

CICLO CELULAR

Se llama así a la Alternancia entre INTERFASE (Período no Divisional) y la DIVISIÓN CELULAR propiamente dicha. Este ciclo se haya regulado por Ciclinas y por Factores de Crecimiento.

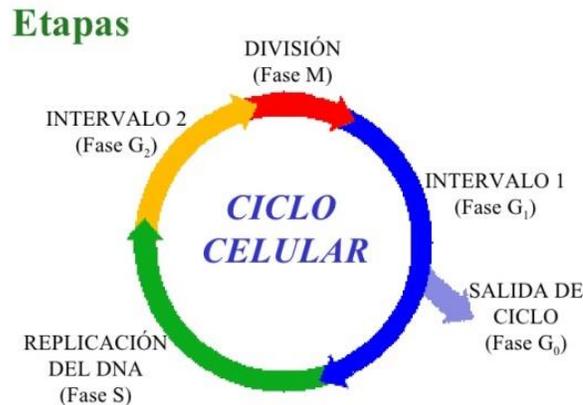


Figura 1. Esquema del ciclo celular

La INTERFASE es la etapa más larga del ciclo celular, y es el período de tiempo que transcurre entre dos mitosis sucesivas. Aunque la célula no se está dividiendo, hay gran actividad metabólica, la célula crece y duplica su material genético, preparándose para la división celular. Esta Etapa consta de tres fases:

Fase G₁. Es una etapa de crecimiento celular, de duplicación de los orgánitos citoplasmáticos y de intensa actividad bioquímica. En esta Fase, como en el resto de la interfase, se produce la (síntesis de proteínas) y ARN. Es el periodo más variable del ciclo celular.

Durante la fase G₁ algunas células salen del ciclo celular, dejan de dividirse y entra en la Fase G₀ o Fase Estacionaria donde quedan detenidas las células muy especializadas que perdieron su capacidad de división como por ejemplo Neurona, Glóbulo Rojo, Fibra muscular.

Fase S (S de síntesis de ADN). Después de que la célula haya aumentado su tamaño en G₁, ingresa a esta fase, Acá se duplica su material genético para que, luego de la división celular, cada célula hija tenga una cantidad idéntica de ADN que la célula madre. Dada la duplicación del ADN durante la fase S del ciclo, los cromosomas presentan dos cromátides cuando se visualizan durante la profase y metafase. De manera que la célula tiene 46 cromosomas pero cada uno tiene 2 cromátidas Idénticas (hermanas) que son las que serán segregadas luego a cada célula hija en la división. Estos cromosomas son también denominados metafásicos o cromosomas d (doble).

Además de la replicación de ADN, también se produce la síntesis de proteínas histonas y de otras proteínas cromosómicas, que se unen al ADN recién formado. Se duplican los dos centriolos.

Fase G2. Empieza cuando termina la síntesis de ADN (Fase S) y termina cuando se condensan el ADN y aparecen los cromosomas. Se transcribe y traduce el ARN necesario para sintetizar las proteínas que intervienen en la mitosis, como la tubulina del huso mitótico. En esta fase, la célula se termina de preparar para la mitosis. Tiene el doble de ADN que en la etapa G1, por lo que está lista para dividirse. Durante las fases G0, G1, S y G2, el núcleo celular se denomina núcleo interfásico (Figura 2), pero durante la Fase M el núcleo se desintegra, y se hacen visibles los cromosomas.

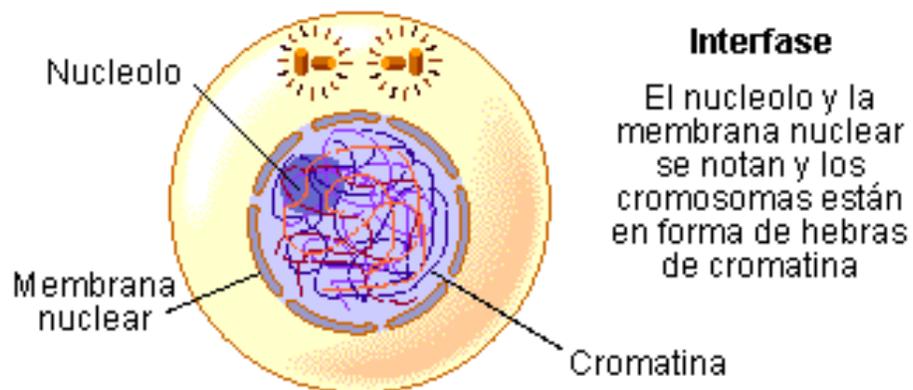
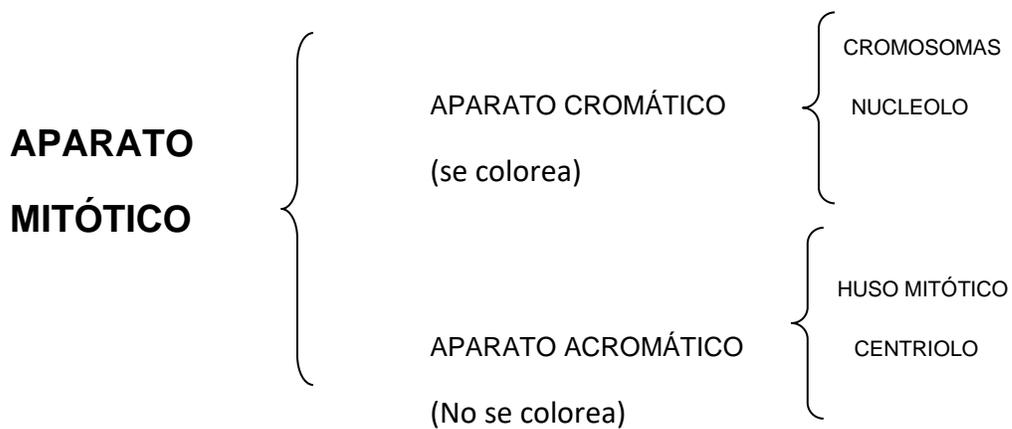


Figura 2. Esquema del núcleo en interfase

Fase M: Esta es la etapa en la que se lleva a cabo la división celular. El resultado de la división celular pueden ser 2 células hijas con el mismo número de cromosomas que la célula madre, en el caso de la mitosis. O bien 4 células con la mitad del número de cromosomas que la célula madre en el caso de la meiosis.

MITOSIS

Se trata de una división que se produce en las células del cuerpo llamadas Somáticas. Las células somáticas tienen 46 cromosomas ordenados en 23 pares de cromosomas homólogos y son células diploides ($2n$). La mitosis es un tipo de división que da como resultado dos células hijas con el mismo número de cromosomas que la célula madre, por ello también se llama Ecuacional. En el siguiente cuadro se indican los componentes del aparato mitótico.



La mitosis es un proceso continuo pero por razones didácticas se divide en Fases o Períodos: Profase, Metafase, Anafase y Telofase. Figura 3

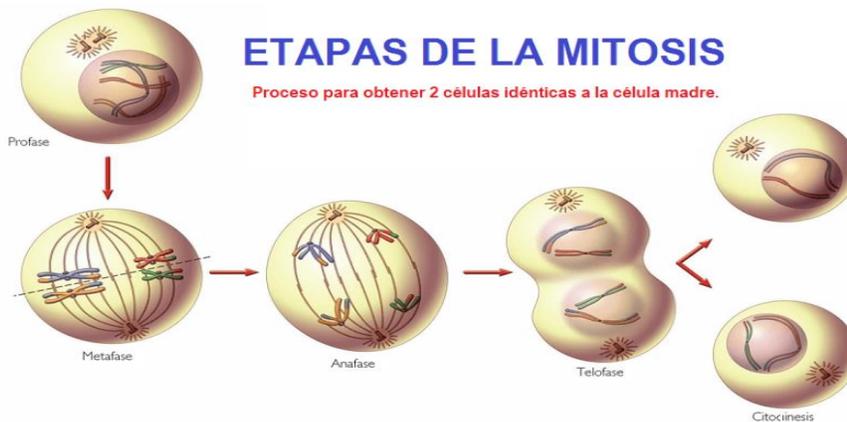
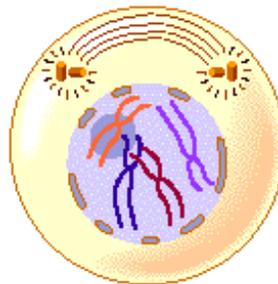


Figura 3. Esquema que ilustra los aspectos morfológicos de la mitosis

PROFASE

Cambios a nivel Citoplasmático :

- 1) Los componentes del citoesqueleto se desensamblan y la célula pierde su forma original y adquiere una más redondeada. 2) El RER y el Golgi se fragmentan en pequeñas vesículas. 3) El coloide citoplasmático cambia de estado de gel a sol. 4) Los Centrosomas formados por pares de Centriolos y una matriz amorfa rica en tubulina , organiza a los microtubulos mitóticos radialmente y a medida que estos se dirigen a los polos de la célula queda constituido el huso mitótico. Se distinguen también las fibras polares o continuas (van de centrosoma a centrosoma) y las cinetocóricas (de centrosoma al cinetocoro del cromosoma).
- 2) Cambios a nivel Nuclear:
 - 1) Ingresa agua al núcleo a consecuencia del cambio de estado físico del coloide citoplasmático, produce la fragmentación de la membrana nuclear 2) El acentuado empaquetamiento de la cromatina permite observar a los cromosomas con sus centrómeros. Estos cromosomas están constituidos por dos cromátides (cromosomas d) idénticas llamadas hermanas, y desarrollan una estructura protéica a cada lado de su centrómero llamada Cinetocoro. 3) Los nucléolos desaparecen debido al grado de espiralización alcanzado por los cromosomas. 4) La membrana nuclear desaparece al final de la profase quedando formando parte del RER, 5) El huso ingresa en el área del núcleo y contacta con los cinetocoros de los centromeros. Figura 4



Profase

Los cromosomas se condensan y la membrana nuclear desaparece

Figura 4. Esquema de los aspectos morfológicos observados durante la profase

METAFASE

1) Los centrosomas están en los polos opuestos de la célula. 2) Los Cromosomas (d) altamente condensados y enrollados se disponen en el ecuador de la célula formando La Placa Ecuatorial. 3) Los cromosomas se disponen de tal modo, que sus cinetocoros miran a los respectivos centrosomas. 4) se observan las Fibras Cinetocóricas y las polares. Figura 5

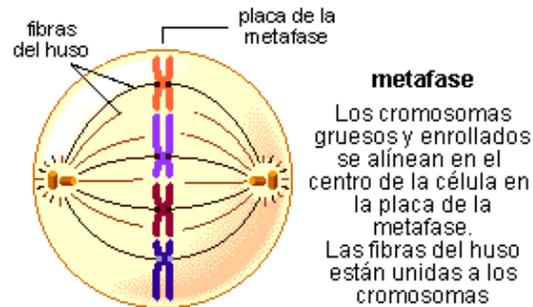


Figura 5. Esquema de los aspectos morfológicos observados durante la metafase

ANAFASE

1) En este período los cromosomas se parten o dividen a nivel de los centrómeros quedando así formados 46 cromosomas (s) (formados por 1 cromátide). 2) Los cromosomas hijos comienzan a migrar hacia los polos traccionados por las Fibras Cinetocóricas del huso. 3) Se acortan las fibras cinetocóricas y se visualizan y alargan las Interzonales o cromosómicas y la célula adquiere un aspecto ovoide. 5) termina la Anafase con la llegada de los cromosomas hijos a los polos de la célula. Figura 6

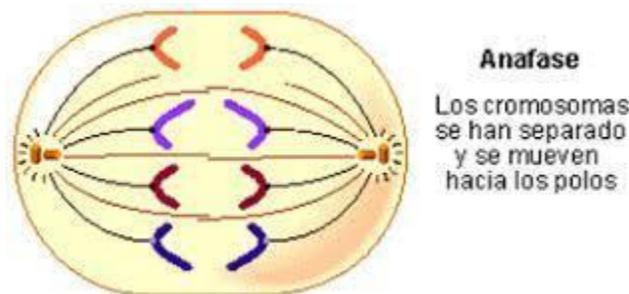


Figura 6. Esquema de los aspectos morfológicos observados durante la anafase

TELOFASE

Se la denomina Profase invertida ya que es la reversión de los procesos que tuvieron lugar durante la Profase. 1) La llegada de los cromosomas hijos a los polos de la célula con la consiguiente desaparición de las fibras cinetocóricas señala el inicio de la Telofase. 2) El colide celular vuelve a estado de gel, 3) Los organitos citoplasmáticos se distribuyen para cada célula. 4) Reaparece la

membrana nuclear o carioteca a expensas del RER. 5) El huso mitótico desaparece y se vuelve a formar el nucléolo a expensas de la zona sat del cromosoma. 7) El ADN de los cromosomas comienza a desplegarse y extenderse organizándose en forma de Cromatina. 8) A nivel citoplasmático se produce una hendidura de escisión llamado anillo contráctil formado por filamentos de actina y miosina. 9) El estrangulamiento de la membrana celular lleva la Citocinesis o separación del citoplasma en dos células hijas con el mismo número de cromosomas que la célula madre. Figura 7

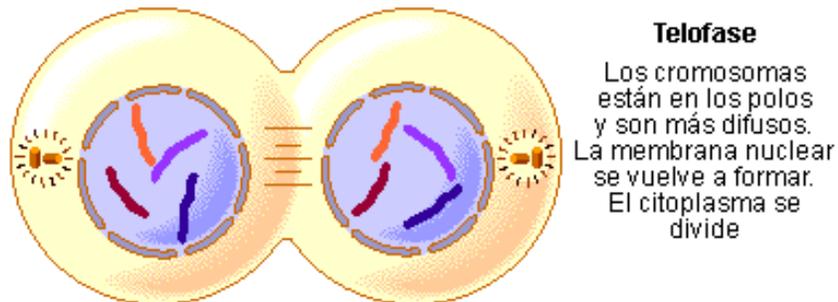


Figura 7. Esquema de los aspectos morfológicos observados durante la telofase

MEIOSIS

En el varón y la mujer las células germinativas (ovulo y espermatozoide), con el número haploide de cromosomas (23 cromosomas), derivan de las células precursoras que son diploides (46 cromosomas): el ovocito primario y los espermatocitos primarios. Estas células experimentan dos divisiones consecutivas sin duplicación de ADN entre ellas. Este tipo de división se llama meiosis y da como resultado cuatro células hijas con la mitad del número de cromosomas que la célula madre, con lo cual es una división reduccional

Los procesos esenciales de la meiosis son:

- Reducción del número de cromosomas a la mitad.
- Recombinación genética, existe un intercambio de segmentos cromosómicos entre los cromosomas homólogos.

Las células somáticas (son todas las células de un organismo que no son células sexuales) en la especie humana tienen 46 cromosomas. Esos 46 cromosomas se encuentran distribuidos en 23 pares de cromosomas homólogos, 22 pares de cromosomas homólogos son autosomas (determinan características corporales como por ejemplo el color de los ojos). El par restante son los cromosomas sexuales (determinan el sexo de un individuo). Este par es homólogo en el sexo femenino (XX) y no es homólogo en el sexo masculino (XY)

Los cromosomas homólogos son dos versiones idénticas de cromosomas paternos y maternos, tienen la misma disposición de la secuencia de ADN de un extremo a otro y conviven en las células somáticas diploides. Definen el mismo rasgo corporal (ej. Color de los ojos).

La división meiótica comienza después de varias divisiones mitóticas de las células sexuales precursoras; espermatogonias y ovogonias. Estas células precursoras maduran y por estímulo hormonal inician el ciclo de división meiótica.

La meiosis consiste en dos divisiones celulares consecutivas con una sola duplicación del ADN. De manera que producen gametos (óvulos y espermatozoides) con la mitad del número de cromosomas y la mitad de ADN que se encuentran en las células precursoras.

Las dos divisiones son diferentes, en la primera división existen 2 fenómenos marcados duplicación de ADN y recombinación genética; en la segunda división no hay duplicación de ADN ni intercambio genético.

Las células del organismo tanto las células somáticas como las precursoras de las sexuales poseen 46 cromosomas s (simples) a este tipo de células se las llama diploide y de acuerdo a la cantidad de ADN se dice que presentan $2N$. Los ovocitos y espermatozoides son células haploides con 23 cromosomas s y su cantidad de ADN es N . Durante la división celular después de la duplicación del ADN en la fase S de la interfase, las células pueden considerarse tetrahaploides ya que tienen 46 cromosomas d (dobles) y su cantidad de ADN es $4N$. Como dijimos la cantidad de ADN que posee una célula se llama ploidía.

ETAPAS DE LA MEIOSIS

MEIOSIS I: contiene las mismas etapas que la mitosis, pero con características diferentes.

PROFASE I es larga con subdivisiones en 5 estadios, en esta etapa los cromosomas homólogos se asocian entre sí y forman tétradas, hay intercambio genético o crossingover de los cromosomas homólogos, desaparecen los nucléolos y la membrana nuclear, se separan los centríolos y se forma el huso mitótico.

Los estadios son:

- 1- Leptonema
- 2- Cigonema
- 3- Paquinema
- 4- Diplonema
- 5- Diacinesis. Figura 8

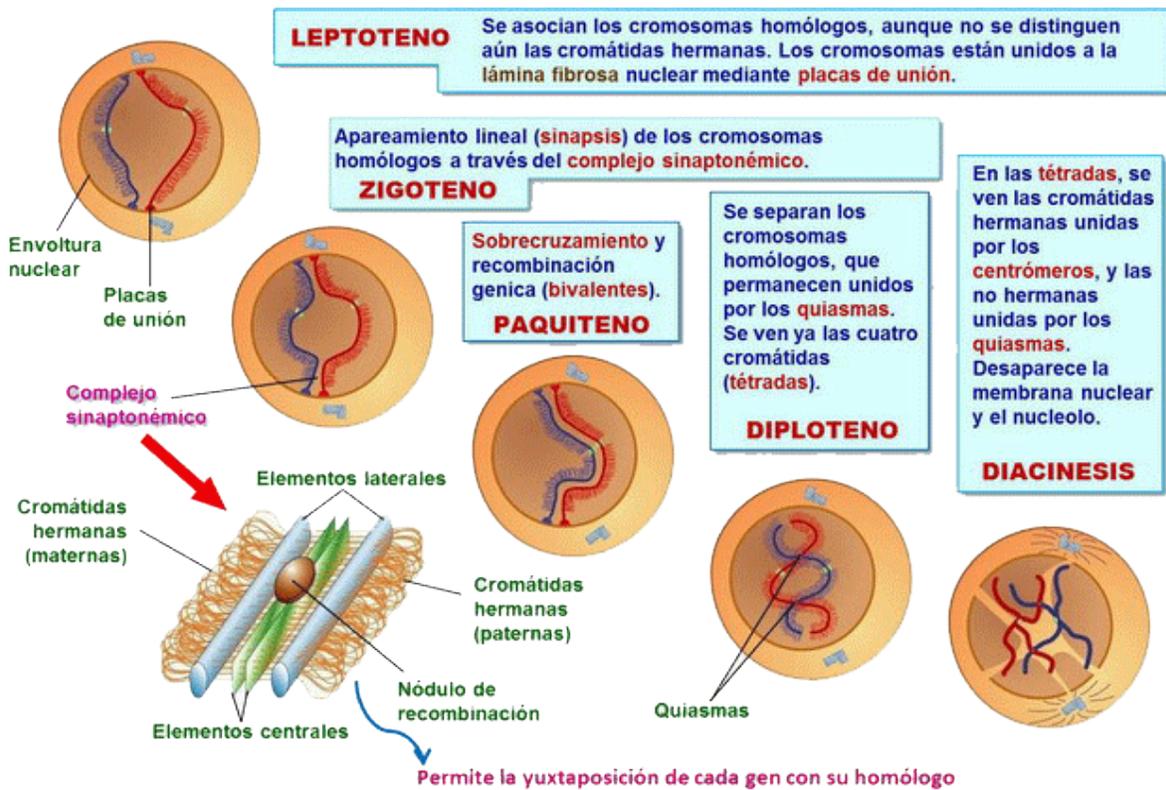


Figura 8: etapas de la profase I de la meiosis

1- LEPTONEMA

Los cromosomas son muy delgados, el núcleo aumenta de tamaño, los cromosomas se tornan visibles, las cromátidas están estrechamente unidas, los cromosomas están unidos a la envoltura nuclear. Figura 8

2- CIGONEMA

Los cromosomas homólogos se alinean entre sí mediante un procedimiento llamado sinapsis o apareamiento. En dicho apareamiento se forma una estructura llamada complejo sinaptonémico (figura 9), que puede comenzar en cualquier punto de los cromosomas. Es un apareamiento punto por punto en cada par de homólogos. Figura 8

El complejo sinaptonémico está formado por:

Dos componentes laterales formado por proteínas básicas y un componente central formado por ADN, sobre cada componente lateral se aplican las dos cromátidas hermanas, entre ambos componentes están los puentes formados por delgados filamentos que contienen ADN

Este complejo debe ser considerado como un armazón proteico que se forma para que tenga lugar el alineamiento y la recombinación de los homólogos.

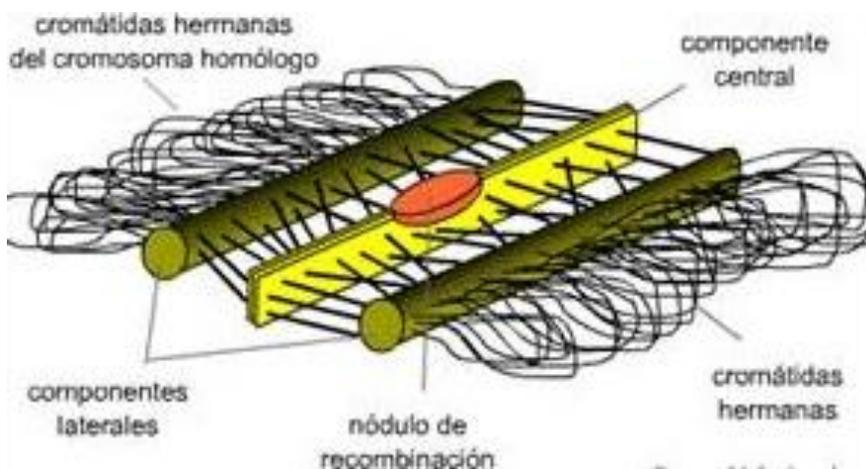


Figura 9. Esquema del complejo sinotónico

3- PAQUINEMA

Los cromosomas se acortan y se completa el apareamiento de los cromosomas homólogos y se forman las tétradas, se produce en esta etapa el intercambio genético de los segmentos de los cromosomas llamado recombinación genética o crossingover.

En este período el núcleo tiene 23 tétradas (4 cromátidas), cada cromátide se une por el centrómero, en cada tétrada hay 2 centrómeros uno por cada cromosoma d. (Figura 10)

A lo largo de los bivalentes aparece una sucesión de nódulos densos denominados **nódulos de recombinación** y es a ese nivel donde se produce la recombinación genética es el lugar encargado de reunir las cromátidas paternas y maternas.

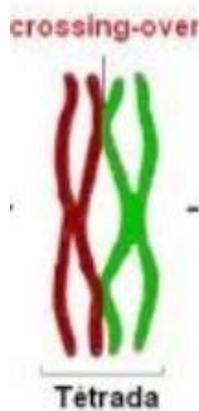


Figura 10. Esquema de una tétrada

4- DIPLONEMA

Durante este período (doble) los cromosomas homólogos comienzan a separarse, de modo que las cromátides de las tétradas se vuelven visibles y el complejo cinaptonémico se desintegra.

La separación no es completa ya que las cromátides homólogas permanecen conectadas en los puntos donde ha tenido lugar el intercambio. Tales conexiones se llaman **quiasmas**, el número de quiasmas es variable y sus ubicaciones coinciden con los nódulos de recombinación. Figura 8

5- DIACINESIS

Durante este período, la condensación de los cromosomas vuelve a acentuarse. Las tétradas se diluyen por todo en núcleo y el nucléolo desaparece.

Este breve período se asemeja a la profase tardía de la mitosis.

METAFASE I las tétradas se disponen en el plano ecuatorial de la célula, continúan exhibiendo los quiasmas. Figura 11

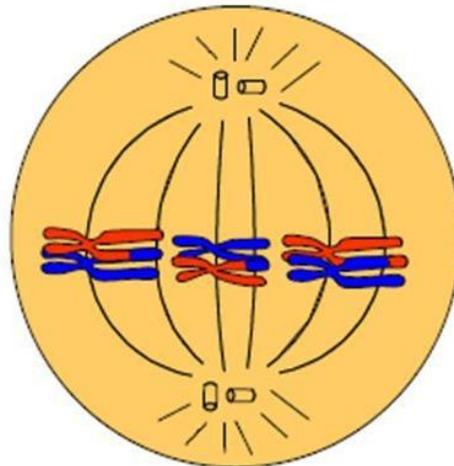


Figura 11. Metafase de la meiosis I

ANAFASE I los cinetocoros opuestos son traccionados hacia los polos, así cada tétrada se separa entre sí y se movilizan a direcciones opuestas. Ahora al estar separadas por completo los cromosomas homólogos y al haber habido intercambio genético, en las células hijas las 2 cromátides de cada cromosoma son mixtas con segmentos maternos y paternos. En esta fase no hay división del centrómero. Figura 12.

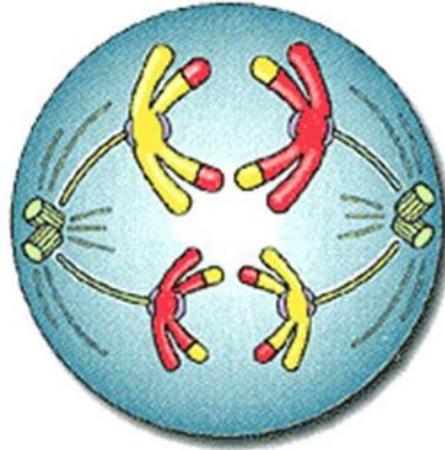


Figura 12. Esquema de la anafase de la meiosis I

TELOFASE I los grupos cromosómicos llegan a sus respectivos polos y en torno se forman las envolturas nucleares. Figura 13

Esta fase es seguida por la división del citoplasma y las 2 células hijas poseen 23 cromosomas d cada una. Pasan por un corto período de interfase en donde no hay replicación del ADN (no hay fase S).

En el varón el resultado de la Meiosis I es la formación de dos células hijas espermatoocitos II

En la mujer el reparto de la célula es desigual por lo tanto, se forman dos células hijas de muy distinto tamaño el ovocito II y un cuerpo polar (este desaparece).

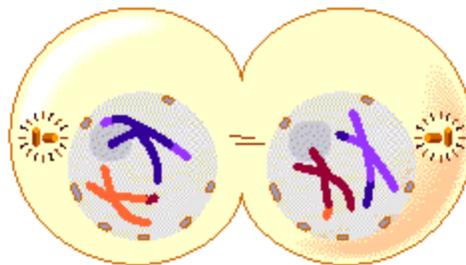


Figura 13. Esquema de la telofase de la meiosis I

Meiosis II

La meiosis II es análoga a una división mitótica. Hay que hacer la aclaración que a diferencia de la mitosis en la que se parte de 46 cromosomas d, en la meiosis II partimos de 23 cromosomas d. Con lo cual al dividirse el centrómero en la anafase, se originan 4 células hijas con 23 cromosomas s cada una. Figura 14

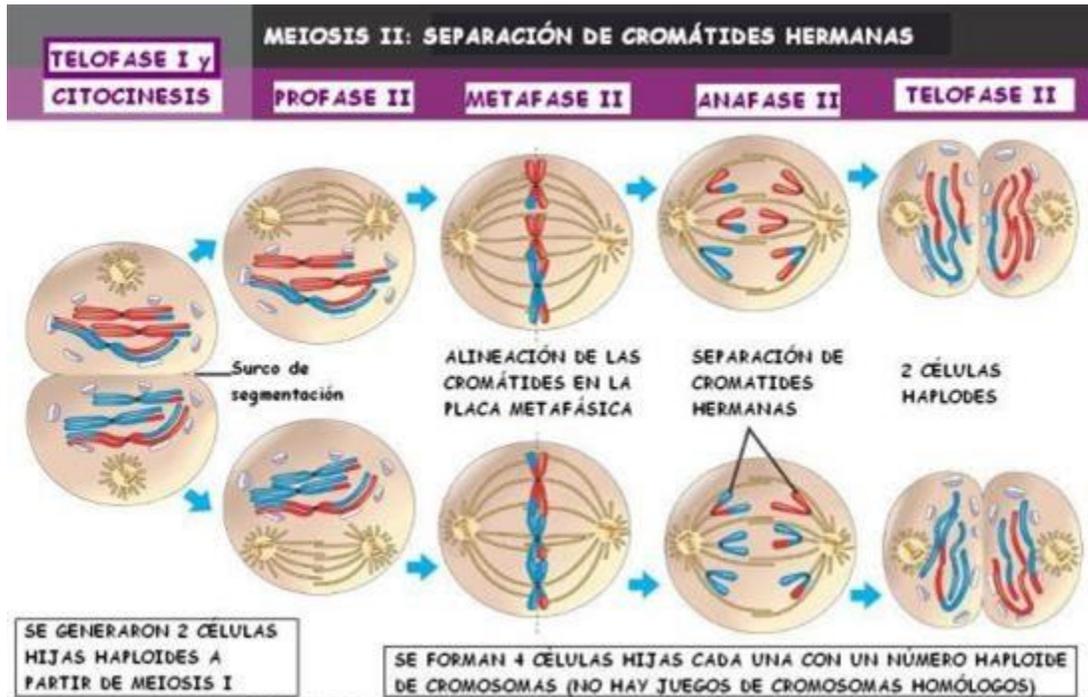


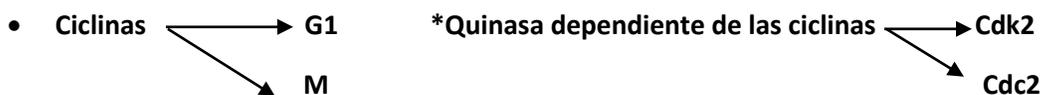
Figura 14. Esquema de la meiosis II.

Control del ciclo celular.

El ciclo celular está regulado por factores internos (complejos enzimáticos) y factores externos (condiciones del medio ambiente, señales extracelulares)

Factores Internos:

En el control de la división celular existen dos tipos de moléculas.



Fase S. El momento en el que la célula se va a dividir se denomina **punto de arranque**. En este momento la célula abandona la fase G1 e ingresa a la Fase S. Esto ocurre cuando la G1 (que aumenta su concentración) activa a Cdk2, al unirse forman el **Factor Promotor de la Fase S** que genera una serie de fosforilaciones que activan a enzimas que actúan en la replicación del ADN tales como la helicasa y la ADN polimerasa. Cuando la concentración de la ciclina G1 disminuye, el factor promotor de la fase S desaparece.

Fase G2. Durante la fase G2 antes de que la célula comience a dividirse se controlan:

- La replicación completa del ADN
- Reparación de las moléculas de ADN si es que estuvieran dañadas

Fase M. Durante la fase M la Ciclina M (que aumenta su concentración) activa a Cdc2, al unirse forman el **Factor Promotor de la mitosis** que genera una serie de fosforilaciones que activan a enzimas que activan regulan la estabilidad del citoesqueleto y como consecuencia producen:

*Desensamblaje del citoesqueleto.

*Aparición de los Microtúbulos mitóticos

*Desintegración de la lámina nuclear y de la carioteca

*Modificación de la relación del ADN con las Histonas y formación de los cromosomas.

Cuando la concentración de la ciclina M disminuye, el factor promotor de la mitosis desaparece. Esto ocurre durante la Anafase.

Complejo promotor de la Anafase (Ciclosoma): Este complejo favorece la degradación de la ciclina M y la destrucción de proteínas centroméricas que favorece la división de los centrómeros.

Cuando la célula alcanza un grado de diferenciación extremo sale del ciclo celular, es metabólicamente muy activa y pueden permanecer indefinidamente sin proliferar. Se dice entonces que la célula está en estado Go como por ejemplo la neurona y la fibra muscular. Suele decirse que el momento en que la célula toma la decisión de no dividirse se denomina **punto de restricción**.

Factores Externos.

Las células también tienen la capacidad de recibir señales provenientes de otras células que las inducen a dividirse. Si la señal viene de una célula vecina la estimulación se denomina paracrina. Si la señal se origina en una célula lejana la estimulación se llama endocrina.

Los factores externos actúan en el punto de arranque. Se unen a un receptor, producen un cambio en el receptor que induce a la síntesis de ciclinas. Entre estos factores están los factores de crecimiento y las hormonas entre otros.

Organitos no membranosos

Los organitos no membranosos se denominan de esa manera porque no están rodeados por membrana trilaminar. Comprenden a los ribosomas, las inclusiones citoplasmáticas y a los elementos que componen el citoesqueleto.

A. Ribosomas.

Los ribosomas son pequeñas estructuras distribuidas por el citoplasma de todas las células y concentradas particularmente en ciertos lugares como el retículo endoplasmático de superficie rugosa y dentro de las mitocondrias. Su función esencial es la de ser el asiento o el sitio donde se sintetizan las proteínas celulares. Están compuestas por proteínas ribosomales sintetizadas en el citosol y ácido ribonucleico (ARN), que se sintetiza en el nucleolo.

Aunque los ribosomas son basófilos por el contenido de ARN, en la mayoría de los casos no bastan para producir basofilia manifiesta en el citoplasma de las células. Sin embargo en circunstancias especiales hay suficientes ribosomas libres en el citoplasma de algunas células para tomarlo basófilo en cortes coloreados con hematoxilina y eosina, como por ejemplo en el eritroblasto basófilo.

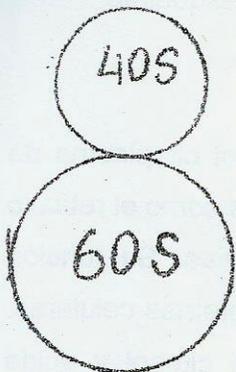
Cada ribosoma está compuesto por una subunidad grande (con un índice de sedimentación de 60S), y otra pequeña (con un índice de sedimentación de 40S), que se unen en forma separada en el citoplasma. Estas dos subunidades se unen posteriormente con un filamento de ARN mensajero (que es otro tipo de ácido ribonucleico, cuya función se explicará en detalle cuando tratemos el tema de síntesis de proteínas) para formar ribosomas activos. Los ribosomas se forman en el momento que comienza la síntesis de proteínas.

Los ribosomas se encuentran en el citoplasma unidos por un filamento de ARN mensajero formando lo que se llama *polirribosomas* o *plisomas* , estos polirribosomas pueden estar libres en el citoplasma o bien adheridos a la membrana del retículo endoplasmático de superficie rugosa.

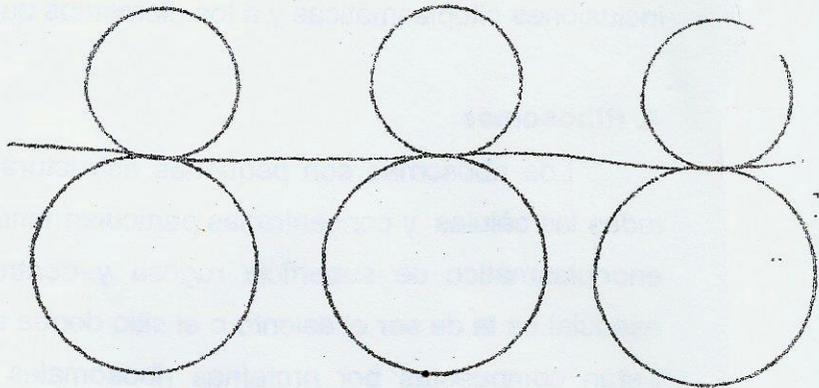
Los polirribosomas libres participan en la síntesis de proteínas que permanecen dentro de la célula, por ejemplo la tubulina de los microtubulos, la actina G de los filamentos de actina y la hemoglobina de los glóbulos rojos.

Los plirribosomas que están adheridos a la membrana del retículo endoplasmático de superficie rugosa sintetizan proteínas que la célula secreta y se

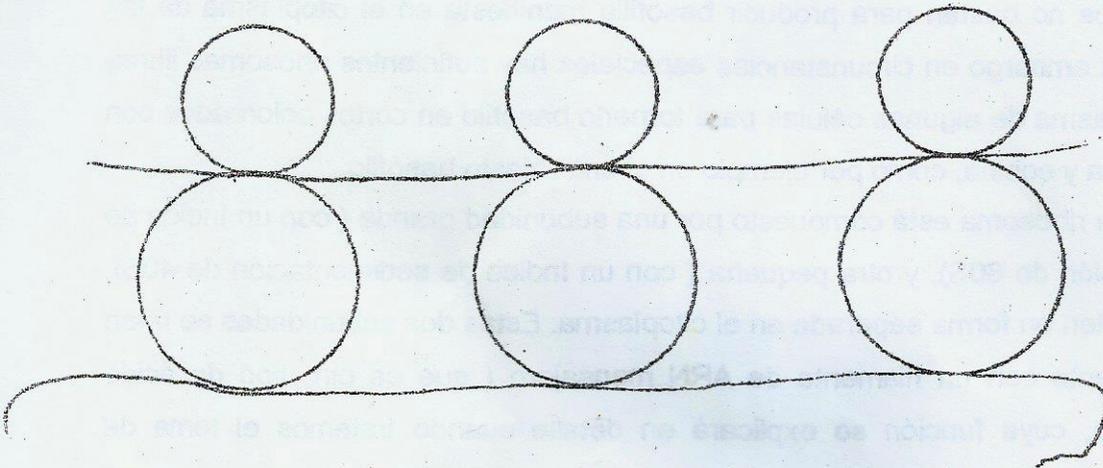
usan en otras partes del cuerpo, por lo que se llaman proteínas de exportación, por ejemplo la amilasa salival.



Ribosoma



Polirribosoma o polisoma libre



Polirribosoma o polisoma adherido a la membrana del retículo endoplasmático de superficie rugosa.

B. Citoesqueleto.

El citoesqueleto es un armazón protéico filamentososo distribuido por todo el citosol. Está formado por tres tipos de filamentos: los filamentos *intermedios*, los *microtúbulos* y los filamentos de *actina* y un conjunto de proteínas accesorias clasificadas como *reguladoras*, *ligadoras* y *motoras*.

Las proteínas reguladoras controlan los procesos de alargamiento y acortamiento de los filamentos principales. Las proteínas ligadoras conectan los filamentos entre sí y con otros componentes celulares. Las proteínas motoras sirven para trasladar macromoléculas y orgánoides de un punto a otro del citoplasma y participan también en los mecanismos de deslizamiento de un filamento con respecto a otro lo que constituye la base de la motilidad celular.

El citoesqueleto es el responsable de la forma de la célula.

Filamentos intermedios. (10nm)

Se llaman intermedios porque tienen un diámetro menor que el de los microtúbulos y mayor que el de los filamentos de actina.

Aunque hay distintos tipos de filamentos intermedios, todos tienen la misma organización estructural y están formados por polímeros lineales. Cada monómero que forma el polímero está formado por una proteína fibrosa (a diferencia de los monómeros de los microtubúlos y los filamentos de actina que tienen una estructura globular).

Monómero

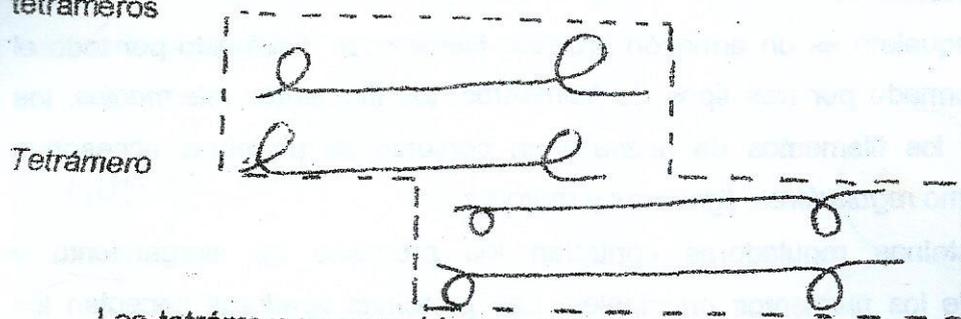


Cada monómero se combina lado a lado con otro monómero y forman dímeros

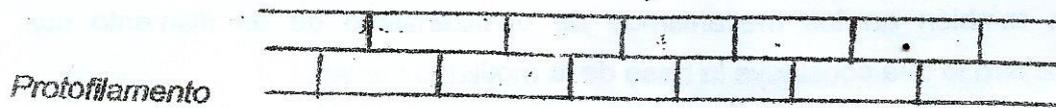
Dímero



Los dímeros vuelven a combinarse entre sí en forma desfasada y forman tetrámeros



Los tetrámeros se combinan entre sí por sus extremos y forman estructuras lineales que se denominan *protofilamentos*.



Ocho protofilamentos se adosan por sus flancos para formar un tubo de 10nm de espesor.

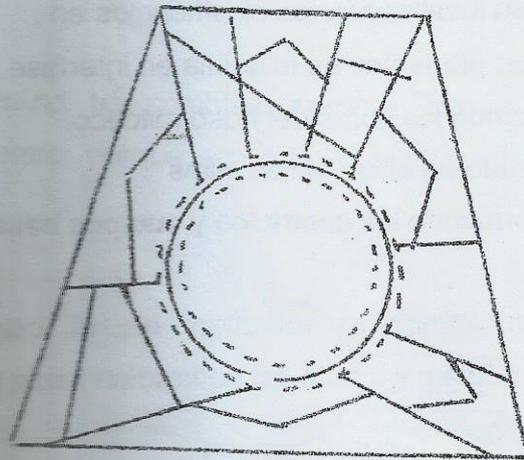


Todos los filamentos intermedios tienen la misma estructura, sin embargo la composición química de los monómeros es diversa, lo que da lugar a seis tipos de filamentos denominados:

- + Laminofilamentos
- + Filamentos de queratina
- + Filamentos de vimentina
- + Filamentos de desmina
- + Neurofilamentos
- + Filamentos gliales

Estos filamentos forman redes que conectan la membrana plasmática con la envoltura nuclear, alrededor de la que forman una malla continua. Una malla semejante se halla dentro del núcleo sobre la cara interna de la membrana nuclear.

La función de los filamentos intermedios es el mantenimiento de la forma celular y brindar resistencia mecánica a la estructura celular.



Distribución de los filamentos intermedios en núcleo y citoplasma

Laminofilamentos: forman una malla aplanada apoyada sobre la superficie interna de la membrana nuclear, se denomina lamina nuclear y es la responsable de la forma y resistencia de la membrana nuclear. Son los únicos tipos de filamentos intermedios que no se localizan en el citosol.

Filamentos de queratina: también llamados tonofilamentos, se encuentran en las células epiteliales asociadas a desmosomas y hemidesmosomas, y forman una red filamentosa que le confiere al epitelio una resistencia mecánica elevada. La proteína ligadora *filagrina* une a los filamentos de queratina donde estos se entrecruzan.

Filamentos de vimentina: son comunes en las células embrionarias. En el organismo adulto se localizan en células de origen mesodérmico como los fibroblastos. Están asociados a una proteína ligadora que es la *plactina*.

Filamentos de desmina: se encuentran en las células musculares ligando a las miofibrillas por sus lados. Están asociados a una proteína ligadora que es la *sinamina*.

Neurofilamentos: se encuentran en las dendritas y el axón de las células nerviosas formando una red tridimensional que le confiere a estas estructuras alta resistencia.

Filamentos gliales: se encuentran en el citoplasma de los astrocitos y células de schwann.

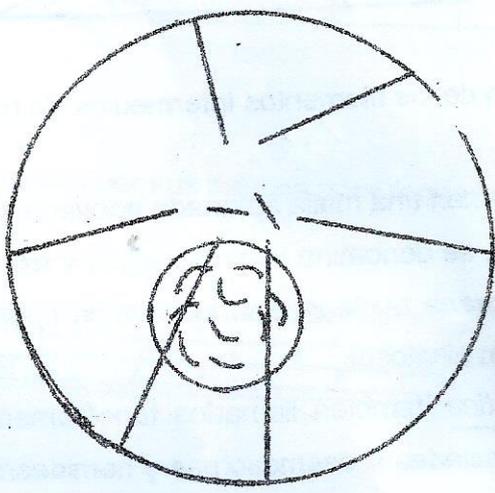
Microtúbulos.

Están presentes en el citoplasma de casi todas las células. Tienen la forma de un cilindro hueco con un diámetro de 25 nm.

De acuerdo a su localización los clasificamos en :

- + Citoplasmáticos: presentes en la célula en interfase.
- + Mitóticos: formando las fibras del huso mitótico.
- + Ciliares: localizado en el eje de las cilia
- + Centriolares: formando los centriolos y cuerpos basales de cilios y flagelos.

Microtúbulos Citoplasmáticos: se originan en el centrosoma, que es una estructura cercana al núcleo, y desde allí se irradian hacia la membrana celular.



Distribución de los microtúbulos en el citoplasma.

El centrosoma, también llamado centro organizador de microtúbulos está formado por dos centriolos y una sustancia amorfa que los rodea: la matriz centrosómica en la que se encuentra una proteína reguladora llamada *γ tubulina*.

Los microtúbulos están formados por una proteína globular llamada tubulina, de la que existen fundamentalmente dos tipos: la *α tubulina* y la *β tubulina*

γ

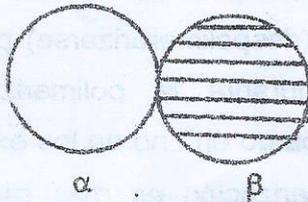


α tubulina



β tubulina

La α tubulina se combina siempre con la β tubulina formando un heterodímero (*hetero*: porque son tubulinas diferentes, *dímero*: por que son dos tubulinas).



Varios heterodímeros pueden asociarse por sus extremos libres y por sus flancos.

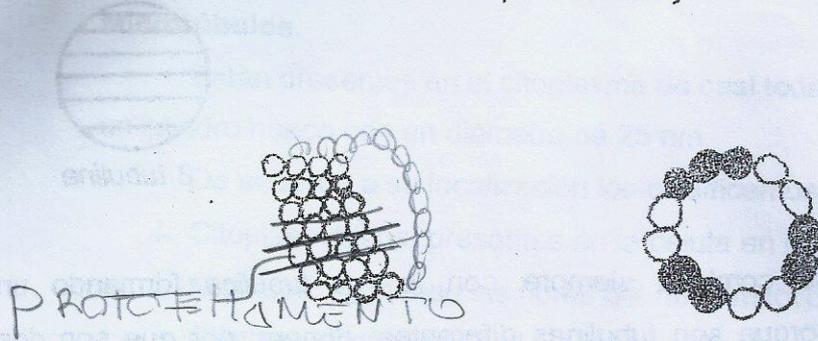
Combinación a extremos libres



Combinación por flancos



Esta forma de asociación hacen que se unan y cierren en círculo.



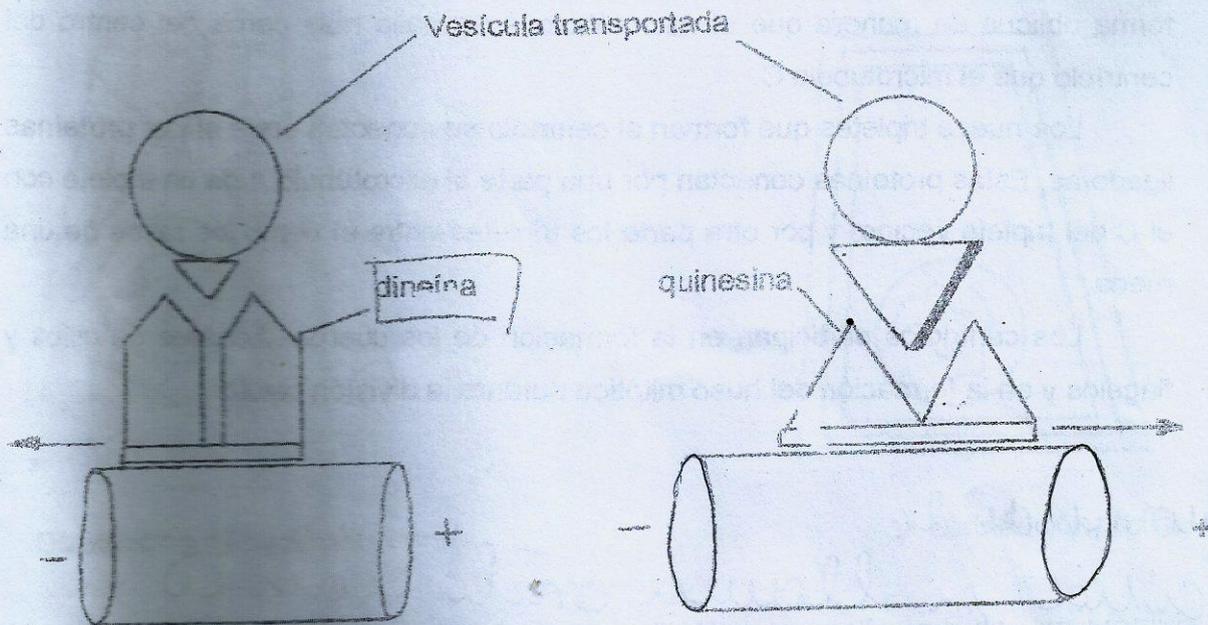
Los microtúbulos están polarizados. Los heterodímeros pueden agregarse (polimerizarse) o retirarse (despolimerizarse) por ambos extremos, con lo cual el microtúbulo se alarga durante la polimerización y se acorta durante la despolimerización. Sin embargo en uno de los extremos, al que se denomina (+), la polimerización y despolimerización es más rápida que en el otro extremo del microtúbulo, al que se denomina (-). El extremo (-) se encuentra siempre en el centrosoma.

Los microtúbulos son estructuras dinámicas, permanentemente se forman nuevos, algunos se alargan y otros se acortan. Para su formación las α y β tubulinas que se encuentran libres en el citoplasma llegan hasta el centrosoma donde se nuclean formando un anillo de 13 tubulinas.



El nucleamiento de estas 13 tubulinas está aparentemente influenciado por la proteína reguladora y tubulina. El crecimiento ulterior del microtúbulo se realiza por su extremo (+) al polimerizarse nuevas tubulinas provenientes del citosol. Este es un proceso en el que se consume energía, la que se origina de la guanosina trifosfato (GTP).

Función: constituyen vías de transporte por el que se movilizan macromoléculas y organoides dentro del citoplasma. En este mecanismo de transporte intervienen además dos proteínas motoras: la quinasina que se desliza hacia el extremo (+) y la dineína que lo hace hacia el extremo (-) del microtúbulo.



Esto ocurre por ejemplo en los axones donde la quinasina conducen elementos desde el cuerpo celular hasta el terminal axónico y la dineína lo hacen en el sentido contrario. Estos procesos consumen energía que se obtiene del adenosin trifosfato (ATP).

Entre otras funciones los microtúbulos contribuyen al mantenimiento de la forma celular y a conservar la posición de los organoides dentro de la célula, lo que determina la polaridad celular.

Microtúbulos mitóticos: en las células en mitosis y meiosis hay dos centrosomas, y los microtúbulos citoplasmáticos de la interfase son reemplazados por los microtúbulos mitóticos, que constituyen las fibras del huso mitótico.

La característica fundamental de los microtubulos mitóticos es que se polimerizan y despolimerizan por sus extremos (+) y (-) con la misma velocidad.

Microtubulos ciliares: son elementos estructurales de cilias y flagelos.

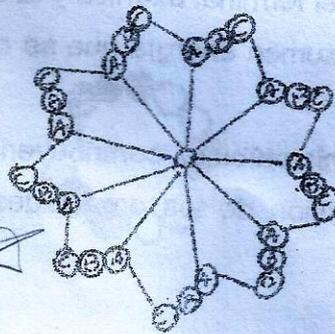
Microtubulos centriolares y centriolos: forman a los centriolos y a los cuerpos basales de cilias y flagelos.

Los centriolos son cilindros huecos que miden $0,2\mu\text{m}$ de ancho por $0,4\mu\text{m}$ de largo. La pared del centriolo está formada por nueve tripletes de microtubulos. Los microtubulos de cada triplete se denominan A, B y C, estos tripletes se disponen en forma oblicua de manera que el microtubulo A se halla mas cerca del centro del centriolo que el microtubulo C.

Los nueve tripletes que forman al centriolo se conectan entre si por proteínas ligadoras. Estas proteínas conectan por una parte al microtubulo A de un triplete con el C del triplete vecino, y por otra parte los tripletes entre si como los rayos de una rueda.

Los centriolos participan en la formación de los cuerpos basales de cilios y flagelos y en la formación del huso mitótico durante la división celular.

La parte de la cilia se llama meta centriolo
 Avance rapido, retroceso lento

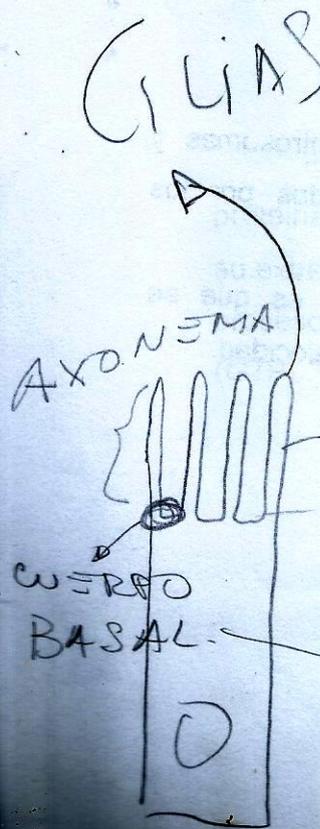


Esquema de un corte transversal de un centriolo

cilia \times 9 dupletos de microtubulos
 + 2 microtubulos centrales

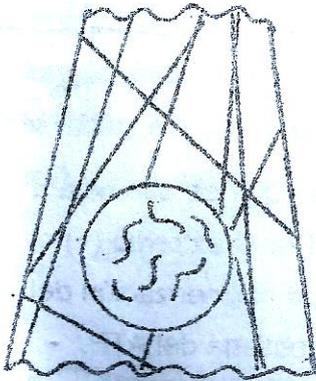
10

\circ = ESTRUCTURA QUE
 ES EL CENTRIOLO

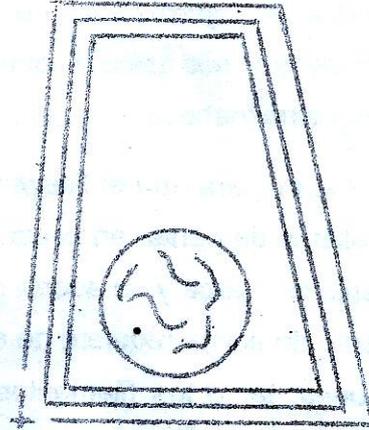


Filamentos de actina.

Tienen un diámetro de 8nm y se los encuentra formando haces. De acuerdo a su distribución celular los filamentos de actina pueden ser *transcelulares* (atraviesan el citoplasma en todas las direcciones) y *corticales* (ubicados inmediatamente por debajo de la membrana plasmática).



Distribución transcelular



Distribución cortical

Los filamentos de actina están constituidos por polímeros de una proteína globular denominada *actina G*.



Actina G

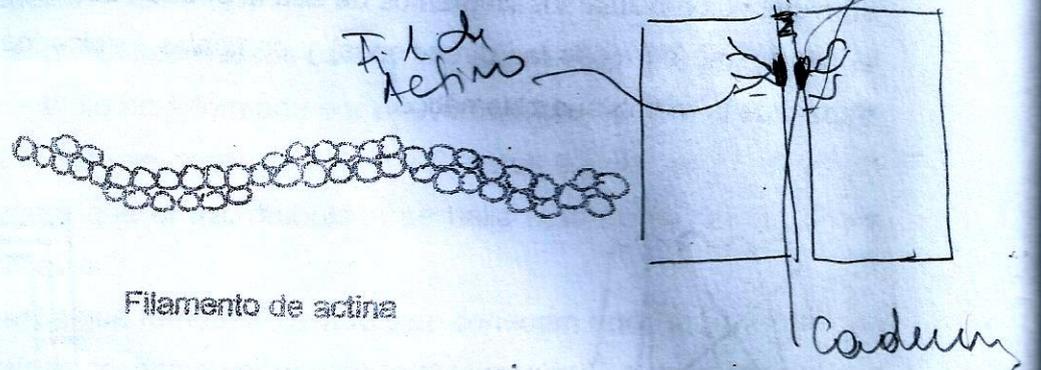
Cada filamento de actina comienza a formarse a partir de un núcleo de tres monómeros de actina G que constituyen un trimero.

Nucleación



Trimero

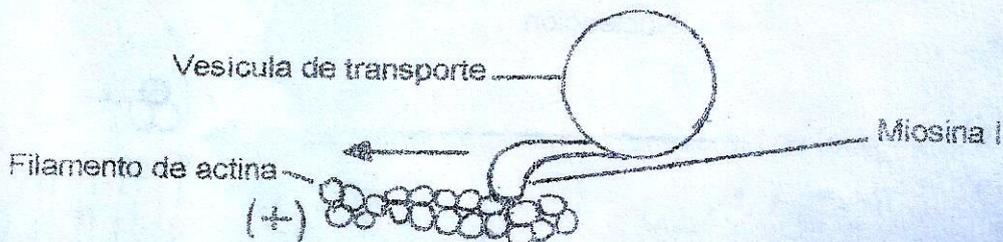
El alargamiento del núcleo originario se produce con el agregado de nuevos monómeros en ambos extremos



De manera que el filamento de actina tiene una estructura que se asemeja a dos collares de perlas enrollados con un extremo (+) y otro (-). Por el extremo (+) el filamento se alarga y se acorta mas rapidamente que por el(-). La polimerización del filamento de actina requiere de energía, esa energía la célula la obtiene del ATP.

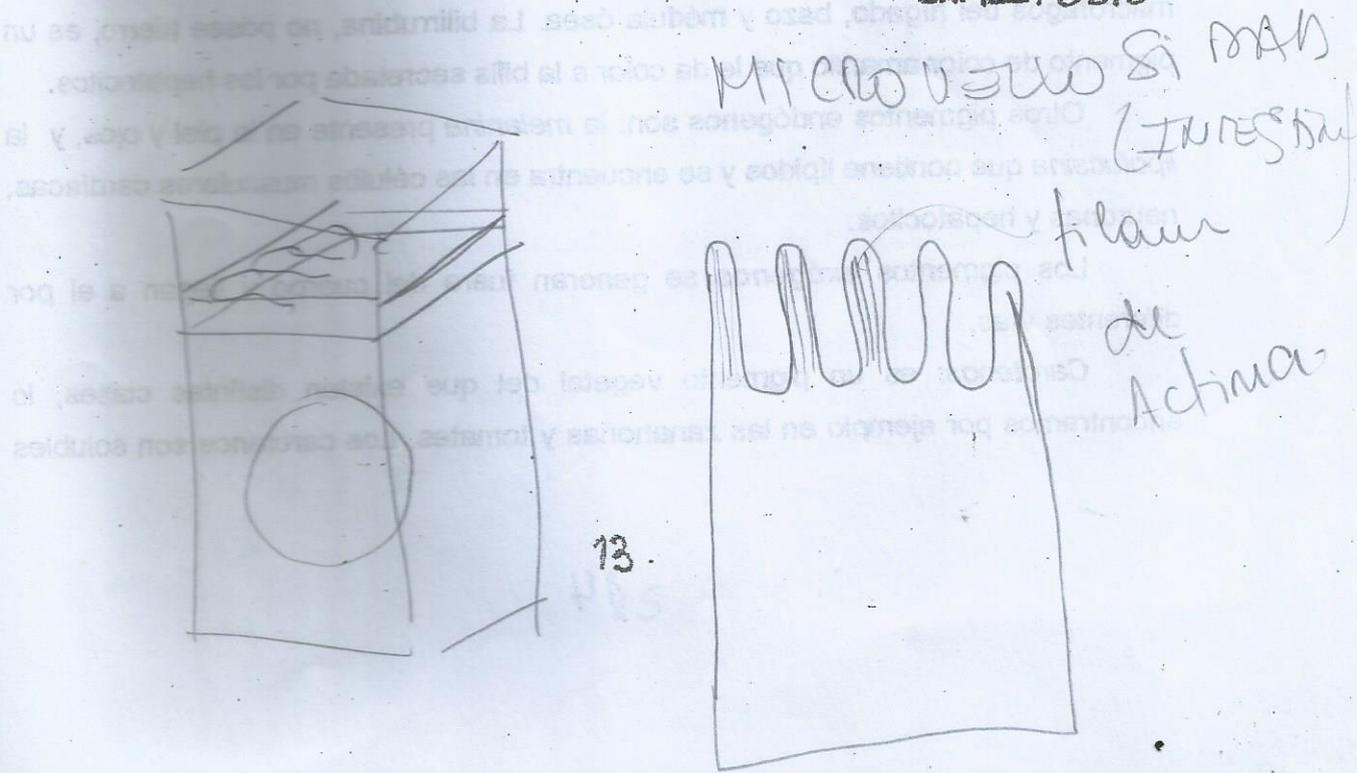
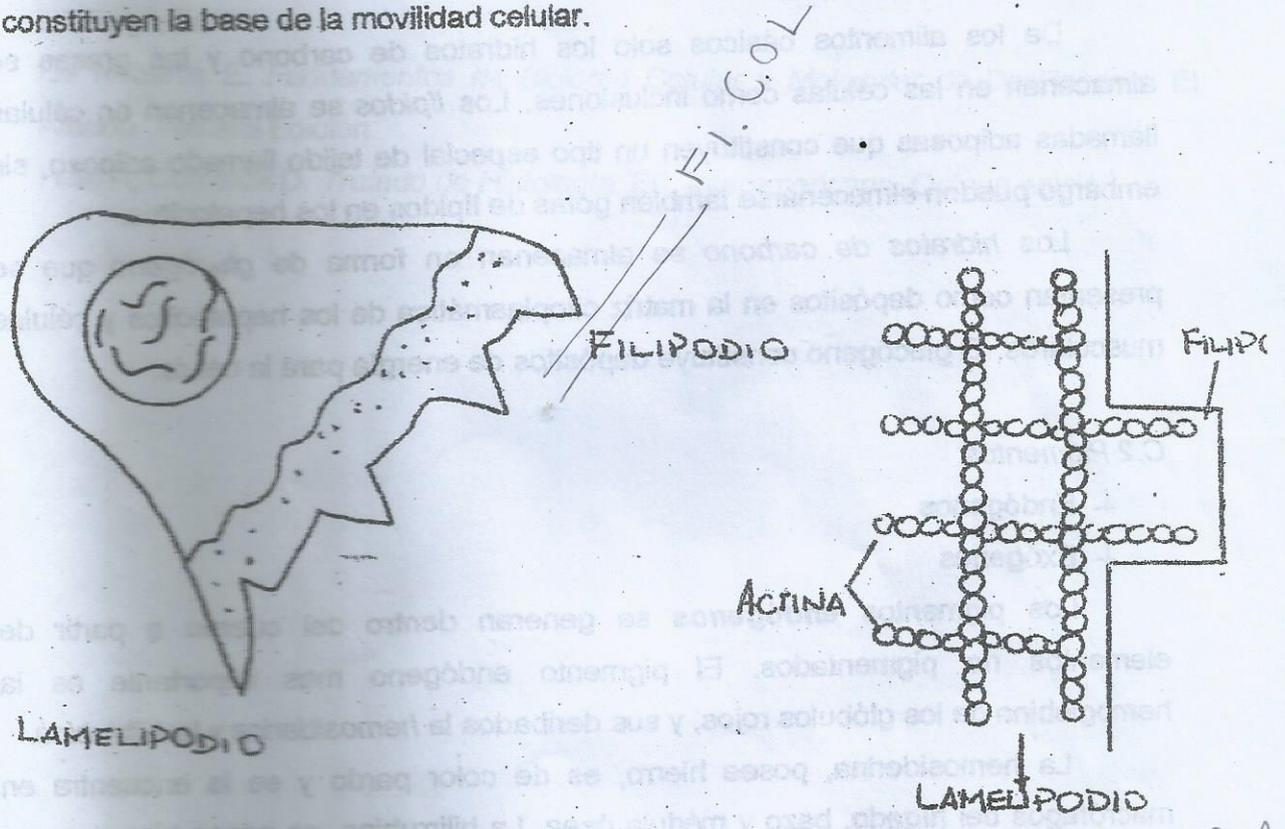
Funciones: tanto los filamentos transcelulares como los corticales contribuyen al mantenimiento de la forma celular. En las células epiteliales los filamentos de actina corticales se unen entre sí y a la membrana plasmática mediante la proteína *fodrina*. Son también constituyentes de los complejos de unión entre las células epiteliales, en las cuales componen una especie de anillo que rodea a las células y en donde los filamentos de actina se unen a proteínas de la membrana celular que reciben el nombre de cadherinas, por medio de proteínas ligadoras como por ejemplo la *catenina*, permitiendo de esta manera una unión intercelular fuerte que le otorga resistencia tensil al tejido epitelial.

Los filamentos de actina transcelulares constituyen además verdaderas vías de transporte de organelas, para cumplir con esa función necesitan de una proteína motora: la *miosina I*. Estructuralmente la miosina I consta de una cola y una cabeza, la cola de esta proteína se ancla a la membrana de por ejemplo una vesícula, mientras que su cabeza se fija intermitentemente al filamento de actina sobre el que se desliza hacia su extremo (+).



Los filamentos de actina también participan en la estructura de los contactos focales, a través de los cuales las células se unen a componentes de la matriz extracelular.

En la motilidad celular los filamentos de actina corticales tienen un papel protagónico, estos filamentos se modifican y polimerizan en forma de andamios, de manera que la célula emite prolongaciones en dirección al futuro movimiento, esas prolongaciones se llaman *lamelipodios* y *filopodios*, en el extremo de estas prolongaciones los filamentos de actina establecen contactos focales con elementos de la matriz extracelular y experimentan periodos de crecimiento y acortamiento que constituyen la base de la movilidad celular.



C. Inclusiones citoplasmáticas.

Cuando ciertas moléculas se acumulan en el citosol en cantidades importantes, forman estructuras visibles al microscopio que carecen de membrana y son de carácter transitorio para la célula, se las llama inclusiones citoplasmáticas y pueden ser:

C.1 Depósito de alimentos:

- + Lípidos
- + Hidratos de Carbono.

De los alimentos básicos solo los hidratos de carbono y las grasas se almacenan en las células como inclusiones. Los *lípidos* se almacenan en células llamadas adiposas que constituyen un tipo especial de tejido llamado adiposo, sin embargo pueden almacenarse también gotas de lípidos en los hepatocitos.

Los *hidratos de carbono* se almacenan en forma de *glucógeno* que se presentan como depósitos en la matriz citoplasmática de los hepatocitos y células musculares. El glucógeno constituye depósitos de energía para la célula.

C.2 Pigmentos:

- + Endógenos
- + Exógenos

Los pigmentos *endógenos* se generan dentro del cuerpo a partir de elementos no pigmentados. El pigmento endógeno más importante es la hemoglobina de los glóbulos rojos, y sus derivados la *hemosiderina* y la *bilirrubina*.

La *hemosiderina*, posee hierro, es de color pardo y se la encuentra en macrófagos del hígado, bazo y médula ósea. La *bilirrubina*, no posee hierro, es un pigmento de color amarillo que le da color a la bilis secretada por los hepatocitos.

Otros pigmentos endógenos son: la *melanina* presente en la piel y ojos, y la *lipofucsina* que contiene lípidos y se encuentra en las células musculares cardíacas, neuronas y hepatocitos.

Los pigmentos *exógenos* se generan fuera del cuerpo y llegan a él por diferentes vías.

Carotenos: es un pigmento vegetal del que existen distintas clases, lo encontramos por ejemplo en las zanahorias y tomates. Los carotenos son solubles

en lípidos por lo que una vez ingeridos se depositan en los tejidos corporales que tienen grasa como por ejemplo el tejido celular subcutáneo.

Polvo de carbón: se incorporan al cuerpo por la respiración, en los pulmones son captados por los macrófagos pulmonares. La pigmentación de este tipo es patológica.

Minerales: la *plata* aplicada a la superficie corporal para tratar algunas enfermedades puede provocar pigmentación gris. El *plomo* puede absorberse y depositarse en los tejidos gingivales, produciendo una línea azul en las encías.

Bibliografía.

De Robertis E. *Fundamentos de Biología Celular y Molecular de De Robertis*. El Ateneo. Tercera Edición.

Ham A, Cormack D. *Tratado de Histología*. Ed. Interamericana. Octava edición.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMÁN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÁTEDRA DE:

**CITOLOGÍA, HISTOLOGÍA Y
EMBRIOLOGÍA GRAL. Y DENTARIA**

MÓDULO 2.

MEMBRANA PLASMÁTICA.

MARZO 2020

MEMBRANA

A pesar de que el objeto de nuestro estudio es la membrana celular, estableceremos el concepto de membrana en términos generales: **membrana es toda superficie que separa dos medios entre sí**. En una célula la barrera que separa a la célula del medio extracelular y regula el intercambio es la membrana plasmática.

Clasificación de las membranas

Las membranas pueden clasificarse teniendo en cuenta su:

- ✓ Actividad
- ✓ Permeabilidad

Según su *actividad* se clasifican en:

- a- **Activas**: Son las que realizan diferentes procesos consumiendo energía metabólica
- b- **Pasivas o inertes**: el intercambio se lleva a cabo mediante procesos que no insumen energía metabólica.

Según su *permeabilidad* se clasifican en:

- a- **Impermeables**: No permiten el paso de soluto ni de solvente de soluciones verdaderas Ej. El Plástico
- b- **Semipermeables**: Estas pueden ser:
 - ✓ **Semipermeables puras**: Dejan pasar el solvente de soluciones verdaderas Ej. Colodión
 - ✓ **Semipermeables selectivas**: permiten el paso del soluto de algunas soluciones verdaderas pero no en solución coloidal Ej. Membrana plasmática
- c- **Permeables**: Permiten el paso de soluciones verdaderas. Ej. Vejiga

Membrana plasmática

En la célula existe un flujo bidireccional de sustancias, es decir la entrada de productos útiles y la salida de desechos y la membrana plasmática es la encargada de regular este intercambio. Su estructura básica es similar a las demás membranas de la célula las cuales envuelven a los orgánulos del sistema de endomembranas incluida la envoltura nuclear. A este concepto se denomina "*unidad de membrana*".

Presenta las siguientes **características**:

- **La membrana delimita** el territorio de la célula y controla el contenido químico de la célula.
- **La membrana plasmática representa el límite** entre el medio extracelular y el intracelular. Es de gran importancia para los organismos, ya que a través de ella se transmiten mensajes que permiten a las células realizar numerosas funciones.
- **Es tan fina que no se puede observar con el microscopio óptico**, siendo sólo visible con el microscopio electrónico.

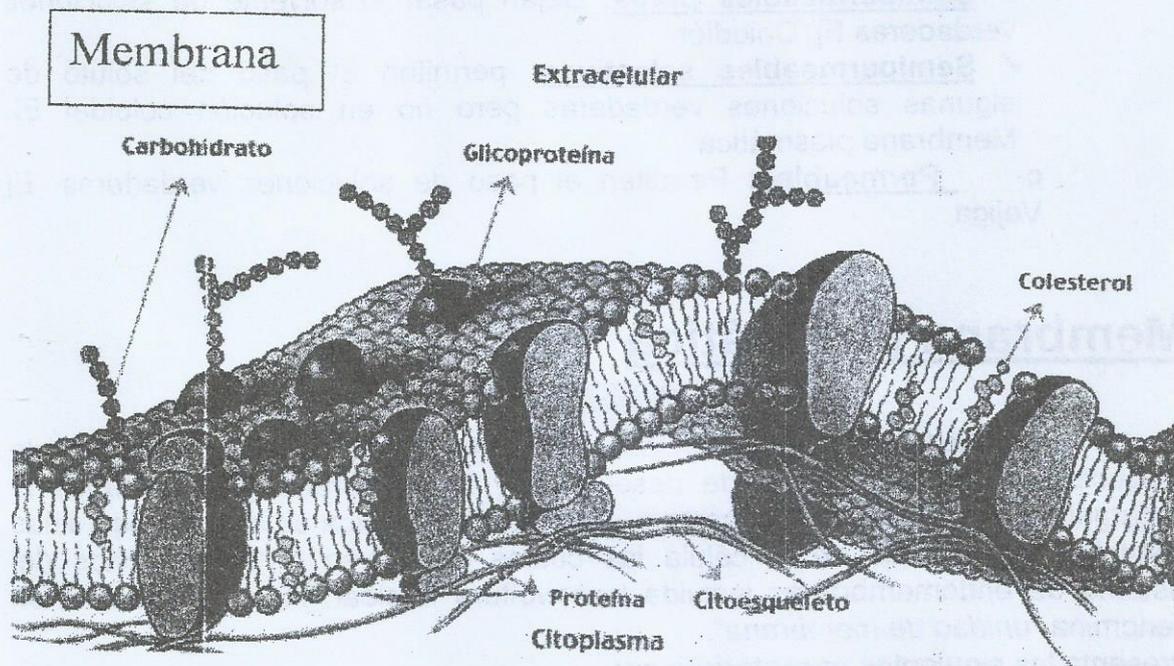
- **Es una estructura continua que rodea a la célula.** Por un lado está en contacto con el citoplasma (medio interno) y, por el otro, con el medio extracelular que representa el medio externo.
- **Contiene receptores específicos** que permiten a la célula interactuar con mensajeros químicos y emitir la respuesta adecuada.
- **Constituyen verdaderas barreras de permeabilidad selectiva** controlando el pasaje de iones y moléculas pequeñas impidiendo el intercambio indiscriminado de los componentes de los orgánulos entre sí y de los componentes extracelulares y la célula. Permite la formación de vesículas intracelulares para la circulación de sustancias por el citoplasma
- **Provee el soporte físico para la actividad de enzimas** que se encuentran en ella

Composición Química

En la composición química de la membrana entran a formar parte

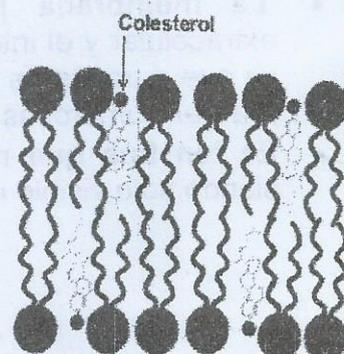
- Lípidos,
- Proteínas e
- Hidratos de Carbono

En proporciones aproximadas de 40%, 50% y 10%, respectivamente.



Lípidos

En la membrana de la célula eucariota encontramos tres tipos de lípidos: fosfolípidos, glucolípidos y colesterol.



Alrededor del 50% de estos son **fosfolípidos** (lípidos que contienen fósforo Ej. la lecitina y la esfingomielina) Todos tienen carácter **anfipático**; es decir que tienen un doble comportamiento, parte de la molécula es hidrófila y parte de la molécula es hidrófoba por lo que cuando se encuentran en un medio acuoso se orientan formando una **bicapa lipídica**. Poseen un extremo polar hidrofílico, la **cabeza** (formada por un fosfato de un compuesto nitrogenado (colina o etanolamina) y se mezcla bien con el agua) y un extremo hidrofobo no polar compuestos por dos cadenas de ácidos grasos, la **cola**. La composición de la capa interna y externa de lípidos no es la misma, dependiendo de la presencia de proteínas que requieren unirse a determinados fosfolípidos. Estos reencuentran densamente empaquetados alrededor de las moléculas de proteínas contribuyendo en algunos casos a su anclaje. Los **glucolípidos** (5% de los lípidos de membrana) son también anfipáticos y se encuentran sólo en la parte extracelular de la membrana. Son importantes para mantener la adhesión entre las células y tejidos y pueden contribuir a la comunicación y reconocimiento entre células. Son el blanco de ciertas toxinas bacterianas. Uno de los más importantes glicolípidos de membrana es el **galactocerebrósido**, uno de los principales componentes de la **mielina**, el aislamiento lipídico de las fibras nerviosas.

El **colesterol** es un componente importante de las membranas. Se encuentra embebido en el área hidrofóbica de la misma. Su presencia proporciona estabilidad a las membranas al interactuar con las colas de la bicapa lipídica y contribuye a su fluidez evitando que las "colas" se "empaqueten" y vuelvan más rígidas a las membranas (este efecto se observa sobre todo a bajas temperaturas)

Los lípidos de la membrana plasmática no son una estructura estática, sus componentes tienen posibilidades de **movimiento**, lo que le proporciona una cierta fluidez.

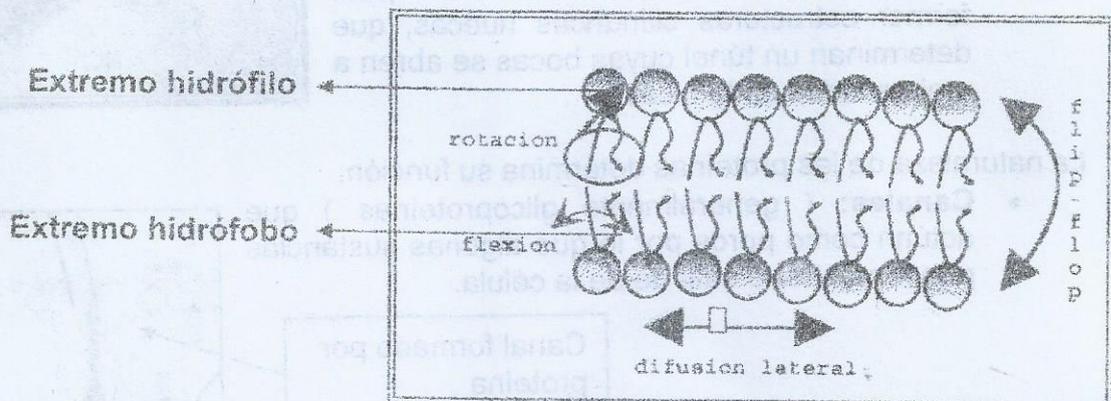
Los movimientos que pueden realizar los lípidos son:

De rotación: es como si girara la molécula en torno a su eje. Es muy frecuente y el responsable en parte de los otros movimientos.

De difusión lateral: las moléculas se difunden de manera lateral dentro de la misma capa. Es el movimiento más frecuente.

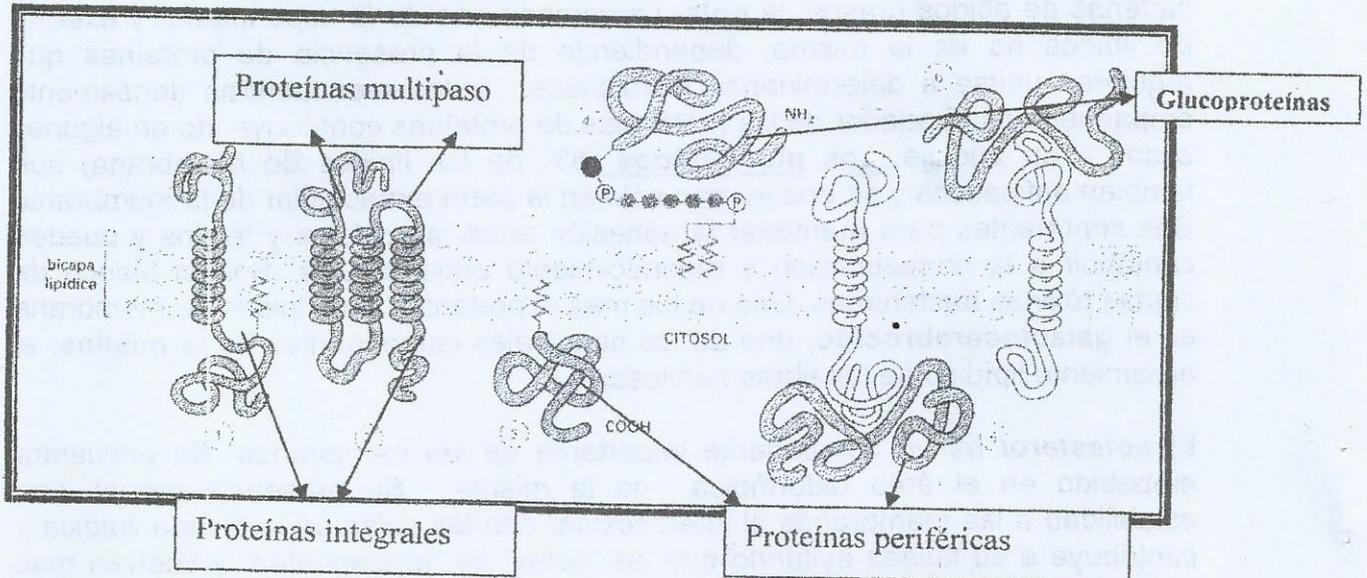
De flip-flop: es el movimiento de la molécula lipídica de una monocapa a la otra gracias a unas enzimas llamadas **flipasas**. Es el movimiento menos frecuente, por ser energéticamente más desfavorable.

De flexión: son los movimientos producidos por las colas hidrofobas de los fosfolípidos.



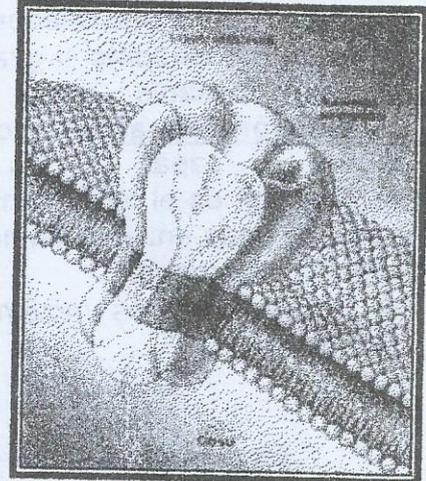
Proteínas

Las membranas celulares poseen importantes cantidades de proteínas: Son los componentes que desempeñan funciones específicas (transporte, comunicación, Función de bomba, Portadoras, Conductoras, Enzimáticas, Productoras de anticuerpos etc.)



Al igual que los lípidos las proteínas pueden girar alrededor de su eje y muchas de ellas pueden desplazarse lateralmente (difusión lateral) por la membrana. Las proteínas de las membranas se clasifican en:

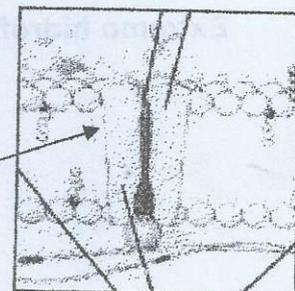
- **Proteínas integrales:** Se hallan empotradas en las membranas entre los lípidos a los que están unidas íntimamente. Algunas se encuentran solo desde la zona hidrofóbica de los lípidos hasta alguna de las caras de la membrana por donde emergen. Otras suelen atravesar totalmente la bicapa lipídica una o varias veces y por esta razón se las denomina **proteína transmembrana**. Cuando atraviesan la membrana más de una vez se denominan **multipaso**. Algunas proteínas transmembrana se asocian con otras para formar estructuras cilíndricas huecas, que determinan un túnel cuyas bocas se abren a ambos lados de la bicapa.



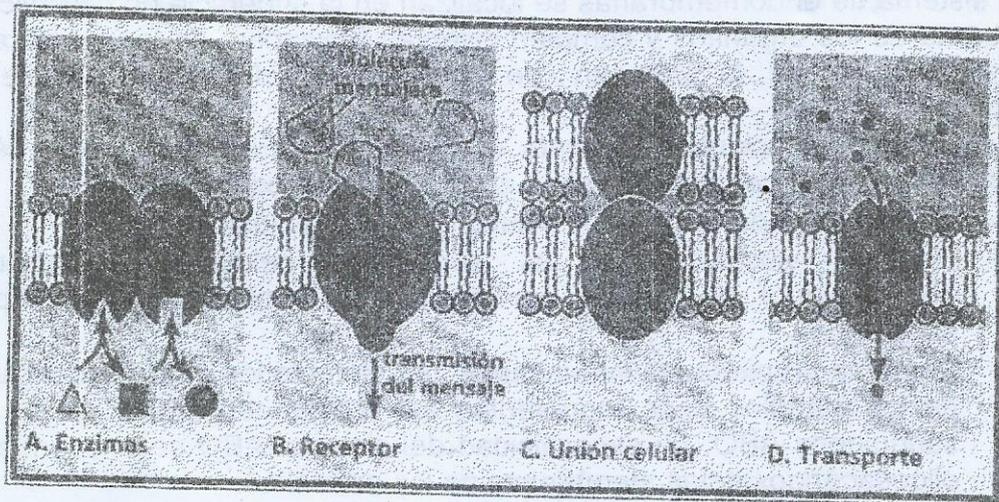
La naturaleza de las proteínas determina su función:

- **Canales:** (generalmente glicoproteínas) que actúan como poros por lo que algunas sustancias pueden entrar o salir de la célula.

Canal formado por proteína



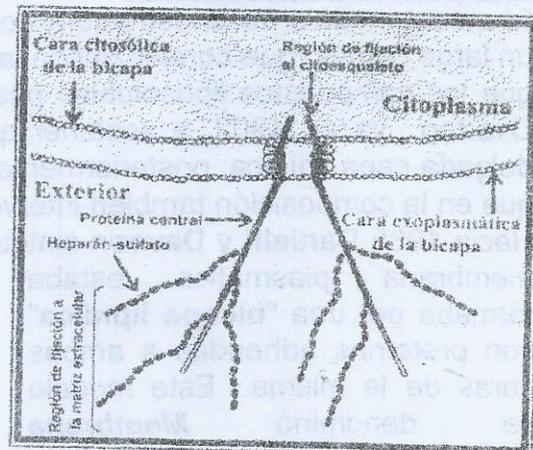
- **Transportadoras:** son proteínas que cambian de forma para dar paso a determinados productos
- **Receptoras:** son proteínas integrales que reconocen determinadas moléculas a las que se unen o fijan. Estas proteínas pueden identificar una hormona, un neurotransmisor o un nutriente que sea importante para la función celular. La molécula que se une al receptor se denomina **ligando**
- **Enzimas:** pueden ser integrales o periféricas y sirven para catalizar reacciones en la superficie de la membrana



- **Proteínas periféricas:** Se localizan a un lado u otro de la bicapa lipídica y están unidas débilmente a las cabezas polares de los lípidos de la membrana o a otras proteínas. Son las más móviles

Funciones:

- **Uniones transitorias a ciertas sustancias:** recibir información, ligar sustancias que han de penetrar en la membrana, participar en reacciones bioquímicas.* Uniones estables con otras membranas o estructuras intercelulares
- **Uniones facultativas,** más o menos estables para fijar elementos que ingresan a la célula.
- **Anclajes del citoesqueleto:** Son proteínas periféricas que se encuentran en la superficie citosólica de la membrana y que sirven para fijar los elementos del citoesqueleto



- **Marcadores de la identidad de la célula:** son glicoproteínas o glicolípidos característicos de cada individuo y que permiten identificar a las células.

Hidratos de Carbono

Se sitúan en la superficie externa de las células eucariotas por lo que contribuyen a la asimetría de la membrana. Estos glucidos son oligosacáridos unidos a los lípidos (glucolípidos) o a las proteínas (glicoproteínas).

En el sistema de endomembranas se localizan en la superficie no citosólica de la membrana de los organitos y cumplen diversas funciones. en las membranas de los lisosomas por ej. la protegen de las enzimas hidrolíticas presentes en el interior del organoide.

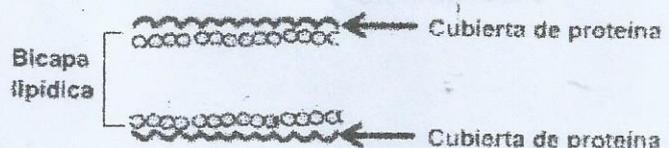
esta cubierta de glúcidos representa el "*carpet de identidad*" de las células y constituyen el **glucocalix** al que se le atribuyen numerosas funciones:

- Protege la superficie de las células de posibles lesiones.
- Confiere viscosidad a las superficies celulares, permitiendo el deslizamiento de células en movimiento, como , por ejemplo, las sanguíneas
- Presenta propiedades inmunitarias, por ejemplo los glúcidos del glucocalix de los glóbulos rojos representan los antígenos propios de los grupos sanguíneos ABO. La especificidad del sistema ABO se encuentra en los oligosacáridos de las membranas de los eritrocitos.
- Interviene en los fenómenos de reconocimiento celular, particularmente importantes durante el desarrollo embrionario.
- En los procesos de adhesión entre óvulo y espermatozoide.
- Debido a la presencia de ácido siálico en muchos oligosacáridos la carga eléctrica en su superficie es negativa
- La vaina de mielina que circunda el axón posee gran cantidad de glucolípidos lo que contribuye al aislamiento eléctrico.
- En las células tumorales se observó cambios en la conformación de algunos oligosacáridos
- Algunas glicoproteínas del glucocalix tienen propiedades enzimáticas

Modelos de membrana

El actual modelo de la estructura de la membrana plasmática es el resultado de un largo camino que comienza con las observaciones indirectas que determinaron que los compuestos liposolubles pasaban fácilmente esta barrera lo que llevó a Overton, ya en 1902, a sostener que su composición correspondía al de una delgada capa lipídica; posteriormente se agregó a esta propuesta la que sostenía que en la composición también intervenían proteínas.

Hacia 1935 **Danielli y Davson** sintetizaron los conocimientos proponiendo que la membrana plasmática estaba formada por una "**bicapa lipídica**" con proteínas adheridas a ambas caras de la misma. Este modelo se denominó **Membrana trilaminar**



Microfotografía con microscopio electrónico de transmisión de dos membranas separadas por un espacio intercelular



La integración de los datos químicos, físico-químicos y las diversas técnicas de microscopía llevó al actual modelo de **"Mosaico fluido"** (Singer S.J., and Nicolson, G.L. (1972) *Science*, 175:120)

El modelo del mosaico fluido propone lo siguiente:

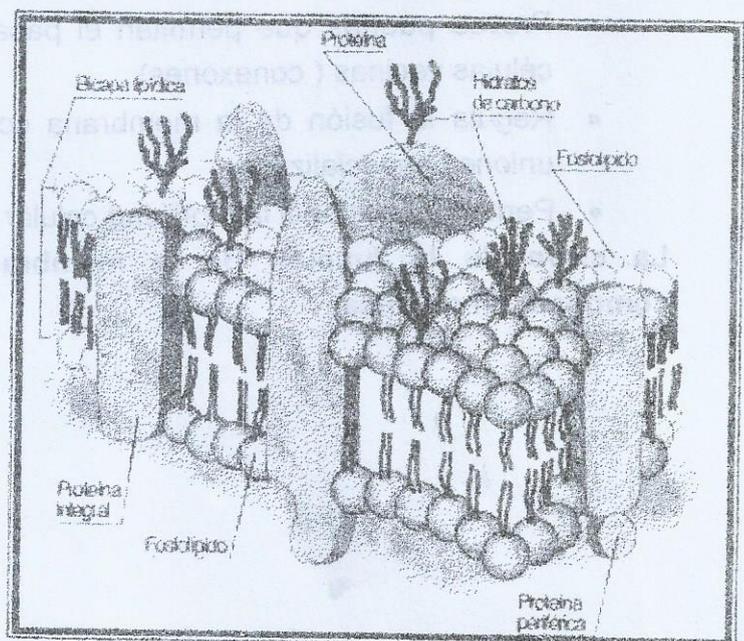
- Los lípidos y las proteínas integrales están dispuestos en una organización de mosaico
- Considera a la membrana como un mosaico fluido en el que la bicapa lipídica es la red cementante y las proteínas embebidas en ellos interactúan unas con otras y con los lípidos.
- Las membranas biológicas son estructuras casi líquidas, donde tanto los lípidos como las proteínas integrales pueden realizar movimientos de traslación dentro de la bicapa.

El concepto anterior hace mención a que tanto los lípidos como las proteínas pueden tener considerable libertad de movimiento dentro de la bicapa. Pero dicho movimiento está limitado, ya que un lípido o una proteína que se encuentra en la mitad externa de la bicapa no puede pasar a la mitad interna.

La disposición de las proteínas se basa en su anfipatía, cuyas regiones polares sobresalen de la superficie de la membrana y las regiones no polares están incluidas en el interior hidrofóbico de la misma.

La disposición molecular que se acaba de detallar podría explicar por qué determinadas enzimas y glucoproteínas antigénicas poseen sus sitios activos expuestos sobre la superficie externa de la célula.

Modelo de mosaico fluido



Funciones de las membranas

Las membranas biológicas son barreras de selectividad altamente selectivas

Cumplen las siguientes funciones:

- Aísla el citoplasma celular del medio externo.
- Barrera de permeabilidad que separa dos medios acuosos de diferente composición: medio intra y extracelular.
- La membrana posee receptores para hormonas y neurotransmisores.
- La membrana posee enzimas que juegan un papel importante en la función celular.
- Regula el volumen celular, mantiene el pH y la composición iónica intracelular
- Regula el intercambio entre el líquido intra y extracelular. El líquido intracelular es rico en Na y Cl y el extracelular es rico en K. Además posee aniones no difusibles que son importantes para determinar la electronegatividad intracelular. Esta situación fisiológica se denomina **"homeostasis o conservación del medio interno"** y se logra gracias a las propiedades reguladoras de la membrana
- Se comunica con otras células.
- Identifica a las células como pertenecientes a una especie y como miembros particulares de estas especies.
- Tiene funciones de protección
- Ayuda a la compartimentalización subcelular
- Regula el transporte desde y hacia la célula
- Sirve de receptora de señales de determinadas moléculas y traducen la señal al citoplasma
- Permite el reconocimiento celular
- Provee sitios de anclaje para los filamentos del citoesqueleto o los componentes de la matriz extracelular lo que permite entre otras cosas el mantenimiento de la forma de la célula
- Sirve de sitio estable para la catálisis enzimática
- Provee puertas que permiten el pasaje a través de las membranas de células vecinas (conexones)
- Regula la fusión de la membrana con otras membranas por medio de uniones especializadas
- Permite direccional la motilidad celular

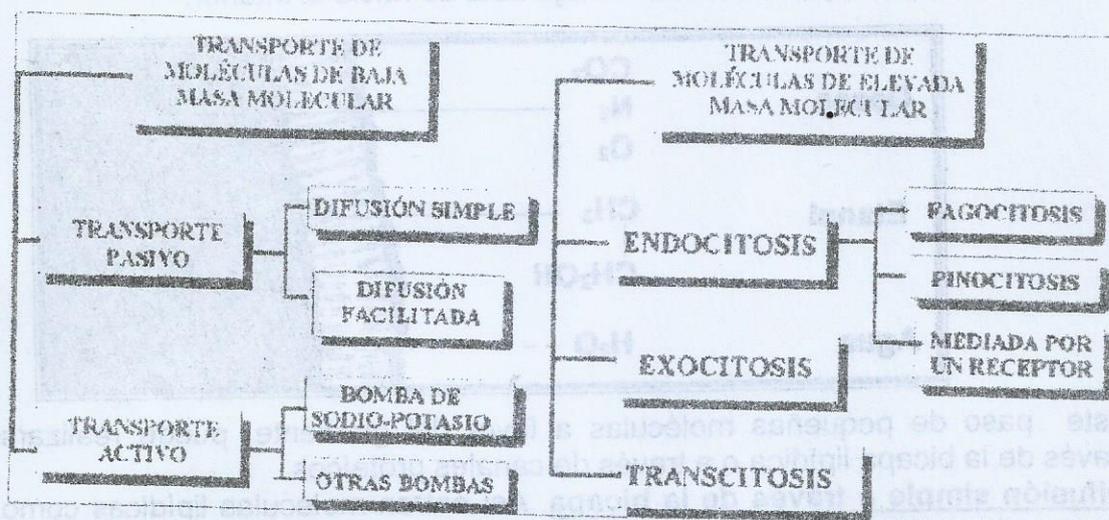
La clave de la función de la membrana radica en su estructura y composición química

Permeabilidad de las membranas celulares

Las células requieren nutrientes del exterior y deben eliminar sustancias de desecho procedentes del metabolismo y mantener su medio interno estable.

Los solutos y las macromoléculas atraviesan la membrana mediante diferentes mecanismos. Existe un flujo de sustancias que entran y salen de la célula y circulan por su interior. Este fenómeno se denomina permeabilidad. Las macromoléculas pueden utilizar canales membranosos, otras lo hacen por poros y otras se valen de pequeñas vesículas.

El pasaje de solutos puede ser:



Transporte de moléculas de baja masa molecular: Comprende el transporte pasivo y el transporte activo.

El transporte pasivo

Se cumple a través de la bicapa lipídica o a través de estructuras especiales constituidas por proteínas transmembranas organizadas para el paso del soluto.

Estas estructuras son de dos tipos: *Canales iónicos* y *permeasas* (también llamadas *transportadoras* o *carriers*).

El transporte pasivo que se realiza a través de la bicapa se denomina *difusión simple* y el que se realiza a través de canales se denomina *difusión facilitada*.

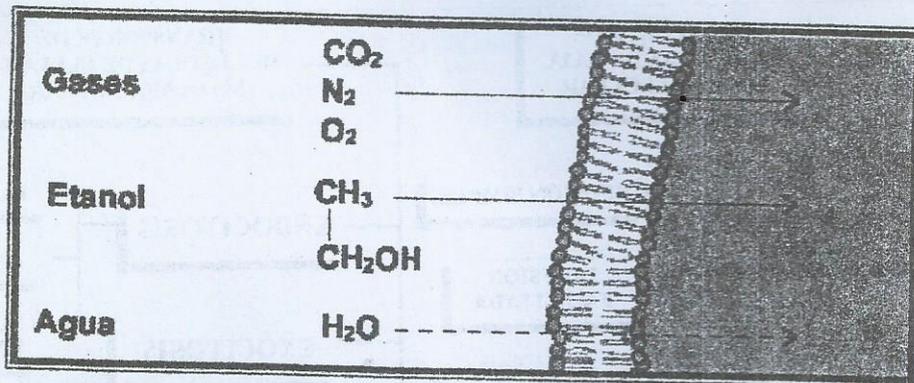
Difusión simple

Las moléculas en solución están dotadas de energía cinética y, por tanto tienen movimientos que se realizan al azar. La **difusión** consiste en la mezcla de estas moléculas debido a su energía cinética cuando existe un **gradiente de concentración**, es decir cuando en una parte de la solución la concentración de las moléculas es más elevada. Se realiza desde los sitios de mayor concentración a los de menor concentración con una velocidad proporcional a la diferencia de concentración. Esta diferencia se denomina **gradiente de concentración**. La difusión a través de ese gradiente es espontánea y se lleva a

cabo sin gasto de energía.

En la difusión simple las sustancias se disuelven en los lípidos y atraviesan la zona hidrofóbica con cierta facilidad.

Así entran moléculas lipídicas como las **hormonas esteroideas**, **anestésicos** como el éter y **fármacos liposolubles**. Y **sustancias apolares** como el oxígeno y el nitrógeno atmosférico. Algunas moléculas polares de muy pequeño tamaño, el CO_2 , el etanol y la glicerina. También resultan ligeramente permeables al agua y a la urea. La difusión constituye una de las principales formas de movimiento de sustancias entre las células y una de las formas en que las pequeñas moléculas cruzan la membrana celular. El intercambio de gases entre branquias y pulmones es consecuencia de los fenómenos de difusión. Los procesos metabólicos requieren normalmente oxígeno cuya concentración es mayor en el exterior de la célula y por lo tanto su flujo neto es hacia el interior.



Este paso de pequeñas moléculas a favor del gradiente; puede realizarse a través de la bicapa lipídica o a través de canales proteicos.

Difusión simple a través de la bicapa. Así entran moléculas lipídicas como las **hormonas esteroideas**, **anestésicos** como el éter y **fármacos liposolubles**. Y **sustancias apolares** como el oxígeno y el nitrógeno atmosférico. Algunas moléculas polares de muy pequeño tamaño, como el agua, el CO_2 , el etanol y la glicerina, también atraviesan la membrana por difusión simple.

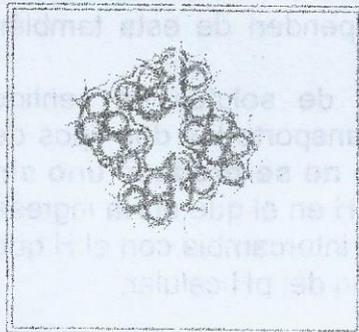
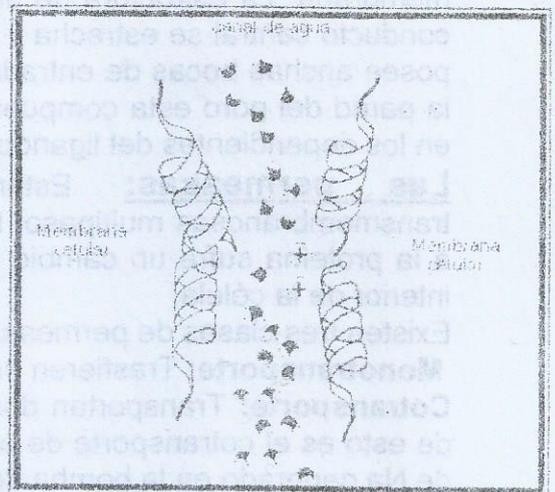
OSMOSIS

La bicapa lipídica permite el paso del **agua** por difusión simple ya que el agua constituye el solvente en el que se hallan disueltos los solutos. Se conoce como **ósmosis** a fenómeno de difusión de agua a través de una membrana semipermeable.

En una célula, que posee organelas y moléculas grandes, la dirección del flujo del agua es, generalmente, hacia el interior de la célula.

En varias clases de células como las del túbulo proximal del riñón, los plexos coroides, los glóbulos rojos etc, la membrana de los eritrocitos es excepcionalmente permeable al agua y ello se debe a canales de paso especiales conocidos como **acuosporinas**.

La proteína responsable, la **acuosporina** fue identificada por Peter Agre en los eritrocitos a mediados de la década del 80. Agre probó su hipótesis en un experimento simple donde él comparó células que tenían la proteína en cuestión con células que no lo tenían. Cuando las células se pusieron en una solución de agua, aquellas que tenían la proteína en sus membranas absorbieron el agua por ósmosis y se inflaron, mientras aquellas que carecen de la proteína no eran afectadas en absoluto. Estos canales se hallan constituidos por proteínas transmembranas que se asocian en torno a



un canal central que forma un poro individual.

El pasaje de moléculas por estos canales se realiza sin la compañía de iones ni de otros tipos de solutos ya que no permite el paso de protones. La selectividad es una propiedad central de la acuosporina. Esto es crucial por que la diferencia de protones entre el interior y el exterior de la célula es la base del sistema de almacenamiento de energía. Debido a la carga positiva del centro del canal los iones cargados positivamente se rechazan.

Difusión facilitada

Algunas moléculas son demasiado grandes como para difundir a través de los canales de la membrana y demasiado insolubles en lípidos como para poder difundir a través de la capa de fosfolípidos. Tal es el caso de la glucosa y algunos otros monosacáridos. Estas sustancias, pueden sin embargo cruzar la membrana plasmática mediante el proceso de **difusión facilitada**, con la ayuda de una proteína transportadora. Esta se produce mediante **canales iónicos o permeasas**. El sentido de la difusión es siempre a favor de un gradiente de concentración y por lo tanto el proceso no consume energía

La difusión facilitada es mucho más rápida que la difusión simple y depende:

- del gradiente de concentración de la sustancia a ambos lados de la membrana
- del número de proteínas transportadoras existentes en la membrana
- de la rapidez con que estas proteínas hacen su trabajo

La **velocidad de transporte** en la difusión facilitado esta limitada por el número de canales disponibles en la membrana.

Los canales iónicos: son poros o túneles hidrofílicos que atraviesan las membranas y están formados por proteínas integrales transmembranosas generalmente de multipaso

La mayoría de los canales no están abiertos en forma permanente ya que poseen un dispositivo de apertura y cierre que dependen de dos factores:

Del voltaje y del ligando. En el primer caso los canales se abren en respuesta a un cambio en el potencial eléctrico de la membrana y son los dependientes del voltaje (neurona).

En los canales dependientes del ligando debe llegar una sustancia inductora a la membrana. La estructura de un canal iónico se asemeja a un cilindro hueco. Su conducto central se estrecha y se ensancha como un reloj de arena de modo que posee anchas bocas de entrada y salida. En los canales dependientes del voltaje la pared del poro esta compuesta por cuatro moléculas de proteína mientras que en los dependientes del ligando por cinco

Las permeasas: Están comúnmente integradas por proteínas transmembranosas multipaso. La molécula a transportar es específica y al unirse a la proteína sufre un cambio en su estructura que arrastra a dicha molécula al interior de la célula.

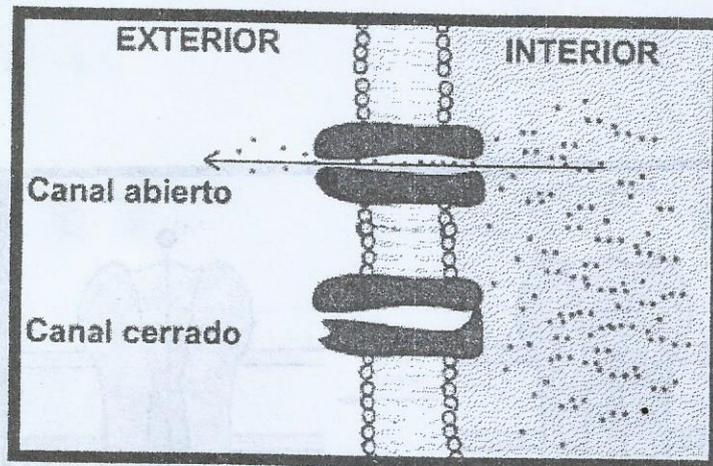
Existen tres clases de permeasas:

Monotransporte: Trasfieren un solo tipo de soluto.

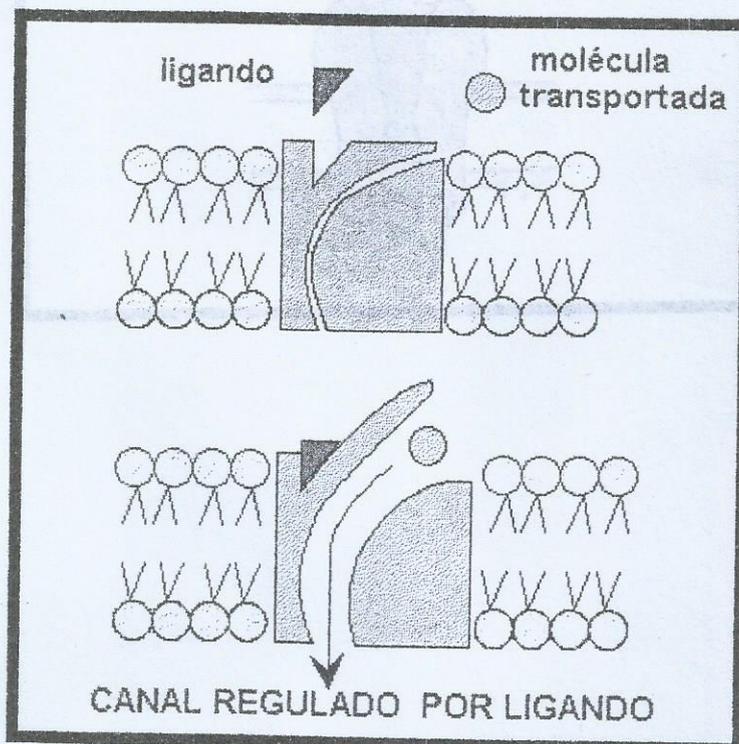
Cotransporte: Transportan dos tipos de solutos en la misma dirección. Ejemplo de esto es el cotransporte de aminoácidos y glucosa que dependen del gradiente de Na generado en la bomba de Na el cual arrastra a estos. En consecuencia si la bomba se detiene los transportadores pasivos que dependen de esta también dejan de funcionar.

Contratransporte: En esta se transfieren dos tipos de solutos en sentido contrario. Tanto en el cotransporte como en el contratransporte los dos tipos de solutos se hallan **acoplados obligadamente o sea que no se produce uno sin es otro**. Ejemplo de esto es el contratransporte de Na e H en el que el Na ingresa a la célula a favor de un gradiente de concentración y se intercambia con el H que es expulsado. Esto tiene gran importancia en la regulación del pH celular.

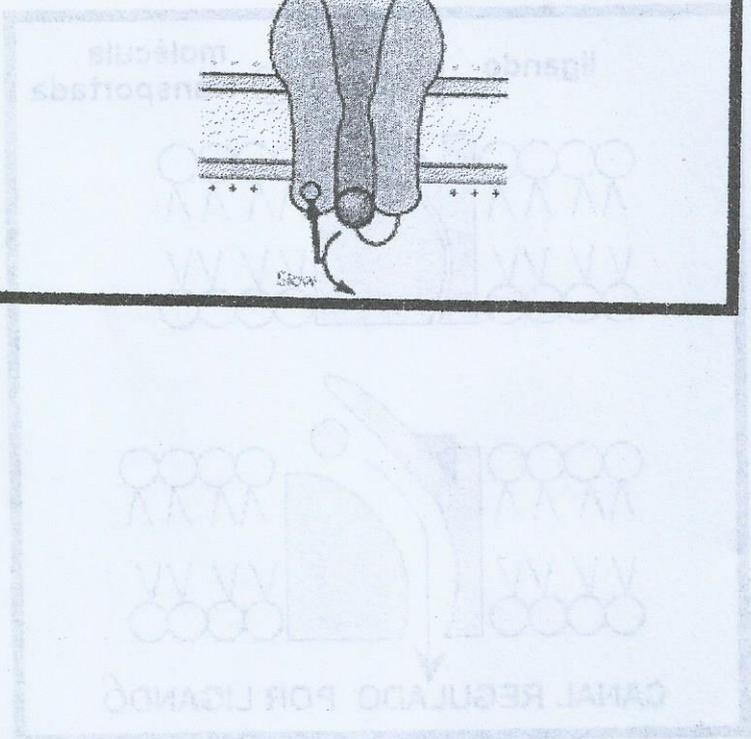
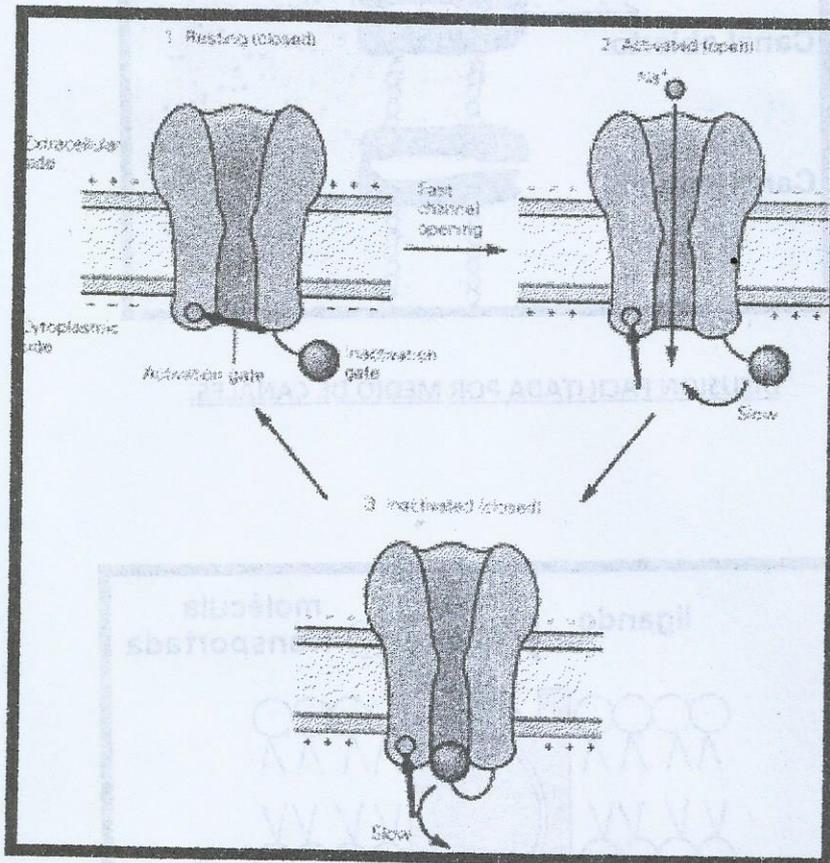
DIFUSION FACILITADA A TRAVES DE CANALES

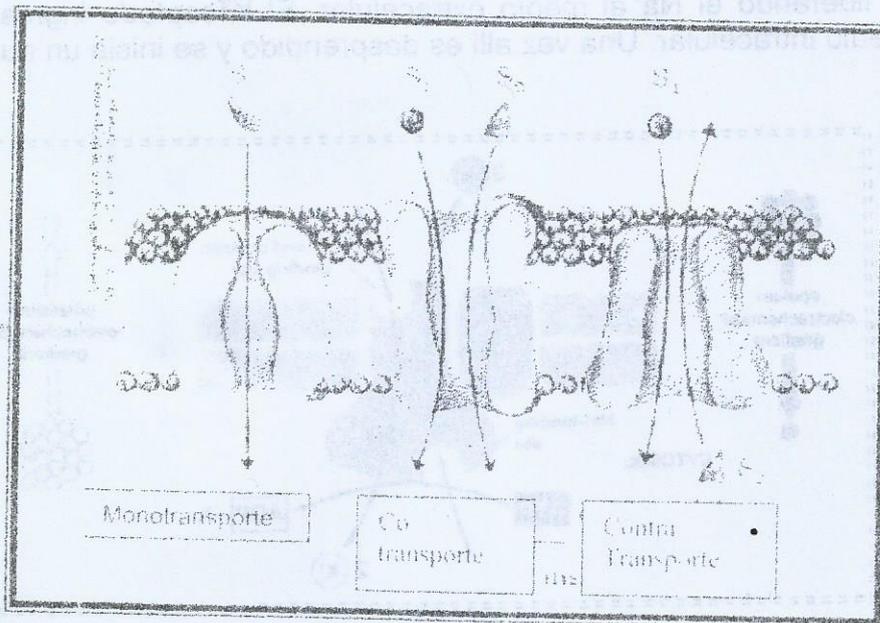


DIFUSION FACILITADA POR MEDIO DE CANALES.



CANALES IONICOS DEPENDIENTES DEL VOLTAJE.





Transporte activo

En este proceso también actúan proteínas de membrana, permeasas, pero estas requieren energía en forma de ATP, para transportar las moléculas de un lado a otro de la membrana, ya que el transporte se realiza en contra de un gradiente electroquímico. El ejemplo más característico es la **bomba de Na^+/K^+** y la **bomba de Ca^{2+}** . La bomba de Na^+ y K^+ mantiene una baja concentración de Na^+ en el citosol extrayéndolo de la célula en contra de un gradiente de concentración. También mueve los iones K^+ desde el exterior hasta el interior de la célula pese a que la concentración intracelular de potasio es superior a la extracelular. La **bomba de Ca^{2+}** en el músculo es otro ejemplo de esto.

Bomba de Na^+ y K^+

Uno de los sistemas más difundidos de transporte activo es la **bomba de Na^+ y K^+** , que establece las diferencias entre las concentraciones de Na^+ y K^+ entre el citosol y el líquido extracelular.

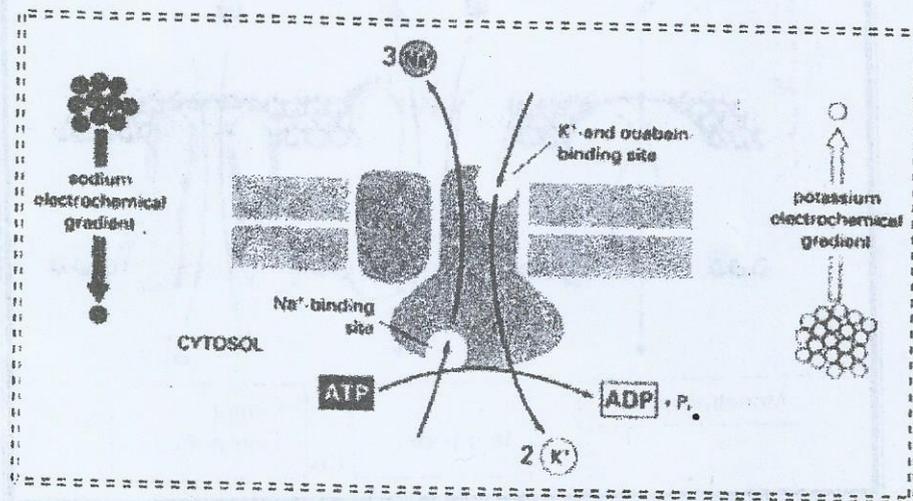
Este proceso es necesario para el mantenimiento del potencial eléctrico de la membrana. Tiene por función expulsar el Na^+ al medio extracelular e introducir el K^+ . Dado que transfiere solutos en diferentes sentidos se trata de un sistema de **contratransporte**.

Este sistema necesita energía que se obtiene por la hidrólisis del ATP y el proceso es catalizado por la enzima $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{MgATPasa}$ en presencia del Mg.

La bomba de Na^+ y K^+ requiere de una proteína transmembranosa que bombea Na^+ hacia el exterior de la membrana y K^+ hacia el interior. Esta proteína puede actuar en contra de un gradiente gracias a su actividad como ATP-asa ya que rompe el ATP para obtener la energía necesaria para el transporte.

La proteína transmembranosa (MgATPasa activada para Na^+ y K^+) se fosforila cuando hidroliza el ATP (Adenosin trifosfato) liberando ADP (adenosin difosfato). Esta proteína transmembranosa fosforilada reordena su molécula y se une al Na^+ que llega al medio extracelular. Se produce una nueva hidrólisis de esta liberando P_i (Fósforo inorgánico) que regresa al citoplasma para regenerar ATP.

En esta nueva hidrólisis la proteína reorganiza su molécula cambiando la afinidad por el K^+ y liberando el Na^+ al medio extracelular. El K^+ captado ingresa de esta forma al medio intracelular. Una vez allí es desprendido y se inicia un nuevo ciclo.



Por este mecanismo, se bombea $3Na^+$ hacia el exterior y $2K^+$ hacia el interior. El transporte activo de Na^+ y K^+ tiene una gran importancia fisiológica. De hecho todas las células animales gastan mas del 30% del ATP que producen (y las células nerviosas mas del 70%) para bombear estos iones.

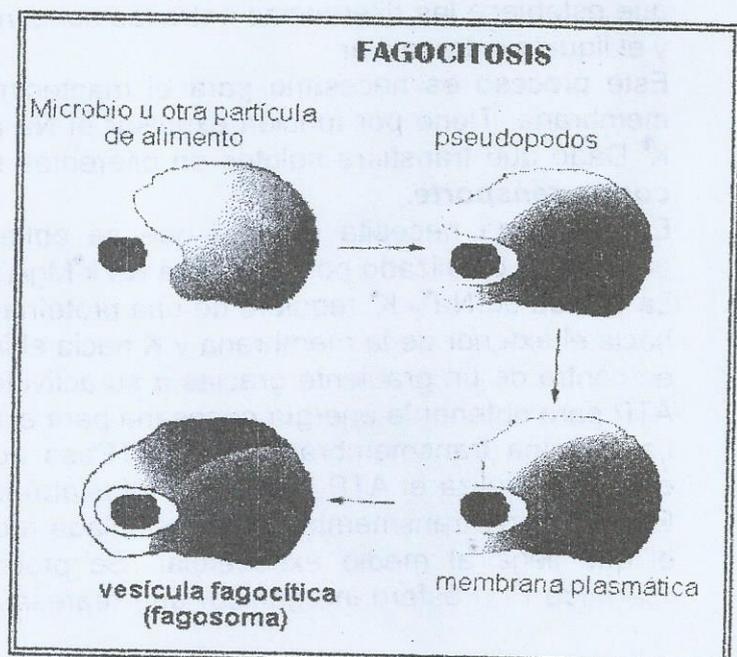
Transporte de moléculas de elevada masa molecular

Algunas moléculas más grandes como polisacáridos, proteínas y otras células cruzan la membrana plasmática mediante varios tipos de transporte grueso. Para el transporte de este tipo de moléculas existen tres mecanismos principales:

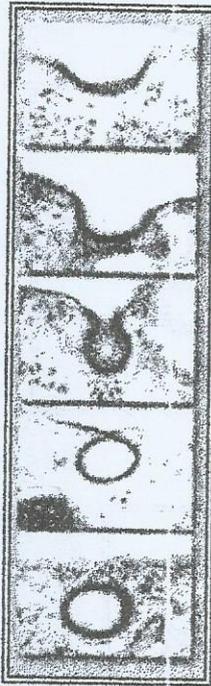
Endocitosis, Exocitosis y transcitosis.

Endocitosis: Es el proceso mediante el cual la sustancia es transportada al interior de la célula a través de la membrana. Se conocen tres tipos de endocitosis:

Fagocitosis: cuando se trata de la incorporación de partículas sólidas la membrana primero debe reconocer a la partícula a endocitar y unirse ella. Posteriormente crea proyecciones de la membrana y citosol, en las que participan microfilamentos y se gasta energía, llamadas pseudópodos, que rodean a la partícula sólida. Los pseudópodos se fusionan formando una vesícula alrededor de la partícula llamada vesícula fagocítica o fagosoma. El material sólido dentro de la vesícula es seguidamente



digerido por las enzimas de los lisosomas. Los glóbulos blancos constituyen el ejemplo mas notable de células que fagocitan bacterias y otras sustancias extrañas como mecanismo de defensa.

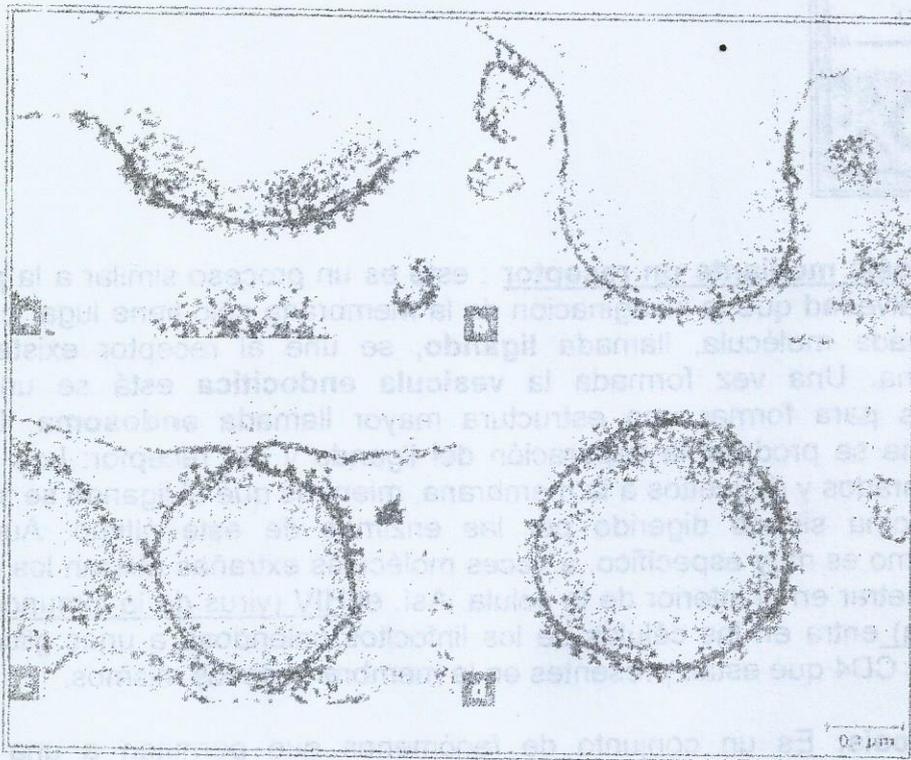
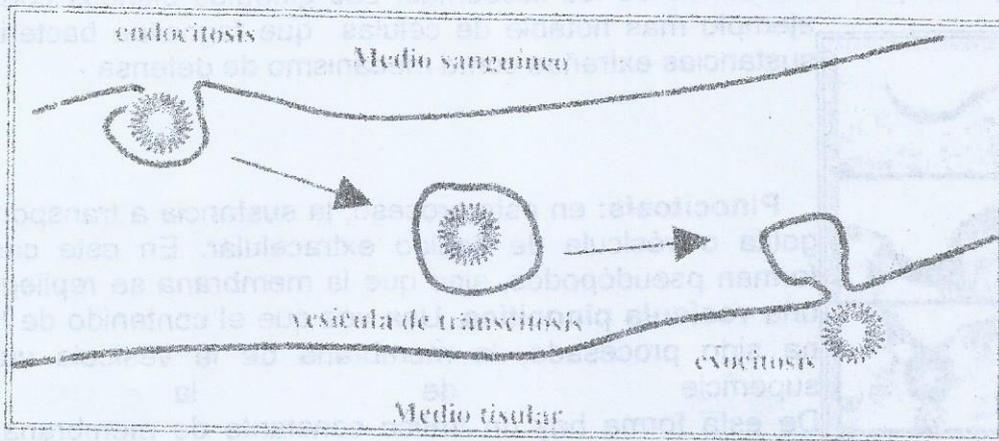


Pinocitosis: en este proceso, la sustancia a transportar es una gotita o vésicula de líquido extracelular. En este caso, no se forman pseudópodos, sino que la membrana se repliega creando una **vesícula pinocítica**. Una vez que el contenido de la vesícula ha sido procesado, la membrana de la vesícula vuelve a la superficie de la célula. De esta forma hay un tráfico constante de membranas entre la superficie de la célula y su interior.

Endocitosis mediante un receptor : este es un proceso similar a la pinocitosis, con la salvedad que la invaginación de la membrana sólo tiene lugar cuando una determinada molécula, llamada **ligando**, se une al receptor existente en la membrana. Una vez formada la **vesícula endocítica** está se une a otras vesículas para formar una estructura mayor llamada **endosoma**. Dentro del endosoma se produce la separación del ligando y del receptor: Los receptores son separados y devueltos a la membrana, mientras que el ligando se fusiona con un liposoma siendo digerido por las enzimas de este último. Aunque este mecanismo es muy específico, a veces moléculas extrañas utilizan los receptores para penetrar en el interior de la célula. Así, el HIV (virus de la inmunodeficiencia adquirida) entra en las células de los linfocitos uniéndose a unas glicoproteínas llamadas CD4 que están presentes en la membrana de los mismos.

Transcitosis: Es un conjunto de fenómenos que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma celular desde un polo a otro de la célula. Implica un doble proceso de endocitosis y exocitosis. Es propio de células endoteliales que constituyen los capilares sanguíneos, transportándose así las sustancias desde el medio sanguíneo hasta los tejidos que rodean a los capilares. En este proceso se forman vesículas endocíticas que se originan en dos áreas específicas de la membrana:

- Los "**hoyos recubiertos**" ("**coated pits**") que son invaginaciones de la membrana en donde se encuentran receptores específicos
- Las **caveolas** son invaginaciones tapizadas por una proteína llamada "caveolina". La superficies de las caveolas disponen de receptores que pueden concentrar sustancias del medio extracelular.



Microfotografía electrónica del proceso de endocitosis

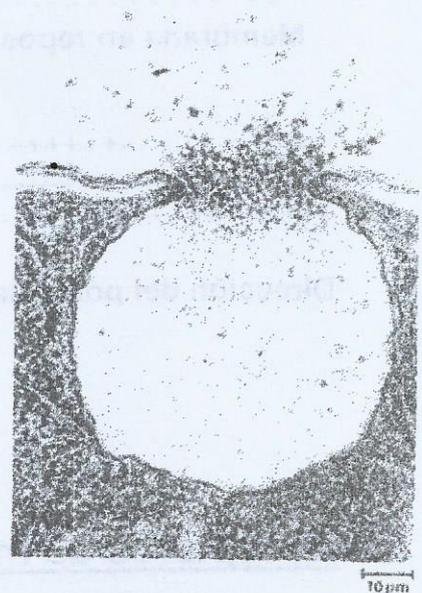
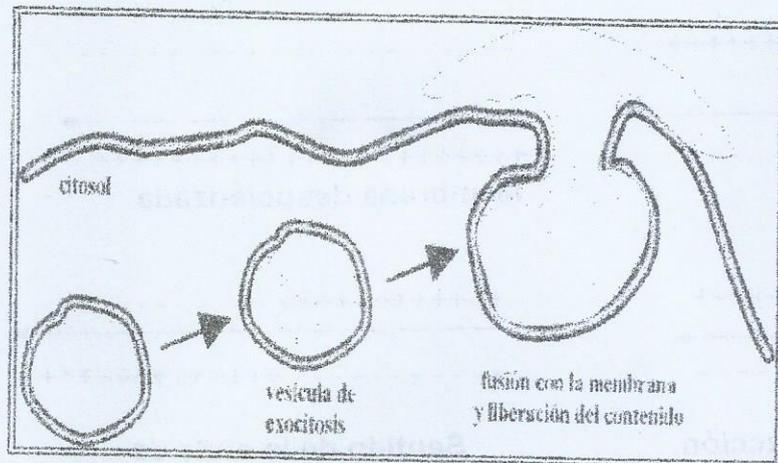
Exocitosis:

La exocitosis es el proceso mediante el cual se secretan diferentes tipos de moléculas contenidas en una vesícula citoplasmática de una célula al espacio extracelular. La exocitosis implica la fusión de la membrana vesicular a la membrana plasmática.

La exocitosis se ha especializado especialmente en células secretoras y neuronas, es altamente regulable y se denomina **exocitosis regulada**

La formación de vesículas nuevas de diferentes compartimentos de la célula como el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático también es un proceso constitutivo expresado en todas las células.

Hay que diferenciar la exocitosis regulada de la **exocitosis constitutiva** por la cual las células transportan elementos de membrana y proteínas continuamente a la membrana plasmática. Sin embargo hay muchos pasos en los cuales estos dos mecanismos se asemejan.



Microfotografía electrónica del proceso de endocitosis

Potencial eléctrico

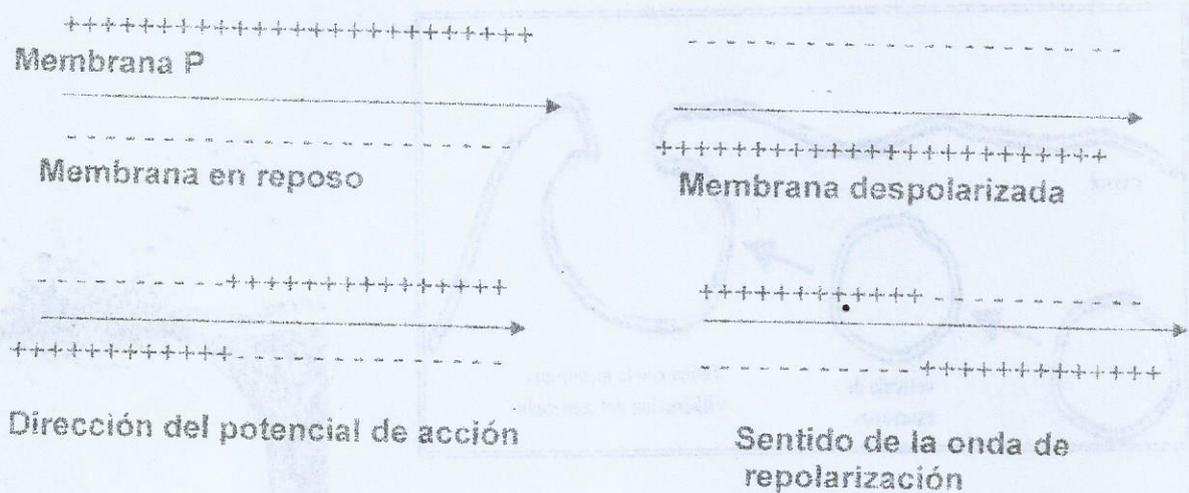
En todos los tipos celulares hay diferencia de potencial iónico dentro y fuera de la membrana. Usando microelectrodos se determinó que dentro de la célula el potencial eléctrico es negativo mientras que fuera de esta es positivo. Cuando se transmite un impulso nervioso se observa fácilmente un cambio en la diferencia de potencial en las dos superficies de la membrana.

Este diferente potencial iónico a ambos lados, en especial el distinto contenido de Na y K dentro y fuera de la célula, tienen un enorme significado funcional y se denomina potencial de reposo.

El ejemplo más típico es la célula nerviosa que tiene la capacidad de excitarse sea de responder a estímulos físicos y químicos.

Al recibir un estímulo la membrana de la célula se modifica aumentando su permeabilidad para el Na al que es poco permeable en reposo y comienzan a pasar pequeñas cantidades desde el lugar donde fue estimulada y corriendo centrífugamente. Como resultado del ingreso de Na se invierte la polaridad y el exterior queda negativo y el interior positivo. Este estado de conducción del impulso o de excitación se denomina potencial de acción pues se produjo la **despolarización de la membrana**.

Inmediatamente de realizada la despolarización, en pocas milésimas de segundos comienza el proceso denominado **repolarización**. Esto se logra restituyendo la permeabilidad para el Na (o sea disminuyendo) y aumentando para el K por lo cual tiende a salir de la célula, logrando con el pasaje de algunas moléculas que el interior vuelva a ser negativo y el exterior positivo. De esta forma la célula recupera su estabilidad original y queda preparada para una nueva despolarización



Receptores de membrana

La recepción de información por parte de la célula es una cuestión compleja. Para este propósito las células presentan un elaborado arreglo de proteínas de transmembrana llamados receptores, cuya función es adquirir información del espacio extracelular y transferir esta información al interior de la célula. Al respecto, los receptores de la superficie celular actúan como "antenas" de las células.

Existen diversos receptores y a modo de ejemplo describiremos:

- Receptores de factores de crecimiento
- Receptores de proteína G
- Receptores para hormonas.

Receptores de factores de crecimiento

Una clase de receptores muy bien estudiados son los que ayudan a las células a determinar si debe o no crecer (GF o Growth factor). Cuando está presente en suficiente cantidad estimulará a la célula para que entre en un ciclo de crecimiento y división.

Los GF actúan ligándose a los receptores que se encuentran en la superficie de la membrana. Cada GF se ligará al dominio extracelular de su receptor específico. En general, cada tipo de receptor se "pega" específicamente a su propio "ligando".

Receptores de proteína G

La proteína G generalmente se encuentra cerca del receptor en forma inactiva. Cuando el receptor es activado por un ligando, rápidamente actúa sobre la

proteína G inactiva. Ya en estado activo, envía señales a otras moléculas del citoplasma celular.

El efecto cascada que se produce en algunas células es disparado por la proteína G activa.

Receptores para hormonas

Muchas hormonas que son demasiado grandes para atravesar la membrana, se unen a puntos receptores específicos en la superficie de la membrana de las células blanco. La especificidad de las hormonas depende de los receptores presentes en la membrana de las células blanco ya que no ingresan a la célula si no interactúan con estos.

La interacción con el receptor es rápida y reversible. Debe existir alta especificidad y afinidad ya que las hormonas se encuentran en muy baja concentración a nivel sanguíneo. Con la unión de la hormona al receptor y activación del segundo mensajero se producen señales intracelulares que son específicas para cada receptor. Son amplificadas y generan una variedad de efectos secundarios y terciarios que modifican la función celular.

La mayoría de los transductores de receptores en la membrana celular son proteína G

Los receptores de membrana en general tienen dominios específicos que:

1. Se unen al ligando
2. interactúan con sistemas efectores ya sea en forma indirecta a través de la proteína G o directa por los canales de Ca.
3. Poseen actividad enzimática inherente
4. determinan la localización en la membrana.

La síntesis de los receptores se inicia en el retículo endoplasmático rugoso. El receptor inmaduro pasa al complejo de Golgi donde se modifican por glicosilación, acilación y formación de puentes disulfuros y ruptura en subunidades.

Los receptores así formados son insertados en la membrana celular.

Ninguna acción a nivel de las membranas entre un ligando hormonal y su receptor desencadenaría una respuesta biológica, si los receptores de membrana no estuvieran asociados a sistemas de segundos mensajeros intracitoplasmáticos.

Receptores nucleares

Algunas hormonas son moléculas liposolubles que difunden a través de las membranas de las células.

Una vez en el citoplasma las hormonas esteroides se unen a las moléculas receptoras específicas que se encuentran en la membrana nuclear de las células diana. El complejo hormona receptor activa a unos genes específicos. La transcripción génica se incrementa y se sintetizan moléculas de ARNm a partir de determinadas secuencias de ADN.

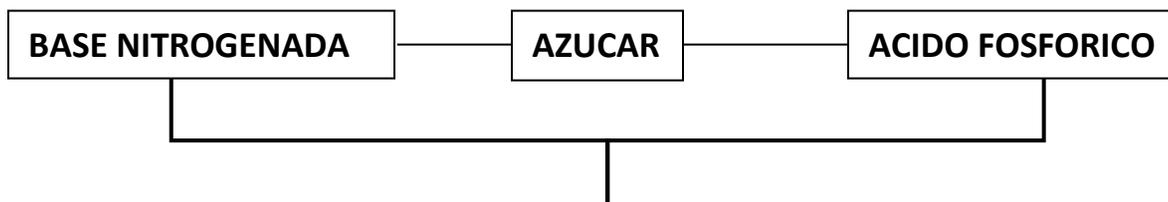
El ARNm sale del núcleo al citoplasma y empieza la formación de determinadas enzimas que son las que producen el efecto hormonal observado.

ÁCIDOS NUCLEICOS
NÚCLEO
CROMOSOMAS

Antes de comenzar la descripción del núcleo interfásico, nos referiremos brevemente a los ácidos nucleicos.

Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos son las sustancias responsables de la herencia biológica: las moléculas que rigen la actividad de la materia viva, tanto en el espacio (coordinando y dirigiendo la química celular a través de la síntesis de proteínas) como en el tiempo (transmitiendo los caracteres biológicos de una generación a otra en los procesos reproductivos). Son macromoléculas formadas por la polimerización de gran número de nucleótidos, estos son la unidad estructural de los ácidos nucleicos y están compuestos por:



NUCLEOTIDO

Existen dos tipos fundamentales de ácidos nucleicos:

- ADN o ácido desoxirribonucleico.
- ARN o ácido ribonucleico.

Todo ser vivo contiene ácidos nucleicos y proteínas

Toda célula vegetal o animal contiene ADN solo el eritrocito maduro o glóbulo rojo en los mamíferos es anucleado y carece de ADN.

Localización celular

El ADN se halla en el núcleo, constituyendo el componente fundamental de los cromosomas durante la división celular o cromatina durante la interfase y también en las mitocondrias. El ARN se sintetiza en el núcleo y en el citoplasma se encuentra formando los ribosomas.

Composición Química del Nucleótido

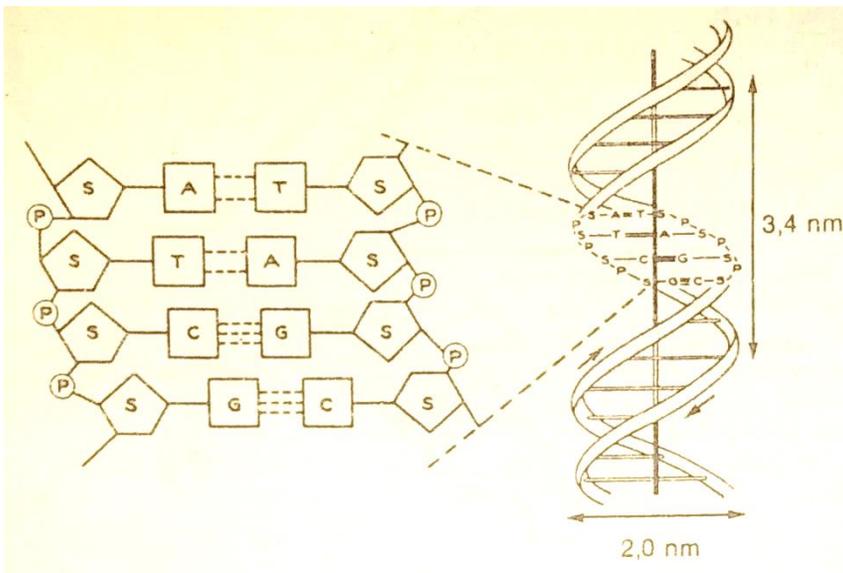
Bases nitrogenadas: Son de dos tipos fundamentales las bases

- Púricas: adenina y guanina
- Pirimídicas: timina, citosina y uracilo.

Azúcares: Los hidratos de carbono de los ácidos nucleicos son monosacáridos del tipo de las pentosas (desoxirribosa para el ADN, y ribosa para el ARN).

Ácido fosfórico: Une a los nucleótidos entre sí.

Estructura espacial del ADN

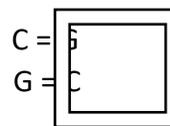
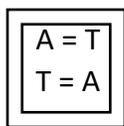


El ADN se describe como una doble cadena de polinucleótidos larga y paralela, dichas cadenas forman una doble hélice espacial alrededor de un mismo eje. Cada nucleótido de una cadena está apareado a un nucleótido de la cadena opuesta, de modo que las bases nitrogenadas de un nucleótido se enfrentan y se unen a las bases nitrogenadas del nucleótido

opuesto por dobles o triples puentes de hidrógeno.

Las cadenas fosfato-azúcares forman la columna vertebral de estos helicoides.

Solo determinada base púrica puede aparearse a determinada pirimídica y viceversa.



La adenina se aparea con la timina por doble puente de hidrógeno y la guanina lo hace con la citocina por triple puente de hidrógeno.

Las bases pueden hallarse en cualquier orden, pero dado un orden en una cadena queda automáticamente el orden de las bases en la cadena opuesta, por lo tanto ambas cadenas de ADN no son iguales sino complementarias.

El apareamiento específico de las bases púricas y pirimídicas permite a cada una de las cadenas complementarias del modelo, que al separarse, puedan servir de molde para la formación de una cadena acompañante similar a la anterior

Esta característica constituye una propiedad fundamental y exclusiva de los ácidos nucleicos, que es la autoduplicación.

Para autoduplicarse el ADN, cada una de sus helicoides debe separarse y a su vez posibilitar la formación de una cadena complementaria esto lo puede realizar porque el hidrógeno constituye la unión química ideal por ser débil.

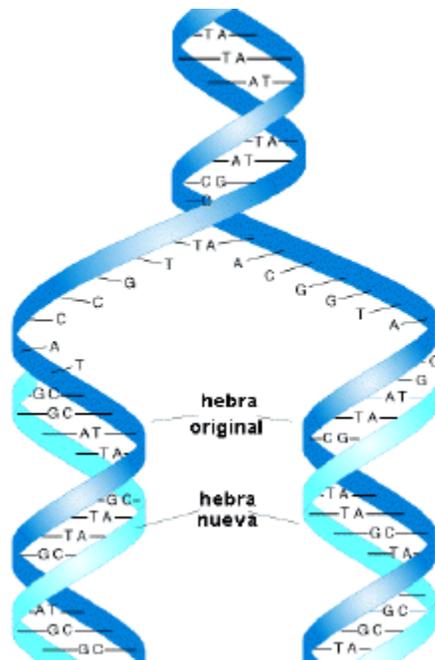


Figura 1. Esquema que ilustra la síntesis de ADN

El ADN archiva la información genética y es necesario que sea muy estable y constante, porque un cambio en su estructura afectará el material hereditario.

El ADN solo se autoduplica el periodo interdivisional o sea entre dos divisiones celulares y este, como veremos, dará origen al ARN que es variable y más inestable.

Función del ADN

Es la sustancia fundamental en la transmisión de los caracteres hereditarios o genes, localizados en los cromosomas. Es también el archivo de la información genética, código genético necesario para la síntesis de proteínas. El ADN, es fuente de nuevas moléculas de ADN y de ARN.

Tipos de ARN

ARN mensajero: Es lábil y se destruye inmediatamente después que se leyó su mensaje clave, la función es llevar la información genética codificada en el ADN, del núcleo al citoplasma, atravesando los poros de la membrana nuclear.

ARN ribosómico: Es el constituyente de los ribosomas.

ARN de transferencia: Su función es llevar los aminoácidos dispersos por el citoplasma hacia el ribosoma. Nótese en la figura 2 que el ARNt tiene 2 sitios: (1) el anticodón que es un triplete de bases nitrogenadas que lee la secuencia de bases del ARNm (como se explicará) y (2) Punta de fijación del aminoácido en donde se fijan los aminoácidos usados para la síntesis de las proteínas

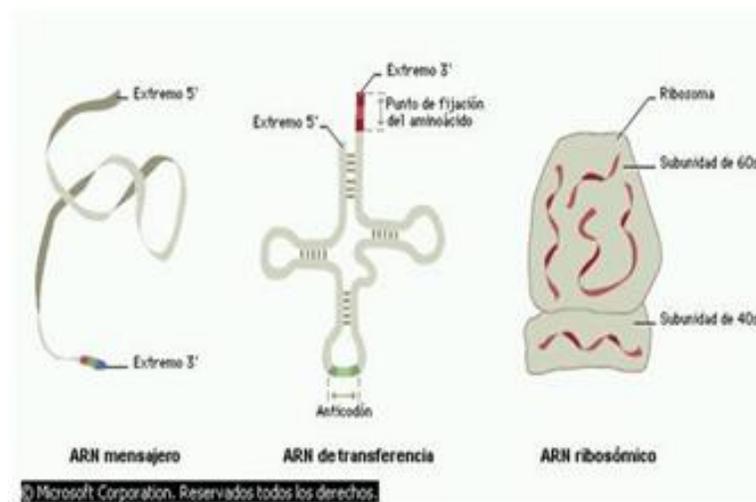


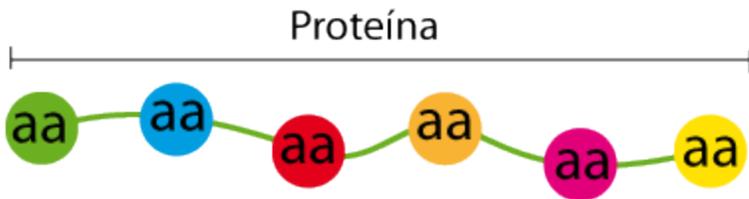
Figura 2. Tipos de ARN mensajero

Función del ARN

Es el encargado de guiar la síntesis de proteínas en las células bajo la supervisión del ADN.

Síntesis de Proteínas

Las proteínas son sustancias químicas formadas por la unión de otras sustancias químicas más pequeñas llamados aminoácidos.



aa= aminoácidos

Figura 3. Esquema de la estructura química de las proteínas.

El ADN es una enorme macromolécula metabólicamente estable que encierra toda la información necesaria para la síntesis de todas las proteínas de un organismo, esta información se llama código genético. Ese código genético en el ADN está expresado en términos de tripletes de bases nitrogenadas, que como dijimos son un componente del ADN.

Dado que el ADN es una macromolécula muy grande no puede salir del núcleo y por eso forma y envía al ARN mensajero que es el portador del código genético, que como dijimos se expresa en términos de tripletes de bases nitrogenadas, que en el ARN mensajero cada triplete de bases que lleva se llama codón. La síntesis de ARNm a partir del ADN ocurre de la siguiente manera:

1. **Transcripción** Es el proceso por el cual el ADN se encarga de formar al ARN con las características secuenciales del primero (ADN). El primer paso en la transcripción consiste en la apertura de la cadena de ADN en sitios específicos de este. A continuación la cadena de ADN abierta va apareando frente a sí bases nitrogenadas para formar al ARNm. La timina del ADN se aparea con la adenina del ARN y la adenina del ADN se aparea con el uracilo del ARN. Una vez formado el ARN mensajero se separa del ADN y deja al núcleo por los poros de la membrana nuclear dirigiéndose a los ribosomas que son los sitios de proteinosíntesis en el citoplasma. El ARNm lleva la secuencia complementaria de la cadena de ADN que le dio origen la que, como dijimos, se expresa en forma de tripletes de bases que en este caso se llama codón.

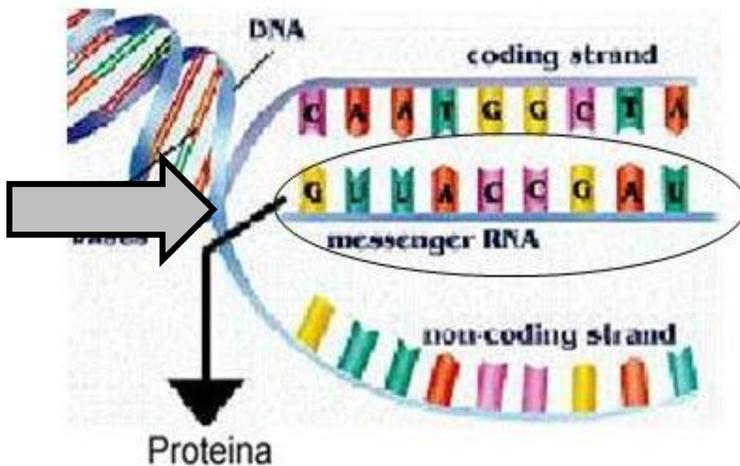


Figura 4: Esquema que ilustra la transcripción del código genético desde el ADN hacia el ARNm. La flecha gris indica el sitio en el que se separan las cadenas de ADN.

2.Traducción: En este proceso en el ribosoma el ARNm se traduce en una proteína. Para ello se requiere de la intervención de un tercer tipo de ARN que es el de transferencia (ARNt), cuyo trabajo es tomar del citosol los aminoácidos y conducirlos al ribosoma en el orden marcado por la secuencia de bases nitrogenadas (codón) del ARNm. Para ello la secuencia de tres bases nitrogenadas del ARNt, denominada anticodón, debe ser complementaria a las secuencias de tres bases del ARNm (codón). Para cumplir con su propósito el ARNt tiene 2 sitios: (1) el anticodón que es un triplete de bases nitrogenadas que lee la secuencia de bases del ARNm (como se explicará) y (2) Punta de fijación del aminoácido en donde se fijan los aminoácidos usados para la síntesis de las proteínas. Figura 2, Pagina 5.

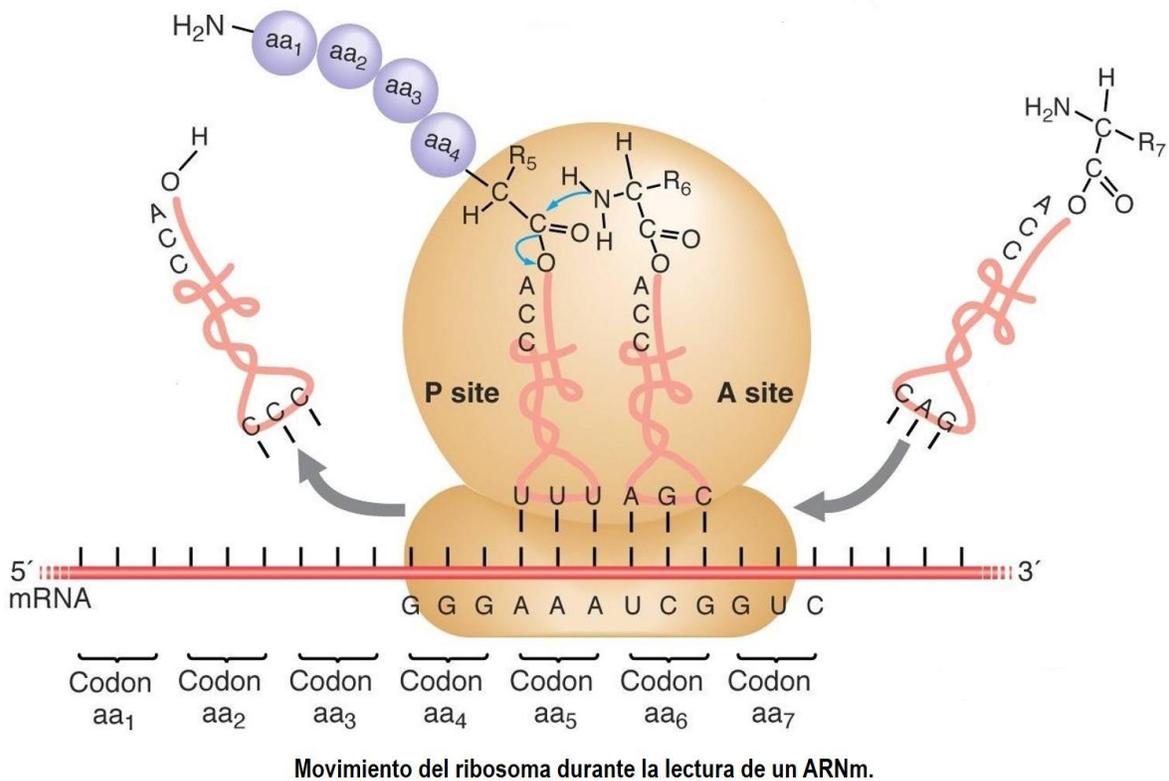
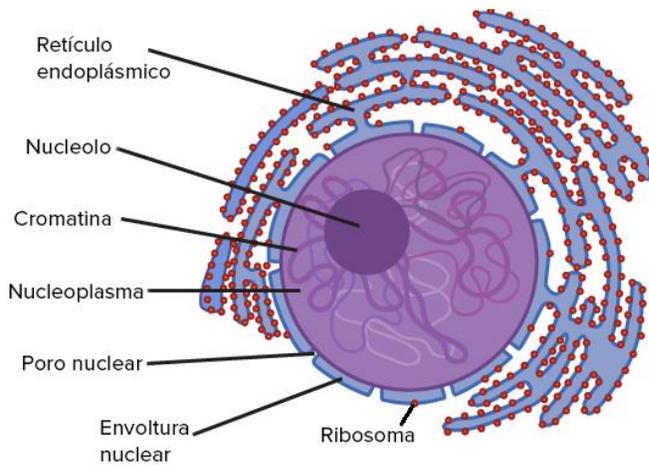


Figura 5. Esquema que ilustra el proceso de traducción

Núcleointerfásico



El núcleo de una célula que no está en proceso de división, se denomina núcleo interfásico. El núcleo contiene el genoma de la célula que está compuesto por una cantidad definida de moléculas de ADN. En la célula eucariota el ADN no se haya libre, sino formando complejos con proteínas en una estructura denominada cromatina. Figura 6.

Figura 6. Esquema del núcleo en interfase. Nótese Como la membrana nuclear se continúa con el RER.

El núcleo es un orgánulo característico de las células eucariotas. El **material genético** de la célula se encuentra dentro del núcleo interfásico en forma de **cromatina**.

El núcleo es el centro de control celular que encierra el archivo genético otorgándole a la célula características morfológicas y fisiológicas. El núcleo dirige las actividades de la célula y en él tienen lugar procesos tan importantes como la **autoduplicación del ADN o replicación**, antes de comenzar la división **celular, y la transcripción** o producción de los distintos tipos de ARN, que servirán para la síntesis de proteínas.

Las células se clasifican de acuerdo a la **cantidad de núcleos** en:

- **Anucleadas:** carentes de núcleo por ejemplo glóbulos rojos. Figura 7 A
- **Mononucleadas:** a este grupo pertenecen la mayoría de las células y poseen un único núcleo por ejemplo odontoblastos, fibroblastos, osteoblastos, neuronas, etc. Figura 7 B.

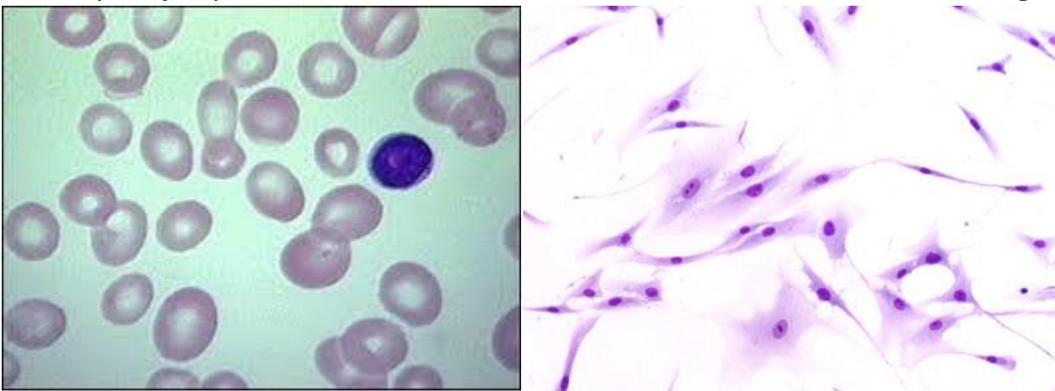


Figura 7. A. Glóbulos rojos

B. Fibroblastos

Binucleadas: poseen dos núcleos como por ejemplo los hepatocitos, condrocitos, etc. Figura 8 A

Multinucleadas: presentan más de dos núcleos por ejemplo las fibras musculares estriadas, osteoclastos, etc. Figura 8 B.

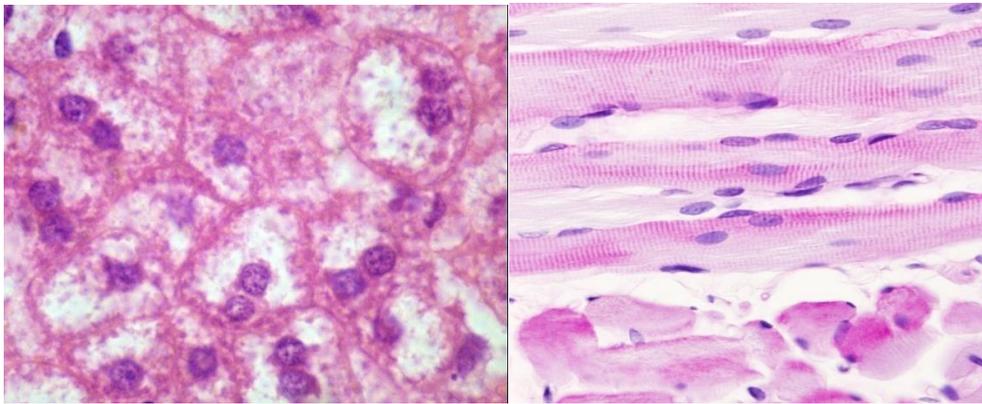


Figura 8. A. Hepatocitos

B. Fibra muscular estriada

Localización

El núcleo puede estar ubicado en la zona central de la célula, puede ser también excéntrico como en las células plasmáticas o puede ocupar la zona basal de las mismas como en las células polarizadas (odontoblastos). El núcleo es basófilo por ser rico en ADN y ARN, siendo esta su característica tintorial. Figura 9

Localización del núcleo.

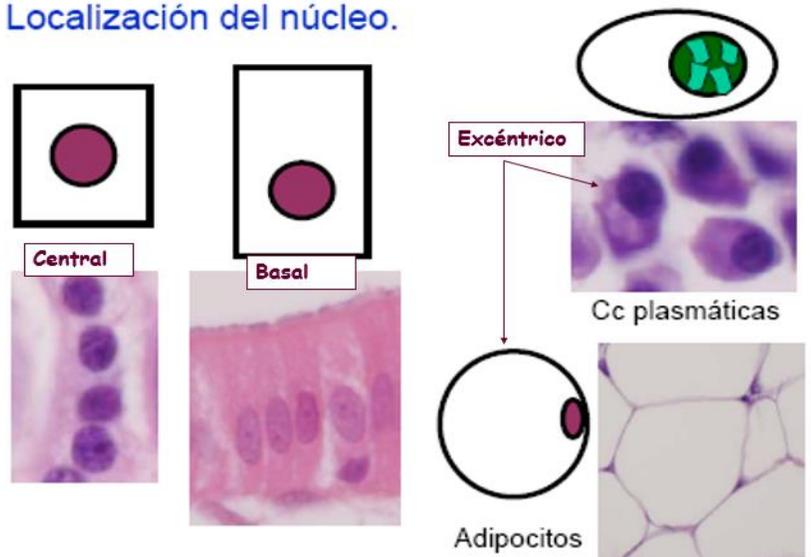


Figura 9. Diferentes imágenes que ilustran las ubicaciones que puede tomar el núcleo en las células

Forma del núcleo

En general acompaña a la forma de la célula. **Regular:** esférica, ovoide, cúbica, etc. Coincidiendo con la forma de la célula. Es decir que la forma del núcleo coincide generalmente con la de la célula. **Irregular:** como en los glóbulos blancos polimorfonucleares, su morfología polilobulada y en forma de herradura es la que le da aspecto irregular al núcleo. Figura 10

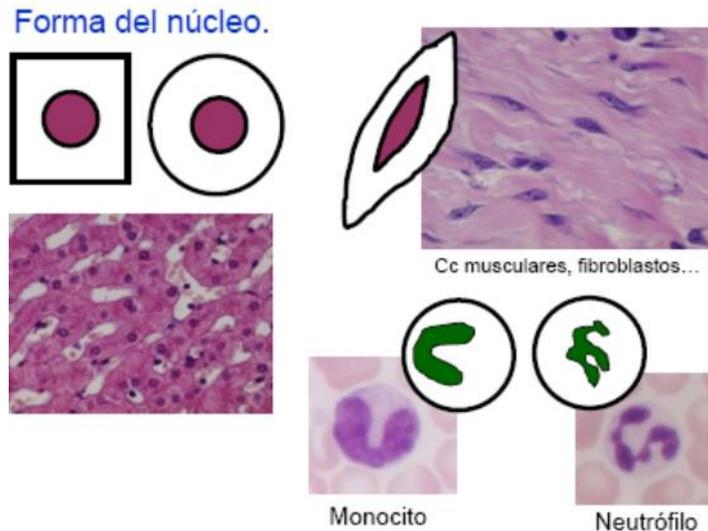


Figura 10. Diferentes imágenes que ilustran la forma que puede tomar el núcleo en las células

Funciones del núcleo

El núcleo celular es una organela que forma y empaqueta nuestros genes y los factores que los controlan. Sus funciones son:

- Almacenar los genes en los cromosomas
- Organizar los genes en los cromosomas y permitir la división celular
- Transporte de los factores regulatorios y los productos de los genes vía los poros nucleares
- Producir mensajes (RNA mensajero o mRNA) que codifican para las proteínas
- Producir ribosomas en el nucléolo
- Organizar el desenrollamiento del ADN para replicar genes claves.

Componentes del núcleo en interfase: el núcleo interfásico consta en su estructura de una envoltura nuclear, cromatina, nucléolo, lámina celular y jugo nuclear. Figura 11

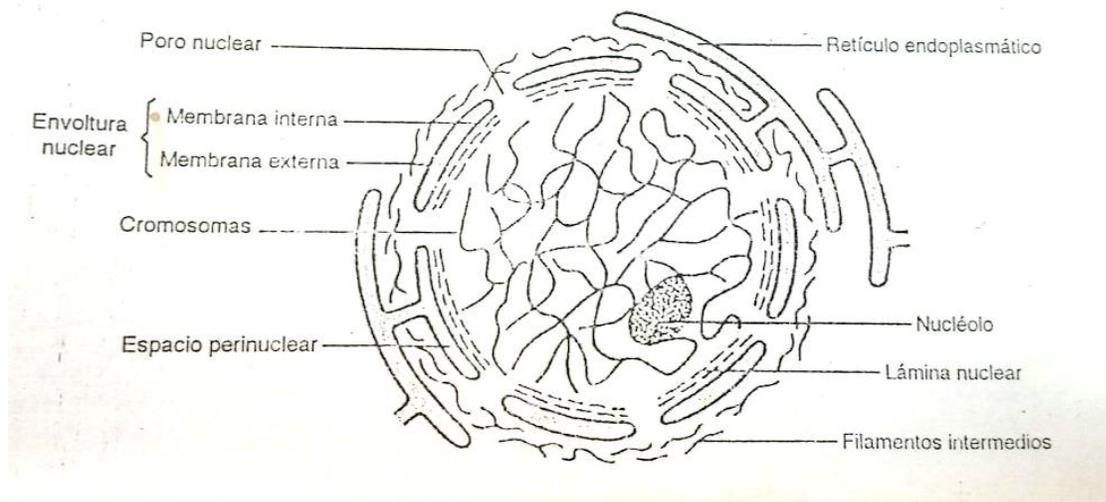


Figura 11. Esquema del núcleo en interfase

Envoltura nuclear o carioteca: Al M.O se la observa como una línea oscura basófila única. Al M.E es una doble unidad de membrana lipoproteica y trilaminar, esta membrana no presenta un recorrido uniforme, sino que este se encuentra interrumpido por poros nucleares. En los poros las membranas se pliegan dejando un orificio octogonal que recibe el nombre de complejo de poro. La importancia de la membrana radica en su permeabilidad que influye sobre el intercambio de sustancias entre el nucleoplasma y el citoplasma; iones y moléculas con peso molecular menor de 1000 pasan fácilmente a través del nucleolema.

- **La membrana nuclear interna** contiene proteínas de membrana específicas que actúan como punto de anclaje para las proteínas filamentosas que forman el armazón que mantiene la forma esférica del núcleo, son las proteínas citoesqueléticas denominadas laminofilamentos.
- **La membrana nuclear externa** Delimita un espacio, el espacio perinuclear o cisterna perinuclear, que se continúa con la luz del retículo endoplasmático rugoso. La membrana nuclear externa puede estar asociada a ribosomas de una forma similar a lo que ocurre con el retículo endoplásmico rugoso con el cual se continúa.
- **Lámina nuclear:** Por debajo de la membrana interna de la envoltura nuclear, se encuentra la lámina, que es una red de filamentos intermedios que rodea al núcleo excepto en los poros. Están involucrados en la organización funcional del núcleo y juegan un papel importante en el ensamble y desensamble del núcleo antes y después de la mitosis. Como así también función de sostén o “nucleoesquelética”

Los poros nucleares están formados en sitios en donde las membranas interna y externa que forman la envoltura nuclear se unen dejando un espacio lleno de material filamentoso. Algunas veces es posible observar un delgado diafragma tendido horizontalmente entre los extremos del poro.

El poro nuclear también llamado complejodeporosestá formado por:

- 8 subunidades proteicas en forma de columnas que atraviesan la membrana nuclear de lado a lado. Del lado citoplasmático y del lado nuclear estas unidades se asocian para conformar un anillo citoplasmático y un anillo nuclear, ubicados en el lado citoplasmático y nuclear respectivamente de la membrana nuclear.
- El complejo muestra además rayos que nacen de la cara interna de la columna y se dirigen hacia el centro del poro.
- Componentes fibrilares que nacen desde los anillos citoplasmático y nuclear y se proyectan hacia el citoplasma y el núcleo respectivamente.

Los complejos de poros nucleares funcionan como canales por los cuales se produce en forma regulada el intercambio de sustancias entre nucleoplasma y citoplasma.

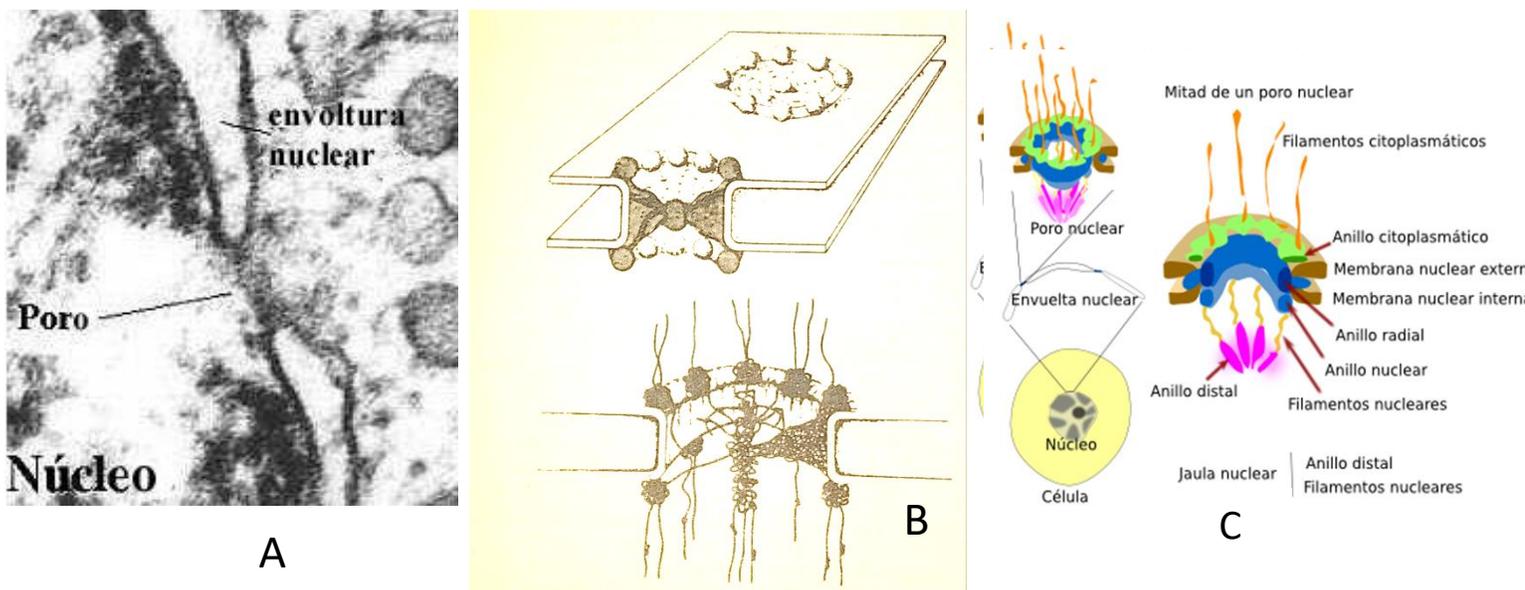


Figura 12. A. Microfotografía electrónica del complejo de poros. B y C Esquemas del complejo de poros

Transporte núcleo-citoplasmático.

El transporte núcleo-citoplasmático es bidireccional (se realiza desde el citoplasma al núcleo y desde el núcleo al citoplasma) y altamente selectivo (pasa solo lo que la membrana nuclear permite).

En este transporte intervienen proteínas receptoras que se sintetizan en los polirribosomas libres del citoplasma, estas proteínas son las **Exportinas y las Importinas**. Es un transporte con gasto de energía que se obtiene del GTP, cuya hidrólisis está a cargo de una GTPasa que se llama Ran.

Las sustancias de alto peso molecular que pasan a través de la carioteca, lo hacen a través del poro nuclear que funciona como un diafragma de apertura controlada.

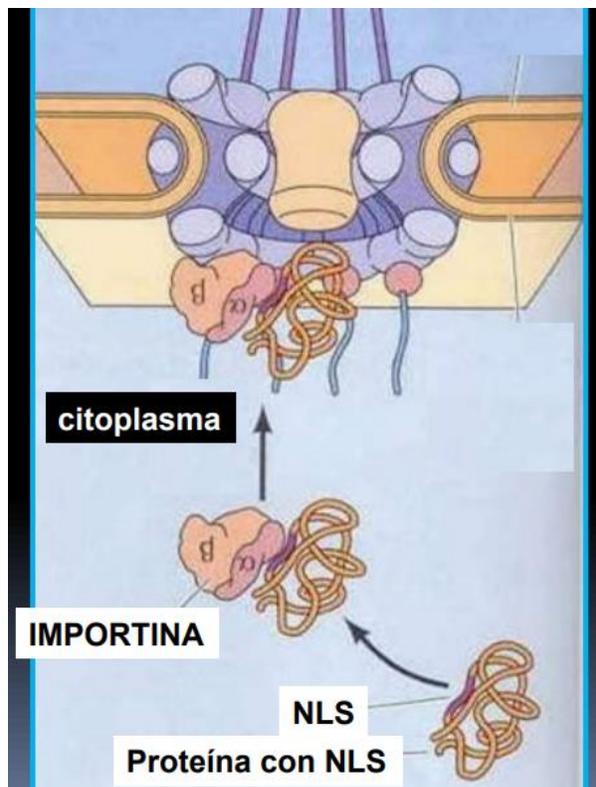


Figura 13. Transporte citoplasma-Núcleo.

Las proteínas que van a ingresar al núcleo están enrolladas y tienen una secuencia de aminoácidos llamada señal de localización nuclear (NLS) que dirigen su transporte a través del poro nuclear. Esa NLS es reconocida por un receptor de las Importinas (receptor de las NLS) Figura 13.

El complejo Importina-proteína, se dirige hacia el poro nuclear orientándose a través de proteínas llamadas nucleosporinas ubicadas en los filamentos citoplasmáticos que se originan en el anillo citoplasmático del poro nuclear. Figura 14

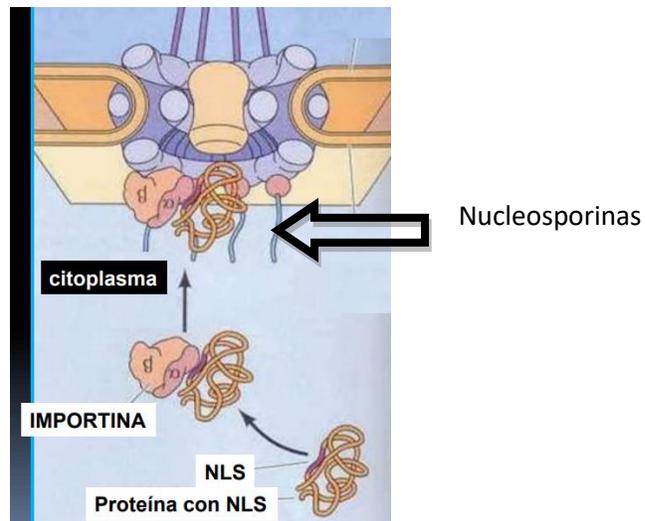


Figura 14

Cuando el complejo importina-proteína es reconocido por el poro nuclear, este se “abre” y permite su ingreso al núcleo. Ya en el nucleoplasma la GTPasa Ran se une al complejo y la proteína transportada y la proteína transportadora se separan. La proteína transportadora regresa al citoplasma. Figura 15

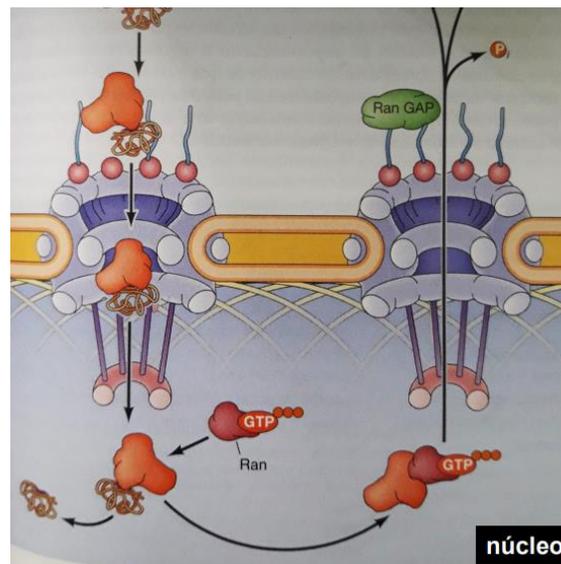


Figura 15.

Las proteínas que van a salir al núcleo, tienen una secuencia de aminoácidos llamada señal de exportación nuclear (NES) que dirigen su transporte a través del poro nuclear. Esa NES es reconocida por un receptor de las exportinas (receptor de las NES).

En el nucleoplasma, la exportina se une a la GTPasa Ran que provoca un cambio de conformación estructural de la exportina que la hace afín al NES. Figura 16.

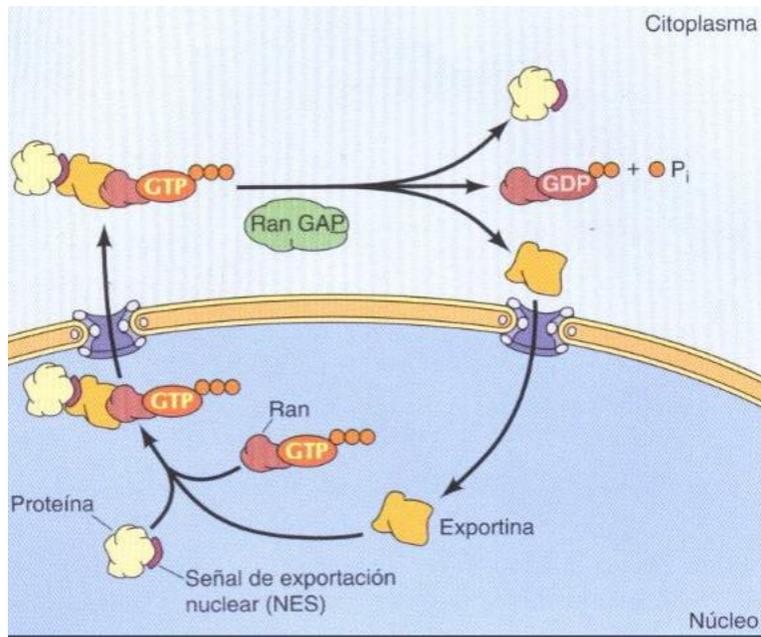


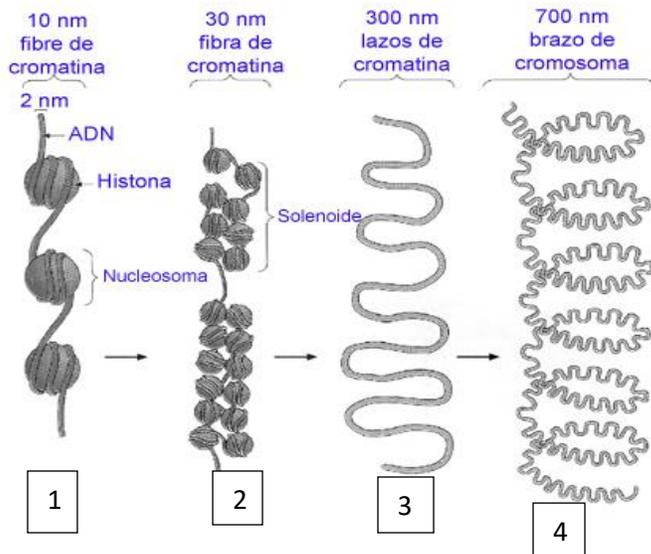
Figura 16.

El complejo **exportina-ranGTP-protéina** se transloca al citosol. Una vez en el citoplasma la GTPasa cataliza la hidrólisis del GTP con lo cual hay un cambio en la conformación molecular de la exportina que conduce a la separación del complejo NES-Exportina-Ran. La exportina regresa al nucleoplasma para ser reutilizada

Cromatina

La cromatina es un complejo de macromoléculas que constituye el material genético del núcleo en interfase. La asociación de histonas con ADN forman los nucleosomas que son las unidades de la cromatina que permiten el empaquetamiento del ADN.

En el esquema se ilustra el empaquetamiento y la secuencia en el grado de espiralización desde la interfase (cromatina), hasta la metafase (cromosomas) de la mitosis.



El núcleo contiene el ADN enrollado alrededor de unas proteínas denominadas histonas, formando los denominados nucleosomas, que son estructuras globulares que se repiten regularmente de forma similar a las cuentas de un collar. Las hileras de nucleosomas se encuentran enrolladas además en filamentos de 30 nm de diámetro formando una estructura denominada **Solenoides**, que forman la estructura de la cromatina. Durante la replicación

celular se pueden producir una mayor condensación de la cromatina para formar los distintos cromosomas, gracias a la disposición de la cromatina en grandes dominios serpenteantes mediante la unión de proteínas fijadoras de ADN. El ADN es basófilo y Feulgen positivo.1

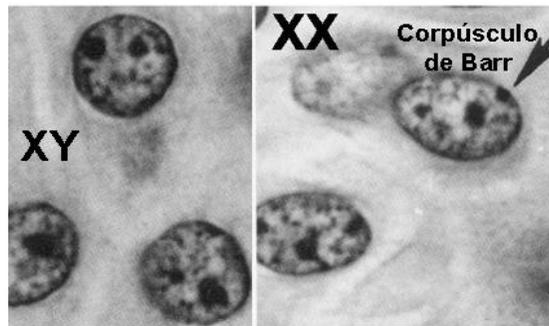
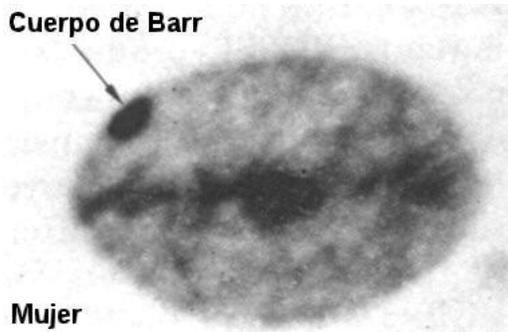
El número 1 vemos al ADN unido a proteínas globulares, formando una estructura denominada “collar de perlas”, formado por la repetición de unas unidades que son los “nucleosomas”, que corresponderían a cada perla del collar

- **En el número 2** se pasa a una estructura de orden superior formando un “solenoides”
- **En el número 3**, se consigue aumentar el empaquetamiento, formando la fibra de cromatina, nuevos “bucles”
- **En el número 4** llegamos al grado de mayor espiralización y compactación, formando un denso paquete de cromatina, que es en realidad un cromosoma.

El total de la información genética contenida en los cromosomas o cromatina de un organismo constituye su **genoma**.

La distribución de la cromatina no es uniforme, mostrando diferentes grados de condensación que se correlacionan con la actividad transcripcional. Podemos describir dos tipos de cromatina:

- La **eucromatina** se observa como zonas ligeramente teñidas, poco densas a los electrones y son las que representan el ADN en proceso de transcripción; es clara por que la cadena de ADN está desenrollada para la síntesis de ARN.
- La **heterocromatina** se observa como zonas que se tiñen intensamente, que se **localizan** junto a la **membrana nuclear**(cromatina **marginal**),corpúsculos discretos de tamaño y forma irregular distribuidos por todo el núcleo(**carisomas**) y cromatina **asociada al nucléolo**; y que se corresponden con la forma de ADN altamente condensada y transcripcionalmente inactiva. La **cromatina sexual o corpúsculo de Barr** se la encuentra asociada al nucléolo o a la membrana nuclear, presenta el aspecto de bastón raqueta. Fue descubierta por Barr en el gato hembra, por lo tanto es un cromosoma observable únicamente en la mujer mediante la citología exfoliativa.



Se reconocen dos tipos de heterocromatina:

Constitutiva: Que aparece condensada en todos los tipos celulares.

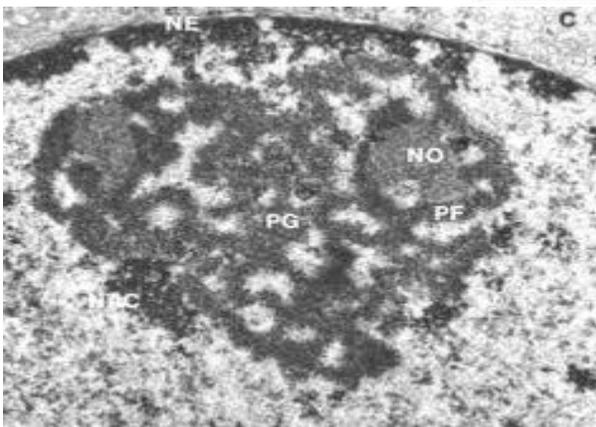
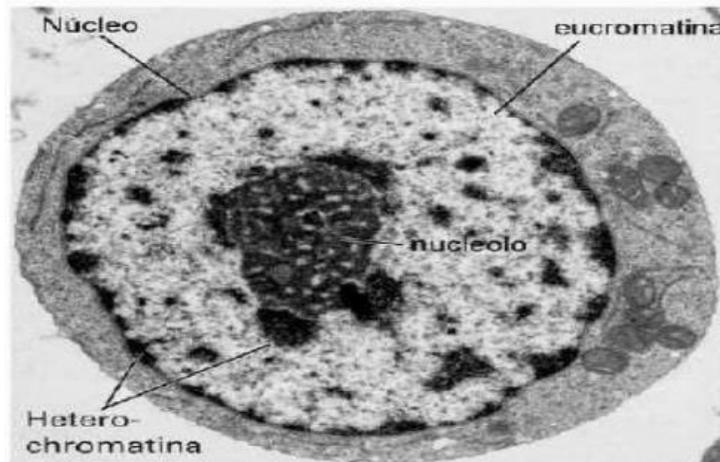
Facultativa: Es la que solo se condensa en ciertos tipos celulares o en momentos especiales del desarrollo. Muchas veces, en este caso, uno de los cromosomas del par se vuelve totalmente heterocromático.

Nucléolo

Cuerpo redondeado u oval que se observa en el núcleo de las células eucariotas; consiste en bucles de cromatina que sirven de molde para la producción de ARN ribosómico. Es una estructura nuclear no membranosa formada por material filamentososo y granular. Su tamaño varía y está especialmente desarrollado en células con activa síntesis de proteínas.

Al M.O se lo observa como un cuerpo esférico basófilo durante la transcripción activa. El nucléolo sintetiza los ARN ribosómicos, que junto con las proteínas quedan empaquetados para formar las subunidades ribosómicas y son transportados al citoplasma a través de los poros nucleares.

Con M.E podemos observar



diferentes porciones:

- Porción amorfa: Contiene ADN, ARN ribosómico y proteínas fijadoras de ARN.
- Porción fibrosa: Producto de los genes del ARN ribosómico, está comenzando a formar ribosomas.
- Porción granulosa:

Corresponde a partículas de subunidades ribosómicas en proceso de maduración que contienen ARN.

Jugo nuclear: es una suspensión coloidal rica en proteínas, que ocupa los diferentes lugares que dejan los componentes del núcleo, permite el pasaje de sustancias, es claro incoloro y ligeramente acidófilos.

Núcleo en División Celular

Cromosomas:

Un cromosoma es el resultado del empaquetamiento del ADN y las proteínas previo a la división celular para su segregación posterior en las células hijas.

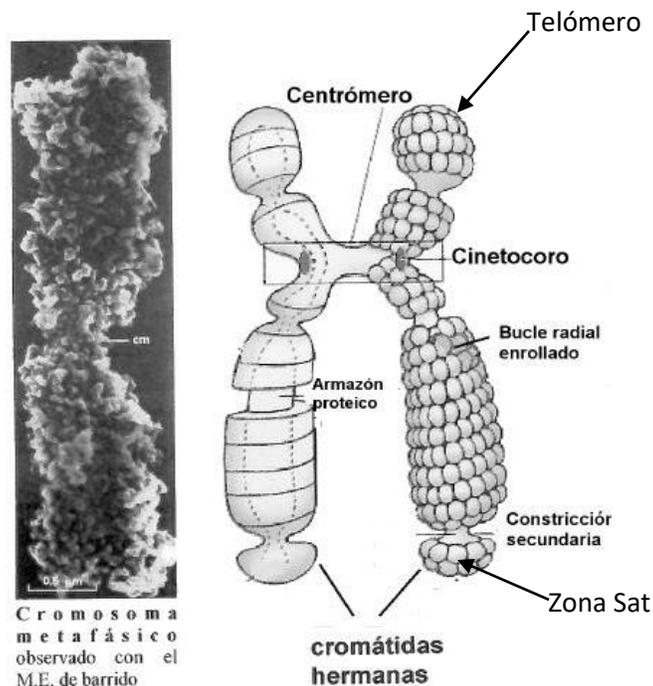


Figura 17. Esquema de un cromosoma metafásico.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de las células en división. Diferentes especies tienen diferente número y morfología de los cromosomas. Los humanos tenemos 23 pares de cromosomas, 46 en total, de los cuales a 44 se denominan autosomas, y 2 cromosomas sexuales.

La cromatina que puede observarse durante la interfase se enrolla y empaqueta durante la división celular formando los cromosomas.

Un cromosoma es una molécula de ADN muy larga que contiene una serie de genes. Un cromosoma metafásico, o cromosoma d (doble) está formado por **dos cromátidas** unidas por una constricción primaria o centrómero; este centrómero posee lateralmente en cada cromátide una estructura denominada Cinetocoro. El cinetocoro es la estructura del cromosoma a la que se fijan los microtúbulos del huso mitótico y está relacionado con el movimiento de los cromosomas. El extremo del brazo se denomina telómero.

Los cromosomas presentan también una constricción secundaria útil para identificar un cromosoma en particular y una zona sat o satélite a partir de la que se reconstituye el nucléolo en la telofase. Figura 17.

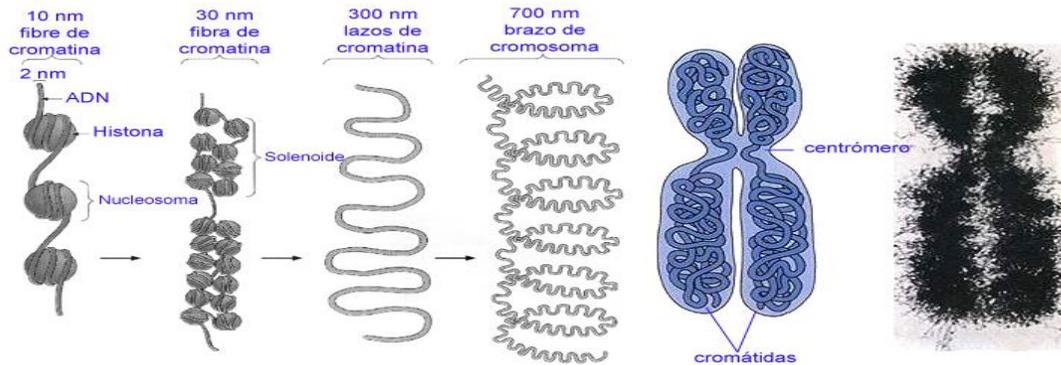


Figura 18. Esquema que indica cómo se organiza la cromatina de la interfase para formar los cromosomas que se observan durante la división celular.

Según la ubicación del centrómero se clasifican en:

- **Metacéntrico:** Cuando ambos brazos son iguales.
- **Submetacéntrico:** Cuando los dos brazos son desiguales.
- **Acrocéntrico:** Cuando uno de los brazos es muy pequeño, casi puntiforme.
- **Telocéntrico:** Cuando tiene un solo brazo.

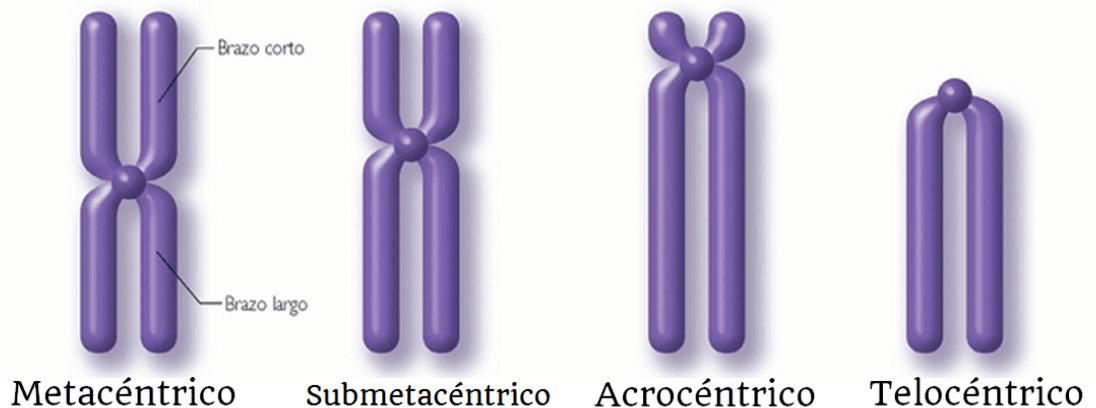
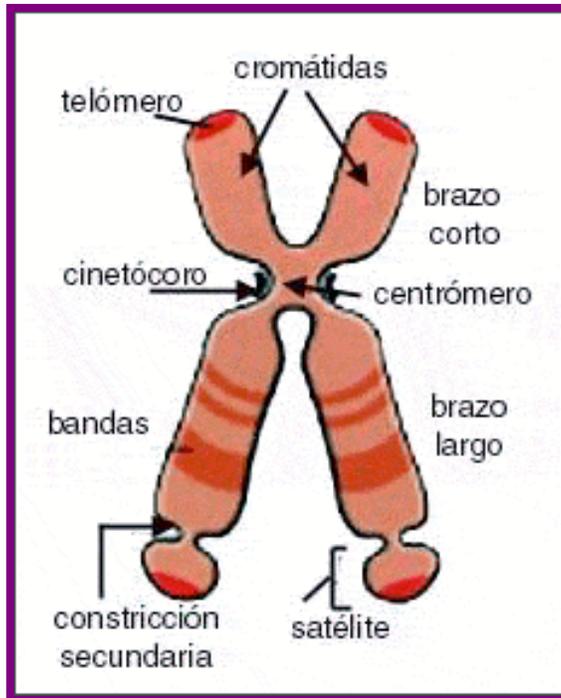


Figura 19. Tipos de cromosomas



Cromosoma sexual: se denomina al par de cromosomas que definen el sexo genético de un individuo. En el sexo femenino el par de cromosomas es homólogo (XX) mientras que en el sexo masculino el par de cromosomas no es homólogo (XY).

Autosoma: Se denominan así a los cromosomas que determinan las características somáticas de un individuo ejemplo por color de los ojos.

El número o cantidad de cromosomas de una célula se denomina ploidía y se enuncia con la letra n (n).

Una célula **haploide** (n) posee 23 cromosomas simples (figura 16) como por ejemplo el ovocito, el espermatozoide. Una célula **diploide** ($2n$) posee 46 cromosomas simples (figura 16) organizados en 23 pares de cromosomas y una célula **tetraploide** ($4n$) tiene 46 cromosomas dobles (figura 17)

Durante el ciclo celular en las etapas previas a la división de células somáticas (mitosis) podemos observar que las células son característicamente diploide diploide en periodo **G1**; posteriormente entran en periodo **S** donde se duplica el ADN por tanto al finalizar este periodo y comenzar **G2** las células son ahora tetraploides.

Trabajo Práctico N° 3 Organitos citoplasmáticos

En la célula eucariota el núcleo se encuentra separado del citoplasma por la membrana nuclear o carioteca, y el citoplasma se encuentra separado del medio externo por la membrana citoplasmática o plasmalema. En el citoplasma encontramos el citosol, que es el medio interno celular, y se extiende desde la membrana nuclear a la membrana citoplasmática. Suspendidos en el citosol encontramos una serie de organitos citoplasmáticos que se caracterizan porque pueden tener membrana que los rodea o no. Cuando estos orgánitos poseen membrana se los denomina organitos membranosos, mientras que cuando carecen de ella se denominan no membranosos.

Dentro de los organitos membranosos vamos a distinguir:

- A. El sistema de endomembranas.
- B. Mitocondrias.
- C. Peroxisomas.

A. El sistema de endomembranas.

Este sistema se distribuye por todo el citoplasma y está compuesto por varios organitos citoplasmáticos intercomunicados entre sí en forma directa o a través de vesículas transportadoras. Estas vesículas nacen de un organito y se transfieren a otro transportando membrana y productos de síntesis.

El sistema de endomembranas está integrado por los siguientes organitos membranosos: 1) Retículo endoplasmático liso, 2) Retículo endoplasmático rugoso, 3) Aparato de Golgi, 4) Lisosomas y 5) Endosomas. Figura 1

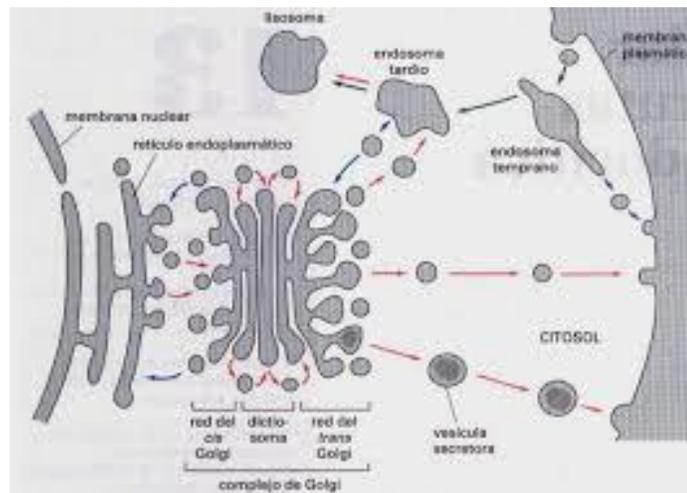


Figura 1. Esquema que ilustra al sistema de endomembranas.

1) RETICULO ENDOPLASMÁTICO LISO (REL)

Es un organito citoplasmático membranoso, no puede observarse al microscopio óptico. Al microscopio electrónico puede advertirse que está formado por un sistema de túbulos anastomosados sin ribosomas adheridos a su membrana, razón por la cual recibe el nombre de liso o agranular. Su grado de desarrollo es variable en los distintos tipos celulares. Figura 2

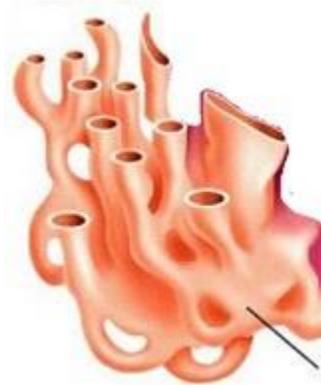


Figura 2. Esquema del retículo endoplasmático liso. Nótese que su membrana forma túbulos anastomosados.

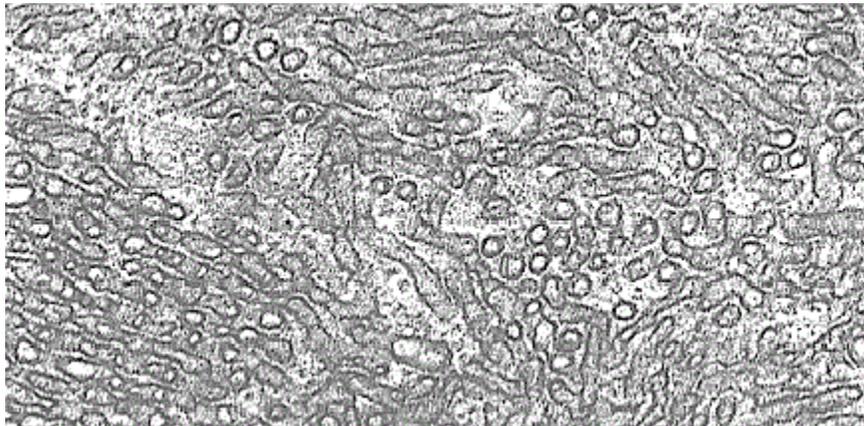


Figura 3. Imagen al microscopio electrónico del retículo endoplasmático liso.

Funciones

- Almacenamiento y liberación de calcio: La célula muscular estriada contiene un REL adaptado para desencadenar la contractilidad del citoesqueleto liberando y capturando iones de calcio tan importantes en la contracción y relajación de las fibras musculares. En células musculares lleva la denominación de Retículo Sarcoplasmático. También crea gradientes de concentración de calcio importantes en los procesos de transmisión de señales entre células.

- Síntesis de Lípidos y Colesterol: sintetiza las enzimas para la biosíntesis de fosfolípidos necesarios para la construcción de membranas celulares.

En el hígado se sintetizan colesterol y lipoproteínas.

- Síntesis de hormonas esteroideas: el REL de células de las glándulas que sintetizan hormonas esteroideas (testículos, ovarios y corteza suprarrenal) está muy desarrollado por el papel que cumple en la síntesis de colesterol, que es un precursor de estas hormonas.
- Detoxificación: el principio de la inactivación de drogas o moléculas exógenas o endógenas consiste en transformar a las sustancias liposolubles en compuestos hidrosolubles que puedan ser eliminados rápidamente del organismo por diferentes vías como por ejemplo la orina, para ello el REL se vale de enzimas que residen principalmente en sus membranas en particular del hígado.
- Metabolismo del glucógeno: cuando existe necesidad de glucosa en el organismo entre las comidas o durante el ejercicio muscular las reservas hepáticas de glucógeno son movilizadas hacia la sangre en forma de glucosa libre, lo cual lleva varios pasos sucesivos, en donde el REL de los hepatocitos aporta las enzimas de su membrana.

Localización:

- Células secretoras de hormonas esteroideas predomina el REL.
- Células hepáticas presentan cantidades importantes de ambos tipos de Retículos.

2) RETICULO ENDOPLÁSMATICO RUGOSO (RER)

Visto con el microscopio óptico es una organela que adquiere intenso color con colorantes básicos fenómeno denominado basofilia, en algunos tipos celulares este organito confiere basofilia distribuida por todo el citoplasma, mientras que en otras se forman zonas de basofilia localizada. Es el organoide más extenso en células secretoras de proteínas, sin embargo es escaso en células embrionarias e indiferenciadas y suele aumentar con el grado de diferenciación celular.

Visto al microscopio electrónico se encuentra formado por cisternas, vesículas y túbulos anastomosados limitados por membrana que tienen el aspecto de una red, por eso se llama retículo; endoplasmático porque está en el endoplasma y de superficie rugosa porque tiene polirribosomas adheridos a la membrana que lo forman. Estos ribosomas (formados por ARN ribosomal) son los responsables de la basofilia del organito cuando es observado con el microscopio óptico.

Las membranas de RER son de tipo trilaminar como la membrana citoplasmática, la cavidad del RER se visualiza como una estrecha hendidura entre dos membranas muy cercanas entre sí. En las células con activa síntesis de proteínas suelen encontrarse distendidas debido al contenido de material dentro de las cisternas. Las cisternas del RER se continúan con la membrana nuclear externa (Figura 5). En los ribosomas unidos a la membrana se sintetizan las proteínas de exportación, estas proteínas son secretadas por la célula. También en estos ribosomas adheridos a la membrana del RER se sintetizan proteínas que forman la estructura de la membrana citoplasmática.

Los polirribosomas contienen hasta poco más de 30 ribosomas que forman círculos, rosetas o espirales que se mantienen unidos por una delgada hebra de ARN mensajero (ARNm). Los ribosomas (que serán descritos en detalle más adelante) se unen a la membrana del retículo en un sitio receptor de proteína transmembranosa, la riboforina I y II que no se encuentran en la membrana del REL. Figura 4.

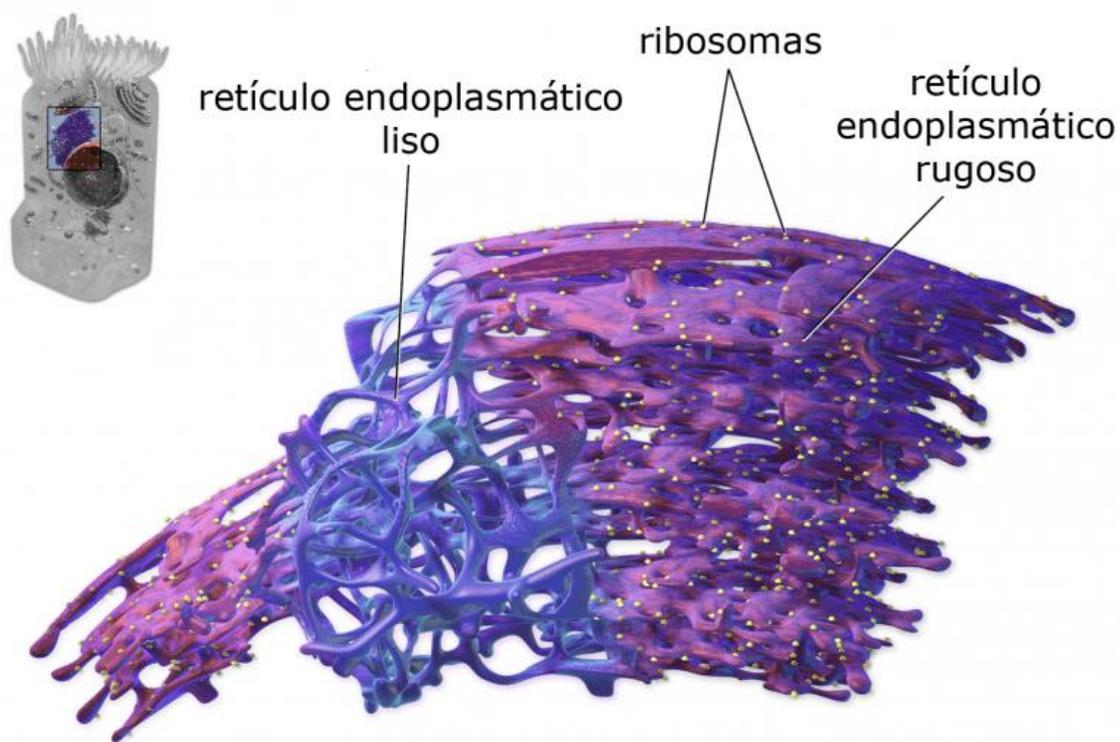


Figura 4. Esquema del retículo endoplasmático liso y rugoso.

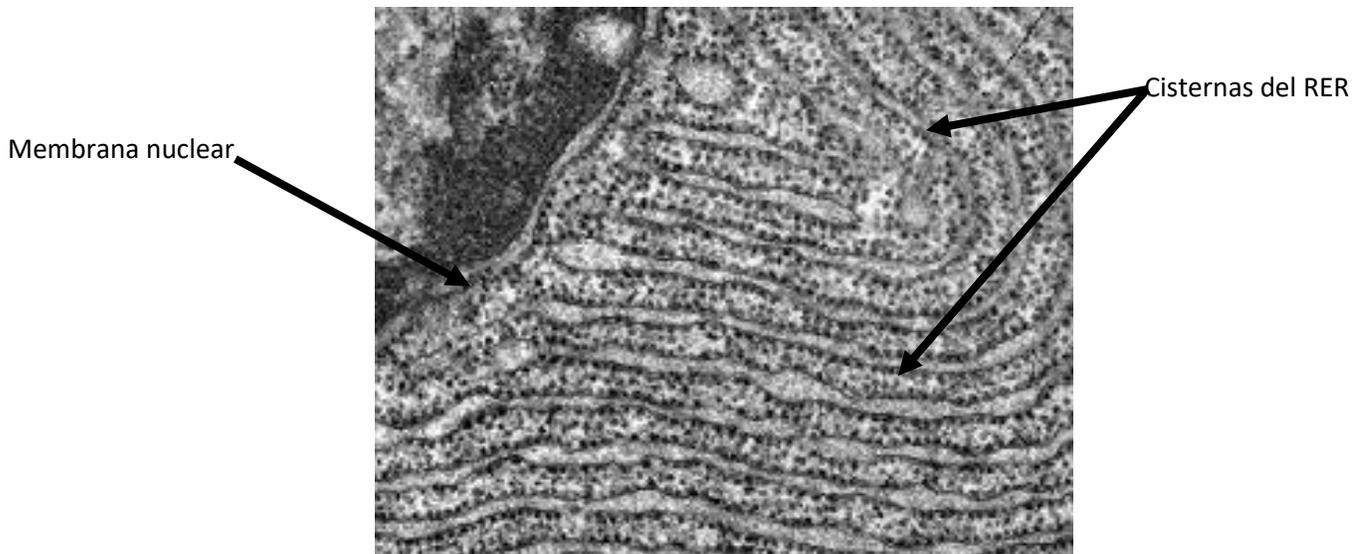


Figura 5: Microfotografía con microscopio electrónico del retículo endoplasmático rugoso. Nótese la continuidad del RER con la membrana nuclear.

3) APARATO DE GOLGI.

El aparato de Golgi, (denominado así en honor a sus descubridores, el investigador italiano Camilo Golgi) se encuentra en todos los tipos celulares.

Este organito citoplasmático, no puede ser observado al microscopio óptico no puede ser descrito, con coloraciones de rutina, solo se observa una pequeña zona clara cercana al núcleo, denominada imagen negativa del Golgi. Se ubica en la mayoría de las células, cerca del núcleo.

El Microscopio Electrónico, permitió describirlo como un conjunto de cisternas aplanadas, limitadas por membranas, dispuestas como pilas de monedas. Estas pilas, llamada también dictiosoma, contienen de 3 a 10 cisternas, cada una de las cuales presentan sus extremos dilatados.

Cada dictiosoma está integrado por:

- Una red Cis: formado por numerosos sacos y túbulos interconectados.
- Una cisterna Cis conectada con la red cis.
- Varias cisternas medias
- Una cisterna trans, conectada a la red trans.
- Una red trans similar a la red cis. Figura 6 y 7

El aparato de Golgi puede estar formado por varios dictiosomas. La red y la cisterna cis están orientadas hacia el núcleo y el RER, mientras que la red y la cisterna trans están orientadas hacia la membrana celular

En relación con la porción Cis se observa gran cantidad de pequeñas vesículas, denominadas vesículas de transporte, con contenido proteico. Estas vesículas liberadas desde las cisternas del retículo endoplasmático rugoso, se transportan hacia la zona Cis del Golgi, con la cual se fusionan; de manera que los contenidos se unen en el interior de sus cisternas.

A lo largo de los borde laterales de la cisternas también se observan numerosas vesículas pequeñas, responsables del transporte del contenido de una cisterna a otra, en sentido cis – trans. Sobre la superficie trans del Golgi, se detectan las vesículas de secreción, denominadas vacuolas de condensación, con producto de secreción más o menos condensado y representan los estadios previos de los gránulos de secreción maduros.

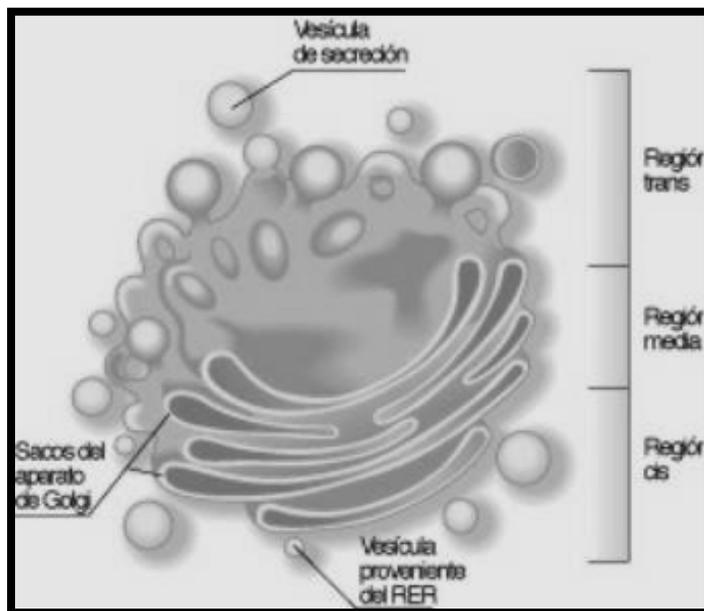


Figura 6: ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DEL APARATO DE GOLGI AL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO.

Funciones del aparato de Golgi.

Una de las funciones del aparato de Golgi es la selección o clasificación de las proteínas. Las proteínas que llegan al Golgi, tienen distintos destinos en el interior de la célula. La selección se lleva a cabo mediante proteínas receptoras específicas de las membranas del complejo de Golgi que registran determinadas moléculas de señal en las proteínas y las incorporan en el tipo correcto de vesículas, con lo cual se produce la selección. Según este mecanismo de selección el contenido de estas vesículas puede ser transportado a los lisosomas o secretado por exocitosis.

Otra de las funciones de este organito es la de transferir hidratos de carbono a las proteínas sintetizadas en el RER, de manera que el producto de síntesis de la célula es una glucoproteína. Esta función la cumple dado que en las membrana que lo constituyen existen enzimas denominadas glucosiltransferasas.

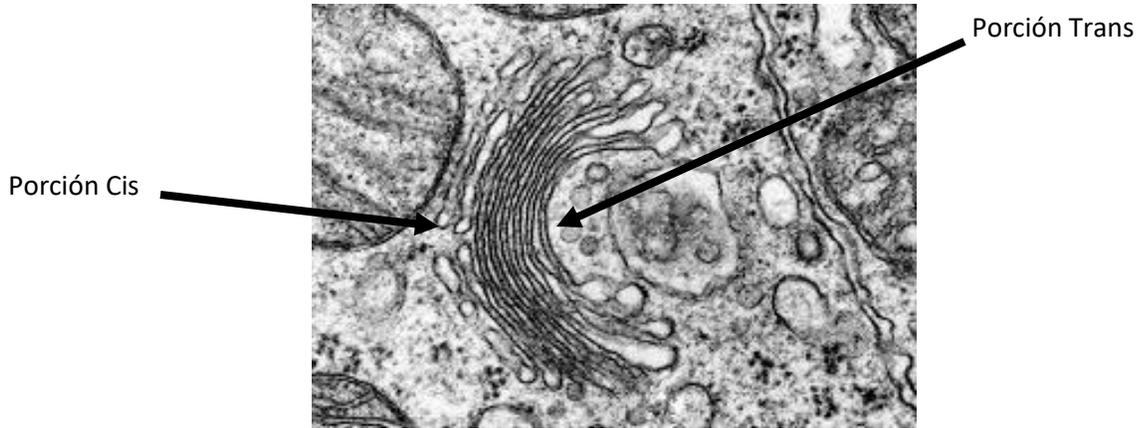


Figura 7. Microfotografía electrónica del Aparato de Golgi

4) LISOSOMAS

Son organelas limitadas por membrana que contienen enzimas que se agrupan bajo el nombre de hidrolasas ácidas. Estas enzimas se llaman así porque se activan a pH ácido.

Los lisosomas constituyen el aparato digestivo de la célula, porque son los organoides que digieren los materiales que ingresan a las células por endocitosis o bien materiales que se encuentran dentro de la célula, en este caso el proceso de digestión se llama autofagia.

Se encuentran en todas las células, pero la cantidad varía con la función del tipo celular.

Al microscopio electrónico se distinguen como vesículas más o menos redondeadas limitadas por una membrana con un diámetro de $0,5\mu$. La característica más común de los lisosomas es que pueden presentar diferentes formas, por ej. algunos son lisos y redondeados con un interior denso y homogéneo, mientras que otros tienen forma muy irregular con contenido variado. En su interior presentan hidrolasa ácidas tales como: fosfatasa ácida, ribonucleasa ácida, desoxiribonucleasa, captesina, lipasas y sulfatasas, etc. Estas enzimas tienen la capacidad de degradar (proteínas, lípidos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos, etc).

En íntima relación con la cara interna de su membrana, presenta una cubierta glucídica que impide la dispersión de estas enzimas en el citoplasma de la célula.

Las enzimas de los lisosomas se forman en el RER, de allí pasan a la cara Cis del aparato de Golgi. Dentro del aparato de Golgi estas enzimas son reconocidas por su composición química como enzimas lisosómicas. En la membrana de la red trans del Golgi hay proteínas receptoras específicas que reconocen a estas enzimas y las fijan

a la membrana del Golgi, a continuación se libera una vesícula que contienen las enzimas lisosómicas ligadas al receptor. Estas vesículas se llaman lisosomas primarios. (Recordar: el lisosoma primario solo contiene enzimas hidrolíticas, nunca productos en digestión). Figuras 8 y 9

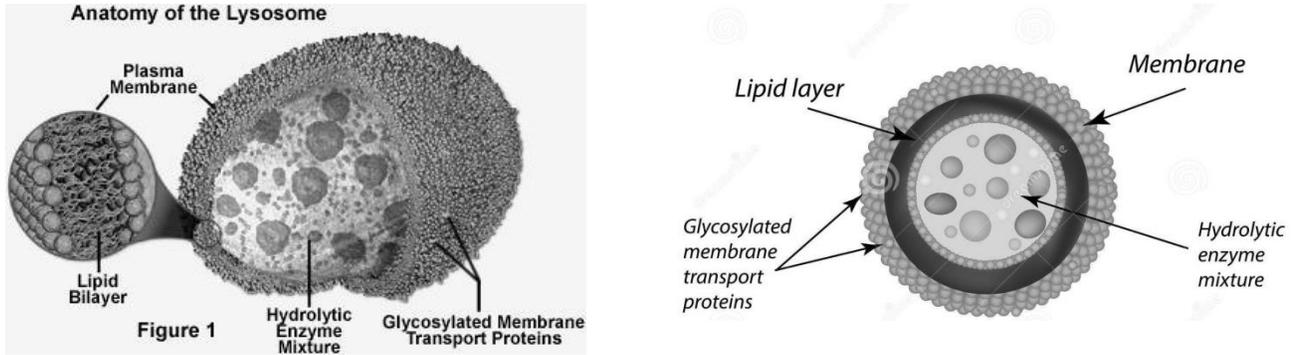


Figura 8. Esquema que ilustra las características morfológicas de los lisosomas.

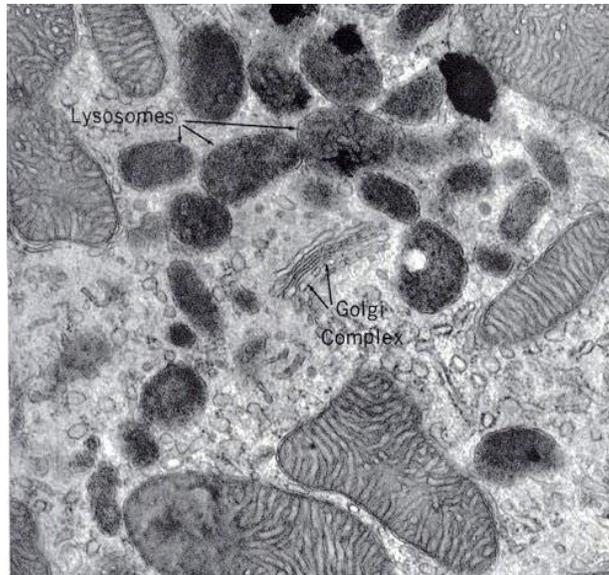


Figura 9. Microfotografía electrónica de lisosomas

Para los demás lisosomas se usa la denominación de lisosomas secundarios. El lisosoma Secundario es aquél que además de las enzimas hidrolíticas contiene en su interior material en proceso de degradación. Este orgánulo presenta además en su membrana una bomba de protones dependiente de ATP que bombea iones de hidrógeno a su interior para acidificar el contenido, creando así un pH óptimo para la actividad de las enzimas lisosómicas. En este contexto el lisosoma primario que sólo contiene enzimas hidrolíticas en su interior conduce

a la formación de un lisosoma secundario cuando se fusiona con una vesícula que contiene material para degradar. Figura 10

Endocitosis.

Heterofagia.

Los lisosomas cumplen un rol muy importante en la Endocitosis, que es el proceso por el que las células incorporan material del medio extracelular en vesículas limitadas por membrana. Debemos distinguir en relación a la Endocitosis dos procesos (1) la fagocitosis (incorporación a la célula de partículas grandes y solidas como por ejemplo bacterias) y (2) la pinocitosis (incorporación de partículas pequeñas líquidas con sustancias disueltas).

(1) Fagocitosis: en la fagocitosis por ejemplo de una bacteria, las moléculas de la superficie de la bacteria interactúan con receptores celulares de la membrana citoplasmática de la célula (macrófagos, leucocitos Neutrófilos). Esta interacción desencadena modificaciones en el citoesqueleto de la célula fagocítica la que emite prolongaciones llamadas pseudópodos que rodean a la bacteria formando una vesícula limitada por membrana llamada fagosoma o heterofagosoma (dado que se incorpora a la célula material proveniente del medio extracelular), que contiene la bacteria. Dentro de la célula el fagosoma se une a un lisosoma primario, la unión del fagosoma con el lisosoma primario origina, como ya se dijo, un lisosoma secundario. Las enzimas degradan a la bacteria y esa degradación puede ser completa o incompleta. Asumimos que la degradación es incompleta cuando quedan restos de la bacteria dentro del lisosoma secundario. Cuando la degradación del contenido del fagosoma es incompleta puede ocurrir lo siguiente:

- Los restos de la actividad lisosómica permanecen en el citoplasma formando cuerpos residuales.
- Los restos de la actividad lisosómica son eliminados de la célula por exocitosis. Figura 10

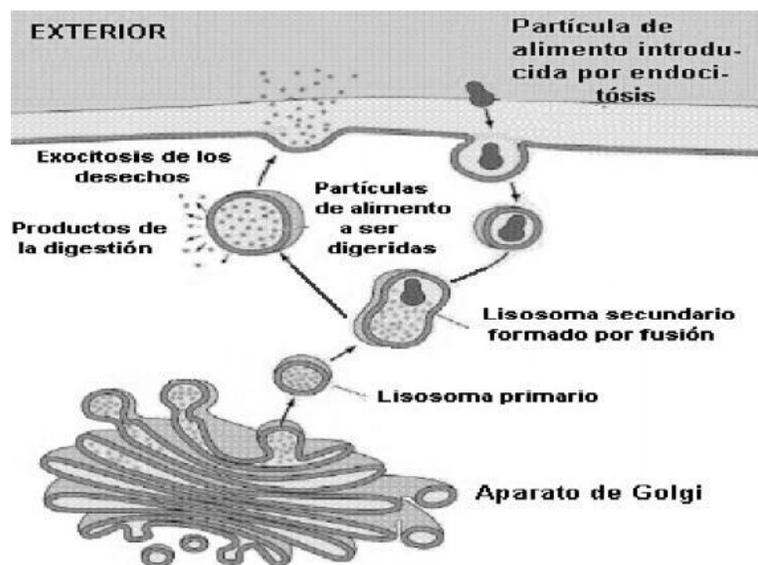


Figura 10. Esquema que ilustra la actividad lisosómica en relación a los procesos de fagocitosis. Nótese además la distinción entre lisosoma primario y lisosoma secundario.

(2) Pinocitosis. Es la captación de líquido con moléculas disueltas por endocitosis por casi todo los tipos de células eucariotas. Si la vesícula endocitada es visible al microscopio óptico se la denomina **macropinocitosis** y es realizada por macrófagos. Si la vesícula endocitada no es visible al microscopio óptico se la denomina **Pinocitosis** y es realizada por todos los tipos celulares. Existe además la **Pinocitosis mediada por receptores**, en el que se incorporan material líquido en forma selectiva (este último tipo de Pinocitosis será descrito en relación a los Endosomas).

En la pinocitosis la membrana de la célula se invagina formando una vesícula limitada por membrana llamada pinosoma que contiene el líquido endocitado. El pinosoma se une al lisosoma primario o se incorporan a la circulación lisosómica-endosómica. Figura 11.

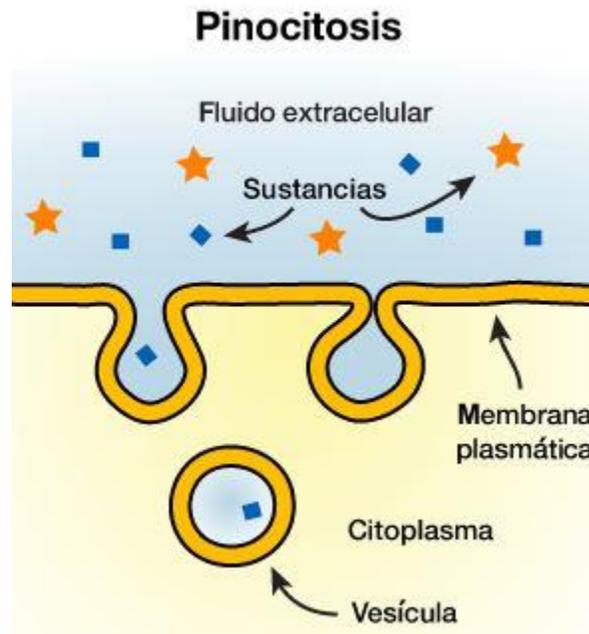


Figura 11. Esquema que ilustra los fenómenos morfológicos que tienen lugar durante la pinocitosis

Autofagia.

La autofagia es la degradación normal de componentes propios de la célula. En este proceso se eliminan orgánitos envejecidos o bien componentes celulares que se encuentran en exceso dentro de la célula. Los elementos celulares a ser eliminados se incorporan a una vesícula compuesta por una o varias capas de membrana del REL. De este modo se forma una vacuola de autofagocitosis que, tras la fusión con lisosomas primarios, se transforma en un Autofagosoma en el que tiene lugar la degradación.

Este proceso puede dar lugar a la formación de los cuerpos residuales: que son restos no digeribles que permanecen rodeados de membrana y con el tiempo pueden acumularse dentro de la célula como pigmentos

de lipofuccina(en especial en tejidos cardíacos y nervioso), o b) estos cuerpos residuales pueden fusionarse con el plasmalema celular y de esta manera los restos son liberados por exocitosis al espacio extracelular. Figura 12

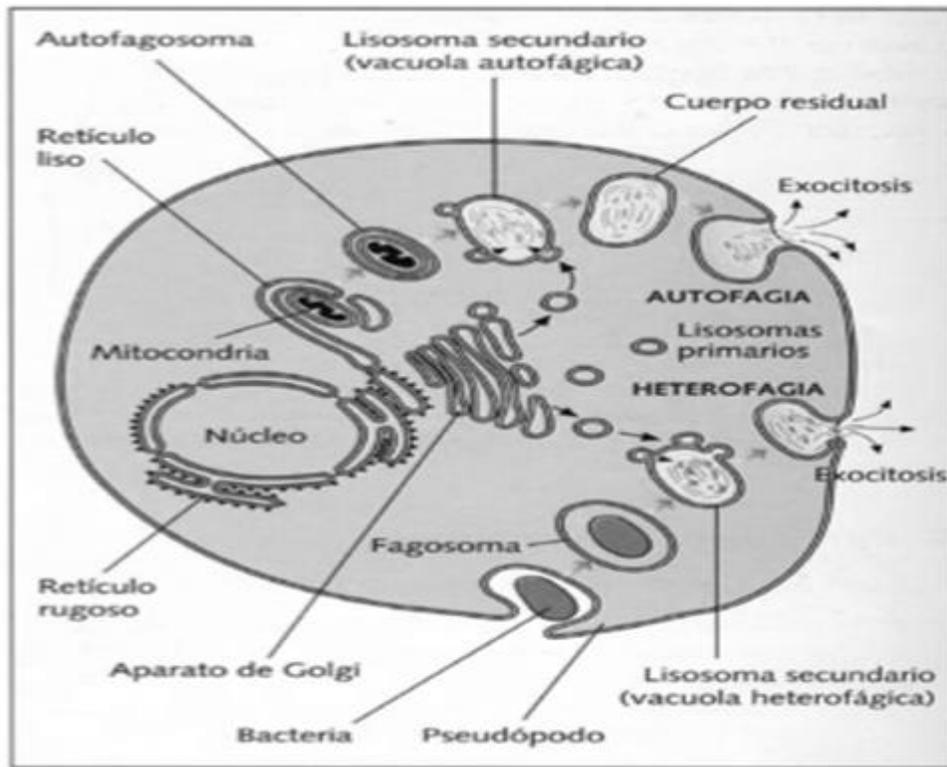


Figura 12. Esquema de la acción de los lisosomas en heterofagia y autofagia.

5) ENDOSOMAS

Definición

Son organitos citoplasmáticos rodeados por una membrana trilaminar, que existe en las células animales y que tienen en su interior pH ácido. Se forman por la fusión de vesículas endocíticas que ingresan a la célula de por Pinocitosis mediada por receptor.

Clasificación

Existen 2 tipos de Endosomas que reciben una denominación según su ubicación.

ENDOSOMA TEMPRANO: ubicado cerca de la MP.

ENDOSOMA TARDIO: ubicado cerca de la cara Trans del aparato de Golgi.

Esta denominación también tiene que ver con el tiempo de formación de los Endosomas por lo que se sugiere que los tempranos al cabo de un tiempo migran hacia la ubicación de los tardíos y reciben este último nombre.

Importancia de la endocitosis en la formación de endosomas

Antes de abocarse al estudio de los endosomas es necesario analizar el mecanismo por el cual la célula incorpora sustancias y moléculas líquidas al citoplasma proveniente del medio extracelular. Este mecanismo recibe el nombre de Pinocitosis. La Pinocitosis es una forma de Endocitosis. La Endocitosis es el traslado de materiales desde el exterior al interior de la célula. Comprende dos mecanismos. Fagocitosis (no se analiza en este apartado) y Pinocitosis. Este último mecanismo es utilizado por la célula para regular los componentes del medio extra celular. Lo hace a través de vesículas pinocíticas endocitadas que en el citoplasma tienen un destino específico. Figura 13.

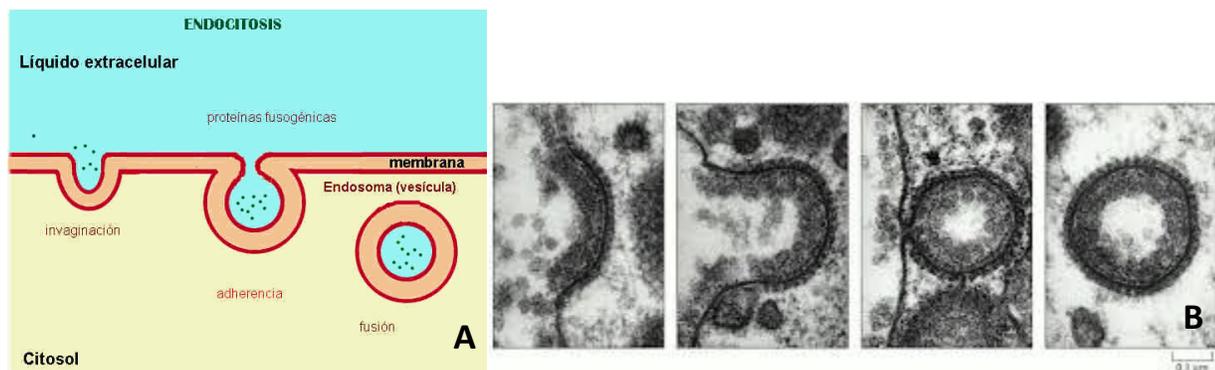


Figura 13. A: esquema del proceso de Pinocitosis. B: microfotografía electrónica del proceso de Pinocitosis

De acuerdo al tamaño de las moléculas endocitadas podemos clasificar a la Pinocitosis en Macro y Micro Pinocitosis.

La macro pinocitosis incorpora vesículas de varias micras de diámetro incluso visibles al MO que contienen líquido con moléculas sin seleccionar. Este fenómeno se observa solo en algunas células como los macrófagos y el material endocitado se fusiona directamente en un lisosoma primario para su degradación.

La micro pinocitosis incorpora vesículas muy pequeñas no visibles al MO y también contienen líquido con moléculas sin seleccionar pero a diferencia de la macro pinocitosis este fenómeno se da en casi todos los tipos celulares. Estas vesículas también se vacían en un lisosoma primario.

Es importante destacar que en algunas circunstancias las vesículas endocitadas son vehiculizadas hacia la porción basal o lateral de una célula y exocitadas (eliminadas de la célula) sin modificar su contenido. Este fenómeno se conoce como transcitosis. Figura 14

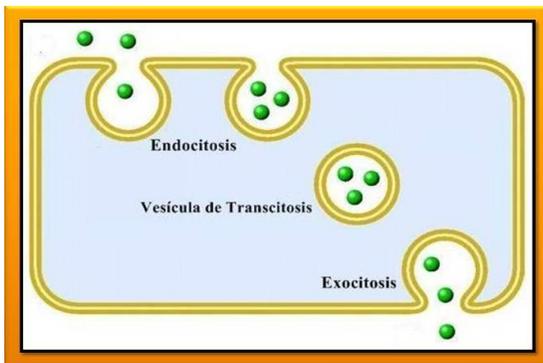


Figura 14. Esquema que ilustra el proceso de transcitosis

Sin embargo en la actualidad se utiliza el término de “Endocitosis mediada por un receptor” para un tipo especial de Pinocitosis donde es marcada la selectividad de la célula para incorporar moléculas. Un ejemplo de esto son las hormonas y los factores de crecimiento. Este proceso requiere un “ligando” (molécula que se quiere captar) y de un “receptor” ubicado en la cara externa de la membrana plasmática. Cuando ambos se unen químicamente se ubican en pequeñas “fositas recubiertas”. Estas fositas son concavidades de la MP que tienen la proteína Clatrina en la superficie citosólica de la fosita. Inmediatamente, ligando y receptor, se incorporan al citoplasma como vesículas recubiertas por Clatrina. Una vez en el citoplasma la Clatrina se desprende de la vesícula y regresa a la MP. Figura 15.

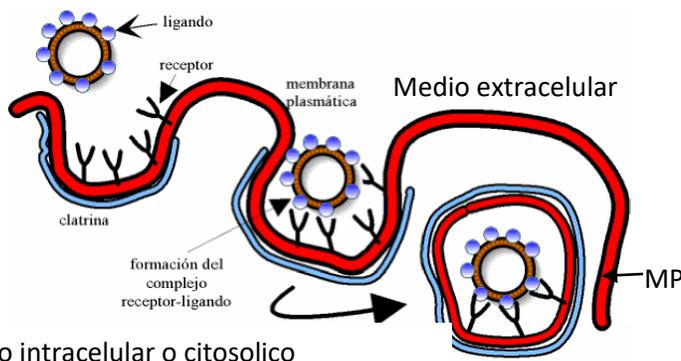


Figura 15. Esquema que ilustra el proceso de Endocitosis mediada por receptor

En este proceso de Pinocitosis mediado por un receptor, las vesículas recién endocitadas se fusionan cerca de la MP y forman un organito llamado ENDOSOMA. Se entiende que el Endosoma se forma exclusivamente por la fusión de vesículas que contienen sustancias que ingresan a la célula por Pinocitosis mediado por un receptor.

El Endosoma temprano al igual que los lisosomas posee una bomba de protones H^+ dependientes de ATP que acidifica su interior a un pH de 6. Cuando el Endosoma temprano recibe las vesículas endocitadas con el complejo ligando-receptor, la acidez presente en el endosoma en algunas ocasiones separa el receptor y lo devuelve a la MP para ser reutilizado (Figura 16). En otros casos ligando y receptor son devueltos a la MP. También puede ocurrir que ligando y receptor queden en el endosoma temprano. El material captado y almacenado en el Endosoma temprano es transportado hacia el endosoma tardío a través de vesículas que migran por el citoplasma y al entrar en contacto con éste, fusionan sus membranas y el contenido se vierte dentro del Endosoma Tardío. Este último también tiene una bomba de protones H^+ que acidifica aún más el interior a un PH de 5.

El Endosoma tardío se fusiona con los Lisosomas Primarios recibiendo de estos las enzimas Hidrolasas Acidas y es allí donde se produce la digestión del material endocitado más los ligandos y receptores que eventualmente fueron transportados por las vesículas desde el Endosoma Temprano. Los productos de degradación son exportados al citosol.

La fusión del Endosoma tardío con los lisosomas primarios forma un organito que recibe ahora el nombre de Lisosoma Secundario.

La endocitosis mediada por un receptor tiene muchas aplicaciones. La gran selectividad del receptor sobre el ligando permite incorporar sustancias nutricias específicas aunque estas estén en bajas concentraciones en el medio extra celular.

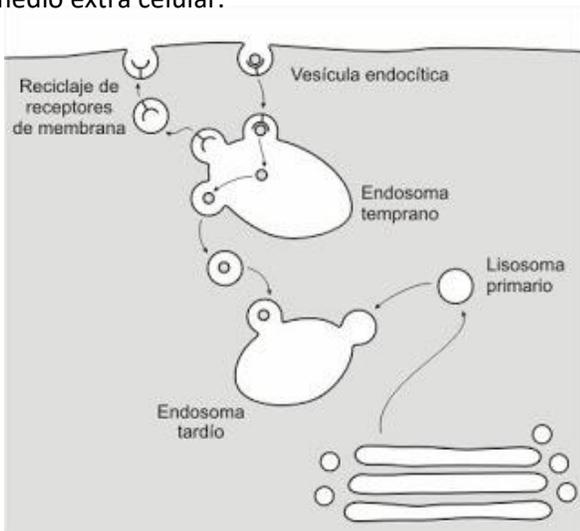


Figura 16. Esquema que grafica la Endocitosis mediada por receptor. Nótese como dentro del Endosoma temprano el receptor y ligando se separan. El receptor vuelve a la membrana y el ligando pasa al Endosoma tardío

Como la endocitosis se produce permanentemente y cada vesícula viene con una porción de membrana de la MP, continuamente también se desprenden de los Endosomas vesículas con porciones de membrana que regresan a la MP. Se llaman vesículas de reciclaje. Este mecanismo se da también entre todos los organitos citoplasmáticos que integran el sistema de endo membranas para regular la cantidad de membrana usada por cada uno de manera que no haya excedente ni faltante de membrana en ellos.

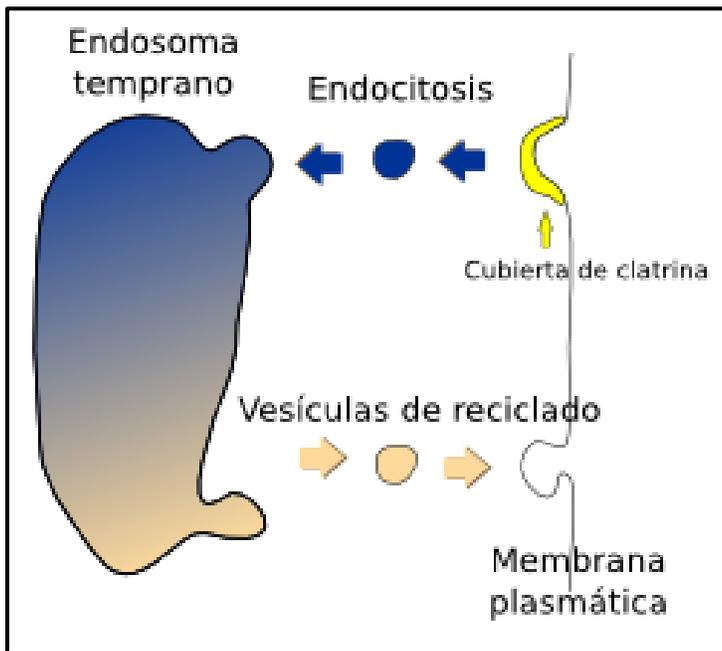


Figura 17: Esquema que ilustra el reciclaje de membrana entre el Endosoma y la MP

B) MITOCONDRIAS

El sitio fundamental de la producción de energía de la célula es un conjunto de pequeñas organelas denominadas mitocondrias. Estas organelas tienen forma de granos, bastones o filamentos que son apenas visibles con microscopio óptico. El tamaño es de 0,2 a 1 micra en las formas granulares y de casi 10 micras en las filamentosas. Se encuentran en casi todos los tipos celulares en cantidades correspondientes a las necesidades energéticas de cada célula. Pueden estar distribuidas en forma regular por todo el citoplasma o bien concentrarse en zonas con requerimientos energéticos especiales, por ejemplo, en células con transporte activo la membrana celular forma invaginaciones entre las que se ubican las mitocondrias. Figura 18

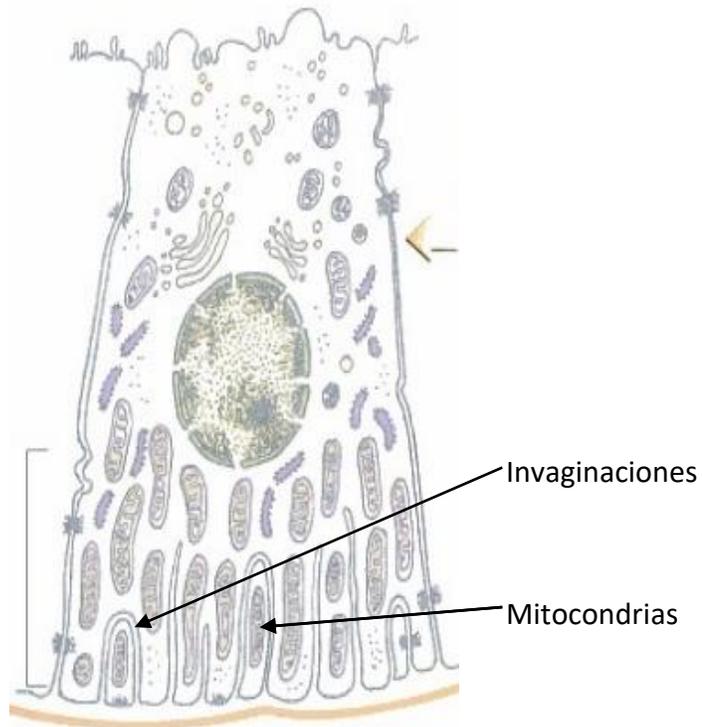


Figura 18. Célula epitelial en la que se observan invaginaciones de la membrana citoplasmática entre las que se ubican las mitocondrias.

Con microscopía óptica (M.O) pueden observarse coloreadas con Hematoxilina férrica. Histoquímicamente pueden observarse con verde de Jano oxidado gracias a su contenido de enzimas citocromooxidasa. En estos preparados se observa que las mitocondrias sufren modificaciones morfológicas y se mueven con lo que cambia su localización celular.

Con microscopía electrónica (M.E) puede observarse que están rodeadas por una doble membrana, una externa lisa y otra interna que presenta pliegues, entre ambas está el espacio intermembranoso cuyo contenido es similar al del citosol. Figura 19



Figura 19: Distintas formas de mitocondrias vistas con microscopía electrónica.

La membrana externa es permeable a los solutos del citosol, pero no a macromoléculas debido a que posee canales acuosos denominados porinas.

La membrana interna forma numerosos plegamientos que se extienden como repisas hacia dentro de la organela. Estos plegamientos se denominan crestas mitocondriales y aumentan la superficie de la membrana interna. Sobre la superficie interna de la membrana interna pueden observarse pequeñas partículas denominadas partículas elementales o de sintetasa de ATP unidas a la membrana interna por un pedúnculo. Estas partículas contienen enzimas que catalizan la fosforilación oxidativa y la hidrólisis del ATP. Figura 20

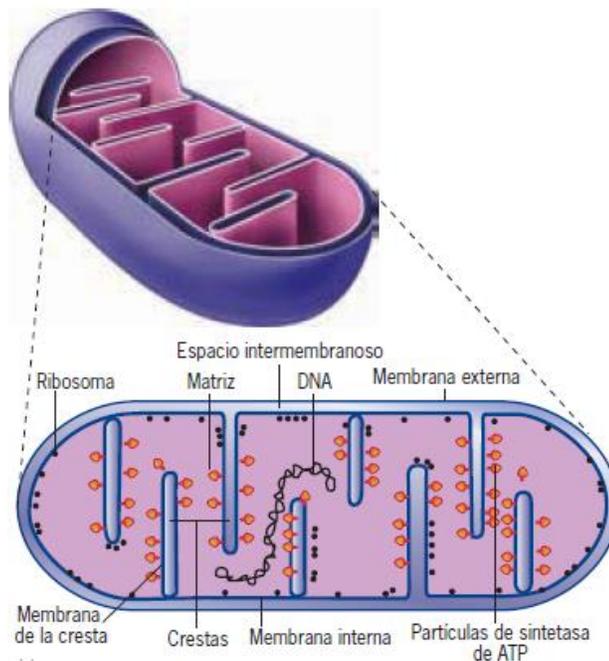


Figura 20: Esquema de una mitocondria vista al microscopio electrónico

En la membrana interna asociadas a las partículas elementales encontramos

- 1) Moléculas involucradas en la fosforilación oxidativa que en conjunto componen la cadena respiratoria.
- 2) La ATP sintetasa.
- 3) Proteínas transportadoras

El número de crestas es mayor en las células con gran gasto energético Ej. músculo cardíaco. Las crestas de las mitocondrias de células productoras de hormonas esteroideas son tubulares.

Las crestas están separadas por un espacio intercrestal ocupado por la matriz mitocondrial donde encontramos los gránulos de la matriz formados por cristales de fosfato de Ca dado que esta organela acumula Ca, la membrana interna representa el límite externo de dicho espacio.

Matriz mitocondrial

Posee numerosas moléculas, entre ellas:

- 1) Complejo piruvato deshidrogenasa involucrado en la descarboxilación oxidativa.
- 2) Enzimas del ciclo de Krebs.
- 3) Oxígeno, ADP, Fosfato.
- 4) Gránulos de la matriz.
- 5) Varias copias de ADN circular.
- 6) ARN mensajero.
- 7) ARN ribosomal
- 8) ARN de transferencia.

El ADN que se creía que solo aparecía en el núcleo celular, también aparece en las mitocondrias, el mismo presenta una estructura bicatenaria con moléculas circulares, con un peso molecular y una composición de bases nucleicas distintas al ADN nuclear

La matriz mitocondrial contiene pequeños gránulos de ribonucleoproteína (ribosomas) por lo tanto poseen el aparato químico necesario para la síntesis proteica. Son organelas relativamente autónomas.

La biogénesis (origen) mitocondrial se cree es un proceso semejante a la división de las bacterias (fisión binaria) a partir de mitocondrias preexistentes, para lo cual primero deben duplicar su tamaño. Figura 21.

La mayor parte de los componentes de las mitocondrias provienen del citoplasma, pero algunos pocos se producen en su interior ya que posee el aparato necesario para ello.

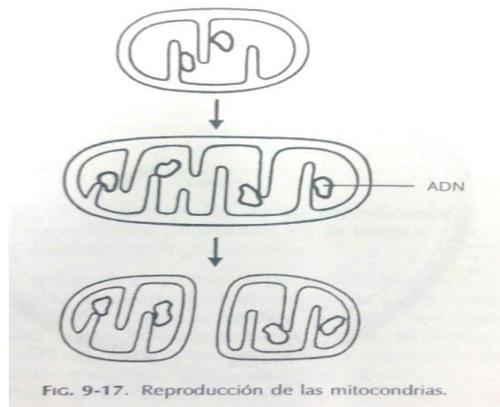


Figura 21. Mecanismo de duplicación de las mitocondrias

FUNCIONES DE LAS MITOCONDRIAS

1) Producción de energía.

La función más importante es la producción de energía a partir de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos. El almacenador de energía en la célula es la molécula Adenosin trifosfato (ATP), esta molécula puede ceder su energía a otras moléculas transformándose en Adenosín Difosfato (ADP). La regeneración de ATP a partir de ADP + fosforo (P) ocurre en la mitocondria.

A continuación, vamos a describir la forma en que la célula regenera ATP a partir de ADP + fosforo inorgánico a partir de la degradación de la glucosa.

Matriz Citoplasmática

La glucosa ingresa a las células por un mecanismo de transporte denominado difusión facilitada. Tras el ingreso de la glucosa (6 carbonos) a la célula, ésta es degradada en el citoplasma por medio de la glucólisis anaerobia (sin consumo de oxígeno) que da por resultado 2 moléculas de Piruvato (3 carbonos cada una), los piruvatos ingresan a la mitocondria por contratraste, el elemento contratrasteado es el OH.

Durante el glucolisis se consume la energía de 2 ATP, pero se generan 4 ATP. Parte de la energía liberada se utiliza para reducir 2 NAD a 2NADH que ingresaran a la mitocondria para transferir la energía al ATP.

Matriz mitocondrial.

El piruvato ingresa a al interior de la mitocondria y en la matriz mitocondrial ocurren los siguientes eventos:

1. Descarboxilación oxidativa: El piruvato pasa a acetilo por acción del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa. Resultado: Se forma CO_2 , y NADH.
2. El acetilo se liga a la coenzima A (CoA) y forma el acetil CoA.
3. El acetil CoA ingresa al ciclo de Krebs. El conjunto de oxidaciones que tienen lugar en el ciclo de Krebs da como resultado: CO_2 , H_2O pequeñas cantidades de ATP, NADH y FADH

4. Los NADH y FADH producidos en la glucólisis, la descarboxilación oxidativa y en el ciclo de Krebs son oxidados al inicio de la cadena respiratoria, cuyas enzimas se encuentran en las partículas elementales de la mitocondria. Las enzimas de la cadena respiratoria se agrupan en tres complejos proteicos que se denominan: complejo de la NADH deshidrogenasa, complejo citocromo b-c1 y complejo de la citocromo oxidasa. Cada uno de ellos tiene grupos químicos que permiten el paso de electrones a su través. En el proceso de transferencia de electrones, estos pasan del complejo NADH, que está cargado de electrones, pero tiene poca afinidad por ellos, al complejo de los citocromos que tienen una mayor afinidad y así sucesivamente con los demás complejos. En esos pasajes de electrones se desprende energía.

¿Pero de donde se originan los electrones? Como está escrito en la primera parte de este apartado los NADH y FADH son oxidados al inicio de la cadena respiratoria, en la que tienen lugar reacciones de oxido-reducción. En estas reacciones un compuesto químico se oxida y el otro se reduce. El elemento que se oxida pierde electrones o hidrogeno y el que se reduce los gana, en estas reacciones se produce además energía. En este contexto cuando NADH y FADH se oxidan y liberan H, los H liberados se disocian en $H^+ + 2e^-$. Esos electrones tienen una gran cantidad de energía y así ingresan a la cadena transportadora de electrones o cadena respiratoria en las que se suceden reacciones de oxido-reducción en la que los electrones van cediendo su energía.

¿Ahora para que se utiliza la energía cedida por los electrones en las reacciones de oxidorreducción de la cadena respiratoria?: Esa energía se utiliza para transportar los H^+ (que resultan de la disociación explicada en el párrafo anterior y que proceden de la oxidación de los NADH y los FADH oxidados) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso en contra de un gradiente de concentración a través canales formado por proteínas de transmembrana asociados a las enzimas de la cadena respiratoria. Este bombeo genera un gradiente de concentración de H^+ , este gradiente es lo que se llama energía protonicomotora que impulsa a los H^+ a regresar a la matriz mitocondrial a favor de un gradiente de concentración a través la ATP sintetasa que es una proteína de transmembrana que posee un túnel por donde fluyen los H^+ . La energía necesaria para formar ATP a partir de $ADP + P$ proviene de la energía protonicomotora contenida en los H^+ que se va perdiendo a medida que regresan a la matriz mitocondrial.

Para estudiar los conceptos precedentes deben analizar permanentemente la figura 22

Cadena respiratoria

Compuesta por:

- 4 complejos enzimáticos fijos
- 2 transportadores de electrones móviles:

CoQ: coenzima Q o ubiquinona.

Cit c: citocromo c.

- 1 ATP sintetasa

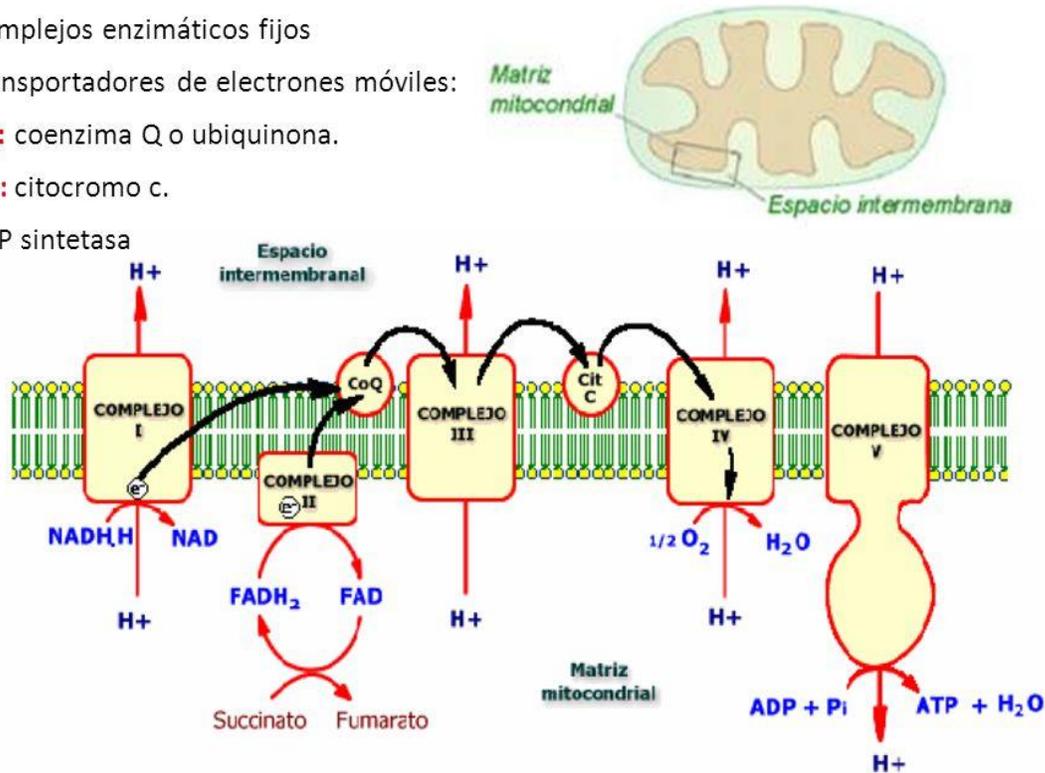


Figura 22. Esquema de la cadena respiratoria

2) Remoción de calcio del citosol.

Cuando los niveles de Calcio en citosol se elevan a niveles peligrosos una Ca ATPasa de la membrana interna bombea calcio hacia la matriz mitocondrial.

3) Síntesis de aminoácidos

Las mitocondrias de los hepatocitos intervienen en la síntesis de algunos aminoácidos del organismo.

PEROXISOMAS

Los peroxisomas son orgánulos citoplasmáticos redondeados rodeados por una membrana en forma de vesículas, de diámetro de 0,5µm que contienen enzimas oxidativas (oxidasa y catalasa). Se encuentran en

todos los tipos celulares, mayormente en células hepáticas y renales. Su contenido presenta granulaciones finas. Se multiplican por fisión binaria a partir de peroxisomas ya presentes al igual que las mitocondrias. Su vida media se estima que es de 5 a 6 días, al cabo de los cuales son destruidos por medio de autofagosomas.

Contenido: Posee gran cantidad de **enzimas oxidativas**, aproximadamente unas 40, las principales son: Catalasa, urato oxidasa y diferentes amino oxidasas.

La única enzima común a todos los tipos celulares **es la catalasa**.

Todas sus proteínas se sintetizan en los ribosomas libres del citosol, y contienen una secuencia de señal C-terminal. Esta señal es reconocida por un receptor de la superficie de la membrana del peroxisoma lo que conduce a la incorporación de la proteína en el mismo.

Función

- Metabolismo del agua oxigenada (H_2O_2 - peróxido de hidrogeno): la catalasa desdobla el H_2O_2 en oxígeno y agua ($O + H_2O$).
- Desintoxicación de sustancias tóxicas como metanol, etanol, formaldehído, etc. razón de su abundante cantidad en hígado y riñón.
- Degradación de lípidos, como por ejemplo la B-oxidación de ácidos Grasos con enzimas como Acil CoA oxidasa, Enoil CoA hidratasa y otros.
- A diferencia de lo que ocurre en las mitocondrias, donde las oxidaciones producen energía química (ATP), en los peroxisomas las oxidaciones suelen generar **energía térmica**. Sin embargo su participación en la oxidación de los ácidos Grasos da lugar a la formación de energía química ya que estos se convierten en moléculas Acetil CoA las cuales pasan a las mitocondrias e ingresan en el ciclo de Krebs.

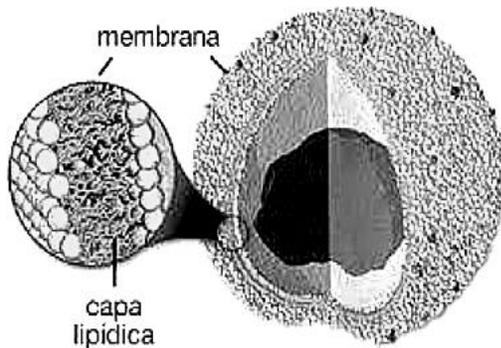


Figura 23. Esquema que ilustra la estructura de los peroxisomas

Peroxisomas