



**Mi Universidad**

**LIBRO**

*Biología celular y genética*

*Licenciatura en Nutrición*

*Segundo Cuatrimestre*

*Enero- Abril*

---

## Marco Estratégico de Referencia

---

### **Antecedentes históricos**

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor Manuel Albores Salazar con la idea de traer educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tardes.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en julio de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró en la docencia en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de cobranza en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzitol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

## **Misión**

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

## **Visión**

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra plataforma virtual tener una cobertura global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

## **Valores**

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

## Escudo



El escudo del Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

## Eslogan

“Mi Universidad”

## ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

---

## Biología celular y genética.

---

### OBJETIVO DE LA MATERIA:

Es el conocimiento integral de la estructura y función de la célula y sus orgánulos, así como la comprensión de los patrones de transmisión de los genes y de la genética humana básica. Además, se pretende que el estudiante se familiarice con métodos utilizados en estas disciplinas, como el empleo del microscopio óptico, y con diferentes técnicas básicas que se utilizan actualmente en Biología Celular y Genética.

### Criterios de evaluación:

No	Concepto	Porcentaje
1	Trabajos Escritos	10%
2	Actividades Áulicas	20%
3	Trabajos en plataforma educativa	20%
4	Examen	50%
<b>Total de Criterios de evaluación</b>		<b>100%</b>

# INDICE

## **UNIDAD I**

### **ORGANIZACIÓN Y COMPOSICION QUIMICA DE LAS CELULAS**

- 1.1. Origen y evolución de las células
- 1.2. Células procariontes y eucariontes; Comparación de células animales y vegetales
- 1.3. Constituyentes inorgánicos y orgánicos de la célula

## **UNIDAD II**

### **LA CELULA: ULTRAESTRUCTURAL Y ORGANIZACIÓN FUNCIONAL**

- 2.1. La membrana plasmática: estructura y funciones
- 2.2. Citoesqueleto, matriz extracelular, adhesión célula-célula
- 2.3. Organelos involucrados en la secreción, tráfico y localización de proteínas
- 2.4. Organelos involucrados en el metabolismo celular

## **UNIDAD III**

### **FUNDAMENTOS DE BIOLOGIA**

- 3.1. Núcleo: membrana nuclear, organización interna, nucléolo.
- 3.2. Estructura y replicación del DNA.
- 3.3. Código genético, síntesis de RNA y proteínas

## **UNIDAD IV**

### **REPRODUCCION DE MITOSIS Y MEIOSIS Y GENETICA**

- 4.1. Gametogénesis masculina y femenina.

4.2. Fecundación

4.3. Modelos de transmisión hereditaria

4.4. Genética del sexo

4.5. Análisis de árboles genealógicos

4.6. Genética aplicada



## UNIDAD I

### I.1 Origen y evolución de las células

La biología celular es una ciencia que se encarga de estudiar las propiedades, funciones, estructuras, componentes de las células, así como la interacción que estas tienen con el ambiente y el ciclo de la vida. Con la aparición del microscopio se hizo más fácil el poder estudiar a las células, haciendo posible el estudio de ciertas estructuras que no habían sido estudiadas nunca por el ser humano, empleando para ello técnicas citoquímicas y de coloración de las muestras a estudiar.



Los expertos en la materia se encargan de estudiar a las células desde un punto de vista molecular, esto es lo que es denominado como biología molecular. Algunos de las estructuras que se estudian con mayor frecuencia en la biología celular son las mitocondrias, los ribosomas, la membrana y el retículo endoplasmático. La utilización de esta ciencia en la vida diaria se pueden apreciar en el estudio de ciertas enfermedades, permitiendo a través de ellos conocer el funcionamiento de las mismas para posteriormente poder combatirlos de manera adecuada, a través de la creación de tratamientos para eliminar a las bacterias y virus, además de contribuir en la reparación de algunos tejidos del cuerpo.

El científico Robert Hooke fue uno de los primeros en utilizar el término célula, haciendo referencia a ciertas formas huecas poliédricas que conformaban a las estructuras algunos tejidos de origen vegetal, pero no fue sino hasta el siglo XIX que el concepto evolucionó

tomando en cuenta la estructura interna. En este mismo siglo es cuando se desarrolla la llamada teoría celular, la cual admite a la célula como la base estructural y funcional de los organismos vivos, convirtiéndose en el elemento fundamental de la biología en la actualidad. Gracias a dicha teoría las investigaciones en el campo de la biología se empezaron a concentrar más hacia el campo de la microscopía ya que las estructuras no eran vistas por el ojo humano.

Las investigaciones en el campo de la microscopía, no tardaron en dar resultados, dando como consecuencia el descubrimiento de la estructura interna que conforma la célula (cromosomas, núcleo, citoplasma, Golgi etc.) y la relación entre tales elementos. En el siglo XX con la llegada de la microscopía electrónica fueron posibles los descubrimientos de estructuras ultracelulares, dando paso a la creación de la histoquímica, citoquímica y la citogenética.

---

El desarrollo de lo que hoy conocemos como Biología Celular es la consecuencia de la evolución de más antiguas disciplinas como la Histología y la Citología; como así también, no se debe perder de vista la valiosa influencia de los aportes teóricos, técnicos y metodológicos recibidos desde la Fisiología, la Genética y la Bioquímica.

Si nos detenemos en la influencia gestante de la Biología Celular por parte de la Histología y la Citología debemos concluir que los avances de la primera se fueron dando en forma proporcional ante los avances de los segundos aun cuando éstos se producían en forma individual, potenciándose cuando la evolución era simultánea. Deben asumirse como significativamente concluyentes los saltos en el conocimiento cuando confluía el desarrollo tecnológico con el desarrollo de las ideas, los principios y las conceptualizaciones.

Se debe interpretar a la célula como "unidad estructural y funcional de los seres vivos" y para llegar a tan claro y sintético concepto actual han sido fundamentales tanto la invención del microscopio y su posterior desarrollo hasta llegar a los sofisticados actuales como así también la enunciación de la "Teoría Celular".

---

Mediados Siglo XV: Leonardo Da Vinci más de una vez insistió, durante sus polivalentes estudios, en la necesidad del uso de lentes para facilitar la visión y posterior estudio de imágenes pequeñas.



Siglo XVII: Se atribuye a Constantijn Huygens la invención del microscopio compuesto en 1621. Sin embargo otras referencias se la atribuirían tanto a los hermanos Zaccharias y Hans Jensen en 1590 como a Galileo Galilei en 1609 o al año siguiente a Cornelius Drebbel)

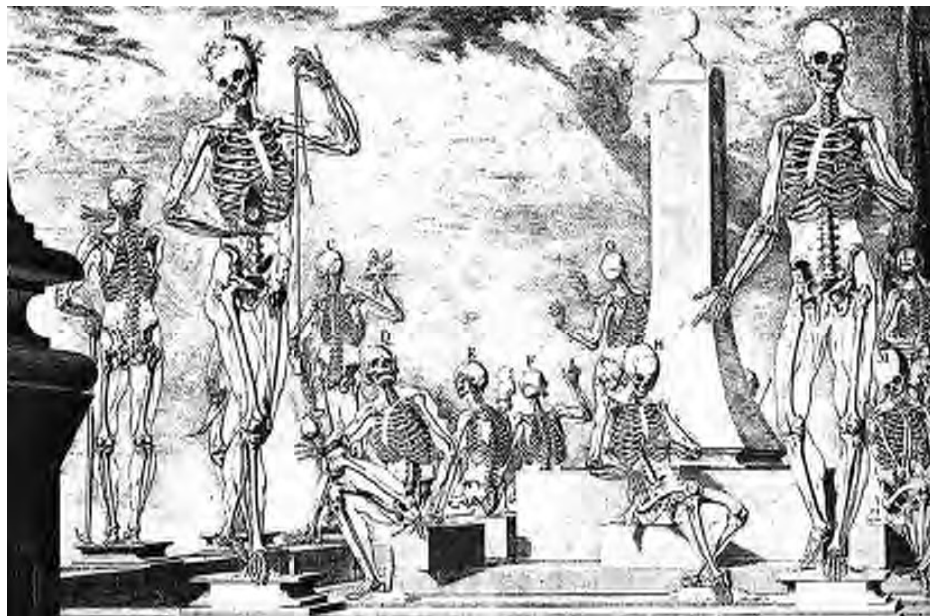




FIDEL PER NATURE.  
T. II. II.  
**JAN SWAMMERDAM.**  
PHILOSOPHUS  
**EFFORI DER INSECTEN.**  
PHILOSOPHIAE  
HERMAN BOERHAAVE.  
PHILOSOPHUS  
HERMANNUS BOERHAAVE.



ET CETERA  
HABET IN SE  
D. J. VAN DER  
W. VAN DER  
W. VAN DER





Es Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) quien desarrolla una contundente evolución en la microscopía. Su habilidad como diseñador y constructor de los mismos permitió que los instrumentos por él creados alcanzasen niveles de 270 aumentos. Su capacidad en lo científico también era distintiva; al punto de realizar históricas descripciones que pueden interpretarse como el punto de inflexión en el inicio de la histología.



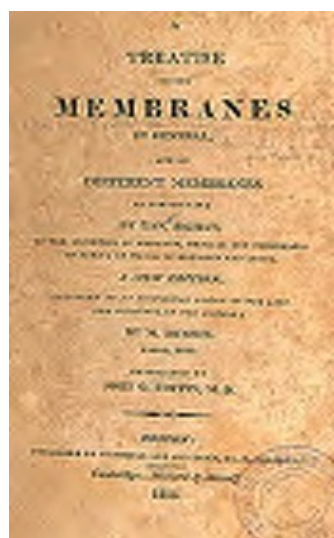
Es así que analizó la estructura de tejidos de músculos estriados y aquellos cardíacos así como los bastones de la retina. Evaluó desde células bacterianas hasta protozoos en aguas estancadas; desde espermatozoides hasta la profundización en el estudio de los glóbulos rojos encontrando diferencias de acuerdo a distintos vertebrados analizados.

Superada la mitad del Siglo XVII, será Robert Hooke (1635-1703) quien, utilizando un microscopio de doble lente logró plasmar en "Micrographia" de 1665 una pormenorizada descripción de la estructura microscópica de tallos y hojas introduciendo a la consideración científica de la época, por primera vez, el término "cellula" identificatoria de cada una de las celdas iguales (al estilo de un panal de abeja) que había logrado observar en sus trabajos con corcho (imagen inferior derecha).





SIGLO XVIII: Durante este siglo, los estudios continuaron, sin embargo recién hacia fines del mismo se produjo un aceleramiento en los avances que fueron concluyentes en lo que luego fue la etapa de oro del siglo XIX. De aquella época debemos reconocer a Caspar Wolff (1733-1788) quien describió a sus "glóbulos" como la "fuerza esencial" y a Bichat (1771-1802) (imagen inferior) quien será reconocido, por la historia, como el padre de la Histología. Será él quien postulará, desde lo funcional más que desde lo microscópico, el concepto moderno de tejido definiéndolo como: "una parte homogénea de los territorios orgánicos que muestra una estructura común e idénticas propiedades". Su obra, "Anatomía General" se convertiría en un punto de inflexión en esta historia



"... la vida es un conjunto de funciones que resisten a la muerte"(Bichat)

Siglo XIX: Durante el ingreso al siglo XIX y a lo largo de éste se evidenciaron prolíficos avances como consecuencia de un muy fuerte desarrollo en la tecnología de la fabricación de los microscopios. Especialistas ópticos se volcaron a mejorar y potenciar sus prestaciones. Distintos grupos de investigadores, individualmente y en equipo, acrecentaron la demanda y las exigencias. Los cortes con micrótomos logrados por Minot (imagen derecha) y su tinción fueron un aporte relevante que favoreció la calidad de los resultados. La mayor facilidad para el intercambio y difusión de ideas y descubrimientos aceleró el proceso que concluiría con la declaración formal de la "Teoría Celular" hacia mediados de dicho siglo.



Paralelamente, un tema atraía de siempre al ser humano en general y obviamente a los científicos en particular: interpretar el origen de la vida. Las teorías sobre la generación espontánea de la vida y el intento de su demostración transcurrieron a lo largo de siglos y fue aportando, con sus aciertos y errores, colaboraciones directas e indirectas en el desarrollo del estudio celular. En el siglo XVII será el belga Van Helmont (imágenes inferiores) quien desarrolla intentos buscando la generación de ratones por vía espontánea.



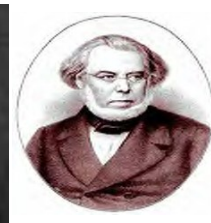
Francesco Redi (imagen centro e izquierda), para la misma época, será quien propondrá la idea que la vida necesitaba, para aparecer, inexorablemente de una vida



preexistente (biogénesis). Lázaro Spallanzani (imagen derecha), durante el siglo XVIII y trabajando también en este tema, sienta las bases de la esterilidad.



Volviendo al siglo XIX y al tema que nos ocupa debemos resaltar las figuras de: Lorenz Okenfuss (1759-1851) (imagen izquierda y centro izquierda) que aporta el axioma: "los animales y plantas no dejan de ser otra cosa que una vesícula reiterada" en su trabajo "Programa sobre el Universo". Robert Brown (1773-1858) quien describe el núcleo y su presencia la asume como constante en todos los tipos celulares. Jan Purkinje (1787-1869) (imagen centro derecha) propone el término "protoplasma" a la hora de describir el contenido celular. Contenido que fue también estudiado por Max Schulze (1825-1874) quien describió la célula como una masa de protoplasma con un núcleo en su interior y Hugo van Mohl (1805-1872) (imagen derecha)

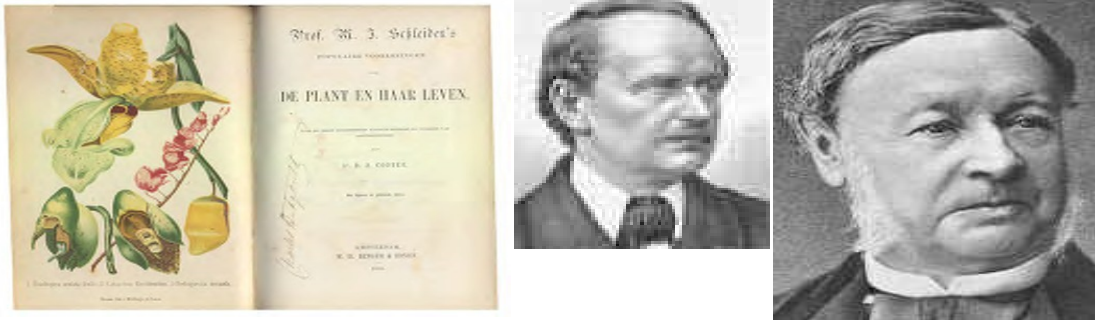


Será en 1824 que un texto simple se convierte en una hipótesis relevante dentro de este proceso: "todos los tejidos orgánicos están en realidad formados por células globulosas pequeñísimas, que parecen estar unidas por fuerzas de adhesión simples; por lo tanto, todos los tejidos, todos los órganos animales y vegetales no son sino un tejido celular con modificaciones diversas"; su autor, Henri Dutrochet (1776-1847) (imagen derecha).



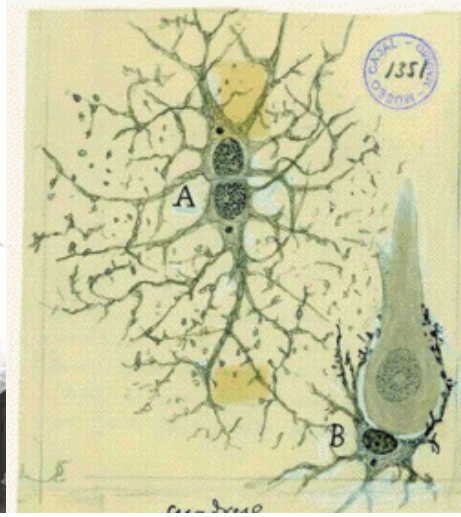
El botánico Matthias Schleiden (1804-1881) (imagen inferior centro e izquierda) en 1838 y el zoólogo-fisiólogo Theodor Schwann (1810-1882) (imagen inferior derecha) en 1839 concretarán la declaración formal de los postulados de la Teoría Celular. Será Schwann quien, en "Investigaciones microscópicas acerca de la concordancia existente entre la estructura y el desarrollo de los animales y las plantas" de 1839, presente dicha Teoría al señalar que proposición: "...

El desarrollo que hay un principio general para la generación de los organismos y que ese principio es la formación de las células..., puede ser comprendido bajo el término de Teoría Celular". Este Teoría marco un antes y un después ya que aportó un papel concluyente, hasta el día de hoy, que ha permitido estudiar dentro de un mismo marco analítico la diversidad de las células así como también el desarrollo de los organismos y sus mecanismos de reproducción.



Mayer (imagen inferior izquierda) introduce el término Histología y Jacob Henle (imagen inferior derecha) describe al organismo vivo como una estructura constituída por sustancias químicas ordenadas bajo la forma de células y tejidos.





Las teorías de generación espontánea dejan paso definitivo a la Biogénesis tras los avances de Robert Remak (1815-1865) (imagen inferior izquierda) asegurando que "todas las células animales proceden de células embriogénicas por divisiones sucesivas"; Louis Pasteur (imagen inferior centro) en las conclusiones de su libro "Sobre las partículas organizadas que existen en el aire" volcando la discusión definitivamente a favor de la biogénesis y Rudolf Virchow (1821-1902)



Walter Fleming (1843-1905) (imagen primera desde la izquierda) descubre lo que denomina cromatinas y el proceso de partición del núcleo al que denominó mitosis. Edward Strassburger (1844-1912) (imagen segunda desde la izquierda) distingue citoplasma y nucleoplasma y Wilhelm Waldeyer (imagen tercera desde la izquierda) identifica los cromosomas. Camillo Golgi (1843-1934) (imagen cuarta desde la izquierda) desarrolla la técnica de impregnación cromoargéntica. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) (imagen quinta desde la izquierda) demuestra la individualidad de las neuronas.



SIGLO XX: El desarrollo de nueva tecnología: microscopios electrónicos de transmisión y los de barrido, ultramicrótomos, nuevas técnicas de fijación y tinción, el uso de resinas termoendurecibles, el marcaje isotópico, la autorradiografía, marcaron un salto cualitativo en el desarrollo de la Histología y la Citología. La influencia de la bioquímica, la genética y la fisiología también dieron su aporte en el mismo sentido.

Para concluir podemos sostener que tres pilares sustentan las bases de la Biología Moderna: la "Teoría de la Evolución" de Darwin (imagen inferior izquierda) y Wallace (imagen inferior centro), la "Teoría Genética" de Mendel (imagen inferior derecha) y la "Teoría Celular" que podríamos sintetizar en estos cuatro principios:

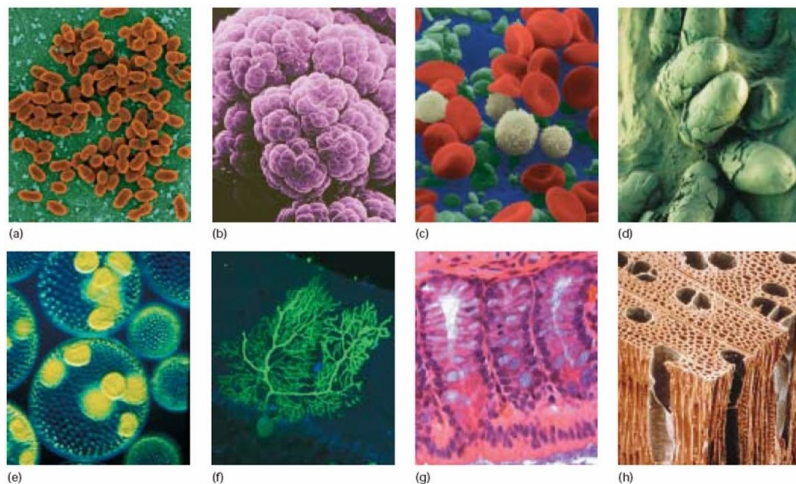
- Todos los organismos vivos están compuestos por células.



- La célula constituye la unidad estructural y funcional de todos los
  - seres vivos.
- Cada célula puede mantener sus propiedades independientemente del resto, pero las propiedades de cualquier organismo están basadas en las de sus células individuales.
- o Las células proceden únicamente de la división de células preexistentes.

## 1.2. Células procariontes y eucariontes; Comparación de células animales y vegetales

La célula. Estructura y funciones

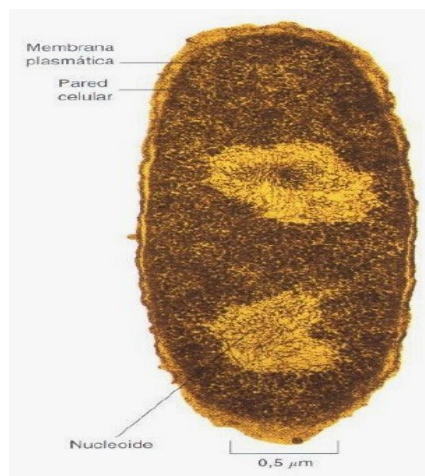


Las células tienen una amplia variedad de formas y funciones

Las células son las unidades estructurales y funcionales de todas las formas de vida. Organismos como las bacterias constan de una sola célula, mientras que los seres humanos tienen aproximadamente 75 trillones, que incluyen más de 200 tipos diferentes que cambian en aspecto y función. Las células varían mucho en tamaño y complejidad, desde las pequeñas células bacterianas a las neuronas humanas que pueden estirarse más de un metro desde la columna vertebral hasta los músculos de los dedos. Pero en realidad, todas las células de un organismo comparten un componente común, la información genética en forma de **ácido desoxirribonucleico (ADN)**. Los genes

contenidos en el ADN controlan numerosas actividades en la célula dirigiendo la síntesis de proteínas. Los genes influyen en nuestro comportamiento, determinan nuestra apariencia física como la piel, el cabello y el color de ojos; y afectan nuestra susceptibilidad para padecer enfermedades genéticas.

## Células procariotas



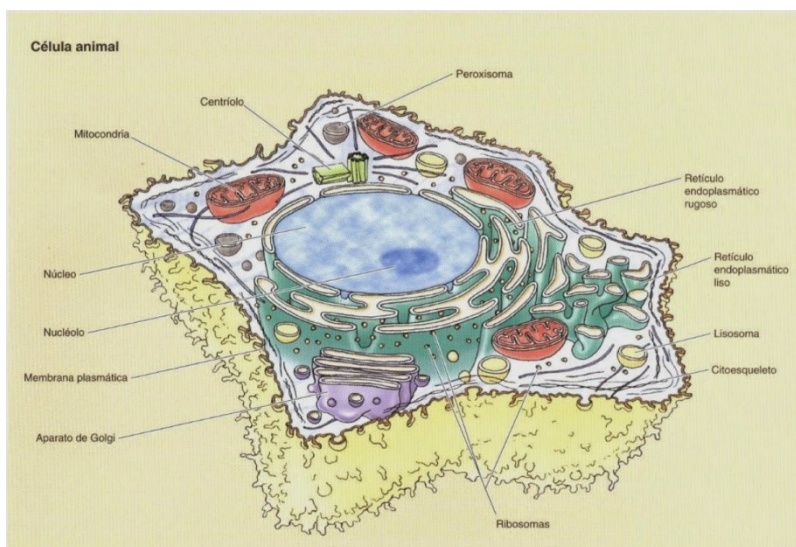
Micrografía electrónica de *Escherichia coli*, una célula procariota

Las células son entidades complejas con estructuras especializadas que determinan la función celular. En general, cualquier célula puede ser dividida en **membrana plasmática (celular)**, que es una bicapa formada principalmente por lípidos y proteínas que rodean la superficie externa de las células; el **citoplasma**, es el contenido interno de una célula comprendido entre el núcleo y la membrana plasmática; y los **organelos** (termino que significa “pequeños órganos”), son estructuras celulares que realizan funciones específicas. En la biotecnología no sólo las células animal y vegetal son las importantes, también tienen una enorme importancia las bacterias, levaduras y otros microorganismos. Las bacterias son conocidas como **células procariotas** o simplemente procariotas, del griego “antes del núcleo”, porque no tienen **núcleo**, Organelo que contiene ADN en las células animales y vegetales. Los procariotas incluyen bacterias verdaderas (eubacterias) y cianobacterias, un tipo de algas verde-azuladas y los miembros del dominio *Archea* (bacterias antiguas con algunas características eucariotas).

Las procariotas son células con una estructura simple. El límite exterior de una bacteria se define por la membrana plasmática, que está rodeada por una pared celular rígida que protege a la célula. Salvo los ribosomas que se utilizan para la síntesis de proteínas, las bacterias tienen pocos organelos.

El citoplasma contiene el ADN, generalmente en forma de una única molécula circular, que se une a la membrana plasmática y se sitúa en una zona conocida como la región nucleoide de la célula. Algunas bacterias también tienen una estructura en forma de cola llamada flagelo que se usa para la locomoción.

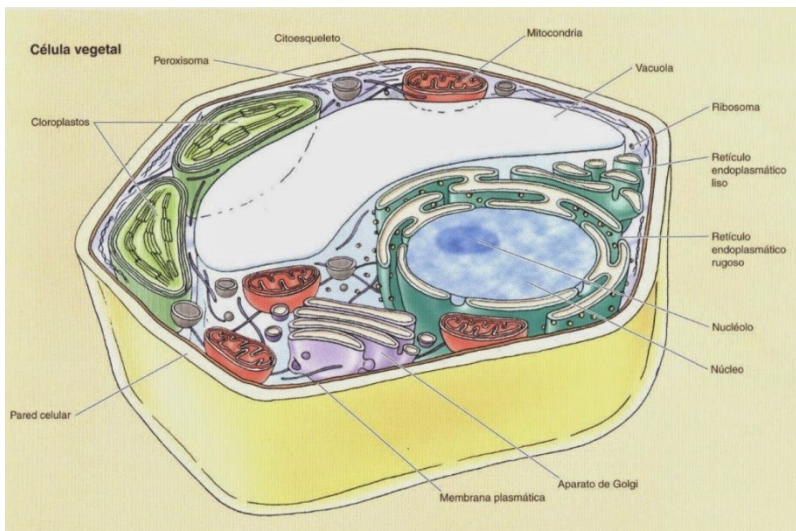
## Células eucariotas



Las células vegetales y animales se consideran células eucariotas, nombre que proviene de las palabras griegas “núcleo verdadero”, debido a que poseen un núcleo rodeado por una membrana y muchos organelos. Los eucariotas también incluyen hongos y a los organismos unicelulares llamados protistas, que son la mayoría de las algas. La membrana plasmática es una barrera formada por una doble capa fluida, altamente dinámica y compleja, compuesta de lípidos, proteínas y carbohidratos. La membrana desempeña un



papel esencial en la adhesión celular (unión de las células entre sí), comunicación de una célula con otra, y en la forma celular, y es muy importante para el transporte de moléculas dentro y fuera de la célula. La membrana también desempeña un papel importante como barrera selectivamente permeable, ya que contiene muchas proteínas implicadas en complejos procesos de transporte que controlan las moléculas que pueden entrar y salir de la célula. Por ejemplo, ciertas proteínas como la insulina se liberan de la célula en un proceso llamado secreción; otras moléculas, como la glucosa, pueden ser llevadas al interior de la célula y dentro de las mitocondrias ser convertidas en energía en forma de una molécula llamada **adenosín trifosfato (ATP)**. Las membranas también envuelven y son parte importante de muchos organelos.



El citoplasma de las células eucariotas está formado por el citosol, fluido gelatinoso, rico en nutrientes y muchos organelos. El citoplasma de las células procariontas también contiene citosol, pero pocos organelos. Cada Organelo es un compartimento en el que tienen lugar reacciones químicas y los procesos celulares. Los organelos permiten a las células llevar a cabo miles de complejas reacciones diferentes simultáneamente. Cada Organelo es el responsable de reacciones bioquímicas específicas. Por ejemplo, los lisosomas rompen materiales extraños y organelos viejos; organelos como el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi sintetizan proteínas, lípidos y carbohidratos (azúcares). Mediante la compartimentalización de las reacciones, las células pueden llevar

a cabo multitud de reacciones de manera muy coordinada, simultáneamente y sin interferencias.

En las células eucariotas, el núcleo contiene el ADN. Este Organelo es una estructura esférica rodeada por una bicapa, la **envoltura nuclear**, y suele ser la estructura más grande en células animales. Casi 2 metros de ADN se enrollan en el núcleo de cada una de las células humanas, y si el ADN de todas las células humanas se conectara de extremo a fin sería suficiente para ir al sol y volver cerca de 500 veces. Aunque la mayoría del ADN en una célula eucariota se encuentra dentro del núcleo, las mitocondrias y los cloroplastos también contienen pequeñas moléculas de ADN circular.

## I.3 Constituyentes inorgánicos y orgánicos de la célula

Estructura y función de la célula eucariota		
Parte de la célula	Estructura	Funciones
<b>Membrana plasmática</b>	Membrana constituida por una doble capa de lípidos (principalmente fosfolípidos, colesterol) en la que hay proteínas embebidas; las proteínas pueden atravesar totalmente la bicapa lipídica o sobresalir por un solo lado; las proteínas que protruyen por la parte externa y algunos lípidos tienen unidos algunos azúcares	Sirve como una barrera celular externa; actúa en el transporte de sustancias dentro o fuera de la célula; mantiene un potencial de reposo que es esencial para el funcionamiento de las células excitables; las proteínas que sobresalen hacia el exterior actúan como receptores (para hormonas, neurotransmisores, etc.) y en el reconocimiento célula-célula
<b>Citoplasma</b>	Es la región entre la membrana nuclear y plasmática; está formado por un citosol fluido (que contiene solutos disueltos), inclusiones (nutrientes almacenados, productos de secreción, gránulos con pigmentos) y organelos (la maquinaria metabólica del citoplasma)	
<b>Organelos citoplasmáticos</b>		
Mitocondrias	Estructuras en forma de varilla, con una doble membrana; la membrana interna posee plegamiento hacia el interior llamados crestas	Lugar de síntesis de ATP, centro energético de la célula
Ribosomas	Partículas densas constituidas por dos subunidades, cada una de ellas compuesta por ARN ribosomal y proteínas; libres o unidos al retículo endoplasmático rugoso	Lugar de síntesis de proteínas
Retículo endoplasmático rugoso	Sistema de membranas que delimita una cavidad (cisternas) y se extiende por el citoplasma; salpicado de ribosomas en el exterior	Restos de azúcares se unen a las proteínas, las proteínas están contenidas en vesículas para el transporte al aparato de Golgi y a otros sitios; la cara externa sintetiza fosfolípidos y colesterol
Retículo endoplasmático liso	Sistema membranoso de sacos y túbulos; libre de ribosomas	Sitio de síntesis de lípidos y esteroides, metabolismo lipídico y desintoxicación de drogas
Aparato de Golgi	Pila de sacos de membrana lisa con vesículas asociadas cerca del núcleo	Empaqueta, modifica y separa las proteínas para su secreción de la célula, inclusión en lisosomas e incorporación a la membrana plasmática
Lisosomas	Sacos membranosos que contienen hidrolasas (enzimas digestivas)	Sitios de digestión intracelular
Peroxisomas	Sacos membranosos de enzimas oxidasas	Las enzimas desintoxican una serie de sustancias tóxicas, la enzima más importante, la catalasa, rompe el peróxido de hidrógeno
Microtúbulos	Estructuras cilíndricas compuestas por tubulina	Soporta la célula y le da forma; participa en los movimientos intracelulares y celulares, forma los centriolos
Microfilamentos	Finos filamentos formados por la proteína actina	Participa en la contracción muscular y otros tipos de movimiento intracelular; ayudan a formar el citoesqueleto de la célula contráctil
Filamentos intermedios	Fibras proteicas, varía la composición	Elementos estables del citoesqueleto; resisten las fuerzas mecánicas que actúan sobre la célula
Centriolos	Cuerpos cilíndricos pares, cada uno compuesto de nueve tripletes de microtúbulos	Organizan una red de microtúbulos durante la mitosis para formar el huso y áster, constituyen la base de los cilios y flagelos
Cilios	Pequeñas proyecciones de la superficie celular; cada cilio está compuesto de nueve pares de microtúbulos alrededor de un par central	Se mueven al unísono, creando una corriente unidireccional que impulsa sustancias a lo largo de la superficie celular
Flagelos	Como los cilios, pero más largos; el único ejemplo en humanos es la cola de los espermatozoides	Impulsa a la célula
<b>Núcleo</b>	El organelo más grande; rodeado por la envoltura nuclear; contienen un nucleoplasma fluido, nucléolos y cromatina	Centro de control de la célula; responsable de la transmisión de la información genética y de las instrucciones para la síntesis de proteínas
Envoltura nuclear	Estructura de doble membrana, atravesada por poros; la membrana externa continúa con el retículo endoplasmático	Separa el nucleoplasma y regula el paso de sustancias hacia y desde el núcleo.
Nucléolo	Cuerpos esféricos densos (no limitados por membrana) compuestos de ARN ribosomal y proteínas	Lugar de fabricación de las subunidades del ribosoma
Cromatina	Material granular en forma de hebras compuesto por ADN y proteínas histonas	El ADN contiene los genes
Vacuola central (células vegetales)	Gran compartimento rodeado de membrana	Utilizado para almacenar iones, productos de desecho, pigmentos, compuestos de protección
Cloroplastos (células vegetales)	Organelos rodeados de membrana que contienen clorofila, compuestos por estructuras apiladas (grana) de sacos membranosos llamados tilacooides rodeados por un fluido interno (estroma)	Lugar de la fotosíntesis

### La célula

Es el nivel de organización de la materia más pequeño con capacidad para metabolizar y auto-perpetuarse, por lo tanto, tiene vida y es el responsable de las características vitales de los organismos. En ella ocurren todas las reacciones químicas necesarias para mantenernos como individuos y como especie. Hacen posible la fabricación de nuevos

materiales para crecer, reproducirse, repararse y autorregularse, así como la energía para todo ello.

La célula es una estructura constituida por tres elementos básicos: membrana plasmática, citoplasma y material genético (ADN). Posee la capacidad de realizar tres funciones vitales: nutrición, relación y reproducción.

Membrana plasmática: una membrana que la separa del medio pero que le permite el intercambio de materia.

Citoplasma: una solución acuosa en el que se llevan a cabo reacciones metabólicas.

Orgánulos subcelulares: estructuras subcelulares, separadas por la membrana, que desempeñan diferentes funciones dentro de la célula.

Núcleo: Contiene el material genético, formado por ácidos nucleicos.

La célula procariota.

- El material genético, ADN, está libre en el citoplasma. Formado por un solo cromosoma grande circular, débilmente asociada a proteínas. Está en una zona llamada nucleóide.
- Citoplasma indiferenciado.
- Sólo posee unos orgánulos: ribosomas.
- Menores que las células eucariotas.
- Pared celular formada por peptidoglicanos.
- Movilidad mediante flagelos constituidos por flagelina.
- Es el tipo de célula que presentan las bacterias.

La célula eucariota.

- El material genético ADN está estructurado en numerosos cromosomas y está rodeado por la membrana nuclear y forma el núcleo.
- ADN asociado a proteínas: histonas.
- Poseen un gran número de orgánulos en el citoplasma: mitocondrias, cloroplastos, peroxisomas, retículo endoplasmático, aparato de golgi, lisosomas, vacuolas.
- Pared celular en células

vegetales compuesta por celulosa, pectina, lignina. •Movilidad celular por cilios y flagelos constituidos por tubulina. •Es el tipo de célula que presentan el resto de seres vivos.

## MEMBRANA PLÁSMATICA.

Composición.

El modelo que se acepta actualmente para la mb. Plasmática es el del “mosaico fluido”. Los fosfolípidos tienen una cabeza polar y colas a polares, y se disponen formando dos capas con las colas enfrentadas (región hidrofobia). Se llama mosaico fluido por su aspecto y por su movimiento (no es rígida, como se verá más adelante). Composición de la M. plasmática (en eritrocitos): •Proteínas: 52%

•Lípidos: 40%

•Carbohidratos: 8%

Como en los carbohidratos están unidos a las proteínas en forma de glicoproteínas muchas veces los porcentajes de los componentes de la Mb, aparecen como: •Proteínas: 60% •Lípidos: 40%

Lípidos

El 55% son fosfolípidos entre los que encontramos principalmente: Fosfatidilcolinas Fosfatidiletanolaminas Fosfatidilserinas Esfingomielinas

Los fosfolípidos están en movimiento: flexión (de las colas), difusión lateral (hacia los lados), rotación (giran sobre su eje) y flip-flop (cambio de fosfolípidos de una mono capa a la otra de manera espontánea).

El colesterol por su parte aporta rigidez a la membrana dificultando el movimiento de los fosfolípidos, evitando así una fluidez excesiva.

Proteínas.

Divididas en intrínsecas y extrínsecas. • Intrínsecas (70%): están fuertemente unidas a la M. Las hay transmembrana (la cruzan por completo gracias a su región hidrófoba, y tienen una región hidrofílica que sobresale al exterior y/o al citosol), ancladas (sólo en una mono capa, no la atraviesan totalmente), lipoproteínas (intrínsecas, conjugadas con una parte lipídica embebida en la M., la parte proteica hacia fuera).

- Extrínsecas (30%) (Periféricas): débilmente unidas a otras proteínas. Son lipoproteínas las más veces

Glicocalix.

Es el conjunto de glucolípidos y glicoproteínas, y se encuentra en la parte externa de la membrana

Funciones de la membrana.

- Barrera protectora mecánica.
- Permeabilidad selectiva.
- Receptora: recibe señales (receptores del exterior).
- Bioeléctrica: transmite el impulso nervioso.
- Conexión con el entorno: unión de células entre sí a través de la Mb. Plasmática.

Biogénesis.

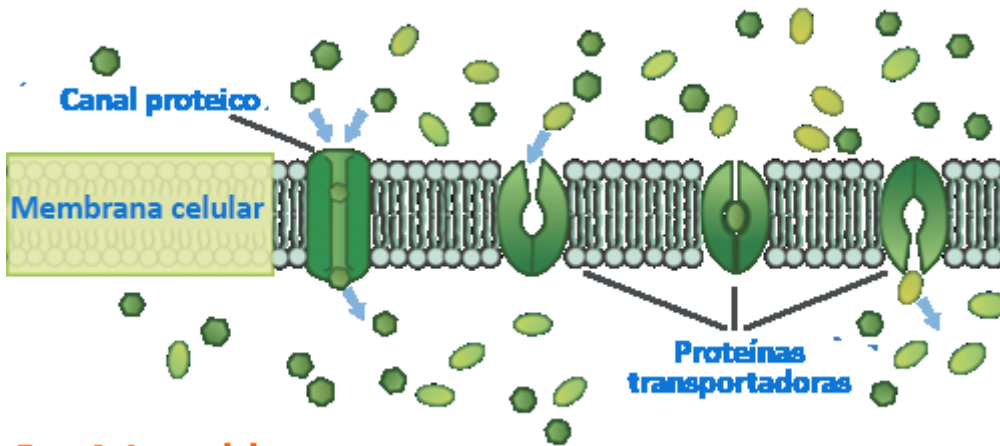
Los elementos que forman parte de la membrana están formándose continuamente gracias al RER (proteínas) al REL (lípidos) y los ribosomas. Y sobre todo gracias a procesos de endocitosis y exocitosis que explicaremos más adelante.

Transporte Pasivo.

Sin gasto de energía. A favor de un gradiente. Puede existir transportador.

- Difusión simple: a favor de un gradiente, sin transportador. Suele ser una molecular liposoluble. Ej.: gases
- Difusión facilitada: igual que la anterior pero hay transportador. Es para moléculas demasiado grandes que requieren de permeasas (trasladan la molécula) o proteínas canal ("canales" que se abren o cierran al paso de sustratos. Suelen ir activadas por ligandos o por voltaje). Los ionóforos son permeasas o canales inducidos para iones.

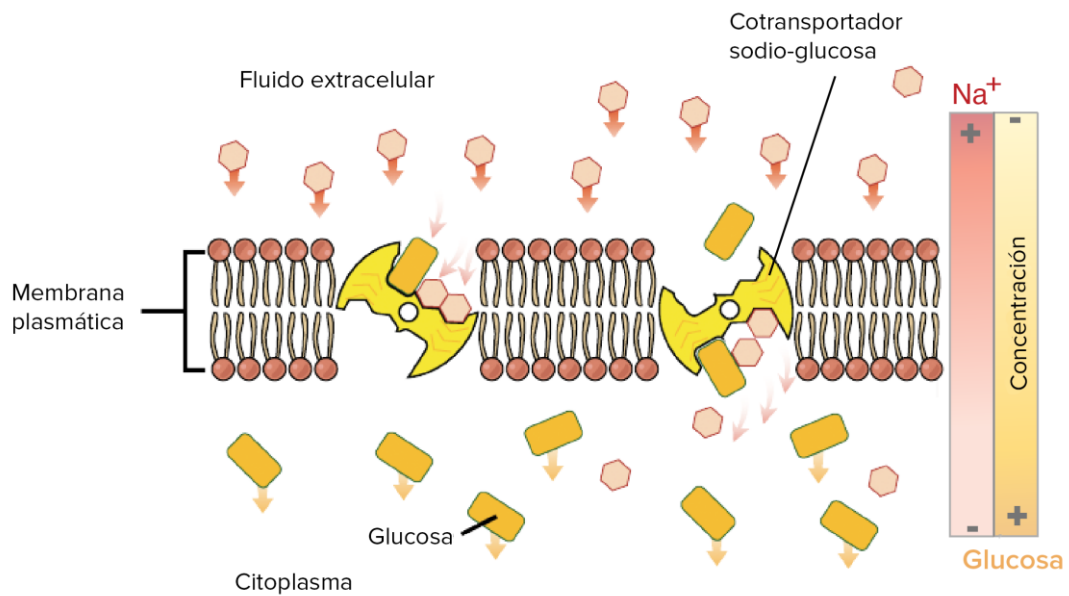
## Espacio extracelular



## Espacio intracelular

Transporte activo.

Con gasto de energía. En contra de un gradiente. Debe haber un transportador. El transportador consume ATP. Contra gradiente. El ejemplo más representativo es la bomba Sodio/Potasio.



Transporte de alta masa molecular.

Endocitosis.

Ingestión de macromoléculas y partículas por encerramiento progresivo en una invaginación de la Mb. Plasmática. Ésta se acentúa y llega un momento que se separa de la Mb. plasmática como una pequeña vesícula. La Mb. se acorta.

- Pinocitosis: ingesta de líquidos o soluciones más o menos fluidas y se forman vesículas de <150 ni de diámetro. Todas las células llevan a cabo la pinocitosis. Coloquialmente, la pinocitosis recibe el nombre de endocitosis, ya sea inespecífica o mediada por receptor - Mediada por receptores: unos receptores de Mb. seleccionan aquello que va a ser endocitado. Estos receptores son proteínas transmembrana que, por el lado externo, reconocen a un ligando. En el lado interno reconocen a otra proteína, el adaptador, al que se une a la vez la clatrina. Éstas se unen sucesivamente formando hexágonos (la clatrina tiene tres patas, con una disposición similar a los tres ejes coordenados, en un solo plano) que acaban dando lugar a una vesícula de endocitosis. En la separación de la vesícula actúa la dinamia. Cuando actúa ésta, se separan las clatrininas. La clatrina queda en el citoplasma para volver a ser utilizada. La vesícula sin clatrina se une a un endósoma.

- Fagocitosis: ingesta de microorganismos, restos de células, etc. La realizan células especializadas. Es similar a la pinocitosis. El material ingerido es de mayor tamaño y forman un fagosoma. La célula emite pseudópodos para englobar al material que va a ingerir.

Exocitosis.

Es la salida de macromoléculas de la célula, se realiza gracias a la fusión de la membrana de la vesícula que los contiene con la membrana plasmática. Por ello la membrana plasmática está modificándose continuamente

Diferenciaciones de la membrana.

Algunas células están polarizadas; es decir, presentan un polo apical y un polo basal. Es el caso, por ejemplo, del enterocito, que además presenta lados. Otras, en cambio, son más o menos esféricas.

Membrana apical.

Tiene microvellosidades: evaginaciones digitiformes de la Mb. apical. Éstas pueden ser:



- Microvellosidades banales: escasas y cortas. Aumentan la absorción.
- Borde en chapa o estirado: muchas y de la misma altura.
- Borde en cepillo: algunas cortas y largas se alternan.
- Estereocilios: más largas y ciliformes, “falsos cilios”
- Cilios y flagelos.

Membrana Basal.

Lámina basal.

Adherencias focales. Las Mb. están separadas.

Hay moléculas entre ellas que las adhieren.

Hemidesmosomas.

Membrana lateral.

- Invaginaciones. • Espacios intercelulares • Interdigitaciones. • Zónulas adherentes o “adherens”, o desmosomas en banda: un “cinturón”; las Mb. no se tocan, sino que entran en juego las cadherinas (proteínas transmembrana). Por el lado citosólico, se unen a las cateninas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), y estas acaban uniéndose a filamentos de actina. • Uniones estrechas o zónulas: poseen claudina y ocludina, proteínas transmembrana. Ahora se sabe que no se fusionan las Mb., sino que se adhieren mucho.

NUCLEO INTERFÁSICO.

Las células eucariotas si tienen el material genético recubierto por una envoltura nuclear, que forma el núcleo en sí. Mientras que las células procariotas tienen el material concentrado pero sin envoltura. La forma del núcleo depende de la forma de la célula, y todas las células del mismo tipo tienen el mismo ratio y tener un tamaño distinto.

I. Características generales.

- Forma: redondeada pero se adapta a la forma de la célula. Núcleo bilobulado (eosinófilo). Núcleo polilobulado (neutrófilo). Piriforme.
- Número: uno por célula, aunque hay células multinucleadas, como las musculares.

- Posición: En células no polarizadas suele estar en el centro. En células polarizadas suele estar hacia la base.

El núcleo en un medio ácido, basófilo, tiene ADN, ARN. Para verlo se tiñe con colorantes básicos (hematoxilina). El citoplasma suele ser básico, acidófilo, para verlo se tiñe con un colorante ácido (eosina).

Componentes del núcleo.

Envoltura nuclear.

Estructura que separa el nucleoplasma del citoplasma de la célula. Está compuesto por: 75% proteínas, 20% lípidos, 4% ARN, 1% ADN.

La proporción de proteínas existentes aumenta en comparación con las que presenta la membrana plasmática. La mayor parte del ARN que contiene la envoltura nuclear procede del que se encuentra cruzando los poros, y la proporción de ADN de los trozos de cromatina.

El ADN y ARN existente están “contaminando” la envoltura nuclear. La envoltura nuclear está formada por una doble membrana (membrana nuclear interna y membrana nuclear externa) separadas por un espacio llamado perinuclear o intermembranoso que tiene una anchura de entre 20 y 50 nm.

La membrana nuclear externa se continúa con el RE, con mucha frecuencia suele tener ribosomas anclados (como el RE), por lo que tiene como función la síntesis de proteínas. La membrana nuclear externa puede tener adosado ribosomas. La envoltura nuclear podría considerarse como una de las zonas especializadas del RE, ya que muchas veces llevan a cabo la misma función.

Ambas membranas se unen en algunos puntos y dejan unos espacios o agujeros denominados poros nucleares, en los que encontramos el complejo del poro. Estos poros median el transporte activo de proteínas, ribonucleoproteínas y ARN entre el citoplasma y el interior del núcleo.

- COMPLEJO DEL PORO: está formado por tres anillos que miran uno al núcleo, otro al citosol y otro al medio. Cada uno de ellos tiene ocho complejos moleculares. Hay también ocho filamentos que salen hacia el citoplasma y otros ocho que salen hacia el

núcleo. Estos últimos se unen en una especie de anillo terminal que tiene aspecto de canasta de baloncesto. Los poros de la envoltura varían según la actividad sintética, a mayor actividad de la célula, mayor número de poros. El complejo del poro está formado por unas proteínas llamadas nucleoporinas. Las laminillas anilladas contienen complejo de poro, se encuentran sueltas en el núcleo o en el citosol y se creen que son reservorios de poros.

Por debajo de la membrana nuclear interna se encuentra la lámina nuclear, formada por filamentos intermedios llamados láminas o laminas. Hay del tipo A, B y C, las tres se unen formando un enrejado.

Al microscopio de barrido, se observa la lámina nuclear como una reja.

- Lámina B: se une a la membrana nuclear interna.
- Láminas A y C: se unen a los cromosomas. Los cromosomas estarían unidos a la membrana nuclear interna.

Las funciones se dividen en dos grupos:

1. funciones similares a las del RE.
2. función de barrera. Separa el lugar donde se produce la transcripción (ADN a ARN) del lugar donde se produce la traducción (ARN→proteínas). Esta separación permite una mejor regulación de ambos procesos. Es una barrera selectiva, ya que permite controlar qué cosas pueden entrar en el núcleo y qué no: Entran proteínas específicas del núcleo (histonas), polimerasas, proteínas de los ribosomas, proteínas inespecíficas (actina), azúcares, iones. Salen ribosomas inmaduros, ARNt y ARNm inmaduro.

Matriz nuclear.

Es una red de fibras que le dan forma al núcleo, la lámina nuclear es una red de fibras situada entre la membrana interna y la cromatina. Su componente principal es la lámina nuclear y es al núcleo lo que es el citoesqueleto a la célula.

Nucleoplasma.

Fase acuosa que contiene: Proteínas, enzimas: ADN y ARN polimerasas, ATP, NAD, acetilCoA Potasio, sodio, calcio y magnesio.

Nucléolo.

Suele haber uno por célula, dependiendo del tipo de célula y del momento funcional. Se tiñen con hematoxilina (igual que los Ac. Nucleicos). Suele estar en la región central, aunque puede estar desplazado. No está delimitado por membrana.

Se distinguen 3 zonas o PARS:

- PARS FIBRILAR: fibras de 5-10 ni. De diámetro. Centro fibrilar (+ claro) Periferia fibrilar (+ oscura)
- PARS GRANULAR: gránulos de 15-20 ni.
- PARS AMORFA: canales internos.

El nucléolo está formado por:

- ADN (poco) en el centro fibrilar.
- ARNt en forma de fibras, en el centro fibrilar y en periferia fibrilar.
- ARNt en zona granular formando complejos con proteínas
- ARN polimerasa I en zona fibrilar
- Nucleolina en zona fibrilar densa (periferia)

Su función en la síntesis de ARN y el ensamblaje de ribosomas.

Cromatina.

Está formada por ADN (doble  $\alpha$ -hélice) + histonas HI.

. Las histonas son proteínas, aunque no son las únicas que la forman el octámero de histona cilíndrica: 2 H2A, 2 H2B ,2 H3, 2 H4. Alrededor del octámero se enrolla la cadena de ADN.

EUCROMATINA (zonas claras): es cromatina activa, se está expresando (desempaquetando).

HETEROCROMATINA (electrodensanegra): cromatina que no se está expresando (empaquetada). Puede ser:

- Constitutiva: siempre heterocromatina en todos los tipos de células y cualquier estado celular. Es estructural, no tiene genes que se expresen, da forma y uniones. ADN centrómero/ADN telómero
- Facultativa: como heterocromatina o eucromatina dependiendo del tipo de célula y su estado. Tiene genes que se expresan.

Cromosomas.

Resulta de la condensación de la cromatina, solo lo encontramos en la fase de diferenciación celular. Está formado por. Nucleosomas cuando se une histonas en forma de octámeros y ADN a su alrededor y separando los distintos nucleosomas.

Cariotipo.

Es el conjunto de cromosomas ordenados y característicos de una especie. CARIOTIPO HUMANO: 46 cromosomas: 44 autosomas +2 cromosomas sexuales. Cambios estructurales: Delección, Translocación, Duplicación, Inversión. TEMA 5. CITOSOL, INCLUSIONES CITOPLASMATICAS Y RIBOSOMAS.

El citosol.

El citosol también llamado citoplasma fundamental o hialoplasma constituye el medio sin estructura aparente donde se encuentran las inclusiones y el citoesqueleto. Básicamente es un medio acuoso que representa el 50% del volumen celular. Es el medio interno semifluido, está entre la envoltura nuclear y la membrana plasmática. Se puede extraer mediante centrifugación diferencial, en la que se van extrayendo los orgánulos de la célula quedando el citosol de sustancia restante.

Su composición química: • Agua (80%) • Proteínas (≈20%) • ARN • Sustancias reserva energética (glucosa, lípidos...etc.) • Otros materiales: azúcares, a, iones, nucleótidos...etc.

Entre sus funciones podemos destacar

Reacciones metabólicas: Biosíntesis y degradación de hidratos de carbono Biosíntesis de ácidos grasos, aminoácidos y nucleótidos Polimerización de componentes del citoesqueleto

Procesos vitales: Movimientos intracelulares División celular Regulación del pH intracelular (7.4) Degradación de proteínas (proteasoma)

Inclusiones citoplasmáticas.

Son acumulaciones de sustancia, están en el citoplasma y no tienen membrana. Hay dos tipos:

Productos de reserva energética.

Carbohidratos. Se almacenan en forma de glucógeno.

Grasas. Se almacenan en forma de gotas lipídicas, muy abundantes en el tejido adiposo y adipocitos o Inclusiones proteicas. Tienen estructura cristalina, acumulan proteínas.

Pigmentos

Exógenos. Proceden de fuera del organismo.

Caroteno.

Minerales. ○ Endógenos. Proceden de dentro de la célula.

Derivados de la hemoglobina: hemosiderina y bilirrubina

Melanina: Se sitúa en los estratos basales de la epidermis. Nos protege de los rayos ultravioleta.

Lipofucsina: Se encuentra cel. Nerviosas, Cel. Tejido. Cardíaco envejecido.

Ribosomas.

En seco, tienen un tamaño entre 15-26 nm, y, cuando están hidratados (suele ser el estado habitual en la célula), entre 30-34 nm. Existen ribosomas de dos tipos:

- Adosados al RE o a la Envoltura Nuclear (Mayoritariamente al RE);
- Libres (no adosados a membrana, aunque pueden estar unidos al citoesqueleto)

El número varía según el tipo y el momento funcional de la célula. Serán muy abundantes en células que excretan proteínas.

Tipos de ribosomas: Ribosomas de eucariotas citosol: 80 S Monorribosomas  
Polirribosomas=polisomas Unidos al RE Mitocondrias: 55 S Cloroplastos: 70 S Ribosomas  
de procariotas: 70S

La distancia entre dos ribosomas es de 80 nucleótidos. A los ribosomas que están leyendo el mismo ARN se les denomina polisomas o polirribosomas. Tiene forma de espiral y puede estar adosado o libre. Todos los adosados a membrana son polisomas (normalmente en el RE). Su función es sintetizar proteínas a partir de ARNm.

La biogénesis de los ribosomas se realiza en el nucléolo, allí ya está el ARNt, a excepción del ARNt 5S que pasa del nucleoplasma al nucléolo y las proteínas van del citosol al nucléolo y todo se une para formar las subunidades.

## RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO, APARATO DE GOLGI Y LISOSOMAS.

Retículo endoplasmático.

Fue Garnier quien lo observó por primera vez como zonas filamentosas muy basófilas en el citoplasma de células pancreáticas. Las denominó ergastoplasma (plasma que sintetiza algo) y fue en el siglo XX cuando por me Porter y Palade describieron el RE como tal. Se extiende por todo el citoplasma desde la envoltura nuclear. Generalmente es el orgánulo más grande de la célula. El espacio encerrado entre las cisternas se llama luz o lumen de manera que la cara que da a la luz es la cara luminal y la cara de la membrana del RE en contacto con el citosol se llama citosólica.

RErugoso: relacionado con la síntesis de proteínas.

REliso: relacionado con el metabolismo de lípidos.

La cantidad de REL y RER varía según el tipo celular y dentro del mismo tipo celular según el estado fisiológico

El RE se relaciona con:

La envoltura nuclear. Donde se fusionan las membranas. La luz de la Envoltura Nuclear se comunica con la luz del RER.

La membrana plasmática. Se fusiona con la membrana plasmática

El Aparato de Golgi mediante vesículas.

## Retículo Endoplasmático Rugoso RER.

### Funciones.

1. Control de calidad. Las proteínas que no han sido correctamente procesadas en el RER se expulsan del mismo en un proceso que se llama Degradación asociada al RER, pasan al citosol y son degradadas en el proteasoma. 2. Procesamiento y plegamiento de proteínas. La proteína sufre una serie de plegamiento para formarse. 3. Inicio de N- glicosilación. Unión de azúcares a la proteína, como por ejemplo la asparagina.

## Retículo Endoplasmático Liso REL

### Funciones.

Síntesis de fosfolípidos y, colesterol y derivados lipídicos. 2. Detoxificación: muchas sustancias como drogas, medicamentos...etc. Se produce principalmente en el hígado.

Almacén de calcio

### Aparato de Golgi

El Aparato de Golgi no se observa al microscopio óptico. Con el microscopio electrónico se observa como un conjunto de cisternas apiladas. Estas cisternas suelen estar fenestradas (agujeros) y suelen apilarse unas sobre otras formando un dictiosoma. El conjunto de dictiosomas constituyen el Aparato de Golgi. Un dictiosoma suele estar formado por 6 cisternas. Las cisternas suelen estar aplanadas en la región central. Hay una cara cis y una trans. La cara trans se caracteriza por tener más fenestraciones y túbulos, se relaciona con vesículas de secreción y recibe el nombre de Trans Golgi Network (TGN). En la cara cis hay más fenestraciones, se relaciona con vesículas del RE y se denomina Cis Golgi Network (CGN). El Aparato de Golgi está polarizado porque el CGN está orientado hacia el núcleo (cara cis, proximal, externa), y el TGN está orientado hacia la membrana plasmática (cara trans, distal o interna). Por ello adquiere una curvatura formada por los microtúbulos. Existen unas vesículas de transferencia que transportan el material del RE hacia el Aparato de Golgi (cis → trans).



En el Aparato de Golgi hay túbulos que se conectan con los dictiosomas vecinos y hay túbulos que conectan dictiosomas con el RE. Existe una comunicación entre el RE y el Aparato de Golgi directa (entre túbulos) e indirecta (mediante vesículas).

Transporte golgiano.

Existen dos teorías para explicar el transporte golgiano:

Sistema de maduración de cisternas (antiguo): Las cisternas van pasando de cis → trans y en este paso se modifica su contenido. Inconvenientes: composición química de los compartimentos.

Sistema de transporte vesicular (más nuevo): Las cisternas son estáticas y las vesículas llevan el material de una cisterna a la otra. Inconvenientes: parece ser que las vesículas COP II no tiene un transporte anterógrado.

Funciones

Glicosilación de proteínas y lípidos: En el RE se comenzaban a formar los Nolípolisacáridos y en el Aparato de Golgi (cis → trans) se van transformando. Formación de membranas y de vesículas de secreción: Reciclaje de los compartimentos de membrana: Endosomas.

Clasificación y empaquetamiento de proteínas: La cara trans clasifica las proteínas que pueden seguir tres rutas distintas:

Lisosoma: Enzimas lisosomales. En la cara cis se fosforila una manosa. Las glicoproteínas 6-fosfato son reconocidas en el TGN y se envían a los lisosomas. - Secreción regulada: Se forman vesículas de secreción que son reconocidas por receptores y se forman otras vesículas nuevas y gránulos de secreción. Esto es regulado por la célula. Las vesículas son almacenadas y la célula regula su secreción.

- Secreción constitutiva: Se forman vesículas que se envían a la membrana plasmática renovándola. No tiene proteínas ni receptores y es la ruta por defecto.

Lisosomas.

Los lisosomas son orgánulos recubiertos de membrana que contienen una mezcla de hidrolasas ácidas cuya función es la digestión de moléculas. Aparecen en todas las células pero abundan en las células fagocíticas. Tienen un tamaño de 0.2-0.5 µm. Y su morfología es variable. Suelen tener forma ovoidea pero pueden adquirir forma irregular. Existen en

todas las células animales. No se ha demostrado su existencia en células vegetales. La heterofagia es cuando engloba algo procedente del exterior y la autofagia cuando engloba algo interno como un orgánulo viejo.

Existen tres tipos de lisosomas:

**Lisosomas primarios o inactivos:** Tienen un contenido electrodensito, homogéneo y finamente granular. Tienen forma ovoidea y están recubiertos por una membrana típica que por la cara luminal está recubierta por glicoproteínas que protegen al lisosoma de la degradación. En su interior hay enzimas hidrolíticas cuyo pH óptimo ronda en torno a 5 como por ejemplo: glicosidasas, proteasas, nucleasas, lipasas, fosfatasas... Estas enzimas rompen las moléculas en sus unidades básicas.

**Lisosomas secundarios o activos:** El lisosoma secundario es resultado de la fusión de un lisosoma secundario con la sustancia va a digerir. Por lo que tienen un tamaño mayor que los lisosomas secundarios. La sustancia a degradar puede ser de origen exógeno (se habla de heterofagia) o endógeno (se habla de autofagia). • Lisosomas terciarios o cuerpos residuales: Se originan por la imposibilidad de degradar todo el contenido de un lisosoma secundario. Contienen sustancias que no se han degradado y enzimas inactivas. Su contenido es muy heterogéneo y pueden ser liberados por exocitosis o acumulados en el interior celular. Por ejemplo en los protozoos los cuerpos residuales se secretan, pero en la célula humana se almacenan como es el caso de las neuronas en forma de gránulos de lipofusina.

Endosoma

Lisosoma primario

Lisosoma secundario, Endolisosoma Fagosoma + Lisosoma primario

Lisosoma secundario, Fagolisosoma Autofagosoma + Lisosoma primario

Lisosoma secundario, Autofagolisosoma

Funciones.

La principal función de los lisosomas es la digestiva. Esta puede ser intracelular, que se da la mayoría de los casos, o extracelular (los lisosomas primarios vierten su contenido al exterior), que se da en una minoría de casos, como por ejemplo en el hueso. Los

endosomas tempranos no contienen enzimas lisosómicos y los endosomas tardíos sí tienen enzimas lisosómicos.

Los lisosomas intervienen en:

Funciones defensivas del organismo: Macrófagos y neutrófilos.

Regulación de la secreción de hormonas.

Renovación de las estructuras celulares.

Procesos de autólisis y de renovación celular. En algunos casos, las enzimas salen del lisosoma al citosol porque se destruye la membrana del lisosoma y porque en el citosol el pH ha disminuido.

Biogénesis.

Las enzimas de los lisosomas son glicoproteínas que proceden del RER y se empaquetan en la vesícula de Golgi. En la cara cis se glicosilan y en la cara trans se empaquetan y se generan los lisosomas primarios.

## **MITOCONDRIAS Y PEROXISOMAS.**

Mitocondrias.

Son orgánulos característicos de las células eucariotas. Su misión es la producción de energía pueden tener forma: alargada, redondeada, ovoide, filamentosa, espiraladas (característico de las colas de los espermatozoides)... Su tamaño es muy variable y la forma y el número de las mismas es muy variable en función del tipo y de la actividad de la célula.

Las mitocondrias poseen una estructura de doble membrana por lo que se distinguen cuatro estructuras características: membrana mitocondrial externa (MME), espacio de intermembrana o intermembranoso o perimitocondrial o cámara externa, membrana mitocondrial interna (MMI) y cámara interna o matriz mitocondrial. La MMI emite unas prolongaciones hacia la matriz mitocondrial que se denominan crestas. Estas crestas nunca llegan a fusionarse con otra zona de la membrana interna (a no ser que la mitocondria se esté dividiendo). Las crestas varían en número y disposición. Hay crestas transversales (más comunes), longitudinales, curvas paralelas, tubulares y en prisma. Las mitocondrias con crestas tubulares se encuentran en células que sintetizan hormonas lipídicas. Las

células con una mayor cantidad de crestas poseen más superficie y más transportadores de electrones. Por lo que una mitocondria con muchas crestas mitocondriales es muy activa.

Hay 4 tipos de crestas mitocondriales:

1. Transversales rectas. Perpendicular al eje de la mitocondria. Más frecuentes.
2. Curvas paralelas.
3. Longitudinales rectas. Neuronas
4. Crestas Tubulares. Mayor superficie.

La división mitocondrial a partir de la otra mitocondria se llama partición. Las mitocondrias tienen su propio genoma, con el ADN en forma circular y se hereda de la madre.

Funciones mitocondriales

Las mitocondrias tienen como función principal la obtención de energía mediante:

1. Ciclo de Krebs.
2.  $\beta$ -oxidación de AGs.
3. Síntesis de ATP mediante la cadena transportadora de electrones.
4. Síntesis de proteínas y ARN mitocondrial. Para realizar esta función hace falta la importación de proteínas citosólicas.

La síntesis de los constituyentes mitocondriales se desarrolla en las propias mitocondrias (con una maquinaria enzimática específica) y la mayoría se lleva a cabo en el exterior de las mitocondrias. La síntesis en la mitocondria se lleva a cabo en las membranas mediante mitorribosomas. La síntesis citosólica tiene lugar en el citosol y en el RER. Las proteínas mitocondriales que se sintetizan en el RER son diferentes a las citosólicas y a las que se sintetizan en la matriz mitocondrial. Se calcula que el ADN mitocondrial según la teoría endosimbiótica ha transferido 90 genes

Teoría endosimbiótica.

La célula eucariota primitiva fagocitó a una bacteria (procariota), pero no lo hizo del todo sino que se quedó en simbiosis en el citosol de la célula, así el organismo procariota

conseguía alimentarse de la eucariota y esta obtenía ATP que le permitía el metabolismo oxidativo y dio lugar a la mitocondria.

### Peroxisomas.

Estos orgánulos celulares están revestidos de membrana. Se les conoce como microcuerpos. Tienen forma redondeada y suelen ser pequeños (0.5-3  $\mu\text{m}$ .) Su número es variable en la célula siendo habitual la presencia entre 70 y 100 peroxisomas. La membrana del peroxisoma es típica, parecida a la del RE. La matriz es homogénea, moderadamente electrodensa (grisácea) y suele tener una zona más electrodensa con estructura cristalina que recibe el nombre de nucleoide. En la matriz hay más de 40 enzimas que participan en muchas rutas metabólicas. Básicamente el peroxisoma es una bolsa llena de enzimas. No tiene una función específica en comparación con el RE, el A. de Golgi, la mitocondria, el núcleo... El peroxisoma interviene en la degradación de las purinas, en el metabolismo de lípidos y en diversas oxidaciones. Estas oxidaciones hacen que se forme  $\text{H}_2\text{O}_2$  que es un compuesto tóxico para la célula y que es reducido por la catalasa o peroxidasa, también se puede oxidar al etanol y formar acetaldehído y agua. Otra oxidación típica que se produce es la oxidación del ácido úrico con la participación del urato oxidasa. Para diferenciar un peroxisoma de otros orgánulos se hace una tinción especial de la catalasa, del urato oxidasa o de la PMP-70 (una proteína de membrana). La catalasa se localiza en todo el peroxisoma excepto en el nucleoide. El urato oxidasa se localiza en el nucleoide y la PMP-70 se sitúa en la membrana.

### Biogénesis

- Se forman a partir del REL que se invagina y se forma una vesícula precursora del peroxisoma a donde luego entran las proteínas.
- También se puede formar mediante fisión que es a partir de otro peroxisoma.

### Citoesqueleto

El citoesqueleto es propio de las células eucarióticas y es una estructura tridimensional dinámica. El citoesqueleto es una matriz fibrosa de proteínas que se extiende por el citoplasma entre el núcleo y la cara interna de la membrana plasmática, ayudando a definir la forma de la célula e interviniendo en la locomoción y división celular. Se compone de tres estructuras filamentosas bien definidas:

1. Filamentos Intermedios: fibras semejantes a cuerdas, compuestos de varias proteínas con estructura similar.
2. Microtúbulos: estructuras cilíndricas huecas cuya pared se compone de subunidades de la proteína tubulina.
3. Microfilamentos: estructuras finas y sólidas compuestos de la proteína actina (7nm Ø).

Proteínas motoras: Miosinas, dineínas y kinesinas

## 2. Microtúbulos

Son estructuras cilíndricas huecas con un diámetro externo de 25nm y una pared de 5nm de espesor. Su longitud es variable, pudiendo extenderse a lo largo de toda la célula. Nunca están ramificados ni rodeados de membrana. Son estructuras dinámicas que siempre están ensamblándose y desensamblándose. Están formado por dos isoformas de la proteína tubulina que son la tubulina y formando heterodímeros. Estos dímeros de las subunidades globulares de tubulina y se disponen en hilera formando los llamados protofilamentos, de 5nm de diámetro. Estos protofilamentos se alinean uno al lado del otro, generalmente en número de 13, para formar la pared del microtúbulo. Son muchas las funciones que pueden atribuirse a los microtúbulos, relacionadas sobre todo con la forma, transporte y división celular.

1. Transporte intracelular de materiales y orgánulos.
2. Mantenimiento de la forma de la célula al formar un armazón o esqueleto interno.
3. Endocitosis, el desplazamiento de las vesículas está guiado por los microtúbulos.
4. Secreción, los gránulos de secreción se desplazan por los microtúbulos.
5. Polaridad celular, mantienen la posición de los orgánulos como RE, AG y mitocondrias.
6. Mantienen la estructura de la membrana plasmática.
7. Intervienen en el movimiento de cromosomas durante la mitosis y meiosis formando el huso acromático.
8. Además los microtúbulos estables son los elementos móviles de cilios y flagelos (y centriolos).

**Centriolos** Son orgánulos citoplasmáticos que están formados por un conjunto de microtúbulos que constituyen la pared de un cilindro de 0,2-0,25µm de diámetro y 0,5-0,75 µm de longitud. **Centrosoma**, región de la célula que contiene dos centriolos llamados diplosoma + el material pericentriolar; Cada centriolo está compuesto por una serie de microtúbulos que forman la pared de un cilindro y se encuentran asociados en grupos de tres o triplete, habiendo siempre 9 tripletes por centriolo. El más interno es el microtúbulo A, es el más próximo al eje central y el único completo; los otros dos son el

microtúbulos B y C que son circunferencias incompletas al compartir parte de los protofilamentos con el adyacente. En uno de los extremos del centriolo los tripletes están conectados al centro mediante un rayo radial. En los centriolos no existen microtúbulos centrales. Existen puentes de una proteína llamada nexina entre el microtúbulos A de un triplete y el C del triplete adyacente. Los centriolos están relacionados con dos importantes actividades de la célula: - División celular - Movimiento celular

**Cilios y flagelos** Los cilios y flagelos son digitaciones móviles de la superficie celular que poseen movimiento. Tienen un diámetro aproximado de  $0,2\mu\text{m}$ , están rodeados por membrana plasmática y su longitud es de  $5-10\mu\text{m}$  en los cilios y de  $50\mu\text{m}$  o más en los flagelos. Cuando la digitación es corta respecto al tamaño de la célula y son numerosos se habla de cilios si es larga y escaso de flagelos.

- Tallo ciliar. Proporción que se proyecta fuera de la superficie celular que es de longitud variable y está rodeado por membrana plasmática, 9 dobletes periféricos de microtúbulos y un par de microtúbulos centrales. A este conjunto de microtúbulos se le denomina axonema que tiene característicamente una estructura  $9 \times 2 + 2$ , a diferencia del centriolo que es  $9 \times 3 + 0$ .

- Zona de transición con la placa ciliar o basal, que es un disco de material amorfo que se encuentra a nivel de la superficie celular. Los microtúbulos centrales se forman a nivel de la placa basal, su estructura es  $9 \times 2 + 0$ .

- Cuerpo basal o cinetosoma, cuya estructura es igual a la de los centriolos que es  $9 \times 3 + 0$ ... Origina el cilio y le da sostén. - Raíces ciliares, son fibrillas estriadas que surgen de los cuerpos basales para converger en un haz cónico cuyo vértice termina generalmente cerca del núcleo. Se desconoce su función pero se piensa que sirven para sincronizar el movimiento de los cilios.

Para dar consistencia a la estructura del cilio los microtúbulos A tienen unos brazos que se orientan hacia el microtúbulos B del doblete adyacente. Estos brazos son de una proteína llamada dineina. Además, existen puentes de proteína nexina que unen el

microtúbulos A de un doblete con el B del adyacente, fibras radiales que unen cada doblete con los microtúbulos centrales y una vaina central que mantiene unidos los microtúbulos centrales. Función - Desplazamiento en células libres - Desplazamiento de partículas o líquidos en células fijas

Biogénesis. A partir de un centriolo que se dispone bajo la membrana plasmática

### 3. Microfilamentos

Son fibras delgadas y flexibles que pueden estar ramificadas. Los microfilamentos miden aproximadamente 7nm y están compuestos por la proteína actina que es la proteína más abundante en las células. Una molécula de actina tiene forma globular. Estas subunidades o monómeros se llaman actina G. En presencia de ATP (energía) esta actina G polimeriza a actina F que está formada por dos filamentos de actina G enrollados en hélice. Existe un equilibrio entre las formas G y F de la actina. La actina en los microfilamentos actúa de forma coordinada con otra proteína, la miosina y juntas forman las miofibrillas del músculo estriado y producen la contracción muscular. Funciones. Intervienen en el mecanismo de contracción muscular en las células musculares y en numerosas actividades de las células no musculares. - Fagocitosis y endocitosis. Fusión de estructuras membranosas como vesículas. - Locomoción celular, en el movimiento ameboide mediante la formación de pseudópodos. - Determinación de la forma de la célula (forma bicóncava de los eritrocitos). - Movimiento de proteínas y receptores en la membrana plasmática (anclaje y movimiento de proteínas de la membrana, uniones entre células). - Forman el citoesqueleto de las microvellosidades, 30-40 microfilamentos de actina dispuestos paralelamente al eje principal de la microvellosidad. - Intervienen en la citocinesis, en la formación del anillo ecuatorial que estrangula la célula madre para dividirse en dos.

### Filamentos intermedios

Tienen un diámetro aproximado de 10nm. Tienen un papel proporcionando resistencia a células y tejidos. A diferencia de microfilamentos y microtúbulos no están implicados directamente en los movimientos celulares. No se asocian con proteínas motoras. Son los más estables, no se desorganizan.



Todos los filamentos intermedios tienen la misma estructura, estando constituidos por la agregación de moléculas alargadas, cada una formada por 2 cadenas polipeptídicas enrolladas en hélice. Estas cadenas polipeptídicas son proteínas fibrosas que se agregan espontáneamente para formar diferentes filamentos intermedios. Dependiendo de las proteínas que lo forman y su localización, pueden agruparse en distintos tipos de filamentos intermedios:

Filamentos de queratinas (pelos, uñas): tonofilamentos. Están en células epiteliales, compuestas por queratina, también se encuentran en hepatocitos, endotelios, etc. -

Filamentos de vimentina: en células de origen mesenquimático como fibroblastos, adipocitos, condrocitos, osteocitos, etc. Filamentos de desmina: en células musculares, no intervienen en la contracción. Dan soporte a las proteínas contráctiles. -

Neurofilamentos: están en neuronas, tanto en las dendritas y axones como en el pericarion constituyendo su armazón estructural. - Gliofilamentos o filamentos gliales: compuestos por la proteína ácida fibrilar (GFAP). Están en astrocitos (células del sistema nervioso no neuronales) y células de Schwann.

- Láminas nucleares: asociadas a la cara interna de la membrana nuclear. Se encuentran en todos los tipos celulares y forman mallas en vez de filamentos.

- Periferina: similar a la vimentina, sólo aparecen en algunas neuronas (las que envían sus axones fuera del SNC).

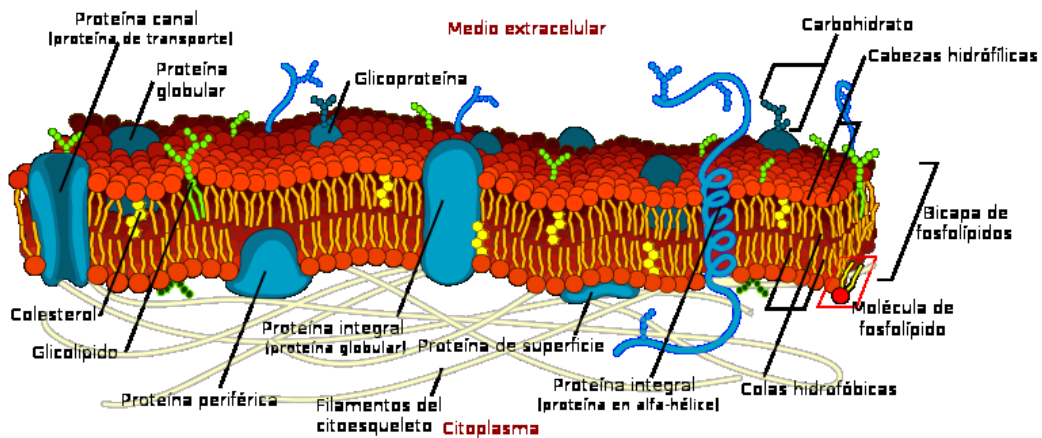
## UNIDAD II

### MEMBRANAS CELULARES

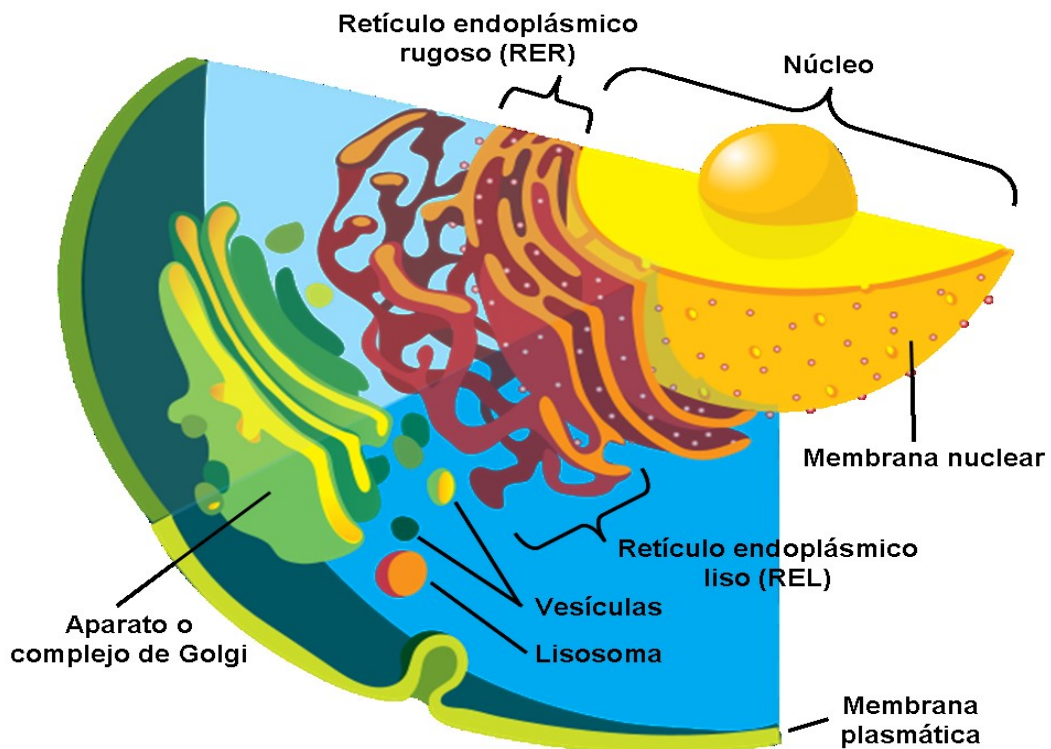
#### 2.1. La membrana plasmática: estructura y funciones

Funciones de las membranas biológicas

Las membranas biológicas son dinámicas y esenciales para la funcionalidad celular.



Las membranas celulares cumplen distintos papeles:



- **Compartimentalización:** la membrana plasmática define y limita la célula y mantiene las diferencias entre el contenido citosólico y el exterior celular; las membranas de orgánulos (retículo endoplásmico, aparato de Golgi, mitocondria, etc.) también establecen características diferenciales entre esos orgánulos y el citosol.
- Protección de la célula frente a posibles agresiones externas.
- Mantenimiento de la presión osmótica.
- Control del intercambio de moléculas entre interior y exterior celular mediante su permeabilidad selectiva, puesto que son impermeables para los iones y para la mayoría de las moléculas polares, y los procesos de transporte de solutos específicos. De esta manera se pueden establecer gradientes iónicos que pueden ser utilizados para la síntesis de ATP, el movimiento transmembrana de solutos específicos o, en ciertos tipos celulares, producir y transmitir señales eléctricas.
- Reconocimiento y transducción de señales externas.
- Establecimiento de interacciones intercelulares o con componentes de la matriz extracelular.
- Catálisis de ciertas reacciones llevada a cabo por proteínas de membrana especializadas.
- Determinantes de la forma celular y condicionante de la motilidad y los procesos de secreción y endocitosis.

La membrana plasmática es una estructura que rodea y limita completamente a la célula y constituye una «barrera» selectiva que controla el intercambio de sustancias desde el interior celular hacia el medio exterior circundante, y viceversa.

La membrana plasmática posee la misma estructura en todas las células. En cortes ultrafinos aparecen como dos bandas oscuras separadas por una banda clara, con un espesor de 7,5 nm. Esta organización es común, además, al resto de las membranas biológicas constituyentes o limitantes de los orgánulos celulares, por lo que se denomina unidad de membrana (o membrana unitaria).

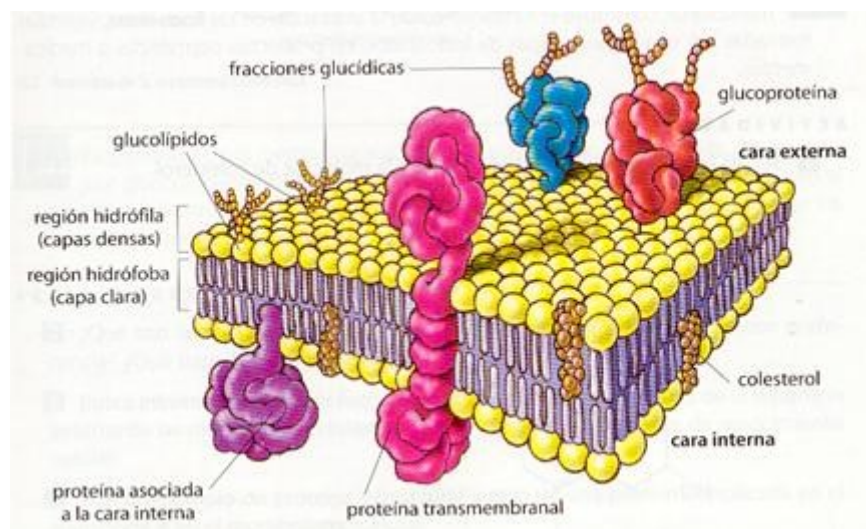
La estructura trilaminar observada en la unidad de membrana se corresponde con una bicapa lipídica con proteínas embebidas. Los lípidos se disponen en una bicapa con las

zonas hidrófilas (grupos polares) hacia fuera, mientras que las zonas hidrófobas quedan enfrentadas hacia el interior. Las membranas presentan, por tanto, dos caras: una cara externa y una cara interna que, en el caso de la membrana plasmática, está en contacto con el citoplasma celular. Las proteínas pueden estar asociadas a la cara interna o externa, o ser transmembranales (atraviesa la membrana totalmente).

## ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA. MODELO DEL MOSAICO FLUIDO

Con los datos ofrecidos por la microscopía electrónica y los análisis bioquímicos se han ido elaborando varios modelos a lo largo del desarrollo de la biología celular. En la actualidad, el modelo más aceptado es el propuesto por Singer y Nicolson (1972), denominado modelo del mosaico fluido, que presenta las siguientes características:

- Considera que la membrana es como un mosaico fluido en el que la bicapa lipídica es la red cementante y las proteínas están embebidas en ella, interaccionando unas con otras y con los lípidos. Tanto las proteínas como los lípidos pueden desplazarse lateralmente.
- Los lípidos y las proteínas integrales se hallan dispuestos en mosaico.
- Las membranas son estructuras asimétricas en cuanto a la distribución de todos sus componentes químicos: lípidos, proteínas y glúcidos



Estructura de la membrana plasmática según el modelo del mosaico fluido.

## COMPOSICIÓN.

La membrana está compuesta fundamentalmente por lípidos y proteínas, y en menor cantidad por glúcidos. Su composición relativa se determinó por primera vez en eritrocitos de rata (40% de lípidos y 60% de proteínas). Posteriormente se comprobó que dicha proporción es muy similar en el resto de las células aunque puede variar en función del tipo celular; por ejemplo, en los hepatocitos de rata la proporción es de un 58% de lípidos y un 42% de proteínas, mientras que en las fibras nerviosas las proteínas alcanzan menos del 25%, y en músculo esquelético de rata, el 65% del total.

### Lípidos de membrana

Los lípidos de membrana pertenecen fundamentalmente a tres categorías: *fosfolípidos*, *glucolípidos* y *esteroles*.

- Fosfolípidos. Son los lípidos más abundantes en las membranas biológicas. Presentan una zona hidrófila, que constituye las denominadas cabezas polares (glicerina o glicerol en los fosfoglicéridos), y una zona hidrófoba (ácidos grasos), que forma la cola apolar. Los fosfolípidos poseen, por tanto, un carácter anfipático.

- Glucolípidos. Son muy semejantes a los fosfolípidos, pero contienen oligosacáridos. En las células animales suelen ser derivados de esfingolípidos. En las células vegetales y procariontes, sin embargo, los glucolípidos derivan de los fosfoglicéridos. Sólo aparecen en la cara externa de la membrana plasmática.

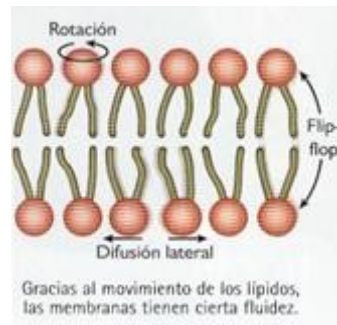
- Esteroles. Derivados del colesterol y presentes en la membrana plasmática de las células eucariotas, son más abundantes, por lo general, en las células animales.

La membrana plasmática no es una estructura estática: sus componentes tienen posibilidad de movimiento, lo que le proporciona una cierta fluidez.

Los movimientos que pueden realizar los lípidos son:

- De rotación: supone el giro de la molécula lipídica en torno a su eje mayor. Es muy frecuente y el responsable, en gran medida, de los otros dos movimientos.
- De difusión lateral: las moléculas lipídicas pueden difundirse libremente de manera lateral dentro de la bicapa. Es el movimiento más frecuente.

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



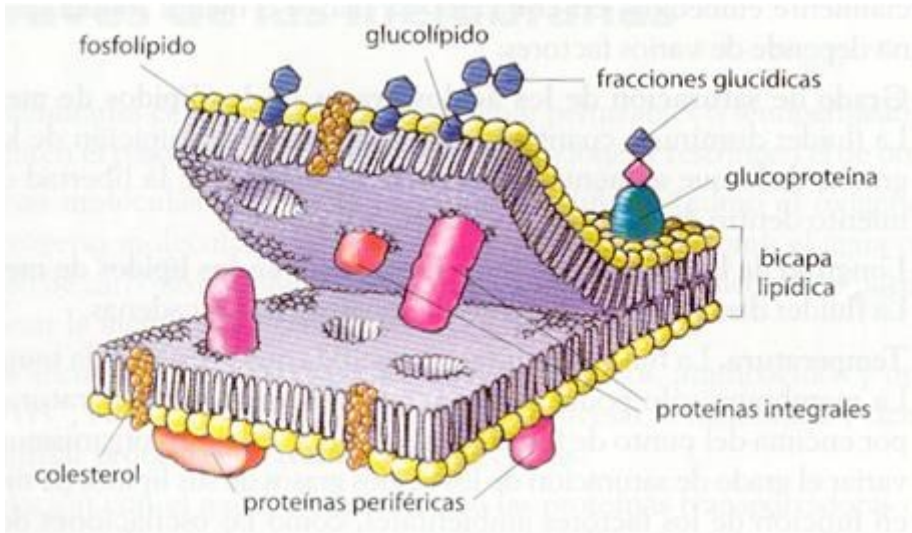
La fluidez o viscosidad es una de las características más importantes de las membranas. Depende de factores como la temperatura (la fluidez aumenta al incrementarse la temperatura), la naturaleza de los lípidos (la presencia de lípidos insaturados y de cadena corta favorece el aumento de la fluidez) y la presencia de colesterol (endurece las membranas, reduciendo su fluidez y permeabilidad). De la fluidez dependen importantes funciones de la membrana, como el transporte, la adhesión celular o la función inmunitaria. Por ello, las membranas poseen mecanismos de adaptación homeoviscosa encargados de mantener la fluidez.

**Proteínas de membrana** Las proteínas asociadas a la membrana pueden cumplir un papel meramente estructural, funciones de reconocimiento y adhesión, o bien estar implicadas en el transporte y el metabolismo celular. Según su grado de asociación a la membrana se clasifican en dos grupos: *integrales* y *periféricas*.

- **Integrales.** Estas proteínas se asocian a la membrana mediante enlaces hidrófobos. Sólo pueden separarse de la membrana si se destruye la bicapa (por ejemplo, con detergentes neutros). Dentro de este grupo existen proteínas transmembranales y proteínas asociadas a la cara externa o a la cara interna de la membrana. Algunas proteínas presentan hidratos de carbono unidos a ellas covalentemente (glucoproteínas) y se disponen siempre en el lado externo de la membrana, como los glucolípidos.
- **Periféricas.** Son proteínas unidas a la membrana por enlaces de tipo iónico y se separan de ella con facilidad (por ejemplo con soluciones salinas, que mantienen intacta la

bicapa). Aparecen principalmente en la cara interna de la membrana. En este grupo no existen proteínas transmembranales.

Como se ha visto, la composición de los lípidos y de las proteínas es diferente en las dos caras de la membrana. Por esta razón se dice que las membranas son asimétricas, es decir, se pueden diferenciar las caras interna y externa en función de su composición.



Asimetría de la membrana plasmática.

Exteriormente a la membrana algunas células presentan un glicocáliz, compuesto por glucoproteínas, que pueden interaccionar o estar parcialmente incluidas en la membrana plasmática, y por glucolípidos. Esta matriz extracelular es importante en los procesos de reconocimiento e interacción entre las células y los tejidos.

#### FUNCIONES DE LA MEMBRANA CELULAR.

La función principal de la membrana plasmática consiste en limitar la célula y, por tanto, en separar el citoplasma y sus orgánulos del medio que los rodea. Este papel no es pasivo, ya que la membrana actúa como una **barrera selectiva** para el intercambio y el transporte de sustancias. La membrana celular cumple, además, otras funciones esenciales:

- **Producción y control de gradientes electroquímicos**, ya que en ella se localizan cadenas de transporte y proteínas relacionadas con los mismos.
- **Intercambio de señales** entre el medio externo y el medio celular.
- **División celular**: la membrana está implicada en el control y desarrollo de la división celular o citocinesis.

- **Inmunidad celular:** en la membrana se localizan algunas moléculas con propiedades antigénicas, relacionadas, por ejemplo, con el rechazo en trasplantes de tejidos u órganos de otros individuos.

- **Endocitosis y exocitosis:** la membrana está relacionada con la captación de partículas de gran tamaño (endocitosis) y con la secreción de sustancias al exterior (exocitosis).

#### DIFERENCIACION DE LA MEMBRANA.

Van dirigidas al desempeño de una función concreta y consistente en algún tipo de alteración morfológica del contorno de la célula en cualquiera de sus superficies:

- Superficie apical (que da hacia la luz del conducto): son típicas las *microvellosidades* de algunas células epiteliales. Se tratan de evaginaciones con forma de dedo de guante que aumentan la superficie de absorción intestinal.

- Superficie basal (lado opuesto a la luz del conducto): también destacan las células epiteliales, concretamente las que en el riñón presentan *invaginaciones* que aumentan la superficie de reabsorción de agua en el tubo contorneado proximal de las nefronas.

- Superficie lateral: son las denominadas *uniones intercelulares* que posibilitan las interacciones entre células vecinas. Son de varios tipos: estrechas o *impermeables*, que no dejan espacio intercelular alguno, *comunicantes* o en hendidura, que dejan un reducido espacio intercelular, y adherentes o *desmosomas*, que, aunque con un espacio intercelular mayor, implican una fuerte unión mecánica entre las células.

#### . FACTORES FISICOS DE LA PERMEABILIDAD DE MEMBRANA

##### DIFUSION

Se refiere al movimiento térmico aleatorio de las moléculas disueltas o suspendidas, provocando su dispersión gradual desde las regiones de concentraciones elevadas hacia las de menor concentración. La dispersión es un proceso muy lento visto a gran escala, sin embargo para las dimensiones microscópicas de la célula, los tiempos de difusión son cortos y se llegan a medir en milésima de seg.



## **2.2. Citoesqueleto, matriz extracelular, adhesión célula-célula**

## **2.3. Organelos involucrados en la secreción, tráfico y localización de proteínas**

### FLUJO DE MEMBRANA

Puede expresarse como la cantidad de soluto que penetra por un área de membrana por unidad de tiempo, en una dirección indicada. Es unidireccional. Si existe soluto a ambos lados de una membrana, el flujo en una dirección será considerado independientemente del flujo en la dirección opuesta. Si son iguales, el flujo neto será 0 (cero).

$$J = \frac{dQ_s}{dt}$$

La permeabilidad de la membrana para una sustancia hace referencia a la tasa a la que la sustancia penetra la membrana pasivamente, bajo un conjunto dado de condiciones.

Si se asume que la membrana es una barrera homogénea y que para una sustancia no electrolítica existe un gradiente continuo de concentración entre el lado de mayor concentración y el de menor concentración.

Se expresa como una modificación de la Ley de Fick, donde:

$dQ_s$  = es la cantidad de soluto  $s$  que atraviesa un área de membrana, por unidad de tiempo,

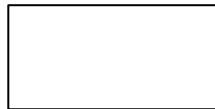
$dt$  en la dirección considerada.

$C_I - C_{II}$  = son las respectivas concentraciones de soluto  $s$  a los dos lados de la membrana.

$P$  = constante de Permeabilidad del soluto  $s$ , con dimensiones de velocidad.

En esta fórmula se excluyen las sustancias transportadas activamente y los electrolitos (que también dependen del gradiente eléctrico). La constante de permeabilidad  $P$  incorpora todos los factores inherentes a la membrana y a la sustancia en cuestión.

$$P = D_m K X$$



Dónde:

$D_m$  = es el coeficiente de difusión de la sustancia en la membrana. Cuanto más viscosa sea la membrana o mayor la molécula, menor valor tendría.

$K$  = coeficiente de partición de la sustancia: solubilidad relativa en aceite y en agua, en el equilibrio.

$X$  = espesor de la membrana.

$P$  para distintas membranas y sustancias, varía enormemente. La permeabilidad del eritrocito a los diferentes solutos oscila entre  $10^{-12}$  y  $10^{-2}$  cm.seg<sup>-1</sup>. Además la permeabilidad de muchas membranas para sustancias determinadas puede alterarse mucho con hormonas y otras moléculas que reaccionan con centros receptores sobre la membrana.

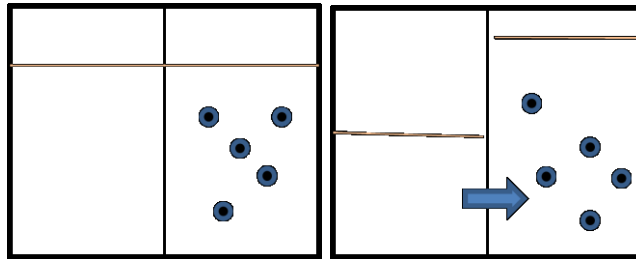
## OSMOSIS

Es el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable, a favor de su gradiente de concentración.

Dada la situación A, los solutos disueltos en el compartimento A-II ejercen una presión sobre el agua, que hace que esta difunda de A-I a A-II. Este fenómeno produce un gradiente de presión hidrostática en el compartimento B-II debido al aumento en el nivel de la solución B- II. Cuando la presión hidrostática en este compartimento es suficiente como para forzar a las moléculas de agua a retroceder del compartimento B-II al B-I, a la misma tasa a la que la ósmosis hace que las moléculas de agua difundan desde I a II, el flujo neto se hace 0 (cero).

Fig. 9: Osmosis.

A



B

La presión hidrostática de retroceso requerida para cancelar la ósmosis, es equivalente a la Presión Osmótica.

La Presión Osmótica  $\pi$  es proporcional no sólo a la concentración de soluto  $C$ , sino también a la  $T^\circ$  absoluta. Se ha demostrado que las moléculas de soluto en solución se comportan termodinámicamente como las moléculas de gas.

$$P \cdot V = n \cdot R \cdot T \quad > \quad P = n \cdot R \cdot T = C \cdot R \cdot T = \pi$$

Dónde:

$n$  = número de equivalentes molares de soluto

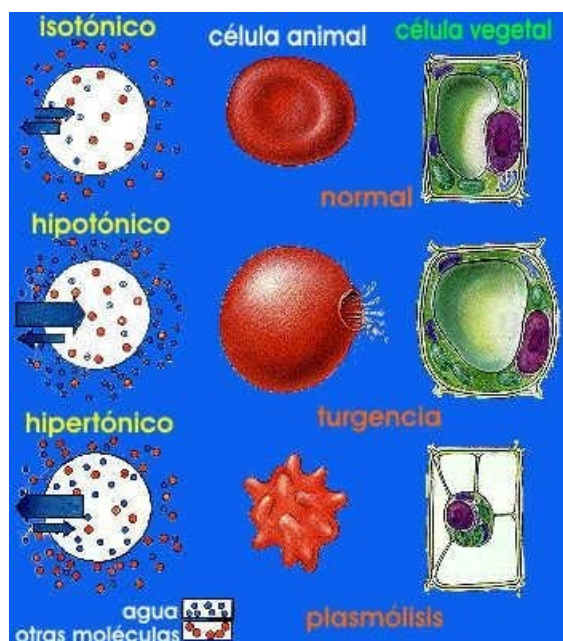
$R$  = cte. molar de los gases:  $0,082 \text{ L} \cdot \text{atm}/^\circ\text{K} \cdot \text{mol}$

$V$  = volumen en litros

### 3.4. OSMOLARIDAD

Todas las soluciones con el mismo número de partículas disueltas por unidad de volumen tienen la misma osmolaridad y se definen como isoosmóticas.

Se dice que dos soluciones son isoosmóticas si ejercen la misma presión osmótica a



través de una membrana, solo permeable al agua. La solución pasa a ser hipoosmótica si

ejerce menor presión osmótica respecto a otra solución. Si la presión osmótica es mayor, se dice que la solución es hiperosmótica.

Solución

Isoosmótico

Hipoosmótico

Hiperosmótico

La tonicidad se define en función de la respuesta de los tejidos inmersos en una solución. Se considera que una solución es isotónica para un tejido si este no se arruga ni se hincha. Si el tejido se hincha, se dice que la solución es hipotónica y si se arruga, la solución es hipertónica.

Ej.: Los huevos de erizo de mar se mantienen isotónicos en una solución de NaCl, que es isoosmótica con el agua de mar. Pero se hinchan en una solución de  $\text{Ca}_2\text{Cl}$  que es isoosmótica respecto al agua de mar. La solución de NaCl actúa isotónicamente respecto al tejido, mientras que la solución de  $\text{Ca}_2\text{Cl}$  se comporta hipotónicamente para el tejido. La tonicidad de la solución depende de la tasa de acumulación intracelular del soluto en los tejidos, así como de la concentración de la solución. Cuanto más fácilmente se acumula el soluto en la célula, más rápidamente entra el agua siguiendo principios osmóticos, haciendo que esta se hinche y por lo tanto menor será la tonicidad de la solución.

#### INFLUENCIAS ELECTRICAS SOBRE LA DISTRIBUCION IONICA

Si una molécula es portadora de cargas eléctricas -ion-, su flujo neto a través de la membrana estará determinado no solo por la permeabilidad de la misma al ion y el gradiente de concentración del ion, sino también por la diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana.

Los potenciales electroquímicos son responsables directos de casi todos los fenómenos eléctricos que tienen lugar en el cuerpo del animal. Estos potenciales se originan a partir de dos características que poseen las células; 1) la distribución asimétrica de iones dentro y fuera de la célula y 2) la permeabilidad selectiva de los canales iónicos.

El equilibrio electroquímico de un ion se establece cuando se logra el equilibrio entre el gradiente de concentración iónica y la diferencia de potencial eléctrico.

La difusión pasiva de un ion tendrá lugar en contra de su gradiente químico si el gradiente eléctrico a través de la membrana tiene una dirección opuesta y excede el gradiente de concentración.

Ej., si tenemos 2 compartimentos separados por una membrana permeable solo a un ion de los que componen la solución de KCl: el  $K^+$  y la concentración de este en ambos compartimentos es diferente, se producirá una difusión neta de  $K^+$  del compartimento más concentrado -B- al menos concentrado -A-, originando un aumento de cargas eléctricas (+) en -A-, por lo tanto una diferencia de potencial eléctrico entre ambos compartimentos. Conforme pasa el  $K^+$  de -B- hacia -A- crece el potencial (+) en -A-, lo que va dificultando el paso del resto de  $K^+$  por repulsión electrostática. Así se desarrollan 2 fuerzas sobre cada ion  $K^+$  que atraviesa la membrana: 1- una diferencia de potencial químico que favorece el flujo neto de  $K^+$  de B- a -A- y 2- una diferencia de potencial eléctrico que favorece el flujo neto de  $K^+$  de -A- a -B-. Cuando ambas fuerzas logran balancearse se dice que el ion  $K^+$  logra su equilibrio

Un mayor gradiente químico a través de la membrana requiere una mayor diferencia de potencial eléctrico a través de la misma, para eliminar la mayor tendencia de estos iones a difundir a favor de su gradiente de concentración. Así, Walter Nernst dedujo que el Potencial de equilibrio es proporcional al log. De la relación de concentraciones en los dos compartimentos.

Ecuación de Nernst  $E_x = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \left[ \frac{X}{I} \right]$

F. z  $[X] I$

Donde:

$E_x$  = es el potencial de equilibrio para un ion (voltios)

$R$  = cte. general de los gases

$T$  = temperatura absoluta ( $^{\circ}\text{K}$ )

$F$  = cte. de Faraday (96500 coul.mol<sup>-1</sup>)

$z$  = valencia del ion  $x$

$[X]_I$  y  $[X]_{II}$  = concentraciones del ion  $x$  a ambos lados de la membrana. Por convención el compartimento exterior de la célula se coloca en el numerador.

$E_x$  será (+) si  $x$  es un catión y si la relación entre  $[X]_I$  y  $[X]_{II}$  es  $> 1$ . Con esta misma relación  $E_x$

Será (-) si  $x$  es un anión, debido a que  $z$  será (-)

De la ecuación de Nernst, Goldman dedujo una ecuación en la cual se considera cada especie iónica que influye en el potencial de membrana.

## EQUILIBRIO DONNAN

Donnan fue un físico-químico que examinó la distribución de solutos difusibles, separados por una membrana totalmente permeable al agua, pero impermeable a alguna de las especies iónicas.

Si colocamos agua pura en dos compartimentos y disolvemos KCl en uno de ellos, la sal difundirá por la membrana hasta lograr el equilibrio en el sistema, o sea que las concentraciones de  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  a ambos lados de la membrana serán iguales. El equilibrio Donnan se caracteriza por una distribución recíproca del anión y el catión, que cumpla neutralidad.

El equilibrio Donnan debe cumplir las siguientes consideraciones físicas:

- 1) Debe existir electroneutralidad en ambos compartimentos. En cada uno de ellos el número total de cargas (+) debe igualar al número total de cargas (-).
- 2) Los iones difusibles  $K^+$  y  $Cl^-$  cruzan la membrana estadísticamente emparejados, para mantener la neutralidad eléctrica.
- 3) En el equilibrio, la tasa de difusión del  $KCl$  en una dirección a través de la membrana debe igualar la tasa de difusión del  $KCl$  en la dirección opuesta. Por esto el producto  $[K^+][Cl^-]$  en un compartimento debe igualar el producto en otro compartimento.

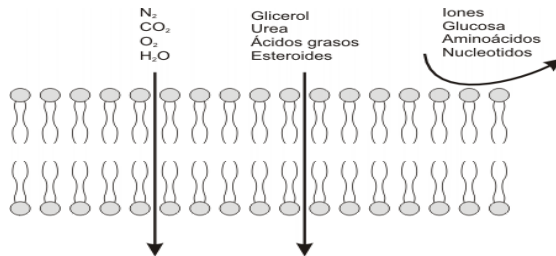
Si se añade a la solución de un compartimento la sal potásica de un anión no difusible  $A^-$ , se producirá una redistribución del  $K^+$  y del  $Cl^-$  hasta que se establezca un nuevo equilibrio. En este equilibrio el catión difusible  $K^+$  está más concentrado en el compartimento en el que está confinado el anión no difusible  $A^-$ , mientras que el anión difusible  $Cl^-$  está menos concentrado en este compartimento.

Al aumentar la concentración del ion no difusible  $A^-$ , la concentración de los iones difusibles se hace progresivamente divergente. El rasgo principal del equilibrio Donnan es la distribución desigual de los iones difusibles.

Una consecuencia importante del equilibrio Donnan es que el agua tenderá a moverse en la dirección del compartimento de osmolaridad superior, debido a la diferencia de distribución osmótica de las partículas de soluto en el equilibrio. Esta diferencia de presión osmótica, además de cualquier otro incremento de presión hidrostática en ese compartimento se denomina Presión Oncótica o Coloidosmótica



.Son aquellos mecanismos que no consumen energía de la célula para que ocurra el transporte de los solutos.



### DIFUSION SIMPLE A TRAVES DE LA CAPA LIPIDICA

Para que esto ocurra la sustancia debe abandonar la fase acuosa de un lado de la membrana, ponerse en contacto con la fase lipídica y atravesarla, apareciendo finalmente de nuevo en la fase acuosa del otro lado. Para esto:

- 1) Debe romper todos sus enlaces de Puente H con el agua, lo que requiere energía cinética (5 Kcal/enlace H). Así, aquellas moléculas con menor cantidad de enlaces H con el agua, entrarán con mayor facilidad por la bicapa lipídica.
- 2) Debe disolverse en la bicapa lipídica, ya que su solubilidad en los lípidos hará decisivo su paso a través de la membrana. Pero la propiedad que determina la difusión de un no-electrolito es el coeficiente de partición lípido/agua.

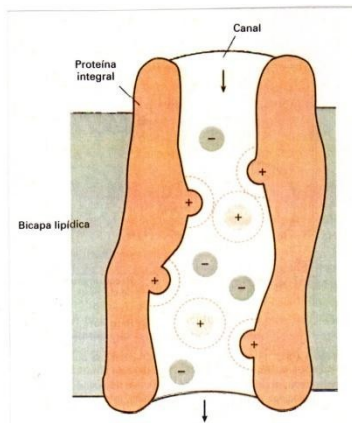
Actualmente se ha comprobado que la permeabilidad de una sustancia muestra una relación prácticamente lineal con su liposolubilidad. Factores como el PM y la forma de la molécula ejercen modificaciones sobre la movilidad en el interior de la membrana, pero no tanto como el coeficiente de partición -K-.

El agua, así como otras moléculas pequeñas, polares, no cargadas, como CO<sub>2</sub>, urea, etanol, tienen permeabilidad elevada a través de la capa lipídica. En el caso del agua, exhibe una permeabilidad mucho mayor de la que puede predecirse por su coeficiente de partición, pero esto se debe a que pasa a través de canales selectivos temporales,

La difusión simple posee una tasa de entrada proporcional al gradiente de concentración de soluto, esta proporcionalidad lo distingue de los mecanismos de transporte por canales o de transporte mediado por proteínas

## DIFUSION A TRAVES DE CANALES DE MEMBRANA

Las moléculas cargadas eléctricamente, como los iones inorgánicos  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Cl}^-$ , son incapaces de penetrar la membrana por difusión simple a través de la bicapa lipídica. La permeabilidad de la membrana a estos iones polares, sugiere que éstas contienen canales específicos llenos de agua, por donde pueden difundir.



Estos canales acuosos son ofrecidos por proteínas de transporte que reciben el nombre de proteínas de canal y permiten que los solutos de un tamaño y carga apropiados atraviesen la capa por simple difusión. Este transporte se ve influido tanto por el gradiente de concentración como por el potencial eléctrico >> Potencial electroquímico:

Cada proteína distinta está destinada al transporte de una clase diferente de ion y con frecuencia, de una especie molecular específica. Los canales de membrana tienen, aparentemente un diámetro  $< 1 \text{ nm}$  y reciben el nombre del ACUAPORINAS

Hay proteínas de membrana que aumentan la permeabilidad de la célula al agua. Están formadas por un tetrámero de subunidades idénticas de 28 kDa, cada una de las cuales posee seis hélices  $\alpha$  transmembrana que forman tres pares de homólogos. Se cree que el canal por el cual pasa el agua está formado por 8 hélices  $\alpha$  transmembrana, dos de cada subunidad.

En vertebrados encontramos seis canales de agua resultantes de duplicaciones génicas consecutivas: AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 y AQP6. El número de acuaporinas se

desconoce en invertebrados; hasta la fecha, se ha descrito sólo una AQP en tres especies de insectos. La acuaporina-8 se encuentra en todos los animales. El mayor número de acuaporinas se encuentra en el reino vegetal. La primera acuaporina que se aisló en plantas se denominó ALFA-TIP.

La mayoría de las células de nuestro cuerpo poseen acuaporinas. Las células principales del túbulo colector renal, por ejemplo, expresan AQP2, AQP3 y AQP4; los astrocitos y células gliales de determinadas zonas cerebrales, en cambio, expresan sólo AQP4; se han hallado indicios de la presencia de acuaporinas en las neuronas. Se desconoce la razón de tal diversidad. En coherencia con su función de canal hídrico, el ojo, el riñón, el pulmón, el tracto gastrointestinal o las glándulas secretoras, órganos que se caracterizan por un alto transporte de agua, presentan varias de estas proteínas. En el cerebro, en cambio, donde escasea el flujo de agua a través de la membrana celular (para minimizar las variaciones del medio extracelular que pudieran afectar a la función neuronal) hay una presencia y distribución limitadas de AQP. Con excepción de AQP2 y AQP6, las acuaporinas intervienen en la composición de la membrana celular. Tras su síntesis, AQP2 permanece como una proteína de membrana en vesículas intracelulares; sólo bajo la acción de la hormona antidiurética (arginina-vasopresina), las vesículas se fusionan con la cara apical de las células principales del túbulo colector renal; de ese modo las células exponen en la membrana la proteína responsable del aumento de la permeabilidad al agua en dicho túbulo.

## TRANSPORTE FACILITADO

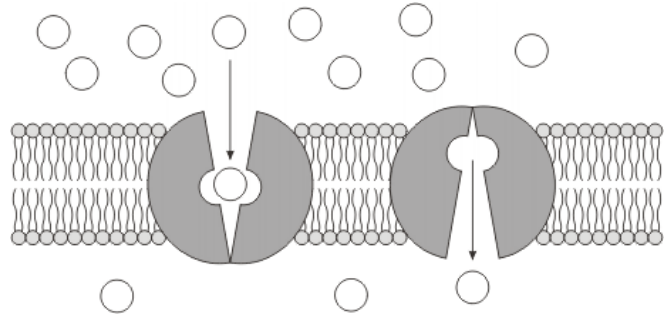
Algunos solutos presentan un comportamiento en el cual a pesar de un elevado aumento en la concentración del soluto de un lado de la membrana no se produce un aumento en la velocidad de transporte. Esta cinética de saturación indica que hay una limitante en el proceso de penetración. Por esto se propone la presencia de 1) una molécula transportadora

-proteína de transporte-, de manera que la velocidad de penetración está limitada por la etapa de fijación del soluto al transportador y, 2) la velocidad de transporte mediado

Alcanzará un máximo cuando todas las moléculas de transportador estén ocupadas por el soluto.

Esta hipótesis postula la formación de un complejo sustrato/transportador similar al concepto de enzima/sustrato, o sea que el transportador y el soluto forman un complejo temporal basado en la especificidad del enlace. Es muy

poco probable que este proceso implique oscilación y movimientos de las proteínas en la bicapa. Lo más probables que sufran un cambio reversible.



## Proteínas Transportadoras

- Son proteínas de membrana que transportan moléculas que no pueden difundir por la bicapa lipídica.
- Poseen sitios específicos de unión para el soluto transportado.
- Presentan una velocidad máxima de transporte ( $V_{max}$ ), cuando todos los sitios de unión están ocupados.
- Cada proteína transportadora tiene una constante característica de unión al soluto ( $K_M$ ), es la concentración del soluto cuando la velocidad de transporte es la mitad del valor máximo.
- El soluto no es modificado por la proteína transportadora, simplemente es llevado de un lado a otro de la membrana mediante un cambio conformacional, reversible, que expone alternativamente el sitio de unión al soluto a una y otra cara.
- La unión de la proteína al soluto puede ser bloqueada específicamente por inhibidores competitivos y no competitivos.

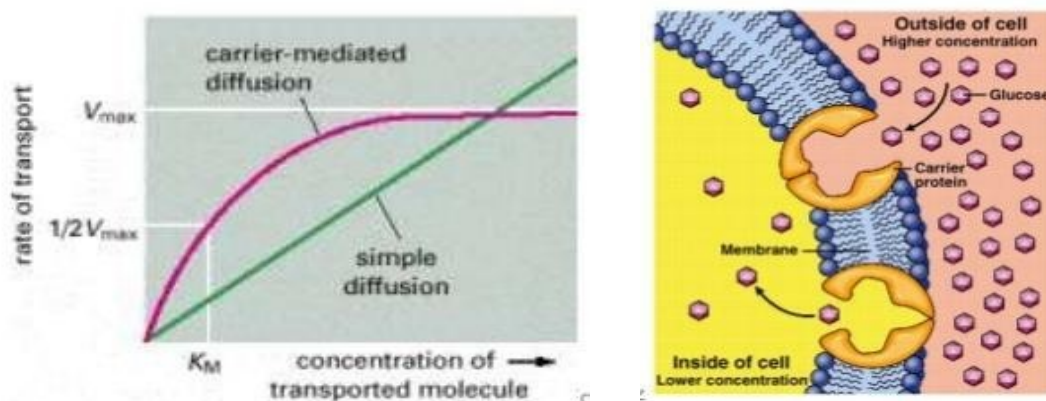


Fig. 16: Velocidad de transporte mediado por proteínas (izq) y comportamiento del transportador (der).

## MECANISMOS DE DIFUSION ACTIVA

### BOMBAS IONICAS

La mayoría de los solutos distribuidos a través de la membrana de una célula viva no están en equilibrio. Son los procesos activos los que mantienen las concentraciones transmembrana lejos del equilibrio, con un continuo consumo de energía química (ATP). Los mecanismos que transportan solutos activamente, en contra de un gradiente se denominan Bombas.

En la célula, los solutos intracelulares osmóticamente activos, consisten en moléculas e iones difusibles. La concentración de iones no difusibles es mayor en el interior de la célula que fuera de ella. Así, la célula se enfrenta al problema del hinchamiento osmótico por entrada de agua e iones difusibles.

Hay dos modos de evitar esto, 1) bombeando agua hacia afuera, tan de prisa como entra  
o

2) regulando la extrusión activa de solutos que entran en la célula. Así, por ej. El Na

(principal constituyente extracelular) tiende a entrar pasivamente, por gradiente de potencial electroquímico, pero es expulsado activamente de la célula, impidiendo el posterior flujo osmótico de entrada de agua.

Además de cumplir con las propiedades mencionadas para las Proteínas Transportadoras, pueden reconocerse varios rasgos característicos del transporte activo:

- Ocurre en contra de un gradiente electro-químico.

- Se requiere energía, por lo tanto

Está acoplado a una ATPasa.

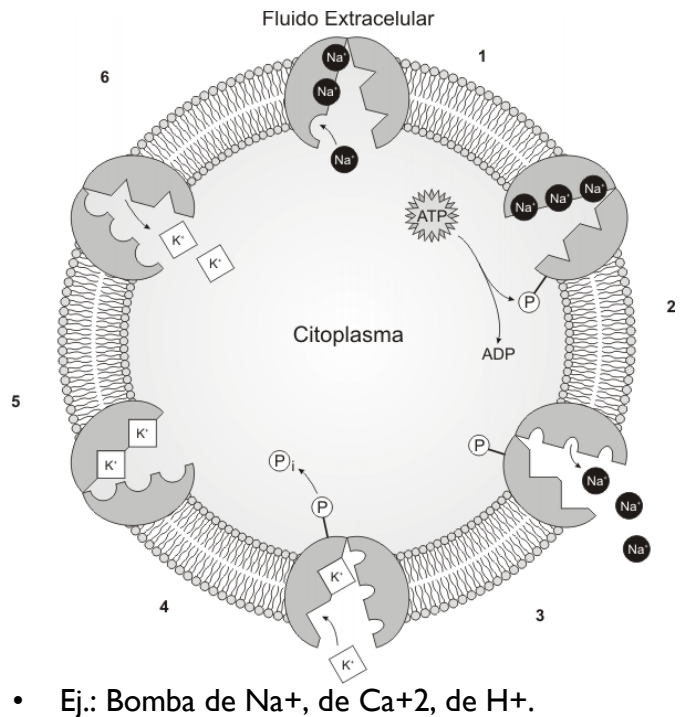
- A veces se intercambia una

Especie iónica por otra >>

Transporte acoplado.

- Puede ser electro génico, o sea que realiza un trabajo eléctrico,

Generando un potencial eléctrico



## TRANSPORTE ACOPLADO

El movimiento de algunas moléculas en contra de un gradiente de concentración está dirigido por el movimiento de otra sustancia a favor de su gradiente de concentración. Por ej. el aminoácido alanina, en presencia de  $\text{Na}^+$ , es transportado al interior de la célula en contra de una concentración de 7 a 10 veces superior. En ausencia de  $\text{Na}^+$  la concentración intracelular de alanina se aproxima a la concentración extracelular. El gradiente universal de  $\text{Na}^+$  se usa para transportar consigo ciertos azúcares y aminoácidos, a través de la membrana, por un mecanismo de

contratrasporte o antiporte, cuando ocurre un intercambio de solutos y cotransporte o simporte, cuando ambos solutos se transportan de manera simultánea, en una misma dirección.



Contratransporte o antiporte- Se produce un intercambio de iones a través de un transportador de intercambio común. En los casos de  $\text{Ca}^{2+}$  o de  $\text{H}^+$  con  $\text{Na}^+$ , la fuente inmediata de energía es el gradiente de  $\text{Na}^+$ , que depende, en última instancia, del transporte activo de  $\text{Na}^+$ . En la mayoría de las células, la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular es mucho menor que la concentración extracelular

Y ciertas funciones celulares dependen de los cambios intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$ . La reducción de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular sugiere que es intercambiado por  $\text{Na}^+$ , en un movimiento acoplado de los dos iones mediante un transportador común.

Otro ej. Encontramos en el intercambio de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  del túbulo proximal del riñón de mamíferos. Por cada  $\text{H}^+$  expulsado de la célula al túbulo se capta 1

$\text{Na}^+$ , permitiendo así la recuperación renal de  $\text{Na}^+$  y la excreción de  $\text{H}^+$ . Se utiliza el gradiente de  $\text{Na}^+$ , que se mantiene con la bomba de  $\text{Na}^+$ , localizada

En la membrana del otro polo de la célula, que mira hacia la sangre.

## GRADIENTES IONICOS COMO FUENTE DE ENERGIA CELULAR

El gradiente electroquímico que hay a través de la membrana es una fuente importante de energía. La energía almacenada en un gradiente electroquímico depende de la relación de las concentraciones iónicas o de las actividades químicas de una especie iónica a ambos lados de la membrana. La energía es liberada cuando se deja que los iones fluyan a favor de su gradiente a través de la membrana.

-Energía quimioosmótica- Las enzimas de membrana ATPsintasas se hallan en las membranas mitocondriales y cloroplásticas, así como en bacterias aeróbicas y en ellas el gradiente de  $\text{H}^+$  impulsa la síntesis de ATP a partir de  $\text{ADP} + \text{Pi}$ . Estos gradientes de  $\text{H}^+$  se generan durante los procesos de transporte electrónico en el proceso de fosforilación oxidativa o de fotofosforilación. En todos los casos las enzimas pueden actuar en ambas direcciones, según las condiciones reinantes. Pueden llegar a hidrolizar ATP y bombear  $\text{H}^+$  a través de la membrana o pueden sintetizar ATP cuando fluyen  $\text{H}^+$  a través de las enzimas, en dirección opuesta.

Del oxígeno, en lo que se conoce como Cadena transportadora de e-. Estos e- están en una posición tal que siguen un curso zigzagueante, en la membrana interna, atravesándola tres veces en el curso de su pasaje desde el NADH (1er aceptor de H<sup>+</sup>) hasta el oxígeno.

Cada vez que 2 e- viajan desde el interior al exterior de la membrana interna, recogen 10 H<sup>+</sup> de la matriz mitocondrial y los descargan en el espacio intermembrana. Así se genera una concentración diferencial de H<sup>+</sup> entre la matriz y el exterior que representa una energía potencial, que no solo proviene de la diferencia de pH, sino de cargas eléctricas.

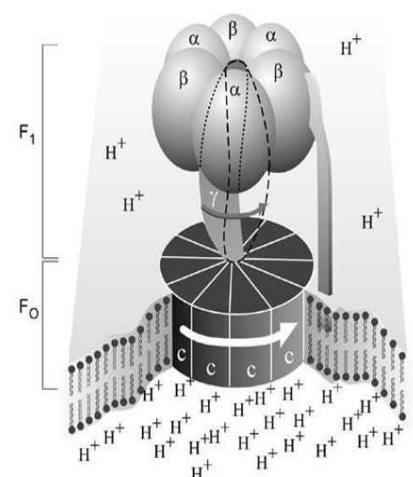
Hay tres grandes complejos transportadores de e- en la membrana interna de la mitocondria; NADH-CoQ reductasa, CoQH<sub>2</sub>-cit c reductasa y Citocromo oxidasa. En estos sitios se produce la traslocación de H<sup>+</sup> desde la matriz de la mitocondria al espacio intermembrana. Como la membrana interna es impermeable prácticamente a todas las partículas iónicas, no pueden entrar iones con carga (+) a la matriz para neutralizar la pérdida de H<sup>+</sup>, ni pueden salir iones (-). Esta energía potencial está asociada a un complejo enzimático de ATPsintasa, que proporciona un canal de paso para los H<sup>+</sup> que siguen el gradiente electroquímico desde afuera hacia la matriz. La energía liberada propulsa la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi. Es casi seguro que se necesitan 4 H<sup>+</sup> para sintetizar 1

ATP.

Esta energía también se aplica en otros procesos de sistemas vivos, por ej, proporciona la energía para la rotación del flagelo bacteriano, interviene en la fotosíntesis para formar ATP a partir de la energía que los e- reciben del sol. Puede emplearse para el transporte de sustancias, como propulsor: fosfato, ácido pirúvico

En la membrana del tilacoide es la Plastoquinona la responsable de traslocar los H<sup>+</sup> desde la matriz del cloroplasto hacia el interior del tilacoide, generando el gradiente de pH y electroquímico

La enzima de membrana ATPsintasa tiene un diámetro de 10 nm, trabaja con un grado de efectividad cerca al 100 % y está formada por dos complejos principales. Uno anclado a la membrana mitocondrial interna o al tilacoide, llamada F<sub>0</sub> (CF<sub>0</sub> en caso de los tilacoide) y



otro que sobresale por la cara interna de la estructura llamada F<sub>1</sub> (CF<sub>1</sub> en caso de los tilacoides).

El componente F<sub>0</sub> es el motor impulsado por protones. Es conocido como la fracción sensible a la oligomicina, está formado por las subunidades a, b<sub>2</sub> y c<sub>10-14</sub>. Las subunidades c forman el "anillo c", que rota en sentido horario en respuesta al flujo de H<sup>+</sup> por el complejo. Las dos proteínas b inmovilizan el segundo complejo F<sub>1</sub>, que está orientada hacia la matriz mitocondrial. Por interacciones electrostáticas, se asocia a F<sub>1</sub> a F<sub>o</sub>.

F<sub>1</sub> está formada por las subunidades  $\alpha_3$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . La parte principal del complejo F<sub>1</sub> está

Formado por tres dímeros  $\alpha\beta$ , esta unidad

La actividad catalítica de este hexamero está localizada en las subunidades  $\beta$ . Las subunidades  $\gamma$  y  $\epsilon$  están unidas al anillo  $c$  y giran con él. Cada rotación de  $120^\circ$  de la subunidad  $\gamma$  induce la aparición de cambios de conformación en los centros catalíticos de las unidades  $\beta$  de los dímeros  $\alpha\beta$ , provocando la alteración de los centros de fijación de los nucleótidos situado en  $\beta$ . El hexamero  $\alpha_3$  y  $\beta_3$  finalmente libera el ATP.

La subunidad  $F_0$  consiste de once subunidades diferentes al  $\gamma$  y  $c$ 10, estas subunidades forman un canal de protones central y finalmente la subunidad  $b_2$ OSCP1 (Oligomicina Sensitiva Conferían Proteína) enlaza las unidades  $F_1$  y  $F_0$ .

## **2.4. Organelos involucrados en el metabolismo celular**

### **ENDOCITOSIS Y EXOCITOSIS**

Son mecanismos de transporte de grandes moléculas, que no pueden atravesar la membrana plasmática, por lo tanto son transportadas en vesículas a través de la misma, con gasto directo de energía.

**ENDOCITOSIS-** Es el proceso por el cual la célula es capaz de tomar partículas del medio externo e incorporarlas a la célula. Se denomina pinocitosis cuando son fluidas las partículas y de menor tamaño y fagocitosis cuando son sólidas y de mayor tamaño. La pinocitosis atrapa sustancias de forma indiscriminada (macrófagos, neutrófilos), mientras que la endocitosis que está mediada por receptores sólo incluye a aquellas moléculas que se unen a dicho receptor, es decir, es un tipo de endocitosis muy selectivo (proteínas plasmáticas, hormonas, virus, toxinas, inmunoglobulinas, transferina).

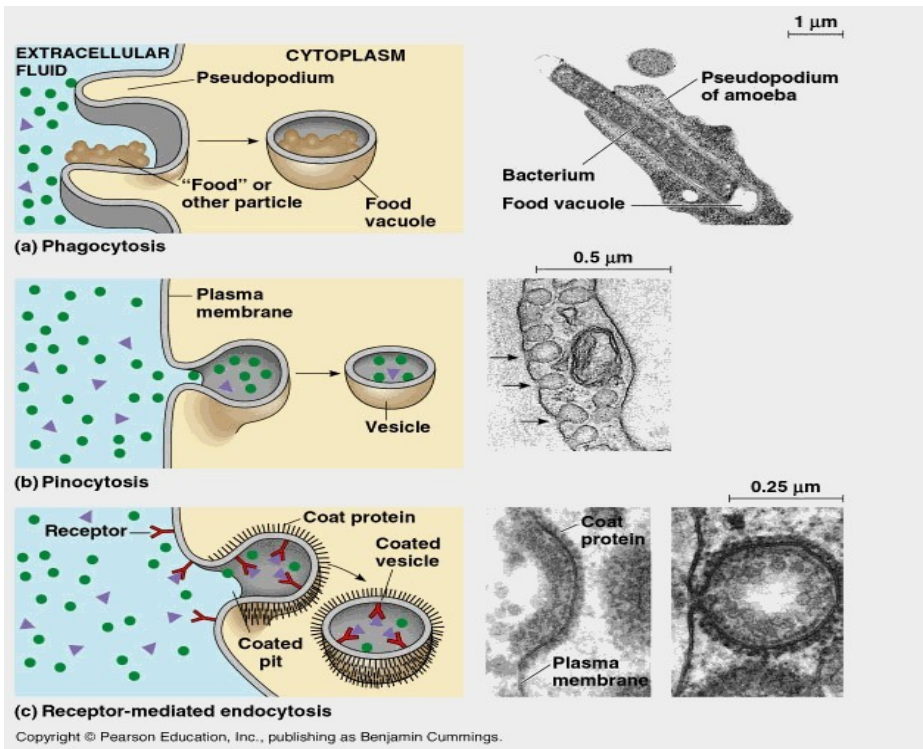
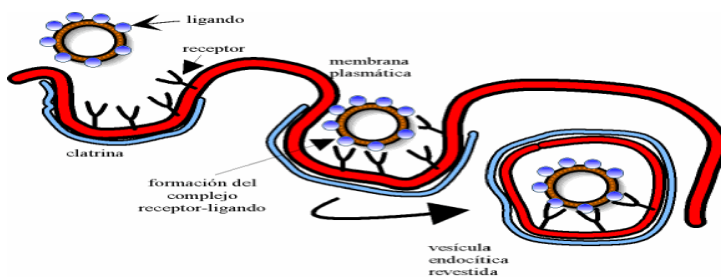


Fig. 22: Mecanismos de endocitosis.

Cuando el receptor se une a su ligando se forma un complejo, que tiende a acumularse en las depresiones de la membrana llamadas hoyos o fositas recubiertas. La cola citoplasmática del receptor interactúa con una proteína celular, denominada clatrina, quien la recubre por dentro. Este complejo es el que inicia la invaginación de la membrana y, por lo tanto la internalización del ligando, contando con quinasas GTP-dependientes.

Una vez formada la vesícula, la proteína clatrina se desprende (proceso que depende de ATP) y se forma un Endosoma. Hay distintos tipos de endosomas y sus funciones principales son la de regenerar receptores de membrana y procesar al ligando.



La endocitosis puede llegar a incorporar al interior celular un importante porcentaje de membrana plasmática, por ej.

Un macrófago fagocita de su

Fig. 23: Detalle de la endocitosis mediada por receptor.

Membrana en 1 minuto. Se postula que hay un ciclo endocítico- exocítico para regenerar nuevamente la membrana.

**EXOCITOSIS-** Es el mecanismo mediante el cual macromoléculas contenidas en vesículas citoplasmáticas son transportadas desde el interior al exterior celular. La exocitosis constitutiva se produce en todas las células y se encarga de liberar moléculas que van a formar parte de la matriz extracelular (glucoproteínas) o bien sirven para regenerar la propia membrana celular. Es un proceso constante de producción, desplazamiento y fusión, con diferente intensidad de tráfico según el estado fisiológico de la célula. La exocitosis regulada se produce sólo en aquellas células especializadas en la secreción, como por ejemplo las productoras de hormonas, las neuronas, las células del epitelio digestivo y las glándulas

Las vesículas que llevan proteínas del aparato Golgi a la superficie de la célula usarán proteínas como motor y una pista de citoesqueleto para ponerse cerca de su objetivo antes de ligarse a él. Tanto la actina como los citoesqueletos basados en microtúbulos están implicados en estos procesos, junto con varias proteínas motoras. La direccionalidad del camino de estas vesículas está determinada por la orientación del citoesqueleto, el cual, mediante la intervención de las proteínas motoras, las transporta hasta su lugar de fusión apropiado.

Las moléculas que no tienen una señal específica serán empaquetadas en vesículas de exocitosis constitutiva. En el caso de las vesículas de secreción regulada se forman inicialmente pequeñas vesículas que una vez en el citosol se fusionan entre sí para formar otras más grandes que permanecen en el interior celular hasta que llega una señal que permite la fusión con la membrana plasmática.

Es fundamental el aumento de la concentración de  $Ca^{+2}$  citosólico para que el proceso se inicie. Por un lado se propone que el  $Ca^{+2}$  elimina el anclaje de la vesícula exocítica al citoesqueleto. Por otro lado se propone que el  $Ca^{+2}$  activa proteínas (fodrina, gelsolina, nexina) que fijan la vesícula a la membrana plasmática, movilizan los fosfolípidos y generan el poro

## MEMBRANAS ELECTRICAMENTE ACTIVAS

Los fenómenos eléctricos en los tejidos vivos pueden detectarse colocando dos electrodos en el tejido para medir el campo potencial originado por las corrientes eléctricas que fluyen a través de los líquidos extracelulares. Como estas corrientes se originan a través de las membranas, tales medidas se realizan comparando el potencial eléctrico (voltaje) de un lado y de otro de la membrana. La diferencia entre ambos resultados es la Diferencia de Potencial y se denomina normalmente Potencial de membrana.

Este potencial de membrana se mide en milivoltios -mV- y en todas las células es (-) en estado de reposo –Potencial de reposo- Cuando se eliminan cargas (+) del interior de la célula, el interior negativo de la célula se hace todavía más (-) y se dice que la célula se Hiperpolariza. Por el contrario, si se añaden cargas (+) a la superficie interna de la

membrana celular, la diferencia de potencial disminuirá y entonces se dice que la célula se Despolariza, el potencial intracelular se hace menos (-).

La membrana de las células excitables, tales como las neuronas y células musculares, tienen un potencial umbral, más allá del cual, la membrana producirá una fuerte respuesta activa, el Potencial de Acción (PA). Este PA es causado por la activación de los canales de membrana permeables al  $\text{Na}^+$ . Estos canales tienen la propiedad de ser activados (abiertos) por la reducción de la diferencia de potencial de membrana despolarización. La abertura de los canales de  $\text{Na}^+$  en respuesta a una despolarización y el flujo de iones  $\text{Na}^+$  hacia el interior, proporciona un ej. Excitación de la membrana.



Los canales de  $\text{Na}^+$  abiertos se inactivan (cierran) y el PA disminuye progresivamente hasta retomar al potencial de reposo. El retorno al potencial de reposo se ve acelerado por la apertura de canales de  $\text{K}^+$  que permiten una rápida difusión de  $\text{K}^+$  hacia afuera. Para completar la repolarización, el número de iones de  $\text{K}^+$  que tienen que salir de la célula iguala al número de iones  $\text{Na}^+$  que entraron inicialmente, restaurando el potencial de reposo.

La inactivación del ion  $\text{Na}^+$  y la elevada conductancia para el  $\text{K}^+$  durante varios miliseg. Después del PA, producen una excitabilidad deprimida característica de los periodos refractarios. En estos no puede activarse un número suficiente de canales de  $\text{Na}^+$  como para producir suficiente corriente de entrada, capaz de superar el flujo de salida de  $\text{K}^+$ .

Es entonces la fosfocreatina (CP) reacciona ante la presencia de la enzima CPK y libera su fosfato, donándolo a la molécula de ADP, la cual se convierte nuevamente en ATP, y queda lista para un nuevo ciclo en el que esa misma cabeza de miosina contribuirá a la contracción de un músculo. Por su parte, la CPK ya utilizada, se va al torrente sanguíneo, de donde luego será eliminada

## UNIDAD III

### FUNDAMENTOS DE BIOLOGIA: NÚCLEO CELULAR

3.1. Núcleo: membrana nuclear, organización interna, nucléolo.

El núcleo es la estructura más destacada de la célula eucarionte, tanto por su morfología como por sus funciones. Su tamaño es variable (5 a 10  $\mu\text{m}$ ) al igual que su ubicación siendo en la mayoría de los tipos celulares central.

El núcleo tiene tres funciones primarias, todas ellas relacionadas con su contenido de ADN. Ellas son:

1. Almacenar la información genética en el ADN.
2. Recuperar la información almacenada en el ADN en la forma de ARN.
3. Ejecutar, dirigir y regular las actividades citoplasmáticas, a través del producto de la expresión de los genes: las proteínas.

En el núcleo se localizan los procesos a través de los cuales se llevan a cabo dichas funciones. Estos procesos son:

1. La duplicación del ADN y su ensamblado con proteínas (histonas) para formar la cromatina.
2. La transcripción de los genes a ARN y el procesamiento de éstos a sus formas maduras, muchas de las cuales son transportadas al citoplasma para su traducción y
3. La regulación de la expresión genética.

#### ESTRUCTURA DEL NÚCLEO

El núcleo está rodeado por la envoltura nuclear, una doble membrana interrumpida por numerosos poros nucleares. Los poros actúan como una compuerta selectiva a través de la cual ciertas proteínas ingresan desde el citoplasma, como también permiten la salida de los distintos ARN y sus proteínas asociadas.

La envoltura nuclear es sostenida desde el exterior por una red de filamentos intermedios dependientes del citoesqueleto, mientras que la lámina nuclear, la cual se localiza adyacente a la superficie interna de la envoltura nuclear, provee soporte interno.

El núcleo también tiene un nucleoplasma, en el cual están disueltos sus solutos y un esqueleto filamentososo, la matriz nuclear la cual provee soporte a los cromosomas y a los grandes complejos proteicos que intervienen en la replicación y transcripción del ADN.

Los cromosomas aparecen ocupando lugares específicos. Los genes que codifican productos relacionados, aunque estén localizados en diferentes cromosomas, pueden estar ubicados próximos en el núcleo interfásico. Por ejemplo, los cromosomas humanos 13, 14, 15, 21 y 22 poseen un gran número de genes que codifican para ARNr. Dichos cromosomas están agrupados de tal forma que los genes de los ARNr están todos juntos y confinados en el nucléolo, el lugar donde se sintetizan, procesan y ensamblan los ARNr. Esta separación física asegura que los ARNr puedan ser eficientemente ensamblados dentro de las subunidades ribosomales.

En el núcleo, los genes transcripcionalmente activos tienden a estar separados de los inactivos. Los activos se encuentran ubicados centralmente, mientras que los silentes están confinados próximos a la envoltura nuclear.

Tan pronto como las células entran en mitosis o meiosis, los fragmentos de la matriz nuclear dirigen la condensación de los cromosomas, constituyéndose en la parte central de los mismos.

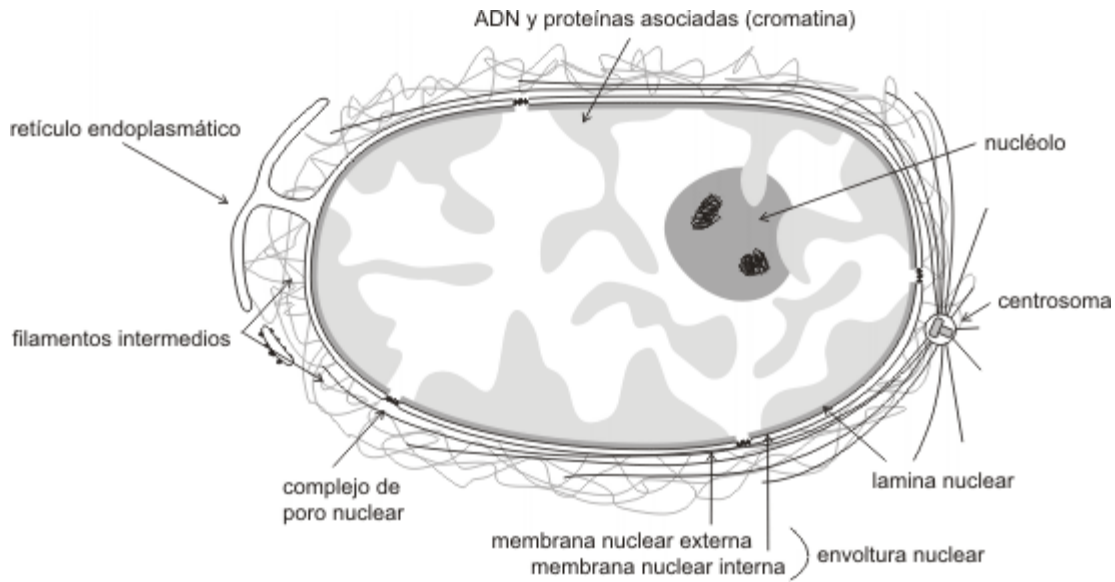


Fig. 10.1 - Esquema de un núcleo interfásico

### LA ENVOLTURA NUCLEAR

La envoltura está formada por dos membranas concéntricas interrumpidas por poros nucleares y por la lámina nuclear.

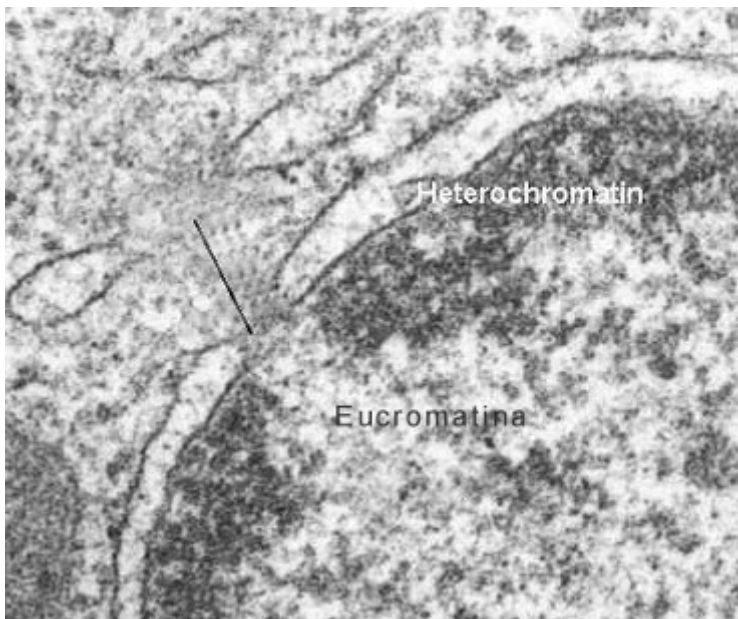


Fig. 10.2- Microfotografía electrónica de la envoltura nuclear

Las membranas delimitan un espacio de 10 a 50 nm, el espacio o cisterna perinuclear. La membrana externa en contacto con el citoplasma tiene ribosomas adheridos, que sintetizan las proteínas que se vuelcan al espacio perinuclear. El espacio perinuclear se continúa con el REG.

La membrana interna posee proteínas integrales que le son propias, que se unen a la lámina nuclear y a los cromosomas.

La lámina nuclear, capa fibrosa de 10 a 15 nm en la que apoya la membrana interna, está formada por proteínas del tipo de los filamentos intermedios, polímeros de lámina o lamina nuclear. Ellas se unen a las proteínas integrales de membrana.

La fosforilación de las laminas provoca el desensamble de la lámina nuclear causando la ruptura de la envoltura al inicio de la división celular.

La lámina nuclear confiere estabilidad mecánica a la envoltura nuclear. Además, al interactuar con la cromatina participa en la determinación de la organización tridimensional del núcleo interfásico.

Si bien la formación de la lámina no se requiere durante los pasos iniciales, la organización de la envoltura es indispensable para el crecimiento posterior y el mantenimiento de su integridad. Las láminas se incorporan luego que la cisterna perinuclear rodea al ADN y se inicia el transporte entre el núcleo y el citoplasma. (Fig. 10.3)

La envoltura nuclear es un derivado del sistema de endomembranas, siendo esto evidente al inicio de la división celular, cuando la envoltura se desorganiza y pasa a formar parte del sistema de cisternas y vesículas del retículo endoplásmico.

La aparición de la envoltura nuclear permitió que los eucariontes aislaran los procesos genéticos principales, como la autoduplicación del ADN o la síntesis de ARN. Además esto posibilitó que el ARNm se modifique dentro del núcleo antes de ser traducido en los ribosomas. Estas modificaciones no ocurren en los procariontes, ya que a medida que la ARN polimerasa sintetiza el ARN, simultáneamente el extremo 5' se une al ribosoma y comienza la traducción.

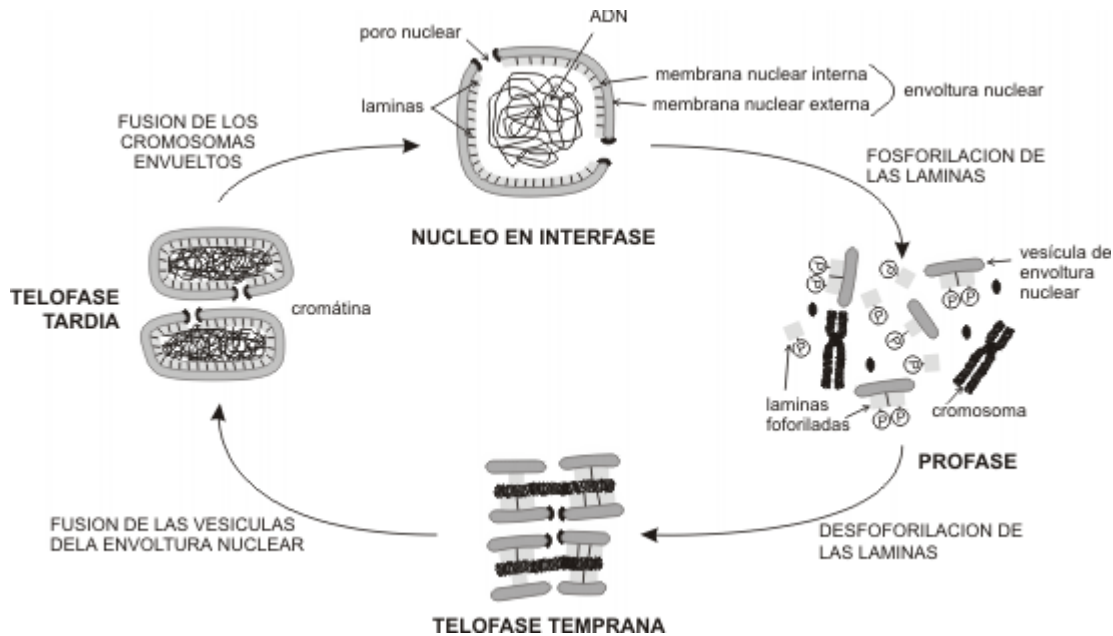


Fig. 10.3 - Mecanismo de formación y desintegración de la membrana nuclear

### COMPLEJOS DE PORO NUCLEAR

La envoltura nuclear presenta estructuras discoidales llamadas complejos de poro nuclear (CPN)

El número de CPN es variable, incrementándose a medida que aumenta la actividad celular. En una célula de mamífero hay entre 3000 a 4000 complejos de poro. Cada CPN es una estructura macromolecular compleja constituida por un gran número de proteínas de disposición octamérica. Está formado por:

- Ocho columnas proteicas, que forman las paredes laterales del poro.
- Un anillo externo, formado por ocho unidades proteicas.
- Un anillo interno, también con estructura octamérica.
- Proteínas de anclaje que fijan cada columna al espacio perinuclear.
- Proteínas radiales que se proyectan desde las columnas hacia la luz del poro, a manera de diafragma

- Proteínas fibrilares fijas al anillo interno y externo. En la cara nuclear convergen para formar una canastilla o cesta. A lo largo de estas fibrillas se ubican nucleoporinas que intervienen en el transporte de sustancias a través del poro.
- Un poro central o abertura.

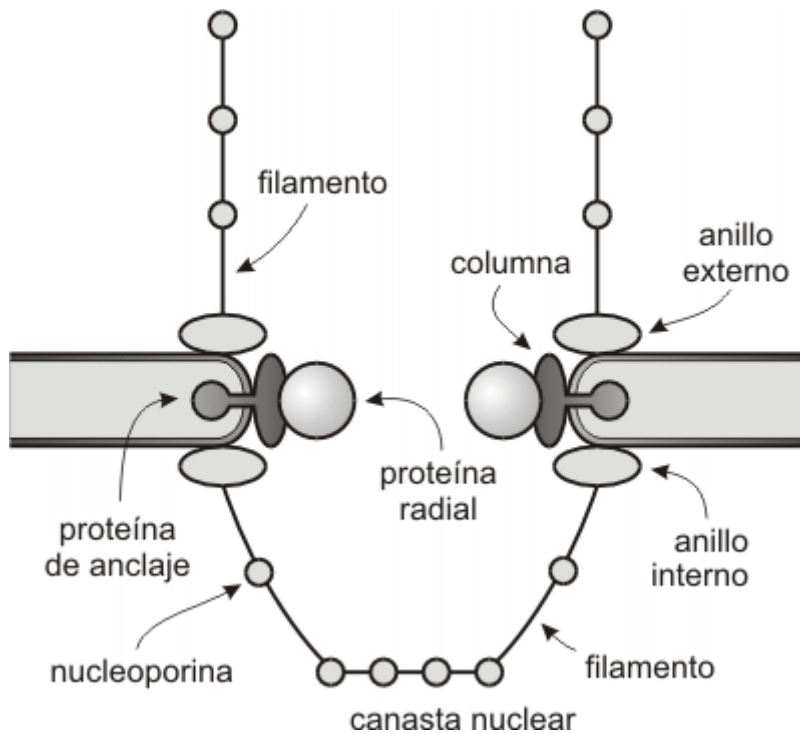


Fig. 10.4 - Esquema del complejo de poro nuclear

La luz de los CPN suele presentarse obturada por las proteínas que circulan a través del poro, como por las carioportinas (Kap) que actúan como eficientes transportadores en el tráfico núcleo/citoplasma.

Los CPN presentan uno o varios canales acuosos a través de los cuales las pequeñas moléculas solubles en agua difunden (transporte no regulado). Las moléculas de mayor peso molecular son transportadas en forma activa, por lo que requieren energía y moléculas transportadoras.

Se importan dentro del núcleo:

- Las proteínas sintetizadas en el citoplasma necesarias para ensamblar los ribosomas.

- Los factores de transcripción requeridos en la activación o inactivación de los genes.
- Los factores de empalme necesarios en el proceso de maduración de los ribosomas.

Las moléculas y macromoléculas ensambladas y exportadas desde el núcleo al citoplasma incluyen:

- Las subunidades ribosomales
- ARNm
- ARN de transferencia
- Factores de transcripción que son devueltos al citoplasma para ser reutilizados.

Los mecanismos implicados en el transporte a través del poro son diferentes al transporte de proteínas en las membranas de otros organelos. Por ejemplo, las proteínas nucleares son transportadas a través del poro manteniendo su conformación plegada, por el contrario las proteínas que no se localizarán en el núcleo se despliegan durante el transporte.

Los complejos de poro nuclear hacen de la envoltura nuclear una barrera selectiva entre el núcleo y el citoplasma. Estos complejos constituyen la principal vía de comunicación entre el compartimiento nuclear y citoplasmático de la célula ante el pesado tráfico molecular. Aun cuando las proteínas pequeñas y otras moléculas viajan a través de los canales periféricos, las proteínas de gran tamaño deben poseer una etiqueta para ingresar por el canal central. Estas proteínas sintetizadas en el citoplasma contienen la señal de localización nuclear (nuclear signal localization, NSL).

Tampoco los ARN pueden salir de núcleo por sí mismos. Ellos salen a través del complejo de poro con una proteína especial que posee una señal nuclear de exportación (nuclear export signal, NES). Ambas NSL y NES consisten en una secuencia corta de aminoácidos, muchos de los cuales tienden a estar ubicados centralmente dentro de la proteína.

Observemos en la Fig. 10.4, como las proyecciones filamentosas desde la cara citosólica del complejo pueden enlazar proteínas, conduciéndolas dentro del poro central. Los filamentos citosólicos, el poro central y la canasta nuclear se proyectan dentro del compartimiento



nuclear. Se cree que la canasta puede ser un área importante de paso para la preparación de las ribonucleoproteínas (RNP) antes de ser exportadas.

Las moléculas de mayor tamaño requieren de una proteína “transbordadora” o carioportina. La superfamilia de carioportinas está integrada por: importinas. Exportinas y transportinas.

## IMPORTACIÓN DE PROTEÍNAS

Las importinas son heterodímeros, formados por dos subunidades, la subunidad-a se une a la NSL de la proteína nuclear permitiendo la unión con la subunidad-b. Esta unión origina una “importina funcional” que lleva unida a la proteína nuclear a ser transportada.

El complejo importina funcional se pone en contacto con los filamentos citosólicos, donde guiado por las nucleoporinas (Nup), llega al poro central. La translocación de complejo importina/carga es regulado por la pequeña RanGTPasa [1], que se une a la subunidad b de la importina. Esta b-importina es la encargada de interactuar con el poro provocando su dilatación y posibilitando el ingreso de la proteína nuclear. La translocación de proteínas es un proceso activo. Cuando el complejo penetra al interior del núcleo, las subunidades de importina se separan y la carga es liberada. La disociación de las subunidades causa entonces un nuevo cambio en su forma, dejando al descubierto la NES de cada subunidad. Otras proteínas en el poro central reconocen la NES y retornan las subunidades al citoplasma.



RNA-binding proteins) reemplazan a las RNP para guiar a los ARNs a sus destinos citosólicos correctos.

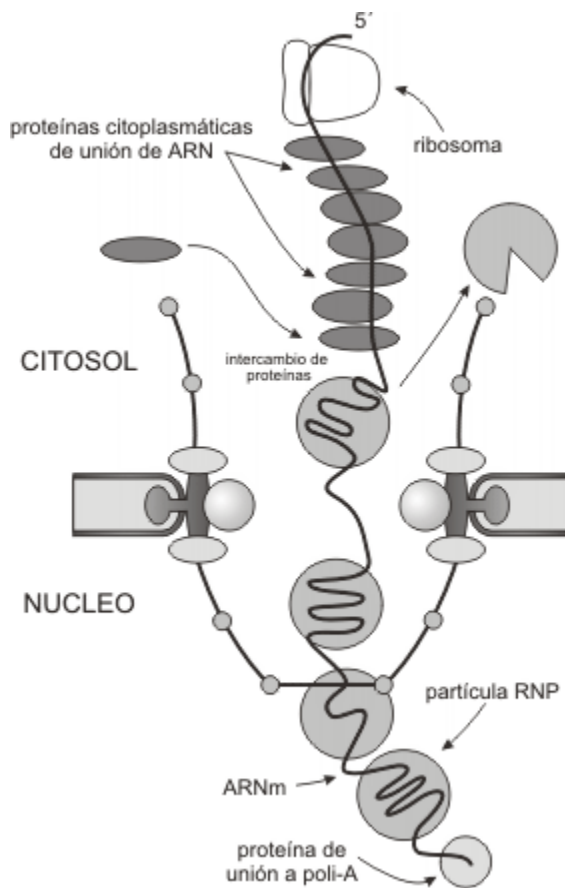


Fig. 10.6 - Modelo de mecanismo de exportación de ARNm a través del CPN

### 3.2. Estructura y replicación del DNA.

#### CROMOSOMAS Y CROMATINA

El núcleo contiene los cromosomas de la célula. Cada cromosoma consiste en una molécula única de ADN con una cantidad equivalente de proteínas. Colectivamente, el ADN con sus proteínas asociadas se denomina cromatina. La mayor parte de las proteínas de la cromatina consisten en copias múltiples de cinco clases de histonas.

Estas proteínas básicas son ricas en residuos de arginina y lisina cargados positivamente. Por esta razón se unen estrechamente con los grupos fosfatos (cargados negativamente) del ADN.

La cromatina también contiene pequeñas cantidades de una amplia variedad de proteínas no histónicas y RNP. La mayoría de ellas son factores de transcripción (por ej., el receptor esteroide), siendo su asociación con el ADN pasajera. Estos factores regulan que parte del ADN será transcrita en ARN.

### NIVELES DE ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA

La observación a través del microscopio óptico de un núcleo interfásico, nos permite distinguir dos tipos de cromatina. La eucromatina o cromatina laxa, de localización central, y la heterocromatina o cromatina densa, en la periferia del núcleo (Fig.10.7). La heterocromatina representa aproximadamente el 10% del total de cromatina y es considerada transcripcionalmente inactiva (Fig. 10.8).

La eucromatina se encontraría al menos en dos estados, la eucromatina accesible, que representa alrededor del 10%, donde se encuentran los genes que se están transcribiendo y la eucromatina poco accesible, más condensada (pero menos que la heterocromatina), donde están los genes que la célula no está transcribiendo.

Si el núcleo celular se incubaba con nucleasas, enzimas que digieren el ADN, las secuencias que primero se digieren son las que portan los genes expresados por la célula, lo que corrobora el menor grado de condensación de la eucromatina.

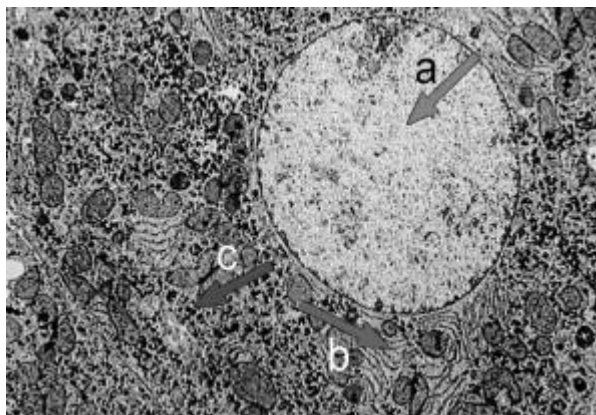


Fig. 10.7 - Microfotografía electrónica del núcleo de un hepatocito. a. euromatina; b. RER

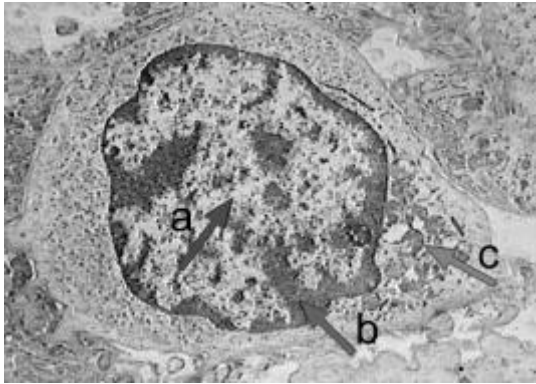
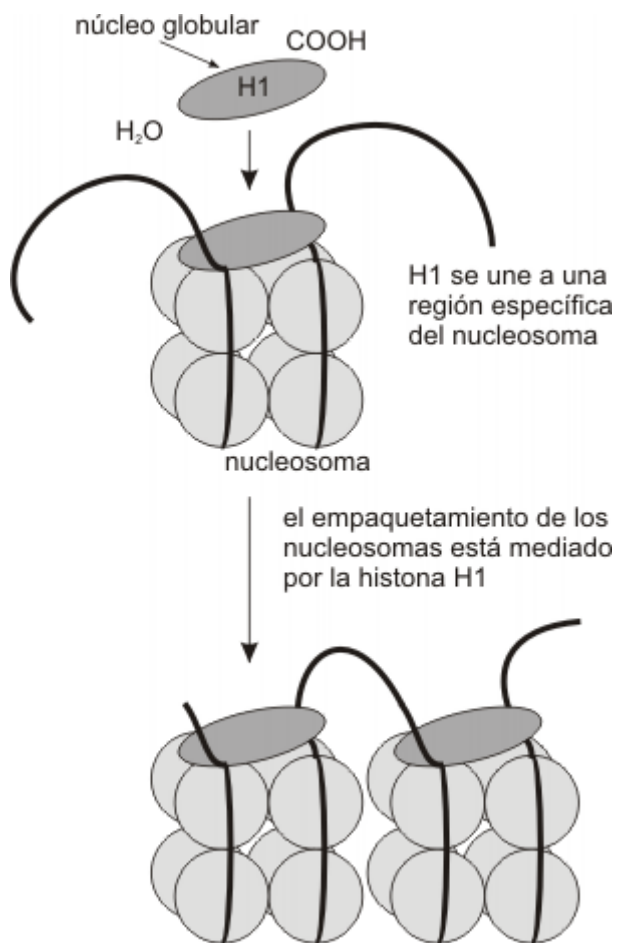


Fig. 10.8 - Microfotografía electrónica del núcleo de un linfocito. a. euromatina.



### Fig. 10.9 - H1 y formación de la fibra de 10 nm

Cuando el cromosoma en interfase se esparce artificialmente sobre agua, tiene la apariencia de un collar de perlas. Las perlas son los nucleosomas, las unidades de enrollamiento de la cromatina. (Fig. 10.10b)

Los nucleosomas están formados por un centro o "core" de histonas. Dicho centro posee dos copias de cada una de las siguientes histonas: H2A; H2B; H3 y H4

Alrededor del centro de histonas, 146 pares de bases del ADN se enrollan en dos vueltas. La unión de las histonas al ADN no depende de una secuencia particular de nucleótidos, sino de la secuencia de aminoácidos de la histona. Las histonas son unas de las moléculas más conservadas durante el transcurso de la evolución. La histona H4 en el ternero difiere de la H4 de la planta de poroto en sólo 2 residuos de aminoácidos de una cadena de 102. Alrededor de 60 pares de bases de ADN unen un nucleosoma con el próximo. Cada región de unión es el ADN espaciador. La quinta histona, la H1, conecta a los nucleosomas y actúa como una banda de goma, manteniéndolos juntos dentro de una misma cuerda enrollada. Esta estructura se conoce como fibra de 10nm, siendo el primer grado del empaquetamiento de la cromatina. (Fig. 10.9)

Los nucleosomas se organizan, a su vez, en fibras de 30nm (solenoide), girando a manera de resorte alrededor de un eje virtual. Esta estructura es mantenida por la interacción de las H1 de nucleosomas cercanos. (Fig. 10.10c)

En el siguiente nivel de empaquetamiento, las fibras de 30 nm se organizan en una serie de bucles o asas superenrolladas (Fig. 10.10d; Fig. 10.11). Estos bucles se estabilizan gracias a la interacción con las proteínas de la matriz nuclear o andamiaje nuclear ("scaffold").

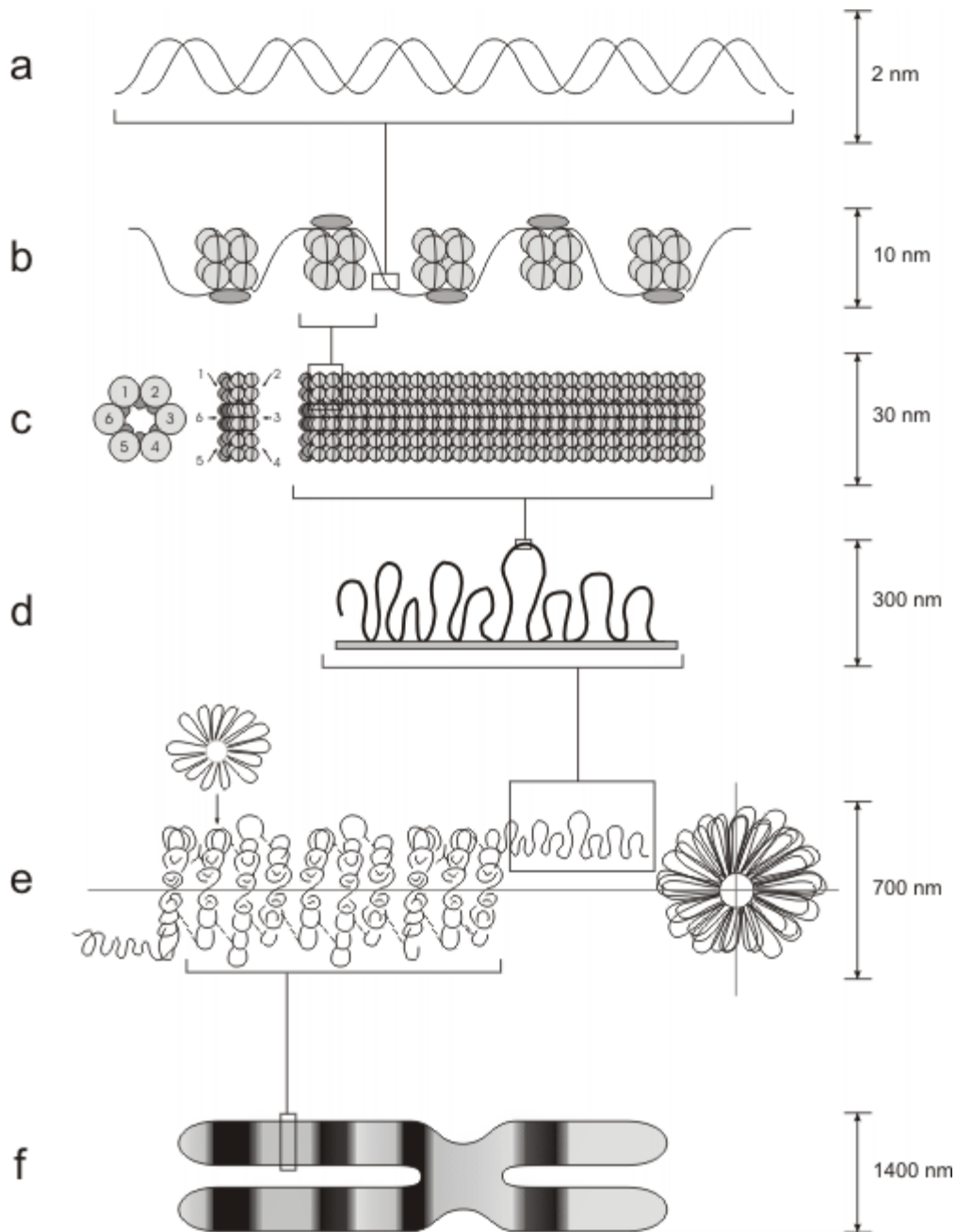


Fig. 10.10 - Modelo de empaquetamiento de la cromatina

Cada bucle de cromatina representa un dominio funcional o unidad de replicación (Fig. 10.10e). Estos dominios contienen alrededor de 100.000 pares de bases, extensión de ADN suficiente para acomodar varios genes de tamaño promedio. Algunos genes, sin embargo, pueden abarcar varios dominios adyacentes de un cromosoma. Cada cromosoma puede tener cien o más dominios. Durante la profase, los cromosomas aparecen en forma más

condensada, alcanzando la cromatina su mayor nivel de condensación en metafase (Fig. 10.10f). La organización de los cromosomas envuelve la fosforilación de la H1 y otras proteínas, lo cual causa el plegamiento y empaquetamiento aún más compacto de la cromatina. El andamiaje o matriz nuclear se convierte en el centro de la estructura del cromosoma, y como la compactación continúa, éste se pliega modo de acordeón.

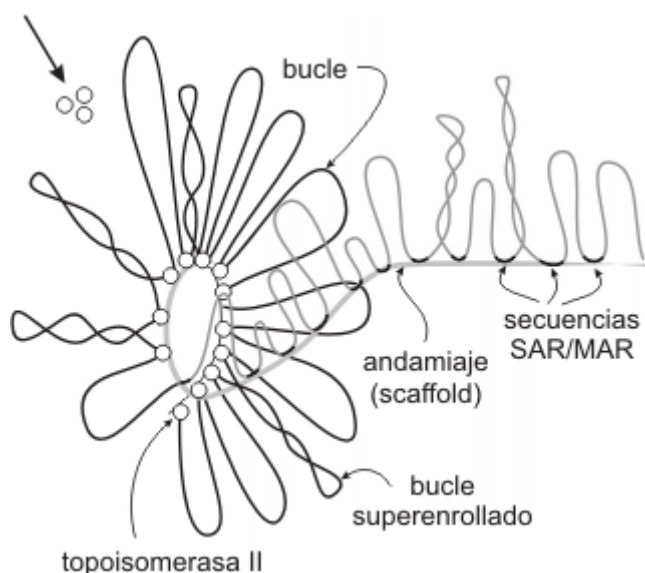


Fig. 10.11- Empaquetamiento de la fibra de 30 nm

El grado de condensación de los dominios de cromatina se mantiene principalmente debido a la asociación con la matriz nuclear y a proteínas asociadas como la topoisomerasa II o girasa, encargada de controlar el grado de superenrollamiento del ADN (Fig. 10.11). La unión entre la cromatina y la matriz se da a nivel de zonas altamente conservadas, denominadas secuencias SAR o MAR (scaffold associated regions/ matrix attachment regions). Las SAR son regiones de varios cientos de pares de bases ricas en residuos de adenina y timina, abundantes en la heterocromatina.

Con coloraciones especiales los cromosomas, revelan diferencias estructurales de importancia funcional. Las bandas oscuras consisten en cromatina altamente condensada, mientras que las bandas claras se corresponden con cromatina más laxa.

El examen de la cromatina en bandas claras y oscuras revela que ambos tipos de cromatina están acomodados en bucles de distintos tamaños y que a su vez se proyectan desde el



andamiaje plegado. El andamiaje está muy plegado en la heterocromatina, y es más lineal en las bandas de eucromatina, formando bucles más amplios. Las histonas de la eucromatina están fuertemente acetiladas. Estos cambios afectarían el grado de empaquetamiento de la eucromatina, haciéndola más accesible para la transcripción de sus genes.

Las características de la hetero y eucromatina son:

Tipo de cromatina	Estado físico	Cambio químico	Tipo de genes	Replicación
Eucromatina	Laxa	Acetilada	Activos	Fase S temprana
Heterocromatina	condensada	Metilada	Silentes	Fase S tardía

Los cromosoma en metafase también poseen un revestimiento de RNP. Dicho revestimiento deriva de los componentes del nucléolo. Estos cromosomas se constituyen en el vehículo para dividir el material nucleolar entre las futuras células hijas. El empaquetamiento de la cromatina permite confinar al ADN dentro del núcleo. La molécula de ADN de un cromosoma humano contiene  $50 \times 10^6$  pares de nucleótidos en el cromosoma más pequeño (1.7 cm con la molécula extendida) a  $250 \times 10^6$  pares de nucleótidos en el más largo (8.5 cm). Midiendo extremo con extremo el total de cromosomas de una célula humana diploide, el ADN se extiende más de 2 metros. El empaquetamiento del ADN en forma de cromatina, no solamente le permite entrar dentro de los límites del núcleo, sino también lo protege del ataque de las nucleasas.

### 3.3. Código genético, síntesis de RNA y proteínas

#### EL CROMOSOMA EUCARIOTA

Cada cromosoma eucariota consiste en una molécula simple de ADN de alrededor de 150 millones de pares de nucleótidos.

La molécula de ADN en el cromosoma eucariota es lineal, por lo tanto posee dos extremos (en contraste con el cromosoma bacteriano que es circular).

La molécula de ADN de un cromosoma típico eucariota contiene:

- Un conjunto lineal de genes que codifican para ARN y proteínas interrumpido por
- Muchas secuencias de ADN no codificante.

El ADN no codificante incluye:

- Secuencias de aproximadamente 170 nucleótidos de ADN satélite, repetidas miles de veces, que corresponden al centrómero.
- Secuencias repetitivas en los extremos del cromosoma llamadas telómeros.
- Múltiples secuencias señalizadoras altamente conservadas, denominadas origen de replicación (ORI), necesarias para que se realice la duplicación del ADN en un tiempo breve.

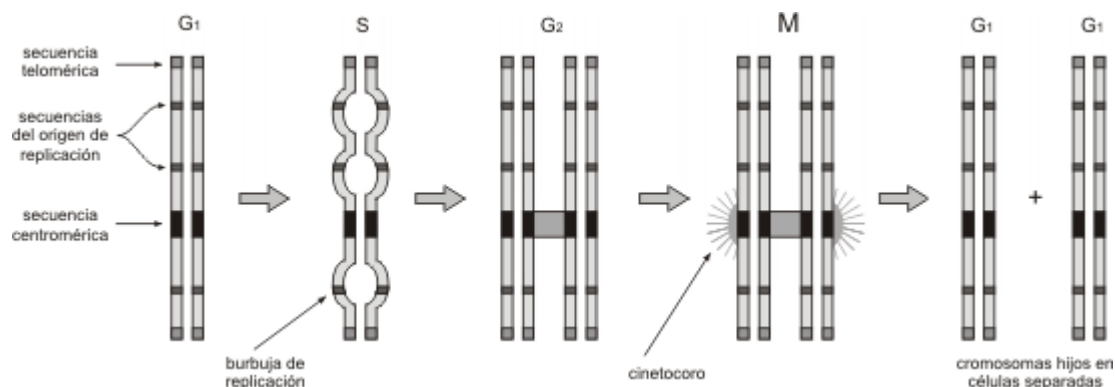


Fig. 10.12- Secuencias de un cromosoma eucariota estable en las diferentes etapas del ciclo celular

El centrómero es una constricción primaria localizada centralmente o hacia los extremos de cada cromosoma.

El ADN centromérico como ya mencionamos es altamente repetitivo y se encuentra siempre condensado siendo parte de la heterocromatina.

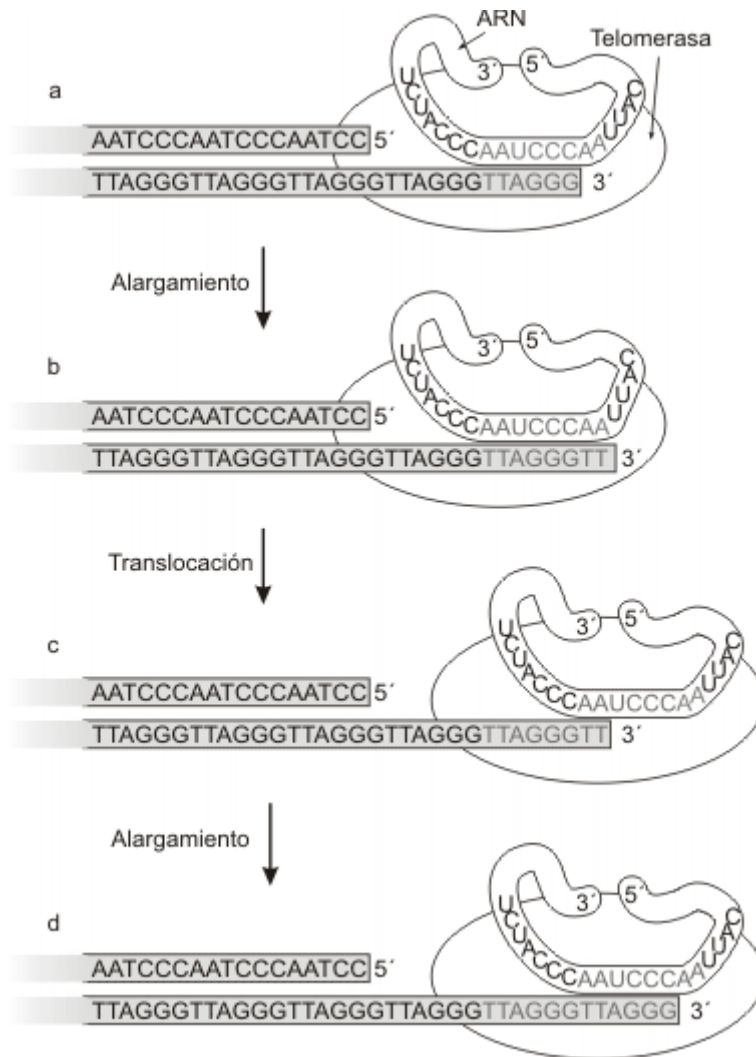


Fig. 10.13- Síntesis de telómeros por la telomerasa. a) La telomerasa se une al telomero; b) La telomerasa alarga los extremos de la cadena 3'; c) La telomerasa avanza; d) La ADN polimerasa sintetiza la cadena retrasada.

Los telómeros son cruciales en la vida de la célula. Ellos son necesarios para la duplicación completa del cromosoma, los protegen de las nucleasas, evitan que los extremos del cromosoma se fusionen entre sí y facilitan la interacción del cromosoma con la envoltura nuclear.

Los telómeros de las células humanas contienen la secuencia 5'TTAGGG3, que se repite aproximadamente 2000 veces.

5'.....TTAGGG TTAGGG TTAGGG TTAGGG TTAGGG TTAGGG..... 3'

3'.....AATCCC AATCCC AATCCC AATCCC A..... 5'

La cadena rica en guanabina corre en dirección 5' a 3', extendiéndose 12 a 15 nucleótidos más allá de la cadena rica en citosina, formando un apéndice en una de la cadena en cada extremo del cromosoma. Este desnivel se mantiene de generación en generación por medio de una enzima especial, la telomerasa, que agrega nuevas unidades al extremo 3' de la cadena rica en guanosina (Fig. 11.13).

La telomerasa es una ribonucleoproteína, la cual provee un molde de AAUCCC que guía la inserción de la secuencia TTAGGG. Entonces la telomerasa es una retrotranscriptasa, sintetiza ADN a partir de un molde de ARN.

Las células con telomerasa activa pueden compensar el acortamiento de los telómeros durante la duplicación del ADN.

La telomerasa activa se encuentra solamente en:

- Las células de la línea germinal, incluyendo células troncales embrionarias
- Eucariotas unicelulares
- Células cancerosas

Los cromosomas se diferencian por la ubicación del centrómero

Durante la mayor parte de la vida de la célula, los cromosomas son demasiado largos y tenues para ser vistos bajo un microscopio.

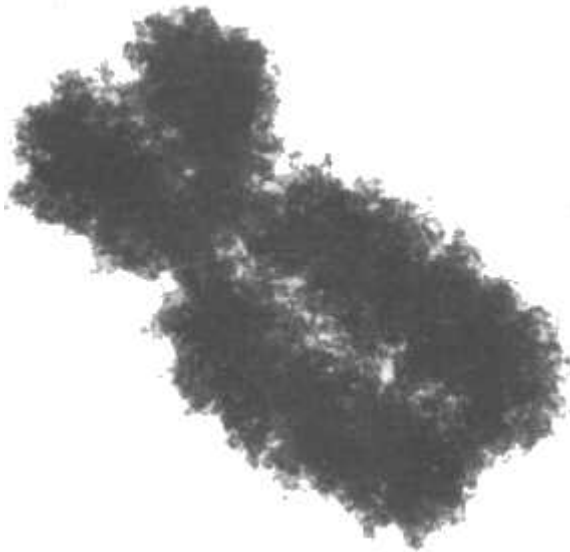


Fig. 10.14- Microfotografía electrónica de un cromosoma metafásico

Antes de que una célula se divida, cada cromosoma se duplica (durante la fase S del ciclo celular).

Al inicio de la división celular, los cromosomas duplicados se condensan en estructuras que pueden teñirse con facilidad (por ello denominadas cromosomas), pudiéndose observar bajo el MO.

La condensación es tal que el cromosoma es aproximadamente 10.000 veces más corto que la molécula de ADN que contiene. A primera vista, los cromosomas duplicados se mantienen juntos por el centrómero. Mientras están juntos, es común llamar a cada parte del cromosoma duplicado, cromátida hermana.

Esto no debe confundirnos, cada una de las "cromátidas hermanas" es un cromosoma completo. El cinetocoro es una estructura proteica discoidal que forma parte del centrómero y ayuda a separar las cromátidas hermanas. Es el sitio de unión con los microtúbulos del huso, que contienen los motores de dineína que tiran a los cromosomas en el anafase. Además proveen una plataforma para ensamblar y movilizar las proteínas que construyen el huso.

La posición del centrómero, determina el largo de los brazos del cromosoma; en base a esto se puede clasificar a los cromosomas en:

- Metacéntricos: el centrómero en posición central determina brazos de igual longitud
- Submetacéntricos: un par de brazos es más corto que el otro, pues el centrómero se encuentra alejado del centro.
- Acrocéntricos: el centrómero se halla próximo a uno de los extremos, por lo tanto uno de los brazos es casi inexistente.

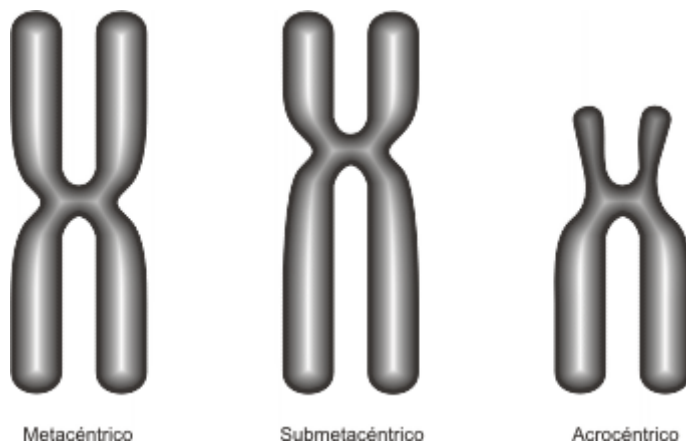


Fig. 10.15- Tipos de cromosomas

Los cromosomas acrocéntricos poseen una masa de cromatina llamada satélite, en el extremo del brazo corto. El satélite se halla aislado del resto del cromosoma por la constricción secundaria. La zona aledaña al satélite de los cromosomas acrocéntricos contribuye a formar el nucléolo (Fig. 10.16)

El más corto de los dos brazos del cromosoma se llama p; el más largo es el brazo q.

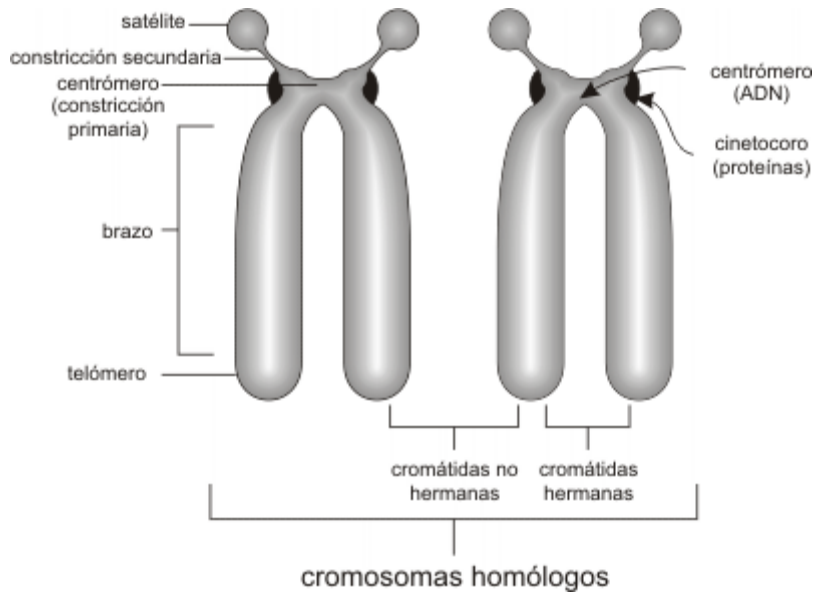


Fig. 10.16- Partes de un cromosoma mitótico.

Todas las especies tienen un número característico de pares de cromosomas homólogos llamado número diploide ( $2n$ ). El número diploide del hombre es 46.

El cariotipo es una representación gráfica o fotográfica de los cromosomas presentes en el núcleo de una sola célula somática de un individuo. Cada miembro del par de cromosomas homólogos proviene de cada uno de los padres del individuo cuyas células examinamos.

El cariotipo de la mujer contiene 23 pares de cromosomas homólogos, 22 pares son autosomas y el par restante, cromosomas sexuales, ambos "X".

El cariotipo del hombre contiene los mismos 22 pares de autosomas y 1 par de cromosomas sexuales, un cromosoma sexual "X" y un cromosoma sexual "Y" (un gen en el cromosoma Y designado SRY es el que pone en marcha el desarrollo de un varón, por lo tanto determina el sexo).

El análisis del cariotipo involucra la comparación de cromosomas por su longitud, la ubicación de los centrómeros y la ubicación y los tamaños de las bandas G.

Durante la mitosis, los 23 pares de cromosomas humanos se condensan y son visibles con un microscopio óptico.

Preparación de un Cariotipo: La preparación de un cariotipo normalmente involucra bloquear las células (glóbulos blancos) durante la mitosis con colchicina y marcar los cromosomas condensados con tinción Giemsa. La tinción marca las regiones de los cromosomas que son ricos en pares de nucleótidos entre A -T produciendo una banda oscura, la banda G. Luego de la tinción, los cromosomas se fotografían, se recortan y se ordenan de acuerdo a su longitud. Los de igual tamaño se aparean según la ubicación de su centrómero.

Una error común es suponer que cada banda representa un sólo gen. En realidad las bandas más pequeñas contienen más de un millón de pares de nucleótidos y potencialmente cientos de genes. Por ejemplo, el tamaño de una banda pequeña es igual a toda la información genética de una bacteria.

El análisis del cariotipo es una de muchas técnicas que nos permiten investigar las miles de enfermedades genéticas que se pueden encontrar en los seres humanos.

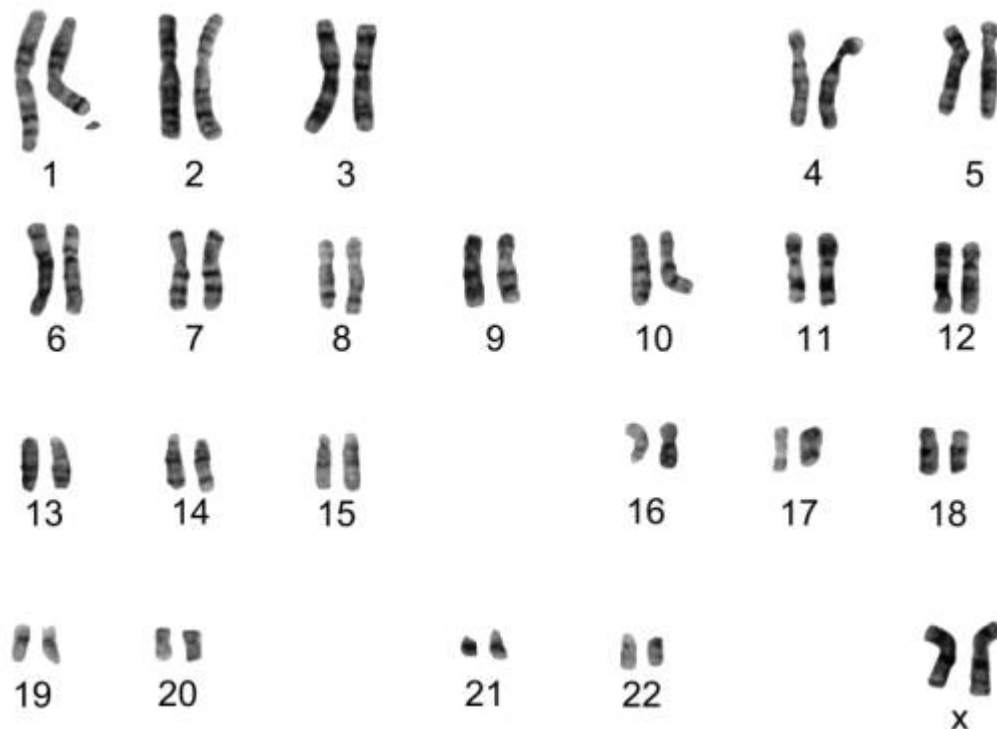


Fig. 10.17 - Cariotipo femenino normal: Los autosomas se ordenan en grupos por tamaño y posición del centrómero.



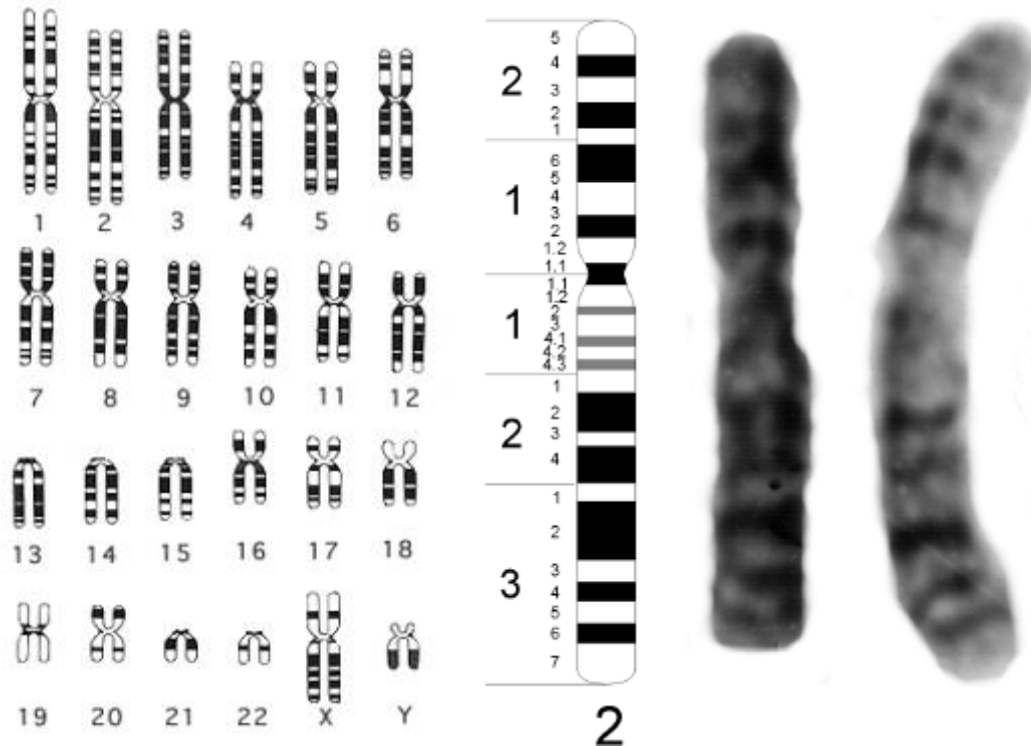


Fig. 10.18 - Mapa estándar (Idiograma) de patrones de bandeo del cromosoma 2. Los números corresponden a las regiones y bandas. A la derecha, idiograma del cariotipo humano masculino.

### El nucléolo

En el nucléolo tiene lugar la formación de subunidades ribosómicas, la síntesis y procesamiento de ARNr y actualmente se considera que desempeña un importante papel en la regulación del ciclo celular. [2]

El nucléolo es un aglomerado de fibras de cromatina de distintos cromosomas. En el hombre, los pares 13,14, 15, 21 y 22, aportan sectores de cromatina que forman el nucléolo. Todos estos cromosomas son acrocéntricos y presentan constricciones secundarias denominadas organizadores nucleolares (NOR), donde están los genes que codifican ARNr (Fig. 10.19).

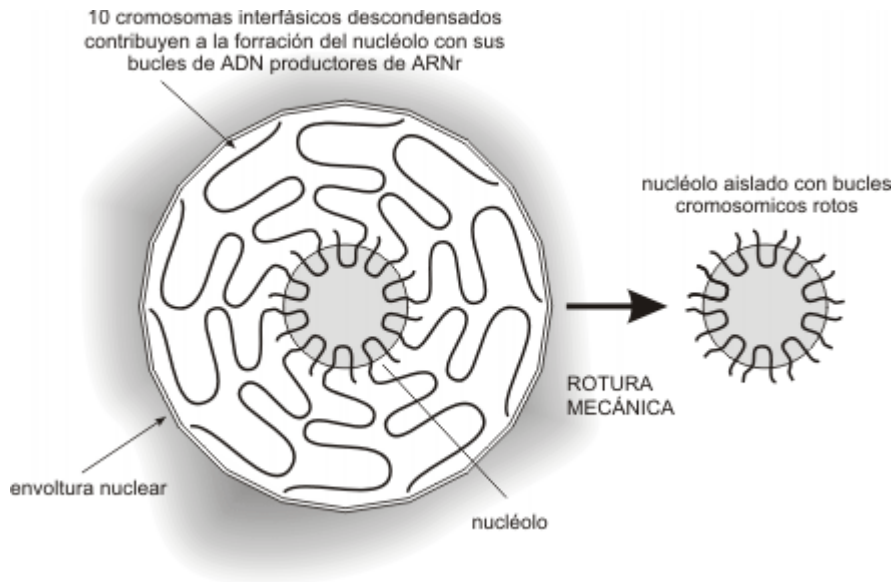


Fig. 10.19 - Esquema de nucléolo indicando los bucles de los 10 cromosomas con los genes para el ARNr

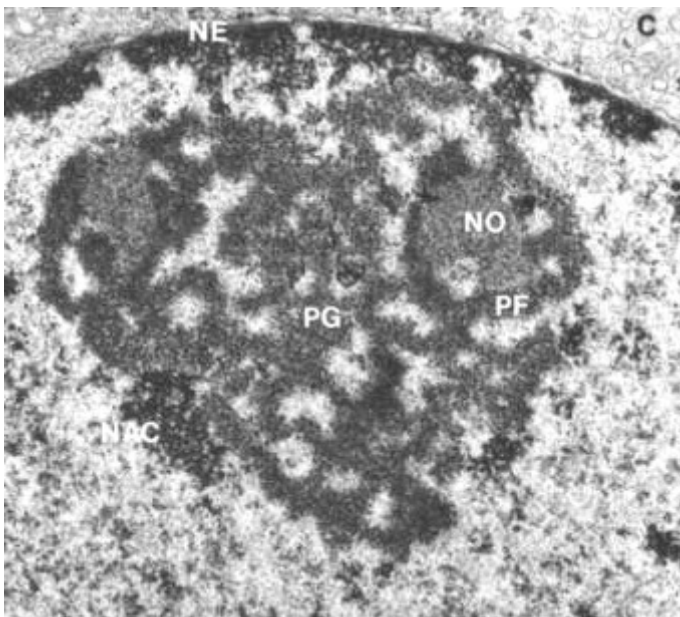


Fig. 10.20 - Microfotografía electrónica del nucléolo. NE, Envoltura nuclear; NO, Organizador nucleolar; PG, Zona granular; PF, Zona fibrilar.

El nucléolo aparece como una estructura simple carente de componente membranoso, en la que diferenciamos dos regiones:

- Una zona fibrilar central, formada por ADN ribosómico y ARNr naciente
- Una zona granular periférica donde los gránulos están formados por las subunidades ribosómicas en proceso de ensamblado (Fig. 10.20).

Los nucléolos, al igual que la envoltura nuclear desaparecen en la mitosis y se reorganizan alrededor de los segmentos de ADNr, que como su nombre lo indica, codifica ARNr. Siendo el ARNr el más abundante dentro de los tipos de ARN, existen múltiples copias del gen que lo codifica. El genoma humano presenta alrededor de 200 copias del gen para ARNr. Estos genes que promedian los 10.000 nucleótidos se localizan en tándem. Cada gen está separado por ADN espaciador y presenta asociado una molécula de ARN polimerasa I. De cada enzima parten perpendicularmente los ARNr nacientes, tomando la apariencia característica de un árbol de navidad. Cada gen produce un transcripto llamado ARNr 45S que será luego procesado

El tamaño del nucleólo varía entre células y en la misma célula según su actividad, pues si bien la velocidad de transcripción puede acelerarse, el ensamblado de las subunidades ribosomales requiere de un tiempo más o menos constante; es por ello que en los nucléolos grandes observamos mayor proporción de componente granular.

## UNIDAD IV

### DIVISIÓN CELULAR

#### 4.1. Gametogénesis masculina y femenina.

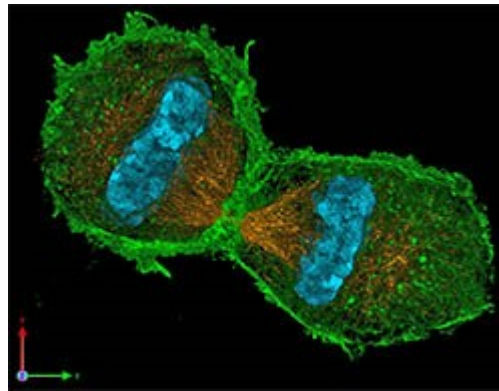


Imagen 3D de una célula de ratón en las etapas finales de la división celular (telofase). (Imagen por Lothar Schermelleh)

A veces, accidentalmente, te muerdes los labios o te raspas la rodilla y en cuestión de días se puede ver que la herida sana. ¿Es magia, o hay otra explicación sobre este proceso?

Cada día, cada hora, cada segundo, uno de los eventos más importantes en la vida está pasando en tu cuerpo - las células se están dividiendo. La capacidad de las células de dividirse en dos células vivas es única en los seres vivos.

#### ¿Por qué se dividen las células?

Las células se dividen por muchas razones. Por ejemplo, cuando te pelas la rodilla, células se dividen para reemplazar las células viejas, muertas o dañadas. Células también se dividen para que los seres vivos puedan crecer. Cuando los organismos crecen, no es porque las células están creciendo. Los organismos crecen porque las células se dividen para producir más y

más células. En los cuerpos humanos, las células se dividen casi dos trillones de veces cada día.

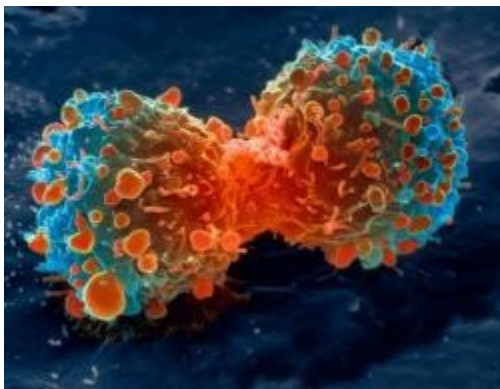
Lapso de tiempo de célula animal (arriba) y la división de célula de bacteria e. coli (abajo) más de 30 horas. (Video por el National Insitute of Genetics)

### **¿Cuántas células se encuentran en tu cuerpo?**

Tú y yo comenzamos como una sola célula, o lo que podríamos llamar célula huevo. Para el tiempo que seas adulto, tendrás trillones de células. Ese número depende del tamaño de la persona, pero los biólogos calculan aproximadamente 37 trillones de células. Sí, trillones con "T".

### **¿Cómo saben las células cuando dividirse?**

En la división celular, la célula que se está dividiendo se llama la célula madre. La célula madre se divide en dos células "hijas". El proceso se repite en lo que se denomina el ciclo celular.



División celular de las células cancerosas del pulmón (imagen de NIH)

Las células regulan su división por comunicarse unos con otros usando señales químicas de las proteínas especiales llamadas ciclinas. Estas señales actúan como interruptores para contar las células cuándo empiezan a dividir y más tarde cuándo dejan de dividir. Es importante que las células se dividen y se puedan cultivar y para sanar las heridas. También es

importante que las células dejen de dividirse en el momento adecuado. Si una célula no puede parar dividiéndose cuando se tiene que parar, puede conducir a una enfermedad llamada cáncer.

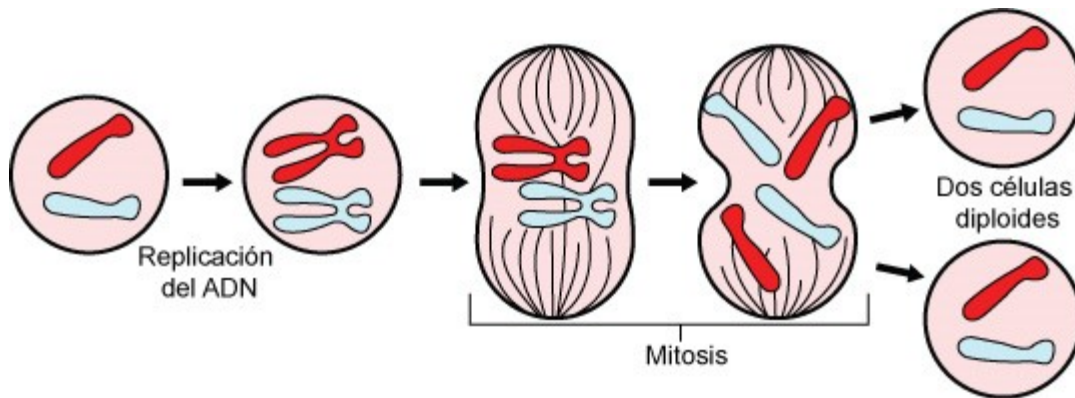
Algunas células, como células de la piel, están dividiéndose constantemente. Necesitamos hacer nuevas células de la piel continuamente para reemplazar las células de la piel que perdemos. ¿Sabías que perdemos 30,000 a 40,000 células muertas de la piel cada minuto? Eso significa que cada día perdemos aproximadamente 50 millones de células. Esto es un montón de células de la piel para reemplazar, división celular en células de la piel es muy importante. Otras células, como los nervios y las células del cerebro, se dividen con menos frecuencia.

Dependiendo del tipo de célula, hay dos maneras en que células se dividen, Mitosis y Meiosis.

### **División celular mitosis**

La mitosis es cómo células somáticas – o células que no se reproducen – se dividen. Las células somáticas conforman la mayoría de los tejidos y órganos de tu cuerpo, incluyendo la piel, músculos, pulmones, intestinos y células ciliadas. Las células reproductivas (como célula huevo) no son células somáticas.

En la mitosis, la cosa importante para recordar es que cada de las células hijas tienen los mismos cromosomas y ADN como la célula madre. Las células hijas de mitosis se denominan células diploides. Las células diploides tienen dos conjuntos completos de cromosomas. Puesto que las células hijas tienen copias exactas del ADN de la célula madre, no hay diversidad genética creada a través de la mitosis en las células sanas normales.



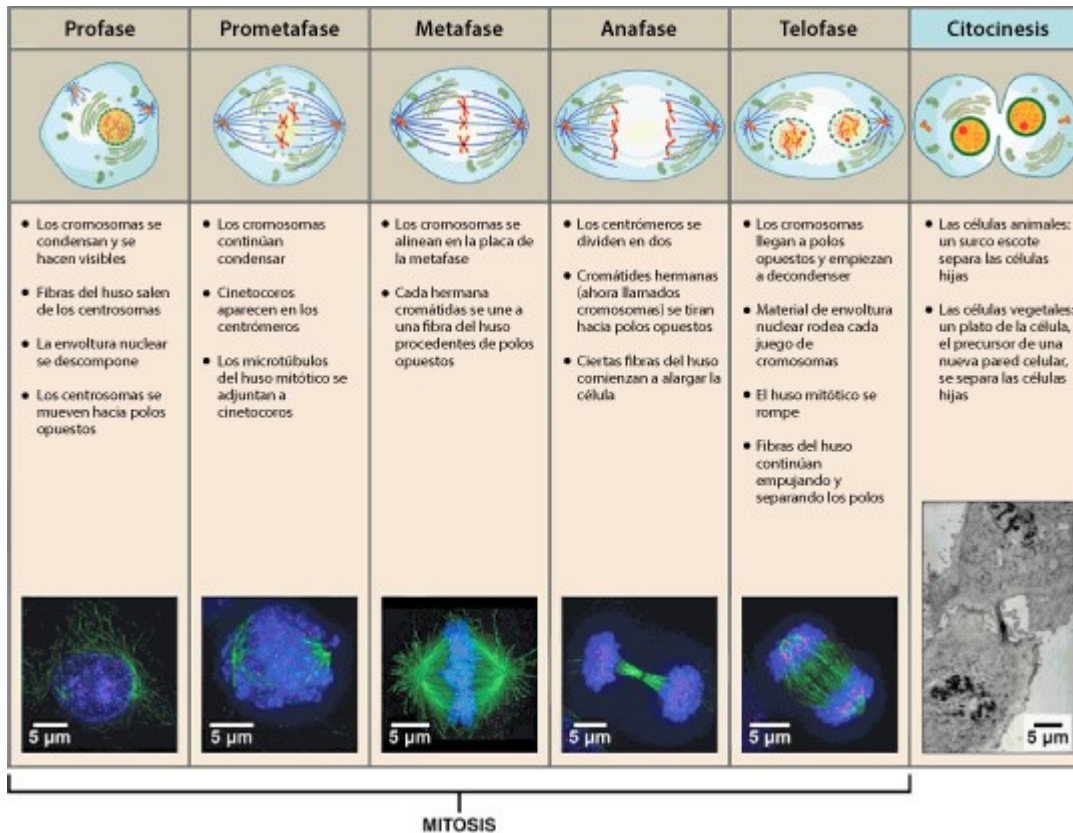
La división celular mitosis crea dos células diploides hijas genéticamente idénticos. Aquí se muestran los pasos principales de la mitosis. (Imagen por Mysid de Science Primer y National Center for Biotechnology Information)

### El ciclo celular mitosis

Antes de que una célula comienza a dividirse, está en la "interfase". Parece que las células deben de estar dividiéndose constantemente (recuerde que hay 2 trillones de divisiones celulares en tu cuerpo todos los días), pero en realidad cada célula pasa la mayor parte de su tiempo en la interfase. Interfase es el periodo cuando una célula se está preparando para dividirse y comenzar el ciclo celular. Durante este tiempo, las células reúnen los nutrientes y la energía. La célula madre también está haciendo una copia de su ADN para compartir igualmente entre las dos células hijas.

El proceso de división mitosis tiene varios pasos o fases del ciclo celular—interfase, profase, Prometáfase, metafase, anafase, telofase y citocinesis— para crear las nuevas células diploides con éxito.





El ciclo de mitosis celular incluye varias fases que resultan en dos nuevas células hijas diploides. Cada fase es resaltada aquí y demostrada por microscopía ligera con fluorescencia. Haz clic en la imagen para obtener más información sobre cada fase. (Imagen de OpenStax College con modificaciones por Mariana Ruiz Villareal, Roy van Heesheen, y the Wadsworth Center.)

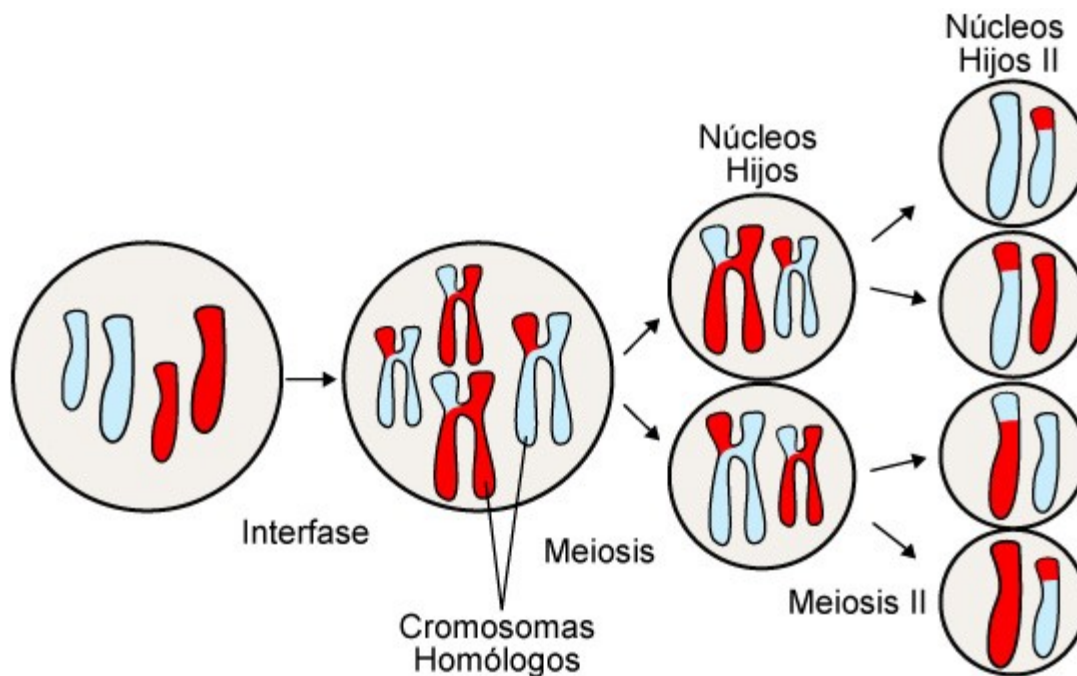
Cuando una célula se divide durante la mitosis, algunos organelos se dividen entre las dos células hijas. Por ejemplo, las mitocondrias son capaces de crecer y dividirse durante la interfase, así cada célula hija tiene suficientes mitocondrias. El aparato de Golgi, sin embargo, se descompone antes de mitosis y se vuelve a montar en cada una de las nuevas células hijas. Muchos de los detalles sobre lo que sucede a los organelos antes, durante y después de la célula división están investigando actualmente.



## División celular de la meiosis

La meiosis es la otra forma principal que se dividen células. La meiosis es la división celular que crea células del sexo, como óvulos femeninos o células de la esperma masculinas. ¿Qué es importante recordar sobre la meiosis? En la meiosis, cada nueva célula contiene un conjunto único de información genética. Después de la meiosis, la esperma y célula huevo se pueden unir para crear un nuevo organismo.

Tenemos diversidad genética en todos los organismos de reproducción sexual por la meiosis. Durante la meiosis, una pequeña porción de cada cromosoma se rompe y se suelda a otro cromosoma. Este proceso se denomina “entrecruzamiento” o “recombinación genética.” Recombinación genética es la razón hermanos completos creados con célula huevo y células de la esperma de los mismos padres se pueden mirar muy diferentes uno al otro.



El ciclo celular de la meiosis tiene dos etapas principales de la división -- la Meiosis I y la Meiosis II. El resultado final de la meiosis son cuatro células hijas haploides, cada una contiene información genética diferente de uno al otro y la célula madre. Haz clic para más detalles. (Imagen de Science Primer de la National Center for Biotechnology Information.)

## El ciclo celular de la meiosis

La meiosis tiene dos ciclos de división celular, convenientemente llamado la Meiosis I y la Meiosis II. La Meiosis I reduce a la mitad el número de cromosomas y también es cuando ocurre el intercambio. La Meiosis II reduce a la mitad la cantidad de información genética en cada cromosoma de cada célula. El resultado es cuatro células hijas llamadas células haploides. Las células haploides tienen sólo un conjunto de cromosomas - mitad del número de cromosomas que la célula madre.

Antes de que la meiosis I comienza, la célula pasa a través de la interfase. Al igual que en la mitosis, la célula madre utiliza este tiempo para prepararse para la división celular reuniendo los nutrientes y energía y haciendo una copia de su ADN. Durante las próximas etapas de la meiosis, este ADN será cambiado alrededor durante la recombinación genética y luego dividido entre cuatro células haploides.

### 4.2. Fecundación

## 4.3. Modelos de transmisión hereditaria

La genética y la biología molecular

La genética ha acabado siendo un campo común con la bioquímica. Sin embargo, sus comienzos siguieron una trayectoria independiente.

El objetivo de la genética es la explicación científica de los fenómenos de la herencia y de la variación. Cualquier ser vivo, aparte de presentar los caracteres generales de su especie, presenta algunos particulares que coinciden con los de su ascendencia (herencia) y otros que son diferentes (variación).

La genética se asoció, como es lógico, con la teoría celular. El núcleo y los cromosomas pasaron a primer plano. La teoría darwinista tenía serias lagunas en cuanto a los temas genéticos. Pensaban que las variaciones biológicas son continuas y graduales. A finales del

siglo XIX el botánico alemán Hugo de Vries investigó el tema de las variaciones bruscas y discontinuas y formuló el concepto de "mutación". Publicó sus resultados en *La teoría de la mutación* (edición alemana 1900-03) edición inglesa (1910-11). Esto desencadenó una crisis que llevó a redescubrir las leyes de Mendel.

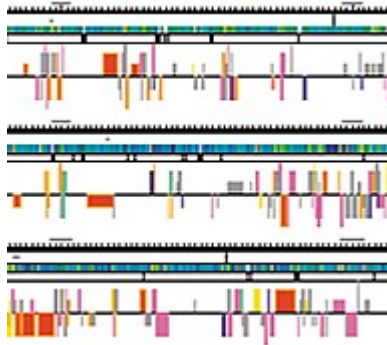
Mendel había defendido la tesis de que la herencia y la variación dependen de unidades independientes que corresponden a pares de caracteres opuestos. Al combinarse puede que uno sea dominante y el otro recesivo. Así, en la primera generación de descendientes el dominante se manifiesta y el recesivo no, pero queda latente -puede manifestarse en una generación posterior cuando no coincida con el dominante. Otra cosa que puede suceder es que no exista dominancia ni recesividad, apareciendo entonces un carácter intermedio en la descendencia. Mendel también afirmó que la herencia de un par de caracteres es independiente de la de los demás, así como que su combinación se produce al azar (estudiable mediante el cálculo de probabilidades). Los resultados de los trabajos de Mendel se sintetizaron en tres leyes, que fueron verificadas por De Vries y otros.

Más tarde, Edouard van Beneden estudió el mecanismo cromosómico de la herencia mendeliana. Descubrió la constancia del número de cromosomas en cada especie biológica.

La herencia de los caracteres mendelianos fueron localizados en unos pequeños corpúsculos situados en los cromosomas. El botánico y genetista danés Wilhelm L. Johannsen (1857-1927), fue el que les puso el nombre de "genes" (1909) y creó también los conceptos de "fenotipo" y "genotipo".

En Norteamérica, el embriólogo Thomas H. Morgan (1866-1945) comenzó a trabajar en 1907 con los cromosomas de la mosca de las frutas *Drosophila* (se convertía en objeto clásico de investigación genética) tratando de encontrar mutaciones que serían el origen de nuevas especies. Confirmó las leyes de Mendel y demostró la teoría de Johannsen de que los genes estaban en los cromosomas. *The Theory of the Gene* (1926) es una de sus principales obras. Recibió el premio nobel de fisiología y medicina en 1933. En su laboratorio trabajó Alfred H. Sturtevant, quien en 1913 creó el primer mapa genético.

Más tarde, en 1926, Hermann J. Muller (1890-1967) demostró que los rayos X podían inducir mutaciones. Fue premio nobel de medicina en 1946. Otro hito fue el conjunto de trabajos que llevaron a cabo Georges W. Beadle (1903-1989) y Edward L Tatum (1909-1975) demostrando cómo los genes dirigían la síntesis de enzimas que controlan los procesos metabólicos.



Parte del código genético de la *Drosophila* (1999). Los experimentos con la mosca de la fruta común *Drosophila melanogaster*, ayudaron a establecer la teoría de la herencia cromosómica en 1912. Durante el resto del siglo XX. La *Drosophila* ha llegado a ser un modelo para la investigación genética.

## La biología molecular

La constitución de la biología molecular ha sido posible gracias a la confluencia de la investigación bioquímica y genética.

Uno de los primeros hitos fue el conocimiento de la composición química de los genes, obra del británico Archibald Garrod acerca de la mutación recesiva de la alcaptonuria. En el año 1909 demostró que esta enfermedad se debía a un "error congénito del metabolismo", resultante del bloqueo de una reacción química por la ausencia, o bien la ineficacia, de la enzima oxidasa del ácido homogénico. Como no se oxida este ácido se acumula en la orina

y se produce artritis, ocronosis (alteración amarilla peculiar de los tejidos) entre otros transtornos. Sin embargo este hecho fue olvidado porque no encajaba en las teorías entonces vigentes.

Otra de las líneas de trabajo que condujo a la constitución de la biología molecular fue la investigación estructural submicroscópica, especialmente de las proteínas. Una de las técnicas más importantes fue la cristalografía con rayos X que permitió la construcción de modelos tridimensionales de los ácidos nucleicos desde 1912; esto fue obra de William Henry Bragg (1862-1942) y su hijo William L. Bragg (1890 - 1971). Ambos fueron galardonados con el premio nobel de física de 1915.

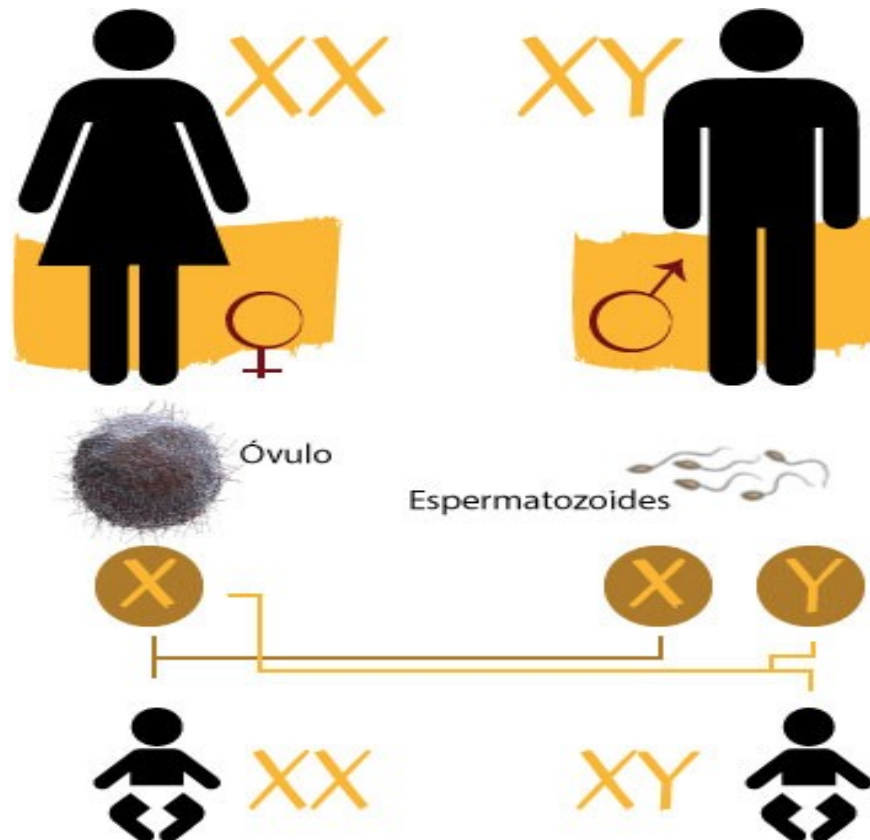
En la década de los años treinta del siglo XX algunos investigadores seguían trabajando en la línea iniciada por Garrod, es decir, en el estudio de los llamados "errores metabólicos". Georges W. Beadle (1903-1989), con sus investigaciones con el hongo *Neurospora*, demostró que los genes controlan la estructura específica de las cadenas de polipéptidos.

Otra pieza clave para la constitución de la biología molecular fue la mentalidad informacionista surgida en el seno de la mecánica cuántica. Básicamente significaba que la mecánica cuántica implicaba un nuevo orden de racionalidad con profundas repercusiones para el estudio de cuestiones biológicas. El alemán Max Delbrück (1906-1981) mantuvo estrecha relación con Morgan y llegó al convencimiento de que la física y la química clásicas eran insuficientes para explicar los procesos a través de los cuales los genes desempeñaban funciones de control metabólico. La obra de Erwin Schrödinger (1887-1961) (premio nobel de física de 1933) culminó esta tendencia. Su libro *¿Qué es la vida?* (1944) llegó a ser un auténtico manifiesto. Para él era importante el tema de la transferencia de la información y la forma en que se codificaba para mantenerse estable o cambiar en el paso de una generación a otra. Estos fenómenos no tenían equivalente en el mundo inorgánico.

#### 4.4. Genética del sexo

Herencia ligada al sexo

En la especie humana los cromosomas sexuales son el X, Y; el sexo masculino contienen un par XY y el sexo femenino un par XX. En la especie humana en cada célula somática contiene 22 pares de autosomas más un par XX para el sexo femenino y un par XY para el sexo masculino.



Las mujeres sólo producen un solo tipo de óvulo con 22 autosomas y un único cromosoma sexual X, mientras que los varones formarán dos tipos de espermatozoides, el 50 por ciento serán portadores de un cromosoma X y el 50 por ciento serán portadores de un cromosoma Y.

El sexo se define al momento de la fecundación y está determinado por el tipo de cromosoma sexual que lleva el espermatozoide (X o Y) al momento de fecundar al óvulo (X).

Como la fecundación es producto del azar, un óvulo puede unirse a cualquiera de los tipos de espermatozoides, por lo que en la mitad de los casos se formarán mujeres y el otro 50 por ciento se formarán varones. Si el gameto que fecunda al óvulo lleva el cromosoma Y determina el sexo masculino del nuevo ser. Este cromosoma está casi vacío de genes, pero lleva suficiente información genética para el desarrollo sexual masculino.

Si el gameto que fecunda al óvulo lleva el cromosoma X, determina el sexo femenino. Además de portar genes que determinan el sexo femenino es portador de una serie de genes que determinan otras características, por lo cual se dice que están ligadas al sexo.

#### **4.5. Análisis de árboles genealógicos**

Un árbol genealógico es una representación gráfica con los datos de nuestra historia familiar y en el que plasmamos, en una forma organizada y sistemática, las relaciones parentales que unen a los miembros de la familia.

Hay muy diversas formas de plasmar la historia de nuestra familia, pero una de las más frecuentes, por resultar normalmente bastante claras, es la elaboración de esquemas que, por su forma, reciben desde antiguo el nombre de 'árboles genealógicos', nombre muy literal puesto que hasta fechas no muy lejanas estos esquemas se adornaban de tal manera que simulaban verdaderos árboles.

##### **Árboles genealógicos**

La tendencia más moderna procura buscar la mayor simplicidad, en aras de una claridad expositiva, con el objetivo de poder comprender más fácilmente los parentescos que se le quieren explicar. Para ello, se puede, por ejemplo, reflejar solo los ascendientes paternos o maternos o también poner en marcha un 'árbol de costados', es decir, aquel que incluye varias de las ramas de los antepasados. Lo que se ha dado en llamar la genealogía de costados trata de exponer los antepasados de un sujeto (paternos y maternos), hasta la generación que se estime conveniente (o que se pueda alcanzar). Así, se usan, por ejemplo, expresiones como 'ser noble por los cuatro costados' (tener nobleza en los linajes de los

cuatro abuelos) o 'tener un costado judío' (si aparece esta circunstancia en uno de los linajes ascendentes).

## 4.6. Genética aplicada

El Padre de la Genética, Gregor Mendel, nos definió las Leyes de Mendel. Esto sirvió a los posteriores investigadores para describir los patrones de herencia que rigen la transmisión, generación tras generación, de diferentes caracteres, entre ellos los causantes de las enfermedades hereditarias monogénicas.

Pero antes de desvelar cuáles son, hay que tener en cuenta que estos patrones pueden clasificarse en función de dos criterios completamente distintos. Por un lado, si el gen se *localiza* en autosomas (cromosomas no sexuales), hablaremos de HERENCIA AUTOSÓMICA, mientras que, si el gen se encuentra en los cromosomas sexuales, la herencia será HERENCIA LIGADA AL SEXO. Por otro lado, *en función de las copias necesarias para que se desarrolle la enfermedad*, hablaremos de HERENCIA DOMINANTE o RECESIVA. La primera de ellas se dará, cuando la presencia de la mutación en una de las dos copias del gen es suficiente para que el individuo que la presente esté enfermo. En cambio, en el segundo caso, es necesario que la mutación esté en las dos copias para que la enfermedad tenga lugar.

Partiendo de esta premisa, ya nos podemos plantear:

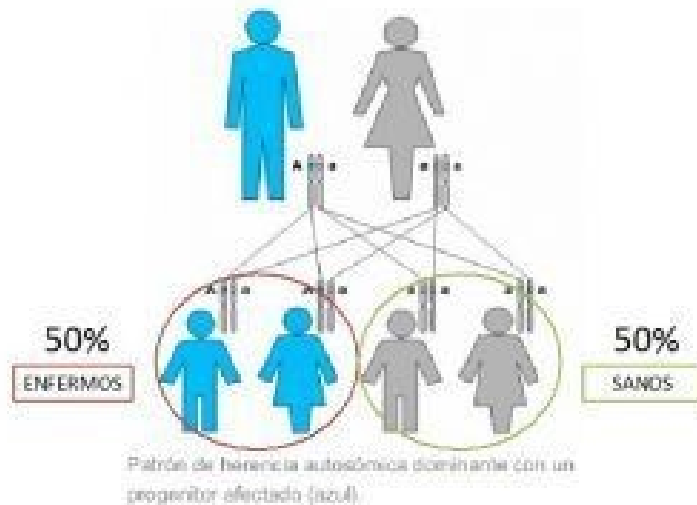
¿Qué tipos de herencia podemos encontrar en las enfermedades hereditarias monogénicas?

### Herencia Autosómica Dominante

La Herencia Autosómica Dominante se caracteriza porque el gen con la mutación se encuentra en uno de los 22 cromosomas no sexuales y además, con una simple copia del gen mutado es suficiente para que se exprese la enfermedad. Normalmente, se manifiesta en todas las generaciones de una misma familia. La copia alterada del gen procede de uno de los progenitores.



El alelo alterado se puede haber heredado tanto del padre como de la madre.  
Normalmente se da en todas las generaciones de una familia.



La Herencia Autosómica Dominante se caracteriza porque el gen con la mutación se encuentra en uno de los 22 cromosomas no sexuales. Además, con una simple copia del gen mutado es suficiente para que se exprese la enfermedad.

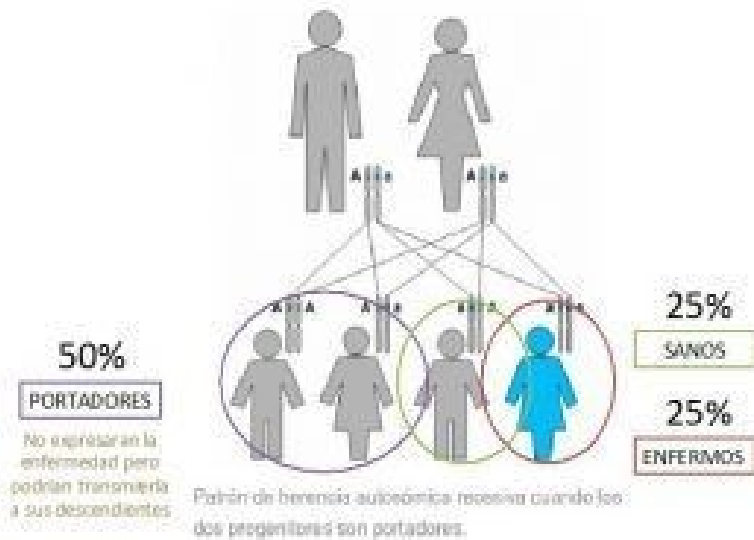
Un ejemplo de este tipo de enfermedad es la *Acondroplasia*, una alteración ósea que provoca un crecimiento disarmónico del cuerpo. En el lenguaje más coloquial, es lo que conocemos como enanismo.

Otro ejemplo que cabe destacar es la *Enfermedad de Huntington* alteración neurológica hereditaria degenerativa y progresiva, como así la define la Asociación Corea de Huntington Española. Podéis visitar su página web en el siguiente enlace.

### Herencia Autosómica Recesiva

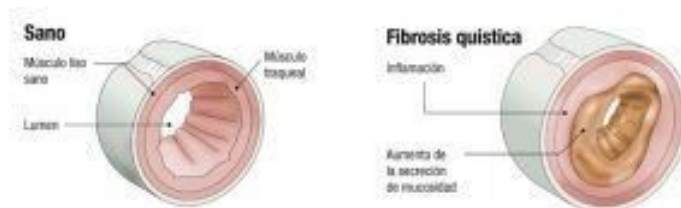
En este tipo de herencia, el gen con la mutación también se encuentra en uno de los 22 cromosomas no sexuales, sin embargo, son necesarias dos copias del gen para que se exprese la enfermedad. Por esta razón, las copias del gen alterado deben de estar presentes tanto en el padre como en la madre.

El alelo alterado tiene que heredarse tanto del padre como de la madre para que se de la enfermedad.



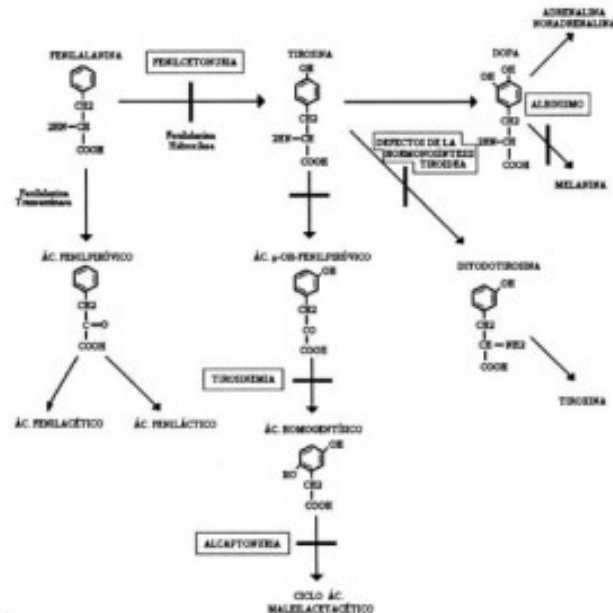
La Herencia Autosómica Recesiva se caracteriza porque el gen con la mutación se encuentra en uno de los 22 cromosomas no sexuales y son necesarias dos copias del gen para que se exprese la enfermedad.

La *Fibrosis Quística* es la dolencia más característica de este tipo de herencia. Se trata de una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen *CFTR*. Éstas provocan una alteración en la absorción y secreción de fluidos en algunos tejidos como el respiratorio o digestivo. Os dejo el enlace a la Federación Española de Fibrosis Quística, donde podréis consultar más información.



La Fibrosis Quística es la dolencia más característica de este tipo de herencia. Se trata de una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen *CFTR*.

Otro ejemplo de importancia es el caso de la *Fenilcetonuria*. Se define como una alteración del metabolismo del aminoácido esencial fenilalanina hacia tirosina, como puede verse en la siguiente figura.

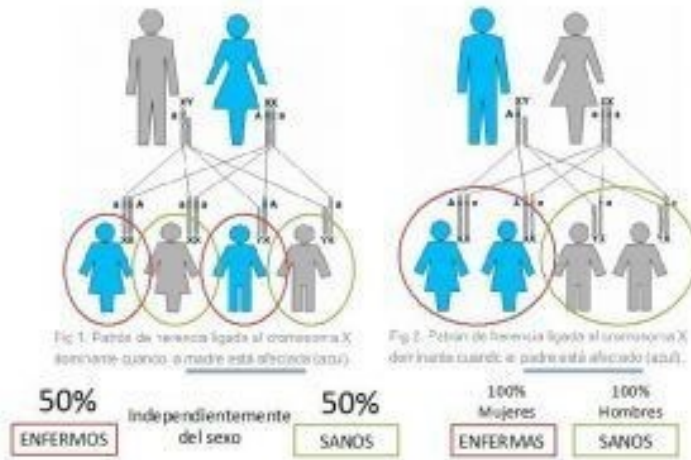


Metabolismo de la fenilalanina y sus derivados.

### Herencia Ligada al X Dominante

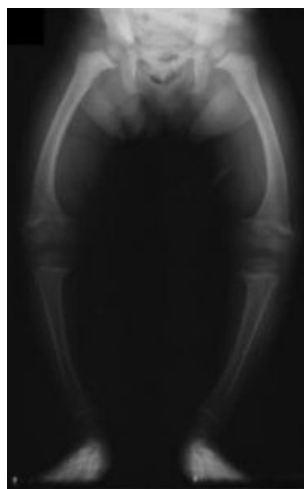
La Herencia ligada al X Dominante tiene lugar cuando por una parte el gen alterado domina sobre el normal, por lo que una sola copia del mismo es suficiente para que se desarrolle la enfermedad, y además, se encuentra en el cromosoma sexual X. Afecta tanto a hombres como a mujeres, siendo estas últimas, quienes tienen una mayor probabilidad de sufrir la enfermedad dado que en caso de un padre afectado (con un único cromosoma X portador de la enfermedad) todas las hijas recibirán el cromosoma afectado, mientras que los hijos serán sanos al recibir el cromosoma Y. Cuando es la madre la afectada, tanto hijos como hijas pueden recibir el cromosoma X portador de la mutación.

Normalmente se da con más frecuencia en mujeres dado que pueden heredar el alelo mutado tanto de un padre como de una madre afectados.



La Herencia ligada al X Dominante tiene lugar cuando el gen alterado domina sobre el normal, por lo que una sola copia del mismo es suficiente para que se desarrolle la enfermedad, y se encuentra en el cromosoma sexual X afectando tanto a hombres como a mujeres.

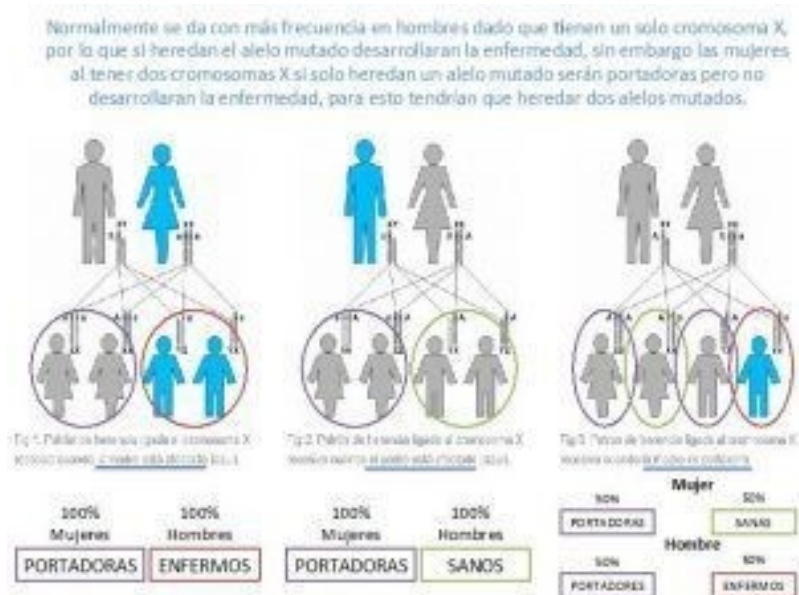
Un claro ejemplo que sigue este patrón de herencia es el *Raquitismo Hipofosfatémico*, el cual ocasiona una pérdida renal de fosfatos originando un retardo del crecimiento, raquitismo y osteomalacia.



El Raquitismo Hipofosfatémico ocasiona una pérdida renal de fosfatos originando un retardo del crecimiento, raquitismo y osteomalacia.

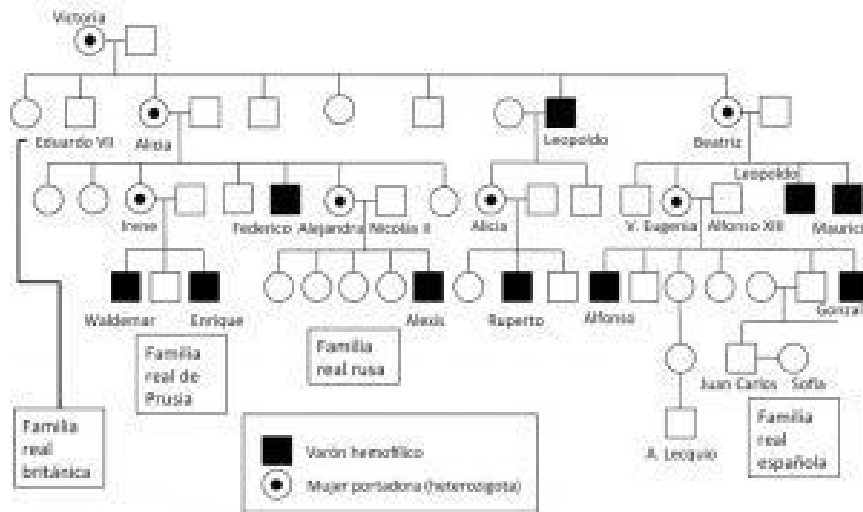
### Herencia Ligada al X Recesiva

En este caso el gen mutado sigue encontrándose en el cromosoma X pero es recesivo sobre el sano, lo que conlleva que se necesiten dos copias del gen para que se dé la enfermedad. Normalmente, existe se produce con una mayor frecuencia en hombres dado que tienen un solo cromosoma X, y si heredan el gen mutado sufrirán la enfermedad. Sin embargo, las mujeres al tener dos cromosomas X, si solo heredan una copia del gen mutado serán portadoras, pero no tendrán la enfermedad, ya que, para ello, deberían heredar las dos copias del gen, como ya os adelantaba antes.



La Herencia Ligada al X Recesiva se caracteriza porque el gen con la mutación se encuentra en cromosoma sexual X y son necesarias dos copias del gen para que se exprese la enfermedad.

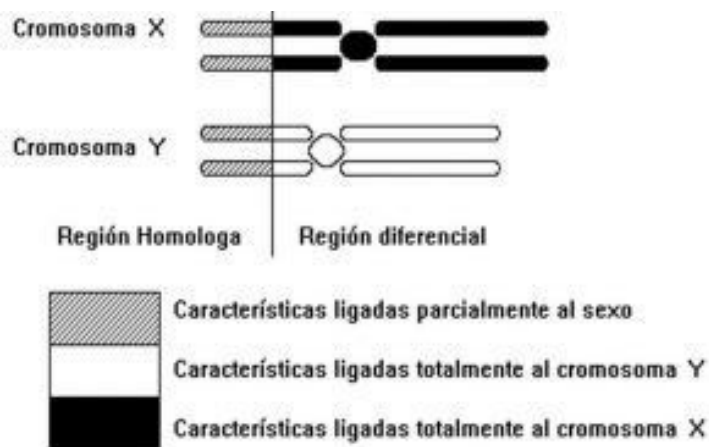




La Hemofilia es famosa en toda Europa por afectar durante varias generaciones a la monarquía de dicho continente.

### Herencia Parcialmente Ligada o Pseudoautosómica

Este tipo de herencia hace referencia a mutaciones que se encuentran en genes ubicados en las regiones homólogas de los cromosomas sexuales (X e Y). En este caso, tanto las mujeres como los hombres tendrán dos copias del gen.



La herencia Pseudoautosómica hace referencia a mutaciones que se encuentran en genes ubicados en las regiones homólogas de los cromosomas sexuales.

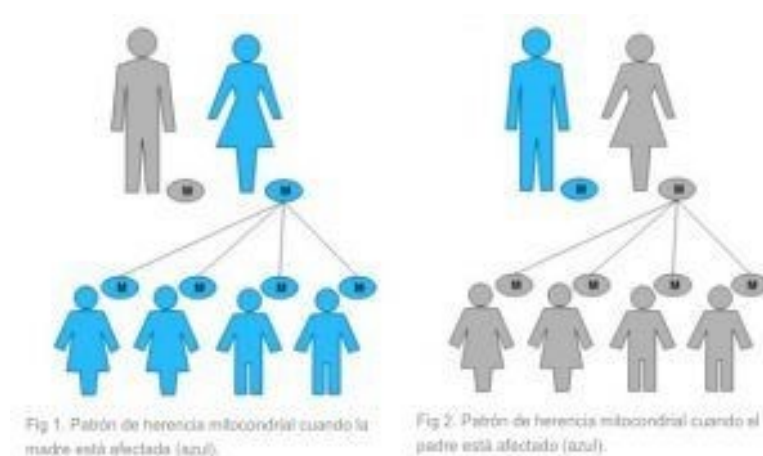
La *Discondrosteosis* es debida a este tipo de herencia. Se trata de una displasia que cursa con estatura desproporcionadamente baja y deformidad del antebrazo.



La Discondrosteosis se trata de una displasia que cursa con estatura desproporcionadamente baja y deformidad del antebrazo.

### Herencia Mitocondrial

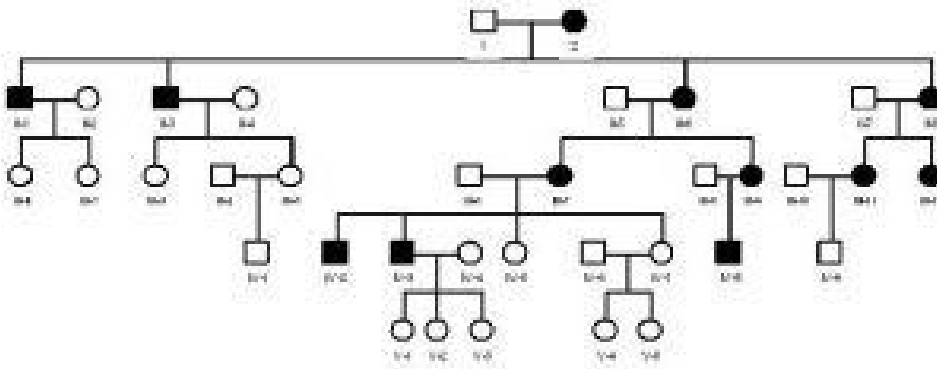
La Herencia Mitocondrial, como su propio nombre indica, se debe a alteraciones en el material genético mitocondrial. Como durante el desarrollo del cigoto, las mitocondrias proceden del óvulo, esta enfermedad solo se transmite de madres a hijos.



La Herencia Mitocondrial se debe a alteraciones en el material genético mitocondrial. Como durante el desarrollo del cigoto, las mitocondrias proceden del óvulo, esta enfermedad solo se transmite de madres a hijos.

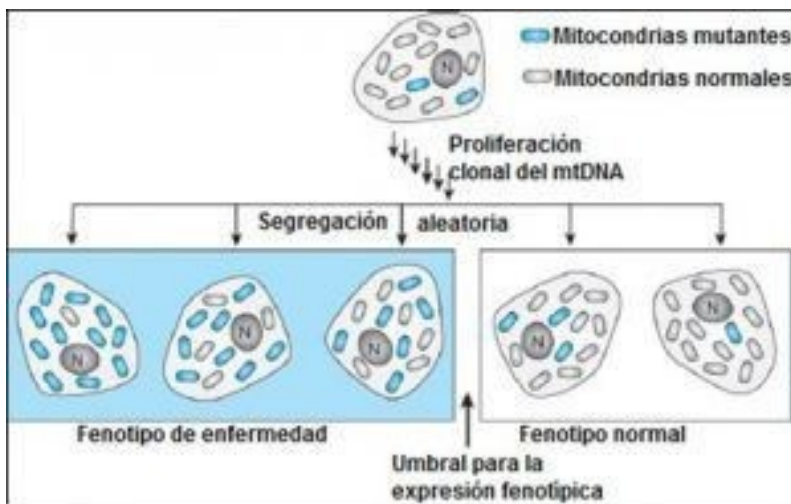


A continuación, os propongo analizar el árbol genealógico de una familia, donde hay un caso de herencia mitocondrial. ¿Hay algo que no sea lo esperado? ¿No veis nada extraño?



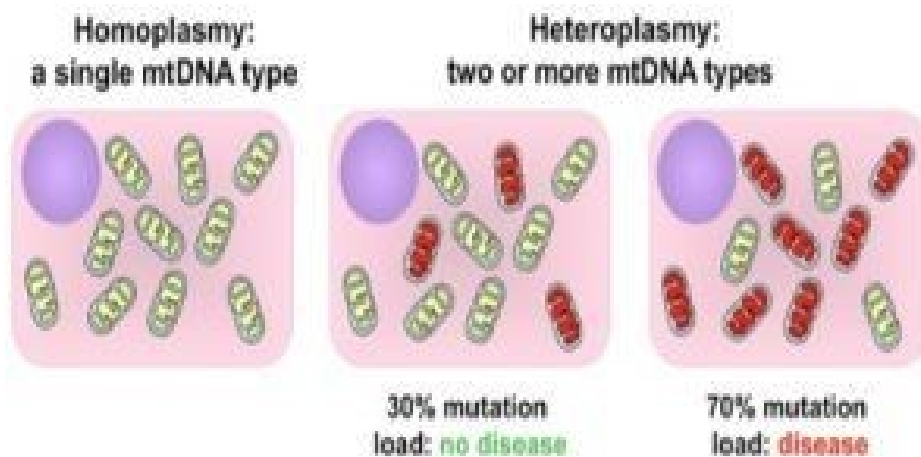
Árbol genealógico de una familia con caso de herencia mitocondrial.

Fijaros en los individuos IV-7 o IV-9, los cuales son personas sanas descendientes de una mujer enferma ¿Y por qué, si se supone que van a presentar la mutación sí o sí? Pues, la explicación es la siguiente: cuando el óvulo se divide, la distribución de las mitocondrias a las células hijas es aleatoria, hecho conocido como **SEGREGACIÓN REPLICATIVA**. Esto permite que no todos los descendientes procedentes de una mujer enferma vayan a ser enfermamos, pudiendo coexistir descendientes sanos y enfermos en función de la proporción de mitocondrias mutadas.



La segregación replicativa permite que no todos los descendientes procedentes de una mujer enferma vayan a ser enfermamos, pudiendo coexistir descendientes sanos y enfermos en función de la proporción de mitocondrias mutadas.

Hablaremos de *HOMOPLASMA* cuando todas las mitocondrias están mutadas y se expresa la enfermedad, o, por lo contrario, ninguna presenta la mutación y el descendiente es sano. También, encontramos el caso de la *HETEROPLASMA* cuando en la misma célula coexisten tanto mitocondrias mutadas como sanas y en función del porcentaje se desarrollará o no la dolencia.



La Homoplasma es cuando todas las mitocondrias están mutadas y se expresa la enfermedad, o, por lo contrario, ninguna presenta la mutación y el descendiente es sano. La Heteroplasma se da cuando en la misma célula coexisten tanto mitocondrias mutadas como sanas y en función del porcentaje se desarrollará o no la dolencia.

Un ejemplo de este tipo de herencia es el *Síndrome de Leigh*, una enfermedad neurológica progresiva. Este síndrome ha adquirido importancia con el nacimiento del primer bebé, al que se le ha evitado la enfermedad, empleando la técnica de transferencia del huso mitótico. Podéis acceder a la noticia, pinchando aquí.

Además de los principales tipos de herencia por los que se rigen las enfermedades monogénicas, hay muchos pacientes con estos patrones que no siguen dichas reglas básicas. ¿Por qué? Como he dicho en algún otro momento del blog, hay otros factores, no solo los genéticos, que hacen que cada individuo manifieste la enfermedad de infinitas formas distintas. Entre los más relevantes, podríamos destacar:

- **PENETRANCIA:** Porcentaje de individuos con un genotipo específico que expresan el fenotipo esperado.
  - *Penetrancia completa:* El 100% de los individuos presentan el fenotipo esperado según su genotipo.
  - *Penetrancia incompleta:* Menos del 100% de los individuos presentan el fenotipo esperado según su genotipo.
- **EXPRESIVIDAD VARIABLE:** Variabilidad clínica que se encuentra en pacientes para una misma enfermedad.
- **MUTACIONES DE NOVO:** Mutaciones que aparecen por primera vez dentro de una familia.
- **LETALIDAD:** Capacidad de la mutación de generar la muerte del individuo antes de alcanzar la edad adulta.
- **MOSAICISMO GERMINAL:** Aparición de mutaciones durante la formación de los gametos o en el cigoto.
- **IMPRONTA GENÉTICA:** Expresión diferente de genes en función del sexo del progenitor del que han sido heredados.
- **HETEROGENEIDAD DE LOCUS:** Diferentes trastornos monogénicos con fenotipos similares.

## FUENTES:

### Bibliografía básica y complementaria:

#### LITERATURA RECOMENDADA:

- Savin Vázquez Consuelo. 2017. Biología Celular. Edit. Trillas.
- Cienfuegos Rivas Guadalupe. 2011. Genética General. Valdés Editores.

## FUENTES ALTERNATIVAS:

- Alberts, B; Bray, D; Lewis, J; Raff, M; Roberts, K. & Watson, J.D. 2002. Biología Molecular de la Célula. Ed. Omega.
- Carrero Isabel. Recuperado 2018. Biomodel. UAH.  
<http://biomodel.uah.es/model2/lip/membranas-func.htm>
- Iglesias, GM y Motter, M. **Cap 5. División en células eucariotas: Mitosis y Meiosis. Conceptos de Genética Animal.** 1° edición (2012, 2013 y 2014) 182 pág. Compiladores: Daniel O. Musi y Liliana A Soria Editorial BMPress. ISBN: 978-987-1500-12-3.
- **UNAM. 2018. PORTAL ACADÉMICO. BIOLOGIA**  
<https://portalacademico.cch.unam.mx/alumno/biologiaI/unidadI/estructuraseucariotas/estructurasorganelos>
- Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, Vitale L, Pelleri MC, Tassani S, Piva F, Perez-Amodio S, Strippoli P, Canaider S. Ann. An estimation of the number of cells in the human body. Retrieved March 14, 2014 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829164>.