



Sepan

más de

CIENCIA

Blanca Alicia Delgado Coello
COORDINADORA



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Fisiología Celular

Apto para todo público

Seppan

más de

CIENCIA

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Enrique Graue Wiechers | **Rector**

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas | **Secretario General**

Mtro. Hugo Concha Cantú | **Abogado General**

Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria | **Secretario Administrativo**

Dra. Patricia Dolores Dávila Aranda | **Secretaria de Desarrollo Institucional**

Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo | **Secretario de Prevención, Atención y Seguridad Universitaria**

Dr. William Henry Lee Alardín | **Coordinador de la Investigación Científica**

Instituto de Fisiología Celular

Dra. María Soledad Funes Argüello | **Directora**

Dra. Bertha María Josefina González Pedrajo | **Secretaria Académica**

Lic. María del Pilar Martínez Martínez | **Secretaria Administrativa**

Dra. Ana Cecilia Rosen Ferlini | **Coordinación de Comunicación**

Equipo editorial IFC

M. en C. Blanca Alicia Delgado Coello | **Idea original y edición**

Dra. Ana Cecilia Rosen Ferlini | **Gestión editorial y corrección de estilo**

Mtra. Natalia Rentería Nieto | **Diseño e ilustración de portada, diseño editorial**

M. en B. Sandra Moncada Hernández | **Asesoría y apoyo editorial**



Sepan más de Ciencia

Coordinación/compilación: Blanca Alicia Delgado Coello

Autores: Blanca Alicia Delgado Coello, Rocío Alcántara Hernández, Luz del Carmen Medina Bañuelos, Hernán Romo Casanueva, Hilario Ruelas Ramírez, Eugenio Contreras Castillo, Alfredo Torres Larios, Tonatiuh Molina Villa, Fernando López Casillas, Alicia González Manjarrez, José Carlos Campero Basaldúa, Nicolás Gómez-Hernández, Beatriz Aguirre López, Hugo Antonio Hernández Pérez, Lina Riego Ruíz, Antonio Peña Díaz, Diana A. Millán Aldaco, Arturo Hernández Cruz, José Luis Chávez Juárez, Marcia Hiriart Urdanivia, Valeria Martínez Silva, Diana Escalante Alcalde, Rocío Salceda Sacanelles y Herminia Pasantes Ordoñez.

Prólogo: María Soledad Funes Argüello.

Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México, 2023

Nombres: Delgado Coello, Blanca A., editor.

Título: Sepan más de Ciencia / Blanca Alicia Delgado Coello, coordinadora.

Descripción: Primera edición. | México: Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Fisiología Celular, 2023.

Identificadores: LIBRUNAM 2214077 (libro electrónico) | ISBN 978-607-30-8159-7.

Temas: Células -- Obras de divulgación.

Clasificación: LCC QH582.4 (libro electrónico) | DDC 571.6—dc23

1ª edición, 26 de septiembre de 2023.

D.R. ©. Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad Universitaria, 04510, Alcaldía Coyoacán. Ciudad de México.

Instituto de Fisiología Celular

Cto. Exterior s/n, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX.

ISBN (E-book): 978-607-30-8159-7

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales

Hecho en México

El libro está disponible sin costo en los siguientes sitios:

www.ifc.unam.mx

<https://www.facebook.com/ifcunam>

https://www.researchgate.net/profile/B_Coello

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México,
por ser fuente constante de inspiración
para tantas generaciones de jóvenes y no tan jóvenes.

Al Instituto de Fisiología Celular, por
permitirnos desarrollar nuestras ideas y usar
todos los medios posibles para comunicar y difundir conocimientos.

A todos los miembros de la comunidad del IFC
que contribuyeron a la conclusión de esta
recopilación.

A todo aquel que su curiosidad
lo lleve a leer estos textos.

Dedicatoria

Los tiempos pandémicos recientes han sido muy difíciles y a cada miembro de la comunidad nos ha afectado de distintas formas. Sin embargo, hay pérdidas totalmente inesperadas. Ese es el caso del fallecimiento de nuestro colega y jefe del Departamento de Bioquímica y Biología Estructural, Alfredo Torres Larios, quien en plenitud de facultades se adelantó en el camino. Su partida aún no la alcanzamos a comprender, pero Alfredo dejó grandes enseñanzas en nuestro Instituto y más allá de sus fronteras. Por fortuna, él colaboró con este proyecto y quedarán sus palabras de manera indeleble en nuestros recuerdos. Me quedo con una frase del poema que justo un día antes de su partida nos compartió, invitándonos a aprovechar cada día de nuestra existencia, así como con su imagen dinámica y feliz.

Gracias Alfredo, Q.E.P.D.

Blanca Alicia Delgado Coello

Contenido

- 10 Prólogo
Soledad Funes Argüello
- 12 Prefacio
Blanca Alicia Delgado Coello
- 13 Capítulo 1. División del trabajo en la célula: uno para todos y todos para uno
Blanca Alicia Delgado Coello
- 17 Capítulo 2. Salidas de emergencia en la célula
Blanca Alicia Delgado Coello
- 20 Capítulo 3. ¡Todo DNA cabe en el núcleo sabiéndolo acomodar!
Blanca Alicia Delgado Coello
- 23 Capítulo 4. Células sin núcleo, ¿dónde guardan su DNA? ¿cómo y para qué se usan en investigación?
Blanca Alicia Delgado Coello
- 26 Capítulo 5. La madre de todas las células: ¿qué son las células troncales?
Blanca Alicia Delgado Coello
- 29 Capítulo 6. Carreras de relevos intracelulares
Rocío Alcántara Hernández y Luz del Carmen Medina Bañuelos
- 32 Capítulo 7. Toma de "decisiones" en las células hepáticas
Blanca Alicia Delgado Coello
- 35 Capítulo 8. Reducir, reutilizar y reciclar: el plan verde de las células
Hernán Romo Casanueva e Hilario Ruelas Ramírez
- 39 Capítulo 9. Las fuerzas armadas que protegen al organismo
Eugenio Contreras Castillo
- 45 Capítulo 10. Todo depende del cristal con que se mira
Alfredo Torres Larios

- 49 Capítulo 11. ¿Puede un gusano por "elegans" que sea, servir como modelo de estudio?
Blanca Alicia Delgado Coello
- 52 Capítulo 12. De cómo un humilde pececillo de los ríos de la India ha conquistado los laboratorios del mundo
Tonatiuh Molina Villa, Blanca Alicia Delgado Coello y Fernando López Casillas
- 56 Capítulo 13. La levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la mejor compañera y amiga del hombre
Alicia González Manjarrez, José Carlos Campero Basaldúa, Nicolás Gómez Hernández, Beatriz Aguirre López, Hugo Antonio Hernández Pérez, Lina Riego Ruiz y Antonio Peña Díaz
- 63 Capítulo 14. ¿Las células también se excitan?
Diana A. Millán Aldaco
- 67 Capítulo 15. Canales iónicos: ¿qué son y cuál es su función?
Arturo Hernández Cruz
- 69 Capítulo 16. Ying y Yang, el día y la noche
José Luis Chávez
- 74 Capítulo 17. Resistencias en la célula: el temible caso de la insulina
Marcia Hiriart Urdanivia
- 79 Capítulo 18. Lípidos bioactivos y fosfatasa de fosfolípidos en el desarrollo, función y patologías cardiovasculares
Valeria Martínez Silva y Diana Escalante Alcalde
- 85 Capítulo 19. En el principio todo era oscuridad...y la luz se hizo
Rocío Salceda Sacanelles
- 91 Capítulo 20. El cerebro hace al hombre
Herminia Pasantes Ordoñez

Prólogo

María Soledad Funes Argüello

DIRECTORA DEL INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR, UNAM.

Las ciencias naturales buscan comprender distintos fenómenos que ocurren en la naturaleza. De todos estos maravillosos procesos, desde la formación de las estrellas hasta las reacciones químicas que permiten la generación de energía, en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM estamos interesados en desentrañar aquellos que ocurren en el interior de las células, las llamadas unidades funcionales de la vida.

Las células son estructuras sumamente diversas, desde bacterias unicelulares de vida libre, hasta células especializadas como las neuronas en un ser humano, algunas son parásitos que desencadenan enfermedades y otras son capaces de generar fenómenos tan complejos como los circuitos neuronales que están detrás de sensaciones como el miedo.

Muchas veces, los procesos que ocurren en las células están conservados evolutivamente, es decir, ocurren de manera similar tanto en organismos unicelulares como en plantas o animales. Esto abre una ventana interesante para los investigadores, ya que es posible explorar un proceso en los llamados "organismos modelo" como la bacteria *Escherichia coli*, que habita comúnmente en nuestros intestinos, la levadura con la que hacemos pan, el pez cebra tan común en los acuarios, o el nematodo *Caenorhabditis elegans*, para después utilizar la información obtenida como pistas iniciales para entender lo que ocurre en los seres humanos. Actualmente sabemos que, aunque no es posible trasladar literalmente lo que aprendemos en un grupo de organismos a otro, explorar el funcionamiento en cada tipo de ser vivo es importante no sólo para sentar las bases del conocimiento de investigaciones aplicadas por ejemplo sobre aspectos médicos, sino también para comprender la diversidad que encontramos en la naturaleza. Evidentemente, hay algunos organismos que permiten abordar una pregunta mejor que otros y, como verán en los capítulos que componen este libro, en el Instituto de Fisiología Celular utilizamos muchos de ellos de acuerdo con la pregunta que le queremos hacer a la naturaleza.

En nuestros laboratorios, las células son nuestras mejores amigas, pero también el centro de nuestras pesadillas. Intentamos desentrañar cómo es que se origina una célula, los procesos metabólicos que las mantienen y eventualmente se apagan para activar maquinarias que tienen que ver con el envejecimiento y la muerte, cómo es que una bacteria identifica la célula que va a infectar, o cómo una célula que forma parte de un organismo como nosotros puede especializarse para dar origen al hígado, a la retina o el cerebro.

La investigación que desarrollamos se enmarca en lo que se conoce como "investigación básica", la cual, busca entender aspectos fundamentales sin que necesariamente tengan una aplicación práctica de manera inmediata. Sin embargo, en el mediano y largo plazo el conocimiento que generemos puede ser tomado, por nosotros u otros grupos de investigación, y ser aplicado desde una perspectiva tecnológica o médica para la resolución de problemas concretos. Mientras mayor y más diverso sea el conocimiento, tendremos mejores herramientas para enfrentar el futuro.

Al contrario de lo que ocurre con otras disciplinas de las ciencias naturales, nosotros no podemos ver a las células a simple vista como un etólogo observaría directamente a los animales para analizar su comportamiento. Por ello, tenemos que valernos de distintas estrategias experimentales para encontrar pistas que nos vayan mostrando el camino hasta encontrar las respuestas que buscamos. En nuestros laboratorios, imaginamos que somos detectives y trabajamos para desentrañar los misterios de la naturaleza. Sin embargo, al contrario de lo que pasa en un buen libro, historieta o película de detectives, cuando pensamos que nos acercamos a encontrar al culpable y entender el móvil del crimen, la realidad es que al mismo tiempo estamos generando más preguntas y tenemos frente a nuestras narices más problemas por resolver. Vivimos más bien en una serie de incontables temporadas que en una película de 90 minutos. Eso sí, cada episodio es tan apasionante que nos deja enganchados de por vida.

Así pues, en esta colección de ensayos presentamos algunas de las preguntas sobre el microcosmos celular que exploramos en el Instituto de Fisiología Celular. Esperamos que este panorama despierte la curiosidad en quién lo lea y entienda por qué las células son tan importantes, y su estudio fundamental para la sociedad.

Prefacio

El quehacer de un científico se centra en responder preguntas concretas, otras no tanto, pero siempre buscando comprender los fenómenos de la naturaleza. Sin embargo, afortunados en esta fascinante actividad, a veces nos olvidamos de cuán importante es traducir el conocimiento que se genera en los laboratorios y acercarlo a las personas que se dedican a actividades muy distintas. El científico debería tomar parte de su tiempo para explicar en términos sencillos, por qué, cómo y para qué, hacemos ciencia. Entre otras razones, cabe mencionar que las personas encargadas de adjudicar recursos a los proyectos de investigación difícilmente pueden entender el contexto y la trascendencia de los resultados obtenidos, lo cual tal vez explique parcialmente la insuficiente inversión que se hace en temas de ciencia y tecnología en nuestro país. Si bien la ciencia no siempre se aplica de manera inmediata para resolver problemas que afectan a la sociedad, eventualmente esto llega a suceder, pues los esfuerzos de distintos grupos con temas afines pueden en algún momento coincidir y ayudar a entender y mejor aún, a resolver problemas de impacto social como las infecciones, las enfermedades y sus remedios. Asimismo, la sociedad merece que le acerquemos ese conocimiento, ya que es también para su beneficio propio. Por ello, estos textos se han pensado para un público amplio, con la idea de aterrizar ideas y conocimientos, utilizando paralelismos con la vida diaria, para hacer su lectura no sólo divertida, sino didáctica y al alcance de todos. Un objetivo más ambicioso, es que esta información logre sembrar la curiosidad científica en aquellas personas que la lean, y motivarlas a acercarse a los expertos que trabajan cada tema en nuestro querido Instituto de Fisiología Celular, ubicado en el campus de Ciudad Universitaria de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Blanca Alicia Delgado Coello

División del trabajo en la célula: uno para todos y todos para uno

Blanca Alicia Delgado Coello

La unidad mínima de los seres vivos es la célula. Las células que componen a los organismos multicelulares son de un tipo muy especial, pues están recubiertas por una membrana plasmática, contienen un núcleo y una serie de organelos que se dividen el trabajo y se encargan de una variedad de funciones que aquí describimos. Este tipo de células son llamadas eucariontes (del griego, *eu*, verdadero y *karyon*, núcleo), básicamente porque tienen un núcleo bien definido.

La membrana que delimita a las células está formada por las moléculas apropiadas para evitar que los contenidos celulares "se mezclen" con el exterior. Estas moléculas son los lípidos, comúnmente conocidos como grasas, que contienen una región afín al agua (hidrofílica) y otra incompatible con la misma (hidrofóbica). Así, los lípidos adquieren una distribución perfectamente direccionada al ordenarse en la membrana como una bicapa lipídica, escondiendo todas sus partes hidrofóbicas del medio acuoso. Además de la membrana plasmática, todos los organelos en el interior de la célula están rodeados por bicapas lipídicas de este tipo (Fig. 1.1).

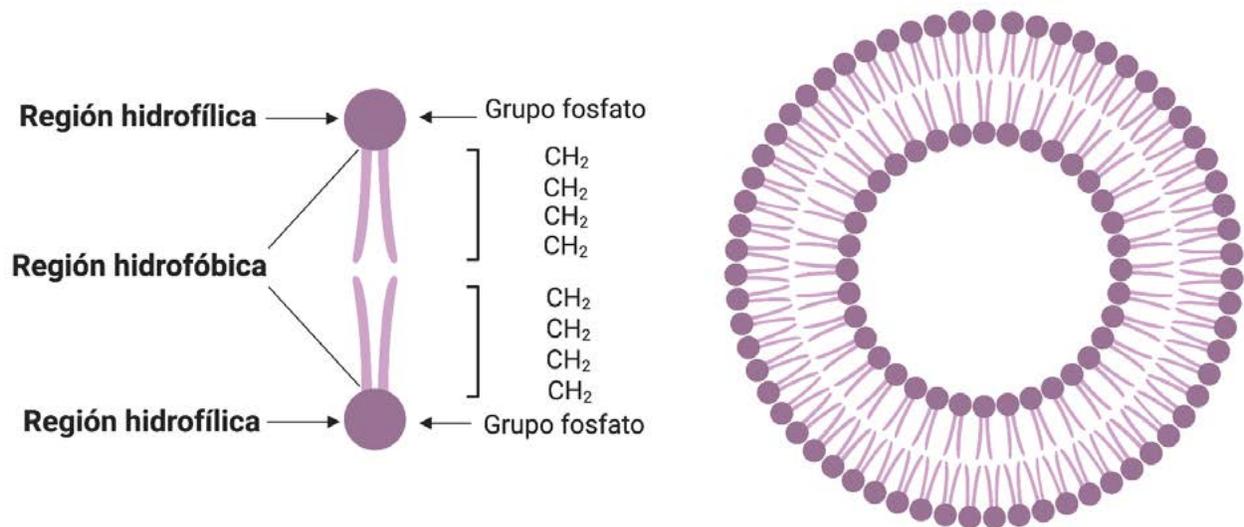


Figura 1.1. Estructura de los lípidos que conforman las membranas celulares. La región con afinidad al medio acuoso (hidrofílica) está representada en este caso por un grupo fosfato; la región que es repelida por el agua (hidrofóbica) comprende las colas formadas por carbonos e hidrógeno.

En su conjunto, la célula puede imaginarse como una fábrica miniatura muy compleja, donde ocurren cientos de reacciones bioquímicas de manera simultánea, sin interferirse mutuamente. Muchas reacciones ocurren en los organelos, los cuales se comunican todo el tiempo mientras se dividen el trabajo. Dicha comunicación se establece no solo por contacto físico a nivel de sus estructuras membranosas, sino mediante intercambio activo de metabolitos, lípidos y proteínas. Estos puntos de contacto también intervienen en los procesos de división celular, en el mantenimiento de los propios organelos y en el crecimiento de la célula. A continuación, describiremos brevemente las principales piezas de la maquinaria celular.

El núcleo, el primer organelo que se descubrió, contiene la información genética en forma de ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) y está delimitado por una membrana con poros que permite la comunicación con el resto de la célula (Fig. 1.2). En su interior existe una zona densa, el nucléolo, que interviene en la formación de los ribosomas, complejos moleculares cuya función es sintetizar nuevas proteínas. Para que ello ocurra, la información contenida en el DNA debe transcribirse a una molécula de ácido ribonucleico llamada RNA mensajero (RNAm). Es este RNAm quien se encarga de llevar el mensaje genético fuera del núcleo hasta los ribosomas. En los ribosomas, el alfabeto bioquímico o código genético que lleva el RNAm es traducido en una proteína. Así, la síntesis de proteínas ocurre en los ribosomas gracias a la información genética y a una serie de intermediarios llamados "RNA de transferencia" que ensamblan una a una las moléculas que forman a las proteínas (aminoácidos). Cada proteína adquiere una secuencia de aminoácidos específica, la cual se encuentra originalmente codificada en el DNA. Los ribosomas encargados de la síntesis de proteínas se encuentran adheridos a un organelo contiguo al núcleo, el retículo endoplásmico rugoso, llamado así por la apariencia arrugada que le dan los ribosomas en su superficie. Precisamente en el retículo endoplásmico rugoso se han descrito uniones con la membrana plasmática, con la mitocondria, con lisosomas y peroxisomas, así como con otras estructuras celulares. También existe el retículo endoplásmico liso, cuya apariencia se debe a que no contiene ribosomas, pero es donde se realiza la síntesis de lípidos y de algunas hormonas. En él, también destaca la presencia del sistema considerado el más poderoso con que cuentan las células para capturar el exceso de calcio del citoplasma. Este sistema captador de calcio es la ATPasa de calcio de retículo endo/sarcoplásmico o SERCA por sus siglas en inglés (el prefijo "sarco" hace referencia al retículo endoplásmico presente en células musculares). El aparato de Golgi es un organelo más, donde las proteínas se modifican al agregárseles moléculas de azúcar u otras moléculas pequeñas. Una vez debidamente procesadas, las proteínas son empaquetadas en vesículas y transportadas hasta la membrana plasmática o hacia fuera de la célula. Cabe comentar que los organelos no flotan libremente en la célula, sino que son sostenidos

y guiados por carreteras de proteínas (principalmente actina y tubulina) que forman el citoesqueleto que le da forma a la célula y permite que ocurran procesos complejos como conducir los cromosomas, previamente duplicados, a las células hijas durante la división celular.

La mitocondria es un organelo de forma redonda o de cacahuete, que suele fusionarse o dividirse (fisión), lo que permite entender que cuente con su propio DNA, pero de tipo circular. La mitocondria es tradicionalmente descrita como la "fábrica de energía de la célula" ya que ahí se lleva a cabo la respiración celular y se procesan los azúcares, las proteínas y las grasas para obtener energía química en la forma de un compuesto conocido como adenosín-trifosfato (ATP). El ATP es la moneda de intercambio de energía que mueve a todo el metabolismo celular. La mitocondria también realiza la captación de calcio y participa en la transmisión de señales relacionadas con la división y diferenciación celular. La mitocondria mantiene constante comunicación con los lisosomas y el proceso de autofagia –al cual dedicamos un capítulo de esta edición–. También mantiene contacto con el retículo endoplásmico y con los peroxisomas. Cuando ocurren "fallas" en la comunicación entre la mitocondria y estos organelos, pueden producirse algunas enfermedades catalogadas como de tipo mitocondrial. Además, las mitocondrias mantienen contacto directo con el retículo endoplásmico, para regular el calcio presente en el interior de la célula.

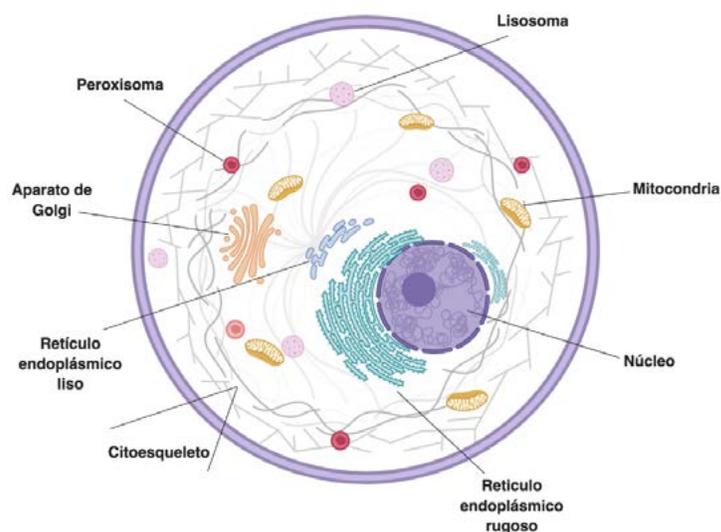


Figura 1.2. La célula eucarionte y sus organelos.

Los lisosomas cumplen varias funciones, entre otras, la reparación de la membrana plasmática y el almacenamiento de aminoácidos, metabolitos y iones. También, mediante un proceso llamado exocitosis, expulsan fuera de la célula restos celulares y de microorganismos invasores, liberando así a la célula de sustancias dañinas.

Otros organelos celulares, los peroxisomas, encargados de metabolizar los componentes provenientes de lípidos, también se comunican con las mitocondrias con las que cooperan. Los peroxisomas deben su nombre a que entre sus funciones está la de eliminar el peróxido de hidrógeno (lo que conocemos como agua oxigenada) producido al degradar sustancias tóxicas. Para eliminar a los peróxidos, estos organelos utilizan proteínas especializadas llamadas catalasas. Estas enzimas convierten al peróxido de hidrógeno tóxico en agua y oxígeno, sustancias que la célula puede manejar fácilmente.

La descripción general de los organelos de la célula eucarionte que aquí hemos realizado, permite comprender la complejidad anatómica y las funciones que la célula debe cumplir de manera ordenada en el tiempo y en el espacio.

En el Instituto de Fisiología Celular contamos con investigadores que estudian las membranas celulares y las proteínas especializadas que en ella se encuentran (bombas de calcio, receptores, canales, entre otros) como los doctores [Jaime Mas](#), [Adolfo García](#), [Luis Vaca](#), [Tamara Rosenbaum](#), [Juan Carlos Gómora](#) y [Arturo Hernández](#). Por otra parte, los doctores [Diego González](#), [Soledad Funes](#), [Xóchitl Pérez](#), [Salvador Uribe](#) y [Jesús Aguirre](#) estudian desde distintos ángulos a la mitocondria, mientras que el doctor [Leonardo Peraza](#) hace lo propio con los peroxisomas.

Salidas de emergencia en la célula

Blanca Alicia Delgado Coello

La célula está delimitada por una membrana plasmática, la cual es relevante desde el punto de vista evolutivo pues solo cuando surgieron éstas, pudieron separarse las primeras entidades parecidas a células (protocélulas) del medio agresivo de los mares primitivos. Las membranas que hoy conocemos, cuya composición lipídica ya hemos comentado en el capítulo anterior, permiten mantener comunicación con el exterior y también el paso de moléculas de manera selectiva. Para ejemplificar este tema hablaremos del calcio, que por ser uno de los elementos más abundantes en nuestro planeta Tierra, es fácilmente accesible para todos los organismos. Por sus características químicas, el calcio ha sido seleccionado evolutivamente para realizar diversas funciones en la célula. Es por ello, que su presencia y cantidad (concentración) son regulados por sofisticados mecanismos que explicaremos a continuación.

La célula se mantiene en un estado de estabilidad con su medio, a lo que los científicos llamamos homeostasis, es decir, las condiciones "normales" en que la célula puede mantener su funcionamiento. En una célula eucarionte –recuerda, aquellas que tienen núcleo y organelos especializados–, el calcio es fundamental y solo debe haber "poco" (concentraciones nanomolares) en el citoplasma, donde los organelos se distribuyen a lo ancho y largo de la célula, pues si se eleva, se altera la homeostasis y puede causar daño y hasta muerte celular. La célula puede mantener el calcio bajo control mediante proteínas solubles que lo capturen, o por medio de proteínas embebidas en la membrana exterior o en las membranas de distintos organelos (Fig. 2.1).

La célula utiliza distintos mecanismos para controlar el calcio, dependiendo del evento a atender. Por ejemplo, si la célula necesita mover calcio de un lugar de mayor a menor concentración (o a favor del gradiente), puede utilizar canales, proteínas que se acomodan en la membrana de manera que los iones pueden pasar hacia un lado o hacia otro de ésta. Los canales son finamente regulados y pueden tener comunicación con otras proteínas que también mueven calcio en los distintos organelos. Por su importancia, hemos dedicado a ellos un capítulo.

Otra proteína especializada, que para movilizar calcio de un punto de menor a mayor concentración (o en contra del gradiente), debe bombear el calcio y requiere energía, pero que si bien detecta pequeñísimos cambios de concentración (alta afinidad), no puede mover demasiado calcio (tiene poca capacidad). Esta proteína es la ATPasa de calcio de la membrana plasmática (o PMCA, por sus siglas en inglés) que usa la energía liberada de una molécula lla-

mada adenosín-trifosfato (ATP), ya introducida previamente. Otras bombas similares a PMCA, aunque reguladas de distintas formas, se encuentran en el retículo endoplásmico (o SERCA, por sus siglas en inglés) y en el aparato de Golgi, pero éstas bombean el calcio, dejándolo atrapado en su interior para que el citoplasma mantenga baja su concentración.

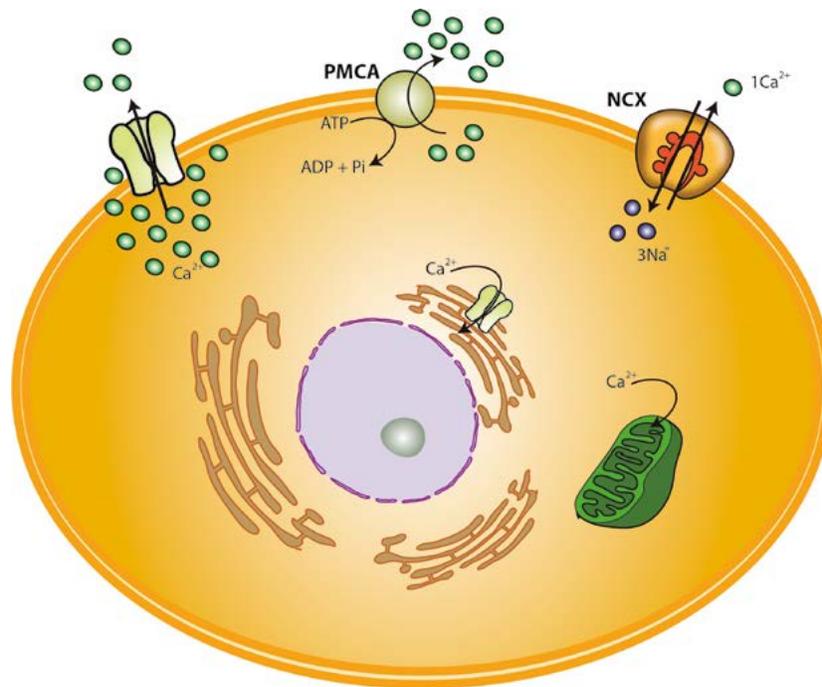


Figura 2.1. Sistemas encargados de capturar o expulsar calcio en la célula eucariote. (figura realizada por Jorge Bravo Martínez, exalumno del IFC).

Otras proteínas en la membrana que no son tan sensibles al calcio (de baja afinidad) pero son de alta capacidad, realizan un “trueque” en el que expulsan un ion de calcio a cambio de tres iones de sodio, por ello se llama intercambiador sodio/calcio (NCX). Por el número de cargas entre sodio (1^+) y calcio (2^+) de una contra dos, cada vez se genera una diferencia de una carga positiva (por lo tanto, este transporte es electrogénico).

Así, en primera instancia, si la célula detecta un aumento “leve” del calcio, puede hacer uso de la bomba de calcio (PMCA) que, por ser muy sensible, podemos decir que es una salida de emergencia con la que cuenta la célula para sacar poco calcio rápidamente. En cambio, si la célula se enfrenta a un aumento muy grande de calcio, puede recurrir al intercambiador sodio/calcio. Este tipo de sistemas es muy importante en células excitables –aquellas que responden a estímulos eléctricos como las neuronas, las células musculares y las cardíacas–, porque gran parte de sus funciones son controladas por diversas proteínas que manejan calcio.

En células no excitables como es el hepatocito (principal tipo celular que se encuentra en el hígado), el intercambiador sodio/calcio existe, pero aparentemente tiene un papel secundario.

Es necesario destacar que en el retículo endoplásmico existe un canal proteico enorme, el receptor de rianodina, que ayuda a regular la concentración de calcio durante el proceso de contracción y relajación de los músculos. Dicho receptor funciona mediante un complejo sistema de señales del cual hablaremos más adelante en el capítulo sobre carreras de relevos intracelulares. La mitocondria, por su parte, capta calcio del citoplasma, ingresándolo en su matriz mediante un canal de baja afinidad (por calcio), que solo es capaz de meter calcio (como no intercambia otros iones, se le llama uniportador). Para sacar calcio, la mitocondria utiliza un intercambiador similar al de la membrana plasmática. Hoy se sabe que la mitocondria amortigua la concentración intracelular de calcio de manera local, en zonas cercanas a canales de calcio del retículo endoplásmico (o sarcoplásmico en células de músculo). La captura de calcio por la mitocondria contribuye no solo al control intracelular de las señales de calcio, sino también a regular el metabolismo celular y la supervivencia de la célula. Respecto a este último punto, debemos destacar que si la mitocondria acumula mucho calcio puede desencadenar la muerte celular, pero si el calcio se encuentra en bajas concentraciones, disminuye la producción de ATP y conlleva a un proceso de autofagia que se describirá más adelante.

La estricta regulación del calcio en la célula es señal de su importancia para la homeostasis de los organismos, por lo que si su concentración se altera por tiempos prolongados puede dar lugar a distintos estados patológicos, es decir, de enfermedad. En enfermedades como la epilepsia, que afecta el sistema nervioso, o en distintos tipos de cáncer, las células suelen tener concentraciones de calcio por arriba de lo normal; de ahí la necesidad de entender los mecanismos de regulación de este elemento. En nuestro Instituto, una de las líneas de estudio del grupo del doctor [Jaime Mas](#), en la que participa activamente quien escribe, es precisamente el estudio de las características y regulación de la bomba de calcio de la membrana (PMCA) en distintos tejidos. Entre otros, hemos estudiado la expresión de estas bombas de calcio en los glóbulos rojos o eritrocitos, en músculo cardíaco y, de manera destacada, en el hígado en condiciones normales, en regeneración y en ciertos tipos de cáncer.

¡Todo DNA cabe en el núcleo sabiéndolo acomodar!

Blanca Alicia Delgado Coello

El DNA es una molécula increíble cuya estructura en forma de doble hélice fue descrita en 1953. Esta molécula es portadora de la información genética, es decir, las instrucciones que heredamos de nuestros padres y que especifican cómo somos o a qué enfermedades genéticas tenemos predisposición. En las células de los humanos, el DNA en su forma extendida mide cerca de 2 metros. Si una célula animal típica tiene un diámetro de solo 0.03 milímetros, ¿cómo puede albergar esa larga cadena de DNA dentro de su núcleo? El DNA se enreda alrededor de unas proteínas especiales llamadas histonas (dos de cuatro tipos distintos) y una más de otro tipo (H1) que, a manera de "cincho", empaquetan el DNA en unidades en forma de las cuentas de un rosario (sí, de los que usan las abuelitas para rezar), pero que se pliega muchas veces sobre sí (Fig. 3.1). De esta forma, es posible compactar el DNA de manera organizada, al interior del núcleo de la célula. El DNA asociado con tales proteínas se conoce como cromatina, y puede modular su actividad "aflojando" o "apretando" toda la mañana para poder leer y transmitir la información genética contenida en el DNA. Es precisamente esta información lo que conocemos como genes, la cual no se expresa todo el tiempo, o con igual intensidad; por ejemplo, puede expresarse durante el desarrollo embrionario, durante el día o la noche, durante la salud o la enfermedad. Por otra parte, en el momento de la división celular, una vez que el genoma de la célula ha sido duplicado, el DNA adopta un estado ultra-condensado que permite su visualización como cromosomas y que resulta fundamental para transmitir la información genética de una generación celular a la siguiente.

Antes de seguir, es necesario aclarar que no todo en el DNA son genes, gran parte del DNA son secuencias cercanas o distantes a los genes que contienen instrucciones que sirven para regular la expresión de éstos, es decir, su prendido y apagado de manera controlada. Mucho tiempo atrás se pensaba que el DNA que no contenía información genética propiamente dicha, era DNA "basura". Ahora sabemos que estas secuencias son importantísimas para la célula, como trataremos de explicarlo. Volviendo a cómo se empaqueta el DNA y cómo afecta a los genes para mantener a los genes encendidos, apagados, o en estados intermedios de actividad, el complejo de DNA y proteínas adquiere en la zona correspondiente a un gen, distintos grados de relajación, que es cuando ciertas señales que la célula tiene, le "comunican" al gen si debe o no prenderse, o bajar o aumentar su actividad. Si la cromatina se encuentra

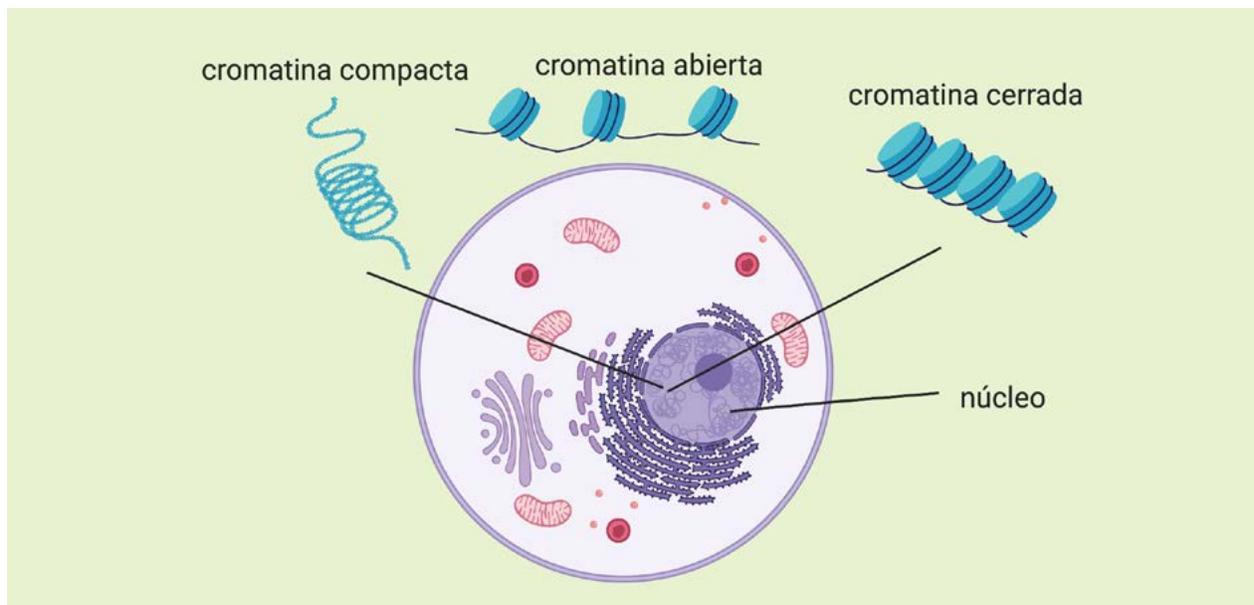


Figura 3.1. Representación esquemática del complejo DNA-proteínas o cromatina, que permite que el núcleo contenga la larga cadena de DNA.

laxa, estas señales pueden entrar con facilidad y promover que el gen aumente su expresión, lo contrario ocurre si la cromatina se compacta y no permite que las señales lleguen al DNA.

La información dentro del DNA se encuentra codificada mediante un alfabeto bioquímico o código genético basado en claves de tres letras (codones) correspondientes a bases del DNA (cada codón origina un eslabón de la proteína, un aminoácido) que se traducen y producen las proteínas necesarias para que las células lleven a cabo sus funciones. Sin embargo, la transmisión del mensaje puede incurrir en errores que la mayoría de las veces la célula puede corregir. Cuando esto no sucede, se produce un error que se llama mutación y que afecta el orden de los mensajes contenidos en el DNA y la secuencia de la proteína resultante (Fig. 3.2). La gravedad de una mutación depende de si la información intacta del gen es vital para la célula, o de si puede sustituirse con otro codón del alfabeto bioquímico sin que afecte el mensaje final. Es decir, podemos encontrar mutaciones que no son compatibles con la vida, y otras que producen algún daño o carencia que podemos sobrellevar, pero que pueden heredarse a la descendencia. En ocasiones, la actividad de los genes puede no afectar la secuencia sino el grado de compactación y transmisión del mensaje del DNA, como ya explicamos. Este tipo de cambios se clasifican como de tipo epigenético (por sobre el DNA) y pueden revertirse (Fig. 3.2).

¿Para qué sirve saber si el DNA está alterado en su secuencia o si es afectado epigenéticamente? A lo largo de nuestra vida, los seres vivos estamos expuestos a múltiples influencias ambientales (por ejemplo, radiación, comida procesada, contaminación, entre otras) por lo que en ese tiempo pueden producirse mutaciones en células de nuestros tejidos, o también

Cromatina → Cromatine
Cromatina → Cromotina
Cromatina → Cramatina

Mensaje normal Mutaciones

Cromatina ⇔ Cromatina



Cambios epigenéticos

Figura 3.2. Diferencia entre cambios en la secuencia del mensaje en el DNA (mutaciones) y cambios sobre la expresión del DNA (epigenéticos). En el caso de los cambios epigenéticos, si la cromatina está en un estado compacto, se detiene la expresión del gen, pero si está abierta, la expresión prosigue, es decir el proceso es reversible (⇔).

modificarse la cromatina a nivel epigenético. Para citar un ejemplo que todos hemos escuchado, el cáncer es una de las enfermedades que si bien implica la intervención de muchos factores (multifactorial), en muchos casos distintas mutaciones o cambios epigenéticos específicos se asocian a su surgimiento, evolución y pronóstico. Entonces, si aprendemos a detectar qué daños hay en el DNA, podemos contribuir a pronosticar o estimar la probabilidad de si alguien por nacer, o un adulto, puede padecer una enfermedad y buscar mecanismos para tratarla.

Si quieres saber más sobre este tema, que es mucho más complejo de lo que aquí hemos explicado, te recomendamos seguir el trabajo que realizan en el Instituto de Fisiología Celular los doctores [Félix Recillas](#), [Mayra Furlán](#) y [Julián Valdés](#) con sus respectivos grupos, quienes se dedican a estudiar cómo se expresa el DNA y sus modulaciones genéticas y epigenéticas.

Células sin núcleo, ¿dónde guardan su DNA? ¿cómo y para qué se usan en investigación?

Blanca Alicia Delgado Coello

Los organismos pueden clasificarse en dos grandes grupos: los procariontes y los eucariontes. De los eucariontes ya hemos hablado previamente, por lo tanto, toca el turno a los procariontes. Estos organismos unicelulares están delimitados por una pared celular y una membrana plasmática, pero carecen de un núcleo por lo que su material genético, el DNA, se encuentra disperso en su citoplasma en una zona de forma irregular que se denomina nucleoide (parecido a un núcleo). En el nucleoide también se encuentra el RNA (otro tipo de ácido nucleico, el ácido ribonucleico). Los procariontes tampoco poseen organelos como los de los eucariontes. Para darnos una idea de las proporciones de las células de ambos grupos, diremos que una célula eucarionte mide entre 10 y 100 micras (una micra o micrómetro que se abrevia μm , es la millonésima parte de un metro, o sea, 0.000001 m) y una célula procarionte mide en promedio de 0.1 a 5 micras. Aunque pequeños, estos microorganismos, son complejos, y sus genomas se encuentran muy organizados, de manera que sugieren que la evolución a través de miles de millones de años los ha "moldeado" a través de presiones selectivas. En general, estas presiones son todas aquellas condiciones medioambientales a las que los organismos debemos adaptarnos paralelamente a como lo hacen nuestros genomas. A pesar de su aparente simplicidad, los organismos procariontes realizan complejas funciones que describiremos más adelante. Dentro de los procariontes podemos distinguir a las bacterias y a las arqueas, éstas últimas suelen vivir en los ambientes más inhóspitos que se pueden encontrar (por ejemplo, mucho calor o gran cantidad de sales), por lo que se les llama genéricamente extremófilos. Como podrás imaginar, las arqueas poseen sistemas especializados para poder sobrevivir en estos sitios, pero no entraremos en detalle por ahora. Aquí nos referiremos simplemente a las bacterias y por qué son importantes para el ser humano.

Hace cerca de 50 años, al observar una bacteria muy estudiada por los científicos conocida como *Escherichia coli*, se encontró que su DNA toma la forma de un círculo. Este material genético representa propiamente el único cromosoma de la bacteria, su genoma. Como siempre hay excepciones, hoy en día se sabe que cerca de un 10% de las bacterias conocidas poseen más de un cromosoma y que puede ser circular o lineal y de distinto tamaño, por lo que los estudiosos de estos organismos los llaman genomas divididos. Un gran número de bacterias contienen fragmentos adicionales de DNA, llamados plásmidos, que pueden ser circulares o no, que se encargan de proveer a la bacteria de capacidades de resistencia a los antibióticos,

entre otras funciones. Esta resistencia es uno de los dolores de cabeza de los científicos, pues cada vez es más frecuente que las bacterias patógenas, aquellas que producen alguna enfermedad, no respondan a los tratamientos con antibióticos convencionales. Sin embargo, los plásmidos resultan herramientas fundamentales en la investigación mediante los que puede inducirse a una bacteria para que produzca proteínas de interés para el humano, por ejemplo, la insulina, mediante un proceso que llamamos clonación. Brevemente, diremos que la clonación es parte de las técnicas de la ingeniería genética que permite la introducción de un DNA ajeno en un plásmido (plásmido recombinante) en una bacteria (este proceso se llama transformación) y aprovechar su maquinaria interna para producir copias del DNA introducido y posteriormente, obtener la proteína de interés codificada en el mismo DNA.

Para su estudio, las bacterias se dividen en dos tipos: bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, que se refiere a su capacidad o no, de ser teñidas en el laboratorio por un colorante específico (tinción de Gram, desarrollada por un bacteriólogo con ese apellido). Así, una bacteria Gram-positiva se aprecia de color morado y las Gram-negativas de tonos rosáceos o rojizos (Fig. 4.1). El hecho de que una cepa resulte Gram-positiva, permite inferir que las bacterias presentan solo una bicapa membranal y su pared celular, en tanto que las Gram-negativas no permiten la entrada del colorante por tener dos bicapas membranales además de la pared celular.

En las instituciones de salud, es de interés conocer a qué tipo pertenece una bacteria para saber el tratamiento más adecuado para una determinada infección. Ambos tipos incluyen formas patógenas (por ejemplo, varios tipos de estreptococos y bacterias que no requieren oxígeno como el género *Clostridium*, son Gram-positivas), pero en su mayoría las de tipo Gram-negativo son sumamente dañinas para las personas.

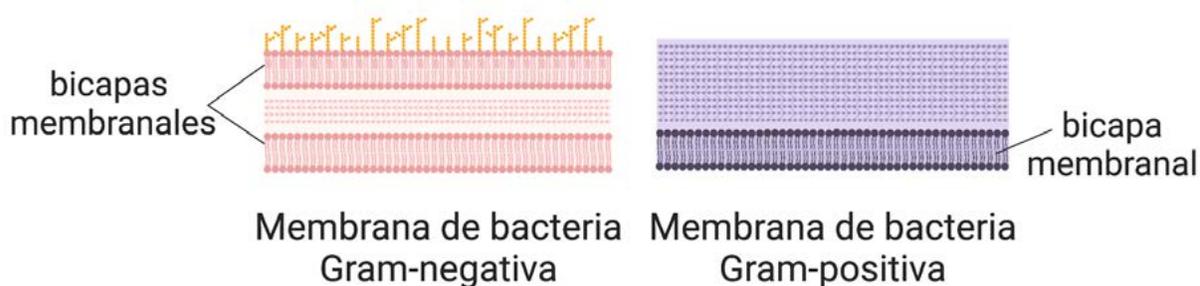


Figura 4.1. Esquema de las membranas de bacterias de tipo Gram-negativo y Gram-positivo.

Como podrás suponer, entender cómo las bacterias producen determinada enfermedad es fundamental para poder lidiar con ellas y generar formas de contrarrestar sus efectos dañinos.

También es necesario aclarar que muchas bacterias son útiles para el ser humano, pero no hablaremos por el momento de éstas.

Al margen de lo que se ha hablado en este capítulo, pero de suma importancia, queremos comentar que una teoría acerca del origen de la célula eucarionte que cuenta con evidencia amplia, supone que en algún momento una bacteria se estableció dentro de otra, desarrollaron una relación simbiote (donde ambas se benefician) y quedó "integrada" a la célula hospedera, para dar lugar eventualmente a lo que hoy conocemos como mitocondria.

En el Instituto de Fisiología Celular, la doctora [Bertha González](#) se especializa en el estudio de bacterias que producen las molestas diarreas, como algunas cepas de *Escherichia coli*. En particular, la doctora González y su grupo analizan la forma en que estas bacterias, mediante un complicado sistema macromolecular que se encuentra en sus membranas y se extiende en forma de jeringa, son capaces de inyectar proteínas a las células huésped del intestino (enterocitos) permitiendo así el inicio de la infección y el desarrollo de la enfermedad gastrointestinal. Por su función, este complejo es llamado "inyectisoma" (Fig. 4.2).

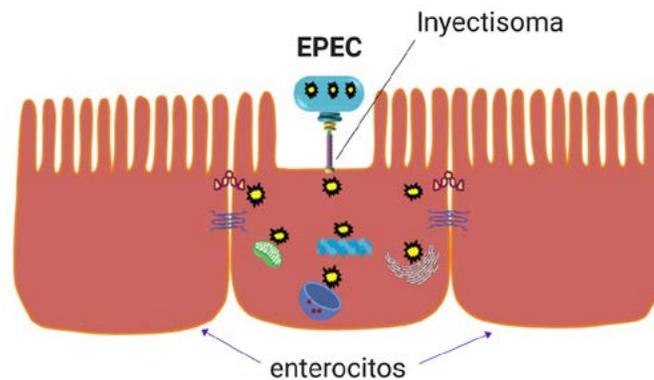


Figura 4.2. Representación del inyectisoma de la bacteria *Escherichia coli* enteropatógena (abreviado en inglés como EPEC). A través del inyectisoma, la bacteria se ancla a la membrana de las células intestinales (enterocitos) e introduce proteínas efectoras que afectan a distintos organelos e incluso dañan las uniones proteicas entre distintas células. A consecuencia de este mecanismo, los iones sodio y cloro de la célula aumentan y provocan la salida de agua que se observan como diarreas en las personas infectadas.

Por su parte, el grupo del doctor [Dimitris Georgellis](#) se enfoca en el análisis de la expresión de los genes bacterianos en respuesta a estímulos externos, y a entender la forma en que las células procariontes se comunican, esto es lo que se conoce como transducción de señales. Este grupo también ha descrito dominios de membrana en bacterias, parecidos a las balsas lipídicas que presentan los eucariontes. Uno de los intereses del doctor [Gabriel del Río](#) y su equipo, es desarrollar nuevos antibióticos con base en el análisis de la relación estructura-función de los posibles péptidos con actividad antimicrobiana y las proteínas a las que van dirigidos (blanco).

La madre de todas las células: ¿qué son las células troncales?

Blanca Alicia Delgado Coello

En el cuerpo humano hay más 200 tipos de células, las cuales se distribuyen de acuerdo con su tipo y función en los distintos tejidos y órganos, pero no siempre se encuentran en el estado en que podemos verlas en un organismo adulto en un momento determinado. De la unión de los gametos masculino y femenino, se forma un huevo fecundado o cigoto, que es la única célula capaz de producir todas las células que formarán parte del embrión, al igual que las estructuras mediante las cuales se alimenta durante el desarrollo: la placenta y el cordón umbilical. En otras palabras, el cigoto es una célula totipotente que puede formar un organismo completo. La totipotencialidad sólo se mantiene hasta alcanzar el estadio de mórula que consta de ocho células idénticas. Es por esta totipotencia que, si por error alguna de estas células se separa, ésta es capaz de originar a otro individuo idéntico, es decir, un clon, a los que normalmente nos referimos como gemelos. ¿Conoces a alguno? Conforme avanza el desarrollo embrionario, las células pierden la capacidad de generar a la placenta, pero aún conservan la de formar todos los tipos celulares del embrión, es decir, son células troncales embrionarias pluripotentes. De estas células se originan células especializadas distribuidas en el cuerpo (células somáticas) como las del sistema nervioso, el músculo, el hueso, el hígado, el páncreas, entre muchas otras, además de las células troncales germinales de las que se originan posteriormente los gametos. Así, una célula troncal o célula madre tiene las siguientes características: puede autodividirse y autorenovarse por largos períodos, no está diferenciada (es decir, no es todavía una neurona o un hepatocito) y es inmadura, pero puede dar lugar a diferentes tipos de células especializadas al diferenciarse.

Por otra parte, en el organismo adulto, existen células madre que se encuentran en tejidos u órganos, cuya función es reparar o reponer células que se han perdido, manteniendo la homeostasis de los tejidos. Por ejemplo, en la médula ósea se encuentran las células madre hematopoyéticas (o sanguíneas) multipotentes, que son capaces de diferenciarse en glóbulos rojos (o eritrocitos) y glóbulos blancos (leucocitos), entre otros linajes sanguíneos. En la médula ósea también se encuentran las células madre mesenquimales, pero existen nichos locales en los tejidos que darán lugar a células propias del mismo, y que son al menos de seis tipos diferentes (Fig. 5.1). Es decir, en el cartílago puede haber células madre mesenquimales que originen condrocitos; o en el músculo, células que produzcan miocitos.

Por ejemplo, cuando las células madre mesenquimales son estimuladas por determinados factores, éstas se diferencian para dar lugar a mioblastos y después a miocitos del músculo estriado que puede ser de tipo esquelético (aquellos que movilizamos voluntariamente cuando hacemos ejercicio) o cardíaco (es decir, del corazón y cuya actividad no depende de nuestra voluntad), o del músculo liso que se encuentra en las vísceras y también presenta movimientos involuntarios. Si en cambio intervienen otros factores químicos en la diferenciación de las células madre mesenquimales, se originan adipocitos blancos o pardos. Los adipocitos blancos contienen una gran gota de grasa que desplaza al núcleo hacia un lado de la célula y sirven como reservorio de energía durante ayunos prolongados o períodos entre comidas. Por otra parte, los adipocitos pardos poseen forma poligonal, contienen varias gotas de grasa y gran cantidad de mitocondrias que confieren el color marrón, así como una gran actividad metabólica, por lo que pueden producir ciertas hormonas capaces de regular el metabolismo de glucosa y además son termogénicos, es decir, generan calor. Estos adipocitos son abundantes en bebés recién nacidos y en animales en hibernación.

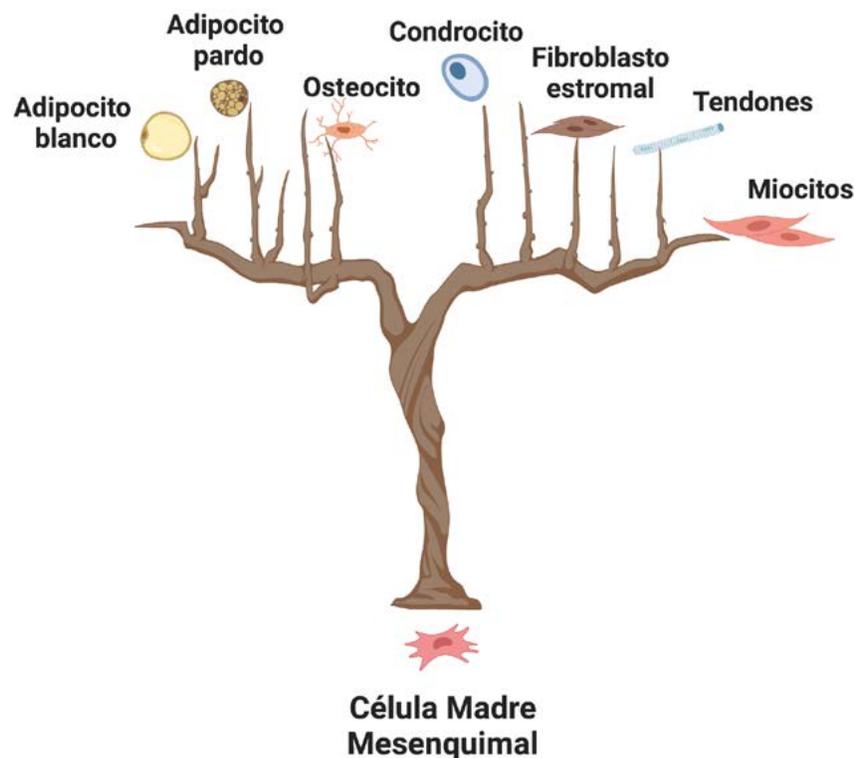


Figura 5.1. Las células madre mesenquimales dan lugar a distintos tipos de células en los organismos adultos.

El conocimiento de los factores específicos que previenen la diferenciación de las células troncales embrionarias, ha llevado a los científicos a producir células pluripotentes a partir

de células somáticas diferenciadas adultas. Las células producidas mediante esta técnica se llaman células troncales pluripotentes inducidas (iPSC, por sus siglas en inglés) y en teoría se pueden diferenciar y originar cualquiera de los 200 tipos de células presentes en los tejidos del cuerpo humano. Por este trabajo, el científico japonés Shinya Yamanaka recibió en 2012 el Premio Nobel en Fisiología o Medicina. El lograr producir células pluripotentes a partir de células adultas permitió evitar al menos dos tipos de dificultades. Por un lado, la cuestión ética de obtener células a partir de embriones humanos y por otro, dada la posibilidad de obtener células adultas de un individuo al cual podrían trasplantarse sus propias células, evitar el rechazo inmunológico que es común cuando las células provienen de otro donador.

En su conjunto, el conocimiento de la biología de las células troncales y las iPSC tiene importantes aplicaciones en cuestiones clínicas, pues en un futuro se podrían obtener iPSC de pacientes para diferenciarlas a células específicas de tejidos dañados o necesarias para curar enfermedades. Por ejemplo, se podrían usar iPSC para regenerar cartilago dañado por la edad o células beta-pancreáticas para personas con diabetes tipo 1, incluso neuronas dopaminérgicas para tratar la enfermedad de Parkinson.

Si analizas la información que aquí se describe, podrás entender que, según anuncian algunas marcas comerciales, no es posible que una crema cosmética contenga células madre, que además sean de origen vegetal y que al aplicarse puedan ejercer sus efectos "benéficos"! Por eso, como en todos los rubros de la vida, mientras mejor informados estemos, más difícilmente caeremos en las tretas de la publicidad engañosa.

En el Instituto de Fisiología Celular, el doctor [Julián Valdés](#) trabaja en modelos de células troncales embrionarias para entender cómo el medio ambiente induce cambios en la compactación del DNA conforme estas células se diferencian. Por su parte, el grupo del doctor [Iván Velasco](#) estudia cómo es que una célula troncal embrionaria o de tipo neural puede llegar a constituirse en una célula diferenciada como la neurona. Asimismo, este grupo busca contribuir a proponer estrategias para reparación del sistema nervioso y tratamientos de algunas enfermedades que afectan al mismo sistema, con ayuda de trasplantes de células diferenciadas obtenidas de las células troncales.

Carreras de relevos intracelulares

Rocío Alcántara Hernández y Luz del Carmen Medina Bañuelos †*

Todas las células cuentan con mecanismos moleculares adaptativos para responder a cambios ambientales que les permitan sobrevivir. Estos mecanismos se conocen formalmente como transducción de señales, que aquí explicaremos haciendo la analogía con una carrera de relevos, una emocionante disciplina del atletismo.

La transducción de señales tiene como características la rapidez, eficacia y especificidad. La carrera de relevos intracelular comienza con una señal extracelular –la estafeta–, que lleva a que una molécula que reconoce un receptor (el ligando) en la membrana celular o de organelos, se una a él y genere un cambio en la estructura del receptor y, por lo tanto, su activación. La señal extracelular se transmite de un elemento a otro del equipo y la meta de la carrera de relevos está dada por una respuesta celular determinada. En la Figura 6.1 se ilustra cómo la señal se transfiere hacia la proteína efectora 1, o acopladora, cambia de conformación y pasa la señal extracelular a una proteína amplificadora y ésta a la proteína efectora 2, que puede ser un factor de transcripción, finalizando con la regulación de la expresión de genes que generan una respuesta celular específica. El esquema se presenta de manera lineal solo para fines didácticos, en la realidad dichas proteínas forman grandes complejos multiprotéicos conocidos como "signalosomas" en los que distintas proteínas interactúan físicamente entre sí. El esquema puede complicarse aún más al considerar que una célula puede operar con varias vías de transducción de señales y que una proteína de la vía 1 puede comunicarse con la vía 2 y viceversa en distintos puntos, estableciendo una comunicación cruzada o "cross-talk" (Fig. 6.1). En los mamíferos, la comunicación celular puede darse a distancia (endocrina), tal es el caso de las hormonas que viajan por el torrente sanguíneo hasta encontrar su blanco de acción; entre células vecinas (comunicación yuxtacrina), entre células que liberan sustancias y actúan sobre otras células (paracrina), o entre células del sistema nervioso, la cual es mediada por neurotransmisores (transmisión sináptica).

En esta ocasión tomaremos como ejemplo ilustrativo del tema, a los receptores GPCR (del inglés, *G protein-coupled receptor*/receptores acoplados a proteína G) que atraviesan siete veces la membrana celular. Cada uno de estos tramos es llamado dominio transmembranal y tiene estructura en forma de hélice. El funcionamiento de estos receptores es muy complejo, por lo que aquí resumiremos los pasos para su activación, evitando los nombres complicados de los miembros del equipo de relevos (Fig. 6.2). Los ligandos pueden ser desde lípidos, áci-

dos grasos, fotones, ¡hasta sabores y olores!, que permiten el acoplamiento con la proteína G heterotrimérica inactiva que contiene como su nombre lo indica, tres subunidades distintas: α , β y γ . Al activarse el receptor, se separan las subunidades, de forma que la subunidad " α " activa a determinadas proteínas membranales que generan segundos mensajeros (moléculas pequeñas que difunden en el citosol y literalmente transmiten el mensaje bioquímico), o se comunican con canales iónicos que permiten la entrada de iones como el sodio, potasio o calcio a través de las subunidades " β " y " γ " del receptor en forma de dímero. Dos de estos segundos mensajeros llamados AMPc e IP₃/calcio, activan proteínas cinasas que transfieren un grupo fosfato a aminoácidos específicos (serina y treonina) a sus sustratos, como son distintos factores de transcripción. Dichos factores se encargan de activar señales en el núcleo de la célula para estimular la producción de alguna proteína relevante en la respuesta del receptor GPCR. La respuesta final generada por el estímulo puede traducirse en que la célula prolifere, que active su metabolismo, o que "simplemente", ¡sobreviva!

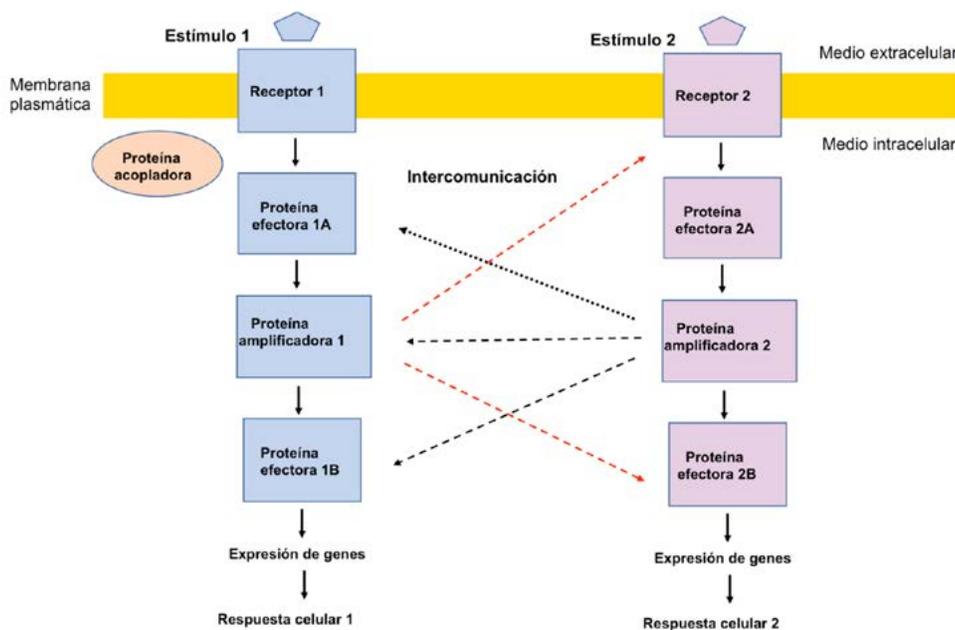


Figura 6.1. Representación lineal de las vías de transducción y su intercomunicación o cross-talk.

Algunos miembros de la familia GPCR de interés en la medicina son los receptores del sistema nervioso que reconocen cannabinoides y opioides, ambos involucrados en la percepción y control del dolor, regulación del apetito, la memoria y el estado de ánimo. Las endorfinas, péptidos opioides endógenos encargados de bloquear la percepción del dolor de manera natural, también actúan a través del tipo de receptores aquí descrito.

Por su relevancia, cualquier alteración en alguno de los componentes que forman parte de los mecanismos de transducción de señales, puede derivar en la mayoría de los casos en una en-

fermedad, o incluso en la muerte. De los 800 receptores distintos de la familia GPCR, 30-40% son blancos terapéuticos, es decir, que pueden manipularse farmacológicamente para mejorar una condición patológica. De ahí que el estudio profundo de la transducción de señales permitirá en un futuro determinar el mejor blanco terapéutico que evite efectos secundarios no deseados de los fármacos y la cura de una determinada enfermedad.

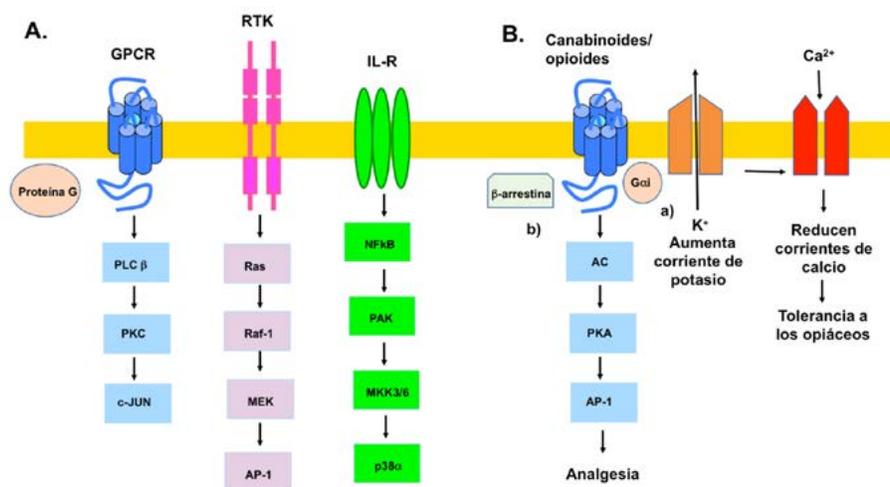


Figura 6.2. A. Ejemplos de procesos señalizados por proteínas de la familia GPCR, receptores con actividad de cinasa de residuos de tirosina (RTK) y receptores de interleucinas (IL-R). **B.** Transducción de señales de los receptores para cannabinoides y opioides, GPCR acoplados principalmente a la proteína G inhibitoria (Gai) de la adenilato ciclasa (AC) y la β -arrestina al unirse al receptor fosforilado modula su función. Estos GPCR regulan además la actividad de varios canales.

En el Instituto de Fisiología Celular, el complejo y a la vez fascinante tema de la transducción de señales es estudiado por varios grupos de investigación. El grupo del doctor [Jesús A. García](#), lo hace en el contexto de la regulación de GPCR para lípidos bioactivos y multifuncionales como el ácido lisofosfatídico y la esfingosina-1-fosfato, para catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y para ácidos grasos. La doctora [Marina Macías](#) se enfoca en el estudio de la transducción de señales donde interviene el factor de crecimiento transformante-beta (o TGF- β) en cáncer y en el proceso de regeneración hepática. El grupo de la doctora [Diana Escalante](#) centra su investigación en la transducción mediada por lípidos bioactivos en el desarrollo, tema del que se hablará extensamente en otro capítulo. El doctor [Roberto Coria](#) y su grupo realizan, investigación sobre transducción de señales relacionadas a GPCR usando como modelo a las levaduras. Asimismo, el doctor [Dimitris Georgellis](#) aborda la transducción de señales en organismos procariontes.

* Recientemente, nos enteramos del sensible fallecimiento de Luz del Carmen Medina, quien realizó sus estudios de doctorado y algunas estancias en el laboratorio del Dr. Adolfo García Sáinz. Lo sentimos mucho, QEPD.

Toma de “decisiones” en las células hepáticas

Blanca Alicia Delgado Coello

El hígado es un órgano fundamental para la sobrevivencia de los organismos, dado que realiza funciones muy complejas como son las que forman parte del metabolismo, además de la eliminación de todas las sustancias tóxicas que pudieran ingerirse, desde fármacos, drogas y alcohol. Por esto y más, el hígado es indispensable para la vida.

En el caso de los vertebrados, en particular los mamíferos, el hígado es capaz incluso de “reponer” tejido hepático en casos de daño como resultado de un estímulo químico o mecánico. En general, este proceso es conocido como “regeneración hepática” aunque en términos estrictos, lo que ocurre en realidad es una hiperplasia compensatoria. Esto es, el hígado después de un daño -imaginemos que a causa de una herida grave-, recupera mediante crecimiento de las células (hipertrofia) y del número de células (hiperplasia), la masa hepática que ha perdido. Es decir, que al tiempo que el hígado realiza todas sus funciones, el proceso no solo compensa la pérdida del tejido, sino que se remodela en su estructura de forma que, aunque no recupera la estructura de lóbulos original, sí crece hasta alcanzar la proporción original del órgano respecto a la masa total de cuerpo. Para entender el proceso de regeneración hepática, ha sido fundamental el desarrollo de modelos experimentales, como el de hepatectomía parcial descrito en rata en el año de 1931, donde se retiran dos tercios de la masa hepática, y que es el más utilizado hoy en día. Brevemente diremos que la regeneración hepática se lleva a cabo en tres etapas: la fase iniciadora, la fase de proliferación y la fase de inhibición, todas perfectamente reguladas en tiempo y espacio.

Para llevar a cabo la regeneración hepática, participan todos los tipos celulares que forman al hígado: las células parenquimatosas, las más abundantes, que comprenden a los hepatocitos, y las células no parenquimatosas, que incluyen a las células endoteliales (las que recubren los abundantes vasos sanguíneos o sinusoides), a las células de Kupffer (macrófagos hepáticos que realizan funciones de defensa) y a las células estrelladas hepáticas (éstas representan el principal sitio de almacenamiento de vitamina A del organismo y participan en la síntesis de matriz extracelular). Cuando el hígado se encuentra saludable, las células hepáticas no experimentan divisiones celulares (mitosis) frecuentes, por lo que se dice que es un órgano quiescente, pero si sufre un daño, todas las células se activan saliendo de su quiescencia y experimentan importantes cambios físicos y fisiológicos. Es decir, las células cambian su fenotipo y trabajan juntas promoviendo que ocurran mitosis para restablecer la normalidad del órgano hepático (Fig. 7.1). La activación de las células se manifiesta de distintas formas, en el caso de

los hepatocitos es típico que pierdan las microvellosidades que los cubren, acumulen grasa y que se tornen receptivos a factores de crecimiento a los que usualmente no responden. Por su parte, las células estrelladas hepáticas pierden la vitamina A que almacenan normalmente, cambian su forma y adquieren actividad contráctil de manera que pueden desplazarse hacia donde sea necesaria su intervención. Durante el proceso de activación, las células de Kupffer producen masivamente moléculas conocidas como citocinas -en este caso proinflamatorias-, principalmente TNF- α e interleucina-6 (IL-6) las cuales regulan la primera etapa de la regeneración o fase iniciadora y promueven la división celular en una segunda etapa.

Hacia la tercera y última fase del proceso, tanto las células estrelladas como las células de Kupffer producen otras citocinas, de tipo inhibitorio, como el TGF- β que indica a los hepatocitos y demás células hepáticas que deben dejar de dividirse y regresar a la quiescencia inicial. Para llevar a cabo la regeneración, las células se comunican por varios mecanismos: la comunicación autocrina, que permite que los hepatocitos estimulados por las células de Kupffer produzcan factores de crecimiento que los preparan a sí mismos para iniciar el proceso de mitosis. La comunicación que necesariamente ocurre entre células estrelladas y de Kupffer con los hepatocitos se conoce como paracrina.

La acción coordinada de los distintos tipos celulares permite que el hígado recupere la masa perdida, por ejemplo, en el modelo de hepatectomía parcial, en solo una semana. Cabe destacar que el hígado mantiene una proporción respecto al peso corporal cercana al 3% que se mantiene de manera estricta, por lo que los científicos hablan de un "hepatostato" que regula el momento en que la proliferación celular debe parar. Esta proporcionalidad se mantiene aún cuando se realizan trasplantes entre animales de distinta talla. Por ejemplo, si un perro de talla pequeña recibe un trasplante de uno de talla mayor, la proporción final del hígado se ajustará a la talla del animal receptor.

Haciendo una analogía, el título de este capítulo hace referencia a que el hepatocito y todas las células hepáticas parecieran tomar "decisiones bioquímicas y moleculares", regidas por mecanismos de transducción de señales en determinados momentos fisiológicos. Si todo fluye de manera normal, el tejido hepático se mantiene quiescente; si sufre un estímulo que active a sus células debe "decidir" si prolifera y hasta qué punto lo hace, y si el estímulo nocivo se prolonga y sobrepasa la capacidad de recuperación del tejido hepático, puede generar un proceso patológico de fibrosis hepática y eventualmente, "decidir morir" por un proceso llamado apoptosis.

El conocimiento generado al estudiar el fenómeno de regeneración hepática es valioso no sólo para entender la fisiología de las células, sino para comprender por qué es posible la do-

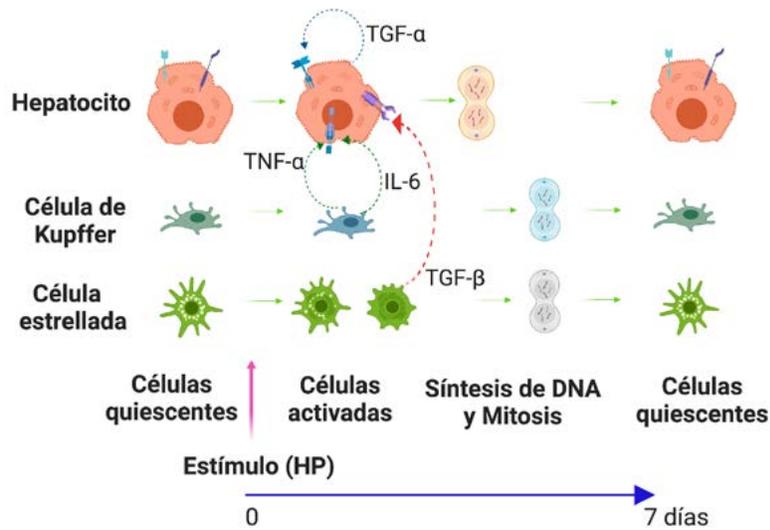


Figura 7.1. Representación esquemática de los cambios que sufren algunas de las células hepáticas en respuesta a un estímulo quirúrgico como la hepatectomía parcial (HP). Las células se activan y producen distintos factores para promover que las células se dividan y el tejido recupere la masa original. La síntesis de DNA y mitosis ocurre primero en los hepatocitos y después en los demás tipos celulares. En el modelo de HP el proceso se lleva a cabo en 7 días aproximadamente y las células regresan a su estado quiescente inicial.

nación en vida de una porción de hígado de una persona a otra. Asimismo, este conocimiento es aplicable en la disciplina de ingeniería de tejidos -en gran auge en la actualidad-, ya que precisamente la poca disponibilidad de donadores y el aumento en las patologías que obligan a requerir de un trasplante, ha llevado a la búsqueda de alternativas viables para los pacientes. Si este tema ha despertado tu interés, te recomendamos acercarte al trabajo que realiza en el Instituto de Fisiología Celular la doctora [Marina Macías](#), quien estudia los mecanismos por los que el TGF-β genera las instrucciones y la señalización para que la célula responda ante un estímulo como la hepatectomía parcial. Por su parte, el doctor [Rolando Hernández](#) y su grupo analizan los cambios que ocurren a nivel de la membrana plasmática, de las mitocondrias y del metabolismo de la colágena en los hepatocitos durante la regeneración hepática. En el grupo del doctor [Jaime Mas](#) se ha trabajado el modelo de hepatectomía parcial, donde el crecimiento y proliferación de las células es muy regulado, para analizar la expresión de las ATPasas de calcio de la membrana plasmática en comparación con modelos tumorales donde el crecimiento suele ser descontrolado.

Cabe comentar que aunque la doctora [Victoria Chagoya](#) y su grupo no usan el modelo que aquí describimos, son relevantes sus aportaciones relacionadas al campo, estudiando procesos patológicos como la fibrosis hepática y su evolución a cirrosis hepática en modelos inducidos químicamente.

Reducir, reutilizar y reciclar: el plan verde de las células

Hernán Romo Casanueva e Hilario Ruelas Ramírez

Una de las características que distinguen a los seres vivos es su capacidad de adaptarse al medio que los rodea y modificar sus funciones para sobrevivir. Sin embargo, estas alteraciones en el medio externo pueden ocasionarles daños. Por ejemplo, la privación de oxígeno o nutrientes, así como la exposición a sustancias tóxicas, pueden dañar a la célula, ya sea en sus estructuras internas (organelos), en el material genético que contienen, o en las proteínas que conforman las maquinarias intracelulares. Ante esto, las células generan respuestas que les ayudan a sobrevivir al estrés a través de la activación de vías que reparan directamente el daño o, en última instancia, programan la muerte celular si el daño es tan grave que no se puede reparar.

Uno de los mecanismos más increíbles que tiene la célula eucarionte para contrarrestar el estrés es la autofagia. Un proceso que le permite reducir, reutilizar y reciclar componentes para su propio beneficio, en lugar de tratar de eliminar el problema. Las células han hecho durante millones de años lo que a nosotros los seres humanos nos ha costado siglos entender.

Por un lado, la autofagia permite eliminar componentes que la célula no necesita, como las proteínas y organelos dañados por el estrés causado debido a la acción de agentes químicos y físicos (xenobióticos, oxidantes, estados inflamatorios, calor y hasta microorganismos que originan infecciones). De esta manera, la autofagia es parte de las respuestas que evitan que el daño celular se expanda y, por lo tanto, favorece la sobrevivencia celular.

Por otro lado, la autofagia degrada componentes que, sin estar dañados, ya no son requeridos por la célula. El resultado es que las macromoléculas sobrantes son reducidas hasta sus eslabones más pequeños: la degradación de proteínas, carbohidratos y lípidos da como resultado aminoácidos, azúcares sencillos y otras moléculas que se pueden reutilizar como materia prima para formar componentes requeridos en ese momento particular del desarrollo celular. Así, este tipo de degradación ayuda a que las células sobrevivan en condiciones donde hay carencia de nutrientes.

La autofagia se describió por primera vez en la década de los sesenta al observar por medio de microscopía electrónica, que parte de los componentes del citoplasma de una célula –incluso organelos enteros–, se encontraban dentro de lisosomas! Este hallazgo fue sorprendente por el hecho de que los lisosomas son organelos que contienen sustancias que

degradan proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos. Sin embargo, no fue sino hasta los noventa que el investigador japonés Yoshinori Ohsumi identificó algunos componentes de la maquinaria celular que lleva a cabo el proceso, lo que le valió el Premio Nobel en Medicina o Fisiología en 2016. Desde entonces, este proceso ha sido minuciosamente estudiado, de tal manera que hoy se sabe que más de 40 proteínas trabajan coordinadamente para identificar y digerir selectivamente lo que debe ser degradado y así permitir que la célula continúe su ciclo de vida saludable.

La maquinaria que las células utilizan para llevar a cabo la autofagia es muy parecida en varios tipos de organismos eucariontes, desde la levadura del pan y las algas, hasta las plantas y las células humanas. Por lo tanto, su estudio puede realizarse en cualquiera de estos organismos y extrapolar sus resultados a los demás.

De manera general, el contenido del citoplasma que se requiere degradar es englobado por una estructura de doble membrana, que al cerrarse se le conoce como autofagosoma. Posteriormente, éste es enviado al organelo encargado de degradar los componentes (lisosoma en mamíferos o vacuola en levaduras y plantas), como se ilustra en la figura 8.1. En un principio se creía que este proceso no era específico y degradaba cualquier contenido celular que quedara atrapado dentro del autofagosoma. Sin embargo, pronto se descubrió que también existen vías de autofagia selectiva que degradan componentes específicos como mitocondrias, peroxisomas, retículo endoplásmico, ribosomas o hasta parte del núcleo, dependiendo de las necesidades de la célula.

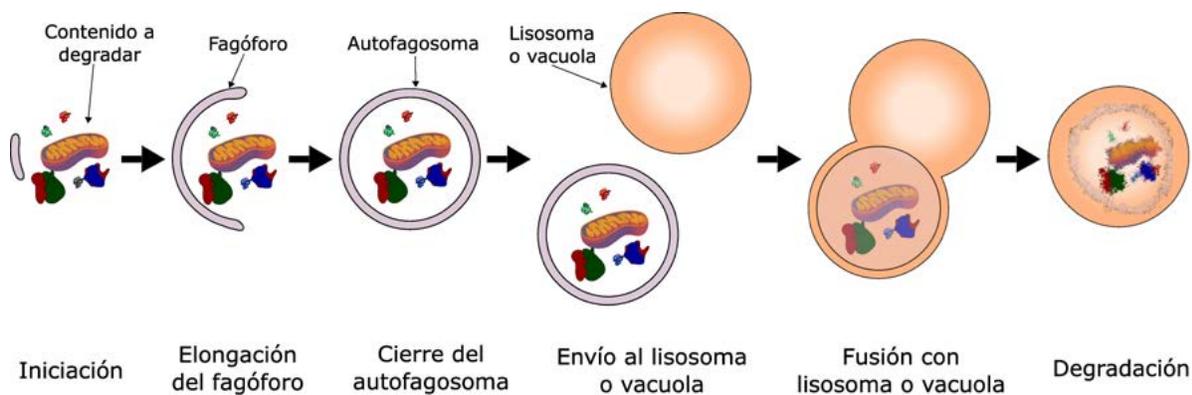


Figura 8.1. El proceso general de autofagia involucra la formación de una doble membrana que secuestra al contenido a degradar, la fusión con un lisosoma o vacuola y la degradación del contenido por enzimas lisosomales o vacuolares.

A pesar de que la autofagia es un proceso que, como ya mencionamos, se activa en respuesta a diversos estímulos, no funciona como un interruptor de luz. Es decir, nunca se apaga completamente, sino que está constantemente prendido, y lo que hacen los estímulos es aumen-

tar o disminuir la velocidad del proceso, es decir, regular el flujo autofágico. En ese sentido, el funcionamiento correcto de la maquinaria autofágica está relacionado con el buen desarrollo de los organismos.

En seres vivos como nosotros los mamíferos, se ha observado que la autofagia mantiene la homeostasis celular al permitir la eliminación de células en camino a un proceso cancerígeno, así como la degradación de patógenos por el sistema inmune. Al mismo tiempo, durante el desarrollo se utiliza a la maquinaria autofágica para regular la cantidad de proteínas que determinan el tipo celular, permitiendo que se diferencien todas las células de manera adecuada. Además, está involucrada en la reestructuración citoplasmática que ocurre en ciertos tipos celulares como los eritrocitos o linfocitos. Por lo tanto, la desregulación de este proceso ocasiona la aparición de enfermedades como el cáncer y enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, así como disfunción hepática y cardíaca. En la figura 8.2 se muestran algunos ejemplos.

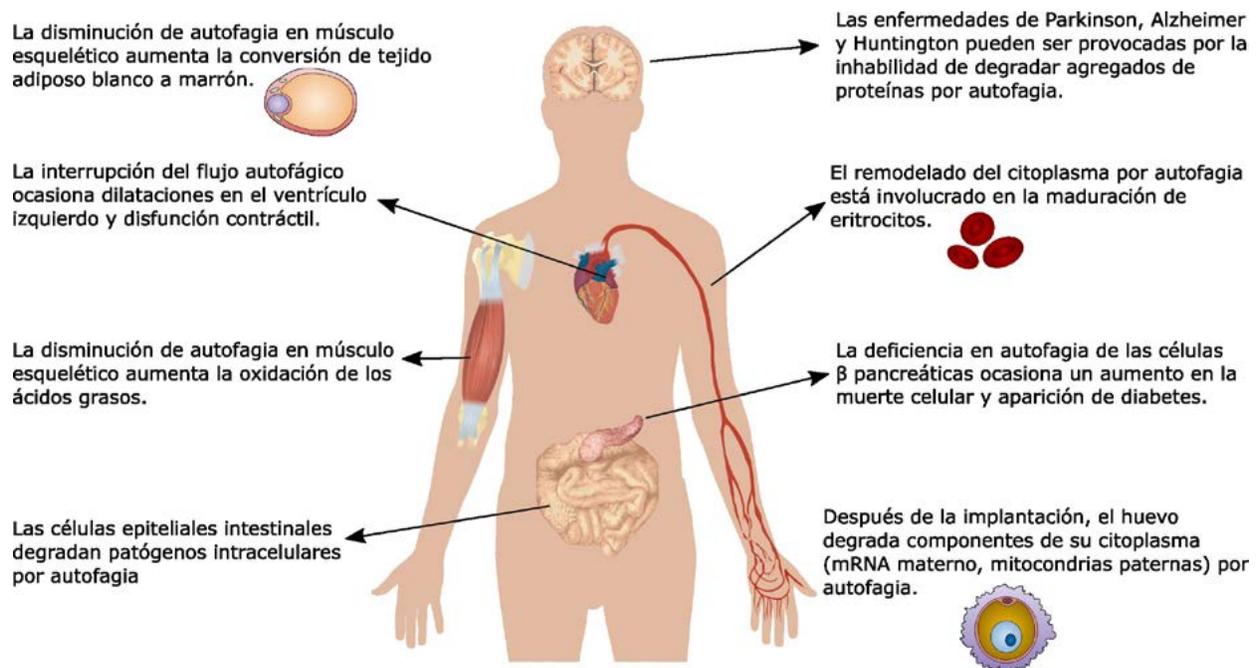


Figura 8.2. La autofagia está involucrada tanto en procesos fisiológicos como patológicos.

Recientemente, la autofagia se describió también como un factor importante en la regulación y progresión del envejecimiento celular. El envejecimiento se define como el deterioro fisiológico del organismo a lo largo del tiempo, que resulta en una capacidad reproductiva disminuida y el aumento en la probabilidad de muerte. En el caso de organismos como nosotros, es relativamente fácil reconocer las señales del envejecimiento, pero a nivel celular también

se pueden identificar estos elementos: a lo largo del tiempo se acumulan daños que provocan una disminución en la capacidad metabólica, entonces las células dejan de dividirse y eventualmente mueren. Es importante hacer notar que, tanto en células individuales como en organismos pluricelulares, este proceso se considera multifactorial, ya que existe un sinnúmero de factores que de manera conjunta afectan el envejecimiento; uno de estos es la regulación de la actividad autofágica.

¿De qué manera la autofagia contiene contra el envejecimiento? A medida que los organismos envejecen, las vías de respuesta a estrés no son capaces de reparar el daño que se genera, por lo que éste se acumula. En este caso, la autofagia permite degradar biomoléculas y hasta organelos problemáticos que estén causando daño al mismo tiempo que reduce, reutiliza y recicla los componentes de estos para mantener su metabolismo funcionando. Gracias a este "plan verde" se evita el envejecimiento prematuro y mejora la esperanza de vida. Es importante mencionar que la autofagia no detiene el envejecimiento, sólo lo retrasa.

Dada la cantidad de procesos fisiológicos y patológicos en los que está involucrada la autofagia, los descubrimientos en esta área no sólo permiten comprender con mayor detalle el funcionamiento de las células, sino que abren nuevas posibilidades para comprender la etiología y el curso de algunas enfermedades. Entender con precisión cómo se ve afectada la actividad autofágica en esos procesos patológicos junto con el conocimiento de la estructura de las proteínas involucradas en la maquinaria autofágica, podría ayudar a diseñar fármacos que modulen la actividad de degradación por autofagia y puedan ser utilizados como tratamiento para dichas enfermedades. Como es común en la ciencia, mientras más sabemos, más preguntas surgen, por lo que la comunidad científica sigue investigando y descubriendo detalles asombrosos de este proceso.

En el Instituto de Fisiología Celular, varios grupos estudian los mecanismos de autofagia en las células; el de la doctora [Soledad Funes](#) utiliza como modelo de estudio a la levadura de pan para entender los detalles del proceso de degradación específica de mitocondrias (mitofagia). Además, los grupos del doctor [Julio Morán](#) y de la doctora [Lourdes Massieu](#) están interesados en entender cómo es que distintos tipos de estrés influyen en la autofagia y la muerte celular en células del sistema nervioso. Por su parte, el grupo que encabeza la doctora [Susana Castro](#) aborda el papel de la autofagia en el contexto del desarrollo del sistema nervioso y del envejecimiento de los organismos.

Las fuerzas armadas que protegen al organismo

Eugenio Contreras Castillo

Todos los organismos descritos hasta el momento cuentan con una gran gama de mecanismos moleculares y celulares de defensa para la eliminación de agentes extraños que alteran el equilibrio de estos. A la fecha, se han descrito este tipo de mecanismos en prácticamente cualquier entidad biológica, incluyendo virus, bacterias, arqueas y eucariontes, aunque gran parte de los estudios se han enfocado en mamíferos, principalmente ratón y seres humanos. A este sistema encargado de la protección y mantenimiento de la homeostasis en los mamíferos se le conoce como sistema inmunológico. El sistema inmunológico se integra de componentes físicos, químicos y celulares. Su función principal es la defensa del organismo de los patógenos y la capacidad de distinguir entre lo propio y lo extraño.

Dentro de las barreras físicas encontramos a todas aquellas superficies que tienen contacto directo con el ambiente y que nos aíslan del medio exterior. Así, nuestra piel, el epitelio intestinal, el epitelio bronquio-alveolar, los ojos, y otros epitelios mucosos, son barreras que impiden la entrada de agentes exógenos al organismo. La integridad de estas barreras es importante para ejercer su función protectora y bajo insultos físicos como lo sería una herida, al inducirse una ruptura y una posible vía de entrada de un agente patógeno, el sistema inmune se activa y es capaz de contender con ese primer ataque y promover la reparación de tejido.

Por otro lado, existen barreras químicas que van a impedir la entrada y a promover la eliminación de patógenos. Muchas sustancias presentes en las secreciones corporales como la saliva, las lágrimas, el sudor, el moco o el cebo, tienen actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la lisozima es una enzima presente en lágrimas y saliva, que degrada las paredes celulares de algunas bacterias.

Finalmente, el componente celular del sistema de defensa se refiere a las células encargadas de protegernos contra agentes infecciosos. Todas las células del sistema inmunológico tienen su origen en la médula ósea y se producen a partir de una célula especializada denominada célula madre hematopoyética. En respuesta a distintos tipos de infecciones, las células madre hematopoyéticas pueden "reclutar" a células ya existentes, o dividirse para generar más de un tipo celular que de otro (por ejemplo: más neutrófilos o más monocitos) dependiendo del tipo de señales y el tipo de patógenos presentes; de esta manera mantienen la homeostasis del organismo. Dentro de las clasificaciones que existen de las células del sistema inmunológico

podemos destacar dos grandes divisiones: las células del sistema inmune innato y las del sistema inmune adaptativo.

Las células del sistema inmune innato son las primeras células en responder ante una infección, son de vida corta y no generan memoria a largo plazo; es decir que, ante una segunda infección, no eliminan a la célula de manera más eficaz porque no "reconocen" al agente que la generó. Estas células se pueden clasificar ampliamente en granulocitos y células mononucleares: los granulocitos contienen gránulos prominentes en su citoplasma y pueden subclasificarse en neutrófilos, basófilos, células cebadas y eosinófilos; mientras que las células mononucleares tienen una apariencia menos granular y comprenden los monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos linfoides innatos.

Por otro lado, las células del sistema inmune adaptativo son de respuesta tardía, de vida larga y tienen la capacidad de generar memoria y responder más eficientemente ante un segundo ataque por el mismo patógeno. Específicamente, las células del sistema inmune adaptativo se componen de dos subtipos: linfocitos T (CD4 y CD8) y linfocitos B, células pequeñas de origen linfoide que poseen núcleos grandes y citoplasma escaso.

Si visualizáramos al sistema inmune como un ejército, podríamos dividir a sus células según rangos y jerarquías dependiendo de su participación en la respuesta inmune. Las células del sistema inmune innato serían las tropas, al ser la primera línea de defensa en contra de patógenos. Las células dendríticas tendrían rango de oficiales, encargadas de comunicar la información a los superiores, que en este caso serían los jefes o generales, equivalentes a los linfocitos T y B. Dichas células se van a encargar de generar estrategias para dirigir a las tropas para un mejor control de la infección. A continuación, haremos un breve resumen de cada tipo celular con sus características y funciones más importantes.

Células del sistema inmune innato: granulocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos innatos

Los neutrófilos son células de vida corta (48 horas) que migran a sitios de inflamación para ingerir microorganismos invasores. Uno de los mecanismos más interesantes descritos en estas células es la NETosis (del inglés, Neutrophil Extracellular Traps), que involucra la formación de redes por la expulsión de su DNA nuclear en formas de trampas extracelulares para el control y eliminación de las bacterias (Fig. 9.1). Este es un proceso que ocurre cuando las cargas bacterianas o los mediadores inflamatorios son muy exacerbados. La NETosis puede ser reversible si se forma a partir de DNA mitocondrial.

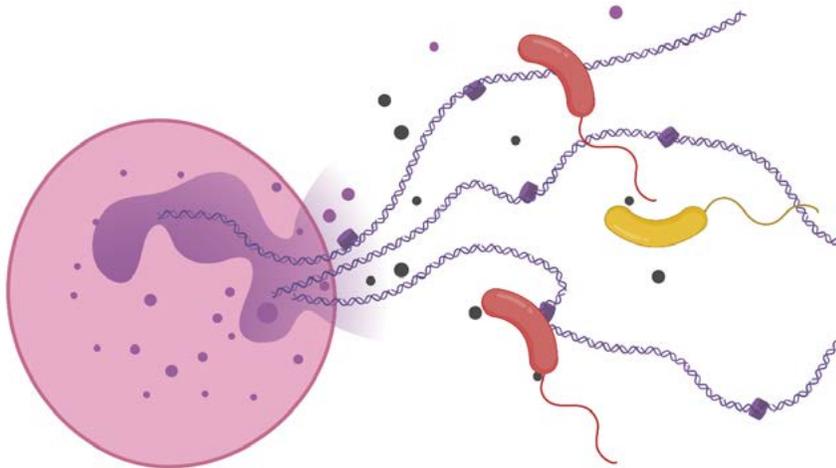


Figura 9.1. Neutrófilo en NETosis en presencia de bacterias. Los neutrófilos liberan su DNA en conjunto con proteínas llamadas histonas y péptidos antimicrobianos formando una red que atrapa, lisa e impide la diseminación de las bacterias.

Los basófilos, las células cebadas y los eosinófilos se caracterizan por ser células enriquecidas con gránulos de proteínas, compuestos y enzimas en su citoplasma que juegan un papel importante en la eliminación de parásitos helmintos. Los granulocitos, incluidos basófilos, neutrófilos y eosinófilos, se conocen también como células polimorfonucleares, pues poseen núcleos con forma alargada y multilobulada. En otros contextos patológicos como el asma o las alergias, estas células pueden reaccionar en respuesta a la exposición de componentes presentes en estímulos aparentemente inocuos como el cacahuate, el polen, el polvo, entre otros. El reconocimiento de dichos componentes promueve la activación de estas células y su degranulación, evento que inicia la reacción alérgica. Uno de los componentes granulares derivados de estas células y que es central en las respuestas alérgicas, es la histamina (Fig. 9.2).

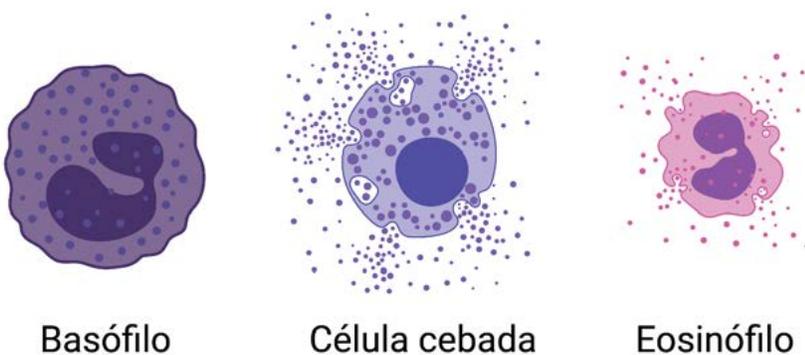


Figura 9.2. Células del sistema inmune innato presentes en el control de infecciones con parásitos y en reacciones alérgicas. Los basófilos, células cebadas y eosinófilos al reconocer patógenos helmintos o alérgenos, sufren un proceso de degranulación e inician la respuesta inflamatoria alérgica o antiparasitaria.

Los monocitos son células presentes en la circulación que, al detectar una señal de daño, migran hacia el tejido correspondiente y se diferencian a macrófagos. Los macrófagos son células con alta capacidad de fagocitar bacterias y destruirlas en su citoplasma. También se-

cretan mediadores solubles (citocinas), que son importantes en la regulación y diferenciación de poblaciones linfoides. Por otro lado, las células dendríticas tienen capacidad fagocítica, sin embargo, su principal función es procesar el antígeno, viajar hacia órganos del sistema inmune especializados llamados nódulos linfáticos, y activar por interacción física de receptores, a linfocitos T y linfocitos B (presentación antigénica, Fig. 9.3). Dicha activación promueve una eliminación eficaz del patógeno, así como la generación de memoria inmunológica. Esta memoria representa el éxito de las estrategias de vacunas que hacen uso de esta característica particular de los linfocitos, pues permite que, en una segunda infección, el control y eliminación del patógeno sea más rápida y eficiente.

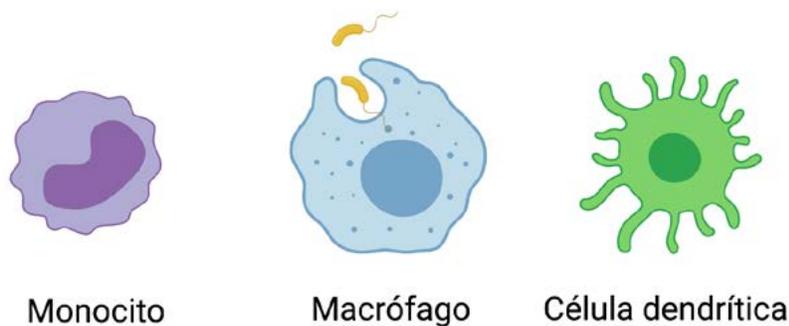


Figura 9.3. Macrófagos y células dendríticas. Los monocitos se pueden diferenciar hacia macrófagos para fagocitar, eliminar al patógeno y promover la diferenciación de linfocitos T y B mediante la secreción de mediadores solubles. Por otro lado, las células dendríticas capturan el antígeno y migran a sitios donde pueden interactuar físicamente con linfocitos para inducir su activación y maduración.

Los linfocitos innatos son la contraparte de los linfocitos T y B propios de la respuesta adaptativa y tienen como principal función la secreción de citocinas. Estas citocinas activan células del epitelio y del sistema inmune para llevar a cabo funciones efectoras para el control de la infección e inflamación. Los linfocitos innatos residen en mucosas y tejidos linfoides, son células pequeñas con núcleos prominentes y poco citoplasma, se postula que son de larga vida, aunque no se ha demostrado experimentalmente (Fig. 9.4).

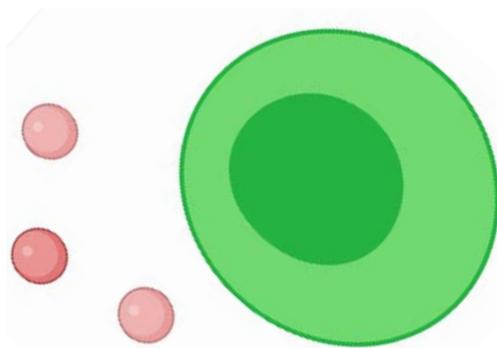


Figura 9.4. Linfocitos innatos. Los linfocitos innatos son parecidos a linfocitos T y B, secretan citocinas al medio y pueden activar otras poblaciones celulares del sistema inmune o estromales.

Células del sistema inmune adaptativo: linfocitos T y B

Los linfocitos T reciben su nombre porque su maduración ocurre en el timo (T: Thymus), y se dividen en linfocitos T cooperadores (denominados CD4) y linfocitos T citotóxicos (denominados CD8). Los linfocitos T cooperadores, al igual que los linfocitos linfoides innatos, se encargan de secretar citocinas para la activación y promoción de una mejor función efectora de células del sistema inmune para el control del proceso inflamatorio. A diferencia de los linfocitos linfoides innatos, los linfocitos T cooperadores tienen receptores que reconocen todo tipo de molécula exógena al organismo, denominadas antígenos. De esta forma, estos linfocitos sólo se activan en presencia de antígenos presentes en los patógenos y no con moléculas de nuestro organismo. Por otro lado, los linfocitos T citotóxicos se encargan de viajar a los sitios de infección, reconocer e inducir muerte a las células que se encuentren infectadas para evitar la diseminación del patógeno. Estos linfocitos también son importantes para el control de las células cancerosas, pues tienen la capacidad de detectarlas y eliminarlas (Fig. 9.5).

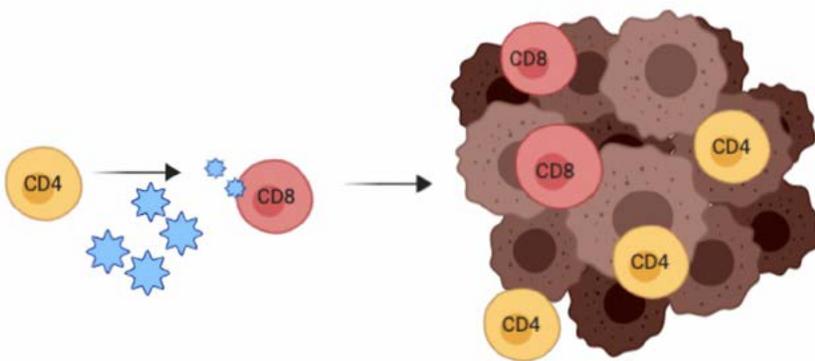


Figura 9.5. Linfocitos T. Los linfocitos T cooperadores (CD4) secretan citocinas que activan a otras células, incluidos los linfocitos T citotóxicos (CD8), promoviendo su activación y la eliminación de las células cancerosas o infectadas.

Finalmente, los linfocitos B que por su maduración en la médula ósea (B: Bone marrow) reciben su nombre, son células responsables de la producción de anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas que se encuentran en circulación y tienen dominios que reconocen antígenos de patógenos (Fig. 9.6). La unión de los anticuerpos con los patógenos activa mecanismos de destrucción celular y promueven que las células como los macrófagos fagociten y eliminen al patógeno de forma más eficiente. La producción de anticuerpos es la forma en la que las vacunas generan protección. Al momento de la vacunación, introducimos antígenos que promueven la activación de linfocitos B y la producción de anticuerpos dirigidos a este antígeno, de tal forma que cuando en nuestra vida cotidiana seamos expuestos de nuevo a ese antígeno, tendremos anticuerpos contra ellos y podremos controlar la infección y eliminar al patógeno. Si estás interesado en alguno de estos temas, te invitamos a conocer el trabajo que realiza en el Instituto de Fisiología Celular, la doctora [Paula Licona](#) en cuyo laboratorio se estudia la res-

puesta inmune en contextos de infección y en homeostasis, para identificar las poblaciones celulares y moléculas que participan en el control de la infección o mantenimiento del equilibrio del organismo. El conocimiento generado será utilizado para el diseño de estrategias terapéuticas basadas en la manipulación del sistema inmune para el control de patologías en beneficio del hospedero.

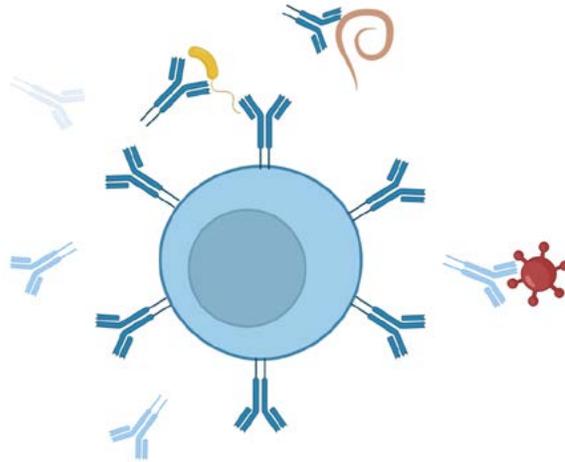


Figura 9.6. Linfocitos B. Los linfocitos B producen anticuerpos específicos para cada uno de los antígenos a los que el cuerpo ha sido expuesto. Los anticuerpos reconocen al antígeno en el patógeno y promueven su eliminación por células del sistema inmune innato como los macrófagos.

Todo depende del cristal con que se mira

Alfredo Torres Larios †

Una de las capacidades maravillosas del ser humano es la curiosidad por ver, de alguna manera, las cosas que a simple vista no puede. Algunas de las cosas infinitamente grandes son visibles a través de grandes telescopios. Muchos de ellos utilizan otras herramientas que no son la simple luz visible para obtener información diversa y de esa manera conocemos la composición del universo y a nuestro planeta como una parte muy pequeña dentro de una galaxia y un universo que no alcanzamos aún a visualizar ni a comprender en su totalidad.

En el sentido opuesto de escalas, desde que Antonio van Leeuwenhoek perfeccionó el microscopio, existe una curiosidad insaciable por ver las cosas más pequeñas. Quien ha tenido la oportunidad de ver por primera vez algún alga microscópica o alguna célula o bacteria se lleva una impresión imborrable al descubrir el universo de lo infinitamente pequeño. Así, a lo largo de los siglos se han inventado microscopios y herramientas que, de manera análoga a los telescopios, utilizan fuentes de luz no visible que permiten ver detalles que la mayoría de los científicos del siglo XIX creían imposibles, como pueden ser las macromoléculas mismas de las que están formados los seres vivos, muchas de ellas conocidas como proteínas y ácidos nucleicos.

Una herramienta que ha sido muy utilizada para visualizar estas macromoléculas se conoce como cristalografía de rayos X, la cual se describe brevemente a continuación y se ilustra de manera muy general en la Figura 10.1.

El ojo humano puede ver cualquier cosa mayor a casi una micra (400 nm, con ayuda de un microscopio óptico). Este es el límite inferior de la longitud de onda de la luz visible, la única que puede excitar a las células de la retina. Esta medida es igual al tamaño de algunas bacterias. Para poder visualizar objetos más pequeños, es necesario utilizar una fuente de luz con longitudes de onda más cortas, como los rayos X, que tienen una longitud de onda de alrededor de 0.1 nm (o 1 Angstrom, 1 Å), justo del tamaño de un átomo. Debido a que, a diferencia de la luz visible y un microscopio, no existe un lente capaz de enfocar una fuente de luz de rayos X, lo que se obtiene es un patrón de dispersión de luz producido por la interferencia de los rayos, con el objeto que se desea visualizar, y mediante un proceso matemático conocido como transformada de Fourier se reconstruye la imagen en una computadora.

Existe un inconveniente adicional que resulta del tamaño tan pequeño de las moléculas que forman parte de un ser vivo. Aunque en teoría debería de ser posible obtener la estructura

tridimensional a partir de una sola molécula, la señal es tan débil que es imposible detectarla; ésta es una de las razones por la que se busca amplificar la señal utilizando millones de moléculas orientadas de la misma manera. Esto se logra utilizando un cristal. Por ello, a la técnica se le conoce como cristalografía de rayos X.

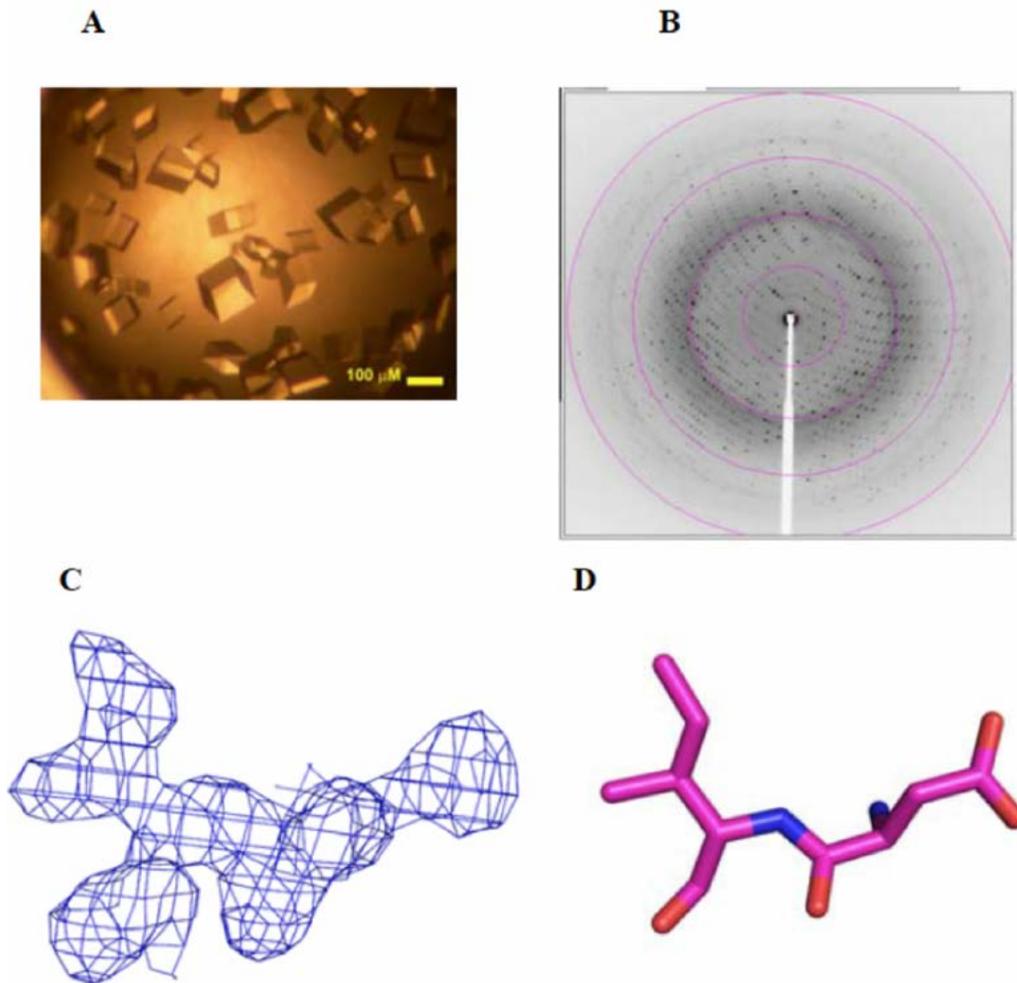


Figura 10.1. Proceso general para obtener un modelo de una estructura tridimensional por medio de cristalografía de rayos X. **A.** para obtener cristales visibles al microscopio óptico se requiere partir de miligramos de proteína muy pura, la cual se pone en contacto con soluciones deshidratantes que concentran a la proteína a un grado tal que precipita formando cristales si la suspensión es lo suficientemente homogénea. **B.** Un solo cristal de proteína se coloca en una fuente de rayos X a una longitud de onda de alrededor de 0.1 nm. El impacto del rayo en el cristal se registra como un patrón de dispersión que se registra en un detector de fotones. **C.** El tratamiento matemático de los patrones de dispersión da como resultado lo que se conoce como mapa de densidad electrónica. **D.** Basado en el mapa de densidad electrónica se construye un modelo que permite visualizar de manera didáctica a la molécula.

El impacto de la cristalografía ha sido tal que, 29 Premios Nobel han sido otorgados a personas que trabajan o trabajaron con ella, lo que la convierte en la técnica más premiada a este alto nivel. Ello es porque la capacidad de poder ver moléculas implica

también el poderlas conocer a profundidad. De hecho, todos los medicamentos desarrollados desde mediados de los años noventa lo han sido de una u otra manera gracias a la utilización de esta tecnología, siendo el Tamiflu, utilizado para el tratamiento contra la influenza, el primero de ellos (Fig. 10.2).

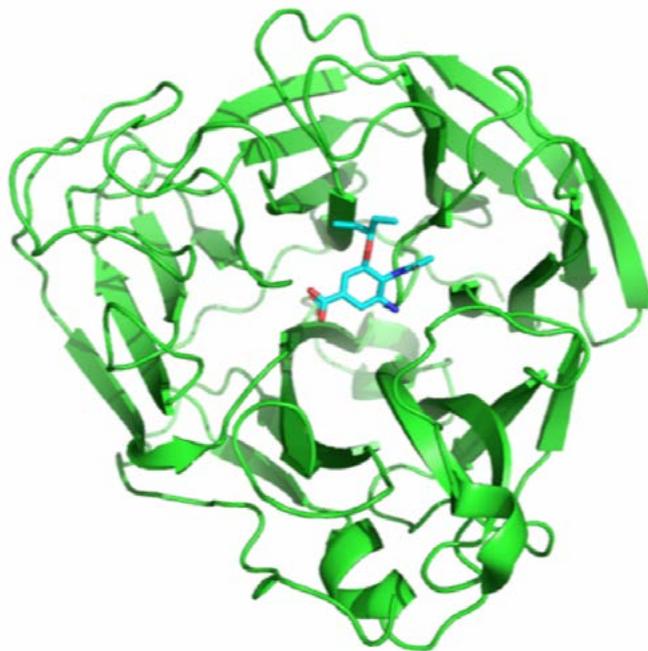


Figura 10.2. Molécula de neuraminidasa (una proteína del virus de la influenza, en verde) en complejo con ozeltamivir (Tamiflu, en azul). Código PDB 2hu4. Este código es una clave con la que se puede acceder a los datos experimentales y al modelo tridimensional a través de la página de internet del [Protein Data Bank](https://www.rcsb.org/).

El doctor [Alfredo Torres Larios](#) formó parte muy activa de nuestro Instituto y con otros grupos de trabajo interesados en definir la estructura de distintas proteínas y las interacciones moleculares entre éstas. En particular, su grupo dedicó importantes esfuerzos al desarrollo de una plataforma para validación de posibles inhibidores de una proteína importante (la Ribonucleasa P o RNasa P) en la maquinaria de bacterias de interés para la medicina. Este trabajo quedó plasmado en [Nucleic Acids Research](#), una prestigiosa revista científica. El último trabajo que dirigió el doctor Torres, publicado preliminarmente como [Preprint](#), muestra la construcción de un árbol de la vida con base en dos subdominios de una enzima que posiblemente existía ya en LUCA (siglas en inglés del “último ancestro universal común”) y cuya estructura cristalográfica fue resuelta también en este trabajo.

En el departamento de Bioquímica y Biología Estructural del Instituto de Fisiología Celular, contamos con otros grupos interesados en el estudio de las proteínas en la célula con distintos enfoques. El doctor [Francisco Torres](#) estudia el papel de las modificaciones postraduccionales (cambios químicos introducidos en las proteínas después de sintetizarse en los ribosomas) en la regulación de interacciones entre proteínas involucradas en el metabolismo y el ciclo celular. En tanto que el doctor [Ruy Pérez](#) y su grupo, se enfocan en el estudio de la estructura y función de proteínas, principalmente la triosafosfato isomerasa de diferentes especies y en la búsqueda de fármacos antiparasitarios.

¿Puede un gusano por “*elegans*” que sea, servir como modelo de estudio?

Blanca Alicia Delgado Coello

En esta ocasión nos referiremos a un modelo experimental muy útil por sus características intrínsecas. Se trata de un gusano del grupo de los nematodos (o nemátodos) que es totalmente transparente y cuenta con un tubo digestivo que recorre todo su cuerpo, un sistema nervioso muy simple, musculatura y un aparato reproductor muy eficaz (Fig. 11.1). Su nombre científico es *Caenorhabditis elegans*, las raíces de este nombre son: “*Caeno*”, nuevo; “*rhabditis*”, forma de vara y “*elegans*”, elegante, que hace referencia a su elegante manera de desplazarse. Esos movimientos pueden describirse como ondulantes, en ocasiones el gusano adopta la forma de una letra omega (Ω). Estas trayectorias resultan tan interesantes que han sido objeto de análisis y se han descrito mediante modelos matemáticos.

Físicamente, este gusano microscópico es relativamente simple de manejar, pues su longitud es de solo 1 mm y su ciclo de vida es de tres días, favoreciendo la obtención de resultados de manera rápida. Se usa como modelo experimental desde los años setenta y ha contribuido a entender muchos procesos celulares conservados entre distintas especies. Este organismo está bien caracterizado, su totalidad de genes o genoma, que consta de 20512 genes, fue el primero en secuenciarse en 1999. Es bien conocido que *C. elegans* contiene exactamente 959 células y es predominantemente hermafrodita (por lo tanto, es capaz de autofecundarse), sólo 0.1% de estos gusanos son machos y pueden cruzarse con los de tipo hermafrodita.



Figura 11.1. Imágenes del aspecto general de *C. elegans* obtenidas por microscopía de Nomarski, técnica especial para contrastar muestras u organismos transparentes y sin tinción. (Fotografías del grupo de la doctora Rosa Navarro).

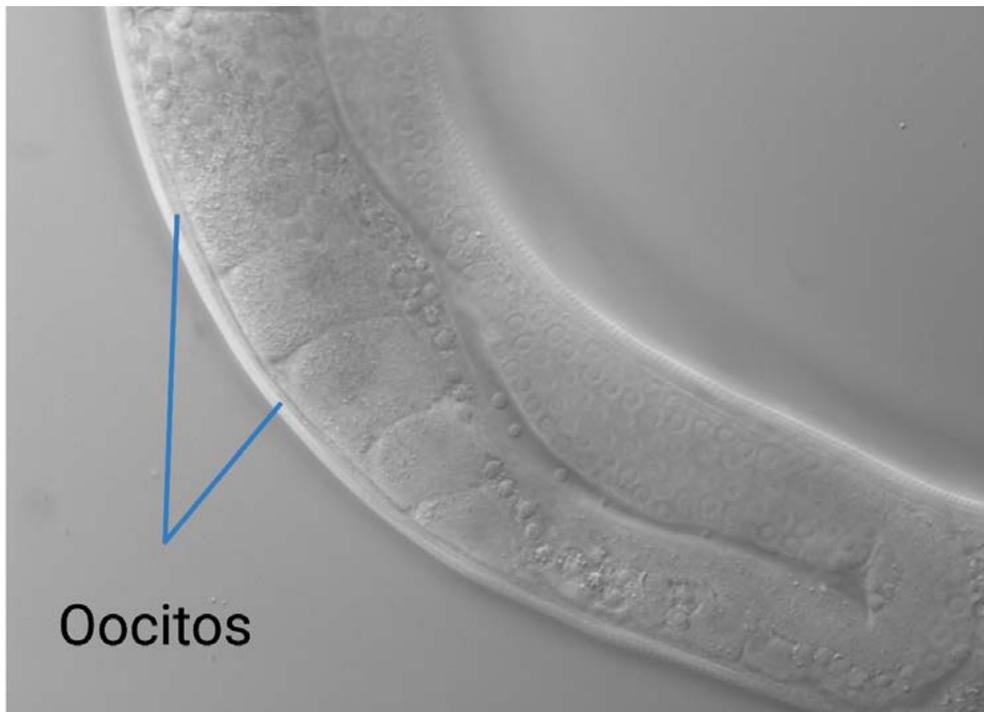


Figura 11.2. Acercamiento de la línea germinal de la gónada de *C. elegans*. (Imagen del grupo de la doctora Rosa Navarro).

Una poderosa razón de su utilidad como modelo en estudios potencialmente aplicables en humanos, es que cerca del 60 a 80% de los genes del humano están representados en genes homólogos en *C. elegans*. En años recientes, el modelo ha cobrado relevancia en estudios dirigidos al análisis de enfermedades mitocondriales, el proceso de envejecimiento, epigenética ambiental, e incluso para estudiar enfermedades neurológicas como las de Parkinson y Alzheimer, hasta desórdenes psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Las contribuciones a la ciencia generadas con este modelo llevaron a la creación en el año 2000 de una base de datos especializada en *C. elegans* y especies relacionadas, por lo que dicha base lleva el nombre de *WormBase*.

Si te interesa abundar sobre este modelo de estudio puedes dirigirte en el Instituto de Fisiología Celular, al laboratorio de la doctora [Rosa Navarro](#). En su grupo de trabajo, utilizan a *C. elegans* para estudiar cómo el estrés afecta la formación y función de los óvulos de este organismo (Fig. 11.2). En el grupo del doctor [Julián Valdés](#) también aprovechan las virtudes de este modelo, para investigar la capacidad de estos organismos de asociar estímulos del ambiente con circunstancias particulares. Para ello, han establecido un modelo de aprendizaje en el cual los nematodos se exponen a un odorante y a comida en etapas tempranas del desarrollo (desde la etapa embrionaria hasta el estado larvario L1); durante la etapa de adultos jóvenes se examina, mediante pruebas de quimiotaxis, su "preferencia" por ser atraído por el odorante

o por el diluyente (agua). Esta prueba ha permitido determinar problemas de aprendizaje en presencia de algún estímulo como la exposición crónica a alta concentración de glucosa, sustancias adictivas como el alcohol, cafeína y el ayuno. A partir de los nematodos expuestos a estas condiciones, se realiza el análisis del perfil transcripcional para identificar los genes y/o regiones de la cromatina que se encuentran transcripcionalmente activos. ¡Wow! Muy interesante, ¿no lo crees?

De cómo un humilde pececillo de los ríos de la India ha conquistado los laboratorios del mundo

Tonatiuh Molina Villa, Blanca Alicia Delgado Coello y Fernando López Casillas

El protagonista de esta historia es un organismo que se ha convertido en el “*rock star*” de la investigación biomédica, lo cual podría parecer descabellado, pero no lo es, porque aunque resulte difícil de creer, este pececillo tiene un enorme parecido con los seres humanos. Su nombre científico, *Danio rerio*, proviene de una palabra de origen bengalí (“dhani”) que significa campo de arroz, lo que refleja su origen en el sur y sureste de Asia, en ríos con corrientes suaves, adyacentes a los cultivos de arroz típicos de esta zona. Esta especie es mejor conocida como pez cebra, mascota habitual en los acuarios ornamentales y que, como podrás suponer, muestra un característico patrón de rayas horizontales, aunque en la naturaleza también existen parientes con patrones moteados.

¿Cómo llegó a ser la estrella en muchos laboratorios científicos? En la década de los setenta el doctor George Streisinger, un biólogo fanático de los acuarios, empezó a trabajar con *Danio rerio* en su laboratorio después de darse cuenta que en muchos aspectos aventajaba al ratón, un animal muy usado en la experimentación biomédica. Por ejemplo, su tamaño de entre 2.5 y 4 cm hace que sea fácil mantenerlo en los laboratorios a un bajo costo y las hembras pueden llegar a producir más de 200 embriones cada semana, suficientes para diversos experimentos. Los embriones de pez cebra son fertilizados externamente, es decir fuera de la madre, por lo que se pueden recoger desde que son fertilizados y observar su desarrollo usando un simple microscopio. Pero aún mejor, como estos embriones son de buen tamaño y transparentes, se puede observar, en tiempo real, su desarrollo desde su inicio: desde cómo una célula recién fertilizada se va dividiendo y generando estructuras internas, como el corazón, cerebro, o los vasos sanguíneos, y finalmente cómo llega ser una larva capaz de nadar y alimentarse por sí misma (Fig. 12.1). Para los embriólogos y biólogos del desarrollo, esto es mucho mejor que “sacarse el Melate”, pues este tipo de observaciones son imposibles en los embriones humanos y de roedores, debido a que su desarrollo ocurre intrauterinamente (Fig. 12.2).

Habrán quienes, con toda razón, se pregunten si es válido extrapolar a la biología humana lo que aprendemos de experimentar con peces. Quizás digan que es obvio que un pez es muy diferente de un ser humano, mucho más que los ratones o ratas, las cuales al menos son vertebrados mamíferos. Sin embargo, a pesar de las diferencias evidentes en tamaño, hábitat o anatomía, hay algo sustancial que nos hermana con el pez cebra, pues a nivel de genes tiene

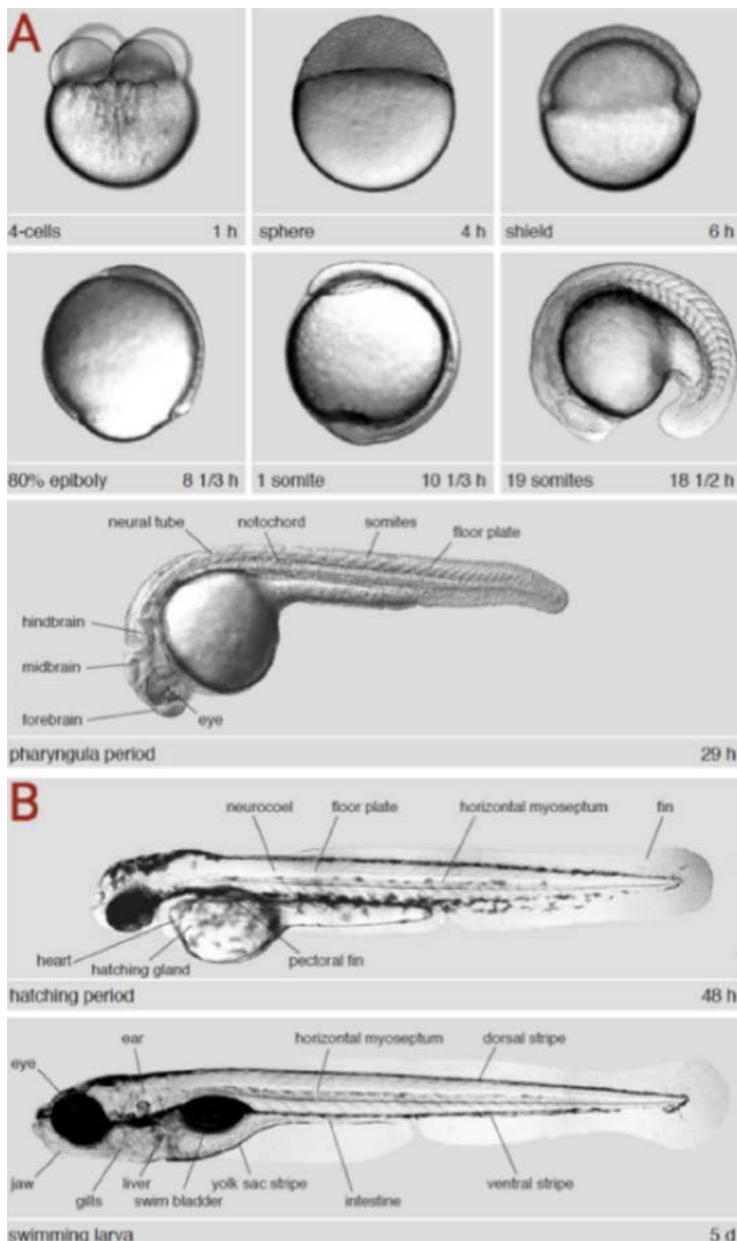


Figura 12.1. Fotografías de embriones vivos tomadas a las horas post-fertilización indicadas (h). **A.** Desarrollo desde su estadio de 4 células (1 h). **B.** hasta el estado larvario (5 días post-fertilización, 5d). (Imagen tomada de Haffter, P., et al., *Development* 123:1-36, 1996).

una similitud sorprendente con nuestra especie. El genoma del pez cebra tiene más de 26 mil genes, de los cuales el 70% de ellos son parecidos en secuencia y función a los humanos. Hay que destacar que algunas de las mutaciones que afectan el desarrollo embrionario del pez tienen genes equivalentes en humanos que son causa de enfermedades. Además, aproximadamente el 70% de genes humanos asociados con alguna enfermedad tienen equivalentes en el genoma del pez, de ahí que se usen como modelos para el estudio de patologías como cáncer, infarto cardiaco, diabetes, osteoporosis, o Alzheimer. Gracias a esta similitud genética entre el pez y los humanos, también es posible probar la seguridad y eficacia de medicamentos antes de su uso en humanos. Por ello es que los embriones de pez cebra son usados fre-

cuentemente en tamizajes farmacológicos y toxicológicos, de ahí que prometan ser de gran utilidad en el diseño de "terapias personalizadas".

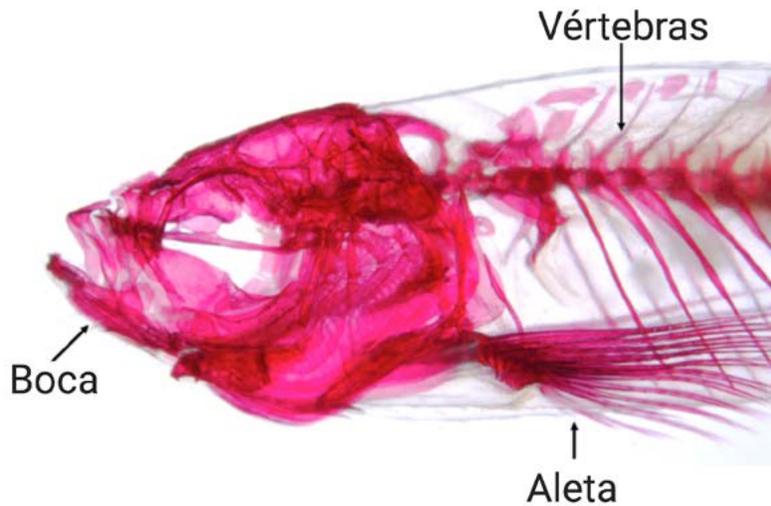


Figura 12.2. Larva de pez cebra de 13 días post-fertilización en el cual las partes blandas han sido transparentadas y las estructuras óseas se han teñido con rojo de alizarina. Se distinguen los huesos craneales, vertebrales y de la aleta pectoral. (Foto cortesía del grupo del doctor Fernando López Casillas).

Si pensabas que eso era todo, aún hay más. Uno de los grandes sueños de la medicina es poder hacer que los humanos seamos capaces de regenerarnos después de sufrir una amputación, de que la gente que está en silla de ruedas pueda volver a caminar o que nuestros órganos vuelvan a funcionar normalmente después de haber sufrido alguna enfermedad. El pez cebra es capaz de hacer todo esto; puede regenerar sus aletas después de amputárselas, es capaz de volver a nadar después de sufrir daño en su columna vertebral y también puede regenerar sus órganos internos después de sufrir algún daño, como un infarto (Fig. 12.3). Y como el pez cebra y el humano comparten muchos genes y similitudes en la función de sus órganos, los investigadores también estudian las diferencias para poder descubrir moléculas y mecanismos que permiten al pez cebra regenerar tejidos y órganos para en un futuro intentar aplicarlos a los humanos.

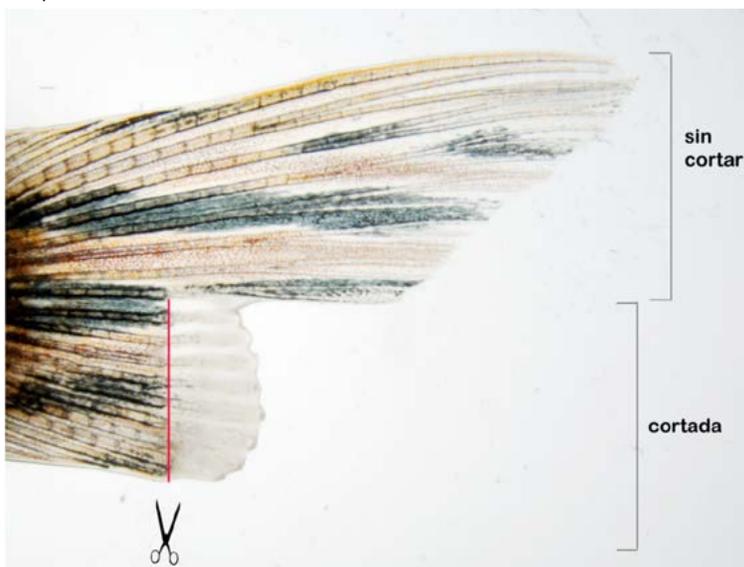


Figura 12.3. Fotografía de la aleta caudal de un pez cebra adulto después de 5 días de haberle cortado la mitad inferior de la cola. El sitio de corte se indica por una línea roja. Este es un procedimiento común del laboratorio (hecho bajo anestesia) para obtener DNA del pez y determinar genotipos específicos. Como referencia véase la parte superior de la cola que muestra el tamaño original de toda la aleta caudal. A los 5 días el grado de regeneración es notable y en cuestión de 3-4 semanas la recuperación es total. (Foto cortesía del grupo del doctor Fernando López Casillas).

Así es como, un pequeño pez que durante muchos años fue usado solamente como mascota de acuarios, ahora nos ayuda a entender más sobre la biología, el funcionamiento de los órganos, las enfermedades humanas y nos abre la puerta a la regeneración de órganos y tejidos.

En el Instituto de Fisiología Celular, puedes acudir por más información con el grupo del doctor [Fernando López Casillas](#), en donde se utiliza rutinariamente este modelo de estudio. En particular, su trabajo busca determinar el papel que juega el betaglicano (o TGFBR3, receptor tipo III que reconoce distintos ligandos de la familia del TGF β) en el desarrollo de las estructuras del pez cebra en las que está presente.

Por su parte, en el grupo del doctor [Félix Recillas](#) se realizan estudios epigenéticos principalmente en pollo, pero también han usado al pez cebra para estudiar proteínas importantes para la regulación de la actividad de los genes dentro del núcleo celular, en el contexto del desarrollo embrionario (Fig. 12.4).

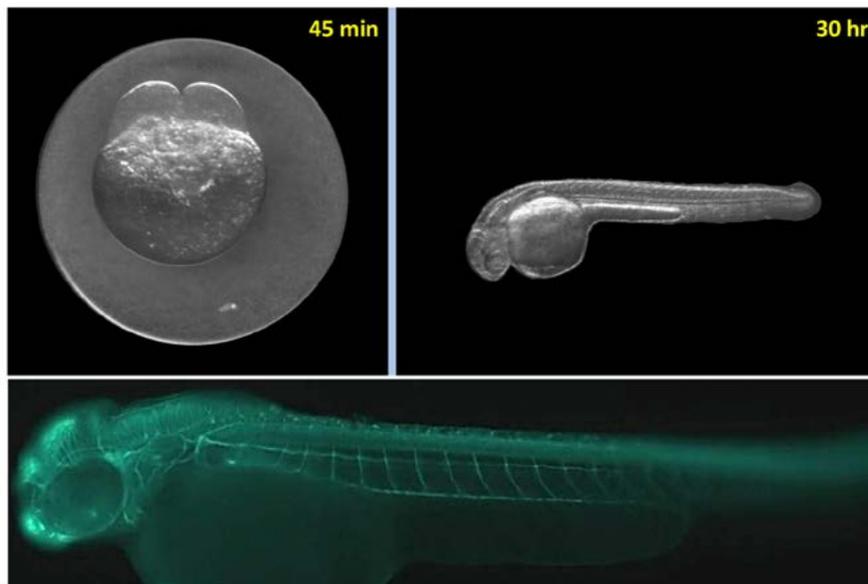


Figura 12.4. Panel superior: embriones de pez cebra en dos etapas de desarrollo. A los 45 minutos de la fertilización, observamos el embrión de dos células. A las 30 horas, el embrión alcanza la etapa llamada Prim-15 en la cual comienzan a producirse movimientos espontáneos y se aprecia el patrón anatómico básico para continuar su maduración. Panel inferior: Detalles del embrión completo de pez cebra obtenidos mediante la técnica de inmunofluorescencia usando un anticuerpo dirigido contra la proteína CTCF que regula la formación de las estructuras del embrión, por lo que es evidente su localización a lo largo de todo el organismo en formación. (Fotos cortesía del doctor Francisco Carmona, exalumno del doctor Félix Recillas).

La levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la mejor compañera y amiga del hombre

Alicia González Manjarrez, José Carlos Campero Basaldúa,
Nicolás Gómez Hernández, Beatriz Aguirre López, Hugo Antonio
Hernández Pérez, Lina Riego Ruíz y Antonio Peña Díaz

In memoriam: Esta recopilación está dedicada con un gran agradecimiento y cariño a la memoria de la doctora Aurora Brunner Liebshard, quien fuera maestra de muchos de nosotros y pionera en establecer en México la genética molecular, y a este extraordinario eucarionte como modelo de investigación.

“Beer is proof that God loves us and wants us to be happy”: Benjamin Franklin

Las levaduras son microorganismos eucariontes del orden Saccharomycetales que se encuentran sobre las hojas de plantas, flores, frutos, suelo y agua salada, pero también como simbiosis o parásitos sobre la piel y el tracto gastrointestinal y urogenital de animales. Una característica muy conocida del metabolismo de algunas levaduras es su capacidad de fermentar azúcares aún en presencia de oxígeno, produciendo etanol y bióxido de carbono (CO₂). Esta fermentación es conocida como “efecto Crabtree”; las levaduras que la realizan se denominan Crabtree positivas y se utilizan en la elaboración de vino, cerveza, pan y otros alimentos. *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) –su representante por excelencia–, es un hongo unicelular con pared gruesa de forma ovalada (Fig. 13.1) de 10 x 5 µm, y como buen eucarionte, presenta un núcleo diferenciado. Puede fermentar su peso en glucosa por hora y en condiciones óptimas, producir el 18 % de su volumen en etanol.

S. cerevisiae pertenece al grupo de los ascomicetos que incluye a más de 60,000 especies; algunos de sus parientes son las trufas, el hongo *Penicillium* y hongos patógenos de plantas y animales, como *Candida albicans*. El término “levadura” (de “levare”, en la acepción de subir o levantar) alude al efecto observado en la masa del pan que se “levanta” al ser añadida a la harina. Su nombre alternativo –“fermento”– del latín *fervere*, significa hervir y se asocia al burbujeo del mosto durante la producción de vino o cerveza, los nombres anglosajones y germánicos (yeast, heffe) también se refieren a dicho efecto.

El interés del hombre en producir pan y vino influyó en la adquisición de la vida sedentaria, proveyéndonos con nuestro pan diario y saciando nuestra sed con vino y cerveza. La influencia de

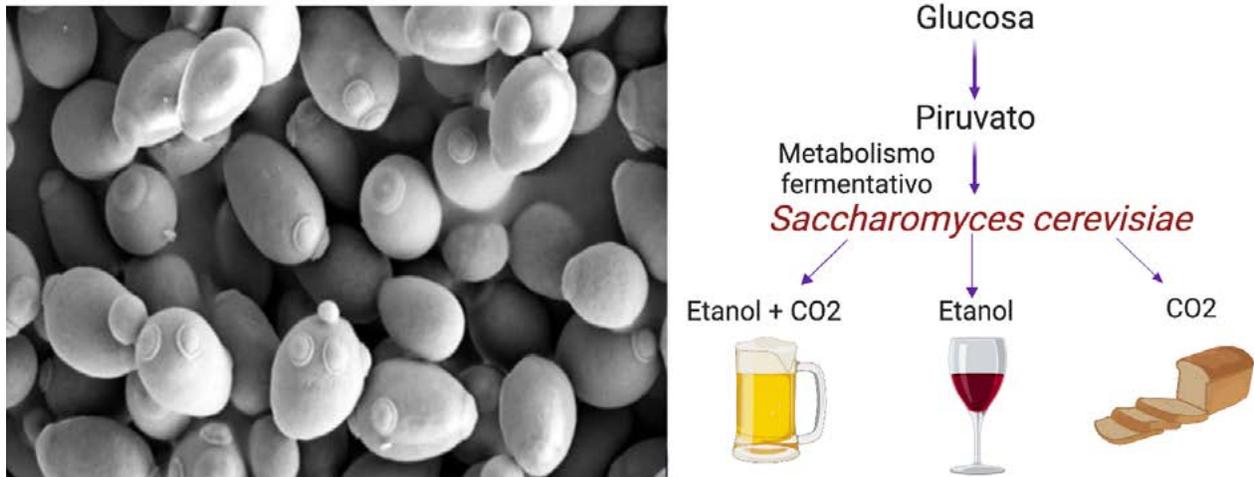


Figura 13.1. Izquierda: *Saccharomyces cerevisiae* (del griego, sákchar (azúcar) y myckes hongos) y del latín *cerevisia* (cerveza), las protuberancias son gemas de un cultivo en proliferación. Derecha: Producción de alcohol y CO₂ a partir de glucosa.

esta levadura en nuestra vida cotidiana se debe a su capacidad de producir CO₂ y esponjar el pan y a la fermentación alcohólica que permite la producción de la cerveza y el vino (Fig. 13.1).

La levadura *S. cerevisiae* ha contribuido en la historia de la humanidad y el desarrollo de la civilización. La fabricación de cerveza en Sumeria data de hace 6,000 años, y posiblemente los egipcios elaboraban pan hace 5,000 años (Fig. 13.2). Existen indicios de actividad vitivinícola (a partir de una mezcla de arroz, miel y uvas o frutos de espinos) en fragmentos de cerámica localizados en la cuenca del Río Amarillo, al norte de China, de hace 7,000 años. Sin embargo, se cree que el uso de las levaduras para la fermentación de algún tipo de grano y la obtención de bebidas alcohólicas, se remonta a la Mesopotamia de hace 10,000 o 15,000 años.

Hace más de dos siglos, *S. cerevisiae* se consolidó como modelo biológico en la investigación y como una herramienta poderosa para entender el funcionamiento de la célula eucarionte y procarionte. La simplicidad de su manipulación en el laboratorio, su rápido crecimiento y proliferación la equipara a las bacterias. Por poseer el genoma eucarionte mejor conocido, *S. cerevisiae* es un modelo extraordinario de genética molecular utilizado para expresar genes de otros organismos, incluido el ser humano y con un enorme potencial biotecnológico. Además, sus estados sexuales haploides y diploides, permiten aislar convenientemente donde las mutaciones recesivas. Su sistema de transformación versátil y estable permite el aislamiento sencillo de mutantes. La tecnología de DNA recombinante ha convertido a la levadura en un modelo importante para el estudio de: la regulación de la expresión genética, la interacción, estructura y función de las proteínas, la estructura cromosomal y la organización de la cromatina y otros procesos generales de la biología celular, altamente conservados en los organismos eucariontes.

Las levaduras se han empleado en la elaboración de alimentos para animales, vitaminas, ácidos orgánicos, insulina, hormona de crecimiento, reciclado de residuos y en la producción de energía mediante la utilización del etanol como combustible. Los primeros productos recombinantes aprobados para su uso en humanos, como la vacuna contra la hepatitis B y la renina, utilizada en la fabricación de quesos, fueron producidos con la ayuda de levaduras.

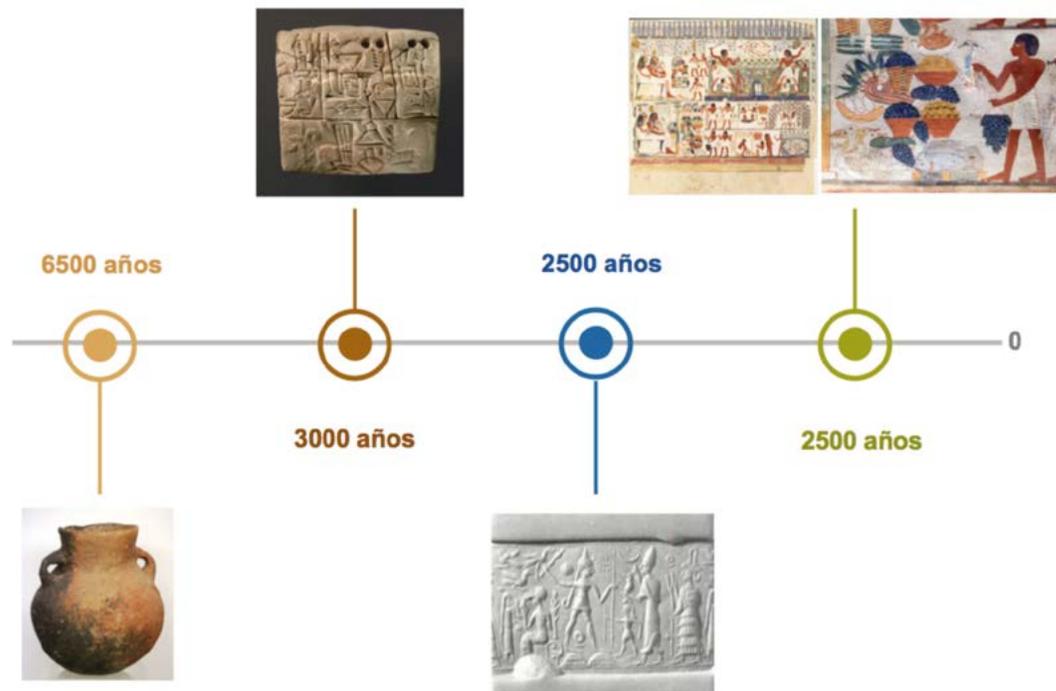


Figura 13.2. Vestigios asociados a la fabricación de cerveza y pan por civilizaciones que florecieron antes de nuestra era. **A.** Vasija neolítica de la fase 2-3 de Jiahu, Provincia de Henan, China (6500-5500 años). **B.** Tabla Sumeria que reporta la localización de la cerveza, periodo Uruk tardío (3100-3000 años). **C.** Sello cilíndrico del Periodo Dinástico Temprano IIIa (2600 años). **D.** Pintura de la tumba de Nakht (Tumba Tebana, Egipto), 1400-1390 años. (Imágenes obtenidas de Bjoertvedt, CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons; Metropolitan Museum of Art, CCo, via Wikimedia Commons. CCo 1.0 Universal (CCo 1.0) Public Domain Dedication; <https://garystockbridge617.getarchive.net/>. CCo 1.0 Universal (CCo 1.0) Public Domain Dedication; <https://www.flickr.com/photos/manna4u/14193250415>. CC BY-NC-SA 2.0).

Biología y ciclo de vida de la levadura

El genoma nuclear

El genoma de 12 millones de bases de *S. cerevisiae* es unas cuantas veces mayor que el de la bacteria *Escherichia coli* y 200 veces menor que el de células de mamífero. Una biblioteca de su genoma completo puede albergarse en unos cuantos miles de plásmidos, mientras que una biblioteca completa de células de mamífero requeriría cerca de un millón de partículas. Por esta factibilidad, el doctor [André Goffeau](#) de la Universidad Católica de Louvain, Bélgica, convocó a 600 científicos y 24 laboratorios que lograron secuenciar el genoma completo de

la levadura en 1996, lo que representó un recurso de gran valor para el análisis de la función y arquitectura genómica. Además propició otros esfuerzos involucrados en la secuenciación de genomas de otros organismos eucariontes, incluyendo el proyecto del genoma humano.

Una levadura haploide contiene 16 cromosomas cuyo tamaño varía de 200 a 2,200 Kb (Kb, miles de pares de bases), un total de 6,183 marcos de lectura abiertos (ORF, open reading frame) de ellos, 5,800 corresponderían a genes que codifican para proteínas. A diferencia de los genomas de organismos multicelulares, el genoma de la levadura es muy compacto, dado que el 72% corresponde a secuencias codificantes y solamente el 3,8% de los ORFs contienen intrones (secuencias que separan exones y que no se traducen en la proteína final).

El genoma no-nuclear

El DNA mitocondrial codifica para los componentes de la maquinaria traduccional y un 15% de las proteínas del mismo organelo. Las mutantes que no lo poseen (llamadas ro⁻), son viables, pero carecen de los polipéptidos que se sintetizan en los ribosomas mitocondriales; fermentan glucosa y no crecen en sustratos no fermentables como el etanol por no contar con el metabolismo respiratorio.

En un capítulo previo, se habló de los plásmidos que son secuencias de DNA circular comunes en bacterias. Sorprendentemente, en la mayoría de las cepas de *S. cerevisiae* se encuentra el plásmido 2μ, cuya función se desconoce, salvo su propia replicación; las cepas que no lo tienen no presentan ninguna característica peculiar (fenotipo). Como otros plásmidos, 2μ ha permitido la construcción de otras moléculas circulares con diferentes marcadores genéticos para la clonación de genes y la realización de pruebas de complementación genética.

La levadura puede multiplicarse rápidamente de forma asexual por gemación. A partir de una yema creciente, se origina otra célula más pequeña al principio que la célula inicial, genéticamente diferenciada de la célula original. En condiciones óptimas, en pocas horas un cultivo de levadura puede colonizar jugos concentrados de frutas. En las fermentaciones vitivinícolas, para evitar que otros hongos, levaduras y bacterias invadan el vino, deben controlarse las condiciones y la duración del proceso.

El ciclo de vida de *Saccharomyces cerevisiae*

El ciclo vital de *S. cerevisiae*, cuando se reproduce sexualmente alterna células diploides (con 32 cromosomas: dos copias de cada cromosoma, 2n) y haploides (con 16 cromosomas: una única copia de cada cromosoma, n). Las células haploides y diploides pueden generar por gemación células hijas haploides o diploides, respectivamente. En los animales, las células

del organismo completo (o somáticas) siempre son diploides ($2n$), mientras que las células sexuales (los gametos), son haploides (n), y se generan como producto de la meiosis. Durante la fecundación, los gametos se fusionan y producen un cigoto diploide que suma los cromosomas del gameto paterno y del materno. En *S. cerevisiae*, el ciclo de vida inicia con una colonia diploide a la que, si se le priva de nutrientes, esporula generando cuatro esporas haploides (dos a y dos α) (Fig. 13.3). Cada espora puede germinar y producir una colonia haploide, que se reproduce por gemación de forma indefinida. Si se encuentran una célula a con una α , actúan como gametos y se fusionan para producir un cigoto que, posteriormente, germina y origina una colonia diploide. En la mayoría de las cepas silvestres, las células a y α se pueden interconvertir la una con la otra (proceso llamado "mating type switching").

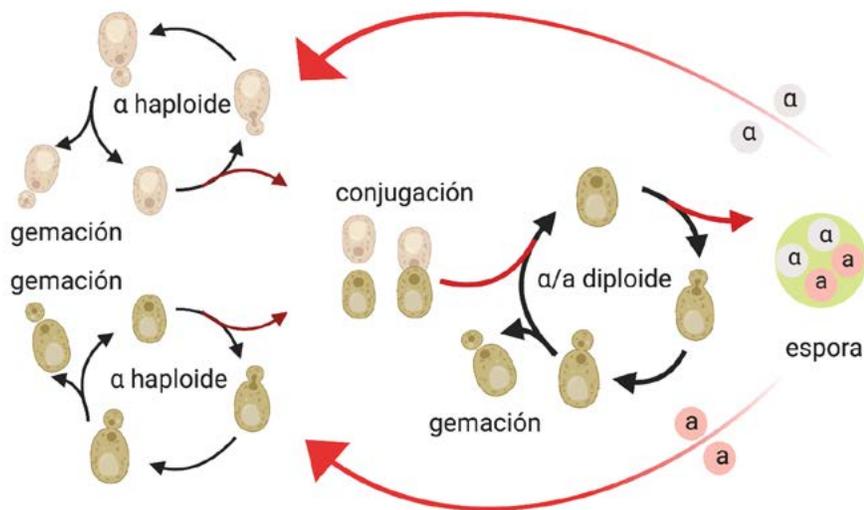


Figura 13.3. Ciclo de vida de *Saccharomyces cerevisiae*.

Las cepas diploides que generan la unión de una célula a y una α forman ascas (células sexuales que producen esporas) en las que se retienen los cuatro productos de la meiosis de un diploide. La disección de las ascas permite separar cada uno de los productos de la meiosis y analizar la segregación de genes, por lo que *S. cerevisiae* es un sistema excelente para estudios de genética. La levadura también resultó un modelo valioso para la biología molecular desde 1979, año en que se logró transformar.

La selección de estos genes está relacionada con enzimas que participan en la biosíntesis de aminoácidos y que utilizan esqueletos de carbono producto de la glucólisis o del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. La especialización de estos procesos podría ser importante en la coordinación de la utilización de esqueletos de carbono para la biosíntesis de intermediarios

o para la generación de energía como ATP. *S. cerevisiae* tiene la capacidad de crecer y generar energía en condiciones fermentativas o respiratorias (metabolismo facultativo). Dado que se ha propuesto que la retención selectiva de genes parálogos facilitó la adquisición del metabolismo facultativo (Fig. 13.4), nuestro grupo ha estudiado la diversificación o redundancia de la función de éstos, analizando el papel de cada uno de los dos genes cuando la levadura se cultiva en condiciones fermentativas, fermento-respiratorias y respiratorias. Asimismo, hemos comparado la función de los parálogos de *S. cerevisiae* con la de los ortólogos de especies denominadas de "tipo ancestral".

¿Cómo adquirió la levadura *S. cerevisiae* la capacidad fermentativa?

Dado que la capacidad fermentativa de la levadura y la adquisición del metabolismo facultativo han tenido impacto en el desarrollo de la vida socio-cultural del *Homo sapiens*, y en su uso como modelo de estudio, es relevante abordar esta pregunta. Un interés particular, ha sido entender el papel de la poliploidía (presencia de tres o más juegos de cromosomas) en los cambios ecológicos. Un objetivo clave ha sido elucidar la relación entre el fenómeno WGD (whole genome duplication, o duplicación completa del genoma ocurrida durante la evolución de las levaduras) y la adquisición del metabolismo fermentativo en *S. cerevisiae*. Al comparar algunas características fisiológicas de miembros de los Saccharomycetaceae, se determinó que dicho metabolismo surgió antes de la WGD y se sugirió que alguna presión de selección derivó hacia el metabolismo independiente del oxígeno. La tendencia evolutiva que han seguido los genes parálogos originados en la WGD, han desenmascarado las estrategias generales que favorecieron el establecimiento de un nuevo modo de vida.

Aun cuando los ejemplos son escasos, se vislumbran algunas reglas generales sobre cambios particulares de pares de parálogos que han contribuido a la adquisición del metabolismo fermentativo. Por ejemplo, la formación de complejos hetero-oligoméricos que contribuyen a la robustez y a la plasticidad fenotípica al estimular el papel de las enzimas parálogas influenciando la concentración intracelular de metabolitos claves como la leucina que influye sobre el control del crecimiento celular, determinando la respuesta a estrés oxidativo y el α -cetoglutarato que juega un papel particular en el envejecimiento celular.

La levadura con un solo cromosoma

En 2018, se publicaron dos trabajos anunciando la fusión de los 16 cromosomas de una levadura haploide para crear nuevas cepas conteniendo el genoma completo en uno o dos

cromosomas. Las células resultantes no mostraron mayores defectos en el crecimiento y solo presentaron alteraciones menores en la expresión génica, sugiriendo que los organismos son más tolerantes a cambios en el número y estructura cromosómica de lo esperado. Sin duda, la levadura representa un modelo único que permite hacer preguntas que posteriormente nos pueden llevar a estudios muy importantes en otros modelos biológicos, incluido el humano.

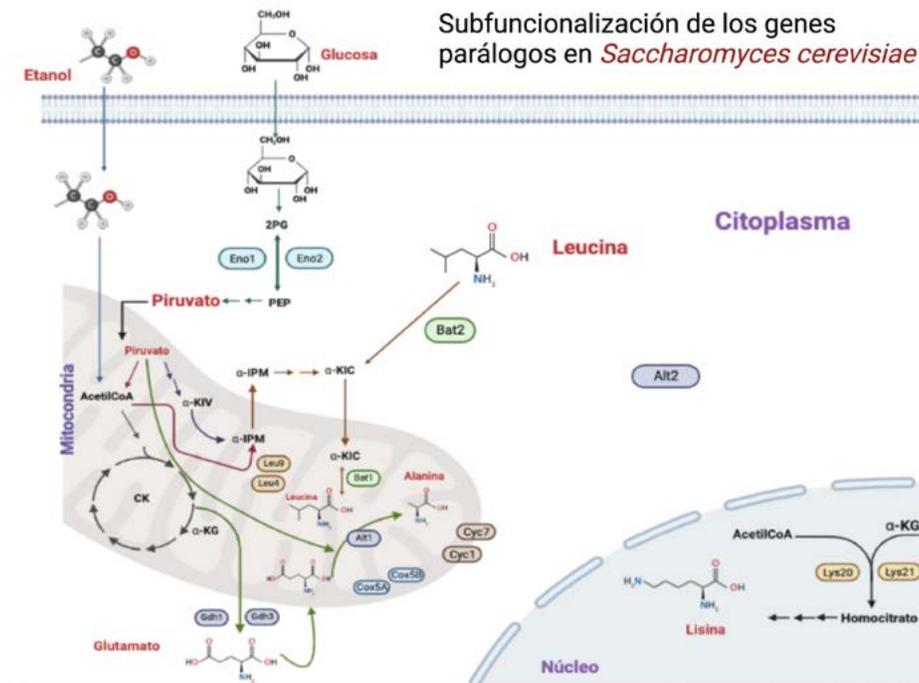


Figura 13.4. Mecanismos moleculares donde participan los productos de las parejas de genes parálogos en el metabolismo de la levadura. Eno1/2: Enolasa; PEP: Fosfoenol piruvato; α -KIV: α -cetoisovalerato; α -IPM: α -Isopropilmalato; CK: Ciclo de Krebs; α -KG: α -cetogluturato; α -KIC: α -cetoisocaproato; Gdh1/3: Glutamato deshidrogenasa; Leu4/9: α -isopropilmalato sintasa; Bat1/2: Aminotransferasa de aminoácidos ramificados; Alt1/2: Transaminasa de alanina; Lys20/21: Homocitrato sintasa; cox5A/B: Citocromo c oxidasa; Cys7/1: Citocromo c isoforma 2.

Para encontrar más información del trabajo de los autores, recomendamos seguir la página de la doctora [Alicia González](#) y del doctor [Antonio Peña](#). En el Instituto de Fisiología Celular, los doctores [Soledad Funes](#) y [Roberto Coria](#) también abordan distintas líneas de investigación usando a la levadura. El doctor [Wilhelm Hansberg](#), estudia la diferenciación en respuesta al estrés oxidativo usando como modelo a *Neurospora crassa*, otro miembro de los ascomicetos.

¿Las células también se excitan?

Diana A. Millán Aldaco

La excitabilidad, anteriormente llamada irritabilidad, es la propiedad de los seres vivos de responder a estímulos del medio externo, como cambios de temperatura, luz, movimiento, entre otros. En los organismos multicelulares, esta respuesta se da por la suma de respuestas de cada una de sus células. Pero la excitabilidad no es un evento exclusivo de organismos multicelulares, también los unicelulares son capaces de responder de la misma manera (Fig.14.1). Por lo tanto, la excitabilidad la podemos estudiar y medir a nivel celular, para comprender los mecanismos por los que se lleva a cabo. Cabe destacar que todas las células son capaces de responder a estímulos, ¡sí, de excitarse!, pero todas lo hacen de diferente manera y con distinta intensidad, lo cual depende del tipo de función con la que tenga que cumplir cada célula.

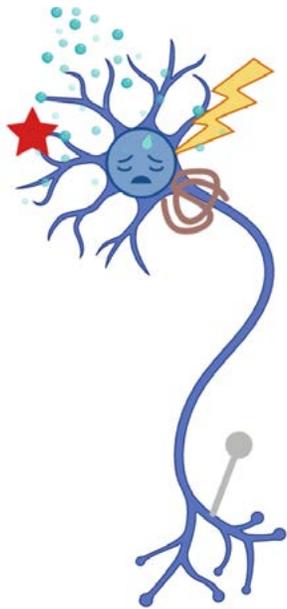


Figura 14.1. La excitabilidad comprende toda la gama de respuestas que una célula puede generar ante diversos estímulos.

Las neuronas y las células musculares, son los prototipos de células excitables, ya que es la manera que tienen estas células de comunicarse entre sí y enviar la información a otros tipos celulares para realizar su función. En el caso de las neuronas, su función es llevar a cabo mecanismos tan complejos como lo son la memoria, el aprendizaje, el habla, o la vista. Por su parte, las células musculares desempeñan la función de contraerse y así generar movimiento, es decir, nos permiten caminar, hablar o parpadear; y son las neuronas las que le dan las instrucciones para hacerlo. Por otro lado, están la contracción del corazón y los movimientos

intestinales que son autónomos, es decir, que no requieren instrucciones por parte de las neuronas.

La función principal de las neuronas es recibir, conducir y transmitir la información necesaria para que otras neuronas u otros tipos de células realicen su función. Para ello, es muy importante la forma que tienen las neuronas que describiremos a continuación. Como todas las células, tienen un cuerpo celular con un núcleo grande y generalmente central; del cuerpo celular o soma nace una gran cantidad de proyecciones –las dendritas– que se ramifican (Fig. 14.2). Las dendritas son las encargadas de aumentar la capacidad de las neuronas para recibir información proveniente de axones de otras neuronas. Una de esas proyecciones, como se muestra en el esquema, es mucho más larga, se trata del axón que es el encargado de conducir las señales lejos del cuerpo celular. El axón, en su porción somática, nace del cono axónico, y su parte terminal se ramifica, lo que le permite hacer contacto con muchas células y transmitirles la información que lleva. Además, el cuerpo de la neurona tiene la capacidad de hacer contacto con axones de otras neuronas y recibir señales. La estructura neuronal y la gran cantidad de contactos posibles permiten, en conjunto, que el sistema nervioso pueda procesar una gran cantidad de información.

En el mecanismo de excitación de las neuronas, es fundamental la estructura de la membrana celular y la distribución de los iones o moléculas cargadas (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , entre otros), tanto en el interior como en el exterior de las células. Las diferencias de concentración de estos iones en ambos lados de la membrana producen un potencial eléctrico, el cual cuando la célula está inactiva se llama potencial de reposo.

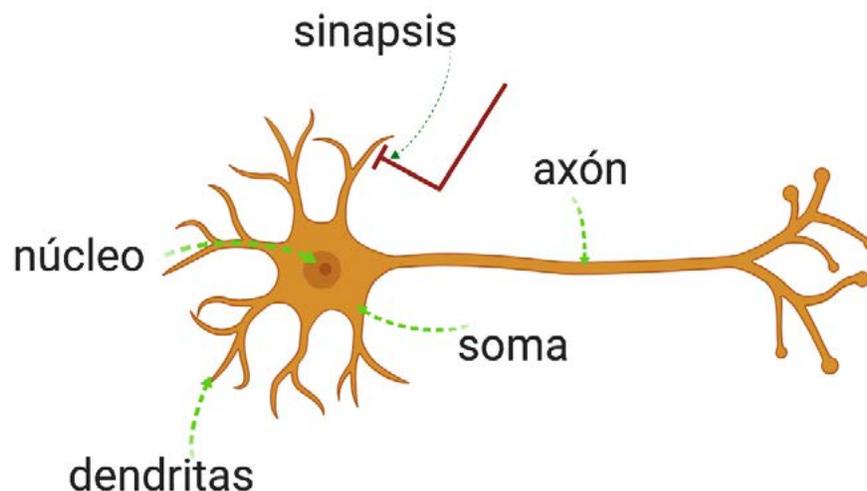


Figura 14.2. Estructura general de las neuronas.

Aunque existen diferentes tipos de neuronas y una gran variedad de señales que conducen, el mecanismo por el cual responden es común para todas ellas (Fig. 14.3). Es decir, se produce un cambio en el potencial eléctrico en la membrana plasmática, que cuando es de suficiente magnitud provoca el disparo de un potencial de acción o impulso nervioso. Sin embargo, cabe aclarar que la forma de los potenciales difiere según el tipo de neurona.

En general, la señal viaja por el axón hasta llegar a sus ramas terminales en donde, por medio de estructuras especializadas llamadas sinapsis, hace contacto con otras células a las cuales les transmite la excitación. Esta señal puede viajar distancias muy largas y las neuronas utilizan mecanismos que requieren energía, para que el impulso nervioso no disminuya y viaje con la misma intensidad en todo su trayecto. La función de las neuronas está determinada por las conexiones que establece con otras neuronas, formando vías o sistemas muy complejos de comunicación conocidas como redes neuronales. Así es como el cerebro analiza e interpreta los patrones de las señales eléctricas y sus vías mientras simultáneamente, crea nuestras sensaciones de vista, tacto, percepción de olores y sonidos. Por lo tanto, la relevancia de entender cómo funciona la excitabilidad de las células del sistema nervioso, radica en que cuando ésta se altera, existe un desequilibrio entre sistemas que inhiben o excitan a la célula que puede generar patologías, un ejemplo muy conocido es la epilepsia.

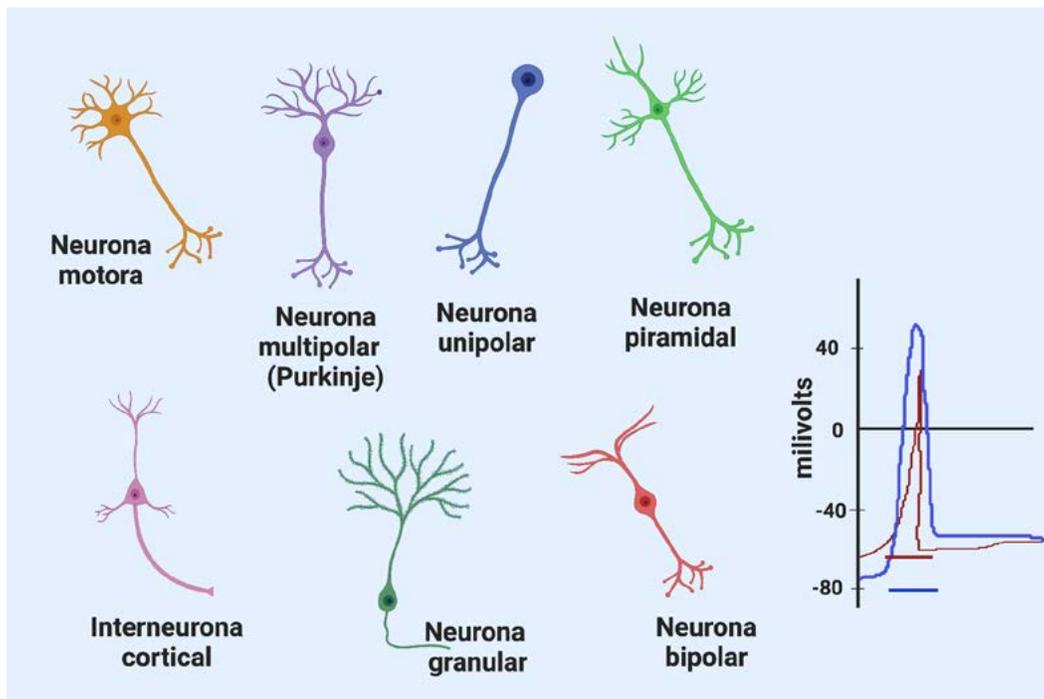


Figura 14.3. Diversidad de formas que pueden adoptar las neuronas y la respuesta general en forma de un potencial de acción generado por un estímulo que provoca un cambio en el potencial de la membrana. El trazo en azul, ejemplifica de manera gruesa el potencial de una célula de tipo piramidal, de más amplitud respecto al trazo en rojo correspondiente a una neurona de Purkinje, las respectivas barras indican un lapso de 2 milisegundos. Los potenciales de reposo de cada célula también varían, en la célula piramidal éste es cercano a -80 mV y para la célula de Purkinje, de aproximadamente -70 mV.

En el Instituto de Fisiología Celular, una amplia gama de investigadores estudian la excitabilidad de las neuronas en el contexto de salud y enfermedad, ya sea analizando los canales iónicos de las neuronas o la intervención de neurotransmisores en distintos procesos. Los grupos liderados por las doctoras [Ana María López](#) y [Rocío Salceda](#), estudian mecanismos complejos involucrados en la visión y patologías de la retina. El grupo del doctor [Román Rossi](#), por su parte, se enfoca en la percepción sensorial y toma de decisiones. Varios grupos más analizan los mecanismos relacionados con distintas enfermedades del sistema nervioso: el grupo encabezado por el doctor [Miguel Pérez de la Mora](#) estudia los mecanismos de la ansiedad; en el laboratorio de la doctora [Tamara Rosenbaum](#) se estudian los mecanismos moleculares de la percepción del dolor, en tanto que el doctor [Fatuel Tecuapetla](#) analiza la actividad cerebral que controla las funciones motoras y el doctor [Francisco Sotres](#) estudia los mecanismos cerebrales de la percepción de conductas emocionales.

Canales iónicos: ¿qué son y cuál es su función?

Arturo Hernández Cruz

Los canales iónicos son proteínas que atraviesan la membrana celular y que regulan el paso de iones (átomos con carga eléctrica) a través de ella (Fig. 15.1). Estas proteínas-canales son esenciales para la función de todas las células del organismo, particularmente en las células musculares, nerviosas y cardíacas, ya que generan y propagan los impulsos eléctricos que gobiernan y organizan su función. Las canalopatías son condiciones patológicas (enfermedades) causadas por la presencia de canales iónicos anormales.

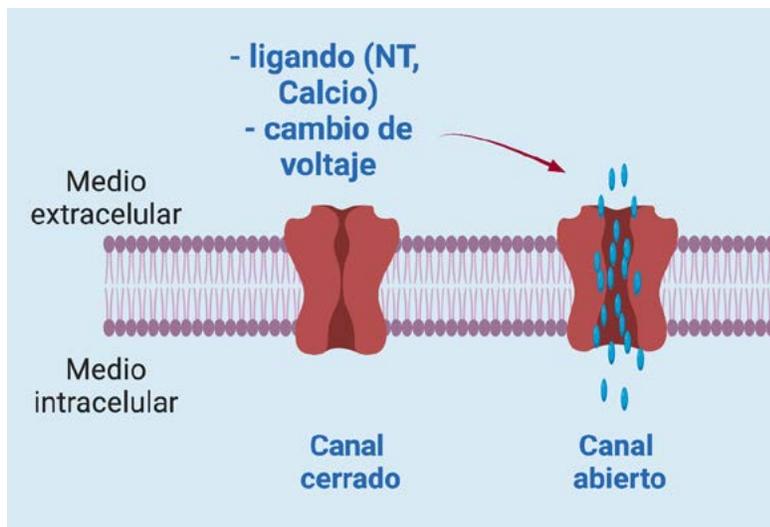


Figura 15.1. Esquema de un canal iónico mostrando su estado cerrado y estado abierto generado por la unión de un ligando que puede ser un neurotransmisor (NT) o calcio, o por cambios de voltaje y que entonces permite el paso de iones a través del canal.

Hay una inmensa variedad de canalopatías, debido a que cada pequeña variación respecto al canal normal, puede conducir a un trastorno diferente. Las canalopatías pueden causar el aumento o la pérdida de la función de un canal y pueden ser adquiridas o heredadas. Entre las causas de las canalopatías adquiridas se incluyen las toxinas producidas por algunos animales e insectos, que ocluyen o dejan abiertos determinados canales iónicos. Otra causa adquirida, son los fenómenos autoinmunes, donde los anticuerpos atacan algún canal iónico. Casos importantes de canalopatías adquiridas son las provocadas por agentes farmacológicos, es decir, medicamentos, que producen efectos colaterales al interferir con la función de algún canal iónico. Las canalopatías hereditarias aparecen por defectos genéticos (mutaciones); una de las más conocidas es la fibrosis quística, causada por mutaciones en el gen que codifica la formación de canales de cloruro. El defecto en ese canal produce secreción espesa de las vías respiratorias.

Las canalopatías pueden afectar diferentes órganos, como el músculo esquelético (parálisis periódicas, miotonías, hipertermia maligna), el sistema nervioso central (migraña hemipléjica familiar, ataxias episódicas, algunas formas de epilepsia), o el corazón (síndrome de QT largo congénito, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica). Las canalopatías cardíacas son responsables de la mayor parte de las arritmias cardíacas hereditarias y casos de muerte súbita por falla cardíaca sin cardiopatía asociada (Fig. 15.2).

La industria farmacéutica privada se ha enfocado en crear medicamentos para compensar los problemas ocasionados por canales iónicos alterados. Hasta ahora, algunas de las canalopatías han respondido positivamente a drogas estabilizadoras de membrana, pero la singularidad de los canales iónicos tiene gran potencial para terapias dirigidas (*target drug therapy*).

El estudio a nivel molecular, celular y tisular de la función normal de los canales iónicos y su regulación, así como las alteraciones que resulten de anomalías genéticas y adquiridas y que predisponen a diferentes enfermedades, permitirá un adecuado manejo farmacológico para el control de dichas alteraciones de manera dirigida.

En el Instituto de Fisiología Celular apoyados en la experiencia del doctor [Arturo Hernández](#) y un equipo especializado, contamos con el [Laboratorio Nacional de Canalopatías](#) que brinda servicio a quienes requieren el análisis electrofisiológico o mediante técnicas de fluorescencia y microscopía automatizada, de canales iónicos normales y patológicos.

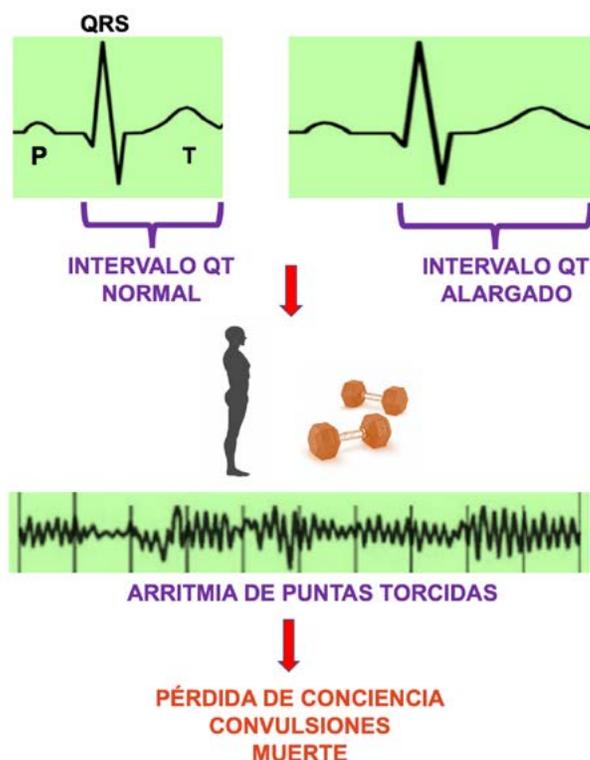


Figura 15.2. Síndrome de intervalo QT alargado. Este síndrome es causado por anomalías en el funcionamiento de algunos canales que se identifica en el electrocardiograma, el síndrome puede mantenerse asintomático y después de ejercicio intenso o algún otro factor puede producir arritmias, hasta la pérdida del conocimiento y la muerte.

Ying y Yang: el día y la noche

José Luis Chávez

Durante la aparición de las primeras formas de vida, los organismos estuvieron sujetos a fluctuaciones metabólicas rítmicas debidas principalmente al incremento de la energía solar durante el día y del enfriamiento durante la noche, así como debido a cambios estacionales durante el ciclo anual. Este ciclo posiblemente generó una expresión genética diferencial, lo que permitió a estos organismos primigenios la actividad correcta durante el transcurso del día y la noche, lo que a su vez facilitó la actividad y producción de productos derivados de ciertos genes en el momento más propicio.

Como sistemas en constante evolución, los organismos han adaptado sus procesos fisiológicos a los cambios medio ambientales. Los mamíferos mantienen un sistema no menos obvio para anticipar cambios regulares en la luz y otros estímulos extrínsecos, el sistema fluctúa de inicio en función de la rotación de la Tierra alrededor de su eje. Este proceso medioambiental impone oscilaciones diarias en muchos procesos fisiológicas. Estos ciclos día-noche han influenciado a todos los seres vivos.

Muchos organismos han evolucionado coordinando sus actividades de acuerdo con esta circunstancia. Algunos se han adaptado a estos ciclos viviendo en condiciones constantes, por ejemplo, en las profundidades marinas o viviendo en cuevas. Otros organismos se han adaptado a vivir en condiciones extremas, como los que habitan la Antártica, donde se presentan condiciones de luz constante en el verano y oscuridad en el invierno.

Recientemente, se reconstruyeron los patrones de actividad ancestrales correspondientes a los mamíferos. Los datos indican que, durante la era Mesozoica, los mamíferos fueron particularmente nocturnos debido a una división temporal entre los primeros mamíferos (actividad nocturna) y los dinosaurios (actividad diurna). La actividad diurna apareció en los mamíferos con la extinción de los dinosaurios en la era Cenozoica. Con este cambio, aparecieron varias adaptaciones en mamíferos diurnos para optimizar su fisiología a la inversa de la actividad de descanso. A partir de este proceso, se llevaron a cabo tres tipos diferentes de adaptaciones. Primero, el reloj molecular debió cambiar para funcionar con la fase opuesta en momento diurno en comparación con animales nocturnos. Segundo, los sensores de entrada debieron cambiar de manera que afectan el mecanismo del reloj molecular de manera opuesta a la condición nocturna, y tercero, la interpretación de la señal del reloj debió cambiar para llevar una regulación adecuada a la nueva situación fisiológica.

En general, los procesos evolutivos traen como consecuencia la especialización de estructuras, lo que ha permitido la organización de procesos rítmicos. La mayoría de los organismos ha desarrollado un reloj biológico que genera sus procesos metabólicos, y que no solo responde a los ciclos geofísicos de luz/oscuridad. Esta particularidad determina que una de las propiedades fundamentales de los organismos, sea la de exhibir variaciones rítmicas en diversos parámetros fisiológicos, bioquímicos y conductuales. La estimación del tiempo ha permitido a los organismos predecir y prepararse a los cambios provenientes del medio ambiente que están asociados al día y la noche. A estas variaciones se les ha nombrado genéricamente ritmos biológicos.

Los ritmos biológicos se clasifican de acuerdo con la frecuencia con que se presentan: los de tipo circadiano se presentan con una frecuencia cercana a las 24 horas; los ultradianos se presentan con frecuencias menores a 24 horas y los infradianos, que tienen una frecuencia mayor a las 24 horas como es el caso de los ritmos circanuales (Fig. 16.1).



Figura 16.1. Clasificación y ejemplos de distintos ritmos biológicos conocidos en la naturaleza.

Es importante señalar que los ritmos biológicos son de las propiedades más conspicuas de los seres vivos y ocurren a todos los niveles de los sistemas biológicos, desde prácticamente todas las formas unicelulares hasta los diversos organismos multicelulares. Asimismo, los

ritmos circadianos son la expresión de un mecanismo de temporización interna que mide el tiempo en un período cercano a las 24 horas. El tiempo desde un punto de vista muy simple, se define como la medición del intervalo entre dos eventos. El intervalo de tiempo entre dos eventos sucesivos en un proceso recurrente se define como un ritmo; este suceso en un contexto de procesos biológicos, se denomina ritmo biológico.

Se ha determinado que la interrupción o modificación de los ritmos circadianos tiene un profundo impacto en la división celular, en el desarrollo del cáncer y en diversas enfermedades. Estos cambios interfieren con la función del reloj molecular e introducen un desequilibrio sistémico en los ritmos circadianos. El trabajo por turnos, el desfase horario y los trastornos del sueño son hábitos asociados inevitablemente a la sociedad actual, que a su vez están relacionados con el desarrollo de diversas enfermedades. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que los ataques cardíacos ocurren con mayor frecuencia durante las horas de la mañana, además los eventos cardiovasculares se pueden explicar en función de variación circadiana, así como fluctuaciones día/noche en cambios en presión arterial y frecuencia cardíaca. También se observan eventos trombo-embólicos debidos probablemente a fluctuaciones día/noche. Los episodios de procesos asmáticos se presentan de manera particular por la noche.

Actualmente se está considerando la farmacodinamia en función de los ritmos biológicos, por lo que se están desarrollando enfoques cronofarmacológicos para el tratamiento de enfermedades. Se observa que, en función del momento de administración del fármaco, se mejora la eficacia y se reducen los efectos secundarios, cuando la administración está debidamente programada. Por ejemplo, los niveles de anticuerpos en respuesta a la vacuna contra la influenza son más altos en la mañana que en la tarde. Pacientes que recibieron una formulación de liberación sostenida de indometacina para la artrosis de cadera o rodilla presentaron un 33% incidencia de eventos adversos después de la dosificación matutina, en comparación a solo un 7% observado en pacientes dosificados por la tarde. En oncología, la administración cronomodulada de quimioterapia combinada con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina para el tratamiento de metástasis de cáncer colorrectal produce toxicidades graves en la mucosa solo en 14% de los pacientes en comparación con el 76% de los que recibieron infusiones "estándar" a un ritmo constante durante 5 días. Las evaluaciones de biomarcadores circadianos mencionadas previamente son claramente necesarias para personalizar otras cronoterapias de acuerdo con la fase interna del paciente. En un análisis agrupado de 1,077 pacientes con cáncer, se asociaron casos de desincronización circadiana a una supervivencia y calidad de vida significativamente peores, en comparación con pacientes en sincronización circadiana. Este hallazgo respalda la necesidad de desarrollar terapias específicas para estos pacientes.

Otro ejemplo, es que la cantidad de insulina necesaria para mantener la glucemia en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM, por sus siglas en inglés) aumenta entre las 2:00 y las 7:00 a.m. Cuando no está satisfecha esta necesidad de insulina, puede producir una hiperglucemia marcada. En voluntarios sanos se ha observado un ritmo circádico de insulina, teniendo su mayor liberación entre las 12:30 y las 16:00 mientras que los niveles menores se encuentran entre las 0:30 y 6:30.

Por otra parte, existen ritmos circanales que se manifiestan de manera importante, como el desorden afectivo estacional que se presenta durante los meses de menor luz ambiental y se manifiesta como un estado depresivo crónico asociado de manera directa a la falta de luz. Este tipo de ciclos se observan en la naturaleza en las migraciones, tanto de diversas aves como de las mariposas monarca.

Las algas marinas como el sargazo flotante, tienen sistemas de control elaborados que activan e inactivan meristemas de crecimiento para que sus fases estacionales de crecimiento y descanso se sincronicen con el curso anual ambiental. Experimentos recientes en tanques con especies de algas marinas demuestran la existencia de relojes endógenos y circanales que se sincronizan con el período del año de acuerdo con la duración del día. Se ha observado además que el sargazo del Atlántico pudiera estar sincronizado a la liberación de agroquímicos provenientes del Amazonas. Estas evidencias nos llevan a proponer la importancia de un mayor acercamiento al estudio de los ritmos biológicos, desde el punto de vista médico y ecológico.

En el Instituto de Fisiología Celular, el doctor [Raúl Aguilar](#) y su grupo abordan varias líneas de investigación en torno a los ritmos circadianos. En primera instancia, estudian el núcleo supraquiasmático que junto con la glándula pineal, son estructuras consideradas como verdaderos marcapasos circadianos (Fig. 16.2). El núcleo supraquiasmático muestra dos regiones que producen distintos neurotransmisores, por un lado vasopresina y por otro, el péptido VIP (que aunque es muy importante, no debe a ello su nombre, sino a que es el péptido intestinal vasoactivo), la lesión de este núcleo desregula el ritmo circadiano de distintos procesos en mamíferos, de ahí que se relacione como oscilador circadiano. Acerca de la glándula pineal, podemos decir que en reptiles y mamíferos produce la hormona melatonina que se sintetiza a partir del neurotransmisor llamado serotonina. En aves y reptiles, el cráneo delgado permite la interacción con la luz, por lo que si se les extrae esta glándula pierden sus ritmos circadianos. El doctor Aguilar estudia además, la medición del tiempo biológico, el acoplamiento entre distintos osciladores circadianos, la sincronización de los ritmos circadianos a señales ambientales, y por último, la transmisión de la señal de tiempo generada por el núcleo supraquiasmático al resto del organismo.

Asimismo, en nuestro Instituto la doctora [Mayra Furlán](#) encabeza un grupo especializado en epigenética, interesado en entender la organización tridimensional del genoma. Entre sus líneas de investigación se encuentra el análisis de las conexiones genómicas propias de los genes circadianos. Para ello, utilizan técnicas que permiten detectar simultáneamente interacciones dentro de un cromosoma y entre cromosomas, por lo que puede realizar un mapeo exhaustivo y abarcar todo un genoma.

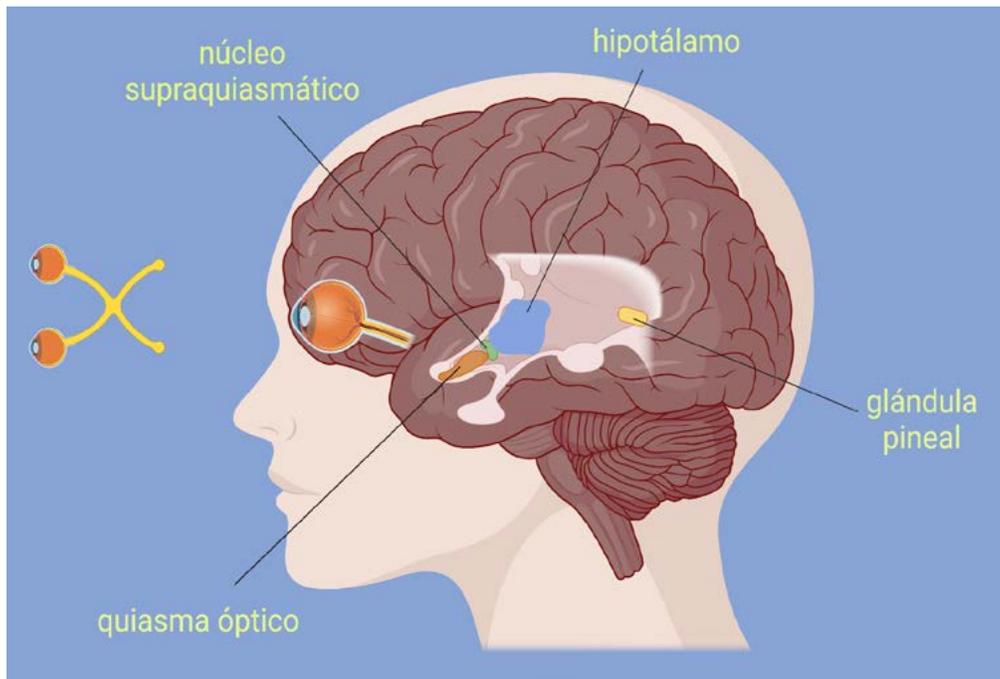


Figura 16.2. Esquema de la localización de los marcapasos circadianos: el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal. El núcleo supraquiasmático es una estructura diminuta que como su nombre lo indica, se encuentra por encima del quiasma óptico, punto donde se entrecruzan parcialmente las fibras del nervio óptico de ambos ojos (como se muestra en el esquema a la izquierda). Hasta ahora, el núcleo supraquiasmático es la única estructura del cerebro considerada reloj circadiano.

Resistencias en la célula: el temible caso de la insulina

Marcia Hiriart Urdanivia

Vivimos una epidemia de sobrepeso y obesidad; de 1980 a la fecha se ha duplicado el número de personas que las padecen. Se estima que cerca del 40% de la población mundial adulta tiene sobrepeso, de los cuales el 13% son obesos. En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2016, siete de cada diez adultos tienen sobrepeso u obesidad; tres de cada diez escolares y cuatro de cada diez adolescentes también tienen exceso de peso. Actualmente la obesidad se plantea como una enfermedad por ser un factor de riesgo para distintas condiciones que afectan la salud.

El reto más importante de la salud pública es convencer a la población de cambiar su estilo de vida. También es indispensable entender qué pasa en la obesidad y cómo se desarrolla el síndrome metabólico (SM), el conjunto de signos que aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Entre los principales signos del SM están la obesidad central, la hipertensión, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. Sin embargo, nos falta entender algunos conceptos básicos de fisiología de la insulina. Tampoco es claro cómo se desarrolla el SM, pero en general inicia por un exceso de ingesta asociado a un nivel bajo de actividad física, aunque su presentación también es modificada por las características genéticas del individuo, la exposición a agentes tóxicos y los ritmos biológicos de sueño y alimentación (Fig. 17.1).

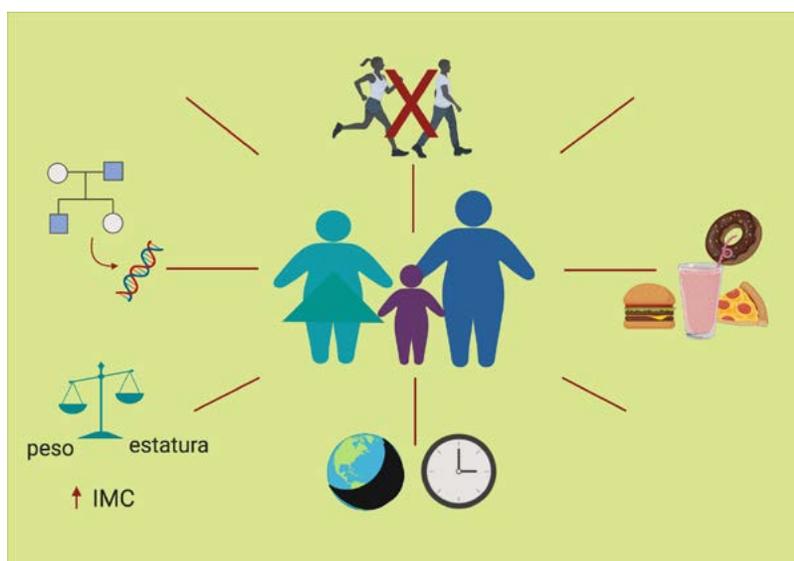


Figura 17.1. La obesidad y el síndrome metabólico son trastornos multifactoriales donde intervienen escasa actividad física y un consumo excesivo de calorías, que produce un desbalance en la talla generando altos índices de masa corporal (IMC) que es la forma en que se cuantifican y clasifican los grados de obesidad. También intervienen factores genéticos, factores asociados al sexo de los individuos, ritmos biológicos y disruptores endocrinos, entre otros.

Los islotes pancreáticos y la secreción de insulina

La insulina es una hormona que se produce y secreta en los islotes pancreáticos. Estos organitos están distribuidos entre el tejido acinar del páncreas, que produce enzimas digestivas, que llegan al duodeno a través del conducto pancreático. En cambio, las células que forman los islotes vierten sus productos de secreción hacia la sangre y viajan a través de ella hasta sus órganos blanco.

Los islotes pancreáticos constituyen sólo cerca del 3% del volumen de la glándula. Aproximadamente el 70% del volumen de los islotes está formado por células beta, secretoras de insulina, que en los roedores se encuentran al centro del islote. Las células alfa, que representan cerca del 15%, secretan glucagón, y las células delta, somatostatina. En la cabeza de la glándula adulta hay otras células llamadas PP, porque producen polipéptido pancreático, que está regulado bajo la acción del nervio vago.

Los islotes pancreáticos están profusamente irrigados, entran al islote cerca de tres arteriolas aferentes que ramifican dando una extensa red capilar. El flujo del islote es del centro hacia la periferia, por lo que las células alfa y delta reciben una concentración alta de insulina. Además, las células beta presentan uniones comunicantes entre ellas y también uniones heterólogas, que contribuyen a sincronizar la actividad eléctrica de los islotes. Así también la inervación está compuesta por el simpático y el parasimpático; la actividad del primero inhibe la secreción de insulina, mientras que la del segundo la aumenta.

La secreción de insulina aumenta después de comer. Su secretagogo (sustancia que provoca que otra sea liberada o secretada) principal es la glucosa, que entra a la célula a través de un transportador de tipo GLUT2 o GLUT1. El acoplamiento entre el estímulo y la secreción de insulina es complejo, dado que traduce una señal química como es el aumento de ATP por el metabolismo de la glucosa, en actividad eléctrica. Esta última es producida por la activación de canales iónicos presentes en la membrana celular, los que generan un aumento en la concentración de calcio intracelular y la exocitosis de la insulina. En general se acepta que la insulina viaja libre en el plasma, sin embargo, algunos de nuestros experimentos indican otras posibilidades.

La insulina se une a sus receptores (RI) en los órganos diana. Todos los tejidos del organismo tienen RI, pero son más abundantes en el hígado, la grasa y el músculo estriado, donde se han estudiado mejor sus efectos. Este receptor tiene dos dominios, el extracelular que une la insulina y el intracelular que tiene actividad de cinasa de tirosina. Cuando se une la insulina al receptor, se produce un cambio conformacional que promueve el acercamiento de sus sub-

unidades beta y la transfosforilación de las mismas en los residuos tirosina. Donde se inicia una cascada de fosforilaciones intracelulares que transmiten la señal a varios sistemas de respuesta de la célula. Las principales funciones de la insulina se muestran en la Tabla 1.

Receptor soluble de insulina

En nuestro laboratorio, analizamos si la insulina viaja libre en el plasma y encontramos que sólo una pequeña fracción está libre, el resto viaja unida a proteínas, como la albúmina y el ectodominio del receptor a insulina. Analizamos *in vitro* la liberación de la subunidad alfa del receptor en hepatocitos de rata, dado que éstos son ricos en receptores a insulina. En presencia de concentraciones crecientes de insulina, encontramos que la liberación del ectodominio del receptor aumenta de manera significativa cuando la concentración de insulina en el medio extracelular aumenta, llegando a un máximo en 1 nM de insulina (Fig. 17.2). Asimismo, encontramos que podemos prevenir que se libere agregando en el medio de incubación de los hepatocitos un inhibidor de proteasas. No sabemos si los complejos proteína-proteína se disocian, permitiendo a la insulina interactuar con los receptores de insulina de la membrana.

Tabla 1. Acciones metabólicas de la insulina.

Tejido	Acciones anabólicas → Estimula	Acciones anticatabólicas → Inhibe
Hepático	Síntesis de glucógeno Lipogénesis Entrada de aminoácidos Síntesis de proteínas	Producción de glucosa estimulada por glucagon y catecolaminas Cetogénesis
Adiposo	Transporte y oxidación de glucosa Lipogénesis Entrada de lipoproteínas Lipasa de lipoproteínas (LPL) Síntesis de glucógeno Síntesis de proteínas	Lipólisis (lipasa sensible a hormonas)
Muscular	Transporte de glucosa y síntesis de glucógeno Entrada de aminoácidos Síntesis de proteínas Lipogénesis	Proteólisis y liberación de aminoácidos

Hemos observado que otros tipos celulares también pueden liberar el receptor y es posible que después de una comida que estimule de manera vigorosa la liberación de insulina, el receptor soluble de insulina (SIR, por sus siglas en inglés) se libere también.

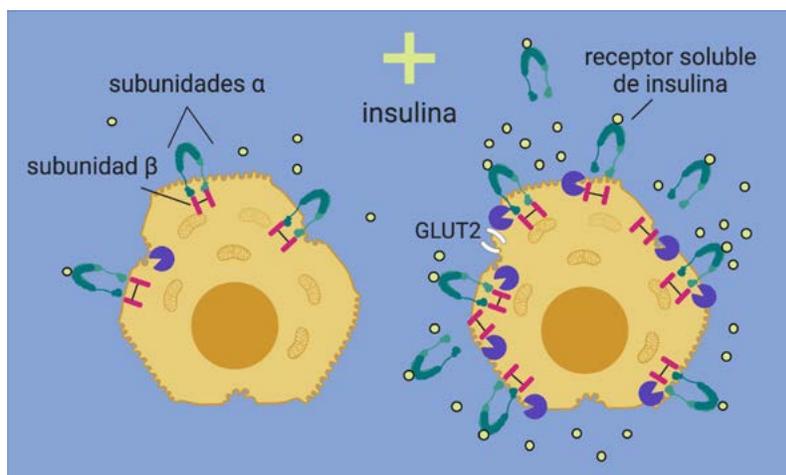


Figura 17.2. Generación del receptor soluble de insulina. Cuando hay poca insulina (círculos amarillos) en sangre, el receptor permanece unido a la membrana de los hepatocitos. Si aumentan los niveles de insulina, aumenta la proteólisis y se libera el receptor soluble unido a la insulina, disminuyendo los efectos de esta hormona sobre sus tejidos blanco.

Resistencia a la insulina y síndrome metabólico

Al estado en el que el nivel de insulina en la sangre es alto, pero no así sus efectos, se le conoce como resistencia a la insulina. Existe una resistencia a la insulina fisiológica, en los estados de crecimiento rápido, como ocurre durante el destete en la rata, en la pubertad y en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, como mencionamos al principio, también existe una resistencia patológica a la insulina, por ejemplo, en el síndrome metabólico.

En el laboratorio desarrollamos un modelo de SM en rata Wistar, considerando que este animal no tiene tendencia a la obesidad ni a desarrollar diabetes. Iniciamos el tratamiento con 20% de azúcar en el agua de consumo de adultos jóvenes comparando con controles que recibieron agua sola; la dieta de todos consistió en croquetas estándar. Comparamos los efectos a los dos y seis meses de iniciado el tratamiento. Las ratas macho después del tratamiento desarrollaron: obesidad central, hipertensión moderada, triglicéridos altos, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina; es decir síndrome metabólico.

El desarrollo del SM difiere notablemente entre los sexos, las ratas macho presentan un SM mucho más marcado que las hembras a los seis meses de tratamiento. Las hembras son más intolerantes a la glucosa de principio, y tardan más en desarrollarlo. En todos los animales, el hígado se vuelve graso; los adipocitos crecen mucho, secretan muchas hormonas y el tejido es invadido por glóbulos blancos; dando signos de inflamación moderada.

En el SM en ambos sexos se desarrolla una hiperinsulinemia marcada, al grado de llegar a agotar a las células beta y sobrevenir la diabetes mellitus tipo 2. Estamos interesados en conocer los mecanismos por los cuales se produce el agotamiento.

En las ratas con SM la cantidad de receptor SIR en el plasma es mayor que en los controles, lo que correlaciona con la hiperinsulinemia. Resulta interesante que, en las hembras la insulina no incrementa tanto a los seis meses de estar ingiriendo el agua con azúcar, lo que se correlaciona también con un nivel menor de receptor soluble de insulina circulante.

Si deseas profundizar en este tema, puedes dirigirte al laboratorio de la doctora [Marcia Hiriart](#) en el Instituto de Fisiología Celular que actualmente continúa analizando cómo se libera el receptor de insulina de sus distintos blancos y qué pasa con la insulina que lleva unida.

Lípidos bioactivos y fosfatasa de fosfolípidos en el desarrollo, función y patologías cardiovasculares

Valeria Martínez Silva y Diana Escalante Alcalde

¿Qué son los lípidos bioactivos?

Dentro de los lípidos, se encuentra un grupo de moléculas con funciones señalizadoras conocidas como lípidos bioactivos, por tener una función biológica más allá de una función estructural o de reserva energética. Dentro de éstos se encuentran los glicerofosfolípidos, eicosanoides, esfingolípidos, terpenoides, esteroides, endocannabinoides y mediadores especializados de pre-resolvinas. Estos lípidos son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis de los organismos, algunos tienen propiedades pro-inflamatorias y otros poseen actividades anti-inflamatorias. También algunos de estos lípidos son relevantes durante el desarrollo embrionario.

Dos grupos de lisofosfolípidos (que poseen sólo una cadena de ácidos grasos) bioactivos que han atraído la atención por su participación en la formación y fisiología del sistema cardiovascular, son la esfingosina-1-fosfato (S1P) y el ácido lisofosfatídico (LPA) (Fig. 18.1). Estos lípidos realizan su función a través de la unión a receptores membranales específicos acoplados a proteínas G (GPCRs).

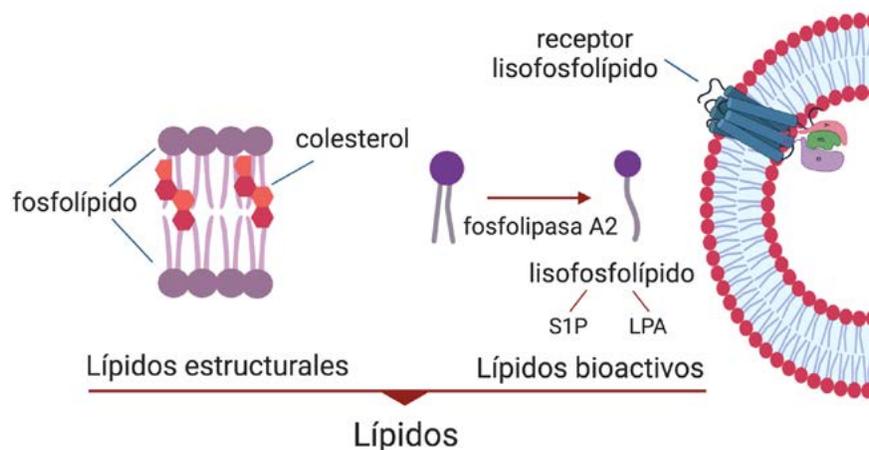


Figura 18.1. Ejemplos de lípidos con distintas funciones biológicas. Los lípidos pertenecen a un grupo de moléculas orgánicas diversas que no son solubles en agua por lo que una de sus funciones puede ser de tipo estructural, formando parte de las membranas que delimitan a las células y organelos. Aquí se muestran a los fosfolípidos que poseen dos cadenas de ácidos grasos y al colesterol (estructura con cuatro anillos) como ejemplos. Algunos lisofosfolípidos, que sólo poseen una cola de ácidos grasos, son lípidos bioactivos ya que participan en procesos de señalización. Estos lípidos pueden originarse a partir de un fosfolípido como se muestra en la reacción. Dos ejemplos de lisofosfolípidos son el ácido lisofosfatídico (LPA) y la esfingosina-1-fosfato (S1P) cuyas funciones son mediadas por sus respectivos receptores acoplados a proteínas G.

La S1P se produce a partir de la fosforilación de la esfingosina (el cual es un amino alcohol insaturado de 18 carbonos) por las cinasas esfingosina 1 y 2 (SPHK1 y SPHK2). Su síntesis ocurre intracelularmente y es exportada al espacio extracelular por transportadores de S1P especializados (SPNS2 y MFSD2B). Los niveles de S1P se regulan por la acción de distintas enzimas: la liasa de S1P (SGPL1) que la degrada irreversiblemente, las fosfatasas de fosfolípidos (PLPP1-3) y las fosfatasas específicas de S1P (SGPP1 Y SGPP2).

La S1P participa en procesos como la diferenciación celular, proliferación y migración celular, además de contribuir a la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos). La principal fuente de S1P en plasma son los glóbulos rojos, las plaquetas activadas y la SPHK1 extracelular derivada de las células endoteliales vasculares. Una vez exportada, ésta se une a lipoproteínas de alta densidad, en particular a la apolipoproteína M (ApoM), y a albúmina.

En enfermedades como la aterosclerosis, el infarto al miocardio, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia renal y diabetes, se han observado niveles alterados de S1P circulante. Aunque no se conoce cómo dichas alteraciones en S1P promueven el desarrollo de estas enfermedades, es claro que la señalización mediada por receptores está involucrada. Los efectos extracelulares de la S1P son mediados por cinco receptores (S1P₁₋₅) identificados, siendo los receptores S1P₁₋₃ los más abundantes en el sistema cardiovascular incluyendo células endoteliales y de músculo liso, cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos.

Por otra parte, el LPA es un glicerofosfolípido formado por un grupo fosfato unido a un esqueleto de glicerol que a su vez está unido a una cadena hidrocarbonada que puede tener diferente longitud y saturaciones, se produce intracelularmente y extracelularmente a partir de fosfolípidos de membrana. Normalmente está presente en fluidos extracelulares, es generado por la autotaxina, la cual remueve el grupo colina de la lisofosfatidilcolina (LPC). Adicionalmente, el LPA es producido por la fosfolipasa secretora A2, la cual hidroliza al ácido fosfatídico (PA) de microvesículas desprendidas de células durante la inflamación y agregación plaquetaria. Su degradación involucra varias enzimas: la LPA acetiltransferasa (LPAAT) lo convierte de nuevo a PA, las lisofosfolipasas que lo transforman en glicerol-3-fosfato, además puede ser hidrolizado por las fosfatasas de fosfolípidos PLPP1-3. Los efectos celulares del LPA, que son similares a los de S1P, están mediados por al menos ocho diferentes receptores acoplados a proteínas G (LPA₁₋₈). El LPA es relevante en los sistemas neuronales y afecta ampliamente el desarrollo de los mamíferos.

Existe una estrecha relación entre la señalización del LPA y el desarrollo vascular, ya que embriones de ratón que carecen del gen que codifica para la autotaxina (*Enpp2*) mueren entre el día 9.5 y 10.5 del desarrollo embrionario. Los embriones muestran importantes defectos

vasculares en el saco vitelino, así como severas malformaciones del sistema nervioso en formación. Cuando se reemplaza la autotaxina funcional con una variante catalíticamente inactiva, también se observa letalidad embrionaria, con defectos similares en el desarrollo vascular, sugiriendo que LPA es requerido para la formación de la vasculatura en el embrión de ratón.

Dado que el LPA tiene efectos sobre factores de crecimiento y/o estimula la migración de prácticamente todos los tipos celulares estudiados, el aumento en la producción de LPA podría contribuir a la patología de varias enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis y la inflamación.

Las fosfatasa de fosfolípidos

Las fosfatasa de fosfolípidos (PLPPs) son proteínas integrales de membrana que poseen seis dominios transmembranales, un sitio activo conformado por tres regiones conservadas de la proteína en el lado extracelular de la membrana, y un sitio de N-glicosilación en el segundo dominio extracelular (Fig. 18.2A). Los lípidos bioactivos PA, LPA, S1P y ceramida-1-fosfato (C1P), son algunos de sus sustratos. La familia consta de tres enzimas (PLPP1-3) codificadas por tres genes independientes (*Plpp1*, *Plpp2* y *Plpp3*) y se localizan tanto en la membrana de algunos organelos como en la membrana plasmática (Fig. 18.2B). PLPP3 se expresa en diferentes niveles en todos los tejidos y órganos, incluyendo la pared del vaso sanguíneo y la placa aterosclerótica, además se ha detectado en células endoteliales, en macrófagos y en células de músculo liso (SMC).

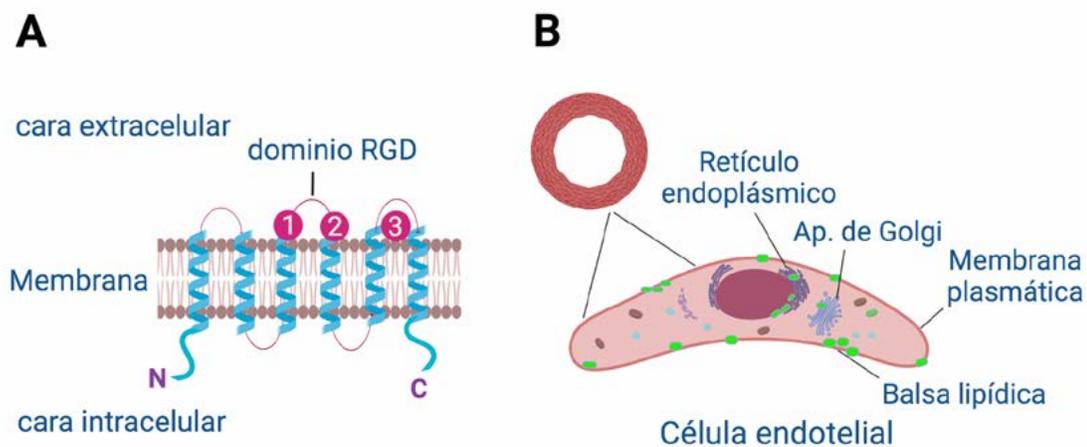


Figura 18.2. Estructura y ubicación de la fosfatasa de fosfolípidos 3 (PLPP3). **A.** Representación de la proteína PLPP3 con 6 dominios transmembranales y 3 dominios hacia el lado extracelular, que conforman propiamente el sitio activo de la enzima. El sitio 1 permite reconocer los distintos sustratos; en humanos, el dominio RGD permite la interacción con integrinas; los sitios 2 y 3 se encargan de la reacción de fosfotransferasa. **B.** Localización de PLPP3 (cápsulas verdes) en la membrana plasmática y en organelos de células endoteliales que recubren el interior de los vasos sanguíneos.

Las PLPPs pueden modular potencialmente la inflamación, la transcripción de genes, la proliferación celular y la apoptosis mediante la defosforilación de sus sustratos, ya que al cambiar o manipular su expresión, se alteran los niveles de sus sustratos y sus respectivos productos, los cuales se sabe que regulan las vías de señalización intracelular. La PLPP3 cataliza la remoción de los grupos fosfatos del LPA y la S1P volviéndolos incapaces de unirse a sus receptores, regulando de esta manera su señalización. Las PLPPs son las únicas que pueden degradar la S1P extracelular, y notablemente la PLPP3 juega un importante papel en el establecimiento de finos gradientes de concentración de S1P en diferentes órganos.

En humanos, la PLPP3 contiene en la segunda asa extramembranal un dominio de adhesión celular (RGD, símbolos de arginina-glicina-aspartato) que en ratones corresponde a la secuencia RGE (arginina-glicina-ácido glutámico). A través de esta secuencia, la proteína PLPP3 interactúa con moléculas de adhesión celular conocidas como integrinas, específicamente, con las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha 5\beta 1$. Por lo anterior, PLPP3 puede contribuir al funcionamiento celular de manera independiente a su actividad de fosfatasa promoviendo adhesión entre células que expresen dichas moléculas.

La *PLPP3* en el desarrollo vascular y las enfermedades cardiovasculares

El primer indicio de que la PLPP3 es importante para el desarrollo y fisiología vascular, surgió al observar que la desactivación del gen que codifica la enzima en el ratón provoca la muerte de los embriones alrededor del día 9.5 de gestación. Tales embriones son incapaces de formar vasculatura del saco vitelino y de establecer el contacto entre el alantoides y el corion, estructuras necesarias para formar al cordón umbilical y la placenta. Muchas de las anomalías en embriones que carecen de la expresión de PLPP3 a nivel global o en células endoteliales, podrían ser resultado de alteraciones en la delicada regulación de la señalización de LPA y S1P requerida para el correcto desarrollo cardiovascular. Además, sugiere que la enzima puede tener importantes implicaciones en patologías cardiovasculares.

En esta década, estudios de asociación de genoma completo han identificado variantes en el gen *PLPP3* asociados al riesgo a desarrollar enfermedad de la arteria coronaria (EAC) en el humano. La presencia de la variante de riesgo produce una reducción en la expresión de la enzima. El riesgo asociado a dichas variantes es independiente de los factores de riesgo tradicionales (tales como diabetes, obesidad, o colesterol elevado en sangre) indicando que existen otros mecanismos involucrados en la patogenia de este padecimiento. Un modelo animal generado en nuestro laboratorio, el cual permite desactivar temporalmente el gen *Plpp3* de manera tejido-específica, ha permitido comenzar a entender cómo la apropiada expresión

de la PLPP3 y la regulación de los niveles de sus sustratos participan en el desarrollo de este padecimiento.

En ratones, la ligadura de la carótida (modelo de EAC) produce un incremento en la expresión de la PLPP3 en células de músculo liso (CML) acompañado de una respuesta inflamatoria y un engrosamiento de las paredes de la arteria producido por la proliferación de las CML (respuesta de la neointima al daño). El mismo procedimiento realizado en animales que carecen de la expresión de la PLPP3 en las CML, produce un aumento en la inflamación vascular y una exagerada respuesta de la neointima al daño. Lo anterior indica que se requiere de la adecuada expresión de la PLPP3 en células de músculo liso para atenuar la proliferación de las CML y la respuesta inflamatoria en respuesta a daño vascular. Dichos efectos parecen estar mediados en parte por la regulación de los niveles y señalización de LPA. Por otro lado, la desactivación de la enzima en células endoteliales en la etapa adulta incrementa la permeabilidad del endotelio y produce en consecuencia inflamación vascular. Dichas alteraciones pueden revertirse por inhibidores de la síntesis de LPA o de la señalización de un receptor de LPA, lo que sugiere que la enzima se requiere para contener con los efectos producidos por el LPA sobre la permeabilidad e inflamación vascular.

La contribución de PLPP3 en la salud vascular puede no darse sólo a través de su expresión en las células de la pared vascular, sino también indirectamente mediante la modificación del lipidoma plasmático dado que es capaz de defosforilar numerosos sustratos lipídicos. Esta última posibilidad es apoyada por experimentos donde al desactivar la enzima específicamente en el hígado, principal órgano encargado del metabolismo de lípidos, en un modelo animal de aterosclerosis que porta una mutación en la apolipoproteína E. Los resultados de ese estudio indicaron que la ausencia de expresión de la PLPP3 en el hígado incrementa varias especies de lípidos pro-aterogénicos (triglicéridos, LPA, lactoceramidas, lisofosfatidil inositol) en plasma con el consecuente incremento y aceleración en la formación de placas ateroscleróticas. En otro modelo de aterosclerosis en ratones carentes del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), en los que se produjo una reducción global de la expresión de PLPP3 en etapas postnatales por estrategias genéticas, se encontró un incremento en la formación de placas ateroscleróticas, además de un aumento del 30% en marcadores inflamatorios en los sitios de lesión y un incremento en los niveles de LPA plasmáticos y en el tejido aórtico en comparación con los animales control. Si se desactiva el gen específicamente en músculo liso (o en células mieloides), la expresión de la PLPP3 se correlaciona con la atenuación en la formación de placas, la respuesta inflamatoria y el incremento de LPA. Estos estudios representan la primera evidencia experimental que apoya las observaciones clínicas relacionadas a las variantes del gen PLPP3 asociadas a la susceptibilidad a desarrollar EAC.

La PLPP3 puede afectar la salud cardiovascular mediante otros mecanismos. Por ejemplo, la deficiencia de la enzima en las células musculares del corazón produce disfunción y falla cardíaca en el ratón, asociadas a alteraciones en la bioenergética mitocondrial dependiente de la señalización de LPA. Por otro lado, la desactivación del gen *Plpp3* en el tejido adiposo del ratón ha demostrado que la enzima regula localmente la síntesis de esfingolípidos dependiente de la dieta. Sorprendentemente, la ausencia de la PLPP3 en tejido adiposo se asocia a una mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina cuando los animales son alimentados con dietas altas en grasa, o dietas altas en grasas, proteínas y carbohidratos ("*western diet*"), ya que reduce la acumulación de esfingolípidos asociados con la resistencia a la insulina (por ejemplo, las ceramidas).

A pesar de los avances alcanzados, aún quedan muchas interrogantes por responder sobre los efectos de la PLPP3 y sus sustratos en las enfermedades cardiovasculares y otros tipos de enfermedades como son el cáncer y algunas de tipo neurodegenerativo. Actualmente, en el Instituto de Fisiología Celular el grupo encabezado por la doctora [Diana Escalante](#), en colaboración con importantes grupos de Estados Unidos y Europa, trabaja para comprender mejor los mecanismos que involucran la acción de la PLPP3 y su relación con las enfermedades cardiovasculares y otras patologías.

En el principio todo era obscuridad... y la luz se hizo

Rocío Salceda Sacanelles

La capacidad de los organismos de captar la luz es lo que llamamos fotorrecepción. Dicha capacidad se presenta en organismos muy sencillos como las algas, en las que está asociada a la síntesis de ATP y la fotosíntesis. Una vez que se adquirió la fotorrecepción, la exposición a diversos factores de selección dio lugar a una gran variedad de especializaciones.

Una gran diversificación en el reconocimiento de la luz se presenta en los animales, se conocen células y órganos capaces de captar la luz que van desde células dérmicas sensibles a la luz hasta estructuras especializadas, los ojos, que forman imágenes.

Los animales conocen el mundo que los rodea por la información que reciben de sus sentidos. De los llamados órganos sensoriales, el hombre depende primordialmente de la vista o visión, y ésta depende fundamentalmente de la capacidad de captar la luz, lo que ocurre en la retina, tejido nervioso que se localiza en el fondo del ojo (globo ocular).

Existen diferentes tipos de ojos: los ojos simples, formados por una copa o cavidad en cuyo fondo yace un grupo de células fotosensibles no organizadas, otros como los de las arañas, con un cristalino que forma imágenes rudimentarias; el ojo complejo de los cefalópodos como el pulpo, con células sensibles a la luz que tienen una estructura parecida a la retina de los insectos; el ojo compuesto de los insectos, y los de los vertebrados.

El ojo compuesto de los insectos consiste de aproximadamente 100 mil unidades llamadas omatidios, que contienen su propio aparato de refracción (córnea y cristalino), cada omatidio es equivalente al ojo de los vertebrados; presentan de 4 a 12 fotorreceptores, cuyas terminales hacen sinapsis con neuronas en el lóbulo óptico (región del ganglio cerebroide). Cada omatidio reconoce una posición del campo visual del ojo y contribuye a formar la imagen completa.

El ojo de los vertebrados (Fig. 19.1), incluido el ser humano, es un órgano complejo formado por una capa externa, la esclerótica, que en su región anterior es transparente y forma la córnea; la capa media corresponde a los vasos que lo irrigan, y la capa interna es la retina, tejido nervioso capaz de captar la luz. Atrás de la córnea se encuentra el iris, que controla la entrada de la luz, y el cristalino, cuya función es dirigir los haces de luz hacia la retina. Entre el cristalino y la retina se encuentra el humor vítreo, líquido gelatinoso que llena el espacio entre el cristalino y la retina y mantiene la forma del ojo. Además, existen músculos extra oculares que

permiten mover y rotar el ojo en distintas direcciones, permitiendo que la luz proveniente de distintas direcciones llegue a la retina.

La retina es una parte del sistema nervioso central formada por varios tipos de neuronas dispuestas en capas (Fig. 19.1). Las células sensibles a la luz son los fotorreceptores y se localizan en la parte más externa de la retina, de tal manera que la luz atraviesa todas las capas celulares de la retina hasta llegar a los fotorreceptores.

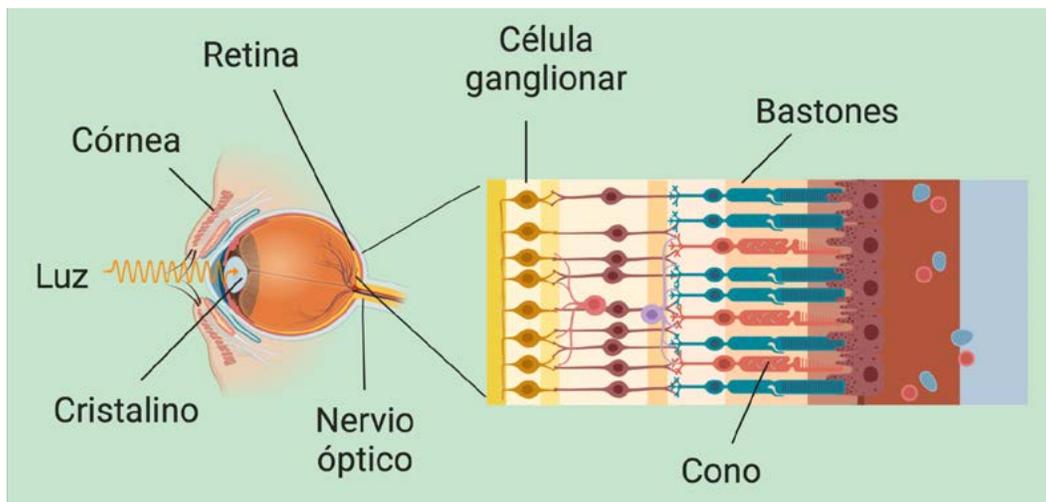


Figura 19.1. Esquema del ojo de los vertebrados. A la izquierda observamos la estructura del ojo; a la derecha, un esquema de las capas de neuronas que forman la retina.

Sabemos que la visión depende de la luz y que las neuronas se comunican entre sí por medio de estímulos eléctricos (nerviosos). ¿Qué es la luz? ¿Cómo es que podemos detectar la luz? Se llama luz o luz visible a las longitudes de onda del espectro electromagnético que pueden ser detectadas por el ojo humano.

El espectro electromagnético es el conjunto de todas las radiaciones que existen (Fig. 19.2). La radiación electromagnética posee propiedades de onda y de partícula. Estas ondas se caracterizan por su frecuencia (número de pulsos por segundo en que se repite cada oscilación) y por la distancia entre dos pulsos de la misma magnitud (longitud de onda). La energía de estas ondas se produce en forma de paquetes conocidos como cuantos, y el fotón es la partícula elemental o cuanto de luz. La longitud de onda es inversamente proporcional a la frecuencia, por tanto la longitud de onda más corta es de mayor energía. En la figura 19.2, se muestra que las frecuencias de mayor energía y que son dañinas, presentan longitudes de onda más pequeñas (luz ultravioleta, rayos X, radiación gamma).

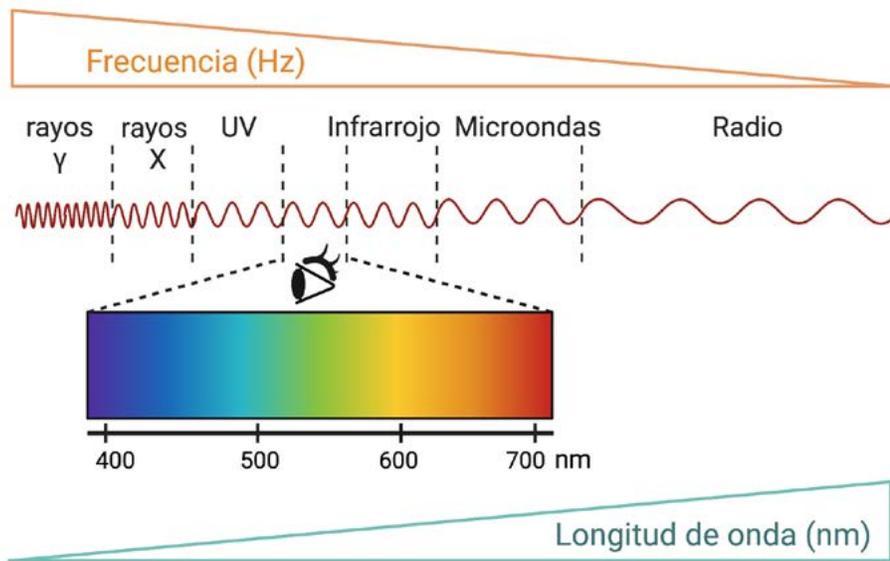


Figura 19.2. Espectro electromagnético.

Los átomos y moléculas pueden absorber o emitir fotones, adquiriendo o tomando su energía; los distintos objetos al iluminarse absorben parte de las ondas electromagnéticas y reflejan otras; éstas son captadas por la retina y así el color de los objetos corresponde a la longitud de onda que los objetos reflejan.

¿Cómo detectan la luz los fotorreceptores? ¿Cómo la convierten en estímulos nerviosos?

Los fotorreceptores son neuronas especializadas que presentan una región sensible a la luz, formada por muchas membranas internas en forma de pequeños sacos (discos) en las que se encuentra una proteína llamada rodopsina (o conopsina) (Fig. 19.3). La rodopsina contiene una molécula derivada de los carotenos (vitamina A) llamada retinal (cromóforo) que, debido a su estructura molecular es capaz de absorber la luz, lo que lleva a un cambio en su estructura química de tal suerte que se separa de la proteína (opsina). La opsina activa a una proteína G llamada transducina que a su vez activa a una enzima, la fosfodiesterasa, que convierte el nucleótido GMP cíclico (guanosín monofosfato cíclico, segundo mensajero) en GMP (guanosín monofosfato). En la oscuridad, el GMPc se une a una proteína de la membrana plasmática que funciona como un canal iónico por el que se transporta el Na^+ , lo que lleva a la acumulación de este ion en la célula y mantiene un potencial de membrana de alrededor de -40 mV (el potencial de membrana se refiere a la diferencia de cargas positivas a uno y otro lado de la membrana plasmática). Cuando el fotorreceptor se ilumina y las concentraciones de GMPc disminuyen, el canal de Na^+ se cierra y como consecuencia las cargas positivas en el interior

de la célula se reducen, lo que lleva a un cambio en el potencial de la membrana (-70 mV) que se conoce como hiperpolarización de la membrana. De esta manera, un fotón de luz se convierte en un estímulo eléctrico, proceso que se conoce como fototransducción (Fig. 19.3). El estímulo eléctrico llega a la terminal sináptica y la comunicación entre la célula fotorreceptora y la siguiente neurona se modifica.

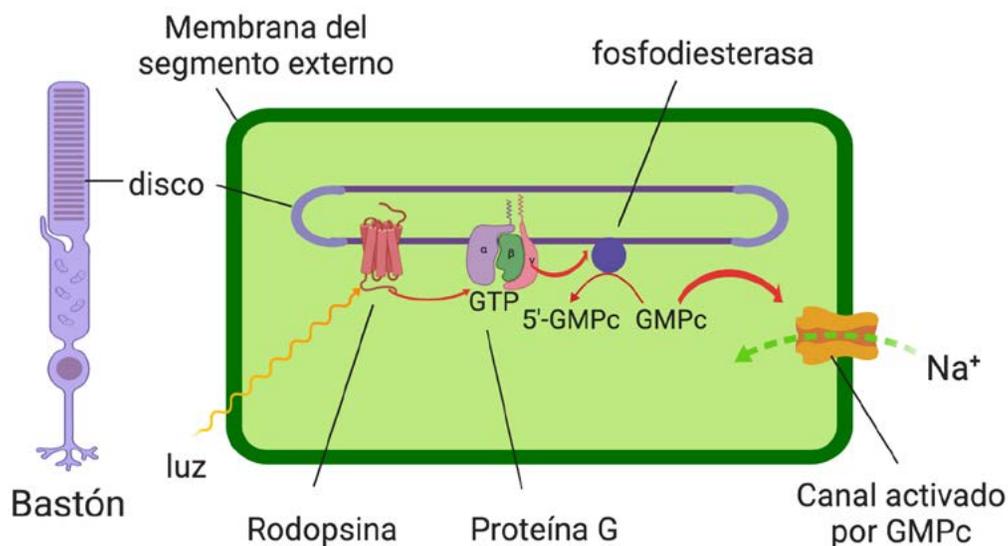


Figura 19.3. Esquema que representa la fototransducción. A la izquierda se muestra el esquema de un fotorreceptor de tipo bastón; a la derecha, las reacciones que ocurren en la captación de la luz por la rodopsina y su conversión a un estímulo eléctrico (cambio en el cierre y apertura del canal de Na⁺).

Existen dos tipos generales de fotorreceptores: los bastones y los conos. Los primeros son sensibles a bajas intensidades de iluminación, mientras que los conos son sensibles a altas intensidades de iluminación y a diferentes longitudes de onda de la luz (rojo, verde y azul), lo que nos permite distinguir entre diferentes colores. En cambio, los bastones solo absorben una longitud de onda pero tienen una enorme sensibilidad, por ello con luz tenue (noche) solo detectamos cambios en la intensidad de luz y vemos diferentes tonos de grises.

La longitud de onda que absorben los fotorreceptores depende de la rodopsina o conopsina y el derivado del cromóforo que presente cada fotorreceptor. El ser humano posee una visión tricromática porque contiene conos que absorben la luz verde, roja y azul, mientras que otros mamíferos como el perro y el gato, tienen sólo dos tipos de conos (visión dicrómica) y sólo reconocen las longitudes de onda del azul y el amarillo (no el rojo). Sin embargo, otros vertebrados (peces, aves y reptiles) poseen fotorreceptores que pueden absorber cuatro longitudes de onda; las serpientes detectan la luz infrarroja y el calor. De manera semejante, los insectos como las abejas y las mariposas están provistos de cuatro tipos de conos e incluso

pueden detectar la luz ultravioleta. Asimismo, el proceso de fototransducción es similar al de los vertebrados.

La célula fotorreceptora se comunica a través de sinapsis químicas con las otras neuronas de la retina que procesan la información proveniente de los fotorreceptores, por lo que resulta importante estudiar la transmisión sináptica y la función de los circuitos neuronales que ocurren en la retina.

Los distintos estímulos nerviosos generados por las neuronas de la retina se conjuntan en las neuronas ganglionares. Cada célula ganglionar compila la información que proviene de los fotorreceptores de su alrededor, área a la que se le conoce como campo receptivo. Una célula ganglionar se activa cuando la luz incide en el centro de ese campo receptivo, y se inhibe cuando la luz incide en el área alrededor del centro. Si la luz cubre todo el campo receptivo, la célula responde débilmente; la codificación por tanto representa áreas de contraste más que puntos de iluminación. Este mismo efecto antagónico centro derredor se emplea para detectar el color. Así, la respuesta de las células ganglionares es el resultado de la contribución de las otras neuronas de la retina.

Si bien la información visual se origina en las células fotorreceptoras de la retina, nuestra percepción visual, lo que interpretamos o experimentamos como lo que vemos (¿qué veo?) resulta principalmente de la integración y transformación de la información que llega al cerebro proveniente de la retina.

La imagen que se forma en la retina viaja al núcleo geniculado lateral (encéfalo) por el nervio óptico formado por los axones de las células ganglionares. El geniculado lateral mantiene el arreglo espacial que llega de las células ganglionares, y de ahí los estímulos pasan a la corteza visual primaria (capa externa del cerebro localizada en la parte occipital de éste), en donde la información de cada retina se combina y una parte se proyecta hacia la corteza parietal y otra a la temporal. En la corteza parietal ocurre un análisis de movimiento, éste permite que podamos leer una página y seguir un objeto en movimiento; también informa al cerebro acerca como guiar el movimiento de las partes de nuestro cuerpo. En el circuito temporal se lleva a cabo el proceso de identificación de objetos y rostros a través de comparaciones con la memoria.

Los humanos somos animales visuales, 30% de la corteza cerebral se ocupa del procesamiento de esta información. Altos niveles de procesamiento de la información obtenida en el pasado es relevante porque percibimos a alguien como amigo o no, porque el cerebro compara y combina rostros con la memoria visual y emocional, además de emplear información de

otros sentidos. Es por ello que podemos ser engañados por lo que se conoce como ilusiones ópticas (Fig. 19.4).

El hecho de que podamos formar imágenes mentales depende del conocimiento que tiene la persona del objeto, lo que guarda una estrecha relación con la memoria y el aprendizaje y en consecuencia con el desarrollo del intelecto; de tal forma que cuando comprendemos una idea resulta evidente que la luz...se hizo.

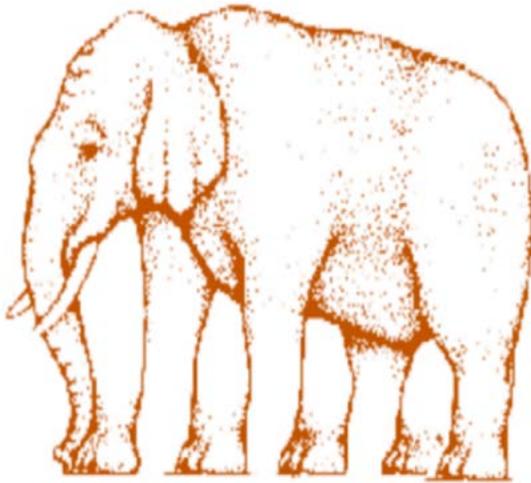


Figura 19.4. Ilusión óptica. ¿Cuántas patas tiene el elefante?

Los fenómenos que aquí se han descrito, se abordan en el Instituto de Fisiología Celular por los grupos de investigación encabezados por las doctoras [Ana María López Colomé](#) y [Rocío Salceda](#).

El cerebro hace al hombre

Herminia Pasantes Ordoñez

El ser humano es actualmente la especie más poderosa del planeta. Acechado por enemigos de toda clase, virus, bacterias, parásitos, depredadores, ha conseguido este lugar privilegiado gracias a su cerebro. El cerebro humano es, sin duda, un extraordinario producto de la evolución biológica de la especie. Mientras que a diferencia de otros mamíferos estamos desprotegidos, sin piel gruesa con pelo que la cubra, sin mandíbulas poderosas, dientes afilados o molares fuertes para cazar y destazar a las presas, el cerebro fue evolucionando para compensar estas carencias. Creció el número de neuronas y de conexiones, particularmente en la región de la corteza, que se plegó para aumentar su superficie adaptándose al tamaño del cráneo. Este crecimiento del cerebro compensó ampliamente las carencias de la especie. Un ejemplo de esta particular adaptación evolutiva del género *Homo* es el peso del cerebro: en el *Homo habilis* de 2.4 millones de años atrás, era de alrededor de 700 g en tanto que el del *Homo sapiens* llega a los 1400 g (Fig. 20.1).

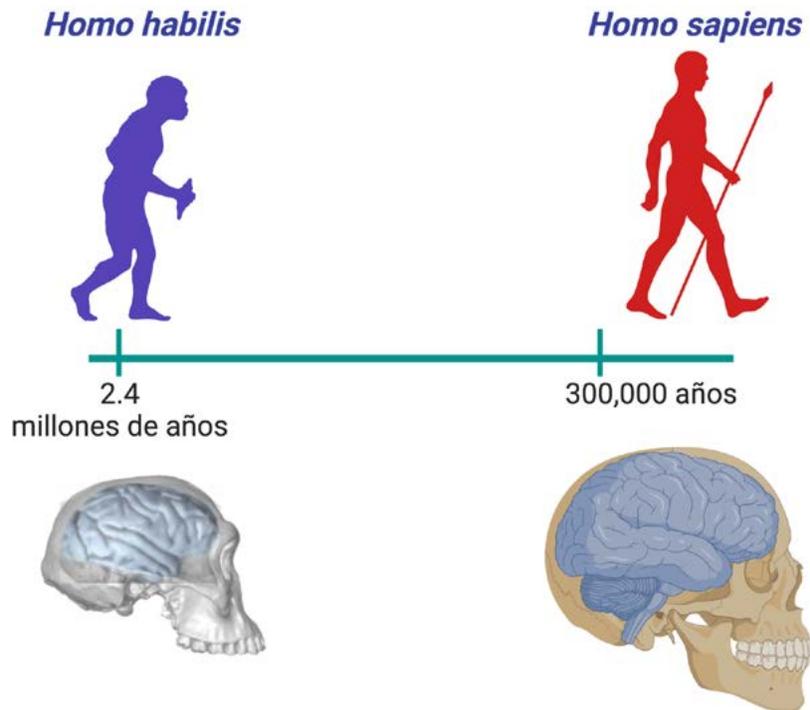


Figura 20.1. Evolución del cerebro de *Homo habilis* a *Homo sapiens*.

Fue el desarrollo del cerebro lo que permitió la fabricación de instrumentos para la caza, o la implementación de técnicas agrícolas, pero también la celebración de rituales funerarios, la elaboración de tejidos para cubrir el cuerpo, diseñados no solo para cumplir una función utilitaria, sino con propósitos de ornamentación. Un punto culminante en este proceso evolutivo fue el desarrollo del lenguaje, una propiedad característica del humano de una gran variedad y complejidad. La diversificación de las formas de comunicación derivadas del avance tecnológico podría tal vez entenderse como un progreso evolutivo del hombre actual. Las habilidades desarrolladas incrementan su posibilidad de supervivencia, al tiempo que retroalimentan la especialización cerebral.

Las habilidades del cerebro se deben principalmente a la comunicación entre las neuronas, así se trate de escribir un poema, de resolver un problema matemático o de fundamentar una teoría filosófica. También en la conectividad neuronal se basa la capacidad humana para tomar decisiones, definir acciones y metas futuras, o de conductas más complejas privativas del ser humano, como el amor, el altruismo o la apreciación de la belleza. Las neuronas se comunican mediante moléculas químicas, los neurotransmisores, que permiten el establecimiento de redes de conectividad para las distintas funciones. El lenguaje de las neuronas es un lenguaje de cargas eléctricas llevadas por iones con carga positiva (cationes) como el sodio (Na^+), el potasio (K^+) y el calcio (Ca^{++}) y iones con carga negativa (aniones) como el cloro (Cl^-) o el yodo (I^-). La distinta distribución de las cargas dentro y fuera de las neuronas hace que el interior sea negativo, aproximadamente -70 mV. Esto cambia cuando una neurona transmite un mensaje a otra. Entonces entra masivamente Na^+ al axón, lo que aumenta las cargas positivas en su interior, se propaga a todo lo largo (impulso nervioso) y llega al botón terminal del axón, cercano al sitio de contacto con otra neurona. A esta zona de contacto entre dos neuronas se le llama sinapsis. Para que las cargas eléctricas no se disipen, el axón está envuelto por una capa de material aislante, la mielina, igual que los cables eléctricos están forrados por un aislante, lo que hace que el impulso nervioso viaje muy rápidamente. Una deficiencia en la mielina es la causa de algunas enfermedades neurodegenerativas y juega un papel importante en el deterioro de la función mental durante el envejecimiento.

En el botón terminal del axón, cuando una neurona quiere enviar un mensaje a la adyacente, se activa un mecanismo complejo para liberar el neurotransmisor almacenado en vesículas sinápticas, atraviesa el espacio que separa a las dos neuronas y se une a un receptor en la neurona postsináptica que recibe el mensaje; de esta forma queda establecida la comunicación (Fig. 20.2).

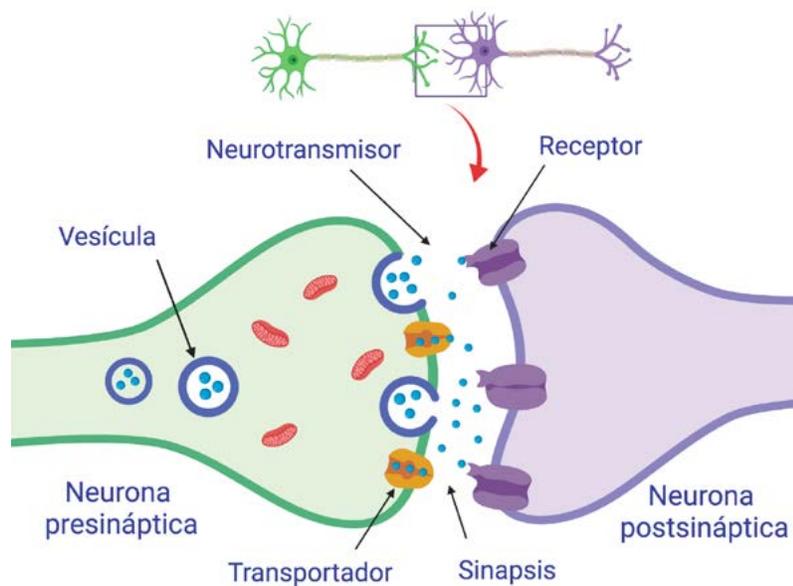


Figura 20.2. Esquema de la estructura de la sinapsis. La terminación de la neurona emisora (presináptica) contiene los neurotransmisores almacenados en las vesículas y en la neurona receptora (postsináptica) se encuentran los receptores. Cuando la despolarización del axón abre canales de calcio, se inicia el complejo mecanismo de liberación de los neurotransmisores, que atraviesan el espacio sináptico para unirse a los receptores y establecer así el contacto interneuronal. Los transportadores terminan la comunicación removiendo al neurotransmisor del espacio sináptico.

Algunos neurotransmisores activan a las neuronas, como el ácido glutámico, mientras que otros como el GABA (ácido gamma-aminobutírico), las inhiben. Estos dos neurotransmisores actúan en forma complementaria, activando y frenando a las redes de neuronas. De este equilibrio resulta, por ejemplo, el perfecto control del movimiento voluntario, la percepción sensorial y la regulación de funciones de mayor jerarquía. Cuando este equilibrio se rompe, aparecen trastornos como la epilepsia, la enfermedad de Parkinson o el trastorno bipolar. La acetilcolina es el neurotransmisor que conecta al cerebro con los músculos a través de los nervios, pero también tiene un papel importante en los mecanismos de la memoria. Otros neurotransmisores, como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina, median las vías neuronales que perciben y procesan los sentimientos de felicidad o infelicidad. La comunicación excesiva mediada por estas aminas genera cambios en la conducta, como la esquizofrenia ante un exceso de dopamina o el placer especial que generan las drogas al aumentar la dopamina en ciertos circuitos neuronales. Una deficiencia en estos circuitos causa la depresión. Otros neurotransmisores son los péptidos como los endocannabinoides, que se parecen a la marihuana, que inducen euforia y tranquilidad, y las endorfinas, que se parecen a la morfina, y generan sensaciones placenteras y controlan el dolor. La serotonina puede ser el neurotransmisor que subyace en el proceso creativo.

Las redes de conectividad neuronal se están estudiando por grupos de científicos de muchos países como en el Proyecto Internacional del Conectoma Humano de Estados Unidos y el European Brain Project en Europa. En estos proyectos se persigue identificar los circuitos y conexiones estructurales y funcionales de las neuronas en el cerebro y sus cambios en el tiempo (Fig. 20.3). Con este análisis se busca comprender las redes que subyacen en la esencia propiamente humana, las razones de las diferencias individuales en el carácter, la capaci-

dad intelectual, los rasgos emocionales y la percepción del entorno. Con este conocimiento se podrán analizar los cambios en la interconectividad neuronal asociados o responsables de neuropatologías, como las enfermedades neurodegenerativas o los trastornos del neurodesarrollo, de la conducta o de la personalidad. Trastornos como la esquizofrenia, la depresión o el autismo, y alteraciones conductuales como la ansiedad, son trastornos de la conectividad neuronal. Este abordaje permitirá comprender la sensibilidad individual a las drogas psicoactivas y los mecanismos neuronales que hacen a unos individuos adictos y a otros no. Hará posible acercarse a la comprensión de la plasticidad cerebral, sin duda la propiedad más importante para la adaptación y la evolución de la especie humana y posiblemente entender el aspecto más complejo de la neurobiología humana, el del fundamento biológico de la conciencia. Los resultados de estos proyectos ya empiezan a fluir y en ellos se demuestra que, como ya lo intuíamos, cada cerebro es diferente, no hay ninguno idéntico y se habla ya de la "huella cerebral" tan única y personal como la huella digital.

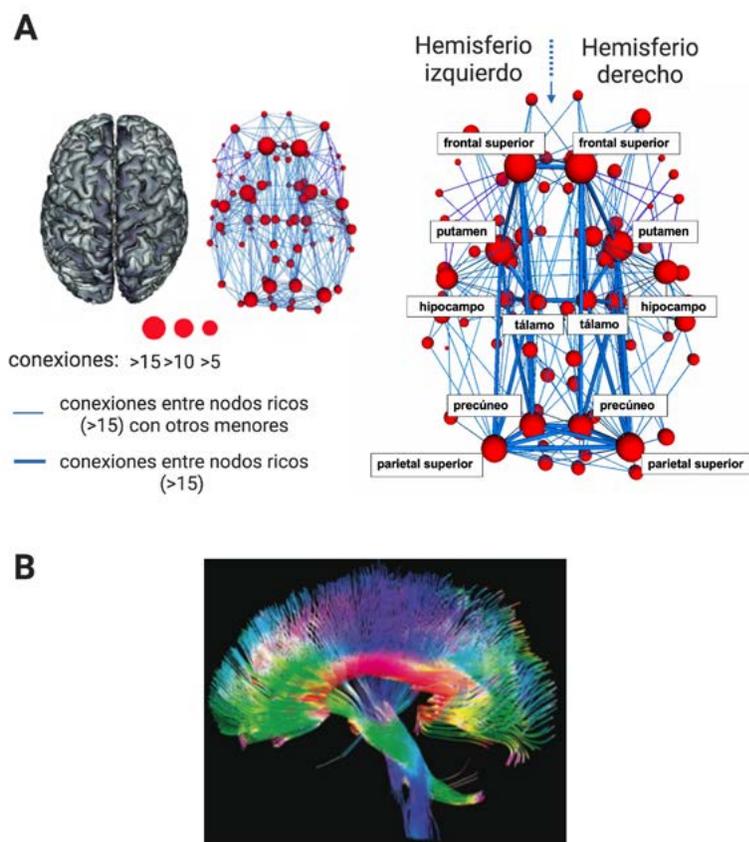


Figura 20.3. A. Representación de la conectividad estructural y funcional entre distintas zonas del cerebro y la integración sincrónica de la información aplicando el análisis de grafos. Los nodos (esferas rojas) representan neuronas y/o regiones cerebrales; los enlaces (líneas azules) corresponden a las conexiones estructurales y funcionales entre regiones cerebrales. La agregación de nodos y enlaces forma una matriz de correlación temporal. El conjunto de nodos interconectados forma un "cluster". Los módulos de alta conectividad, los "hubs", tienen una participación importante en el funcionamiento de las redes (imagen modificada de van den Heuvel, MP. y Sporns, O. J. Neurosci. 31(44):15775-15786, 2011). **B.** Los tractogramas son reconstrucciones tridimensionales hechas en computadora, de las imágenes obtenidas por resonancia magnética (Imagen obtenida de los estudios del [Proyecto del Conectoma Humano](#)).

La memoria se ha desarrollado notablemente en el cerebro humano. La memoria es fundamental en el quehacer diario y prácticamente en todas las actividades que lleva a cabo el cerebro. Lo que guarda la memoria permite organizar el día a día, pero también los co-

nocimientos necesarios para resolver problemas, sencillos o complejos, para aprender, para enseñar, para comprender, para tomar decisiones. La memoria se aloja principalmente en el hipocampo, una estructura ubicada en el lóbulo temporal (Fig. 20.4). Los procesos intelectuales jerárquicamente más complejos, el pensamiento abstracto, la toma de decisiones, se procesan en el lóbulo frontal, particularmente en la corteza (Fig. 20.4). Con esta capacidad de procesamiento y con la memoria almacenada, se puede evaluar el costo-beneficio de una decisión, desde las más sencillas como el tipo de transporte para desplazarnos hacia el trabajo, o las más complejas, con consecuencias de la mayor importancia para la vida del individuo: elegir una profesión, una pareja, un lugar dónde vivir, aceptar o rechazar el consumo de drogas, tener una actitud altruista. También a través de la conexión memoria-razonamiento se resuelven los retos, sencillos o complicados, grandes o pequeños, se controlan los impulsos, en fin, se define racionalmente el curso de la vida de una persona.

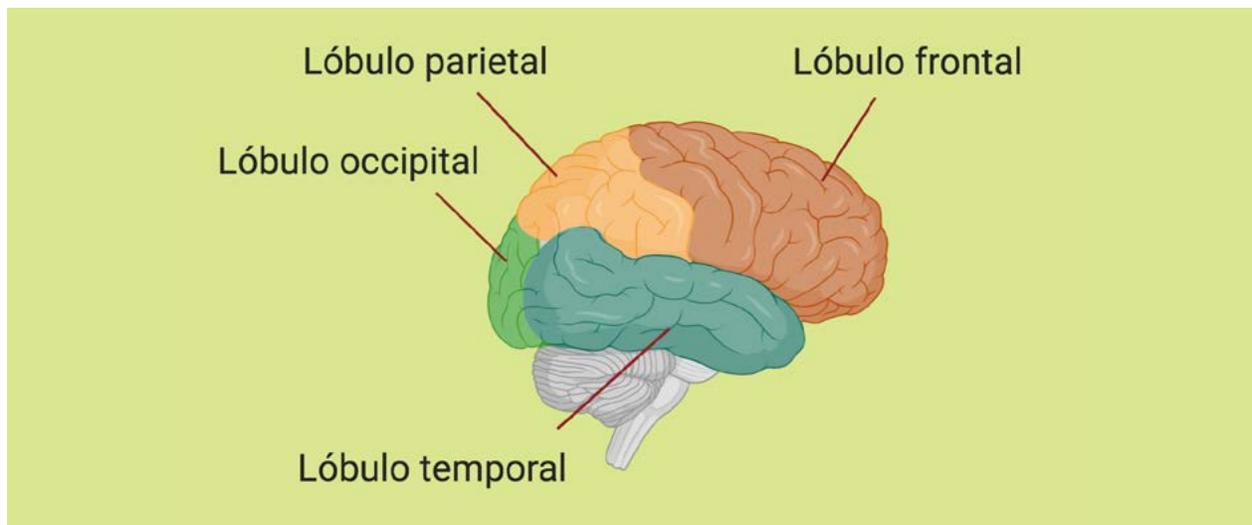


Figura 20.4. Los lóbulos en los que se subdivide la corteza cerebral. El nombre se refiere a los huesos del cráneo de los que están cercanos. De manera muy general se les atribuyen las siguientes funciones: Lóbulo occipital: procesa la información visual. Lóbulo parietal: integra y procesa la información sensorial, tacto, temperatura, presión y dolor, allí reside también el manejo de los números. Lóbulo temporal: procesamiento de audición y lenguaje, memoria (hipocampo), palabras, nombres, imágenes, caras, recuerdo consciente de hechos y sucesos en la vida del individuo. Lóbulo frontal: control del movimiento voluntario, actividades jerárquicamente superiores, pensamiento abstracto, planificación, coordinación, control y ejecución de conductas, toma de decisiones. El procesamiento y articulación del lenguaje reside predominantemente en el hemisferio izquierdo del lóbulo frontal.

Cuando el cerebro muere, el sistema nervioso vegetativo, una cadena de ganglios fuera del cráneo, puede seguir manteniendo funciones vitales como la respiración, el latido cardíaco y el funcionamiento del intestino, pudiendo prolongar la vida de un individuo aun cuando el cerebro ya no funcione. Sin embargo, en estas condiciones, la persona en su acepción de ente pensante, que puede sentir alegrías y tristeza, conectarse con los demás, disfrutar de la belleza, tomar decisiones, en una palabra, pensar, esa persona ya murió. Esto plantea el dilema

ético cada vez más frecuente en la sociedad moderna, de ofrecer al que fuera un individuo inteligente y a sus familiares, la opción de una muerte con la dignidad inherente a su condición humana.

La doctora [Herminia Pasantes](#) es investigadora emérita del Instituto de Fisiología Celular y del Sistema Nacional de Investigadores. Actualmente es una activa promotora del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Aplicaciones Interactivas para la Rehabilitación ([LANR](#)) y es una incansable divulgadora de la ciencia.

En nuestro Instituto, contamos con una amplia gama de investigadores que abordan distintos aspectos de la neurociencia cognitiva en salud y enfermedad, que tienen estrecha relación con el tema tratado en este capítulo. Así, puedes dirigirte a las páginas de los doctores [José Bargas](#), [Elvira Galarraga](#), [Federico Bermúdez](#), [Francisco Fernández de Miguel](#), [Luis Lemus](#), [Román Rossi](#) y [Bernardo Tovar](#).

Agradecimientos a los revisores de los siguientes capítulos:

- Capítulo 1: Dr. Diego González Halphen
- Capítulo 2: Dr. Jaime Mas Oliva
- Capítulo 3: Dr. Félix Recillas Targa
- Capítulo 4: Dra. Bertha González Pedrajo
- Capítulo 5: Dr. Julián Valdés
- Capítulo 6: Dr. Jesús Adolfo García Sáinz
- Capítulo 7: Dra. Marina Macías Silva
- Capítulo 8: Dra. María Soledad Funes Argüello
- Capítulo 9: Dra. Paula Liconá Limón
- Capítulo 11: Dra. Rosa Navarro González
- Capítulo 14: Dr. Arturo Hernández Cruz
- Capítulo 16: Dr. Raúl Aguilar Roblero

Créditos a las figuras incluidas en este libro

Las figuras de los capítulos 1, 3, 5, 7, 13 (Fig. 13.3), 14, 15, 16, 17, 18, 19 (Figuras 19.1-19.3) y 20 (Figuras 20.1, 20.2 y 20.4) fueron diseñadas con BioRender.com por Blanca A. Delgado Coello.

Capítulo 4: Blanca A. Delgado Coello y Miguel A. Díaz Guerrero (Figuras diseñadas o modificadas con BioRender.com).

Capítulo 9: Figuras diseñadas con BioRender.com por Eugenio Contreras Castillo.

Capítulo 13: Las figuras 13.2 y 13.4 fueron diseñadas con Biorender.com por Hugo A. Pérez Hernández.

Sepan más de Ciencia

Editado por Instituto de Fisiología Celular,
Universidad Nacional Autónoma de México
se terminó de editar el 30 de octubre de 2023.
Se utilizaron los tipos de la familia Raleway.

La edición estuvo a cargo de Blanca Alicia Delgado Coello.