

Atlas de Histología Vegetal y Animal

TEJIDOS ANIMALES

La célula
AMPLIACIONES I

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Mayo 2022)

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

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

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Celularidad	1
2	Antony van Leeuwenhoek	4
3	Mundo ARN	9
4	Descubrimiento de la división celular	12
5	Tamaño celular	17
6	Más que adhesión	21
7	Ácido hialurónico	27
8	Pared celular	31

1 Celularidad

Los compartimentos son regiones del espacio delimitados, con un interior en el que hay componentes distintos que están separados de los del medio exterior. Los componentes encapsulados evitan su dilución o difusión, y también se excluirían ciertas moléculas. En la etapa prebiótica, antes de que aparecieran las primeras células sobre la Tierra, estos compartimentos pudieron segregar ciertas moléculas que básicamente aceleraran y aumentarían en complejidad las primeras reacciones químicas. Estos compartimentos pudieron ser de muy diversa índole, con una gran diversidad de reacciones.

Todo compartimento necesita de un elemento limitador que permita ese aislamiento. Como todas las células actuales tienen a una membrana actuando de barrera con el medio exterior, se ha supuesto que los primeros compartimentos estaban limitados por membranas. Pequeños compartimentos delimitados por membranas se forman espontáneamente en superficies de minerales o en ciclos de hidratación y deshidratación en las fuentes termales terrestres. Es interesante que este proceso de hidratación y deshidratación también se ha postulado para la creación de otros tipos de moléculas como polipéptidos, poliésteres o ARN.

De todos modos, también hay compartimentos sin membrana en las células actuales, y podrían haberse formado de forma similar en el origen de la vida, antes de la intervención de los lípidos. Estos compartimentos se generan por separación entre fases líquidas.

Una protocélula es el compartimento que evolucionó hasta una célula que terminó siendo LUCA (*last universal common ancestor*). Esta protocélula debería tener en su interior alguna capacidad catalítica, algún material hereditario, capacidad de crecimiento y una estructura limitante. Se supone que estos compartimentos iniciales fueron enormemente diversos y con capacidad de evolucionar. Sólo algunos de ellos dieron lugar a LUCA.

Que una membrana de ácidos grasos englobara a los componentes celulares es quizás uno de los pasos más controvertidos en el proceso de la formación

de las primeras células. Parece claro que todos los tipos celulares actuales, bacterias, arqueas y eucariotas, proceden de un ancestro común al que se le denomina LUCA. Todos ellos poseen un citoplasma con un ambiente reductor, pH neutro y una concentración y tipos de iones determinados. Se cree que el medio en el que aparecieron las primeras células pudo ser parecido al citoplasma de las células actuales. Ello abre la posibilidad a que el lugar donde aparecieron las primeras células no fuera el mar sino aguas dulces. Además, se sabe que es más fácil formar espontáneamente bicapas lipídicas en aguas dulces.

La formación de bicapas lipídicas es espontánea en medios acuosos con ciertas condiciones y los lípidos que las forman se pueden sintetizar sin intervención celular. De hecho, lípidos extraídos del meteorito Murchinson, caído en Australia, son capaces de formar vesículas con membranas bilaminares. Estos lípidos poseen cadenas únicas, al contrario de lo que ocurre en las membranas celulares actuales que tienen dos cadenas de ácidos grasos, y hacen que las membranas sean más dinámicas que con los lípidos actuales. Esta capacidad de mayor plasticidad permite que la membrana sea capaz de crecer, dividirse, ser más permeable, etcétera. Además, estos lípidos de origen no biótico, son heterogéneos y se podrían combinar de muchas maneras aportando propiedades diferentes. La aparición de los ácidos grasos de dos cadenas supuso dos ventajas para los primeros compartimentos: haría más estables a esas membranas frente a los iones divalentes, sobre todo el magnesio, y serían capaces de crecer más respecto a las vesículas con sólo ácidos grasos de cadena simple. Ya que las membranas de ácidos grasos de doble cadena son menos permeables, la protocélula estaría bajo la presión de inventarse un sistema de transporte a través de la membrana.

Pero ¿Cómo consiguieron formarse compartimentos cerrados con los componentes necesarios para evolucionar hasta las células actuales?

Hay dos hipótesis:

La vida dentro de la vesícula. En este modelo se propone que capas de lípidos, mediante la acción del viento y de olas pequeñas, se reordenarían para formar pequeñas vesículas o microbolsas donde quedarían encerradas las moléculas necesarias para

hacer independiente a todo el sistema. Una objeción a este modelo es que la bicapa lipídica es lo suficientemente impermeable como para impedir una comunicación apropiada entre el medio externo y el interno. Por aquella época, supuestamente, no había proteínas transmembrana que actuaran como transportadores o canales.

La vida fuera de la vesícula (Figuras 1 y 2). Ya que la teoría anterior tiene complicaciones se pensó en darle la vuelta al asunto. Las rutas metabólicas que constituyeron las células primigenias no estaban dentro de la vesícula, sino fuera de ella. Se postula que un ambiente mineral crearía un medio apropiado para las reacciones químicas. Las moléculas de estas reacciones tendrían del otro lado a una membrana, a modo de sándwich. Las moléculas no se perderían por difusión porque algunas de ellas se podrían unir a la membrana formando una especie de gel en torno a ella. Estas moléculas serían los ancestros del citoesqueleto. Un apoyo a esta idea es que homólogos a las proteínas actina y miosina, componentes de los filamentos de actina y de los microtúbulos, respectivamente, que forman parte el citoesqueleto, están presentes en todos los tipos celulares.

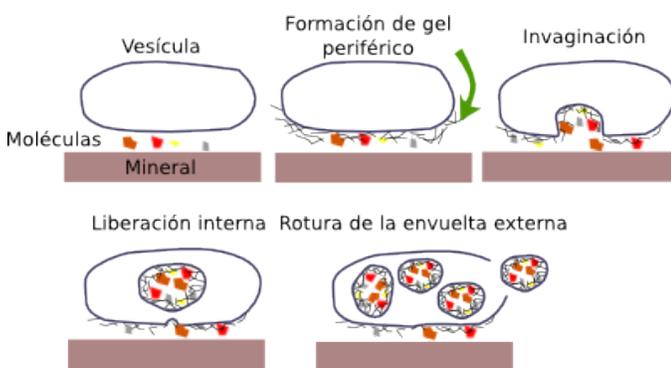


Figura 1: Modelo de "la vida fuera de la vesícula". La vesícula está formada por una membrana bilaminar (modificado de Griffiths, 2007)

Hay una propuesta alternativa que sugiere también que todo empezó fuera de la vesícula, pero sin necesidad de minerales como catalizadores (Figura 2). Se ha demostrado que las membranas lipídicas son lu-

gares apropiados para que se den ciertas reacciones químicas. Así, se sabe que ciertas moléculas como bases y aminoácidos simples son más estables asociados a las membranas y que se pueden concentrar en ellas, favoreciendo las reacciones químicas. De este modo, las propias membranas favorecerían la unión de unas moléculas y no otras, explicando de alguna manera como comenzó la selección de las moléculas que forman las células. Estas moléculas sencillas, y luego más complejas, estabilizarían a las propias membranas, de modo que todos serían beneficiados.

El sistema evolucionó hasta crear un sistema complejo en torno a la membrana en el que las interacciones y la dependencia era cada vez mayor. Algunas moléculas se insertaron en la membrana y los ancestros del citoesqueleto la podían moldear. En algún momento se produjo una invaginación, de forma que parte de ese sistema quedó englobado por una doble membrana (hay que tener en cuenta que las membranas estarían formando compartimentos cerrados). La membrana externa desaparecería con el tiempo, liberando todas las protocélulas que se habrían creado por invaginación. Por tanto el medio externo de la vesícula se convirtió en medio interno de la célula. En todo este proceso el papel del citoesqueleto rudimentario sería trascendental.

Este proceso de invaginación donde ciertas estructuras se rodean de una doble membrana ocurre en los procesos de células actuales como la formación de esporas en las levaduras, la autofagia de orgánulos en las células eucariotas o la salida de determinados virus de las células infectadas, incluso la envuelta nuclear podría ser derivada de este proceso de englobamiento. También se propone que este sistema podría haber funcionado para la formación de las células eucariotas a partir de las procariotas.

Bibliografía

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

Griffiths G. 2007. Cell evolution and the problem of membrane topology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. doi:10.1038/nrm2287.

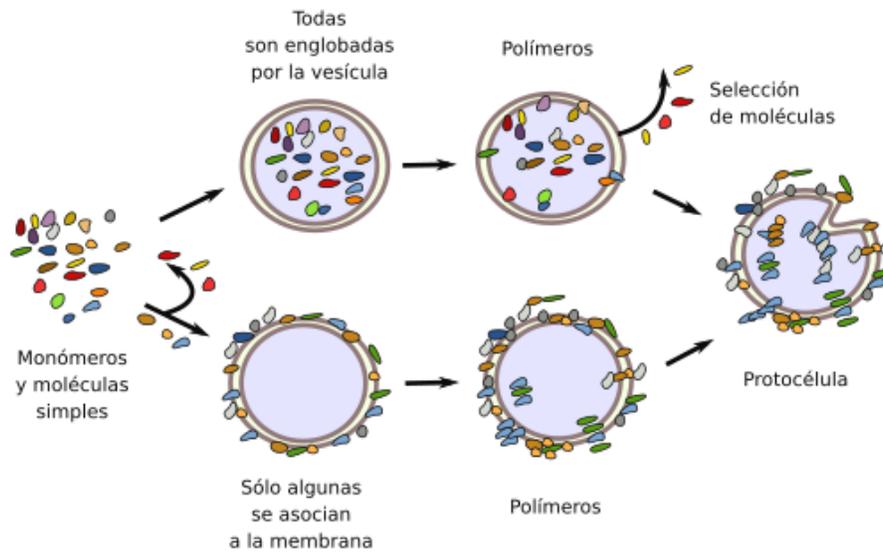


Figura 2: Modelo de "la vida fuera de la vesícula" en el que la membrana es el elemento clave para seleccionar, concentrar y favorecer las reacciones de las moléculas (modificado de Black y Blosser, 2016)

Jia TZ, Caudan C, Mamajanov I. 2021. Origin of species before origin of life: the role of speciation in chemical evolution. *Life*. 11: 154.

Toparlak OD, Mansy SS. 2019. Progress in synthesizing protocells. *Experimental biology and medicine*. 244: 304-313.

2 Antony van Leeuwenhoek

La invención del telescopio permitió explorar planetas y estrellas y así comprender mejor la relación del hombre con el Universo. De la misma manera, los microscopios abrieron las puertas de otro mundo desconocido hasta entonces que se convertiría en imprescindible para el posterior desarrollo de la civilización. Antony van Leeuwenhoek (1632-1723), junto con Robert Hooke, fue de los primeros en descubrir el universo microscópico gracias al uso de los microscopios fabricados por él mismo. Describió formas de vida hasta entonces desconocidas y sentó las bases para nuevas ramas de la ciencia que explicarían numerosos procesos biológicos, hasta entonces campo de especulaciones, muchas veces con influencias religiosas. Quizá no fue consciente de la importancia histórica de sus observaciones ni del valor que tendrían para entender la vida pero abrió una puerta para que el hombre cambiara el punto de vista de su relación con la naturaleza. Leeuwenhoek es considerado como uno de los padres de la biología microscópica, especialmente de la microbiología.

Vida

El tiempo en el que vivió Antony van Leeuwenhoek (Figura 3) fue el siglo XVII, la época dorada de Holanda, tanto política como económicamente. Fue el momento en el que surgieron grandes científicos, pintores y escritores.

Nació en 1632 en la ciudad holandesa de Delft, que era la cuarta ciudad más grande de Holanda. Por tanto, Leeuwenhoek vivió en la región probablemente más próspera de Europa. A los 16 años entró como aprendiz con un comerciante de lino en Ámsterdam. A los 22 años volvió a su ciudad natal y se casó con Barbara de Mey. Tuvo 5 hijos de los cuales sólo uno superó la infancia. Su mujer también murió pronto. En 1654 compró una casa en Delft y puso una tienda de telas. En 1671 se casó con Cornelia Swalmius, con la que no tuvo hijos y con la que compartió su vida hasta 1694. Él murió en 1723.

Desempeñó varios trabajos para su ciudad. En 1660 entró a trabajar como chambelán, puesto en el que trabajó durante el resto de su vida. Este trabajo,



Figura 3: Antony van Leeuwenhoek pintado por Jan Verkolje. Museo de Rijksmuseum, Amsterdam, Holanda.

aunque no era muy lucrativo, le dejaba mucho tiempo libre para dedicarlo a sus aficiones y para hacer otras tareas para sus ciudad como la de agrimensor, tras pasar un examen donde las matemáticas eran un requisito, y también como "medidor" de vino (calculaba las cantidades de vino que había en los toneles de los viticultores). Todos estos trabajos los compaginó con su afición, fabricar microscopios y observar cosas diminutas. A medida que sus observaciones se fueron divulgando ganó en fama y consideración social, y recibió visitas de personajes ilustres de la época como Pedro I de Rusia, Jaime II de Inglaterra o Federico II el grande de Prusia.

Microscopios

Las lentes de aumento comenzaron a usarse antes de la invención de los microscopios para ayudar a la vista, y aumentos de 2 o 3 veces eran suficientes. Tras ello se inventaron los telescopios con la colocación en serie de dos lentes. Galileo en 1600 ya los usaba (aunque él no los inventó). Fue cuestión de poco tiempo darse

cuenta de que dos lentes colocadas en la posición y orientación adecuadas servían también para ver mejor cosas pequeñas. Galileo 1606 ya tenía uno de estos artilugios que podría aumentar unas 20 a 30 veces. Pero estas lentes primeras tenían numerosas aberraciones, con lo que las observaciones eran realmente difíciles de interpretar o simplemente las descripciones eran erróneas. No fue Leeuwenhoek quien inventó los microscopios puesto que cuando él era niño ya existían microscopios compuestos (con dos lentes). Se atribuyen los primeros microscopios a Lippershey y Janssen (1600), pero no hay evidencias claras. Las primeras publicaciones microscópicas son de Federico Cesi (1625) y Francesco Stelluti (1630).

Leeuwenhoek entró en contacto con las lentes a los 16 años, cuando trabajó en el comercio de las telas, puesto que allí se usaban lentes para comprobar la calidad de los tejidos. Las lentes y los microscopios que había en el mercado en aquellos momentos no le ofrecían suficiente confianza y aprendió a tallar vidrio y a fabricar sus propias lentes, consiguiendo algunas de un diámetro de 1 mm. Desarrolló su propia técnica de pulido del vidrio que nunca quiso explicar a nadie, ni dejó por escrito, por lo que su técnica de tallado sigue siendo un misterio.

Sus microscopios poseían una sola lente fija entre dos hojas de metal remachadas (Figuras 4 y 5). Las muestras las colocaba en un tornillo que acercaba o alejaba de la lente para enfocar. La distancia focal era muy corta, lo que impedía la observación de muestras de gran tamaño y la necesidad de una iluminación tangencial. A pesar de ello hizo modificaciones de este diseño para observar muestras grandes.

Con la maestría en el pulido del vidrio que llegó a alcanzar construyó lentes que eran capaces de aumentar hasta 250 veces, mucho más de lo que se podía conseguir por aquella época con los microscopios compuestos. Además, con una sola lente evitaba muchas aberraciones cromáticas que padecían los microscopios compuestos de aquella época y aportaba, además, imágenes mucho más nítidas. La calidad de sus lentes no se consiguió mejorar hasta los años 30 del siglo XIX, con la introducción de las lentes acromáticas.



Figura 4: Sus microscopios. En la imagen de la izquierda desde varios puntos de vista. En la central aparece la parte del microscopio por donde se observaba y en la de la derecha la parte del dispositivo donde se colocaba la muestra (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek por Douglas Anderson*).



Figura 5: Tamaño de los microscopios fabricados por Leeuwenhoek (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek por Douglas Anderson*).

Descubrimientos

Leeuwenhoek no empezó a publicar los primeros resultados de sus observaciones hasta que tenía unos 40 años, aunque había empezado a obtenerlos mucho antes, y sus últimos escritos los produjo con más de 90 años. No sabía latín, no atendió a reuniones científicas y no tenía contactos con las universidades, salvo en su última etapa con algunos miembros de la Sociedad Real Científica de Londres. Fue un autodidacta que observaba la naturaleza microscópica de todo aquello que le rodeaba y que posteriormente plasmaba en sus escritos. Estudiando sus publicaciones se puede concluir que su trabajo no tenía un hilo argumental en el sentido de no seguir una línea permanente de investi-

gación sino que sus cartas trataban de muchos temas diferentes. Es decir, no se especializó en ningún tema concreto.

Reiner de Graaf, contemporáneo de Leeuwenhoek y que da el nombre a los folículos ováricos de Graaf, conoció sus observaciones y le sugirió publicar sus descripciones. En 1673 escribe y presenta sus primeras observaciones en "The Philosophical Transactions", publicación de la Sociedad Real de Ciencias de Londres ("Royal Society"), en las que describe la estructura del moho y la del aguijón de las abejas. Durante el resto de su vida envió a esta institución un total de 375 cartas y 27 a la Academia de Ciencias de París. En 1680 entra a formar parte de la Sociedad Real Científica de Londres y en 1699 de la Academia de Ciencias de París. Curiosamente sus primeras cartas de descripciones de microorganismos no son creídas por los miembros de la Real Sociedad Científica de Londres. Principalmente porque nadie era capaz de ver lo que el describía, ya que la potencia de sus microscopios no se podía comparar con la lente simple que Leeuwenhoek sabía construir, y él nunca dijo ni enseñó a nadie cómo hacer tales microscopios. Fue gracias a la influencia de Robert Hooke, quien en 1665 había llamado células a las celdillas de las láminas de corcho, quien le apoya y confirma sus descripciones más tarde, tras la mejora de sus propios microscopios. Se podría decir que Hooke y Leeuwenhoek fueron los primeros en ver microorganismos.

En sus numerosas publicaciones describe organismos que probablemente nadie había visto hasta entonces, algunos con tanta trascendencia como las bacterias, gametos y numerosos protozoos, además de describir organismos pluricelulares pequeños. A todos los organismos pequeños les denominó animales pequeños o "animalcules". Es difícil ordenar o agrupar por importancia todos los microorganismos y estructuras que describió, más cuando en aquella época no se podían imaginar la trascendencia posterior que tendrían los protagonistas de sus descripciones. Sin embargo, destacamos los siguientes:

En 1676 describe a las bacterias y el primer dibujo de una bacteria aparece en 1683 (Figura 6), en *Philosophical Transactions*. Por ello se le considera como el padre de la microbiología. Leeuwenhoek escribió

varias cartas sobre las bacterias de sus dientes, y llegó a escribir. "hay tantos animales en el raspado de los dientes que probablemente sean más que el número de hombres de un reino". Empezó no sólo a observar sino también a investigar la resistencia de estos microorganismos frente a diferentes ambientes, como calor, café caliente, ácido, etc. También fue quizá el primero en preparar medio para cultivar microorganismos, de tal modo que en uno de sus experimentos estableció unas condiciones de cultivo tales que lo que describió posteriormente fueron bacterias anaerobias.

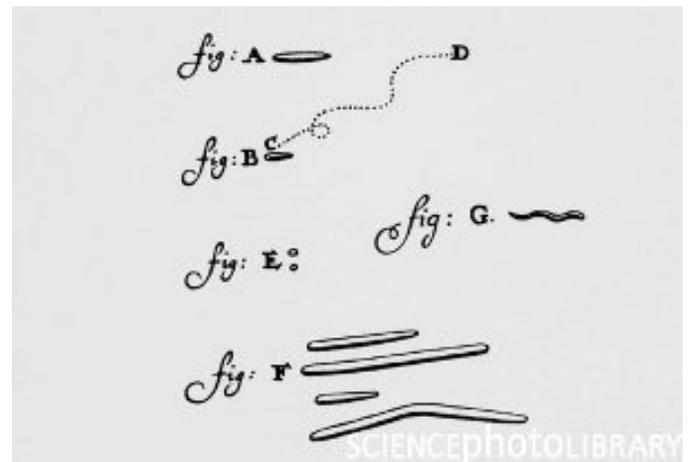


Figura 6: Dibujos realizados por Leeuwenhoek (1683) de lo que podrían ser las primeras bacterias observadas por un ser humano. (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek* por Douglas Anderson).

En 1677 describe por primera vez a los espermatozoides de varias especies, incluidos los humanos (Figura 7). Incluso fue el primero en reconocer que era el espermatozoide el que entraba en el óvulo durante la fecundación. Esto fue un descubrimiento importante para conocer la formación de los individuos.

En 1684 estudia los glóbulos rojos, las células de la sangre y el sistema de irrigación de tejidos transparentes. Describió el riego sanguíneo de las circunvoluciones cerebrales, la estructura de la lente del ojo, descubrió los bastones de la retina, el tejido conectivo y epitelio de la córnea, el aspecto estriado de los músculos. El cortaba su propio material con cuchillas, pero era material sin incluir.

Estudió también la vida de las hormigas y descubrió que las pupas no eran huevos, sino que estos

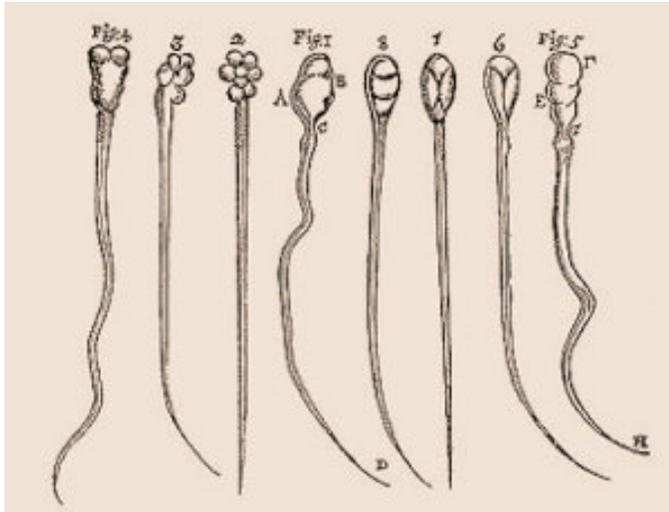


Figura 7: Dibujos realizados por Leeuwenhoek (1699-1701) de espermatozoides de conejo y de perro. (Imágenes del sitio *Lens on Leeuwenhoek* por Douglas Anderson).

últimos eran más pequeños y daban lugar a las larvas. También observó la reproducción de las anguilas, que por aquella época se suponía que venían del rocío. Cuando mucha gente pensaba que los gusanos, pulgas, y similares aparecían por generación espontánea, él los veía salir de los huevos. Por tanto fue contrario a la generación espontánea de estos organismos. De hecho, en la descripción de sus experimentos se aprecia su preocupación por la contaminación de sus preparados y por tanto es consciente de los organismos aparecen porque vienen de otro lado, no porque surgen espontáneamente

Pero la lista de descripciones es mucho más larga (Figura 8): plumas de aves, pelos, escamas, estudia la anatomía de numerosos insectos, incluyendo al estructura faceteada de sus ojos, la estructura de las hojas y de la madera de numerosas especies. Describió las levaduras en los fermentos de la cerveza y el vino, también elementos inanimados como pólvora, metales, materiales, telas, etc.

Bibliografía

Antoni van Leeuwenhoek Central.
<http://leeuwenhoek.wordpress.com/>

Anderson, D. Lens on Leeuwenhoek.
<http://lensonleeuwenhoek.net/index.html>

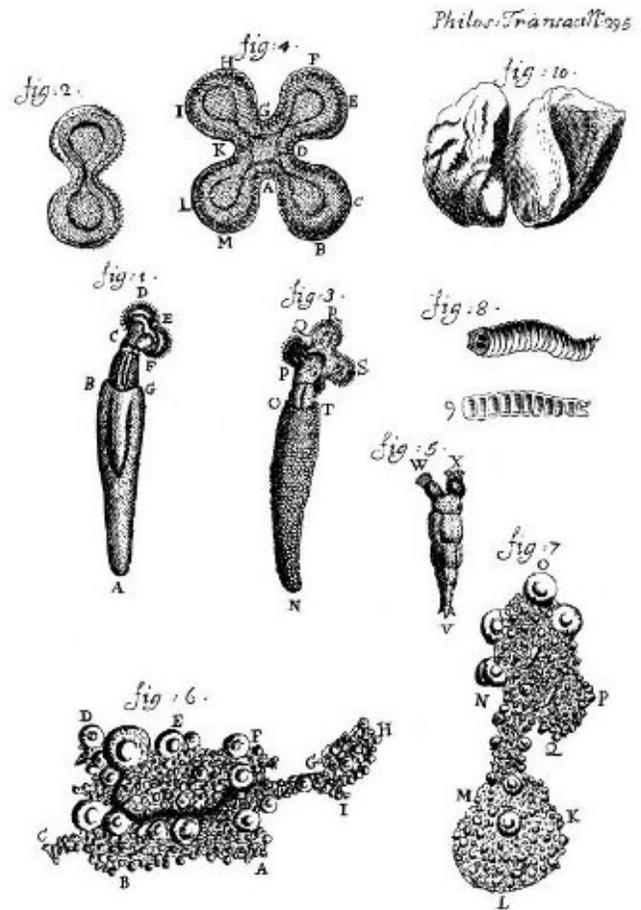


Figura 8: Dibujos hechos por Leeuwenhoek en la comunicación número 160 enviada a la Sociedad Real Científica de Londres en 1704.

Fred, E.B.. Antony van Leeuwenhoek on the three-hundredth anniversary of his birth. *Journal of Bacteriology*. 25(1):1-18 (1932)

Gest, H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni van Leeuwenhoek, fellows of the royal Society. *Notes Rec. R. Soc. Lond.* 58 (2). 187-201 (2004)

Lane, N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. *Philosophical transactions of the Royal Society B*. 370: 20140344. (2015) Descargar artículo

Peter, W.P. Jr. <http://www.vanleeuwenhoek.com/>

Porter, J.R. Antony van Leeuwenhoek: Tercent-

nary of his discovery of bacteria. *Bacteriological Reviews*. 40(2): 260-269 (1976).

3 Mundo ARN

La teoría de que las primeras células surgen a partir de procesos físico-químicos, hoy plenamente aceptada, surgió a partir de las siguientes ideas. C. Darwin propuso en el "Origen de las Especies" que los organismos proceden de otros organismos y que las diferencias entre ellos, que potencialmente pueden dar lugar a especies nuevas, se consiguen con la selección natural actuando sobre la variabilidad fenotípica de tales organismos. Es decir, las células pueden evolucionar de simples a complejas (y al revés). La teoría celular dice en uno de sus postulados que toda célula proviene de otra célula, y L. Pasteur aportó evidencias en contra de la generación espontánea en las células actuales, incluso para los organismos más simples. Todo ello conduce a que la primera célula, que se originó hace más de 3000 millones de años, y como no había células previas, tuvo que surgir a partir de moléculas orgánicas, una especie de generación espontánea, pero no la que estudió L. Pasteur, aparición desde la nada, sino por un proceso largo, progresivo y complejo a partir de moléculas simples que irían ganando complejidad en sus estructuras, en su composición y sobre todo en las interacciones de unas con otras.

En la sucesión de etapas que llevaron desde las moléculas más simples hasta las primeras células hubo un momento en el que aparecieron moléculas o conjuntos de moléculas que tuvieron la capacidad de autorreplicarse y de sufrir selección natural. Una vez esto, el resto se podría explicar por selección darwiniana ¡a nivel molecular!

Las moléculas candidatas para ser las primeras protagonistas de la evolución podrían ser dos de las principales moléculas que componen hoy en día las células: ADN y proteínas. Pero se les ha dejado de lado por las dificultades que presentan. El ADN es un buen soporte para almacenar información, es muy estable y permite variabilidad, pero prácticamente es inerte y no tiene capacidad de autorreplicarse. Las proteínas tienen una alta capacidad catalítica, es decir, "hacen cosas", pero autorreplicar su secuencia de aminoácidos parece hoy en día inabordable. Entonces, ¿quién podría ser el candidato?

R. Woese y L.E. Orgel proponen que esa molécula

insólita debió ser el ARN. Pero fue W. Gilbert en 1986 quien formuló la hipótesis en su forma actual de que el ARN era la molécula clave (Gilbert fue premio Nobel por una técnica de secuenciación del ADN, también acuñó los términos de exones e intrones). La biología molecular fue colocando en los siguientes años al ARN en una posición protagonista en el funcionamiento de la célula. ¿Cuáles son los datos que apoyan al ARN como molécula importante en el origen de la vida?:

1.- Tiene capacidad catalítica. Las ribonucleoproteínas (proteínas más ARN) son capaces de procesar los transcritos primarios en el núcleo y el ARN ribosómico participa de manera crítica en la síntesis de proteínas en los ribosomas. La evidencia de que el centro catalítico de los ribosomas es ARN apoya la idea de que las primeras proteínas se sintetizaron gracias al ARN. De manera que las primeras proteínas u oligopéptidos fueron seleccionados en función de su afinidad por interactuar con el ARN y estabilizarlo o facilitar su replicación. Además, esta interacción favorecería la estabilidad del propio oligopéptido. Estas interacciones ARN-péptido serían eléctricas y débiles, por lo que debieron darse en ambientes no muy calientes. Hay un problema con esta teoría: los aminoácidos que mejor interactúan con el ARN son la arginina y lisina, pero éstos no se han encontrado en los meteoritos y su síntesis abiótica parece difícil.

2.- Transporta información. El ARN mensajero recoge la información del ADN y lo lleva hasta los ribosomas donde es leído para la síntesis de las proteínas.

3.- Ribonucleótidos como el ATP (trifosfato de adenosina) son las moléculas energéticas por excelencia de los seres vivos. Cofactores como el NAD⁺ o el FAD son cruciales en muchas reacciones bioquímicas.

4.- Moléculas de ARN sometidas a condiciones controladas son capaces de evolucionar: variabilidad más autorreplicación. Es difícil pensar que algo parecido a una célula se hubiera formado espontáneamente sin una gran serie de pasos moleculares previos. Y dentro de esa larga serie de pasos se tuvo que inventar un replicador suficientemente eficiente, pero con la propiedad de cometer errores en su funcionamiento, y así poder evolucionar. Ese replicador se denomina como el ancestro inicial Darwiniano. El ARN podría

haber sido ese replicador inicial, bien en solitario o bien asociado a pequeños péptidos.

5.- Los ARN de transferencia son los encargados de reconocer a los aminoácidos y colocarlos en una secuencia determinada cuando leen una cadena de ARNm.

6.- La replicación del ADN requiere la presencia de pequeños segmentos de ARN denominados cebadores.

7.- La mayor parte del ADN que codifica para ARN no lo hace para ARNm sino para ARN que no se traduce a proteínas y que realiza numerosas funciones celulares. Parece que la proporción de ADN que se transcribe a ARN mensajero es mínima comparada con la que se transcribe en ARN no codificante. Estos ARN pueden regular la expresión génica, la compactación del ADN, la metilación del ADN, la diferenciación celular, etcétera.

Todas estas observaciones hacen que el ARN pueda ser esa molécula versátil necesaria en el origen de la vida, pero no concluyen que lo haya sido. Algunos autores ven la gran cantidad de funciones que desempeñan los distintos tipos de ARN en la célula como una consecuencia del papel preponderante del ARN en la química prebiótica. Incluso algunos autores sugieren que hoy en día existen descendientes directos de aquellos ARN primigenios: los viroides. Los viroides son cadenas simples y circulares de ARN que tienen entre 250 y 430 nucleótidos. Son capaces de infectar y replicarse en las células de plantas superiores, con la particularidad de que no codifican para ninguna proteína. Los virus suelen tener al menos un gen que codifica para la RNA polimerasa dependiente de ARN. Los viroides, por tanto parecen ser reconocidos por las células como ARN propio. Se ha propuesto que estos viroides son descendientes de moléculas de ARN presentes en la tierra primigenia, antes de las proteínas y del ADN. Estos viroides pueden tener capacidad catalítica.

Hay sin embargo puntos débiles en esta propuesta y argumentos alternativos. Por ejemplo, es difícil reconstruir todos los pasos de la formación una célula simulando condiciones primigenias. Además, los ribonucleótidos son difíciles de sintetizar y sus componentes se degradan con facilidad, aunque se ha de-

mostrado que en presencia de minerales con boro y bajo ciertas condiciones plausibles en la Tierra de aquella época se pueden formar ribonucleótidos y con cierta estabilidad, pero se producirían en muy pocas cantidades y las condiciones serían muy improbables. Y aún quedaría el enorme problema de ensamblarlos de manera útil. Sin embargo, experimentos recientes con proto-ribonucleótidos, es decir, las moléculas a partir de las cuales se formaron los ribonucleótidos, podrían formar de forma rápida y sin intervención de catalizadores, cadenas largas y helicoidales. Es decir, podría haber habido un suministro importante de estas moléculas produciendo una gran diversidad de longitudes y secuencias. Aún nos quedaría otro obstáculo: la probabilidad de que por azar se forme un polímero con capacidad de autorreplicación es tan baja que algunos científicos desechan esta posibilidad. Algunos científicos no aceptan esta teoría por la alta improbabilidad de que se den todos estos pasos de forma consecutiva.

Por todo lo anterior se ha retomado la propuesta de Oparin de los coacervados o complejos metabólicos. La base de esta teoría radica en que las primeras entidades que fueron capaces de replicarse o dividirse fueron unos conjuntos de moléculas que sufrían una serie de reacciones de manera que se establecía un ciclo de reacciones químicas. Así, no sería una única molécula. Sin embargo, hoy en día la necesidad de conseguir compartimentos cerrados donde producirse las reacciones está ganando atención, y las membranas ganan protagonismo. Antes de que el ARN tomara un papel preponderante en el origen de la vida habría todo un proceso previo para generar las condiciones necesarias para que el ARN pudiera actuar.

Bibliografía

Flores R, Navarro B, Serra P, Di Serio F. 2022. A scenario for the emergence of protoviroids in the RNA world and for their further evolution into viroids and viroid-like RNAs by modular recombinations and mutations. *Virus evolution*. 8: veab107.

Michalak P. 2006. RNA world - the dark matter of evolutionary genomics. *J Evol Biol*. 19(6):1768-1774.

Müller UF. 2006. Re-creating an RNA world. *Cell Mol Life Sci*. 63:1278-1293.

Vázquez-Salazar A, Lazcano A. 2018. Early Life: Embracing the RNA World. *Current biology*. 2: R208–R231.

4 Descubrimiento de la división celular

Esta página es un resumen del artículo publicado por Baker en 1953, con alguna información adicional.

Uno de los pilares de la teoría celular es que no existe generación espontánea sino que una célula nueva surge de otra preexistente. Aunque imágenes de células en división se habían observado prácticamente desde el comienzo del uso del microscopio, darse cuenta de que esas imágenes eran realmente un proceso de formación de nuevas células llevó tiempo. Llevó aun más tiempo aceptar que esa nueva generación de células se debía a una división celular por fisión binaria, es decir, una célula inicial se dividía en dos células descendientes.

No fue hasta el comienzo del siglo XVIII que los científicos empezaron a preocuparse por cómo se originaban las células. Hacia la mitad del siglo XIX algunos investigadores empezaron a proponer la aparición de nuevas células por división binaria, pero esta idea tuvo que competir con otras ya establecidas.

Las teorías sobre la generación de nuevas células se pueden dividir en tres: exogenia, endogenia y división. La exogenia sugiere que las nuevas células surgen fuera de otras preexistentes, la endogenia que las nuevas células surgen dentro de otras preexistentes y la división sugiere que nuevas células aparecen por división binaria de una preexistente.

Exogenia

Esta teoría propone que la formación de nuevas células se produce fuera de las propias células, encontrándose varias versiones (Figura 9). La exogenia por partición dice que la aparición de nuevas células es por división del espacio que existe entre ellas mediante la creación de septos o paredes separadoras. Esta idea fue sugerida por Link en 1807 (ver figura 1). Otra versión describe la exogenia por vacuolización según la cual lo primero que ocurre es la formación de una serie de vacuolas en el espacio extracelular que se fusionan para formar una célula funcional. Esta teoría fue propuesta por Wolf en 1759. Otra variante es la exogenia por granulación según la cual en los espacios

intercelulares hay gránulos que se fusionan y crecen hasta formar una nueva célula, propuesta por Sprengel en 1802, pero incluso fue defendida por Schwann 30 años más tarde.

Endogenia

Las primeras versiones de esta teoría proponen que las nuevas células se originan a partir de gránulos internos en la célula madre que viajan hacia la periferia, salen al exterior y por crecimiento originan una nueva célula (Figura 10). Surgió en torno a 1810 y fue descrita por Treviranus. Una segunda versión sugería que los gránulos en realidad no salían de la célula en la que se habían formado, sino que dos de ellos crecían dentro de la célula hasta que se hacían tan grandes que terminaban por convertirse en células independientes, mientras la célula madre desaparecía. Esta versión fue descrita por Sprengel en 1802. Los gránulos en realidad eran gránulos de almidón, que por aquella época no se conocían como tales. Esta teoría tuvo mucha difusión en los siguientes años y fue apoyada por Raspail y Turpin. Raspail pensó que dentro de cada gránulo había otros más pequeños y así sucesivamente a modo de muñecas rusas. Esto produciría una progenie casi infinita para cada célula. Schleiden, formulador de la teoría celular, también apoyó la endogenia en ciertos casos.

Descubrimiento de la división celular

A mediados del siglo XIX hubo un cambio importante en la manera de pensar sobre la aparición de nuevas células (Figura 11). Virchow escribe en 1849 " la célula, como la forma más simple de manifestación de vida que a pesar de ello representa la idea de vida, es la unidad orgánica, la unidad viva indivisible"

Uno de los principales problemas para reconocer la división celular por bipartición fue que inicialmente el centro de atención fue la pared celular. Si la pared celular se dividía también lo hacía la célula, pero si eso no ocurría no había división celular. Se establecieron 4 teorías por las que aparecían nuevas células por división celular: por partición, por constricción, por división celular y formación de nuevas células con pared celular, y por división celular sin pared celular.

La confluencia de estudios que llevaron a la creencia general de que las nuevas células surgían por división

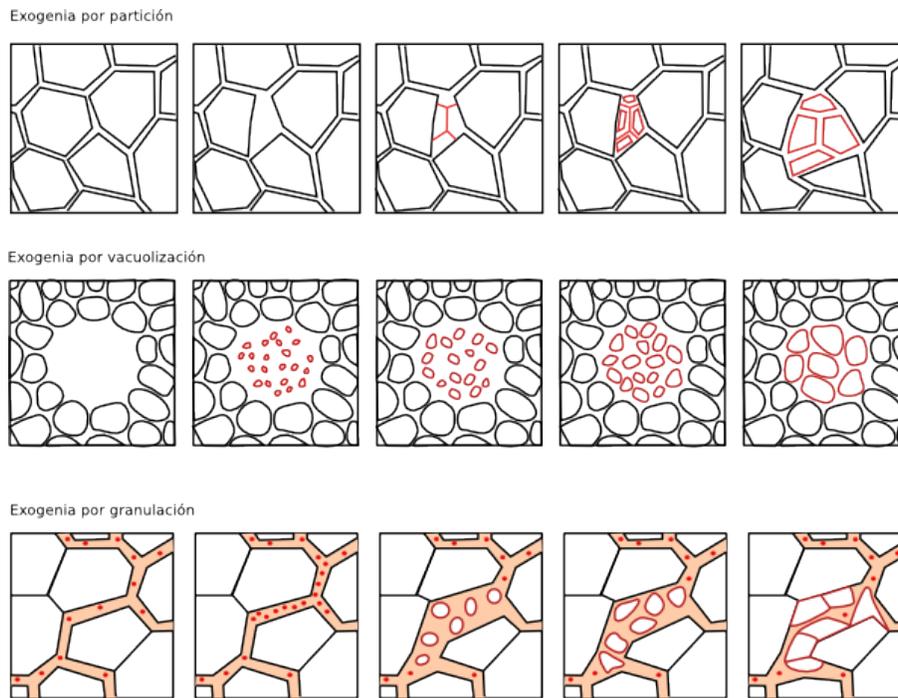


Figura 9: Distintas versiones de la teoría de la exogenia para explicar la división celular (modificado de Barker 1953).

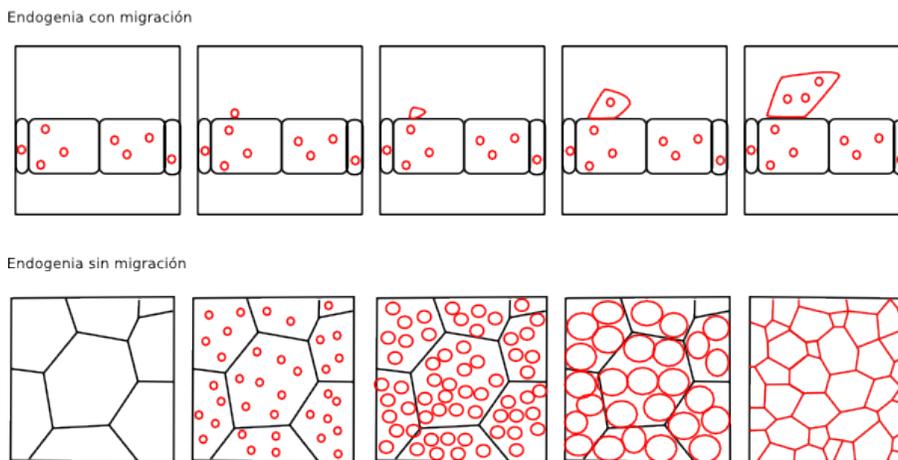
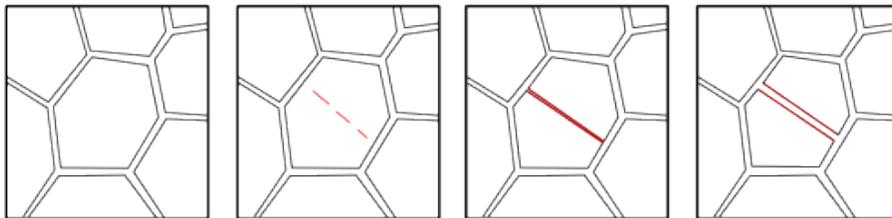
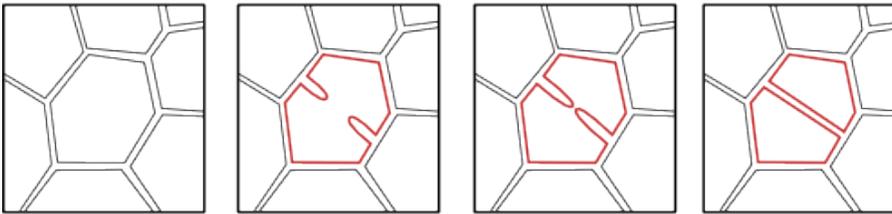


Figura 10: Distintas versiones de la teoría de la endogenia para explicar la división celular (modificado de Barker 1953).

División celular por partición



División celular por constricción de la pared celular



División celular por partición sin pared celular

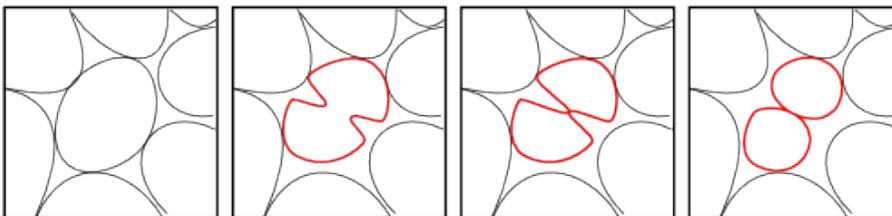


Figura 11: Distintas versiones de la teoría de la división celular por partición (modificado de Barker 1953).

de una célula preexistente en dos o más partes surgió de la observación de protistas (organismos unicelulares), algas filamentosas y segmentación de los cigotos de ciertas especies de animales.

Multiplicación de los protistas

Leeuwenhoek ya vio parejas de protistas y los interpretó como imágenes de apareamientos. La primera imagen de división celular data de 1704 y también fue interpretada como un proceso de apareamiento. El primero que realmente describió en detalle la división celular fue Trembley en 1744 en vorticelas. Sus descripciones detalladas ayudaron más tarde a otros autores a interpretar la división celular. Él mismo describió la división de diatomeas en 1766. Sin embargo, este autor no describió el proceso como una división celular sino de organismos. El primero que se dio cuenta que la división de los microorganismos era realmente una división celular fue Morren en 1830. Posteriormente, Ehrenberg y Nägeli describieron otras divisiones de organismos unicelulares.

División en las plantas

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

Multiplicación de las algas filamentosas

Mohl (1837) describió en detalle la formación de nuevas células en las algas filamentosas y dijo que aparecían por bipartición. Meyen en 1938 también llama a este proceso división por partición.

División celular en embriones

La observación de la división de cigotos grandes como el de las ranas ayudó a ver la división celular como un fenómeno de división por bipartición. Paradójicamente lo más difícil para los investigadores fue darse cuenta que los blastómeros, células del embrión, eran en realidad células. von Baer (1834) fue el primero en darse cuenta que los surcos que

aparecían en los blastómeros eran planos de división completos que dividían a las células en otras más pequeñas. Barry (1839) y Reichert (1840) fueron los primeros, de manera independiente, que dijeron que los blastómeros eran realmente células individuales, pero fue Bergmann de Göttingen (1841) quien unió los dos conceptos: plano de división de los blastómeros y que los blastómeros eran células, estudiando los embriones de anfibios. Esta idea se fue abriendo paso a lo largo de los años siguientes y numerosos científicos que propusieron teorías diferentes fueron reinterpretando sus propias observaciones. Numerosos trabajos publicados en otros tipos celulares de los animales y de las plantas, destacan los de Nägeli en plantas, se fueron acomodando a esta idea de división por bipartición.

4. Mitosis

Quedaba aun por establecer que este proceso es universal, es decir, que todas las células existentes se multiplican por bipartición. Aunque la frase, "Omnis cellula e cellula" se la debemos a Raspail, son Remak y Virchow quienes la dijeron con todo el fundamento que ha llegado hasta nuestros días. Remak en 1852 mantuvo que la división celular era el método estándar de formación de nuevas células, de cualquier célula. Virchow llegó a la misma conclusión en una publicación del mismo año y escribió la famosa frase, probablemente leída de Leydig, que la había escrito anteriormente con otro propósito. Virchow defendió vehementemente que la generación espontánea no existía y que si había una célula, previamente tenía que haber existido otra.

El trabajo inicial para describir mecánicamente la división celular ocurrió hacia 1870. F. Schneider, E. Strasburger y otros describieron las diferentes organizaciones de los cromosomas durante la división celular. E. van Veneden incluso observó estructuras más oscuras en los extremos del huso mitótico que ahora llamamos centrosomas. El que mejor describió los movimientos y organización de los cromosomas y además propuso el nombre de mitosis fue W. Flemming (1882). La palabra mitosis significa hilo o hebra, que es lo que vieron los primeros microscopistas cuando observaron las primeras divisiones celulares. Hoy sabemos que esas hebras eran cromosomas

y haces de microtúbulos. Flemming tuvo a suerte de estudiar las divisiones celulares en células de salamandra, que tiene unos cromosomas enormes. T. Boveri (1862-1915) también estudió la mitosis del erizo de mar con detalle.

Este surgimiento de observaciones y gran avance en el conocimiento de la división celular se debió en gran parte a la mejor calidad de los microscopios. Las lentes acromáticas aparecieron alrededor de 1823, las lentes con aperturas numéricas grandes en 1875 y las lentes de inmersión en 1878. Éstas últimas llevaron a los microscopios a su mayor poder de resolución: $0,2 \mu\text{m}$. Las imágenes que se consiguieron con material fijado, en el que se podían ver las fibras del huso mitótico no se consideraron como reales inicialmente, porque no se observaban en material vivo y se consideraban artefactos de la técnica. Weismann (1885) propuso que la información genética estaba en los cromosomas.

Bibliografía

Baker, JR. 1953. The cell-theory: a restatement, history, and critique. Part IV. The multiplication of cells. *Journal of microscopical science*. 94:407-440.

Yanagida, M. 2014. The role of model organisms in the history of mitosis research. *Cold Spring Harb Perspective in Biology*. 6:a015768

5 Tamaño celular

¿Por qué el tamaño de los organismos de la misma especie es similar, y entre cada especie es distinto?, ¿por qué existe proporcionalidad entre los órganos de un organismo como por ejemplo la longitud de las extremidades en humanos respecto a su cuerpo?, ¿por qué incluso en los organismos que crecen constantemente hay órganos que tienen unas dimensiones establecidas, como las hojas o los frutos de los árboles? En última instancia estas características dependerán del número y del tamaño de las células que componen cada órgano de cada organismo. Ya los primeros microscopistas observaron que los animales, o los órganos, más grandes lo eran porque tenían más células, no porque tuvieran células más grandes. Entonces ¿cómo es que las células tienen el tamaño tan semejante entre diferentes especies? Ésta es una pregunta aún no resuelta y, a pesar de que no se ha conseguido una teoría aceptada que explique el tamaño de las células, se han propuesto diversas hipótesis.

Balance entre división y crecimiento

En un cultivo de células de un metazoo, o en organismos unicelulares, el tamaño de las células se conserva de generación en generación. En cada ciclo de división las células pasan por distintas fases (Figura 12). La fase G1 es la de crecimiento. En general, las células tienen que crecer el doble de su tamaño para dividirse y una vez conseguido comienzan la fase S, síntesis del ADN, y ya no pueden parar hasta dividirse y reducir su tamaño a la mitad. Se propone que el balance entre crecimiento y división es lo que determina el tamaño de la célula. Células con ciclo largo podrían crecer más, mientras que las células que se dividen rápidamente no les da tiempo a crecer más allá de un tamaño determinado. Cada tipo celular, de alguna manera, sabe que tiene que dividirse cuando ha alcanzado un tamaño determinado. Por tanto, existe un sensor que detecta un umbral de tamaño celular a partir del cual la célula entra irremisiblemente en división, y ese sensor se activa a un tamaño celular determinado en cada tipo celular, aunque dentro de un rango. Se ha demostrado experimentalmente que se produce el cruce de la fase G1 a la S cuando las células han alcanzado un tamaño celular determi-

nado. El umbral de la señal que determina el tamaño celular debe ser un mecanismo molecular que puede variar en función del tipo celular. Así, esta medida es absoluta para la célula, es decir, es un asunto que resuelve cada célula de manera independiente.

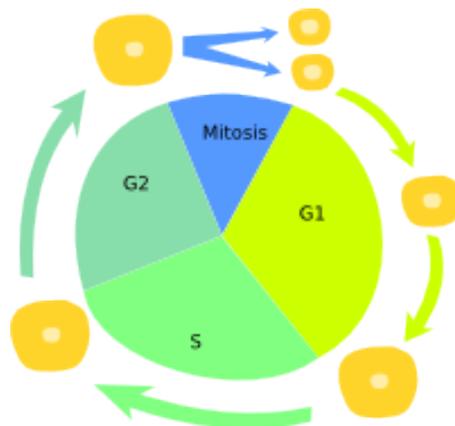


Figura 12: La célula crece de tamaño y cuando alcanza uno apropiado pasa de la fase G1 a la S. Es cuando se alcanza un tamaño determinado cuando se cruza ese punto de control y una vez cruzado la célula se dividirá.

Factores externos

Pero el tamaño depende también de las condiciones externas, como por ejemplo la disponibilidad de alimento, la temperatura o la presencia de factores de crecimiento. Las levaduras sometidas a ambientes enriquecidos en nutrientes aumentan el tamaño celular mientras que en medios pobres lo disminuyen. En moscas bajo condiciones experimentales diversas se ha encontrado que el tamaño celular y el número de células contribuyen al aumento del tamaño del organismo, sin saberse exactamente por qué. Así, moscas criadas en ambientes fríos son más grandes porque tienen las células más grandes, mientras que aquellas cultivadas con más alimento son más grandes porque tienen más células pero con tamaños normales. Por tanto, los resultados experimentales apuntan a que el tamaño celular depende del tipo celular que estamos considerando y de las condiciones en las que se encuentren.

A pesar de ello existe una variación funcional del tamaño de algunos órganos debido a un aumento del tamaño celular. Quizá el ejemplo más claro es lo que sucede con el tejido muscular, cuyas células au-

mentan de tamaño con el ejercicio, pero también los adipocitos cuando tienen acceso a comida abundante, o el hígado durante el embarazo por hipertrofia de los hepatocitos. Curiosamente la regeneración del hígado tras una lesión es por proliferación de los hepatocitos.

Hay otros factores externos que pueden controlar la relación entre división y crecimiento: los que favorecen la división o mitógenos y los factores de crecimiento. Por ejemplo, el factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*: IGF) parece controlar el tamaño celular. Cuando está mutado en ratones el tamaño celular disminuye pero también el número de células. Así, se tienen individuos que pueden ser un 50

Una cuestión adicional es cómo mantener el volumen apropiado cuando es alterado por hinchamientos o retracciones debido a presiones osmóticas. La célula sabe qué tamaño debe alcanzar y también cómo mantenerlo. Como respuesta frente a presiones osmóticas con entrada o salida de agua de la célula y modificación de su volumen, se han propuesto varios sensores. Dichos sensores desencadenan respuestas celulares para restablecer el tamaño celular: densidad de moléculas e iones que afectan al metabolismo y disparan procesos osmóticos, o cambios mecánicos que afectan a los canales y transportadores de la membrana plasmática y que provocan cambios osmóticos en la dirección para restablecer el volumen original.

La ploidía

El número de copias de un genoma es otro factor que afecta al tamaño celular. Cuanta más ploidía (mayor número de copias del genoma) tiene una célula, mayor es su tamaño. En salamandras se pueden conseguir individuos pentaploides. Estos animales son igual de grandes que los diploides, pero sus células son más grandes, luego el cuerpo tiene menos células. Curiosamente existe proporcionalidad. Por ejemplo, un tetraploide tiene la mitad de células que un diploide y por tanto el doble de grandes. Podríamos pensar que es la cantidad de ADN lo que condiciona el tamaño celular. En las plantas se ha demostrado que las poliploidías producen células más grandes, pero tampoco se afecta al tamaño final de la estructura, simplemente se disminuye la tasa de mitosis.

La relación núcleo-citoplasma (N:C)

La relación entre el volumen del núcleo y del citoplasma está relacionada con la ploidía. El núcleo no es mayor en las células más grandes por lo que puede detectar mayor cantidad de una molécula determinada en el citoplasma, aunque en el citoplasma la molécula siempre esté a la misma concentración (Figura 13). De hecho las células poliploides tienen núcleos más grandes, así que podría ser que no fuera la cantidad de ADN sino el volumen nuclear lo que determinara en los organismos poliploides un mayor tamaño celular. De nuevo, ésta no puede ser la causa única puesto que en un organismo existen diversos tipos celulares con tamaños diferentes y tienen la misma dotación genética. .

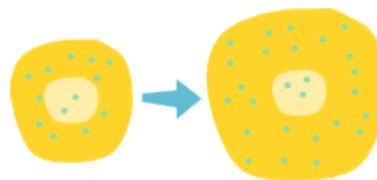


Figura 13: Al aumentar la proporción de citoplasma respecto a la del núcleo aumenta la cantidad de ciertas moléculas en el núcleo.

En los embriones hay estudios que indican que existe una relación entre el tamaño celular de los blastómeros (las células embrionarias) y las primeras transiciones en el embrión hacia los tres linajes celulares: endodermo, mesodermo y ectodermo. Parece que el tamaño y la forma celular contribuyen a la función y al proceso de diferenciación de las células. El cigoto es la célula más grande durante todo el desarrollo embrionario en la mayoría de los animales. Las primeras divisiones celulares a partir del cigoto, que darán los primeros blastómeros, se producen sin aumento de tamaño celular, lo que implica que las células van disminuyendo su tamaño tras cada división porque se reparten el citoplasma del cigoto.

Durante estas primeras fases del desarrollo embrionario ocurre un hecho relevante. Después de varias rondas de división hay cambio: el control materno inicial (los componentes citoplasmáticos) de las divisiones, pasan a control genético de las células embrionarias. Durante este proceso se activan cientos de genes. El tiempo en el que produce el control genético

depende de las especies: varias horas en *Drosophila*, *Xenopus* y pez cebra, 1 a 2 días en ratones y humanos. Durante este proceso se observa un alargamiento del ciclo celular y se alcanza un umbral de la relación de volumen nuclear respecto al volumen celular (N:C).

Algo interesante de esta transición materna-génica es que no ocurre en todo el embrión al mismo tiempo, al menos en aquellos embriones con blastómeros con diferente tamaño. Esto se aprecia bien en anfibios. El proceso comienza en el polo animal, donde los blastómeros son más pequeños, y se va extendiendo hacia el vegetal, donde los blastómeros son más grandes. Los blastómeros están relativamente callados antes de llegar a un umbral de tamaño donde empieza la expresión génica, de hecho comienza un poco antes. Lo importante es que el tamaño celular es suficiente para disparar esta expresión génica. Reduciendo el tamaño celular de los embriones experimentalmente se ha observado que el control génico se activa antes, y que el adelanto depende de cuánto se haya reducido el tamaño celular.

La importancia de esto es que las primeras células en empezar la expresión génica son las ectodérmicas y las últimas las endodérmicas, luego el tamaño celular podría determinar la diferenciación de los linajes celulares. Se ha visto además en el nemátodo *C. elegans* que el tamaño celular en sí mismo es capaz de generar polaridad celular y divisiones asimétricas. Así, cuando las células son pequeñas se dividen simétricamente y cuando son grandes asimétricamente. Se rompería la polaridad cuando las células son suficientemente pequeñas.

¿Cuáles son los sensores del tamaño de los órganos?

Una consecuencia de estas observaciones es que pareciera que los organismos fueran capaces de medir las dimensiones de sus cuerpos y el tamaño de sus órganos para mantenerlos dentro de las proporciones característicos de su especie. Es curioso que cuando se manipulan las células para producir células más pequeñas en un órgano, por ejemplo acelerando la tasa de división, el tamaño del órgano seguirá siendo el mismo. Igual ocurre al contrario, cuando se incrementa el tamaño celular, el órgano será igual de grande pero con menos células. Probablemente se

debe a una competición por los factores de crecimiento y de supervivencia, cuya concentración determina un umbral detectado por una vía molecular denominada hippo. La vía impide la sobredimensión de un órgano, y parece actuar tanto en las moscas como en los mamíferos. Existen especies que crecen siempre: algunos peces y las plantas. Sin embargo, en las plantas existen partes que sí tienen un crecimiento limitado como son las hojas. En peces con crecimiento indeterminado se ha encontrado que a partir de un tamaño se cambia el aumento del número de células por el aumento del tamaño de las células como principal factor de crecimiento.

También se ha propuesto que la cantidad de ribosomas es un sensor del tamaño celular. La mayoría de la energía celular se emplea en producir ribosomas. En las levaduras se ha encontrado que la cantidad de ribosomas depende de la cantidad de nutrientes, con lo que se adapta la capacidad de traducción (producción de proteínas) a los recursos existentes en el medio. Curiosamente la transcripción de otras proteínas no se ve afectada. En los metazoos parece que la cantidad de ribosomas también es un indicador del tamaño celular, pero las vías moleculares que afectan a su síntesis es multifactorial y difícil de desentrañar. Hay otras proteínas, como la ciclina E, que podrían actuar como sensores teniendo en cuenta no su concentración sino más bien su tasa de síntesis.

En resumen, parece haber un tamaño apropiado para las células, el cual puede variar dependiendo del tipo celular. Esto indicaría que cada célula necesita un tamaño óptimo para realizar su función. Este tamaño no parece deberse a condiciones físicas, sino más bien debido a cuestiones adaptativas, puesto que hay líneas celulares que pueden cambiar su tamaño en respuesta a estímulos. Otra idea que surge de la observación de que en un tejido hay tipos celulares con diferentes tamaños es que el control del tamaño celular podría ser una propiedad adquirida por la célula de forma autónoma.

Numerosas moléculas parecen afectar al tamaño celular complicando la interpretación de la respuesta celular frente a condiciones experimentales. No se ha encontrado un gen que controle por sí solo el tamaño, ni siquiera en organismos tan conocidos como las bac-

terias. La conclusión es que el tamaño celular puede estar condicionado por numerosos genes y cascadas de señalización con acciones confluentes. A pesar de ello deben existir unos sistemas sensores que se han mantenido durante la evolución y que mantienen a la mayoría de las células dentro de unos parámetros de tamaño característicos.

Bibliografía

- Arendt, J. 2007. Ecological correlates of body size in relation to cell size and cell number: patterns in flies, fish, fruits and foliage. *Biological reviews*. 82:241-256.
- Baserga R. 2007. Is cell size important? *Cell cycle*. 7: 814-816.
- Cook M, Tyers M. 2007. Size control goes global. *Current opinion in biotechnology*. 18: 341-350.
- Chen H, Qian W, Good MC. 2020. Integrating cellular dimensions with cell differentiation during early development. *Current opinion in cell biology* 67:109-117.
- Cook M, Tyers M. 2007. Size control goes global. *Current opinion in biotechnology*. 18: 341-350.
- Cooper S. 2004. Control and maintenance of mammalian cell size. *BMC cell biology*. 5: 35.
- Day SJ, Lawrence PA. 2000. Measuring dimensions: the regulation of size and shape. *Development*. 127: 2977-2987.
- Ginzberg MB, Kafri R, Kirschner M. 2015. On being the right (cell) size. *Science*. 348(6236):1245075. doi: 10.1126/science.1245075.
- Hoffmann EF, Lambert IH, Pedersen SF. 2009. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiological reviews*. 89: 193-277. Descargar el artículo
- Leevers SJ, McNeill H. 2005. Controlling the size of organs and organisms. *Current opinion in cell biology*. 17: 604-609.
- Rupes I. 2002. Checking cell size in yeast. *Trends in genetics*. 9:479-485.

6 Más que adhesión

El agarre de las células a la matriz extracelular o a otras células vecinas mediante moléculas de adhesión como las integrinas, cadherinas, selectinas o las inmunoglobulinas, no sirve sólo para sujetarse o para resistir fuerzas de compresión o de estiramientos, no tienen una misión para la células con consecuencias únicamente mecánicas, sino que también actúan como mecanotransductores. Al poseer un dominio extracelular y otro intracelular (Figura 14), ambos comunicados, permiten el trasiego de información entre ambos, es decir, entre el medio extracelular y el intracelular (Figura 2). Cuando los dominios extracelulares se unen a sus "ligandos", los dominios citosólicos pueden desencadenar procesos internos que afectan a la fisiología celular. Así, pueden interactuar con ciertas vías de señalización interna, afectar a la movilidad celular, provocar cambios en la expresión de genes, alterar el ciclo celular, incluso pueden determinar la supervivencia de la propia célula. Asimismo, defectos en la adhesión celular provocan numerosas patologías en los organismos que en algunos casos son letales. De hecho la mayoría de las células no se diferencian, proliferan o sobreviven si no están adheridas correctamente a un sustrato, y la metástasis en los procesos cancerosos necesita un cambio previo de adhesión celular. Se produce por tanto un flujo de información desde el exterior celular que se transmite al citoplasma similar al que se da en los receptores clásicos de la membrana plasmática. Es decir, la célula necesita anclarse al medio donde se encuentra y además saber a qué tipo de moléculas está sujeta.

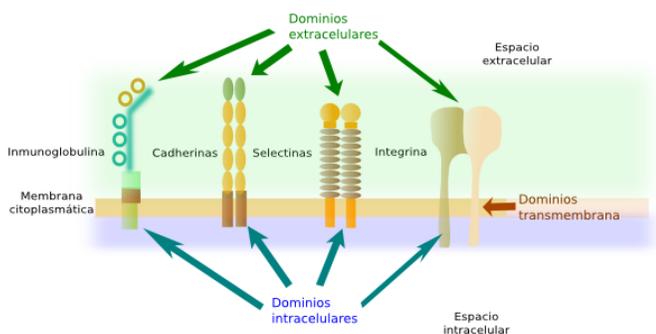


Figura 14: Dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares de las principales moléculas de adhesión.

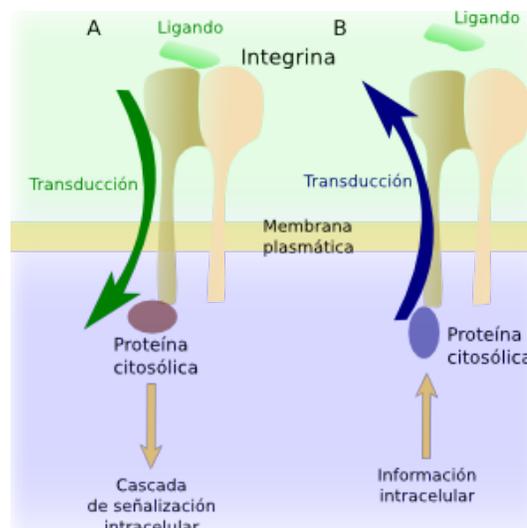


Figura 15: Las moléculas de adhesión pueden transmitir información en los dos sentidos: desde extracelular a intracelular (figura A, flecha verde), y desde intracelular a extracelular (figura B, flecha azul).

También ocurre al contrario, cambios en la fisiología celular afectan a la adhesión celular. Se produce entonces un flujo de información en sentido contrario, es decir, determinadas moléculas citosólicas pueden afectar al dominio intracelular de las proteínas de adhesión que a su vez provoca cambios en la afinidad del dominio extracelular por sus ligandos (Figura 15). Así, las moléculas de adhesión se comportan como receptores tradicionales o, según muchos autores, son verdaderos receptores ya que constituyen una vía bidireccional de comunicación entre el exterior y el interior celular. A las integrinas, por ejemplo, se les han asignado multitud de procesos de modulación de la señalización interna de la célula, un repertorio tan amplio que se puede comparar con algunos receptores típicos de la membrana plasmática. Independientemente del sentido en el que viaje la información lo hará mediante cambios conformacionales en la estructura tridimensional de la proteína adhesión.

Existe otro mecanismo mediante el cual las células pueden alterar su capacidad de adhesión: variando el número y del tipo de moléculas de adhesión que están presentes en la membrana plasmática. Estas dos variables, número y tipo, son controladas por la célula según sus necesidades fisiológicas.

Vamos a ver a continuación algunos ejemplos en

los que las moléculas de adhesión afectan a la fisiología celular y también como la células modifican las propiedades, tipo y número de moléculas de adhesión para llevar a cabo sus necesidades fisiológicas:

Desplazamiento celular

Cuando una célula decide desplazarse tiene que cambiar sus reglas de adhesión, es decir, debe romper los lazos con las células o con la matriz extracelular a las que está unida en el tejido en el que se encuentra y sintetizar nuevas moléculas para desplazarse por los tejidos. Por ejemplo, las células de los embriones deben moverse para ocupar sitios nuevos y eso supone un cambio de adhesión que les permita migrar. Esto también ocurre frecuentemente en los epitelios estratificados, donde las células deben perder la polaridad, desprenderse de sus células vecinas, convertirse en células migradoras y viajar hasta su nuevo destino. El nuevo destino se reconoce también por adhesión. Se ha propuesto que las células cancerosas tienen que realizar un proceso similar para convertirse en metastásicas. Las células no nadan sino que reptan mediante puntos de adhesión al sustrato, que es la matriz extracelular u otras células, que le sirven como puntos de anclaje para tirar del resto de la célula. Esto hace a las moléculas de adhesión elementos esenciales en el frente de avance de la célula en movimiento, puesto que es esta parte la que se agarra al sustrato y permite al citoesqueleto tirar del resto del célula (Figura 16).

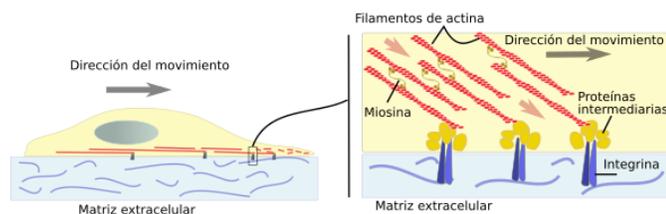


Figura 16: El anclaje de las integrinas al sustrato permite fijar filamentos de actina. Las miosinas, proteínas motoras, arrastrarán a otros filamentos hacia esos lugares de anclaje, tirando a su vez del resto del citoplasma. (Modificado de Ladoux y Mege, 2017)

En la pérdida de afinidad por las células vecinas participan las cadherinas (Figura 17). Las células epiteliales, por ejemplo, expresan E-cadherinas, mientras que las células mesenquimáticas, que son móviles,

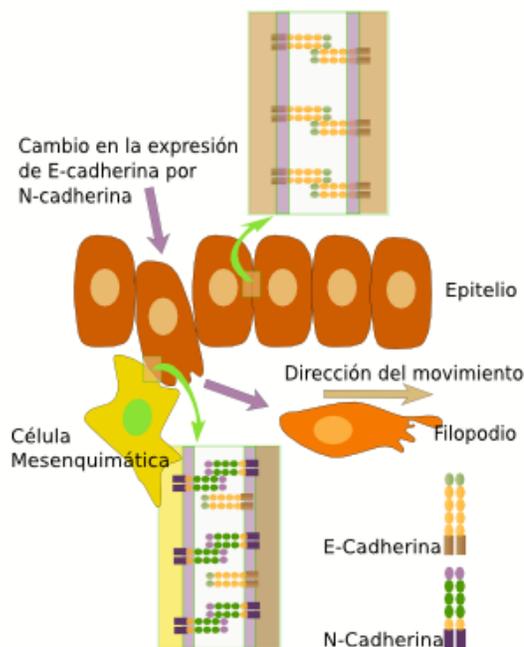


Figura 17: El cambio en la expresión del tipo de cadherina provoca que las células pierdan afinidad por sus compañeras y migren a otros lugares de mayor adhesión. Es lo que pasa con las células tumorales del epitelio que provocan metástasis, cambian la expresión de E-cadherina por N-cadherina.

expresan un juego de cadherinas entre las que se encuentran las N-cadherinas, R-cadherinas y cadherina 11. Las N-cadherinas favorecen la movilidad de las células y se ha demostrado que la expresión de N-cadherina supone un cambio desde la inmovilidad a la movilidad por parte de la célula. Hay una relación entre la progresión de un cáncer y las cadherinas que se expresan en las células tumorales. Por ejemplo, las células tumorales que no expresan N-cadherina no son metastásicas pero sí las que lo hacen. Esta actividad se puede provocar experimentalmente mediante la inducción de la expresión de dicha cadherina. El cambio en el tipo y número de cadherinas que una célula dispone en su membrana plasmática es una consecuencia de señales intracelulares. Las N-cadherinas, aunque no las E-cadherinas, producen también otros efectos intracelulares que favorecen la movilidad celular, además de la adhesión. Así, cuando la cadherina N está unida a su ligando, su dominio extracelular interacciona con los dominios extracelulares de los receptores de los factores de crecimiento. Esto impide

una eliminación de la membrana de tales receptores y por tanto favorece la supervivencia de la célula. Las N-cadherinas también promueven la supervivencia y el crecimiento mediante la inactivación de las vías apoptóticas. Estas vías, que llevan a la muerte celular, se activan cuando las células pierden sus puntos de adhesión.

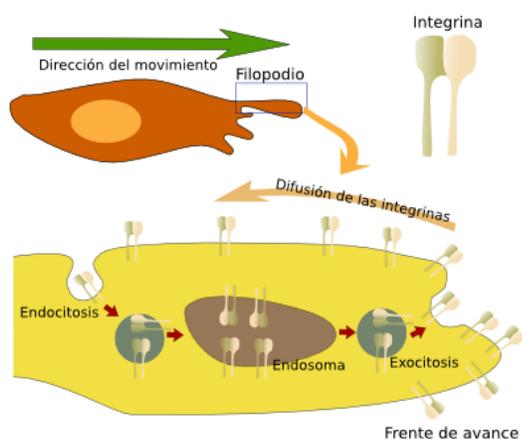


Figura 18: En el frente de avance de la célula en movimiento participa el tráfico vesicular para mantener una concentración elevada de integrinas y evitar su difusión por el resto de la membrana plasmática. Esto es más eficiente que degradar y sintetizar integrinas.

Si el cambio de moléculas de adhesión es importante para iniciar la movilidad celular, también lo es para permitir su desplazamiento. Se ha demostrado que en el frente de avance de las células que se mueven es necesario un recambio constante de las integrinas, moléculas que se unen a la matriz extracelular, y de las cadherinas, ambas situadas en la membrana plasmática. Este recambio está mediado por los endosomas tempranos y otros orgánulos que participan en el tráfico vesicular (Figura 18). Se ha demostrado que el tráfico vesicular de integrinas y cadherinas contribuye a promover la invasión de muchos tejidos durante la metástasis de las células cancerosas, probablemente favoreciendo el recambio y reciclado de uniones focales, que son puntos de adhesión. Este mecanismo opera también en las células normales que se desplazan en los tejidos. Antes se pensaba que la endocitosis transportaba moléculas de integrina desde la parte trasera de la célula hasta el frente de avance para permitir así la adhesión de las continuas extensiones celulares (podios) que se proyectan hacia la di-

rección del movimiento. Sin embargo, los experimentos indican que el tráfico vesicular y rápido reciclado de las integrinas de la membrana plasmática en la zona del frente de avance impide que estas moléculas difundan por el resto de la membrana plasmática de la célula, focalizándolos por tanto donde deben realizar su función, en el frente de avance. Este mecanismo es vital para que el frente de avance explore, se adhiera y sirva de punto de apoyo para arrastrar al resto de la célula. El movimiento celular tiene que ir acompañado además por la acción de las cadherinas.

Los movimientos de poblaciones celulares de manera conjunta, lo que ocurre mucho durante el desarrollo embrionario o durante la reparación de heridas, es un fenómeno frecuente que está basado en las uniones que se establecen entre las células. Aunque para mantener la integridad de los epitelios son necesarias las uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas, sólo las uniones adherentes son necesarias para los movimientos coordinados de células. Las uniones célula-célula de esos complejos de unión permiten un cableado que se extiende en una población celular y hacen que estas células actúen de forma coordinada (Figura 19). Por ejemplo, para tatar una herida en un epitelio. En los movimientos poblacionales son importantes los complejos actina-miosina. Las fuerzas tractoras las generan la miosina II, mientras que la polimerización de los filamentos de actina permite la extensión de los citoplasmas de las células del frente de avance de la población. El entramado de actina de toda la población está conectado a través de las uniones adherentes y la fuerza de tracción de una célula se transmite directamente a las otras célula.

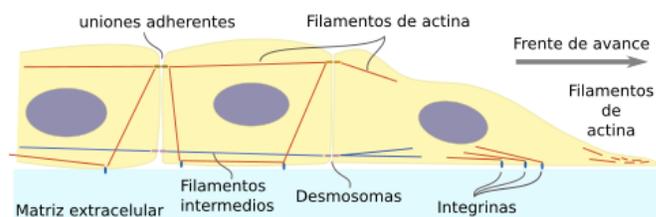


Figura 19: Comunicación entre células vecinas mediada por el citoesqueleto, filamentos de actina, y moléculas de adhesión, sobre todo cadherinas e integrinas. Estas comunicaciones permiten el movimiento coordinado de poblaciones celulares. (Modificado de Ladoux y Mege, 2017).

Cambios en la expresión de genes

La unión de la proteína de adhesión a su ligando es capaz de alterar la expresión génica de la célula (Figura 20). Numerosas proteínas citosólicas pueden interactuar con los dominios intracelulares de las proteínas de adhesión. Estas proteínas citosólicas, que hacen de intermediarias entre las moléculas de adhesión y el citoesqueleto, pueden viajar al núcleo celular donde actúan como factores de transcripción o modulan la actividad de otros factores de transcripción, provocando un cambio en la expresión génica. Poseen secuencias de aminoácidos que son como etiquetas que les permiten ser introducidas o sacadas del núcleo por el sistema de importinas y exportinas que funciona en los poros nucleares. Sin embargo, cuando están unidas a las moléculas de adhesión estas secuencias están enmascaradas.

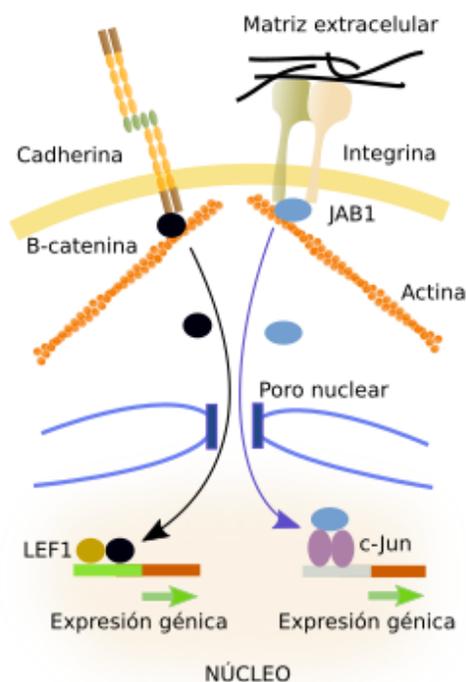


Figura 20: Algunas de las proteínas de adhesión pueden viajar al interior del núcleo donde afectan a la expresión génica. Su localización depende de la cantidad y estado de unión de las moléculas de adhesión (Modificado de Aplin y Juliano, 2001).

Un primer ejemplo es la proteína denominada JAB1 (Figura 20), que se puede encontrar tanto asociada al

dominio citosólico de las integrinas como localizada en el interior del núcleo celular. Que alterne de un lugar a otro dependen de si la integrina está unida a su ligando o no. En el interior del núcleo JAB1 activa a los factores de transcripción c-jun, los cuales favorecen la expresión de ciertos genes. Un segundo ejemplo son las β -cateninas (Figura 7), las cuales interactúan con el dominio citosólico de las E-cadherinas, pero también se encuentran en el núcleo donde se asocian con la molécula LEF-1, la cual favorece la expresión de determinados genes. En este caso parece que la unión de β -catenina a las E-cadherinas no depende del estado de unión de la E-cadherina sino de la cantidad de E-cadherinas que haya en la membrana, lo cual depende de la adhesividad general y del estado de diferenciación de la célula. Cuando hay muchas moléculas de E-cadherinas, indicio de que la célula lleva a cabo una fuerte adhesión, hay un mayor secuestro de β -catenina. Un tercer ejemplo lo encontramos en las uniones estrechas donde las moléculas ZO-1 pueden liberarse y trasladarse al núcleo donde afectan la expresión de ciertos genes, los cuales parecen ser necesarios para la reorganización y diferenciación de los epitelios.

Una de las peculiaridades de las moléculas de adhesión es que pueden afectar a otras cascadas de señalización que se dan en la célula. Por ejemplo, las cadherinas pueden interactuar con los dominios extracelulares de receptores de los factores de crecimiento, como vimos anteriormente. Esto permite que la vía que potencia el crecimiento y la supervivencia de la célula se vea modulada por su adhesividad. Otro ejemplo es la interacción de las proteínas que hacen de puente entre las moléculas de adhesión y el citoesqueleto, las cuales forman parte también de otras cascadas de señalización como es el caso de la β -catenina (Figura 21). Las moléculas Wnt se secretan en los tejidos y afectan a la diferenciación, proliferación y homeostasis de las células que poseen los receptores Frizzled y LRP. La vía Wnt necesita a la β -catenina para llevar a cabo su función en el interior del núcleo afectando a la expresión génica. La activación de los receptores Frizzled y LRP provoca que la β -catenina no sea fosforilada, lo cual evita su degradación. Sin embargo, la disponibilidad de β -catenina depende de su liberación desde los dominios

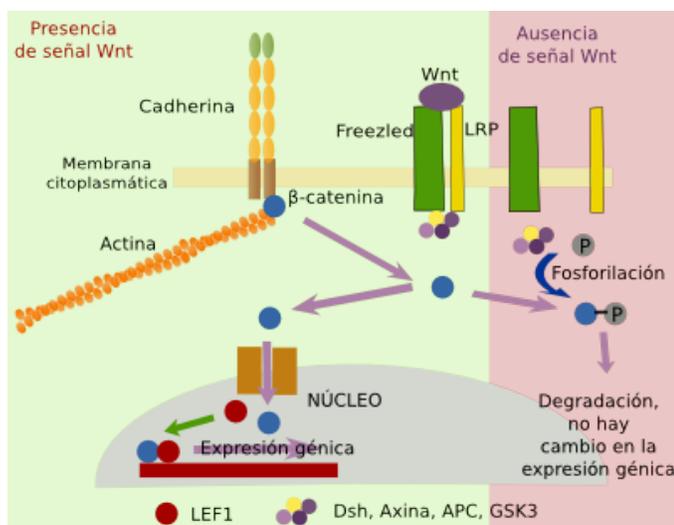


Figura 21: En el interior de la célula se producen interacciones entre las moléculas asociadas a las proteínas de adhesión y otras cascadas de señalización. Así, la β -catenina es compartida con la vía de señalización iniciada por Wnt. Nótese que es necesario que exista coordinación entre las cadherinas y la activación de la vía Wnt para que se produzcan cambios en la expresión génica. (Modificado de Gordon y Nusse, 2006)

intracelulares de las cadherinas, como vimos anteriormente. Todo esto implica que las vía Wnt y la adhesión celular están conectadas gracias a una molécula común que es la β -catenina y por tanto se modulan mutuamente.

Ciclo celular

El paso por las distintas fases del ciclo celular afecta a la adhesión celular, y al contrario, la adhesión afecta al avance del ciclo celular. Así, la unión de las integrinas a sus ligandos es necesaria para avanzar desde la fase G1 a la fase S. La señal que emiten las integrinas intracelularmente actúa sinérgicamente con las producidas por los factores de crecimiento para hacer avanzar el ciclo celular. Por el contrario, la adhesión de las cadherinas inhibe este cambio de fase. En las células cancerosas estas vías de señalización en las que participan las moléculas de adhesión están inhibidas.

La unión de las integrinas a sus ligandos provoca una serie de activaciones que llevan finalmente a favorecer la síntesis y la estabilidad de la ciclina D, necesaria para la quinasa dependiente de ciclina que

se encuentra en el corazón de la maquinaria molecular que permite el paso a la fase S. En el caso de las cadherinas, cuando están unidas a otras cadherinas de otra célula, unen a su dominio citosólico a las moléculas α - y β -cateninas, las cuales a su vez unen filamentos de actina. Cuando las cadherinas no están unidas las β -cateninas quedan libres y pueden viajar al núcleo, como vimos anteriormente, donde provocan la expresión de la ciclina D1 y de otras proteínas que favorecen la proliferación. Estas vías no actúan por separado. Por ejemplo, la vía desencadenada por la integrina activa a una proteína Src, la cual actúa sobre una serie de proteínas que favorecen la internalización de las cadherinas y su degradación.

Durante la mitosis muchas células pierden la adhesión y se vuelven más redondeadas, pero la citocinesis y la entrada en G1 requiere que se vuelvan a unir al sustrato del entorno. En el inicio de la mitosis se fosforilan numerosas proteínas que interaccionan con los dominios citosólicos de las proteínas de adhesión, lo que contribuye a disminuir la capacidad de adhesión de la célula. Estas proteínas fosforiladas viajan al interior de la célula donde realizan funciones relacionadas con los eventos que ocurren en la mitosis. La citocinesis requiere de la acción de las integrinas, si están inactivadas no ocurre la separación de las células hijas. Se supone que son puntos de anclaje para la generación de fuerzas de tracción. Tanto cadherinas como integrinas se han relacionado con la orientación del surco de división que separará a las dos células y también con el establecimiento de las divisiones asimétricas.

Bibliografía

Aplin AE, Juliano RL. Regulation of nucleocytoplasmic trafficking by cell adhesion receptors and the cytoskeleton. *The journal of cell biology.* 2001. 155:187-191.

Caswell P, Norman J. Endocytic transport of integrins during cell migration and invasion.. *Trends in cell biology.* 2008. 18:257-263.

Gordon MD, Nusse R. Wnt signalling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *The journal of biological chemistry.* 2006. 281:22429-22433.

Hervy M, Hoffman L, Beckerle MC. From the membrane to the nucleus and back again: bifunctional focal adhesion proteins. *Current opinion in cell biology*. 2006. 18:524-532.

Hynes RO. Cell adhesion: old and new questions. *Trends in cell biology*. 1999. 12:M33-M37.

Ladoux B, Mege RM. Mechanobiology of collective cell behaviours. 2017. *Nature reviews in molecular cell biology*. 18:743-757.

Pugacheva EN, Roegiers F, Golemis EA. Interdependence of cell attachment and cell cycle signaling. *Current opinion in cell biology*. 2006. 18:507-515.

Wheelock MJ, Shintani Y, Maeda M, Fukumoto Y, Johnson KR. Cadherin switching. *The journal of cell sciences*. 2008. 121:727-735.

7 Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano, un polisacárido, no sulfatado de alto peso molecular que se encuentra en la matriz extracelular de todos los tejidos animales, siendo especialmente abundante en los tejidos conectivos, pero también en el tejido nervioso y epitelios. Fue aislado en 1934 del humor vítreo del ojo bovino. Es una molécula extremadamente larga con una gran capacidad de hidratación que aporta a los tejidos resistencia a presiones mecánicas y lubricación, pero también otras funciones relacionadas con la comunicación y diferenciación celular. Aunque se asocia con otras moléculas en la matriz extracelular no forma enlaces covalentes con ellas, lo que es una característica única entre los glicosaminoglicanos. Apareció tarde en la evolución, quizá a partir de los primeros animales cordados.

Características moleculares

La estructura molecular del ácido hialurónico fue desentrañada en 1950. Es un polímero formado por pares de disacáridos, D-glucurónico y N-acetil glucosamina, unidos mediante enlaces alternos: (1-3)-beta-D-N-acetil glucosamina- (1-4)-beta-D-glucurónico (Figura 22). Algunas moléculas pueden llegar a tener hasta 25000 repeticiones de dichas parejas y alcanzar los 20000 Da. En condiciones acuosas adopta una organización plegada y globular, pero si se extendiese tirando de sus dos extremos podría llegar a medir unas 15 μm de longitud, mayor que el diámetro de un eritrocito.

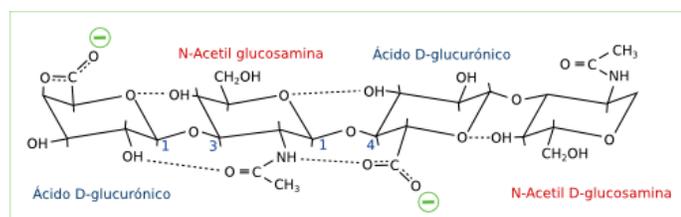


Figura 22: Esquema donde se muestran los enlaces eléctricos entre grupos de azúcares próximos que hace que la molécula de ácido hialurónico no se pliegue fácilmente. Los números en azul indican los enlaces tipo beta entre azúcares contiguos. (Modificado de Glycoforum)

El ácido hialurónico se encuentra disuelto en la matriz en forma de sal, como hialuronato. En 1972 se

descubrió que el ácido hialurónico es capaz de actuar como una especie de esqueleto central al que se asocian mediante uniones electrostáticas algunos proteoglicanos, como el agregano, versican y neurocan, mediante interacciones electrostáticas. Actúa como el esqueleto de un andamiaje donde se pueden unir dichos proteoglicanos. Con ello se crean redes de sacáridos enormes en la matriz extracelular. Al contrario que otros glicosaminoglicanos, el ácido hialurónico no se une directamente mediante enlaces químicos covalentes a polipéptidos de la matriz extracelular, por tanto no forma proteoglicanos.

El ácido hialurónico tiene una gran capacidad de hidratación, es decir, de asociarse a moléculas de agua, puesto que posee muchas cargas negativas en su estructura molecular. Debido a su tamaño, a un pobre plegamiento de su estructura molecular (Figura 23) y a su capacidad para unir agua, puede crear un gran espacio acuoso en su interior. La proporción de agua asociada a su estructura puede ser 1000 veces mayor que su propio peso molecular. Esto favorece la difusión de moléculas no muy voluminosas a través del espacio que crea. Sin embargo, otras moléculas de mayor volumen como algunas proteínas quedarían excluidas. Aún así, su estructura cambia constantemente de organización, con lo que la posibilidad de difusión a su través es variable.

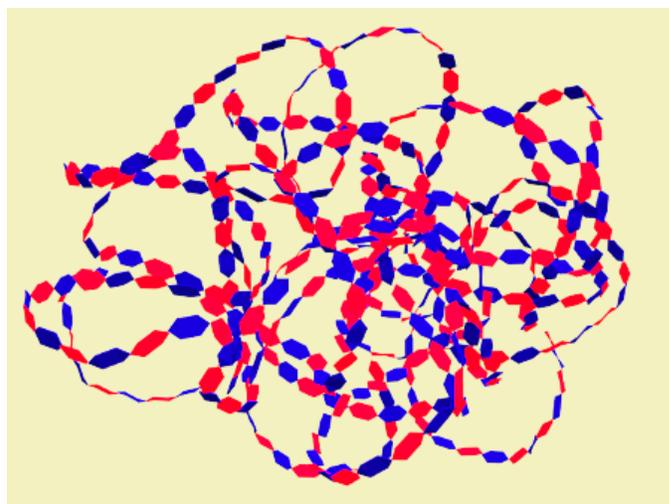


Figura 23: Esquema que quiere indicar el amplio volumen que ocupan las cadenas extremadamente largas de una molécula de ácido hialurónico.

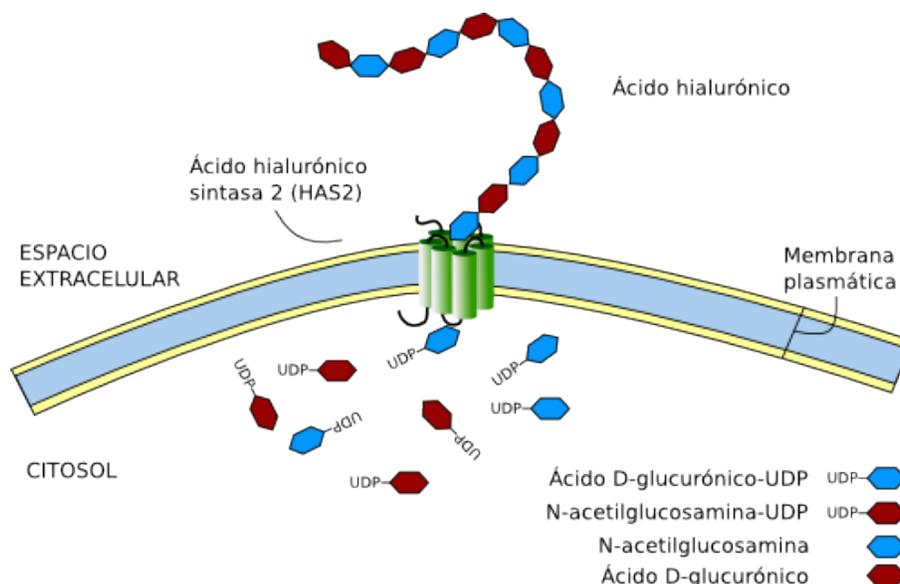


Figura 24: Esquema de la síntesis de ácido hialurónico en la membrana celular por la sintasa del ácido hialurónico (Modificado de Escudero 2009).

Síntesis y degradación

Al contrario que el resto de los glicosaminoglicanos, el ácido hialurónico se sintetiza en la membrana plasmática en vez de en el aparato de Golgi. Se sintetiza gracias a unas enzimas de membrana denominadas sintasas del ácido hialurónico, de las que hay tres tipos en vertebrados (HAS1, HAS2, y HAS3) y las cuales se expresan de forma diferencial en diferentes tejidos. La síntesis ocurre en la cara citosólica de la membrana plasmática donde se van ensamblando los monosacáridos, y a medida que se va sintetizando la cadena de ácido hialurónico va siendo transferida al espacio extracelular (Figura 24). Aunque las tres enzimas sintetizan ácido hialurónico, la HAS2 es la que parece sintetizar las cadenas más largas. Curiosamente un gen homólogo al de la enzima HAS1 se ha encontrado también en algunas bacterias, las cuales sintetizan ácido hialurónico para aumentar su movilidad. Probablemente estas bacterias captaron el gen de los animales.

El metabolismo del ácido hialurónico es muy dinámico. La vida de las moléculas de ácido hialurónico puede variar entre 1 y varios días. Aproximadamente 1/3 se reemplaza cada día. Se degrada por varios tipos de enzimas: hialuronidasa, beta-D glucuronidasa, beta-D-N-acetil-hexosaminidasa. Las

más importantes son las hialuronidasas. También se puede degradar en los lisosomas tras endocitosis mediada por receptor. En aquellos tejidos que están bien drenados por vasos linfáticos se suele eliminar ácido hialurónico en la linfa, desde donde pasa a la sangre y es degradado fundamentalmente por las células endoteliales de los capilares sinusoidales del hígado. Aproximadamente el 30 % del ácido hialurónico que se elimina lo hace en el hígado. Una parte del ácido hialurónico también se elimina en los propios nódulos linfáticos o es excretado (1 % del ácido hialurónico corporal) diariamente por los riñones.

Distribución

El ácido hialurónico es el más abundante de todos los glicosaminoglicanos. En el ratón se ha encontrado que aproximadamente la mitad del ácido hialurónico se encuentra en la piel y un 25 % en los huesos y articulaciones. El resto se distribuye entre los músculos y las vísceras. Las zonas donde está más concentrado son en el cordón umbilical, en el líquido sinovial, cuerpo vítreo y en el folículo previo a la ovulación. Es un componente importante del líquido sinovial de las articulaciones, donde aumenta la viscosidad del fluido, y en el cartílago articular. Las menores concentraciones se encuentran en el hígado y en el suero sanguíneo. Es también un componente importante

en el tejido nervioso. En el cartílago, aunque no es el glicosaminoglicano más abundante, ayuda a la estabilización de los proteoglicanos de la matriz, fundamentalmente el agregano, donde forman agregados enormes que se disponen entre las fibras de colágeno.

A veces el ácido hialurónico se concentra en torno a las células. Las células tienen receptores en sus membranas denominados CD44 que pueden unir ácido hialurónico, quedando este en la periferia celular (Figura 25). A veces se puede detectar en el interior de las propias células.

Función

Las funciones que lleva a cabo el ácido hialurónico están relacionadas con sus características moleculares. Debido a su capacidad para unir agua es un excelente lubricante y aporta una gran resistencia a presiones mecánicas, pero también esta propiedad le capacita para regular el balance hídrico de los tejidos y su osmolaridad. El ácido hialurónico ayuda a crear la trama de la matriz extracelular mediante sus interacciones con los proteoglicanos o el colágeno. Cuando está muy concentrado puede interaccionar consigo mismo creando mallas o entramados que le aportan al tejido unas propiedades visco-elásticas particulares.

Las células tienen receptores específicos para el ácido hialurónico, tales como el CD44, TSG6, RHAMM y LYUE-1. Así, más allá de sus propiedades mecánicas e hídricas, se le ha implicado como señal molecular en la regulación de la proliferación, diferenciación y migración celular. El más importante es el CD44, que se expresa en la mayoría de las células.

La degradación del ácido hialurónico permite la permeabilización de la matriz extracelular, favoreciendo el trasiego de células. Curiosamente, los restos resultantes de la degradación del ácido hialurónico tienen carácter angiogénico e inflamatorio. Una alta concentración de ácido hialurónico en la matriz extracelular favorece la estabilidad celular e integridad tisular, mientras que la degradación favorece procesos de remodelación tisular. La estabilidad del ácido hialurónico es un indicio de madurez del tejido.

El ácido hialurónico es una buena herramienta en biotecnología y medicina, sobre todo en los procesos de reparación tisular y como armazón en cultivos tisulares.

A esto ayuda que no es una molécula antigénica, es decir, no desencadena respuestas inmunes cuando se inyecta en los tejidos. Por ejemplo, su primera aplicación médica fue en oftalmología donde se usó en inyecciones para mantener las formas de las cavidades oculares y como sustituto del humor vítreo. En la reparación de tejidos se sintetizan grandes cantidades de ácido hialurónico y por ello se usa en medicina para curar heridas. En la artritis se puede inyectar directamente, también en la reparación de heridas, en cirugía de operaciones estéticas, etc. También se usa para la coadministración de fármacos.

Por otra parte se ha demostrado que su presencia es importante en los nichos de las células madre, donde estimula y favorece la migración celular mediante la creación de espacios físicos para que las células se desplacen. Durante el desarrollo ayuda a la morfogénesis de estructuras embrionarias. Por ejemplo, se puede liberar desde la parte basal de los epitelios y producir la curvatura en éstos, debido a la gran cantidad de agua que atrae. Pero además favorece que los espacios intercelulares sean más transitables por las células. Por ejemplo, este proceso parece implicado en la formación embrionaria de las válvulas del corazón.

En los cultivos celulares se detecta un halo de ácido hialurónico a su alrededor de las células, secretado por ellas mismas. El papel de este halo no está claro pero parece tener dos funciones: favorecer la movilidad de la propia célula y la de protección. Este papel de protección es debido a que otras células, virus o moléculas grandes no pueden atravesar dicho halo.

Bibliografía

Csoka AB, Stern R. 2013. Hypotheses on the evolution of hyaluronan: a highly ironic acid. *Glycobiology* 23:398-411.

Escudero D. 2009. HAS2 (hyaluronan synthase 2). Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and Haematology. sitio-web.

Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. 1997. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of internal medicine* 242:27-33.

Glycoforum: <https://www.glycoforum.gr.jp/>

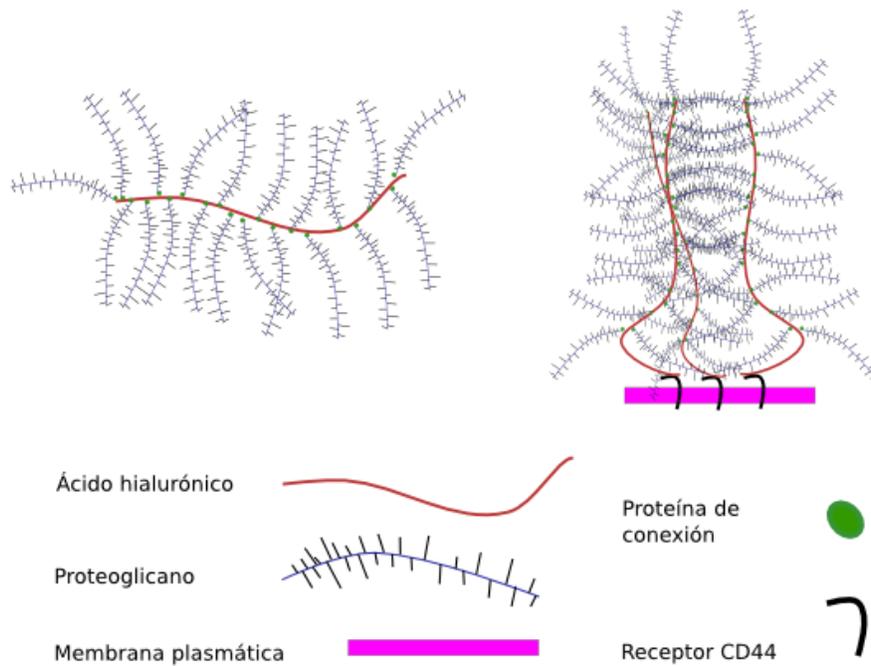


Figura 25: Esquema de la agregación del ácido hialurónico con numerosos proteoglicanos para formar estructuras moleculares enormes. A veces, estas complejos se asocian a la membrana plasmática gracias a los receptores CD44, que reconocen al ácido hialurónico (modificado de Glycoforum).

Laurent TC, Fraser JR. 1992. Hyaluronan. 1992. The FASEB Journal 6:2397-2404.

Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. 2008. Veterinarni Medicina 53:397-411.

8 Pared celular

Una de las características más distintivas de las células de las plantas respecto a las de los animales es la pared celular, que algunos autores consideran como la matriz extracelular de las plantas (Figura 26). Es la estructura que vio y dibujó R. Hook cuando dio nombre a la célula. La pared celular se sitúa externamente a la membrana plasmática, se sintetiza por la propia célula y está formada fundamentalmente por celulosa, además de otros polisacáridos y glicoproteínas. Distintos tipos celulares presentan diferencias en composición y organización en su pared celular dependiendo de la función que estén desarrollando. De hecho, los diferentes tipos celulares de las plantas se pueden identificar por las características de sus paredes celulares.

La pared celular tiene una función mecánica. Es la responsable de la forma y tamaño a las células de las plantas y a su vez la estructura que las protege y las mantiene a modo de exoesqueleto (Figuras 26, 27 y 28). Como consecuencia, también es responsable de la rigidez de la planta para mantener erguidas sus estructuras aéreas y los órganos que la forman. Otra de sus funciones principales es ser medio de comunicación y transporte de moléculas y agua entre las células, tanto entre las próximas como las alejadas. También participa en la lucha contra patógenos y es capaz de desencadenar respuestas de defensa, o dar textura a los tejidos de los frutos. Morfológicamente la pared está formada por capas o láminas. Todas las células tienen al menos dos: lámina media y pared primaria. La lámina media se sintetiza y comparte por las células que son contiguas entre sí, mientras que la pared primaria se sintetiza y pertenece a cada célula. En algunas células se deposita una tercera capa más gruesa denominada pared secundaria (Figuras 27 y 28). La mayor parte de la madera de los árboles es pared celular secundaria.

Lámina media

La capa más externa de la pared celular y la primera en formarse es la lámina media (Figura 28). Actúa como un pegamento que une a las células vecinas. Es la única capa que se sintetiza y es compartida por las dos células contiguas. Tiene un aspecto amorfo y

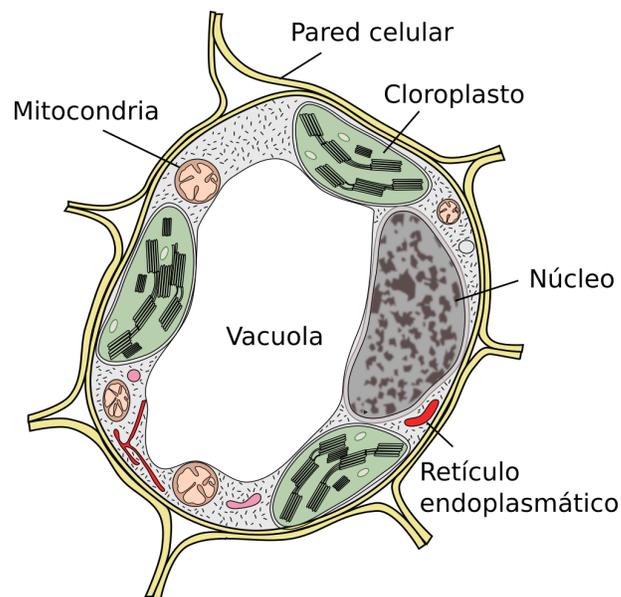


Figura 26: Esquema de una célula parenquimática típica con su pared celular primaria.

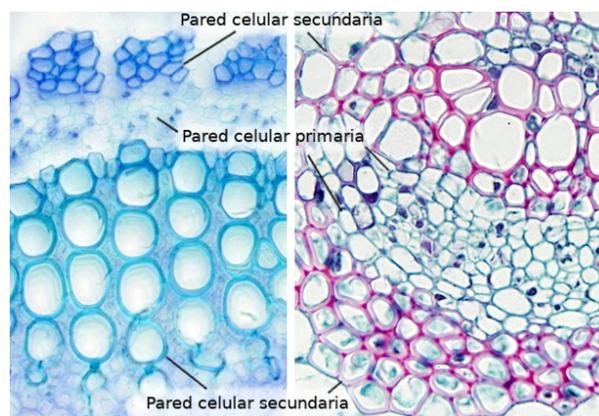


Figura 27: Imágenes de células con pared celular primaria y con pared celular secundaria (éstas también tienen pared celular primaria, aunque no es visible). Ambas tienen lámina media, que no se distingue. Corresponden a vasos conductores: la de la izquierda teñida con azul de toluidina y la de la derecha con safranina - verde rápido.

es muy delgada, su grosor está próximo al límite de resolución del microscopio óptico. Pero incluso con el microscopio electrónico no se presenta como una capa muy bien delimitada. En algunos tejidos hay espacios intercelulares y por tanto láminas medias con una de sus superficies libres. La lámina media está formada principalmente por pectinas, aunque puede lignificarse en aquellas células que tienen pared celular

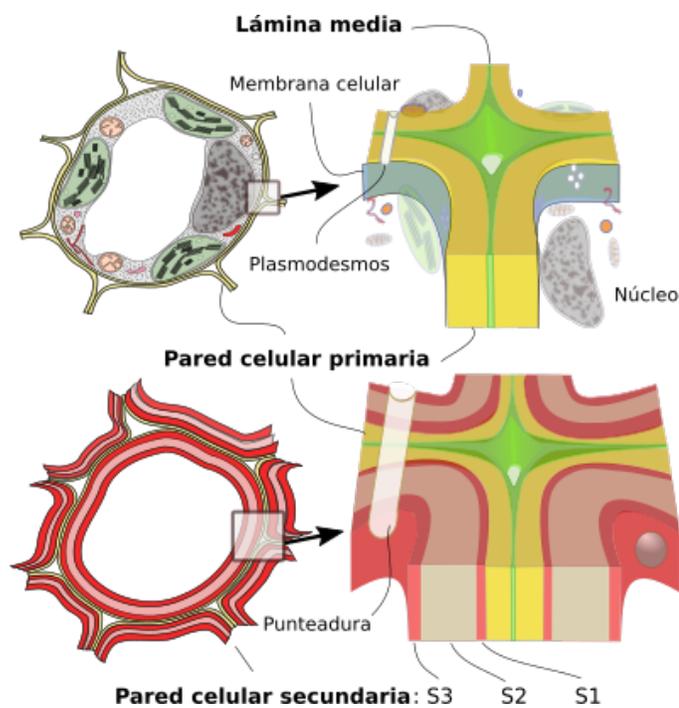


Figura 28: Esquema de la pared celular primaria y secundaria. S1, S2 y S3 son capas de la pared celular secundaria.

secundaria.

Pared celular primaria

La pared celular primaria es la primera capa claramente visible de la pared celular (Figuras 27, 28 y 29) y se localiza entre la membrana plasmática y la lámina media o, en algunas células, entre la pared secundaria y la lámina media. Es la responsable de la forma y tamaño inicial de la célula vegetal, y determina sus posteriores cambios de forma y tamaño. Aparece en todas las células vegetales y se origina durante la división celular, pero también se sintetiza pared celular primaria durante el crecimiento en tamaño de las células. Además, durante toda la vida de la célula hay un reciclado con degradación y síntesis de los componentes de la pared celular primaria. En las células metabólicamente activas, secretoras, o con capacidad de división, se mantiene como único componente de la pared celular, además de la lámina media. Las células detienen su crecimiento cuando las paredes celulares primarias se vuelven rígidas, lo cual puede ser por un cambio en su composición.

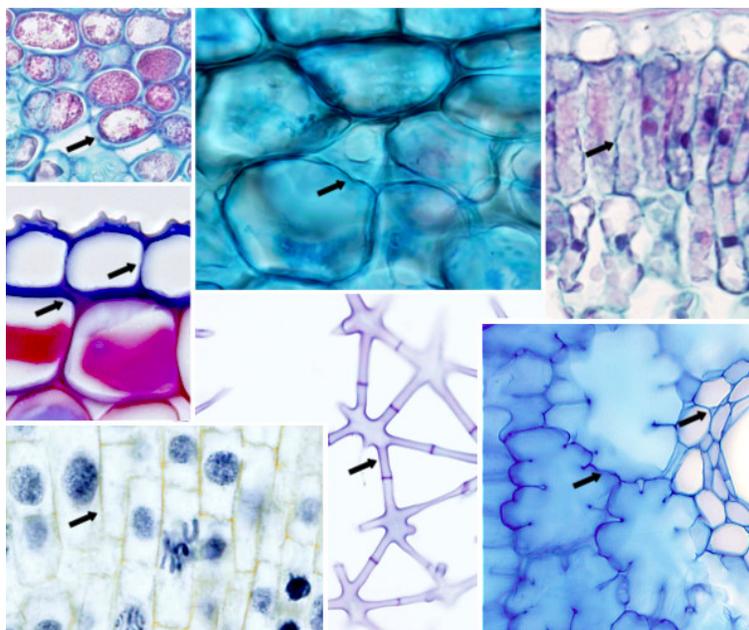


Figura 29: Paredes celulares primarias (flechas) en diferentes tejidos. La forma y tamaño de las células están condicionados por su pared celular.

La pared celular es una barrera a la libre difusión de moléculas entre células, desde luego es mucho menos permisiva que la matriz extracelular de los animales. Sin embargo, las células necesitan comunicarse entre sí. Para ello, las células vegetales crean conductos que atraviesan las paredes celulares y que permiten la comunicación directa entre citoplasmas adyacentes. Estos conductos se denominan plasmodesmos (Figura 30). Con muy pocas excepciones, todas las células de una planta están conectadas con sus vecinas mediante plasmodesmos. Esta conexión es literal, es decir, las membranas plasmáticas de células vecinas son continuas entre sí, por lo que podríamos decir que una planta es un gran sincitio. Los plasmodesmos pueden aparecer concentrados en ciertas áreas de la pared celular formando lo que se denominan campos de poros primarios, que forman unas depresiones en las pared celular puesto que el grosor de ésta es menor.

En las paredes celulares primarias hay zonas con una delgadez mayor, aunque sin producir discontinuidad, denominadas punteaduras primarias, que pueden aparecer aisladas o agrupadas en áreas denominadas campos de punteaduras primarias. Los plasmodesmos se concentran normalmente en los campos de punteaduras primarias.

Composición

La pared celular primaria está compuesta, considerando el peso seco, por un 25-30 % de celulosa, un 30 % de hemicelulosa, un 35 % de pectinas y del 1 al 5 % de glicoproteínas. La proporción y tipos

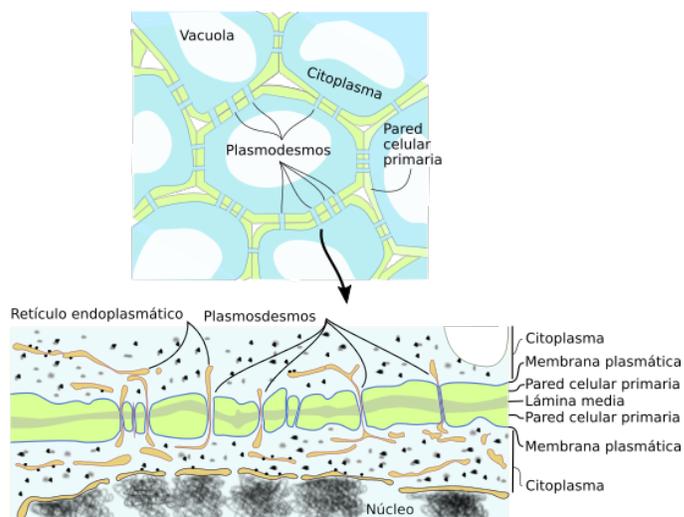


Figura 30: Plasmodesmos en la pared celular primaria. En la parte de abajo de muestra un dibujo de una sección de microscopía electrónica.

de componentes que forman las paredes celulares primarias varía entre tipos celulares. Se ha estimado que son necesarios más de 2000 genes para la síntesis y remodelación de la pared celular primaria.

Las células con pared celular primaria suelen ser metabólicamente activas. Normalmente la pared celular primaria es delgada, en torno a $0,1 \mu\text{m}$ de espesor. Las células que desarrollan pared celular secundaria también suelen tener pared celular primaria delgada. Sólo algunas células consiguen paredes celulares primarias gruesas, como algunas células del endospermo y del colénquima. En cualquier caso el grosor puede cambiar según las condiciones en las que se encuentre la célula. En la pared celular primaria hay poros (no confundir con los plasmodesmos) con diámetro que va de 4 a 8 nm, por lo que permiten el paso de agua, iones y pequeñas moléculas como azúcares y aminoácidos, y hormonas.

Celulosa. La celulosa es el principal componente de las paredes vegetales (Figura 31). Es un polisacárido lineal formado por monómeros de glucosa unidos mediante enlaces tipo $\beta(1-4)$. La fórmula es $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$, donde n puede ser mayor a 500 por cadena de polisacárido. Las largas moléculas de celulosa se asocian entre sí mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals para formar estructuras denominadas microfibrillas de celulosa, formadas por unas 50 moléculas de celulosa orientadas con la misma polaridad. Las microfibrillas se asocian entre sí mediante enlaces formados entre ellas y por otros glúcidos, principalmente la hemicelulosa y las pectinas, que resultan en las fibrillas y fibras de celulosa, visibles al microscopio óptico. Las fibras de celulosa pueden medir unas $0,5 \mu\text{m}$ de diámetro y de 4 a $7 \mu\text{m}$ de longitud. La resistencia de las fibras de celulosa es similar a la del acero y las uniones entre las moléculas de celulosa mediante puentes de hidrógeno hacen que las microfibrillas de celulosa tengan unas propiedades cristalinas en algunas regiones, mientras que el resto adquiere propiedades paracristalinas.

Al igual que ocurre con el hialuronato (ácido hialurónico), la celulosa se sintetiza en la membrana celular gracias a la acción de la celulosa sintasa, una proteína transmembrana con una secuencia de aminoácidos que cruza 8 veces la membrana celular

(Figura 6). Hay unos 30 genes que codifican para distintas isoformas de celulosa sintasa. Esta enzima recoge las unidades de glucosa activada (UDP-glucosa) en el citosol, les hace cruzar la membrana y las enlaza en el exterior celular. Hasta 36 enzimas celulosa sintasa se unen en un punto de la membrana plasmática para formar el denominado complejo de celulosa sintasa, que tiene forma de roseta y es tan grande que se puede observar con el microscopio electrónico. Cada roseta puede sintetizar hasta 36 moléculas de glucosa simultáneamente. Las moléculas de celulosa que polimerizan próximas se unen lateralmente mediante puentes de hidrógeno. Estas moléculas nuevas de celulosa también se van asociando con las microfibrillas que ya había antes formándose pilas de estas microfibrillas, fibrillas y fibras de celulosa.

La **hemicelulosa** es en realidad una familia de polisacáridos, cada uno con 200 a 500 monosacáridos (Figura 32). El tipo de hemicelulosa que aparece en la pared celular varía mucho entre tejidos y tipos celulares. Se sintetiza en el aparato de Golgi y es transportada a la membrana plasmática en vesículas, donde es liberada por exocitosis. El xyloglucano es la molécula de hemicelulosa más frecuente. Estructuralmente, la hemicelulosa es parecida a la celulosa por lo que puede establecer puentes de hidrógeno con ella. A medida que se van sintetizando las moléculas de hemicelulosa van recubriendo las microfibrillas de celulosa ayudando a la cohesión para formar fibras de celulosa.

Las **pectinas** forman un grupo muy diverso de polisacáridos ácidos (Figura 33) sintetizados en el aparato de Golgi y secretados a la pared celular. En conjunto forman una estructura a modo de gel que se localiza entre las microfibrillas de celulosa. Parecen los principales responsables de la formación de los poros que permiten la difusión de moléculas pequeñas a través de la pared primaria. Las pectinas son más abundantes en las dicotiledóneas que en las monocotiledóneas. Por ejemplo, las gramíneas contienen sólo trazas de pectinas. Las pectinas parecen ausentes en las paredes celulares secundarias (ver más abajo).

Las **glicoproteínas** de la pared celular suelen ser ricas en prolina, hidroxiprolina y glicina, aminoácidos

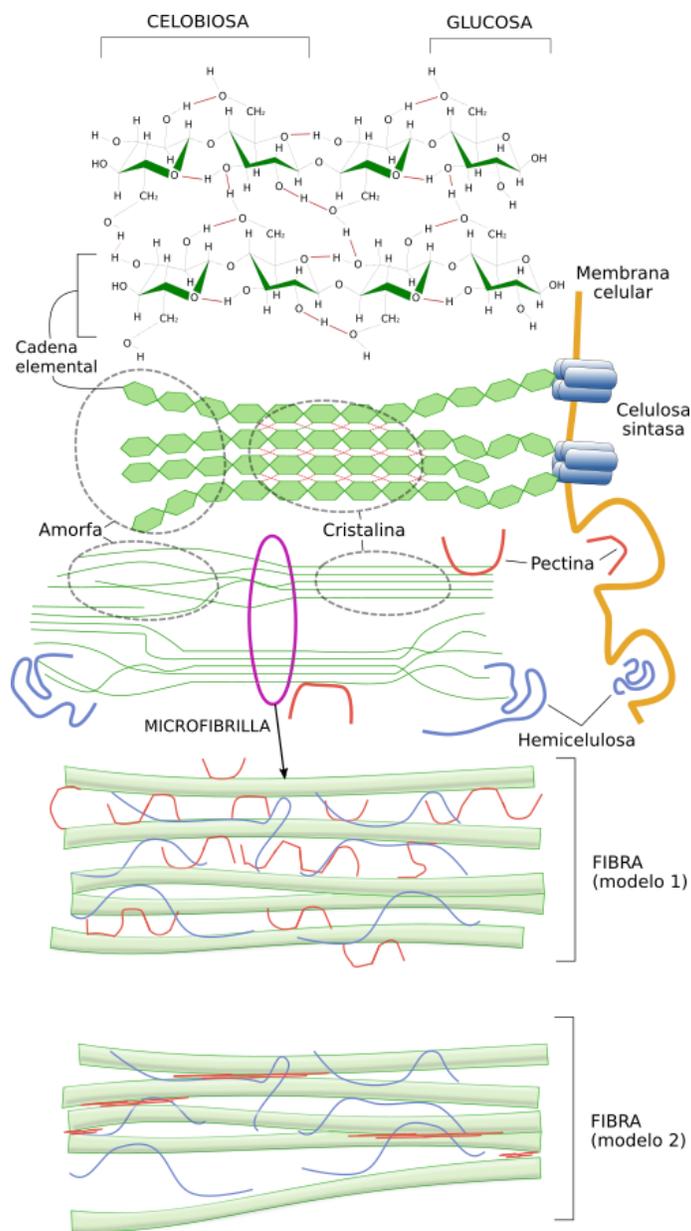


Figura 31: Organización de las moléculas de celulosa. Las glicoproteínas no se han representado. La organización detallada de las microfibrillas de celulosa no se ha resuelto todavía y se proponen dos modelos. En uno de ellos (modelo 2) las pectinas juegan un papel preponderante.

que se encuentran en secuencias muy repetidas. El tipo de glicoproteína suele variar mucho entre tipos celulares. Una de las glicoproteínas más comunes es la extensina, que es rica en prolina. Las glicoproteínas tienen una aparente función estructural, aunque también hay enzimas como las peroxidasas, lacasas, fosfatasa, celulasas, pectidasas, entre otras.

La **calosa** es una sustancia que se deposita entre la membrana celular y la pared celular, luego no se puede considerar estrictamente como un componente de la pared celular primaria. Se localiza sobre todo rodeando las aberturas de los plasmodesmos. La calosa se sintetiza, se libera y se deposita en respuesta a estrés celular, bien por heridas o por patógenos, y su misión es obliterar el canal del plasmodesmo y cor-

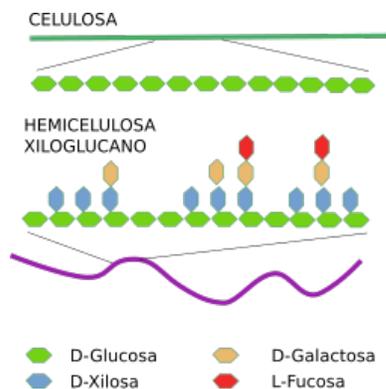


Figura 32: Composición molecular del xiloglucano, el tipo de hemicelulosa más común.

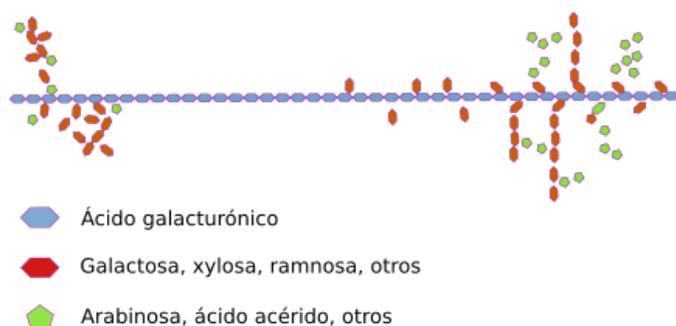


Figura 33: Esquema de una molécula de pectina (modificado de Harholt et al., 2010)

tar o disminuir la comunicación entre células vecinas. También aparece en otros lugares con funciones menos claras, como en los tubos polínicos o en las placas de división celular.

Algunas células especializadas tienen otras moléculas particulares. Por ejemplo, en la superficie libre de las células epidérmicas se deposita la molécula cutina y ceras que forman una estructura denominada cutícula. Esta capa, que puede llegar a ser muy gruesa, evita la pérdida de agua y protege frente a patógenos. La suberina se deposita en la pared celular de otras células como las del súber o corcho de la peridermis, en la endodermis de la raíz y en células que envuelven algunos nervios de las hojas. La suberina tiene dos dominios, uno se inserta en la pared primaria y el otro queda entre la pared primaria y la membrana celular. La suberina es un poliéster alifático de largos ácidos grasos y alcoholes grasos, con componentes fenólicos. Se asocian formando polímeros complejos de alto peso

molecular que forman una sustancia muy hidrofóbica y resistente a las digestiones. La palabra suberina proviene de súber o corcho.

Se puede decir que la pared celular primaria es una armazón de microfibrillas de celulosa, conectadas por moléculas de hemicelulosa y embebidas en una matriz de pectinas. La organización tridimensional de celulosa, hemicelulosa y pectinas no está clara todavía. Se han propuesto varios modelos y el más citado presupone que las moléculas de hemicelulosa se unen estrechamente a las de celulosa por puentes de hidrógeno. Sin embargo, recientemente se ha visto que la hemicelulosa no tiene tantas conexiones con la celulosa como se pensaba y que las pectinas parecen jugar un papel más importante en la compactación de la pared celular. Por ejemplo, parece que las pectinas tienen más enlaces con la celulosa que la hemicelulosa con la celulosa. La pectinas ayudan a la hidratación de la pared celular primaria.

Crecimiento celular

Cuando la pared celular crece hay que distinguir entre crecimiento en grosor (deposición de sucesivas capas) e incremento en longitud, cuando la pared celular incrementa su superficie y la célula puede aumentar su tamaño. El crecimiento de las plantas es sobre todo por crecimiento del tamaño celular, el cual se produce por la fuerza de la presión hidrostática, es decir, por la fuerza que ejerce el agua desde dentro de la célula hacia afuera sobre la pared celular primaria. Aunque depende del tipo celular, las células pueden crecer hasta 10 veces su tamaño. En algunos casos hasta 100 veces.

Las células pueden crecer de manera homotrópica, toda la superficie de la pared celular se expande aunque puede ser a diferentes tasas, o heterotrópica, sólo una parte de la superficie de la pared celular se expande (por ejemplo en los tubos polínicos, o en los tricomas). Una célula crece hacia donde menos resistencia encuentre, lo cual depende de la resistencia que oponga la pared celular. Esto condiciona hacia dónde crecerá la célula de la planta, lo que determinará, por ejemplo, la forma de los tallos y hojas, o que crezcan hacia una fuente de luz o no. La resistencia de la pared celular primaria está determinada por la orientación de las fibras de celulosa y por la consistencia

en su conjunto.

La pared celular primaria es anisotrópica, una consecuencia de la orientación irregular de las fibras de celulosa. Estas fibras son más cortas y más irregulares que en la pared celular secundaria (ver más abajo). Normalmente esta orientación irregular se da en células que crecen o han crecido en todas direcciones. Cuando una célula se expande en una dirección preferente las microfibrillas de celulosa se orientan perpendiculares, a modo de anillos, respecto al eje de crecimiento, y las externas, que ya estaban, se disponen longitudinales a ese eje. Es normal encontrar capas en la pared celular primaria donde las microfibrillas se orientan de manera helicoidal y con una cierta rotación de ángulo respecto a las capas próximas.

Un aspecto interesante de la síntesis de pared celular primaria es cómo la célula consigue orientar las moléculas y microfibrillas de celulosa, ya que esto determinará la orientación de las fibrillas y fibras de celulosa. La orientación de las moléculas de celulosa está condicionada por su síntesis y por cómo se van depositando sobre la membrana plasmática, lo que está determinado por los espacios por los que se puede mover por la membrana plasmática el complejo enzimático que las sintetiza: la roseta de celulosa sintasa (Figura 34). Una teoría sugiere que este movimiento depende de la orientación de los microtúbulos corticales que se localizan justo debajo de la membrana plasmática, en el citosol. Estos microtúbulos actúan como barreras que no pueden ser cruzadas por las rosetas de celulosa sintasa. Las enzimas se desplazan por la membrana impulsadas por los polímeros de celulosa que van sintetizando pero sólo hacia donde les permiten los microtúbulos. De esta manera, despolimerizando y polimerizando microtúbulos de nuevo, la célula puede controlar la orientación de las fibras de celulosa. Se ha demostrado que los microtúbulos pueden reordenarse en cuestión de minutos para acomodar estos cambios de orientación. Otros factores extracelulares e intracelulares pueden condicionar también la dirección del movimiento de estos complejos enzimáticos.

La consistencia de la pared celular condiciona también cómo va a crecer la célula. Se ha de pro-

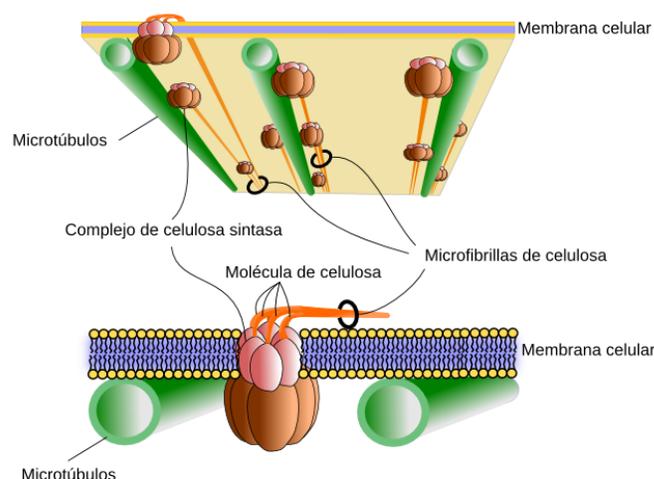


Figura 34: Síntesis y orientación de las fibrillas de celulosa guiada por los microtúbulos. Los complejos sintetizadores de celulosa se desplazan a medida que van sintetizando la celulosa siguiendo los trayectos marcados por los microtúbulos (Modificado de McFarlane et al., 2014)

ducir un reblandecimiento o relajación de la pared celular mediante secreción de sustancias a determinadas zonas de la pared. Se ha observado que ésta se hace más blanda en determinados lugares mediante la modificación química de las pectinas y por acidificación, y es en estos lugares donde también se encuentra menos resistencia y por tanto por donde crece la célula.

Las pectinas juegan un papel importante en la relajación de la pared celular para el crecimiento. Pueden hidratarse mucho aportando plasticidad a la pared. En concreto, durante el crecimiento se liberan enzimas que cambia la forma molecular de las pectinas inicialmente liberadas o se liberan directamente diferentes tipos de pectinas. Todo ello lleva a una relajación de la pared celular y favorece el crecimiento celular. El calcio es importante para las pectinas puesto que favorece la unión entre ellas, y se libera tras la elongación de la célula. Por ejemplo, las paredes de las células meristemáticas son pobres en calcio.

La auxina, una hormona vegetal, provoca acidificación de la pared celular y su relajación mediante la activación de las expansinas, la metil-esterasa de la pectina y las endoglucanasas. Las expansinas no tienen actividad enzimática y su efecto parece difi-

cultar los enlaces de hidrógeno, mientras que las endoglucanasas disminuyen el número de enlaces entre celulosa-celulosa y celulosa-hemicelulosa.

Aunque los microtúbulos parecen implicados en determinar cómo crece una célula, se ha encontrado que el crecimiento no uniforme (anisótropo) empieza a detectarse incluso antes de que ocurra la orientación de las fibras de celulosa. Antes de la organización de los microtúbulos y de la orientación de las fibras de celulosa se produce una alteración local o irregular de las pectinas. Por tanto, el inicio del crecimiento heterótropo no se iniciaría con la reorientación de los microtúbulos, sino con la modificación de las pectinas. Incluso se sugiere que la orientación de los microtúbulos sería una consecuencia de la alteración de las pectinas y por tanto una respuesta secundaria.

Pared celular secundaria

Aquellas células que tienen la misión de soporte y aquellas conductoras que forman parte del xilema desarrollan una capa de pared adicional denominada pared celular secundaria. Se deposita entre la membrana plasmática y la pared celular primaria y el proceso supone la síntesis de numerosas capas de fibras de celulosa que se van añadiendo una detrás de otra por un mecanismo denominado aposición. La síntesis de la pared celular secundaria comienza durante la fase final del crecimiento y extensión de la pared celular primaria. Una vez sintetizada la pared celular las células mueren por apoptosis. Probablemente son uno de los pocos tipos celulares cuya función se realiza cuando mueren: resistencia mecánica y transporte de savia. Las plantas que crecen en grosor y altura necesitan un gran soporte y desarrollan lo que denominamos madera. La pared secundaria es el principal componente de la madera.

Composición

La pared celular secundaria está compuesta sobre todo por celulosa (40-60 % de la masa seca), hemicelulosa (10-40 % del peso seco, sobre todo el xilano) y lignina (10 al 35 % del peso seco). Tiene muy pocas pectinas y carece de glicoproteínas, como proteínas estructurales y enzimas, o al menos no son abundantes. La proporción de celulosa en la pared secundaria es mayor que en la primaria y también posee hemicelu-

losa en menor proporción.

Una sustancia típica de la pared celular secundaria es la lignina, que es el biopolímero más abundante en las plantas después de la celulosa. La lignina se deposita entre las microfibrillas de celulosa para dar consistencia. Esta molécula permitió a las plantas ganar una consistencia y una resistencia hasta entonces desconocida. Cuando se produce la lignificación de la pared secundaria, parte de estas moléculas pueden también depositarse en la pared celular primaria y en la lámina media. Incluso en las coníferas, la mayor cantidad de lignina se encuentra en la lámina media de la células conductoras. El armazón entrecruzado que forman estas moléculas parece favorecer la eliminación de agua de la pared y por tanto impide el acceso de enzimas hidrolíticas.

La pared secundaria tienen un grosor de 2 a 10 μm , está pobremente hidratada y es rígida. Su grosor es mayor que el de la pared primaria, a veces tan grueso que oblitera el interior celular. En algunas células se pueden distinguir tres capas en la pared celular secundaria: S1, S2, y S3, cada una de ellas con orientación diferente de sus fibras de celulosa (Figura 35). Normalmente es la capa S2 la que varía en grosor entre tipos celulares. Las fibras de celulosa se suelen disponer de forma helicoidal. Los restos del citoplasma cuando se desarrolla la pared secundaria se adhieren la capa S3 formando una capa denominada capa verrugosa, por lo irregular de su superficie. La deposición de pared celular secundaria no es muy regular de modo que hay interrupciones en ella. En algunas ocasiones se pueden encontrar células con una parte de su pared que es secundaria y otra parte que es primaria.

La deposición irregular de pared celular secundaria en la superficie celular crea estructuras irregulares que son características de algunos tipos celulares. Por ejemplo, las células del protoxilema y del metaxilema presentan un engrosamiento de la pared secundaria que se disponen helicoidalmente a lo largo de la célula (Figuras 36 y 37). Esta disposición asemeja a las tráqueas de los insectos y por ello las células conductoras del xilema se denominan elementos traqueales. Mientras que en las células del xilema secundario hay otros tipos de irregularidades.

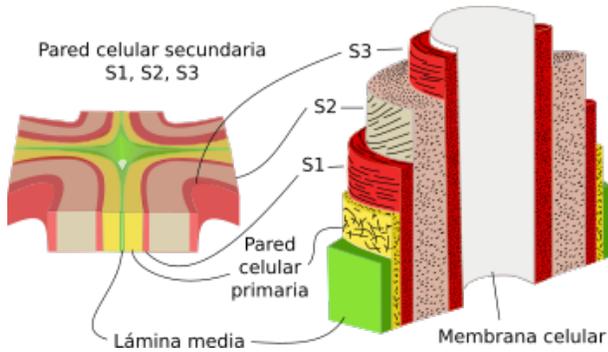


Figura 35: Orientación de las fibras de celulosa en las distintas capas de la pared celular.

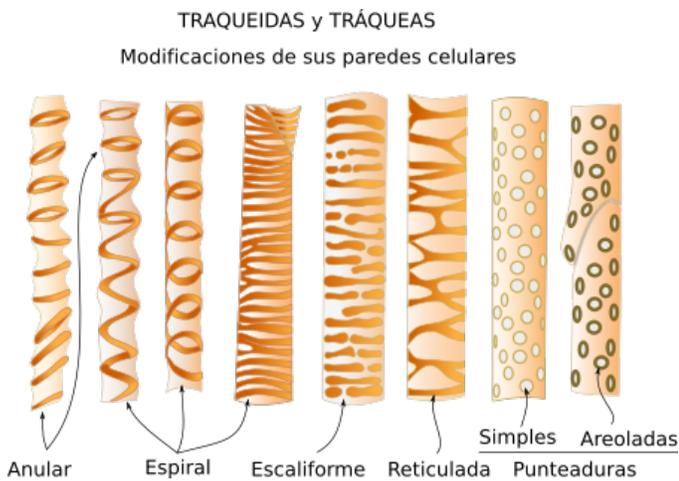


Figura 36: Esquema donde se muestran diversas formas de engrosamientos en las paredes celulares de las células conductoras del xilema.

Punteaduras

Aunque toda la célula pueda estar rodeada por pared celular secundaria, siempre hay interrupciones o canales en ella a los que se les denominan poros o punteaduras, los cuales se originan cuando se está depositando la propia pared celular secundaria. Estas punteaduras se crean simultáneamente en las dos células vecinas, quedando un canal que permite comunicar el interior de ambas células. Las dos punteaduras alineados de células vecinas están separados por una membrana delgada, denominada membrana de la punteadura, formada por la lámina media modificada y las paredes primarias de las dos células. Las punteaduras, una o varias, se forman allí donde había punteaduras primarias en la pared celular primaria.

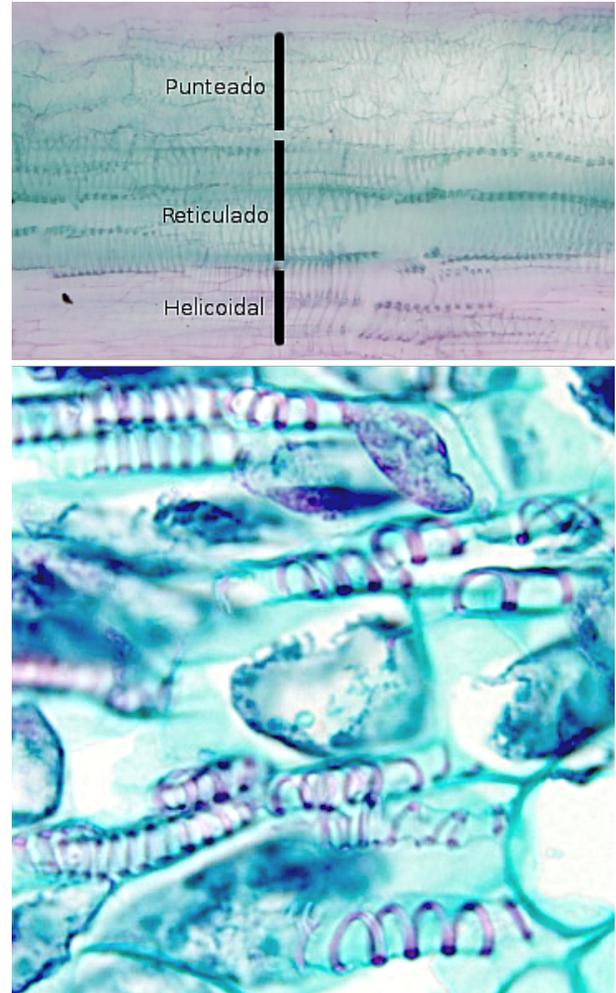


Figura 37: Engrosamientos de la pared celular secundaria. En la imagen de abajo aparecen engrosamientos helicoidales más o menos compactos.

Las punteaduras tienen diversa morfología (Figura 38). Las simples son básicamente un canal que atraviesa la pared celular con un diámetro similar en toda su longitud o un poco más ancho en las aberturas. Estas punteaduras se encuentran en las células del parénquima, fibras extraxilares y escleridas. Las punteaduras areoladas son aquellas en las que se forma un reborde en las aberturas, semiareoladas cuando sólo una abertura muestra el reborde (típicamente establecidos entre células conductoras y acompañantes) y las areoladas con toro son aquellas en las que en la lámina media hay un engrosamiento de la pared primaria denominado toro, que actúa como válvula. Las punteaduras areoladas con toro

están ausentes de las plantas con flores. Por otro lado hay punteaduras denominadas ciegas cuando la punteadura se abre al espacio intercelular.

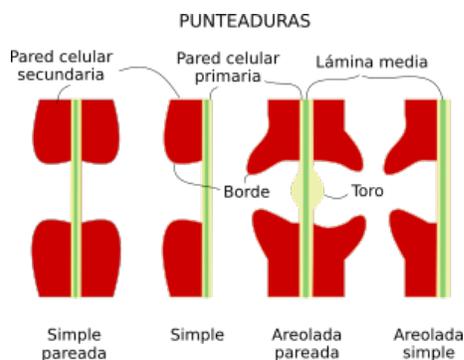


Figura 38: Principales morfologías de punteaduras.

Formación de pared celular durante la división celular

Una célula vegetal nueva no genera toda su pared celular completamente desde cero, es decir, no nace desnuda. Cuando una célula se va a dividir, sus dos células hijas heredan toda la pared celular que produjo su progenitora excepto en aquella zona en la se separarán sus citoplasmas. La formación de esta zona de pared celular desde cero empieza en la anafase tardía de la mitosis, comenzando con ello la citocinesis o división de los citoplasmas (Figuras 39 y 40). Lo primero que se observa durante la citocinesis de las células vegetales es el transporte de vesículas procedentes del aparato de Golgi con contenido para construir la nueva pared, fundamentalmente polisacáridos y glicoproteínas. Este transporte se da desde las dos zonas próximas a los núcleos hasta la zona intermedia donde se formarán la nueva pared. Las vesículas son transportadas por proteínas motoras a lo largo de haces de microtúbulos remanentes del huso mitótico. Hay un haz por cada núcleo y ambos haces se solapan en la zona intermedia. En esta zona de división también se encuentran filamentos de actina orientados perpendicularmente a los microtúbulos. Al conjunto de microtúbulos, filamentos de actina y vesículas se le llama fragmoplasto. El fragmoplasto es la estructura que se encarga de formar la pared celular nueva. Cuando las vesículas llegan a la zona intermedia de división, donde se formará la nueva pared celular, se fusionan entre sí para for-

mar una estructura en forma de placa que separará las dos células y que se orienta perpendicularmente al huso mitótico. A esta placa se le llama placa celular. La placa celular crece de una manera centrífuga, es decir, primero se forma el centro de la placa y luego se va añadiendo más material en los bordes de manera que crece en extensión, pero no en grosor. El fragmoplasto entonces adopta, por despolimerización y polimerización de microtúbulos nuevos, una forma anular y las vesículas se van añadiendo en la periferia de la placa celular.

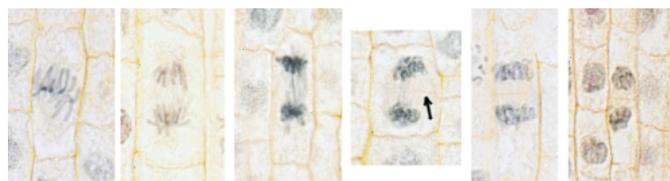


Figura 39: Distintas fases de la mitosis desde profase (izquierda) hasta telofase (derecha). Se puede observar como se va creando progresivamente una pared celular nueva que separa ambos grupos de cromosomas, que formarán los núcleos de las células hijas. El inicio de la formación de la nueva pared está indicado con una flecha.

Los bordes de la placa celular se irán extendiendo, haciendo crecer a la placa celular, hasta que entran en contacto y se fusionan con las paredes celulares paralelas al huso mitótico que ya tenía la célula madre. De esta manera, cada célula hija queda rodeada completamente por pared celular. La placa celular, con la llegada de más sustancias desde el aparato de Golgi, sobre todo sustancias pécticas, se transformará en la lámina media. Parece ser que una vez que se ha producido el contacto del borde de la placa celular con la lámina media de la célula madre es cuando se produce una transformación de placa celular en lámina media. El crecimiento de la lámina media es sobre todo centrípeta, es decir, se formará desde los bordes hasta el interior, donde comenzó a formarse la placa celular. La lámina media es la capa de la pared celular que se comparte entre las dos células hijas y ambas contribuyen a su formación. Es una capa muy fina a la que posteriormente se le irán añadiendo las demás para formar una pared celular madura. Independientemente de si la pared celular se sintetiza de nuevo o se añaden nuevas capas durante la maduración, el proceso siempre es de afuera hacia dentro, es decir,

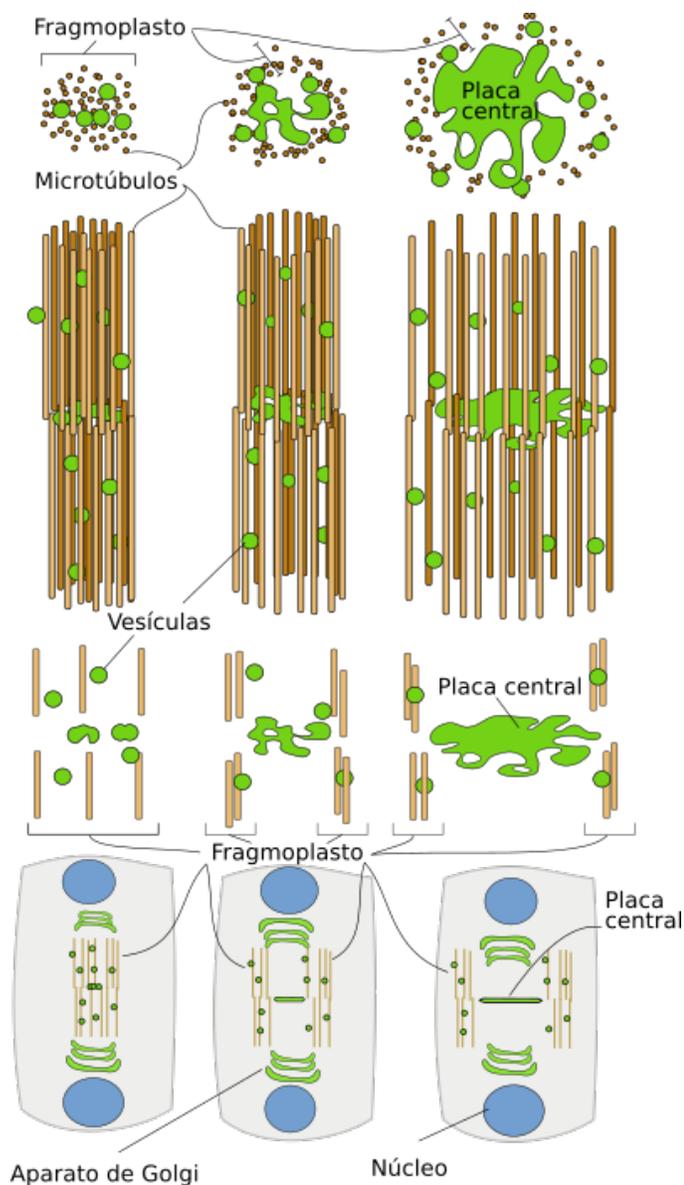


Figura 40: Formación de la nueva pared celular gracias a la actividad del fragmoplasto, que está formado por microtúbulos pertenecientes a las dos células hijas y que transportan vesículas desde el aparato de Golgi hasta la placa central. El fragmoplasto se va haciendo cada vez más periférico hasta que toca la pared original de la célula madre y la placa central se funde con dicha pared.

la partes más recientes siempre se encuentran más próximas a la membrana plasmática.

Un aspecto interesante de la formación de una nueva pared celular durante la citocinesis es dónde y cómo se orientará ese plano de división. Por ejem-

plo, si será periclinal o anticlinal, o cualquier otra disposición. La posición y orientación del plano de división, y por tanto de la placa celular, se establece incluso antes de la formación de huso mitótico. En la mayoría de las células, antes de la formación del huso mitótico, aparece en la región cortical del citoplasma próxima a la membrana plasmática un entramado de microtúbulos, filamentos de actina y cisternas de retículo endoplasmático a modo de cinturón o anillo denominado banda de profase. Este anillo desaparece cuando se empieza a formar el huso mitótico. Y sin embargo, la placa celular se formará donde estaba esta banda de profase. Así, esta banda inicial condiciona la formación y orientación del huso mitótico.

Durante la citocinesis también se forman los espacios intercelulares, los cuales son importantes para la difusión de gases y almacenar sustancias de secreción. La mayoría de estos espacios se forman cuando el borde de crecimiento de la lámina media nueva llega a las proximidades de la pared celular primaria de la célula madre, esta lámina media en crecimiento se ramifica y se crean entonces dos frentes de crecimiento que atravesarán la pared celular primaria de la célula madre. Cuando estos frentes alcanzan la lámina media de la célula madre se crea un espacio rodeado por lámina media. Este espacio se convertirá en espacio intercelular. Durante la maduración de los tejidos los espacios intercelulares aumentan y son mayores en los tejidos adultos. La forma normal es por esquizogenia, es decir, por una separación física entre células producida en primer lugar por degradación de la lámina media que permite la separación física y por un crecimiento diferencial celular posterior. Estos espacios son bien patentes en el parénquima lagunar de las hojas.

Durante la formación de la pared celular quedan atrapadas cisternas de retículo endoplasmático, las cuales inhiben la formación de pared celular y quedarán como discontinuidades, que posteriormente serán los plasmodesmos (ver página de plasmodesmos).

Bibliografía

Evert RF. 2006. Esau's plant anatomy: meristems, cells, and tissues of the plant body: their structure,

function, and development, 3rd edition. John Wiley and Sons, Inc. ISBN: 9780471738435

Hartholt J, Suttangkakul A, Scheller HV 2010. Biosynthesis of pectin. *Plant physiology*. 153: 384-395

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