la célula introduce moléculas a su interior. La endocitosis es el proceso en el cual una pequeña región de membrana plasmática se invagina y forma una vesícula que mide entre 0.005 y 0.1 micrómetros de diámetro en un proceso similar al que se ha descrito en la formación de vesículas en el AG.

Existen dos tipos de endocitosis, la mediada por receptor y aquella en la que no se ha descrito uno. En la endocitosis mediada por receptor, la membrana utiliza una serie de receptores específicos que se localizan en su superficie externa; estos reconocen a ciertas moléculas con las que se unen (ligandos). La región de la

membrana en donde se unen el receptor y el ligando se convierte en una vesícula de transporte. Para que las vesículas se formen se requiere que en la región que queda por debajo del sitio donde se unieron receptor y ligando se polimerice la clatrina y se formen las caveolas. El proceso termina cuando se forma la vesícula completa que conserva en su exterior las proteínas y lípidos del segmento de membrana que participó y en su interior transporta el ligando.

La velocidad de la endocitosis de un ligando depende de la cantidad de receptor específico presente en la membrana; ya que por lo general las vesículas transportan solamente a los complejos receptor - ligando. La polimerización de clatrina ocurre por un mecanismo similar al que se describió para la formación de vesículas en el AG.

Una vez que la vesícula ha llegado a una zona específica del citoplasma, ésta pierde su cubierta de clatrina y se convierte en un endosoma primario. La clatrina se despolimeriza y los receptores se separan de su ligando dentro de las vesículas CURL, desde ahí los receptores son transportados en una vesícula que se formó a partir de la CURL, hacia la región de la membrana en donde deben estar localizados. Los ligandos que quedaron dentro de la vesícula CURL son transportados por otra vesícula que los dirige al lisosoma en donde serán degradados hasta sus componentes principales. En algunos casos el material endocitado permanece sin degradar dentro del citoplasma hasta que la célula lo necesita, (Figura 15).

El proceso de endocitosis mediada por receptor también permite la entrada de virus y toxinas a la célula, pues estas partículas se combinan con un receptor de membrana que estaba destinado a recibir otro ligando. El resultado de este tipo de

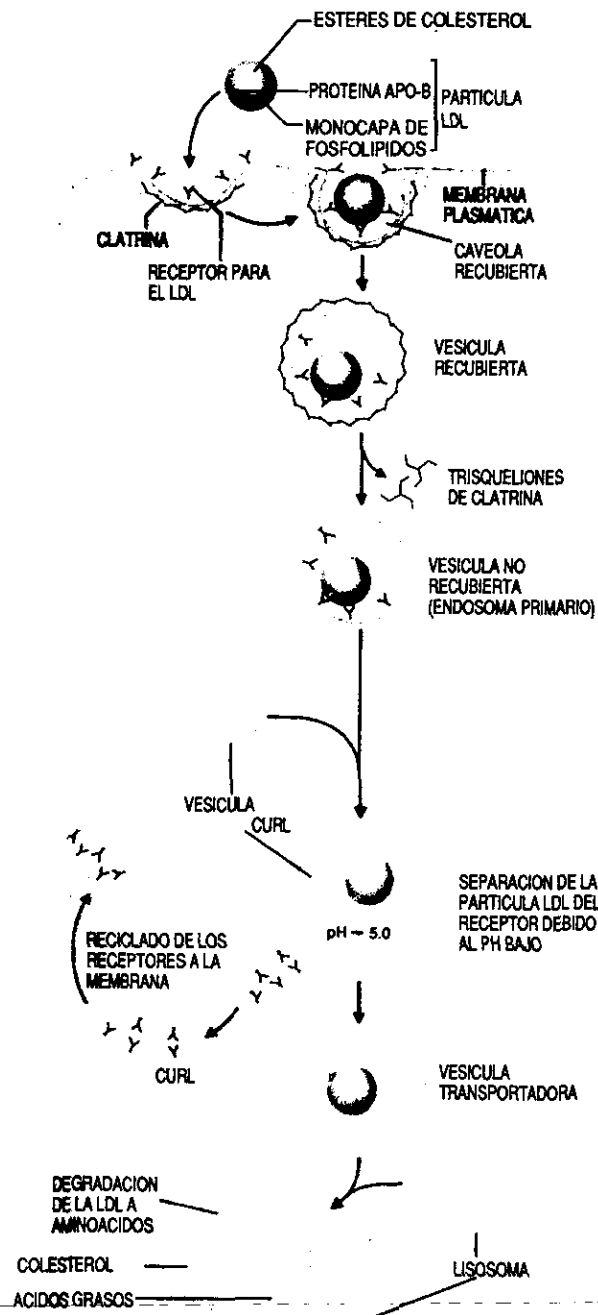


Figura 15. Aquí se muestra el destino de la partícula LDL (lipoproteína de baja densidad) y su receptor después de la endocitosis. Esta vía ejemplifica la llamada endocitosis mediada por receptor. La molécula LDL (ligando), se une a su receptor específico. En la corteza celular, por debajo del sitio donde están los receptores, se encuentran las subunidades de clatrina que se polimerizan. Este proceso provoca la formación de una caveola recubierta, inmediatamente después la caveola se cierra y forma la vesícula recubierta, en seguida se despolimeriza la clatrina en sus trisqueliones y queda la vesícula desnuda. Esta vesícula se fusiona con una CURL y debido al PH de su interior, se separa la partícula LDL de su receptor. Los receptores son reciclados a la membrana plasmática. Más tarde se forma una vesícula de transporte que se fusiona con un lisosoma y ahí ocurre la degradación de la partícula LDL en sus componentes: aminoácidos, colesterol, y ácidos grasos. El colesterol se incorpora a las membranas celulares. El que se importe mucho colesterol inhibe la síntesis celular de más colesterol y de la proteína receptora de LDL. Tomado de Lodish H.

endocitosis es la infección viral o bacteriana y por lo general la posterior muerte de la célula.

El otro tipo de endocitosis, para el que no se ha descrito la presencia de un receptor, consiste en la formación de vesículas a partir de cierta región de la membrana que introducen fragmentos pequeños de material extracelular y lo envían a los lisosomas. A este proceso también se le conoce como fagocitosis.

Existe un tipo especial de transporte trans - celular en el cual ciertos materiales que fueron endocitados por una célula la atraviesan transportados en vesículas y estos son exocitados en el lado opuesto, este proceso se observa con frecuencia en las capas de tejido epitelial cuyas células presentan polaridad.

Las células polarizadas de los epitelios tienen dos regiones de membrana bien definidas la apical y la basolateral. La superficie de ambas está separada por uniones intercelulares del tipo de las uniones impermeables (tight junctions). Cada región contiene un conjunto diferente de proteínas que fueron enviadas desde la región del trans Golgi. Al parecer, la señal que dirige a las proteínas desde este punto de la célula hasta la región basal o apical, es una proteína del tipo Rab.

La composición de lípidos en la membrana apical y basal de las células polarizadas también es diferente. Se sabe que los glucolípidos que se ubican en éstas, llevan una marca que se les dio en las vesículas que se formaron en la región del retículo trans Golgi, la marca es un oligosacárido específico.

Este fenómeno ha sido estudiado ampliamente en las células de la mucosa del intestino delgado. La superficie apical (luminal) de las células epiteliales es una región especializada en la absorción. Una vez que los nutrientes fueron absorbidos, estos se

desplazan a lo largo de las células y se transportan a través de la membrana basolateral hacia los capilares sanguíneos. Las proteínas transportadoras de esta región son diferentes a las de la región apical y su función es permitir la salida de moléculas. Las regiones laterales de la membrana, también son regiones especializadas, en donde se encuentran moléculas que participarán en la formación de estructuras de adhesión célula-célula. En la membrana basal se localizan proteínas que anclan a la célula a la lámina, que es la interfase entre el epitelio y las células de la submucosa.

Como se ha presentado, las funciones celulares ocurren con un gran orden y precisión, esto es posible por que en la célula se ha desarrollado un sistema de compartimentalización, por medio del cual los procesos metabólicos se realizan dentro de entidades discretas, a las cuales se envían las moléculas requeridas en cada proceso.

Los compartimentos delimitados por membrana utilizan un sistema de intercomunicación en el que se emplean vesículas; los mecanismos de formación y fusión de vesículas requieren de una serie de intermediarios que al parecer son los mismos en todos los orgánulos, así como los que se emplean en la endocitosis y la exocitosis.

El envío de moléculas del tipo de los polipéptidos, a sus destinos específicos, se hace por medio de la secuencia señal que forma parte del propio polipéptido, los sitios a donde debe llegar el polipéptido tienen un receptor específico para la secuencia señal y de esta manera se asegura la recepción adecuada. Además, las proteínas del tipo de las chaperonas, acompañan al polipéptido a sus destino, para evitar que se dirija a otro sitio que no le corresponde, o sea destruida por alguna enzima.

En las células también se ha desarrollado un mecanismo según el cual, las enzimas que participan en un conjunto de reacciones metabólicas, están ordenadas por las fibras del citoesqueleto, de tal manera que actúan como una entidad metabólica discreta, aunque no estén delimitadas por membrana.

Así, el conocimiento cada vez más detallado sobre la morfofisiología celular, hace que los investigadores se maravillen de su precisión y los inspire a diseñar estrategias para la solución de problemas relacionados con los humanos.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, y Watson J, D (1994) *Molecular Biology of the Cell*. Third edition. Garland Publishing Inc. USA.
2. Brooks D A (1997) Protein Processing: a role in the pathophysiology of genetic disease. Minireview. *FEBS letters* 409(2):115-120
3. Cleves A, McGee T y Bankaitis V(1991) Phospholipid transfer proteins: A biological debut. *Trends Cell Biol* 1(Ref ed):30-34
4. Cosson, Letourneur (1997) Coatamer (Copl) coated vesicle: role in intracellular transport and protein sorting. *Curr Opin Cell Biol* 9(4) 484-487
5. Cresswell P, Hughes E A (1997) Protein degradation. The ins and outs of the matter *Curr Biol* 7(9): R552-R555
6. Dedhar S, Hannigan E G (1996) Integrin cytoplasmic interactions and bidirectional transmembrane signalling. *Curr Opin Cell Biol* 8(5):657-669
7. Ellis R J (1997) Molecular chaperones: Avoiding the crowd. *Curr Biol* 7(9):R531-R533



8. Hedge S R, Vishwanath R L (1997) Membrane protein biogenesis: regulated complexity at the endoplasmic reticulum. *Cell* 91 (5): 575-582
9. Hirokawa N (1998) Kinesin and Dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science* 279: 519-533
10. Hirokawa N, Heuser J E (1981) Quick-Freeze, Deep etch visualization of the cytoskeleton, beneath surface differentiations of intestinal epithelial cells. *J Cell Biol* 91(2):399-409.
11. Hurtley M S, Helenius A (1989) Protein oligomerization in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Cell Biol* 5:277-307
12. Kopito R R (1997) E R Quality control: The cytoplasmic connection. *Cell* 88(4):427-430
13. León-Cázares J M, Flores-Rodríguez M T E (1995) Origen y evolución de las membranas celulares. *Bol Educ Bioq (México)* 14(4):140-149
14. Lippincot-Schwartz J (1993) Bidirectional membrane traffic between the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. *Trends Cell Biol* 3(6):81-88
15. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zapursky S, L. Matsudaira P y Damell J. (1995) *Molecular Cell Biology*. Sci Amer Books USA
16. Martin F J T (1997) Greasing the Golgi budding machine. *News and views. Nature* 387:21-22
17. Meldolesi J, Pozzan T (1998) The endoplasmic reticulum Ca<sup>+</sup> store: a view from the lumen. *TIBS* 23(Ref ed):10-14

18. Muñoz M, Martin M E, Hidalgo J, Velasco A (1997) Protein kinase A, activity is required for the budding of constitutive transport vesicles from the trans-Golgi network. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(26):14461-14466
19. Nickel W, Wieland F T (1997) Biogenesis of COP1-coated transport vesicles Minireview. *FEBS letters* 413(3):395-400
20. Pelham H R (1991) Recycling of proteins between the endoplasmic reticulum and Golgi complex. *Curr Opin Cell Biol* 3(4):585-591
21. Pelham H R (1997) Green light for Golgi traffic. *Nature* 389:18-19
22. Rapoport T A, Rolls M M, Jungnickel B (1996) Approaching the mechanism of protein transport across the ER. *Curr Opin Cell Biol* 8(4):499-504
23. Riezman H, Woodman G P, van Meer G, Marsh M (1997) Molecular mechanisms of endocytosis. *Cell* 91(6):731-738
24. Rothman E J, Orci L (1996) Budding vesicles in living cells. *Sci Amer* 274(3):50-55
25. Schneider R, Kohlwein D S (1997) Organelle structure, function and inheritance in yeasts: a role for fatty acid synthesis. Minireview. *Cell* 88(4):431-434
26. Singer J S (1990) The structure and insertion of integral proteins in membranes. *Annu Rev Cell Biol* 6:247-296
27. Sommer T, Wolf H D (1997) Endoplasmic reticulum degradation: reverse protein flow of no return. *FASEB J* 11(14):1227-1233
28. Urrutia R, Henley J R, Cook T, McNiven M A (1997) The dynamins: Redundant or distinct functions for an expanding family of related GTPases. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(2):377-384

## **SEGUNDA MONOGRAFÍA**

### **EL CITOESQUELETO**

## CONTENIDO

Introducción.....	Pág. 90
Del protoplasma al citoesqueleto.....	Pág. 90
Descripción general del Citoesqueleto.....	Pág. 97
Componentes del citoesqueleto.....	Pág. 98
Microfilamentos.....	Pág. 98
Filamentos intermedios.....	Pág. 108
Microtúbulos.....	Pág. 112
Movimiento de los orgánulos a lo largo de los microtúbulos.....	Pág. 119
Proteínas motoras que interactúan con los microtúbulos.....	Pág. 121
Relaciones de los microtúbulos con cilios, flagelos y centriolos.....	Pág. 123
El citoesqueleto y las células de las plantas.....	Pág. 126
La sustancia fundamental de la célula o red microtrabecular.....	Pág. 129
Bibliografía.....	Pág. 133

## **INTRODUCCIÓN**

La célula es una unidad que está en íntima relación con su medio, con el cual se comunica e interactúa por medio de estructuras especializadas, como el glucocáliz, y la matriz extracelular; además, cuando la célula es parte de un tejido se comunica por medio de las uniones intercelulares.

En el interior de la célula también existe una comunicación estrecha entre todas las estructuras que la integran, cada una de las cuales está delimitada por un sistema de membranas. Al espacio que queda entre la membrana plasmática y las membranas de los orgánulos que están en su interior, se le conoce como citoplasma.

En el citoplasma ocurre una gran cantidad de actividades celulares, hay flujos de sustancias, reacciones enzimáticas de vías metabólicas, generación de fuerzas de tensión que mantienen a las estructuras en el sitio propicio, vías de transporte vesicular y de arrastre de moléculas, reacciones de polimerización y despolimerización que proporcionan un andamiaje sobre el cual se desplaza la célula durante su movimiento y donde se llevan a cabo el conjunto de cambios morfofisiológicos que experimenta la célula durante la división celular, ya sea la mitosis o la meiosis; en fin todas las funciones que mantienen el metabolismo celular, la reproducción y las respuestas a los cambios ambientales.

### **Del protoplasma al citoesqueleto**

El citoplasma, que es el espacio celular limitado por la membrana plasmática y la membrana que rodea a cada uno de los orgánulos presentes en la célula, tiene características tan particulares, que han provocado que los investigadores le hayan

asignado descripciones muy diversas y que todavía siguen siendo sujeto de controversia.

El primer reconocimiento de la existencia del citoplasma, parece haber sido hecho por Bonaventura Corti (1729 a 1813), quien en 1772 observó movimiento en el interior de las células del alga filamentosa *Chara*.

En 1835, Felix Dujardin (1801 a 1860), estudió a los entonces llamados protozoarios y a los helmintos, y precisó que "el material viviente" de las células estaba dentro de ellas y lo denominó *sarcoda*, término de origen griego que significa carne. En 1839, Johannes Purkinje (1787 a 1869), acuña el término *protoplasma* para referirse al contenido de la célula.

En 1859, Max Schultze (1825 a 1884), consideró que el protoplasma era la base física de la vida. Fue la primera ocasión en que alguien piensa que la célula es algo hecho de materia.

En una publicación del US Geological Survey, de los Estados Unidos de América, de 1879, Joseph Leidy (1823 a 1891), reportó una observación muy cuidadosa que hizo en un organismo al que llamó *Gromia* (un foraminífero de agua dulce de tamaño microscópico). Describió la presencia de un movimiento muy curioso en su interior, este foraminífero presenta una red de pequeños filamentos alargados (denominados filopodia), que parecen tentáculos y dentro de los cuales hay un movimiento incesante. Su descripción dice: "Las extensiones de pseudópodos de *Gromia* están formadas por un protoplasma granular pálido con granos gruesos y definidos que presentan un movimiento incesante a lo largo de los hilos, fluyendo en direcciones opuestas en todos, menos en aquellos de mayor delicadeza" (6). Varias observaciones posteriores a la de

Leidy corroboraron su descripción precisa, pero no adelantaron en la comprensión del mecanismo que producía tales movimientos.

En 1917, Hyman (1888 a 1969), propuso que: "el ectoplasma es un gel elástico y con capacidad de tensión que ejerce una tensión sobre un endoplasma mas fluido", de esta manera diferenciaba dos fases en el citoplasma. Decía que había una transición dinámica sol - gel y que el citoplasma era un líquido que se podía transformar en gel, al formar un tubo ectoplásmico. El proceso inverso sería la licuefacción o paso a solución (*solution*, en inglés).

Pantin en 1923, decía que la contracción del extremo caudal de la amiba (*Amoeba limax*) ocurría porque la gelación se presentaba en la parte posterior y la licuefacción en la porción anterior.

Mast en 1926, propuso la teoría de la contracción posterior, que se basaba en un supuesto gradiente hidrodinámico del citoplasma, pero que consideraba el efecto de la contracción del plasmagel. En un experimento que realizó en 1931, aplicó una fuerza externa a una amiba y observó que la dirección del plasmagel cambiaba su orientación hacia el extremo opuesto, en reversa.

Ya desde 1917, Conklin propuso el término citoesqueleto como un modelo simple para referirse a la dinámica celular, aunque no sospechó sobre lo complejo de su estructura, Camp en 1937 y Seifrig en 1938 adoptaron el término propuesto por Conklin.

Conforme avanzaron las técnicas de la microscopía electrónica, se sometió a las células a diversos métodos de purificación; en ciertos experimentos, en donde las células se habían tratado con soluciones salinas concentradas y detergentes no iónicos, se observó que todos los orgánulos celulares se desintegraban, pero persistía un



Figura 1. Micrografía obtenida con el microscopio de alto voltaje en la que se muestra el citoesqueleto con los componentes que se identifican en el recuadro que representa un modelo amplificado de 300,000 diámetros. Las partes de la célula son: A) membrana celular, B) corteza celular, C) muñón de retracción de la microtrabécula, D) mitocondria, E) polirribosoma, F) sitio donde se polimerizan las fibras de tensión y los componentes de la lamela guía, G) microtrabécula del sistema de la sustancia fundamental celular, H) microtúbulo, I) cisterna del retículo endoplásmico rugoso y J) ribosoma adosado al retículo endoplásmico rugoso. Tomado de Porter KR y Tucker JD.1981.



sistema de fibras insoluble y muy estable; a este sistema, cuya existencia habían intuido los autores anteriores, se le asignó el nombre de citoesqueleto.

De esta manera, ya se había determinado que el citoplasma no era un fluido gelatinoso, sino que tenía una estructura bien definida formada por fibras; sin embargo, no fue sino hasta 1965 cuando Keith R. Porter (1912 a 1997), publicó que, había encontrado estructuras a manera de cilindros huecos que se extendían en todo el citoplasma, a las cuales llamó microtúbulos. Este tipo de estructuras las encontró tanto en células de vegetales como en células de animales (18).

Ya desde 1955, Mitchison y Swann, habían propuesto que los cambios que experimentaba la célula en las fases de la mitosis, se explicaban por la existencia de un filamento deslizante, más tarde se supo que ese filamento es el microtúbulo.

En 1959 Jahn y Rinaldi que trabajaron con foraminíferos, propusieron que las partículas de alimento que se movían, estaban atrapadas en fibras de gel, que parecían "milipodios" y que desplazaban a manera de piernas una sobre otra, aunque los autores no lo sabían, se estaban refiriendo a los microtúbulos.

Al mismo tiempo que Porter publicó sus trabajos, Slaughterback pudo identificar a los microtúbulos en el pólipo de agua dulce, *Hydra*. Ledbetter junto con Porter identificó a los microtúbulos en las células de los vegetales *Euphorbia milii* y *Juniperus chinensis*, y más tarde los identificaron en suctorios, heliozoarios y en todos los casos, la presencia de los microtúbulos se asoció con la motilidad celular. Entre los años de 1963 y de 1965 los estudios sobre microtúbulos fueron muy productivos (9).

En 1981, Day Allen observó el movimiento de partículas a lo largo de los microtúbulos en el axón del calamar gigante, y después de muchas investigaciones,

propuso un modelo para explicar dicho movimiento a lo largo de los microtúbulos, que ocurre en direcciones opuestas. Este modelo supone que el deslizamiento de partículas se da a dos niveles porque hay moléculas activas que modifican la configuración de la superficie que tocan y así mientras una molécula se desliza en un nivel, la modificación que produce en el microtúbulo, permite que otra molécula se deslice sobre la otra superficie, como si estuvieran moviéndose en un par de rieles (3).

En 1981 Porter y Tucker, demostraron por medio de observaciones con el microscopio electrónico de alto voltaje, la existencia de una estructura finísima de fibras que forman una malla intrincada, la red microtrabecular o sustancia fundamental celular. Este sistema se extiende en todo el citoplasma, desde la corteza celular, que es la región que se encuentra inmediatamente por debajo de la membrana plasmática, hasta la membrana externa de la envoltura nuclear y se adhiere a todas las estructuras celulares, con las cuales conforma una unidad morfofisiológica, el citoesqueleto (Figura 1).

Con la información con la que se cuenta hasta el momento, se puede afirmar que el citoplasma es una parte de la célula altamente diferenciada, constituida por el citoesqueleto y la solución acuosa que se encuentra en los intersticios de las microtrabéculas de la sustancia fundamental. El citoesqueleto divide a la célula en dos fases: una polimerizada, rica en proteínas y con un alto grado de estructuración, y otra acuosa que llena los pequeños espacios que no están estructurados, sino que presentan moléculas en solución.

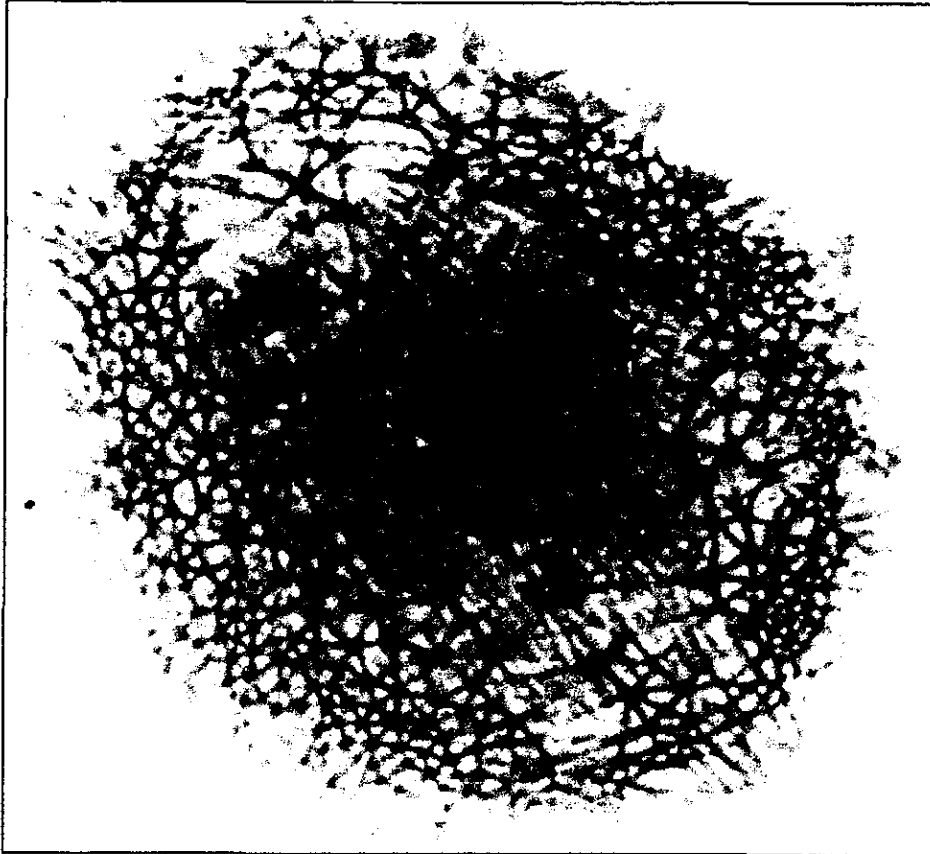


Figura 2. Célula en cultivo fijada y teñida con azul de coomasie, colorante específico para proteínas. Se observa una gran variedad de estructuras filamentosas que se extiende en toda la célula. Tomado de Alberts B.

## **Descripción general del Citoesqueleto**

El citoesqueleto es una red compleja de proteínas filamentosas y globulares que se extiende en la totalidad del citoplasma de los eucitos. Esta red tiene una estructura dinámica que se ensambla y desensambla en respuesta a las necesidades celulares y a la interacción de la célula con su ambiente.

Algunos autores encuentran una analogía entre el citoesqueleto y algún tipo de estructura muscular (sarcoda), porque éste interviene directamente en el desplazamiento de las células sobre un substrato; participa activamente en la contracción de las células musculares y permite, por ejemplo, los cambios en la forma de las células que van ocurriendo a lo largo del desarrollo embrionario. También participa en la motilidad de las células libres, del mismo modo que lo hace en los movimientos de deslizamiento en las células que forman a los epitelios. Su estructura permite que la célula arrastre partículas hacia su interior o bien que se desplace entre otras células, como cuando los eritrocitos y leucocitos presentan diapédesis.

A nivel intracelular permite los movimientos de los sistemas vacuolares de transporte en las vías endocítica y secretora; facilita el deslizamiento de los orgánulos y participa activamente en los movimientos de los cromosomas durante la división celular. Tiene un papel relevante en los cambios extraordinarios de conformación durante la citocinesis. Además, proporciona un andamiaje para las vías metabólicas, en donde el encuentro de las enzimas y los substratos debe ocurrir a gran velocidad y con mucha precisión, algo que había sido propuesto por Peter en 1929 (4).

En resumen, en un eucito no se puede pensar en ninguna función celular en la cual no intervenga directa o indirectamente el citoesqueleto. Hasta el momento no se ha

encontrado su presencia en las células procariotas, sin embargo, el reporte hecho por Lutkenhaus en 1997 (14), revela la existencia de elementos citoesqueléticos en bacterias; pero la mayoría de los autores supone que fue una adquisición evolutiva importante que tuvieron las células eucariotas. En la figura 2 se presenta una célula en cultivo, en donde se utilizó una técnica de coloración especial para proteínas, en ella se puede apreciar la complejidad del citoesqueleto.

### **Componentes del citoesqueleto**

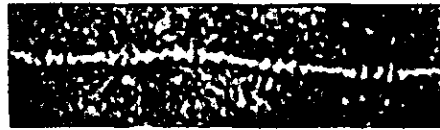
Al citoesqueleto se le identificaron sus componentes y se les ha estudiado por separado. Así se sabe que está formado por microfilamentos, filamentos intermedios, microtúbulos y la red microtrabecular. En el núcleo de las células eucariotas también existe un soporte estructural, que es el núcleoesqueleto (Figura 3).

### **Microfilamentos**

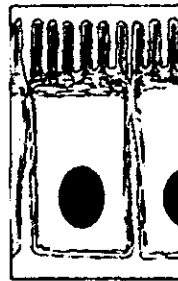
A estas estructuras también se les conoce como filamentos de actina, porque ésta es la proteína que los constituye. Su distribución en el citoesqueleto es muy variada, pero forma acúmulos importantes por debajo de la membrana plasmática en donde configura parte de la estructura denominada, corteza celular.

La corteza celular está constituida por filamentos de actina, estos filamentos se encuentran exactamente por debajo de la membrana plasmática y forman una red al unirse con otras proteínas. Esta red es muy dinámica y funciona en coordinación con otras proteínas del tipo de la miosina, especialmente durante los movimientos que ocurren en la superficie de la célula. Algunas señales que provienen del medio que rodea a la célula, actúan sobre una porción de la membrana y provocan que la corteza

### FILAMENTOS DE ACTINA



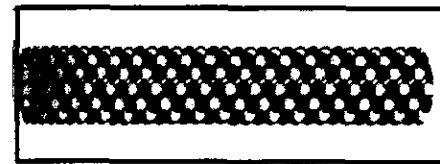
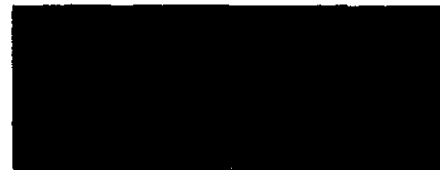
25 nm



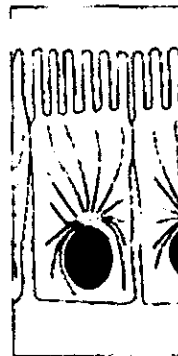
25 μm

A

### MICROTUBULOS



25 nm



25 μm

B

### FILAMENTOS INTERMEDIOS



25 nm



25 μm

C

Figura 3. En esta ilustración se pueden observar los componentes principales del citoesqueleto. En A) se aprecian los microfilamentos constituidos por polímeros de actina que se trenzan de dos en dos. Aunque se pueden encontrar en cualquier parte de la célula, se concentran en la corteza celular por debajo de la membrana plasmática. En B) se observan los microtúbulos con su organización a manera de cilindros huecos y su orientación a partir del COM. En C) se aprecian los filamentos intermedios que parecen sogas y su distribución alrededor del núcleo y en las uniones intercelulares. Tomado de Alberts B.

celular que queda por debajo de ella se reestructure, del mismo modo los cambios en la configuración de la corteza de actina, tienen repercusiones sobre la membrana que la cubre.

Los filamentos de actina de la corteza celular son los que pueden empujar a la membrana plasmática, y así producir las microespículas a las capas planas que constituyen a los lamelipodia, o bien pueden jalar a la membrana hacia dentro, como cuando la célula se divide en dos, en donde forman parte del anillo contráctil.

Los microfilamentos tienen una estructura flexible formada por dos hebras helicoidales trenzadas. Estas hebras son polímeros de la proteína actina, que tienen un diámetro de 5 a 9 nm, se pueden disponer como haces lineales, redes de dos dimensiones o láminas de tres dimensiones. Los polímeros miden alrededor de 6 nm de diámetro.

La actina es una proteína globular de 42 kDa, cuando está en forma de monómero se llama actina-g y cuando está en acúmulos de cadena doble helicoidal se llama actina-f. Los filamentos de actina presentan polaridad, esto se refiere a que tienen un extremo de crecimiento lento (extremo *minus*) y otro de crecimiento más rápido (extremo *plus*).

Las levaduras solamente tienen un gen para una forma de actina, pero en los eucariotas superiores hay varias isoformas codificadas por una familia de genes de actina. Se han encontrado 6 tipos en los tejidos de los mamíferos, que se agrupan en tres clases según su punto isoeléctrico. Las de tipo alfa se encuentran en los músculos y las de tipo beta y gamma se encuentran en células no musculares. Aunque

funcionalmente tienen diferencias ligeras, la secuencia de aminoácidos que las constituyen está altamente conservada.

El largo total de los filamentos de actina en una célula es 30 veces mayor que el largo total de los microtúbulos. Los filamentos de actina son delgados, muy flexibles y cortos, siempre se ordenan en acúmulos entrecruzados o como haces, lo que les da la característica de ser mucho más fuertes y resistentes, que si estuvieran como filamentos individuales.

La polimerización de la actina requiere ATP (adenosintrifosfato), además de los cationes  $K^+$  y  $Mg^{++}$ . Este proceso se hace a partir de un núcleo de 3 monómeros de actina, al cual se van agregando una a una, más moléculas. Existe una concentración crítica en la cual la polimerización se detiene, esto da por resultado que queden monómeros de actina libres. La hidrólisis del ATP inicia la despolimerización de los filamentos de actina, este es un proceso lento que asegura que siempre haya monómeros de actina libres en el medio lo que constituye una poza disponible de monómeros en todo momento.

Varias sustancias como las citocalasinas (producidas por algunos hongos) impiden la polimerización de la actina, al unirse al extremo plus (+) del filamento en crecimiento. Las faloidinas son toxinas aisladas del hongo *Amanita phalloides* que se unen fuertemente a los filamentos de actina en su sentido longitudinal e impiden su despolimerización. Un remedio en contra del envenenamiento por el hongo amanita es la ingestión de grandes cantidades de carne cruda, la alta concentración de filamentos de actina que tiene el tejido muscular atrapa a la faloidina y, por tanto, reduce el efecto tóxico.



Las citocalasinas y las faloidinas son sustancias que provocan cambios severos en el citoesqueleto, razón por la cual son muy tóxicas, pero en los trabajos experimentales han contribuido al estudio profundo de las funciones de los microfilamentos.

En estudios que se han hecho en fibroblastos se ha encontrado que el 50% de la actina está en forma de microfilamentos y el otro 50% está en forma de monómero. Esto hace suponer la presencia de una proteína que se une al monómero de actina e inhibe su adición al extremo en crecimiento del filamento. En las plaquetas y los neutrófilos se ha encontrado la timosina, que es una proteína que secuestra toda la actina monomérica y de esta manera inhibe su polimerización. Otra proteína que se une al monómero de actina es la profilina, que se ha encontrado en muchas células y que controla la polimerización en respuesta a estímulos extracelulares.

Seguramente hay otras proteínas capaces de unirse a los monómeros de actina, como el factor despolimerizador de actina (ADF por sus siglas en inglés), que inhibe la formación de filamentos y de esta manera regula que la polimerización ocurra sólo cuando la célula lo necesite.

En los organismos multicelulares, los microfilamentos participan activamente en las actividades de los tejidos que requieren procesos de contracción. En las células musculares su papel es fundamental, también intervienen durante la división celular, en el fenómeno de citocinesis. Participan en el crecimiento de los nervios, la formación de las glándulas tubulares y el movimiento de las microvellosidades intestinales. También son necesarias en la gastrulación y en los movimientos de corrientes citoplásmicas.

Algunos protoctistas y las células libres de los multicelulares, presentan un movimiento especial llamado amiboideo. Para que este movimiento ocurra, la célula cambia su forma y se desplaza produciendo extensiones en la corteza de actina, con las que se puede deslizar sobre la superficie en que se apoyan, gracias a la formación de las llamadas placas adhesivas.

Las células de los tejidos de los vertebrados, en especial las de los epitelios, presentan movimientos de migración a lo largo de las superficies. Para que la célula se arrastre, la actina de su corteza debe polimerizarse y formar una proyección plana denominada lamela conductora. Otras extensiones de la membrana llamadas filopodios proporcionan el sustrato donde se acomodan las extensiones lamelares, las cuales también pueden ser usadas para jalar partículas hacia el interior de la célula. La parte inferior de la lamela se adhiere a la superficie subyacente, por medio de las proteínas de las placas de adhesión de la membrana, esto genera una fuerza de tracción que empuja al cuerpo celular hacia el frente. Posteriormente la lamela se despega del sustrato y fluye de nuevo hacia delante.

La protrusión, adhesión, contracción y desprendimiento están tan bien coordinados, que parece como si la célula flotara suavemente sobre la superficie que la sostiene. La polimerización de la corteza de actina y el movimiento que resulta de este proceso, se produce como respuesta a señales que provienen de la región que colinda con la membrana plasmática.

Las células que presentan quimiotaxis (movimiento unidireccional, regulado por el gradiente de una sustancia química que difunde en el medio y es captada por los receptores de la célula), son un ejemplo de la interacción entre el medio y el movimiento

que experimenta la célula en respuesta a él.

Se ha observado experimentalmente en los cultivos de amibas del tipo *Dyctiostelium discoideum*, que cuando se les disminuyen los nutrientes, éstas empiezan a secretar moléculas de AMPcíclico (adenosín-mono-fosfato cíclico). Se sabe que esta molécula se une a un receptor localizado en la membrana plasmática; como respuesta el receptor activa a una Proteína G trimérica, la cual provoca liberación de profilina. Esta última convierte a los monómeros de actina que estaban unidos al ADP y, por tanto, eran inactivos, en monómeros de actina unidos al ATP activados y de esta manera se inicia la polimerización de los monómeros de actina y se forman los filamentos. Como resultado del proceso anterior, las amibas se mueven hasta agruparse y formar una estructura multinucleada llamada cuerpo fructificante, el cual contiene esporas y es una forma de resistencia que les permitirá sobrevivir en condiciones desfavorables.

En los estudios hechos con fibroblastos se han encontrado dos tipos de GTPasas pequeñas llamadas Rho y Rac, que actúan sobre la formación de lamelipodios. La Rho participa en la formación de acúmulos grandes de filamentos de actina, llamadas fibras de estrés, estas estructuras aumentan la tensión del fibroblasto en contra de las fibras de colágena, proceso necesario durante la cicatrización o la regeneración. La proteína Rho también interviene en el proceso de formación del anillo contráctil, durante la división celular. Esta estructura es un acúmulo de filamentos de actina y miosina II, que se forma en el sitio donde deberá estar la hendidura o estrangulamiento que permitirá la escisión de las dos células hijas, durante la citocinesis.

En los eritrocitos, que son células especializadas que han perdido su núcleo y su sistema intracelular de membranas, la forma se mantiene por medio de una red

bidimensional de tetrámeros de la proteína espectrina. Estos tienen conectados en sus extremos, filamentos de actina cortos. La espectrina, además, está ligada a la cola citoplásmica de una proteína transmembranal, denominada banda 3, por medio de puentes de otra proteína, la anquirina. La glucoforina y otras proteínas forman un complejo de unión que da más resistencia a la membrana. De esta manera la interacción de diversas proteínas con los filamentos de actina, permite que el eritrocito de los mamíferos conserve la forma de disco bicóncavo que lo caracteriza.

En otros tipos celulares de vertebrados, también se encuentran, en su corteza celular, proteínas parecidas a la espectrina (la fodrina) y a la anquirina, sobre todo en aquellas en donde la corteza celular debe proporcionar un soporte que resista las fuerzas a las que está sometida la membrana plasmática.

Como se ha visto, en una misma célula se encuentran acúmulos de filamentos de actina que tienen 3 ordenamientos diferentes: los haces en paralelo como los que están presentes en las microespículas y filopodios; los cuales son conjuntos orientados con una sola polaridad y muy cercanos unos de otros, (10 a 20 nm); los haces contráctiles, como los que forman las fibras de estrés y el anillo contráctil que divide a la célula en dos, durante la citocinesis. Estos filamentos se ordenan con polaridades diferentes y la separación entre ellos es de 30 a 60 nm, además, están asociados a la proteína llamada miosina II. El tercer tipo son las redes en forma de láminas de la corteza celular, donde los filamentos de actina están acomodados de manera laxa, abierta, con muchas conexiones ortogonales, tal y como se encuentran en la piel.

El factor que determina este ordenamiento, es la presencia de las llamadas proteínas de entrecruzamiento, que se pegan a los filamentos de actina. Por ejemplo, la

fimbrina y la alfa-actinina participan en la formación de haces paralelos y la filamina en la formación de acúmulos tipo red.

En otros experimentos se ha visto que cuando se hacen extractos celulares de tejidos de animales, estos se convierten en algo semisólido, parecido a un gel, si se les agrega ATP y se calientan a 37°C. Este proceso de estructuración mal llamado gelación por Oster en 1988, depende de la presencia de los filamentos de actina y de una proteína de adhesión cruzada, la filamina. Estas estructuras exhiben ciertas particularidades, por ejemplo: si se eleva la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  más allá de  $10^{-7}$  molar, el polímero semisólido de actina al despolimerizarse parece que se empieza a licuar, (proceso mal llamado solación), y en algunas partes que presentan esta característica, se observan corrientes vigorosas, lo que hace suponer que además de la actina y la filamina hay otras proteínas que intervienen en la formación de esta estructuración tan particular.

Una proteína que aumenta la fluidez de los filamentos de actina en presencia de  $\text{Ca}^{++}$  es la denominada por MacLaughlin (1993) gelsolina, la cual al ser activada por el ion calcio altera el filamento de actina y le forma un capuchón en el extremo (+) opuesto, con lo cual desintegra la red entrecruzada de filamentos.

En otros experimentos se han purificado los filamentos de actina, filamina y gelsolina y se ha visto que, al modificar la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en el medio, pueden *provocarse transiciones de polímeros a no polímeros*, pero no se han podido ver los movimientos que presentan los extractos celulares ricos en actina. La razón seguramente es que las corrientes celulares surgen de la interacción de la actina y la proteína de unión con la actina, que es la miosina.

La miosina al igual que la actina fue descubierta en el músculo esquelético. Existe una familia amplia de estas proteínas, que estructuralmente, forman la familia de las miosinas. Este grupo tiene dos subfamilias: la miosina II y la miosina I. La miosina II tiene dos porciones globulares y una hélice-alfa en forma de bastón, cada porción globular actúa como una ATPasa que es, además, activador motor, como el tipo de la que se encuentra en las células musculares. La miosina I, es un grupo de moléculas más pequeñas, que se encuentran en las células no musculares.

Las miosinas actúan hidrolizando al ATP, y así se mueven a lo largo de los filamentos de actina, desde el extremo minus hacia el extremo plus y de esta forma provocan pequeñas contracciones en los acúmulos de filamentos de actina.

En un experimento que se hizo para estudiar la patogenicidad causada por la bacteria *Listeria monocytogenes*, que ocasiona una forma severa de envenenamiento por alimentos, se encontró que establece una relación huésped-parásito muy conspicua en la cual se pone de relieve la trascendencia del citoesqueleto en los mecanismos de transporte celular.

La bacteria es fagocitada por una célula, luego es capaz de romper el fagosoma que la transportó al interior celular. Una vez libre en el citoesqueleto, utiliza el sistema de motilidad de los filamentos de actina para adherir su cuerpo a ellos. Un grupo de filamentos se une a la bacteria como si fueran su cola, y la transporta a la corteza celular. En este sitio los filamentos de actina forman una microespícula, por medio de la cual la bacteria se recubre de membrana. Una vez en este sitio establece una comunicación a través de la matriz extracelular, con otra célula. La célula vecina fagocita a la bacteria revestida de membrana y se repite el ciclo. Lo fundamental de

este mecanismo invasor para la bacteria, es que nunca se encuentra libre en el espacio extracelular, razón por la cual el sistema inmune no la puede identificar, (Figura 4).

### **Filamentos intermedios**

Los filamentos intermedios son estructuras hechas de fibras proteínicas que están presentes en la mayoría de las células de los animales. Se les denomina intermedios, porque en las imágenes de microscopía electrónica, su diámetro es de 8 a 10 nm, que es un valor intermedio entre el de los filamentos de actina y el de los filamentos gruesos de miosina de las células musculares. Su grosor también es intermedio entre el de los microtúbulos y los llamados microfilamentos, que en realidad son filamentos de actina.

En las células en donde se han observado, como por ejemplo en las neuronas, se aprecia que forman una extensa red que rodea al núcleo y se extiende hacia la periferia de la célula, en donde interactúan con la membrana plasmática. Además, se extienden a través de los poros de la envoltura nuclear y forman una red muy densa situada por debajo de ella, denominada lámina nuclear. Estos filamentos establecen una estrecha comunicación entre el citoesqueleto y el núcleoesqueleto, condición que se ha considerado de importancia fundamental para estudiar la morfofisiología neuronal.

Los filamentos intermedios son muy notorios en las células cuyo citoplasma está sometido a tensiones muy grandes, por ejemplo, en los epitelios, a lo largo de los axones neuronales y en todos los tipos de músculo.

Estos filamentos están constituidos por proteínas fibrosas, que en el extremo amino tienen la porción globular y en el carboxilo una hélice-alfa. En medio de ambas, se encuentra una zona en forma de bastón constituida por una hélice-alfa que presenta

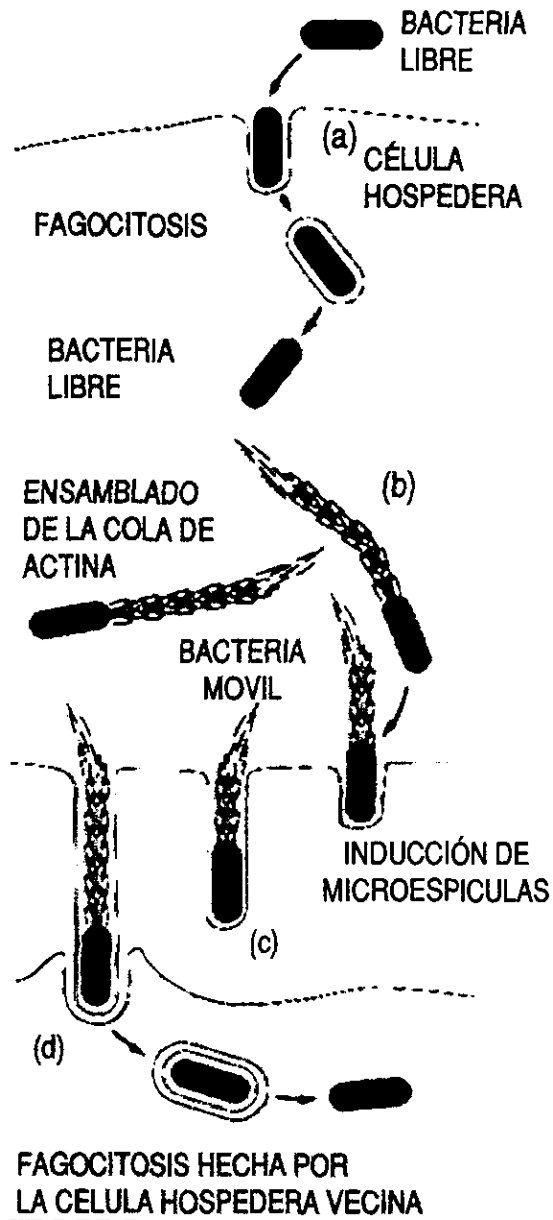


Figura 4. Modelo que representa los mecanismos que emplea la bacteria *Listeria monocytogenes*, para atravesar la célula que parasita sin que se ponga en contacto con el medio extracelular. La bacteria se disemina de célula en célula al inducir el ensamblado de filamentos de actina en el citoplasma de la célula hospedera. A) La bacteria es fagocitada, luego se libera. B) La presencia de la bacteria en el interior de la célula provoca la formación de una cola de actina con la cual se desplaza en el interior de las células. C) Se induce la formación de una microespícula de membrana, la cual es fagocitada por otra célula. Tomado de Alberts B.



secciones repetidas de una secuencia de aminoácidos particular (Figura 5).

Los filamentos intermedios que se han encontrado en las células de los vertebrados se agrupan en 4 clases.

- a) filamentos de queratina.
- b) filamentos de vimentina o que tienen relación con la vimentina.
- c) neurofilamentos.
- d) filamentos que forman la lámina nuclear.

Los filamentos de queratina se encuentran en las células epiteliales y sus derivados (pelos, uñas y cuernos). Esta proteína presenta dos tipos de acuerdo a su valor de pH. Las de tipo I son ácidas, tienen un peso molecular de 40 kDa a 70 kDa y las de tipo II son neutras o básicas y su peso molecular también es del mismo orden.

Los filamentos intermedios pueden estar constituidos por vimentina o proteínas relacionadas con ella como la desmina, la proteína ácida de la glia fibrilar y la periferina. La vimentina se encuentra en células de origen mesenquimático, en particular las que se expresan solamente durante el desarrollo embrionario; también está presente en fibroblastos, células endoteliales y leucocitos. La desmina se encuentra en las células musculares. La proteína ácidoglia fibrilar se encuentra en células gliales (astrocitos y células de Schwann). La periferina se encuentra en las neuronas.

Los filamentos intermedios neuronales están constituidos por las llamadas proteínas neurofilamentosas. De estas se han identificado tres tipos de acuerdo a su peso molecular: la NF-L de bajo peso molecular, la NF-M de peso intermedio, y la NF-H de peso molecular alto. Ellas forman el componente citoesquelético primario de las células nerviosas maduras.

Las lamininas son las proteínas que constituyen la lámina nuclear. Esta estructura es un entreverado de filamentos intermedios, que está adosada a la superficie interna de la membrana nuclear interna, de la envoltura nuclear de las células de los eucariotes. Su grosor habitual es de 10 a 20 nm y no es continua, presenta huecos que corresponden a la región de los poros nucleares, espacios por donde las macromoléculas entran o salen del núcleo. Las lamininas tienen algunas características que las hacen diferentes a los otros filamentos intermedios, la secuencia de aminoácidos conservada en su región central, es más larga que la de los otros filamentos; presentan una señal molecular que las hace ser transportadas al núcleo a pesar de haber sido sintetizadas en el citoplasma y forman un entreverado de dos dimensiones en el que seguramente participan otras proteínas. Este entreverado es muy dinámico, pues al contrario de los otros filamentos intermedios que se conservan aún en situaciones extremas, es capaz de desensamblarse rápidamente al inicio de la mitosis y de volver a ensamblarse al final de la misma. Este desensamblado y ensamblado es regulado por un mecanismo de fosforilación y desfosforilación de los residuos de serina presentes en las lamininas.

Se ha propuesto un modelo para explicar la construcción de los filamentos intermedios, según el cual su formación es por etapas. Primero: un monómero se aparea con otro monómero idéntico para formar un dímero, la zona de hélice-alfa de cada monómero se enreda con la correspondiente, exactamente en las regiones conservadas. En seguida, dos dímeros se aparean lado a lado para formar un tetrámero antiparalelo de cuatro cadenas polipeptídicas. En cada tetrámero los dímeros están ligeramente desalineados uno del otro, de modo que se puedan unir con otro

tetrámero como si fueran los hilos de una soga; así continúan entrelazándose hasta formar una estructura helicoidal de 8 tetrámeros juntos (Figura 5).

Los filamentos intermedios no son comunes a todas las células, sólo se han encontrado en algunos tipos celulares, especialmente en aquellos que tienen que resistir deformaciones mecánicas intensas, como pasa con las células de la epidermis. Pero el hecho de encontrarlos en otro tipo de células, como las neuronas, hace pensar que su función debe estar relacionada con la integridad de toda la extensión de estas células y con las conexiones que ellas establecen.

### **Microtúbulos**

Los microtúbulos son estructuras huecas formadas por cadenas largas y rígidas de polímeros de tubulina. Se extienden a lo largo de todo el citoplasma y tienen funciones muy variadas como: mantener la localización específica de los orgánulos y el resto de las estructuras celulares, así como facilitar las vías de transporte vesicular en toda la célula.

La tubulina que constituye a los microtúbulos, es una proteína que se presenta en forma de un heterodímero de dos polipéptidos globulares muy semejantes, los cuales se unen estrechamente y son la alfa tubulina y la beta tubulina. Esta proteína se encuentra en prácticamente todas las células eucariotas, pero llama la atención el hecho de que es muy abundante en el cerebro, pues constituye del 10 al 20% del total de sus proteínas.

Al microscopio electrónico, los microtúbulos se observan como una estructura cilíndrica formada por heterodímeros alineados alrededor de un centro que aparece vacío. Se aprecian 13 protofilamentos constituidos por subunidades alternantes de alfa

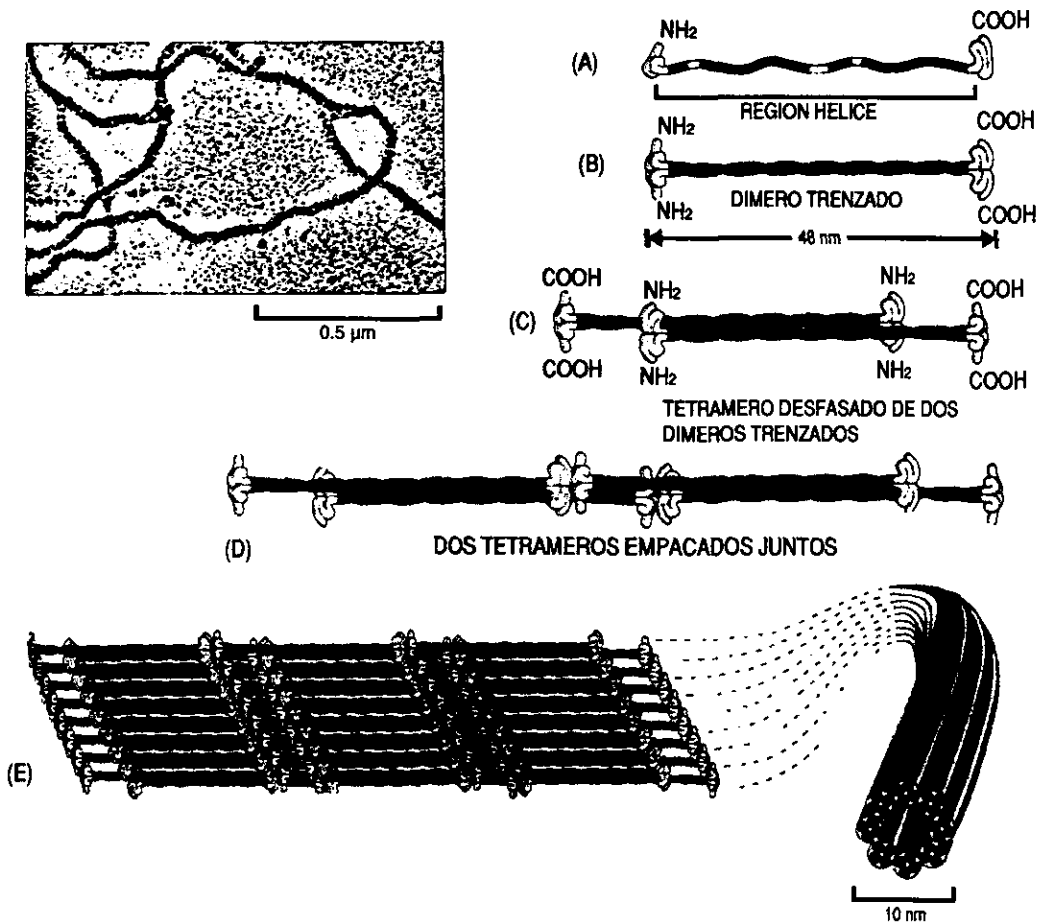


Figura 5. Modelo que explica la construcción de los filamentos intermedios. A) El monómero se trenza con otro para formar un dímero. B) El centro del monómero sirve de eje para que se tuerza otro monómero sobre él. C) Dos dímeros se alinean para formar un tetrámero antiparalelo cuyos extremos están espaciados. D) Dos tetrámeros se empacan y E) Los tetrámeros se tuercen a manera de hélice en algo parecido a un cordel. Modificado de Alberts B.

y beta tubulina, que se disponen en paralelo y forman un cilindro. Los 13 protofilamentos están alineados en haces que tienen la misma polaridad, de tal manera que el microtúbulo completo tiene una estructura polar, en donde es posible distinguir el extremo *plus* (+) de crecimiento rápido y el extremo *minus* (-) de crecimiento lento.

Los microtúbulos son estructuras firmes, con cierta resistencia que les permite ser lo suficientemente lábiles para funcionar adecuadamente. Esta labilidad la determina el proceso de polimerización y despolimerización.

Con el propósito de estudiar el proceso de polimerización y despolimerización de los microtúbulos, se han hecho purificados de tubulina y se le ha sometido a diversas condiciones. Se ha visto que si el medio está a 37° C y tiene Mg<sup>++</sup> y GTP, la tubulina se polimeriza en forma de microtúbulos. Al determinar la dinámica de los resultados, se aprecia que hay una fase de inicio lento, después de la cual la polimerización es rápida. La fase de inicio, también llamada nucleación es lenta porque requiere más energía, en cambio la de alargamiento, es más rápida porque sólo requiere de agregar subunidades al microtúbulo que está en formación.

En la mayoría de las células, el extremo *minus* del microtúbulo está estabilizado por su inserción en el centrosoma y el extremo *plus* queda libre y por lo tanto se le siguen agregando subunidades de tubulina. El centrosoma es una región de la célula que se encuentra localizada cerca del núcleo. Está formada por una matriz proteica del centrosoma que rodea a un par de centriolos, lo que constituye el Centro Organizador de Microtúbulos (COM).

En cualquier momento de la interfase celular se podrían observar cientos de microtúbulos, que crecen hacia fuera del centrosoma, cada uno de los cuales tendría

una longitud diferente. Algunos llegarían hasta el borde de la célula y otros se quedarían en la cercanía de todos los orgánulos celulares.

La estructura de cada microtúbulo es muy dinámica, pues así como crece, se puede acortar al perder subunidades hasta casi desaparecer. Sin embargo, se seguiría presentando el surgimiento de nuevos microtúbulos, a partir del centrosoma, que irían supliendo a los viejos o dañados. El acúmulo de microtúbulos que emana del centrosoma (también conocido como áster), es un dispositivo celular que siempre es capaz de ubicarse en el centro de la célula.

Ocasionalmente y sobre todo en células polarizadas como las secretoras, el centro que organiza a los microtúbulos puede quedar fuera del centro celular; pero de cualquier manera, a la estructura a partir de la cual se polimerizan los microtúbulos se le denomina: Centro Organizador de Microtúbulos (COM).

Al mecanismo según el cual los microtúbulos se polimerizan y despolimerizan continuamente, según las condiciones y necesidades de la célula, se le denomina: inestabilidad dinámica. Este proceso requiere de una entrada de energía para mantener el equilibrio químico entre polimerización y despolimerización, esta energía la aporta la hidrólisis del GTP.

Se sabe que el GTP se une a la subunidad de la beta-tubulina y cuando se agrega una molécula de tubulina al extremo plus del microtúbulo, el GTP se hidroliza en GDP y Pi. Se cree que la estabilidad dinámica es consecuencia de un desfase entre la velocidad con la que se adiciona la tubulina y la hidrólisis del GTP. Las moléculas de tubulina se pegan más rápido a la cadena creciente, que el tiempo que requiere el GTP para hidrolizarse; entonces, en cierto momento, hay una especie de

capuchón de GTP unido a la cadena en crecimiento, que provoca que las unidades de tubulina se sigan pegando. Si el crecimiento disminuye su velocidad, entonces el capuchón de GTP se desintegra, la velocidad de polimerización disminuye y la tubulina tiende a despolimerizarse, con lo cual el microtúbulo reduce su tamaño.

La inestabilidad dinámica de los microtúbulos puede cambiar en respuesta a necesidades específicas de la célula. Por ejemplo, en la fase M del ciclo celular, la rapidez con la que los microtúbulos se forman y se rompen es mucho mayor, esto produce que los cromosomas se puedan asociar a los microtúbulos en crecimiento y que se organice rápidamente el huso mitótico.

Por otro lado, cuando la célula se diferencia hacia una determinada morfofisiología, la inestabilidad dinámica de los microtúbulos es suprimida por medio de proteínas que se unen a estos y evitan que se despolimericen. Esta capacidad de estabilizar a los microtúbulos es un factor muy importante, con el cual la célula ordena su citoplasma.

La orientación de los microtúbulos reviste suma importancia para las funciones celulares, como ya se había dicho, los microtúbulos dirigen su extremo *plus* hacia la periferia de la célula, esto se ha demostrado con el método de ornamentación en gancho de los microtúbulos. En este método se agregan monómeros de tubulina a microtúbulos que están en crecimiento, conforme van creciendo los extremos *plus* se curvan hacia fuera, en el sentido de las manecillas del reloj, de este modo al hacer la micrografía, se observa una imagen de los microtúbulos en la que parecen rehiletes, porque los extremos curvados forman un círculo alrededor del centro del microtúbulo, (Figura 6).

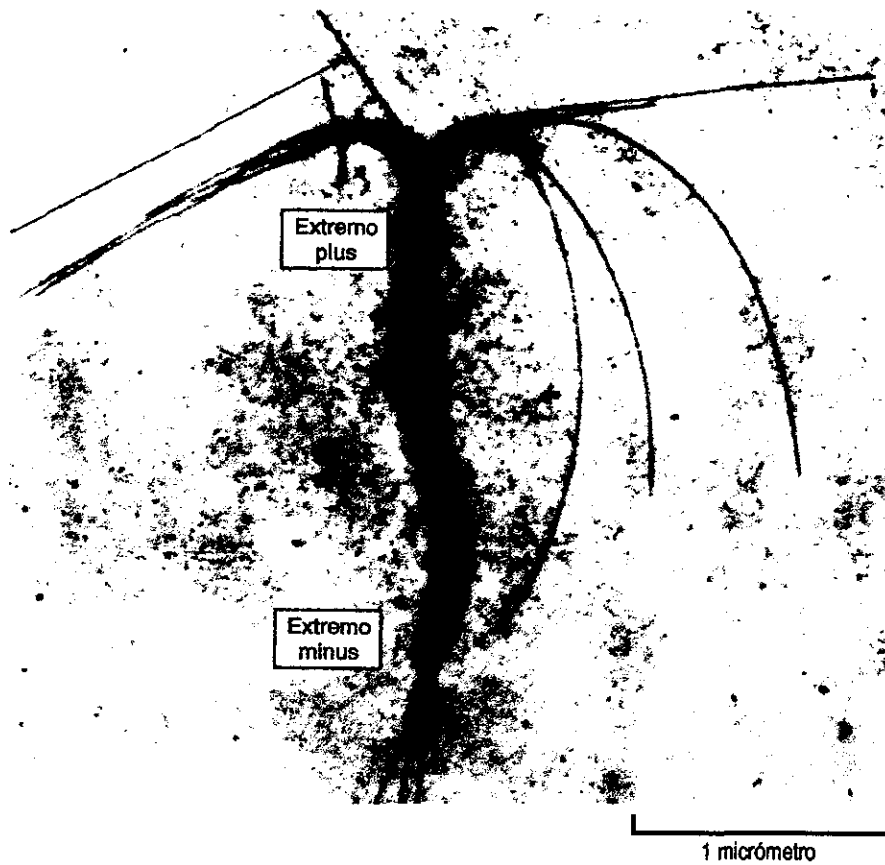


Figura 6. Micrografía electrónica que muestra la polimerización de la tubulina hacia el extremo *plus* del microtúbulo. Esto se observó colocando un haz de microtúbulos incubados con subunidades de tubulina en condiciones de polimerización. La velocidad de crecimiento es muy rápida. Tomado de Alberts B.



Una vez que los microtúbulos se han formado, su estabilización provoca la polarización de la célula, porque el desplazamiento de algunos orgánulos o de las vesículas de la vía secretora, se hará en el sentido en que estén dispuestos los microtúbulos. Hacia el COM, será sentido *minus* y hacia la periferia, será sentido *plus*.

Las células en interfase de los organismos multicelulares, tienen a los microtúbulos orientados con su extremo *plus* hacia la periferia. En las células móviles, el extremo *plus* se dirige hacia el extremo del flagelo o de los cilios. Durante la mitosis el extremo *plus* se dirige hacia lo que será la periferia de cada una de las células hijas. En los neuroblastos, el extremo *plus* señala en donde se originará y hacia donde se dirigirá el axón.

Existe una especie de reloj molecular, según el cual se puede saber que tan viejo es un microtúbulo. Este mecanismo está determinado por la acetilación de una lisina particular en la cadena de la tubulina y por la remoción de un residuo tirosina del extremo del carboxilo de la alfa-tubulina. De esta manera, mientras más acetilación de lisina y más pérdida de tirosina presente la molécula de tubulina, mayor será el tiempo que ha transcurrido desde que la proteína estaba polimerizada en un microtúbulo. Esta información es importante si se quiere conocer el grado de madurez y estabilidad del citoesqueleto.

Entre los mecanismos estabilizadores de los microtúbulos, se han encontrado diversos tipos de proteínas que actúan estabilizándolos, o bien que los unen a otras partes del citoesqueleto. Estas proteínas se denominan: Proteínas asociadas a los microtúbulos (PAM).

En el tejido nervioso se han encontrado algunas PAM de alto peso molecular, muy importantes para determinar una compartimentalización funcional dentro del citoplasma. Los axones y las dendritas contienen una gran cantidad de microtúbulos, pero con organizaciones distintas. En los axones los extremos *plus* de los microtúbulos siempre se dirigen al extremo del botón sináptico. En las dendritas, pueden encontrarse orientados con su extremo *plus* hacia la periferia del neurosoma o bien hacia el centro de la célula.

Además de la diferencia referida, los axones y las dendritas presentan otras características contrastantes, el tipo de ARN mensajero es diferente, los ribosomas y algunos tipos de poros iónicos también. Por ejemplo, los poros de Na<sup>+</sup> sólo se encuentran en los axones. Por estas diferencias se puede afirmar que la célula nerviosa está dividida en los compartimentos axónico y dendrítico, sin que medie entre ellos una membrana, de este modo, quienes determinan este tipo de compartimentalización, en estas células tan especializadas, son los microtúbulos con sus proteínas asociadas.

### **Movimiento de orgánulos a lo largo de los microtúbulos**

Se afirma que los microtúbulos tienen un papel importante en la organización y distribución de los orgánulos, así como de sus intermediarios de transporte en las células de los eucariotes más complejos.

Los orgánulos y los intermediarios de transporte, las vesículas, se distribuyen a lo largo de la red de microtúbulos, se adhieren a ellos y se translocan hacia el extremo *minus*, es decir, hacia el centro de la célula o hacia el extremo *plus* que se dirige a la periferia de la célula.

El retículo endoplásmico (RE) y el Aparato de Golgi (AG) son dos orgánulos dependientes de los microtúbulos, tanto para su dinámica como para su distribución. El RE y el AG funcionan armónicamente en la generación, procesamiento y reparto de los lípidos y proteínas que se mueven a lo largo de la vía secretora. Sus posiciones subcelulares y su morfología son diferentes debido a la interacción que tienen con los microtúbulos.

El RE está compuesto por un extenso ordenamiento de cisternas de membrana interconectadas, que se extiende en todo el citoplasma, se sirve de los microtúbulos que le proporcionan un andamiaje, que lo hace orientarse hacia el extremo *plus* de los mismos, es decir, hacia la periferia de la célula.

El AG está constituido por apilamientos compactos de cisternas que utilizan a los microtúbulos para orientarse activamente hacia el COM en donde están anclados sus extremos *plus*. En ausencia de microtúbulos, los elementos del AG se dispersan por todo el citoplasma.

La asociación entre los microtúbulos y estos dos orgánulos está determinada por las funciones que realizan. El RE interviene en muchos procesos celulares, como son: síntesis de polipéptidos, plegamiento y ensamblado de los mismos, síntesis y metabolismo de lípidos, desintoxicación, compartimentalización celular, regulación de gradientes iónicos y transporte de membranas en vesículas de la vía secretora.

El AG tiene que ver con la recepción, procesamiento y distribución de los lípidos y proteínas de membrana que le llegan del retículo endoplásmico. La proximidad del AG al COM, el eje del que salen los microtúbulos dispuestos de manera radial, facilita el tránsito de vesículas de membrana, el reparto de los productos de la secreción a las

regiones específicas de la membrana plasmática y promueve la comunicación entre las vías endocítica y secretora.

Entre el RE y el AG hay un tránsito de moléculas muy organizado a lo largo de dos vías: la anterógrada, que va del RE al AG y la retrógrada, que va del AG al RE. El transporte anterógrado se hace con proteínas y lípidos recién sintetizados que se dirigen hacia los lisosomas o la membrana plasmática. El transporte retrógrado tiene como finalidad reciclar las proteínas residentes del RE que se hayan escapado, o bien, las que tengan algún defecto, también regresa a los lípidos que se requieren para mantener la superficie del RE que se orienta hacia el AG.

El transporte RE-AG es facilitado por los microtúbulos, cuando se dirige al extremo *minus*, y en él participan activamente proteínas motoras como la cinecina y la dineína citoplásmica. El transporte AG-RE utiliza como soporte a los microtúbulos en la dirección hacia el extremo *plus*. De este modo, los microtúbulos controlan tanto la posición de los orgánulos, como el transporte que hay entre ellos. El efecto neto es permitir que el RE y el AG sean compartimentos separados en el espacio, pero integrados funcionalmente como parte de la vía secretora.

---

### **Proteínas motoras que interactúan con los microtúbulos**

Se han identificado y aislado dos clases de proteínas motoras dependientes de microtúbulos, las cinecinas y las dineínas citoplásmicas (Figura 7).

Las cinecinas son un grupo numeroso de proteínas motoras, que participan en el transporte de orgánulos, en la mitosis, la meiosis y en el transporte vesicular, en especial el transporte de vesículas sinápticas a lo largo de los axones.

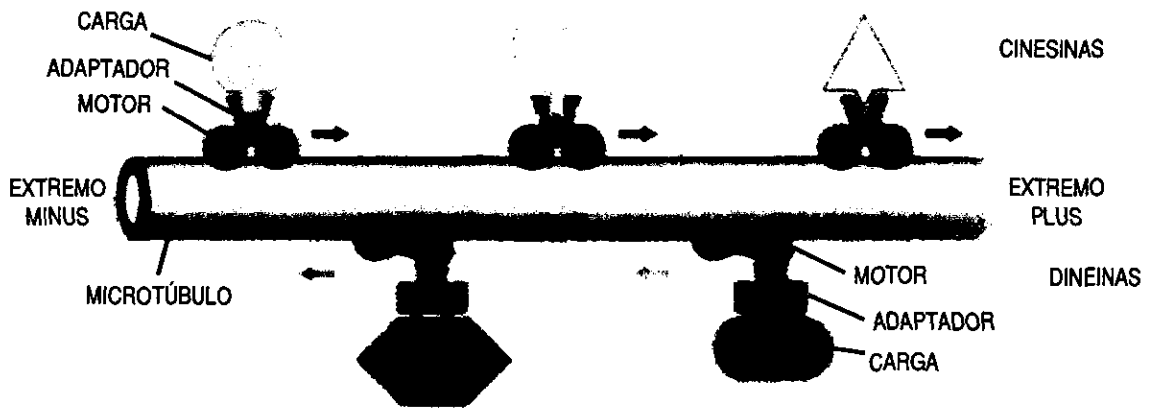


Figura 7. Modelo que representa las proteínas motoras que se mueven a lo largo de los microtúbulos. Las cinecinas se mueven hacia los extremos plus y las dineínas hacia los extremos minus. Como se ve existen muchas formas de proteínas motoras, cada una de las cuales al parecer transporta productos diferentes. Tomado de Alberts B.

Las dineínas citoplásmicas participan en el transporte de orgánulos, la mitosis y tienen relación con la dineína ciliar, que es la proteína de cilios y flagelos.

Los dos grupos de proteínas motoras están formadas por 2 cadenas pesadas y varias cadenas ligeras. Cada una de las cadenas pesadas tiene un extremo globular que se une al ATP y el otro extremo formado por una cuerda con dominios tipo bastón. Los dos extremos globulares son ATPasas motoras que se unen a los microtúbulos, mientras que los otros extremos se unen a los componentes celulares específicos que habrán de transportar.

Las cinecinas participan en el movimiento de orgánulos o vesículas hacia el extremo *plus* de los microtúbulos y las dineínas citoplásmicas se mueven en sentido opuesto, hacia el extremo *minus* de los microtúbulos.

### **Relaciones de los microtúbulos con cilios, flagelos y centriolos**

Los cilios son apéndices pequeños a manera de pelos, que miden 0.25 micrómetros de diámetro y que poseen un haz de microtúbulos en su centro. Se encuentran en la superficie de muchos tipos de células, múltiples protoctistas y algunas algas unicelulares.

La función principal de los cilios es mover un fluido sobre la superficie de la célula o mover a la célula a través de un fluido. Al moverse, el conjunto de cilios origina ondas unidireccionales debido a que no todos los cilios se extienden o repliegan al mismo tiempo.

Los flagelos son estructuras de movimiento de los organismos unicelulares, que en su composición se parecen a los cilios, pero son mucho más largos. Su movimiento

se efectúa por medio de ondas sinusoidales. Los flagelos de las bacterias son muy diferentes a los de los eucariotes, sobre todo en su composición, estructura y forma de funcionamiento.

El movimiento de los cilios y flagelos es producido por el deslizamiento de su centro, llamado axonema. Esta estructura está compuesta por microtúbulos y sus proteínas asociadas; su ordenamiento es muy característico, se dispone en nueve pares de microtúbulos estrechamente unidos, que forman un círculo alrededor de un par de microtúbulos separados. Este ordenamiento se encuentra en todos los cilios y flagelos que se han observado en los organismos, desde los protoctistas hasta los humanos.

Los pares periféricos unidos, en realidad son el resultado de la fusión entre un microtúbulo completo y uno parcial, que comparten una pared tubular común. El túbulo completo tiene las 13 unidades habituales y el incompleto solo tiene 11 unidades. El par central está formado por microtúbulos completos de 13 unidades y están aparentemente separados (Figura 8). Las proteínas accesorias sirven tanto para mantener la posición de los microtúbulos, como para generar su movimiento. La más importante es la dineína ciliar, la cual permite el movimiento de deslizamiento entre los microtúbulos centrales.

Se sabe que los cilios y flagelos se forman por el alargamiento de estructuras especiales llamadas cuerpos basales, los cuales tienen una organización de microtúbulos semejante a la de los centriolos. Los centriolos y los cuerpos basales son estructuras cilíndricas de aproximadamente 0.2 micrómetros de ancho, por 0.4 micrómetros de largo. Están formados por grupos de tres microtúbulos fusionados (tripletes), que delimitan la pared. Cada triplete está ligeramente inclinado hacia dentro, a manera de las aspas de un rotor. Los tripletes adyacentes están unidos en ciertos

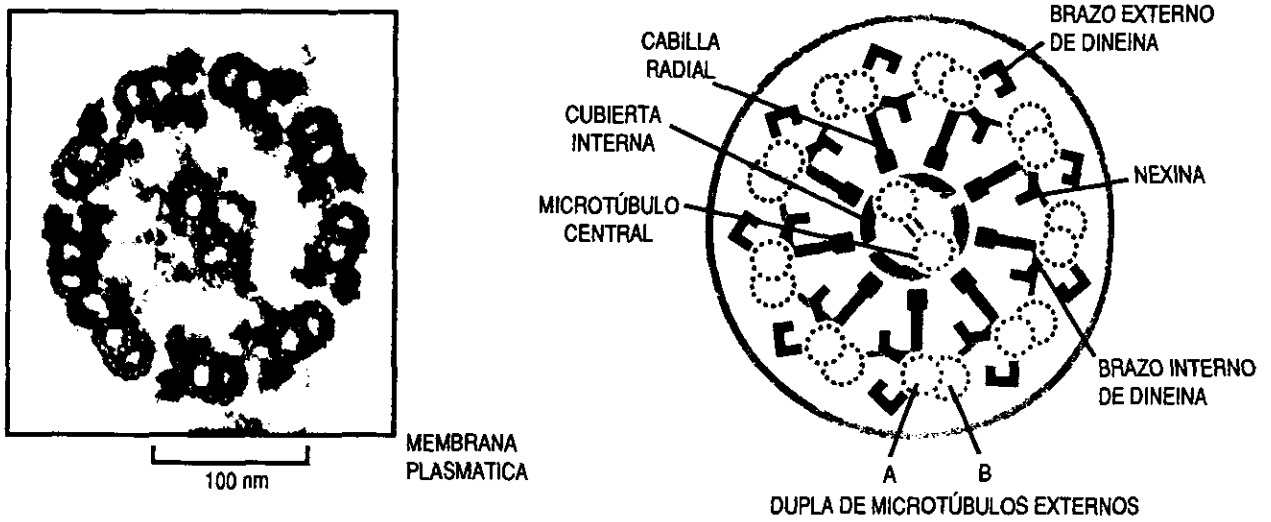


Figura 8. Ordenamiento de microtúbulos en un cilio o flagelo. A la izquierda se presenta la micrografía electrónica de un corte transversal del flagelo de *Chlamydomonas* en donde se aprecia el ordenamiento característico "9 + 2". A la derecha se esquematiza un diagrama de las partes que constituyen a un flagelo. Tomado de Alberts B.



tramos a lo largo de su extensión y presentan proteínas, a manera de espículas, que emergen de cada triplete y se dirigen al centro, lo que forma una especie de rueda de carreta. Los centriolos y los cuerpos basales son equivalentes y en algunas células, tienen la doble función de dirigir el movimiento de los cromosomas durante la división celular y dar origen a los orgánulos de locomoción, como en el caso de los flagelos en los espermatozoides.

Durante la formación o regeneración del cilio o del flagelo, cada par de microtúbulos del axonema, crece a partir del triplete del cuerpo basal, por lo que mantiene la simetría de 9 pares, se ignora porque no existe el par central.

El tamaño de los cilios y flagelos es una constante característica de cada especie, su extensión esta determinada por los mecanismos de síntesis.

Los centriolos se forman por la duplicación de los centriolos preexistentes, la cual ocurre al mismo tiempo que la duplicación del ADN. El proceso sucede de la siguiente manera: al inicio, los dos miembros del par de centriolos se separan y luego se forma un centriolo hijo que se dispone en un plano perpendicular con respecto al centriolo original.

Un centriolo inmaduro contiene un ordenamiento de nueve zonas de microtúbulos únicos, los cuales actúan como molde para que se formen los tripletes que caracterizan a los centriolos maduros.

### **El citoesqueleto y las células de las plantas**

Las células de las plantas están limitadas por una estructura rígida que les impide tener deformaciones severas, la pared celular.

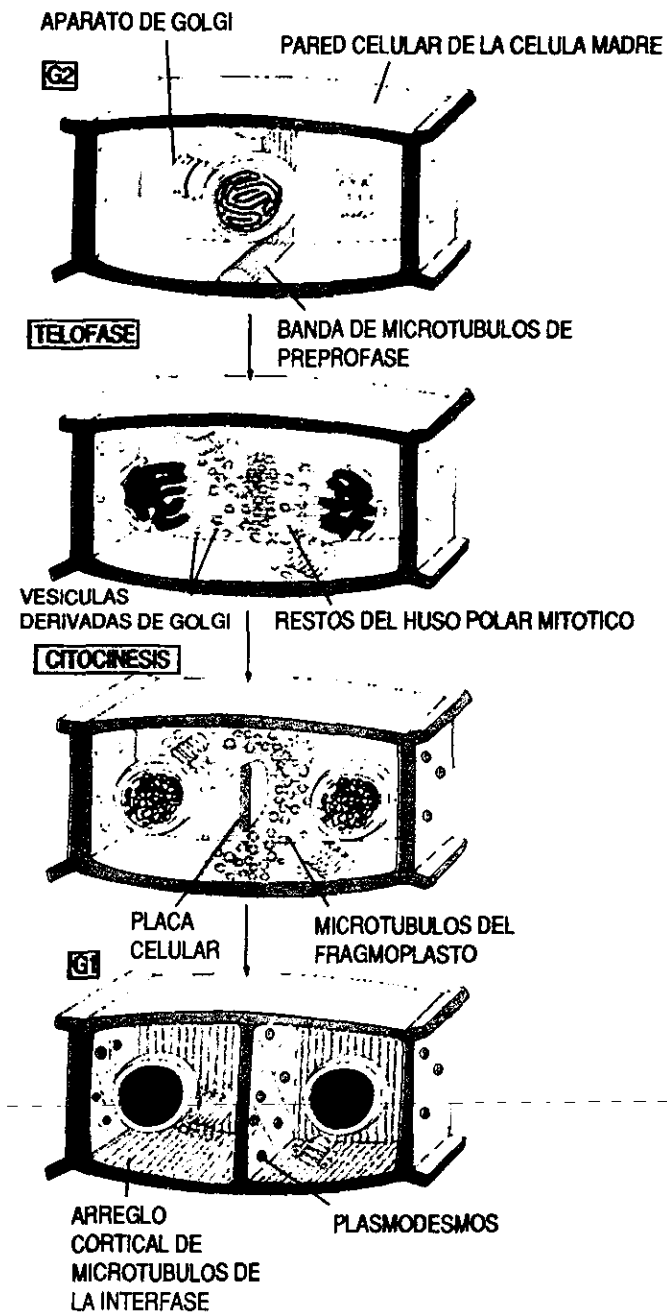
Durante la reproducción de estas células se forma una nueva pared celular en un sitio preciso que fue determinado por la organización de los microtúbulos que forman parte de su citoesqueleto.

Los microtúbulos dirigen los movimientos cromosómicos que ocurren en la mitosis y también inducen la formación del fragmoplasto, estructura que da origen a la nueva pared celular y determina la posición que tendrán las células hijas con respecto a sus vecinas. De esta manera, el plano de la división celular, así como el alargamiento de las células, determina la forma de las plantas.

La formación del fragmoplasto ocurre de la siguiente manera: se integra la placa celular en un plano que queda entre los dos núcleos hijos que se asocian con los microtúbulos residuales del huso mitótico. En ese sitio se forma una estructura cilíndrica (fragmoplasto) que contiene dos tipos de microtúbulos que se entrelazan en el extremo *plus* de crecimiento, y forman un disco denso en el plano ecuatorial. En este sitio se localizan vesículas derivadas del AG que están llenas de moléculas precursoras de la nueva pared celular que se forma al término de la citocinesis (Figura 9).

Los microtúbulos también determinan el sitio donde ocurre la división celular. Durante la fase G<sub>2</sub> del ciclo celular se forma un acúmulo de microtúbulos en un sitio específico por debajo de la membrana plasmática que se denomina banda preprofásica. Esta estructura dirige la profase y desaparece en el momento que se inicia la metafase.

En las angiospermas se ha determinado que el citoesqueleto tiene un papel muy importante en el desarrollo del tubo polínico y, por tanto, del proceso de fecundación en estas plantas. En el tubo polínico se han observado interacciones entre el citoesqueleto, la membrana plasmática y la pared celular; de tal manera que estas



(B)

(A)

Figura 9. Formación del fragmoplasto. En las figuras de la izquierda (A) se representan las etapas de la formación del fragmoplasto y la nueva pared celular al final de la citocinesis. La micrografía electrónica (B) con técnica de inmunofluorescencia y colorante específico para microtúbulos muestra el ordenamiento de estos al inicio de la formación del fragmoplasto y cuando la nueva pared celular se ha completado. Tomado de Alberts B.

estructuras representan un continuo entre el ambiente extracelular y el citoplasma de estas células. Esta interacción también determina los procesos de diferenciación durante el crecimiento de la semilla.

### **La sustancia fundamental de la célula o red microtrabecular**

Existe otro componente del citoplasma que ha sido ignorado durante mucho tiempo, porque sus dimensiones son mucho menores que las de los microtúbulos, filamentos intermedios y microfilamentos. Sólo ha podido ser visto con el microscopio electrónico de alto voltaje y mediante técnicas muy especializadas para observar células no incluidas y sin cortar. El conocimiento de su existencia permite explicar muchas funciones celulares como las vías metabólicas y los mecanismos que mantienen la integridad del citoplasma. Este es la Red o Malla microtrabecular descubierta por Keith R. Porter, en la década de 1970.

Aunque otros biólogos celulares afirman que es un artefacto, la evidencia que proporciona Porter y el modelo que construyó a partir de sus observaciones, sustentan adecuadamente su presencia en las células. El modelo permite explicar el mecanismo de andamiaje sobre el que se apoyan las estructuras del citoesqueleto y el ordenamiento tan preciso y eficiente que tienen las vías metabólicas, así como la posición de los orgánulos.

La red microtrabecular está constituida por una malla tridimensional de filamentos muy delgados, cuyo diámetro varía entre 3 y 10 nm. Porter la denominó así porque su organización asemeja la estructura trabecular de un hueso esponjoso. A diferencia de los microtúbulos, los filamentos intermedios y los microfilamentos del citoesqueleto, la

red microtrabecular se bifurca, fusiona y ramifica a través de todo el citoplasma, en donde interconecta a todas las estructuras que se encuentran en él, al tiempo que las organiza en una unidad funcional, el citoplasto. (Véase la figura 1).

Antiguamente se hablaba de que el citoplasma estaba constituido por una fase estructurada, el citoesqueleto y una fase líquida, el citosol, en el cual se encontraban las enzimas solubles; sin embargo, diversos experimentos han demostrado que no existen enzimas solubles dispersadas al azar en un líquido, expuestas a colisiones en todas direcciones, sino que las enzimas de las vías metabólicas están ordenadas y adheridas a las fibras de la red; por tanto, existe una coordinación espacial en la relación enzima-substrato de las vías metabólicas, determinada por la red microtrabecular.

La fase líquida del citoplasma es una fase acuosa que llena los espacios intertrabeculares. Está enriquecida con moléculas pequeñas como glucosa, aminoácidos, dióxido de carbono y oxígeno. Circula por los intersticios de la red de acuerdo a las condiciones y necesidades de la célula.

La red microtrabecular también participa en la diferenciación celular y la síntesis de proteínas asociadas a ella. Aunque siempre se había afirmado que los ribosomas o polisomas flotaban libremente en el citoplasma, la realidad es que están unidos a las intersecciones de la red, como si fueran arañas en una red tridimensional. Esto significa que una vez que las proteínas se fabrican, se quedan formando parte del material asociado con la red, de esta manera, el material esta disponible de una forma no azarosa para que se vayan ensamblando de manera controlada, todas las proteínas que formarán parte de los microtúbulos, microfilamentos y otras estructuras celulares.

Esta disposición permite el transporte de moléculas, especialmente proteínas, que son enviadas al sitio específico que deben ocupar, por medio de una señal que está contenida en la propia molécula. Esta partícula o secuencia señal, las dirige a su destino; según lo postulado por Blobel es sus investigaciones sobre el "etiquetado y envío de moléculas" hacia sus diferentes localizaciones en el citoplasma.

Se han hecho experimentos para demostrar cual es la composición química de la red, en un principio se le buscó una composición especial y con tal propósito, se descubrió que su naturaleza química es diferente a la de las otras estructuras del citoesqueleto, porque está hecha de una combinación de diversas proteínas del citoesqueleto.

El COM está estrechamente relacionado con la red microtrabecular, pues se continúa con ella sin que haya una demarcación estructural entre ambos. Alrededor del COM, la red es muy densa, a esta región se le llama centrófera. En las etapas tempranas de la duplicación celular, la centrófera se divide, sus dos descendientes forman los polos del huso mitótico, los cuales dirigen la separación de los cromosomas duplicados durante la mitosis o división celular. Al final de la mitosis, cada célula hija posee una centrófera formada por su propia red microtrabecular.

El fenómeno de la duplicación mecánica de las proteínas de la centrófera, plantea una pregunta muy interesante: ¿Cuál es la naturaleza de la red? ¿Está codificada por los genes?. ¿Se transfiere físicamente de una generación a la siguiente durante la división celular, a lo largo del desarrollo del organismo? La respuesta probable parece ser la transferencia de información estructural de una generación a otra.

En 1964, T M Sonneborn y su equipo de la Universidad de Indiana, realizaron unos experimentos muy acuciosos acerca de la herencia de las estructuras, en el protoctista ciliado *Paramecium*. Este organismo unicelular presenta numerosos cilios en toda su periferia, que se adhieren a su corteza celular, a través de lo que se llama infraciliatura. Los investigadores le hicieron microcirugía a las células y alteraron la disposición normal de sus estructuras para obtener: paramecios con dos o más bocas, con dos o más anos, o bien, seccionaron la membrana para cambiar la orientación de los cilios.

Los investigadores esperaban que las modificaciones provocadas fueran letales o bien, corregidas rápidamente en las siguientes generaciones, pero para su sorpresa observaron que las anomalías inducidas, se heredaban por los descendientes durante sus divisiones continuas a lo largo de 700 generaciones, que transcurrieron a lo largo de casi un año.

Sonneborn concluyó que la información de los paramecios alterados, se transmitió de una generación a otra, por medio de un mecanismo no genético, sino un tipo de información estructural que se localiza en la red microtrabecular y se transfiere de una generación a otra durante la mitosis.

El arreglo y ordenamiento de la nueva estructura celular condicionada por la influencia de la estructura de la célula preexistente, se denominó citotaxis. Sonneborn afirmó: "Mientras los genes determinan cuales serán los bloques constructores de las proteínas y, por medio de sus propiedades, los tipos de asociaciones moleculares que pueden ocurrir, las asociaciones que se manifiestan, en relación hacia su ordenamiento en determinado sitio de la célula, también dependen de las que ya existían<sup>17</sup>.

La red microtrabecular de ninguna manera es estática, sino que está cambiando continuamente, presenta contracciones y deformaciones locales, lo cual trae como resultado el aumento o la disminución en el tamaño de los espacios intertrabeculares.

En los mecanismos de movimiento intracelular, la red microtrabecular facilita el ordenamiento y velocidad de los transportes de gránulos y vesículas, a lo largo de distancias tan largas como el interior de un axón, (hasta un metro en el calamar) o bien tan rápidas, como la migración de pigmento en los eritróforos de las células pigmentadas de algunos animales, que sólo duran décimas de segundo.

Así se aprecia que, una vez más, la información que se obtiene acerca de la morfofisiología celular, demuestra no sólo una complejidad impresionante sino también una organización asombrosa en la cual, la célula sintetiza, envía y coloca cada una de las moléculas que la constituyen en el sitio preciso, en el momento adecuado y en la cantidad requerida, de acuerdo con el proceso específico que esté realizando, y que además, cuenta con un sistema de "control de calidad" que el hombre continuará tratando de emular.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K y Watson J D (1994) *Molecular Biology of the cell*. 3d. ed. Garland Publishing Inc. USA
2. Bretscher M (1987) How animals cells move. *Sci Amer* 257(6):44-50
3. Day Allen R (1987) The microtubule as an intracellular engine. *Sci Amer* 256(2): 42-49



4. Díaz G P y Valadez R M (1994) Revisión de algunos modelos utilizados para explicar el comportamiento del citoplasma celular. ¿Existe el coloide celular? Bol Educ Bioq (México) 13(4):104-111
5. Downing H K y Nogales E (1998) Tubulin and microtubule structure. Curr Opin Cell Biol 10(1):16-22
6. Fukui Y (1993) Toward a new concept of cell motility: Cytoskeletal dynamics in amoeboid movement and cell division. Int Rev Cytol 144:85-127
7. Hess B y Mikhailov A (1994) Self-organization in living cells. Science 264:223-224.
8. Karp, G. Biología Celular. 2a. ed. McGraw-Hill. México. 1987
9. Ledbetter M y Porter K R (1964) Morphology of microtubules of plant cells. Science 144:872-874
10. Lippincot-Schwartz J (1995) Kinesin is the motor for microtubule-mediated Golgi-to-ER membrane traffic. J Cell Biol 128(3): 293-306
11. Lippincot-Schwartz J (1998) Cytoskeletal proteins and Golgi dynamics. Curr Opin Cell Biol 10(1):52-59
12. Li-YQ, Moscatelli A, Cat G y Crest M (1997) Functional interactions among cytoskeleton membranes and cell wall in the pollen tube of flowering plants. Int Rev Cytol 176:133-39
13. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zapursky S.L, Matsudaira P y Darnell J. (1995) Molecular cell biology. Sci Amer Books USA
14. Lutkenhaus, J (1997) Bacterial cytokinesis: let the light shine in. Curr Bio7(9):R573-R575

15. McLaughlin P J (1993) Structure of gelsolin segment 1-actin complex and the mechanism of filament severing. *Nature* 364:685-692
  16. Porter K R (1961) The sarcoplasmic reticulum. *J Biophys Biochem Cytol* 10: 219-226
  17. Porter K R, Tucker J D (1981) The ground substance of the living cell. *Sci Amer* 244(3): 40-51
  18. Porter K R (1984) The cytomatrix: a short history of its study. *J Cell Biol* 99(1):3s-12s
  19. Sibley-L D, Hakansson S y Carruthers V B (1998) Gliding motility: an efficient mechanism for cell penetration. *Curr Biol* 8(1):R12 –14
  20. Soto Borja D H (1989) ¿Existe una proteína que media el movimiento celular? *Bol Educ Bioq (México)* 8(4):76-83
  21. Stossel T P (1994) The machinery of cell crawling. *Sci Amer* 171(3): 40-47
  22. Vale R D (1985) Organelle, bead and microtubule translocations promoted by soluble factors from the squid giant axon. *Cell* 40(4):559-569
  23. Vallee R B (1988) Microtubule associated protein IC from brain as a two-headed cytosolic dinein. *Nature* 332:5
-

## **PRIMER ARTÍCULO DE REVISIÓN**

## Artículo de revisión: Keith R. Porter y el desarrollo de la Biología Celular

### Contemporánea.

Patricia Emma Díaz González. Dirección General del Colegio de Ciencias y Humanidades. Plantel Azcapotzalco.

#### Resumen

Uno de los pioneros en los trabajos sobre Biología Celular fue sin duda Keith R. Porter. A él corresponde el mérito de haber sido el investigador que logró la primera micrografía electrónica de una célula. Participó en las numerosas investigaciones que fueron esclareciendo la morfofisiología celular, desde la definición de los orgánulos hasta la integración de un concepto acerca de la compartimentalización de la célula. Además, sus trabajos sirvieron de base para dilucidar fenómenos tan importantes como, el movimiento de vesículas y la endo y exocitosis, entre muchos otros.

Sus trabajos nunca fueron reconocidos en su justo valor pero sirvieron como sustento de las investigaciones de premios Nobel como Claude, Palade, De Duve y otros, quienes se apoyaron en las técnicas e inventos de Porter.

Su propuesta más reciente acerca de la existencia de un sistema estructural perfectamente organizado en el citoesqueleto, la sustancia fundamental o red microtrabecular, aún es motivo de controversia, la cual, seguramente será esclarecida en el futuro y hará que los biólogos celulares reconozcan los méritos de Porter.

**Palabras clave:** K.R. Porter, Citoesqueleto, Citomatriz, Historia de la Biología Celular.

## **Abstract**

One of the pioneers in the field of Cell Biology was undoubtedly Keith R. Porter. He was the researcher who obtained the first electron micrograph of a cell ever. He collaborated in most of the works that contributed to discover the morphophysiology of the cell, from organelle existence to the modern conception of the cell's compartmentalized organization that has helped to explain many intracellular functions such as vesicle trafficking, endocytosis, exocytosis and many others. His works supported the discoveries of Nobel-prized researchers like Claude, Palade and De Duve. Porter's proposal of the existence of a ground substance in the cell has been rejected by many cell biologists, nevertheless in the future new researchers will prove him right.

**Key Words:** Porter, K.R., Cytoskeleton, Cytomatrix, Cell Biology History.

La biología celular tiene un punto de vista interdisciplinario e integrador que utiliza las técnicas y los conceptos de la anatomía, fisiología, bioquímica, biofísica, genética, zoología, virología y microbiología en su tarea de descubrir la naturaleza de las células vivas. Contrario a lo que se pudiera pensar, de acuerdo con Claude (1), este enfoque data de hace más de cien años, según se puede apreciar en los trabajos de Henle (1809 a 1885), (Allgemeine Anatomie, 1841), Kolliker (1817 a 1905), (Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1852), Kühne (1837 a 1900), (Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität, 1864) y Carnoy (La Biologie Cellulaire, Etude comparée de la Cellule dans les Deux Règnes, 1884), incluso este último autor informó que en 1876 se estableció el primer laboratorio de Biología Celular en la Universidad Católica de Louvain, Bélgica; sin embargo, se ha considerado que esta disciplina se

desarrolló en su máxima expresión hasta que se lograron los avances técnicos que permitieron la observación de células con el microscopio electrónico .

El desarrollo de la biología celular contemporánea en los Estados Unidos de América, empezó a mediados de la década de 1940. El punto clave que permitió su avance fue el conjunto de trabajos que condujo al perfeccionamiento de las técnicas de microscopía electrónica, esto marcó el inicio de una nueva era y generó la impresión de una discontinuidad con el pasado.

En ese tiempo, se pudo observar al microscopio electrónico una multitud de especímenes biológicos, desde células eucariotas completas hasta acúmulos de colágeno y miofibrillas. Una vez que pasó la euforia por observar cuanto estaba al alcance, se inició la búsqueda de la organización básica de las células eucariotas, que sin duda era el punto más oscuro en esta disciplina.

El primero que entró a buscar la luz en este campo del conocimiento fue Keith R. Porter, y sus trabajos continuaron hasta llegar a la propuesta actual de la organización del citoesqueleto y la sustancia fundamental, que hoy en día continúa levantando polémica acerca de su existencia.

Keith R. Porter nació en 1912, en Yarmouth, Nova Scotia, Canadá. Se graduó en Harvard e hizo un postdoctorado en Princeton. Inició sus trabajos en embriología experimental, fue capaz de producir embriones híbridos al fertilizar óvulos enucleados de una raza de ranas con espermatozoides de otra raza. Dejó la biología experimental para irse al Instituto Rockefeller para la Investigación Médica en 1939 y trabajar ahí, en el Departamento de Patología.

Ahí empezó a trabajar con Albert Claude (1898 a 1983), en la determinación de la estructura fina de células animales en cultivo y fue capaz de sacar el máximo provecho posible, a los microscopios electrónicos que había en ese tiempo; con ellos descubrió el retículo endoplásmico e identificó los virus del sarcoma aviario en fibroblastos cultivados.

En la época en la que Porter empezó sus trabajos en el laboratorio de Albert Claude, se utilizaba la técnica siguiente: se estimulaba el crecimiento de células en un cubreobjetos de vidrio al que se cubría con una capa delgada de película plástica (formvar), se fijaban con diversos reactivos para estudiar sistemáticamente los efectos de diferentes tipos de tratamiento químico; y se desarrolló un método para transferir las células fijadas y su película protectora de los cubreobjetos de vidrio, a las rejillas de metal utilizadas como sujetadores del espécimen para el microscopio electrónico.

De todas las técnicas utilizadas para la fijación, la que dio mejores resultados fue la que empleaba una solución o vapores de tetraóxido de osmio. En estas preparaciones se pudo observar, en la capa periférica muy delgada que quedaba de citoplasma, una estructura que en palabras de Porter era: "un retículo en forma de encaje con hebras formadas por cuerpos en forma de vesículas, cuyo tamaño varía entre 100 y 150 milimicras"(1). Con estas preparaciones también se observaron unos sistemas de fibras pequeñas a los que Warren Lewis denominó "fibras de estrés".

Estas primeras micrografías, también permitieron observar mitocondrias filamentosas, y estructuras osmiofílicas que eran especialmente abundantes alrededor del núcleo y que probablemente correspondían al Aparato de Golgi. La estructura con forma de encaje fino que se extendía por todo el citoplasma, pero no penetraba en la

región cortical de las células, fue denominada tiempo después por Porter y Fullam "retículo endoplásmico".

En otros trabajos también se describió una estructura parecida en células secretoras y células del músculo estriado, pero sus detalles no se conocieron hasta que fueron caracterizados por Porter,(2).

La publicación de esos resultados inició una época de auge en la investigación sobre la morfofisiología celular. En el laboratorio dirigido por Claude, las preparaciones hechas por Porter y sus colaboradores, como Fullam y Pickels, sentaron las bases para el desarrollo de la biología celular en este siglo.

Porter diversificó su área de trabajo en muchos campos, colaboró en muchas líneas de investigación, pero todas ellas tomaban como base las observaciones al microscopio electrónico.

En 1949, Claude regresó a Bélgica para hacer renacer la investigación en la Europa devastada por la guerra, por lo que Porter se convirtió en el jefe, sin título, del grupo que quedó en el Instituto Rockefeller, a cargo del laboratorio de microscopía electrónica,(3).

Al inicio de la década de 1950, Porter y Blum desarrollaron la primera versión del microtomo conocido como de Porter - Blum, que se usó en todos los laboratorios de citología. Con él se pudieron hacer preparaciones que permitieron el avance de la investigación en el nivel de la ultraestructura celular.

Por ese tiempo, el laboratorio del Instituto Rockefeller recibió a una gran cantidad de colaboradores como: H. Stanley Bennett, con quien Porter hizo el primer estudio sobre el músculo estriado; junto a Don W. Fawcett hizo trabajos sobre cilios; con María



Rudzinska y Albert Sedar hizo investigaciones sobre los antiguamente llamados protozoarios, hoy denominados protoctistas. Con George Pappas trabajó en fibroblastos y con el grupo de Eichi Yamada, Raúl Machado y George E. Palade, hizo investigaciones sobre el retículo endoplásmico en muchos tipos celulares.

Uno de los trabajos más relevantes de ese periodo fue, el descubrimiento del retículo sarcoplásmico que se publicó en un artículo que hoy en día sigue siendo un clásico,(4).

A mediados de la década de 1950, Porter y Palade consideraron que era necesario dar un enfoque estructural-funcionalista a la investigación sobre la biología celular, por lo que concluyeron que era indispensable fundar una revista. En ella se publicarían los datos encontrados acerca de la célula y sus componentes, y ahí se presentarían diferentes puntos de vista, tanto estructural como bioquímico y biofísico.

Ya desde 1951, Porter había trabajado con Bennett en preparaciones de cortes finos de músculo para observar el retículo sarcoplásmico, habiendo obtenido excelentes micrografías. Estas fueron enviadas para su publicación en el American Journal of Anatomy, pero al ser publicadas la impresión de la revista demeritó la calidad de las imágenes, por lo que se consideró conveniente intentar en otra publicación. En ese mismo año, Fawcett y Porter describieron el arreglo 9 + 2, tan especial que presentan las estructuras tubulares que constituyen a los cilios y sus relaciones con la matriz citoplásmica. Este reporte se envió al Journal of Experimental Medicine y fue rechazado.

En esta circunstancia el director del Instituto Rockefeller instó a Porter para que publicara su propia revista, pero como a él se le hacía un proceso muy tardado decidió enviar su artículo sobre la estructura de los cilios al American Journal of Anatomy, pero

de nuevo la publicación demeritó la calidad de sus imágenes; entonces Porter y Palade al darse cuenta de que las revistas existentes no les permitían publicar sus trabajos como ellos deseaban, decidieron iniciar su propia revista,(5).

En ese momento crucial, Porter le sugirió al nuevo jefe de laboratorio, el doctor Bronk (1897 a 1975), que hiciera uso de sus relaciones y buscara la forma de apoyar el proyecto de la creación de la revista. Así lo hizo, y consiguió el patrocinio del Instituto Rockefeller. El nombre que se propuso después de una serie de discusiones fue el de The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology. El primer número apareció publicado el 25 de enero de 1955, e incluyó, entre otros artículos, la primera descripción completa de los ribosomas, la primera diferenciación clara entre el retículo endoplásmico liso y el rugoso y la primera descripción completa de las vesículas sinápticas y el espacio sináptico. Todo bajo la supervisión del primer editor en jefe Keith R. Porter.

El crecimiento de esta revista fue muy importante pues recibía una gran cantidad de solicitudes de publicación, lo que hizo que surgieran otras revistas con la misma línea. Para 1962, cambió su nombre por el de Journal of Cell Biology, bajo el cual se sigue publicando hasta el momento.

Porter continuó su trabajo experimental en el Instituto Rockefeller, pero como la política institucional cambió, decidió aprovechar la oportunidad de irse a organizar un nuevo laboratorio en la Universidad de Colorado en Boulder. En este laboratorio pudo extender su campo de acción hacia estudios sobre biología molecular y la biología del desarrollo. Además, su laboratorio contaba con un microscopio electrónico de alto voltaje (1,000 kilovoltios), con el cual pudo hacer estudios tridimensionales de la organización interna de las células.

En sus trabajos, utilizando la nueva técnica, descubrió la presencia de estructuras reticulares en el interior de la célula, mucho más pequeñas que el retículo endoplásmico y se dio cuenta de que la célula tenía un citoesqueleto perfectamente organizado hasta el nivel de una red microtrabecular que era el anclaje y sostén de todas las estructuras celulares conocidas,(6).

El descubrimiento de la red microtrabecular desencadenó una gran controversia, la mayoría de los biólogos celulares pensaba que se trataba de un artificio de fijación, pero Porter respondía: "si las imágenes al microscopio electrónico de las células y los componentes celulares son consistentes y reproducibles de una preparación a otra, y de un tipo celular a otro, y por otro lado, si uno no puede realmente distinguir entre lo que es un artificio consistente y la realidad; ciertamente un artificio consistente debe tener algún significado en términos de arreglos moleculares y función general",(6).

Porter continuó su trabajo en el laboratorio de la Universidad de Colorado en Boulder, y ahí contribuyó a la formación de una gran cantidad de investigadores. Su aportación al campo de la Biología celular es enorme, pues dio el sustento sobre el cual se basó toda la investigación en este campo, la microscopía electrónica,(7).

La mayor parte de nuestra comprensión moderna sobre la estructura y función del retículo endoplásmico liso y rugoso, los cilios, centriolos, la endocitosis, la absorción de lípidos en el intestino, el acoplamiento estímulo - respuesta en la contracción muscular, la estructura del citoesqueleto hasta el nivel de la red microtrabecular o sustancia fundamental (8); entre otros muchos trabajos, surgieron en su laboratorio.

La doctrina de la compartimentalización celular y la idea rectora del estudio de la

estructura fina de la célula, que imperó en los últimos años, se origina en sus estudios comparativos hechos en diversos tipos celulares.

A pesar de esto, y del sitio especial que le confiere haber sido el primero que tomó una micrografía electrónica identificable de una célula, el mundo de la ciencia no le rindió los honores que merecía y sí en cambio premió a sus colaboradores. No es el primer caso en el que se comete una injusticia, pues los hombres, muchas veces ignoramos los méritos de quien no hace mucho alarde de sus logros.

Keith R. Porter murió el 2 de mayo de 1997 y el hueco que deja en su laboratorio y en el campo de la biología celular difícilmente será llenado.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Claude A (1975) The coming of age of the cell. *Science* 189:433-435
2. Palade E G (1971) Albert Claude and the beginnings of biological electron microscopy. *J Cell Biol* 50:5D-19D
3. Palade E G (1977) Keith R Porter and the development of contemporary Cell Biology. *J Cell Biol* 75:3D-19D
4. Porter K R (1961) The sarcoplasmic reticulum-its recent history and present status. *J. Biophys Biochem Cytol* 10 suppl: 219-226
5. Porter K R, Bennet S H (1981) Introduction: Recollections on the beginnings of The Journal of Cell Biology. *J Cell Biol* 91 (3): Pt 2 suppl vii-ix

6. Porter K R (1984) The Cytomatrix: A short history of its study. *J Cell Biol* 99(1): 3s-12s
7. Satir P (1997) Keith R Porter and the first electron micrograph of a cell. *Endeavour* 21(4):169-171
8. Wolosewick J J, Porter K R, Anderson L K, Meek J L, Andreozzi J (1976) The structure of the cytoplasmic ground substance. A study of its real or artifactual nature. *J Cell Biol* 70(2, Pt 2): 400 a Abstr

## **SEGUNDO ARTICULO DE REVISION**

# REVISION DE ALGUNOS DE LOS MODELOS UTILIZADOS PARA EXPLICAR EL COMPORTAMIENTO DEL CITOPLASMA CELULAR: ¿EXISTE EL COLOIDE CELULAR?

Patricia Emma Díaz González y María del Refugio Valadez Rodríguez. Colegio de Ciencias y Humanidades, Plantel Azcapotzalco, Universidad Nacional Autónoma de México, Aquiles Serdán 2060, Prados del Rosario, Azcapotzalco, 02410, D F.

*¡Cuán extraño es que nadie comprenda que toda observación debe estar en favor o en contra de cierta concepción para brindar alguna utilidad!*

*Charles Darwin*

## RESUMEN

El empleo de los modelos en la ciencia es un procedimiento de gran utilidad, pero algunas veces sus limitaciones pueden conducir a errores, que frecuentemente no son corregidos.

Al hacer una revisión sobre algunos de los modelos que han tratado de describir las propiedades del citoplasma, se puede apreciar que es común que la explicación de sus características se haga a través de las propiedades de los coloides, modelo que se propuso a mediados del siglo XIX y que se sigue aceptando como válido por diversos autores, a pesar de que numerosas investigaciones han demostrado que el citoplasma tiene una compleja e intrincada estructura que en nada corresponde a un coloide.

Con esto se ejemplifica que un modelo que fue adecuado al momento de ser propuesto, corre el riesgo de convertirse en dogma si los autores de los libros de texto de las diferentes disciplinas no tienen cuidado en actualizar su información y concepciones.

**PALABRAS CLAVE:** citoplasma, citoesqueleto, coloides, modelos.

## ABSTRACT

The application of models in science is a very useful procedure but sometimes its own limitation may lead us to mistakes that remain uncorrected.

We reviewed the most common models that have been developed in order to explain the cytoplasm structure. We noticed that the model that tries to explain cytoplasm's characteristics according to colloid's properties, which was proposed in the middle of the nineteenth century, is still accepted as truthful by several authors despite the fact that numerous researchers have shown that the cytoplasm has a complex and well-organized structure that resembles anything but a colloid.

We realize that a model that proved to be successful in its moment may turn into a dogma if the text book writers don't up date their information sources.

**KEY WORDS:** cytoplasm, cytoskeleton, colloids, models.

## INTRODUCCION

Durante el desarrollo del conocimiento científico, se ha tenido que recurrir en múltiples ocasiones a la utilización de modelos. Cuando un investigador hace observaciones sobre los fenómenos naturales, necesariamente percibe sólo una parte de lo que es la totalidad del fenómeno y es su mente la que tiene que crear una abstracción de la realidad, con el propósito de contrastarla posteriormente con la realidad misma. La meta es entender a la naturaleza, pero el conocimiento científico tiene un carácter limitado, pues depende fundamentalmente de las condiciones en las cuales ha sido logrado (1).

En la actualidad se afirma que un modelo es una imagen visual de un objeto o de una idea que permite simplificar la captación de tal objeto o tal idea, es en este sentido, una herramienta de la mente que genera

ella misma y con la que puede avanzar en el proceso de adquisición del conocimiento.

Esta afirmación es particularmente cierta en el campo de las ciencias naturales y en especial en el de la Biología. Al intentar conocer las unidades fundamentales de los organismos vivos -las células- es evidente que la percepción de su naturaleza está limitada no sólo por el proceso de percepción misma, sino por las dimensiones de estas estructuras cuya imagen sólo se observa cuando se emplean instrumentos que aumentan el poder de resolución del observador y las estructuras están modificadas por el hecho de haberlas extraído de su entorno, para su observación y estudio.

### EL DESARROLLO DE LA CONCEPCION DEL CITOPLASMA

Las ideas modernas sobre la estructura y funcionamiento de las células son el resultado de numerosas investigaciones y modelos que explican su comportamiento pero en algunos casos resultan interpretaciones falsas. La palabra "celda o célula", fue empleada por vez primera por Robert Hooke (1635 a 1703) (2), quien en abril 13 de 1663, observó la estructura de los poros del corcho a través del microscopio. Según anota: "la sustancia del corcho está llena de aire y ese aire está perfectamente encerrado en pequeñas cajas o células, distintas una de otra".

En su observación, que resulta prodigiosa, pues le permitió hacer un dibujo de tal precisión que una microfografía no consigue superar (Fig 1), acotó: "...estos poros evidentes de cuerpos que parecen ser canales o conductos, a través de los cuales el *succus nutritus* o jugos naturales de las plantas son transportados y parecen corresponder a las venas, arterias y otros vasos de las criaturas sensibles. No he podido descubrir un pasaje que comunique a una cavidad con la otra, sin embargo, no puedo concluir que no los haya porque ciertamente los jugos deben atravesarlas. En algunos vegetales he descubierto que estas células o poros están llenos de jugos y en cierto grado los exudan...".

De acuerdo a esta descripción, Hooke no llegó a desarrollar un concepto de célula que se parezca al que se tiene ahora y aquí cabe aclarar que este

investigador era sumamente cuidadoso con sus interpretaciones, pues en sus propias palabras decía: "siempre que se encuentre que he hecho alguna pequeña conjetura, debe ser considerada como problema puesto en duda o suposiciones inciertas y no como conclusiones incuestionables o asuntos de ciencia irrefutables".

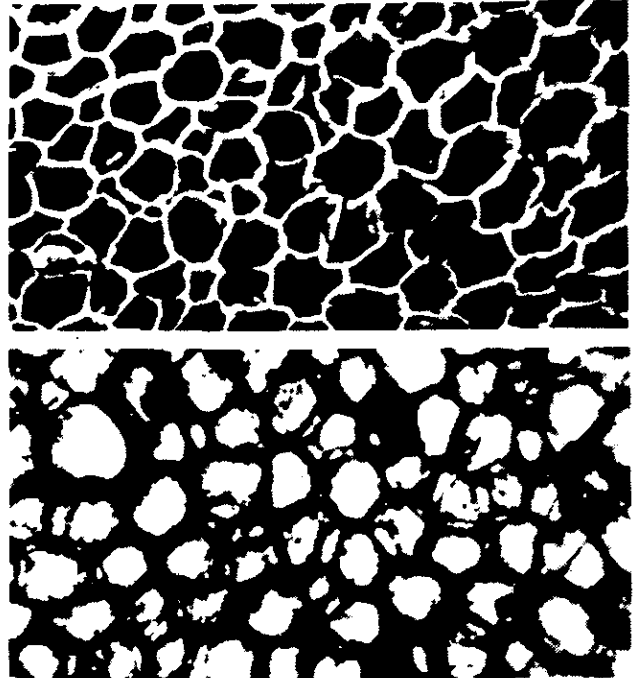
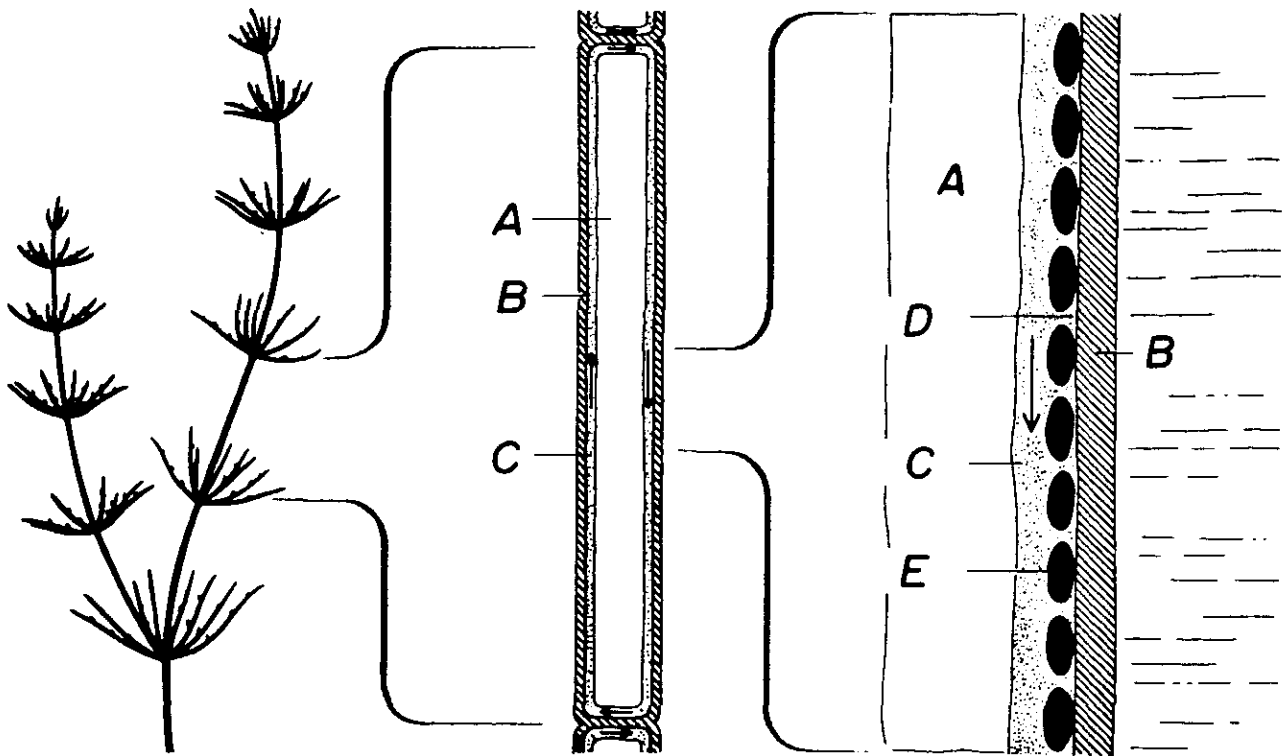


Figura 1. Estas fotografías muestran un corte de corcho que Leewenhoek envió a la Real Sociedad de Londres en 1674. En la parte superior se muestra la imagen de microscopia electrónica de barrido y en la inferior una imagen fotografiada a través de uno de los microscopios originales de Leewenhoek que tiene una capacidad de aumento de 276 diámetros (tomado de 3).

En 1674, Marcelo Malpighi (1628 a 1694), mostró que las partes vivientes de las plantas estaban compuestas de pequeñas celdillas como las descritas por Hooke, pero éstas no estaban vacías, sino llenas de un cierto fluido viscoso. La observación de este fluido los llevó a proponer, a él y a sus contemporáneos, que estas células se solidificaban del fluido viviente al igual que los cristales de las soluciones se solidifican a partir de ellas.

En 1759, Kaspar Friedrich Wolff (1733 a 1794), al aplicar la microscopia al estudio de la embriología de los animales, estableció que: "las partículas que constituyen a todos los órganos de un animal, en su forma mas incipiente, son pequeños glóbulos que pueden distinguirse bajo el microscopio".





**Figura 2.** Diagrama que muestra la estructura del alga de agua dulce *Chara australis*, donde se aprecia que presenta un tallo formado por una sucesión de células gigantes, una de las cuales se muestra ampliada al centro y en el extremo derecho se tiene la ampliación de los componentes principales de esta célula: A) vacuola, B) pared celular, C) citoplasma, D) plasmalema (membrana), E) cloroplastos. La flecha indica la dirección de la ciclosis (tomada de 4).

El primer reconocimiento claro del comportamiento del contenido de una célula parece haber sido hecho por el botánico Bonaventuri Corti (1729 a 1813), quien en 1772 observó movimiento en el interior de las células del alga filamentosa *Chara* (Fig 2).

En 1835, Felix Dujardin (1801 a 1860), estudió a los entonces llamados protozoarios y a los helmintos y precisó que: “el material viviente” de las células estaba dentro de ellas y lo denominó **Sarcoda**.

Esta proposición, aunada a la que hizo Mathias Jakob Schleiden (1804 a 1881) en 1838, de que las células de los vegetales provienen de otras células de los mismos y la confirmación que Theodor Schwann (1810 a 1882) hizo, de que esta tesis también era aplicable a las células de los animales, da como resultado que se cambie la concepción inicial de que la célula era algo estático e inerte.

Ya en 1833, Robert Brown (1773 a 1858) había observado el núcleo celular y propuso que esta era la parte más importante de la célula, asimismo, al observar granos de polen suspendidos en agua, se

dio cuenta de que éstos presentaban movimiento vibratorio continuo, al cual se le denomina movimiento browniano. Primero supuso que el fenómeno era debido a la “**materia viva**”, pero más tarde descubrió que las suspensiones de materiales inanimados, como los coloides, experimentaban el mismo tipo de movimiento, al parecer de esta asociación de observaciones surge la vinculación entre la composición de las células y los coloides (5).

En 1839, Johannes Purkinje (1787 a 1869) acuña el término protoplasma para referirse al contenido de la célula y pronto el empleo de este término se hizo natural entre la comunidad científica.

En 1859, Max Schultze (1825 a 1884), afirmó que la célula era una masa de protoplasma nucleado y consideró que el protoplasma era la base física de la vida. Fue con este planteamiento que se inició el proceso de investigación que condujo a buscar explicaciones fisicoquímicas a la función de las células.

La idea general que se tenía acerca de la célula era aquella que la consideraba una diminuta bolsa acuosa que contenía moléculas en dispersión y partículas

que actuaban libremente. Se afirmaba que el protoplasma era un estado físico en donde se encontraba una dispersión de sustancias en diferentes condiciones, que existía el estado granular, el alveolar y el fibrilar, todo esto apoyado en las observaciones al microscopio de que el protoplasma presentaba pequeñas estructuras parecidas a partículas en suspensión. Años más tarde se acuñó el término citoplasma para designar al protoplasma de la célula sin tomar en cuenta al núcleo.

En el Siglo XIX, la proposición de que el citoplasma era un coloide, satisfacía lo observado en el movimiento ameboides, la formación de pseudópodos en estos curiosos organismos era explicada, de manera lógica y clara por la transformación del estado de sol al de gel y de esta manera los avances en el conocimiento de los coloides eran fácilmente aplicables a las propiedades de la "materia viviente" (6).

Conforme se fue avanzando en el conocimiento de la composición química del citoplasma, se apoyaba más la aseveración de que éste era un coloide. Muchas propiedades del citoplasma, como la viscosidad, la elasticidad y la llamada "irritabilidad", es decir los cambios conformacionales que presenta la célula como respuesta a las variaciones en el medio -los estímulos- eran satisfactoriamente explicadas con la idea de su composición coloidal.

Se afirmaba que en él existían dos tipos principales de sistemas coloidales: 1) los de fase dispersa, formados por proteínas individuales dentro de una fase continua acuosa y 2) el tipo de emulsión formada por moléculas de grasa también en una fase continua acuosa (7).

Al comparar al citoplasma con la estructura de los coloides, se encontraban muchas coincidencias, por ejemplo: el sistema dispersor era el agua, parte alimentadora del medio discontinuo o dispersado; el pH y la composición de la sustancia dispersora, influían en la conformación o la estabilidad del sistema, tal era el caso del gel, que se suponía como el más parecido al citoplasma, que se incluye en la tabla I, en la que se muestran los tipos de dispersiones coloidales que se han descrito.

El citoplasma tiene aproximadamente un 75% de agua, por lo que los supuestos anteriores parecían

TABLA I

TIPOS DE DISPERSIONES COLOIDALES (7)

Fase dispersa	Medio dispersor	Nombre	Ejemplos
Sólido	Gas	Aerosol	Humos
Sólido	Líquido	Sol o suspensoide	AgCl, Au, As <sub>2</sub> S <sub>3</sub> o S en H <sub>2</sub> O
Sólido	Sólido	—	Vidrios coloreados con diversos metales dispersados (vidrio rubí)
Líquido	Gas	Aerosol	Nieblas, nubes
Líquido	Líquido	Emulsión o emulsoide	Dispersiones de H <sub>2</sub> O en aceite o aceites en H <sub>2</sub> O
Líquido	Sólido	Geles	Gelatinas, minerales con inclusiones líquidas (ópalo)
Gas	Gas	—	Desconocido
Gas	Líquido	Espuma	Crema batida
Gas	Sólido	—	Piedra pómez

cumplirse adecuadamente. El sistema dispersado presenta partículas o micelas, según el caso, que tienen una porción muy activa y en ellas se basa la acción y clasificación de los coloides. En el modelo del coloide citoplasmático se consideraba que las proteínas y los lípidos suspendidos eran las moléculas responsables de todas las actividades celulares.

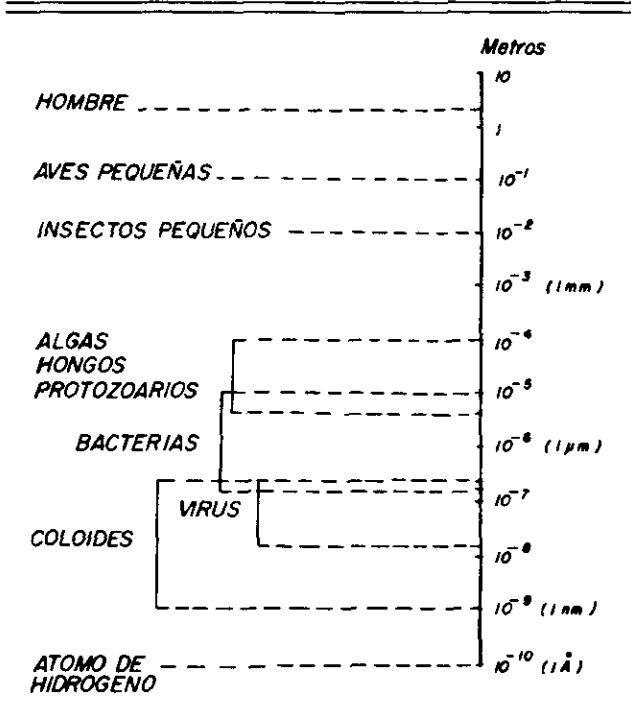
Debido a que por lo general los coloides tienen moléculas grandes, la presión osmótica que generan es baja; en ellos puede ocurrir la floculación, es decir, la pérdida de estabilidad entre sus componentes y la precipitación. Además las variaciones de temperatura producen cambios en sus propiedades.

Por contraste, en una célula la presión osmótica es alta, las variaciones de temperatura y los estímulos ambientales no provocan, dentro de ciertos límites, cambios en sus propiedades, pero en el Siglo XIX, con los avances tecnológicos de que se disponía y las concepciones que se manejaban, era muy difícil imaginar otro tipo de organización fisicoquímica celular que no fuera la de un coloide.

En la tabla II se incluye la comparación en magnitud que hay entre los organismos vivos y los coloides y como se ve dentro de su intervalo, sólo se podrían situar a los virus y algunas bacterias. Esto sería suficiente, aún sin mayor evidencia experimental, para lograr modificar el concepto de que el citoplasma era un coloide.

TABLA II

REPRESENTACION DE LOS INTERVALOS DEL TAMAÑO (ESCALA LOGARITMICA) DE LOS ORGANISMOS VIVOS Y DE LAS PARTICULAS COLOIDALES (8)



Años después, al mejorar las técnicas de tinción para las preparaciones que habían de ser observadas al microscopio, se fueron descubriendo los orgánulos y con esto la concepción de citoplasma quedó limitada a la "matriz gelatinosa" que se encuentra localizada entre la membrana celular y las membranas de los orgánulos, pero se seguía aceptando que su naturaleza era coloidal (9).

En la tercera década de este siglo, Keith Robert Porter, encontró dentro del citoplasma un sistema de membranas a las que denominó retículo endoplásmico; "A través de esta red de pequeños canales formados por la membrana mas externa de la célula hasta la

membrana del núcleo, se establece una comunicación en el citoplasma" (6).

Más tarde, con la ayuda del microscopio electrónico de barrido, se confirmó otra conjetura de los primeros citólogos: la de que el citoplasma tiene una organización muy compleja, un citoesqueleto.

Con la técnica de la inmunofluorescencia, se ha observado que en el citoesqueleto ocurren cambios incesantes, las células cambian de forma, sus contenidos se agitan y se mezclan, se generan corrientes citoplasmáticas, algunos de sus orgánulos se mueven de una manera continua y las membranas se doblan y distorsionan. La estructura se contrae, se estira, los componentes se acercan, algunos parece que se escurren, se forman vesículas, seudópodos, se retraen, todo en un movimiento incesante con una perfecta orientación y propósito funcional (10).

Con este descubrimiento se tuvo que poner en duda seriamente el supuesto de la naturaleza coloidal del citoplasma, pues en un coloide las moléculas suspendidas están influenciadas por factores del azar y en el citoplasma las moléculas tienen una organización funcional coordinada muy compleja.

Sin embargo, quedaba por responder la interrogante de cuál era la naturaleza del fluido que se localizaba entre las microfibrillas, microtúbulos y microfilamentos del citoesqueleto; la respuesta que se encontró fue que ahí se localiza el citosol, esto es una solución de proteínas y otras moléculas en íntima relación con las estructuras del citoesqueleto.

La mayoría de los autores sigue afirmando que: "el citoplasma está constituido por una masa gelatinosa, el citosol, sostenida por un citoesqueleto y que contiene gran número de orgánulos en su interior", pero los estudios recientes ponen en duda tal aseveración (11).

Diversos estudios bioquímicos habían propuesto la existencia de enzimas solubles en el citosol, puesto que no se había identificado un complejo anatómico en donde estuvieran localizadas. Se había supuesto que en algunas vías metabólicas las enzimas participantes y sus sustratos, se encontraban dispersas en solución y que de alguna manera, el azar determinaba el que ocurriera la reacción.

Sin embargo, los estudios de Porter y Tucker en 1981 (10), demostraron que el citoplasma no es una solución acuosa, sino un complejo sistema altamente organizado formado por una malla intrincada de fibras proteínicas que lo segmenta. Este sistema denominado red microtrabecular se extiende en todo el citoplasma desde la corteza de la membrana celular hasta la membrana externa de la envoltura nuclear y envuelve a los orgánulos que conforman una unidad morfofisiológica: el citoesqueleto.

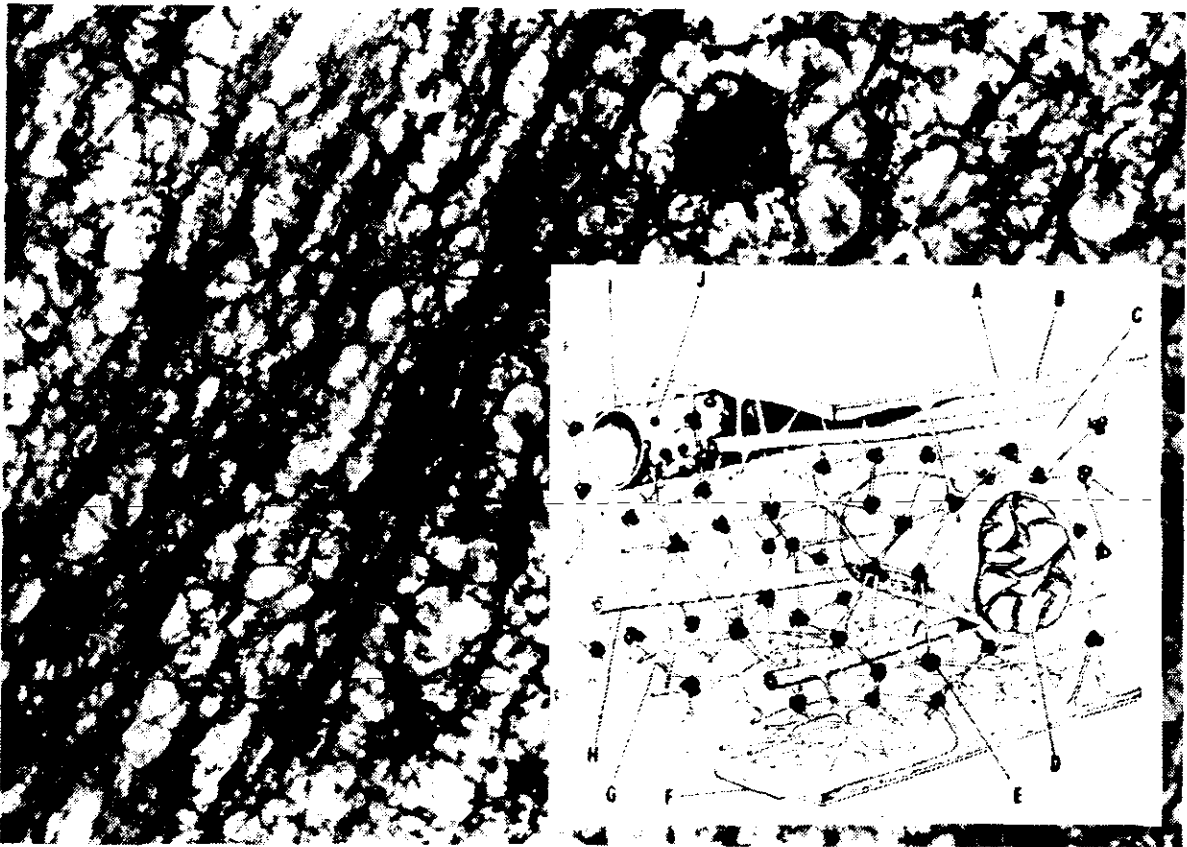
Por lo tanto, el citoesqueleto divide a la célula en dos fases: la polimerizada, rica en proteínas, y la fase acuosa que llena los intersticios de la red, es decir, los espacios intertrabeculares.

Más tarde, otros experimentos demostraron que los espacios intertrabeculares se expanden cuando el agua entra y se encojen cuando ésta sale, algo

comparable a un estropajo o una esponja que cuando se sumerge en agua se expande o cuando la pierde se encoje.

También se observó que si a una célula se le extraía toda el agua, pero ésta se reemplazaba poco después, la célula sobrevivía; por tanto, parece ser que la red microtrabecular preserva la viabilidad celular al protegerla de las variaciones del contenido de agua. Este fenómeno no sería posible en un coloide.

Ahora se sabe que existe una organización molecular compleja, desde el nivel de la red microtrabecular hasta el sistema de membranas que interconectan a los orgánulos celulares y que las propiedades fisicoquímicas de la célula tienen que ser explicadas a partir de su intrincada organización estructural.



**Figura 3.** Micrografía obtenida con el microscopio de alto voltaje en la que se muestra el citoesqueleto con los componentes que se identifican en el recuadro que representan un modelo amplificado 300,000 diámetros, en donde A) membrana celular; B) corteza celular; C) unión de retracción de una microtrabécula; D) mitocondria; E) polirribosoma; F) sitio donde se polimerizan las fibras denominadas de tensión y los componentes de la lamela guía; G) microtrabécula del sistema de la sustancia fundamental celular; H) microtúbulo; I) cisterna del retículo endoplásmico rugoso y J) ribosoma adosado al retículo endoplásmico rugoso (tomado de 11).

Incluso en los procesos del metabolismo celular se ha demostrado que diversas enzimas que tradicionalmente se han considerado solubles, en realidad se encuentran asociadas al citoesqueleto. Ya en 1929, Peters había propuesto, sobre bases teóricas lógicas, que las reacciones bioquímicas complejas que suceden en el citoplasma, no podían depender de las colisiones al azar entre los sustratos y las enzimas en un medio líquido homogéneo, sino de **“una tenue red que coordinara las reacciones enzimáticas”** (10).

Recientemente se ha reconocido que así como existe un citoesqueleto, se encuentra también un nucleoesqueleto que tiene su anclaje en la denominada lámina interna, equivalente a la corteza celular, que está constituido por proteínas que se localizan por debajo de la cara nucleoplásmica de la membrana interna de la envoltura nuclear. A partir de ella se proyecta hacia el interior del núcleo un armazón insoluble denominado residual, porque permanece después del tratamiento de extracción con soluciones salinas concentradas que eliminan los fosfolípidos de la envoltura nuclear y la cromatina. Al parecer este nucleoesqueleto tiene un papel importante durante la duplicación de los ácidos nucleicos, la síntesis del ARN, el transporte del ARN heterogéneo nuclear y en algunos procesos de expresión génica (12).

En 1994, Stossel (13), observó que durante la locomoción de la célula, el cuerpo celular se comporta como un sol -un líquido que fluye en respuesta a un estímulo aplicado- pero si se pudiera penetrar la lamela guía con una aguja microscópica o se tratara de jalar hacia un tubo capilar, se observaría que resiste la deformación. Lo anterior sólo se puede explicar por la integración de una estructura a base de polímeros de actina en la lamela guía. De esta manera se aprecia como aún en las partes más finas de la célula, como la corteza celular (Fig 3), existe una estructura que sustenta la actividad celular.

Con la información de que se dispone actualmente no es posible seguir aceptando al modelo coloidal como explicación para las propiedades del citoplasma, esta parte de la célula tiene una compleja e intrincada estructura que organiza todas sus funcio-

nes, en ella nada se deja al azar y por el contrario en un coloide las partículas siempre están a merced del azar.

## CONCLUSION

La utilización de modelos en la ciencia y en particular en la biología celular, presenta muchas limitaciones. En más de una ocasión han conducido a elaborar concepciones equivocadas, por ejemplo Schwann pensaba que las células debían estudiarse desde el punto de vista de su estructura y su función, como un todo integrado, pero la mayoría de sus contemporáneos se limitaron a estudiar su forma e ignoraron el estudio de su función y eso hizo que por mas de 100 años, la citología fuera una ciencia incompleta (14).

Entonces los modelos están limitados por las concepciones, los datos que proporciona la observación y la experimentación, así como por la tecnología de la que disponen los investigadores.

El riesgo del empleo de modelos, es que estos sean utilizados indiscriminadamente y generen dogmas que sean aceptados por la comunidad académica como verdades absolutas, aunque las nuevas evidencias experimentales aporten datos que los pongan en tela de juicio, lo cual es una actitud totalmente carente de rigor científico. Por ejemplo, todavía hay muchos autores de textos de Biología que siguen explicando las características del citoplasma por medio de las propiedades de un coloide, aunque la evidencia en contra sea abrumadora.

Por último no habría que olvidar lo expresado por Carrel (14): **“...en el desarrollo de todas las ciencias, el concepto es más importante que el método. Las técnicas son sólo las sirvientes de las ideas. No tienen gran poder en sí mismas...”**, pues si una explicación válida en su momento no se revisa y se transforma en dogma, entonces se bloquea todo desarrollo posible.

A las explicaciones de los fenómenos y sobre todo de los fenómenos biológicos se les debe dar el valor de interpretaciones conceptuales, es decir de hipótesis de trabajo, de modelos y no de dogmas (15) y en este sentido seguimos en el mismo camino que proponía Hooke.

## REFERENCIAS

1. De Gortari E (1974) *Introducción a la Lógica Dialéctica*. 5a Edición. Editorial Fondo de Cultura Económica, UNAM. México. pp 17.
2. Hooke R (1665) *Micrographia or some Physiological Descriptions of Minute Bodies made by Magnifying Glasses with observations and inquiries*. Reproducción facsimilar publicada en 1961 de la edición original de 1665 de la Royal Society. Dover Publications Inc, N Y pp 112-116.
3. Anónimo. *Science and the citizen* (1982) *Sci Amer* 246 (1): pp 70-71.
4. Scott, BIH (1962) *Electricity in plants*, *Sci Amer* 207(4): pp 107-114.
5. Villanueva, R J (1970) *La Célula Viva*, *Selecciones de Scientific American*. 2a Edición. Editorial Blume. España pp 10-19.
6. Gómez-Pompa A, Halffter G, Russek M, Savin C, Gutiérrez-Vázquez J M, Riba y Nava Esparza R, Servín Massieu M, Villalobos Pietrini R, Yankelevich G, Barrera A, Beyer C, Comas J, García Castañeda M T, Gómez Lepe B, Kohashi J, Bojorquez L, Valdés J y De Garay A L (1973) *Biología Unidad Diversidad y Continuidad de los Seres Vivos*. Editorial CNEBAC. México pp 67-71.
7. Maron H S y Prutton F C (1975) *Fundamentos de Físico-Química*. Editorial Limusa. México pp 849-879.
8. Marshall K C (1976) *Interfaces in Microbial Ecology*. Harvard University Press. USA pp 6.
9. Llera Domínguez E (1990) *Temas para un Futuro Biólogo*. UNAM. México pp 169-196.
10. Porter K R y Tucker J D (1981) *The ground substance of the living cell*. *Sci Amer* 244(3): pp 40-51.
11. De Duve C (1984) *A guided tour of the living cell*. Scientific American Books Inc. W H Freeman & Co, New York, N Y, USA pp 19.
12. León Cázares J M (1987) *Cinco Preguntas sobre Biología Celular*. *Bol Educ Bioq (México)*. 6(2): pp 39-47.
13. Stossel T P (1994) *The machinery of cell crawling*. *Sci Amer* 171(3): pp 40-47.
14. Carrel A (1931) *The New Citology*. *Science* 73: pp 297-303.
15. León Cázares J M y Flores Rodríguez M T E (1994) *Información Integrada vs Información Aislada*. *Bol Educ Bioq (México)*. 13(1): pp 4-8.