

Elementalwatson "la" revista

Diciembre 2012

Año 3 N° 9

En este número:

Células obesas

De mitocondrias y
cloroplastos

Sistema de
endomembranas

Procariotas
devenidos en
eucariotas

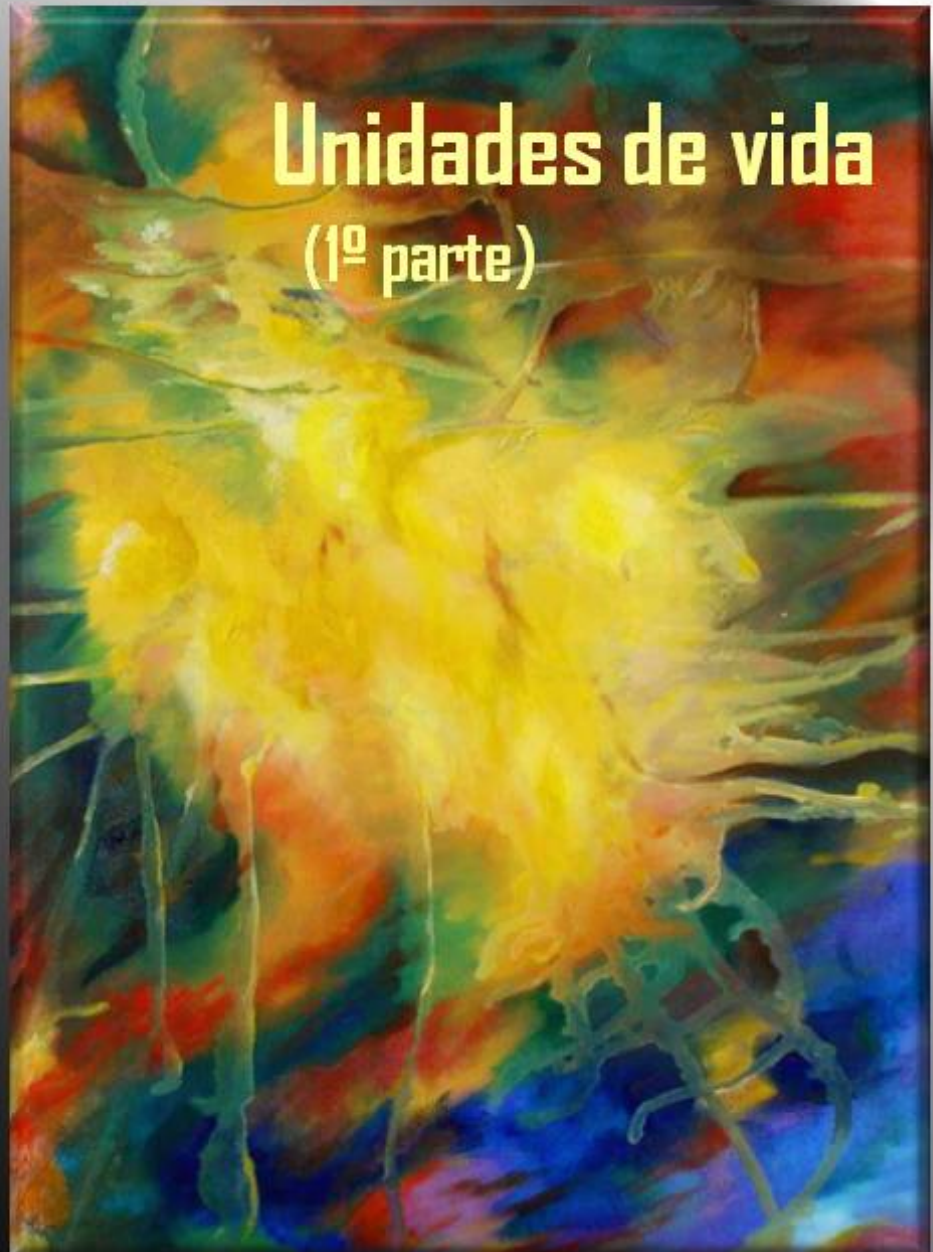
Células suicidas

Tratamiento a la
respuesta
inflamatoria

Arte

Y mas...

Unidades de vida (1ª parte)



BIOLOGÍA

Cátedra Fernández Surribas- Banús

Declarada de interés institucional según resolución (OD) n° 1233/10

STAFF

Elementalwatson "la" revista

Revista cuatrimestral de divulgación
Año 3, número 9

Universidad de Buenos Aires
Ciclo Básico Común (CBC)
Departamento de Biología
Cátedra F. Surribas- Banús
PB. Pabellón III, Ciudad Universitaria
Avda. Intendente Cantilo s/n
CABA, Argentina

Propietarios:

María del Carmen Banús
Carlos E. Bertrán

Editor Director:

María del Carmen Banús

Escriben en este número:

Alejandro J. Ayala
María del Carmen Banús
Liliana N. Guerra
Edgardo Hernández
Adrián Fernández
Víctor Panza

Diseño:

María del Carmen Banús
Doris Ziger

revista_elementalwatson@yahoo.com.ar
www.elementalwatson.com.ar/larevista.html

54 011 4789-6000 interno 6067

Todos los derechos reservados;
reproducción parcial o total con
permiso previo del Editor y cita de
fuente.

Registro de la propiedad intelectual
N° 841211

ISSN 1853-032X

Las opiniones vertidas en los artículos
son responsabilidad exclusiva de sus
autores no comprometiendo posición
del editor

Imagen de tapa:

"Casi vivo"
Óleo sobre papel entelado, año 2011
María del Carmen Banús



Suele ser costumbre realizar balances sobre el fin de año. En nuestro caso, el balance de este año resultó muy positivo. Presentamos en mayo nuestra revista en el XIX congreso Prociencia de Chivilcoy, al que asistimos con nuestros extensionistas, mostrándole a los docentes de la zona, nuevas herramientas de trabajo, también en las X Jornadas Nacionales y V Congreso Internacional de la Enseñanza de la Biología, realizado en Córdoba en octubre. En agosto participamos de la Jornada Universitarios por mas Universitarios, que se desarrolló en Ciudad Universitaria para los alumnos de media que poseen Becas Avellaneda, con talleres participativos y en septiembre asistimos con nuestros extensionistas al Municipio de Lobos, donde más de 600 alumnos de los últimos años de escuelas medias de la zona, participaron de talleres de Biología y Pensamiento Científico, a quienes invitamos como parte importante del CBC. "Caminante no hay camino, se hace camino al andar...", dice Antonio Machado. Y por el camino andamos.

Recordá que ahora podés seguirnos en Facebook (<http://www.facebook.com/pages/Elemental-Watson/185321994833408?ref=hl>) y no olvides que tu opinión nos importa y nos ayuda a mejorar día a día.

Nos reencontramos en abril, con más actualizaciones, descansados por las vacaciones y con nuevas propuestas. Hasta la próxima.

María del Carmen Banús

SUMARIO

Editorial	Página 3
María del Carmen Banús	
Células procariotas, el camino evolutivo hacia los eucariotas.....	Página 4
Víctor H. Panza	
La evolución endosimbiótica de organelas eucariotas.....	Página 9
Edgardo Hernández	
Sistema vacuolar citoplasmático.....	Página 12
Adrián F. Fernández	
Células obesas.....	Página 18
Liliana N. Guerra	
Los AINES: antiinflamatorios no esteroideos.....	Página 24
Alejandro J. Ayala	
Las células ¿deciden su propia muerte?.....	Página 29
María del Carmen Banús	
Arte con células.....	Página 36
María del Carmen Banús	
Los alumnos nos cuentan.....	Página 38
Nicolás Montemurro	

EDITORIAL

¿Qué curso de Biología no incluye el estudio y conocimiento de las células?

Mínima porción estructural y funcional de todo ser vivo lo escuchaste hasta el cansancio. También las diferencias entre células procariotas y eucariotas, o cuales son sus componentes y estructuras que las forman.

En el siglo XVII el inglés Robert Hooke examinó gran cantidad de materiales a través del microscopio, entre ellas, delgadas láminas de corcho, a las que visualizó como “pequeñas celdillas”, término que posteriormente derivó en “**células**”. Aproximadamente 100 años después de esas primeras observaciones, el botánico Matthias Scheiden y el zoólogo Theodor Schwann, llegaron a la misma conclusión, generalizando entonces la idea de que todos los seres vivos están formados por células. Recién en 1859 el médico alemán Rudolf Virchow propuso que todas las células provienen de células preexistentes, dando origen a la Teoría celular.

El avance en la calidad de los microscopios y los conocimientos en bioquímica, permitieron posteriormente conocer más sobre la anatomía y la fisiología celular, hasta llevarnos a los conocimientos actuales.

Sin embargo, los avances no terminan. Y hoy podemos hablar de cómo surgieron las células, de cual es su ultraestructura anatómica, de células obesas o células que deciden suicidarse. Células que imitan, son la actual revolución de las neurociencias. Y hasta hay quienes se animan a hacer arte con células.

Hoy te vamos a contar una pequeñísima parte de todo eso, del resto, seguiremos en los próximos números

María del Carmen Banús
Volver

Comunicate con nosotros!!!!

Correo de lectores: revista_elementalwatson@yahoo.com.ar



CÉLULAS PROCARIOTAS, EL CAMINO EVOLUTIVO HACIA LOS EUCARIOTAS

Víctor H. Panza

(Lic. en Ciencias Biológicas, Docente de Biología CBC-UBA)

“Comprender la diversidad microbiana requiere conocer las raíces evolutivas de las células”

(Brock, Biología de los microorganismos)

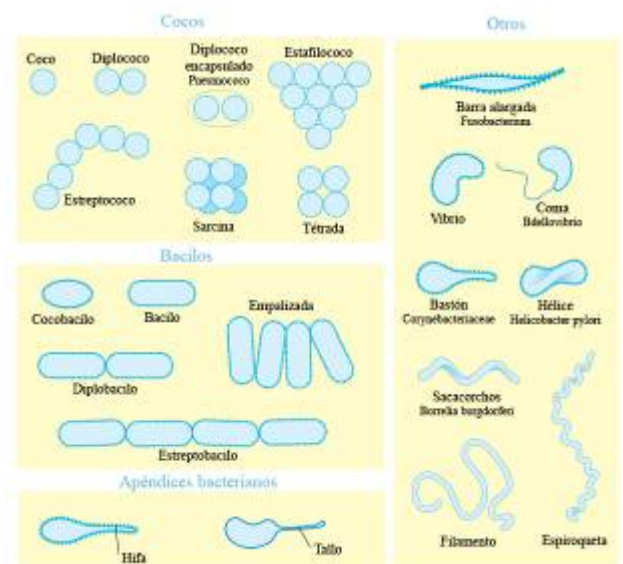
Las células suelen dividirse habitualmente en dos grupos: procariotas y eucariotas. Esta división se basa en diferencias estructurales y no implica necesariamente una relación evolutiva. De hecho, esta división deja traslucir la idea de que todos los procariotas están estrechamente relacionados, lo cual está muy lejos de ser cierto.



Las arqueas fueron inicialmente detectadas en ambientes extremos, tales como fuentes hidrotermales. (En la fotografía se muestra una vista aérea de la Gran Fuente Prismática, un lago en el Parque Nacional de Yellowstone (EE. UU.). La laguna mide aproximadamente 75 × 91 m.

Hoy en día se pueden establecer relaciones filogenéticas, es decir evolutivas, utilizando métodos basados en la comparación de secuencias de ácidos nucleicos. En particular, para los procariotas, se utiliza el ARNr 16 S. Una explicación sobre los métodos de comparación se puede leer en “herramientas moleculares utilizadas en estudios filogenéticos” http://www.elementalwatson.com.ar/La_revista_N_8_agosto_2012_prot.pdf. Utilizando estos métodos se han definido tres linajes celulares que difieren evolutivamente y se les ha dado la categoría

taxonómica mayor que es “Dominio”. Los tres dominios son *Bacteria* (bacterias), *Archaea* (arqueas) y *Eukarya* (eucariontes). De ellos *Eukarya* es el único que presenta células eucariotas pero hay que tener en cuenta que pese a que *Bacteria* y *Archaea* presentan células procariotas, difieren entre sí tanto como de *Eukarya*. Originalmente el dominio *Bacteria* se llamaba *Eubacteria* y el dominio *Archaea* se llamaba *Archaeobacteria*, pero hoy en día esos términos ya no están en uso, pese a que siguen encontrándose en algunos textos. Algo similar ocurre con el término *Monera*, actualmente en desuso y que significaba procariota en la antigua clasificación de cinco reinos.



Existen bacterias con múltiples morfologías.

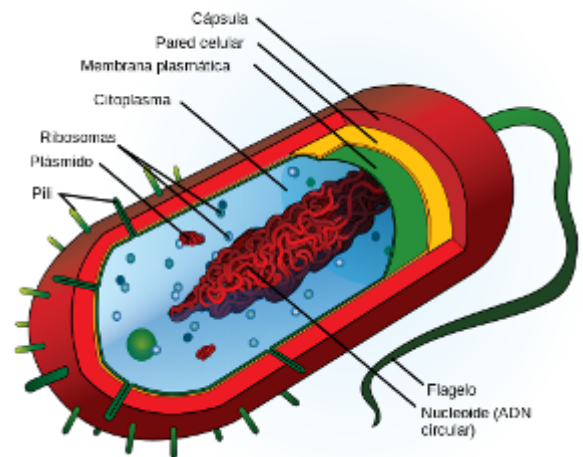
Como las formas de vida hoy existentes son el resultado de la evolución y el azar, la

increíble diversidad estructural y funcional que podemos apreciar en las células, es el resultado de la historia evolutiva. Mutaciones, fuerzas evolutivas, principalmente selección natural y el azar, han ido forjando la historia de la vida en la Tierra de modo que “*Comprender la diversidad microbiana requiere conocer las raíces evolutivas de las células*” Madigan et al., (1999).



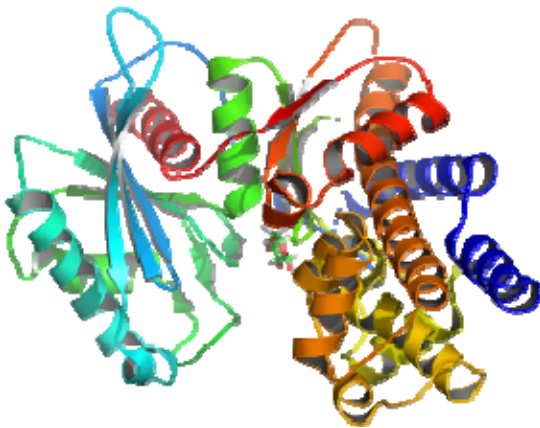
Halobacteria sp. cepa NRC-1, cada célula mide aproximadamente 5 µm de longitud. Dominio: Archaea

No hay forma de saber con precisión como fue el primer organismo vivo, pero se sabe que fue muy sencillo y que debió poseer metabolismo y algún tipo de mecanismo hereditario. Es decir una estructura celular con mecanismos extremadamente sencillos de autorreplicación y de transformar nutrientes y generar energía. Tampoco es posible determinar con exactitud el periodo de tiempo en que surgieron estas células. Se hipotetiza, a partir de microfósiles procariotas hallados en rocas de alrededor de 3600 millones de años de antigüedad, que las primeras formas de vida se habrían originado en un periodo de tiempo que va de hace 3600 a 4000 millones de años. Una explicación sobre la evolución del metabolismo primitivo se puede leer en “Evolución y microbiología, el surgimiento de la vida” http://www.elementalwatson.com.ar/revista7-abril-2012_prot.pdf



Estructura de la célula procariota.

Las primeras protocélulas y hasta seguramente las primeras células basaban su metabolismo en el ARN. El ARN primigenio debió ser autorreplicante y por ende poseer actividad catalítica. Se conocen hoy en día ARNs con sencilla actividad catalítica. A medida que la complejidad bioquímica aumentó debió producirse, por selección natural, un traspaso de la función catalítica de los ARNs a las enzimas. La incomparable capacidad de catálisis de las enzimas frente a los ARNs provocó que el metabolismo pudiera expandirse en un sinnúmero de posibilidades. Por otro lado, se sabe que las enzimas encargadas de copiar ARN poseen una gran tendencia al error. No se sabe porqué, pero las ARN polimerasas son menos precisas que las ADN polimerasas. Esto podría haber sido una importante presión de selección para que con el transcurso de millones de años, la función de portar la información genética recaiga en el ADN. Poseer mecanismos copiadores con tendencia al error (como es el caso del ARN) habría sido incompatible con la creciente complejidad bioquímica que presentaban las células. Con el transcurso de la evolución, las formas vivientes que poseían ARN como molécula portadora de información, fueron eliminadas y se estableció el sistema de tres componentes (ADN, ARN y proteínas) que poseen todos los organismos vivos en la actualidad.



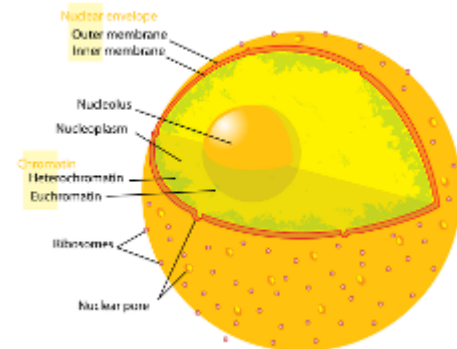
Las enzimas, un tipo de proteínas implicadas en el metabolismo celular.

Es así que llegamos a las primeras células, parecidas a una célula procariota y de las cuales provienen todas las actualmente existentes. A estas células se las conoce como el progenote de Carl Woese. La expansión y diversificación de estas células primitivas dio origen a las bacterias y las arqueas.

La evolución celular de los procariotas, no puede ser estudiada mediante microfósiles, ya que los mismos no dejan prácticamente rastros de los distintos metabolismos y por si fuera poco, bacterias y arqueas primitivas, debieron ser estructuralmente muy similares. Por ello los estudios filogenéticos son moleculares. Hoy en día, hay discrepancia entre distintos investigadores, sobre cual es el linaje más antiguo y como surgieron los eucariotas. Teniendo en cuenta la gran cantidad de diferencias existentes entre los tipos celulares de los tres dominios, es extremadamente difícil arribar a una teoría que pueda explicar esas diferencias, de forma satisfactoria. Mencionaremos aquí algunas de las teorías que explican la evolución de los procariotas, el surgimiento de los eucariotas y los nuevos árboles filogenéticos.

1) La transferencia horizontal de genes

La transferencia horizontal de genes, es un proceso en el que un organismo transfiere material genético a otra célula que no es descendiente.

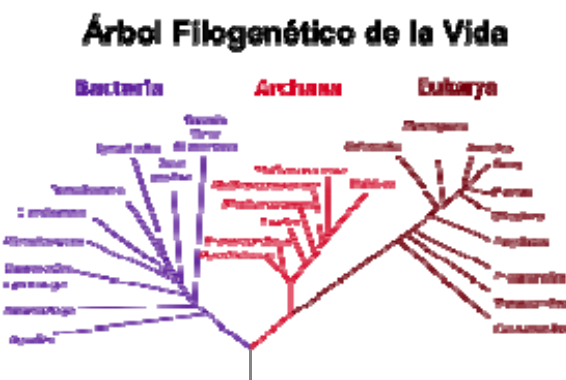


Núcleo celular eucariota. En este diagrama se visualiza la doble membrana tachonada de ribosomas de la envoltura nuclear, el ADN (complejado como cromatina), y el nucléolo. Dentro del núcleo celular se encuentra un líquido viscoso conocido como nucleoplasma, similar al citoplasma que se encuentra fuera del núcleo.

Los resultados de comparar genomas completos de especies pertenecientes a los tres dominios indican que una o más transferencias masivas de genes procariotas precedió a la formación de la célula eucariota. Dados estos resultados los eucariotas poseerían dos genomas diferentes. Es más, sería posible que los genes nucleares eucariotas deriven de múltiples procariotas. Lo más sorprendente de esta teoría es que el genoma procariótico consta de dos grupos diferentes de genes. Los genes informacionales (aquellos encargados de las funciones de transcripción y traducción del material genético), que provendrían de arqueas, y la mayoría de los genes operacionales (por ejemplo, aquellos implicados en las funciones metabólicas celulares más básicas como la biosíntesis de aminoácidos y ácidos grasos), que provendrían de bacterias. También estos estudios muestran que si bien la transferencia horizontal de genes puede ser continua a lo largo del tiempo, tanto en procariotas como en eucariotas, parecería que los genes operacionales son más fácilmente transferidos, mientras que los genes informacionales no lo hacen. La coexistencia de dos linajes de genes funcionales semiautónomos, que pueden llegar hasta el inicio del árbol de la vida puede proporcionar claves importantes para la comprensión del origen de la vida, Rivera et al., (1998).

2) El anillo de la vida

Desde que se realizaron estudios filogenéticos utilizando ARNr 16S, se ha ido modificando la forma e ver la gran biodiversidad presente en el planeta. Se pasó de una clasificación en reinos a una estructura de tres dominios y se redefinió el árbol filogenético de la vida. A partir de una raíz común surgían tres grandes ramas (los tres dominios) que gradualmente se iban ramificando hasta dar todo el árbol. Hoy en día dada la importancia de la transferencia horizontal de genes y las fusiones de genomas, se ha redefinido el árbol filogenético de la vida. En su base, “en los niveles más profundos que unen procariotas y eucariotas, el árbol de la vida es en realidad un anillo de la vida”, Rivera et al., (2004). Un posible origen de los eucariotas estaría dado por células quiméricas descendientes de dos bacterias primitivas (una de ellas originando las mitocondrias) y arqueas. Por ello el núcleo eucariota posee ambos tipos de genes (bacterianos y arqueanos). Es más, estudios realizados en levaduras, muestran que los genes derivados de arqueas se expresan más, son en algunos sentidos más importantes en el metabolismo de la levadura y son esenciales para la viabilidad de las mismas. Esto mostraría el origen de estos genes como componente ancestral del genoma nuclear eucariota, Cotton et al., (2010).



Situación de las arqueas en el árbol filogenético de Carl Woese et al. basado en datos de secuencias genéticas de ARNr 16S.

3) La teoría endosimbionte

Un grupo de posibles explicaciones al surgimiento de los eucariotas se pueden agrupar en lo que se conoce como “teoría endosimbionte” de la cual se puede encontrar una explicación detallada en [La evolución endosimbiótica de organelas eucariotas](#). En pocas palabras las distintas hipótesis son:

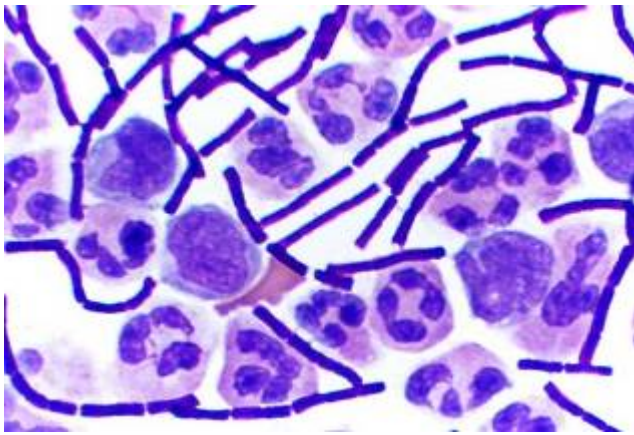
A) Un posible modelo del surgimiento de las células eucariotas es por la introducción de una arquea, en el interior de una bacteria. Esto habría originado un núcleo primitivo.

B) Por sucesivas endosimbiosis surgieron el núcleo, las mitocondrias, los cloroplastos, el citoesqueleto y los flagelos.

C) Otra explicación es que una célula ancestral, llamada cronocito, fagocitó a una bacteria y a una arquea y con esto se dio origen a los eucariotas. Esta hipótesis permite salvar el grave problema de que las bacterias no pueden realizar fagocitosis y por ende, captar a otro tipo de célula. Mediante el estudio de proteínas específicas de células eucariotas, sin homología significativa con proteínas en Archaea y Bacteria (ESP), se ha deducido que el cronocito tenía citoesqueleto, un complejo sistema de membrana interna, un complejo sistema interno de señalización y que su material genético era el ARN. De esta manera surgió el núcleo, citoesqueleto, retículos, aparato de Golgi, y los principales sistemas de control intracelular, (tales como la calmodulina, inositol fosfatos, ubiquitina, ciclinas y las proteínas de unión a GTP) en los primeros eucariotas. Además por poseer el cronocito ARN como material genético, se explica la separación espacial entre la transcripción (en el núcleo) y la traducción (en citosol) en eucariotas, Hartman et al., (2002).

D) Una cuarta alternativa es lo que se conoce como la hipótesis del hidrógeno. Esta hipótesis sostiene que el linaje eucariota divergió de un antepasado arquea antes del origen de las mitocondrias, Poole et al., (2007). De acuerdo a esta teoría las mitocondrias no aparecieron según dice la teoría endosimbionte porque una célula hospedadora ingeriera una bacteria primitiva y que esta, al no ser digerida completamente, se

convirtiera finalmente en una mitocondria. La hipótesis sostiene que una archaea metanogena que utilizaba hidrógeno y dióxido de carbono, produciendo metano (el hospedador) realizó una simbiosis con una bacteria anaerobia facultativa (que produce hidrógeno y dióxido de carbono como subproductos de la respiración anaerobia). Esta simbiosis se basó en la dependencia del hidrógeno producido por el hospedador. De ser esta hipótesis correcta los eucariotas son quimeras derivadas de arqueas y bacterias que aparecieron después de que los procariotas se desarrollaran. Por ende no existieron eucariotas primitivos sin mitocondrias.



Bacterias Gram-positivas *Bacillus anthracis* (bastones púrpuras) en una muestra de fluido cerebroespinal. Las otras células son leucocitos.

E) Finalmente, también se ha propuesto que las arqueas y eucariotas surgieron de un grupo de bacterias Gram-positivas. Estas bacterias, entre otras adaptaciones, habrían sustituido sus paredes de peptidoglicano por otras de glicoproteínas. El grupo de las bacterias ancestrales se llamó Neomura, que significa paredes nuevas.

Bibliografía:

- Madigan MT., Martinko JM. And Parker J. **Brock, Biología de los Microorganismos.** Octava edición revisada. Prentice Hall Iberia, Madrid, 1999.
- Hartman H and Fedorov A (2002). *The origin of the eukaryotic cell: A genomic investigation.* PNAS vol. 99 no. 3 1420-1425.
- Cotton JA and McInerneya JO (2010). **Eukaryotic genes of archaeobacterial origin are more important than the more numerous eubacterial genes,irrespective of function.** PNAS vol. 107, no. 40, 17252-17255.
- Poole AM. and Penny D. (2007). *Evaluating hypotheses for the origin of eukaryotes.* BioEssays 29:74-84.
- Rivera MC, Jain R, Moore JE, Lake JA (1998). *Genomic evidence for two functionally distinct gene classe.* PNAS vol. 95, 6239-6244.
- Rivera, MC y Lake, JA (2004). *The ring of life provides evidence for a genome fusion origin of eukaryotes.* Nature 431, 152-155.

Volver

Comunicate con nosotros!!!!

Correo de lectores: revista_elementalwatson@yahoo.com.ar



LA EVOLUCION ENDOSIMBIÓTICA DE ORGANELAS EUCARIOTAS

Edgardo A. Hernández

(Lic. en Ciencias Biológicas, docente de Biología CBC-UBA)

En este artículo analizaremos la teoría propuesta por Lynn Margulis en la década del '70 del pasado siglo, conocida como Teoría de la endosimbiosis, en la que se explica el surgimiento de organelas intracelulares como las mitocondrias y los cloroplastos..

En la evolución de las células eucariotas ocurrieron numerosos eventos en que diferentes organismos unicelulares se fusionaron en una interesante simbiosis. La simbiosis es una relación interespecífica en la cual dos organismos se ayudan mutuamente beneficiándose ambos de la interacción pero perdiendo su independencia ya que ambos ya no pueden vivir por separado.

Tal es el caso del surgimiento de organelas intracelulares como las mitocondrias y los cloroplastos.

Esta teoría propuesta por Lynn Margulis en la década del '70 del pasado siglo se conoce como Teoría de la endosimbiosis. Esta teoría explica ciertas características de mitocondrias y cloroplastos como ser la presencia de un ADN circular con unos 37 genes activos, la producción de ARN ribosomal 16S tipo bacteriano, la capacidad de dividirse por fisión simple independientemente de la división celular eucariota, características que las relacionaban con bacterias, que hicieron pensar en la fusión de antiguas bacterias con las primeras células eucariotas. Estas primeras células eucariotas (ancestros únicos de todos los pluricelulares), según modernas teorías, derivan de Archaeas parientes de las *Thermoplasma*, un tipo de bacteria amante del dióxido de carbono y del calor, termoacidófila, que se fusionó con una bacteria nadadora, del tipo de las Espiroquetas. Juntos, los dos componentes integrados de la fusión se convirtieron en el nucleocitoplasma, la sustancia base de los ancestros de las células animales, vegetales y fúngicas. Margulis defiende que las asociaciones entre espiroquetas y protistas apoyan su teoría, y "la comparación

de genes y genomas arqueobacterianos con secuencias de eucariontes han demostrado la relación filogenética de ambos grupos".

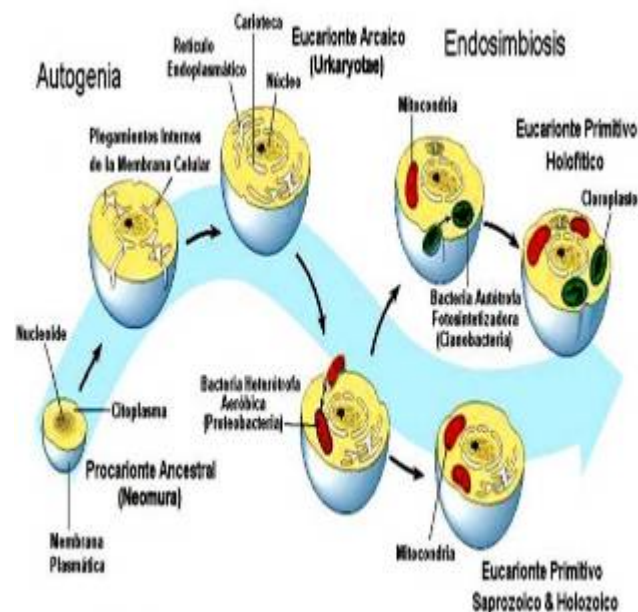
Las primeras células eucariontes, con núcleo organizado, carecían de mitocondrias, y eran fermentadoras, como muchas Levaduras actuales (reino Fungi). La teoría dice que bacterias heterótrofas, capaces de hacer respiración aeróbica, fueron fagocitadas por estas antiguas eucariotas. En lugar de ser digeridas por el proceso de digestión intracelular, las bacterias comenzaron a vivir y multiplicarse en el citoplasma celular. Las bacterias al respirar producían una alta cantidad de ATP por glucosa degradada (19 veces más que por fermentación). Este exceso de ATP era aprovechado por la célula hospedadora, que se beneficiaba al adquirir la respiración aeróbica. La bacteria simbiote le resultaba favorable un medio interno estable que le proveía glucosa sin riesgo de ser fagocitada por células predatoras.

Esta simbiosis se cree ocurrió hace 2000 millones de años y dio origen a las células eucariotas modernas. En ellas las mitocondrias conservan la membrana interna bacteriana que con el tiempo adquirió plegamientos que aumentaron la superficie de membrana relacionada con la cadena respiratoria. Mientras la membrana externa es producto de la membrana de la vacuola endocítica ancestral.

Otras bacterias endosimbióticas fueron las precursoras de los peroxisomas, con capacidad para eliminar sustancias tóxicas formadas por el creciente aumento de oxígeno en la atmósfera.

“Después de que evolucionara la mitosis en los protistas nadadores, otro tipo de microorganismo de vida libre fue incorporado a la fusión: una bacteria que respiraba oxígeno. Surgieron células todavía más grandes, más complejas. El triplemente complejo respirador de oxígeno (amante del calor y del ácido, nadador y respirador de oxígeno) se volvió capaz de engullir alimento en forma de partículas. Estas células con núcleo, seres complejos y asombrosos que nadaban y respiraban oxígeno, aparecieron por primera vez sobre la Tierra quizá tan pronto como hace unos 2.000 millones de años. Esta segunda fusión, en la que el anaerobio nadador adquirió un respirador de oxígeno, condujo a células con tres componentes cada vez más preparadas para soportar los niveles de dióxido de carbono libre que se acumulaban en el aire. Juntos, el delicado nadador, la arqueobacteria tolerante al calor y al ácido y el respirador de oxígeno, formaban ahora un único y prolífico individuo que produjo nubes de prole”.

Margulis, *Una revolución en la Evolución*, 2002.
Cap.: Individualidad por incorporación.

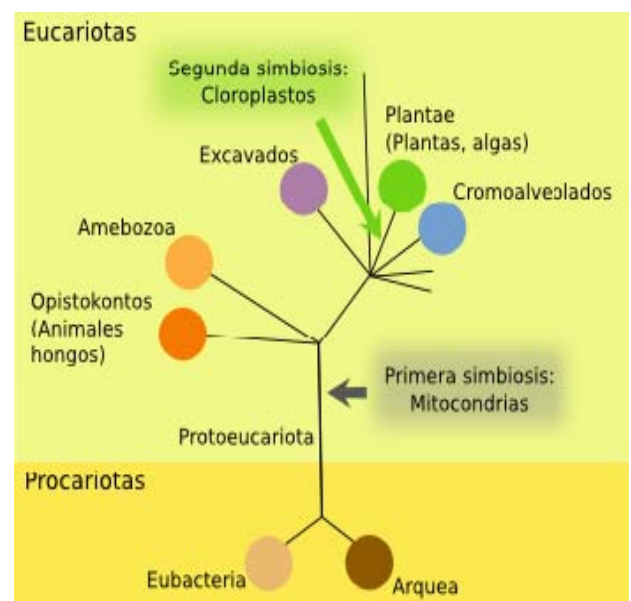


Tomado de: biobachilleres2012.blogspot.com

Posteriormente ciertas células eucariotas adquirieron por endocitosis células bacterianas fotosintéticas del tipo de las cianobacterias. Esto dio origen a los cloroplastos hoy presentes en protistas eucariotas tales como algas verdes, rojas, pardas, diatomeas y a organismos multicelulares pertenecientes al reino Plantas.

“En la adquisición final de la serie generadora de células complejas, los respiradores de oxígeno engulleron, ingirieron, pero no pudieron digerir bacterias fotosintéticas de color verde brillante. La «incorporación» literal tuvo lugar tras una gran lucha en la que las bacterias verdes no digeridas sobrevivieron y la fusión completa prevaleció. Con el tiempo las bacterias verdes se convirtieron en cloroplastos. Como cuarto miembro, estos productivos amantes del sol se integraron con los demás socios anteriormente independientes. Esta fusión final dio lugar a las algas verdes nadadoras. Estas antiguas algas verdes nadadoras no sólo son los ancestros de las células vegetales actuales; todos sus componentes individuales todavía están vivos y en buena forma, nadando, fermentando y respirando oxígeno”.

Margulis, *Una revolución en la Evolución*, 2002.
Cap.: Individualidad por incorporación.



Relaciones filogenéticas de los distintos tipos celulares y cuándo se supone que ocurrieron las dos endosimbiosis aceptadas hoy en día que dieron lugar a las mitocondrias y a los cloroplastos, respectivamente. Modificado de Simpson et al. 2002

Finalmente a fines del siglo XX la técnica de secuenciación del ADN, permitió confirmar que el ADN mitocondrial es similar al de un Phylum de bacterias aeróbicas, las proteobacterias, y que el ADN de los cloroplastos tiene una alta identidad con el de las cianobacterias fotosintéticas. Estos descubrimientos reafirman la veracidad de la teoría de la endosimbiosis propuesta por la gran científica Lynn Margulis, fallecida en 2011.

Referencias

L. Margulis (1967), "On origen of mitosing cells", Journal of theoretical biology, 14 (3): 225.

L. Margulis (1975), Origins of Eukaryotic Cells. Yale University Press, New Haven.

L. Margulis (1981). Symbiosis in Cell evolution. Freeman, New York.

L. Margulis (1992), Symbiosis in Cell Evolution: Microbial Communities in the Archean and Proterozoic Eons, Freeman, New York.

L. Margulis (2002), "Una revolución en la evolución", Universitat de Valencia, Ed Debate, Valencia.

AGB. Simpson, AJ. Roger (2002), "Eucaryotic evolution. Getting to the root of the problema". Curr Biol. 12:R691-R693.

Volver

Comunicate con nosotros!!!!

Correo de lectores: revista_elementalwatson@yahoo.com.ar



SISTEMA VACUOLAR CITOPASMÁTICO

Adrián F. Fernández

(Lic. en Ciencias Biológicas, Docente de Biología CBC-UBA)

Las células eucariontes poseen un sistema de endomembranas que desempeña funciones vitales. Su complejidad es tal que llevó muchos años comprenderla, aunque quedan muchos detalles sin resolver.

El Sistema Vacuolar Citoplasmático (SVC) es un conjunto de membranas internas, presente en células eucariontes. Constituye, junto al núcleo, la más conspicua diferencia entre eucariontes y procariontes. Está conformado por las siguientes organelas membranosas: Retículo Endoplasmático Liso (REL), Retículo Endoplasmático Granular (REG) o Rugoso (RER), el Aparato de Golgi, Endosomas, Lisosomas, Envoltura Nuclear, y vesículas de transporte. Sin embargo hay varias organelas que a pesar de tener membranas, no pertenecen a ese sistema: mitocondrias, cloroplastos, peroxisomas. La diferencia entre organelas del SVC y otras organelas membranosas radica en varios aspectos. Por un lado, varias de las organelas del SVC están en contacto físico, por ejemplo el REG y la envoltura nuclear. Por otro lado, algunas organelas intercambian vesículas, como por ejemplo, REG y Golgi. Por esto, mitocondrias, cloroplastos y peroxisomas quedan fuera del SVC ya que no están en contacto, ni intercambian vesículas. Hay una tercera diferencia: las estructuras SVC son únicas, o hay muy pocas, por ejemplo, hay sólo un REG, sólo hay un Golgi, hay uno o dos endosomas, etc., mientras que las otras organelas se cuentan por miles. Se agrega una cuarta diferencia: el origen de ambos grupos de organelas, tanto en la ontogenia como en la filogenia. A lo largo del ciclo celular, las estructuras del SVC aumentan de tamaño, básicamente por la síntesis de fosfolípidos en el REL, pero al momento de la división celular el REL, el REG, el Aparato de Golgi y la Envoltura Nuclear se disgregan en multitud de vesículas. En la citocinesis, la célula se escinde repartiendo esas vesículas entre las dos células hijas, las cuales se reasocian

formando las nuevas estructuras del SVC. Es decir, que en la ontogenia, el origen de las estructuras del SVC de una célula está en el crecimiento, disgregación y reasociación. En cambio, las organelas no pertenecientes al SVC, se dividen y aumentan su número, repartándose aproximadamente la mitad de ellas en cada célula hija, durante la citocinesis. En cuanto al origen filogenético, las estructuras del SVC parecen haber surgido por invaginación de la membrana plasmática en algún procarionte dando origen a un eucarionte primitivo (Fig. 1).

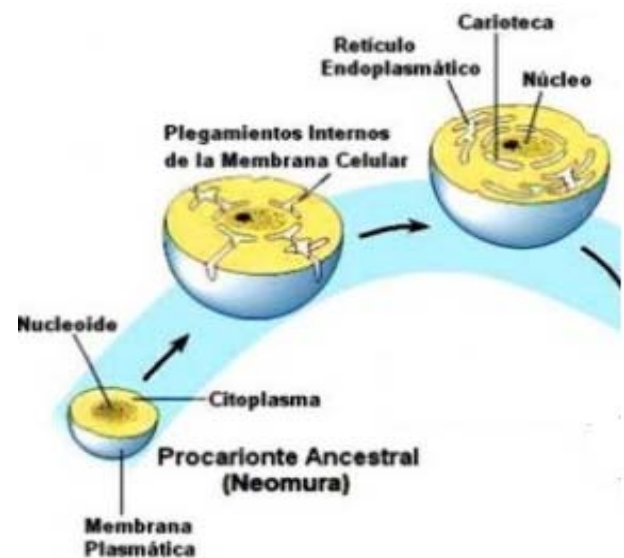


Fig. 1.

Probable origen evolutivo del SVC por invaginación de la Membrana Plasmática. Tomado y modificado de <http://lacienciaysudemonios.com/2010/06/15/entendiendo-la-evolucion-iv-margulis-y-la-simbiogenesis/>

Las organelas que no forman parte de ese sistema, surgieron por endosimbiosis, es decir, por incorporación de procariontes al citoplasma de algún eucarionte primigenio (Fig. 2), tal como

propuso Lynn Margulis (ver artículo [La evolución endosimbiótica de organelas eucariotas](#))

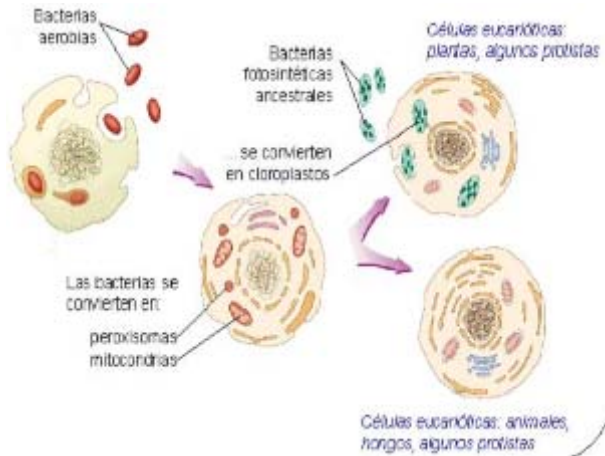


Fig. 2.

Origen evolutivo por Endosimbiosis de las organelas que no son del SVC. Tomado y modificado de <http://biogeo.iespedrojimeneymontoya.es/BIOLOGIAJM/CITOLOGIA/ESTRUTURACELULARYVIRUS.htm>

Al tener membranas internas, la célula eucarionte primitiva logró compartimentalizarse, es decir, tener líquidos separados por membranas, y así, pudo complejizar sus vías metabólicas, con enzimas actuando por separado, sin interferirse. Además, al invaginar membranas, se incorporaron no sólo membranas sino también líquidos. Así, aumentó considerablemente la superficie de contacto entre el citosol y el líquido circundante, aunque lo novedoso fue que ese líquido circundante ahora estaba dentro de la célula. Al tener más superficie de contacto con esos líquidos, pudo crecer en volumen manteniendo la relación superficie-volumen, parámetro determinante del tamaño que pueden alcanzar las células. Esto explica el enorme tamaño que han desarrollado las células eucariontes comparado con el de las procariontes. Así pudieron ocupar nuevos nichos ecológicos, lo que a su vez brindó nuevas oportunidades de diversificación evolutiva.

El SVC destaca por sobre toda otra estructura interna de la célula eucarionte por su gran complejidad topológica y su acentuado dinamismo funcional. Mientras peroxisomas y núcleo son esféricos, y mitocondrias y

cloroplastos tienen aspecto ovoide, las organelas del SVC poseen complejas morfologías irregulares.

El REL está constituido por una compleja trama de tubos ramificados y entrecruzados (Fig. 3), alcanzando su máxima complejidad en las células del músculo estriado, en las que ocupa una enorme proporción del volumen celular, y se denomina Retículo Sarcoplásmico.

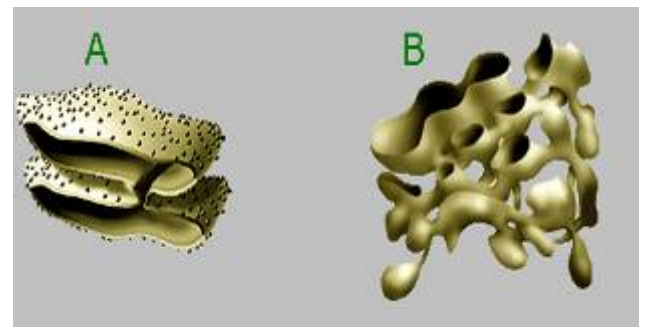


Fig. 3.

A: REG y B: REL. Tomado de <http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatomia/Biologia/Celula/Componentes%20celulares/Citoplasma.htm>

Por su parte, el REG presenta cisternas aplastadas e interconectadas (Fig. 3) que permiten la acumulación de grandes superficies de membrana por unidad de volumen. Su característica más conspicua es la de tener ribosomas adheridos. El REG tiene continuación tanto con el REL como con la Envoltura Nuclear (Fig. 4).

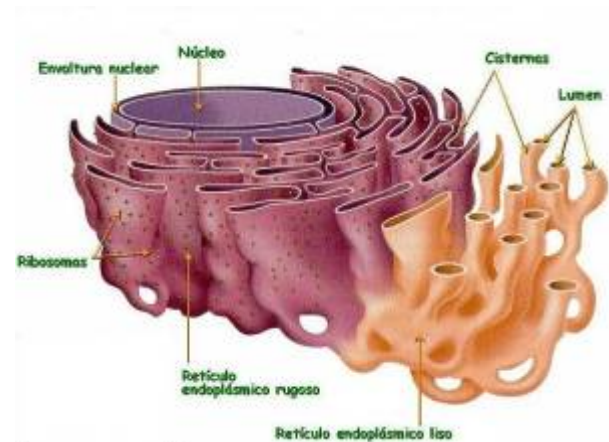


Fig. 4:

Envoltura Nuclear, REG y REL. Tomado de <http://docentes.educacion.navarra.es/~metayosa/bach2/2biocelula4.html>

La Envoltura Nuclear (o carioteca) es una prolongación de un saco del REG, lo que explica por qué dicha envoltura tiene doble membrana, y ribosomas adheridos. Su función primordial es contener a la cromatina.

El Aparato de Golgi presenta sacos aplastados y curvados, y que no se conectan permanentemente entre sí, sino a través de vesículas que brotan de unos y se fusionan con otros (Fig. 5).

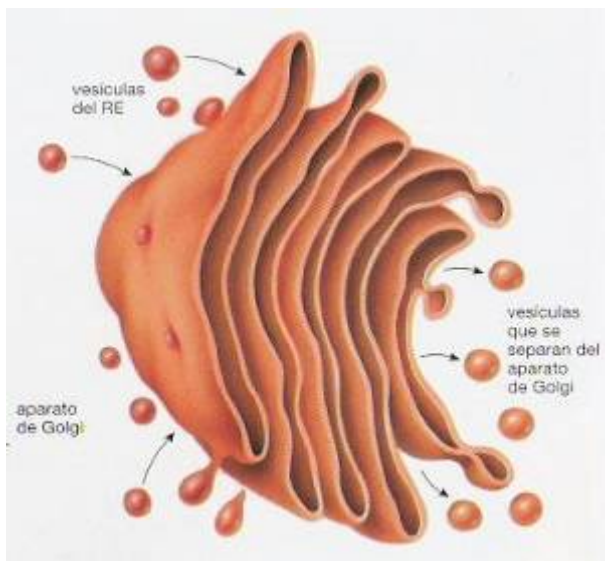


Fig. 5.

Aparato de Golgi. Tomado de <http://biolucena.wikispaces.com/Reticulo+Endoplasmático>

Endosoma y Lisosoma son grandes sacos con morfología variable, entre esférica y ovoide, con lóbulos periféricos.

Además de toda esta complejidad topológica, el SVC presenta, como ya se dijo, un gran dinamismo funcional. Ya se mencionó el intercambio de vesículas entre las cisternas del Aparato de Golgi. Del mismo modo, hay vesículas que brotan desde el REG y se fusionan con los sacos del Aparato de Golgi. Otras vesículas brotan del Aparato de Golgi y se fusionan con la membrana del endosoma y otras, con la membrana plasmática. Otras se forman por endocitosis y se fusionan luego con el endosoma.

Toda esta complejidad topológica y funcional, hoy esclarecida, llevó décadas de investigación e interpretación microscópica. Debido a las técnicas de preparación de muestras para la

observación microscópica, las microfotografías muestran un corte transversal de las diferentes estructuras subcelulares. No es para nada sencillo deducir formas de cuerpos a partir de sus secciones transversales (Fig. 6). Pensemos que el corte de un tubo puede ser desde un círculo hasta una elipse o incluso, un largo óvalo, según si el corte es transversal, oblicuo o longitudinal, respectivamente.

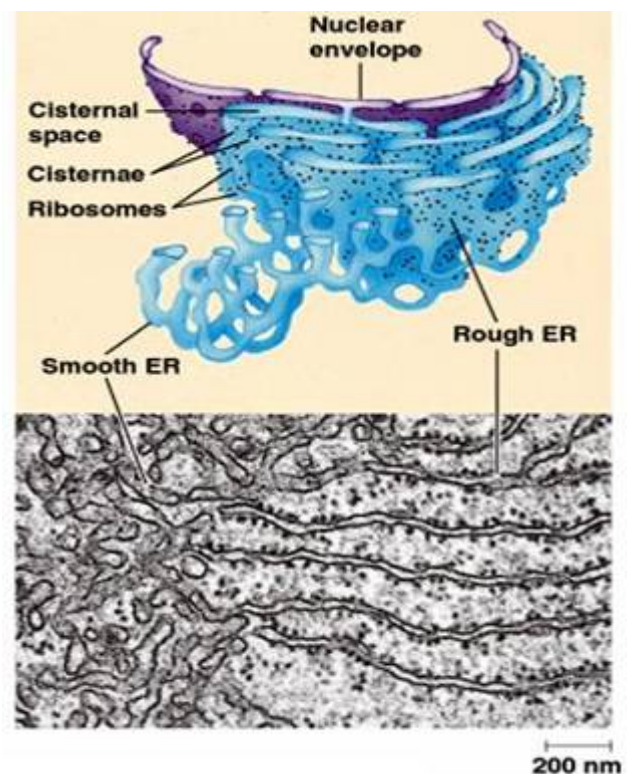


Fig. 6.

Microfotografía electrónica del REL (Smooth ER) y del REG (Rough ER). Arriba: interpretación gráfica. Tomado de <http://morfoudec.blogspot.com.ar/2008/07/reticulo-endoplasmico-liso-rel.html>

Además, como toda fotografía, sólo muestran un instante congelado de todas esas formas cambiantes. Sólo con el avance de la tecnología pudieron interpretarse esas estructuras. Un caso particular lo constituye el de los ribosomas adheridos a la membrana del REG, de cuya presencia surge el nombre de “rugoso” o “granular”, ya que esa era la interpretación visual de las microfotografías. Durante mucho tiempo se ignoró la naturaleza de esos gránulos. Una vez identificados como ribosomas se creyó que estaban fijos allí, en la membrana del REG. Tiempo después se descubrió que se pegan y

despegan constantemente, a la vez que se ensamblan y desensamblan.

Otro caso interesante es el de la evolución de la interpretación del papel del lisosoma. En un principio pudo interpretarse que el lisosoma surgía como vesícula desde el Aparato de Golgi, y que participaba en la digestión celular fusionándose con vesículas resultantes de la endocitosis. Tiempo después se descubrió que había otra estructura involucrada, el endosoma, el cual intercede entre las vesículas endocíticas y el lisosoma. Más recientemente, la nueva interpretación de los resultados experimentales indica que hay dos clases de endosoma: el temprano (recibe las vesículas endocíticas) y el tardío (recibe las vesículas del temprano, y del Aparato de Golgi). En esta nueva interpretación, el lisosoma es el resultado de la maduración del endosoma tardío.

Además, y no menos importante, es el hecho de que durante esas décadas, las cambiantes interpretaciones de las observaciones, llevaron a varias modificaciones en los nombres que se asignaban a lo que se veía, lo cual ha traído no pocos inconvenientes.

El dinamismo del SVC se manifiesta en dos escalas diferentes: una microscópica y otra sub-microscópica. La primera es la del dinamismo que costó tanto tiempo interpretar: el de vesículas que se transfieren entre REG y Golgi, entre Golgi y Endosoma, etc. La segunda escala corresponde al dinamismo de las biomoléculas, las cuales se sintetizan en alguna de las organelas del SVC y luego son trasladadas a otras. Tal es el caso de los fosfolípidos sintetizados en el REL, o de las proteínas del REG, todas llevadas al Aparato de Golgi, y de allí, a la membrana plasmática, por ejemplo. Ambas escalas están en íntimo contacto ya que el traslado de biomoléculas se da por medio de vesículas.

Detengámonos en el caso de las proteínas. La síntesis proteica, o traducción, es un complejo proceso que se da en los ribosomas (Fig. 7) de toda célula, y es básicamente igual en todos los casos.

Sin embargo, existen mecanismos que permiten a la célula eucarionte dirigir el rumbo de la síntesis proteica según la información genética existente en el ARNm, lo que permite que las proteínas terminen en diferentes regiones celulares para cumplir adecuadamente su función.



Fig. 7.
Ribosoma traduciendo un ARNm; la proteína que se está sintetizando se ve saliendo hacia arriba. Tomado de <http://www.ecured.cu/index.php/Ribosomas>

Los ARNm que acaban de salir del núcleo, rápidamente son leídos por un ribosoma libre del citosol, que se ensambla sólo para la ocasión. Una posibilidad es que el ribosoma lea el ARNm y con esa información genética sintetice una proteína allí mismo. Esa proteína tendrá un destino ajeno al SVC. Terminará funcionando en el mismo citosol (enzimas de la glucólisis, proteínas del citoesqueleto, etc.), o, en el caso de poseer alguna señal, podrá ser trasladada a la mitocondria (enzimas del ciclo de Krebs, etc.), al cloroplasto (enzimas de la fotosíntesis), al peroxisoma (catalasa), o al núcleo (ADN-polimerasa, histonas, etc.).

En cambio, si los primeros aminoácidos de la proteína que está siendo sintetizada en el ribosoma del citosol, son hidrofóbicos, secuencia denominada péptido señal, la proteína terminará de sintetizarse en el REG. Esto ocurre por medio de una partícula ribonucleoproteica, la partícula de reconocimiento de la señal, PRS, que reconoce al péptido señal, y suspende la traducción hasta que el ribosoma quede adherido

al REG (Fig. 8). Se reanuda la síntesis, y simultáneamente ocurre la translocación de la proteína hacia el lumen del REG.

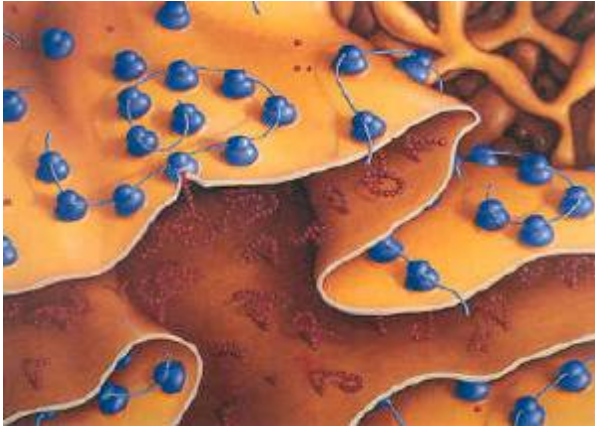


Fig. 8.

Corte transversal del REG que muestra ribosomas adheridos sintetizando proteínas, que a la vez son translocadas al lumen del REG. Tomada de Mikrokosmos. Leroy, 1991.

Además, la proteína, mientras es translocada, sufre glicosidación, es decir, el agregado de un oligosacárido. La proteína glicosidada se denomina glicoproteína, aunque seguiremos diciendo proteína. Lo que le ocurre depende de la presencia de otro péptido hidrofóbico: el péptido de anclaje. Si tiene péptido de anclaje, la proteína queda anclada en la membrana del REG, y su destino queda sellado: será una proteína integral de membrana.

Si la proteína carece de péptido de anclaje, es translocada totalmente y queda en el lumen del REG. Ya sea que la proteína quede en la membrana del REG, o en su lumen, puede ocurrir que quede en el REG a cumplir su función, aunque la enorme mayoría de las proteínas es transportada en una vesícula que brota desde la membrana del REG, hacia el Aparato de Golgi. La vesícula transporta proteínas tanto en su membrana como en su lumen. En el Aparato de Golgi una batería de enzimas modifica a las proteínas recién llegadas del REG. Algunas proteínas son marcadas con Manosa-6-fosfato, Man-6-P. En la cara trans del Aparato de Golgi, las proteínas son reconocidas y separadas según si están marcadas, o no, con Man-6-P (Fig. 9). Se forman vesículas que transportan a ambos grupos de proteínas a dos

destinos diferentes. Las vesículas que transportan proteínas marcadas (enzimas hidrolíticas, bomba de protones) se dirigen al endosoma.

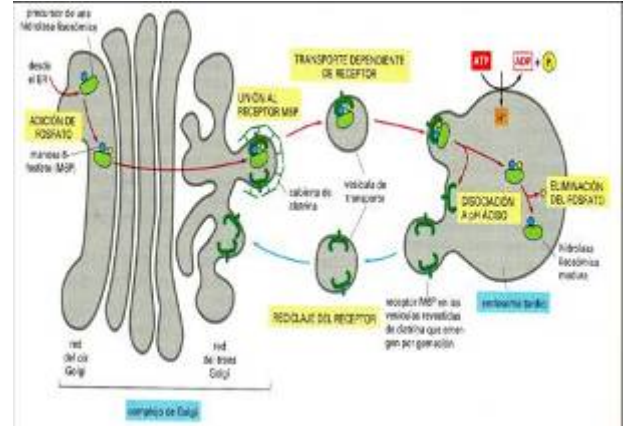


Fig. 9.

En el Aparato de Golgi algunas proteínas son marcadas con Man-6-P, y por ello terminan en el endosoma. Tomada de http://www.med.unne.edu.ar/kinesiologia/catedras/introduc/cas/endo4_archivos/frame.htm#slide0120.htm

Las que transportan proteínas sin marcar, tienen por destino la Membrana Plasmática. Si esas proteínas sin marcar son integrales terminarán formando parte de la Membrana Plasmática (proteínas canal, bombas, receptores, etc.). Si viajan libres en el lumen de la vesícula, entonces son liberadas al medio extracelular por exocitosis, y allí cumplirán su función (anticuerpos, hormonas proteicas, etc.). Merece ser destacado que las vesículas que transportan proteínas sin Man-6-P, al fusionarse a la Membrana Plasmática, le aportan fragmentos de bicapa que le permiten extenderse y así contener a una célula en crecimiento.

Las vesículas que transportan proteínas también lo hacen con los fosfolípidos sintetizados en la membrana del REL. Una vez sintetizados deben desplazarse hasta el lugar del cual brotan las vesículas, lo que se da por difusión lateral: los fosfolípidos nuevos se desplazan por la bicapa simplemente por agitación mecánica chocando unos con otros. Del mismo modo llegan hasta la membrana del REG y de la Envoltura Nuclear. Luego, las vesículas esparcen los fosfolípidos nuevos por el resto del SVC, y la Membrana Plasmática. Es interesante señalar que aunque todos los fosfolípidos se sintetizan en sólo una de

las monocapas de la membrana del REL, la composición de cada monocapa de la Membrana Plasmática presenta diferentes fosfolípidos. Esto se debe a que en el REL ocurre un movimiento de “flipping” o “flip-flop” controlado, por el cual algunos fosfolípidos son translocados hacia la otra monocapa.

Notemos la siguiente diferencia importante entre la síntesis de proteínas en el REG, y la de fosfolípidos en el REL. En el primer caso, sólo se sintetizan proteínas con relación con el SVC, mientras que las proteínas que no pertenecen al SVC no se sintetizan en el REG sino en los ribosomas libres del citosol. En cambio, los fosfolípidos sintetizados en el REL pueden terminar tanto en cualquiera de las membranas del SVC, como en las membranas de las organelas “no-SVC”. Hay proteínas que arrancan fosfolípidos de las membranas del SVC y los insertan en las de mitocondrias, cloroplastos y peroxisomas. Es un caso singular de contacto entre estructuras del SVC y otras ajenas.

Merece un párrafo especial el “diálogo” entre el SVC y la Membrana Plasmática, que se da a través del intercambio de vesículas. Aquéllas que se forman por endocitosis se dirigen al endosoma, y de él brotan otras que vuelven a la Membrana Plasmática. También hay vesículas que van desde el lisosoma hacia la Membrana

Plasmática y, por exocitosis se liberan desechos al exterior celular.

Es tan grande la complejidad de este sistema que son innumerables las fallas que pueden darse, y originar así incontables enfermedades, como las que se describen en el artículo “Enfermedades raras: males poco frecuentes que afectan a muchos (2da. parte)” de Adriana Prat, en http://www.elementalwatson.com.ar/La_revista_N_6_diciembre_2011_prot.pdf

Bibliografía

- Leroy, F. 1991. Mikrokosmos. Einblicke in die Welt der Zellen. Verlag Waldemar Kramer.
- Introducción a la Biología Celular. 2004. Alberts, Bray, Hopkin, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter. Ed. Panamericana

Volver

Comunicate con nosotros!!!!

Correo de lectores: revista_elementalwatson@yahoo.com.ar



CÉLULAS OBESAS

Liliana N. Guerra

(Dra en Química Biológica, Docente del CBC y del Dpto. de Química Biológica, FCEyN-UBA. IQUIBICEN, CONICET)

La obesidad es una enfermedad crónica y progresiva de proporciones epidémicas que afecta gran parte de la población mundial. Esta enfermedad es caracterizada principalmente por la acumulación de grasa en el tejido adiposo, resultando en un mayor número y tamaño de células adiposas (adipocitos) en los obesos respecto de los individuos sanos. El tejido adiposo está ampliamente distribuido en el organismo, principalmente a escala dérmica, subcutánea, mesentérica y perirrenal. La formación del tejido adiposo comienza antes del nacimiento, aunque la cronología de aparición varía de una especie a otra. La mayor expansión del mismo tiene lugar rápidamente tras el nacimiento, pero el desarrollo es un proceso continuo a lo largo de la vida. Una vez que el tejido adiposo está formado, los adipocitos representan entre uno y dos tercios del mismo, siendo que el resto del tejido está constituido por células sanguíneas, células endoteliales y precursores de los adipocitos (preadipocitos). Se ha sugerido que el origen embrionario de las células grasas deriva de un precursor embrionario multipotente que posee capacidad para diferenciarse y convertirse en adipocitos, osteoblastos (células de hueso) o miocitos (células de músculo). El tejido adiposo es uno de los mayores reservorios energéticos del organismo. La energía es almacenada en las células grasas en forma de triglicéridos (lípidos).

La posibilidad de estudiar las características y funciones de los adipocitos se facilita dado que en los laboratorios de investigación se trabaja con modelos; uno de estos modelos es el cultivo celular.

¿Qué es un cultivo celular?

Se entiende por cultivo celular al conjunto de técnicas que permiten el mantenimiento de las células 'in vitro' ("en vidrio" = en recipientes especiales, en el laboratorio), conservando al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas. Los cultivos celulares son esenciales en la investigación científica ya que permiten estudiar diversos fenómenos celulares (Figura 1) como la actividad intracelular, el flujo intracelular y las interacciones célula – célula, además de las condiciones ambientales responsables del mantenimiento de la funcionalidad celular (1).

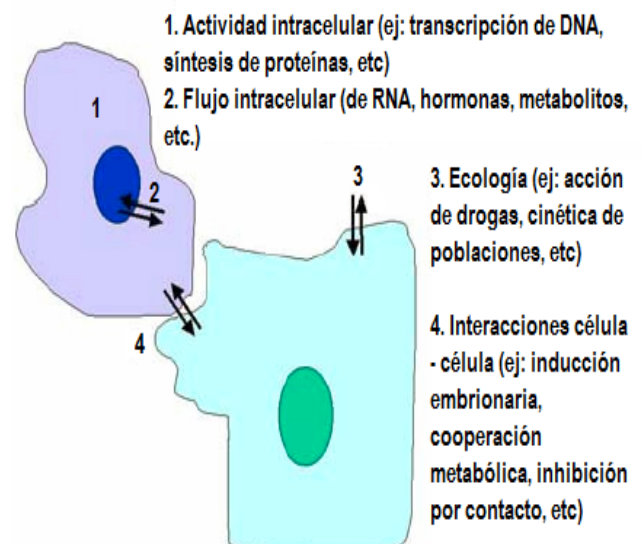


Figura 1.

Áreas de interés en el estudio de cultivos celulares
(Fuente: "Culture of animal cell: a manual of basic technique". Freshney R. Ian. I Allan R. Liss, Inc., 1983).

Los cultivos se desarrollan a partir de suspensiones de células disociadas de los tejidos mediante tratamientos que involucran enzimas proteolíticas (por ejemplo tripsina y collagenasas) que degradan la matriz extracelular que las mantiene unidas y/o agentes complejantes (como el EDTA) que secuestran ciertos cationes divalentes de los cuales depende la adherencia celular¹. Dado que comúnmente los tejidos se componen de diferentes tipos de células, luego

de la disociación es necesaria la separación de los tipos celulares. Para ello existen varias técnicas entre las que pueden enumerarse (1°) la centrifugación, que permite separar según el tamaño; (2°) adherencia al vidrio o plástico; (3°) unión a anticuerpos específicos para determinados componentes celulares²; (4°) citometría de flujo que provee la forma de aislar células.

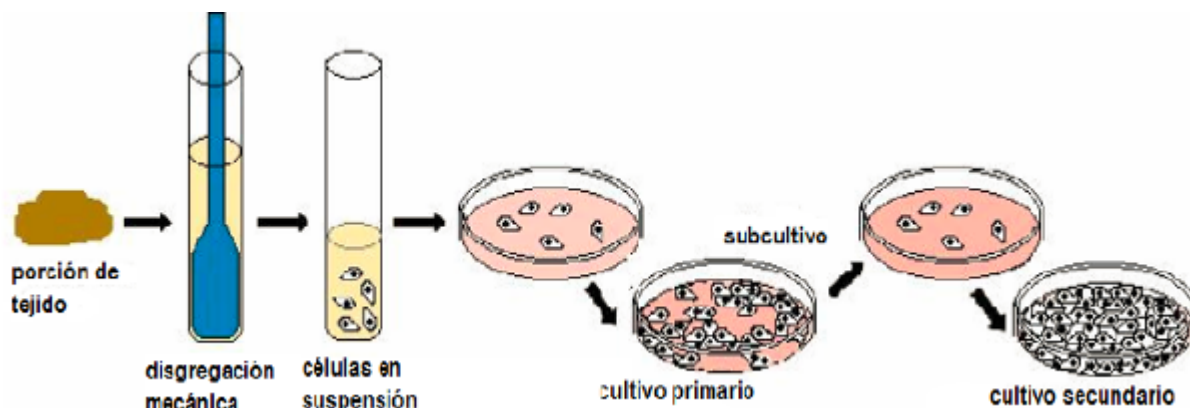


Figura 2.

Esquema de obtención de un cultivo primario y secundario. (Fuente: “Los cultivos celulares y sus aplicaciones (cultivos de células animales)”. Segretín et al. ArgenBio - Consejo Argentino para la Información y el Desarrollo de la Biotecnología)

Tipos de cultivos

Un cultivo primario (Figura 2) se establece inoculando un medio de crecimiento con células provenientes directamente de tejido animal (2). En estos cultivos las células están vivas, conservan sus características originales y su proliferación es limitada. Además, pueden ser removidas del recipiente de cultivo para formar cultivos secundarios. En los cultivos secundarios las células suelen multiplicarse hasta cubrir la superficie del recipiente de cultivo, formando una monocapa (capa de una célula de espesor). A densidades celulares elevadas este proceso de proliferación se detiene por inhibición activada mediante el contacto célula-célula. Éste es el momento en que el cultivo alcanza la confluencia. Es entonces cuando debe reducirse la densidad de las células para permitir su crecimiento. Para ello se las “levanta” (se las

despega del plástico del recipiente que las contiene) en forma de suspensión celular por tripsinización, es decir, se agrega la enzima Tripsina al medio, la cual digiere aquellas proteínas implicadas en la adhesión celular al soporte (3).

1. La adhesión entre la superficie sólida del soporte y la membrana celular negativamente cargada es mantenida por la participación de cationes divalentes (normalmente Ca^{2+}) y proteínas básicas que forman una capa entre el soporte y las células (2).

2. Estos anticuerpos se usan unidos a diferentes matrices (colágeno, bolitas de polisacáridos, de látex o de plástico). Las células unidas a la matriz (a través de los anticuerpos) se recuperan por agitación, tratamiento con tripsina (digerir a las proteínas que median la adhesión) o, en el caso de una matriz digerible (como el colágeno), degradando la propia matriz con enzimas (como la collagenasa).

Las células involucradas en los cultivos secundarios podrán replicarse durante semanas o meses repitiendo el procedimiento anterior. Así mismo, por lo común presentarán muchas de sus propiedades diferenciales según su origen. Por ejemplo, los fibroblastos (células que sintetizan fibras y mantienen la matriz extracelular del tejido de muchos animales) secretarán colágeno, las células derivadas de tejido muscular esquelético se fusionarán para generar fibras musculares con capacidad contráctil espontánea, las células nerviosas extenderán prolongaciones (axones) eléctricamente excitables que podrán conectarse (establecer sinapsis) con otras células nerviosas, las células epiteliales formarán largas capas con varias propiedades de un epitelio intacto.

Diferenciación celular

Las células madre multipotentes pueden madurar a células diferenciadas. El genoma de las células diferenciadas es el mismo que el de sus precursores, lo que se altera es el patrón de expresión genética. Además, vale recalcar que frente a una señal inductora una misma célula puede responder de diversas maneras de acuerdo con el momento en que la reciba, es decir que existen programas celulares que alteran la respuesta de una célula a una dada señal según el tiempo. En este sentido, las células se comportan como si estuvieran gobernadas por un “reloj celular” (Figura 3). Entonces, el resultado de la diferenciación celular dependerá no sólo de la señal inductora sino también del “reloj celular” (4).

Por otro lado, resulta conveniente pensar que dentro de la población celular en cultivo hay un equilibrio entre las células madres multipotentes, células no-diferenciadas pero precursoras y células diferenciadas maduras. Dicho equilibrio puede variar dependiendo de las condiciones ambientales. Cuando se ejerce una rutina de pasaje de células para subcultivo con densidades celulares relativamente pequeñas se promueve la proliferación de las células, siendo la diferenciación un proceso menor. Densidades celulares altas, bajo contenido de suero y hormonas adecuadas promueven la

diferenciación e inhiben la proliferación celular (5).

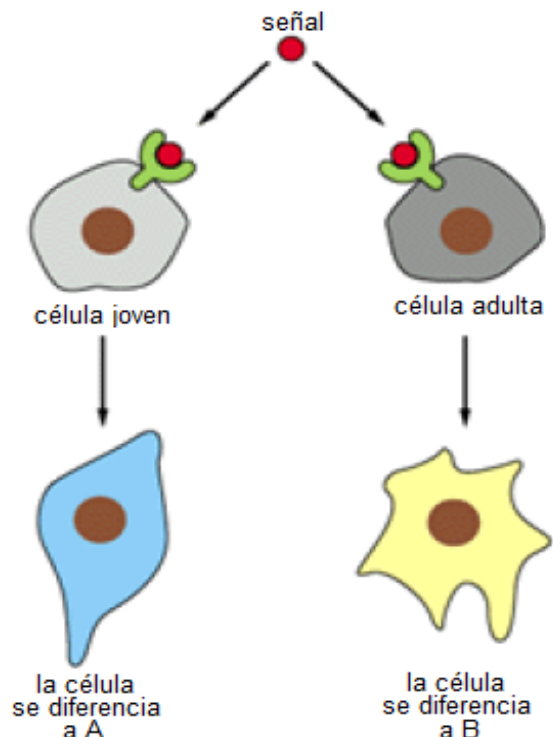


Figura 3.

El “reloj celular”; la reacción de una célula a un estímulo según su estado de maduración (Fuente: “Molecular biology of the cell”. Alberts, B. et al. Garland Publishing Inc, 2002.)

Además, la fuente del cultivo determina los componentes celulares presentes. Tanto es así que las líneas celulares derivadas de un embrión contendrán más células madres y células precursoras que aquellas provenientes de adultos siendo capaces de una mejor renovación que las últimas. Adicionalmente, cultivos de tejidos que continuamente se renuevan in vivo seguirán conteniendo células madres que, bajo las condiciones apropiadas de cultivo, podrán sobrevivir indefinidamente. Por el contrario, cultivos de tejidos que sólo se renuevan bajo estrés únicamente contendrán células precursoras comprometidas con un tiempo limitado de vida. Entonces la identidad de la célula no sólo se define por su linaje in vivo (hepatocito, glial, etc.) sino que también por su posición en ese linaje (célula madre, célula precursora comprometida, célula madura diferenciada). Con algunas pocas excepciones, es improbable que

las células cambien su linaje (transdiferenciación), sin embargo, su posición en el mismo puede variar pudiendo hacerlo ciertas veces de manera reversible.

El proceso de diferenciación a adipocitos se ha estudiado ampliamente *in vitro* empleando diversas líneas celulares. Durante la etapa de crecimiento los preadipocitos se asemejan morfológicamente a los fibroblastos. Cuando el cultivo llega a la confluencia la utilización de diversos agentes inductores de la diferenciación conduce a un cambio drástico en la forma de las células las cuales se vuelven esféricas a la vez que acumulan grasa (principalmente triglicéridos) adquiriendo progresivamente las características morfológicas y bioquímicas de los adipocitos maduros (6). La diferenciación trae aparejado cambios en la morfología y/o volumen de las células.

Ácidos grasos y triglicéridos

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos de cadena larga y grado de insaturación variable y se almacenan en el organismo en forma de triglicéridos. Los triglicéridos son ésteres de ácidos grasos con glicerol (Figura 4) y constituyen depósitos muy concentrados de energía metabólica porque están en forma reducida y anhidra. De hecho, son la principal reserva de energía de un organismo.

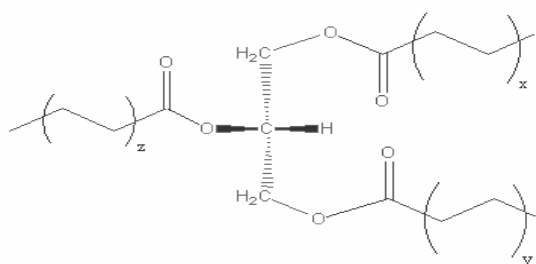


Figura 4.

Estructura general de un triglicérido (triacylglicerol); x, y, z varían de acuerdo a la longitud de cadena de los ácidos grasos esterificados, los cuales pueden a su vez presentar insaturaciones

En los mamíferos, el centro principal de acumulación de triglicéridos es el citoplasma de los adipocitos donde pequeñas gotas de

triglicéridos se unen para formar un gran glóbulo que puede ocupar prácticamente todo el volumen celular (7). Los adipocitos están especializados tanto en la síntesis y almacenamiento de triglicéridos cuando la ingesta calórica excede el gasto, como en su degradación y movilización como moléculas combustibles que se transportan por la sangre a otros tejidos cuando el gasto calórico excede la ingesta (8).

Lipogénesis en adipocitos

Los ácidos grasos se sintetizan en el citosol de los adipocitos a partir de acetil-CoA transportado desde la mitocondria. La vía de síntesis está regulada por la acetil-CoA carboxilasa que es activada por insulina (hormona lipogénica) e inhibida por adrenalina y glucagon. Una vez producidos, los ácidos grasos se esterifican con glicerol mediante aciltransferasas para formar depósitos de triglicéridos.

Lipólisis en adipocitos

Los triglicéridos se degradan a ácidos grasos y glicerol también en el citosol de los adipocitos y se liberan a la sangre para ser transportados a los tejidos que requieren energía. La hidrólisis de triglicéridos se produce por una lipasa sensible a hormonas del tejido adiposo. Las hormonas adrenalina, glucagon, noradrenalina y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) activan esta lipasa, es decir, son lipolíticas. Estas hormonas se unen a un receptor de 7 pasos transmembrana de los adipocitos y activan el sistema de señalización de la adenilato ciclasa (Figura 6): aumenta la concentración de AMP cíclico (AMPc), se estimula la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) y se activa la lipasa por fosforilación. Los glucocorticoides también promueven la lipólisis. La insulina, por el contrario, inhibe la lipólisis (8).

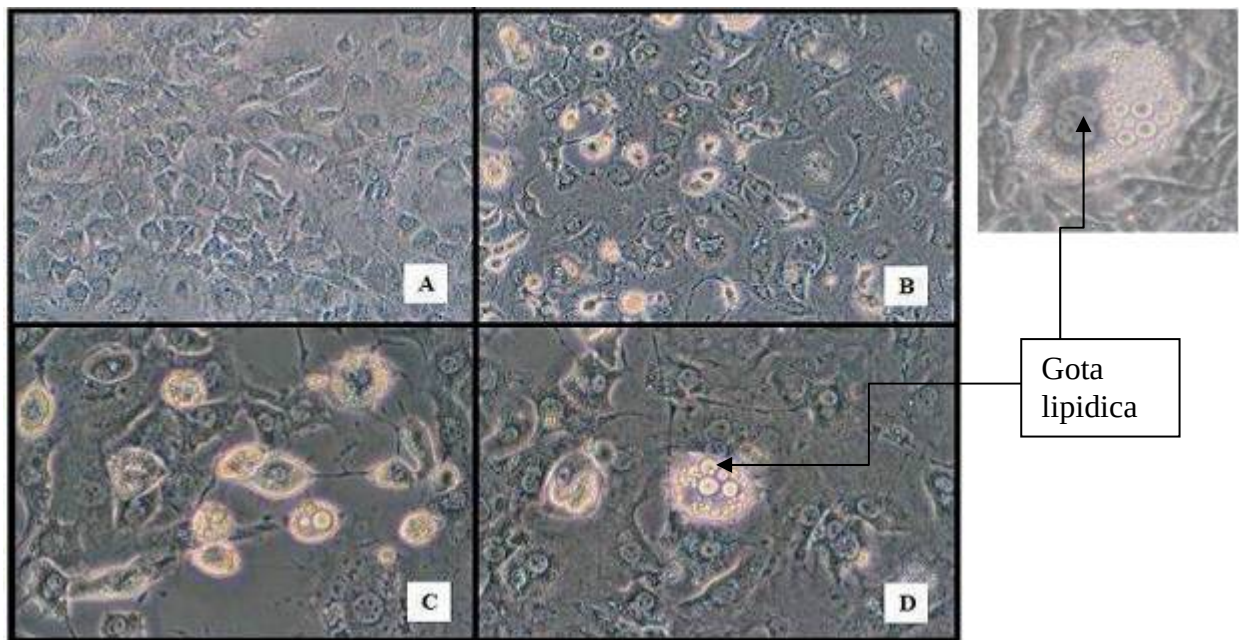


Figura 5.

A. Preadipocitos (aumento 100x); B. Adipocitos (aumento 100x). C. y D. Adipocitos (aumento 400x). (Fuente: "El antioxidante N-Acetilcisteína en la diferenciación de adipocitos". Guerra de Grignoli L.N. y col. Editorial Académica Española, 2012)

Los ácidos grasos liberados no son solubles en el plasma sanguíneo sino que usan a la albúmina sérica como portador. En los tejidos necesitados de energía, los ácidos grasos se activan y transportan al interior de las mitocondrias para su degradación a acetyl-CoA que posteriormente se procesa en el ciclo de Krebs (8).

Los adipocitos son células altamente especializadas que juegan un papel muy importante en la homeostasis energética de los organismos vertebrados. Sin embargo, también pueden ser responsables del desarrollo de la obesidad, la cual se ha indicado como un factor de riesgo para numerosas enfermedades tales como: diabetes, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, problemas cardíacos, varios tipos de cáncer y el síndrome metabólico (9). El cuidado de nuestra salud comienza con el cuidado de nuestras células, que son la base de nuestro organismo.

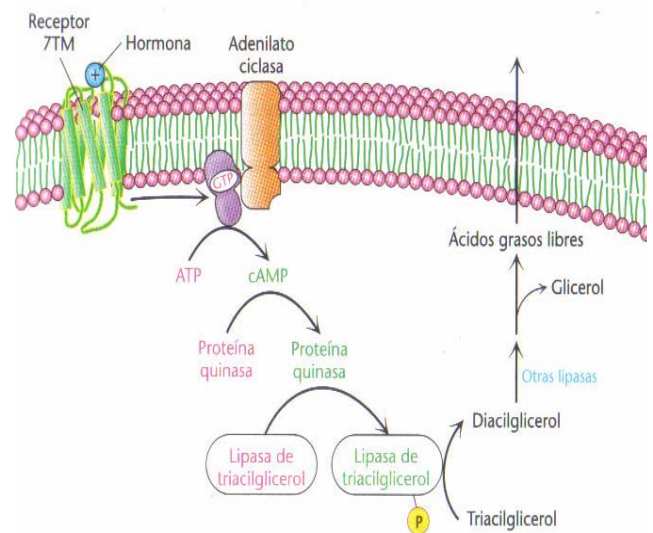


Figura 6.

Cascada de señalización que activa la lipólisis en adipocitos y la posterior liberación de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo (Fuente: "Bioquímica". Stryer L et al, Editorial Reverté, 2003)

Referencias

- (1) Freshney, R. Ian. Culture of animal cell: a manual of basic technique. Allan R. Liss, Inc., New York, 1983.
- (2) Buttler, M. Mammalian cell biotechnology. A practical approach. Oxford University Press, Estados Unidos, 1991.
- (3) Asociación Banco Argentino de Células. ATCC: Métodos de Control de Calidad para Líneas Celulares. Editorial Mapache, 1992.
- (4) Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J.D. Molecular biology of the cell. Garland Publishing Inc, 2002.
- (5) Julianelli, V.; Calvo, J.C.; Guerra, L.N. Cell-cell communication between Mouse mammary epithelial cells and 3T3-L1 preadipocytes: Effect on triglyceride accumulation and cell proliferation. Biocell, 31: 237-245, 2007.
- (6) Calzadilla, P.; Sapochnik, D.; Cosentino, S.; Diz, V.; Dixelio, L.; Calvo, J.C.; Guerra, L.N. N-acetylcysteine reduces markers of differentiation in 3T3-L1 adipocytes. International Journal of Molecular Science, 12: 6936 – 6951, 2011.
- (7) Guerra de Grignoli, L.N.; Calvo, J.C.; Calzadilla, P. El antioxidante N-Acetilcisteína en la diferenciación de adipocitos. Editorial Académica Española, 2012.
- (8) Stryer L., Berg J., Tymoczko J. Bioquímica. Editorial Reverté, 2003.
- (9) Spiegelman, B.M.; Fliers, J.S. Obesity and regulation of energy balance. Cell, 104: 531-543, 2001.

Volver

Comunicate con nosotros!!!!

Correo de lectores: revista_elementalwatson@yahoo.com.ar



LOS AINES: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Alejandro Ayala

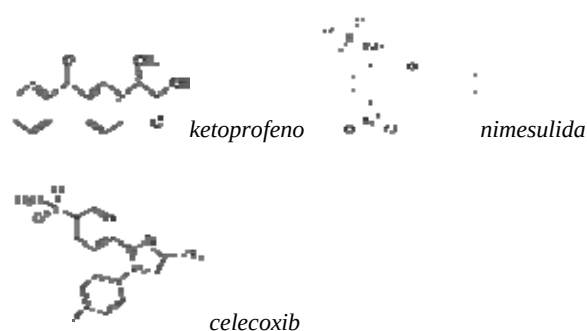
(Lic. en Ciencias Biológicas, Docente de Biología, CBC-UBA)

El presente artículo intenta dar una visión general sobre los AINES, su mecanismo de acción, indicaciones, y efectos colaterales. Y sobre cómo y porqué el tratamiento de la respuesta inflamatoria representa un gran desafío para la medicina.

Se trata de una serie de fármacos utilizados para combatir o prevenir los síntomas de la inflamación. Están entre los que más se consumen en cualquier parte del mundo, por lo que no es extraño que formen parte del botiquín hogareño, y que raramente falten entre los medicamentos que nos llevamos cuando salimos de viaje.

Algunas de las posibles indicaciones son: trastornos musculoesqueléticos agudos, postraumáticos o postoperatorios, trastornos inflamatorios ginecológicos como la dismenorrea, como complemento en infecciones dolorosas e inflamatorias agudas de garganta nariz y oídos, fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, reumatismo extraarticular.

Desde el punto de vista químico componen un amplio y heterogéneo grupo de moléculas con similares acciones terapéuticas y similares efectos adversos.

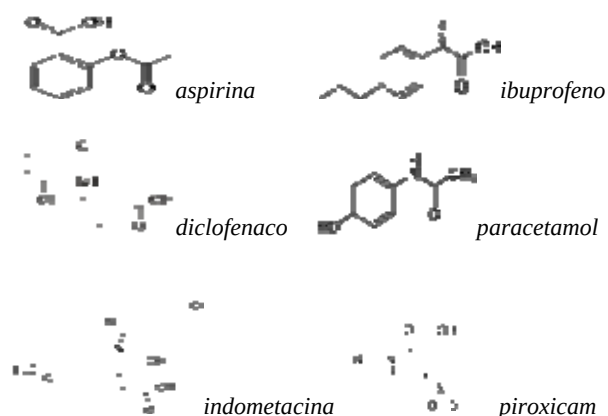


Wikipedia, antiinflamatorios no esteroideos

Desde el punto de vista farmacológico representan un abanico de opciones de tratamientos, entre los cuales el médico puede elegir el más adecuado para cada patología y para cada paciente, teniendo en cuenta que no todos los aines muestran la misma eficacia en el tratamiento de los mismos síntomas, y que por otro lado, tanto la respuesta como la tolerancia varían de un paciente a otro.

Cuando son utilizados bajo una correcta prescripción médica mejoran la calidad de vida del paciente, aliviando los efectos de la inflamación, que en algunos casos pueden llegar a ser severamente limitantes de las actividades cotidianas.

Si bien son muy seguros, la autoadministración indiscriminada puede causar efectos adversos, a veces graves. Entre los más frecuentes se encuentran las irritaciones del tracto gastrointestinal como la esofagitis, gastroduodenitis, úlceras (en los casos más graves con hemorragia y perforación), retardo en la coagulación sanguínea por disminución de la



agregación plaquetaria y alteraciones en la función renal, entre otros.

El término no-esteroideo se refiere a que los efectos clínicos sobre el cuadro inflamatorio son similares a los de los corticoides, pero sin las consecuencias secundarias que caracterizan a los mismos.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de mediadores químicos de la inflamación, como las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Ampliaremos este tema más adelante, y como veremos este mecanismo inhibitorio parece ser la causa, tanto de los efectos terapéuticos como de aquellos indeseables.

La respuesta inflamatoria

Para poder explicar resumidamente el mecanismo de acción de los AINES, debemos primero describir, aunque sea muy someramente, la respuesta inflamatoria. Se trata de una respuesta normal del organismo desencadenada por daños causados a tejidos vascularizados por parte de:

- ❖ Agentes químicos irritantes o corrosivos.
- ❖ Agentes físicos como el calor (en el caso de quemaduras).
- ❖ Traumas como cortes o roturas óseas.
- ❖ Agentes infecciosos: virus, bacterias, hongos, parásitos.
- ❖ Alergenos: sustancias que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad.
- ❖ Necrosis tisular: muerte de un grupo de células de un tejido.
- ❖ Hipersensibilidad del sistema inmune: reacción inmunitaria exacerbada causada por antígenos externos o endógenos (autoinmunidad).

Se caracteriza por el movimiento de células inmunitarias y fluidos desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos extravasculares afectados. Esta reacción se produce bajo la

influencia de mediadores químicos liberados localmente, los mediadores inflamatorios.

Con esta respuesta, el organismo trata de circunscribir la zona afectada, aislar y eliminar al agente agresor y finalmente reparar los tejidos dañados. Una vez superada la primera línea de defensa, la piel, la inflamación representa una respuesta defensiva inespecífica de segunda línea. Es esencial para la supervivencia del organismo debido a la gran cantidad de agentes agresores ambientales a los que estamos expuestos, se trata en definitiva, de una respuesta tendiente a restablecer la homeostasis desequilibrada por la acción de un agente inflamatorio. Puede ser aguda cuando su duración es relativamente corta, desde algunos minutos hasta unos pocos días, se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el exudado de plasma y la migración de leucocitos. Si en cambio, el estímulo inflamatorio es persistente, o se producen episodios recurrentes de inflamación aguda, o cuando la causa se debe a enfermedades progresivas, degenerativas o autoinmunes, la inflamación se vuelve crónica y puede durar semanas, meses o años. Comparada con la fase aguda, en la respuesta crónica predominan un tipo diferente de leucocitos en la zona afectada, se produce la formación de tejido fibroso más que el exudado de plasma y puede ocasionar la destrucción del tejido con pérdida de la función.

Principales signos de la inflamación aguda

La respuesta se inicia con la liberación local de una serie de mediadores químicos por parte de células dañadas y también por parte de células especiales que se encuentran normalmente en los tejidos conectivos. Algunos de estos mediadores, como la histamina, se encuentran ya formados y almacenados en gránulos, de modo que sean inmediatamente liberados ante la presencia de un estímulo, otros en cambio, como las prostaglandinas se sintetizan y se liberan una vez iniciado el proceso inflamatorio.

Estos mediadores provocan una serie de eventos que son la base de los signos característicos de la inflamación aguda.

1) Rubor o enrojecimiento: debido a la vasodilatación de capilares sanguíneos lo que aumenta el flujo de sangre al tejido afectado.

2) Edema, tumefacción o tumor (hinchazón): concomitantemente con la vasodilatación, aumenta la permeabilidad de los capilares, provocando el pasaje de plasma y células inmunitarias, las cuales son activadas y guiadas por los mismos mediadores hacia la zona inflamada, donde van a combatir a los agentes agresores.

3) Calor: aumento localizado de la temperatura por acción de ciertas prostaglandinas y la intensa actividad celular.

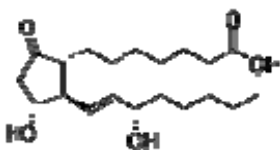
4) Dolor: las prostaglandinas inflamatorias aumentan la sensibilización de las terminaciones nerviosas, también contribuye la compresión provocada por la acumulación de líquido en la zona.

De este modo se contiene la zona afectada evitando que las causas de la inflamación se propaguen a otras partes del organismo. A través de la fagocitosis y la acción de otros elementos del sistema inmune se van destruyendo los agentes causantes de la inflamación, y a medida que ésta va remitiendo, se van reparando los daños tisulares.

A este punto podemos ir al siguiente link y observar un video-animación sobre la respuesta inflamatoria <http://youtu.be/rQv1VbiSQjg>

Las prostaglandinas

Fueron descubiertas por su acción sobre la musculatura lisa, y a excepción de los glóbulos rojos, pueden ser producidas por todas las células del cuerpo. Se trata de una familia de moléculas de naturaleza lipídica con función de mensajeros químicos.

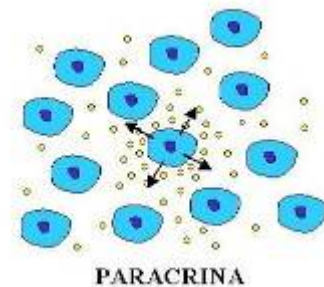


Prostaglandina E1

Participan en diversos procesos fisiológicos:

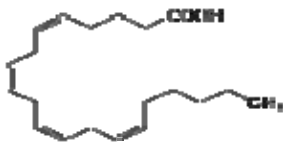
- ❖ En el estomago tienen una función protectora porque estimulan la producción de mucus y reducen la secreción de ácido gástrico.
- ❖ Estimulan la agregación plaquetaria y por ende la coagulación sanguínea.
- ❖ Regulan la contracción o dilatación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, con lo cual cumplen un papel en la regulación de la presión arterial.
- ❖ Forman parte del líquido seminal y provocan contracciones en la musculatura lisa uterina lo que ayuda al desplazamiento de los espermatozoides.
- ❖ Estimulan la función renal.
- ❖ Estimulan la respuesta inflamatoria.

Las prostaglandinas inflamatorias se comportan como secreciones parácrinas actuando a nivel local sobre células vecinas sin la mediación de estructuras especializadas, tienen una vida media corta. A diferencia de la histamina (uno de los primeros mediadores inflamatorios a entrar en acción), no se almacenan sino que se sintetizan como respuesta a un estímulo



Síntesis de prostaglandinas

En el hombre, el principal precursor en la síntesis de prostaglandinas es el ácido araquidónico, un ácido graso esencial poliinsaturado de 20 átomos de carbono que normalmente se encuentra esterificado en fosfolípidos de membrana.

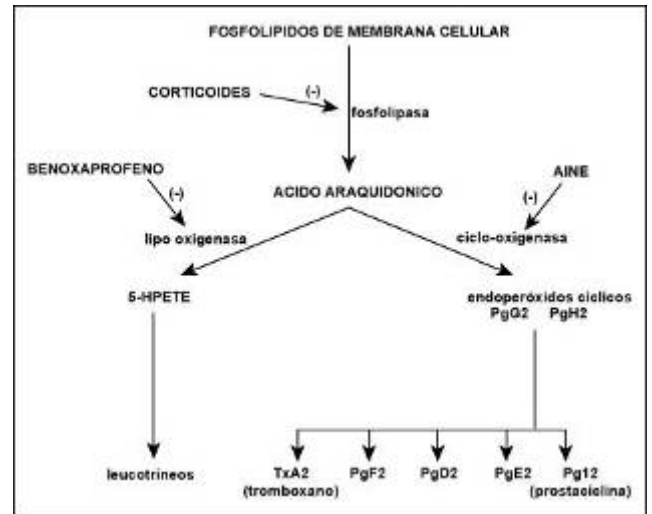


ácido araquidónico

El ácido araquidónico es obtenido a partir de la hidrólisis de fosfolípidos de membrana por acción de la enzima fosfolipasa A2. Aparentemente esta fosfolipasa sería activada por una proteína G asociada a receptores de membrana.

El ácido araquidónico es sustrato de la enzima ciclooxigenasa, comúnmente denominada COX, que lo convierte en prostaglandina G2 (PgG2).

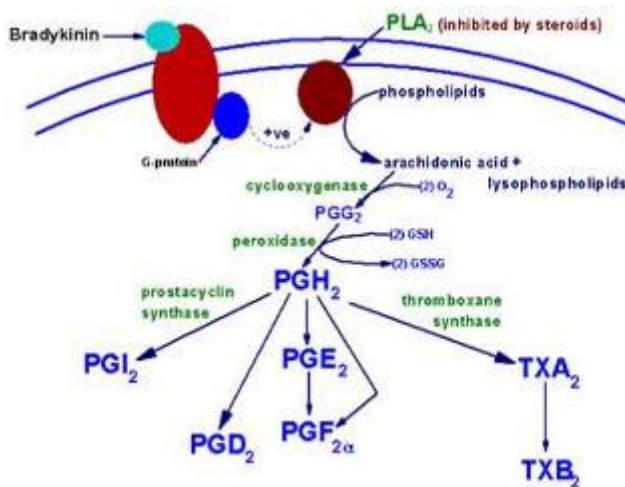
La PgG2 es, a su vez, precursora de varios mediadores inflamatorios como las prostaglandinas PgD2, PgE2 y PgF2, las prostaciclina y los tromboxanos.



escuela.med.puc.cl

Mecanismo de acción de los AINES

Los AINES son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, con lo cual bloquean la síntesis de prostaglandinas y de ese modo disminuyen los síntomas de la inflamación (rubor, calor, edema y dolor). El problema es que no sólo bloquean la síntesis de las prostaglandinas inflamatorias, sino que también inhiben la síntesis de las prostaglandinas que protegen a la mucosa gástrica, que estimulan la agregación plaquetaria, que estimulan la función renal, etc. Como dijimos al principio, por el mismo mecanismo producen sus efectos terapéuticos y también los adversos. Por eso requieren un manejo cuidadoso, sobretudo en el caso de tratamientos crónicos o aquellos que requieren altas dosis. A excepción de la aspirina, la mayoría de los AINES son inhibidores competitivos reversibles de la COX, por lo tanto la duración del efecto terapéutico depende de la vida media del fármaco en cuestión, es decir de su eliminación farmacocinética. La aspirina, en cambio, es un inhibidor irreversible de la COX, es un mecanismo particular y la duración del efecto terapéutico depende de la velocidad de recambio de las enzimas. Es particularmente interesante el efecto de la aspirina sobre las plaquetas (recordemos que las prostaglandinas estimulan la agregación plaquetaria, importante para la coagulación) donde, la síntesis de proteínas es escasa o nula y por lo tanto no hay recambio enzimático. Esto quiere decir que el



themedicalbiochemistrypage.org

efecto antiagregante plaquetario que ejerce la aspirina dura lo que dura la vida media de las plaquetas (de 8 a 11 días). Por eso se suele indicar aspirina, en una dosis más baja que la correspondiente a su acción antiinflamatoria, en pacientes hipertensos o con riesgo de producir trombos, para “fluidificar” la sangre disminuyendo la agregación plaquetaria.

Hace no muchos años se hizo un importante descubrimiento, la enzima ciclooxygenasa posee dos isoformas llamadas COX-1 y COX-2. La forma COX-1 es constitutiva en todos los tejidos y está involucrada en todos los procesos mediados por prostaglandinas, mientras que la COX-2 es inducible y sería exclusiva del proceso inflamatorio. Desde entonces la industria farmacéutica se lanzó a una intensa búsqueda de un fármaco que fuera capaz de inhibir selectivamente a la forma inducible. Ya desde hace algunos años existen en el mercado antiinflamatorios no esteroideos que son inhibidores selectivos de la COX-2, los cuales actúan sobre los síntomas de la inflamación reduciendo los riesgos de los efectos colaterales indeseables, ya que sus efectos inhibitorios sobre la COX-1 son escasos o nulos. Los antiinflamatorios no esteroideos han demostrado ser fármacos eficaces para el tratamiento de un cuadro inflamatorio agudo, sin embargo recordemos que alivian los síntomas de la inflamación sin atacar las causas. Por otro lado presentan una toxicidad considerable lo cual se convierte en un problema de mucho cuidado sobretodo cuando se los emplea en casos crónicos o a dosis elevadas. Por ejemplo el riesgo de úlcera gástrica o intestinal aumenta sensiblemente con el uso de estos medicamentos.

Un avance importante se ha producido ya con el desarrollo de los inhibidores COX-2 selectivos, es decir, aquellos que inhiben la forma inducible y no la forma constitutiva COX-1, lo cual disminuye la frecuencia de efectos adversos.

La respuesta inflamatoria es un verdadero desafío para las ciencias médicas pues se trata de una respuesta defensiva normal del organismo contra patógenos, agentes agresores o traumas, por lo que el control farmacológico de la inflamación debe producirse sin bloquear o

reprimir la respuesta, de lo contrario, existe el riesgo que sea peor el remedio que la enfermedad.

Referencias bibliográficas y links de interés:

Links

es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio_no_esteroideo

sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed18.pdf

www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/./docs/vol35n3AINEs.pdf

www.uclm.es/ab/enfermeria/revista/.../pinflamatorio4.htm

Bibliografía

- Godman & Gilman- Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica, 11 edicion
- Guyton y Hall – Tratado de Fisiología Medica, 12 edicion.
- Blanco, Quimica Biologica
- Roitt, Inmunologia, 11 edicion

Volver

*Comunicate con nosotros!!!
Correo de lectores:
revista_elementalwatson@yahoo.com.ar*



LAS CÉLULAS ¿DECIDEN SU PROPIA MUERTE?

María del Carmen Banús

(Lic. en Ciencias Biológicas, coordinadora de Cátedra,
docente de Biología del CBC y artista plástica)

¿Que situaciones pueden inducir a las células a un suicidio? ¿Qué ventajas o desventajas pueden representar estas acciones en los individuos pluricelulares? ¿Que mecanismos los regulan? No es un proceso más. Finamente regulado, es responsable de la diferenciación, el crecimiento, pero también de cáncer o enfermedades autoinmunes. Aquí te contamos algo de esto.

“Mientras los filósofos buscan el significado de la vida, los biólogos están más interesados en el significado de la muerte”. Valerie Fadok

Nacer, crecer, desarrollarse, reproducirse y morir, resume en palabras simples el ciclo de la vida. Sin embargo, en ese ciclo que también cumplen las células, dos maneras diferentes de morir se avizoran: una de ellas, la muerte celular programada, llamada **apoptosis** es la más llamativa. El premio Nobel del año 2002 para Fisiología y Medicina fue otorgado a Sydney Brenner y John E. Sulston por Gran Bretaña, y H. Robert Horvitz de Estados Unidos "por sus descubrimientos concernientes a la regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular programada".

Formas de morir

La ciencia conoce desde hace mucho tiempo los efectos de la **necrosis**: es un proceso pasivo, catabólico y degenerativo. Generalmente representa una respuesta celular a una lesión y puede ser inducida por una sobredosis de agentes citotóxicos, un choque de pH, hipertermia, hipoxia, trauma directo, un choque ácido, etc. El primer efecto visible de la necrosis es la pérdida de control de la permeabilidad de la membrana plasmática. Como consecuencia de ello, ingresan gran cantidad de iones (acompañados de agua) hacia el interior celular, en forma pasiva. Esto provoca que tanto la célula como algunas de sus organelas (mitocondria, retículo endoplasmático, etc.) se hinchen y finalmente estallen, liberando los constituyentes citoplasmáticos, incluyendo

enzimas proteolíticas. El núcleo sufre una lenta disolución (cariolisis), con ruptura desigual de la cromatina. La necrosis desencadena una reacción inflamatoria en el tejido que a menudo produce formación de cicatriz. En la necrosis se observan numerosas células vecinas sometidas a este proceso, cubriendo una extensión variable con desintegración. Las consecuencias de una reacción inflamatoria, han sido explicadas en el artículo anterior ([Los AINES: antiinflamatorios no esteroideos](#))

En cambio, la **apoptosis** está caracterizada por una activa participación de la propia célula que está falleciendo, incluso hasta el punto de sintetizar de novo en algunos casos los efectores de su muerte celular. En la apoptosis el proceso afecta a determinadas células, no necesariamente vecinas y no a todas en un área de un tejido. La membrana plasmática no se destruye, lo que impide que escape el contenido al espacio extracelular, resultando un proceso "silencioso", sin inflamación. La célula que está muriendo mediante apoptosis se encoge y se separa de sus vecinas. Entonces aparecen burbujas o ampollitas en su superficie, se conservan algunas organelas, en especial las mitocondrias que tienen un rol interactivo importante. La cromatina, se condensa en los bordes del núcleo. Pronto el núcleo, y a continuación la propia célula, se rompe y los fragmentos celulares son rápidamente ingeridos por otras células en los

alrededores o por macrófagos impidiendo de modo impecable, que se produzca alarma en el resto del tejido.

En la apoptosis destacan las alteraciones morfológicas del núcleo frente a las del citoplasma, a la inversa de lo que ocurre en la necrosis en general. (Tabla 1)

Tabla 1. Diferencias entre los procesos de necrosis y apoptosis		
	Necrosis	Apoptosis
Condiciones	Patológica	- Fisiológica - Alteraciones patológicas
Tamaño celular	Edema	Retracción
Membrana citoplasmática	Lisis, rotura	Expresión de glucoproteínas
Mitocondria	Hinchazón, rotura	Funcional
Degradación del ADN	Aleatoria	Ordenada
Requerimiento energético	No	Sí
Reacción inflamatoria	Sí	No

Los estímulos que inducen apoptosis pueden ser extracelulares: citoquinas, radiaciones, falta de señales hormonales o de factores decrecimiento son algunos ejemplos. Pero también, estímulos intracelulares como la mitosis incompleta, aumento de las especies reactivas de oxígeno, aumento del calcio citoplasmático o daños irreparables del ADN mediados por la molécula p53 son ejemplos que disparan el proceso de apoptosis. (Tabla 2)

Tabla 2. Inductores de la apoptosis			
Fisiológicos	Asociados al daño celular	Terapia	Toxinas
- TNF - Ligando de Fas - TGF- β - Neurotransmisores (glutamato, dopamina) - Ausencia de factores de crecimiento - Pérdida de fijación de la matriz - Ca^{2+} - Glucocorticoides	- Golpe térmico - Infección viral - Toxinas bacterianas - Oncogenes: myc, rel, E1A - Factores de transcripción: p53 - Linfocitos T citotóxicos - Agentes oxidantes - Radicales libres - Retirada de nutrientes-antimetabólicos	- Quimioterapéutica (cisplatino, doxorubicina, bleomicina, citocina arabinosida, metotrexato, vincristina) - Radiación γ - Radiación UV	- Etanol - Betaamiloides - Veratridina - 6-OHDA - 3-NP - Metanfetamina

Un poco de historia

Las primeras observaciones que se conocen en relación con la muerte celular fisiológica fueron realizadas en la metamorfosis de anfibios por Vogt en 1842.

El término apoptosis (del griego ptosis: caída) fue originalmente usado por los botánicos Lockshin y Williams en 1964.

A principios de la década de 1970 Kerr, Wyllie y Currie lo reutilizan para describir la muerte de

las células del hígado que, después de encogerse y marchitarse, se desprendían del órgano como hojas secas en otoño. A partir de una recopilación de evidencias morfológicas, establecieron las diferencias entre los dos tipos de muerte celular: la patológica y la fisiológica (necrosis vs. apoptosis). Según estos investigadores, la muerte por apoptosis respondía a un programa de muerte intracelular que podía ser activado o inhibido por una variedad de estímulos, tanto fisiológicos como patológicos.

Robert Horvitz en 1982, publicó los estudios genéticos realizados sobre el nematodo *Caenorhabditis elegans* en los que se describieron los genes encargados del control y la ejecución de la apoptosis en este organismo. La homología encontrada entre los genes de este nematodo y los de organismos superiores, ha permitido tomarlo como modelo de estudio del proceso apoptótico. Horvitz y sus colaboradores después de una paciente observación del gusano desde la etapa de embrión hasta el animal adulto, descubrieron que cada gusano generaba 1 090 células en su etapa embrionaria, pero el adulto consistía sólo de 959 células. Exactamente 131 células del embrión del gusano estaban programadas para morir, a los pocos minutos de su nacimiento. Centrándose en este programa de suicidio, Horvitz identificó una "vía de la muerte", en la que alrededor de 15 genes del gusano desempeñan una cierta función en la apoptosis.

Cambios morfológicos en las células apoptóticas

Los primeros cambios a observarse ocurren en la membrana plasmática: la célula disminuye su tamaño, se redondea y se aísla de sus vecinas. En la superficie aparecen estructuras tipo "burbujas" y a un nivel no observable, se producen cambios en la simetría de los fosfolípidos de membrana. La bicapa lipídica que forma la membrana plasmática es asimétrica y tiene una composición y orientación muy determinada. De los fosfolípidos que forman la bicapa, los que contienen colina, esfingomielina y fosfatidilcolina, están orientados al exterior, mientras que la mayoría de los aminofosfolípidos, fosfatidilserina y

fosfatidiletanolamina, están orientados hacia el interior. Esta orientación no es estática, sino por el contrario es un mecanismo dinámico mantenido por los movimientos flip-top en ambas direcciones hasta conseguir el equilibrio que garantice la correcta arquitectura, en la que intervienen también diferentes interacciones (lípidolípido, lípidoproteína y proteínaproteína) y la acción de enzimas (flipasa entre varias). Durante la apoptosis, ocurre una pérdida de la asimetría de la membrana con externalización de la fosfatidilserina. Este hecho es muy importante ya que "etiqueta" a las células para su posterior fagocitosis.

La otra alteración de la membrana, la formación de "burbujas", estaría relacionada con una reorganización del citoesqueleto por la proteólisis de muchos de sus componentes.



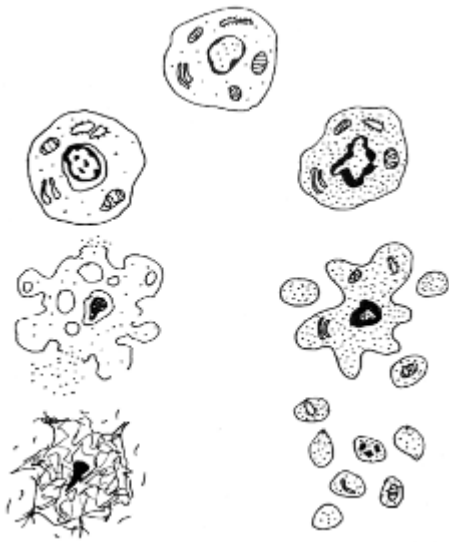
Formación de "burbujas" en la superficie de una célula durante la apoptosis. Wikipedia

A nivel de organelas, las mitocondrias juegan un papel muy importante en la apoptosis. Sufren numerosos cambios en su funcionamiento que no se corresponden con cambios morfológicos ya que la mitocondria mantiene su apariencia intacta durante prácticamente todo el proceso, a diferencia de lo que ocurre en la necrosis. Su función durante la apoptosis es amplificar señales iniciadas por proteínas específicas (se verá mas adelante).

Si estas proteínas faltasen, es capaz de mediar por si sola una forma de muerte celular mucho mas lenta y de características atípicas.

A nivel molecular, en la mitocondria se dan una serie de disfunciones en los procesos bioquímicos llevados a cabo, que pueden por si mismos a largo plazo, conducir a la muerte celular. Se produce un desacople en la cadena de transporte de electrones y una detención del metabolismo energético con la consecuente caída en la producción de ATP. Se producen especies reactivas de oxígeno (aumenta la formación de radicales libres). Se genera liberación de citocromo c de las crestas mitocondriales. Falla el mantenimiento del potencial transmembrana, que es el que proporciona una distribución asimétrica de protones y otros iones en ambas caras de la membrana interna de la mitocondria, dando lugar a un gradiente tanto químico como eléctrico. Estos fenómenos pueden dar lugar a la expansión de la mitocondria hasta romper la membrana externa con la consiguiente liberación de su contenido al citosol.

Los cambios en el núcleo que acompañan a una célula apoptótica, consisten en un aumento en la densidad de la cromatina que comienza formando parches alrededor de la envoltura nuclear y terminan formando esferas densas en las últimas etapas. Se reduce el tamaño del núcleo y se rompe la lámina nuclear. Además de los cambios morfológicos, se produce la fragmentación del ADN en subunidades regulares que resultan del corte al azar entre los nucleosomas. Estos cortes, provocan la parálisis de la transcripción, pues no hay forma de reparar el ADN. La ruptura del ADN es llevada a cabo por una endonucleasa que se encuentra normalmente en el citoplasma de forma inactiva, y se activa vía proteínas, durante el proceso de apoptosis.



Diferencias entre necrosis (izquierda) y apoptosis (derecha)

¿Qué hacer con la célula apoptótica?

En el proceso de apoptosis, es importante que la muerte regulada sea rápida y efectiva pero también, que una vez muerta, la célula sea convenientemente eliminada del ambiente donde se encuentra. De esta manera se evita su ruptura y el vertido de su contenido al medio, que daría lugar a una respuesta inflamatoria indeseable.

En general, existen dos vías posibles para este proceso: si el índice de apoptosis es bajo, la fagocitosis es ejercida por células vecinas; si la tasa de apoptosis es elevada, existen macrófagos que llevan a cabo esta tarea. ¿Como se reconoce la célula apoptótica?

La apoptosis provoca cambios en los carbohidratos de la superficie celular que lo hacen reconocibles por algunos receptores de la superficie de macrófagos. Otro posible mecanismo de reconocimiento estaría relacionado con los cambios en la simetría de membrana de la célula apoptótica, que al posicionar la fosfatidilserina en la monocapa externa, podría ser detectada por un receptor de macrófagos.

El proceso de apoptosis está finamente regulado por la expresión génica

Numerosos genes están involucrados en la expresión de proteínas, responsables de cambios

celulares relacionados con la apoptosis, como aquellas que provocan estrés celular o señales contradictorias y simultáneas en cuanto a la puesta en marcha o no, de su ciclo de división. Ante tal situación, la célula se torna potencialmente peligrosa para el sistema donde se encuentra integrada, se pone en marcha la maquinaria de apoptosis y es eliminada.

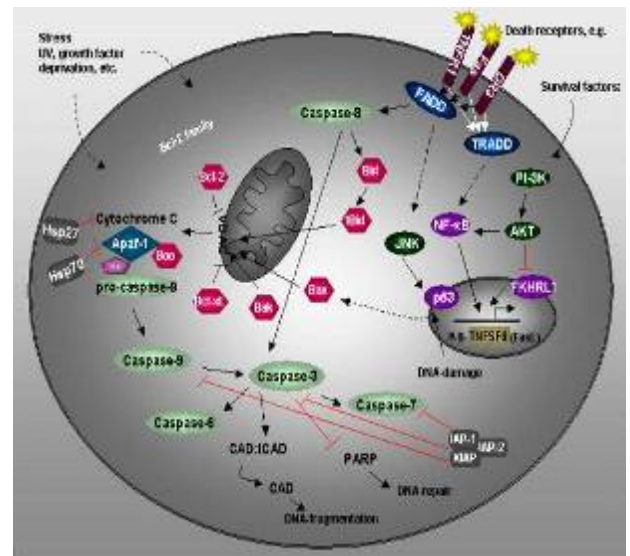
Algunas de esas señales corresponden a los “receptores de muerte” celular, situados en la membrana plasmática, con uno o mas dominios externos ricos en cisteína y un dominio intracitoplasmático, que suele encontrarse acoplado al resto de la maquinaria molecular apoptótica, pudiendo activar factores de transcripción que desencadenen procesos proinflamatorios. La particularidad es que todos estos genes son altamente conservados desde el punto de vista evolutivo y su expresión muchas veces estaría regulada por la dimerización homóloga o heteróloga para inducir o reprimir el proceso apoptótico dentro de la célula.

Otras proteínas que intervienen son características de membrana de retículos, envoltura nuclear o membrana mitocondrial: en estos casos la sobreexpresión de estas proteínas retardaría el proceso de apoptosis, gracias a su capacidad de formar poros que regulan el flujo de moléculas pequeñas a través de ellas.

Dentro de la célula, la apoptosis comienza con la activación de unas proteínas llamadas **caspasas**, que son proteasas dependientes de residuos de cisteína. Son altamente específicas para hidrolizar péptidos y proteínas en la vecindad de residuos aspárticos. De ese modo las proteínas son cortadas de manera coordinada con la finalidad de hacerles perder su función o modificársela, de tal manera, que la organización celular resulte dismantelada. Las caspasas actúan en las mitocondrias, en el citosol y en el núcleo celular.

En la célula se sintetizan como zimógenos (procaspasas) que se pueden activar por autocatálisis. La actividad proteolítica depende del estado redox y del balance pro-oxidante/antioxidante en la célula. Algunas caspasas son reguladas por receptores de membrana, por el citocromo c (mitocondria) y

b) Apoptosis, mediante un mecanismo que aun resta esclarecer



Funciones de la apoptosis en organismos pluricelulares

- *Desarrollo de órganos y sistemas.* En muchos organismos existe, en un principio, una sobreproducción celular y después, el número es ajustado a lo necesario mediante apoptosis. Un ejemplo es la generación de neuronas que se hace en exceso para después ajustar su número en función del número de células que inervan y en las células de la oligodendroglía, ajustado al

número de axones que mielinizan. También el los linfocitos T y B se genera una sobreproducción que luego se ajusta mediante la eliminación de células autorreactivas, en el establecimiento de la memoria inmunológica y en los mecanismos citolíticos de células asesinas naturales y linfocitos T citotóxicos.

- *Mantenimiento de la homeostasis celular.* La mayoría de los tejidos del organismo experimentan un recambio celular sostenido por la reproducción de las células que lo componen, acompañado de muerte y posterior eliminación de células "viejas". Esta muerte tiene lugar por apoptosis. La apoptosis puede estar frenada por ejemplo, durante el desarrollo de espermatogonias y durante la lactancia en su período preparatorio, en que el tejido mamario aumenta su masa celular. Puede presentarse apoptosis en equilibrio en tejidos adultos sanos. Finalmente, la apoptosis se encuentra estimulada cuando existen células envejecidas, mutadas neoplásicas, alteradas por tóxicos y las que están en proceso de metamorfosis o atresia como por ejemplo los megacariocitos con citoplasma agotado por producción excesiva de plaquetas, en la atresia folicular del ovario y en la mama post-lactancia.

- *Defensa frente a patógenos.* Células infectadas por virus o bacterias disparan procesos de apoptosis como defensa.

- *Defensa frente al desarrollo de tumores.* Procesos de apoptosis también protegen frente al desarrollo de algunos tipos de tumores.

Apoptosis y enfermedad



Representación del proceso homeostático de apoptosis

Al definir la apoptosis como una “muerte celular” podemos caer en el error de creer que está relacionada con procesos patológicos. Ya vimos en el apartado anterior que no, pero además, la regulación de la misma es un fino mecanismo de relojería, que cuando falla, provoca patologías tanto por exceso como por defecto (ver tabla 2 y 3)

Inhibidores fisiológicos	Genes virales	Agentes farmacológicos
- Factores de crecimiento	- Adenovirus E1B	- Inhibidores de las calpainas
- Matriz extracelular	- Baculovirus (p35, IAP)	- Inhibidores de las caspasas
- CD-40-L	- Virus Vaccinia	- Promotores tumorales: PMA
- Aminoácidos neutros	- Virus Epstein-Barr, BHRF1, LMP1	- Inhibidores de cinasas
- Cinc	- Virus herpes γ	
- Estrógenos	- Virus de la fiebre porcina africana	
- Andrógenos		
- Antioxidantes		

La apoptosis es una función biológica muy importante en la patogenia de varias enfermedades, como por ejemplo el cáncer, malformaciones, trastornos metabólicos, neuropatías, lesiones miocárdicas y trastornos del sistema inmunitario (Tabla 4).

1. Cáncer
linfoma no Hodgkin folicular (bcl2 +)
carcinoma (p53 +)
tumores hormono-dependientes
carcinoma de mama
carcinoma de próstata
carcinoma de ovario
2. Enfermedades Autoinmunitarias
Lupus eritematoso sistémico
Glomerulonefritis autoinmunitaria
3. Infecciones Virales
virus herpes
poxvirus
adenovirus (E1B)

Tabla 4

Respecto del cáncer, el factor biológico más importante antineoplásico sería la proteína sintetizada por el gen humano p53 encargada de controlar la reparación de lesiones del ADN, y es capaz de detectar células neoplásicas agresivas frenando su capacidad de producir angiogénesis para facilitar las metástasis.

Otro aspecto importante es la relación entre apoptosis y neuropatías. En el desarrollo del sistema nervioso, las neuronas se generan a partir de células precursoras que una vez diferenciadas no se dividen más. Antes de emitir dendritas, las neuronas inmaduras migran desde el lugar de nacimiento hacia la localización definitiva usando las células gliales. Esta migración tiene, además, como objetivo lograr las conexiones interneuronales correctas. Si esto no sucede, la célula que hizo la conexión equivocada muere por apoptosis

Bibliografía:

<http://www.the-scientist.com/>

<http://www.celldeath-apoptosis.org/maintext.htm#GeneralAnchor>

http://dmoz.org/Science/Biology/Cell_Biology/Apoptosis/

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/A/Apoptosis.html>

<http://www.celldeath.de/encyclo/aporev/aporev.htm>

Volver

TABLA 2
ENFERMEDADES ASOCIADAS A AUMENTO DE APOPTOSIS (disminución de proliferación = aumento de muerte celular)
1. Sida
2. Enfermedades Neurodegenerativas
Enf. de Alzheimer
Enf. de Parkinson
Esclerosis lateral amiotrófica
Retinitis pigmentosa
Degeneración cerebelosa
3. Síndrome Mielodisplásicos
Anemia Aplástica
4. Daño Isquémico
Infarto del miocardio
Apoplejía
Daño por reperfusión
5. Daño Hepático por Alcohol

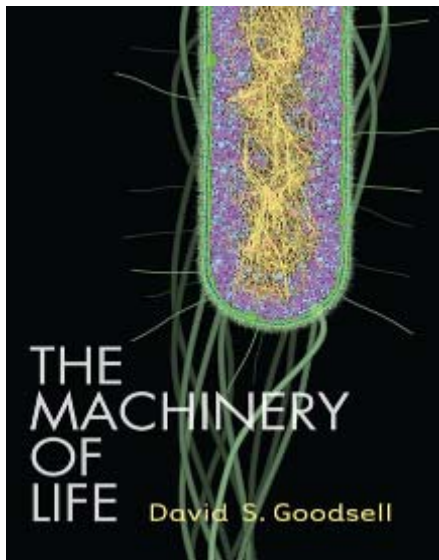
Es un desafío de la ciencia, conocer este equilibrio para evitar o controlar las enfermedades relacionadas con la apoptosis.

ARTE CON CÉLULAS

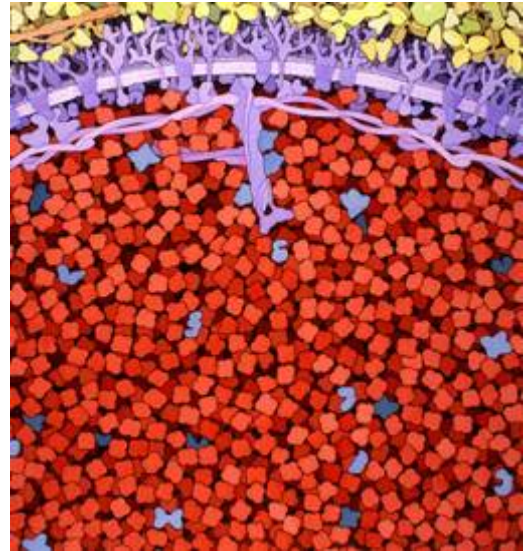
Cada vez mas convencidos del vínculo entre el arte y la ciencia, indagamos como podíamos relacionar los contenidos de este número, con alguna rama del arte. Y nos fue muy bien!

Por María del C. Banús

En nuestra búsqueda, encontramos un libro: The Machinery of Life (La Maquinaria de la vida), ¿escrito? ¿o podríamos decir “pintado”? Ambas cosas fueron desarrolladas por David Goodsell, que es profesor de biología molecular e ilustrador. La maquinaria de la vida es un viaje al mundo sub-microscópico, surgido a partir de una serie de papers escritos por este Biólogo Molecular para el journal "Biochemistry and Molecular Biology Education", donde describe aspectos de la ciencia a través de sus ilustraciones.



Al hojearlo parece que estuviéramos recorriendo un jardín surrealista, pero, en realidad, son cientos de colores de acuarelas que ofrecen su representación de cómo son las células, la duplicación del ADN o el virus de la hepatitis. Las explicaciones son simples, quizás no sea ese el fuerte del libro, pero resultan accesibles para quienes no son especialistas. El último capítulo presenta tópicos sobre salud y bienestar. Pero sin mas palabras, pasemos a ver algunas de las ilustraciones que contiene.



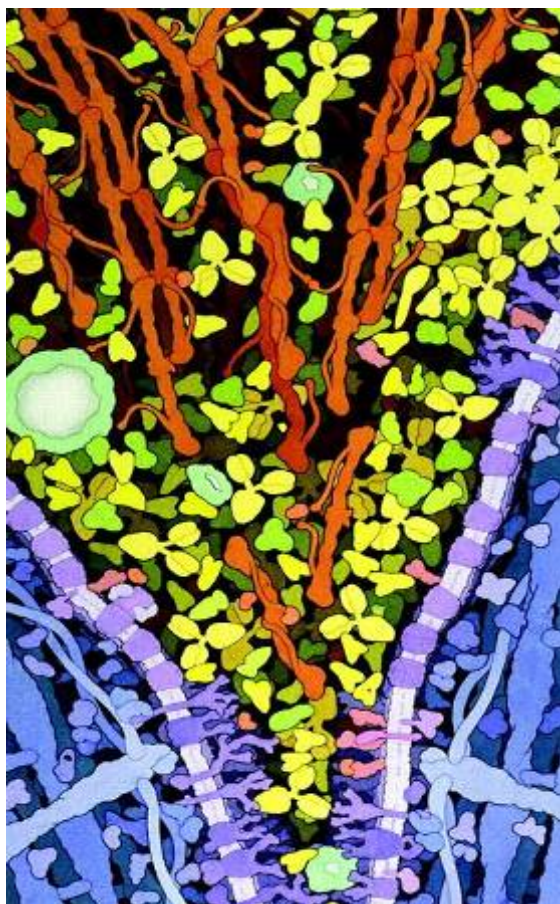
Sangre. Ilustración de los glóbulos rojos



Hepatitis B

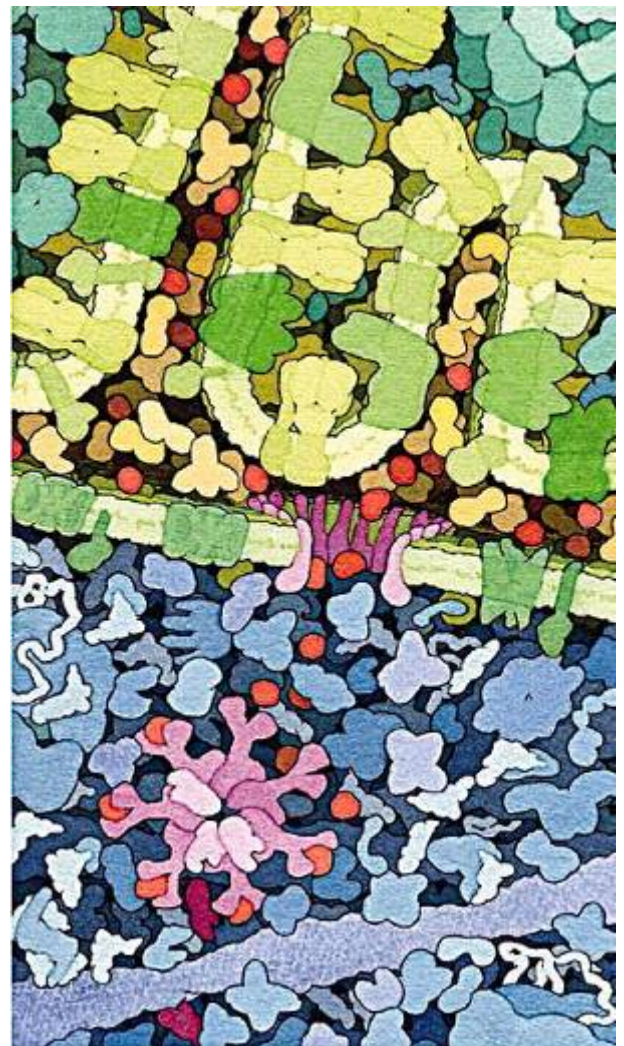


Linfocitos T citotóxicos, encargados de las funciones relacionadas a la inmunidad celular



Hemostasis: es el conjunto de mecanismos relacionados con los procesos hemorrágicos. Se encarga de que la sangre en estado líquido permanezca en los vasos sanguíneos y, cuando se daña uno, permite la formación de coágulos

Y por último, no podíamos resistir a la tentación de mostrarles como interpreta este artista, la apoptosis, cuando a nivel molecular la mitocondria sufre la liberación de citocromo c de las crestas mitocondriales, alterándose así el mantenimiento del potencial transmembrana.



Apoptosis muerte celular (mitocondrial): se abre un borde en la membrana de las mitocondrias que permite la liberación de numerosas proteínas, entre ellas, el citocromo C

Si te interesó, podés consultarlo en la Biblioteca de la Facultad de Agronomía de la UBA

Volver



LOS ALUMNOS NOS CUENTAN

Hoy: Nicolás Montemurro

Nicolás es estudiante de Medicina y colabora con nosotros como voluntario y extensionista en los proyectos de articulación con la Escuela Media. Su personalidad sumamente inquieta lo posiciona como un ser humano comprometido con la sociedad, un ciclista empedernido y un escritor incipiente. Al enterarse del tema de esta edición, nos acercó un escrito de su autoría.

Conversando con él, nos enteramos que no es el único con esas inquietudes. En la introducción de un trabajo que te recomendamos leer [http://www.fundacionpfizer.org/docs/pdf/publicaciones/humanidades/revistaars/Revista ARS Medica-numero 5-junio 2004/ars medica 2004 vol01_num05_031_044_navarro.pdf](http://www.fundacionpfizer.org/docs/pdf/publicaciones/humanidades/revistaars/Revista%20ARS%20Medica-numero%205-junio%202004/ars%20medica%202004%20vol01_num05_031_044_navarro.pdf), pudimos ver que el autor de ese escrito, Fernando A. Navarro, nos dice: “La necesidad de interesarse por todo lo humano para poder ejercer de forma óptima su profesión; la afluencia de jóvenes con vocación literaria a las aulas de medicina por presiones familiares o motivos económicos, sí, pero también atraídos por el afán de penetrar las verdades mas profundas de la vida o por la romántica imagen del médico entregado al prójimo; el contacto íntimo y constante con el ser humano en su mas absoluta desnudez y con las experiencias vitales mas intensas; el imperativo vital de evasión reparadora, catártica o trascendental ante una vida cuajada de dolor y desesperación: todas ellas son razones de peso capaces de explicar, por separado y mas aún conjuntamente, la abundancia de médicos que han cultivado la creación literaria desde la Antigüedad clásica hasta la actualidad”

Creemos que en ese perfil se encuadra Nicolás, quien nos acercó este breve ensayo que redactó en uno de sus talleres de escritura:

Madre que fuiste testigo y anfitriona del ballet sincrónico de las infinitas células -diminutos paquetes de vida- que se organizan, conversan y bailan con el swing de la química que el

entorno les brinda. Metros cuadrados de un tapizado microscópico y arquitectónicamente perfecto, del más noble de los paisajes y las más justas sociedades de fueguitos submarinos; organizados por una entidad -políticamente superiores- que no es más que su propia sinergia. Viviendo, y muriendo, pero en un equilibrio de equilibrios -preplaneados o nacidos de la más ínfima de las improbabilidades de la combinatoria-entrelazados dinámicamente para garantizar su coexistencia. Nacen y guían y nutren y limpian, mueren. Viven, y mueren. Se la pasan viviendo y muriendo desde que son una sola célula que vivió, descubrió el secreto del fuego y fue tanto que tuvo que dividirse para compartirlo con las demás -logran no morir jamás-.

Es así que esta bolsa de equilibristas se sostiene sobre la cuerda floja más fina del mundo, pero vive, ¡y vive! Vive porque sus malabaristas se encargan de mantener el orden y vive porque otros tantos trapeceistas adoran el caos en todas sus formas y aprenden a hacerse preguntas los unos a otros. Éstos viven porque ya no dependen de su metabolismo, los alimenta el ansia por entender la máquina que habitan, creyendo que si - son capaces de convencer a los demás cohabitantes a salir- logran descifrar cada delicado rompecabezas podrán trascender y maniobrarla como un vehículo en un viaje al exterior -del cascarón,-. Y lo logran, el huevo ya no es su mundo -pues quien quiera nacer debe romper un mundo-.

Son células que, porque viven, necesitan soñar; que pueden y deben tropezarse, y que hasta cuando lloran saben amar... y por eso escriben, madre. Por eso escribo.

Nicolás Montemurro

Volver

STAFF

Elementalwatson “la” revista

Revista cuatrimestral de divulgación

Año 3, número 9

Universidad de Buenos Aires
Ciclo Básico Común (CBC)
Departamento de Biología
Cátedra F. Surribas- Banús
PB. Pabellón III, Ciudad Universitaria
Avda. Intendente Cantilo s/n
CABA, Argentina

Propietarios:

María del Carmen Banús
Carlos E. Bertrán

Editor Director:

María del Carmen Banús

Escriben en este número:

Alejandro J. Ayala
María del Carmen Banús
Liliana N. Guerra
Edgardo Hernández
Adrián Fernández
Víctor Panza

Diseño:

María del Carmen Banús
Doris Ziger

revista_elementalwatson@yahoo.com.ar
www.elementalwatson.com.ar/larevista.html

54 011 4789-6000 interno 6067

Todos los derechos reservados;
reproducción parcial o total con
permiso previo del Editor y cita de
fuente.

Registro de la propiedad intelectual
N° 841211

ISSN 1853-032X

Las opiniones vertidas en los artículos
son responsabilidad exclusiva de sus
autores no comprometiendo posición
del editor

Imagen de tapa:

“Casi vivo”

Óleo sobre papel entelado, año 2011
María del Carmen Banús

Esperamos que te haya resultado interesante y de utilidad este número.

Luego de un año intenso de trabajo, nos merecemos y te deseamos buenas vacaciones y un buen comienzo de año.

Nos reencontraremos en abril con el N° 10 de *la revista* y la segunda parte de este tema que nunca se agota.....

Y mientras tanto..., una reflexión en imágenes



Volver

Comunicate con nosotros!!!

Correo de lectores:

revista_elementalwatson@yahoo.com.ar