

Morfofisiología

Tomo I



Morfofisiología

Tomo I



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2015

Morfofisiología I / Colectivo de autores. 2a. ed.--

La Habana: Ecimed, 2015.

T. 1 : 430 p, il., tab. (Ciencias básicas).

-

-

Biología Molecular/educación, Estructuras Embrionarias,
Biología Celular/educación, Histología /educación,
Sistema Musculoesquelético/anatomía & histología,
Embriología/educación, Integumento Común/anatomía &
histología, Libros de Texto

QS 504

Edición y emplane: Norma Collazo Silvarino

Diseño: DI. José Manuel Oubiña

Ilustraciones: Marcos Rubén Ramos Mesa

Primera edición, 2007

© Colectivo de autores, 2015

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2015

ISBN Obra completa: 978-959-212-968-9

ISBN Tomo I: 978-959-212-969-6

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, No. 654 entre D y E, El Vedado

La Habana, Cuba, CP 10400

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Teléfono: 836 1893

<http://www.ecimed.sld.cu/>

Dra. Mercedes Gámez Fonseca
Doctora en Ciencias, Profesora Titular

Dr. Andrés Dovale Borjas
Profesor Titular

Dra. Leticia Moreno Álvarez
Máster en Ciencias, Profesora Auxiliar

Dra. Giselle Puldón Seguí
Asistente

Dr. Rafael Jiménez García
Profesor e Investigador Auxiliar, Especialista de II
Grado en Embriología Humana y Pediatría,
Máster en Ciencias

Dra. Manuela Gilda Bernardo Fuentes
Profesor Auxiliar, Especialista de II Grado en Embrio-
logía Humana. Máster en Ciencias

Dra. Yainet Cruz Álvarez
Especialista de I Grado en Embriología.
Profesora Auxiliar

Dra. Zulema Adorna Carmenate
Profesora Auxiliar

Dr. Nelson Rubal Lorenzo
Asistente

Dra. Yoanka Otero Baña
Asistente

Dra. Yaignia Valdés Martínez
Asistente



Prólogo

En septiembre de 2009 se constituyó la Comisión Nacional de Carrera (CNC) para el perfeccionamiento del Plan de Estudio de Medicina en Cuba, la que elaboró el plan de estudios perfeccionado aprobado en julio de 2010. En el curso 2013-2014, esta comisión continúa su trabajo, en aras de la generación del plan de estudios D en esta carrera, labor que significaría un profundo análisis del desarrollo e implementación de la morfofisiología.

En esta concepción se concibe la estructuración de las Ciencias Básicas Biomédicas (CBB) a lo largo de la carrera con dos componentes: la disciplina Bases Biológicas de la Medicina (BBM) en los primeros semestres de la carrera y mediante la integración básico-clínica en las asignaturas de la Disciplina Principal Integradora (DPI), la Medicina General.

Si bien el conocido método flexneriano nos ha llevado exitosamente durante un siglo a la formación de médicos en todo el mundo, no es menos cierto que las tendencias modernas en la educación superior nos exigen en la actualidad la integración del conocimiento, la desaparición de asignaturas y ciclos y la búsqueda de la esencialidad en la formación de los recursos humanos en salud, a partir del concepto que los profesores orientan el conocimiento, siendo el alumno el principal responsable en apropiarse de estos, sobre todo mediante el estudio individual sistemático, y la utilización de la actividad práctica como principal motivación para cada día aprender más.

Este libro que hoy ponemos a disposición de todos los estudiantes de la carrera de Medicina, es el resultado del esfuerzo de un nutrido colectivo de profesores, muy destacados en cada una de las ciencias particulares que agrupa, y que durante muchos años han impartido cada una de las asignaturas que actualmente se tratan de integrar, buscando con ello mejorar un anterior intento, como parte de las aproximaciones sucesivas para lograr la mejor comprensión de las Ciencias Básicas Biomédicas, pilar fundamental de la actuación médica.

Este trabajo se resume en tres tomos: el primero agrupa las bases moleculares, celulares, tisulares y del desarrollo del organismo humano, seguidas del sistema osteomioarticular y tegumentario; luego, el segundo, da paso a importantes sistemas, como el nervioso y el endocrino; y, finalmente, el tercero reúne los conocimientos básicos sobre el funcionamiento de la sangre y el sistema cardiovascular, seguidos de los sistemas respiratorio, renal y digestivo. En cada momento se destaca por manifestar las intensas relaciones de cada uno de estos entre sí, y abordar otros complejos temas que se derivan de su conocimiento actual, siempre en constante desarrollo y actualización.

Reconocemos el notable esfuerzo de este colectivo de autores, los que han intentado de forma simple expresar las complejas fundamentaciones de una ciencia tan difícil, como es el conocimiento de las bases que constituyen al ser humano, por lo que esperamos que todos seamos capaces de apreciar la esencialidad de este conocimiento, sin el cual no sería posible luego comprender los cambios que generan la aparición de la enfermedad y la evolución hacia la ancianidad, como expresión de un proceso que siempre exige este conocimiento básico.

PROFESOR DR. JORGE GONZÁLEZ PÉREZ
RECTOR DE LA UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
PRESIDENTE DE LA COMISIÓN NACIONAL DE CARRERA DE MEDICINA DE CUBA



Prefacio

Este libro de texto surge como una necesidad del Plan de Estudio de la carrera de Medicina para impartir la asignatura Morfofisiología, la cual está concebida como la integración de las disciplinas de las Ciencias Básicas Biomédicas: Anatomía, Bioquímica, Embriología, Histología y Fisiología, en concordancia con las características estructurales y las funciones del cuerpo humano.

La obra ha sido concebida a partir de criterios científicos actualizados, sin olvidar la esencialidad del conocimiento y, como es lógico, tendrá que ser revisada sistemáticamente para mantener al estudiante informado sobre lo novedoso del desarrollo de estas ciencias. Uno de los objetivos que persigue consiste en que su estudio estimule a los estudiantes y los conduzca a profundizar en estas ciencias para alcanzar un adecuado nivel como profesionales de la salud, dignos de nuestros tiempos.

La sección I —“Bases moleculares, celulares, tisulares y del desarrollo”— se debe al esfuerzo de experimentados profesores de las Ciencias Básicas Biomédicas, integrantes del claustro del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, quienes se propusieron confeccionar un texto que integre los conocimientos de las disciplinas clásicas que son estudiadas en esta nueva asignatura con un enfoque morfofuncional en los niveles de organización de la materia, desde los niveles molecular, celular y tisular, hasta el nivel de organismo al estudiar los procesos del desarrollo humano. Esta sección está dividida en cinco capítulos: el capítulo 1 proporciona un enfoque general de la Morfofisiología y analiza el desarrollo antropológico y ontogenético del desarrollo humano. El capítulo 2 estudia las moléculas de la vida, como base fundamental para la comprensión de los demás niveles de organización de la materia. El capítulo 3 analiza la célula como la unidad básica de la vida, acorde con la teoría celular; y también se estudian los aspectos moleculares, morfológicos y funcionales de la célula. En el capítulo 4 se abordan los cuatro tejidos básicos, lo que abre el camino para otros elementos de esta obra que se estudiarán en la sección II de este tomo, y para el estudio del sistema nervioso, incluido en la sección III del tomo II de esta obra. Por último, el capítulo 5 introduce al estudiante en el estudio del nivel de organización de organismo, analizando el desarrollo embrionario prenatal y su extensión postnatal.

La sección II —“Sistemas osteomioarticular y tegumentario”— ha sido confeccionada por prestigiosos profesores del claustro del ICBP Victoria de Girón que son especialistas en Anatomía, Histología y Fisiología, quienes han dedicado tiempo y esfuerzo para brindar un texto comprensible, didáctico e integrado para abordar estos sistemas. Esta sección está dividida en cuatro capítulos: en el capítulo 6 se abordan los aspectos generales y la terminología adecuada, ya que se propone familiarizar al estudiante con estos aspectos. En el capítulo 7 se analiza el esqueleto axial y el apendicular, ambos

de relevancia y basados en los conocimientos básicos de las ciencias morfológicas Anatomía y Embriología. En el capítulo 8 se aborda el estudio de la musculatura corporal desde los aspectos anatómicos e histológicos, hasta el estudio del funcionamiento de los músculos, aspectos estos importantes en el movimiento del cuerpo y sus partes. En el capítulo 9 se analiza un sistema de relevante importancia, el sistema tegumentario; que aborda el estudio de la piel y sus anexos. La piel es asiento de incontables enfermedades que son estudiadas por la Dermatología, por lo que su estudio sentará las bases para la comprensión de estas enfermedades por el Médico General Básico.

Esperamos haber satisfecho todas sus expectativas.

LOS AUTORES



Contenido general

Tomo I

Sección I

- Capítulo 1. Introducción a la morfofisiología
- Capítulo 2. Moléculas de la vida
- Capítulo 3. La célula como unidad básica de la vida
- Capítulo 4. Tejidos básicos
- Capítulo 5. Desarrollo prenatal y su extensión posnatal

Sección II

- Capítulo 6. Introducción al estudio del cuerpo humano
- Capítulo 7. Esqueleto
- Capítulo 8. Miología
- Capítulo 9. Sistema tegumentario

Tomo II

Sección III

- Capítulo 10. Generalidades del sistema nervioso
- Capítulo 11. Aspectos morfológicos de la porción central del sistema nervioso
- Capítulo 12. Porción periférica del sistema nervioso
- Capítulo 13. Introducción al estudio de los sistemas sensoriales
- Capítulo 14. Sistema somatosensorial. Reflejos asociados
- Capítulo 15. Sistema visual
- Capítulo 16. Sistema auditivo
- Capítulo 17. Sentidos químicos
- Capítulo 18. Sistema motor somático
- Capítulo 19. Sistema motor visceral. Hipotálamo y sistema límbico
- Capítulo 20. Sistema nervioso autónomo
- Capítulo 21. Actividad nerviosa superior
- Capítulo 22. Meninges, líquido cefalorraquídeo, vascularización y barrera hematoencefálica

Sección IV

- Capítulo 23. Comunicación intercelular
- Capítulo 24. Sistema endocrino
- Capítulo 25. Estructura y mecanismo de acción de las hormonas
- Capítulo 26. Centro del control endocrino
- Capítulo 27. Metabolismo de los glúcidos
- Capítulo 28. Metabolismo de los lípidos
- Capítulo 29. Metabolismo de los aminoácidos

- Capítulo 30. Glándulas suprarrenales y sus hormonas
- Capítulo 31. Páncreas endocrino y sus hormonas
- Capítulo 32. Regulación y control hormonal del metabolismo
- Capítulo 33. Aparato reproductor masculino
- Capítulo 34. Aparato reproductor femenino
- Capítulo 35. Formación del aparato reproductor
- Capítulo 36. Embarazo, parto y lactancia
- Capítulo 37. Control hormonal de la reproducción
- Capítulo 38. Hormona del crecimiento
- Capítulo 39. Estructura y función de la tiroides
- Capítulo 40. Calcio en el crecimiento y desarrollo
- Capítulo 41. Control hormonal del crecimiento y desarrollo humanos

Tomo III

Sección V

- Capítulo 42. Sangre. Generalidades y tejido hematopoyético
- Capítulo 43. Glóbulos rojos. Hemoglobina y metabolismo del hierro
- Capítulo 44. Inmunidad innata. Leucocitos y defensa fagocitaria
- Capítulo 45. Inmunidad adaptativa: celular y humoral
- Capítulo 46. Hemostasia y coagulación de la sangre
- Capítulo 47. Grupos sanguíneos
- Capítulo 48. Generalidades del sistema cardiovascular. Desarrollo del corazón
- Capítulo 49. Estructura y función del corazón. Ciclo cardíaco
- Capítulo 50. Actividad eléctrica del corazón. Electrocardiograma
- Capítulo 51. Regulación de la contracción ventricular
- Capítulo 52. Circulación sistémica
- Capítulo 53. Vasos arteriales y venosos de la circulación sistémica
- Capítulo 54. Desarrollo del sistema vascular. Circulación fetal
- Capítulo 55. Microcirculación y drenaje linfático
- Capítulo 56. Regulación local y sistémica de la circulación
- Capítulo 57. Regulación de la presión arterial media. Regulación integral de la circulación
- Capítulo 58. Circuitos regionales: pulmonar, coronario y cerebral

Sección VI

- Capítulo 59. Generalidades del sistema respiratorio
- Capítulo 60. Porción conductora del sistema respiratorio
- Capítulo 61. Mecánica de la ventilación. Componentes estructurales
- Capítulo 62. Intercambio y transporte de gases. Estructuras implicadas
- Capítulo 63. Regulación de la respiración
- Capítulo 64. Introducción al sistema urinario
- Capítulo 65. Flujo sanguíneo renal y filtración glomerular
- Capítulo 66. Túbulo renal: estructura y función de sus distintas porciones
- Capítulo 67. Regulación de la osmolaridad, el K⁺ y otros iones
- Capítulo 68. Regulación de equilibrio ácido-base
- Capítulo 69. Vías urinarias. Micción
- Capítulo 70. Generalidades del sistema digestivo. Origen y desarrollo
- Capítulo 71. Morfofisiología de la boca, la faringe y el esófago
- Capítulo 72. Morfofisiología del estómago, intestino delgado y grueso
- Capítulo 73. Peritoneo. Cavidad abdominal. Glándulas anexas al tubo digestivo: hígado y páncreas

Sección I

Bases moleculares, celulares, tisulares y del desarrollo

Capítulo 1

Introducción a la morfofisiología/ 1

- El hombre desde un enfoque antropológico/ 3
- Origen del hombre/ 4
- Desarrollo ontogenético humano/ 7
 - Teorías del desarrollo del organismo/ 7
 - Desarrollo prenatal/ 7
 - Desarrollo posnatal/ 8
- Bibliografía/ 10

Capítulo 2

Moléculas de la vida/ 11

- Concepto de biomoléculas/ 13
 - Enlace covalente/ 13
 - Principales grupos funcionales/ 13
 - Agrupaciones atómicas derivadas/ 14
 - Multifuncionalidad/ 15
 - Polaridad del enlace covalente/ 15
 - Interacciones débiles/ 15
 - Isomería/ 16
- El agua/ 17
 - Ácidos y bases/ 18
- Principales biomoléculas simples y compuestas/ 20
 - Ácidos grasos/ 20
 - Monosacáridos/ 21
 - Nucleótidos/ 25
 - Aminoácidos/ 27
- Macromoléculas/ 30
 - Características generales de las macromoléculas/ 30
 - Proteínas/ 34
 - Polisacáridos/ 37
 - Ácidos nucleicos/ 39
- Biocatalizadores/ 43
 - Reacciones químicas/ 43
 - Catálisis y catalizadores/ 45
 - Clasificación y nomenclatura de las enzimas/ 46
 - Importancia de las enzimas en la clínica/ 49
 - Cinética enzimática/ 49
 - Vitaminas y cofactores enzimáticos/ 51
 - Regulación de la actividad de las enzimas/ 55
- Bibliografía/ 58

Capítulo 3

La célula como unidad básica de la vida/ 59

La célula: unidad anatómica y funcional de los seres vivo/ 59

Tipos de células/ 60

- Protoplasma/ 60
- Diferenciación celular/ 60
- Potencialidad/ 61
- Características generales de la célula eucariota/ 61

Métodos de estudio de la estructura de las células/ 62

- Observación microscópica/ 62
- Tipos de microscopios/ 63

Componentes celulares/ 67

- Sistemas de membranas/ 67
- Bicapa lipídica/ 67
- Proteínas de las membranas/ 72
- Glúcidos de membrana/ 73
- Modelo en mosaico fluido/ 73
- Funciones generales de las membranas/ 74
- Comunicación e interacción de las células/ 87

Citoesqueleto/ 88

- Microtúbulos y proteínas asociadas/ 89
- Microfilamentos/ 90
- Filamentos intermedios/ 90

Especializaciones de la superficie celular/ 91

- Zónulas ocluyentes/ 91
- Zónulas adherentes/ 91
- Desmosomas o mácula adherente/ 91
- Hemidesmosomas/ 92
- Invaginaciones/ 92
- Contactos focales/ 93
- Unión con hendidura (*gap junction*)/ 93
- Microvellosidades/ 93
- Cilios y flagelos/ 93

Citoplasma/ 94

- Organelos, orgánulos u organitos citoplasmáticos/ 94
- Inclusiones citoplasmáticas/ 100

Respiración celular/ 101

- Concepto de metabolismo/ 102
- Organización general del metabolismo/ 102
- Procesos metabólicos relacionados con la mitocondria/ 103
- Cadena respiratoria/ 107

Núcleo y ciclo celular/ 112

- Fases del ciclo celular/ 112

Flujo de la información genética/ 118

- Etapas G1 del ciclo celular/ 119
- Etapas del ciclo celular/ 134
- Etapas G2 del ciclo celular/ 138

División celular/ 140

- Mitosis/ 141
- Meiosis/ 143

Muerte celular/ 146

- Apoptosis/ 146
- Necrosis/ 148

Comunicación intercelular/ 148

- Principios generales de la comunicación intercelular/ 150
- Receptores y mecanismos de transducción/ 152
- Receptores intracelulares/ 155

Modelos celulares/ 157

- Modelo de célula secretora/ 158
- Modelo de célula absorptiva/ 160
- Modelo de célula fagocítica/ 160
- Modelo de célula contráctil/ 160
- Modelo de célula indiferenciada/ 160

Bibliografía/ 161

Capítulo 4

Tejidos básicos/ 163

Características generales de los tejidos básicos o primarios/ 163

Modelos de órganos/ 163

- Modelo de órgano cavitario/ 163
- Modelo de órgano macizo/ 164
- Modelo de sección corporal/ 165
- Generalidades de los tejidos/ 165
- Líquido tisular/ 169
- Tejidos básicos/ 170

Tejido conectivo/ 170

- Elementos constituyentes/ 171
- Células del tejido conectivo general/ 172
- Estudio de las articulaciones/ 189
- Correlación histofisiológica en el tejido óseo/ 191

Tejido epitelial/ 192

- Membranas epiteliales de cubierta y revestimiento/ 192

Tejido nervioso/ 203

- Neuronas/ 204
- Neuroglías/ 208
- Sinapsis/ 210

Tejido muscular/ 213

- Clasificación del tejido muscular/ 213
- El músculo como un órgano/ 218

Bibliografía/ 220

Capítulo 5

Desarrollo prenatal y su extensión posnatal/ 221

Genes/ 221

- Genes reguladores/ 221

Moléculas señales que guían el desarrollo/ 222

- Moléculas de activación/ 223
- Proteínas Hedgehog y Wingless/ 223
- Moléculas de adhesión celular/ 223
- Morfógenos/ 224
- Factores de transcripción/ 224

Mecanismos básicos del desarrollo/ 224

- Inducción/ 225
- Diferenciación celular/ 227
- Crecimiento/ 228
- Migración celular/ 229
- Apoptosis/ 230

Gametogénesis y fecundación/ 232

- Ovogénesis/ 232
- Espermatogénesis/ 235
- Generalidades de la diferenciación sexual/ 236
- Fecundación/ 237
- Infertilidad y esterilidad/ 239

Primera semana del desarrollo/ 240

- Regulación del proceso/ 240

Etapas embrionaria: segunda a octava semanas de desarrollo/ 242

- Regulación molecular durante la gastrulación/ 245
- Cuarta a octava semanas/ 246
- Resumen de las características principales de la etapa embrionaria/ 250

Etapas embrionaria: desarrollo de la placenta y los anexos embrionarios/ 252

- Etapas de formación/ 252
- Etapas lacunar y trabecular del sincitiotrofoblasto/ 252
- Etapas de madurez placentaria/ 253
- Funciones de la placenta/ 254
- Etapas de envejecimiento placentario/ 255
- Placenta a término/ 255

- Defectos de la placenta/ 255
- Impronta genómica/ 257
- Anexos embrionarios o membranas fetales/ 257
- Introducción al crecimiento y desarrollo humano/ 258
- Desarrollo de los mamíferos: ventanas y períodos críticos/ 259
- Hipótesis de Barker/ 259
- Características generales del período fetal/ 260
- Crecimiento fetal y sus determinantes/ 260
- Factores maternos/ 261
 - Factores fetales/ 261
 - Factores placentarios/ 261
- Maduración fetal/ 261
 - Respiratoria/ 261
 - Nerviosa/ 261
 - Renal/ 261
 - Neuroendocrina fetal/ 262
 - Digestiva/ 262
- Evaluación e importancia del crecimiento y desarrollo fetal/ 262
- Defectos congénitos y principios de la teratología/ 262
 - Defectos congénitos y sus implicaciones/ 262
 - Teratógenos/ 265
 - La teratología y sus principios/ 269
- Bibliografía/ 270

Sección II

Sistemas osteomioarticular y tegumentario

Capítulo 6

Introducción al estudio del cuerpo humano/ 275

- Posición del hombre en la naturaleza/ 275
- Terminología morfológica y su importancia/ 276
 - Regiones del cuerpo humano/ 276
 - Tipos constitucionales del cuerpo humano/ 277
 - Posición anatómica/ 277
 - Ejes y planos del cuerpo humano/ 278
 - Términos generales/ 279
 - Términos relacionados con los miembros/ 279
 - Anatomía de superficie/ 280
 - Principios de la anatomía radiológica/ 280
 - Orientaciones generales del examen radiográfico/ 281
 - Morfología aplicada/ 281
 - Concepto de sistema osteomioarticular/ 282
 - Unidad del sistema osteomioarticular/ 282
 - Partes del sistema osteomioarticular/ 282
 - Factores que influyen en el desarrollo del sistema osteomioarticular/ 282
 - Concepto de esqueleto/ 283
 - Osteología/ 283
- Artrología/ 288
 - Funciones de las articulaciones/ 288
 - Tipos de articulaciones. Filogenia/ 288
 - Desarrollo de las articulaciones en el humano/ 288
 - Clasificación de las articulaciones/ 289
 - Anatomía radiológica de las articulaciones/ 294
 - Orientaciones para el estudio de las articulaciones/ 295
- Biomecánica/ 295
 - Concepción filosófica del movimiento/ 295
 - Clases de movimientos articulares/ 296
- Bibliografía/ 298

Capítulo 7

Esqueleto/ 299

- Esqueleto axil/ 299
 - Esqueleto de la cabeza/ 299
 - Características regionales del esqueleto de la cabeza/ 299
 - Huesos del neurocráneo/ 300
 - Huesos del viscerocráneo/ 303
 - Articulaciones de la cabeza/ 305
 - Cráneo en conjunto/ 307
 - Esqueleto de cuello y tronco/ 311
- Esqueleto apendicular/ 322
 - Esqueleto de los miembros superiores/ 322
 - Esqueleto de los miembros inferiores/ 330
 - Generalidades del desarrollo del sistema esquelético/ 339
 - Desarrollo del esqueleto axil/ 342
 - Desarrollo del esqueleto apendicular/ 347
 - Maduración del sistema esquelético/ 349
 - Alteraciones del desarrollo/ 351
- Bibliografía/ 354

Capítulo 8

Miología/ 355

- Fisiología de la contracción muscular esquelética/ 355
 - Tejido muscular/ 355
 - Desarrollo del sistema muscular/ 357
 - Funciones del tejido muscular/ 357
 - Propiedades funcionales de los músculos/ 357
 - Músculo esquelético/ 358
- Músculos que se relacionan con el esqueleto axil/ 377
 - Músculos de la cabeza/ 377
 - Músculos del cuello/ 382
 - Músculos del tronco/ 385
- Músculos que se relacionan con el esqueleto apendicular/ 398
 - Características generales de los músculos relacionados con el esqueleto apendicular/ 398
 - Músculos del miembro superior/ 399
 - Músculos del miembro inferior/ 406
- Desarrollo embrionario del sistema muscular/ 414
 - Histogénesis del músculo/ 414
 - Desarrollo de los músculos que se relacionan con el esqueleto axil/ 415
 - Desarrollo de los músculos que se relacionan con el esqueleto apendicular/ 416
- Bibliografía/ 416

Capítulo 9

Sistema tegumentario/ 417

- Estructura histológica de la piel/ 417
 - Epidermis/ 417
 - Dermis/ 421
 - Implicaciones clínicas de la ausencia de melanina/ 423
- Faneras/ 424
 - Pelos/ 424
- Mucosas/ 428
- Origen embriológico de la piel/ 428
 - Epidermis/ 428
 - Dermis/ 429
 - Pelos/ 429
- Bibliografía/ 430

Sección I

Bases moleculares, celulares,
tisulares y del desarrollo



Introducción a la morfofisiología

Oladys Álvarez León, Bertha Valladares Suárez, Manuel Linares Cordero, Pedro Martínez Díaz

El desarrollo científico técnico acumulado por la humanidad ha incorporado grandes retos a la educación como función general de la sociedad y a las Ciencias de la Educación en particular, con el aumento del caudal del saber, la creación de nuevas especialidades científicas y disciplinas docentes.

En el siglo xx y lo transitado del xxi se han realizado esfuerzos encaminados al perfeccionamiento de la educación médica, acompañados en ocasiones de radicales cambios en los paradigmas que rigen el accionar de los profesionales de la salud. Hoy se manifiestan paralelamente dos grandes paradigmas: el biologicista y el médico-social; mientras que el primero centra su accionar en la asistencia médica al paciente y por ende en la cura de la enfermedad mediante el uso de la clínica, el segundo hace énfasis en la prevención de salud a través de su promoción utilizando como método la educación a la población. Esta actividad de perfeccionamiento refleja el interés de la sociedad por la adecuada formación de quienes tienen como función velar por uno de los bienes más valorados por el ser humano, la salud.

Según el doctor Fernández Sacaza, en una investigación realizada entre las décadas de 1960 y 1970 por el doctor Kerr White con la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME), del total del universo de la población, el 25 % se consideró sano, es decir, que 75 % se encontraba en riesgo de enfermarse; de este, 45 % poseía una morbilidad oculta, es decir, no sabía que estaba enfermo y otros eran enfermos ambulatorios; y de este, solo 0,2 % de los enfermos ingresaron en los hospitales, es decir, 2 de 1 000 personas.

Lo anterior demuestra la importancia del paradigma médico-social y la necesidad de formar médicos que realicen las acciones de salud en la comunidad en la que se encuentra el universo de la población, reduciendo así la posibilidad de ingreso del paciente. Para ello debe prepararse mayor cantidad de médicos y otros profesio-

nales de la salud, lo que implica también un cambio en las formas y métodos de esta preparación.

En el campo educativo, la mayoría de las facultades y escuelas de medicina, asociaciones nacionales e internacionales y colegios de profesionales del continente están debatiendo sobre cómo educar mejor a los futuros médicos para dar respuesta a los problemas de salud actuales; se critica fuertemente la rigidez del currículo, la falta de integración en las materias, el carácter poco activo de la enseñanza, el no óptimo desempeño de la función de la universidad para cumplir con sus tres funciones básicas: la docencia, la investigación y la extensión, entre muchos otros temas.

En un proyecto para el perfeccionamiento de los planes de estudio de medicina auspiciado por la Asociación Americana de Escuelas Médicas donde fueron consultadas importantes universidades como: Cornell University, Memorial University, Medical Collage of Georgia, South Carolina Medical University y George Washington University, se detectaron problemas que justifican cambios en el currículo en la formación del profesional de ciencias médicas, entre ellos:

- Exceso de materia en los dos primeros años, algunas de ellas no relevantes para el médico general integral.
- Omisión de materias que deben estar en el currículo.
- Poca relevancia para los estudiantes de las Ciencias Básicas en la práctica médica.
- Demasiada separación entre las Ciencias Básicas y las estancias en la clínica.
- El currículo es poco efectivo en la preparación de los estudiantes para los cambios ocurridos en la práctica médica.
- Los cursos de preclínica y clínica frecuentemente focalizados en contenidos más apropiados para un especialista que para un médico general.
- Necesidad de que los estudiantes incrementen experiencias clínicas tempranas.
- Resistencia al cambio hacia un currículo integrado éticamente.

En Cuba, la situación difiere radicalmente en relación con el resto de los países de Latinoamérica, porque se cuenta con un Sistema Nacional de Salud que ha logrado alcanzar indicadores del mismo nivel que el de los países más desarrollados del mundo. Por otra parte, su sistema de salud es un reflejo del desarrollo de la educación médica cubana. Ello hace que la incorporación y adecuación pertinente de las nuevas tendencias de la educación superior al sistema de educación médica sea el elemento de mayor prioridad, con un mayor alcance en los momentos actuales, cuando se llevan a cabo profundas transformaciones en todos los niveles del sistema educacional del país para lograr mayor accesibilidad, asequibilidad, masividad y equidad, con énfasis en la elevación de la calidad de la formación de nuestro principal capital, el humano.

Desde el denominado Informe Flexner de 1910 hasta la Segunda Declaración de Edimburgo de 1993, se ha podido asistir a las más diversas propuestas pedagógicas y debates entre las diferentes tendencias que defienden sus posiciones, muchas veces sin tener en cuenta evidencias que prueben su efectividad.

Sin embargo, en el Informe Flexner, existe un conjunto de recomendaciones, cuyo grado de implementación ha sido muy limitado:

- Debe alcanzarse la integración de las Ciencias Básicas y las Ciencias Clínicas.
- Debe estimularse el aprendizaje activo.
- Debe limitarse el aprendizaje de memoria mediante conferencias.
- Los estudiantes no deben aprender solamente hechos, sino desarrollar el pensamiento crítico y la habilidad de resolver problemas.
- Los educadores deben enfatizar que en los médicos, el aprendizaje es una tarea para toda la vida.

Las recomendaciones de Flexner dejaron claramente establecidas la importancia y necesidad de las Ciencias Básicas Biomédicas como parte del currículo de los estudios médicos. Desafortunadamente, también dieron origen a una perniciosa contraposición entre las Ciencias Básicas Biomédicas y las Ciencias Clínicas que llega hasta nuestros días, y en la actualidad aún se sigue en la búsqueda de las mejores formas y vías de la integración entre éstas, lo cual también propugnó.

Las tendencias contemporáneas de la educación médica superior proponen:

- Pertinencia social de toda construcción curricular.
- Integración docente-asistencial-investigativa.
- Formación integral equilibrada:
 - Científico-técnica.
 - Ético-humanista.
- Formación en los escenarios reales de los servicios.
- Enseñanza problémica.
- Educación permanente o para la vida.
- Papel de las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones.
- Mayor énfasis en el aprendizaje del alumno que en la enseñanza del profesor.
- Fomento de las actividades de carácter grupal.
- Política de formación de formadores.
- Salidas intermedias en las carreras.

- Sustituir los planes de estudio por asignaturas por planes integrados.

Predomina hoy en la enseñanza de las Ciencias Médicas la coordinación entre las distintas disciplinas que la componen, asumiendo cada una de ellas el abordaje del ser humano desde su objeto de estudio particular, de manera fragmentado, siendo casi exclusivamente el estudiante el que integra los contenidos. El estudio del hombre de esta manera lleva implícito una sobrecarga intelectual del estudiante, un tiempo muy limitado para dedicarle a su aprendizaje, la utilización de una base material de estudio extremadamente amplia y de recursos humanos también excesivos para su formación.

Una de las vías que le permite enfrentar estos retos a la educación, sobre todo a la educación médica, es la enseñanza integrada, convirtiéndose esta en una necesidad histórica. En este tipo de enseñanza se agrupan los contenidos fundamentales de varias disciplinas, que se interrelacionan y pierden su individualidad para formar una nueva unidad de síntesis transdisciplinaria con mayor grado de generalización.

Existen antecedentes en nuestro país en la enseñanza integrada de las ciencias básicas biomédicas, por ejemplo:

- Plan de estudio integrado para la formación de médicos en Cuba en el año 1969, abandonado posteriormente.
- Morfofisiología en los planes de estudio de Licenciatura en Enfermería y Tecnología de la Salud, Ciencias Morfológicas en la carrera de Estomatología desde 1988 y en maestrías en el extranjero desarrolladas por profesores cubanos.

Según estas experiencias, la integración permite:

- Facilitar a los estudiantes la generalización, sistematización e integración de los conocimientos, al abordar el estudio de las estructuras y funciones del organismo humano de una forma general e integral, en sus aspectos microscópicos, macroscópicos y del desarrollo, y tratar los temas en el momento más adecuado, sin desfasar su contenido, manteniendo el orden lógico de la asignatura.
- Reducir el tiempo total de docencia y disminuir la tendencia al enciclopedismo, al eliminar repeticiones y detalles innecesarios, lográndose establecer las esencialidades en cada asignatura teniendo en cuenta el perfil de salida del profesional que es el de médico general integral básico.
- Desarrollar y controlar el proceso docente por un solo profesor, con un cuerpo de conocimientos ya integrados, facilitando el trabajo educativo sistemático con cada alumno.
- La coordinación e integración de los contenidos de enseñanza con otras disciplinas docentes.
- Dedicar mayor tiempo de estudio a menor cantidad de asignaturas.
- Racionalizar recursos humanos y materiales.
- Desarrollar investigaciones con un carácter más integral.

Las recomendaciones realizadas por Flexner y la necesidad de integrar las Ciencias Básicas Biomédicas

como tendencia en la educación médica superior y de la formación ampliada de médicos para Latinoamérica y el mundo, son las causas motivadoras para la enseñanza de las ciencias básicas biomédicas integradas en la disciplina de Morfofisiología, favoreciendo la integración con la clínica, un aprendizaje activo e independiente y la habilidad en la solución de problemas desde los primeros años, para así contribuir a formar un profesional de la salud integral con calidad, optimizando recursos para desempeñarse en la atención primaria de salud.

La definición de disciplina científica o especialidad no es equivalente a la de disciplina docente o asignatura; esta última no puede estar constituida sobre el principio de la totalidad de la ciencia, sino que toma de la primera, siguiendo una lógica docente, los contenidos y métodos que son apropiados para transmitir sus bases esenciales, necesarias y suficientes, de manera que garantice su asimilación por parte del estudiantado.

La disciplina Morfofisiología para la carrera de Medicina no es una ciencia sino un arreglo didáctico, es una disciplina docente que posee como objeto el estudio del ser humano teniendo como base la integración de las ciencias básicas biomédicas en función de la actuación del médico general integral básico en el proceso salud-enfermedad. El criterio de estructuración de la nueva disciplina se basa en los niveles de organización de la materia, por lo que después de hacer una presentación general del individuo como unidad biopsicosocial, la disciplina avanza por los contenidos de nivel molecular, celular, tisular, de órganos y sistemas. Está integrada por cuatro asignaturas: Morfofisiología I, II, III y IV.

La Morfofisiología I está ubicada en el primer semestre de la carrera e integra los contenidos esenciales de las ciencias básicas biomédicas: Biología Celular y Molecular, Histología I y Embriología I, requeridos para la comprensión del ser humano en su complejidad, a partir de la interpretación funcional de las estructuras en los niveles de organización molecular, celular y tisular.

La Morfofisiología II se ubica también en el primer semestre del plan de estudio, donde se abordan los contenidos correspondientes al desarrollo y las características morfofisiológicas del cuerpo humano a nivel orgánicos y sistemas, específicamente el sistema osteomioarticular y el sistema tegumentario. Integra los contenidos esenciales de asignaturas independientes como Anatomía I, Fisiología II, Histología III y Embriología I.

La Morfofisiología III es impartida en el segundo semestre y aborda los contenidos relativos a los sistemas nervioso, endocrino y reproductor e integra contenidos de Anatomía II, Fisiología I, Histología II, Embriología II y Metabolismo Intermediario y su Regulación.

Por último, la Morfofisiología IV cierra el ciclo de las ciencias básicas biomédicas en el tercer semestre e incorpora los restantes sistemas del organismo humano: cardiovascular, hemolinfopoyético, digestivo, respiratorio y renal, e integra los contenidos de Anatomía III, Histología III, Embriología II, Fisiología II y algunos contenidos de Metabolismo intermediario y su regulación.

La confección de este material tiene como finalidad proporcionar un texto básico apropiado a la disciplina Morfofisiología para la carrera de Medicina, estructurado

sobre la base de las esencialidades de las disciplinas que la integran, su pertinencia, teniendo los contenidos fisiológicos como rectores del ciclo básico y siguiendo el orden lógico del programa de estudio que lo sustenta.

El hombre desde un enfoque antropológico

El ser humano contemporáneo es el producto de un largo período de cambios y transformaciones en concordancia con los cambios ambientales. En la naturaleza, producto del desarrollo singular que ha alcanzado nuestra especie, el hombre ocupa un lugar preponderante debido al desarrollo de su intelecto, a su capacidad de trabajar y esto conlleva la de transformar las condiciones ambientales; por eso se dice que el ser humano es un organismo peculiar: individuo biosicosocial, ya que desarrolla su vida en interacción con el ambiente natural, con una estructura social determinada acorde al desarrollo histórico de la humanidad.

El ser humano es un vertebrado, mamífero, placentario que pertenece al orden de los primates; nuestra especie se denomina homo sapiens. Esto dicho así rápidamente necesitó de años de reflexiones de los científicos de distintas épocas, que acorde a su orientación filosófica y al desarrollo de la ciencia en general interpretaban el asunto de disímiles formas.

El organismo humano constituye un todo único; la integridad del organismo, es decir, su asociación o integración esta asegurada por:

- La asociación estructural de todas las partes del mismo (célula, tejidos, órganos, líquidos, etc.).
- La unión entre todas las partes del organismo, con ayuda de los líquidos circulantes y con la integración del sistema nervioso.

De esta suerte, el organismo como un todo es algo más que una simple suma de sus partes. Este algo más es una nueva cualidad surgida gracias a la acción recíproca de las partes en el proceso de ontogénesis y filogénesis en interacción con el medio ambiente.

Siempre y en todas partes, la vida se compone de la interacción de dos factores: una individualidad organizada como organismo, que sufre variaciones bajo las influencias externas. El organismo humano se haya indisolublemente ligado a las condiciones ambientales, tanto del ambiente físico como del ambiente social; esta unidad del organismo y del medio exterior constituye la base evolutiva del proceso, donde se observa la variabilidad de estructuras de los organismos, como expresión morfológica de su adaptación a los cambios en las condiciones de existencia. La adaptación está condicionada tanto por la influencia del medio en el que tiene lugar dicha adaptación, como por la propiedad hereditaria y de otra clase del organismo en evolución.

Para el hombre, además del medio biológico tiene importancia decisiva el medio social: en el proceso Salud-Enfermedad del hombre no podemos olvidar las interacciones sociales, su desempeño social como factores a veces determinantes o desencadenantes de las

enfermedades. La condición fundamental de existencia del hombre es el trabajo. La actividad laboral es el factor más importante en relación con el medio ambiente, por su fuerza transformadora. Por supuesto que también influyen en el organismo humano las demás condiciones de existencia, tales como el lugar geográfico, la alimentación, la vivienda, que se correlacionan directamente con el medio social.

La antropología es la ciencia que estudia al hombre en su devenir histórico, biológico y social; busca las generalidades del cuerpo humano para encontrar las diferencias de género, etáreas, etnias o de grupos sociales.

El origen del hombre y el esclarecimiento de su lugar en la naturaleza es objeto de controversia desde la antigüedad hasta nuestros días; fundamentalmente se podría resumir como la diatriba entre los evolucionistas y los no evolucionistas.

Aristóteles (384-322 a.n.e), primer gran biólogo de la historia, creía que a todos los seres vivos se les podía distribuir en un orden jerárquico; esto se conoció como escala natural donde los seres más simples se situaban en los peldaños inferiores y la humanidad en la cúspide.

Carlos Linneo (1707-1778) desarrolló el sistema actual de nomenclatura para las especies biológicas; nunca modificó su opinión de que todas las especies que existían fueron creadas por Dios y permanecieron inmutables desde entonces.

G. L. Buffon (1707-1788) sugirió que las especies podrían experimentar cambios en el tiempo, intentando explicar la variedad de criaturas del mundo moderno.

Se sabe bien que Darwin fue fundador de la teoría de la evolución. La teoría evolucionista se sustentó en gran medida en los hallazgos biológicos que fechaban la edad de la tierra y el registro fósil planteaba que la tierra era mucho más antigua y había organismos que ya habían desaparecido.

Darwin definió que la esencialidad en estos asuntos eran las variaciones. El planteaba que las variaciones entre individuos eran la materia prima real del proceso evolutivo, sostenía que las especies surgen cuando las diferencias entre individuos de un grupo se convierten poco a poco en diferencias entre grupos y los grupos se separan en el espacio y en el tiempo. La teoría darwiniana dice que las variaciones que ocurren en las poblaciones son encausadas o direccionadas por la selección natural a lo largo de una serie de generaciones. Toda variación que confiera a un animal una ventaja por pequeña que sea hace que ese animal tenga mayor probabilidad de dejar una descendencia viable.

La aceptación de la teoría darwiniana revolucionó la ciencia de la biología en general y en particular la biología humana y nuestra manera de pensar acerca de nosotros mismos. Lógicamente con el desarrollo de la ciencia y las nuevas tecnologías existen más pruebas que fortalecen la teoría evolucionista, ya que con el desarrollo de la genética se han esclarecido los mecanismos que explican y que sustentan las teorías evolucionistas.

La interpretación de las teorías evolucionistas se sustenta en la interpretación materialista dialéctica del mundo y del universo. Entender que la vida está irremediablemente asociada a cambios en espacio y tiempo que generan desarrollo, es el sustento del origen de las especies, incluyendo al homo sapiens, nuestra especie.

La explicación de la evolución radica en los mecanismos biológicos que la definen: las fuentes de variación, como las mutaciones, el intercambio genético, las migraciones y la deriva genética, y la selección natural como la fuerza evolutiva que encausa dichas variaciones, entendiéndose como la supervivencia del individuo y de sus descendientes por ser los más adaptados al medio ambiente.

Origen del hombre

Anteriormente se ha hecho referencia al lugar del hombre en la naturaleza. Partiendo de las ideas evolucionistas y de los mecanismos que las explican ¿dónde comienza la historia de la evolución humana? Se podría empezar con una combinación fortuita de sustancias químicas en algún mar cálido del período precámbrico, incluso con la formación de un planeta a 150 millones de kilómetros de una estrella. También pudo haber comenzado más de 4 500 millones de años más tarde, cuando una pequeña tribu de homínidos descubrió que podía usar un palo para excavar o pulir el borde plano de una piedra. De todas maneras es una historia muy larga, aún para los humanos. Se puede empezar hace unos 200 millones de años atrás, al inicio de la era mesozoica, más o menos en la época de los primeros dinosaurios, en que aparecieron los primeros mamíferos a partir de un tronco de reptiles primitivos. La información es muy escasa, solo existen evidencias esporádicas que hablan de estos primeros mamíferos como del tamaño de un ratón. Es probable que estos primeros mamíferos fuesen nocturnos por el tamaño de las órbitas. Desaparecen los grandes reptiles, incluyendo a los dinosaurios, constituyéndose en uno de los grandes misterios de la biología. Según los geólogos, los cambios de temperatura los hicieron desaparecer para siempre y hace unos 65 millones de años empezó la propagación explosiva de los mamíferos.

Los seres humanos son mamíferos placentarios y primates; su evolución comienza cuando un grupo de pequeños mamíferos inician la vida arbórea: salvo contadas excepciones los primates tienen 5 dígitos, de los cuales el pulgar es divergente y puede ser opuesto al dedo índice; esto acrecienta la capacidad para la aprehensión y la destreza. Entre los primates hay una tendencia evolutiva hacia una capacidad de manipulación muy afinada que culmina en el ser humano.

Otros resultados del traslado a los árboles son la gran importancia que adquirió la agudeza visual y el énfasis decreciente en el papel de la olfacción. Este desplazamiento del olfato a la visión acarreó consecuencias anatómicas. Otra tendencia principal en la evolución de los primates se orienta hacia el creciente cuidado de la prole o descendencia. Los mamíferos amamantan a sus crías y tienen relaciones materno-infantiles más intensas y prolongadas con largos periodos de dependencia y aprendizaje. Otra adaptación a la vida arbórea es la postura erecta. Hasta los primates cuadrúpedos como los monos se sientan erguidos; esto cambia la orientación de la cabeza entre otras cosas. La postura vertical fue una preadaptación para la estancia erecta de los seres humanos modernos.

Existen numerosas codificaciones del árbol genealógico del hombre en dependencia de la clasificación de los restos fósiles, con relación al tiempo en que vivió y a la interpretación y recreación de las características morfofisiológicas de esos restos fósiles, que generalmente son fragmentos

La mayoría de los científicos coinciden que existieron una serie de grupos de homínidos (la mayoría de los fósiles han sido encontrados en África) que con el decursar del tiempo y en relación con el ambiente, fueron sufriendo una serie de transformaciones de las cuales podemos destacar las que tienen que ver con la postura erecta y el bipedalismo; aumento de la capacidad craneana, es decir de la masa encefálica, con un decrecimiento del viscerocráneo a expensas del crecimiento del neurocráneo, cambios que convirtieron a la mano en órgano de trabajo e hicieron posible que este primate que se desarrolló en esta época remota evolucionara por los mecanismos que ya mencionamos y se convirtiera en un homo sapiens, es decir, un hombre que vive en colectividad, que trabaja, que cría animales, que domina el fuego, que se comunica y que posteriormente fue capaz de dejar plasmado en sus pinturas rupestres la cotidianidad de su vida.

Existen numerosas teorías que explican el proceso de hominización:

1. Monocentristas. Un solo centro geográfico de origen del hombre en África.
2. Policentristas. Dos centros geográficos de hominización: África y Asia.

Generalmente estas diferencias se deben a la interpretación de los diferentes hallazgos de fósiles en las distintas regiones. De estos fósiles los más conocidos son los pertenecientes al grupo de los *Australopithecus*, que fueron encontrados en África del Sur (Figs. 1.1 y 1.2).



Fig. 1.1. Fósiles de los *Australopithecus*.



Fig. 1.2. Reconstrucción a partir de restos óseos del grupo de los *Australopithecus*.

Muy relacionado con el origen del hombre está la problemática del origen de las razas. Se entiende como razas grupos de la misma especie, variedades, que presentan características fenotípicas diferentes. La mayoría de los científicos hablan de las diferencias raciales como diferencias adaptativas a disímiles diferencias geográficas que no están asociadas a diferencias de otro rango como se interpreta en la ideología racista.

La biodiversidad humana, o sea las variaciones en cuanto a la estatura, el peso, el color de la piel, la distribución del vello corporal, la armonía y la proporcionalidad corporal, entre otros, constituyen una gama casi continua de manifestaciones adaptativas que están asociadas y originadas en el proceso de hominización (Figs. 1.3 y 1.4).



Fig. 1.3. Personas maquilladas como hombres primitivos.



Fig. 1.4. Diferentes culturas que habitan el planeta.

Desarrollo ontogenético humano

Desde la antigüedad el origen del hombre ha sido motivo de discusión entre el idealismo y el materialismo. El materialismo basándose en la ciencia, explica el origen del hombre como resultado de una larga evolución a partir de un grupo de homínidos ancestrales, en cuya formación influyeron factores genéticos y ambientales.

Teorías del desarrollo del organismo

En el transcurso de la historia se ha tratado de explicar el desarrollo individual del organismo u ontogenia mediante dos enfoques diferentes representados por las teorías de la preformación y la epigénesis. La teoría de la preformación parte de posiciones creacionistas, planteando que el futuro organismo ya se encontraba preformado pero en miniatura dentro de las células sexuales. La teoría epigenética tiene una concepción evolucionista, explicando que el organismo se desarrolla mediante un proceso continuo en el que se forman paulatinamente nuevas estructuras; esta teoría se complementa al considerar los componentes genéticos y el intercambio con el medio circundante como factores influyentes en este proceso, que pueden provocar cambios importantes en el nuevo ser.

Otra teoría que trata de explicar el origen del organismo es la de la recapitulación, que considera que en el desarrollo individual del organismo, principalmente durante la etapa embrionaria, se repiten etapas fundamentales del desarrollo de las especies inferiores.

El materialismo dialéctico explica que en la naturaleza todo cambia y se desarrolla de acuerdo con determinadas leyes o regularidades. Esto se confirma en el desarrollo del organismo, el cual está sujeto a constantes transformaciones en su mecanismo de adaptación al medio donde vive.

La ontogenia estudia el desarrollo del hombre y durante este se repiten momentos de otras especies del Phylum cordados, por lo que se dice que la ontogenia repite la filogenia. La ontogenia humana comienza con la formación de una única célula, el cigoto; que dará origen a un individuo. Tiene dos etapas: la prenatal o intrauterina y la postnatal o extrauterina, separadas por el momento del nacimiento. Cada una de ellas consta de subetapas que tienen a su vez características peculiares.

En la ontogenia humana se destacan los procesos de crecimiento y desarrollo los cuales representan formas específicas del movimiento biológico. ¿Qué es el desarrollo biológico?: son los cambios o transformaciones estructurales y funcionales que transcurren en el tiempo y el espacio. Estos cambios están modulados por factores biológicos, psicológicos y sociales, característicos de la especie.

Dentro de los factores biológicos están la dotación genética propia de cada individuo, la influencia intrauterina de teratógenos, por ejemplo el mercurio o el alcohol, la exposición a sustancias peligrosas y la maduración física y neurológica; esta última empuja al niño hacia delante y establece los límites inferiores para la aparición de la

mayor parte de las habilidades. Otra característica biológica es el temperamento, que se refiere al estilo característico de respuesta del niño, el cual puede considerarse intrínseco de cada persona y relativamente resistente a la modificación por los padres.

Las influencias psicológicas tienen un papel importante en los actuales modelos del desarrollo; aunque se reconoce la influencia de rasgos innatos, la influencia del ambiente de aprendizaje tiene gran connotación. En el primer año de vida se establece la denominada confianza básica, que es la relación del niño con sus padres, lo cual es determinante para el desarrollo futuro. A los factores sociales también se les atribuyen importancia, ya que las familias funcionan como sistemas. Los impactos de la fuerza de este último sobre el individuo pueden ser sutiles pero patentes. La familia está incluida dentro de otros sistemas como son la totalidad del grupo familiar, la subcultura y la sociedad.

Los responsables directos del desarrollo son los mecanismos básicos del desarrollo, que son actividades celulares y moleculares que tienen su expresión en las células lo cual es imprescindible en la formación de tejidos. Los mecanismos básicos del desarrollo son: la inducción, la diferenciación, el crecimiento, la migración y la muerte celular programada o apoptosis; estos mecanismos se estudiarán posteriormente con detalle ya que están presentes desde el inicio del desarrollo humano. Todos están regulados genéticamente y existen inductores e inhibidores para cada uno de ellos. Su perturbación por alguna causa implicará una alteración del desarrollo normal.

Desarrollo prenatal

La etapa prenatal del desarrollo comienza con la formación del cigoto después de la fecundación y termina en el momento del nacimiento, alrededor de la 40 a 42 semanas de la gestación. Es la etapa más corta de la vida pero contradictoriamente donde ocurren el mayor número de rápidas transformaciones decisivas para la vida futura. La longitud aumenta unas 5 000 veces y el peso más de 1 000 millones de veces. Durante los 20 años siguientes al nacimiento, la longitud aumenta unas 3,5 veces y el peso 20 veces. Por una simple deducción es posible darse cuenta de la razón de la afirmación subrayada anteriormente. Se describen tres subetapas dentro de esta: prembionaria (primera semana), embrionaria (segunda a octava semanas) y fetal (novena semana al nacimiento) (Tabla 1.1).

Principales características de la etapa prenatal

Primera semana del desarrollo

Comienza con la formación del cigoto y termina alrededor del séptimo día, con el inicio de la implantación del blastocisto. El cigoto permanece libre dentro de la trompa de Falopio y en su tránsito hacia el cuerpo del útero se transforma: ocurre la segmentación o clivaje, se

forma la mórula y por último el blastocisto que es el que llega al cuerpo del útero y se implanta. La implantación es un proceso complejo y en este momento aun no se puede hablar de embarazo. En esta etapa se expresan los mecanismos del desarrollo en menor proporción que en las etapas que siguen. La acción de un agente externo en este momento puede provocar la muerte y la presencia de algún defecto genético es causa con frecuencia de la pérdida del producto de la concepción, quizás como un mecanismo de selección natural.

Etapas embrionaria

Comienza en la segunda semana y termina en la octava semana del desarrollo. Durante esta etapa están presentes todos los mecanismos del desarrollo, los cuales determinan los cambios. Se desarrolla el embrión, que en la octava semana ya tiene un aspecto humano. El sistema que primeramente se diferencia es el cardiovascular, por las crecientes necesidades embrionarias y en segundo lugar el nervioso. Se forma la placenta y los anexos embrionarios; la placenta tiene numerosas funciones, principalmente la de intercambio; el cordón umbilical une a la placenta con el embrio-feto y en su interior hay vasos que transportan sangre en ambos sentidos. Se considera la etapa más crítica del desarrollo porque la alteración de los mecanismos por agentes externos provocará malformaciones congénitas, por lo que es la etapa de mayor susceptibilidad y vulnerabilidad.

Etapas fetal

Comienza en la novena semana hasta el momento del nacimiento. Se caracteriza por la maduración orgánica y el crecimiento fetal. Se divide para la práctica médica en tres trimestres que tienen características crecientes de desarrollo aunque existen diferentes criterios de clasificación. En el segundo trimestre, alrededor de las 20 semanas el feto pesa 500 g y a partir de entonces crece lineal y rápidamente. En las siguientes seis semanas el peso se duplica. Cuando comienza el tercer trimestre a las 28 semanas alcanza un peso mayor de 1 000 g, en las siguientes 6 semanas vuelve a duplicar su peso, a las 34 semanas rebasa los 2 000 g; a las 38 semanas alcanza los 3 000g; en este momento se considera que está a término. A partir de entonces el crecimiento es más lento por la disminución de la función placentaria. Alrededor de las 40 semanas el peso es de 3 300g aproximadamente.

Durante el desarrollo fetal existen determinantes maternos, placentarios y propios del feto que determinan su normal desarrollo si estos también son normales. Están presentes también los mecanismos del desarrollo pero de forma más moderada, por lo que las alteraciones en esta etapa tendrán connotaciones diferentes a la etapa embrionaria. Maduran todos los órganos y sistemas de la economía hasta determinados límites. Tienen particular importancia la madurez respiratoria, renal y nerviosa, para la adaptación independiente al medio externo, al cesar la actividad placentaria.

Hay cuestiones de discusión ética importantes en el sentido de que si el paciente puede considerarse ya desde la etapa embrionaria.

Desarrollo posnatal

Comienza con el nacimiento y termina con la muerte, aunque todos los individuos por diferentes causas no complementan todas las etapas, su duración varía entre individuos. Es importante señalar que con el nacimiento continúa el desarrollo de todos los sistemas con menor o mayor extensión durante la vida postnatal, por ejemplo los sistemas nervioso, respiratorio y urogenital, entre otros.

Durante los 20 años siguientes al nacimiento, la longitud aumenta unas 3,5 veces y el peso 20 veces como ya se ha mencionado. El desarrollo humano es exponencial hasta la edad adulta, después tiene una etapa estable de meseta, para finalmente comenzar a declinar. Durante toda la vida, desde el mismo nacimiento comienza el proceso de envejecimiento, que primero es discreto e imperceptible, comienza a manifestarse durante la adultez y es característico durante la vejez y senectud. En estas etapas se comienzan a perder capacidades físicas y mentales hasta la muerte.

La etapa posnatal se caracteriza por numerosas subetapas que se describirán de forma general, ya que serán objeto de estudio en otras disciplinas médicas del área clínica (Tabla 1.1):

- Período neonatal. Abarca el primer mes después del nacimiento. Con el nacimiento se producen cambios funcionales importantes como el inicio de la respiración pulmonar, se redistribuye la circulación, se inicia la circulación pulmonar, comienza la alimentación oral. El cuerpo del recién nacido se diferencia extraordinariamente del adulto por su forma y dimensiones.
- Lactancia. Se extiende hasta el primer año de vida. El crecimiento es rápido, ocurre maduración que hace adquirir competencia, se inicia la dentición temporal, hay reorganización psicológica.
- Transicional. Abarca el segundo año de vida. En esta etapa disminuye la velocidad de crecimiento, disminuye el apetito, se inicia la marcha sin ayuda, hay desaceleración del crecimiento cefálico, desarrollo del lenguaje.
- Prescolar. Desde 2 hasta 5 años. En esta etapa hay desaceleración del crecimiento somático y cefálico, disminuye la necesidad de sueño, hay mayor desarrollo del lenguaje, se termina la dentición temporal.
- Escolar. Desde 5 hasta 12 años. Hay poco aumento del peso y la talla por año, disminuye la velocidad del crecimiento cefálico, se pierde la dentición temporal y ocurre la definitiva, aumenta la capacidad de desarrollar patrones complejos.
- Adolescencia. Se extiende hasta los 20 años. En esta etapa ocurren cambios rápidos de tamaño, forma y fisiología corporales y también psicosociales, disminuye la inhibición hipotalámica lo que define el comienzo de la pubertad por la liberación de gonadotropinas y con ello aparecen los caracteres sexuales secundarios, hay cambios en la composición corporal, hay un crecimiento veloz, hay egocentrismo, aparece el impulso sexual, se forman parejas. Al final de la pubertad hay desaceleración del crecimiento, se establece independencia práctica, se toman decisiones sobre el futuro, se establecen relaciones estables, se alcanza la madurez sexual.

— Adulthood. The body reaches its final height before the age of 30 and then continues to develop slowly. From this stage, the process of aging becomes faster and more apparent, although it began at the start of development. The aging process is related to the pathogenesis of numerous diseases.

Existen varias teorías o hipótesis biológicas que tratan de explicar el proceso de envejecimiento. Se considera que puede deberse a diferentes causas y según los factores que se consideren como determinantes se clasifican en:

1. Teorías del envejecimiento primario: son aquellas que consideran determinantes los factores genéticos o hereditarios; la información contenida en los genes decide el envejecimiento. Dentro de estas teorías se encuentran el envejecimiento programado o teoría genética general: defiende la existencia de un plan genético para la duración de la vida, o sea, la edad depende de la información contenida en el ADN.
2. Teoría del envejecimiento endógeno de las células: dentro de ella hay las que plantean que los radicales libres superoxidados en exceso causan trastornos de la función inmune y en la llegada de estímulos adecuados al núcleo de las células, que el envejeci-

miento es consecuencia de errores en algún punto entre el ADN y la proteína final, y otras.

3. Teorías del envejecimiento secundario: argumentan que alteraciones patológicas y degenerativas son la causa de los cambios celulares, debido a la pobre oxigenación, la deficiente nutrición y la infiltración química, que causan muerte celular y por ende envejecimiento. Dentro de estas se encuentran:
 - a. Teoría del desgaste: explica el envejecimiento como consecuencia de la exposición continua a factores nocivos endógenos y exógenos que causan detrimento progresivo de la capacidad de sobrevivencia.
 - b. Teoría de la acumulación de moléculas deletéreas en la sangre: estas impiden el desarrollo celular.
 - c. Teoría de la deprivación: las células envejecen por romper la correcta nutrición.
4. Teorías del envejecimiento terciario: enfatizan en la degeneración de algunos de los sistemas o mecanismos de control, por ejemplo: el inmune, el neuroendocrino, el cardiovascular o el nervioso.

Existe también una teoría multifactorial del envejecimiento en un intento de unificar criterios.

Aunque realmente ninguna de estas teorías argumenta de manera convincente la etiología del proceso, debe verse su etiopatogenia como una combinación sincrónica o secuencial de varias.

Tabla 1.1. Ciclo ontogenético humano

Etapas del desarrollo humano	Subetapas	Subetapas	Edades
 Prenatal	Primera semana	-	Primera semana
	Embrionaria	-	Segunda a octava semanas
	Fetal	-	Novena semana al nacimiento
 Posnatal	Infancia	Neonatal	Primer mes
		Lactancia	1-12 meses
		Transicional	1-2 años
		Preescolar	2-6 años
	Adolescencia	Escolar	6-12 años
		Temprana	10-13 años
		Intermedia	14-16 años
	Adulto	Tardía	17-20 años
		Joven	20-30 años
		Maduro	30-45 años
Envejecimiento	Edad media	45-60 años	
	Edad avanzada	60-75 años	
	Senectud	Más de 75 años	

Bibliografía

- Andrade, J. (1991): La estrategia educacional en el Plan de Estudio. Educ. Med. Salud.
- Bachá Rigal, Yolanda (2001): Integración de las Ciencias Morfológicas en Estomatología. Revista Cubana de Estomatología, sep.-dic., vol.38, no.3, ISSN 0864-2141.
- Behrman Kliegman, Jonson. Nelson (2000): Tratado de Pediatría. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A. U. 16 Ed. Tomo I.
- Castro Ruz, Fidel (1982): Conclusiones del claustro extraordinario de profesores del ISCM-H. La Habana.
- _____ (2004): Discurso de clausura del IV Congreso Internacional "Universidad 2004". La Habana: Oficina de Publicaciones del Consejo de Estado.
- Colectivo de autores (2005): Políticas y estrategias para la transformación de la Educación Superior en América Latina. Revista Cubana de Educación Médica Superior, enero-marzo, vol.19, no.1, ISSN 0864-2141.
- Curtir, H. (1995): Biología. Editora Panamericana. 4ta. Ed.
- Gázquez Linares, José J., Nazario Yuste Rossell, Maria del C. Pérez Fuentes (2005): Anales de Psicología, vol. 21, no. 2, diciembre.
- González P, Otmara (1995): El curriculum en el marco del planeamiento y la administración institucional. CEPES, U.H.
- Ilizástigui Dupuy, F. (1993): Integración de la universidad a la organización de salud: su contribución al cambio y al desarrollo perspectivo. La Habana.
- Larsen, W. J. (2001): Human Embriology. Churchill Livingstone. Third Edition.
- Leakey, R. E. (1998): Génesis del hombre. Consejo nacional de ciencia y tecnología. México.
- Ministerio de Salud Pública (2004): Universalización de la enseñanza Médica. Documento de trabajo. Cuba.
- Rosell Puig, Washington (1998): La enseñanza integrada de las Ciencias Médicas. Revista Cubana de Educación Médica Superior, jul.-dic., vol.12, no.2, ISSN0864-2141.
- Rosell Puig, Washington, Caridad Dovale Borjas y Beatriz González Fano (2004): La enseñanza de las Ciencias Morfológicas mediante la integración interdisciplinaria. Revista Cubana de Educación Médica Superior, enero-marzo, vol.18, no.1, ISSN 0864-2141.
- Rosell Puig, Washington, Martha Mas García y Lillian Domínguez Hernández (2002): La enseñanza integrada: Necesidad histórica de la Educación en las Ciencias Médicas. Revista Cubana de Educación Médica Superior, jul.-sep., vol.16, no.3, ISSN 0864-2141.
- Soler, S. F.(2000): Bioética y Antropología Médica. Editorial. Mediterráneo.
- Vicedo Tomey, Agustín (2002): Abraham Flexner, pionero de la Educación Médica. Revista Cubana de Educación Médica Superior, abril-junio, vol.16, no.2, ISSN 0864-2141.
- _____ (1999): Diseño curricular en ciencias básicas biomédicas. En: Enseñanza de las Ciencias Básicas CENAPEM, MINSAP.

Moléculas de la vida

Gilberto Tárano Cartaya, Raúl Fernández Regalado, Tammy Fernández Romero, Gipsis Suárez Román, Félix Fernández Acosta

Las actividades de las células se derivan directamente de la actividad de las moléculas que las constituyen. Es imposible entender las funciones de las células sin un conocimiento adecuado de la estructura y las propiedades de los principales tipos de moléculas que forman parte de ellas.

Uno de los objetivos de este tema es suministrar la información esencial acerca de los aspectos químicos de la materia para poder comprender las bases de la vida. Una breve exposición de las bases atómicas y moleculares de los seres vivos resulta una necesidad para poder comprender los siguientes niveles de organización de la materia viva.

Las bacterias, las levaduras, los hongos, los gatos, los perros, los monos, los elefantes, en fin todos los seres vivos tienen una gran similitud en su composición elemental. Si se analizan las membranas de todos ellos se encontrarán moléculas muy semejantes y hasta idénticas que son parte integrante de estas, por solo citar un ejemplo. A continuación se iniciará el estudio de los aspectos elementales esenciales de la química que permiten comprender los mecanismos moleculares de organización de los seres vivos.

Entre los elementos más abundantes presentes en los seres vivos están los átomos de carbono (C), hidrógeno (H), oxígeno (O) y nitrógeno (N), que llegan a representar más del 99% de la composición del organismo humano (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Distribución porcentual de los elementos químicos que constituyen más de 99 % de la composición del cuerpo humano

Elemento	Símbolo	Porcentaje
Oxígeno	O	63,0
Hidrógeno	H	25,2
Carbono	C	9,5
Nitrógeno	N	1,4

Con tan solo esos cuatro bioelementos, existen biomoléculas tales como monosacáridos, polisacáridos, ácidos orgánicos y ácidos grasos, alcoholes, aminas, triglicéridos, colesterol y ésteres del colesterol, además de hormonas esteroideas, la mayoría de los aminoácidos (sin los dos azufrados), algunas proteínas que estén libres de aminoácidos azufrados, y una infinidad de metabolitos intracelulares y extracelulares.

La formación de ácidos nucleicos y sus precursores requiere de otro bioelemento: el fósforo (P). Este forma parte de aproximadamente el 0,5 % de los restantes bioelementos destacados en la composición de nuestro cuerpo (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Elementos químicos que constituyen menos de 1 % de la composición del cuerpo humano

Elemento	Símbolo
Fósforo	P
Azufre	S
Calcio	Ca
Cloro	Cl
Magnesio	Mg
Sodio	Na
Potasio	K

Es posible plantear que los componentes orgánicos mayoritarios de los seres vivos requieren de los elementos C, H, O, N, S y P; para constituir los lípidos, los glúcidos o carbohidratos, las proteínas y los ácidos nucleicos, son necesarios estos seis elementos químicos. El resto de los elementos químicos, aunque pueden estar formando parte de algunas de esas moléculas, presentan destacadas funciones como iones en las células. El cloruro (Cl⁻), el potasio (K⁺), el sodio (Na⁺), el

calcio (Ca^{2+}), el magnesio (Mg^{2+}), etc, son componentes electrolíticos de importancia capital para la regulación del equilibrio hidro-mineral. No menos importantes se presentan otros en tan ínfimas cantidades que se les consideran oligoelementos, más adelante se encontrarán algunos ejemplos de su importancia para nuestro organismo (Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Oligoelementos de importancia en la composición del cuerpo humano

Elemento	Símbolo
Hierro	Fe
Yodo	I
Fluor	F
Zinc	Zn
Cobre	Cu
Molibdeno	Mo
Cromo	Cr
Manganeso	Mn
Selenio	Se

La inadecuada ingestión con la dieta de algunos de los oligoelementos puede tener serias consecuencias sobre la salud humana. La anemia (condición en la cual la sangre contiene menor concentración de hemoglobina que la normal) microcítica es la más común de las anemias nutricionales y su causa es la falta de hierro. También la falta de cobre puede provocar este tipo de anemia.

La deficiencia de zinc ocasiona severos trastornos en la piel, entre otros (Fig. 2.1).



Fig. 2.1. Afectación de la piel en caso de una deficiencia nutricional de Zn^{2+} .

Diversas afectaciones pueden ser ocasionadas por la deficiencia de yodo en la dieta. En las figuras 2.2 y 2.3 se presentan algunos ejemplos.

Pero también los excesos nutricionales en bioelementos son dañinos a la salud. El flúor, un elemento tan renombrado para protegernos de caries dentales y que se utiliza como aditivo a las cremas dentales para prevenir las, es causante de una enfermedad dental que motea los dientes de forma desagradable. La fluorosis

dental es una condición provocada por el consumo excesivo de flúor durante el periodo de desarrollo dentario, desde el nacimiento hasta 6 a 8 años de edad (Fig. 2.4).



Fig. 2.2. Enanismo con cretinismo en una mujer china de 35 años de edad.



Fig. 2.3. Bocio endémico en tres mujeres del Himalaya, por defecto de yodo en sus dietas.



Fig. 2.4. Fluorosis dental moderada por exceso de flúor durante el desarrollo dentario.

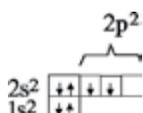
Concepto de biomoléculas

Las biomoléculas son las moléculas orgánicas que forman parte de los seres vivos, con diversos grados de complejidad, desde muy simples hasta muy complejas. Una característica esencial de las biomoléculas orgánicas es su gran diversidad, a pesar de tener es su composición un número relativamente pequeño de elementos químicos (más frecuentes C, H, O, N, y otros dos en menor proporción, P y S). Estos elementos químicos integran la mayoría de los compuestos orgánicos al unirse entre sí mediante uniones que se estudiarán a continuación.

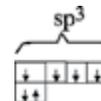
Enlace covalente

Los átomos que constituyen una molécula se mantienen unidos por enlaces covalentes. Este tipo de enlace se genera cuando los pares de átomos que se unen comparten pares de electrones. Las biomoléculas deben su estabilidad a los enlaces covalentes que mantienen los átomos adyacentes unidos. Pero además, muchos de los procesos biológicos que ocurren en la célula viva se producen por ruptura o formación de algunos de estos enlaces covalentes.

Los átomos de cada elemento químico tienen un número de protones en el núcleo, lo cual se corresponde con su número atómico, y un número equivalente de electrones en la envoltura. Estos electrones ocupan los orbitales, que se caracterizan por un estado energético permitido, que se señala con un número, el número cuántico principal, y con una letra (s, p, d) que corresponde al orbital. En cada orbital pueden estar solo 2 electrones de *spin* opuesto. En el caso del átomo de carbono, que tiene número atómico 6, existen 6 electrones que deberían ocupar esos orbitales con una distribución $1s^2, 2s^2 2p^2$:



Pero en el caso particular del C no ocurre así y se originan 4 orbitales híbridos entre el 2s y los 2p, denominados sp^3 , que se dirigen hacia los vértices de un tetraedro. Cada uno de estos orbitales sp^3 contiene ahora un electrón que puede ser compartido por ejemplo con un orbital 1s de un átomo de hidrógeno, y formar el metano CH_4 , mediante enlaces covalentes sencillos o simples:



Asimismo, en el caso del C se pueden hibridizar los orbitales 2s con solo dos de los 2p y dar lugar a un orbital híbrido sp^2 .

El enlace covalente es un enlace fuerte, estable en medio acuoso. Un enlace C—C simple, donde se comparten 2 electrones, uno por cada átomo de carbono, tiene una energía de enlace de 83 kcal/mol (356 kJ/mol), lo que significa que una alta cantidad de energía debe ser suministrada para romper esa unión. Un enlace covalente doble, por ejemplo C=O, tiene una energía de 166 kcal/mol (686 kJ/mol).

Entre los enlaces covalentes que se pueden presentar se destacan los que se muestran en la tabla 2.4.

Tabla 2.4. Enlaces covalentes

Enlace	Energía kJ/mol
H-H	436
C-H	414
C-C	343
C-O	351
C-N	292
O-H	460
N-H	393
C=O	686

Como resultado de la formación de enlaces covalentes entre los átomos surgen los grupos funcionales que caracterizan a familias de sustancias. A continuación se estudiarán las agrupaciones atómicas más frecuentes encontradas en las biomoléculas y que se denominan grupos funcionales.

Principales grupos funcionales

Las biomoléculas se caracterizan por presentar agrupaciones atómicas o grupos funcionales, de los cuales dependen muchas de sus propiedades físico-químicas. Entre estos grupos funcionales se pueden distinguir los que se muestran en la tabla 2.5.

Tabla 2.5. Principales grupos funcionales presentes en las biomoléculas

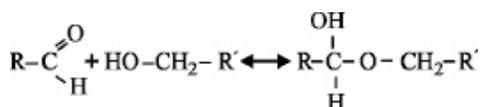
Grupo funcional	Representación	Principales propiedades
Hidroxilo	-OH	Grupo funcional característico de los alcoholes. En forma abreviada R-OH. Puede aparecer en otras biomoléculas diferentes de los alcoholes
Carbonilo	C=O	Si la función carbonilo se encuentra en un carbono primario es un aldehído R-CHO; si en carbono secundario (carbono unido a otros 2 carbonos) el compuesto es una cetona (R-CO-R').
Carboxilo	-COOH	Grupo que caracteriza a los ácidos orgánicos. Este grupo le confiere carácter ácido a las biomoléculas que lo poseen al disociarse: $R-COOH \rightleftharpoons R-COO^- + H^+$
Amino	-NH ₂	Se comporta este grupo como una base, aceptando con facilidad H ⁺ del medio: $R-NH_2 + H^+ \rightleftharpoons R-NH_3^+$
Amida	-CONH ₂	El grupo hidroxilo de los ácidos carboxílicos es desplazado por un amino.
Sulfhidrilo	-SH	Se conoce también como tiol. Dos grupos sulfhidrilo pueden reaccionar entre sí para formar un enlace disulfuro, frecuente en las proteínas.

Agrupaciones atómicas derivadas

Los grupos funcionales son capaces de reaccionar entre sí y originar nuevas agrupaciones atómicas, las cuales tienen mayor complejidad. Algunas biomoléculas presentan estos tipos de agrupaciones:

Hemiacetales

En la formación de este enlace se produce una reorganización de los átomos. A los hemiacetales (o hemicetales si el carbonilo era de una cetona) pertenecen, por ejemplo, las formas cíclicas de los monosacáridos:



Acetales

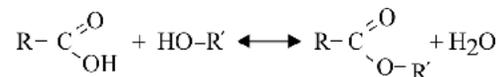
Se forman al reaccionar el hidroxilo de los hemiacetales (o hemicetales) y otro OH, con formación de una molécula de agua. También el hidroxilo de un hemiacetal puede reaccionar con un amino (o imino) y formar un enlace N-acetal, como es por ejemplo el enlace N-glicosídico que une a las bases nitrogenadas con el azúcar en el caso de los nucleótidos y nucleósidos.

Ésteres

Los ésteres se forman al reaccionar un ácido con un alcohol, con pérdida de una molécula de agua. Se analizarán dos tipos de ésteres por su importancia en la constitución de algunas biomoléculas.

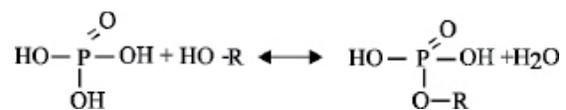
Éster carboxílico

Formado entre un grupo COOH y un OH:

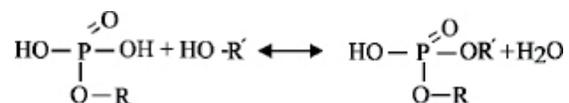


Éster fosfórico

Se forma al reaccionar un ácido fosfórico con un alcohol:

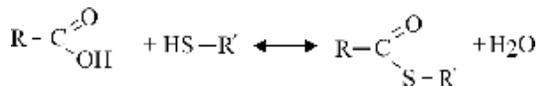


Es posible que un éster fosfórico ya formado reaccione con otro grupo OH para formar un enlace fosfodiéster, como es por ejemplo el que une a los nucleótidos para formar las moléculas de los ácidos nucleicos:



Tioéster

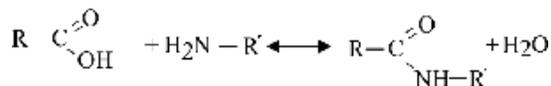
Un tioéster se forman cuando reacciona un grupo carboxilo con un grupo sulfhidrilo SH. Algunas biomoléculas con enlace tioéster son compuestos muy importantes en el metabolismo celular. Este enlace es también importante porque al hidrolizarse libera gran cantidad de energía útil para muchos procesos:



Amidas

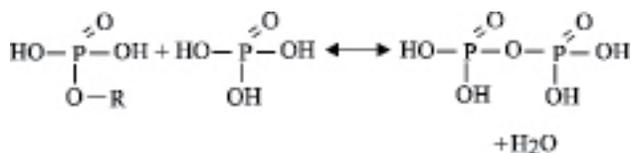
Se forman al reaccionar un grupo carboxilo (COOH) con un amino (NH₂).

Este tipo de enlace químico para formar esta agrupación atómica es el que permite la unión de los aminoácidos para formar los péptidos y las proteínas:



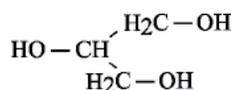
Anhídrido de ácido

Un anhídrido de ácido se forma cuando reaccionan dos ácidos que pueden ser iguales o diferentes, con pérdida de una molécula de agua. Los anhídridos del ácido fosfórico desempeñan un papel extraordinario en la conservación y liberación de la energía química en la célula:



Multifuncionalidad

Resulta un hecho notable que en una misma biomolécula se pueden encontrar varios grupos funcionales, en ocasiones el mismo tipo de grupo funcional y otras veces grupos funcionales distintos. Más adelante se verá cómo los monosacáridos, los nucleótidos, los aminoácidos y los ácidos grasos presentan este fenómeno de la multifuncionalidad. Esta propiedad de la mayoría de las biomoléculas hace mucho más diversa la existencia de la materia orgánica, así como la forma en que muchas partes de ellas pueden interactuar por medio de atracciones o repulsiones. Así por ejemplo un alcohol importante en el metabolismo de los lípidos (un polialcohol) como es el glicerol o glicerina (propanotriol) presenta tres grupos hidroxilos:



La molécula del aminoácido glicina presenta dos grupos funcionales diferentes, presentando la siguiente fórmula molecular, en la que puede observarse la presencia de un grupo amino y otro carboxilo:



Polaridad del enlace covalente

En las moléculas formadas por átomos iguales unidos a grupos similares los electrones se comparten de manera simétrica, pero en moléculas como el H₂O,

con átomos que poseen diferente electronegatividad, o en moléculas con átomos iguales pero unidos a grupos diferentes, el compartimiento del par electrónico es desigual y un átomo, el más electronegativo, atrae más fuertemente el par electrónico que el otro átomo, adquiriendo el primero una fracción de carga negativa y el segundo positiva. Un enlace de este tipo es polar, para distinguirlo del enlace, por ejemplo, en la molécula de H₂ que es apolar.

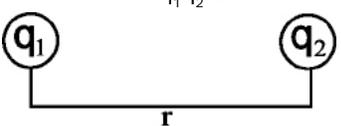
En el caso más simple, una molécula formada por dos átomos y con enlace polar, esa molécula constituye un dipolo eléctrico, con un momento dipolo μ ($\mu = q \times d$, donde q es la carga y d , la distancia entre los centros de carga opuesta). A consecuencia del momento dipolo, las moléculas tienden a orientarse en un campo eléctrico y a interactuar favorablemente unas con otras si ambas son polares. Por el contrario estas moléculas no interactúan bien con las apolares. Esa es la razón por ejemplo de que el etanol, que es una sustancia formada por moléculas polares se disuelve bien en agua que también es polar, mientras que las grasas (triacilglicéridos) que es una sustancia apolar no. Una regla muy simple es que lo polar tiene afinidad por lo polar, mientras que lo apolar por lo apolar.

Interacciones débiles

Entre las biomoléculas se pueden establecer interacciones débiles o fuerzas no covalentes que desempeñan una función muy importante en numerosos e importantes fenómenos que ocurren en las distintas formas de materia viva. Ejemplos de esto se pueden encontrar en los procesos de reconocimiento molecular, en la morfoestructuración de las macromoléculas, en los procesos de flujo de la información genética, en la transmisión de señales entre las células, y otros.

Interacción electrostática o unión salina

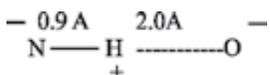
Esta interacción se establece entre átomos con carga eléctrica. Si son de la misma carga se repelen y si de carga contraria se atraen. Muchas biomoléculas poseen agrupaciones atómicas que pueden ionizarse en el medio acuoso de la célula y adquirir carga positiva o negativa, y es posible así que se establezcan interacciones electrostáticas entre partes de la misma biomolécula o entre biomoléculas diferentes. La fuerza eléctrica de este tipo de interacción está dada por la ley de Coulomb:

$$E = kq_1q_2/Dr$$


donde E es la energía, q_1 y q_2 son las cargas sobre los dos átomos, r es la distancia entre esos átomos, D la constante dieléctrica del medio y k una constante de proporcionalidad. Como la constante dieléctrica del H₂O es muy elevada, tiene un valor de 80, la energía de la interacción electrostática entre dos átomos que estén a una distancia de 0,3 nm (3 Ångstrom) es, aplicando esta fórmula, solamente de 1,4 kcal/mol (5,9 kJ/mol).

Puente de hidrógeno

Aunque también es una interacción débil, el puente de hidrógeno es crucial en el mantenimiento de la estructura espacial de macromoléculas como las proteínas y el ADN. Esta interacción además es responsable de muchas de las propiedades del H₂O como solvente. En realidad el puente de hidrógeno también se establece por una interacción electrostática. En un enlace covalente entre un átomo de H y otro muy electronegativo, como el O o el N, los electrones no se comparten equitativamente y son más atraídos hacia el átomo electronegativo. Se crea así una pequeña carga negativa sobre el O o el N, y una pequeña carga positiva sobre el H. Esta carga positiva pequeña puede a su vez interactuar con otro átomo electronegativo de otra molécula o de la misma molécula y así formarse el puente de H:



De igual forma, esta interacción es mucho más débil que un enlace covalente. La energía de esta interacción es de solo 1,3 kcal/mol (4,13 kJ/mol), comparada con unas 100 kcal/mol aproximadamente del enlace covalente. Los puentes de hidrógeno más fuertes se establecen cuando los TRES átomos se encuentran en una línea recta. Téngase en cuenta que en una macromolécula como el ADN se establecen miles de estas interacciones, de ahí su importancia como fuerza estabilizadora en esta y otras biomoléculas.

Interacciones de Van der Waals

Denominadas así en honor del científico que las descubrió, las interacciones de Van der Waals se originan porque la distribución electrónica alrededor de los átomos varía con el tiempo. En cada instante la distribución electrónica alrededor de un átomo no es simétricamente perfecta y, como los electrones tienen una pequeña carga negativa, se puede originar alrededor del átomo un pequeño dipolo eléctrico y esta asimetría eléctrica puede inducir en átomos vecinos una asimetría complementaria, de tal manera entonces que los átomos se atraen. La atracción entre los dos átomos aumenta a medida que estos se acercan, hasta una cierta distancia llamada distancia de Van der Waals, si se acercan más se genera entonces una fuerte repulsión entre esos átomos porque los orbitales electrónicos se solapan. La energía asociada con esta interacción es muy pequeña, entre 0,5 a 1,0 kcal/mol por par de átomos. Si las superficies de contacto entre dos biomoléculas son extensas la fuerza neta de este tipo de interacción puede ser significativa.

Interacciones hidrofóbicas

Estas interacciones se producen cuando moléculas apolares se encuentran disueltas en un medio acuoso, es decir, rodeadas de moléculas polares como el H₂O. En esas condiciones las moléculas apolares tienden a agruparse entre sí, separándose del H₂O, cumpliéndose así la segunda ley de la termodinámica, que establece

que la entropía total de un sistema más su entorno siempre tiende a aumentar en los procesos espontáneos. Al agregarse las moléculas apolares y separarse de las moléculas de agua, estas últimas adquieren una mayor libertad de movimiento y un mayor desorden o entropía.

Isomería

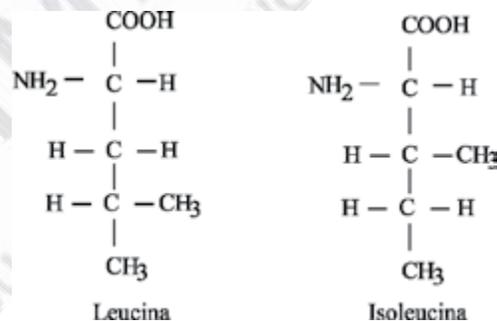
Son isómeros moléculas de igual composición, con la misma fórmula general, pero con propiedades físicas y químicas distintas. Se diferencian entre sí los isómeros por las uniones de los átomos en sus moléculas, por la variación en el orden o posición de algunos sustituyentes y grupos funcionales o por la presencia de centros de quiralidad en la molécula (quiralidad, del griego *cheir*, que significa mano). Existen varios tipos, que se exponen a continuación.

Isomería estructural

Puede ser de tres tipos, los cuales se explican a continuación.

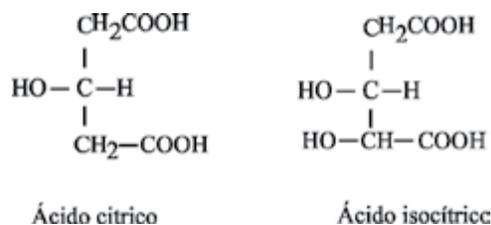
Isomería de cadena

Se debe a las distintas disposiciones que pueden adoptar los átomos, en particular los de carbono, en las cadenas carbonadas. Por ejemplo, los dos aminoácidos leucina e isoleucina son isómeros de cadena:



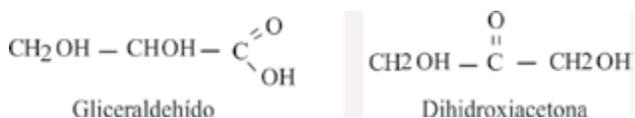
Isomería de posición

Se debe a la existencia de compuestos cuya única diferencia consiste en la posición de un determinado grupo funcional:



Isomería de función

Cuando dos compuestos tienen la misma fórmula molecular pero diferentes grupos funcionales se dice que son isómeros de función. Por ejemplo, son isómeros de función el gliceraldehído y la dihidroxiacetona, dos biomoléculas importantes del metabolismo de los glúcidos:

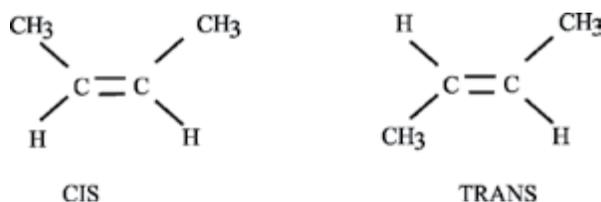


Isomería espacial

Este tipo de isomería se presenta en aquellos compuestos que se diferencian en su configuración espacial y comprende dos tipos:

Isomería geométrica

Ocurre cuando en una molécula están presentes dobles enlaces covalentes o anillos y los átomos involucrados en estas estructuras no pueden girar libremente en el espacio. Por tal razón la posición de los grupos sustituyentes unidos a ellos queda fija en el espacio, a uno u otro lado del anillo o del doble enlace. Si los grupos sustituyentes se disponen hacia el mismo lado del anillo o del doble enlace se nombra esta disposición *cis* y si hacia lados distintos *trans*:



Isomería óptica

La isomería óptica se presenta en moléculas que tienen algún centro de asimetría o son totalmente quirales. La causa más frecuente de asimetría en las biomoléculas es la presencia de carbonos quirales o asimétricos, o sea aquellos carbonos cuyos 4 orbitales sp³ se unen a orbitales de 4 átomos diferentes o agrupaciones atómicas diferentes.

La propiedad óptica se manifiesta por la capacidad que tienen estos isómeros de desviar el plano de vibración de la luz polarizada, hacia la derecha o la izquierda. La actividad óptica se determina experimentalmente por medio de un equipo conocido como polarímetro. En la figura 2.5 se muestran las estructuras espaciales de los isómeros ópticos de un aminoácido.

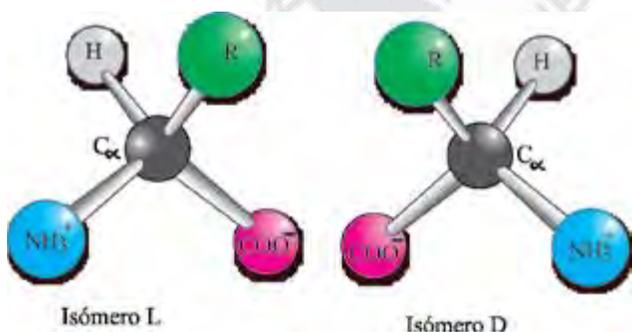


Fig. 2.5. Isómeros ópticos de un aminoácido.

Confórmeros

Este término se viene utilizando actualmente por algunos autores para identificar a las formas moleculares que pueden obtenerse por rotación sobre los enlaces que tiene rotación libre en una molécula. Así una biomolécula pequeña como el ácido succínico cuando se encuentra en solución puede adoptar dos conformaciones, una de las

cuales es más estable pues existe mayor distancia entre algunas agrupaciones atómicas. Las macromoléculas como las proteínas y los ácidos nucleicos existen en la célula en conformaciones o disposiciones espaciales características que poseen actividad biológica, y se conocen con el nombre de *conformaciones nativas*, estabilizadas desde luego por interacciones débiles.

El agua

La vida sobre la Tierra depende totalmente del agua y esta es indispensable para la existencia de la vida en cualquier punto del universo. El agua es insípida e inodora, se considera un solvente casi universal, y tiene una alta tensión superficial.

La mayor parte del cuerpo humano está constituida por agua. Al nacimiento aproximadamente 75 % del peso o masa corporal es de H₂O, aunque ya desde el año hasta los 5 años de edad esta cifra se va aproximando a 60 %. En hombres jóvenes el promedio es también de 60 % y en mujeres de 50 %. En mayores de 60 años esos porcentajes descienden hasta 52 % para varones y 47 % para mujeres. En algunos otros seres vivos el porcentaje de agua puede ser mayor, y así se ha reportado que en peces de grandes profundidades el porcentaje puede superar 95 %. Si se tiene en consideración que el cuerpo humano contiene aproximadamente entre 60 y 70 % del peso del cuerpo, una persona de 70 kg de peso (154 lb) contiene entre 42 y 49 kg de agua.

En las células, las biomoléculas existen en un ambiente acuoso y además el agua tiene una participación muy activa en varias reacciones químicas. El agua ayuda a determinar muchas propiedades biológicas de las macromoléculas.

Aunque solo contiene tres átomos (Fig. 2.6), la molécula de agua tiene una estructura única que le confiere propiedades extraordinarias para apoyar la vida:

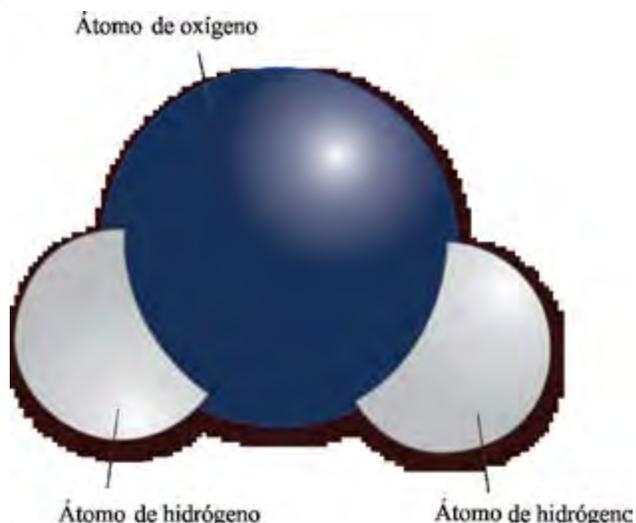


Fig. 2.6. Molécula de agua.

— Está altamente polarizada. El agua es una molécula formada por un átomo de oxígeno hacia un lado y los dos átomos de hidrógeno hacia el lado opuesto (Fig. 2.6). Las moléculas de agua (H₂O) presentan

una densidad de carga eléctrica no uniforme, lo que les da una naturaleza dipolar. Esto significa que los electrones están desigualmente distribuidos dentro de la estructura molecular, generando un polo positivo y otro polo negativo.

- Se asocia mediante puentes de hidrógeno. Los tres átomos de la molécula de agua pueden formar puentes de hidrógeno. La naturaleza dipolar permite a las moléculas de agua asociarse temporalmente entre sí mediante puentes de hidrógeno en su forma líquida. Cada molécula de agua puede formar hasta cuatro puentes de hidrógeno con otras tantas moléculas de agua. El puente de hidrógeno se forma por la atracción del núcleo del oxígeno negativamente cargado de una molécula de agua con el hidrógeno positivamente cargado de otra molécula de agua (Fig. 2.7). Esta capacidad de unirse mediante puentes de hidrógeno determina que conforme una red de moléculas interrelacionadas.

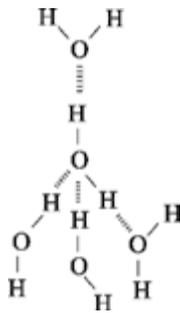


Fig. 2.7. Asociación entre moléculas de agua por puentes de hidrógeno.

Las moléculas que son polares interactúan con el agua mediante puentes de hidrógeno y son por lo tanto hidrófilas. Las moléculas no polares no establecen puentes de hidrógeno con el agua, por el contrario establecen interacciones hidrofóbicas entre ellas y son por consiguiente hidrófobas.

- La temperatura de fusión y de ebullición son inusuales en compuestos semejantes. El agua se congela a 0 °C (32 °F) y a 100 °C (212 °F) hierve; estas propiedades termodinámicas únicas le permiten al cuerpo regular y mantener la temperatura. Para lograr la ebullición de este líquido se requiere parte de esa energía para romper los puentes de hidrógeno en lugar de incrementar el movimiento de las moléculas. De forma similar ocurre con la evaporación, por lo que se necesita mucha energía para convertir el agua líquida en vapor. Los mamíferos sacan provecho de esta propiedad cuando sudan, puesto que el calor requerido para evaporar el sudor se toma del cuerpo, enfriándose de esta manera. El agua protege la célula del calor y del frío.
- Considerada un solvente casi universal. El pequeño volumen de agua presente en la célula contiene una mezcla notablemente compleja de sustancias disueltas o solutos. Es uno de los solventes con mayor capacidad para disolver sustancias. Además, influye determinantemente en la estructura de las moléculas biológicas (biomoléculas) y es un factor

determinante de los tipos de interacciones en las cuales pueden participar. El agua es el líquido matriz alrededor del cual se construye la estructura insoluble de la célula.

- Medio de intercambio de sustancias para la célula. Es el medio a través del cual los materiales se trasladan de un compartimiento a otro de la célula (intercambio de sustancias). El agua es reactivo y producto de diversos procesos celulares (metabolismo).

El agua se disocia en iones hidronio (H_3O^+) e hidroxilos (OH^-). Por simplicidad se acostumbra a representar el ión hidronio como el ión hidrógeno (H^+) o protón:



La constante de equilibrio K_{eq} de esta disociación está dada por la expresión:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

Los términos entre corchetes se refieren a concentraciones molares y como la concentración de agua es de 55,5 moles/L y cambia poco por la ionización, la expresión anterior se puede simplificar como:

$$K_w = [H^+][OH^-]$$

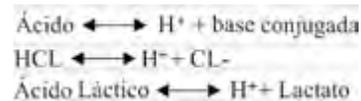
En la cual K_w es el producto iónico del agua y a 25 °C, K_w es $1,0 \times 10^{-14}$.

Obsérvese que las concentraciones de H^+ y OH^- se relacionan recíprocamente. Si por ejemplo la concentración de H^+ es alta, entonces la concentración de OH^- debe ser baja y viceversa: si $[H^+] = 10^{-2}$ moles/L, entonces $[OH^-] = 10^{-12}$ moles/L.

Ácidos y bases

Es conveniente recordar que un ácido es un compuesto químico capaz de donar H^+ (protones), y una base una sustancia que acepta protones. En los seres vivos la mayoría de las sustancias ácidas y básicas son sin embargo ácidos y bases débiles que solo se disocian parcialmente y por eso en una solución acuosa de un ácido débil como el ácido láctico existe un equilibrio entre el ácido y su base conjugada.

Los ácidos fuertes donan fácilmente protones y las bases fuertes fácilmente los aceptan, de tal manera la base conjugada de un ácido fuerte es una base débil y viceversa:



El equilibrio de ionización de un ácido débil se expresa por:



La constante aparente de equilibrio K_a para esta ionización es:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Y el pKa es definido por:

$$pK_a = -\log K_a = \log [1/K_a]$$

La concentración de iones hidrógeno H^+ en una solución acuosa se expresa mediante el pH, mediante la relación siguiente:

$$pH = -\log[H^+]$$

El valor de pH de una disolución acuosa varía entre 0 y 14. Un valor entre 0 y 7 es característico de una solución ácida, y por encima de 7 de las soluciones básicas; un valor de 7 es neutro.

Tomando logaritmos en la ecuación 1 y sustituyendo las expresiones de pH y pKa se obtiene la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

El pH de una solución es definido por lo tanto como el logaritmo negativo de la concentración de iones H^+ ($pH = -\log[H^+]$). Un pH de 7,40 en el plasma sanguíneo por ejemplo, equivale a una concentración de iones H^+ de 4×10^{-8} mol/L.

El pK (se sobreentiende pKa) representa el logaritmo negativo de la constante de ionización del ácido Ka y por eso cuanto menor es el pKa, más fuerte es el ácido, y cuanto más alto es el pKa, más fuerte es la base conjugada o más débil es el ácido. Algunas biomoléculas como los aminoácidos tienen a la vez grupos químicos con pKa altos (se comportan como bases) y bajos (se comportan como ácidos) y se conocen como *anfólitos*. Las moléculas grandes como las proteínas pueden tener muchos grupos ácidos y básicos y se denominan por eso *polianfólitos*. Obsérvese que al disociarse los grupos ácidos y básicos existe variación en la carga eléctrica y eso va a ser muy importante en muchas biomoléculas como las proteínas.

Amortiguadores o buffer

Un amortiguador, tampón o *buffer*, es una disolución de un ácido débil y su base conjugada en determinadas concentraciones, teniendo la propiedad este sistema de impedir los cambios bruscos de pH de esa disolución.

Entre las soluciones que frecuentemente requieren ser preparadas en un laboratorio y también en las del propio organismo humano, se encuentran los amortiguadores o *buffer*. Los amortiguadores o tampones son sustancias que resisten los cambios de pH de un sistema, al menos dentro de ciertos límites. Todos los ácidos o bases débiles en presencia de sus sales, forman sistemas amortiguadores. La acción de los *buffer* puede ser explicada utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que expresa:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

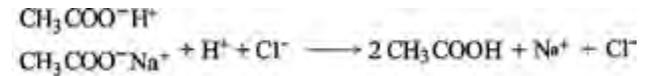
$$pH = pK_a + \log \text{base conjugada/ácido sin disociar.}$$

Como se aprecia, el pH de un sistema *buffer* es determinado por el pK_a del ácido y la relación A^-/HA . Los *buffer* tienen mayor capacidad de amortiguar los cambios de pH cerca del pK_a . En el caso de un *buffer* formado por ácido acético y acetato de sodio, el sistema funcionaría así desde el punto de vista químico.

Si se añade NaOH:



Se puede apreciar que al añadir una base fuerte, esta se elimina. Por otro lado, si se añade un ácido fuerte como HCl ocurre lo siguiente:



En este caso, la adición de HCl disminuye la concentración de acetato de sodio e incrementa la de ácido acético, que es un ácido débil. El cambio de pH que se produce en la solución es pequeño.

Sistemas amortiguadores o buffer en el plasma

En el ser humano existen sistemas amortiguadores de pH, que conjuntamente con los pulmones y el riñón, contribuyen a que los valores de éste se mantengan en el plasma entre 7,35 a 7,45. En el citoplasma de las células el pH es un poco más bajo, de 7,0 a 7,3, aunque en el interior de un organelo como el lisosoma varía entre 4,5 y 5,5. En la luz del estómago, que en el organismo corresponde al medio externo, el pH es cercano a 2 y en la orina puede variar entre 4,8 y 7,5.

El plasma sanguíneo tiene, entre muchos otros componentes, un sistema amortiguador mixto formado por varios sistemas *buffer* que actúan de manera independiente, pero a la vez guardan relación unos con otros. Estos *buffer* son: HCO_3^-/H_2CO_3 , $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ y proteína/proteína (principalmente hemoglobina y proteínas plasmáticas). Siempre son mezclas de un ácido débil AH y su base conjugada A, en determinadas proporciones. El más importante sistema amortiguador del plasma es el primero de los que se mencionaron anteriormente, el sistema bicarbonato/ácido carbónico, que está presente a una concentración >20 mmol/L, mientras que los otros se encuentran a concentraciones <10 mmol/L. También está presente en los eritrocitos pero a inferior concentración, y actúa en el líquido intersticial.

El sistema amortiguador bicarbonato tiene otra propiedad, además del aspecto de su elevada concentración, que es lo que determina su verdadera importancia. En primer lugar, el H_2CO_3 puede dar lugar a $CO_2 + H_2O$, y también disociarse en $HCO_3^- + H^+$:



Como la concentración de H_2CO_3 es aproximadamente 1/200 la de CO_2 , y la concentración de H_2O constante, es posible plantear este equilibrio de la manera siguiente:



Es entonces posible plantear para este sistema la ecuación de Henderson-Hasselbalch de la forma siguiente:

$$pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \text{ mmol/L} \times pCO_2}$$

El pK del ácido carbónico es 6,1 y 0,03 es un coeficiente de solubilidad, para expresar la concentración de CO₂ en solución en dependencia de la presión parcial de ese gas (0,0036 mmol/L por cada mm de Hg).

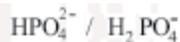
La relación o proporción entre el numerador, denominado componente metabólico, y el denominador o componente respiratorio, de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, para el amortiguador bicarbonato para un pH de 7,4 en un individuo normal, es de 20/1:

$$7,4 = 6,1 + \log 20$$

$$7,4 = 6,1 + 1,3$$

Obsérvese que más importante que los valores específicos del numerador y denominador en el término de la derecha, lo es la relación de 20/1 para que el pH se mantenga en 7,4.

El *buffer* fosfato:



es relativamente poco significativo por su baja concentración en el plasma y se ha calculado que su contribución dentro del grupo de los sistemas amortiguadores denominados no-bicarbonato es de solo un 5 %. Este sistema es importante sin embargo en la excreción de ácidos por la orina.

Otro aspecto muy importante es que los sistemas *buffer* no-bicarbonato se interrelacionan con el bicarbonato de la manera siguiente:



donde T representa a los otros sistemas *buffer* distintos del bicarbonato.

Los cambios en la concentración de HCO₃⁻ y T, se producen en condiciones fisiológicas, manteniéndose la [H⁺] prácticamente constante.

Principales biomoléculas simples y compuestas

El grupo de biomoléculas simples más importantes lo integran los lípidos, los monosacáridos, los nucleótidos y los aminoácidos. Entre los lípidos los más simples son los ácidos grasos. Los monosacáridos, los aminoácidos y los nucleótidos son los precursores de las macromoléculas, es decir, de los polisacáridos, los ácidos nucleicos y las proteínas, que presentan un grado de complejidad superior y características físicas y biológicas diferentes.

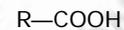
Ácidos grasos

Los lípidos son las biomoléculas presentes en los tejidos biológicos que son insolubles en soluciones acuosas pero solubles en solventes orgánicos. Casi todos los lípidos contienen ácidos grasos en su estructura. La mayoría de los ácidos grasos presentes en el organismo son adquiridos por la dieta. Nuestro organismo puede sintetizar casi todos los ácidos grasos que requiere para sus necesidades pero no es capaz de sintetizar dos de

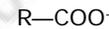
ellos que por este motivo son considerados ácidos grasos esenciales y deben ser ingeridos en la dieta de forma obligatoria. Estos ácidos grasos esenciales son el ácido linoleico y ácido linolénico. Las plantas son capaces de sintetizar estos ácidos grasos esenciales y los humanos deben obtener estos a través de la dieta, por medio de aceites o grasas de origen vegetal o de las carnes de los animales alimentados con estas plantas.

Los ácidos grasos pueden existir libres o combinados a otras biomoléculas en los organismos vivos. Los ácidos grasos libres pueden estar en todos los tejidos del organismo, solo que en muy pequeñas proporciones, pero en el plasma pueden existir cantidades mayores durante el ayuno. Por su insolubilidad en agua, como la de todos los lípidos de los que ellos son parte integrante, en la sangre se transportan unidos a una proteína denominada albúmina.

Los ácidos grasos son ácidos orgánicos monocarboxílicos que presentan dos regiones importantes en su estructura, una hidrofílica o polar y otra hidrofóbica o apolar. La región polar (constante) la constituye el grupo carboxilo presente en todos los ácidos orgánicos y la región apolar (variable) la constituye la cadena hidrocarbonada. La siguiente representación sirve para presentar un ácido graso en forma general:



Sin embargo, a pH fisiológico el grupo polar carboxilo se disocia en anión carboxilato y la representación general sería de la forma siguiente:



Las biomoléculas que presentan al mismo tiempo una región polar y otra región apolar se conocen como compuestos anfipáticos. Esta propiedad es de suma importancia en los ácidos grasos y sus derivados pues determina la forma en que ellos se relacionan por medio de interacciones débiles como se verá más adelante en los lípidos que integran las membranas biológicas.

La cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos puede ser saturada o insaturada, lo que determina la existencia de ácidos grasos saturados y ácidos grasos insaturados (Tablas 2.6 y 2.7). La mayoría de los ácidos grasos naturales tienen un número par de átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados de menos de 8 átomos de carbonos son líquidos a temperaturas fisiológicas, mientras que los que presentan 10 o más átomos de carbono son sólidos.

Cuando se enumeran los átomos de carbono de un ácido graso se comienza por el grupo carboxilo o carboxilato. Aquellos ácidos grasos que no presentan dobles enlaces entre átomos de carbonos son ácidos grasos saturados y los que sí los presentan son ácidos grasos insaturados.

Una simbología numérica sirve para denotar algunas características de los ácidos grasos: primero se escribe el número que corresponde al total de átomos de carbonos que presenta el ácido graso. A continuación el número que corresponde al total de dobles enlaces que presenta el mismo o si no lo presenta se escribe un cero. Este segundo número es seguido por un triángulo (Δ) con el número o los números correspondientes a

Tabla 2.6. Principales ácidos grasos saturados

Símbolo numérico	Nombre	Estructura	Comentarios
4:0	Ácido Butírico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Los ácidos grasos de 4 a 10 átomos de carbonos están presentes en cantidades significativas en la leche
10:0	Ácido Cáprico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	
14:0	Ácido Mirístico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Encontrado frecuentemente unido al extremo N-terminal de proteínas citoplasmáticas asociadas a la membrana plasmática
16:0	Ácido Palmítico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Producto final en la síntesis de ácidos grasos de los mamíferos
18:0	Ácido Esteárico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	

Tabla 2.7. Principales ácidos grasos insaturados

Símbolo numérico	Nombre	Estructura	Comentarios
16:1 ^{Δ9}	Ácido palmitoleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	
18:1 ^{Δ9}	Ácido oleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	
18:2 ^{Δ9,12}	Ácido linoleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido graso esencial
18:3 ^{Δ9,12,15}	Ácido linolénico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido graso esencial
20:4 ^{Δ5,8,11,14}	Ácido araquidónico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_4(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Precursor de la síntesis de eicosanoides

los átomos del primer carbono del doble enlace. Los dobles enlaces en los ácidos grasos normalmente tienen la configuración cis.

Ejemplos:

- ¿Qué significa 16:0?: esto indica un ácido graso de 16 átomos de carbonos sin ninguna insaturación, o sea un ácido graso saturado de 16C.
- ¿Qué significa 16:1^{Δ9}?: esto indica un ácido graso de 16 átomos de carbono, con una insaturación, o lo que es lo mismo un doble enlace, entre el átomo de carbono 9 y el 10; esto corresponde a un ácido graso insaturado con un doble enlace o monoinsaturado.
- ¿Qué significa 18:2^{Δ9,12}?: esto hace referencia a un ácido graso de 18 C, con dos dobles enlaces, el primero entre el C 9 y el C 10, y el segundo entre el C 12 y el C13; esto representa un ácido graso polinsaturado.

Funciones de los ácidos grasos

- Los ácidos grasos pueden ser oxidados para la obtención de energía por el organismo, principalmente en el hígado y en el músculo.
- Los ácidos grasos son componentes estructurales de los lípidos de las membranas biológicas.
- Los ácidos grasos se unen a proteínas intracelulares para aumentar la habilidad de las mismas de unirse a las membranas.
- Un tipo específico de ácido graso sirve de precursor de las prostaglandinas, sustancias con acciones muy semejantes a las hormonas.

- Los ácidos grasos esterificados con la glicerina (glicerol) forman los triacilgliceroles o triglicéridos que se depositan en el tejido adiposo como reserva de energía.
- La deficiencia de ácido linoleico provoca disminución de la visión y comportamiento alterado del aprendizaje.
- El ácido araquidónico se hace esencial si no son ingeridas las cantidades requeridas de ácido linoleico.

Monosacáridos

Los carbohidratos son los compuestos más abundantes de la naturaleza. Ellos pueden estar en forma de azúcares simples o de azúcares complejos. La composición elemental de los azúcares simples es de C, H y O. Los carbohidratos se dividen en tres grandes grupos: monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos son azúcares simples.

Monosacaridos simples

Los monosacáridos simples son azúcares compuestos por C, H y O. Son químicamente aldehídos o cetonas polihidroxilados. Son sólidos y solubles en agua pero insoluble en solventes orgánicos polares.

Variaciones estructurales de los monosacáridos simples

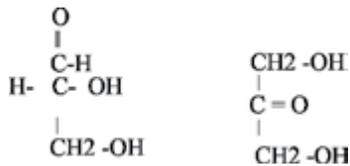
De las variaciones estructurales de los monosacáridos derivan sus diferentes clasificaciones. Estos pueden clasificarse:

1. De acuerdo con el número de átomos de carbono que presenten (Tabla 2.8).

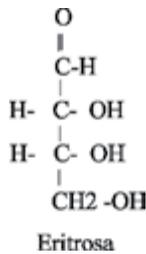
Tabla 2.8. Clasificación de los monosacáridos

Número de carbonos	Nombre genérico	Ejemplos
3	Triosas	Gliceraldehído y dihidroxiacetona
4	Tetrosas	Eritrosa
5	Pentosas	Ribosa y desoxi-ribosa
6	Hexosas	Glucosa, galactosa, manosa, fructosa
7	Heptosas	Sedoheptulosa

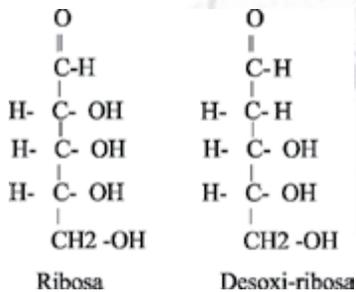
2. Las estructuras siguientes representan las triosas:
a. Gliceraldehído y dihidroxiacetona:



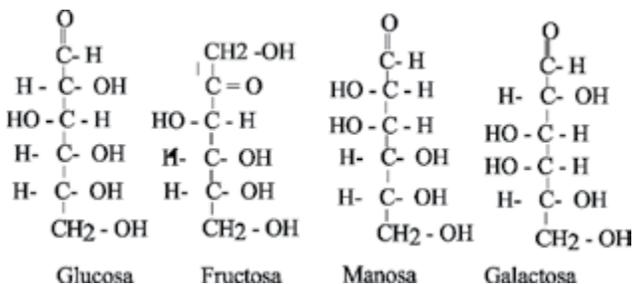
- b. Un ejemplo de tetrosa:



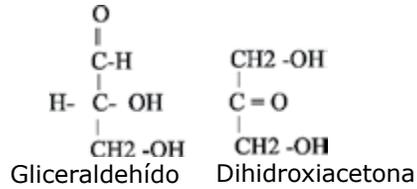
- c. Dos pentosas importantes:



- d. Cuatro ejemplos de hexosas de gran interés:

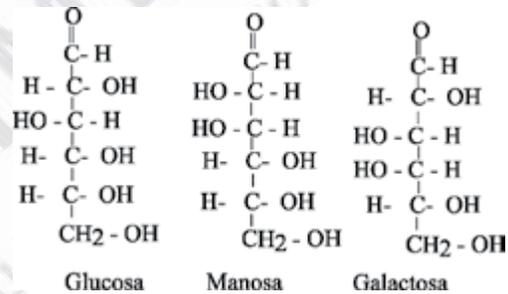


3. De acuerdo con la posición del grupo carbonilo, se pueden clasificar en aldosas o cetosas:



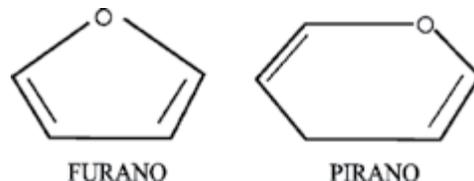
El gliceraldehído y la dihidroxiacetona son los monosacáridos más simples. Ellos son isómeros por presentar la misma fórmula global: $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$. En ambas estructuras está presente un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) mientras el resto de los átomos de carbono presentan cada uno un grupo hidroxilo. Cuando el grupo carbonilo está en un carbono primario forma un aldehído y cuando está en un carbono secundario forma una cetona. La estructura de la izquierda representa al gliceraldehído, que es una aldosa, y la estructura de la derecha representa a la dihidroxiacetona, que es una cetosa.

4. Según la disposición de los grupos hidroxilos en los epímeros:

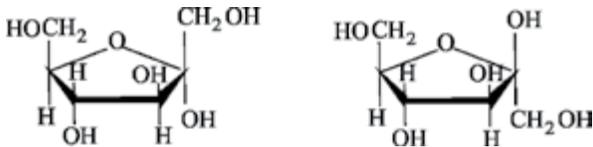


La glucosa y la manosa son epímeros al igual que glucosa y la galactosa. Obsérvese que solo se diferencian por la posición de un grupo hidroxilo.

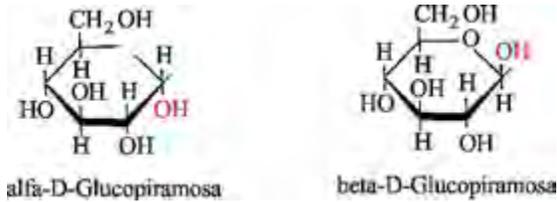
5. La forma de ciclización. Los monosacáridos con 5 o más átomos de carbonos existen en solución acuosa predominantemente en forma de anillos cíclicos en equilibrio con cantidades mínimas de las formas lineales. Estas formas cíclicas son generadas por una reacción de carácter intramolecular entre un grupo alcohólico (hidroxilo) con los átomos de carbono donde se encuentra el grupo carbonilo, dando lugar a nuevas estructuras llamadas hemiacetales o hemicetales. Si el anillo tiene 5 elementos (4 carbonos y 1 oxígeno) se denomina furanosa. Si el anillo tiene 6 elementos (5 carbonos y 1 oxígeno) se llamará piranosa:



Las furanosas de la fructosa:

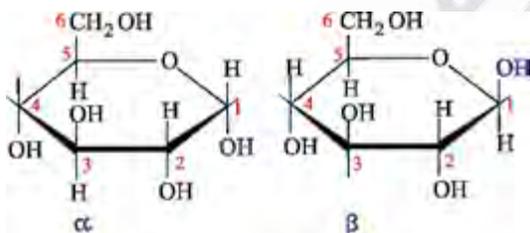


Las piranosas de la glucosa:

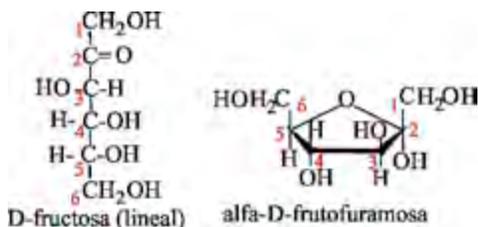


Al producirse la ciclización aparece en la estructura otro átomo de carbono anomérico, correspondiente al carbono donde se encontraba el grupo carbonilo, que ahora puede presentar el grupo hidroxilo hacia arriba o hacia abajo. Entonces aparece otra nueva fuente de variación, que se verá a continuación.

6. La posición del grupo hidroxilo del carbono anomérico. El carbono anomérico aparece como resultado de la ciclización de los monosacáridos. En las aldosas el carbono anomérico corresponde al carbono número 1 mientras que en las cetosas corresponde al carbono número 2. La posición del grupo hidroxilo de este carbono anomérico da como resultado los anómeros alfa o beta:



Alfa D glucopiranososa Beta D glucopiranososa



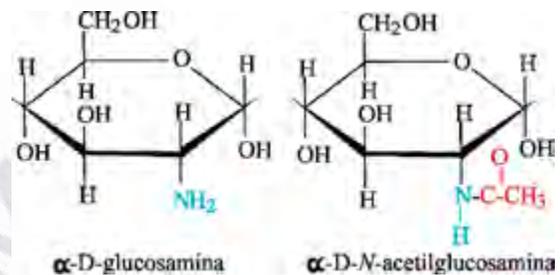
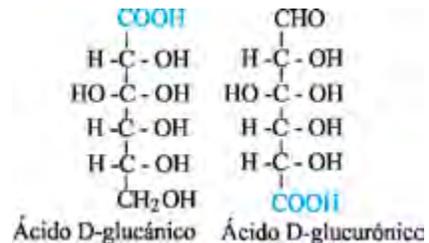
Monosacáridos derivados

Existe un grupo de monosacáridos derivados de los simples, donde su composición elemental puede variar o no, pero que dejan de ser los simples aldehídos o ce-

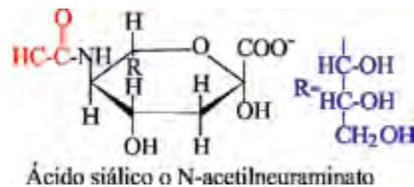
tonas polihidroxilados. Son considerados monosacáridos derivados: los productos de la reducción, de la oxidación o de las sustituciones de los monosacáridos simples.

Los azúcares ácidos contienen un grupo carboxilo que presenta carga negativa a pH fisiológico. Son ejemplos de este tipo de azúcares ácidos, el ácido D-glucónico y el ácido D-glucurónico:

Los azúcares aminados y sus derivados pueden estar representados por la glucosamina y la N-acetil glucosamina:



Los amino azúcares presentan un grupo amino sustituyendo uno de los grupos hidroxilos. Un ejemplo de estos es la glucosamina. El grupo amino puede acetilarse como en el caso de la N-acetil glucosamina:



El N-acetilneuraminato (el ácido N-acetilneuramínico, también llamado ácido siálico) se encuentra a menudo como un residuo terminal de las cadenas de los oligosacáridos de las glicoproteínas. El ácido siálico confiere carga negativa a las glicoproteínas debido a la ionización de su grupo carboxilo a pH fisiológico.

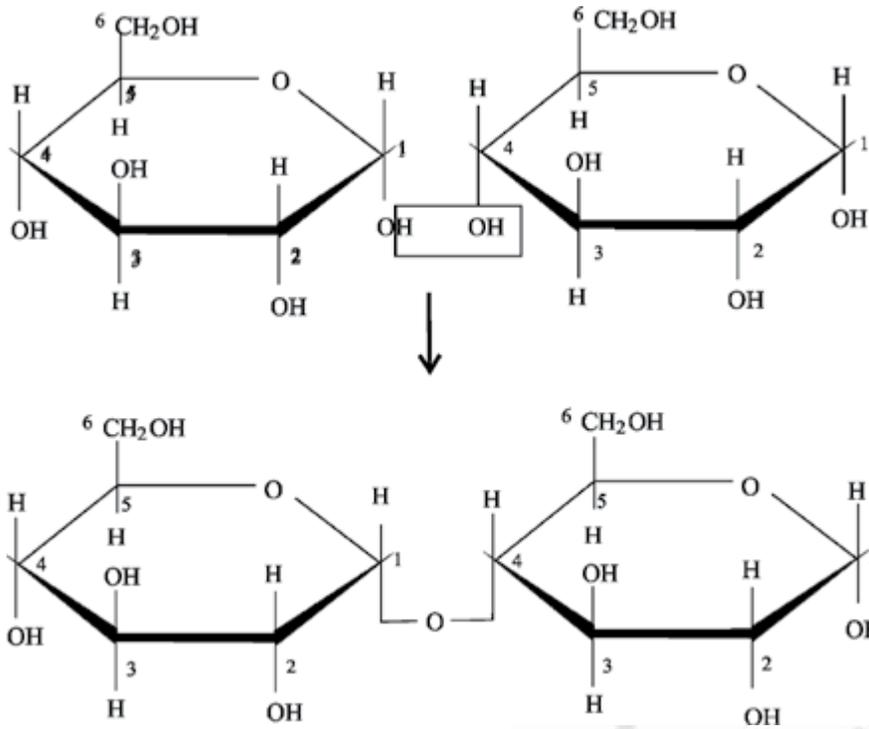
Enlace glicosídico

Los carbohidratos o glúcidos pueden unirse mediante el enlace glicosídico. Su denominación tiene en consideración el número del carbono de cada monosacárido implicado en el enlace, y también detalla la posición del hidroxilo del carbono anomérico, si este está involucrado en la unión. De esta forma surgen los enlaces alfa y beta glicosídicos.

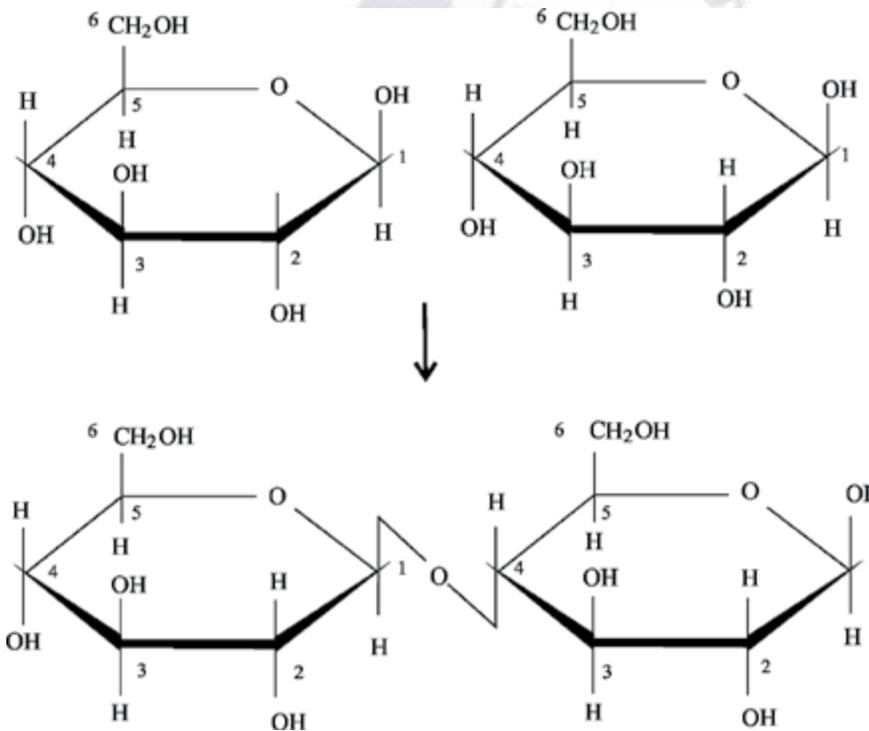
El enlace polimerizante de los monosacáridos puede ser de muy diversas formas, tantas como posibilidades tienen los grupos hidroxilos que ellos presentan para formarlos.

En la fórmula A se presenta el enlace glicosídico α -1,4, que es el más abundante en la estructura del almidón y el glucógeno. Sin embargo, en la celulosa el enlace glicosídico es del tipo β -1,4, el cual se representa

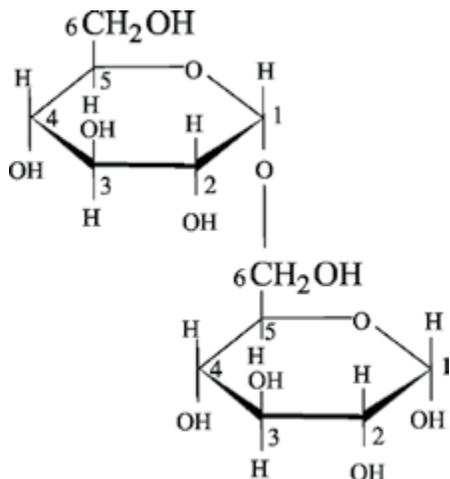
en la fórmula B. En la fórmula C aparece el enlace glicosídico α -1,6, que es el que está presente en las ramificaciones del glucógeno y de la cadena ramificada del almidón.



Fórmula A.



Fórmula B.



Fórmula C.

Funciones de los carbohidratos

Resulta importante en este aspecto destacar que los monosacáridos en sí solo desempeñan algunas de las siguientes funciones, pero sin embargo, al polimerizarse ciertos monosacáridos simples o derivados pueden desempeñar las funciones que a continuación se relacionan:

- Fuentes de energía: formando parte de los carbohidratos en forma de polisacáridos (almidón) o disacáridos (sacarosa y lactosa) suministran la fracción más importante de energía en la dieta.
- Reserva energética: en forma de polímeros como el glucógeno.
- Componentes de las membranas celulares: en forma de oligosacáridos presentes en glicoproteínas que sirven de mediadores en algunas formas de comunicación intercelular.
- Componentes estructurales: en forma de polímeros en muchos organismos, como la celulosa en las plantas.
- Partes integrantes de compuestos de importancia biológica: en todos los organismos; en los ácidos nucleicos, en coenzimas, entre otros.
- Anticoagulantes: un polímero de especial importancia es la heparina.
- Lubricantes de las articulaciones: otro polímero de monosacáridos llamado ácido hialurónico.

Nucleótidos

Toda la información necesaria para producir la réplica de un organismo reside en el material genético o genoma. El material genético de la mayoría de los organismos está compuesto por ADN; sin embargo, algunos virus usan ARN. Las biomoléculas que se polimerizan como precursores de los ácidos nucleicos son los nucleótidos. Estos desempeñan diversas funciones en los organismos vivos, por lo que se dice que cumplen con el principio de la multiplicidad de utilización.

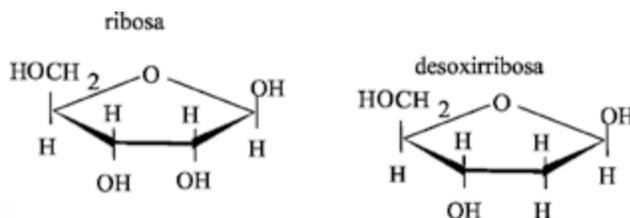
Estructura de los nucleótidos y variaciones estructurales

Los nucleótidos presentan tres constituyentes: un monosacárido, una base nitrogenada y de uno a tres grupos fosfatos.

Pentosa

Los nucleótidos comunes presentan como monosacárido una pentosa que puede ser la ribosa o la desoxi-ribosa. Los dos grupos principales de nucleótidos que se presentan en los ácidos nucleicos reflejan esta composición, y en dependencia de si la pentosa es la ribosa o la desoxi-ribosa serán ribonucleótidos o desoxi-ribonucleótidos respectivamente. Otro grupo muy conocido está formado por los pseudo-nucleótidos de gran uso en la práctica médica, que se estudiarán más adelante. El hecho de presentar ribosa o desoxi-ribosa constituye la primera de las variaciones estructurales que pueden presentar los nucleótidos.

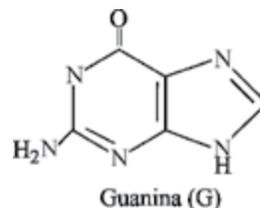
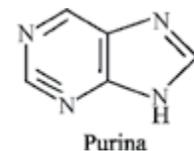
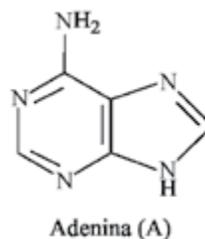
Obsérvese las dos estructuras de la ribosa y la desoxirribosa:



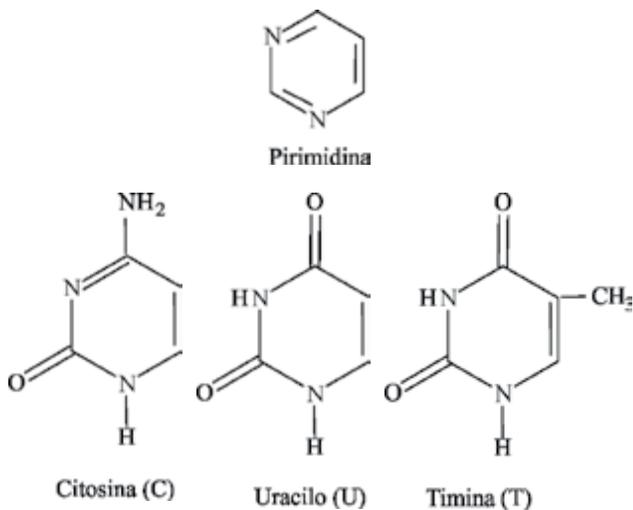
La diferencia entre una y otra radica en el átomo de carbono número dos. La ribosa presenta un grupo hidroxilo mientras que la desoxirribosa no lo tiene. La presencia o ausencia del grupo hidroxilo en dicha posición tiene importancia estructural, que se discutirá posteriormente. La pentosa es la biomolécula a la que se unen el resto de los constituyentes de los nucleótidos mediante enlaces covalentes.

Bases nitrogenadas

Las bases nitrogenadas presentes en los nucleótidos pueden ser de dos tipos: las purinas y las pirimidinas. Un grupo deriva del compuesto denominado purina y de ahí su nombre de bases purínicas o púricas. Las purinas aparecen frecuentemente en la mayoría en los seres vivos. Presentan dos anillos, uno de seis y otro de 5 elementos. Cada anillo en las bases purínicas tiene 2 átomos de nitrógeno. En el anillo hexagonal aparece un grupo amino o un grupo cetónico, por lo que las bases purínicas se clasifican como amínicas o cetónicas, respectivamente:



Las bases pirimidínicas tienen un anillo de 6 elementos que contiene 2 átomos de nitrógeno y las principales pirimidinas son la citosina, el uracilo y la timina:

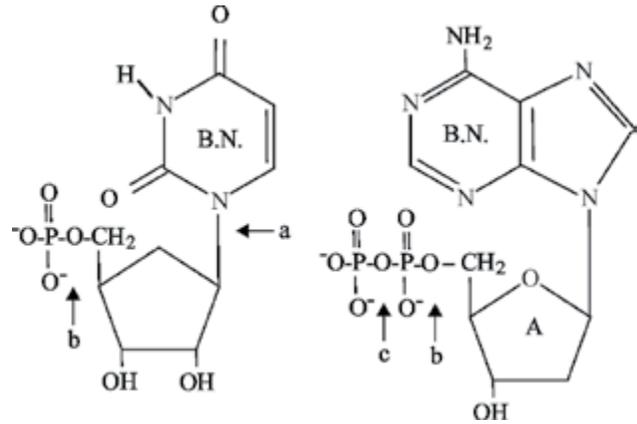


Al igual que en las bases purínicas, las pirimidínicas presentan en su anillo hexagonal un grupo amino o un grupo cetónico, clasificándolas como amínicas o cetónicas, respectivamente. Obsérvese que el uracilo y la timina son muy similares; solo difieren por un grupo metilo.

Grupo fosfato

El fosfato puede estar uno, dos o tres veces en la estructura de un nucleótido. Para indicar cuantos grupos fosfatos posee un nucleótido se utiliza la representación XMP que significa que tiene un fosfato (MP = monofosfato), XDP cuando tiene 2 fosfatos (DP = difosfato) o XTP cuando tiene 3 fosfatos (TP = trifosfato). La posición del grupo o grupos fosfatos en el nucleótido debe ser especificada en algunos casos.

En la tabla 2.9 se relacionan los diferentes nucleótidos, y los enlaces entre ellos se observan en la fórmula:



En la fórmula anterior se representan 2 nucleótidos: B.N. es la base nitrogenada (a la izquierda el uracilo y a la derecha la adenina) y A el azúcar (a la izquierda la ribosa y a la derecha la desoxi-ribosa). El enlace N-glicosídico que une la base nitrogenada con la pentosa está señalado con la letra a, el enlace éster fosfórico entre el fosfato y la pentosa con la letra b, y el enlace anhídrido de ácido entre los fosfatos con la letra c.

Un nucleósido se forma por la unión de una pentosa con una base nitrogenada por medio de un enlace covalente llamado enlace N-glicosídico. La tabla 2.10 muestra diferentes nucleósidos.

En la fórmula siguiente se muestra un ejemplo de la estructura de un nucleósido con la desoxi-adenosina (d-adenosina):

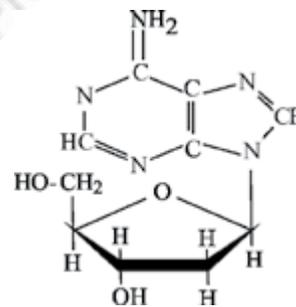


Tabla 2.9. Nucleótidos

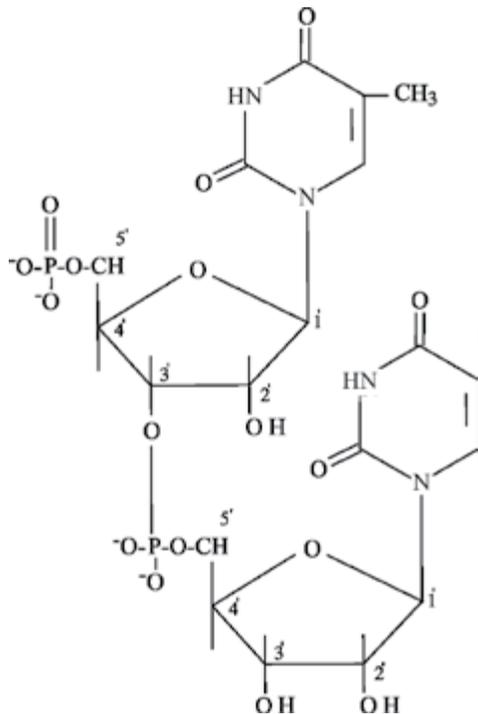
Base	Pentosa	Monofosfatado XMP	Difosfatado XDP	Trifosfatado XTP
Adenina	Ribosa	AMP	ADP	ATP
Guanina	Ribosa	GMP	GDP	GTP
Citosina	Ribosa	CMP	CDP	CTP
Uracilo	Ribosa	UMP	UDP	UTP
Adenina	d-Ribosa	d-AMP	d-ADP	d-ATP
Guanina	d-Ribosa	d-GMP	d-GDP	d-GTP
Citosina	d-Ribosa	d-CMP	d-CDP	d-CTP
Timina	d-Ribosa	UMP	TDP	TTP

Tabla 2.10. Diferentes nucleósidos

Base nitrogenada	Pentosa	Nombre del nucleósido
Adenina	Ribosa	Adenosina
Guanina	Ribosa	Guanosina
Citosina	Ribosa	Citosina
Uracilo	Ribosa	Uridina
Adenina	Desoxi-Ribosa	Desoxi-adenosina
Guanina	Desoxi-Ribosa	Desoxi-guanosina
Citosina	Desoxi-Ribosa	Desoxi-citosina
Timina	Desoxi-Ribosa	Desoxi-timidina

Enlace 3'-5' fosfodiéster

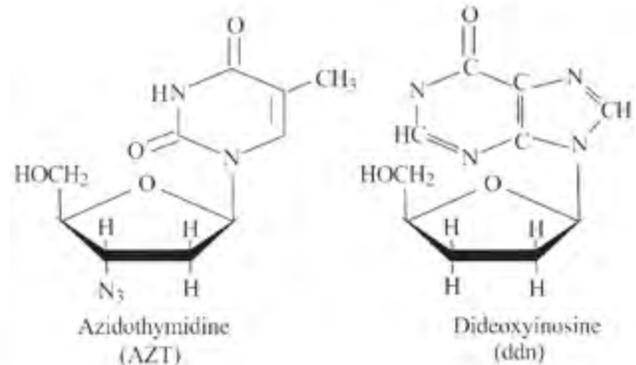
Los nucleótidos se polimerizan mediante el enlace 3'-5' fosfodiéster. Este enlace fosfodiéster une el hidroxilo de la posición 3' con el fosfato, generando un éster. A continuación se muestra una representación de este:



Funciones biológicas de los nucleótidos

Los nucleótidos son los precursores de los ácidos nucleicos. La molécula de ATP (adenosina trifosfato) es un transportador de energía en las funciones celulares. Las moléculas AMPc y GMPc (el adenosín monofosfato cíclico y el guanosín monofosfato cíclico, respectivamente) también son importantes como mediadores en la comunicación celular. La adenosina o el adenosín monofosfato (AMP) forman parte de la estructura de algunas coenzimas (NAD⁺, NADP⁺, FAD, coenzima A). Algunos nucleótidos actúan como efectores alostéricos.

En la medicina clínica se usan derivados sintéticos de los nucleótidos en el tratamiento de la gota, y las infecciones virales, como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), una enfermedad causada por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La AZT es una droga antiviral que bloquea la síntesis de ADN, usada en el tratamiento del SIDA. Los derivados sintéticos de los nucleótidos también son utilizados para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos y en la quimioterapia. Estos análogos sintéticos pueden interferir con el crecimiento y división celular:



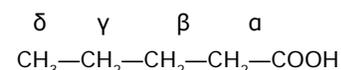
Aminoácidos

Aunque siempre se trabaja con 20 aminoácidos, aproximadamente, por ser los que se encuentran formando las proteínas, hoy se conoce de la existencia de más de 300 aminoácidos en la naturaleza. A partir de estos 20 aminoácidos se forman derivados que son variantes de los mismos, que pueden aparecer, y de hecho aparecen, en la estructura de las proteínas y polipéptidos de los humanos. De estos 20 aminoácidos, diez resultan esenciales al ser humano, por lo que deben ser ingeridos en la dieta diariamente. Esta clasificación nutricional se fundamenta en si se pueden sintetizar o no por el organismo; si no se sintetiza en el organismo o si se sintetiza en cantidades no suficientes para cubrir las necesidades diarias que garanticen el normal crecimiento y desarrollo, se dice que es un aminoácido esencial, y si el organismo lo sintetiza se dice que el aminoácido es no esencial.

No existen fuentes de aminoácidos libres. Para el hombre son los alimentos que contienen las proteínas la fuente básica de aminoácidos. En el organismo humano, varios aminoácidos libres realizan funciones especializadas que se verán más adelante.

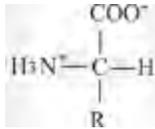
Estructura general de los aminoácidos

Los ácidos orgánicos presentan un grupo carboxilo y pueden ser sustituidos por otros grupos funcionales como puede ser el grupo amino, con lo que se genera una familia de aminoácidos. A continuación se muestra una representación de un ácido orgánico simple y la forma en que se denominan sus átomos de carbono:



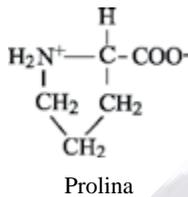
Los aminoácidos de las proteínas son todos alfa-aminoácidos que presentan en su estructura un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH₂) unidos al átomo de carbono alfa. Ambos grupos funcionales a pH fisiológico (7,4) se presentan como carboxilato: grupo (-COO⁻) e ión amonio cuaternario (-NH₃⁺). Como el átomo de carbono es tetravalente las dos restantes valencias son ocupadas por un hidrógeno (-H) y un grupo funcional (casi siempre referido como la cadena lateral) que los diferenciará a todos (-R). De esta forma se puede decir que las propiedades generales de los aminoácidos dependen de la parte constante.

A continuación se representa la estructura general de los alfa-aminoácidos:



Salvo el más sencillo de los aminoácidos, la glicina, el resto de ellos presentan el carbono alfa con 4 sustituyentes diferentes y por lo tanto presenta isomería óptica. Además, todos los aminoácidos presentes en las proteínas son de la serie L.

Existe un aminoácido, la prolina, que no es realmente un aminoácido. Este compuesto puede verse como un aminoácido donde su grupo alfa amino ha formado un enlace interno con la cadena lateral. Este compuesto es un iminoácido:



Clasificación de los aminoácidos

Aunque existen diversos tipos de clasificaciones de los aminoácidos, es usual clasificarlos de acuerdo con las propiedades de su cadena lateral, o sea, por las propiedades de su parte variable. De acuerdo con la polaridad de la cadena R los aminoácidos se pueden clasificar en dos grandes grupos: polares y apolares:

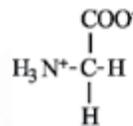
1. Aminoácidos apolares. La mayoría presentan solo carbonos e hidrógenos en sus cadenas laterales, o si hay un elemento electronegativo en su estructura comparte simétricamente sus enlaces covalentes (Met). Las cadenas laterales R de estos aminoácidos no pueden ceder ni aceptar protones, ni participar en puentes de hidrógeno, ni en enlaces iónicos. Estas cadenas laterales son hidrofóbicas y por lo tanto facilitan formar entre cadenas similares las interacciones hidrofóbicas. Son aminoácidos no polares: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Met, Trp, y Pro.
2. Aminoácidos polares. Son aquellos que presentan cargas eléctricas o elementos electronegativos con asimetría de sus enlaces (ese elemento electronegativo tiene enlaces con otros elementos no idénticos). Aquellos que presentan grupos carboxilos en

la cadena lateral presentarán cargas negativas, y los que posean grupos amino, guanidino o imidazol presentarán cargas positivas. Otros con grupos hidroxilos, amidas o sulfhidrolo no presentarán cargas, pero su distribución asimétrica de electrones los hace polares. Las cadenas laterales R de los aminoácidos polares con cargas eléctricas pueden ceder o aceptar protones y si son de cargas opuestas formar enlaces iónicos o participar en puentes de hidrógeno. Los polares sin cargas, pero con grupos hidroxilos en su cadena lateral pueden formar puentes de hidrógeno; el mismo comportamiento pueden presentar los que tienen grupos amidas:

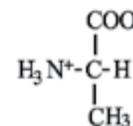
- a. Polares con cargas positivas: Lys, Arg e His.
- b. Polares con cargas negativas: Asp y Glu.
- c. Polares sin cargas: Ser, Thr y Tyr; Asn y Gln; Cys.

Aminoácidos apolares

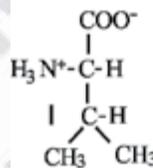
Glicina (Gly =G)



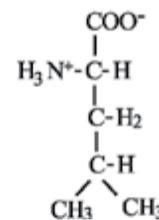
Alanina (Ala =A)



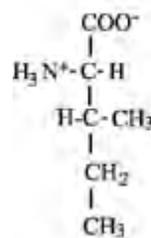
Valina (Val =V)



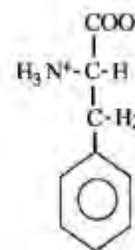
Leucina (Leu =L)



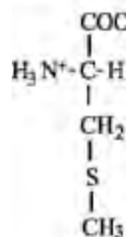
Isoleucina (Ile =I)



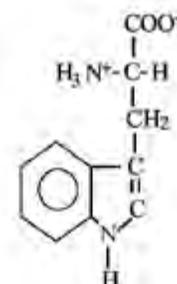
Fenilalanina (Phe =F)



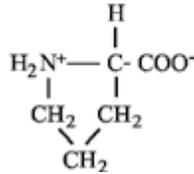
Metionina (Met =M)



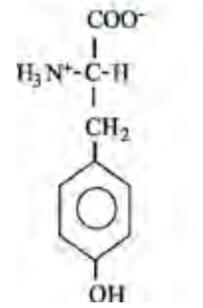
Triptofano (Trp =W)



Prolina (Pro =P)

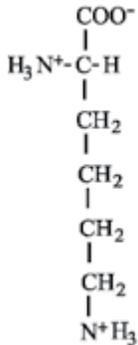


Tirosina (Tyr =Y)

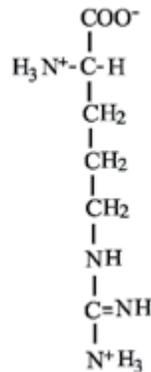


Aminoácidos polares

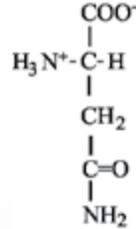
Lisina (Lis =K)



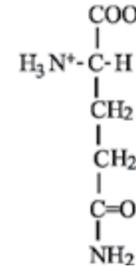
Arginina (Arg =H)



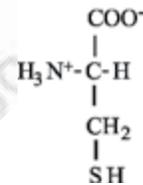
Asparagina (Asn =N)



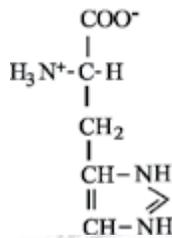
Glutamina (Gln =Q)



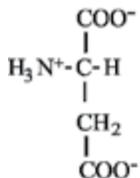
Cisteína (Cis =C)



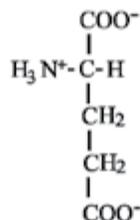
Histidina (His =H)



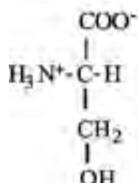
Ácido Aspártico (Asp =D)



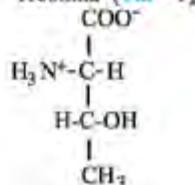
Ácido Glutámico (Glu =E)



Serina (Ser =S)



Treonina (Thr =T)



Además de esta clasificación, resulta extraordinariamente útil otra que los divide según su reacción en medio acuoso, en ácidos, básicos y neutros. Para poder comprender esta nueva clasificación, resultará necesario revisar las estructuras que aparecen en la clasificación anterior.

Aminoácidos ácidos

Son aquellos que en su cadena lateral R presentan un grupo carboxilo adicional. Estos son dos, el ácido aspártico y el ácido glutámico. Observe que este grupo carboxilo adicional le permite ceder y aceptar protones, al mismo tiempo puede cargarse negativamente o no presentar carga, en dependencia del pH del medio.

Aminoácidos básicos

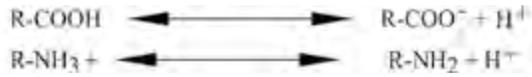
Estos son 3, pero observe que sus grupos básicos son diferentes: en la Lisina hay un grupo básico ε-amino, en la arginina hay un grupo guanidino mientras que en la histidina hay un grupo imidazol. Todos estos grupos tienen posibilidades de aceptar y ceder protones y presentar o no carga positiva en la cadena lateral en dependencia del pH del medio.

Aminoácidos neutros

Son todos los restantes 15 aminoácidos, que no son ni ácidos ni básicos. Ellos no presentan ni grupos carboxilos, ni amino, ni imidazol, ni guanidino, en sus cadenas laterales R.

Propiedades ácido-básicas de los aminoácidos

Los grupos alfa COOH y alfa NH₂ de los aminoácidos pueden ceder o captar protones. Esta capacidad química de estos grupos les permite presentar reacciones en equilibrio como se representan a continuación:



A pH fisiológico (7,4) el grupo carboxilo está disociado (cargado negativamente) mientras que el grupo amino estará protonado (cargado positivamente). Los aminoácidos neutros pueden presentar una estructura iónica, donde el grupo carboxilo esté disociado y el grupo amino protonado, y se le denomina *zwitterion*.

Cuando en solución acuosa la carga eléctrica neta es cero se dice que la especie en solución está en su punto isoeléctrico: pI.

Enlace peptídico

Este es el enlace polimerizante de los aminoácidos.

La estabilización por resonancia del enlace peptídico se observa en la fórmula:



La formación del enlace peptídico entre dos aminoácidos se representa en la figura 2.8.

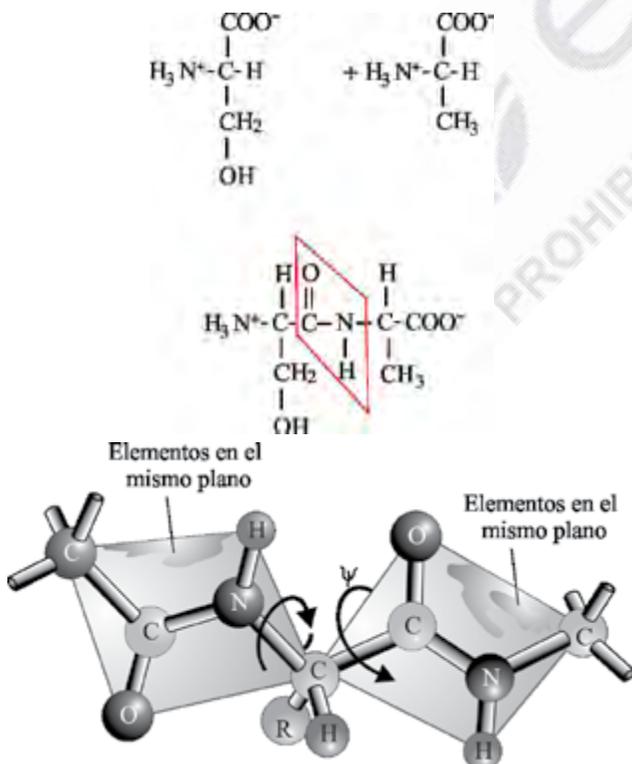


Fig. 2.8. Formación del enlace peptídico.

Características del enlace peptídico

Como puede apreciarse en las representaciones anteriores, el enlace peptídico tiene un carácter parcial de doble enlace, lo que hace que todos sus elementos queden ubicados en el mismo plano y al mismo tiempo sea rígido, por lo que las posibilidades de rotación de un polímero de aminoácidos radica en los carbonos alfa. La configuración es *trans* y al mismo tiempo, resulta muy polar.

Funciones de los aminoácidos

Los aminoácidos presentan múltiples funciones en los seres vivos:

1. Son los precursores de las proteínas y polipéptidos.
2. Son la fuente del nitrógeno metabólicamente útil para la síntesis de los compuestos nitrogenados del organismo.
3. Son fuentes de energía.
4. Algunos actúan como neurotransmisores, otros como precursores de hormonas, precursores del pigmento de la piel o se unen a los ácidos biliares.

Macromoléculas

Entre las biomoléculas, las macromoléculas constituyen un grupo particular que se distingue por su complejidad estructural y funcional. Son tres las familias de macromoléculas existentes en los seres vivos: las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos.

Las macromoléculas cumplen importantes funciones en el organismo: los ácidos nucleicos permiten la conservación, la transmisión y la expresión de todas nuestras características hereditarias, mientras que diferentes proteínas actúan como hormonas, anticuerpos y biocatalizadores, por solo citar unas pocas funciones, y entre los polisacáridos se encuentran aquellos que son almacenes energéticos, anticoagulantes o lubricantes de las articulaciones. Cada una de estas funciones tiene una base estructural, es decir, cada función de una macromolécula depende de la estructura que esta posea.

Características generales de las macromoléculas

Las macromoléculas son biomoléculas complejas de elevado peso molecular, formadas por la polimerización de biomoléculas sencillas llamadas monómeros o precursores, y cuyas propiedades dependen del tipo, la cantidad y la organización de estos monómeros en el polímero.

Cada tipo de macromolécula presenta especificidades que permiten distinguir una de otra. Aun así, existen características que son comunes a todas las macromoléculas, que al ser regularidades se agrupan bajo el denominado Principio de Organización de las Macromoléculas. Estas características comunes son:

1. Elevado peso molecular.
2. Carácter polimérico.
3. Carácter uniforme.

4. Carácter lineal.
5. Carácter tridimensional.
6. Carácter informacional.
7. Tendencia a la agregación.
8. Relación estructura-función.

Elevado peso molecular

La unidad de masa atómica es el dalton (D), que equivale a 1/12 del peso atómico del isótopo más abundante del carbono. Lo más utilizado es el kilodalton (kD), que es igual a 1 000 D. Todas las macromoléculas presentan una masa molecular elevada, superior a 5 kD.

Carácter polimérico

Todas las macromoléculas son polímeros de biomoléculas más sencillas llamadas monómeros o precursores, donde cada monómero se une a los adyacentes por medio del enlace polimerizante (enlace covalente fuerte) (Fig. 2.9).



Fig. 2.9. Representación del carácter polimérico de las macromoléculas, dado por la unión covalente de monómeros para formar un polímero.

Carácter uniforme

Cada tipo de macromolécula está formada siempre por el mismo tipo de precursor y el mismo tipo de enlace polimerizante (Fig. 2.10). Este enlace, aunque es diferente en cada tipo de macromolécula, siempre es covalente y se forma mediante una reacción de condensación, en la que grupos químicos de dichos precursores se combinan, con la pérdida de una molécula de agua, excepto en la formación del enlace fosfodiéster, en el que se libera pirofosfato.

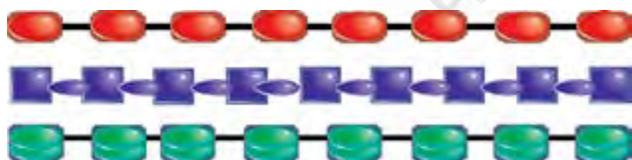


Fig. 2.10. Se representa el carácter uniforme de las macromoléculas, dado porque están compuestas por el mismo tipo de precursor y el mismo tipo de enlace polimerizante en cada caso.

Carácter lineal

Casi todas las macromoléculas carecen de ramificaciones por lo que se dice que son lineales, a pesar de tener de tener posibilidades teóricas de establecerlas. Es en algunos polisacáridos donde aparecen las ramificaciones, en ocasiones muy abundantes (Fig. 2.11).

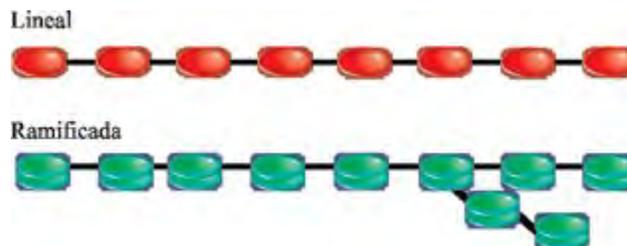


Fig. 2.11. Se muestra el carácter lineal de las macromoléculas, dado por la carencia de ramificaciones, excepto en algunos casos.

Carácter tridimensional

En todas las macromoléculas las largas cadenas adoptan diferentes formas y dobleces, dando lugar a estructuras que se extienden en las tres dimensiones espaciales (largo, ancho y grosor). Justamente este carácter tridimensional es el responsable de la forma que la macromolécula adopta en el medio donde se encuentre. La estructura tridimensional se organiza por niveles: primario, secundario, terciario y cuaternario. Cada uno de estos niveles se estabiliza por interacciones débiles excepto el primario que tiene enlaces covalentes uniendo los monómeros, por lo que este último es el nivel más estable. No por ser interacciones débiles las que mantienen esta organización tridimensional ha de creerse que dicha organización tridimensional es inestable en medio acuoso. Estas interacciones son numerosas, lo que hace posible estructuras bien definidas que les permiten a las macromoléculas realizar su función biológica. Desde luego, que cuando hay condiciones favorables a la desorganización de esta estructura tridimensional, los niveles superiores se desorganizan por ruptura de las interacciones débiles.

Nivel primario

También denominado estructura primaria, se refiere al orden o secuencia de los monómeros en la cadena polimérica. Al ser el enlace polimerizante un enlace covalente, el nivel primario es muy estable, el más estable en la estructura de las macromoléculas, y es el que determina el resto de los niveles estructurales. Cada precursor tiene siempre comprometido dos grupos en la formación del enlace polimerizante, uno con el precursor que le antecede y otro con el que le sucede, excepto el primero y el último que presentan uno de los dos grupos libres. Estos grupos libres no son los mismos, por lo que los extremos del polímero son diferentes, dándole polaridad a la estructura. Los extremos se nombran señalando el grupo libre y permiten definir una dirección en la estructura, en la que se identifica el primer precursor y el último.

Cada precursor que forma parte de la cadena se denomina residuo pues ha perdido parte en la formación del enlace polimerizante.

En el nivel primario se pueden distinguir dos zonas:

1. Monótona: compuesta por los elementos que integran el enlace polimerizante, que siempre es el mismo en cada tipo de macromolécula, y también

se conoce como eje covalente. Esta zona diferencia los tipos de macromoléculas, es decir, las proteínas de los polisacáridos y estos de los ácidos nucleicos, y difiere de una macromolécula a otra del mismo tipo solo en el número total de residuos que lo componen.

- Variable: compuesta por la parte que varía en cada punto de la cadena debido a las características estructurales del precursor que esté presente en ese punto. Esta zona diferencia una macromolécula de otra del mismo tipo, por ejemplo, el glucagón de la insulina (ambas son proteínas compuestas por aminoácidos pero estos son diferentes) (Fig. 2.12). En algunos polisacáridos esta zona también es monótona ya que están formados por la polimerización del mismo precursor, como es el caso del almidón, el glucógeno y la celulosa.

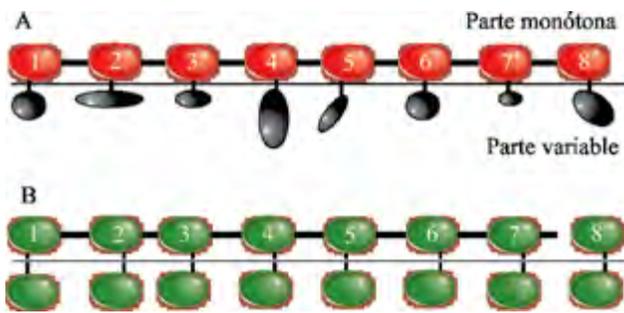


Fig. 2.12. Nivel primario de estructura de las macromoléculas: A. Representa una macromolécula donde se distingue una parte monótona, formada por el eje covalente, y una parte variable, constituida por la región variable de cada precursor; B. Representa una macromolécula completamente monótona.

Nivel secundario o estructura secundaria

Se refiere a la forma que adopta la cadena polimérica en pequeños sectores de su estructura, debido a interacciones débiles que se establecen entre elementos del eje covalente (parte monótona).

Existen estructuras secundarias regulares e irregulares, pero las fundamentales son las que tienen un ordenamiento regular, y de ellas las 2 formas más frecuentes son:

1. Helicoidales: son las más frecuentes, se producen por interacciones débiles intracatenarias, y pueden estar giradas a la derecha o a la izquierda (Fig. 2.13).
2. Plegadas: se caracterizan porque el eje covalente describe una línea en forma de zig zag, con ángulos bien definidos. En ocasiones, diferentes sectores de ese eje covalente adoptan esta estructura y se aproximan entre sí formando una superficie plegada, por interacciones débiles intracatenarias (Fig. 2.14); los sectores pueden tener enfrentados los mismos extremos, y entonces son paralelos, o extremos opuestos, y entonces son antiparalelos.



Fig. 2.13. Estructura helicoidal.



Fig. 2.14. Superficie plegada.

Nivel terciario o estructura terciaria

Es la conformación (disposición espacial que adoptan los átomos en la molécula) irregular que adopta toda la macromolécula, debido a dobleces o plegamientos de la cadena polimérica que se establecen por interacciones entre elementos de la parte variable de la estructura primaria; estas interacciones que estabilizan la estructura terciaria son débiles, aunque en las proteínas pueden aparecer enlaces disulfuro entre residuos de cisteína. En esta estructura tridimensional se distinguen sectores de estructura secundaria regular y sectores sin ordenamiento regular (Fig. 2.15).

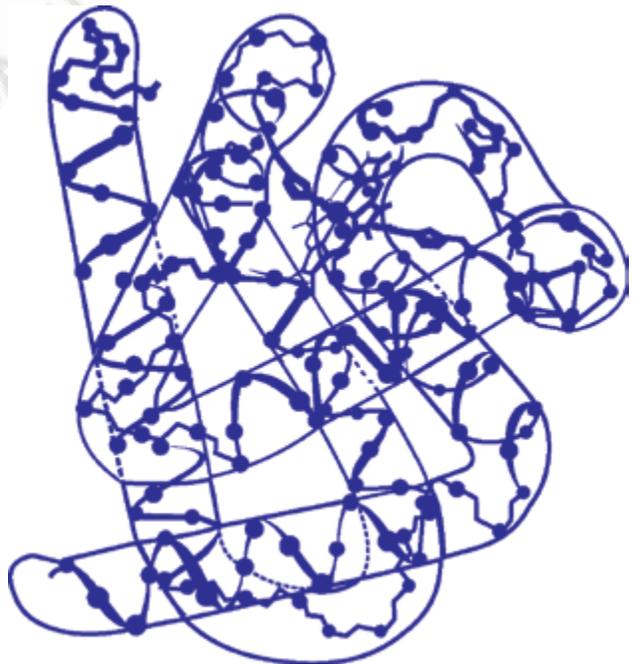


Fig. 2.15. Estructura terciaria de una macromolécula. Se pueden distinguir sectores de estructura secundaria regular y sectores con estructura irregular.

Nivel cuaternario o estructura cuaternaria

Está definido solamente en las proteínas; se encuentra en aquellas proteínas formadas por más de una cadena polimérica conocidas como subunidades. Las subunidades tienen estructura terciaria y están unidas entre sí por interacciones débiles, aunque también pueden aparecer enlaces disulfuro entre residuos de cisteína de diferentes subunidades (Fig. 2.16).

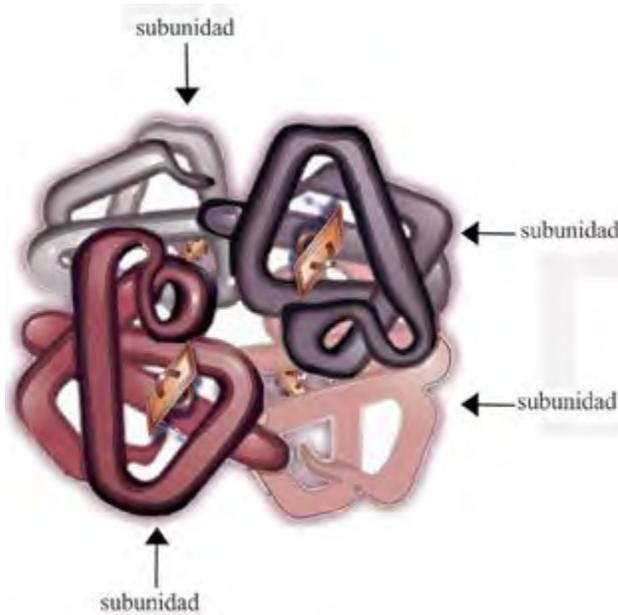


Fig. 2.16. Se representa una proteína con estructura cuaternaria formada por cuatro subunidades. Cada subunidad corresponde a una cadena con estructura terciaria.

Carácter informacional

Todas las macromoléculas poseen información, la cual depende de la variedad de su estructura; a mayor variedad estructural mayor información molecular. La información molecular de las macromoléculas es lo que permite que estas puedan interactuar de forma específica entre ellas o con otras biomoléculas, y es de dos tipos:

1. Información secuencial: contenida en la secuencia de precursores del polímero, por tanto, en la estructura primaria. Mientras mayor sea la variabilidad de precursores de una macromolécula mayor será la información secuencial que posea. Es en la estructura primaria donde está contenida la información de cómo deben estar ordenados los precursores en la síntesis de la macromolécula, cómo construir su estructura tridimensional y dónde debe comenzar o terminar un proceso que se realice sobre esa estructura. Como la estructura primaria es la más estable, la información secuencial también lo es.
2. Información conformacional: contenida en la estructura tridimensional, es decir, en la conformación general de la macromolécula; de lo analizado con relación a la información secuencial se infiere que esta determina la información conformacional. La información conformacional permite interacciones

específicas en el espacio, mediante sitios que presentan la macromolécula en su superficie tridimensional, mediante un mecanismo denominado Reconocimiento Molecular, que por su relevancia en las proteínas será tratado cuando se analicen estas importantes macromoléculas.

Tendencia a la agregación

Las macromoléculas tienden a agregarse unas con otras o con otras biomoléculas, formando grandes estructuras supramacromoleculares muy complejas. Estas asociaciones pueden realizarse de forma covalente o no covalente, entre grupos químicos de los precursores que no forman parte del eje covalente (parte monótona de la estructura primaria), por lo que este no se rompe. Además, estas uniones pueden formarse de manera espontánea o mediante un proceso asistido por otras macromoléculas.

Relación estructura-función

La función que realiza una macromolécula o cualquier biomolécula depende directamente de la estructura que posea, lo cual implica una estrecha relación entre la estructura primaria, la conformación y la función. De lo anterior se deduce que modificaciones en la estructura de una macromolécula pueden alterar la función que esta tenga.

Cuando una macromolécula pierde su estructura tridimensional, pero conserva la estructura primaria, se dice que ha sufrido un proceso de desnaturalización. Los agentes desnaturalizantes interfieren con la formación de las interacciones débiles y por eso son capaces de desorganizar la estructura tridimensional de una macromolécula, pero no rompen los enlaces covalentes, por lo que no destruyen su estructura primaria. Este fenómeno puede ser reversible si la macromolécula desnaturalizada es llevada de nuevo a las condiciones adecuadas, ya que al mantener la estructura primaria puede recuperar la estructura tridimensional original (la estructura primaria contiene la información que determina la estructura tridimensional) (Fig. 2.17).



Fig. 2.17. En presencia de un agente desnaturalizante la macromolécula pierde su estructura tridimensional y su función pero conserva su estructura primaria (desnaturalización). Al eliminar el agente desnaturalizante se recupera la estructura tridimensional y la función (renaturalización).

Un agente desnaturalizante es el calor, de ahí que los seres vivos en general tienden a vivir en medios donde los cambios de temperatura no sean drásticos. Incluso, los organismos superiores presentan mecanismos que les

permiten mantener constante la temperatura corporal, con independencia de la ambiental.

Las macromoléculas además, presentan una serie de propiedades que derivan de las características generales antes mencionadas. Entre las más importantes se encuentran la capacidad de difusión y la imposibilidad de dializar.

La difusión es la propiedad que tienen las moléculas de experimentar movimientos de traslación de un lugar a otro en todas las direcciones del espacio cuando son colocadas en el seno de un fluido. La velocidad de difusión de las macromoléculas es lenta debido a su elevado peso.

La diálisis es el proceso mediante el cual una sustancia disuelta en un fluido que está dividido en dos compartimentos separados por una membrana que posee poros, es capaz de pasar de un compartimiento al otro (cabe por los poros) hasta igualar sus concentraciones en ambos. Como se sabe, los organismos vivos presentan compartimentos que están separados unos de otros por membranas, por ejemplo, el medio intracelular y el medio extracelular por la membrana plasmática, y el medio interno de un orgánulo subcelular como el núcleo del citoplasma. La imposibilidad de diálisis de las macromoléculas permite que estas tengan una ubicación particular.

Se continuará el estudio de las macromoléculas aplicando su principio de organización a cada una en particular.

Proteínas

Las proteínas son macromoléculas constituidas por aminoácidos unidos entre sí por medio del enlace peptídico. Se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo, participando en casi todos los procesos que ocurren en él, por lo que se consideran las macromoléculas de mayor diversidad funcional.

Clasificación de las proteínas

1. Por su función:
 - a. Enzimáticas: actúan como biocatalizadores.
 - b. Estructurales: forman estructuras como las membranas biológicas o las fibras de la matriz extracelular.
 - c. Transportadoras: unas forman parte de las membranas biológicas y actúan transportando sustancias de un lado a otro de estas membranas; otras transportan sustancias en fluidos biológicos, como la hemoglobina que transporta oxígeno, o por el citoplasma de las células.
 - d. Contráctiles: como la actina y la miosina que intervienen en la contracción muscular, cuyo estudio se aborda en el tejido muscular.
 - e. Receptores: captan estímulos del medio.
 - f. Reserva: almacenan sustancias como es el caso de la ferritina que almacena hierro.
 - g. Defensa: las inmunoglobulinas o anticuerpos que reconocen y anulan el efecto de sustancias extrañas al organismo.
 - h. Reguladoras: controlan procesos determinados, como hormonas y los factores de transcripción.

2. Por su forma:
 - a. Globulares: tienen forma esférica.
 - b. Fibrosas: tienen forma alargada.
3. Por su solubilidad en solventes polares:
 - a. Solubles: son las proteínas que presentan las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos polares en su superficie, los cuales establecen interacciones con las moléculas de agua. A este grupo pertenecen casi todas las proteínas globulares.
 - b. Insolubles: son las proteínas que presentan las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos apolares en su superficie, los cuales no pueden establecer interacciones con las moléculas de agua. A este grupo pertenecen las proteínas fibrosas y las globulares que forman parte de la estructura de las membranas celulares.
 - c. Poco solubles o solubles en soluciones de sales neutras, como el cloruro de sodio; las globulinas son un ejemplo de estas proteínas.
4. Por su composición química:
 - a. Simples: formadas solo por aminoácidos.
 - b. Conjugadas: contienen en su estructura un componente no proteico, y cada parte del conjugado recibe un nombre particular: al conjugado se le denomina holoproteína; a la parte proteica, apoproteína; y a la parte no proteica, grupo prostético:

Holoproteína = Apoproteína + Grupo prostético
(el todo) (parte proteica) (parte no proteica)

Aplicación del principio de organización de las macromoléculas a las proteínas

1. Elevado peso molecular. Las proteínas presentan masas moleculares superiores a 5 kD.
2. Carácter polimérico. Las proteínas son polímeros de aminoácidos, que constituyen sus monómeros, unidos mediante enlace peptídico (enlace polimerizante).
3. Carácter uniforme. Las proteínas solo están formadas por aminoácidos unidos entre sí por enlace peptídico.
4. Carácter lineal. Las proteínas carecen de ramificaciones.
5. Carácter tridimensional.

Nivel primario

Orden o sucesión de los aminoácidos unidos mediante enlace peptídico. Es único para cada proteína.

Como los grupos de los aminoácidos involucrados en el enlace peptídico son el alfa NH_2 y el alfa COOH , los extremos de la cadena polimérica presentan un alfa NH_2 libre y un alfa COOH libre, esto indica polaridad en la estructura. Por convenio, el residuo aminoacídico que tiene el grupo amino libre (N-terminal) es el primero y suele escribirse a la izquierda y el que posee el grupo carboxilo libre (C-terminal) es el último y suele escribirse a la derecha.

Las partes de la estructura primaria se relacionan a continuación (Fig. 2.18):

1. Monótona: eje covalente monótono y homogéneo, donde se alternan el carbono α y el grupo peptídico.

informativa. En las proteínas existe un predominio de la información conformacional, que se expresa mediante el reconocimiento molecular.

El reconocimiento molecular es un mecanismo que permite la interacción específica de la macromolécula con otras biomoléculas (puede ser una macromolécula o no). Este mecanismo le permite a las proteínas realizar sus funciones o modular la intensidad de estas. Se produce en los denominados sitios de reconocimiento molecular, uno específico para cada molécula que se une, las cuales se denominan, de forma general, ligandos.

Las características generales de cualquier sitio de reconocimiento molecular son:

1. Es una pequeña parte de la superficie de la proteína en forma de cavidad, lo que lo hace fácilmente accesible por el ligando.
2. Deriva de la estructura tridimensional de la proteína, por los repliegues que la cadena polipeptídica forma al establecer su estructura terciaria. De esta forma, los residuos de aminoácidos presentes en este sitio no necesariamente se encuentran adyacentes en la cadena polipeptídica lineal, sino que el acercamiento se produce como consecuencia del plegamiento de la cadena.
3. La unión del ligando se realiza por complementariedad espacial y química. La complementariedad espacial o estérica se refiere a la complementariedad entre la conformación del sitio de reconocimiento molecular y la estructura del ligando. La complementariedad química se refiere a la complementariedad entre los grupos químicos del sitio de reconocimiento y los del ligando. Todo esto significa que el sitio de reconocimiento tiene un conjunto de grupos químicos (de los residuos de aminoácidos que lo forman) ordenados espacialmente de forma precisa, de manera que el ligando puede quedar unido mediante interacciones débiles, por lo que esta unión es reversible, y casi ninguna otra molécula puede unirse.

Según la descripción anterior, en un sitio de reconocimiento molecular se distinguen varios componentes, cada uno de los cuales contribuye a la función general de esta estructura pero de forma diferente. Estos componentes son:

1. Eje peptídico: formado por la parte monótona de la cadena polipeptídica (eje covalente), cuyos pliegues y repliegues contribuyen de manera importante a dar la forma tridimensional del sitio de reconocimiento.
2. Grupos de ambientación: son cadenas laterales de residuos de aminoácidos que se encuentran en el sitio de reconocimiento y que siendo apolares impiden la entrada del agua a este. La disminución de la entrada de agua permite que se refuercen las interacciones débiles en la unión entre la proteína y el ligando (son más fuertes que en un ambiente polar).
3. Grupos de fijación o unión: son cadenas laterales de residuos de aminoácidos que se encuentran en el sitio de reconocimiento y que presentan grupos funcionales capaces de establecer interacciones específicas con el ligando; estas son interacciones débiles, fundamentalmente puentes de hidrógeno, interacciones salinas o iónicas y fuerzas de van der Waals.

Los puentes de hidrógeno tienen además carácter direccional (que no poseen las otras interacciones), es decir, un efecto importante en la orientación del ligando en su entrada al sitio de reconocimiento.

Tendencia a la agregación

Casi siempre en los agregados de macromoléculas se encuentran proteínas, y estas también pueden formar agregados con otras biomoléculas, de ahí que muchos se describan como formas conjugadas de las proteínas; así existen nucleoproteínas (proteínas conjugadas con ácidos nucleicos), glicoproteínas (proteínas conjugadas con glúcidos) y lipoproteínas (proteínas conjugadas con lípidos). Las proteínas también se asocian con ácidos nucleicos para formar los cromosomas, los ribosomas, los corpúsculos de procesamiento de los ARN y diferentes estructuras particuladas que intervienen en el proceso de síntesis y procesamiento de las proteínas. También pueden agregarse proteínas con otras proteínas (no equivale a estructura cuaternaria). Muchos de estos ejemplos serán estudiados en este libro.

Relación estructura-función

Como se ha analizado, la información que predomina en las proteínas es la conformacional, expresada a través del mecanismo de reconocimiento molecular. Como la estructura de todos los sitios de reconocimiento molecular de una proteína deriva de la estructura tridimensional general de la macromolécula, si esta última se pierde, por ejemplo por desnaturalización, se perderá la estructura de los sitios de reconocimiento y la proteína no podrá unirse a los ligandos correspondientes y no podrá llevar a cabo su función. Por ejemplo, las proteínas cuya función es transportar sustancias de un lado a otro de la membrana plasmática solo lo harán una vez que la sustancia a transportar se haya unido a su sitio de reconocimiento en la proteína; la contracción muscular solo podrá ocurrir si la proteína actina se une a su sitio de reconocimiento en la proteína miosina; las proteínas que son enzimas solo podrán llevar a cabo su función si su ligando se une a su sitio específico. Todos estos ejemplos y muchos más serán tratados en diferentes partes de este libro.

Propiedades eléctricas de las proteínas

Las propiedades eléctricas de las proteínas dependen de la presencia de grupos ionizables en su estructura y del pH del medio, del cual dependerá que esos grupos presenten carga o no. El grupo alfa NH_2 y el alfa COOH de los residuos de aminoácidos del interior de la cadena quedan bloqueados al formarse el enlace peptídico, por lo que el alfa NH_2 y el alfa COOH de los extremos y todos los ionizables de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos ácidos y básicos son los que contribuyen a la carga de la proteína. La carga eléctrica resultante dependerá del predominio de cargas negativas o positivas; por ejemplo, si una proteína presenta 4 cargas negativas y 3 positivas, la carga resultante será -1 ($-4 + 3 = -1$).

Para cada proteína siempre es posible encontrar un valor de pH en el cual el número de cargas positivas y

negativas se igualen, el cual recibe el nombre de punto isoeléctrico. Cuando el pH de la solución coincide con el punto isoeléctrico de la proteína, esta tiene carga eléctrica neta igual a cero y al colocarla en un campo eléctrico no migra a ninguno de los polos.

La presencia de cargas eléctricas en las proteínas es el fundamento para separarlas por electroforesis. La electroforesis consiste en colocar una solución de una o varias sustancias bajo la acción de un campo eléctrico. Como en una solución que contenga varios tipos de proteínas, estas ni tienen la misma carga ni la misma forma, cada una migrará a una velocidad diferente y a medida que pasa el tiempo se irán separando unas de otras. Aquellas que presenten cargas eléctricas diferentes se moverán a polos opuestos, y las que presenten la misma carga pero cuantitativamente diferente se desplazarán hacia el mismo polo pero a distintas velocidades, más rápido la que presente un número mayor de cargas eléctricas. Si las proteínas poseen carga positiva serán atraídas por el polo negativo del campo y las que poseen carga negativa migrarán hacia el polo positivo (Fig. 2.21).

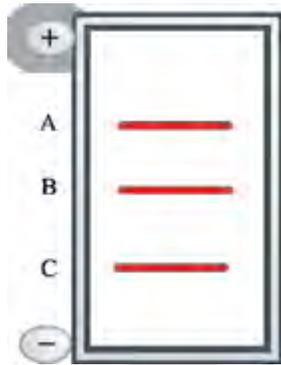


Fig. 2.21. Separación de una mezcla de proteínas por electroforesis. Todas las proteínas presentan carga negativa, pero con diferente intensidad; la de mayor carga negativa es A, luego B y luego C. Al colocar la muestra cerca del polo negativo las proteínas migran atraídas por el polo positivo y se separan; la más cercana al polo positivo será la A, la más alejada será la C y la B estará en una posición intermedia.

Los aminoácidos al unirse por enlace peptídico forman también polímeros más pequeños que las proteínas, que se denominan péptidos. Son péptidos muchas sustancias que cumplen importantes funciones, por ejemplo el glucagón y la oxitocina que actúan como hormonas, el glutatión que ayuda a mantener los grupos sulfidrilo en su forma reducida y la bradiquinina que es un potente vasodilatador. Muchos antibióticos son péptidos, entre los que se encuentran la valinomicina y la gramicidina A. La bleomicina es un péptido que se encuentra entre los agentes antitumorales.

Los péptidos que contienen de 2 a 7 residuos de aminoácidos se conocen como oligopéptidos, y los que tienen una masa molecular mayor que estos pero menor que 5 kD se conocen como polipéptidos. En los

oligopéptidos se puede especificar el número exacto de residuos de aminoácidos anteponiendo el prefijo di, tri, tetra, penta, hexa, o hepta, a la palabra péptido; por ejemplo, dipéptido si contiene dos residuos y tripéptido si contiene tres.

Polisacáridos

Los polisacáridos son macromoléculas constituidas por más de 10 monosacáridos unidos entre sí mediante enlace glicosídico.

Las funciones más generales de los polisacáridos son: almacenamiento, estructural y reconocimiento. Los monosacáridos también forman polímeros más pequeños que pueden ser: disacáridos, que están formados por 2 monosacáridos y oligosacáridos, cuando tienen de 3 a 10 monosacáridos.

Clasificación

Según la variedad de monosacáridos en la estructura:

1. Homopolisacáridos: formados por el mismo monosacárido; entre los principales se encuentran la amilosa y la amilopectina que forman el almidón, así como el glucógeno y la celulosa.
2. Heteropolisacáridos: formados por diferentes monosacáridos y tienen otras características estructurales y funcionales que, por su importancia en la estructura de las membranas biológicas y en la formación de la matriz extracelular, serán tratados en el capítulo 4.

En este capítulo se analizarán los homopolisacáridos amilosa, la amilopectina, glucógeno y celulosa. Los dos primeros, que forman el almidón, tienen función de almacenamiento en los vegetales y el glucógeno, en los animales. La celulosa tiene función estructural y se encuentra en los vegetales. El almidón y la celulosa se adquieren mediante la dieta. El almidón se utiliza como fuente de sustancia y energía, pero el organismo no tiene forma de utilizar la celulosa, sin embargo, esta cumple importantes funciones al favorecer la formación del bolo fecal, que contribuye a evitar la constipación (estreñimiento) y a prevenir el cáncer de colon.

Aplicación del principio de organización de las macromoléculas a los homopolisacáridos glucógeno, almidón y celulosa

1. Elevado peso molecular. La masa molecular varía entre miles y varios millones de dalton.
2. Carácter polimérico. Son polímeros del monosacárido glucosa, que constituye sus monómeros, unidos mediante enlace glicosídico (enlace polimerizante).
3. Carácter uniforme. Están formados siempre por unidades de glucosa unidas entre sí siempre por enlace glicosídico.
4. Carácter lineal. Entre los polisacáridos aparecen excepciones como el glucógeno y el almidón que son ramificados (Fig. 2.22).

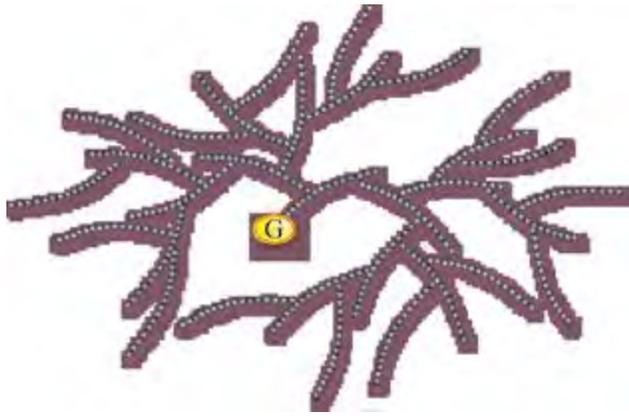


Fig. 2.22. Polisacárido ramificado.

5. Carácter tridimensional. El glucógeno y los componentes del almidón adoptan una estructura globular, mientras que la celulosa posee una estructura fibrosa.
6. Carácter informacional. El carácter informacional de los homopolisacáridos es pobre debido a su monotonía estructural. A pesar de esto en la estructura del glucógeno y el almidón existen agrupaciones que son reconocidas por las enzimas que los utilizan.
7. Tendencia a la agregación. Ejemplo de ello son las fibras de celulosa antes mencionadas y los gránulos de glucógeno. El glucógeno se almacena fundamentalmente en las células del hígado y el músculo, en forma de inclusiones citoplasmáticas denominadas gránulos de glucógeno; estos gránulos contienen también las enzimas que permiten la utilización del polisacárido, y serán analizados en el capítulo 3, cuando se inicie el estudio de la célula.
8. Relación estructura-función. Las fibras de celulosa son alargadas y estables, con gran resistencia a la tensión, por lo que cumplen una función estructural en los vegetales, dándoles rigidez en los tallos y hojas. El gran número de ramificaciones del almidón y el glucógeno facilita y agiliza la acción de las enzimas que actúan sobre ellos.

Almidón

Está formado por dos tipos de polímeros:

1. La amilosa: polímero lineal largo de alfa-D-glucosas unidas mediante enlace glicosídico del tipo alfa 1-4, lo cual determina que adopte una estructura helicoidal (estructura secundaria) (Fig. 2.23).
2. La amilopectina: polímero ramificado, formado por alfa-D-glucosas unidas por enlace glicosídico alfa 1-4, donde cada 24 a 30 residuos existen puntos de ramificación mediante un enlace glicosídico del tipo alfa 1-6.

Glucógeno

Es un polímero ramificado, formado por alfa-D-glucosas unidas por enlace glicosídico alfa 1-4, donde cada 8 a 12 residuos existen puntos de ramificación mediante enlace glicosídico del tipo alfa 1-6. Su estructura es por tanto similar a la de la amilopectina, pero presenta más ramificaciones, lo cual hace que sea

mucho más soluble (recordar que la glucosa presenta gran cantidad de grupos hidroxilo que pueden formar puentes de hidrógeno con el agua) (Fig. 2.24).

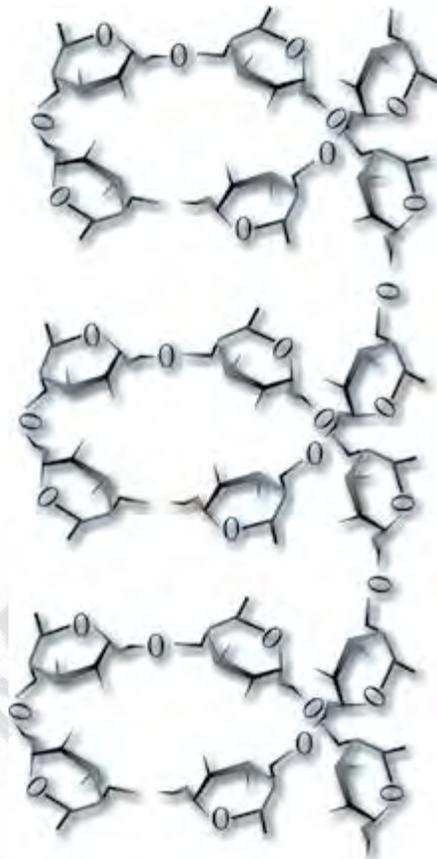


Fig. 2.23 Estructura helicoidal de la amilosa.

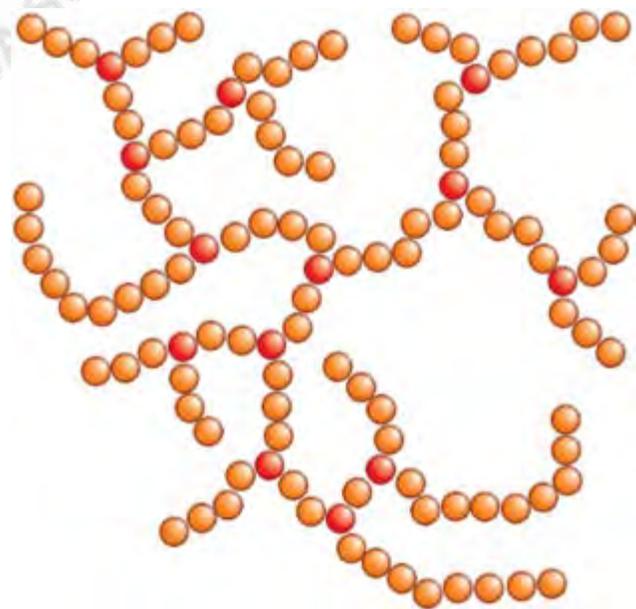


Fig. 2.24. Representación de un polisacárido ramificado. La distancia real entre los puntos de ramificación es de 24 a 30 residuos de glucosa en la amilopectina y en el glucógeno de 8 a 12 residuos.

Celulosa

La celulosa es un polímero lineal de beta-D-glucosas unidas mediante enlaces glicosídicos del tipo beta 1-4. Este tipo de unión provoca que cada residuo de glucosa gire 180° respecto al precedente, de manera que el polímero adopta una conformación extendida, la cual es la más estable. Varias cadenas adyacentes pueden formar una red estabilizada por puentes de hidrógeno intercatenarios, que da lugar a fibras alargadas.

Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son macromoléculas constituidas por nucleótidos unidos entre sí por enlace 3'-5' fosfodiéster.

Los ácidos nucleicos son macromolécula de gran importancia biológica. Están relacionados con el funcionamiento del aparato genético celular, el cual constituye el conjunto de moléculas y mecanismos que garantizan la transmisión y expresión de los caracteres hereditarios de generación en generación.

Tipos principales de ácidos nucleicos

- Ácido desoxirribonucleico o ADN, formado por desoxirribonucleótidos.
- Ácido ribonucleico o ARN, formado por ribonucleótidos:
 - ARN mensajero (ARNm).
 - ARN ribosomal (ARNr).
 - ARN de transferencia (ARNt).

Funciones principales

1. El ADN es el reservorio celular de la información genética.
2. Los ARN:
 - a. Dirigen la síntesis de proteínas (ARNm).
 - b. Forman parte de la estructura de los ribosomas (ARNr).
 - c. Transfieren los aminoácidos a los ribosomas para la síntesis de proteínas (ARNt).

Aplicación del principio de organización de las macromoléculas a los ácidos nucleicos

1. Elevado peso molecular. Los ácidos nucleicos pueden presentar masas moleculares desde miles hasta millones de dalton.
2. Carácter polimérico. Los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos, que constituyen sus monómeros, unidos mediante enlace 3'-5' fosfodiéster (enlace polimerizante).
3. Carácter uniforme. Los ácidos nucleicos solo están formados por nucleótidos unidos entre sí por enlace 3'-5' fosfodiéster.
4. Carácter lineal. Los ácidos nucleicos carecen de ramificaciones.
5. Carácter tridimensional.

ADN

El nivel primario lo constituye el orden o sucesión de los desoxirribonucleótidos unidos mediante enlace 3'-5' fosfodiéster.

Los grupos de los nucleótidos involucrados en el enlace polimerizante son el 3'-OH y el 5'-fosfato. Por convenio se define como el primer componente de la cadena al nucleótido que tiene libre el 5'-fosfato y el último al del 3'-OH libre; esto indica polaridad en la estructura.

Partes de la estructura primaria (Fig. 2.25):

1. Monótona: eje covalente monótono y homogéneo, donde se alternan el grupo fosfato y la desoxirribosa.
2. Variable: las bases nitrogenadas A, G, T, C de los desoxirribonucleótidos, por lo que se acostumbra hablar de la sucesión de las bases y no de los desoxirribonucleótidos.

El modelo propuesto por Watson y Crick en 1953 (Fig. 2.26), es el que se acepta como estructura tridimensional del ADN, que corresponde con un nivel secundario. Una forma simplificada del modelo sería:

1. La molécula de ADN está formada por 2 cadenas antiparalelas (enfrentan extremos contrarios) unidas por puentes de hidrógeno entre bases complementarias, 3 entre G y C y 2 entre A y T.
2. Las 2 cadenas se tuercen una sobre otra formando una doble hélice con giro a la derecha, de forma que para poder separarlas hay que desenrollar la hélice.
3. En la hélice el eje pentosa-fosfato está orientado hacia el exterior y los pares de bases hacia el interior, perpendiculares al eje pentosa-fosfato y paralelos entre sí; de esta forma los anillos aromáticos de las bases se disponen como en una pila de monedas o especie de empalizado, que permite interacciones hidrofóbicas, las cuales junto a los puentes de hidrógeno intercatenarios le dan estabilidad a la estructura.
4. En la superficie de la molécula se distinguen 2 surcos de igual profundidad pero uno más ancho que el otro; el más ancho es el surco mayor y el más estrecho el surco menor. Estos surcos tienen una importancia especial en las interacciones del ADN con las proteínas.

ARN

El nivel primario lo constituye el orden o sucesión de los ribonucleótidos unidos mediante enlace 3'-5' fosfodiéster. La estructura primaria de los ARN es similar a la del ADN, con la diferencia del tipo de azúcar de los ribonucleótidos que es la ribosa y los tipos de bases nitrogenadas que son A, G, U, C (Fig. 2.27). Además, las bases de los ARN son más heterogéneas que las del ADN pues existen muchas modificadas, más frecuentemente por la adición a las bases típicas de grupos metilo, acetilo, entre otros.

Los ARN presentan gran heterogeneidad en su tamaño; los hay muy pequeños con apenas 80 nucleótidos hasta moléculas gigantes de varios miles de bases; es por ello que las propiedades físicas que dependen del peso, tamaño y forma de las moléculas también son muy variables en los ARN.

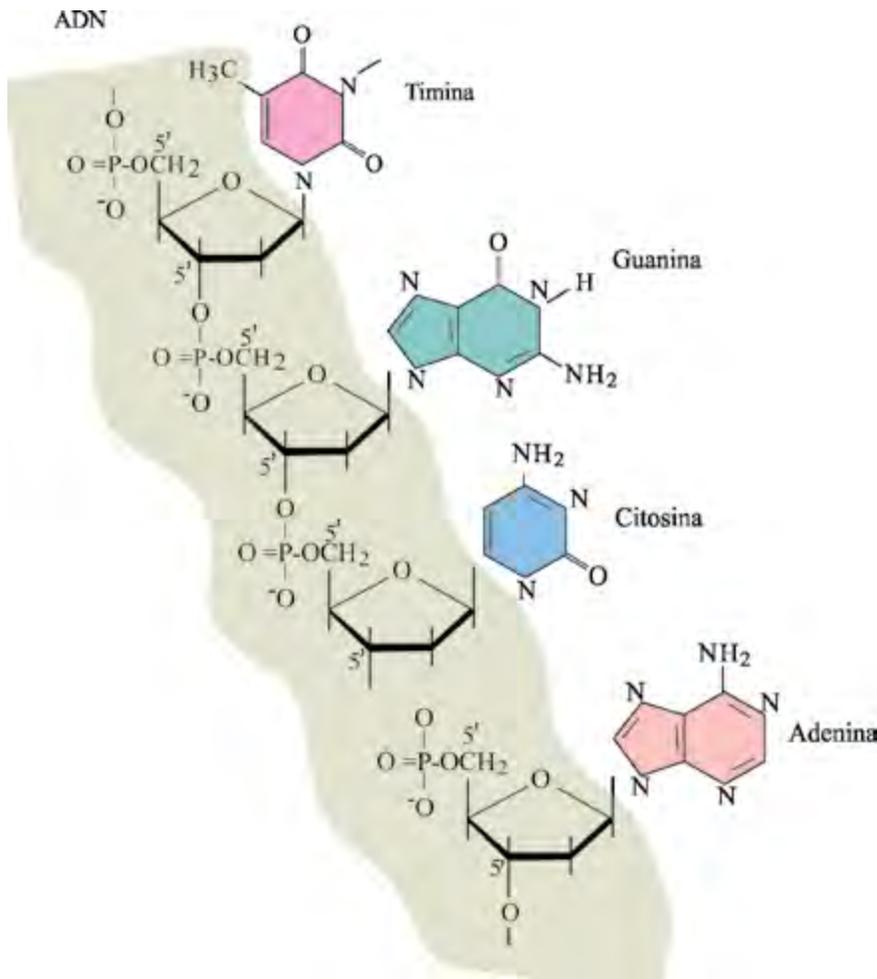


Fig. 2.25. Pequeño segmento de una cadena de ADN; se puede observar que la parte variable de esta estructura son las bases nitrogenadas.

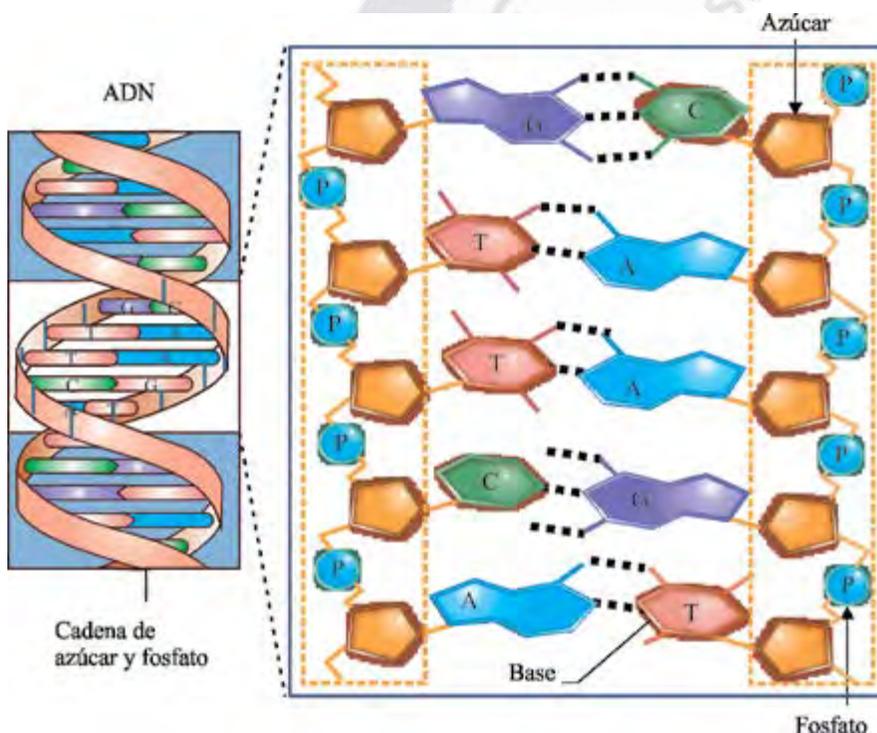


Fig. 2.26. A la izquierda se muestra un fragmento de la estructura secundaria del ADN; nótese el antiparalelismo de las cadenas y cómo las 2 hebras que forman la estructura helicoidal derecha giran una sobre la otra. A la derecha se representa un sector ampliado de la molécula y extendido, con el eje covalente pentosa-fosfato de cada cadena por fuera y las bases hacia el interior. Obsérvese la regularidad de la estructura que se logra con los pares de bases, unidos por puentes de hidrógeno (líneas de puntos), dos en los pares A-T y 3 en los pares G-C.

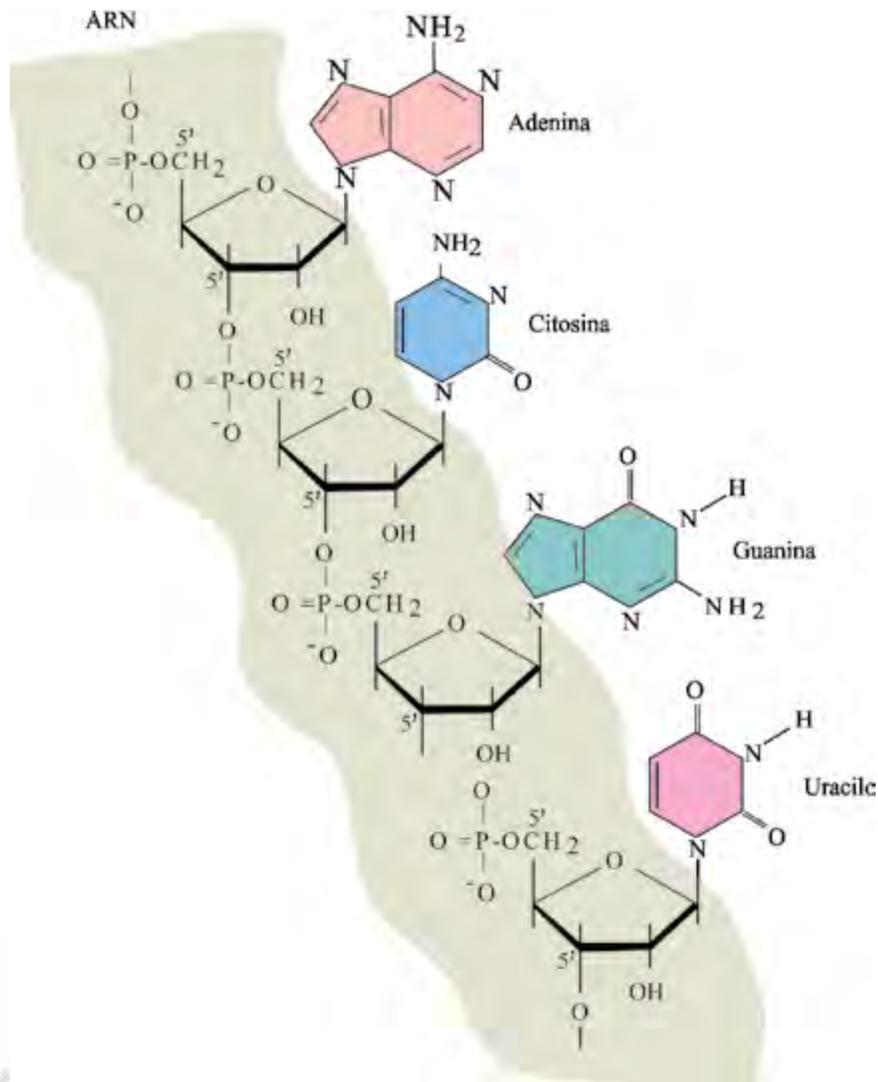


Fig. 2.27. Pequeño segmento de una cadena de ARN, donde se puede observar que la parte variable de esta estructura corresponde a las bases nitrogenadas.

Los ARN están formados por una sola cadena polinucleotídica que se pliega sobre sí y en sectores donde las bases son complementarias forman estructuras duplohelicoidales, cuya estabilidad se logra, como en el ADN, por las fuerzas de empalzado que permite interacciones hidrofóbicas, y los puentes de hidrógeno en los pares de bases. La estructura más sencilla que puede formarse por el apareamiento de bases intracatenario es la horquilla, que contiene una zona de apareamiento llamada tallo y una zona ensanchada no apareada llamada asa. La combinación de estructuras en tallo y asa dan lugar a otras estructuras secundarias (Fig. 2.28).

Las estructuras helicoidales en los ARN pueden formarse también en ausencia de apareamiento de bases; esto se debe a las intensas fuerzas de empalzado entre las bases.

Solo se conoce la estructura terciaria de algunos tipos de ARN y en ellos se ha observado que depende del establecimiento de interacciones entre las bases y la ribosa o los grupos fosfato. A este nivel estructural contribuye la formación de pseudonudos, que se forman al

girar la cadena en el espacio al producirse apareamientos intracatenarios entre las bases de las estructuras en asa antes descritas y otro sector de la cadena (Fig. 2.29).

Es bueno señalar que en general los apareamientos de bases en los ARN no son tan estrictos como en el ADN, de forma que se pueden encontrar pares G-U e incluso G-G.

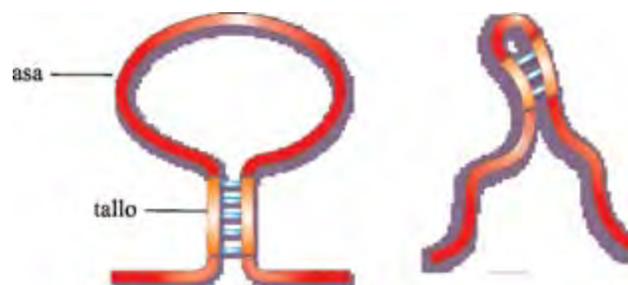


Fig. 2.28. Sectores de estructura secundaria en los ARN, con estructuras en tallo y asa.

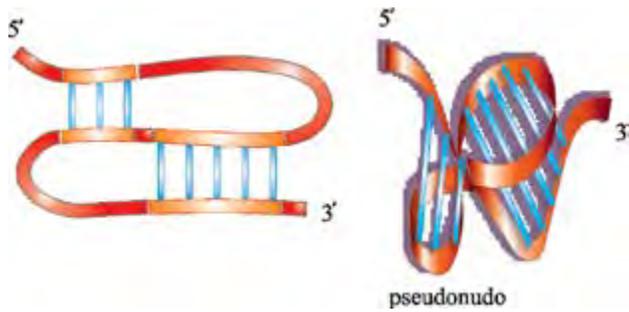


Fig. 2.29. Formación de un pseudonudo a partir de un sector de una cadena de ARN.

Algunas particularidades estructurales de los tipos principales de ARN

ARNt

Los ARNt constituyen una familia de moléculas cuya función es la de transportar los aminoácidos hacia los ribosomas durante la síntesis de proteínas, por lo que existen tantos ARNt como aminoácidos diferentes contengan las proteínas.

En su nivel secundario adopta una estructura en forma de hoja de trébol, con 3 horquillas (tallo y asa) y un tallo, llamados brazos constantes, y un brazo de lon-

gitud variable. En el brazo que es un tallo se encuentran los extremos de la cadena, el 5' con un grupo fosfato y el 3' que termina con la secuencia CCA que no está apareada y es por donde se une el aminoácido a transportar; este brazo es conocido como brazo aminoácido aceptor o simplemente aceptor. El brazo opuesto al aceptor presenta una secuencia de tres bases conocida como anticodón, que permite la ubicación del aminoácido en el lugar correspondiente durante la síntesis de proteínas, por lo que este brazo se conoce como brazo anticodón (Fig. 2.30).

En su nivel terciario la molécula adopta la forma de una letra L invertida; en el extremo del lado horizontal se encuentra el brazo aminoácido aceptor y en extremo del lado vertical se encuentra el anticodón (Fig. 2.31).

ARNr

Los ARNr se encuentran formando parte de los ribosomas. Según su coeficiente de sedimentación los ARNr son 5S, 5.8S, 18S y 28S. En general su estructura tridimensional es poco conocida, pero se han construido modelos que contemplan el establecimiento del mayor número de bases apareadas y "empalizadas". No obstante, se debe tener presente que estas moléculas existen en asociación con proteínas, y es posible que esas interacciones influyan en la estructura de los ARNr.

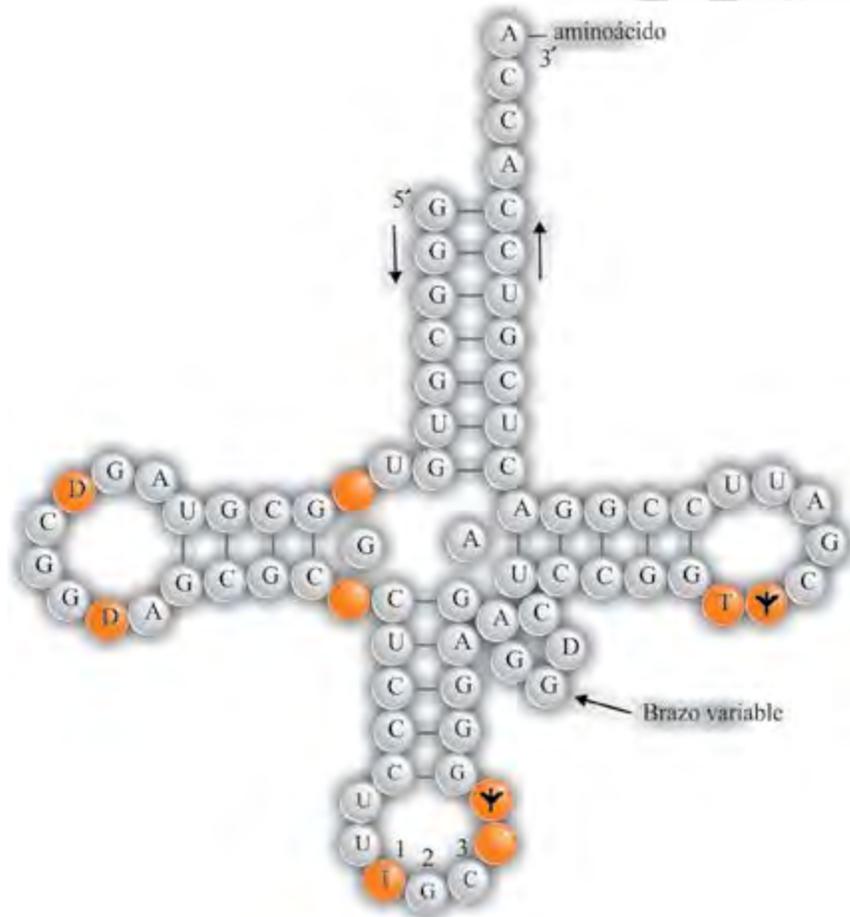


Fig. 2.30. Estructura secundaria en hoja de trébol de los ARNt.

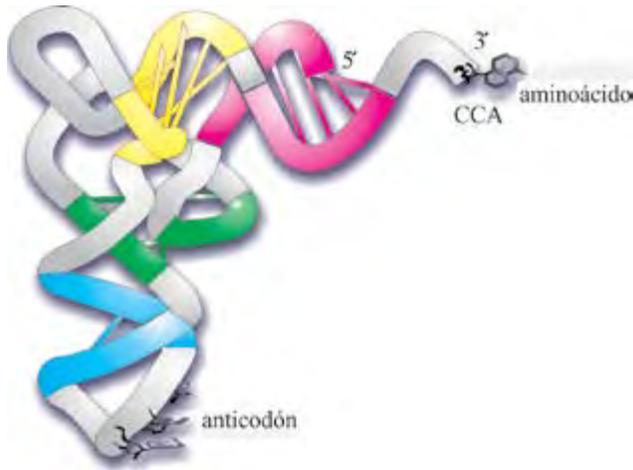


Fig. 2.31. Estructura terciaria en L invertida de los ARNt.

ARNm

Es del que menos se conoce su estructura debido a que la cantidad de ARNm específicos en la célula es muy baja, lo cual dificulta su purificación, se encuentran en el citoplasma en compleja unión con proteínas y son moléculas muy inestables metabólicamente, o sea, son degradados con rapidez. Algunos detalles estructurales conocidos son:

- Todos presentan el extremo 5' modificado por la adición de un nucleótido de 7-metil-guanina, mediante un enlace anhídrido fosfórico; esta estructura recibe el nombre de casquete y suele abreviarse por su equivalente en inglés *cap*. En ocasiones también existe metilación del C2'—OH del primero y segundo nucleótidos. El *cap* es importante para la unión del ARNm al ribosoma.
- Hacia el extremo 3' presentan una larga cola de poliadenina o poli-A, que puede tener más de 200 nucleótidos y parece incrementar la estabilidad metabólica del ARNm.
- Presenta otros detalles estructurales de importancia que serán tratados en el capítulo 3.

En su proceso de síntesis, el ARNm se forma de moléculas de mayor tamaño, conocidas como ARN heterogéneo nuclear (ARNhn). El ARNhn ya presenta el *cap* y la cola de poli(A) y se va acortando por un proceso de maduración que también se estudiará en el capítulo 3:

- **Carácter informacional.** En el ADN y el ARN mensajero predomina la información secuencial, mientras que en los ARN ribosomal y de transferencia predomina la información conformacional.
- **Tendencia a la agregación.** Tienden a agregarse con otras macromoléculas como las proteínas en la formación de ribosomas, cromosomas, entre otros.
- **Relación estructura-función.** Ejemplos de esta interrelación:
Una de las funciones del ADN es conservar la información genética contenida en su secuencia de bases nitrogenadas; uno de los mecanismos para proteger esa información es su propia estructura secundaria,

en la que el eje covalente pentosa-fosfato de cada cadena queda por fuera y las bases nitrogenadas hacia dentro, protegidas del entorno. Por otra parte, la presencia de un extremo aminoacídico aceptor y de un anticodón en la estructura de los ARNt permite que estos puedan unir al aminoácido adecuado y ubicarlo en el sitio que le corresponde.

Antes de finalizar, es bueno resaltar una característica importante de los ácidos nucleicos: sus grupos fosfato se encuentran disociados a pH fisiológico, portando cada uno una carga negativa, de forma tal que el polímero es un polianión que atrae fuertemente iones de carga contraria. Esta propiedad de poseer carga eléctrica es aprovechada para separar moléculas o fragmentos de moléculas de diferente tamaño mediante electroforesis, como en las proteínas; la movilidad varía inversamente con su masa molecular y directamente con su carga.

Biocatalizadores

Los organismos vivos para sobrevivir necesitan intercambiar sustancias, energía e información con el medio. Las sustancias que se incorporan al organismo, para poder ser utilizadas, deben ser transformadas en energía o en componentes estructurales. Estas transformaciones se producen a través de reacciones químicas que, para que puedan llevarse a cabo en las condiciones del organismo y a velocidades adecuadas, requieren de la acción de los biocatalizadores.

Reacciones químicas

Las reacciones químicas son procesos en los que a partir de una o varias sustancias, denominadas reactivos, se forman sustancias nuevas, denominadas productos, como consecuencia de un reordenamiento de los elementos constituyentes de los reactivos. Igualmente, una reacción química puede ocurrir cuando se rompen enlaces y a partir de una sustancia se obtienen otras. Por eso, las reacciones químicas se definen como aquellas reacciones en las que ocurren la formación o ruptura de un enlace covalente.

De acuerdo con el principio de conservación de la materia esta no se crea ni se destruye, por lo que en las reacciones químicas solo se produce un reordenamiento o reagrupamiento de los elementos que constituyen las sustancias reactivas, dando origen a nuevas sustancias (Fig. 2.32). Estos reordenamientos se producen por la ruptura y formación de enlaces químicos.



Fig. 2.32. Representación de una reacción química.

Al estudiar cualquier reacción química se deben considerar dos aspectos fundamentales:

1. La velocidad con que ocurre la reacción, o velocidad de reacción.

2. El grado de alcance o completamiento de la reacción. El primero se refiere a la rapidez con que los reactantes se convierten en productos y el segundo a la proporción de los reactantes que puede ser convertida en producto. Para analizar estos aspectos es necesario tener en cuenta los cambios energéticos que se producen durante la reacción, que determinan si esta puede o no ocurrir.

Energética de las reacciones químicas

La energía es la capacidad o habilidad de un sistema para realizar trabajo y puede ser de dos tipos:

1. Energía cinética, que es la energía del movimiento de las moléculas.
2. Energía potencial, que es la energía almacenada en los enlaces químicos y en los gradientes de concentración de sustancias.

La energía que resulta de los procesos bioquímicos es la potencial, ya que estos procesos ocurren a temperatura y presión constantes. Los átomos y las moléculas poseen energía potencial, que se manifiesta en la capacidad que tengan para formar o romper enlaces, y de esta forma pueden intervenir en reacciones en las que consumen o liberan esa energía. Por otra parte, cuando una sustancia se encuentra a diferentes concentraciones a ambos lados de una membrana, se origina un gradiente de concentración para lo cual se requiere energía; esta energía puede liberarse con la disipación del gradiente.

Una medida de energía potencial es la energía libre, que se simboliza con la letra G en honor a Josiah Willard Gibbs, uno de los fundadores de la termodinámica, y se utiliza para predecir el sentido de una reacción bajo determinadas condiciones. Durante una reacción química se producen cambios en la energía libre del sistema, a lo cual se le denomina variación de energía libre (ΔG) o energía de reacción. De acuerdo al valor de ΔG , las reacciones se pueden clasificar de la forma que se muestra en la tabla 2.11.

Tabla 2.11. Clasificación de las reacciones

Reacción con	Tipo de reacción
$\Delta G < 0$	Exergónicas
$\Delta G > 0$	Endergónicas
$\Delta G = 0$	Isonérgicas

Si se parte de que Gibbs demostró que a temperatura y presión constantes "todos los sistemas cambian en el sentido de minimizar la energía libre", las reacciones que tienen un ΔG negativo, las exergónicas, tienden a ocurrir espontáneamente y son en las que mayor cantidad de reactantes se convierte en productos. Por tanto, ΔG es una medida del grado de alcance o completamiento de una reacción y de su sentido más probable, pero no proporciona información acerca de la velocidad con la que ocurre dicha reacción. La velocidad de una reacción química puede determinarse midiendo el aumento de la

concentración de los productos o la disminución de la concentración de los reactantes en el tiempo.

En el organismo se producen reacciones que, aun en presencia de la enzima apropiada y de condiciones compatibles con la vida, requieren de un aporte de energía (endergónicas) o de algún elemento material que se libere en otra reacción. Los organismos vivos evolutivamente han ganado en eficiencia en estos sistemas al producirse intermediarios en las reacciones, que son como almacenes, que permiten que estas no tengan que ocurrir simultáneamente, ni siquiera en el mismo lugar, y que el aporte esté disponible cuando sea necesario. Cuando esto ocurre se dice que las reacciones están acopladas, y como prácticamente todas las reacciones o procesos en el organismo se producen de ese modo, esto se convierte en una regularidad que se expresa como Principio del Acoplamiento (Fig. 2.33).

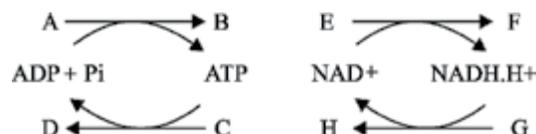


Fig. 2.33. Cuando A se transforma en B, libera energía que se almacena en forma de ATP, la cual es utilizada en la transformación de C en D. Cuando E se transforma en F, produce el cofactor nicotín adenín dinucleótido reducido (NADH.H^+), que es luego utilizado en la transformación de G en H.

Energía de activación

Existen reacciones que presentan un gran cambio negativo de ΔG y ocurren muy rápidamente, a velocidades que son muy difíciles de medir o no pueden ser medidas. Sin embargo, existen reacciones que ocurren más lentamente, en cuyo caso se dice que existe una barrera energética que debe ser vencida por los reactantes para convertirse en productos.

Para poder reaccionar y dar productos los reactantes deben entrar en contacto físico, es decir, deben chocar unas moléculas con otras con una orientación y una intensidad adecuadas que logren romper sus enlaces (choque efectivo); para ello deben poseer un contenido energético determinado, que les permita alcanzar el grado de excitación necesario para transformarse en productos (estado de transición o complejo activado, que se encuentra en equilibrio con los reactantes). Si la energía de los reactantes está muy lejos de la que deben alcanzar para transformarse en productos, la reacción transcurrirá de forma muy lenta, pero si está muy cerca ocurrirá rápido. La diferencia entre la energía que poseen los reactantes y la que deben poseer para reaccionar es la energía de activación (EA) (Fig. 2.34).

De lo anterior se deduce que una reacción reversible (a partir de los productos de una reacción se pueden obtener nuevamente los reactantes) es exergónica en un sentido y endergónica en sentido contrario, y que las reacciones que en un sentido son muy exergónicas en sentido contrario son poco probables, por la gran barrera de EA que existe.

Teniendo en cuenta los aspectos anteriores se pasará a estudiar la acción de los catalizadores.

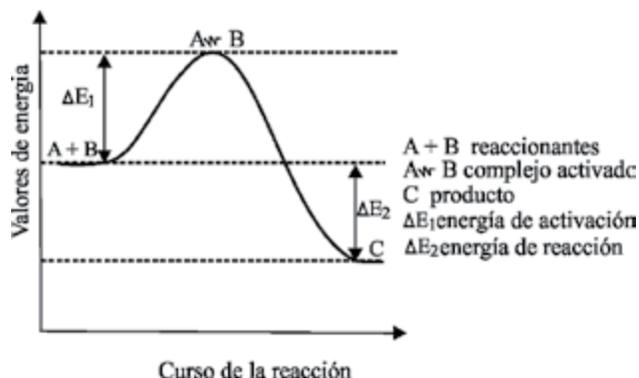


Fig. 2.34. Diagrama energético de una reacción. La reacción comienza con el valor energético de los reactivos, que debe elevarse hasta formarse el complejo activado y después se originan los productos con su energía característica.

Catálisis y catalizadores

Los catalizadores son sustancias de diferente naturaleza química que tienen en común la propiedad de incrementar la velocidad de las reacciones químicas en que participan, sin que su estructura o su concentración se modifiquen como resultado de la reacción.

Los catalizadores actúan en pequeñas cantidades aumentando la velocidad de las reacciones químicas al disminuir la EA, sin modificar el ΔG (Fig. 2.35). Estos disminuyen la EA porque fijan y concentran los reactivos sobre su superficie, los orientan adecuadamente para la reacción y debilitan sus enlaces, por lo que se hace menor la fuerza necesaria para romperlos.

En las reacciones reversibles los catalizadores aumentan tanto la velocidad de la reacción directa como la de la inversa y no modifican el estado de equilibrio (cuando se iguala la velocidad de la reacción directa y la de la inversa), sino que permiten que este se alcance más rápidamente.

Existen dos tipos generales de catalizadores: bióticos, que realizan su función en los seres vivos; y abióticos, que su función no está vinculada necesariamente con los seres vivos. Los catalizadores abióticos pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas y su uso es fundamentalmente en los laboratorios y en las industrias. Entre ellos se encuentran metales como el platino, sales como

el dicromato de potasio, ácidos como el ácido sulfúrico, bases como el hidróxido de sodio y compuestos orgánicos como el fenol, el anhídrido acético. Los catalizadores bióticos son proteínas que se denominan enzimas.

Las enzimas se caracterizan por su alto grado de eficiencia, mucho mayor que la de los catalizadores abióticos; los catalizadores abióticos aumentan la velocidad de las reacciones entre 10^1 y 10^3 veces y las enzimas entre 10^6 y 10^{12} veces. Esta eficiencia catalítica se refiere como la relación entre la velocidad de la reacción catalizada y la velocidad de la reacción sin catalizar:

$$\text{Eficiencia catalítica} = \frac{\text{Velocidad de la reacción catalizada}}{\text{Velocidad de la reacción sin catalizada}}$$

Los catalizadores abióticos generalmente no tienen especificidad por el tipo de reactante y suelen tener cierto grado de especificidad por el tipo de reacción que catalizan. Por su parte, las enzimas son muy específicas, tanto para el reactante, que se denomina sustrato, como para el tipo de reacción que catalizan, denominadas especificidad de sustrato y especificidad de acción respectivamente.

Los catalizadores abióticos generan productos secundarios, muchas veces indeseados, mientras que los bióticos no lo hacen. Los catalizadores abióticos se "envenenan" (pierden la capacidad catalítica) a diferencia de los bióticos que tienen mecanismos de regeneración o reutilización. Otra diferencia importante entre los tipos de catalizadores es que las enzimas pueden ser reguladas, aspecto que será tratado con posterioridad.

Mecanismo básico de acción de las enzimas

Cada enzima cataliza una reacción de forma particular, pero existen aspectos que son comunes a todas las reacciones catalizadas por enzimas. Todas las reacciones enzimáticas se realizan al menos en dos etapas:

1. Etapa de unión, en la cual se produce la unión física entre la enzima (E) y el sustrato (S), que da origen al complejo enzima-sustrato (ES).
2. Etapa de transformación, en la que se realiza la transformación química del sustrato, dando origen al producto (P) y a la enzima libre que está en condiciones de volver a iniciar el proceso.

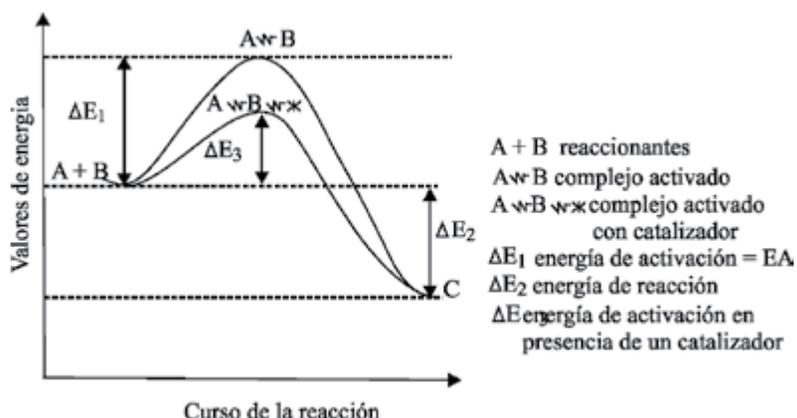


Fig. 2.35. Diagrama energético de una reacción con un catalizador. En presencia del catalizador la energía de activación disminuye, sin modificarse la energía de reacción.

El complejo enzima-sustrato se forma de manera reversible, o sea, puede descomponerse nuevamente dando origen al sustrato y a la enzima libre y lo hace muy rápido. Ambas etapas son importantes pues aunque en la segunda es donde se realiza la transformación del sustrato, mucho más lenta que la anterior, esta no puede llevarse a cabo satisfactoriamente si la unión entre la enzima y el sustrato en la primera etapa no fue adecuada (Fig. 2.36).

La figura 2.36 es una representación simplificada del mecanismo básico de acción de las enzimas, pues es posible suponer la existencia de otros complejos intermedios, sobre todo cuando en la reacción intervienen cofactores (ver más adelante) o más de un sustrato.

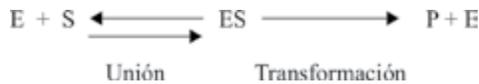


Fig. 2.36. Mecanismo básico de acción de las enzimas.

Centro activo

Como se señaló, en una reacción catalizada enzimáticamente lo primero que debe ocurrir es la unión de la enzima y el sustrato para que ocurra luego la transformación química de dicho sustrato. La unión se realiza mediante un mecanismo de reconocimiento molecular, a través de un sitio de reconocimiento molecular, y la transformación es llevada a cabo por el sitio catalítico. Ambas regiones (sitio de reconocimiento molecular y sitio catalítico), en conjunto, reciben el nombre de centro activo.

La estructura general del centro activo responde por una parte a la estructura general de cualquier sitio de reconocimiento molecular, y por otra parte presenta además en su estructura grupos catalíticos (de los residuos de aminoácidos que lo forman) que son los que están implicados en la transformación química del sustrato. Según esta estructura, en el centro activo se distinguen varios componentes, cada uno de los cuales contribuye a la función general de esta estructura, pero de forma diferente:

1. Componentes relacionados con la etapa de unión:
 - a. Eje peptídico.
 - b. Grupos de ambientación.
 - c. Grupos de fijación o unión.
2. Componentes relacionados directamente con la etapa de transformación:
 - a. Grupos catalíticos: son cadenas laterales de residuos de aminoácidos que se encuentran en el centro activo y que son los que están implicados de forma directa en la transformación del sustrato. Los que cumplen con mayor frecuencia esta función son el imidazol de la histidina y el hidroxilo de la serina, aunque también pueden participar el sulfhidrilo de la cisteína y el carboxilo de los ácidos aspártico y glutámico.

De lo analizado con relación a la estructura del centro activo se deriva que este determina la elevada especificidad que tienen las enzimas:

1. Especificidad de sustrato: solo podrá unirse al centro activo un sustrato (especificidad absoluta) o muy pocos sustratos con estructura similar (especificidad

relativa) y en ambos casos con estructura complementaria a la del centro activo.

2. Especificidad de acción: cuando el sustrato queda unido adecuadamente al centro activo la enzima podrá realizar un solo tipo de transformación sobre este. Esa transformación depende del enlace de la estructura del sustrato que quede cerca de los grupos catalíticos del centro activo.

La especificidad de sustrato y de acción de las enzimas hace que en las reacciones catalizadas enzimáticamente no se produzcan reacciones secundarias, es decir, que por cada molécula de sustrato se obtiene el número máximo de moléculas de producto. Lo anterior es una regularidad que se expresa por el denominado principio de máxima eficiencia.

El centro activo de las enzimas se encuentra estabilizado por interacciones débiles y constantemente está sufriendo cambios conformacionales (transconformación). Debido a estas características estructurales, el centro activo puede sufrir modificaciones por acción de numerosos agentes, con lo cual se afecta la actividad de la enzima. Entre esos factores se encuentran:

1. Los que modifican la conformación del centro activo: agentes desnaturizantes como las temperaturas elevadas.
2. Los que modifican la distribución de cargas eléctricas en el centro activo: cambios pequeños de pH.
3. Las sustancias de estructura similar al sustrato, que se unen al centro activo pero no son susceptibles de ser transformadas: inhibidores.

Clasificación y nomenclatura de las enzimas

La elevada especificidad de las enzimas sirve de fundamento a su clasificación y nomenclatura. Para la clasificación se toma como fundamento la especificidad de acción y para la nomenclatura ambas especificidades.

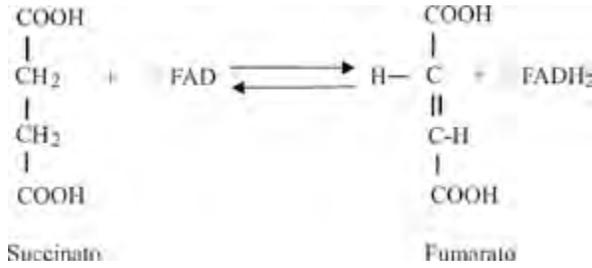
Las enzimas se clasifican en 6 grupos principales, teniendo en cuenta la reacción global que ellas catalizan; estos grupos o clases principales se dividen en subclases y subsubclases, según otras características. Los grupos principales y su definición son:

1. Oxidorreductasas: catalizan las reacciones de oxidorreducción, o sea, la transferencia de electrones o sus equivalentes entre un donante y un aceptor.
2. Transferasas: catalizan la transferencia de un grupo químico entre un donante y un aceptor excluyendo las que transfieren electrones o sus equivalentes, que pertenecen a la clase anterior, y aquellas en que el aceptor del grupo es el agua, pues pertenecen a la clase siguiente.
3. Hidrolasas: catalizan la ruptura de enlaces químicos con la participación de moléculas del agua.
4. Liasas: catalizan la adición o sustracción de grupos químicos a dobles enlaces.
5. Isomerasas: catalizan la interconversión de isómeros.
6. Ligasas: catalizan la unión covalente de dos sustratos utilizando la energía de hidrólisis de nucleósidos trifosfatados.

Algunos subgrupos de enzimas son:

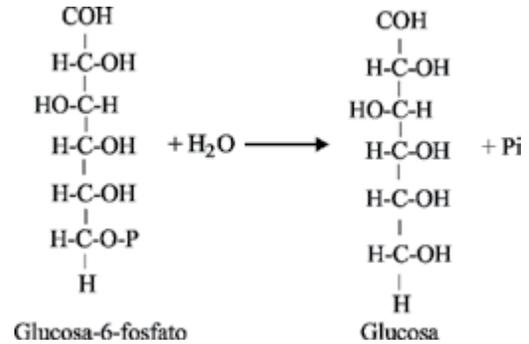
a. De las oxidoreductasas:

- Deshidrogenasas. Sustraen átomos de hidrógeno (siempre un par) de los sustratos y los transfieren a una molécula aceptora que no es el oxígeno:

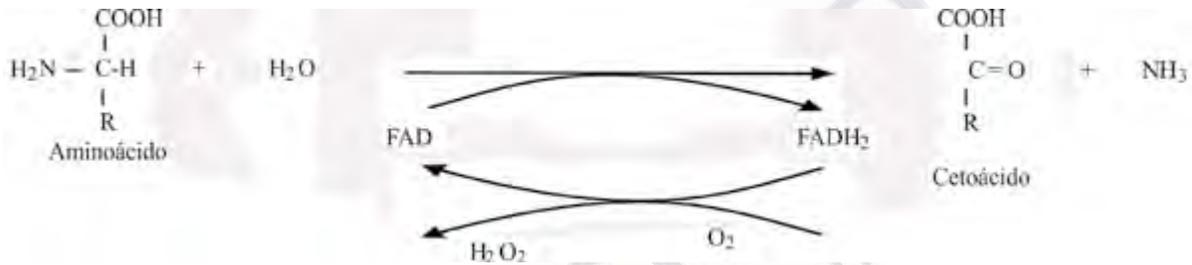


c. De las hidrolasas:

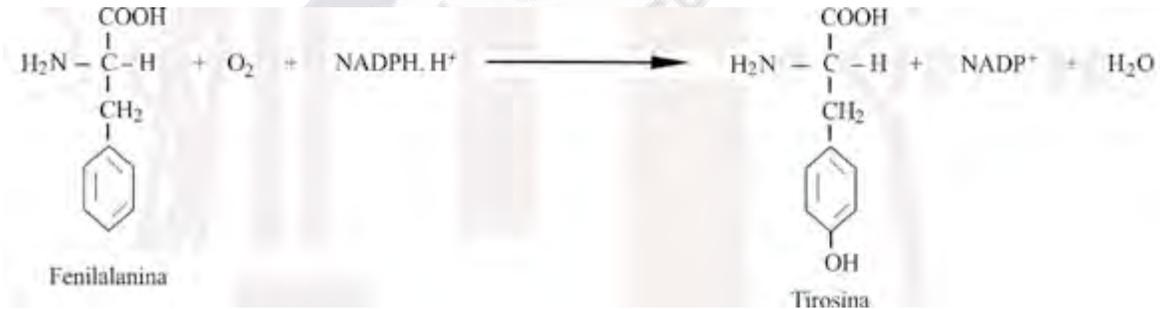
- Fosfatasas. Catalizan la ruptura de enlaces éster fosfóricos:



- Oxidasas. Sustraen átomos de hidrógeno de los sustratos y los transfieren al oxígeno:

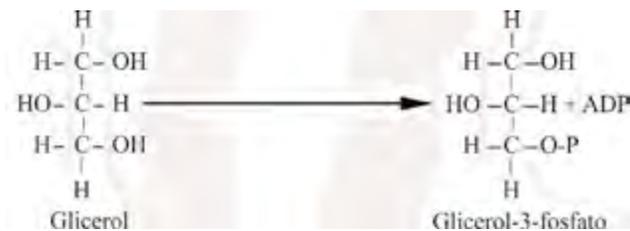


- Hidroxilasas. Catalizan la introducción de funciones hidroxilo en sus sustratos utilizando oxígeno molecular como donante:



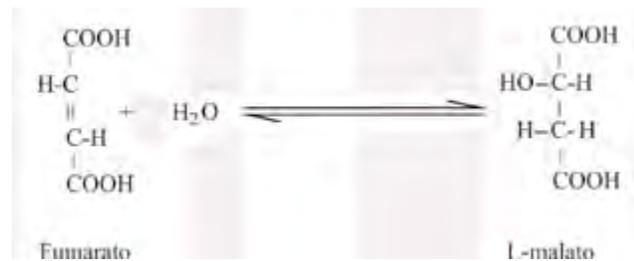
b. De las transferasas:

- Quinasas. Catalizan reacciones de transferencia de grupos fosfato aportados por nucleósidos trifosfatados, habitualmente el ATP:

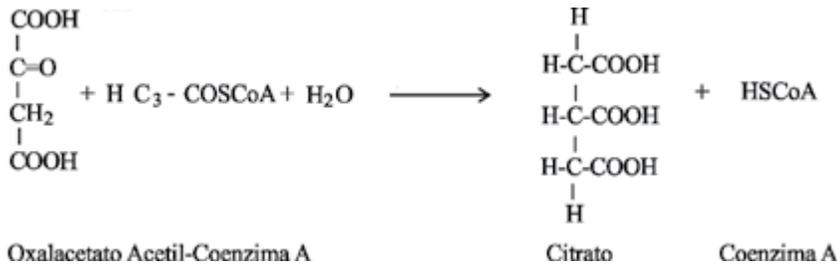


d. De las liasas:

- Hidratasas. Adicionan agua a los dobles enlaces:

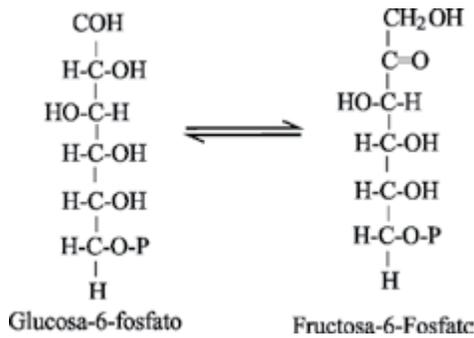


- Sintetas. Catalizan la unión covalente de dos sustratos utilizando la energía de hidrólisis de enlaces que no son anhídrido fosfórico, como el tioéster del siguiente ejemplo:

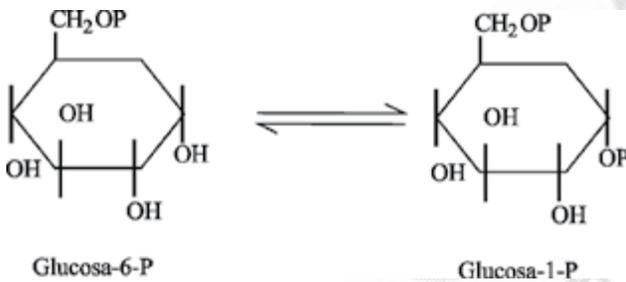


e. De las isomerasas:

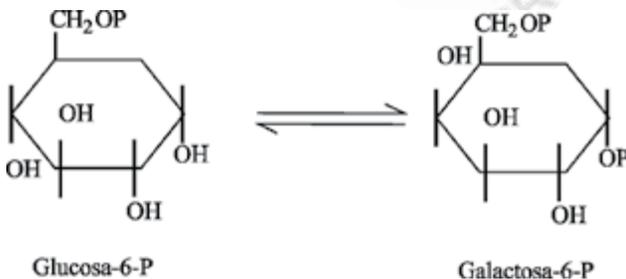
- Isomerasas. Interconvierten isómeros de función:



- Mutasas. Interconvierten isómeros de posición:



- Epimerasas. Interconvierten epímeros:



f. De las ligasas:

- Sintetasas. Catalizan la unión covalente de dos sustratos utilizando la energía de hidrólisis de enlaces anhídrido fosfórico de nucleósidos trifosfatados:



Aunque existen algunas enzimas que tienen nombres triviales como la tripsina, la quimotripsina y la pepsina, existen 2 tipos de nomenclatura para las enzimas que son: la sistemática y la recomendada.

La sistemática solo se utiliza en revistas y textos científicos. La recomendada es la de uso común y viene a ser una forma abreviada de la sistemática; en ella se nombra primero el sustrato seguido de la acción que realiza la enzima terminada con el sufijo *asa*.

Utilizando los ejemplos tomados para ilustrar los subgrupos de clasificación de las enzimas, los nombres serían:

a. Oxidorreductasas:

- Sustrato succinato; acción deshidrogenación; nombre: succinato deshidrogenasa.
- Sustrato aminoácido; acción oxidación; nombre: aminoácido oxidasa.
- Sustrato fenilalanina; acción hidroxilación; nombre: fenilalanina hidroxilasa.

b. Transferasas:

- Sustrato glicerol; acción fosforilación; nombre: glicerol quinasa.

c. Hidrolasas. Son las más fáciles de nombrar, pues basta con hacer terminar el nombre del sustrato en el sufijo *asa*:

- Sustrato glucosa-6-P; acción desfosforilación; nombre: glucosa-6-fosfatasa.

d. Liasas:

- Sustrato fumarato; acción hidratación; nombre: fumarato hidratasa.
- Sustratos oxalacetato y acetil-CoA, unión covalente de sustratos utilizando la energía de un enlace tioéster; nombre: citrato sintasa.

e. Isomerasas:

- Sustratos glucosa-6-P y fructosa-6-P, interconversión de isómeros de función; nombre: glucosa-6-P:fructosa-6-P isomerasa o simplemente fosfohexosa isomerasa.
- Sustratos glucosa-6-P y glucosa-1-P, interconversión de isómeros de posición; nombre: glucosa-6-P:glucosa-1-P mutasa o fosfoglucomutasa.
- Sustratos glucosa-1-P y galactosa-1-P, interconversión de epímeros; nombre: galactosa-1-P:glucosa-1-P epimerasa.

f. Ligasas:

- Sustratos ácido acético y coenzima A; acción sintetasa; nombre: acetil CoA sintetasa.

Importancia de las enzimas en la clínica

Todas las enzimas se sintetizan en el interior de las células y la mayoría realiza allí sus funciones, pero otras son segregadas y funcionan en la matriz extracelular, la sangre, el tubo digestivo u otros sitios del espacio extracelular. Por otra parte, las enzimas pueden encontrarse libres o unidas a membranas; pueden asociarse a otras enzimas y formar complejos multienzimáticos, y algunas pueden contener más de un Centro Activo, que son las denominadas enzimas multifuncionales. Existen además enzimas que pueden catalizar la misma reacción, con los mismos requerimientos, pero presentan propiedades diferentes, denominadas isoenzimas.

Algunas reacciones catalizadas por enzimas son comunes a la mayoría de las células y por eso hay algunas que están presentes en casi todos los tejidos del organismo. Otras reacciones son exclusivas de algunas células, como es el caso de algunas de las del hígado, y consecuentemente algunas enzimas se encuentran solo en determinados tipos de células. Dentro de las células las enzimas también tienen una distribución determinada, y en cada compartimiento subcelular existen las enzimas que se relacionan con algún proceso que en este ocurre. Aun dentro de cada compartimiento puede existir una distribución característica de las enzimas.

En la sangre las enzimas presentes son aquellas que son liberadas a la misma y cumplen alguna función allí, como las de la coagulación, y las intracelulares que son liberadas por el recambio tisular normal, por lo que no tienen funciones en ella. En las personas sanas la concentración de las enzimas intracelulares presentes en el plasma es prácticamente constante, por lo que un aumento de estos valores refleja el daño de algún tejido que se acompaña de un incremento de la liberación de enzimas a la sangre. Algunos ejemplos de lo anterior son la elevación de la glutamato-piruvato transaminasa (TGP), en enfermedades del hígado como la hepatitis, y de la glutamato-oxalacetato transaminasa (TGO), la creatina quinasa (CK) y la lactato deshidrogenasa (LDH) en el infarto cardiaco; de tal forma, la elevación de estas enzimas puede utilizarse en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del paciente.

Algunas enzimas se utilizan como reactivos para la determinación de ciertas sustancias en una muestra biológica, como es el caso de la ureasa para la determinación de urea en plasma, la glucosa oxidasa para la determinación de glucosa en sangre y la peroxidasa en los inmunoensayos enzimáticos como los ensayos de enzima ligada a inmoadsorbente (ELISA).

Por último, varias enzimas son utilizadas en el tratamiento de algunas afecciones. Algunas de las más conocidas son la estreptoquinasa, que se utiliza en el tratamiento del infarto del corazón, ya que disuelve los coágulos que se forman en la circulación sanguínea del músculo de este órgano, la quimotripsina en el tratamiento de abscesos y la amilasa en los casos de deficiencia como en la insuficiencia pancreática.

Cinética enzimática

La velocidad de las reacciones catalizadas por enzimas puede ser modificada por la acción de diversos factores. El comportamiento de esa velocidad y su modificación debido a la presencia de diferentes agentes físicos o químicos constituye el objeto de estudio de la cinética enzimática.

Factores que modifican la velocidad de las reacciones enzimáticas y condiciones para su estudio

Los factores que modifican la velocidad de las reacciones enzimáticas pueden ser químicos o físicos y son:

- Concentración de enzima.
- Concentración de sustrato.
- Concentración de cofactores.
- Concentración de iones hidrógeno (pH).
- Concentración de Activadores.
- Concentración de Inhibidores.
- Temperatura.

Para poder atribuirle un efecto sobre la velocidad de las reacciones enzimáticas a un factor determinado, es necesario durante el análisis garantizar que el resto de los factores que pueden modificarla permanezcan constantes. Los únicos factores que no pueden mantenerse constantes son la concentración del sustrato, que va disminuyendo, y la del producto, que va aumentando. Para evitar el efecto de los cambios en la concentración de sustrato y de producto, el análisis se realiza cuando aun no se ha consumido el 10 % de la concentración inicial del sustrato, es decir, existe sustrato en concentración suficiente para no limitar la actividad de la enzima y prácticamente no existe producto, el cual pudiera disminuir la actividad de la enzima a altas concentraciones.

A la velocidad de la reacción cuando aun no se ha consumido el 10% de la concentración inicial del sustrato se le denomina velocidad inicial (V_0). La V_0 debe medirse por la variación de la concentración del producto por unidad de tiempo, siempre que ello sea posible, pero en ocasiones no se dispone de los procedimientos necesarios y se hace midiendo la variación de la concentración del sustrato en el tiempo.

Efecto de la concentración de enzima

Al incrementarse la concentración de enzima se incrementa la formación del complejo enzima-sustrato y la transformación del sustrato, por lo que se produce un aumento directamente proporcional de la velocidad de la reacción enzimática (Fig. 2.37).

Efecto de la concentración de sustrato

A mayor concentración de sustrato ($[S]$) mayor es la velocidad de la reacción, sin embargo, los incrementos en la velocidad no son uniformes sino cada vez menores. Al inicio, el incremento de la velocidad es proporcional al incremento de la $[S]$; luego comienza a producirse un entrecimiento de la variación de la velocidad hasta que se alcanza un determinado valor de $[S]$ en el cual la velocidad se hace prácticamente constante.

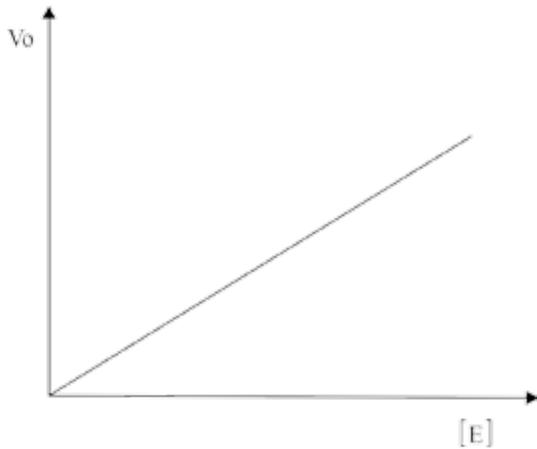


Fig. 2.37. A mayor concentración de enzima ([E]) mayor V_o .

La primera explicación convincente para este comportamiento fue expuesta por Leonor Michaelis y Leonora Maud Menten en 1913. Según ellos, la primera etapa de la reacción (la unión de la enzima con el sustrato para formar el complejo enzima-sustrato) ocurre de manera rápida, y la segunda etapa (la transformación del sustrato en producto, con liberación de la enzima), resulta ser la más lenta, por lo que es el paso limitante de la reacción. A concentraciones muy elevadas de sustrato se produce un efecto de saturación, o sea, todos los Centros Activos de las enzimas han sido ocupados por el sustrato y casi toda la enzima se encuentra en forma de complejo enzima-sustrato. En ese momento se habrá alcanzado la mayor velocidad posible para la reacción, que se denomina Velocidad Máxima (V_m), la cual se hace independiente de la $[S]$. Así se obtiene la forma habitual de la ecuación de Michaelis y Menten:

$$V_o = \frac{V_m[S]}{K_m + [S]}$$

En la ecuación anterior, K_m es la denominada constante de Michaelis, y representa la $[S]$ a la cual se alcanza la mitad de la V_m , es decir, es la $[S]$ a la cual la mitad de las moléculas de la enzima están en estado libre y la otra mitad en forma de complejo enzima-sustrato. K_m es un índice de la afinidad de la enzima por el sustrato, de forma que mientras mayor sea la afinidad por el sustrato menor será el valor de K_m .

La representación del comportamiento de V_o en función de $[S]$ es una curva hiperbólica y se representa en la figura 2.38.

Si la curva tiene siempre la misma forma para cualquier enzima, la diferencia entre una y otra estará dada por los valores de V_m y K_m ; de ahí que estos se conozcan como los parámetros cinéticos de la ecuación de Michaelis. V_m depende de los grupos catalíticos presentes en el centro activo, por lo que representa la capacidad catalítica de la enzima; si los grupos catalíticos se afectan se afecta también V_m . K_m depende de los grupos de unión del centro activo, por lo que si se afectan estos grupos, se afecta la afinidad de la enzima por el sustrato y por lo tanto K_m .

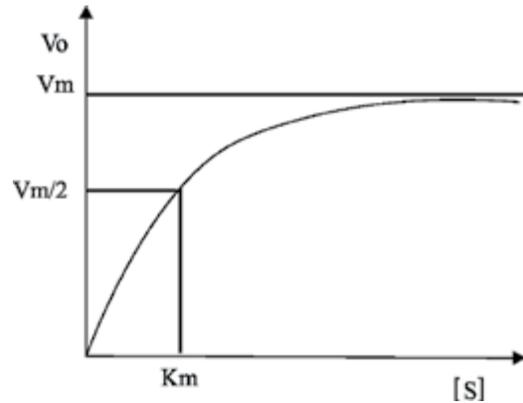


Fig. 2.38. A mayor concentración de sustrato ($[S]$) mayor velocidad hasta que se alcanza la velocidad máxima (V_m). K_m corresponde con la $[S]$ a la cual se alcanza la mitad de V_m ($V_m/2$).

Efecto de la concentración de cofactores

Muchas enzimas requieren para su acción de otra molécula denominada cofactor (ver más adelante), por lo que su presencia es decisiva para el desarrollo de la reacción. Para todos los cofactores excepto para los grupos prostéticos (ver más adelante), se presenta como para el sustrato la condición de saturación, ya que estos se unen a la enzima por sitios específicos.

Efecto de la temperatura

El aumento de la temperatura indica un incremento de la energía cinética de las moléculas, lo cual hace que se produzca un mayor número de choques efectivos entre ellas. Esto hace que los reactantes posean un contenido energético que los ubica más próximos al estado activado y de esta forma se incrementa la velocidad de la reacción. La mayor V_o se alcanza a un valor de temperatura determinado, denominado temperatura óptima, luego del cual la velocidad comienza a disminuir hasta que se produce la pérdida de la actividad de la enzima por su desnaturalización (Fig. 2.39).

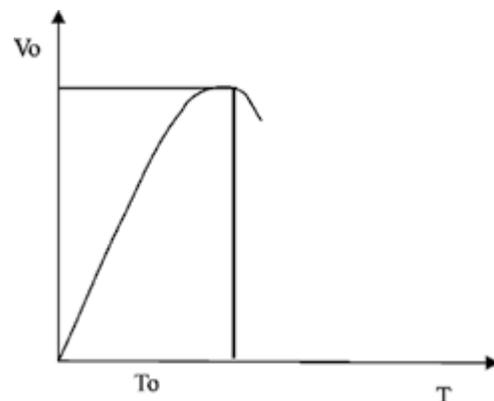


Fig. 2.39. A mayor temperatura (T) mayor velocidad hasta que se alcanza la mayor V_o a la temperatura óptima (T_o), y luego comienza a descender.

Efecto del pH

Para cada enzima existe un valor de pH al cual se alcanza la mayor velocidad, denominado pH óptimo; cuando los valores de pH aumentan o disminuyen con relación al pH óptimo la velocidad de la reacción disminuye progresivamente. Lo anterior se explica teniendo en cuenta que las variaciones del pH modifican el estado de disociación de los grupos ionizables presentes en la enzima o en el sustrato o en el complejo enzima-sustrato, facilitando o no la unión, la transformación, o ambas (Fig. 2.40).

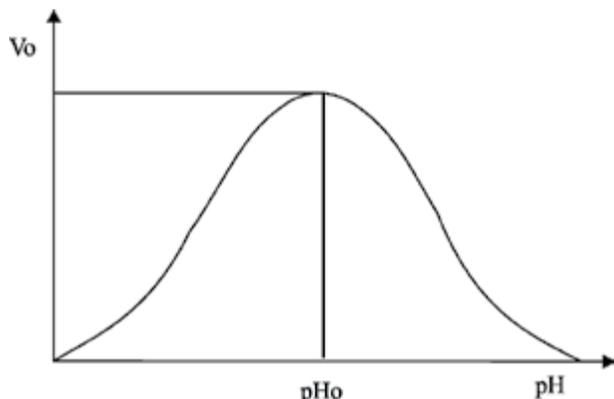


Fig. 2.40. La curva que representa el efecto del pH sobre la velocidad de la reacción enzimática tiene forma acampanada, con una zona central estrecha que se corresponde con los mayores valores de V_o . pH_o representa el pH óptimo, donde se obtiene la mayor V_o .

Efecto de los activadores

Los activadores enzimáticos son especies químicas, generalmente iones inorgánicos, que estimulan la actividad catalítica de una enzima; al contrario de los cofactores, los activadores enzimáticos no son participantes directos de la reacción. Ellos actúan de diversas formas, entre las que se destacan la interacción obligatoria con la enzima libre y la interacción obligatoria con el sustrato libre, por ejemplo:

- Interacción obligatoria con la enzima libre: enzimas que poseen iones metálicos en su centro activo como la carboxipeptidasa, que contiene Zn^{2+} .
- Interacción obligatoria con el sustrato libre: enzimas que catalizan reacciones en las que intervienen nucleósidos difosfatados y trifosfatados, que requieren de la unión previa de un catión divalente (especialmente Mg^{2+}) en cantidades estequiométricas, por lo tanto, el verdadero sustrato de la enzima sería el complejo sustrato-catión.

Efecto de los inhibidores

Son sustancias que tienen la propiedad de disminuir la velocidad de las reacciones catalizadas por las enzimas. Se distinguen dos tipos generales de inhibición: la reversible y la irreversible. En la inhibición reversible, el inhibidor forma con la enzima el complejo enzima-inhibidor, mediante interacciones débiles (reconocimiento

molecular); en la inhibición irreversible, el inhibidor se une a la enzima covalentemente y no puede disociarse fácilmente.

Se analizarán la inhibición competitiva y la no competitiva como ejemplos de inhibición reversible:

- Inhibición competitiva: el inhibidor es una sustancia con estructura muy similar a la del sustrato y compite con este por la unión al centro activo de la enzima. En este tipo de inhibición, el inhibidor puede ser desplazado del centro activo al aumentar la concentración del sustrato. En presencia del inhibidor, se afecta la afinidad de la enzima por el sustrato (aumenta K_m) pero no la V_m , pues cuando el sustrato logra unirse al centro activo la reacción ocurre adecuadamente.
- Inhibición no competitiva: el inhibidor se une a la enzima por otro sitio distinto al centro activo por lo que no impide la unión del sustrato a este (no se afecta K_m) pero sí su transformación. La unión del inhibidor a la enzima posiblemente induce un cambio conformacional en la proteína que se transmite al centro activo y hace que los grupos catalíticos no queden de la forma adecuada para realizar su acción (se afecta V_m), una vez que el sustrato se une. En este tipo de inhibición, el inhibidor no puede ser desplazado al aumentar la concentración del sustrato.

Algunos medicamentos utilizados diariamente en la práctica médica son inhibidores enzimáticos, como las sulfamidas, que se emplean en el tratamiento de infecciones bacterianas, el captopril, el enalapril y el lisinopril (hipotensores) inhiben la enzima convertidora de angiotensina. Las estatinas son ejemplos de inhibidores competitivos al ser análogos estructurales del sustrato de la HMG-CoA reductasa, enzima reguladora de la síntesis del colesterol.

El plomo es un ejemplo de inhibidor no competitivo, que forma enlaces covalentes con los grupos SH de la cisteína de la ferroquelatasa, enzima que incorpora hierro a la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina y de otras hemoproteínas.

En general las armas químicas suelen ser también inhibidores enzimáticos que al bloquear determinadas reacciones pueden dañar un órgano o tejido específico.

Vitaminas y cofactores enzimáticos

Los cofactores enzimáticos se requieren en muchas reacciones ya que existen enzimas que poseen en las cadenas laterales de sus aminoácidos un número limitado de grupos funcionales que no incluyen todos los necesarios para intervenir en los mecanismos de las reacciones que ellas catalizan. Las características estructurales de estos cofactores le confieren capacidad de mover sus grupos reactivos de un sitio a otro dentro de la molécula, lo que no puede realizar ninguno de los aminoácidos proteínicos, y que son esenciales en algunas reacciones.

Las vitaminas tienen gran importancia desde el punto de vista nutricional y algunos de los cofactores enzimáticos tienen como componente estructural alguna

vitamina. Es importante aclarar que no todas las vitaminas forman parte de cofactores enzimáticos ni todos los cofactores enzimáticos contienen una vitamina en su estructura.

Cofactores enzimáticos

Los cofactores enzimáticos son sustancias de bajo peso molecular que son requeridos por determinadas enzimas para poder catalizar las reacciones en que participan. Los cofactores enzimáticos que son compuestos orgánicos se denominan coenzimas; estas transportan grupos funcionales, hidrógenos y electrones, lo cual no puede ser realizado por la parte proteica de la enzima por sí sola. Algunas coenzimas pueden modificar el estado de agregación de enzimas multiméricas, o pueden actuar como intermediarios intercambiables, como sucede en el caso de las mutasas.

En muchas ocasiones para las transformaciones de los sustratos es suficiente con la participación de la proteína enzimática, pero en otros casos se requiere el concurso de cofactores. Las proteínas enzimáticas y sus cofactores correspondientes constituyen los sistemas biocatalíticos.

Las partes de una proteína conjugada son:

Holoproteína = apoproteína + grupo prostético
(el todo) (parte proteica) (parte no proteica)

en las enzimas que son proteínas conjugadas, cada parte del conjugado recibe un nombre particular:

Holoenzima = apoenzima + cofactor o coenzima

donde la enzima activa es solamente la holoenzima.

Algunos cofactores participan en un tipo de reacción, otros intervienen en un número muy variado, algunos siempre se unen de manera fuerte a la enzima y otros unas veces se ligan con fuerza y otras no. Desde el punto de vista de su estructura química se distinguen dos tipos de cofactores: los iones inorgánicos y los compuestos orgánicos; a estos últimos se les denomina coenzimas.

Los cofactores inorgánicos son casi siempre cationes divalentes como Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} y Fe^{2+} , aunque también pueden ser monovalentes como el K^+ e incluso aniones como el Cl^- . Aunque intervienen en múltiples reacciones, actúan fundamentalmente contribuyendo a la unión entre la enzima y el sustrato, estabilizando la proteína enzimática en su conformación más activa o constituyendo de por sí el centro catalítico principal, que al unirse a la proteína enzimática aumenta su eficiencia y adquiere especificidad.

Vitaminas y coenzimas

En 1881 Lunin comprobó que animales alimentados con dietas compuestas de glúcidos, lípidos y proteínas purificados, a las que se les agregaban minerales, no sobrevivían. Era evidente que algo faltaba y que el or-

ganismo no podía sintetizar, o al menos, no en cantidad suficiente, y era imprescindible para la vida. En Asia había una enfermedad que padecían tanto los pollos como las personas y que se caracterizaba en los primeros porque se derrengaban, o sea, se caían hacia atrás por debilidad en sus patas y no podían levantarse, y en los segundos por polineuritis, atrofia muscular, mala coordinación, y con el tiempo parálisis; la muerte solía deberse a una insuficiencia cardiaca. Esta enfermedad se denomina Beriberi, que quiere decir oveja, ya que los que la padecen y todavía caminan lo hacen de forma parecida a las ovejas; ataca en especial a aquellas zonas donde la alimentación se basa en arroz molido.

En 1887, Takaki demostró que el Beriberi se curaba con la ingestión de un polvo obtenido a partir de la cascarilla del arroz. Casimiro Funk, un bioquímico polaco, en 1911 obtuvo la primera preparación de un factor alimentario esencial (esencial se usa aquí para referirse a la necesidad de ingerirlo con los alimentos, ya que el organismo no es capaz de sintetizarlo, al menos en cantidad suficiente), a partir de la cáscara de arroz, que fue reconocido como una sustancia con poderosa acción anti Beriberi. Esta sustancia resultó ser, desde el punto de vista químico, una amina, y dada la importancia fundamental que tenía para el mantenimiento de la vida, este investigador le dio el nombre de vitamina. Así quedó establecido este término, el cual se ha aplicado a un conjunto de compuestos disímiles, tanto por sus estructuras como por sus propiedades y funciones específicas, aunque en muchos casos no constituyen aminas.

La afirmación de que las vitaminas eran sustancias aminadas fue válida solo durante poco tiempo, ya que luego se comprobó que muchas otras vitaminas no contenían nitrógeno, como por ejemplo las vitaminas A y C. Por ello, la definición de vitaminas puede quedar redactada de la forma siguiente:

Las vitaminas son sustancias orgánicas que no pueden ser sintetizadas (al menos en cantidades suficientes) por el organismo animal y deben ser aportadas mediante la dieta (esenciales). Se encuentran en cantidades muy pequeñas en los alimentos, pero estas son suficientes en una dieta variada. Cuando se encuentran ausentes de la dieta o cuando su absorción es deficiente, se produce una determinada enfermedad carencial.

Durante la primera mitad del siglo xx se desarrolló una actividad febril entre los bioquímicos para identificar y purificar estos factores nutricionales. El trabajo culminó en 1948 con la purificación de la vitamina B_{12} . En total se identificaron 13 vitaminas, que son: las vitaminas liposolubles K, E, D, A; las del complejo vitamínico B: tiamina (B_1), riboflavina (B_2), nicotinamida o ácido nicotínico (niacina), biotina, ácido pantoténico, ácido fólico, piridoxina (B_6) y cianocobalamina (B_{12}); y el ácido L-ascórbico o vitamina C.

Es un hecho comprobado que muchas vitaminas, especialmente las hidrosolubles, tienen importancia funcional por ser componentes estructurales de las coenzimas, excepto la vitamina C. En general, en la porción vitamínica de la coenzima radica el grupo fun-

cional específico, que es transformado por la acción de la enzima. Por su importancia se analizarán dos tipos de coenzimas que tienen vitaminas en su estructura: los piridín nucleótidos y los flavín nucleótidos.

Piridín nucleótidos

Los piridín nucleótidos presentan como parte de su estructura la nicotinamida, integrante del complejo vitamínico B. Existen dos formas coenzimáticas: el nicotín-adenín-dinucleótido (NAD⁺) y el nicotín-adenin-dinucleótido fosfatado (NADP⁺), cuyas estructuras se muestran en la figura 2.41.

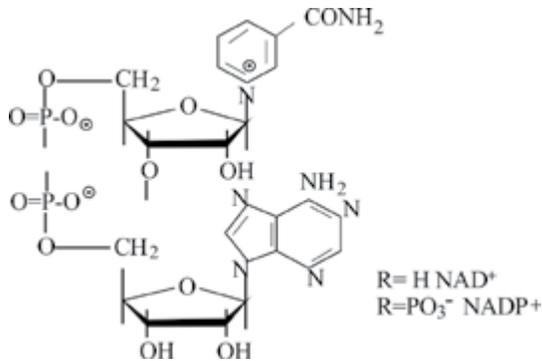


Fig. 2.41. Los piridín nucleótidos están formados por un nucleótido de nicotinamida y otro de adenina, unidos por un enlace anhídrido fosfórico 5'-5'.

Tanto el NAD⁺ como el NADP⁺ participan en reacciones de oxidación-reducción catalizadas por deshidrogenasas. Funcionan con enzimas que sustraen o incorporan al sustrato dos átomos de hidrógeno unidos, directa o indirectamente, al mismo átomo de carbono; como de los dos átomos de hidrógeno sustraídos al sustrato solo uno se incorpora a la coenzima, se libera un H⁺ al medio y esto crea en las reacciones una dependencia del pH. Las deshidrogenaciones se ven favorecidas en pH elevado y dificultadas en pH bajo. Esto se hace más claro si se analiza la reacción catalizada por la alcohol deshidrogenasa:



Los piridín nucleótidos transfieren equivalentes de reducción entre dos sustratos o entre un sustrato y otra coenzima, por lo cual su funcionamiento representa un ciclo de oxidación-reducción alternante (se reducen y luego se oxidan nuevamente). Además de la función del NAD⁺ en las reacciones de oxidación-reducción, también participa en otras reacciones como donante de grupos. En este caso se evidencia también el principio de multiplicidad de utilización.

El déficit nutricional de nicotinamida causa la pelagra, conocida también como la enfermedad de las tres D, ya que sus síntomas principales comienzan con esta

letra: diarrea, demencia y dermatitis. La pelagra en el ser humano no suele aparecer como una deficiencia pura, sino asociada a la carencia de otras vitaminas, por lo que los enfermos pueden presentar otros síntomas como la polineuritis.

Flavín nucleótidos

Los flavín nucleótidos presentan como parte de su estructura la riboflavina o vitamina B₂. Se presentan dos formas coenzimáticas: el flavín-mononucleótido (FMN) y el flavín-adenín-dinucleótido (FAD), cuyas estructuras se representan en la figura 2.42.

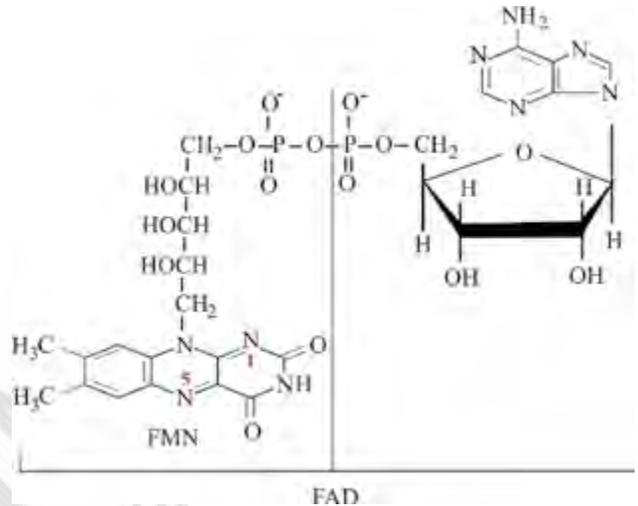
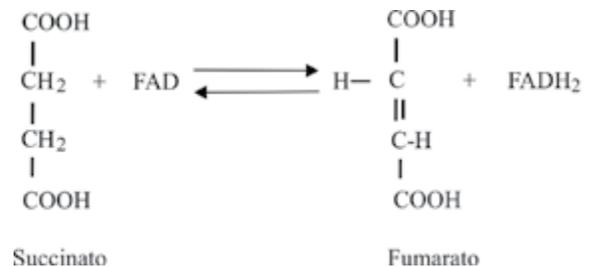


Fig. 2.42. Los flavín nucleótidos están formados por un nucleótido de riboflavina y otro de adenina, unidos por un enlace anhídrido fosfórico.

El FMN y el FAD actúan entre un sustrato y una coenzima, o entre dos coenzimas. Participan en reacciones de oxidación-reducción catalizadas por deshidrogenasas y oxidasas. Funcionan con enzimas (flavoproteínas) que sustraen dos átomos de hidrógeno de carbonos adyacentes, originando compuestos insaturados, como en el caso de la succinato deshidrogenasa:



El déficit nutricional de riboflavina es una de las enfermedades nutricionales más frecuentes, aunque es bastante benigna. Se caracteriza, entre otras, por glositis (inflamación de la lengua), queilosis (fisuras en las comisuras de la boca) y vascularización de la córnea. A menudo se asocia a otros estados carenciales, como de hierro y de nicotinamida (pelagra).

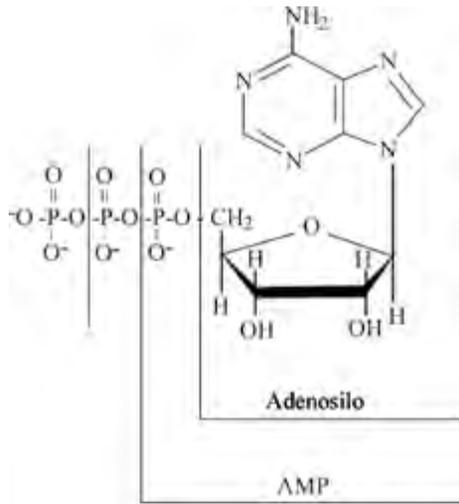


Fig. 2.44. El ATP puede transferir a otros compuestos varios grupos como P, P-P, adenilato (AMP) y adenosilo.

Lo explicado del ATP es válido en casi su totalidad para los nucleósidos trifosfatados de citosina, guanina y uracilo.

Regulación de la actividad de las enzimas

Los seres vivos están sometidos constantemente a cambios del entorno, por lo que para sobrevivir deben ser capaces de adaptarse a estos cambios. Esta adaptación requiere de la existencia en el organismo de mecanismos de regulación, entre los cuales la regulación de la actividad de las enzimas desempeña una función esencial.

Cuando un sistema o proceso es capaz de variar su comportamiento como respuesta a cambios que se produzcan en su entorno, de forma que la respuesta directa o indirectamente tiende a modificar el estímulo para volver a la situación inicial, se dice que este sistema o proceso está regulado.

La regulación enzimática se refiere a la posibilidad que tienen las enzimas de variar la velocidad de las reacciones que ellas catalizan al producirse determinados cambios en el medio. Las enzimas pueden ser reguladas por modificación de la cantidad de centros activos útiles presentes, lo cual puede ser producido por modificación de la cantidad o la actividad de dichas enzimas; aquí solo se hará referencia a la regulación de la actividad enzimática.

Aun cuando existen otros, los mecanismos fundamentales de regulación de la actividad enzimática son: la modificación o regulación alostérica y la modificación o regulación covalente.

Regulación alostérica

Aunque existen proteínas como la hemoglobina que tienen regulación alostérica, se hará referencia a este mecanismo solo en las enzimas.

La regulación alostérica de las enzimas es un mecanismo mediante el cual determinadas moléculas habituales en su entorno al unirse a enzimas alostéricas por un sitio distinto al centro activo, producen en ellas un cambio de conformación que hace que se modifique la actividad de dichas enzimas.

Esta definición hace referencia a determinados aspectos que deben ser analizados:

1. La regulación alostérica se produce sobre enzimas alostéricas, que son enzimas con características particulares:
 - a. Son proteínas oligoméricas, es decir, presentan estructura cuaternaria.
 - b. Existen dos estados conformacionales interconvertibles y con un grado variable de afinidad por sus ligandos (el sustrato y las moléculas que regulan su actividad).
 - c. Siguen una cinética diferente a la de Michaelis y Menten; la curva que describe el comportamiento de la velocidad inicial en función de la concentración de sustrato no es hiperbólica sino sigmoidea (como una S alargada) (Fig. 2.45).

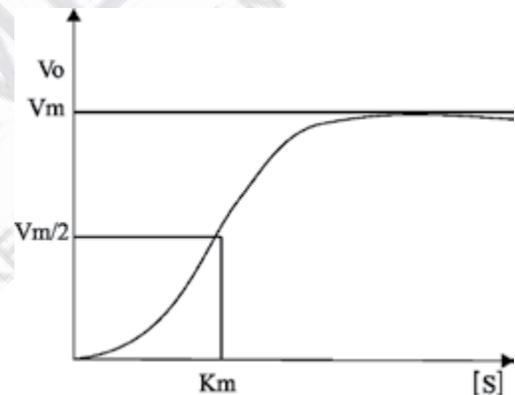


Fig. 2.45. En las enzimas alostéricas el aumento de la concentración de sustrato ($[S]$) inicialmente produce poco aumento de la velocidad inicial de la reacción (V_o) y posteriormente produce un aumento rápido hasta que se alcanza la velocidad máxima (V_m), describiendo una curva sigmoidea.

2. Cada molécula que regula la actividad de una enzima alostérica:
 - a. Se une a la enzima por un sitio distinto al centro activo que se denomina sitio alostérico (uno diferente para cada molécula). El término alostérico proviene de las voces griegas *allos* que significa otro, diferente, y *estereo*, que significa espacio, sitio, lugar.
 - b. Se une por un mecanismo de reconocimiento molecular, por lo que el sitio alostérico es un sitio de reconocimiento molecular y la molécula que se une (ligando) se denomina en este caso efector alostérico (se une por interacciones débiles y por

lo tanto de forma reversible). Los efectores alostéricos pueden aumentar la actividad de la enzima (efectores alostéricos positivos o activadores alostéricos), o disminuirla (efectores alostéricos negativos o inhibidores alostéricos). Estos cambios de actividad se deben a cambios de conformación en la proteína enzimática (relación estructura-función): los activadores alostéricos inducen un cambio conformacional que hace que a su vez la conformación del centro activo favorezca la unión del sustrato y su transformación, mientras que los inhibidores alostéricos inducen un cambio conformacional que desfavorece la unión del sustrato y su transformación.

3. En presencia de efectores alostéricos positivos o negativos, la curva sigmoideal sufre desplazamientos (Fig. 2.46).

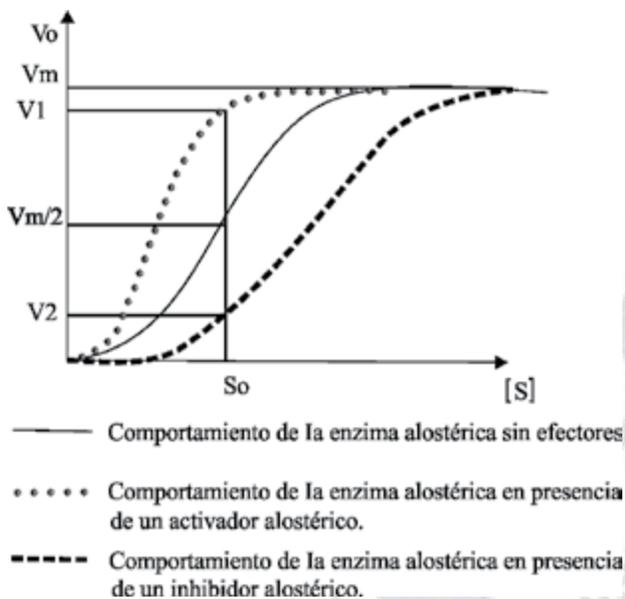


Fig. 2.46. Modificación de la actividad de una enzima alostérica. En presencia de un activador alostérico la curva se desplaza hacia la izquierda y en presencia de un inhibidor alostérico la curva se desplaza hacia la derecha. Nótese que a una misma concentración de sustrato S_o la mayor velocidad se alcanza en presencia del activador (V_1) y la menor en presencia del inhibidor (V_2). La velocidad máxima de la reacción (V_m) no varía.

Importancia de la regulación alostérica

Lo importante de este tipo de modificación es que los activadores e inhibidores alostéricos son sustancias propias de la célula y sus concentraciones varían como consecuencia de la propia actividad celular. En ocasiones el activador y el inhibidor forman una pareja cuyas concentraciones varían de manera contraria, cuando aumenta la de uno de ellos disminuye la del otro, como el típico par ATP/ADP. Estas variaciones de concentración

constituyen estímulos que adaptan el funcionamiento de las enzimas a las condiciones celulares.

Otro aspecto importante es que las enzimas alostéricas casi siempre catalizan una de las primeras reacciones de las vías metabólicas, regulándolas desde el inicio, permitiendo que estas funcionen solo cuando hacen falta. Esta ubicación hace posible que la célula utilice la cantidad indispensable de sustancia y energía para su funcionamiento, sin gastos excesivos, lo cual es una regularidad que se expresa bajo la denominación de Principio de la Máxima Economía.

Modificación covalente

La modificación covalente también puede regular la actividad de proteínas que no son enzimas, pero se hará referencia a este mecanismo solo en las enzimas. Es un mecanismo mediante el cual la unión de un grupo químico de naturaleza no proteica a una enzima por enlace covalente o su separación por ruptura del enlace, modifica su composición y por consiguiente su conformación y su actividad.

Como la unión y la separación del grupo químico se produce por formación y ruptura de un enlace covalente respectivamente, la modificación covalente requiere de una enzima que una al grupo y otra que lo separe; esto quiere decir que la enzima regulada puede estar en una forma modificada (con el grupo químico unido) y en una forma no modificada (sin el grupo unido), pero el paso de una forma a otra requiere de la participación de otras enzimas. Para muchas enzimas la forma modificada es la más activa y para otras es la menos activa, pero para una misma enzima la forma más activa siempre será la misma y la menos activa la otra (Fig. 2.47).

Uno de los tipos de regulación covalente más difundido en el organismo es el mecanismo de fosforilación/desfosforilación. En este caso el grupo químico involucrado es el fosfato, que es unido por una quinasa mediante un enlace éster fosfórico (fosforilación) y es separado por una fosfatasa por hidrólisis del enlace (desfosforilación). Existen quinastas que fosforilan en residuos de serina o treonina y otras en residuos de tirosina. Las quinastas y las fosfatasas presentan diferente grado de especificidad de sustrato (Fig. 2.48).

Siguiendo lo analizado anteriormente, unas enzimas son más activas cuando se encuentran fosforiladas y otras cuando están desfosforiladas, pero una enzima que sea más activa cuando está fosforilada siempre lo será en esta forma y siempre será menos activa en la forma desfosforilada.

Importancia de la regulación covalente

La regulación covalente y la alostérica presentan la misma eficacia, sin embargo, la covalente representa un gasto energético y de enzimas que no se produce en la regulación alostérica. A pesar de esto, la regulación covalente presenta una ventaja con

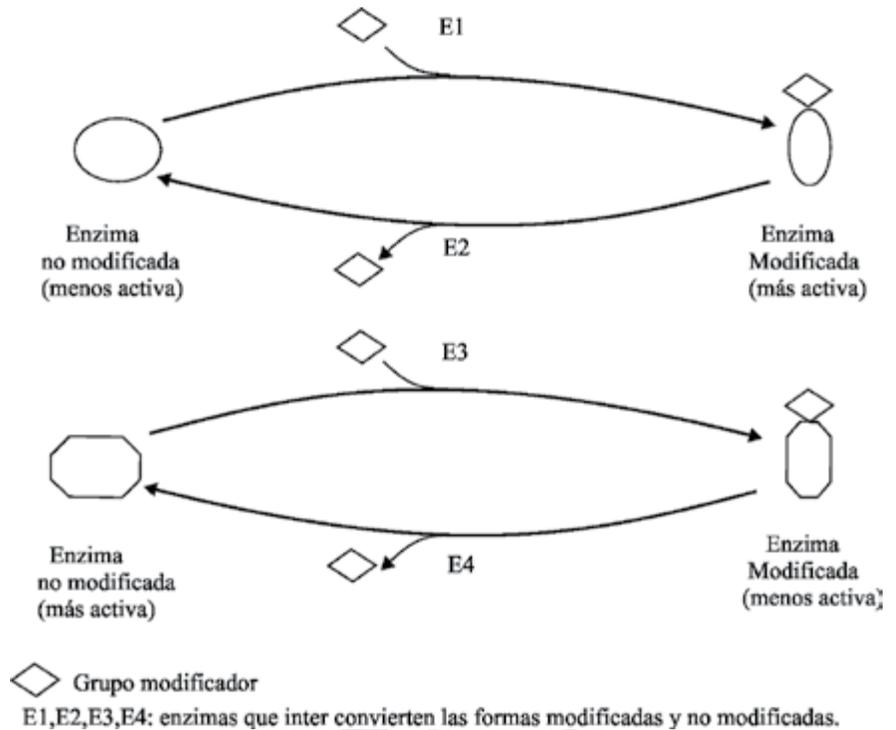
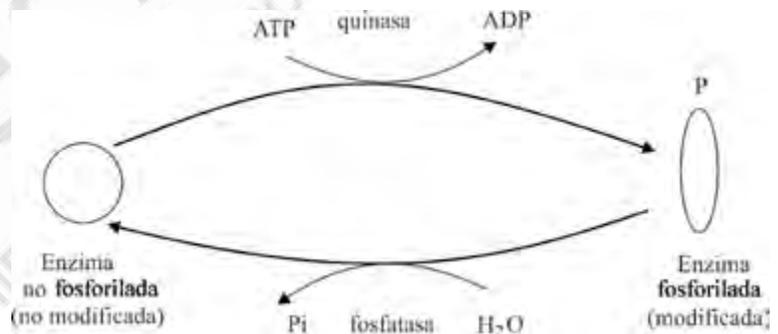


Fig. 2.47. Para una enzima la forma modificada es la más activa y para otra es la menos activa, pero para una misma enzima la forma más activa siempre será la misma y la menos activa la otra.

Fig. 2.48. Una quinasa fosforila la enzima, con lo cual se modifica su conformación, y una fosfatasa la desfosforila, con lo cual la enzima regresa a su conformación inicial.



respecto a la alostérica, conocida como fenómeno de amplificación.

El fenómeno de la amplificación ocurre cuando a partir de un estímulo, que se origina a partir de una señal metabólica determinada, se produce una respuesta de intensidad considerablemente mayor que la intensidad de ese estímulo.

La clave de este fenómeno de amplificación radica en que los intermediarios del proceso son enzimas; mientras mayor sea el número de intermediarios enzimáticos mayor será el grado de amplificación. Por ejemplo:

1. La enzima E1 es una quinasa cuyo sustrato es otra quinasa, E2. E1 es capaz de transformar 100 moléculas de E2 por minuto ($1 \times 100 = 100$).

2. E2 es también una quinasa cuyo sustrato es la enzima E3. E2 activa es capaz también de transformar 100 moléculas de E3 por minuto: ($100 \times 100 = 10\,000$).

3. E3 activada es capaz, también, de transformar 100 moléculas de sustrato por minuto: ($10\,000 \times 100 = 1\,000\,000$).

4. Esta secuencia de reacciones hará que a partir de un solo estímulo se obtenga como respuesta un millón de moléculas de producto.

La amplificación es menor en el mecanismo alostérico, pues cada efector alostérico solo actúa sobre una enzima en una relación estequiométrica.

La amplificación de señales metabólicas es importante para muchos fenómenos biológicos, como la acción de las hormonas, la contracción muscular y la coagulación de la sangre.

Bibliografía

Aminoacids: <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/home.html>. Visitado May 5, 2004.

Biochemistry by Mathews \ Mathews-van Holde-Ahern 3rd Edition.html, visitado May 7, 2004.

Cardellá, L., R. Hernández R. y cols. (1999): Bioquímica Médica. Tomo I. Editorial Ciencias Médicas. La Habana.

El agua. En: <http://www.fao.org/docrep/006/W1309S/w1309s06.htm>.

Heusel, J. W., O. Sigaard-Andersen, M. G. Scott (1999): Physiology and disorders of water, electrolyte, and acid-base metabolism. In: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 3a. Ed. Editorial. Burtis C. A: Ashwood E. R. W. B. Saunders Company.

Koolman, J. et al. (2004): Bioquímica. Médica Panamericana. Madrid.

Mathews, C. K, K. E. van Holde (1998): Bioquímica. Editorial. Mc. Graw Hill.

Tárano Cartaya, G. (2004): The amino acids. In: Faculty of Medicine and Health Sciences, editors. Biochemistry: step by step. First ed. University of Aden; p. 65-78.

Tymoczko, I., John L. (2002): Biochemistry. Stryer, Lubert. 4th Ed. Ed. by W. H. Freeman and Company.



reproductor, cardiovascular, respiratorio, hemolinfopoyético, renal y digestivo.

Los órganos son agrupaciones de tejidos con una estructura particular que les permite realizar la función que desempeñan. Los órganos responden a patrones estructurales que se estudiarán en su momento. Todo tejido está constituido por células, matriz extracelular y líquido tisular. Las células, por su parte, constituyen un sistema de agregados moleculares y las moléculas están constituidas por átomos.

Como se puede apreciar, la materia se dispone en niveles de organización. Así, para comprender el nivel de organismo y su desarrollo ontogenético es importante estudiar los niveles inferiores de organización de la materia: molecular, celular, tisular, órgano y organismo (Fig. 3.1).

Tipos de células

Existen dos tipos de células: las procariotas y las eucariotas (cario = núcleo). Las procariotas no poseen un núcleo estructurado y el material genético se encuentra disperso. Sin embargo, las eucariotas poseen un núcleo bien delimitado por una estructura membranosa, la envoltura nuclear, quedando el material genético confinado dentro del núcleo y separado del resto de la célula o citoplasma. Además, las células eucariotas presentan un sistema de endomembranas que las divide en distintos compartimentos, cada uno con características morfofuncionales específicas.

Las células procariotas están representadas por las móneras (algas azules y bacterias). El resto de los seres vivos están formados por células eucariotas, incluyendo al hombre (Fig. 3.2).



Fig. 3.2. Esquema de una célula eucariota.

Protoplasma

Toda la materia viva es protoplasma. Las células están formadas por protoplasma, el cual está compuesto por una elevada proporción de agua, electrolitos como

sodio, potasio, magnesio, fosfato, cloruro, bicarbonato, calcio etc., y otros en forma de trazas, como hierro, cobalto, manganeso, cinc, etc. Otros componentes importantes del protoplasma son las proteínas, los ácidos nucleicos, los lípidos y los carbohidratos.

Propiedades fisiológicas del protoplasma

1. Irritabilidad. Se denomina de esta forma a la capacidad del protoplasma de responder ante un estímulo.
2. Conductibilidad. Se conoce como conductibilidad a la capacidad del protoplasma de transmitir una onda de excitación (impulso eléctrico), desde el punto de estimulación a otro punto lejano de la propia célula. Esta propiedad o función está muy desarrollada en las neuronas, y en menor grado en la célula muscular, como se verá en el capítulo 4.
3. Contractilidad. Mediante esta propiedad la célula responde al estímulo acortándose y está muy desarrollada en las células musculares.
4. Crecimiento. El crecimiento es el aumento de volumen del protoplasma; cuando el crecimiento es excesivo, provocando la pérdida de la relación núcleo/citoplasma, sobreviene la división celular.
5. Respiración. Esta función permite obtener la energía metabólicamente útil al organismo, es decir, ATP.
6. Absorción. Constituye una respuesta del protoplasma a sus necesidades de recambio, permitiendo la captación de sustancias nutritivas del medio para después utilizarlas, es decir, asimilarlas.
7. Secreción. La célula tiene la capacidad de sintetizar productos útiles que más adelante vierte al exterior; por ejemplo, una enzima o una hormona.
8. Excreción. Se denomina así a la capacidad que tiene la célula de expulsar de su interior productos de desecho de su metabolismo.

Los organismos unicelulares realizan todas estas funciones. Entre las células de los organismos pluricelulares se produce una distribución del trabajo, realizando cada una, una o varias de estas funciones con mayor eficiencia.

Diferenciación celular

La diferenciación celular es el proceso mediante el cual las células adquieren características morfológicas y una función determinada durante el desarrollo embrionario o en la vida postnatal de un organismo pluricelular. Las características morfológicas de la célula cambian notablemente durante la diferenciación lo cual la faculta para realizar las funciones que están determinadas en su genoma.

Durante la diferenciación celular ciertos genes son expresados mientras que otros son reprimidos. Al cambiar el patrón proteico la célula se transforma adquiriendo nuevas características morfológicas, lo cual determina que esté en capacidad de realizar funciones diferentes a la célula que la originó. Así, la célula diferenciada o especializada desarrollará estructuras específicas que le permitirán realizar determinadas funciones. Por ejemplo, la célula muscular adquiere forma alargada que posibilita la contracción muscular.

La diferenciación puede afectar aspectos de la célula, como el tamaño, la forma, la polaridad, la capacidad de dividirse, la actividad metabólica, la sensibilidad a ciertas señales y la expresión de genes.

Potencialidad

Se refiere a la capacidad que tiene una célula no diferenciada de originar otros tipos celulares. Una célula capaz de diferenciarse en varios tipos celulares se llama pluripotente. Las células pluripotentes se llaman células madre en los animales. Si una célula madre origina una sola línea celular se dice que es unipotente, si es capaz de originar dos tipos celulares se dice que es bipotente.

Una célula capaz de diferenciarse en todos los tipos celulares de un organismo se llama totipotente. El huevo o cigoto (que surge cuando un espermatozoide fecunda a un ovocito) es una célula totipotente, pues de este se originan todas las células que forman el cuerpo humano.

A medida que la célula se diferencia pierde potencialidad, así como la posibilidad de dividirse. De esta forma, las células nerviosas o neuronas no pueden dividirse ni pueden originar otros tipos de células; estas capacidades no se pierden de golpe sino en el mismo proceso de diferenciación. Por ejemplo, la célula madre pluripotencial de la médula ósea origina a todas las células madres de las células sanguíneas, es decir, a las que originan a los glóbulos blancos o leucocitos, a los glóbulos rojos o hematíes y a las plaquetas, y por lo tanto, como su nombre lo indica, es pluripotencial.

Estas células madres continúan diferenciándose, ya solo pueden originar a una o unas pocas líneas celulares pero aún siguen dividiéndose. La célula madre de los glóbulos rojos es unipotencial, pues al completar su diferenciación solo origina glóbulos rojos. Por supuesto, durante el proceso de diferenciación las células precursoras van dividiéndose aumentando así su número, a la vez que van transformando sus características morfológicas y funcionales, pero llega un momento en ese proceso en el cual ya no pueden dividirse más.

Son consecuencias de la diferenciación, la pérdida de la potencialidad y de la capacidad de división de la célula.

Características generales de la célula eucariota

La célula eucariota es una célula mucho más organizada que la procariota y está presente en todos los organismos pluricelulares, entre ellos el hombre, es por eso que es el tipo celular que se estudiará y su característica principal es que cuenta con una estructura celular bien definida; de hecho, su nombre significa que tiene un núcleo claro y bien estructurado, en el cual el material genético (ADN) está separado del citoplasma por una estructura membranosa denominada envoltura nuclear. Entre las características que diferencian a una célula eucariota de otra se encuentran: la forma que está presente y su tamaño.

Forma celular

La forma de la célula está en íntima relación con la función que realiza. Durante el proceso de diferenciación la célula va adquiriendo características estructurales que le permiten realizar determinadas funciones. Por ejemplo, la forma alargada de la célula muscular permite, mejor que ninguna otra, que la célula se contraiga. Las células nerviosas pueden propagar con más eficiencia la onda de excitación por poseer prolongaciones (Fig. 3.3).

El entorno también desempeña una función importante en la forma celular. Así las células que son fuertemente comprimidas por sus vecinas tienen una forma angosta. Los glóbulos blancos de la sangre cuando están circulando presentan una forma esférica, pero al salir de la sangre emiten pseudópodos.

Tamaño celular

El tamaño de la célula está en relación con su función. La mayor parte de las células eucariotas son visibles con el microscopio óptico, y poseen un diámetro promedio comprendido entre 15 y 30 μm (micrómetro) salvo excepciones, como es el caso de las células granulosas del cerebelo que poseen 4 μm y las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal que alcanzan tamaños de 100 μm o más.

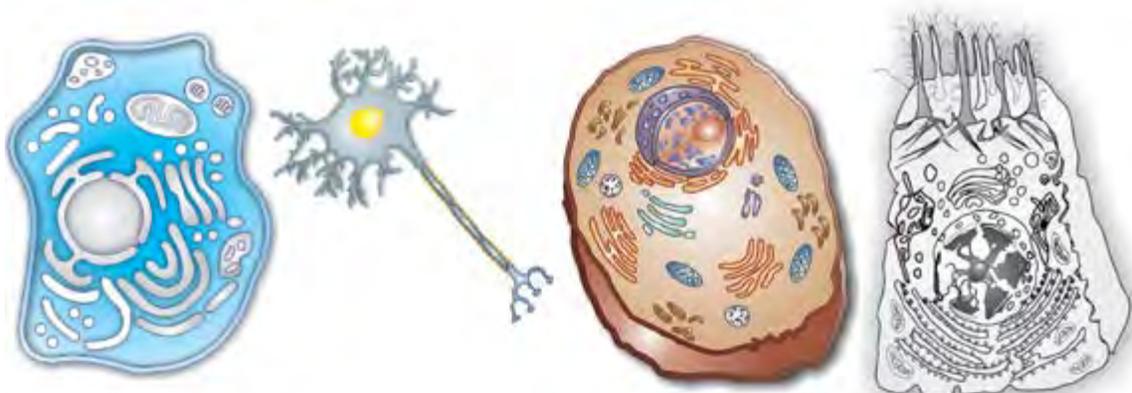


Fig. 3.3. Variedad de formas celulares.

Por lo general, el tamaño resulta constante para cada tipo celular e independiente del tamaño del organismo, es decir, una célula del riñón de un elefante es del mismo tamaño que la de un ratón; la diferencia en el tamaño del órgano se debe al número de células y no al tamaño de estas.

Estructura general de la célula eucariota

Para su estudio, la célula eucariota puede ser dividida en diferentes componentes (Fig. 3.4). En la figura 3.5 se observan los distintos componentes de esta.

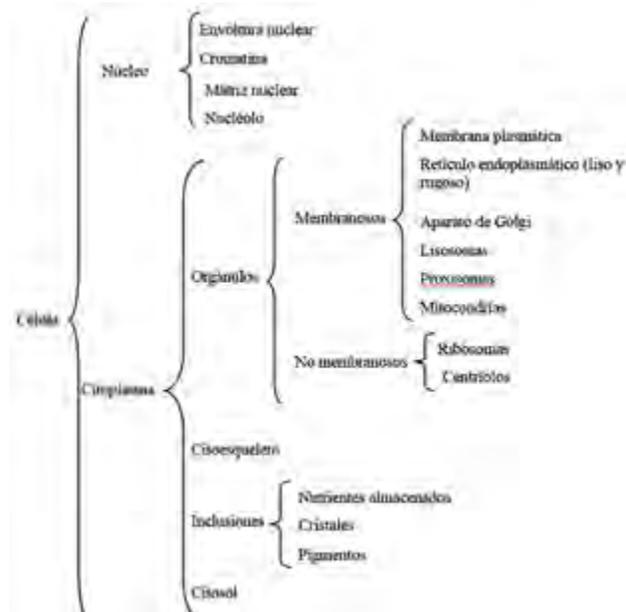


Fig. 3.4. Esquema de los componentes de la célula eucariota.

Métodos de estudio de la estructura de las células

Para estudiar la estructura de las células, tejidos y órganos que constituyen el cuerpo humano, el hombre ha desarrollado diversos métodos y técnicas y ha ido perfeccionando los instrumentos necesarios para conocer las características morfológicas y funcionales de la materia en sus diferentes niveles de organización. Es pues importante antes de estudiar la estructura y función de las células y los tejidos, conocer algunos métodos, técnicas e instrumentos de los que se disponen para llegar a alcanzar estos conocimientos.

Observación microscópica

A finales del siglo XVI los hermanos Hans y Zacarías Janssen, construyeron el primer microscopio compuesto. Galileo, que es conocido por sus estudios de Astronomía, fue uno de los primeros investigadores que utilizó el microscopio para fines científicos. Los microscopios fueron perfeccionándose y utilizándose cada vez más por los investigadores de diversas épocas.

El empleo del microscopio originó nuevos términos, tales como el de célula (empleado por Robert Hooke, 1635-1703), y las primeras descripciones y grabados de organismos microscópicos (como los realizados por Leeuwenhoek, 1632-1723); este último empleó lentes compuestas en la observación de protozoarios y otros organismos unicelulares.

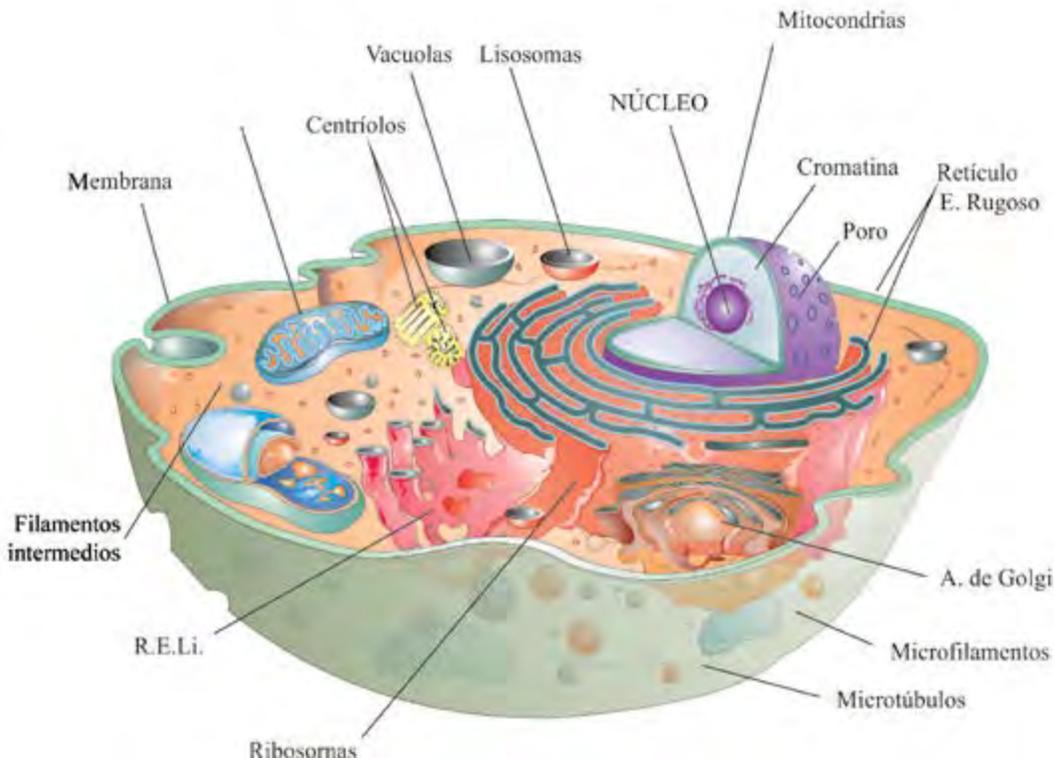


Fig. 3.5. Componentes de la célula eucariota.

El ojo humano es capaz de discriminar dos puntos que se encuentren separados por una distancia mayor de 0,1 mm. Esto constituye un obstáculo para el estudio de las estructuras internas de la célula y por esto es necesario el empleo de equipos ópticos que aumenten la resolución.

Poder de resolución

Se denomina poder de resolución a la capacidad de un equipo óptico (por ejemplo, microscopios) de distinguir por separado (resolver) dos puntos. También puede decirse que es la capacidad de un equipo óptico de ver dos puntos como puntos separados y no como un punto único (pudiéndose incluir al ojo humano).

El poder de resolución de un microscopio depende de la longitud de onda de la luz utilizada (λ) y de la apertura numérica del objetivo (AN). El límite de resolución, que se define como la distancia mínima que debe existir entre dos puntos para que puedan ser discriminados como tales, es:

$$\text{Límite de resolución} = \frac{0,61\lambda}{AN}$$

El poder de resolución de los microscopios está en relación inversa con la longitud de onda de la radiación empleada. Mientras más pequeña es la longitud de onda de la luz utilizada mayor es el poder de resolución del equipo. El microscopio óptico de campo brillante, que utiliza luz blanca, tiene un límite de resolución de 0,25 μm ; sin embargo, cuando se utiliza un microscopio de luz ultravioleta se pueden alcanzar hasta 0,1 μm de resolución, debido a que la luz ultravioleta posee una longitud de onda más pequeña. El poder de resolución depende de la lente objetivo.

Poder de amplificación

Se denomina poder de amplificación a la capacidad que tiene un equipo óptico de aumentar o ampliar la imagen primaria de un objeto. El poder de amplificación depende de la lente ocular del microscopio.

Tipos de microscopios

En dependencia de la fuente luminosa que emplean, los microscopios se clasifican en:

1. Los que utilizan luz visible o fotónicos. A estos microscopios también se les denomina ópticos:
 - a. Microscopio de campo brillante (también se le llama óptico y es el más usado).
 - b. Microscopio de polarización.
 - c. Microscopio de campo oscuro.
 - d. Microscopio de contraste de fase.
 - e. Microscopio de interferencia.
2. Los que utilizan radiaciones invisibles:
 - a. Microscopio de luz ultravioleta.
 - b. Microscopio de rayos X.
 - c. Microscopio electrónico.

Microscopio óptico de campo brillante

El microscopio óptico de campo brillante (M/O) utiliza como fuente de iluminación la luz visible. Cuando la

muestra a observar es transparente a la luz empleada, el haz luminoso la atraviesa iluminando el campo que se quiere observar. Aquí se emplea un sistema de iluminación de luz transmitida.

Este tipo de microscopio se encuentra formado por un sistema de iluminación, compuesto por una fuente de luz que puede ser emitida por una lámpara incandescente en la base del equipo, o luz natural o artificial reflejada por un espejo. Este haz de luz atraviesa una lente condensadora que lo concentra sobre la muestra, para obtener una iluminación óptima de esta. Otra parte importante del equipo es el sistema óptico, el cual está constituido por varias lentes que están diseñadas y construidas para evitar o corregir los defectos y las aberraciones que pueden producirse durante la proyección de la imagen. La lente objetivo recibe este nombre por ser la que se encuentra más cerca del objeto a examinar. Esta lente forma una imagen primaria ampliada del objeto en el plano focal de una segunda lente compuesta, la lente ocular, que recibe este nombre por estar cerca del ojo del observador. La lente ocular amplía la imagen primaria y forma una imagen final ampliada en la retina del observador.

Además del sistema de iluminación y del sistema óptico, el microscopio óptico posee un sistema mecánico de soporte, que está constituido por aquellas partes que sostienen los sistemas de lentes y de la muestra, y que además sirve para el enfoque y el movimiento de la muestra bajo el objetivo (Fig. 3.6).

Existen otros tipos de microscopios fotónicos que utilizan luz visible como ya se expresó, de los cuales se describirá brevemente el microscopio de contraste de fase.

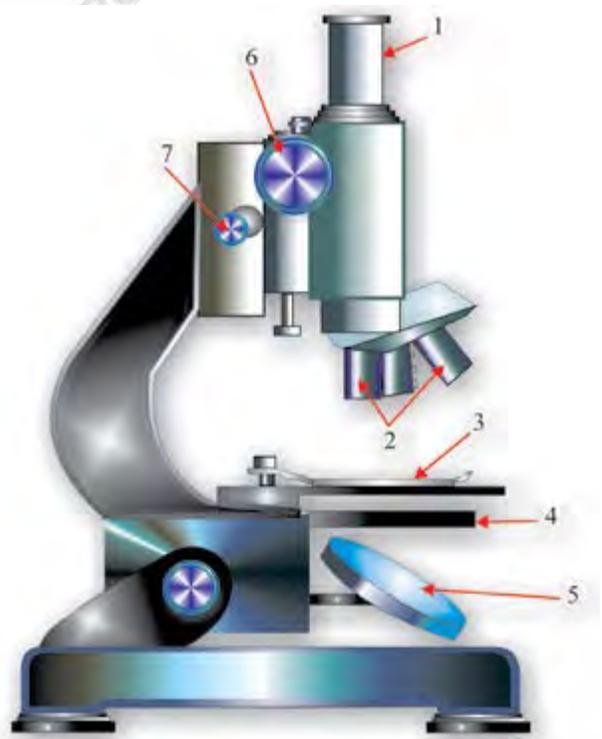


Fig. 3.6. Microscopio óptico de campo brillante: 1. Lente ocular; 2. Lentes objetivos; 3. Platina y presilla; 4. Condensador; 5. Espejo; 6. Tornillo macrométrico; 7. Tornillo micrométrico.

Microscopio óptico de contraste de fase

Es muy importante pues permite la observación de células vivas. Cuando una muestra, por ejemplo una célula, debe ser observada viva, no se puede procesar por ninguna de las técnicas que serán descritas más adelante y, por tanto, al ser vista en un microscopio de campo brillante, serían pocos los detalles observables.

Para la visualización de una muestra viva con suficiente contraste se utiliza un microscopio especial, que tiene un dispositivo que transforma las diferencias de fase de la longitud de onda de la luz empleada en diferencias de amplitud. La luz al atravesar la muestra es desfasada normalmente con respecto a la luz que atraviesa el medio donde se encuentra dicha muestra (agua, aire, aceite, etc.). Este desfasaje es pequeño y el ojo humano no es capaz de distinguirlo. Ahora bien, mediante dispositivos que existen en los llamados microscopios de contraste de fase, la diferencia de fase se aumenta lo suficiente como para que el ojo la distinga, pudiéndose apreciar distintas intensidades de luz, que van desde la oscuridad hasta el brillo intenso. Los diferentes tonos intermedios están determinados por las diferencias de espesor en la muestra. Es decir, con este tipo de microscopio se logra el contraste entre los diferentes componentes celulares por medios ópticos sin dañar al tejido.

Microscopio de luz ultravioleta o de fluorescencia

La luz ultravioleta no es visible al ojo humano pero se puede utilizar como fuente de iluminación. Tiene una longitud de onda muy corta ($300 \mu\text{m}$) y es absorbida por algunos componentes celulares como los ácidos nucleicos, o por determinadas sustancias que se le pueden suministrar a las células.

El microscopio de luz ultravioleta puede utilizarse para la toma de fotomicrografías usando una película sensible a esta radiación, o mediante la visualización de las imágenes captadas por una cámara de televisión sensible a la luz ultravioleta. La luz ultravioleta, por ser una radiación de alta energía, se utiliza en las técnicas de fluorescencia, que consisten en la excitación de los electrones de sustancias presentes en las células o tejidos, o que pueden ser suministrados previamente. Para esto se utilizan colorantes especiales o fluorocromos, los cuales, dependiendo del tipo empleado y de la energía de excitación, emitirán con una longitud de onda que mediante filtros puede ser observada por el ojo humano.

Un ejemplo de esta técnica consiste en suministrar a células vivas en cultivo o a animales de investigación vivos, uno de estos reactivos y examinar después al microscopio de fluorescencia el sitio donde este material se acumula. Por ejemplo, usando naranja acridina como fluorocromo se puede demostrar la localización de ADN, observándose una fluorescencia de color verde naranja en el núcleo de las células que han captado dicho colorante.

Microscopio electrónico

Como ya se analizó, los electrones acelerados al vacío tienen una longitud de onda muy pequeña ($0,005 \text{ nm}$). Esto le confiere un alto poder de resolución al microscopio electrónico [M/E (MET)] (Fig. 3.7).

El microscopio electrónico se asemeja en algunos aspectos al microscopio óptico (Fig. 3.8), ya que consta de:

1. Sistema de iluminación.
2. Sistema de manipulación de la muestra.
3. Sistema de formación de la imagen.
4. Sistema de proyección de la imagen.



Fig. 3.7. Microscopio electrónico.

La fuente de iluminación es un fino filamento de tungsteno (cátodo) que al ser calentado por el paso de una corriente eléctrica emite electrones. Estos electrones son desprendidos a gran velocidad al establecerse una diferencia de potencial eléctrico entre el cátodo y el ánodo (Fig. 3.8), pasando a través de este último por una apertura hacia una columna metálica hueca, donde existe un alto vacío para evitar que los electrones que viajan a través de ella sean difractados por moléculas extrañas. Una vez acelerados, los electrones atraviesan un campo magnético producido por la lente condensadora, la cual los concentra en un haz fino y los dirige hacia la muestra.

La muestra se contrasta con sustancias que contienen metales pesados de alta densidad electrónica, los cuales presentan diversas afinidades por determinados componentes celulares; una vez que el haz de electrones atraviesa la muestra, los mismos chocan con la nube electrónica de estos compuestos que se han depositado sobre los componentes celulares, lo que produce un retardo y dispersión de la trayectoria de algunos de los electrones, mientras que otros continuarán su trayecto hasta llegar a la pantalla fluorescente donde se forma la imagen.

Luego de atravesar la muestra los electrones pasan inmediatamente a través de la lente objetivo, donde se forma una imagen primaria invertida. Esta imagen es rectificada por una lente intermedia y proyectada hacia una pantalla fluorescente, formando la imagen final aumentada, al chocar los electrones y producirse una emisión de ondas en el rango de la luz visible. Por debajo de esta pantalla existe una cámara fotográfica donde se registran las imágenes, una vez retirada la pantalla fluorescente.

Existe otro tipo de microscopio electrónico que recibe el nombre de microscopio electrónico de barrido [M/E (MEB)]. y que se basa en el estudio de los electrones reflejados por una superficie. Un dispositivo integra la imagen, la cual se observa en un sistema de televisión. Mediante este equipo es posible estudiar la estructura tri-

dimensional de las superficies, por ejemplo, los cilios de una célula, la forma bicóncava de los hematíes, etcétera.

El microscopio electrónico, al emplear una fuente de emisión de electrones con una longitud de onda de 0,005 nm, puede alcanzar valores resolutivos mucho mayores que los que alcanzan los microscopios ópticos. El límite de poder de resolución del microscopio electrónico es de 0,2 nm.

Actualmente se utilizan las unidades de medidas siguientes:

— Micrómetro (μm): antes, micra.

— Nanómetro (nm): antes, milimicra: $0,1 \text{ nm} = 1 \text{ \AA}$ (Amstrong).

Técnicas de preparación de muestras para observarlas al microscopio

Las células no solo son extremadamente pequeñas y se encuentran por debajo del poder de resolución del ojo humano, sino que además son transparentes y sus diferentes componentes no tienen contraste unos con respecto a los otros, por lo que no pueden ser visualizados, por lo que es necesario contrastarlos. Esto se logra de una de las 3 formas siguiente:

1. Con colorantes: para estudios de tejidos muertos con el M/O.
2. Con metales pesados: para estudios de tejidos muertos con el M/E.
3. Con contraste de fase: para estudios de tejidos vivos.

Al observar una estructura al microscopio óptico o al electrónico, la luz o los electrones atraviesan la muestra, dando lugar a la formación de imágenes que son ampliadas por las lentes del microscopio. Para esto es necesario que los objetos examinados sean lo suficientemente delgados para que la luz o los electrones los atraviesen.

En el caso de la microscopía óptica, las muestras deben tener un grosor de 5 a 8 μm aproximadamente, y para microscopía electrónica, valores entre 20 y 40 nm. Es necesario, por tanto, cortar el material que ha de ser estudiado en "lascas" muy finas.

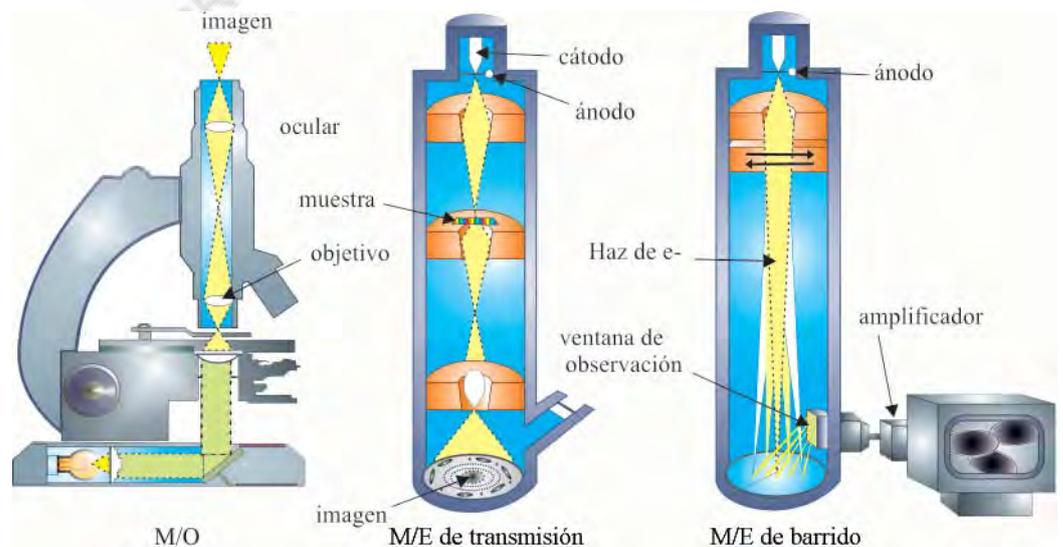


Fig. 3.8. Fundamentos del microscopio óptico de campo brillante (a la izquierda) y de los microscopios electrónicos de transmisión (al centro) y de barrido (a la derecha).

Técnicas para tejidos muertos

La preparación del material biológico muerto para su estudio al microscopio óptico o al electrónico consta de cuatro pasos: fijación, inclusión, corte y coloración o impregnación en metales pesados, según el caso.

Mediante la fijación se detienen los procesos de destrucción celular o hística que se producen por las enzimas contenidas en estas estructuras, una vez muerto el organismo o al separarlas de él. Este proceso de destrucción celular recibe el nombre de autólisis. La estructura celular o tisular se conserva con una apariencia similar a la que tenía en vida, debido a que se coagulan las proteínas y se evita la contaminación bacteriana. Para la fijación se utilizan sustancias químicas tales como: el formol, el glutaraldehído, el tetraóxido de osmio, etcétera.

A continuación se realiza la inclusión en parafina, para la microscopía óptica, o en resinas, para la microscopía electrónica, para que el material tenga la suficiente firmeza al cortarse. Sin embargo, el tejido contiene mucha agua y ni la parafina ni las resinas son miscibles en agua. Se impone entonces deshidratar el tejido, lo cual se logra pasando la muestra por recipientes que contienen alcoholes de gradación creciente (60°, 70°, 80°, 100°). En estos momentos, aunque el tejido está deshidratado, se tiene el problema de que el alcohol tampoco es miscible en la parafina o las resinas, por lo que se hace necesario sustituir el alcohol por una sustancia que sea soluble en alcohol y a la vez en el medio de inclusión, que es llamadas sustancia intermedia. La sustancia intermedia puede ser un solvente orgánico como: el xilol, la acetona, el cloroformo, el benceno, etc. Por último, se procede a la inclusión.

Una vez incluido el material se realiza el corte utilizando equipos especiales, los cuales presentan una cuchilla que corta "lascas" del material. Para microscopía óptica se utilizan cuchillas de acero y el equipo recibe el nombre de micrótomo. Para la microscopía electrónica se utilizan los ultramicrotomos que emplean cuchillas de vidrio o diamante.

Los cortes para su observación al microscopio óptico, se montan en una lámina de vidrio llamada portaobjetos. Para microscopía electrónica se montan en unas rejillas metálicas pequeñas que presentan perforaciones, las cuales permiten el paso del haz electrónico.

Resultados de la coloración para contraste en microscopía óptica

Para el estudio de cortes al microscopio óptico de campo brillante es necesario colorear previamente la muestra con diferentes compuestos químicos (colorantes), que tienen la capacidad de reaccionar con los diversos componentes de las estructuras celulares y brindarles contraste. La posibilidad de observar una coloración dada en una estructura se debe a que esta se comporta como un filtro de color, dejando pasar solamente la luz de determinada longitud de onda.

Es importante para el estudiante la comprensión de algunos conceptos relacionados con la coloración.

Los colorantes que corrientemente se emplean para la observación de láminas histológicas pueden ser ácidos o básicos. Una coloración de uso corriente en histología es la hematoxilina y eosina (H/E) que emplea ambos tipos de colorantes. Con esta coloración se observa que el núcleo se tiñe con el colorante básico (azul), y el citoplasma se colorea con el colorante ácido (rosado).

Basofilia

Se denomina basofilia a la afinidad que tienen determinados componentes celulares por los colorantes básicos. Como se trata de una reacción química los compuestos que son basófilos tienen naturaleza química ácida. Son ejemplos de compuestos ácidos los ácidos nucleicos, por lo que tanto el ARN como el ADN son basófilos. El núcleo, al tener afinidad por el colorante básico (la hematoxilina) es basófilo y la propiedad que manifiesta esa estructura se denomina basofilia. El carácter basófilo de los ácidos nucleicos radica en los grupos fosfatos que poseen.

Acidofilia

Se llama acidofilia a la afinidad que poseen los compuestos con naturaleza química básica por los colorantes ácidos, como la eosina. El citoplasma, es generalmente acidófilo, es decir, tiene afinidad por el colorante ácido eosina. Más adelante se verá que los componentes membranosos de la célula le confieren acidofilia al citoplasma, en tanto el ARN, cuando es muy abundante, le confiere basofilia.

Metacromasia

Se denomina metacromasia a la facultad que tienen determinados componentes celulares de colorearse de un tono diferente al del colorante. El mecanismo básico de la metacromasia es la presencia de polianiones en el tejido. Cuando estos tejidos se tiñen con una solución básica concentrada, como la de azul de toluidina, azul alciano, etc., las moléculas de anilina forman aglomeraciones dimericas y poliméricas. Las propiedades de absorción de estas aglomeraciones son diferentes de las individuales del colorante. Las estructuras de la célula y los tejidos que poseen grupos sulfatos o fosfatos, como son, por ejemplo, la heparina en los gránulos de las células cebadas, compuestos de la sustancia fundamental de la matriz extracelular, que poseen muchos grupos sulfato, muestran metacromasia. Los colorantes básicos de anilina, el azul alciano y el azul A son colorantes metacromáticos y se emplean para identificar a las estructuras metacromáticas a las que colorean de púrpura.

Argirofilia

La argirofilia es la propiedad que tiene algunos componentes celulares o extracelulares de precipitar las sales de plata cuando son tratadas con estas. Las estructuras argirófilas aparecen de negro o carmelita oscuro. Como estructura argirófila celular está el aparato de Golgi.

Sudanofilia

Es la propiedad física que tienen algunas sustancias como las grasas de absorber los colorantes de Sudán. Con el Sudán las grasas neutras se colorean de naranja (Sudán 3 y 4) y los fosfolípidos se colorean de negro con el Sudán negro.

Impregnación en metales pesados en microscopía electrónica

Por otra parte, el fenómeno fundamental que permite la visualización de las estructuras al microscopio electrónico está dado por la dispersión electrónica que provocan los elementos químicos que componen las estructuras de la muestra. Estos elementos tienen por lo general bajo peso atómico (C, O, N, H, etc.), por lo que se hace necesario asociar a estas estructuras, compuestos que contengan metales pesados de mayor peso atómico, por ejemplo el tetraóxido de osmio y las sales de uranio, que reaccionan con zonas específicas de la muestra, provocando una mayor dispersión y, por tanto, un contraste entre las diferentes zonas.

La imagen que se observa en la pantalla fluorescente del microscopio electrónico está formada por los electrones que atraviesan la preparación sin una gran dispersión. Los diferentes tonos están determinados por la llegada o no de ellos, donde las zonas brillantes corresponden al lugar en el que un mayor número de electrones chocan con la pantalla fluorescente.

Otras técnicas para el estudio de la célula

Técnicas citoquímicas e histoquímicas

Las células y los tejidos están constituidos por proteínas, carbohidratos y otros componentes. La citoquímica y la histoquímica se basan en la capacidad de estos componentes de efectuar reacciones químicas en determinadas condiciones. Estas técnicas brindan información de la composición química celular e histórica, así como de sus elementos estructurales y su localización.

La técnica de PAS (siglas del inglés *Periodic Acid Schiff*) tiñe carbohidratos. Es un método muy específico para colorear el glucógeno y otros carbohidratos como las glicoproteínas. La célula que posee glucógeno se tiñe selectivamente de color rojo magenta con este método. Entoces se dice que esa célula es PAS+. La técnica de Fielgen es otra de las técnicas histoquímicas que es capaz de detectar ADN en el núcleo celular.

Técnicas de fraccionamiento celular

Cuando se requiere separar los componentes intracelulares (organitos), la técnica de elección es la centrifugación o la ultracentrifugación en un medio isotónico. Para esto es necesario romper previamente las células mediante procedimientos mecánicos (en un homogeneizador con émbolo de vidrio o teflón), con la consiguiente liberación al medio de sus componentes. En la centrifuga, las partículas de distinta densidad, forma y tamaño, sedimentan a diferentes velocidades y tiempo. De este modo se obtienen desiguales porciones o fracciones celulares.

La unidad que define la velocidad de sedimentación de una partícula en un campo gravitacional, se denomina unidad Svedberg, la cual relaciona la velocidad angular del rotor de la centrífuga con la distancia de la partícula al eje del rotor. Esta unidad es una constante para cada partícula y generalmente se describe como una unidad S.

Aunque con esta técnica se obtienen fracciones celulares bastante puras, no es posible evitar la contaminación de una determinada fracción con partes de otra. Como se planteó anteriormente, el comportamiento de las diferentes partes de la célula en el campo centrifugacional está determinado por varios parámetros que pueden coincidir en organitos diferentes; por ejemplo, una mitocondria pequeña puede tener similar forma, talla y densidad que un lisosoma y, por tanto, se obtiene una fracción mitocondrial contaminada por lisosomas. Este hecho es necesario tenerlo en cuenta cuando se está estudiando el contenido enzimático de determinada fracción, ya que se pueden falsear los resultados.

Componentes celulares

La célula presenta dos componentes importantes: el núcleo y el citoplasma. Antes de comenzar su estudio se analizará los sistemas de membranas y su composición.

Sistemas de membranas

Las membranas celulares son esenciales para la vida de la célula. Estas pueden rodearla (membrana plasmática) o localizarse en su interior (sistema de membranas), lo que contribuye a la división de la célula en compartimentos, y por lo tanto rodeando orgánulos celulares u otros componentes membranosos.

La membrana plasmática envuelve la célula, definiendo sus límites y manteniendo las diferencias esenciales entre su contenido y el entorno extracelular. El sistema de membranas intracelulares comprende las membranas que rodean a orgánulos tales como: el retículo endoplasmático, el complejo de Golgi, la mitocondria, los lisosomas y otros orgánulos membranosos. Estas membranas mantienen las diferencias características entre el contenido de cada orgánulo y el citosol.

A pesar de que realizan diferentes funciones, todas las membranas biológicas comparten una estructura molecular básica común: una bicapa lipídica, proteínas unidas por interacciones no covalente y oligosacáridos en mayor o menor proporción.

Bicapa lipídica

Los lípidos que forman la bicapa lipídica de las membranas pertenecen a tres categorías: fosfolípidos, o fosfatidos de glicerina, los esfingolípidos y el colesterol.

Fosfolípidos

Son fosfoglicéridos, es decir, consisten en una molécula de glicerol esterificado con dos ácidos grasos

(de 16 y 20 carbonos de longitud); cada uno de ellos se encuentra unido por su extremo carboxilo a un hidroxilo del glicerol. El tercer hidroxilo del glicerol está esterificado con un fosfato. Los fosfolípidos son componentes muy importantes de las membranas celulares y desempeñan varias funciones en los seres vivos. Son moléculas anfipáticas que a pesar de sus diferencias estructurales poseen dominios hidrófobos e hidrófilos. El dominio hidrófobo está formado por las dos cadenas hidrocarbonadas de los ácidos grasos, en tanto que el dominio hidrófilo, que se denomina cabeza polar, contiene grupos fosfatos y otros grupos cargados o polares. Cuando los fosfolípidos se suspenden en agua, se reagrupan de forma espontánea en estructuras ordenadas, de modo tal que los grupos hidrófobos (colas hidrocarbonadas de los ácidos grasos) quedan incluidos en el interior de la bicapa alejándose del agua. De forma simultánea, los grupos hidrófilos o cabezas polares, se orientan de forma que se exponen al agua dirigiéndose al exterior de la bicapa. Cuando están presentes las moléculas de fosfolípidos en una concentración suficiente forman capas bimoleculares o bicapas lipídicas. Esta propiedad de los fosfolípidos (y otras moléculas lipídicas anfipáticas) es la base de la estructura de las membranas celulares.

Entre los fosfolípidos se tiene:

- Fosfatidil serina.
- Fosfatidil etanolamina.
- Fosfatidil colina.
- Fosfatidil inositol.
- Fosfatidil glicerol y difosfatidilglicerol (cardiolipina).

Las moléculas de fosfolípidos o fosfoglicéridos se clasifican de acuerdo con el alcohol que esterifica al grupo fosfato. Por ejemplo, si el alcohol es la colina, la molécula se denomina fosfatidilcolina (PC) (que también se llama jecitina). La fosfatidiletanolamina (PE), la fosfatidilserina (PS), el difosfatidilglicerol (dPG) y el fosfatidilinositol (PI). Los ácidos grasos más comunes de los fosfoglicéridos tienen entre 16 y 20 carbonos. Los ácidos grasos saturados suelen encontrarse en el C-1 del glicerol. El ácido graso sustituyente de C-2 normalmente es insaturado. Un derivado del fosfatidilinositol que se denomina fosfatidil-4, S-bisfosfato (P1P2), se encuentra solo en cantidades pequeñas en las membranas plasmáticas. En la actualidad se considera que el PIP2 es un componente importante de la transducción de señales intracelular (Fig. 3.9).

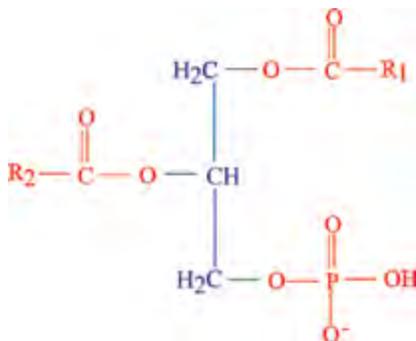


Fig. 3.9. Composición básica de un fosfátido de glicerina.

Funciones de los fosfolípidos:

- Son componentes de las membranas celulares.
- Las fosfatidil colinas y fosfatidil inositoles son donadores de ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos y otros compuestos relacionados.
- Los compuestos formados a partir de un derivado del fosfatidil inositol (4,5 bifosfato de fosfatidil inositol): el diacilglicerol (DAG) y el trifosfato de inositol (IP3) actúan como segundos mensajeros de la acción hormonal.

Al unírsele al ácido fosfatídico la serina, la etanolamina, la colina y el inositol se originan los fosfátidos de glicerina correspondientes.

Fosfatidil serinas

En estos lípidos el ácido fosfatídico se une a la L-serina por esterificación del hidroxilo de la cadena lateral de este aminoácido con el grupo fosfato (Fig. 3.10). Estos lípidos tienen carga negativa y se localizan de preferencia en la monocapa interna de la membrana.

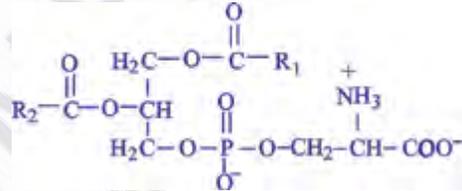


Fig. 3.10. Fosfatidil serina.

Fosfatidil etanolamina

El sustituyente básico es el alcohol etanolamina (Fig. 3.11). La etanolamina se forma por descarboxilación de la serina; junto a las fosfatidil serinas forman el grupo de las cefalinas. Estos lípidos se localizan en mayor proporción en la superficie interna de la membrana.

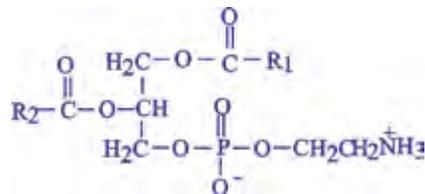


Fig. 3.11. Fosfatidil etanolamina.

Fosfatidil colina

La base nitrogenada colina se une al ácido fosfórico por un enlace éster. Estos compuestos constituyen las lecitinas. Estos lípidos tienen carga 0 y se localizan de preferencia en la parte externa de la membrana. En la figura 3.12 puede apreciarse un modelo de la disposición espacial de este tipo de lípido.

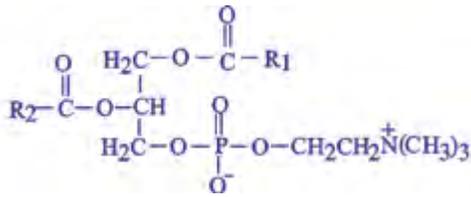


Fig. 3.12. Fosfatidil colina.

Fosfatidil inositol o inositolfosfátido

Son fosfátidos de glicerina no nitrogenados, que contienen un alcohol cíclico de 6 átomos de carbono y cuya forma isomérica en los tejidos animales es el mioinositol o mesoinositol (Fig. 3.13). Se localizan en la superficie interna de la membrana.

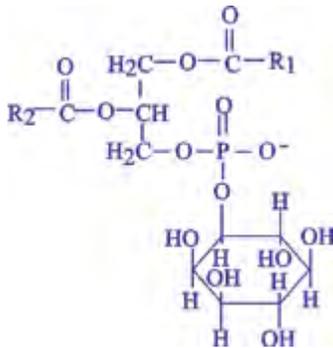


Fig. 3.13. Fosfatidil inositol.

El derivado 4,5 bisfosfato de fosfoinositol (PIP_2) es un constituyente importante de los fosfolípidos de membrana, los que por la acción de determinados agonistas hormonales se escinde dando 1,2 diacilglicerol (DAG) y 1, 4, 5 trisfosfato de inositol (IP_3), los cuales constituyen segundos mensajeros en la respuesta hormonal (Fig. 3.14).

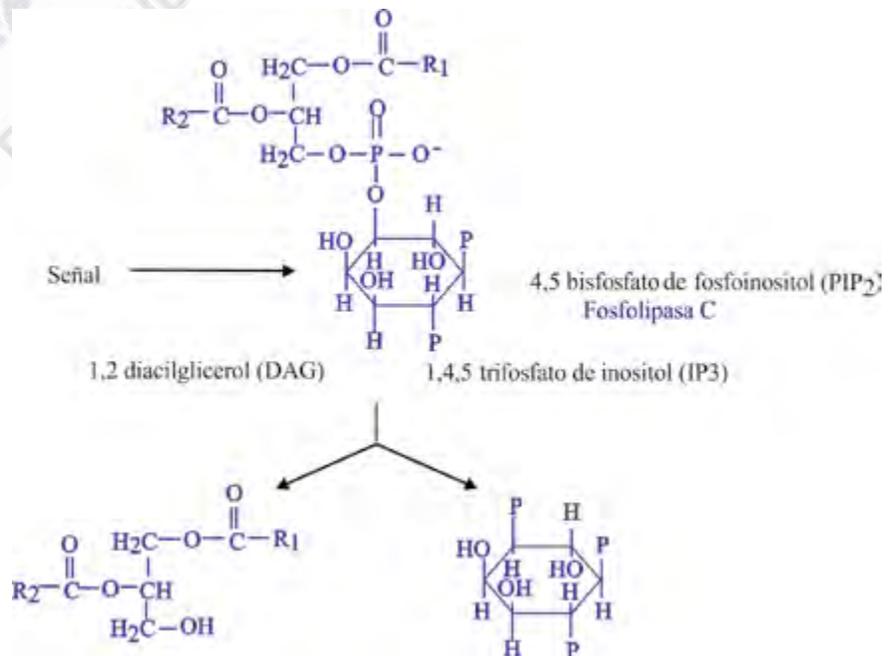


Fig. 3.14. Formación de DAG e IP_3 a partir de PIP_2 .

Bisfosfatidil-glicerol (cardiolipina) y fosfatidil-glicerol

En las membranas también hay otro fosfolípido, formado por la unión de dos ácidos fosfatídicos a otra molécula de glicerol (difosfatidil glicerol o cardiolipina). Estos compuestos en su estructura contienen residuos de ácido fosfatídico que se eterifican a grupos OH del glicerol (Fig. 3.15). La cardiolipina es abundante en la membrana interna de la mitocondria.

Esfingolípidos

Los esfingolípidos son lípidos complejos derivados de la esfingosina que contienen un alcohol nitrogenado e insaturado de 18 átomos de carbono, la esfingosina (Fig. 3.16). A la esfingosina se le une un ácido graso por enlace amida, formando la ceramida (Fig. 3.17), estructura básica de los esfingolípidos.

A la ceramida se le adicionan otros compuestos en dependencia del tipo de esfingolípidos. Los esfingolípidos se clasifican en esfingomielinas y glicoesfingolípidos.

Esfingomielinas (fosfátidos de esfingosina)

La ceramida esterificada con fosfato y colina en el grupo hidroxilo terminal forma la esfingomielina. Debido a la presencia del fosfato y colina, se puede incluir entre los fosfolípidos (Fig. 3.18).

Glicoesfingolípidos

Estos compuestos, conocidos también como glicolípidos, carecen de grupo fosfato en el carbono 1 de la ceramida, y en su lugar se le une un glúcido, que puede ser un monosacárido u oligosacárido.

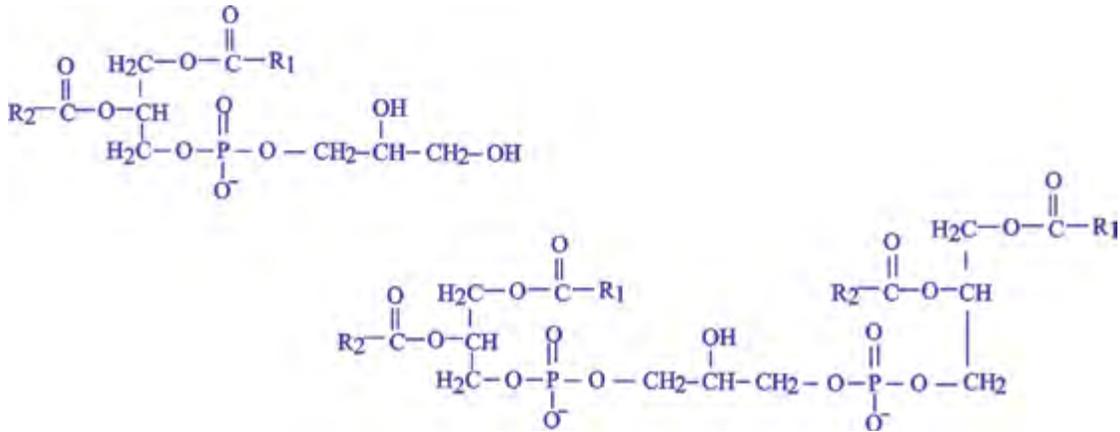


Fig. 3.15. Arriba, a la izquierda, la estructura de los fosfatidil-gliceroles; abajo, a la derecha, la estructura de los bisfosfatidil-gliceroles.

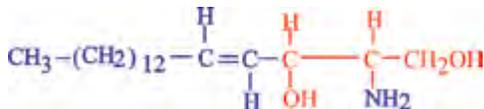


Fig. 3.16. Esfingosina.

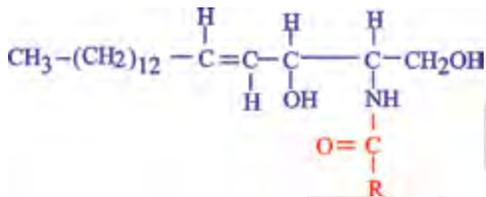


Fig. 3.17. Composición básica de una ceramida.

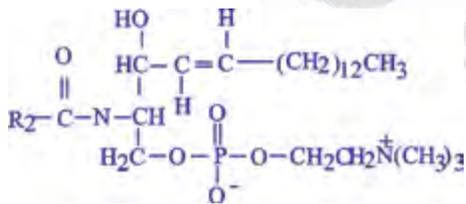


Fig. 3.18. Esfingomielina.

De acuerdo con el tipo de glúcido que contengan los glicoesfingolípidos pueden ser:

- Cerebrósidos: si el glúcido unido a la ceramida es un monosacárido, que puede ser la D-galactosa (galactocerebrósido) o la D-glucosa (glucocerebrósido) (Fig. 3.19).
- Sulfátidos o sulfolípidos: constituyen derivados de los cerebrósidos a los que se les ha añadido un grupo sulfato al carbono 3 del monosacárido (Fig. 3.19).

- Gangliósidos: son esfingolípidos que contienen oligosacáridos como residuo glucídico. El oligosacárido está formado por diversos monosacáridos y uno o más residuos de ácido N-acetilneuramínico o ácido siálico (Fig. 3. 20).

Los esfingolípidos son también antipáticos; su porción polar corresponde a los sustituyentes del carbono 1 de la ceramida (grupo fosfato y colina en las esfingomielinas, y los glúcidos en los glicoesfingolípidos), en tanto que su porción apolar la conforman las cadenas hidrocarbonadas del ácido graso y del esfingol. Los glicoesfingolípidos son los lípidos más solubles en agua debido a su contenido glucídico.

Funciones de los esfingolípidos

1. Forman parte de las membranas biológicas. Se encuentran en grandes cantidades en la sustancia blanca del sistema nervioso central.
2. Las esfingomielinas son compuestos de las vainas de mielina de las fibras nerviosas.
3. Algunos glicoesfingolípidos por su carácter informacional le confieren acción antigénica a la superficie de algunas células, lo que contribuye al reconocimiento molecular de estas.
4. Los cerebrósidos y los sulfátidos forman parte de órganos como el cerebro, los nervios, el bazo, los riñones entre otros.
5. Los gangliósidos aparecen en células ganglionares del sistema nervioso y en tejidos no nerviosos.
6. Se les atribuye participación en la transmisión del impulso nervioso.

Esteroles. El colesterol

Los esteroles derivados del ciclopentano-perhidrofenantreno, con un hidroxilo en un extremo y una cadena alifática corta en el otro. El más común es el colesterol. (Fig. 3.21).

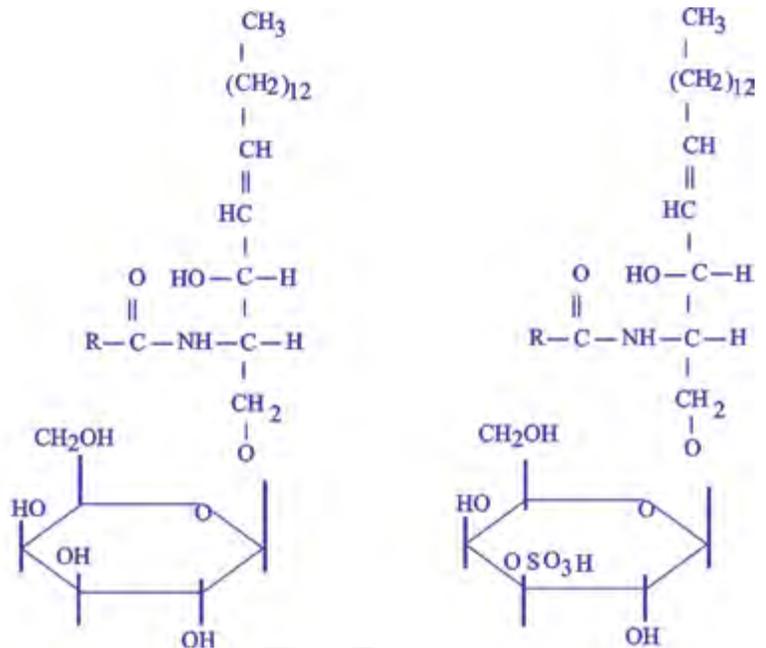


Fig. 3.19. A la izquierda un galactocerebrósido y a la derecha un sulfolípidido.

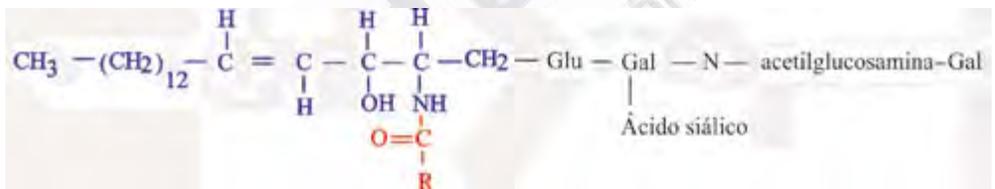


Fig. 3.20. Estructura de un gangliósido: Glu, glucosa; Gal, galactosa.

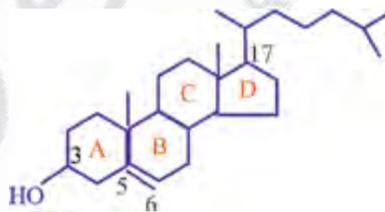


Fig. 3.21. Colesterol.

La bicapa lipídica ha sido establecida como la base universal de la estructura de la membrana celular. Es fácil de observar al microscopio electrónico (M/E), aunque para revelar sus detalles se requiere de técnicas especializadas como la difracción de rayos X y la criofractura.

Su estructura en bicapa se debe a las propiedades anfipáticas de los lípidos que la forman. El carácter anfipático de los lípidos se debe que poseen un extremo polar o hidrofílico (formado por las cabezas polares de los fosfátidos de glicerina y esfingolípidos y el grupo OH del colesterol), y otro apolar o hidrófobo, dado por las colas hidrocarbonadas del resto de las estructuras. Las colas hidrocarbonadas de los fosfátidos de glicerina, correspondientes a los ácidos grasos esterificados al glicerol, varían en longitud (14 a 24 átomos de carbono); una

cadena es insaturada presentando doble enlace (cis) y la otra es saturada. Tales diferencias en longitud y saturación son importantes porque ello influye en la fluidez de la membrana. Los lípidos con estas características forman bicapas espontáneamente (Figs. 3.22 y 3.23).

La proporción de los lípidos varía entre las diferentes membranas, pudiendo llegar a constituir 79 % de las vainas de mielina y 50 % de la membrana plasmática de la mayoría de las células animales.

Otra característica de gran importancia de los lípidos de membrana es que ellos se distribuyen de forma asimétrica en ambas monocapas; de esta forma en la monocapa externa se localizan de preferencia las fosfatidil colinas y los esfingolípidos, en tanto que en la monocapa interna se localizan las fosfatidil serinas, las fosfatidil etanolaminas y los fosfatidil inosítoles.

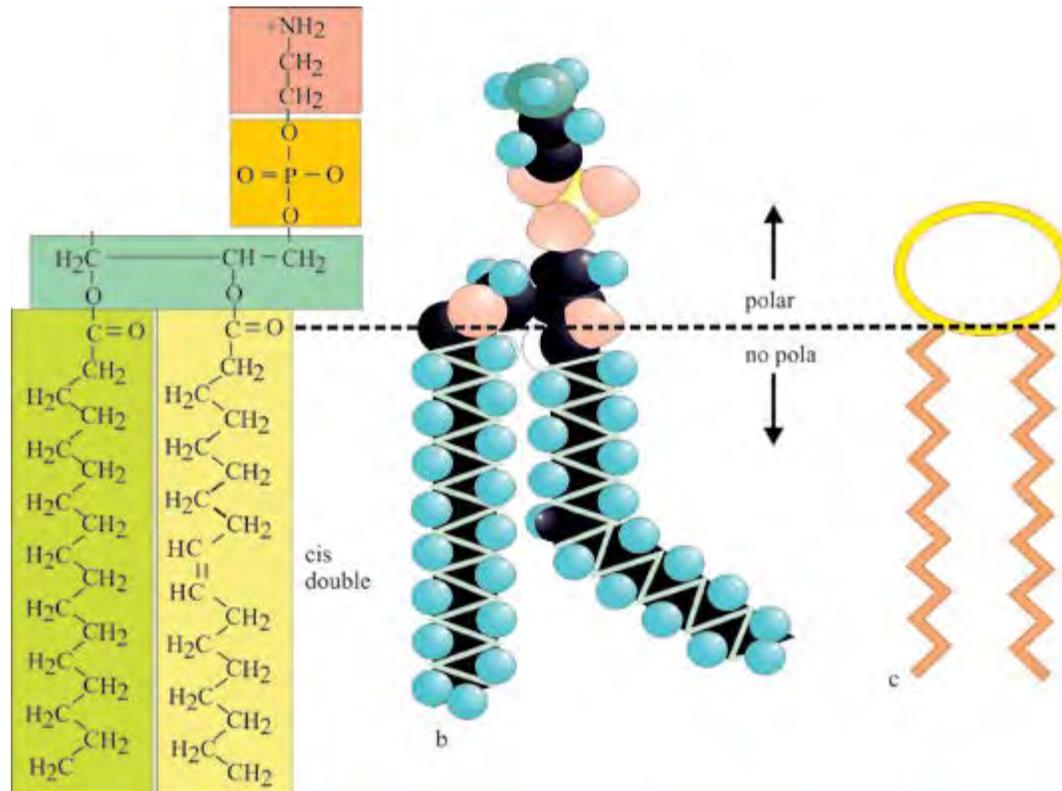


Fig. 3.22. Fosfátidos de glicerina. Obsérvese la presencia de dobles enlaces en una de las cadenas.

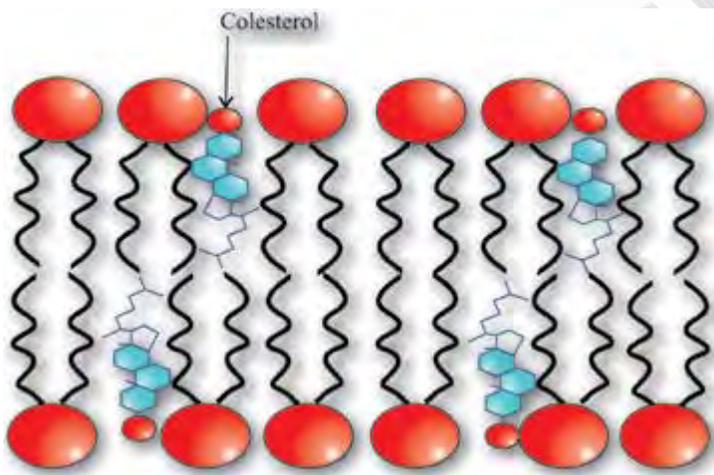


Fig. 3.23. Las cabezas polares aparecen coloreadas de marrón y como son hidrofílicas tienden a asociarse a la fase acuosa del citosol o de la matriz extracelular, mientras las colas hidrocarbonadas, por ser hidrófobas, repelen a la fase acuosa colocándose hacia el interior de la bicapa.

Proteínas de las membranas

Aunque la estructura básica de las membranas biológicas está dada por la bicapa lipídica, la mayoría de las funciones de las membranas son desempeñadas por proteínas. Son las proteínas las que confieren a las membranas sus propiedades funcionales, entre las que se encuentran las siguientes:

- Estructural.
- Transportadoras.
- Formadoras de poros y canales.
- Reconocimiento celular por la presencia de receptores de adhesión que reconocen células, matriz extracelular y señales.

- Comunicación celular mediante receptores que reciben señales y la transducen.
- Función enzimática.

Según su localización en la membrana, las proteínas se clasifican en periféricas o extrínsecas e integrales o intrínsecas. Las proteínas de membrana, al igual que los lípidos, tienen una distribución asimétrica.

Las proteínas integrales de membrana constituyen más de 70 % del total y se encuentran parcial o completamente incluidas dentro de la membrana, por tanto, solo pueden ser extraídas por medios drásticos como es el uso de detergentes o solventes orgánicos; estas proteínas son casi siempre insolubles en solventes polares y

pueden disponerse de lado a lado de la bicapa lipídica, y en ese caso se denominan proteínas transmembranales. En la disposición de las proteínas intrínsecas se puede apreciar la orientación de los residuos de los aminoácidos apolares hacia la zona de la molécula incluida dentro de la membrana, con predominio de la estructura en hélice alfa y una localización de los radicales de aminoácidos polares hacia la superficie, en la zona que queda por fuera de la bicapa. Las proteínas Integrales de las membranas al igual que los lípidos, tienen características antipáticas. Los receptores de membrana, las proteínas transportadoras, las proteínas que conforman canales y muchas enzimas son proteínas integrales.

Las proteínas periféricas se disponen en la superficie interna o externa de la bicapa y se unen, por interacciones débiles de tipo electrostático, a la cabeza polar de los lípidos de la membrana, por lo cual son fácilmente separadas con el uso de soluciones salinas. Estas proteínas son solubles en solventes polares.

Glúcidos de membrana

En todas las células eucariotas se encuentra una cantidad de glúcidos formando parte de las membranas, particularmente de la plasmática. Los glúcidos se hallan unidos de forma covalente a lípidos o proteínas para formar glicolípidos o glicoproteínas, respectivamente. La fracción glucídica constituye entre 2 y 10 %; desde el punto de vista estructural son oligosacáridos, que en su mayoría están unidos a proteínas y en menor cantidad a los lípidos. Los oligosacáridos de las membranas están dispuestos hacia la cara no citoplasmática y cumplen las funciones siguientes:

- Contribuyen a la orientación de las proteínas de las membranas.
- Participan en la interacción entre membranas de células distintas.
- Tienen una función fundamental en las propiedades inmunológicas de las membranas.

Los azúcares que se encuentran formando parte de estos glicolípidos y glicoproteínas son: glucosa, galactosa, manosa, fucosa, N-acetil-galactosamina y el ácido siálico. La asimetría se mantiene debido a que el paso espontáneo de moléculas de una capa a la otra es casi nulo.

Modelo en mosaico fluido

El modelo de membrana conocido como en mosaico fluido fue propuesto por Singer y Nicolson en 1972. Este modelo es capaz de explicar numerosas propiedades físicas, químicas y biológicas de las membranas; se acepta como la organización estructural más probable de los componentes de las membranas biológicas. El modelo se propuso sobre la base del estudio de la composición química y propiedades físicas de las membranas biológicas, así como de resultados experimentales en los cuales se comparó el comportamiento de membranas sintéticas preparadas en el laboratorio, a partir de una mezcla de fosfolípidos y algunas proteínas, con el comportamiento de las membranas naturales.

Según este modelo, se considera que las proteínas forman un mosaico dentro de la bicapa lipídica, que constituye la estructura básica, con los glúcidos dispuestos hacia la cara no citoplasmática; el conjunto adopta una estructura tridimensional compacta y flexible (Fig. 3.24).

La fluidez de la membrana está dada por la facilidad de los lípidos y las proteínas de trasladarse dentro de la bicapa. El movimiento de las proteínas está mucho más restringido debido a su asociación con los elementos del citoesqueleto. El movimiento transmembranal o *flip-flop* es mucho más lento que el movimiento lateral. El colesterol desempeña una función importante en la fluidez de la membrana. El grado de fluidez de una membrana influye en sus funciones: si aumenta su fluidez se incrementa su permeabilidad al agua y a otras moléculas e iones, en tanto que se obtiene un efecto contrario si disminuye la fluidez.

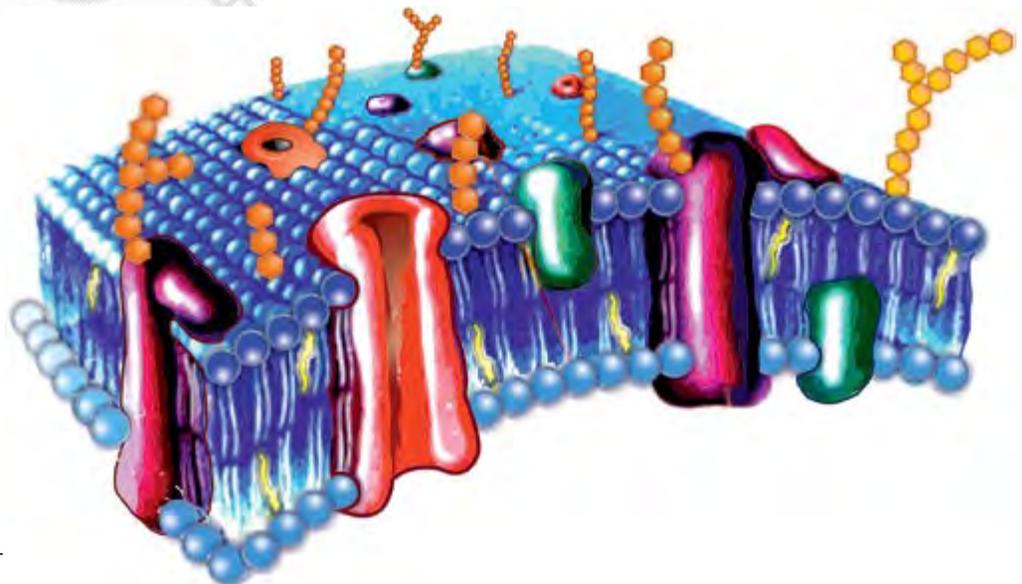


Fig. 3.24. Imagen tridimensional de la membrana.

- En resumen, el modelo del mosaico fluido considera:
- Los lípidos y las proteínas organizados en forma de mosaico, con los glúcidos unidos hacia la cara no citoplasmática.
 - Las membranas son estructuras fluidas donde los lípidos y las proteínas pueden efectuar movimientos de traslación dentro de la bicapa.
 - Asimetría en la disposición de los lípidos, las proteínas y especialmente los glúcidos.

Al microscopio electrónico las membranas se observan como una estructura trilaminar, formada por dos capas oscuras periféricas y una capa central clara, no solo se observaba en la membrana plasmática, sino que también fue observada en las membranas de todos los organelos membranosos, por lo que surge el concepto de unidad de membrana. El aspecto trilaminar de las membranas celulares se debe al depósito de osmio (durante la preparación de la muestra) sobre los grupos hidrofílicos, que se localizan en ambas superficies de la membrana (Fig. 3.25).

La membrana plasmática se organiza como una doble capa continua, delgada, de 7,5 nm de espesor. En algunas células, por fuera de la membrana, existe una cubierta celular que la cubre y la protege. A la zona externa de la membrana plasmática, abundante en glúcidos, se le conoce con el nombre de glicocalix. Con frecuencia se adsorben glicoproteínas y proteoglicanos, secretados por la propia célula, a esta cara externa de la membrana plasmática.

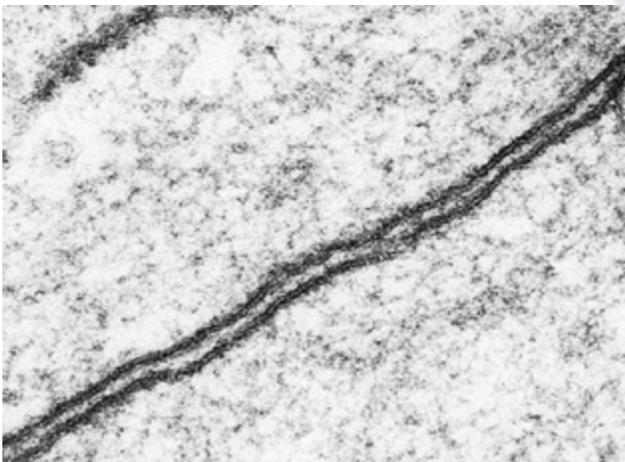


Fig. 3.25. Estructura trilaminar de la membrana plasmática.

Funciones generales de las membranas

Después de comprender bien la estructura supramolecular de las membranas celulares, es posible analizar en más detalle las distintas funciones que realizan estas estructuras. Algunas membranas, como las que rodean y delimitan cada organelo, tienen algunas particularidades que deben ser analizadas con cada uno de estos; por ejemplo, la membrana del retículo endoplasmático rugoso tiene la función de trasladar proteínas hacia el

interior de ese organelo, las que posteriormente tendrán destinos específicos; la membrana plasmática tiene la función de servir de anclaje a algunos componentes del citoesqueleto para mantener la forma celular; la membrana interna de la mitocondria tiene varias biomoléculas que participan en el transporte de electrones en el proceso de respiración celular. Pudiera afirmarse que de todas las propiedades de la materia viva (o del protoplasma), las más relacionadas con las membranas son el intercambio de sustancias, energía e información y la irritabilidad. A las membranas se le atribuyen las funciones siguientes:

- Delimitan y aíslan las células y organelos.
- Intercambio de sustancias.
- Generación o transmisión, o ambas, de potenciales eléctricos.
- Comunicación e interacción con otras células y la matriz extracelular.

Paso de sustancia a través de la membrana

Una célula o un organelo necesitan continuamente relacionarse con su entorno. Es preciso que capten sustancias y eliminen productos de desecho. Por eso no es de extrañar que en gran medida las membranas son las encargadas de regular este paso de sustancias. Existen varios mecanismos por los cuales las células y los organelos captan y eliminan sustancias y estos se describirán a continuación.

Difusión simple

La difusión simple es la forma más simple de paso de sustancias a través de una membrana de la célula. Se trata de un mecanismo por el cual muchas sustancias se trasladan de un lado a otro de la membrana, a favor de su gradiente de concentración, por lo que no necesitan de ningún transportador que facilite este paso, siendo un proceso totalmente espontáneo ($\Delta G < 0$) que no requiere de energía externa.

Por difusión simple a través de la matriz lipídica pasan sustancias apolares y polares pequeñas sin carga. Las moléculas pequeñas que no tienen carga como los gases (CO_2 y O_2 por ejemplo), el amoníaco, la urea, el glicerol, el etanol, que se mueven de manera libre y al azar por su energía cinética, pueden atravesar la membrana por difusión simple a través de la bicapa lipídica. Si las moléculas son polares y más grandes como los monosacáridos, y polares con carga eléctrica como un aminoácido o un nucleótido, o un catión como el K^+ o el Ca^{2+} , ya no pueden atravesar por este mecanismo (Fig. 3.26). Otras sustancias que pasan fácilmente a través de las membranas por difusión simple son las sustancias apolares, como por ejemplo el benceno, las hormonas esteroideas como la aldosterona, el cortisol, y las hormonas sexuales.

La velocidad de paso de las sustancias por difusión simple viene dada por la expresión:

$$V = P (\text{Gradiente}) = P (A_{\text{ext.}} - A_{\text{int.}})$$

donde P es el coeficiente de permeabilidad, que depende a su vez del espesor de la membrana, del coeficiente de partición de la sustancia y de su coeficiente de difusión D.

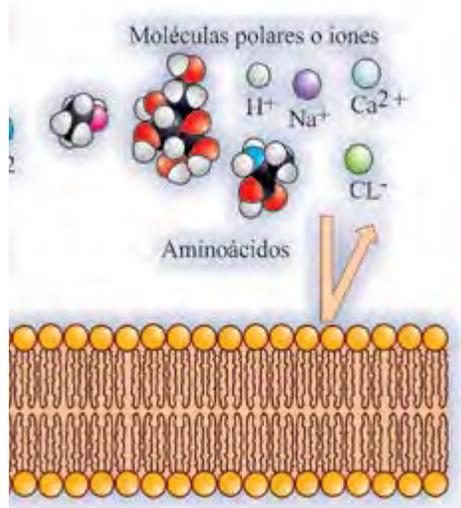


Fig. 3.26. Paso de algunas sustancias por difusión simple a través de la matriz lipídica de la membrana.

Lo antes expuesto se representa gráficamente en la figura 3.27, en la cual se observa que existe una relación lineal entre la velocidad de paso de la sustancia y el gradiente de concentración.

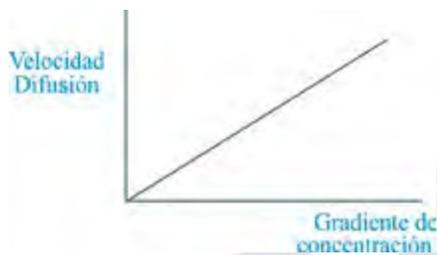


Fig. 3.27. Relación lineal entre la velocidad de paso de la sustancia y el gradiente de concentración en la difusión simple.

Como el coeficiente de difusión se puede considerar similar para muchas sustancias que atraviesan la membrana por este mecanismo, y el espesor de la membrana tampoco es muy variable entre distintas membranas, el factor más importante del cual depende P es del coeficiente de partición o relación entre la solubilidad de la sustancia en agua y en el componente lipídico C_m/C_{agua} (Fig. 3.28).

Hay que tener en cuenta que cuando la sustancia que atraviesa se une de manera preferente a macromoléculas confinadas en uno de los lados de la membrana, o se modifica químicamente después que ha atravesado, mientras se continúe manteniendo el gradiente con la sustancia libre o no modificada esa sustancia continuará atravesando la membrana.

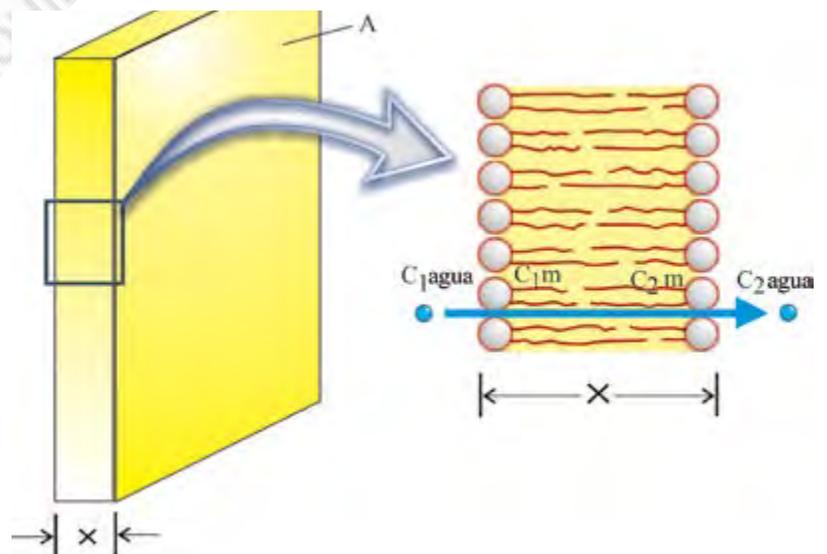


Fig. 3.28. Factores que influyen en la velocidad de paso de sustancias por difusión simple: el espesor de la membrana y la solubilidad en la bicapa lipídica.

Por ejemplo, si se mide la concentración de oxígeno en el interior del eritrocito es superior a la del plasma, pero resulta que la mayor parte del oxígeno está unido a la proteína hemoglobina y existe otra fracción libre; si el gradiente de concentración con la forma libre es favorable para la entrada de este gas, el proceso de transporte continuará.

Cuando ocurre lo que se muestra en la figura 3.29, es decir, cuando el paso de sustancias en un sentido y en otro es el mismo, el gradiente de concentración es igual a 0 y el sistema está en equilibrio termodinámico ($\Delta G = 0$).

Ósmosis

La ósmosis es un caso particular de la difusión simple, muy importante en muchos fenómenos fisiológicos, donde lo que ocurre es difusión de agua. Ocurre porque se encuentra un soluto o sustancia disuelta a ambos lados de una membrana en diferente concentración y la membrana no es permeable al soluto pero sí deja pasar libremente el agua por difusión simple.

En el esquema de la figura 3.30 a, se ha representado un recipiente en forma de U que contiene en el compartimiento A, agua pura, y en el B, un soluto disuelto en agua a determinada concentración, separados esos dos compartimientos por un tabique que deja pasar libremente el agua, pero no las moléculas de soluto. En la figura 3.30 b, como la proporción relativa de moléculas de agua en A es mucho mayor que en B, el agua difunde por el gradiente de concentración desde A hacia B, hasta que se genera un desnivel de líquido que genera una presión hidrostática (ρgh , donde ρ es la densidad del líquido; g , la gravedad; y h , la altura) que se opone y llega a impedir el paso neto de más agua desde A hasta B. A la presión necesaria para impedir la ósmosis o difusión del agua se denomina presión osmótica, y depende de acuerdo a la ley de Van 't Hoff del número de partículas disueltas y de la diferencia de concentraciones de las soluciones que se encuentren en A y B. Cuanto mayor sea esta diferencia mayor será la presión osmótica.

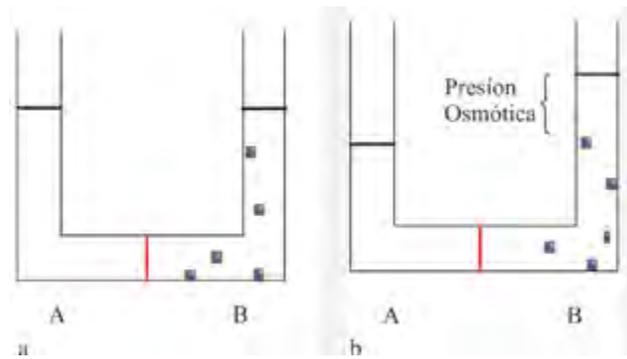


Fig. 3.30. En el recipiente a existen en el momento inicial dos compartimientos: A y B. El primero con agua pura y el segundo con una sustancia en solución, la cual no puede atravesar el tabique separador. En el recipiente b se muestra cómo ocurre ósmosis de H_2O desde A hasta B, generándose una presión hidrostática (equivalente al valor de la presión osmótica) en este último compartimiento, que impide el paso de más moléculas de agua.

Los fenómenos osmóticos tienen gran importancia tanto en condiciones normales como en determinadas enfermedades del ser humano. En la figura 3.31 se representa una célula, pudiera ser, por ejemplo, un glóbulo rojo de la sangre o eritrocito, una célula por cierto bastante especial. En la figura a, se aprecia que la célula está suspendida en una solución isotónica, o sea, que tiene una concentración de soluto equivalente a la del interior celular; como la concentración de soluto es igual a ambos lados de la membrana, no existe un gradiente de agua y no hay paso neto por lo tanto de esta sustancia a través de la membrana. En el caso de la figura b, ocurre que la concentración del soluto en el exterior es mayor que en el interior celular, es decir, la célula está suspendida en una solución hipertónica; como existe una proporción relativa mayor de moléculas de H_2O en el interior hay un flujo neto de agua, ocurre osmosis o difusión del agua hacia el exterior, y la célula puede deformarse y afectarse su función.

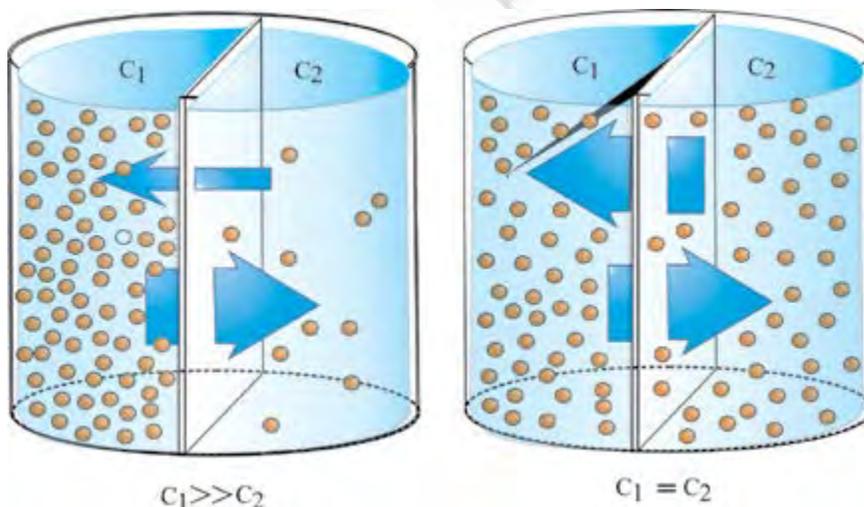


Fig. 3.29. La difusión se detiene cuando el gradiente de concentración es 0.

Por último, en el caso c, la concentración de soluto en la solución es menor que la del interior celular, es decir, es una solución hipotónica, por lo que el desplazamiento de las moléculas de H_2O va dirigido hacia el interior de la célula y puede llegar a ocurrir incluso que, por la gran presión osmótica que ejerce la solución en el interior celular, la membrana no resista y llegue a romperse. Esta es la razón por la que en la práctica médica es conveniente administrar soluciones isotónicas en vena, como por ejemplo NaCl 0,15 moles/L.

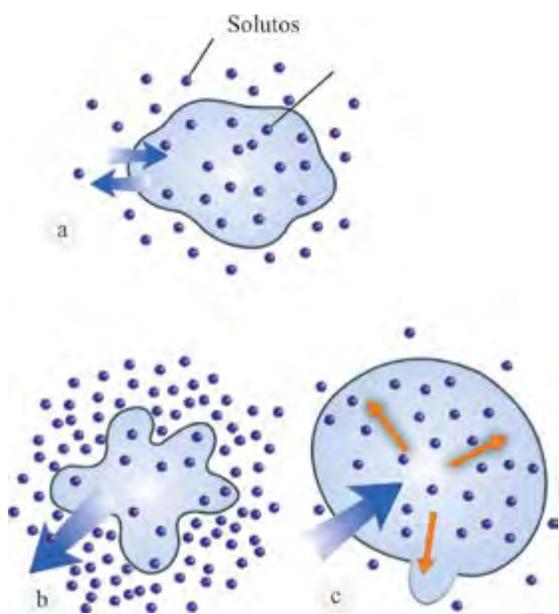


Fig. 3.31. Un eritrocito suspendido: a. Solución isotónica; b. Solución hipertónica; c. Solución hipotónica. Las flechas azules indican la difusión del H_2O u osmosis. En c se puede generar una presión osmótica indicada por las flechas naranja que puede producir lisis del eritrocito.

Difusión facilitada o transporte mediado pasivo

Se refiere a las moléculas que necesitan, por su naturaleza polar y su tamaño, de proteínas específicas de la membrana para poder pasar de un lado a otro de esta, que actúan como transportadores. A esta forma de paso de sustancia de un lado a otro de las membranas se le ha denominado difusión facilitada o transporte mediado pasivo, porque la presencia de proteínas transportadoras en la membrana es lo que permite que las sustancias puedan atravesar la membrana.

El transporte pasivo se realiza siempre a favor del gradiente de concentración de la sustancia y no requiere de energía externa, es decir, es un proceso espontáneo como la difusión simple ($\Delta G < 0$).

En el mecanismo de difusión facilitada se pueden distinguir dos variantes:

1. Mediante poros y canales.
2. Mediante proteínas transportadoras o permeasas.

Poros y canales

La primera variante es debida a la existencia en las membranas de poros y canales, formados por proteínas

transmembranales. La diferencia fundamental entre ambos, aunque en algunos casos particulares puede ser sutil, es que los canales son mucho más selectivos y estos pueden estar abiertos o cerrados, mientras que los poros siempre permanecen abiertos y son menos selectivos. Los canales por otro lado se clasifican en 2 categorías: los que se abren por la unión a un ligando químico, o los que se abren por cambios de voltaje de la membrana. La cinética de este proceso es similar a bajas concentraciones de la sustancia a la de la difusión libre a través de la matriz lipídica.

Un ejemplo de poro es el que forman las proteínas acuaporinas. El paso del H_2O , que es una molécula polar, se consideró durante mucho tiempo que se realizaba únicamente por difusión a través de la matriz lipídica, pero en la actualidad se conoce que se realiza también y de manera muy favorecida a través de poros formados por estas proteínas. Estas proteínas parecen desempeñar una función relevante en células con una alta permeabilidad al agua, como las células de los túbulos renales y los eritrocitos (Fig. 3.32).

Otro ejemplo de paso de sustancias, en este caso a través de un canal, es el intercambio de Cl^- y HCO_3^- (cloruro y bicarbonato), que es esencial para la función de los eritrocitos. Las membranas del eritrocito son muy poco permeables para estos dos iones, y por eso se produce un rápido intercambio de ellos en la proporción de 1:1 a través de poros formados por proteínas transmembranales, en particular en este caso se trata de la proteína de banda 3, que atraviesa la membrana y forma un poro a través del cual pueden pasar los dos aniones. Existen algunos antibióticos, como la gramicidina A, que actúan formando también poros con el interior hidrofílico en la membrana.

En las figuras 3.33 y 3.34, se trata de un canal, el canal de acetilcolina, que existe en la membrana plasmática de las neuronas. La acetilcolina es un neurotransmisor que al unirse de manera muy específica al receptor de acetilcolina, permite que se produzca un cambio conformacional en algunas subunidades proteicas de ese canal y entonces se abre, permitiendo el paso de iones de Na^+ al interior de la neurona. En este caso se trata de un canal activado por un ligando químico (la acetilcolina). Pasado cierto tiempo la acetilcolina se degrada por acción de una enzima, la colinesterasa, el receptor de acetilcolina queda libre y el canal se cierra.

En la figura 3.35 se muestra otro canal, en este caso un canal dependiente de voltaje. Se trata de los canales de Na^+ , que tienen entre 0,3 y 0,5 nm de diámetro y se encuentran también en las membranas plasmáticas de las neuronas. Estos canales se abren o cierran en dependencia de los cambios de voltaje, experimentando las proteínas que los forman cambios conformacionales que permiten el paso más fácil del ion.

La función de estos canales es imprescindible en la transmisión de los impulsos nerviosos a lo largo de estas células.

Un canal sobre el que se han realizado muchas investigaciones científicas en los últimos años es el canal CFTR, localizado en la membrana plasmática de células del ser humano, por donde pasan aniones de Cl^- en dependencia de la unión con un ligando químico, el ATP.

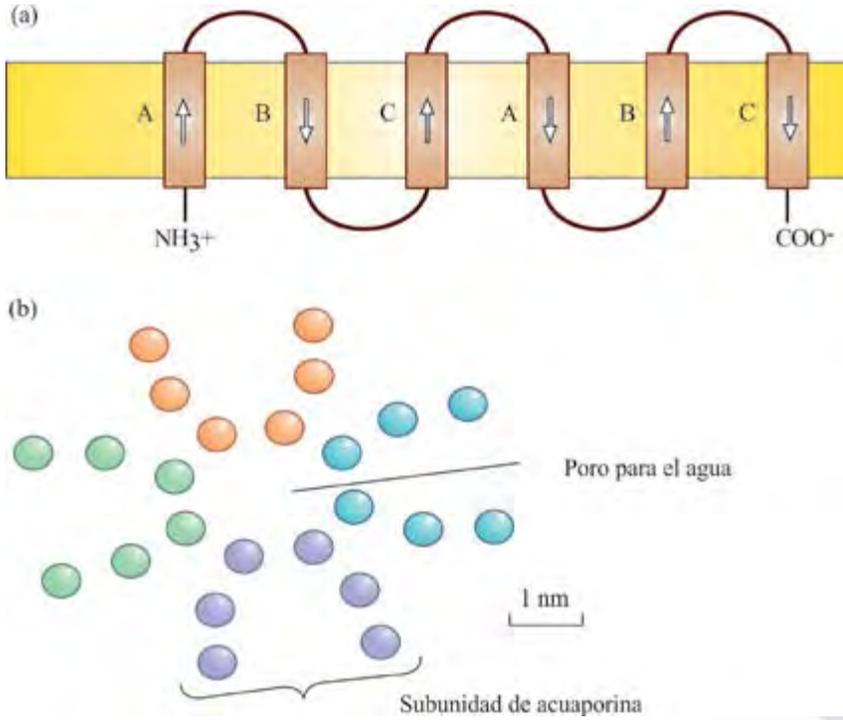


Fig. 3.32. a. Subunidad de acuaporina atravesando la membrana con 6 hélices; b. Disposición de cada una de las subunidades del tetrámero de acuaporina, dejando en el centro un espacio por donde atraviesa el agua.

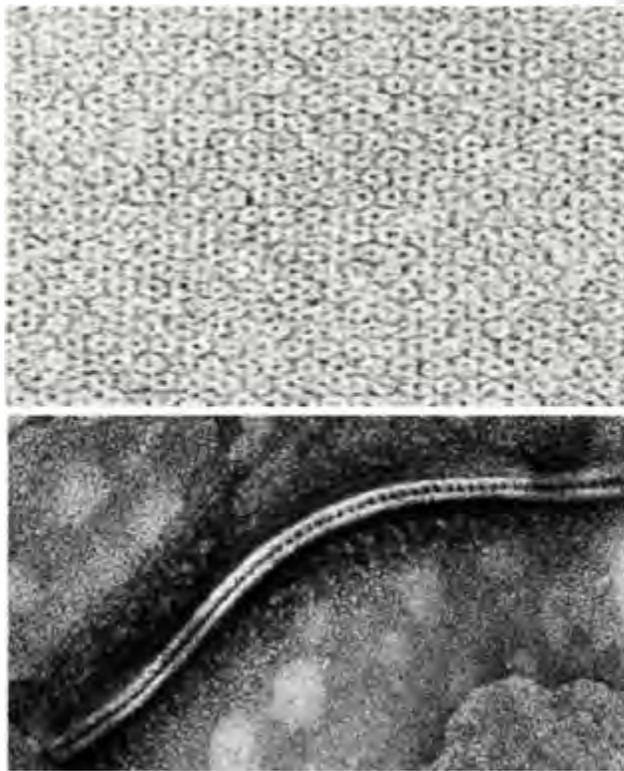


Fig. 3.33. En la parte superior de la figura, vista de gran aumento al ME de canales de acetilcolina; en la parte inferior, vista al ME de una sinapsis.

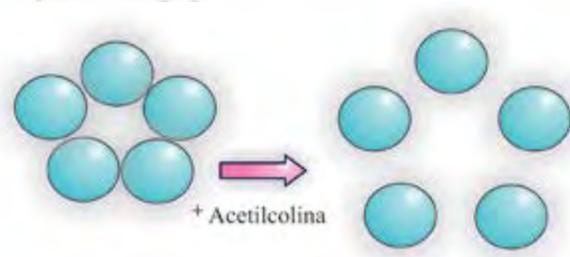


Fig. 3.34. Los dos estados del canal de acetilcolina: cerrado a la izquierda y abierto a la derecha, después de unirse el neurotransmisor acetilcolina.

La proteína de este canal no se expresa adecuadamente en los enfermos con la enfermedad genética (autosómica recesiva) denominada fibrosis quística. Los enfermos, que se diagnostican en las primeras edades de la vida, padecen de trastornos nutricionales e infecciones respiratorias frecuentes. Se han hecho intentos recientes de terapia génica para curar esta enfermedad.

El paso de sustancias a través de estos poros y canales es también un proceso con un $\Delta G < 0$, es decir, espontáneo en las condiciones de la célula, aunque como ya se dijo, en el caso de los canales estos necesitan abrirse ya sea por un ligando químico o por voltaje. Se ha calculado que la velocidad de paso de sustancias por los canales es de 10^8 moles/s.

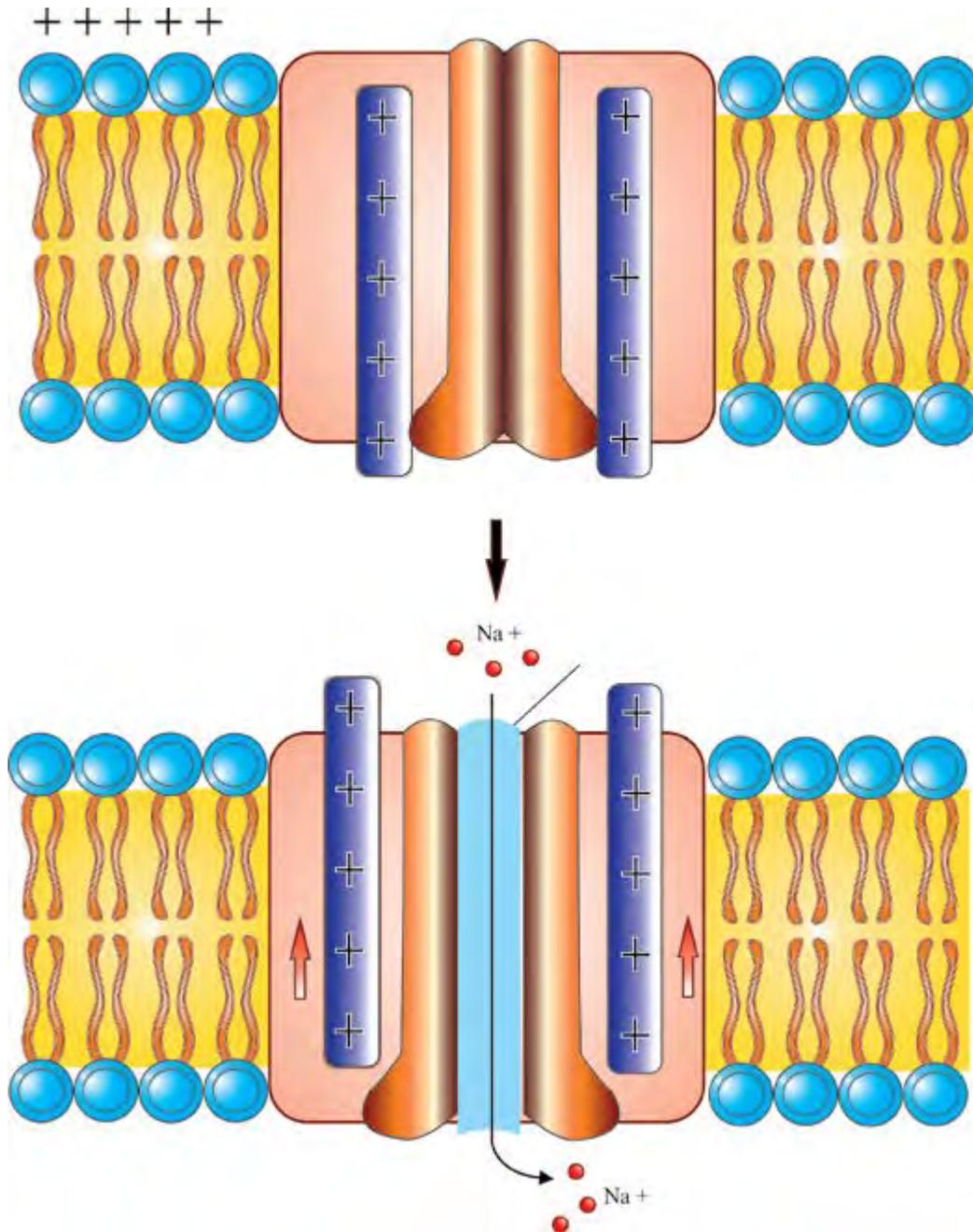


Fig. 3.35. Esquema del canal de Na^+ en las neuronas. Cuando un potencial de acción cambia la polaridad de la membrana en la región vecina al canal, este se abre permitiendo la entrada brusca de Na^+ al interior celular.

Permeasas

La difusión facilitada en esta variante es debida a proteínas localizadas en las membranas, conocidas como Permeasas. Las sustancias que se transportan por este mecanismo se unen al transportador por un mecanismo de reconocimiento molecular, parecido a lo que ocurre cuando un sustrato se une al centro activo de una enzima, pero a diferencia de las enzimas, la sustancia que se transporta no es transformada, sino que se traslada al otro lado de la membrana sin ninguna transformación.

En el proceso de transporte de la sustancia, las permeasas experimentan cambios conformacionales (al menos existen 2 estados conformacionales de estos transportadores). Como el número de transportadores es limitado en una membrana y se debe producir la unión por interacciones débiles de la proteína con cada molécula de soluto (o muy pocas moléculas), puede existir un fenómeno de saturación cuando la concentración de la sustancia a transportar es muy elevada. La velocidad de paso de sustancias por este mecanismo es más lenta que por difusión simple, y se ha estimado en 10^2 a 10^4 moles/s.

En la figura 3.36 se muestra el comportamiento cinético de este mecanismo; es similar al de las enzimas; se puede observar que cuando la concentración de un soluto como la glucosa es baja, el incremento de velocidad es lineal, pero si la concentración llega a ser muy elevada, ya la velocidad tiende a hacerse constante.

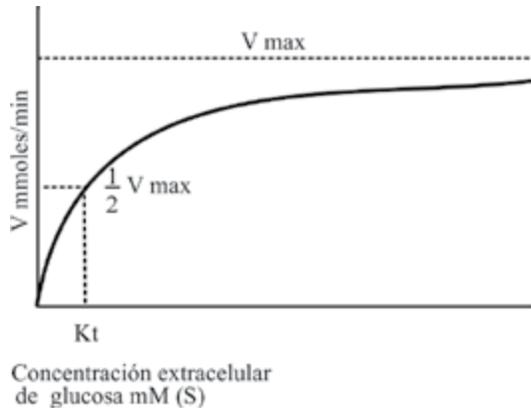


Fig. 3.36. Comportamiento cinético de un proceso de transporte pasivo.

Un ejemplo de permeasas son los transportadores del monosacárido glucosa (Glut) en las membranas plasmáticas, que tienen diferente distribución en los tejidos. El Glut-1 y el Glut-3 presentan una afinidad relativamente alta por la glucosa ($K_t = 1$ mmoles/L), se encuentran en casi todas las células, y su función consiste en mantener una captación continua de glucosa por las células. El Glut-2 se localiza en el hígado y su afinidad por la glucosa es menor ($K_t = 15-20$ mmoles/L); el Glut-4 se expresa en células musculares y del tejido adiposo ($K_t = 5$ mmoles/L); el Glut-5 en el intestino.

En la figura 3.37 se muestran los dos estados conformacionales del Glut-4 cuando realiza el transporte de la glucosa hacia el interior celular.

En la figura 3.38 se muestra que en el caso de las permeasas se establece la unión con la molécula transportada, aunque sea por interacciones débiles, pero en el caso de los canales no ocurre así.

Transporte activo

La difusión facilitada es útil en muchos procesos celulares, pero en algunas situaciones es imprescindible que las células sean capaces de transportar sustancia en contra de gradientes de concentración, algunas veces muy desfavorables. Por ejemplo, en el retículo sarcoplasmático de las células musculares es necesario, en algunas circunstancias, trasladar átomos de Ca^{2+} contra un gradiente de $30\ 000/1$, lo cual es una barrera impresionante.

El transporte que se realiza cuesta arriba (Fig. 3.39), en contra de un gradiente de concentración, se conoce como transporte activo, y en este caso también son necesarias proteínas integrales de la membrana.

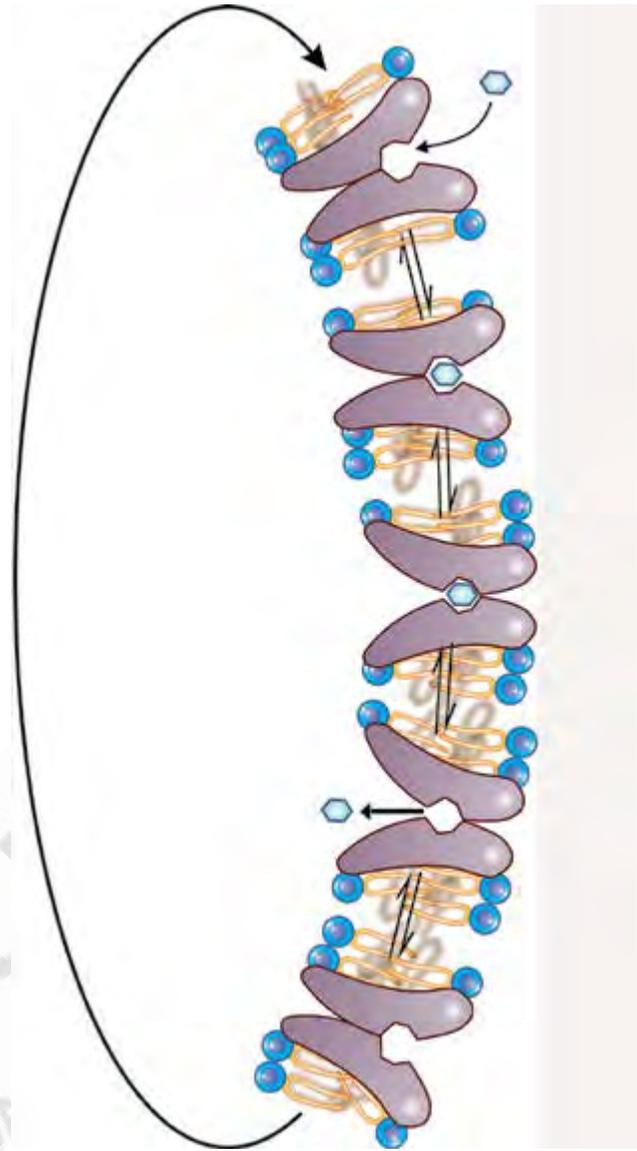


Fig. 3.37. La permeasa Glut-4 (células musculares y adiposas) transportando por difusión facilitada, el monosacárido glucosa.

Este proceso no es espontáneo, pues se requiere de energía. Generalmente, la energía se obtiene de la hidrólisis del ATP por la misma proteína transportadora (transporte activo primario), o de la energía suministrada por otro proceso como se muestra en la figura 3.40 (transporte activo secundario); los gradientes iónicos por ejemplo, como se verá más adelante, son muy importantes para la fosforilación oxidativa en la respiración celular y para la excitabilidad de los músculos y de las células nerviosas.

El ejemplo fisiológico mejor conocido de transporte activo lo constituye la bomba de Na-K o ATPasa Na^+/K^+ . Normalmente el fluido que rodea a las células tiene aproximadamente 140 mmoles/L (o mEq/L) de Na^+ y 4 mmoles/L de K^+ . Sin embargo, el líquido intracelular tiene una concentración de Na^+ de aproximadamente 10 mmoles/L y de 150 mmoles/L de K^+ .

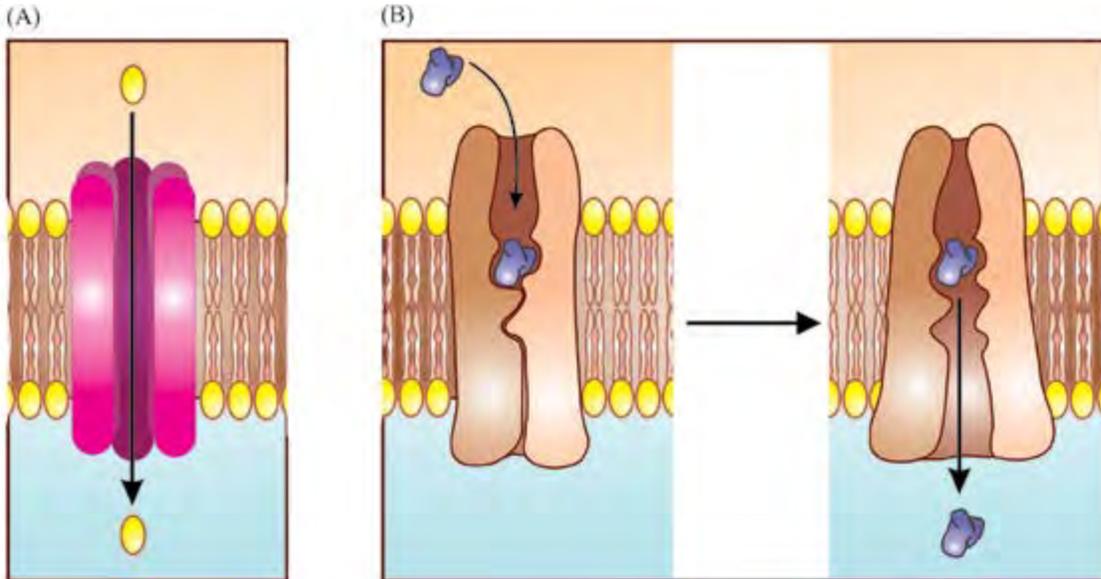


Fig. 3.38. En A se muestra el paso de sustancia a través de un canal y en B por medio de una permeasa

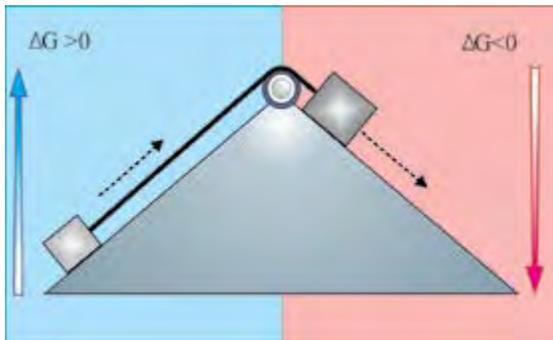
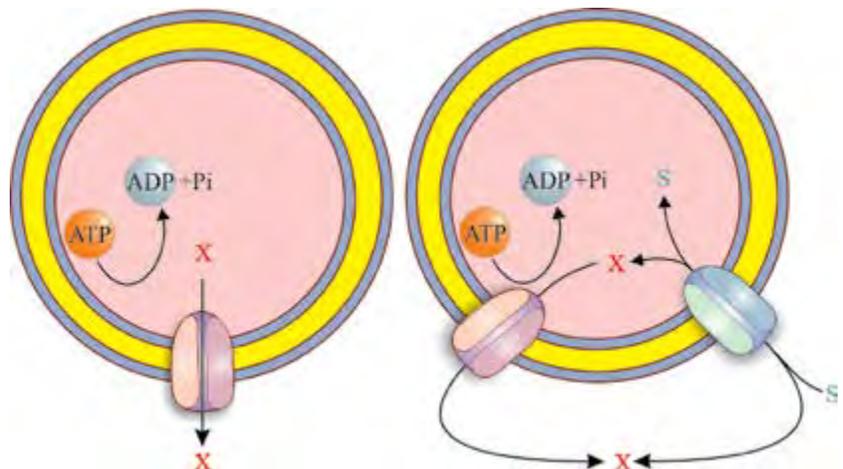


Fig. 3.39. El transporte activo es un proceso no espontáneo, como el de la izquierda de la figura. La difusión simple y la facilitada se corresponderían con el sector derecho de la figura.

A pesar de que puede existir un paso extraordinariamente lento de estos iones por algún grado de difusión simple, estas desigualdades acabarían por desaparecer con el paso del tiempo si no existiera un mecanismo que mantuviera la entrada de K^+ y la salida de Na^+ . Este movimiento se realiza mediante un sistema de transporte activo conocido por el nombre de la bomba de Na^+/K^+ (ATPasa de Na^+/K^+).

La bomba de Na^+/K^+ es una proteína integral de la membrana, tetramérica, formada por dos subunidades grandes (subunidades α), de 120 kDa cada una, y dos más pequeñas (β), de 55 kDa cada una. Las subunidades α intervienen directamente en el mecanismo de transporte y tienen actividad enzimática para hidrolizar el ATP. La energía libre para bombear los dos iones contra un gradiente de concentración la suministra pre-

Fig. 3.40. A la izquierda un sistema de transporte activo primario, donde la energía aportada para el transporte es proporcionada por la hidrólisis del ATP que realiza la misma proteína transportadora. A la derecha un transporte activo secundario, donde primero se crea un gradiente de la sustancia X, utilizando desde luego energía metabólica, y después el gradiente de X impulsa la entrada de S en contra de su gradiente, por medio de un co-transportador de S y X.



cisamente este nucleótido, y en el proceso de transporte se extraen hacia el exterior celular 3 Na⁺ cada vez que ingresan a la célula 2 K⁺ (Fig. 3.41), favoreciéndose así una acumulación de cargas positivas en el exterior y la creación de un potencial eléctrico.

A los sistemas, como la bomba de Na⁺/K⁺, que transportan sustancias en sentidos opuestos, se les denomina antiportes. Si fuera como el caso del transporte activo secundario de la figura 3.40, en que dos sustancias son transportadas en el mismo sentido, se les denomina simportes, y se les llama uniportes a los que transportan una sola sustancia.

La bomba de Na⁺/K⁺ también contribuye a regular el volumen celular, ya que coopera en el mantenimiento de la concentración de solutos dentro y fuera de la célula.

Un detalle interesante es que esta bomba es inhibida por la ouabaína, un fármaco que se utiliza para el trata-

miento de la insuficiencia cardiaca, ya que al inhibirse la bomba se acumula calcio en el interior de la célula muscular cardiaca; este ión no puede intercambiarse de manera efectiva, por medio de un sistema antiporte con el Na⁺ extracelular por estar inhibida la bomba sodio-potasio; el calcio al acumularse incrementa la intensidad de la contracción muscular.

Otro ejemplo de transporte activo primario, es el transportador de Ca²⁺ de la membrana del retículo endoplasmático. En las células musculares esta bomba constituye el 80 % de las proteínas de membrana de este organelo (denominado en la célula muscular retículo sarcoplasmático) y es capaz de mantener una diferencia de concentración de Ca²⁺ de 15 000 a 1 (0,1 micromol/L vs 1,5 mmol-L) entre su interior y el citosol. Otra bomba muy estudiada es la que transporta H⁺/K⁺ en el estómago, capaz de crear un pH muy bajo en la luz de este órgano.

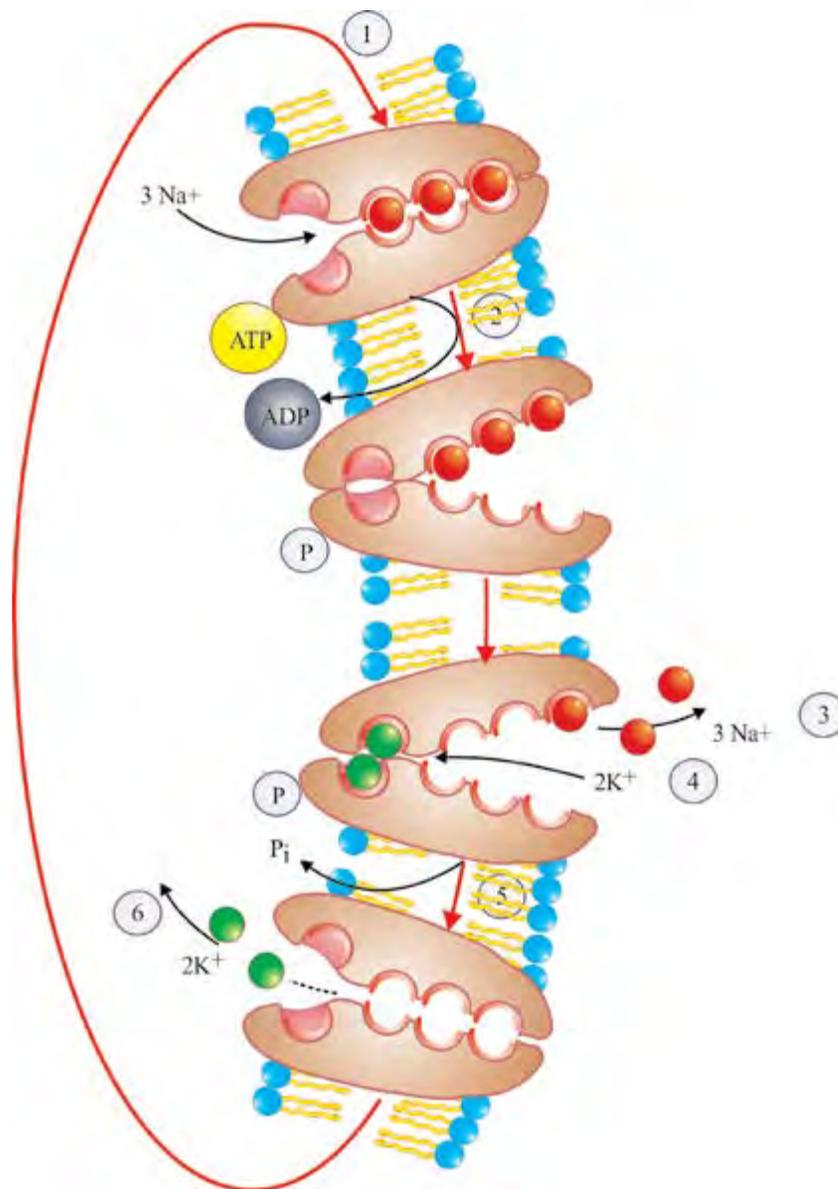


Fig. 3.41. La bomba de Na⁺/K⁺ extrae 3 Na⁺ de la célula a la vez que ingresa 2 K⁺ por cada ATP hidrolizado.

Endocitosis, exocitosis y transcitosis

Algunas sustancias, generalmente macromoléculas y agregados supramoleculares, penetran a las células utilizando un mecanismo muy diferente a los que fueron estudiados anteriormente, que implica una gran deformidad de la membrana plasmática, al producirse una invaginación que engloba a esa sustancia y la traslada al interior; este es el caso de la endocitosis. Por tanto, estas sustancias no atraviesan la membrana.

Por este mecanismo se produce el ingreso de grandes partículas como bacterias o restos de estas, en un proceso mediado por la actina y conocido por fagocitosis (del griego *phagein*: comer) en los macrófagos. En esta forma de endocitosis las vesículas que ingresan a la célula conteniendo el material externo son de gran tamaño, de 250 nm de diámetro o mayores. En la figura 3.42 se observa como después de penetrar a la célula la bacteria o restos de esta, se origina un fagosoma que después

se une a un lisosoma primario para ser degradados los restos de la bacteria por las enzimas hidrolíticas de ese organelo.

También se producen invaginaciones más pequeñas de la membrana para englobar partículas de menor tamaño, como agregados supramoleculares, y macromoléculas y sustancias líquidas, proceso conocido como pinocitosis (del griego *pinein*: beber).

En este caso, las vesículas que se originan en la membrana tienen menor diámetro, de aproximadamente 100 nm. A la forma inespecífica de este mecanismo de endocitosis se le conoce por endocitosis o pinocitosis inespecífica y a la forma en que penetran sustancias por endocitosis pero uniéndose a receptores de la membrana plasmática muy específicos, se conoce como endocitosis mediada por receptores.

En la endocitosis mediada por receptores, donde son necesarios receptores específicos en la membrana plasmática, está implicada una proteína que rodea a esas

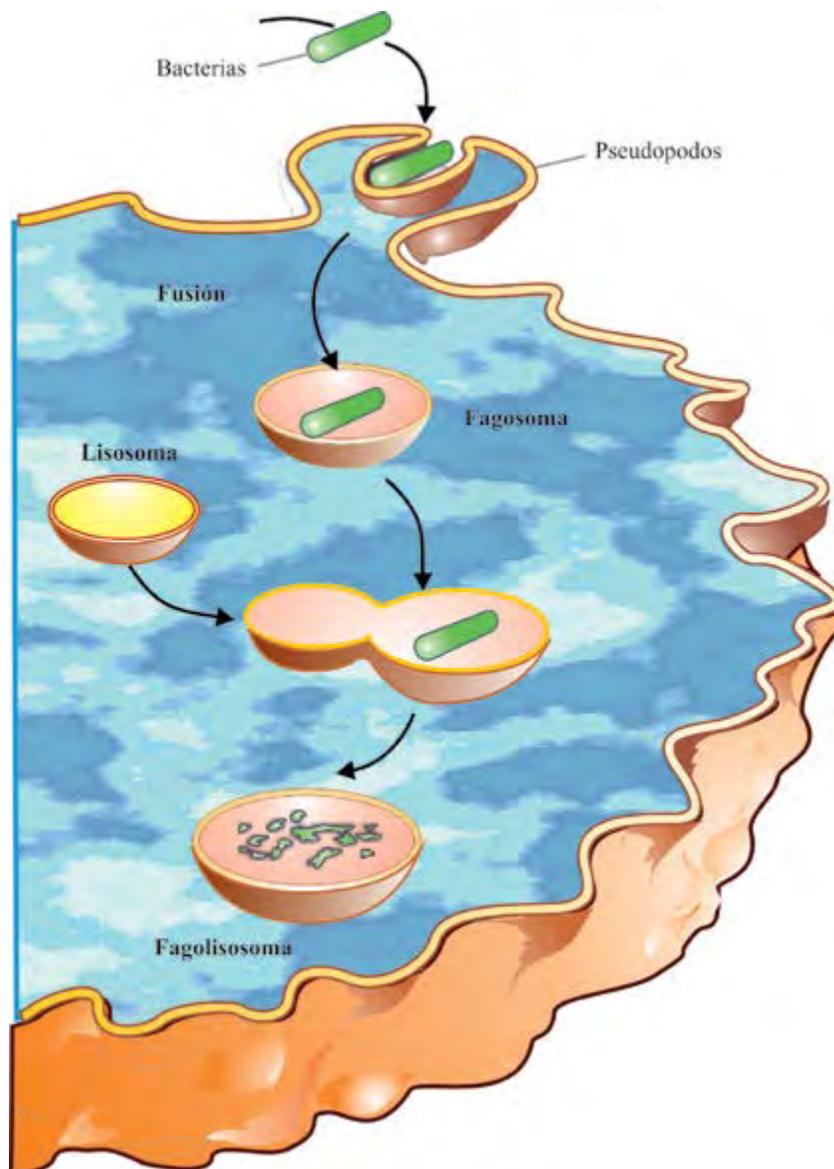


Fig. 3.42. Proceso de fagocitosis en un macrófago.

vesículas membranosas denominada clatrina, y también otras proteínas; se requiere asimismo de la energía aportada por el ATP. El hierro procedente de la sangre ingresa a las células por este mecanismo. También ingresan por este mecanismo las lipoproteínas del plasma sanguíneo LDL, que transportan el colesterol plasmático hacia los tejidos periféricos; al llegar a las células de los tejidos periféricos, las LDL se unen a un receptor específico de la superficie celular, y se inicia el proceso de endocitosis. Las LDL son partículas esféricas, con un núcleo de lípidos en el centro donde se encuentra el colesterol y una superficie externa cubierta de varias proteínas, en particular la ApoB-100, que es precisamente el ligando que reconoce el receptor de membrana (Fig. 3.43).

Varias vesículas endocíticas tienden a agruparse y formar el endosoma, que tiene un su interior un pH relativamente más bajo que el del citosol, lo cual es un factor relacionado en muchos casos con la separación del ligando y el receptor o de la sustancia importante que ingresó a la célula como en el caso del hierro. También el mecanismo de degradación puede diferir. Ya se ha referido que las LDL se degradan al unirse el endosoma al lisosoma, pero la proteína transportadora del hierro que se incorpora a las células por endocitosis no se degrada; solo el hierro es separado de la transferrina, al acidificarse el interior del endosoma, y es incorporado a

la célula. Estas vesículas endocíticas también intervienen en el movimiento y reciclaje de receptores y ligandos dentro de la célula (Fig. 3.43).

La exocitosis es el proceso inverso, por el cual las vesículas membranosas conteniendo por ejemplo gránulos de secreción se dirigen a la superficie celular para fusionarse con la membrana plasmática y verter su contenido al exterior. La transcitosis es el paso a través de la célula de algunas sustancias al combinarse los mecanismos de endocitosis y exocitosis. En los endotelios por ejemplo, se observa con frecuencia este mecanismo de transcitosis, que pasa por alto los organelos celulares, y también el tránsito de inmunoglobulinas de la leche materna a través de las células intestinales del recién nacido es por transcitosis.

Potencial de membrana en reposo

Muy asociada con la función de transporte de iones, otra función de las membranas de las células eucariotas es mantener un potencial de membrana en reposo, lo cual es la base de la transmisión del impulso nervioso, de la contracción muscular y de otras funciones especializadas de células de nuestro organismo. Este potencial de membrana en reposo se origina, como se explicará más adelante, por el flujo de K desde el interior de la célula hacia el exterior, a través de canales proteicos que

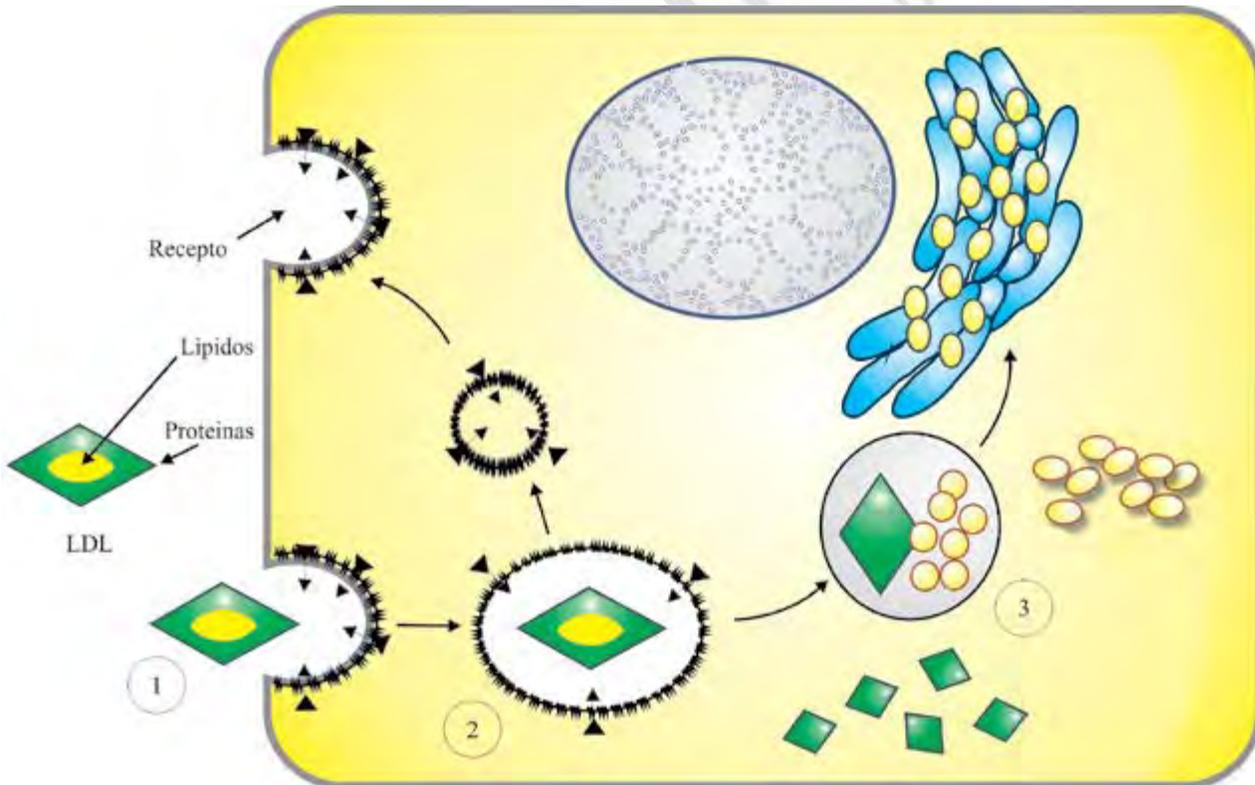


Fig. 3.43. Endocitosis mediada por receptor de las lipoproteínas LDL: 1. La partícula de LDL se une al receptor específico y comienza el proceso de endocitosis. Parte de los receptores son reciclados a la superficie celular; 2. La LDL se encuentra dentro de la célula, en el interior de la vesícula endocítica; 3, la vesícula o endosoma ya fusionada con un lisosoma iniciándose la degradación de las LDL. Las proteínas se degradan hasta aminoácidos, y el colesterol y otros lípidos son utilizados por las células.

existen en las membranas plasmáticas, principalmente de células nerviosas y musculares. La distribución asimétrica de este catión, y en menor medida la de otros iones a ambos lados de la membrana, es lo que origina el potencial de membrana en reposo. Es equivalente a 200 kV/cm y como dato curioso, las líneas eléctricas de una ciudad tienen un gradiente de 200 kV/km, lo que indica la elevada capacitancia de las membranas biológicas. A través de las membranas, como se aprecia en el esquema de la figura 3.44, se crea una distribución asimétrica de cargas eléctricas.

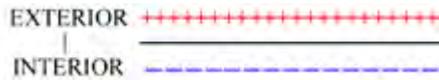


Fig. 3.44. Distribución asimétrica de cargas eléctricas.

Los desequilibrios iónicos se crean por los sistemas específicos de transporte activo, y estas diferencias de concentración de los distintos iones unido a la permeabilidad selectiva de la membrana para cada uno, a través de canales proteicos, es lo que da lugar a un potencial eléctrico. En primer lugar, debe recordarse la expresión de potencial eléctrico para un sistema en equilibrio con un $\Delta G = 0$, la conocida como ecuación de Nernst:

$$\Delta\Psi(\text{mV}) = 61 \log_{10} \frac{C_{\text{FUERA}}}{C_{\text{DENTRO}}}$$

La ecuación anterior permite calcular el potencial eléctrico que se crea para un ion a través de una membrana. Según esta ecuación si se mantiene de alguna manera una diferencia de concentración iónica a través de una membrana, se producirá un potencial eléctrico si la membrana es en alguna medida permeable a ese ion. Si la membrana fuera totalmente impermeable, el potencial sería 0.

Suponiendo que se trate del catión K^+ , y una concentración extracelular de 4 mmol/L e intracelular de 145 mmol/L, al sustituir esos valores en la ecuación de Nernst se obtiene:

$$\Delta\Psi(\text{mV}) = 61 \log_{10} \frac{4}{145} = -95 \text{ mV}$$

lo que indica que la membrana estaría polarizada con un potencial de 95 mV y con cargas negativas en el interior.

El K^+ , por su gradiente de concentración tiende a difundir hacia el exterior a través de un canal proteico, conocido como canal de escape de potasio, dejando como es lógico cargas negativas en el interior, que se oponen por otra parte a la salida del catión. Llega un momento en que no ocurre difusión neta de K^+ hacia el exterior, pues se alcanza un equilibrio entre dos tenden-

cias opuestas, el gradiente de concentración del ion que tiende a sacarlo del interior y las cargas negativas que quedan por detrás que tienden a retenerlo.

Si se supone una concentración de Na^+ fuera de la célula de 140 mmol/L y en el interior de 10 mmol/L, entonces el potencial calculado sería de +69 mV. También se puede hacer el cálculo para el Cl^- :

Para calcular la influencia de diferentes iones a la vez se utiliza la ecuación de Goldman:

$$\Delta\Psi(\text{mV}) = 61 \log_{10} \frac{\sum PC_{\text{FUERA}}^+ + \sum PC_{\text{DENTRO}}^-}{\sum PC_{\text{DENTRO}}^+ + \sum PC_{\text{FUERA}}^-}$$

En la ecuación de Goldman, el símbolo Σ son las sumatorias para los cationes y aniones con una concentración C y un coeficiente de permeabilidad relativa P a través de las membranas, a través de canales proteicos que existen para estos iones y que depende del número de canales iónicos que hay por unidad de superficie y del número de iones que dejan pasar por segundo. Para el caso del K^+ , Na^+ y Cl^- esta ecuación equivale a la ecuación 1.

Se puede apreciar que si el coeficiente de permeabilidad P se hace 0 para algunos de esos términos, entonces la ecuación 1 se reduce a la de Nernst.

Cuando se introducen los coeficientes de permeabilidad P , para cada uno de estos iones (en las condiciones de la célula $P_{K^+} = 1$, $P_{Na^+} = 0,1$ y $P_{Cl^-} = 0,1$) y sus concentraciones, se obtiene un valor de $\Delta\Psi = -54$ mV, lo cual se aproxima al potencial medido en condiciones experimentales, que se ha reportado entre -60 y -90 mV y también al calculado para el K^+ . Obsérvese que la permeabilidad para el Na^+ y Cl^- es muy baja.

Las permeabilidades de los canales proteicos de Na^+ y K^+ son precisamente las que pueden experimentar grandes cambios durante la conducción de un impulso nervioso, mientras que la permeabilidad de los canales de cloruro no sufre grandes cambios durante ese proceso y por eso a este anión se le considera menos importante.

Por todo lo anterior se considera que el catión K^+ es el principal responsable del potencial de membrana en reposo. Desde luego, fue necesario previamente que la bomba sodio-potasio creara el elevado gradiente de concentración para este catión, y adicionalmente esta bomba tiene alguna influencia directa porque extrae de la célula 3 Na^+ por cada 2 K^+ que entra, es decir va favoreciendo una mayor acumulación de cargas positivas en el exterior y negativas en el interior, pero esa contribución se considera modesta, de unos 4 mV.

El potencial de membrana en reposo en las grandes fibras musculares esqueléticas es aproximadamente el mismo que en las grandes fibras nerviosas -90 mV. Sin embargo, tanto en las fibras musculares lisas así como en muchas de las neuronas del sistema nervioso central, el potencial de membrana es menor, de -40 a -60 mV.

Ecuación 1.

$$\Delta\Psi(\text{mV}) = 61 \log_{10} \frac{C_{Na^+(FUERA)} P_{Na^+} + C_{K^+(FUERA)} P_{K^+} + C_{Cl^-(DENTRO)} P_{Cl^-}}{C_{Na^-(DENTRO)} P_{Na^-} + C_{K^-(DENTRO)} P_{K^-} + C_{Cl^-(FUERA)} P_{Cl^-}}$$

En resumen, los potenciales eléctricos aislados de sodio y potasio a través de la membrana, pero principalmente de este último catión, conjuntamente con la acción electrogénica de la bomba de sodio-potasio, aunque siendo menos importante este último factor, a corto plazo es lo que determina el potencial de membrana en reposo.

Potencial de acción

Una propiedad característica de las células vivas es, como se ha analizado, una distribución desigual de los cationes y aniones en las caras externa e interna de la membrana plasmática. Esto produce el potencial de membrana en reposo que puede tener valores entre -60 y -90 mV.

Las señales nerviosas se transmiten mediante potenciales de acción, que son cambios bruscos de ese potencial negativo de membrana en reposo, a un potencial positivo, y termina con un regreso rápido al potencial negativo; todo esto ocurre en 2 o 3 ms. Estos potenciales de acción se van desplazando a lo largo de toda la fibra nerviosa hasta alcanzar el extremo de la misma, donde por transmisión química o eléctrica en la sinapsis o punto de contacto de una célula nerviosa con otra, saltan de la célula presináptica a la postsináptica.

Debe tenerse en cuenta que las membranas de las células nerviosas tienen canales iónicos para el Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{2+} , los cuales tienen diferente grado de permeabilidad para cada ion y en general se mantienen cerrados y se abren durante un lapso muy corto para dejar pasar esos iones, pero estos canales pueden abrirse o cerrarse por cambios de voltaje o de estímulos químicos en algunos casos. La concentración de algunos de estos iones puede influir en la permeabilidad de otro, así por ejemplo se conoce que un aumento del Ca^{2+} extracelular reduce la permeabilidad de los canales de Na^+ y desde luego al analizar la ecuación de Goldman anteriormente descrita, se comprende que la elevación o disminución en las concentraciones de algunos de los iones en el líquido extracelular puede afectar el potencial de membrana en reposo y desde luego también los potenciales de acción.

En un potencial de acción se pueden distinguir las fases que se relacionan a continuación (Fig. 3.45).

Fase de reposo

Es el potencial de la membrana en reposo, que existe antes de que comience el potencial de acción y que tiene valores cercanos a -70 mV.

Fase de despolarización

Ante un estímulo eléctrico de determinada intensidad, en algunos casos puede ser mecánico o químico, que sobrepase un límite o umbral con respecto al potencial de membrana en reposo, los canales de Na^+ dependientes de voltaje se abren, lo que permite un paso súbito de estos iones hacia el interior celular. Con esto el potencial de membrana se hace más positivo y llega a invertirse la polaridad de la membrana, quedando ahora positiva por dentro y negativa por fuera. Esta despolarización brusca de la membrana se transmite a regiones vecinas, con lo que se inicia así un círculo vicioso de retroalimentación positiva: el estímulo eléctrico despolariza la membrana, se abren los canales de Na^+ , se despolariza la región vecina de la membrana, se abren nuevos canales de Na^+ , y así sucesivamente.

Por lo general, el estímulo para iniciar un potencial de acción debe elevar el potencial de membrana en reposo de 15 a 30 mV, por ejemplo, de -60 mV hasta -45 , o -30 mV. En este caso, los valores de -45 mV, o -15 mV serían el valor umbral para iniciar el potencial de acción. La amplitud de un potencial de acción se refiere al tamaño del pico del potencial de acción (Fig. 3.45). En experimentos realizados se ha observado cómo la concentración iónica del líquido extracelular puede afectar la amplitud del potencial de acción; así, una baja concentración de Na^+ extracelular disminuye la amplitud del potencial de acción, que se recupera al elevar la concentración de nuevo en el líquido extracelular.

Fase de repolarización

Los canales de Na^+ se cierran casi inmediatamente quedando inactivados y se abren entonces los canales de K^+ dependientes del cambio de voltaje de la membrana (son algo distintos a los canales de K^+ que dan origen al potencial de membrana en reposo y que también son conocidos como canales de escape de K^+). Entonces una rápida difusión de iones potasio hacia fuera restablece el potencial de membrana en reposo.

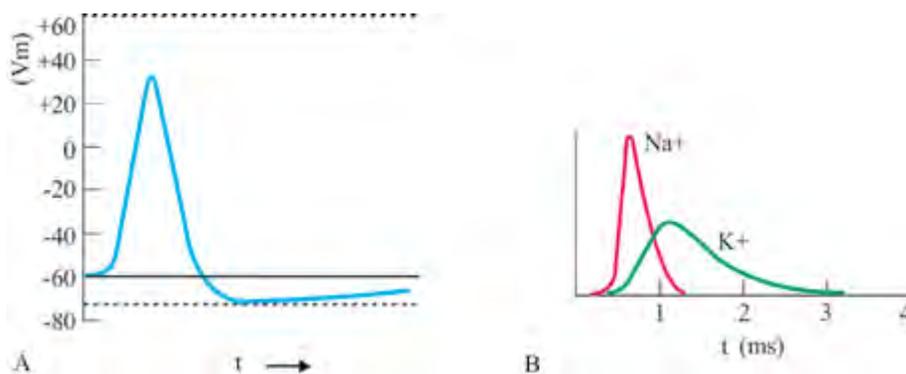


Fig. 3.45. A. Distintas etapas de un potencial de acción. B. Permeabilidad al Na^+ y K^+ en el transcurso del potencial de acción.

Fase de hiperpolarización

Por un tiempo muy breve el potencial de membrana en reposo incluso se hace más negativo (hiperpolarización) porque algunos canales de K^+ permanecen abiertos.

El potencial de acción se origina en una región muy pequeña de la membrana pero de ahí se transmite a las regiones vecinas, dando lugar a la propagación de esta señal eléctrica, porque se abren nuevos canales de sodio al cambiar la polaridad de la membrana. Una vez desencadenado el potencial de acción viaja por la membrana si las condiciones son adecuadas o no viaja en absoluto si no lo son, lo que se ha denominado como principio del todo o nada y se aplica a todos los tejidos excitables normales.

Es importante el hecho que en una célula excitable no se puede originar un segundo potencial de acción cuando la membrana esta despolarizada y mientras se mantengan los canales de Na^+ inactivados, conociéndose este momento como período refractario. Ni con un estímulo fuerte es posible desencadenar un potencial de acción en el periodo refractario.

A largo plazo, la función de la bomba de sodio-potasio, utilizando ATP, restablece los gradientes normales de los iones, pero se considera que las fibras nerviosas pueden transmitir hasta millones de impulso antes que las diferencias de concentración hayan descendido hasta un punto en que cese la conducción del potencial de acción.

En otras células excitables como las células musculares también se originan y transmiten potenciales de acción, pero estos tienen algunas diferencias con los de las células nerviosas. En la célula muscular cardíaca por ejemplo, la membrana no se repolariza tan rápido y el potencial de acción alcanza una meseta que dura 0,2 a 0,3 s y hace que la contracción de la fibra cardíaca se prolongue por ese mismo tiempo. En las fibras nerviosas rodeadas de vainas de mielina, la transmisión del potencial de acción es muy rápida y se produce a "saltos" entre los estrechamientos conocidos como nódulos de Ranvier, y es donde único se produce en estas fibras nerviosas el intercambio de iones con el entorno.

Entre una neurona y otra, la transmisión del impulso nervioso se produce como se mencionó, a través de neurotransmisores químicos frecuentemente. Al llegar un potencial de acción a la terminal presináptica (Fig. 3.46) se abren canales de Ca^{2+} , y como este catión está más concentrado en el medio extracelular, pasa al interior de la terminal axónica dando lugar a la liberación del neurotransmisor, como puede ser por ejemplo la acetilcolina; este neurotransmisor se une a receptores específicos de la neurona postsináptica, abriendo entonces canales de Na^+ activados por ligando, con lo que se despolariza la membrana, pudiendo dar inicio, si se alcanza el valor umbral, al potencial de acción en la neurona postsináptica.

Algunas sustancias, como la toxina de un pez conocido como pez burbuja (manjar exquisito en el Japón después de que chef muy profesionales logran quitarle la toxina), denominada tetrodotoxina, bloquea los canales de Na^+ e impide la transmisión de los impulsos nerviosos. También los escorpiones tienen un tipo de toxina, la α -toxina, de naturaleza peptídica, que afectan los

canales de este mismo ion, pero en este caso haciendo más lenta su inactivación. Una sustancia obtenida de las abejas, la apamina, afecta por el contrario los canales de K^+ dependientes de voltaje, bloqueándolos. Estas toxinas en general han sido muy útiles en investigaciones científicas, como por ejemplo para calcular el número de canales por micrómetro cuadrado en la membrana o para descubrir que los canales de sodio están formados por una subunidad grande de unos 300 kDa y una o varias subunidades pequeñas de 30 a 430 kDa cada una.

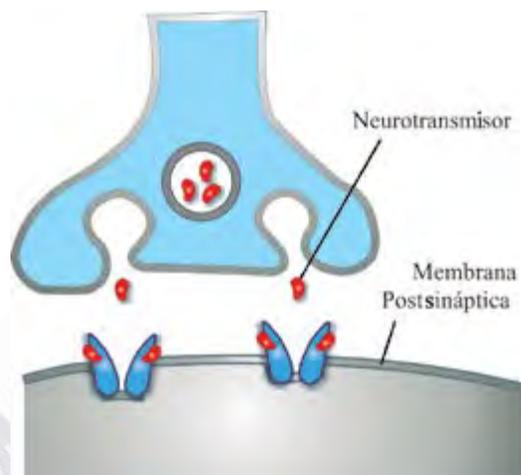


Fig. 3.46. Transmisión del impulso nervioso en una sinapsis química, desde la célula nerviosa presináptica hasta la postsináptica.

Por último, se han señalado 3 características del potencial de acción que lo hacen una onda de despolarización eléctrica de la membrana diferente a la conducción eléctrica mediante electrones en un cable eléctrico:

1. El potencial de acción no disminuye de manera apreciable con la distancia a que se transmite, ya que se renueva continuamente en cada punto a lo largo del axón.
2. El potencial de acción es un fenómeno de todo o nada. Si el estímulo es suficiente y rebasa determinado umbral se produce, y su magnitud es independiente del voltaje del estímulo. En virtud de esta característica se ha dicho que las redes neurales se parecen más a circuitos digitales que a los analógicos. Una neurona realiza o no realiza una descarga y estímulos más intensos no dan lugar a potenciales de acción mayores, sino simplemente se producen impulsos más frecuentes.
3. Una vez que ha pasado un potencial de acción, la región que queda detrás por encontrarse en periodo refractario es incapaz de generar un nuevo impulso durante algunos milisegundos. Por esta característica el sistema nervioso puede saturarse, pues tan solo puede manejar un número determinado de impulsos por segundo.

Comunicación e interacción de las células

Las células en un organismo pluricelular necesitan comunicarse e interactuar unas con otras continuamente.

El proceso de comunicación celular se puede llevar a cabo por la existencia en la membrana plasmática de receptores que son proteínas integrales que están presentes en todas las células de nuestro organismo. Al unirse estos receptores de manera muy específica mediante un proceso de reconocimiento molecular, con señales del medio externo, se transmiten determinados cambios al interior celular que ocasionan en definitiva una respuesta celular.

Por otra parte, en la membrana plasmática también se localizan proteínas —conocidas como moléculas de adhesión celular (CAM por sus siglas en inglés)— que le permiten a las células establecer contactos con células vecinas o con la matriz extracelular. Entre ese grupo de proteínas se encuentran las caderinas, las integrinas, las selectinas y las de la familia de las inmunoglobulinas. En ese reconocimiento e interacción con células vecinas y con componentes de la matriz extracelular, las células se transmiten entre sí señales de supervivencia o de muerte, migran en los procesos de diferenciación de los tejidos y en otros procesos como es el paso de algunos leucocitos de la sangre al espacio intersticial.

Citoesqueleto

La célula debe su forma a un conjunto de proteínas globulares y filamentosas que forman el citoesqueleto. Este se distribuye en el núcleo, dando origen al carioesqueleto; en el citoplasma, originando el citoesqueleto propiamente dicho, o simplemente citoesqueleto, el cual se extiende desde el núcleo hacia todo el citoplasma y hasta la membrana plasmática, y por último forma el esqueleto de la membrana, que se dispone en la superficie interna de esta.

El citoesqueleto se puede definir como un entramado tridimensional de filamentos y túbulos proteicos que ocupan el interior de la mayoría de las células eucariotas y que adquiere una relevancia especial en las células animales, ya que estas carecen de pared celular. En este tipo de célula, el citoesqueleto mantiene la estructura y la forma de la misma actuando como un bastidor para la organización de esta y la fijación de orgánulos y enzimas. También es responsable de diversos movimientos celulares. La motilidad celular es uno de los grandes logros de la evolución y el citoesqueleto es esencial como componente de soporte para este proceso. Las células eucariotas tienen la capacidad de organizar movimientos directos para migrar, alimentarse, dividirse y dirigir coordinadamente el transporte de materiales intracelulares. El mecanismo y dirección del movimiento se realiza de diferentes maneras y está asociado con la utilización de energía. Otra función relevante es guiar el transporte de organelos intracelulares y de otros elementos. Por último, componentes del citoesqueleto juegan un papel primordial en la división celular, como se verá en el momento oportuno.

El citoesqueleto no es una estructura permanente, sino que se desensambla y ensambla sin cesar, y está formado por 3 componentes principales: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. Los 3 componentes del citoesqueleto están interconectados y forman un retículo, que se extiende desde la superficie celular hasta el núcleo. Este sistema está construido sobre la base de un modelo arquitectónico común que se encuentra en una sorprendente variedad de sistemas naturales y se conoce como modelo de integridad tensional. Con esta expresión se indica que el sistema se estabiliza mecánicamente a sí mismo, en razón del modo en que las fuerzas de compresión y tensión se distribuyen y equilibran dentro de la estructura.

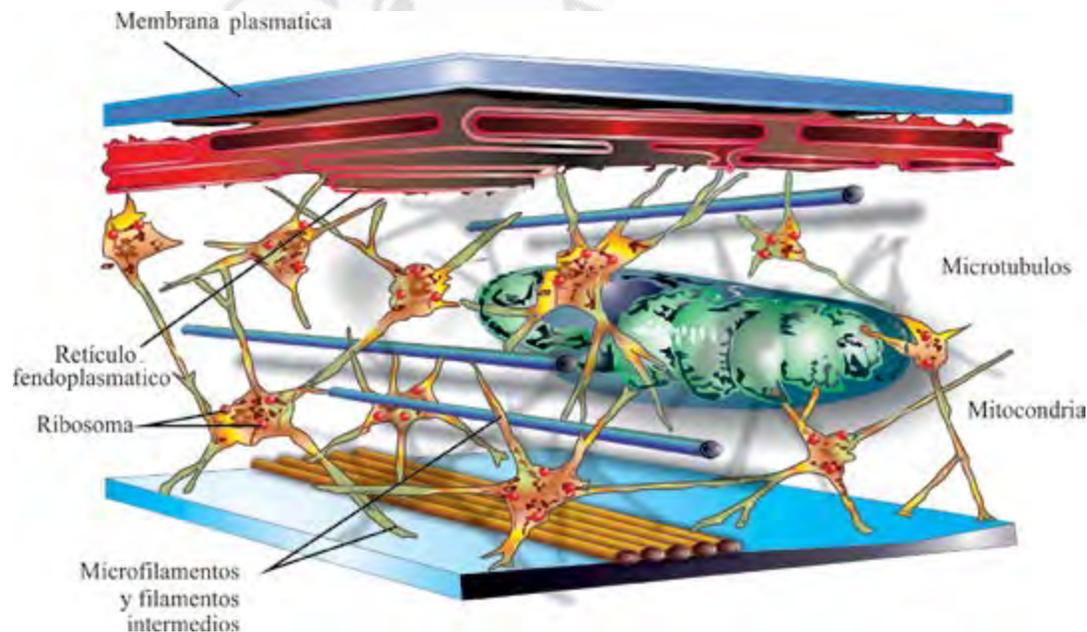


Fig. 3.47. Esquema de la trama del citoesqueleto en el cual se observa su disposición tridimensional y su relación con los orgánulos celulares.

Las estructuras que responden a este modelo de integridad tensional no alcanzan la estabilidad mecánica por la resistencia de los miembros individuales sino por la manera en que la estructura, en su conjunto, distribuye y equilibra las tensiones mecánicas. En estas estructuras la tensión se transmite sin solución de continuidad a través de todos los elementos estructurales. En otras palabras, un incremento de tensión en un elemento cualquiera de la estructura se hace sentir en todos los demás elementos. Este aumento global de presión se equilibra por un aumento de la compresión de determinados elementos distribuidos por la estructura (Fig. 3.47).

En la figura 3.48 aparecen los componentes del citoesqueleto que se localizan en el citoplasma. En la porción superior microfilamentos, que son las estructuras de menor diámetro (7 nm). En el medio aparecen los filamentos intermedios, los cuales presentan un diámetro intermedio entre los microfilamentos y los microtúbulos (10 nm). En la porción inferior aparecen los microtúbulos con un diámetro de 25 nm.

Microtúbulos y proteínas asociadas

Los microtúbulos son estructuras tubulares que se distribuyen de preferencia alrededor del núcleo y que al microscopio electrónico aparecen como si sus extremos se fijaran a la membrana plasmática o en formaciones cercanas a ella. Estos diminutos túbulos huecos actúan como entramado estructural de las células; al mismo tiempo, transportan sustancias de una parte a otra de la célula.

Cada uno de los microtúbulos está formado por 13 protofilamentos, que son polímeros formados por dos tipos de moléculas proteicas globulares, casi esféricas, llamadas α y β tubulina (alfa y beta tubulina), que forman unidades heterodiméricas. Los monómeros de tubulina presentan estructuras primarias muy semejantes y un peso molecular de 55 000 daltons cada una. Los protofilamentos se disponen en forma de espiral, como muestra la figura 3.49.

Los microtúbulos se pueden disponer formando estructuras aisladas o agrupados formando organitos microtubulares como son: los cilios, los flagelos y los centríolos. Los microtúbulos aislados a su vez pueden encontrarse dispersos en el citoplasma celular o formando las fibras del huso acromático en la división celular.

Los microtúbulos pueden asociarse formando dobletes o tripletes; dobletes en el caso de los cilios, flagelos y cuerpos basales de los cilios, y tripletes en los centríolos (Fig. 3.49).

Proteínas que actúan como motores celulares

Las células poseen proteínas que actúan como motores moleculares que ligan dos moléculas y usando ATP como energía causan que una molécula cambie en relación a otra. Entre estos motores de proteína están: la miosina, la dineína y la kinesina.

Estas familias de proteínas tienen un extremo motor, pero pueden tener varias clases de diferentes estructuras moleculares en el extremo ligante. Estas proteínas motoras son capaces de transportar organelos a lo largo de microtúbulos, convirtiendo la energía libre derivada de la hidrólisis del ATP en movimiento dirigido. También pueden causar que se muevan moléculas (Figs. 3.50 y 3.51).

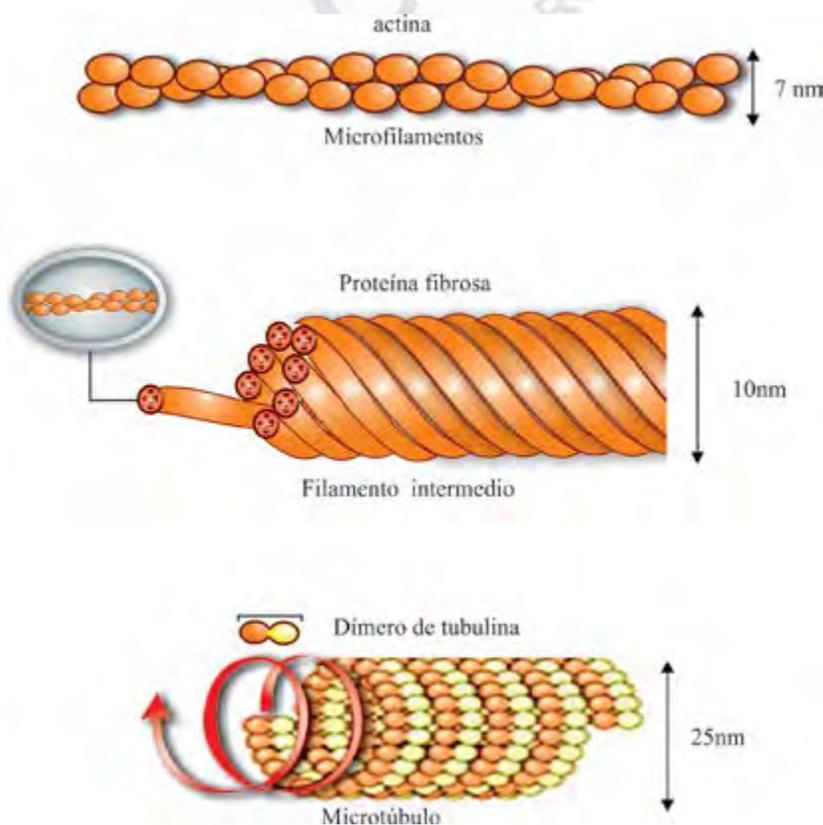


Fig. 3.48. Componentes del citoesqueleto.

Estructura de un centriolo

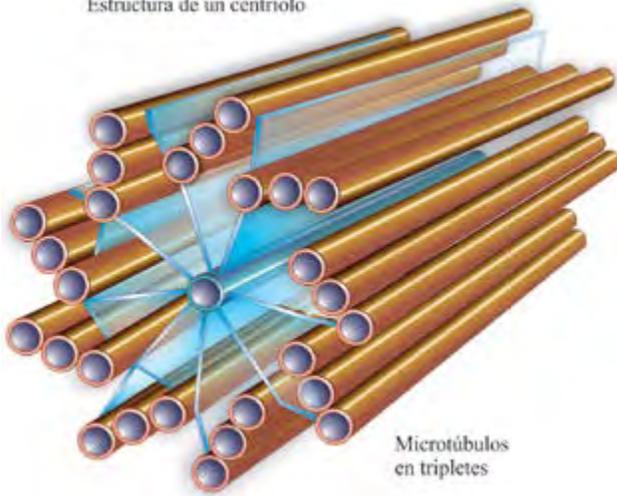


Fig. 3.49. Centríolos formados por 9 tripletes de microtúbulos.

Familia de Motores de Kinesina

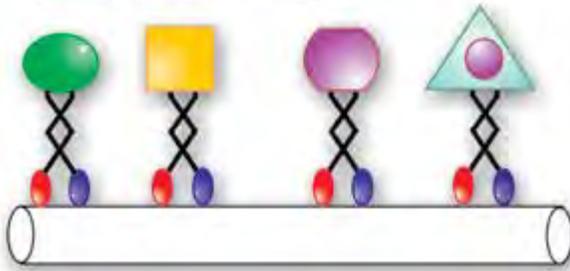


Fig. 3.50. Familia de proteínas motoras de kinesina.

Entre las proteínas motoras que interactúan con los microtúbulos se encuentran:

- Kinesina.
- Dineína citoplasmática.
- Dineína ciliar/flagelar.
- Dinamina.

Motores de proteínas pueden causar movimientos

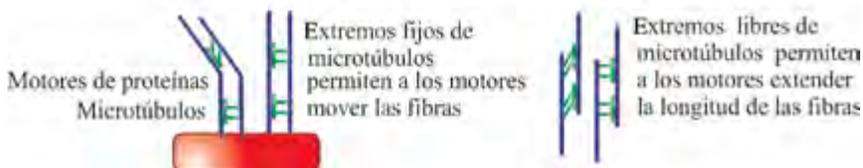


Fig. 3.51. Proteínas motoras de la familia de las dineínas.

Microfilamentos

Los microfilamentos son componentes del citoesqueleto que resultan de la polimerización de un tipo fundamental de proteína, la actina. En la actualidad se han descrito varios tipos de actina (al menos seis). Estas proteínas son codificadas por genes diferentes.

Los microfilamentos poseen un diámetro de alrededor de 7 nm. Están formados por dos cadenas de actina que forman una hélice doble (Fig. 3.48). Su mayor concentración se encuentra por debajo de la membrana plasmática, porque entre sus funciones se encuentran: mantener la forma de la célula y formar protuberancias citoplásmicas como los seudópodos y las microvellosidades. Otras de sus funciones son participar en la unión de dos células o entre las células y la matriz extracelular, en la transducción de señales y por último en la motilidad celular. En el caso de las células musculares, y en asociación con la proteína motora miosina, permiten la contracción muscular, aspecto que se verá en el tema de tejido muscular.

En el citoplasma, los microfilamentos se organizan de diversas formas:

1. En células musculares forman los filamentos finos que se asocian a los filamentos gruesos (proteína motora de la actina).
2. En las microvellosidades forman hojas de 20 filamentos.
3. En la cara interna de la membrana plasmática forman filamentos cortos, componentes del esqueleto de la membrana.

Filamentos intermedios

Los filamentos intermedios están formados por proteínas fibrosas, estables y poco solubles (Figura 3.48). Su diámetro es de aproximadamente 10 nm. Estas proteínas se combinan en dímeros helicoidales, que se asocian para formar tetrámeros alargados (protofibrillas). Cuatro protofibrillas conforman un filamento intermedio. Son apolares y tienen como funciones mantener la fuerza de tensión celular (principal) y como soporte mecánico.

Los filamentos intermedios al estar constituidos por proteínas fibrosas no se desintegran fácilmente. Intervienen en la estructura de la membrana nuclear y desde allí pueden irradiar y asociarse con los microtúbulos.

Clasificación de las proteínas de los filamentos intermedios

- Tipo I: queratinas ácidas, por ejemplo en los epitelios.
- Tipo II: queratinas básicas, por ejemplo en los epitelios.

- Tipo III: vimentina en mesénquima, desmina en músculo, periferina en neuronas y proteína ácida fibrilar de la glía en las células gliales del sistema nervioso.
- Tipo IV: neurofilamentos (L, M, H) en neuronas, internexina en el sistema nervioso en formación.
- Tipo V: láminas nucleares A, B y C en el núcleo de todas las células.
- Tipo VI: nestina presente en las células neuroepiteliales.

La mayoría de células adultas posee un solo tipo de filamentos intermedios. El patrón de distribución celular de los mismos puede ayudar al patólogo a diagnosticar un determinado tipo de cáncer. Las proteínas asociadas a los filamentos intermedios forman una red con estos organelos y la membrana plasmática.

Especializaciones de la superficie celular

La superficie de algunas células presenta especializaciones relacionadas con su función. Entre estas las más conocidas son:

- Las zónulas ocluyentes.
- Las zónulas adherentes.
- Los desmosomas.
- Los hemidesmosomas.
- Las invaginaciones.
- Los contactos focales.
- Las uniones tipo nexo, uniones comunicantes (*gap junctions*).
- Los cilios y flagelos.
- Las microvellosidades.

Se denominan especializaciones de la superficie celular porque están formadas, en su mayoría, por componentes del citoesqueleto cubiertos por la membrana plasmática; con excepción de las uniones tipo nexo, las interdigitaciones y las invaginaciones, que solo están formadas por la membrana plasmática.

Zónulas ocluyentes

Las zónulas ocluyentes son características de las superficies latero apicales de las uniones entre células epiteliales cilíndricas. Todas las zónulas son estructuras en forma de faja, que forman un cinturón alrededor de la célula. Las zónulas ocluyentes se caracterizan por la íntima yuxtaposición periódica de las membranas celulares de las células próximas, con fusión de las hojas externas de las membranas plasmática respectivas. Las técnicas de criofractura demuestran que hay entranques y salientes en las membranas adyacentes. La zónula ocluyente forma una barrera protectora que impide el paso de las moléculas entre las células; tiene por tanto, un efecto de cierre, no permitiendo el paso de material al intersticio entre dos células. Por otra parte, impide el desplazamiento de las proteínas de la superficie apical hacia la superficie lateral y viceversa, de modo que participa en la polarización de las proteínas de membrana.

Zónulas adherentes

Esta unión rodea todo el perímetro de la célula y contribuye a la adhesión entre células adyacentes. Está formada por receptores de adhesión de la familia de las caderinas (caderina clásica E). En este tipo de unión hay una separación entre las membranas celulares. En la superficie interna (citoplásmica) de la membrana de cada célula se encuentra un depósito de material electrón denso, o placa de adhesión a la cual se unen microfilamentos de actina del velo terminal (este último se localiza por debajo de la superficie apical en las células epiteliales). Estas uniones se localizan por ejemplo: entre células epiteliales que forman epitelios cilíndricos simples, entre células musculares cardíacas, entre otras.

Desmosomas o mácula adherente

Este tipo de especialización está presente en varios modelos celulares, como por ejemplo, en los tejidos epiteliales que están sometidos a fuertes tracciones y presiones, como es el caso de la piel. En general se encuentran en membranas epiteliales simples y estratificadas, entre células epiteliales glandulares y entre células musculares estriadas cardíacas.

En esta adhesión participan glicoproteínas transmembranales conocidas como receptores de adhesión de la familia de las caderinas desmosomales, que tienen como función adherir las membranas plasmáticas de células vecinas. En ausencia de calcio las caderinas pierden su poder adhesivo.

El desmosoma es una estructura compleja en forma de disco constituido por las membranas de dos células contiguas.

En la región del desmosoma, las membranas celulares están separadas por un espacio de 20 nm; en dicho espacio se puede encontrar material electrón denso que se corresponde con los dominios extracelulares de las glicoproteínas desmogleina y desmocalina de los receptores de adhesión.

En los cortes, las membranas celulares aparecen rectas, lo que sugiere que el desmosoma presenta rigidez.

En las caras citoplasmáticas de cada hemimembrana hay una placa circular formada por varios tipos de proteínas (placa de adhesión) a la cual se fijan filamentos intermedios de citoqueratina en los epitelios y de desmina en el caso de las células musculares (Figs. 3.52 y 3.53).

En resumen, en los desmosomas:

- Las membranas de las células adyacentes corren paralelas entre sí, separadas por un espacio de unos 20 nm, el cual presenta una línea densa en su zona media.
- Adherida a la cara intracelular de la membrana plasmática se encuentra una gruesa banda denominada placa desmosómica.
- Insertados a la placa desmosómica aparecen numerosos filamentos intermedios.



Fig. 3.52. A la izquierda se perciben varias células unidas por desmosomas (superficie lateral); en la porción basal se advierten hemidesmosomas. A la derecha se observa un esquema del desmosoma que muestra la placa de adhesión a la cual llegan los filamentos intermedios.



Fig. 3.53. Fotomicrografía electrónica que muestra un desmosoma.

Hemidesmosomas

Estructura similar a los desmosomas por sus características morfológicas, pero solo presentan la mitad de estos últimos, ya que su mitad externa está formada por fibrillas de colágeno; es decir, semejantes a los desmosomas por su forma, pero difieren de estos tanto a nivel funcional como bioquímico. El hemidesmosoma une el dominio basal de las células a la lámina basal.

Se localizan en la superficie basal de las células epiteliales basales de las membranas epiteliales estratificadas y también en las pseudo estratificadas. Estas especializaciones están formadas por receptores de integrina en lugar de caderina y a estos receptores se van a unir filamentos intermedios de citoqueratina. No

se observan en los epitelios simples, como se verá en otros capítulos del presente texto (Fig. 3.52).

Invaginaciones

En células epiteliales del tubo contorneado del riñón y en los enterocitos del intestino delgado, la membrana plasmática forma profundas invaginaciones (proyecciones de la membrana plasmática hacia el interior de la célula) entre las cuales se encuentran dispuestas abundantes mitocondrias. La presencia de mitocondrias entre las invaginaciones indica el gran intercambio de material a través de la membrana, por el gasto energético que esto provoca (Fig. 3.54).

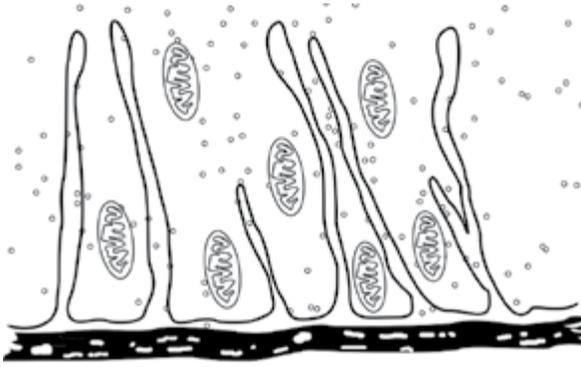


Fig. 3.54. Invaginaciones basales.

Contactos focales

Son uniones que se establecen entre la célula y la matriz extracelular. Las glicoproteínas transmembranales de unión o receptores de integrinas (no dependientes de Ca^{+2}) conectan los haces de filamentos de actina (fibras de estrés) a la matriz extracelular. Esta es una estructura transitoria que se forma y desaparece constantemente y mediante la cual las células pueden trasladarse o migrar en la matriz extracelular, fenómeno particularmente importante durante la embriogénesis.

Unión con hendidura (*gap junction*)

También llamada nexo o unión comunicante. Se puede localizar en las superficies laterales de las células epiteliales, en las células musculares estriadas esqueléticas, entre células nerviosas dando origen a sinapsis eléctricas, entre otras.

Las uniones comunicantes están formadas por hexámeros proteicos que van a dar lugar a placas circulares de 6 unidades proteicas. Estos hexámeros forman estructuras llamadas hemiconexones, y al unirse dos de ellos forman la unión tipo nexo. Este tipo de unión posee un canal hidrofílico de 1,5 nm que permite el paso

de iones, pequeñas moléculas y segundos mensajeros. Estas uniones tienen también una función importante en la embriogénesis, coordinando el desarrollo de los tejidos del embrión (Fig. 3.55).

Una mirada de conjunto a las uniones intercelulares permite ver que tienen tres funciones:

1. Adhesión celular:
 - a. Zónula adherente.
 - b. Desmosoma.
2. Uniones impermeables:
 - a. Zónula ocluyente.
3. Uniones comunicantes:
 - a. Unión con hendidura.

Microvellosidades

Las microvellosidades le confieren al borde apical de las células un aspecto estriado, cuando se observan al M/O. En las células del tubo contorneado proximal, forman el llamado ribete en cepillo y, en las células del epitelio intestinal forman la chapa estriada. Con el M/E se observan como evaginaciones de la membrana plasmática de 1,5 μm de alto por 0,1 μm de ancho. El centro contiene un haz de microfilamentos de actina que se relaciona con el velo celular o velo terminal, y con la membrana plasmática. En algunas células, la membrana plasmática asociada a las microvellosidades presenta un glicocálix muy desarrollado. La función fundamental de estas especializaciones es aumentar la superficie de absorción (Fig. 3.56).

Cilios y flagelos

Ambos son evaginaciones de la superficie celular. Los cilios son más pequeños y numerosos, y los flagelos más largos y únicos. Tanto los cilios como los flagelos tienen una estructura parecida y su función es el movimiento; por ejemplo, el flagelo del espermatozoide (única célula humana con flagelo) permite su desplazamiento a través de los conductos que debe atravesar. Los cilios permiten desplazar partículas, por ejemplo, en el sistema respiratorio, o desplazar células, como el ovocito a través de la tuba uterina u oviducto.

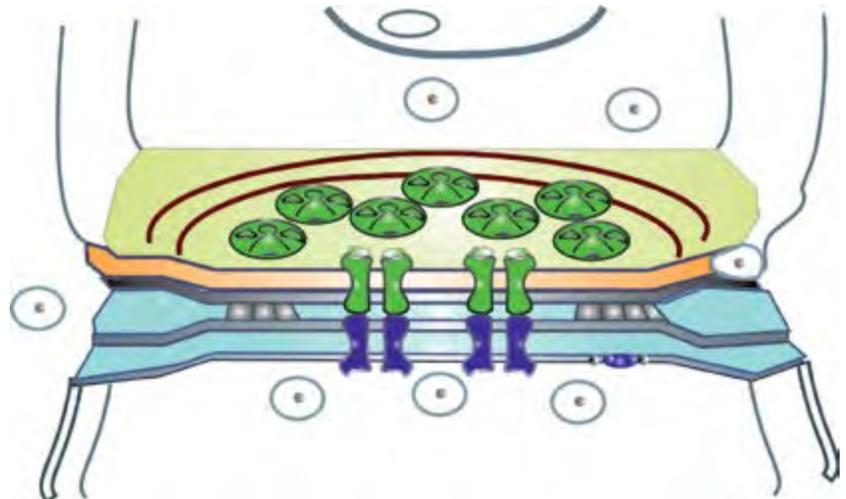


Fig. 3.55. Sinapsis eléctrica. En la figura el color verde marca al hemiconexón del elemento presináptico y el azul marca al elemento postsináptico.

Los cilios tienen una longitud de 2 a 10 μm y un diámetro de 0,5 μm . Los flagelos alcanzan una longitud de 100 μm aproximadamente y 0,5 μm de diámetro.

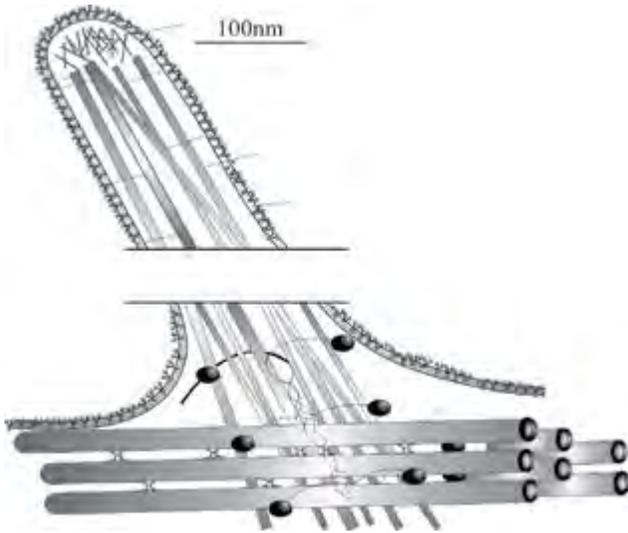


Fig. 3.56. Microvellosidades.

En un corte transversal de un cilio se observa al M/E la estructura de los cuatro elementos que lo constituyen: cilio (propriadamente dicho), placa basal y raicillas. El cilio o axonema es la prolongación cilíndrica que se proyecta a partir de la superficie de la célula y está compuesta por nueve fibras y cada una constituida por dos microtúbulos; además en el centro de estos nueve pares de microtúbulos se observa un par de microtúbulos más (Fig. 3.57).

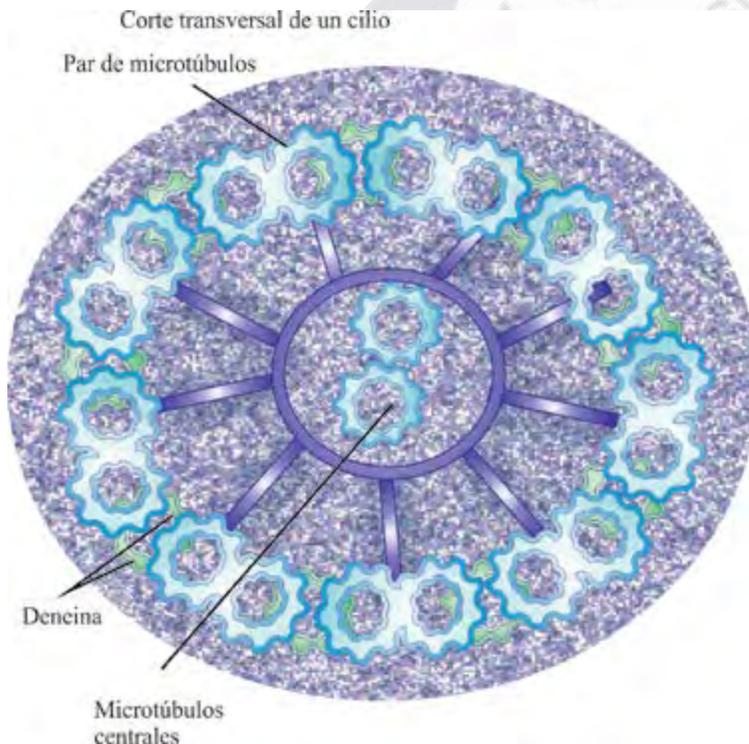


Fig. 3.57. Corte transversal de un cilio donde se observa una parte central formada por microtúbulos, o axonema. El axonema está constituido por dos microtúbulos centrales rodeados por nueve pares de microtúbulos.

Citoplasma

Entre los componentes del citoplasma se tiene: los organelos, el citosol y las inclusiones.

Organelos, orgánulos u organitos citoplasmáticos

Los organelos son las estructuras del citoplasma que participan de forma activa y cumplen las funciones metabólicas, sintetizadoras y consumidoras de energía; se clasifican en dos categorías: membranosos y no membranosos.

Organelos membranosos

Estas estructuras se caracterizan por estar limitadas por membranas biológicas, entre las que se encuentran: la membrana plasmática y el retículo endoplasmático en sus dos variedades: el retículo endoplasmático rugoso y retículo endoplasmático liso; el sistema o aparato de Golgi, los lisosomas y los peroxisomas. También han sido reconocidos como organelos citoplasmáticos, los endosomas y las vesículas de transporte, que incluyen: las vesículas pinocíticas, endocíticas y con cubierta.

Retículo endoplásmico

Este organelo se encuentra en la mayoría de las células. Es un organelo membranoso y consiste en un conjunto de túbulos, cisternas y sacos aplanados dispuestos en forma de red, conectados unos con otros, que se distribuyen por toda la célula irradiando desde el núcleo al aparato de Golgi. La cantidad de retículos en una célula depende de su actividad celular. Este

organelo se puede encontrar en una célula animal o vegetal pero no en una célula procariota.

Existen dos variedades: el retículo endoplásmico liso y el rugoso, que se diferencian por su estructura y sus funciones. El retículo endoplásmico liso posee contornos suaves y continuos, mientras que el rugoso presenta asociado a sus membranas ribosomas, lo que le confiere el aspecto rugoso. En el retículo endoplásmico liso predomina la organización en túbulos membranosos, mientras que en el rugoso predominan los sacos y cisternas (Fig. 3.58).

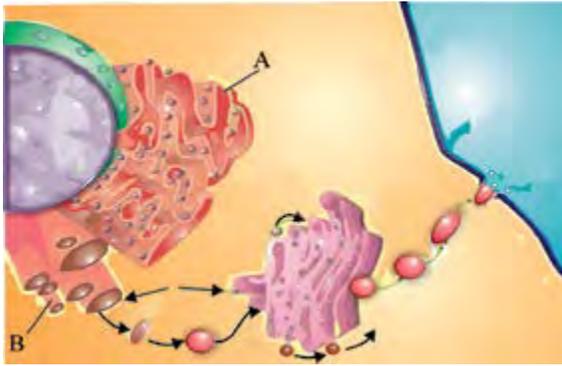


Fig. 3.58. A. Retículo endoplásmico rugoso. B. Retículo endoplásmico liso.

Retículo endoplásmico rugoso

El retículo endoplásmico rugoso (RER) presenta ribosomas adosados a sus membranas, lo cual le confiere su carácter basófilo. Cuando las células presentan abundante RER se observa en la región donde este se localiza una intensa basofilia, se dice entonces que el RER se distingue al M/O por la basofilia localizada que le confiere al citoplasma. Este organito se localiza en la zona para basal en las células cilíndricas secretoras, mientras que en células no polarizadas ocupa una posición más bien excéntrica, como es el caso de las células plasmáticas.

Debido a que a esta estructura se adhieren los ribosomas durante la síntesis de proteínas y a que la variedad rugosa es más abundante en los tejidos en los que tiene lugar una actividad importante de síntesis de proteínas —sumados a muchos otros datos experimentales— se le ha designado la síntesis de proteínas como su actividad primordial, participando tanto en la síntesis de proteínas exportables como en la de las proteínas de membrana, como se verá más adelante (Figs. 3.59 y 3.60).

Las proteínas que se sintetizan en los ribosomas del RER son proteínas de membrana, de secreción y proteínas que permanecen dentro de la célula para realizar funciones metabólicas.

En resumen, la función más importante del RER es participar en la síntesis y maduración de proteínas exportables o de membrana: las proteínas que se sintetizan en los ribosomas adosados a su membrana pasan a la luz o lumen de este orgánulo y comienzan su proceso de maduración (formación de puentes disulfuro, glicosilaciones, entre otras), y cuando tienen la estructura necesaria son transportadas en sus cavidades hasta salir hacia el aparato de Golgi mediante vesículas de transferencia.

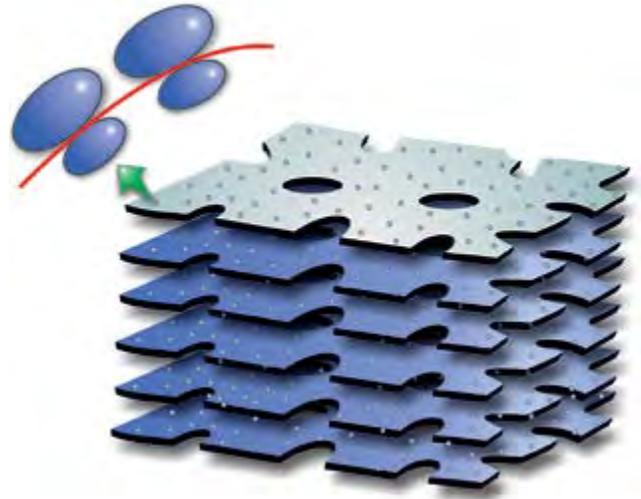


Fig. 3.59. Imagen del retículo endoplásmico rugoso. En la parte superior se observan dos ribosomas unidos al ARN mensajero.

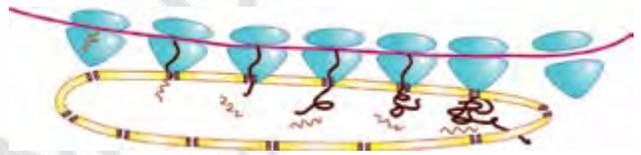


Fig. 3.60. En el esquema puede verse la asociación de polirribosomas al retículo endoplásmico durante la síntesis de proteína.

Retículo endoplásmico liso

Este se localiza a continuación del retículo rugoso (Fig. 3.58). Su superficie es lisa y se caracteriza por túbulos membranosos. No se observa al microscopio óptico.

En las células hepáticas se vuelve muy abundante cuando se consumen algunas sustancias tóxicas o medicamentos, aumentando su capacidad para activarlas o inactivarlas; por ello se le ha relacionado con la función de detoxificación, dentro de las cuales se encuentran ciertos medicamentos o drogas no medicamentosas.

La abundancia de este sistema en algunos tejidos, como por ejemplo, en parte de la glándula suprarrenal y en las gónadas (testículo y ovario), que se encargan de producir hormonas de las llamadas esteroideas, ha demostrado que este organito participa en su síntesis. Participa también en la síntesis de los ácidos grasos, principales componentes de la mayoría de los lípidos.

En el músculo, el retículo endoplásmico liso tiene una función especial, relacionada con el almacenamiento y transporte del calcio. En este tipo de célula recibe el nombre de retículo sarcoplásmico (Fig. 3.61). Se dispone de forma regular en relación con las miofibrillas; esto, aunado al hecho de que posee una gran capacidad para transportar calcio, pone en evidencia su participación en la regulación de la contracción muscular.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi (AG) es un orgánulo membranoso. Debe su nombre a Camilo Golgi, Premio Nobel de Medicina

en 1906. Al microscopio de campo brillante y utilizando como colorantes la hematoxilina y eosina, no se tiñe, originando un área no coloreada, o área de exclusión, que contrasta con el resto del citoplasma que sí se colorea, por lo que a esta imagen se le llama imagen negativa del aparato de Golgi. Cuando se utilizan sales de plata presenta características argirófilas. Con esta técnica se observa como una imagen acordonada carmelita, debido a que precipita las sales de plata. A esta se le llama imagen positiva del Aparato de Golgi (Fig. 3.62).

El AG se localiza cerca del núcleo, asociado al centrosoma. En células secretoras se dispone en la región supranuclear (células secretoras cilíndricas), o alrededor del núcleo o peri nuclear, en neuronas y hepatocitos, siempre orientado hacia el polo secretor de la célula. El tamaño y desarrollo de estos orgánulos es variable, no solo de una célula a otra, sino también con la actividad celular.

Cuando se observa al microscopio electrónico está formado por un conjunto de cisternas o sacos aplanados o dictiosomas (de 4 a 8 sáculos aplanados rodeados de membrana y apilados unos encima de otros, formando una imagen en pila de moneda) cuyas partes laterales aparecen dilatadas. Está formado por tres tipos de estructuras membranosas: microvesículas, provenientes del RER, un conjunto de cisternas aplanadas y por último, vesículas grandes o vacuolas.

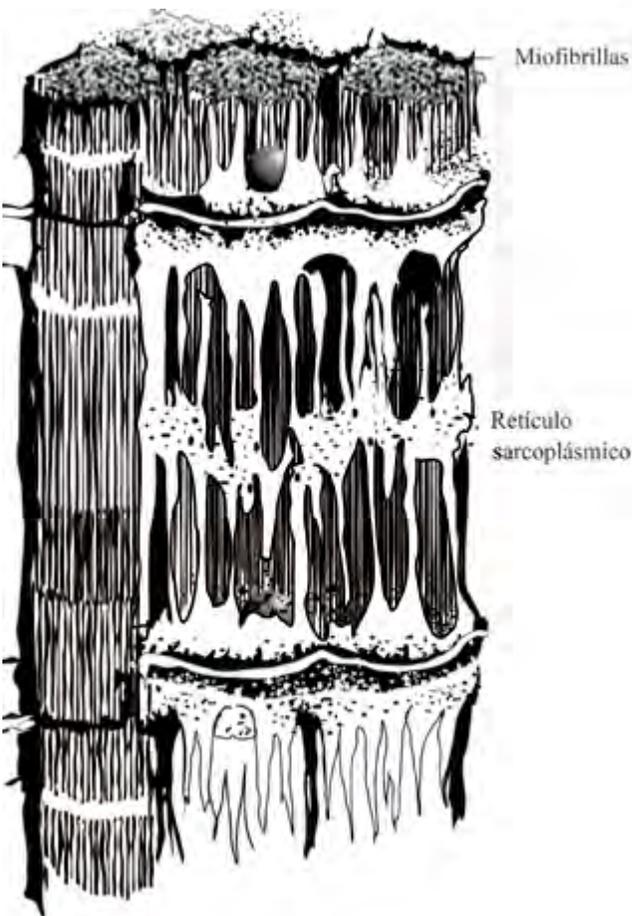


Fig. 3.61. Retículo sarcoplásmico del tejido muscular.

El AG es una estructura polarizada, es decir, tiene un lado diferente del otro los cuales describen dos caras o superficies: una convexa, cara cis o formadora, y otra cóncava, cara trans o de maduración. De este modo, el AG está subdividido en tres regiones o fases: la región cis, orientada hacia el núcleo celular, la región intermedia y la región trans o fase de maduración. En la cara cis se encuentran las vesículas de transferencia, mientras que en la cara trans, se localizan las vacuolas de secreción.

Las proteínas que vienen del RER entran al AG en su fase cis o fase de entrada, por endocitosis de las vesículas transportadoras que fusionan su membrana con las membranas de la de la fase cis. Posteriormente por gemación, las proteínas salen de la fase cis y entran a la intermedia, nuevamente por gemación salen de la fase intermedia y van hacia la fase trans y finalmente, también por gemación, salen en vesículas grandes electrodensas y envueltas por una membrana que da origen a los gránulos de secreción que saldrán a su destino final. El destino final de esta vacuola puede ser la membrana plasmática, o puede fusionarse con esta y verter su contenido al exterior por exocitosis (Fig. 3.63).

Las funciones del AG son:

- Modifica sustancias sintetizadas en el RER: en el AG se transforman o maduran las proteínas procedentes del RER hasta lograr su estructura definitiva. Entre estas transformaciones se encuentra la agregación de restos de carbohidratos (glicosidación), la proteólisis parcial, entre otras. Además, participa en la glicosilación de lípidos para formar glicolípidos.
- Secreción celular: las sustancias atraviesan todos los sáculos del AG y cuando llegan a la cara trans del dictiosoma, en forma de vacuolas de secreción, serán transportadas a su destino fuera de la célula, atravesando la membrana citoplasmática por exocitosis.
- Producción de membrana citoplasmática: los gránulos de secreción cuando se unen a la membrana plasmática durante la exocitosis pasan a formar parte de esta.
- Forma los lisosomas primarios.
- Forma el acrosoma de los espermatozoides.

Es pertinente aclarar que el proceso de glicosilación, que la mayoría de las veces se inicia en el retículo endoplásmico, posee suma importancia, pues permite darle a la molécula procesada propiedades especiales. En el caso de las proteínas, por ejemplo, su glicosilación da lugar a los componentes básicos del glicocalix, que posee una función fundamental en procesos de reconocimiento, comunicación celular y transducción de señales. En otros casos permite otorgarle a la molécula una resistencia mecánica adicional, como es común cuando se trata de hormonas o mensajeros a distancia.

Por último, es conveniente señalar que una de las funciones más importantes de las vesículas es transportar materiales hacia la membrana plasmática y desde ella hacia el interior de la célula; constituyen de este modo un medio de comunicación entre el interior celular y el medio externo. Hay un intercambio continuo de materiales entre el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas y el exterior celular. Dicho intercambio está mediado por pequeñas vesículas delimitadas por membrana que se forman por gemación a partir de una membrana y se fusionan con otra.

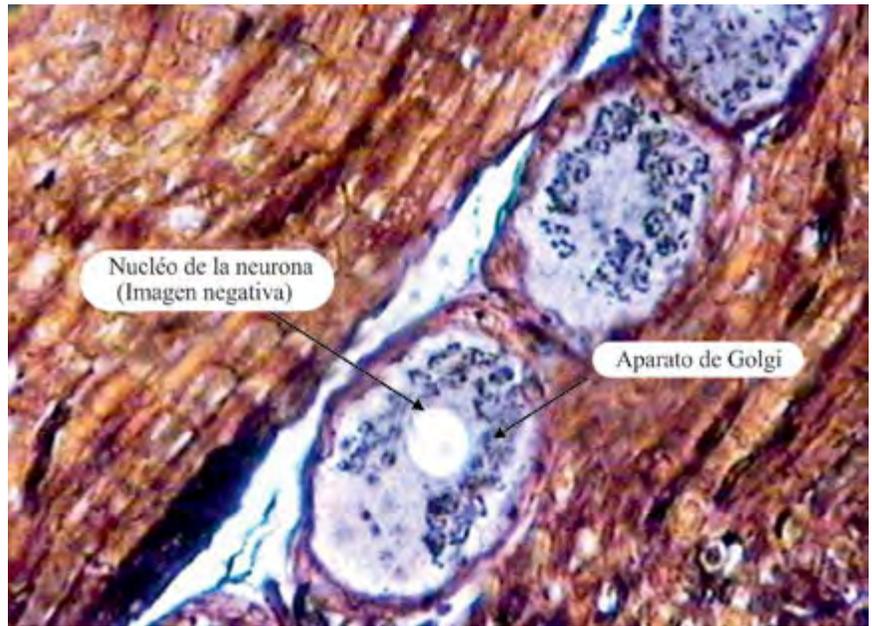


Fig. 3.62. Neuronas de ganglios cráneo-espinales teñidas con la técnica de impregnación argéntica. El núcleo se ve en blanco (imagen negativa) y el aparato de Golgi se observa alrededor de este, como filamentos pequeños.

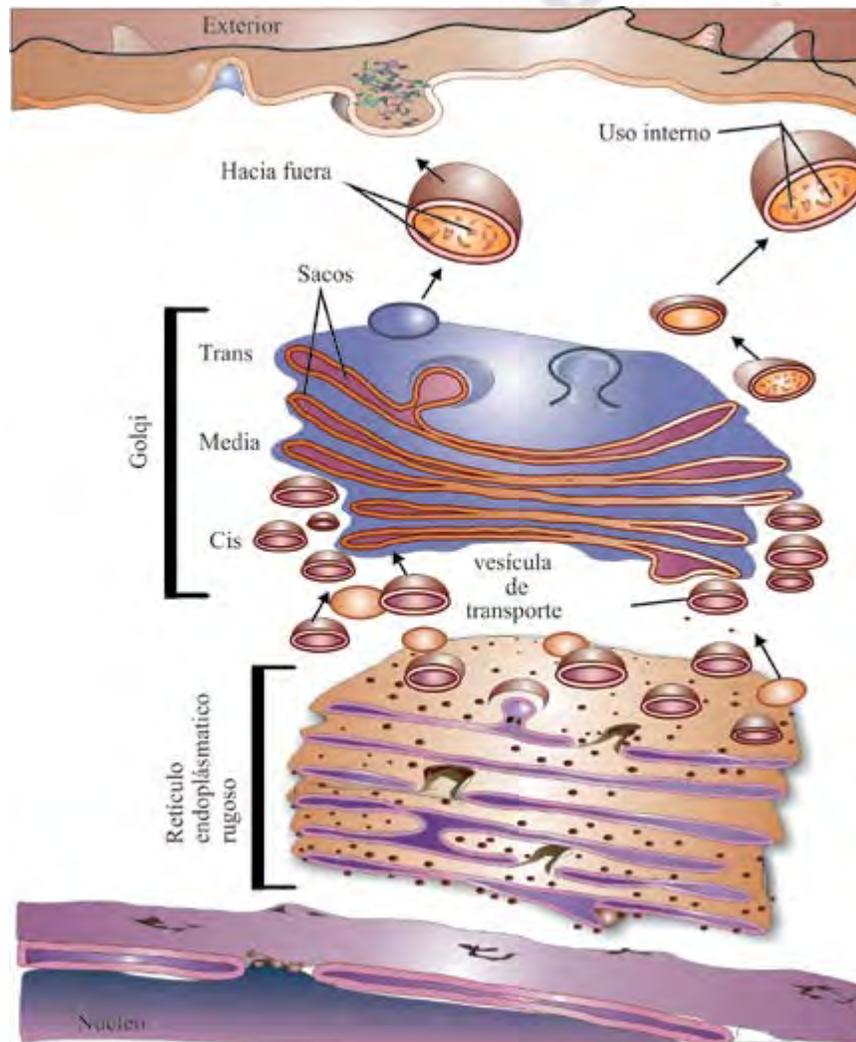


Fig. 3.63. El aparato de Golgi en una célula secretora.

Lisosomas

Los lisosomas son organelos membranosos cerrados, constituidos por una sola membrana. Se pueden obtener en estado de pureza por métodos especiales de centrifugación que permiten separarlos de las mitocondrias, pues en los métodos generales de preparación se obtienen juntos. Estos organelos, si se les rompe colocándolos en agua o por medio de algún detergente, ponen en evidencia una serie de actividades enzimáticas muy diversas, capaces de romper por hidrólisis (introduciendo en algunos enlaces moléculas de agua) lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, entre otros.

Se considera que estos organelos representan los elementos necesarios para degradar compuestos intracelulares en caso necesario, o de material proveniente del exterior de la célula, por el alto contenido de enzimas hidrolasas que poseen. Por último, constituyen una de las vías utilizadas en la producción de hormonas, como es el caso de las hormonas tiroideas.

Los lisosomas son visibles al microscopio de campo brillante mediante el uso de técnicas histológicas como el azul y técnicas histoquímicas para la fosfatasa ácida. Pueden ser clasificados de la forma que se representa en la figura 3.64.

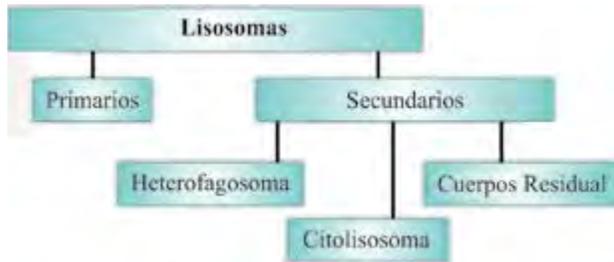


Fig. 3.64. Clasificación de los lisosomas.

- Lisosoma primario. Lisosoma recién sintetizado y que acaba de salir por la fase trans del aparato de Golgi. Contiene las enzimas hidrolíticas o enzimas lisosomales y aún no se ha puesto en contacto con ningún otro cuerpo membranosos.
- Lisosoma secundario. Este tipo de lisosoma resulta de la unión de un lisosoma primario con otro cuerpo membranosos surgido a partir de elementos provenientes del exterior de la célula o del interior de esta.
 - Heterofagosoma. Es un lisosoma secundario que se forma por la unión de un lisosoma primario con una vesícula membranosos proveniente de la membrana plasmática y que contiene en su interior sustancias que han penetrado a la célula por endocitosis y en el cual tiene lugar el proceso de digestión celular.
 - Citolisosoma. Resulta de la unión de un lisosoma primario con un cuerpo membranosos surgido dentro de la célula y que contiene restos celulares en su interior como mitocondrias envejecidas, entre otros.
 - Cuerpo residual: Es el cuerpo membranosos que contiene los restos del proceso digestivo ya ocurrido en los casos anteriores, y cuyo contenido es generalmente expulsado de la célula por exocitosis. En ocasiones el producto no es de desecho, sino una sustancia útil para el organismo, tal es el caso de las hormonas tiroideas que serán estudiadas en sistema

endocrino en la asignatura Morfofisiología III. En algunos casos los cuerpos residuales permanecen en el interior de la célula sin ser expulsados, como los que contienen pigmentos de lipofusina (Fig. 3.65).

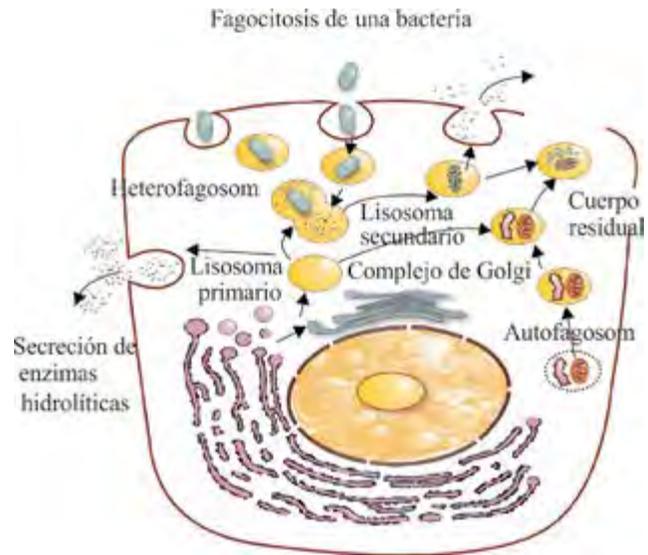


Fig. 3.65. Diferentes tipos de lisosomas.

Peroxisomas

Son organelos membranosos, con una membrana única, cuyo diámetro es de 0,5 a 1,2 μm . En estos orgánulos se degradan las purinas y otros compuestos.

En los peroxisomas se produce agua oxigenada (H_2O_2), compuesto muy tóxico para la célula que es degradado rápidamente por una enzima. Entre las enzimas que posee el peroxisoma se encuentran la peroxidasa y la catalasa; esta última degrada al (H_2O_2):



La actividad de la catalasa tiene gran importancia médica, porque bajo su acción muchas moléculas tóxicas, incluyendo medicamentos, pueden ser transformadas por los peroxisomas del hígado y de los riñones. Aproximadamente 50 % del alcohol etílico ingerido es transformado por los peroxisomas del hígado y los riñones.

Otra de las funciones de los peroxisomas es la beta oxidación de los ácidos grasos, actividad que realizan conjuntamente con las mitocondrias.

Mitocondrias

Son orgánulos membranosos que participan entre otras en la síntesis de enlaces ricos en energía, y dada su importancia para la célula serán analizadas cuando se trate el proceso de respiración celular.

Organelos no membranosos

Ribosomas

Los ribosomas son organitos u orgánulos no membranosos que participan en la síntesis de proteínas. Se pueden observar al microscopio óptico por sus caracte-

rísticas basófilas. Dicha basofilia está dada por los grupos fosfatos que posee el ARN.

Los ribosomas pueden ser clasificados en: libres o unidos a membranas. En el caso de los ribosomas libres la basofilia que confieren al citoplasma es difusa, pues ellos se disponen de forma más o menos azarosa. En el caso de los ribosomas unidos a membranas (formando el RER), confieren al citoplasma basofilia localizada, como ya se expresó en párrafos anteriores.

La función de los ribosomas libres es la síntesis de proteínas estructurales de la célula, mientras que los unidos a membranas sintetizan proteínas exportables y de membrana, como fue explicado con relación al RER.

A los ribosomas se les encuentra tanto en células eucariotas, donde poseen un coeficiente de sedimentación de 80s, como en células procariotas, donde su coeficiente de sedimentación es de 70s. Como se puede apreciar, los ribosomas de las células eucariotas son ligeramente más grandes que los de las procariotas.

La estructura de los ribosomas consiste en dos subunidades: una subunidad mayor y otra menor (Fig. 3.66). Su composición macromolecular está dada por ARNr y cerca de 50 proteínas estructurales.

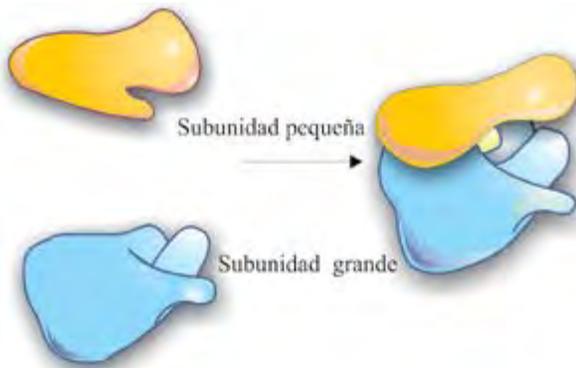


Fig. 3.66. Las subunidades del ribosoma.

Centriolos

Son organelos no membranosos, pares, pequeños que se encuentran cerca del núcleo de las células, y tienen la capacidad de duplicarse antes de que se inicie la división celular, es decir en la etapa G_2 del ciclo celular. En las células ciliadas o flageladas, la duplicación continuada de los centriolos representa el origen de los cuerpos basales, que dan luego lugar a los cilios y flagelos y a sus llamados centros cinéticos o de movilización; de alguna forma los centriolos están implicados en el movimiento de estos componentes de la célula.

Los centriolos son visibles al microscopio óptico con técnicas histológicas especiales. Son orgánulos que presentan una cavidad central, y una pared formada por nueve tripletes de microtúbulos, llamados A, B y C, inmersos en un material amorfo (Fig. 3.67). No tienen microtúbulos centrales como ocurre en los cilios. Al microscopio electrónico se observan como muestra la figura 3.68.

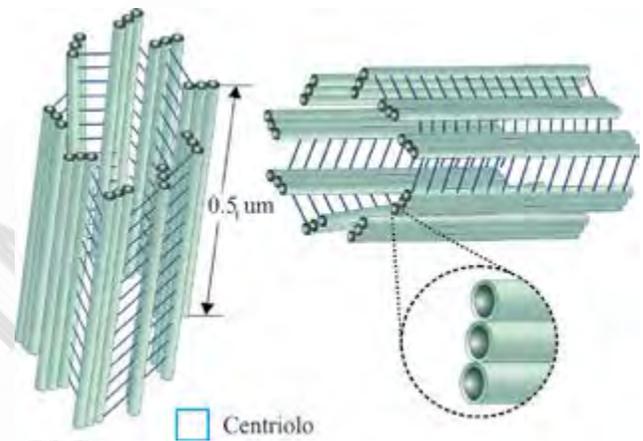


Fig. 3.67. Estructura de los centriolos.

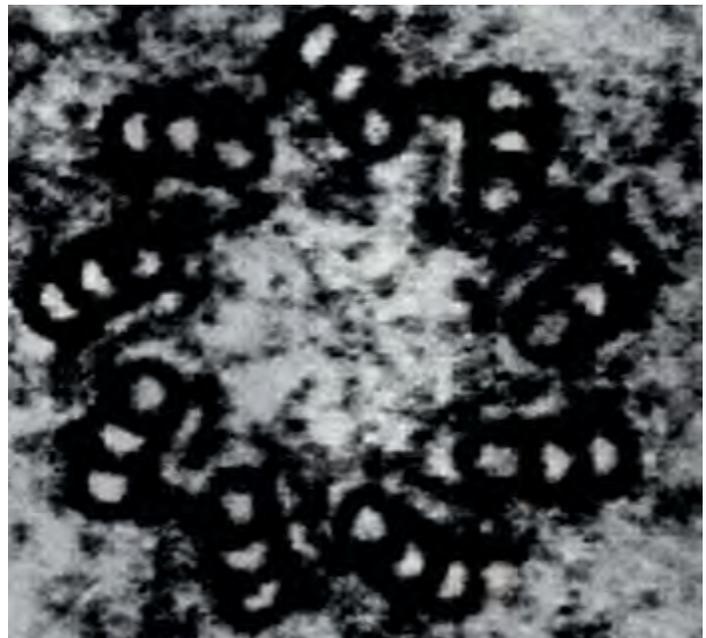


Fig. 3.68. Fotomicrografía del centriolo. Se observan los tripletes de microtúbulos.

Inclusiones citoplasmáticas

A menudo pueden observarse en el citoplasma depósitos transitorios constituidos por una reserva de nutrientes u otras moléculas, a los cuales se les denomina inclusiones citoplasmáticas. De este modo, las inclusiones citoplasmáticas no son más que estructuras que existen en el citoplasma y que constituyen verdaderos almacenes de sustancias específicas disponibles para ser utilizadas por las células o por el organismo.

Las inclusiones celulares se pueden clasificar de la forma siguiente:

1. Nutrientes almacenados.
2. Pigmentos.
3. Cristales.

Nutrientes almacenados

Entre estos se encuentran el glucógeno y la grasa.

Glóbulos de grasa

Estas inclusiones se encuentran en las células del tejido adiposo, son cúmulos de lípidos del tipo de los triacilgliceroles, que se explicarán más adelante. Ellos son reservas de energía muy eficiente, debido al elevado contenido calórico que posee esta clase de lípidos; en los adipocitos pueden llegar a ocupar 90 % del volumen celular.

No obstante, estas inclusiones aparecen en otras células del organismo, como las musculares y los hepatocitos. En los hepatocitos pueden acumularse excesivamente y causar daño bajo determinadas circunstancias; es el denominado hígado graso que en algunos casos puede evolucionar hacia la cirrosis hepática, como sucede en los individuos alcohólicos (Fig. 3.69).

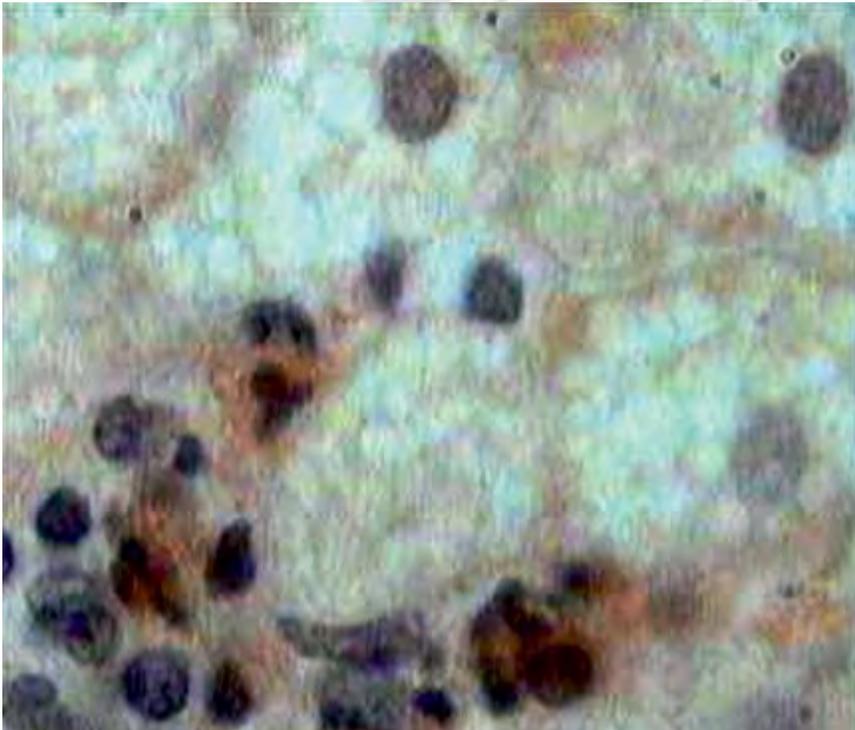


Fig. 3.69. Se observan hepatocitos de conejos alcohólicos y alimentados con dieta hipercolesterolémica. Coloración H/E. Obsérvese los glóbulos de grasa en el citoplasma.

Los glóbulos de grasa no se observan cuando se utilizan técnicas histológicas corrientes pues la grasa se disuelve con los alcoholes utilizados en el método de inclusión en parafina, por lo que para poder observarla es necesario utilizar cortes por congelación y los métodos de coloración de Sudán; de esta forma se puede decir que las células que poseen glóbulos de grasa son sudanófilas.

Características de los acilgliceroles

Conocidos antes como glicéridos, son ésteres de glicerol con ácidos grasos. En dependencia del número de ácidos grasos esterificados pueden ser monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles (o grasas neutras, antes conocidas como triglicéridos) (Fig. 3.70).

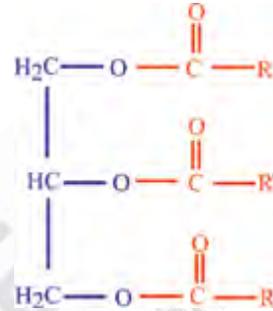


Fig. 3.70. Composición básica de los triacilgliceroles.

Los triacilgliceroles son los lípidos más abundantes de la naturaleza, constituye una fuente importante de energía para el organismo y es la forma de almacenamiento en el tejido adiposo. Los acilgliceroles por sus características estructurales son moléculas apolares y sus propiedades físicas dependen del tipo de ácidos grasos esterificados.

Los triacilgliceroles, cuyos ácidos grasos son de cadena larga y saturados, son sólidos a temperatura ambiente (mantecas); en tanto que si sus ácidos grasos son saturados de cadena corta (menos de 10 carbonos) o insaturados, son líquidos a la temperatura ambiente (aceites).

Por hidrólisis en medio ácido los acilgliceroles dan origen a glicerol y ácidos grasos, o glicerol y sales de sus ácidos (jabones) si el medio es alcalino.

Las funciones de los triacilgliceroles son:

- Constituyen reserva energética.
- Actúan como fuente de energía.
- Intervienen en la regulación térmica del organismo.
- Actúan como sostén de órganos.
- Intervienen contra la protección de traumatismos físicos.

Gránulos de glucógeno

Muchas veces se encuentran otras reservas energéticas en hidratos de carbono en forma de gránulos de glucógenos. Al microscopio óptico el glucógeno no se colorea con técnicas corrientes de hematoxilina y eosina, apareciendo con un aspecto blanco en los cortes teñidos con estos colorantes. El glucógeno se tiñe con la técnica histoquímica de PAS, brindando un color rojo magenta. Al microscopio electrónico el glucógeno se presenta como un agregado de pequeñas partículas electrón denso.

En el gránulo, además se encuentran las enzimas que participan en la síntesis y degradación del polisacárido, así como en la regulación del metabolismo del glucógeno. Tanto el peso molecular del glucógeno como la proporción en que se hayan las proteínas enzimáticas en el gránulo son variables, de modo que estas inclusiones poseen diámetros que van desde 1 000 hasta 4 000 nm.

El glucógeno es el homopolisacárido de reserva más importante en las células animales. El almacén de glucógeno es limitado siendo más importante en el tejido hepático, donde representa de 10 a 12 % de su peso húmedo, y en el músculo esquelético, donde es de hasta 2 %.

Pigmentos

Los pigmentos se clasifican en dos grupos: exógenos y endógenos.

Pigmentos exógenos

Son aquellos que formados fuera del organismo son incorporados a las células por una u otra vía. Entre ellos se encuentran: carotenos, polvos, minerales y marcas de tatuaje.

Los carotenos son un tipo de pigmento formado en varios tipos de vegetales. Son sustancias solubles en grasas, por lo que también se les denomina lipocromos. Algunas formas de caroteno son provitaminas que se convierten en vitamina A. Un consumo excesivo de alimentos ricos en caroteno (zanahoria, tomates, etc.) pudiera proporcionar un color amarillento a la piel, aunque esto es algo poco frecuente.

Los polvos se inhalan por vía respiratoria y pueden producir una pigmentación característica en el tejido respiratorio. La ingestión o absorción de minerales (plata o plomo) por la superficie corporal, puede producir en

determinados sitios la acumulación de estas sustancias, dando una coloración a la piel o mucosas.

Pigmentos endógenos

Entre los pigmentos endógenos el más importante es la hemoglobina presente en los eritrocitos, que es la responsable del color rojo de la sangre. En los eritrocitos "viejos", los cuales son eliminados en el hígado, el bazo y la médula ósea, la hemoglobina es desintegrada en dos compuestos pigmentados: la hemosiderina que contiene hierro, y otro que no contiene hierro, la bilirrubina. La hemosiderina se encuentra en los fagocitos de los órganos mencionados y la bilirrubina forma parte de la bilis, sustancia segregada por el hígado y que también se almacena en la vesícula biliar.

Otro de los pigmentos endógenos es la melanina, compuesto químico que le da color a la piel, a sus anexos y a los ojos. La melanina es de color pardo a negro y es producida por unas células denominadas melanocitos.

La lipofuscina es otro pigmento que tiene lípidos en su constitución y presenta en estado natural un color parduzco. Se ha observado en los cuerpos residuales de células nerviosas; es más abundante en las personas de edad avanzada, por lo que se considera a la lipofuscina como un material de "desgaste" que no ha podido ser eliminado de las células.

Citosol

El citosol no es un organelo, ni puede considerarse como tal; sin embargo, se debe tener presente que no se trata de un simple ambiente inerte que sirva solo de asiento a los organelos y otras estructuras celulares. El citosol es en primer lugar el componente más extenso de la célula y contiene una cantidad enorme de enzimas, muchas de las cuales funcionan de manera concertada para constituir vías metabólicas. Por otra parte, el citosol es el paso obligado en el camino de tantos miles de moléculas que van de uno a otro componente de la célula.

Entre los caminos metabólicos que tienen lugar en el citosol se encuentra la glucólisis, que es una serie larga de reacciones que convierten a la glucosa en ácido pirúvico, y es ahí donde tienen lugar los cambios necesarios para llevar a muchas moléculas hacia el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Cuando las proteínas, o parte de sus componentes se convierten en azúcares, como sucede durante periodos de ayuno prolongados, utilizan gran parte de la misma vía en un proceso que se llama gluconeogénesis, que también tiene lugar en el citosol. La síntesis de los ácidos grasos sigue un camino que está organizado como un complejo multienzimático (supramacromolecular) y que se encuentra en el citosol. Las fases preparatorias para utilizar los aminoácidos en la síntesis de las proteínas se realizan en el citosol. Estos son solo unos cuantos de los cientos de caminos metabólicos que se siguen para producir los varios miles de moléculas que constituyen a las células.

Respiración celular

La respiración celular es un proceso que ocurre en la mitocondria y mediante el cual se sintetizan enlaces rico en energía

Principios generales del metabolismo

Existen vías independientes para la síntesis y la degradación de cualquier compuesto; aunque pueden compartir algunas reacciones, existen enzimas diferentes para controlar uno u otro proceso.

Todas las transformaciones se efectúan mediante cambios graduales, que van posibilitando los cambios que deberán sufrir los sustratos de estas vías. Existe un control extraordinariamente coordinado que puede ser mediante enzimas reguladoras que ejerzan su control por mecanismos de regulación alostérica o por modificaciones covalentes. Otro mecanismo de regulación puede estar vinculado a la cantidad de enzima que catalice una reacción determinada, unas veces incrementándose su cantidad y otras disminuyendo.

El hecho de que la organización subcelular, esté determinada por la existencia de membranas y estas formen organitos citoplasmáticos, crea espacios de acceso limitado a los metabolitos de las vías metabólicas cuya disponibilidad en determinado lugar de la célula requiere un tiempo para poder alcanzar ese sitio y por tanto su incorporación a otro proceso. Esta disponibilidad de sustratos metabólicos es quizás una de las más importantes formas de regular las vías metabólicas.

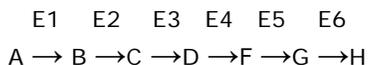
Vínculos entre el anabolismo y el catabolismo

Los vínculos entre el anabolismo y el catabolismo están centrados en aspectos tan simples como:

- Energético: el catabolismo genera la energía metabólicamente útil (ATP) que el anabolismo requiere.
- Cofactores reducidos: mientras el catabolismo genera potencial de reducción (NADPH) el anabolismo lo requiere para dar lugar a la formación de nuevos compuestos.
- Productos/sustratos: el catabolismo genera a partir de moléculas complejas otras más simples o sencillas en composición molecular, mientras que el anabolismo a partir de compuestos sencillos y simples construye moléculas complejas.

Vías metabólicas

El metabolismo está organizado en vías metabólicas abiertas (las más abundantes) y cerradas (las menos abundantes). El principio de la organización de una vía metabólica radica en que existe una dependencia entre las enzimas que actúan de forma consecutiva. Obsérvese el ejemplo siguiente:



En la secuencia de las reacciones anteriores, la E1 tiene como producto la sustancia B, que al mismo tiempo es el sustrato de la E2, igual ocurre con la E2, su producto es el sustrato de la E3. Esta forma de organización establece las diferentes vías metabólicas que existen en el organismo. Si H es diferente de A, se dice que se está frente a una secuencia reaccional abierta y por tanto se le llama vía, pero si H es igual a A, se está en presencia de una vía cerrada que se denomina ciclo.

En el transcurso del estudio de la respiración celular se podrá analizar un ejemplo de vía metabólica cerrada: el Ciclo de Krebs.

La casi totalidad de las vías metabólicas cuentan con enzimas reguladoras al inicio o final de la misma, lo que les concede una elevada eficiencia y la mayor economía al organismo. Controlando la intensidad de una reacción es suficiente para modificar la vía completa por el carácter secuencial de la vía metabólica de la que forma parte esta reacción catalizada por una enzima reguladora.

Vías centrales del metabolismo

A pesar de la gran cantidad de vías metabólicas que hoy se conocen, dos de ellas realmente se alzan con la categoría de vías centrales: la vía glucolítica y el Ciclo de Krebs. Por el momento se dedicará el estudio al Ciclo de Krebs como parte del proceso respiratorio y se tendrá la oportunidad de analizar y ejemplificar muchos de los aspectos ya tratados hasta aquí.

Procesos metabólicos relacionados con la mitocondria

Las mitocondrias son organelos membranosos, visibles al microscopio óptico con el auxilio de técnicas histológicas como es la hematoxilina férrica y otras técnicas histoquímicas para detectar enzimas que este orgánulo presenta. Se localizan en aquellos sitios donde se requiere el aporte de energía, como es por ejemplo asociadas junto a las invaginaciones basales de células cilíndricas, así como en las superficies baso laterales, próximas a los sitios donde se localizan las bombas sodio/potasio, las cuales necesitan gran aporte energético. Son muy abundantes en células metabólicamente activas como son: las células musculares estriadas esqueléticas y cardíacas, los hepatocitos, las células absortivas asociadas a las superficies basales y baso laterales, como es por ejemplo el caso de las células epiteliales cilíndricas absortivas de los intestinos delgado y grueso.

Las mitocondrias exhiben formas diversas, como esferas, bastones, filamentos alargados e incluso hélices o solenoides. A diferencia de otros organelos membranosos, poseen dos membranas: la membrana mitocondrial interna y la membrana mitocondrial externa; esta última está en contacto con la matriz citoplasmática.

La mitocondria presenta dos compartimentos: compartimento interno o cámara interna y compartimento externo o cámara externa. El compartimento interno se halla por dentro de la membrana interna y contiene a la matriz mitocondrial. El compartimento externo se encuentra entre ambas membranas mitocondriales.

Los mismos compartimentos y membranas de la mitocondria crean una subdivisión funcional de esta (Figs. 3.72, 3.73 y 3.74).

La membrana mitocondrial interna (MIM) es una estructura especializada que es impermeable a la mayoría de los iones pequeños, incluidos el H⁺, el Na⁺ y el K⁺, moléculas pequeñas como el ATP, el ADP, el piruvato y otros metabolitos importantes a la función

mitocondrial. Los transportadores especializados o sistemas transportadores se requieren para mover los iones o moléculas a través de esta membrana. La membrana

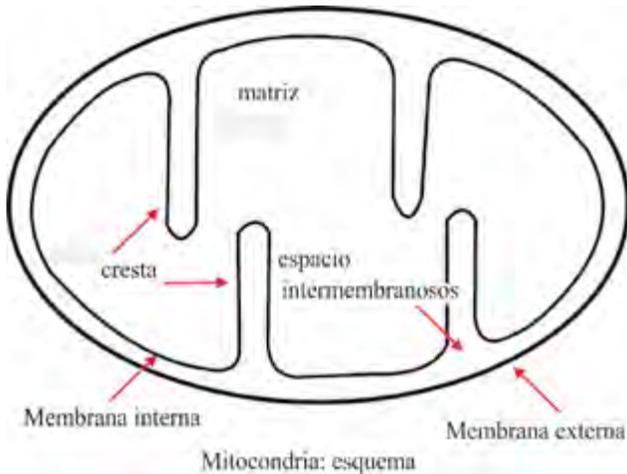


Fig. 3.72. Esquema de la mitocondria.

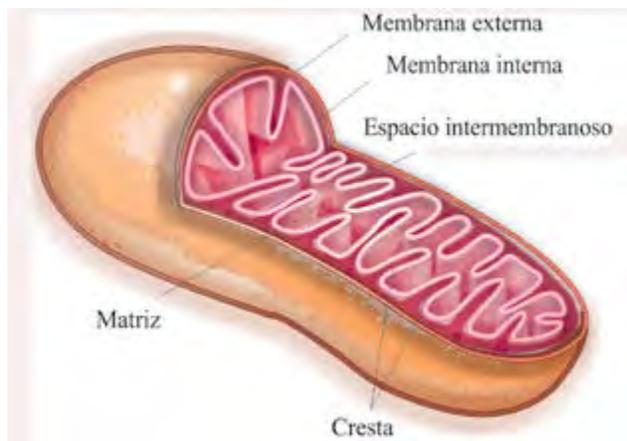


Fig. 3.73. Esquema de la mitocondria.



Fig. 3.74. Mitocondria vista al microscopio electrónico.

interna mitocondrial presenta proyecciones denominadas crestas mitocondriales, que incrementan el área superficial de la membrana. Estas crestas pueden ser aplanadas o tubulares. En las crestas de la membrana interna mitocondrial se localizan las enzimas y complejos respiratorios, entendiéndose las enzimas de la cadena de transporte de electrones y de la fosforilación oxidativa, que se verá más adelante.

La matriz mitocondrial es la solución tipo gel que se encuentra en el interior de la mitocondria y está constituida por 50% de proteínas. Estas moléculas incluyen las enzimas responsables de la oxidación de aminoácidos, de ácidos grasos (beta oxidación), y los metabolitos intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbónicos o ciclo de Krebs. Parte de las reacciones de la síntesis de urea y del grupo hemo ocurren en la matriz de la mitocondria. Además, la matriz contiene NAD^+ y FAD (las formas oxidadas de las dos coenzimas que son requeridas como aceptores de hidrógeno) y de ADP y Pi que son utilizados para formar el ATP [la matriz también contiene ARN mitocondrial y ADN (ARNmt y ADNmt) y ribosomas mitocondriales].

La membrana mitocondrial externa es lisa y rica en un grupo de poros especiales que la hacen libremente permeable a la mayoría de los iones y moléculas de pequeño tamaño.

Metabolismo mitocondrial

A continuación se estudiará el metabolismo mitocondrial como parte del metabolismo general de la célula.

Respiración celular

Cuando se habla de respiración, se piensa de inmediato en el intercambio de gases que ocurre a nivel de los pulmones: la entrada de oxígeno y la salida de dióxido de carbono. Prácticamente las mitocondrias consumen casi todo el oxígeno que respiramos, en una de las etapas de la respiración celular que se denomina cadena de transporte de electrones.

Se entiende por respiración celular al proceso mitocondrial de la oxidación del grupo acetilo de la acetil CoA a dióxido de carbono, agua y ATP .

La importancia de la respiración celular está en que permite obtener la casi totalidad de la energía metabólicamente útil que requiere el organismo para mantener sus funciones vitales: el ATP . Sin energía no puede existir la vida.

Procesos que integran la respiración celular

La respiración celular es la parte del metabolismo celular integrado por tres procesos metabólicos mitocondriales: el Ciclo de Krebs, la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Mediante este proceso de la respiración celular se oxida el Acetil CoA obtenido de cualquiera de los tres grupos fundamentales de nutrientes: lípidos, carbohidratos y proteínas (Fig. 3.71).

Cada uno de los productos finales de la respiración celular revela su origen:

- CO_2 se forma en el Ciclo de Krebs.
- H_2O se forma en la cadena de transporte de electrones.
- ATP se forma en la fosforilación oxidativa.

Ciclo de Krebs

Está formado por ocho reacciones que integran una vía metabólica cerrada en la que participan 8 enzimas, de las cuales 7 se encuentran en la matriz mitocondrial y una es común a este proceso y a la cadena de transporte de electrones ubicada en la membrana interna de la mitocondria. La actividad metabólica del ciclo puede ser vista en sus dos vertientes: la anabólica y la catabólica. Por tal motivo, se dice que el ciclo tiene carácter anfibólico.

El carácter catabólico del ciclo será analizado en relación con la respiración celular. El carácter anabólico lo ejemplifica la participación de algunos de sus intermediarios en la síntesis de sustancias, como los grupos HEMO necesarios en la formación de hemoproteínas como la Hemoglobina y los citocromos, que se estudiarán en la cadena de transporte de electrones. Otro intermediario del ciclo es la fuente de acetil CoA citoplasmática utilizada en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, lo que puede explicar como los excesos de ingestión de carbohidratos pueden llevar a las personas a la obesidad por incremento del depósito de estos ácidos grasos en forma de triacilglicéridos en el tejido adiposo, y al incremento de la síntesis de colesterol que tan estrecha relación tiene con la aterosclerosis. Otros metabolitos intermediarios son precursores de aminoácidos que participan en la síntesis de proteínas o donan sus grupos aminos a la síntesis de bases nitrogenadas presentes en los nucleótidos. Durante el ayuno prolongado, voluntario o involuntario, las proteínas de los tejidos son degradadas a sus aminoácidos constituyentes y las cadenas carbonadas de los mismos o productos de su catabolismo confluyen en los intermediarios del ciclo, pero donde solo uno de ellos sale de la mitocondria para sintetizar glucosa por medio de la gluconeogénesis.

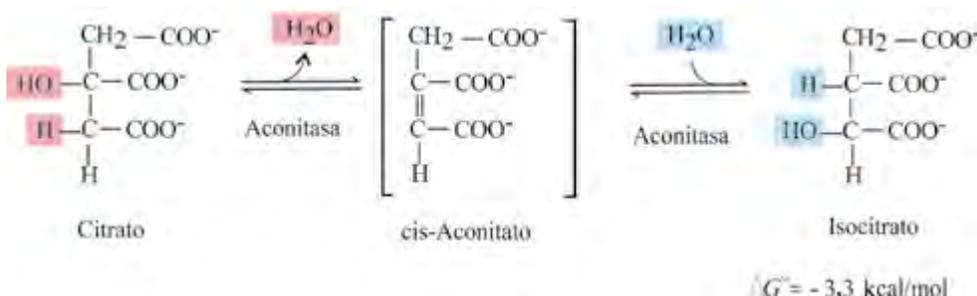
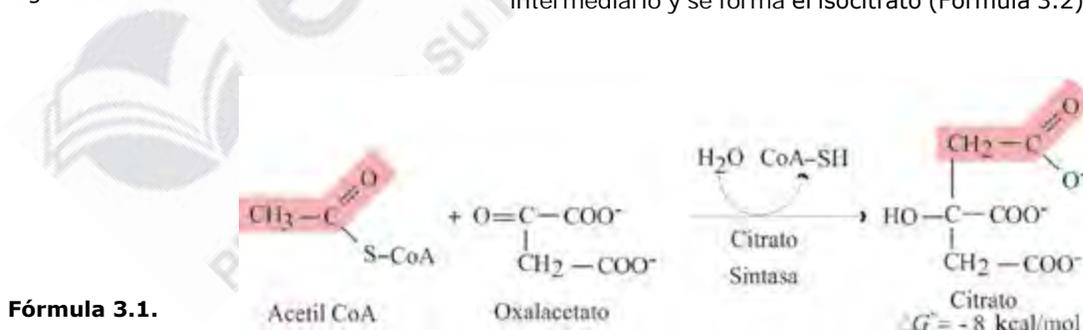
Más adelante se señalarán los nombres exactos de cada uno de los metabolitos que pueden asumir los aspectos de carácter anabólico del ciclo de Krebs. Se comenzará ahora el análisis de su vertiente catabólica, estudiando las reacciones del ciclo y destacando la enzima que participa en cada reacción.

La oxidación del acetil CoA en el ciclo de Krebs obliga a destacar cuáles pueden ser los orígenes del acetil-CoA. En condiciones normales de salud y nutrición, la fuente principal de este es la descarboxilación del ácido pirúvico (piruvato) en la mitocondria. La fuente fundamental de piruvato es el catabolismo de la glucosa en la vía glucolítica. La beta oxidación de los ácidos grasos es una fuente de acetil CoA, muy utilizada en el tejido muscular en reposo. La degradación de los cuerpos cetónicos en los tejidos extrahepáticos también produce acetil CoA:

1. Citrato sintasa. Esta enzima cataliza una reacción de condensación del carbono del grupo metilo del acetil-CoA con el carbono cetónico (C-2) del oxaloacetato (OAA) formando el citrato. La variación de energía libre es de $-8,0$ kcal/mol (Fórmula 3.1).

Si se forma citrato en exceso se desvía para transportar acetil-CoA desde la mitocondria al citoplasma y utilizarse en la biosíntesis de ácidos grasos y de colesterol.

2. Aconitasa. La isomerización del citrato a isocitrato por la aconitasa es estereoespecífica; ocurre un desplazamiento del grupo OH del carbono central del citrato generando el isocitrato. Esta reacción se produce en dos etapas: primero una deshidratación con formación de un intermediario que da el nombre a la enzima y una segunda etapa donde ocurre una incorporación de los elementos del agua a ese intermediario y se forma el isocitrato (Fórmula 3.2).

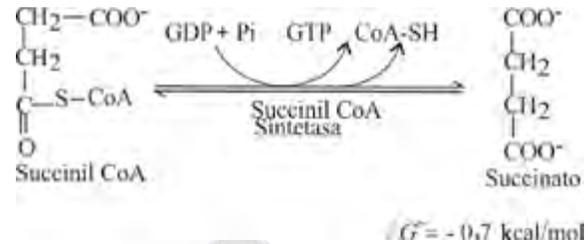


La aconitasa es una de varias enzimas de la mitocondria que contiene hierro no hemínico. Esta proteína contiene hierro inorgánico y azufre, conocido como los centros de hierro-azufre.

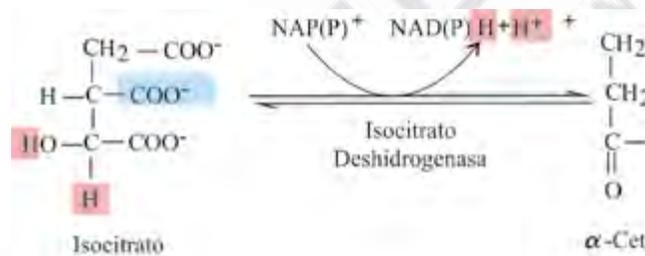
3. Isocitrato deshidrogenasa. El isocitrato es descarboxilado oxidativamente a alfa-cetoglutarato por la isocitrato deshidrogenasa, (ICDH). Hay dos enzimas de ICDH diferentes. La ICDH del ciclo de Krebs que utiliza NAD^+ como cofactor, mientras la otra utiliza NADP^+ , ambas presentes en la matriz mitocondrial pero la segunda se encuentra además en el citoplasma. ICDH cataliza el paso limitante del ciclo así como la primera reacción productora de NADH . Además se produce una molécula de CO_2 (Fórmula 3.3). El ciclo se regula a nivel de la ICDH por los poderosos efectores alostéricos negativos NADH y ATP y por los efectores positivos isocitrato, ADP y AMP . La carga energética celular es un factor importante que regula el flujo de carbonos a través del ciclo de Krebs.
4. Complejo de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa. Es descarboxilado oxidativamente a succinil-CoA por la α -cetoglutarato deshidrogenasa. Esta reacción genera el segundo CO_2 y el segundo NADH (Fórmula 3.4).

5. Succinil CoA sintetasa (succinil tioquinasa). La conversión de succinil-CoA a succinato por la succinil tioquinasa involucra el uso de la hidrólisis del tioéster de alta-energía del succinil-CoA para dirigir la síntesis de un nucleótido, en un proceso conocido como fosforilación a nivel de sustrato (Fórmula 3.5).

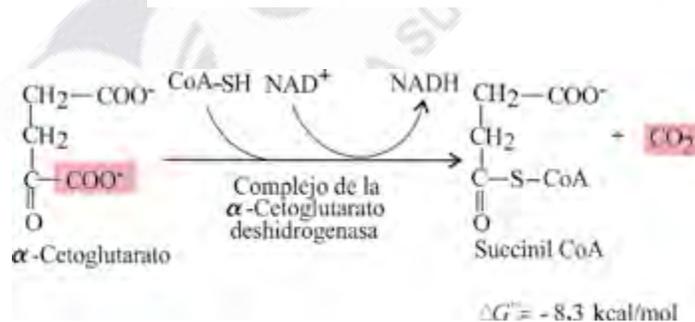
La condensación acoplada a esta reacción de GDP y Pi produce GTP . Este GTP es utilizado en una transfosforilación por otra enzima que lo transfiere a un ADP y forma un ATP .



Fórmula 3.5.



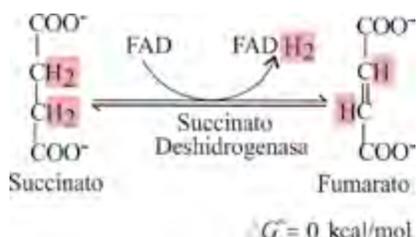
Fórmula 3.3.



Fórmula 3.4.

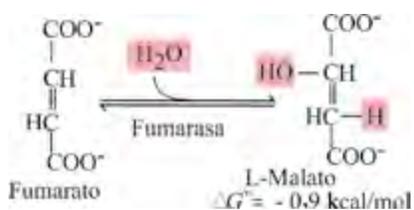
Este complejo multienzimático es muy similar al de la piruvato deshidrogenasa. Requiere de 5 cofactores: el pirofosfato de tiamina (PPT), el ácido lipoico, FAD , NAD^+ y la Coenzima A en su mecanismo de acción. La α -cetoglutarato deshidrogenasa no está sujeta a modificación covalente, pero sí a la regulación alostérica que es bastante compleja, con la actividad regulada por el Ca^{2+} como efector alostérico positivo y como efectores negativos: ATP , GTP , NADH y succinil CoA. Se puede decir que el control de la enzima recae en la carga energética, la proporción de NAD^+/NADH , y los niveles de sustratos y productos.

6. Succinato deshidrogenasa (SDH). La deshidrogenasa del succinato cataliza la oxidación del succinato a fumarato con la reducción del grupo prostético de la enzima. Aquí el FAD se transforma en FADH₂ (Fórmula 3.6).



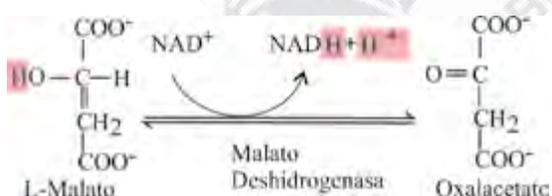
Fórmula 3.6.

7. Fumarasa (hidratasa del fumarato). La reacción catalizada es específica para la forma trans del fumarato que se convierte en L-malato. Esta reacción es reversible (Fórmula 3.7).



Fórmula 3.7.

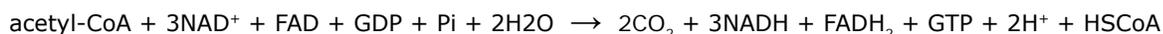
8. Malato deshidrogenasa (MDH). El L-malato es el sustrato específico para la MDH que forma el oxalacetato, en la última reacción del ciclo de Krebs. En esta reacción se forma el tercer NADH. La variación de energía libre es de aproximadamente +7 kcal/mol, indicando la naturaleza muy desfavorable de la reacción en el sentido de la producción de oxalacetato (Fórmula 3.8).



Fórmula 3.8.

La reacción de la citrato sintasa que condensa el oxaloacetato a la acetil-CoA y tiene una energía libre normal de aproximadamente -8 kcal/mol, es la responsable para impulsar la reacción de la MDH en la dirección del oxalacetato. El cambio global de energía libre normal es aproximadamente -1 kcal/mol para la conversión de malato a oxaloacetato. En esta reacción el producto de esta enzima genera el sustrato de la primera, dándole el carácter cíclico a esta vía metabólica.

La estequiometría global del ciclo de Krebs es:



Aspecto anabólico del ciclo de Krebs

El succinil-CoA y el alfa-cetoglutarato son también metabolitos importantes fuera del ciclo de Krebs. En particular el alfa-cetoglutarato representa un metabolito que une la entrada y salida de átomos de carbono del ciclo y lo vincula al metabolismo de los aminoácidos. El alfa-cetoglutarato también es importante para la lanzadera del malato-aspartato. El succinil-CoA, junto con la glicina, contribuye con todo el carbono y los átomos de nitrógeno requeridos para la biosíntesis del grupo hemo. También es de importancia en el metabolismo de los cuerpos cetónicos en los tejidos extrahepáticos. La salida de malato hacia el citoplasma permite la formación de glucosa. El citrato es la fuente de acetil CoA citoplasmático que participa en la síntesis de ácidos grasos y colesterol.

Anaplerosis

La salida de estos metabolitos para cumplir funciones de carácter anabólico pudiera disminuir la actividad del ciclo si no existieran las reacciones de relleno (anapleróticas) en la que juega un papel relevante la piruvato carboxilasa, enzima que cataliza la carboxilación del ácido piúvico:



Regulación

La regulación del ciclo de Krebs se puede resumir en la regulación que se ejerce a nivel de tres de las enzimas que lo integran: la citrato sintasa, la isocitrato deshidrogenasa y el complejo de la α-cetoglutarato deshidrogenasa.

El consumo de energía como resultado de las reacciones biosintéticas, los transportes activos, el mantenimiento del tono muscular, entre otros, provocan la hidrólisis del ATP a ADP y Pi. El incremento de la concentración de ADP acelera las reacciones que llevan a la producción del ATP por el mecanismo de fosforilación oxidativa. Bajos niveles de ADP y Pi limitan la capacidad de formación del ATP por fosforilación oxidativa ya que estos son los sustratos de la ATP sintasa. La relación [ATP] / [ADP + Pi] se conoce como la carga energética de la célula y se relaciona consecuentemente con el control respiratorio de la producción de energía.

Significado particular del ciclo de Krebs dentro del proceso respiratorio

El ciclo de Krebs suministra los electrones y protones que alimentan la cadena de transporte de electrones; los electrones finalmente son aceptados por el oxígeno, lo que conduce a la formación de agua y el gradiente de protones.

Cadena respiratoria

Las moléculas ricas en energía, tales como la glucosa, son metabolizadas por medio de una serie de reacciones de oxidación que rinden finalmente CO₂ y agua.

Los intermediarios metabólicos de estas reacciones donan electrones a coenzimas específicas: NAD^+ y al FAD, para formar coenzimas reducidas ricas en energía química, el NADH y el FADH_2 . Estas coenzimas reducidas pueden, de hecho, donar un par de electrones a un grupo especializado de transportadores de electrones, que colectivamente se denomina como la cadena de transporte de electrones, descrita en esta sección. En la medida en que los electrones pasan a través de los diferentes transportadores de electrones, ellos pierden mucha de la energía libre que poseen. Tres de los complejos que forman parte de esta cadena de transporte de electrones actúan como bombas de protones posibilitando que parte de esta energía pueda ser capturada y almacenada por medio de la producción de ATP a partir del ADP y el fosfato inorgánico (Pi). Este último proceso es conocido como la fosforilación oxidativa y se describirá más adelante en esta propia sección. El resto de la energía libre no atrapada para la formación de ATP se libera en forma de calor.

La cadena de transporte de electrones está presente en la membrana interna de la mitocondria y es la vía final común por la cual los electrones derivados de los diferentes combustibles del cuerpo fluyen hacia el oxígeno. El transporte de electrones y la síntesis de ATP por la fosforilación oxidativa ocurren continuamente en todos los tejidos que contienen mitocondrias.

Organización de la cadena de transporte de electrones

A partir de la membrana interna mitocondrial pueden ser obtenidos por técnicas bioquímicas 5 complejos enzimáticos, llamados complejos I, II, III, IV y V.

Los complejos del I al IV integran la llamada cadena de transporte de electrones, mientras que el complejo V que cataliza la síntesis del ATP efectúa la fosforilación oxidativa (Fig. 3.75). Cuando se habla de cadena respiratoria se consideran incluidos los 5 complejos. Los 4 primeros complejos (I, II, III y IV) aceptan o donan electrones a transportadores específicos y a metales especialmente configurados. Existen transportadores de electrones relativamente móviles, tal como la coenzima Q y el citocromo c, que actúan como conectores entre los complejos. Cada transportador en la cadena de transporte de electrones puede recibir electrones de un donante de electrones y puede subsecuentemente donar los electrones al próximo transportador de electrones de la cadena. Estos electrones finalmente se combinan con el oxígeno y dos protones para formar agua. Este requerimiento de oxígeno hace del proceso de transporte de electrones la llamada cadena respiratoria, la cual es responsable de la mayor utilización del oxígeno por el cuerpo.

Reacciones de la cadena de transporte de electrones

Con la excepción de la coenzima Q, todos los miembros de la cadena son proteínas. Estas proteínas

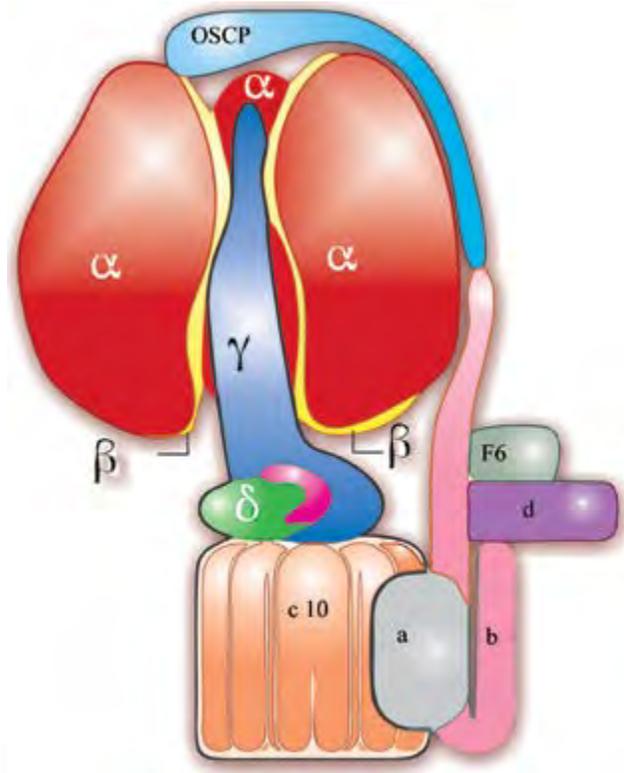
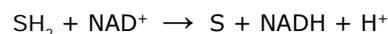


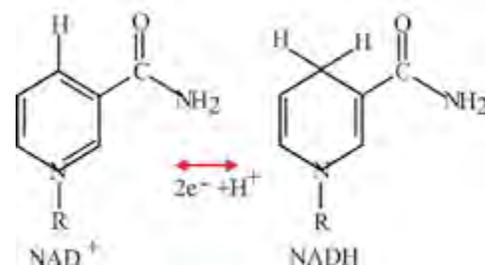
Fig. 3.75. ATP sintasa mitocondrial.

pueden funcionar como enzimas, como es el caso de las deshidrogenasas, otras pueden contener hierro como parte de un centro hierro-azufre, otras pueden estar coordinadas con una porfirina como son los citocromos, o pueden contener cobre como el complejo de los citocromos a + a3:

1. Formación de NADH. El NAD^+ es reducido a NADH por deshidrogenasas que sustraen dos átomos de hidrógenos de sus sustratos. Por ejemplo: las deshidrogenasas del ciclo de Krebs pueden ilustrar este mecanismo. Los dos electrones y un protón son transferidos al NAD^+ (realmente es un ion hidruro: H^-) formándose NADH más un protón libre, H^+ :



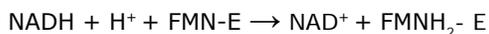
NAD^+ (oxidado) y NADH (reducido)



Fórmula 3.9.

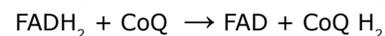
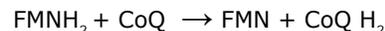
2. NADH deshidrogenasa: el protón libre más el ión hidruro transportado por el NADH son transferidos al complejo I (NADH deshidrogenasa) de la cadena de transporte de electrones, que está incluido

dentro de la membrana interna de la mitocondria. Este complejo tiene firmemente unido una molécula de flavín mononucleótido (FMN), una coenzima ya estudiada en cofactores enzimáticos y estructuralmente relacionada con el FAD. El FMN acepta los dos átomos de hidrógeno y los dos electrones donados por el $\text{NADH} + \text{H}^+$. De esta forma se reduce a FMNH_2 . La NADH deshidrogenasa también contiene varios átomos de hierro apareados con átomos de azufre formando los llamados centros hierro- azufre. Estos últimos son necesarios para la transferencia de los átomos de hidrógeno al siguiente transportador de la cadena de transporte de electrones: la ubiquinona o coenzima Q:



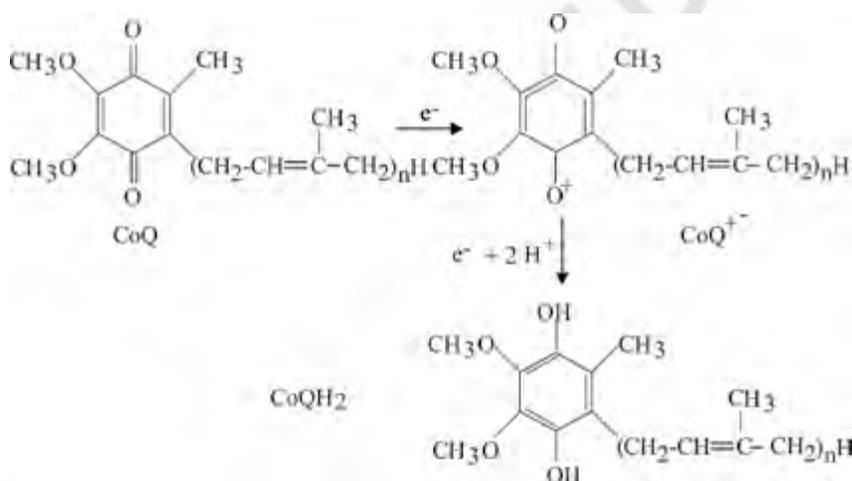
3. Coenzima Q: la coenzima Q es un derivado de quinona con una larga cola de isoprenoide. Es también llamada Ubiquinona debido a su presencia ubicuota en los sistemas biológicos. La coenzima Q acepta los hidrógenos y los electrones del FMNH_2 de la NADH

deshidrogenasa como del FADH_2 producido por la succinato deshidrogenasa (Complejo II) y las acil Co A deshidrogenasas (Fórmula 3.10):

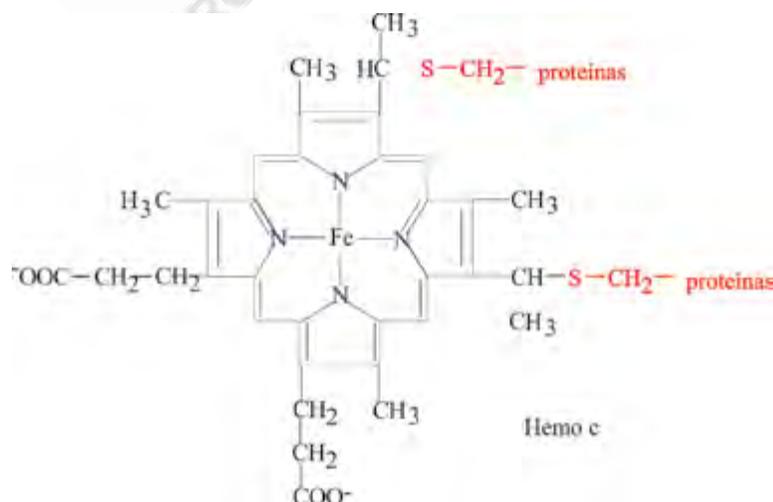


4. Citocromos: los restantes miembros de la cadena de transporte de electrones son los citocromos. Cada uno de ellos contiene un grupo hemo derivado de un anillo de porfirina con un átomo de hierro que puede cambiar su estado de oxidación. A diferencia de los grupos hemo de la hemoglobina, el átomo de hierro de los citocromos es reversiblemente convertido de estado férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}) como parte normal de su función como transportador reversible de electrones (Fórmula 3.11).

Los electrones son transportados de forma ordenada de un complejo a otro, pasando a lo largo de la cadena desde la CoQ hacia los citocromos b y c (complejo III) y de este hacia el complejo IV (citocromos a + a₃).



Fórmula 3.10.



Fórmula 3.11

5. Citocromos $a + a_3$: estos citocromos son los únicos transportadores de electrones en los cuales el hierro del grupo hemo tiene un ligando libre que puede reaccionar directamente con el oxígeno molecular. En este sitio, los electrones transportados, el oxígeno molecular y los protones libres son unidos formando agua. Los citocromos $a + a_3$ (Complejo IV) son conocidos como la citocromo oxidasa. Este complejo presenta unido átomos de cobre que son requeridos en la compleja reacción de formación de agua.

Inhibidores de la cadena de transporte de electrones

Diversos inhibidores han sido utilizados para estudiar el mecanismo íntimo de la cadena de transporte de electrones y los procesos acoplados a esta. Estos tienen sus sitios específicos de acción (Tabla 3.1).

Todos estos compuestos impiden el paso de los electrones a lo largo de la cadena por unión a transportadores específicos y de esta forma bloquean la reacción de oxido-reducción. Todos los transportadores antes del sitio de bloqueo se encontrarán de forma reducida mientras que los localizados después del sitio de inhibición se encontrarán oxidados. Como el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa están firmemente acoplados, los inhibidores sitio específicos de la cadena de transporte de electrones también inhiben la síntesis de ATP como efecto secundario, como se estudiará más adelante.

Tabla 3.1. Inhibidores de la cadena de transporte de electrones y sus sitios de acción

Inhibidor	Sitio de acción
Amital Rotenona	Complejo I: bloquean el paso de electrones del complejo I a la CoQ
Antimicina A	Complejo III: bloquea el paso de electrones del citocromo b al citocromo c
Cianuro Monóxido de carbono Azida sódica	Complejo IV: bloquean el paso de electrones de la citocromo oxidasa al oxígeno molecular

La hipoxia perinatal que puede ocurrir durante el paso del feto de forma retardada por el canal de parto, disminuye el aporte de oxígeno al cerebro y por ende la producción de ATP. Estos problemas durante el trabajo de parto pueden llevar a trastornos irreversibles en el sistema nervioso central.

Liberación de energía libre durante el transporte de electrones

La energía libre es liberada en la medida que los electrones van pasando a lo largo de la cadena de transporte, desde un donante a un aceptor. Los electrones pueden ser transferidos en diferentes formas, como por ejemplo, como hidruros ($:H^-$) al NAD^+ ; como átomos de hidrógeno ($.H^{\cdot}$) al FMN o como electrones ($.e^-$) directamente a los citocromos.

Fosforilación oxidativa

La transferencia de electrones en la cadena de transporte de electrones es energéticamente favorecida debido a que el NADH es un donante de electrones fuerte y el oxígeno molecular es un aceptor ávido de electrones. Sin embargo, el flujo de los electrones desde el NADH hacia el oxígeno no resulta directamente en la síntesis de ATP. El funcionamiento de las bombas de protones en los complejos I, III y IV es fundamental para la generación del gradiente de protones que permitirá aprovechar la energía del mismo para la síntesis del ATP.

Teoría quimiosmótica

La teoría quimiosmótica (también conocida como teoría de Mitchell) explica cómo la energía libre generada por el transporte de electrones es empleada para producir ATP a partir de ADP y P_i :

1. Las bombas protonicas: el transporte de electrones está acoplado a la fosforilación del ADP por medio del transporte de protones (H^+) a través de la membrana interna mitocondrial, desde la matriz hacia el espacio intermembranoso. Este proceso crea un gradiente eléctrico a través de la membrana interna mitocondrial (más cargas positivas sobre la superficie externa de la MIM que en la superficie interna) y un gradiente de pH (la parte externa de la MIM presentará menor pH que la matriz). La energía generada por este gradiente de protones es suficiente para dirigir la síntesis de ATP. Así, el gradiente de protones sirve como un intermediario común que acopla la oxidación con la fosforilación. Solo bombean protones los complejos I, III y IV. La generación del gradiente de protones desde la matriz hacia el espacio intermembranoso va disminuyendo paulatinamente el pH del espacio intermembranoso, esa disminución tiene un pH límite que al alcanzarse provoca la transconformación de la ATPasa (Complejo V) que se refleja en la apertura de un canal en la fracción F_0 que permite el paso de protones desde el espacio intermembranoso hacia la matriz. Corresponde a la fracción F_1 de la enzima la síntesis del ATP a partir de ADP y P_i (Fig. 3.76).
2. La ATP sintasa: el complejo enzimático de la ATP sintasa (complejo V) sintetiza ATP empleando la energía del gradiente de protones generado por la cadena de transporte de electrones. La teoría quimiosmótica propone que después que los protones han sido transferidos hacia el espacio intermembranoso ellos regresan a la matriz mitocondrial pasando a través de un canal en el complejo de la ATP sintasa, resultando en la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i , y al mismo tiempo disipando los gradientes de pH y eléctricos que se habían formado por el bombeo de protones hacia dicho espacio.
La ATP sintasa, fijada en las crestas de la membrana interna de la mitocondria, consta de dos porciones importantes (Fig. 3.77):
 - a. La subunidad catalítica F_1 , un oligómero de 5 cadenas polipeptídicas, $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$.
 - b. El complejo F_0 formado por proteínas integrales de la membrana que median el transporte de protones.

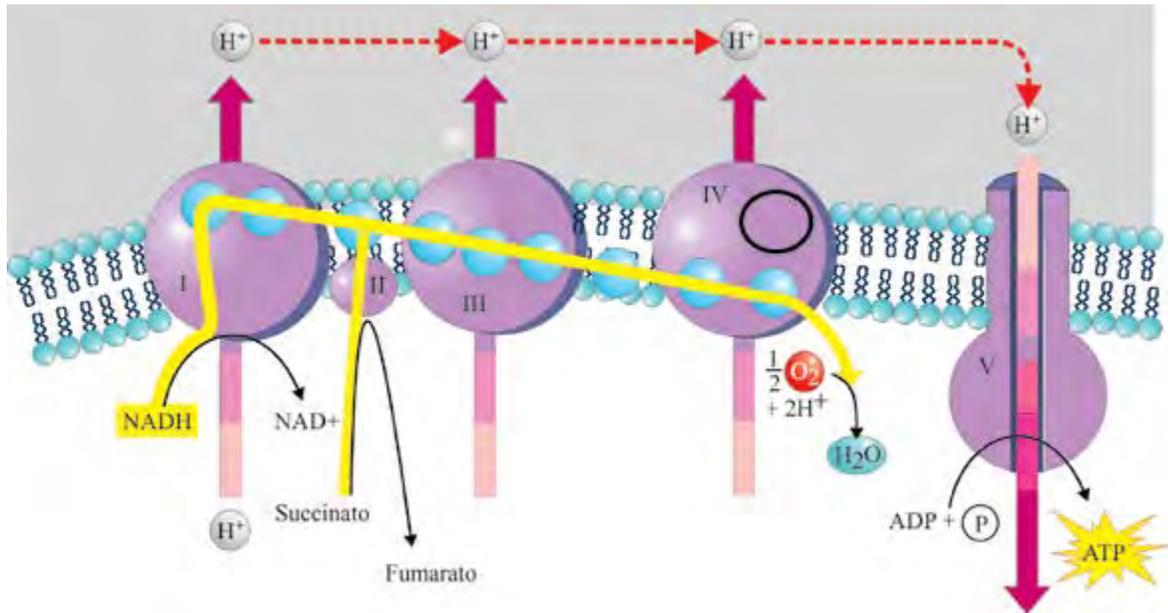


Fig. 3.76. La cadena respiratoria. Obsérvese que solo los complejos I, III y IV bombean protones; de esta manera se crea el gradiente de pH y el gradiente eléctrico.

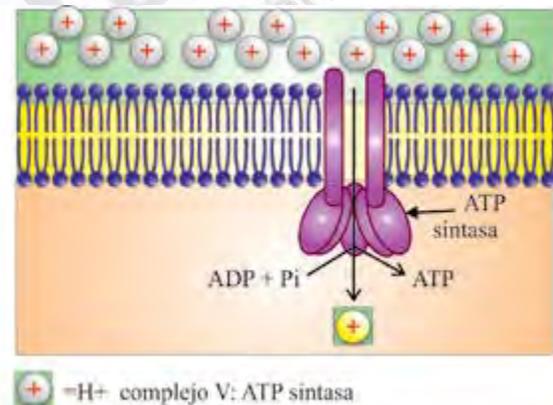
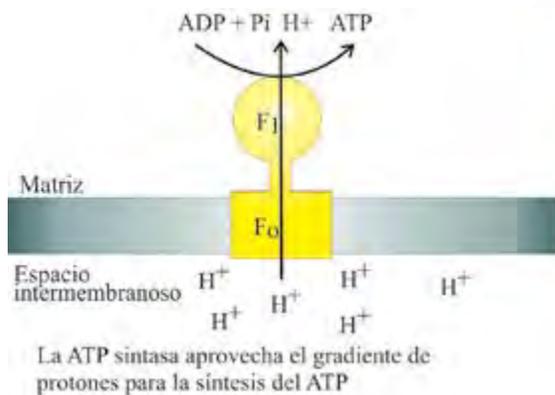


Fig. 3.77. Componentes de la ATPasa.

3. La oligomicina: esta droga se une al tallo de la ATP sintasa cerrando el canal de protones e impidiendo la reentrada de protones en la matriz mitocondrial. Debido a que los gradientes de pH y eléctricos no pueden disiparse en presencia de esta droga, el transporte de electrones se detiene ya que no se pueden bombear más protones contra el gradiente. El transporte de electrones y la fosforilación oxidativa son dos procesos fuertemente acoplados, y al inhibirse la fosforilación se inhibe la oxidación.
4. Proteínas desacopladas: las UCP existen en las membranas internas mitocondriales de los mamíferos, incluidos los humanos. Estas proteínas crean un salidero o fuga de protones, esto es, ellas dejan que los protones reingresen a la matriz mitocondrial sin que la energía pueda ser utilizada para la síntesis del ATP. La energía es liberada en forma de calor. UCP1, también llamada termogenina es la responsable de la activación de la oxidación de los ácidos grasos y

la producción de calor en los adipositos de color pardo de los mamíferos. La grasa parda, a diferencia de la más abundante grasa de color blanco, gasta más de 90 % de su energía respiratoria en la termogénesis en respuesta al frío, en el nacimiento y durante el celo en animales que realizan hibernación. Sin embargo, los humanos tienen poca grasa parda (excepto los recién nacidos, que presentan en la región de la nuca abundante cantidad, y cuya función se relaciona con el mantenimiento de la temperatura de la cabeza). La UCP1 no parece jugar un papel importante en el balance de energía. Existen otras proteínas desacopladas (UCP2 y 3) cuyo significado ha sido controversial.

5. Desacopladores sintéticos: el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa pueden ser desacoplados por compuestos que incrementan la permeabilidad de la MIM a los protones. El ejemplo clásico de estas sustancias es el 2,4-dinitrofenol, un transportador de

protones lipofílico que difunde rápidamente a través de la membrana mitocondrial. Estos desacopladores causan un incremento de la velocidad del transporte de electrones sin poder establecer un gradiente de protones. La energía producida por el transporte de electrones es liberada en forma de calor y no es utilizada para la síntesis de ATP. Altas dosis de aspirina (así como otros salicilatos) desacoplan la fosforilación oxidativa. Esto explica la fiebre que acompaña las sobredosis tóxicas de estas sustancias.

Unidad funcional de los procesos que integran la respiración celular

Con la utilización de las sustancias que afectan el normal funcionamiento de la cadena de transporte de electrones y de la fosforilación oxidativa se pone de relieve la unidad funcional de estos procesos. Si disminuye cualquiera de ellos, disminuyen todos, y por ende las oxidaciones biológicas.

Balance energético

La oxidación de un mol de acetil CoA produce a nivel del ciclo de Krebs:

- La oxidación de 3 moles de NADH (alimenta el complejo I).
- La oxidación de 1 mol de succinato (alimenta el complejo II).
- Una fosforilación a nivel de sustrato.

Si se considera que la alimentación de la cadena respiratoria a través del complejo I rinde 3 ATP, se obtendrán 9 ATP; la alimentación de la cadena respiratoria a través del complejo II rinde 2 ATP; una fosforilación a nivel de sustrato rinde un GTPm, que posteriormente genera un ATP; esto hace un total de 12 ATP por cada molécula de acetil CoA que se oxide a CO_2 , H_2O .

Núcleo y ciclo celular

Las células proliferan aumentando su contenido de moléculas y orgánulos, es decir, crecen en masa o tamaño, y duplican sus cromosomas para posteriormente dividirse en dos células hijas que son genéticamente iguales a la célula progenitora. La proliferación celular tiene lugar de un modo controlado de acuerdo a las necesidades generales del organismo.

El ciclo celular es el proceso ordenado y repetitivo en el tiempo en el cual la célula crece y se divide originando dos células hijas.

Todas las células se originan de otra ya existente. De este modo se puede decir que el ciclo celular se inicia en el instante en que aparece una nueva célula, descendiente de otra que se divide, y que termina en el momento en que dicha célula, por división subsiguiente, origina dos nuevas células hijas. Teniendo en cuenta esto, el ciclo celular puede considerarse como una sucesión repetitiva de estados en el tiempo.

La duración del ciclo celular varía según la estirpe celular, siendo su duración media de unas 24 horas. Las células que no se están dividiendo no pertenecen al ciclo celular, sino que están fuera, en fase G_0 , como

se verá más adelante. De esta forma, las células que se encuentran en el ciclo celular se llaman células proliferantes y las que se encuentran en fase G_0 se llaman células quiescentes.

Fases del ciclo celular

La célula puede encontrarse en dos etapas del ciclo claramente diferenciadas (Fig. 3.78):

1. La etapa de división celular o etapa M.
2. La etapa de interfase o de no división, en la cual la célula realiza sus funciones específicas y, si la misma está destinada a la división celular, realiza la duplicación del ADN. Se divide a su vez en 3 etapas: G_1 , S y G_2 .

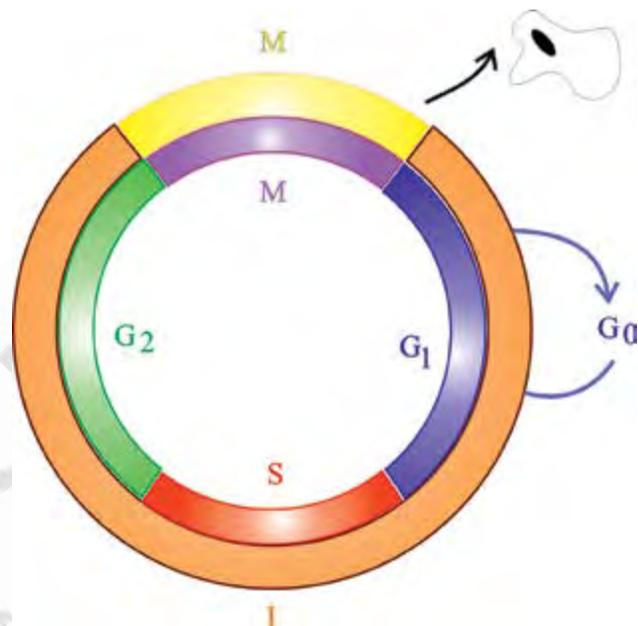


Fig. 3.78. Etapas del ciclo celular: G_1 , S, G_2 , M.

Etapa de división celular o etapa M

En esta etapa ocurre la división celular en la cual, si la célula progenitora es una célula somática, se originan dos células hijas idénticas en contenido de ADN a la célula progenitora. En estas células se le denomina mitosis a esta etapa y comprende: profase, metafase, anafase y telofase.

En el caso de que la célula progenitora sea una célula germinativa, luego de la duplicación del ADN se producen dos divisiones celulares sucesivas; a esta división celular especial se le da el nombre de meiosis. Estas dos divisiones celulares sucesivas reciben los nombres de primera división meiótica y segunda división meiótica.

Etapa de la interfase

Es el período comprendido entre dos divisiones celulares sucesivas. Esta es la etapa más larga del ciclo celular, ocupando casi 95 % del ciclo, y comprende 3 etapas o fases:

1. Fase G_1 . Es la primera fase del ciclo celular, en la cual ocurre el crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN. Es el período que transcurre entre el fin de una división y el inicio de la síntesis de ADN. Tiene una duración variable: en el caso de las células somáticas del individuo adulto puede durar entre 6 y 12 horas, sin embargo, en las células que derivan del cigoto la duración de esta etapa es tan breve que se considera inexistente. Durante esta etapa, la célula somática dobla su tamaño y masa debido a la continua síntesis de todos sus componentes como resultado de la expresión de los genes que codifican las proteínas responsables de su fenotipo particular. También en la etapa G_1 queda determinado el destino de la célula, la cual puede: continuar el ciclo celular, diferenciarse y salir a G_0 , activarse, pasar a la senescencia o morir.
2. Fase S. Es la siguiente etapa de la interfase, en la que se produce la replicación o síntesis del ADN. Como resultado de esto cada cromosoma queda formado por dos cromátidas idénticas. Con la duplicación del ADN se produce la duplicación de proteínas nucleares y en lo adelante el núcleo celular tendrá el doble de proteínas nucleares y de ADN que al principio. Esta etapa tiene una duración entre 6 y 8 horas.
3. Fase G_2 . Es la segunda fase de crecimiento del ciclo celular, en la que continúa la producción de proteínas y ARN. Al final de este período se observa al microscopio cambios en la estructura celular que indican el principio de la división celular. En esta etapa ocurre la duplicación de los centriolos. Tiene una duración entre 3 y 4 horas.

Regulación del ciclo celular

El ciclo celular es controlado por un sistema que vigila cada paso realizado. En regiones concretas del ciclo, la célula comprueba que se cumplan las condiciones para pasar a la etapa siguiente. A estos momentos donde se comprueba la fidelidad de la replicación del ADN y todas las demás condiciones reciben el nombre de puntos de chequeo. Si no se cumplen todas las condiciones el ciclo se detiene y la célula puede reparar el daño y continuar el ciclo, o morir.

Existen 4 transiciones principales:

1. Paso de G_0 a G_1 /comienzo de la proliferación.
2. Paso de G_1 a S/iniciación de la replicación.
3. Paso de G_2 a M/iniciación de la mitosis.
4. Paso de metafase a anafase.

Los genes que regulan el ciclo celular se dividen en 3 grandes grupos:

1. Genes que codifican proteínas para el ciclo: enzimas y precursores de la síntesis de ADN, enzimas para la síntesis y ensamblaje de tubulina, etcétera.
2. Genes que codifican proteínas que regulan positivamente el ciclo: también llamados protooncogenes. Las proteínas que codifican y activan la proliferación celular, para que las células quiescentes pasen a la fase S y entren en división. Algunos de estos genes codifican las proteínas del sistema de ciclinas y quinasas dependientes de ciclina, de cuya actividad depende la progresión del ciclo.

3. Genes que codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo: también llamados genes supresores de tumores.

Núcleo en interfase

El núcleo es un orgánulo celular generalmente único e intensamente basófilo. Es positivo con la técnica de Fielgen por su elevado contenido en ADN. Posee un diámetro entre 5 y 15 μm , y generalmente ocupa el centro geométrico de la célula. Tiene como funciones regir la herencia y las funciones celulares.

El núcleo es el centro de control de todas las actividades celulares porque contiene en los cromosomas toda la información genética de la célula, con excepción de la contenida en las mitocondrias. El núcleo es responsable de la síntesis y el procesamiento del ADN y de todos los tipos de ARN, los cuales son exportados al citoplasma. Sin embargo, el núcleo no sintetiza proteínas sino que depende de las proteínas que son sintetizadas en el citoplasma y que luego son importadas a este.

Número

- En la mayoría de las células es único.
- Algunas células tienen dos núcleos, es decir son binucleadas. Por ejemplo, las células hepáticas o hepatocitos pueden ser binucleados.
- Algunas células poseen múltiples núcleos y entonces se dice que son multinucleadas. Por ejemplo, las fibras musculares estriadas esqueléticas, los osteoclastos del tejido óseo.
- Los eritrocitos o glóbulos rojos de la sangre carecen de núcleo y se dice entonces que son anucleados.

Posición

En la mayoría de las células el núcleo ocupa el centro geométrico de las mismas. Algunas células presentan el núcleo en posición excéntrica. Por ejemplo, los adipocitos o células grasas, las células plasmáticas, los linfocitos gigantes granulares o células naturales asesinas, y las células epiteliales cilíndricas secretoras.

Volumen

Se corresponde con el volumen del citoplasma. Como se expresó en párrafos anteriores, la mayoría de las células poseen núcleos con diámetros entre 5 y 15 μm . Generalmente cuando se sobrepasa la relación núcleo-citoplasma, la célula entra en división celular.

Forma

La forma del núcleo es variable y depende en muchos casos de la forma de la célula, y la forma de esta está en dependencia de la función que la misma realiza:

- Las células planas poseen núcleos aplanados. Por ejemplo, las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos.
- Las células isodiamétricas (cúbicas, esféricas y poliédricas) poseen núcleos esféricos.
- Las células cilíndricas poseen núcleos ovoides. Por ejemplo, células epiteliales cilíndricas.

En algunos tipos celulares esta relación no se cumple exactamente, como es el caso de las neuronas que poseen forma estrellada o piramidal y sus núcleos son esféricos; los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre poseen núcleos polimorfos (Fig. 3.79).

Componentes del núcleo en interfase

- Cromatina.
- Envoltura nuclear.
- Nucléolo.
- Matriz nuclear y nucleoplasma (Fig.3.80).

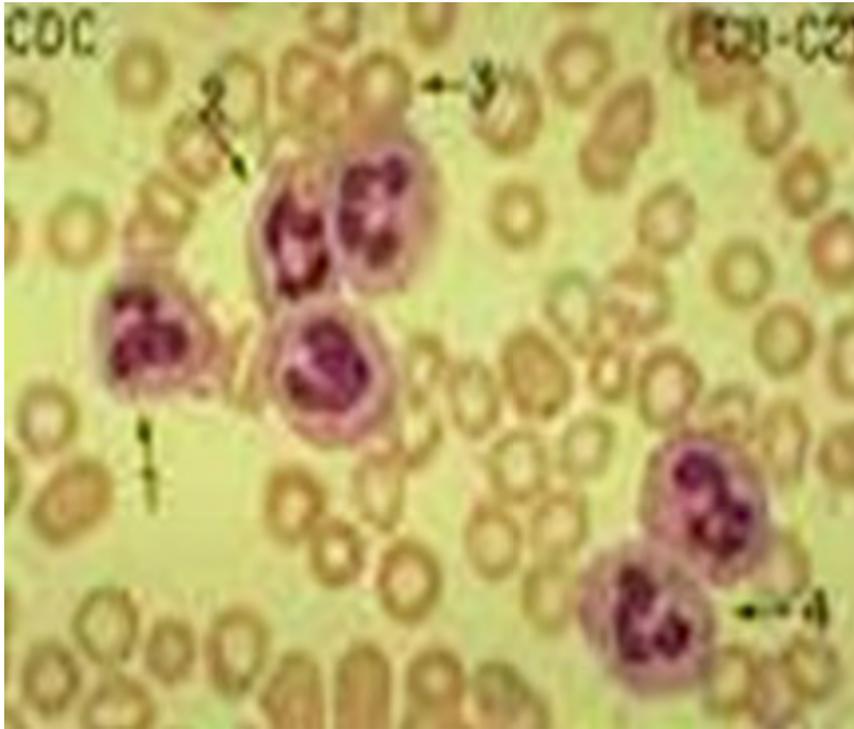


Fig. 3.79. Células de la sangre esféricas, con núcleos polimorfos.

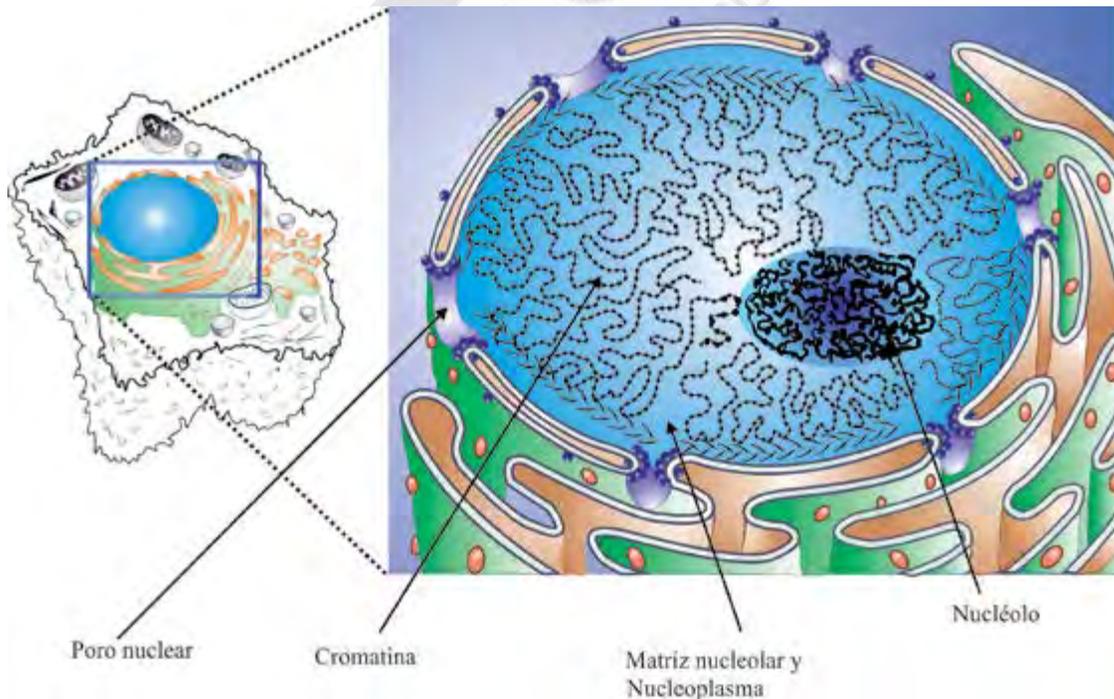


Fig. 3.80. Componentes del núcleo en interfase.

Cromatina

La cromatina es uno de los componentes del núcleo en interfase. Se localiza de preferencia en las regiones periféricas del núcleo; se halla compuesta por ADN y proteínas. Se observa al microscopio óptico como un fino granulado intensamente basófilo. La basofilia se debe a los grupos fosfato de las cadenas polinucleótídicas que forman el ADN. El ADN es el soporte físico de la herencia y su información está dada por la secuencia de bases nitrogenadas: adenina, timina, guanina y citosina; con la excepción del ADN de las mitocondrias, todo el ADN está confinado al núcleo.

Para que la cromatina sea funcional debe estar extendida ya que condensada no es activa. A la forma extendida de la cromatina se le llama eucromatina, que al M/E se presenta como una trama delicada. Es más abundante en las células con gran actividad sobre el ADN.

La heterocromatina es la forma condensada de la cromatina y se considera transcripcionalmente inactiva. Al M/E es electrodensa; se visualiza en las fotomicrografías como parches densos. Algunas veces delinea la membrana nuclear, sin embargo se rompe formando áreas claras en las zonas correspondientes a los poros de la envoltura nuclear, permitiendo que se lleve a cabo el transporte a nivel de estos. Algunas veces la heterocromatina forma una imagen como una rueda de carreta, por ejemplo, en las células plasmáticas. Se puede observar abundante heterocromatina en células en reposo o de reserva como en los linfocitos pequeños (Fig. 3.81).

La cromatina se organiza en niveles. Las unidades básicas de la cromatina son los nucleosomas; estos cons-

tituyen el primer nivel de organización de la cromatina. Los nucleosomas están formados por aproximadamente 146 pares de bases de longitud del ADN asociados a un complejo específico de 8 proteínas básicas llamadas histonas (octámero de histonas). Cada partícula tiene forma de disco, con un diámetro de 11 nm y contiene dos copias de cada una de las 4 histonas H3, H4, H2A y H2B. Este octámero forma un núcleo proteico alrededor del que se enrolla la hélice del ADN (da aproximadamente 1,8 vueltas). Entre cada una de las asociaciones de ADN e histonas existe un ADN libre llamado ADN "espaciador", de longitud variable entre 0 y 80 pares de nucleótidos, que garantiza flexibilidad a la fibra de cromatina. Este tipo de organización, permite un primer paso de compactación del material genético, y da lugar a una estructura parecida a un "collar de cuentas" (Fig. 3.82).

El segundo nivel de organización de orden superior lo constituye la "fibra de 30 nm", compuesta por grupos de nucleosomas empaquetados uno sobre otros adoptando disposiciones regulares gracias a la acción de la histona H1. Al conjunto de seis nucleosomas se le llama solenoide o fibra de 30 nm (Fig. 3.83).

Posteriormente continúa el incremento del empaquetamiento del ADN hasta constituir los cromosomas que se observan perfectamente formados en la metafase de la división celular; este es el máximo nivel de condensación del ADN (Fig. 3.84).

De este modo queda claro que solo durante la etapa de la división celular del ciclo celular el ADN se presenta condensado formando los cromosomas. En el resto del ciclo celular (Interfase) el ADN se presenta formando la cromatina, la cual está dispersa.

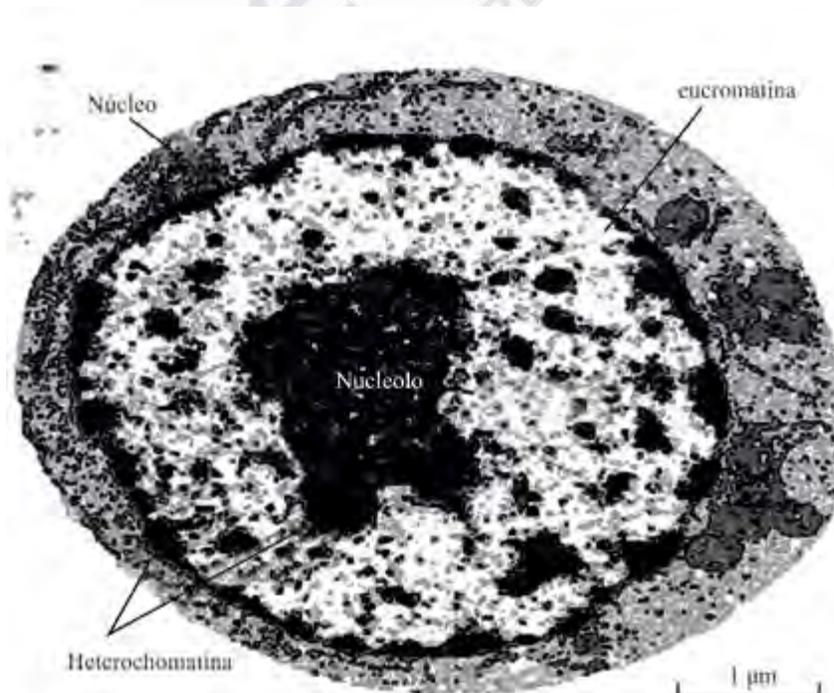


Fig. 3.81. Núcleo en interfase. Vista al microscopio electrónico.

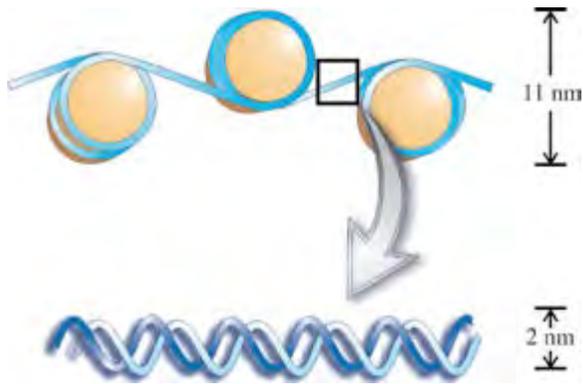


Fig. 3.82. Nucleosomas; primer nivel de organización de la cromatina.

Envoltura nuclear

La envoltura nuclear no es visible al microscopio óptico, solo se observa el límite entre el núcleo y el citoplasma. Está formada por una doble membrana que rodea al núcleo y que posee numerosos poros que permiten el paso de ARN y proteínas entre el núcleo y el citoplasma.

La envoltura nuclear crea y mantiene una estructura tridimensional y consiste en dos membranas (interna y externa) que periódicamente se unen definiendo poros que contienen proteínas que conforman el complejo de poro nuclear; estos poros regulan selectivamente la entrada y salida del núcleo de determinadas moléculas. Entre ambas membranas existe un espacio de 20 a 30 nm llamado cisterna peri nuclear. La membrana exterior se continúa con el retículo endoplásmico rugoso, y posee ribosomas adheridos a ella. La membrana interna es lisa.

El transporte de proteínas y ARN entre el núcleo y el citoplasma tiene lugar por intermedio de los complejos de poro. Cada complejo está formado por un conjunto de estructuras proteicas y restringe la libre difusión de partículas y proteínas de diámetro superior a 25 nm. Sin embargo complejos de hasta 25 nm son transportados eficientemente, siempre que lleven adionados una señal de exportación o importación nuclear (Figs. 3.85 y 3.86).

Nucléolo

El nucléolo es una estructura del núcleo de las células eucariotas donde tiene lugar la síntesis y procesamiento del ARNr, así como su ensamblaje con proteínas ribosomales formando las subunidades de los ribosomas. Por

tal razón, las células que sintetizan proteínas poseen un nucléolo grande, prominente, o varios nucléolos.

En cortes teñidos, los nucléolos aparecen como formaciones intranucleares redondeadas, generalmente basófilas, si se colorea con colorantes básicos, o metacromáticos si se colorea con teonina. A pesar que esta estructura presenta ADN asociado al mismo es, en general, Fielgen negativo al microscopio óptico, pues la proporción de ADN es escasa.

En la especie humana los genes que codifican los ARNr se localizan en cinco cromosomas y por eso pueden presentar varios nucléolos, aunque la mayoría poseen uno o dos. De este modo el nucléolo se organiza a partir de los "organizadores nucleolares", regiones que se localizan en las constricciones secundarias de los cromosomas 13, 14, 15, 21, y 22. A menudo se observa una porción de heterocromatina que acompaña al nucléolo, que se denomina cromatina asociada al nucléolo.

El aspecto al ME del nucléolo es variable, pero en las células metabólicamente activas los elementos principales están constituidos por un componente granular, centro fibrilares y un componente fibrilar denso. Estos elementos están incluidos en un reticulado estructural de filamentos proteicos denominados matriz nucleolar.

En resumen, las partes del nucléolo son:

1. El componente granular.
2. Los centros fibrilares.
3. El componente fibrilar denso.
4. La matriz nucleolar.

El componente granular representa la mayor parte de las ribonucleoproteínas y está formada por gránulos electrodensos. Con un diámetro de alrededor de 15 nm (es decir, más pequeños que los ribosomas). Los centros fibrilares se distinguen en la masa granular como una o varias zonas redondeadas, poco electrodensas y con una estructura fibrilar. El componente fibrilar denso rodea a los centros fibrilares como una capa electrodensa de material fibroso. Todo este material fibroso representa al ADN asociado al nucléolo y a las primeras etapas de síntesis del ARNr, mientras que el material granular representa las subunidades ribosomales recién sintetizadas.

Estas subunidades ribosomales salen por los poros nucleares al citoplasma y pueden unirse al retículo endoplásmico. Las subunidades proveen una unión y un sitio "lector de código" para el ARNm. Si las subunidades se unen al retículo endoplásmico rugoso se forma un poro a través del cual las proteínas recién sintetizadas van a la luz del retículo endoplásmico.

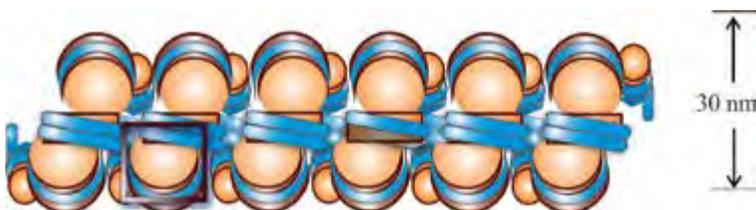


Fig. 3.83. Fibras de 30 nm; segundo nivel de organización de la cromatina.

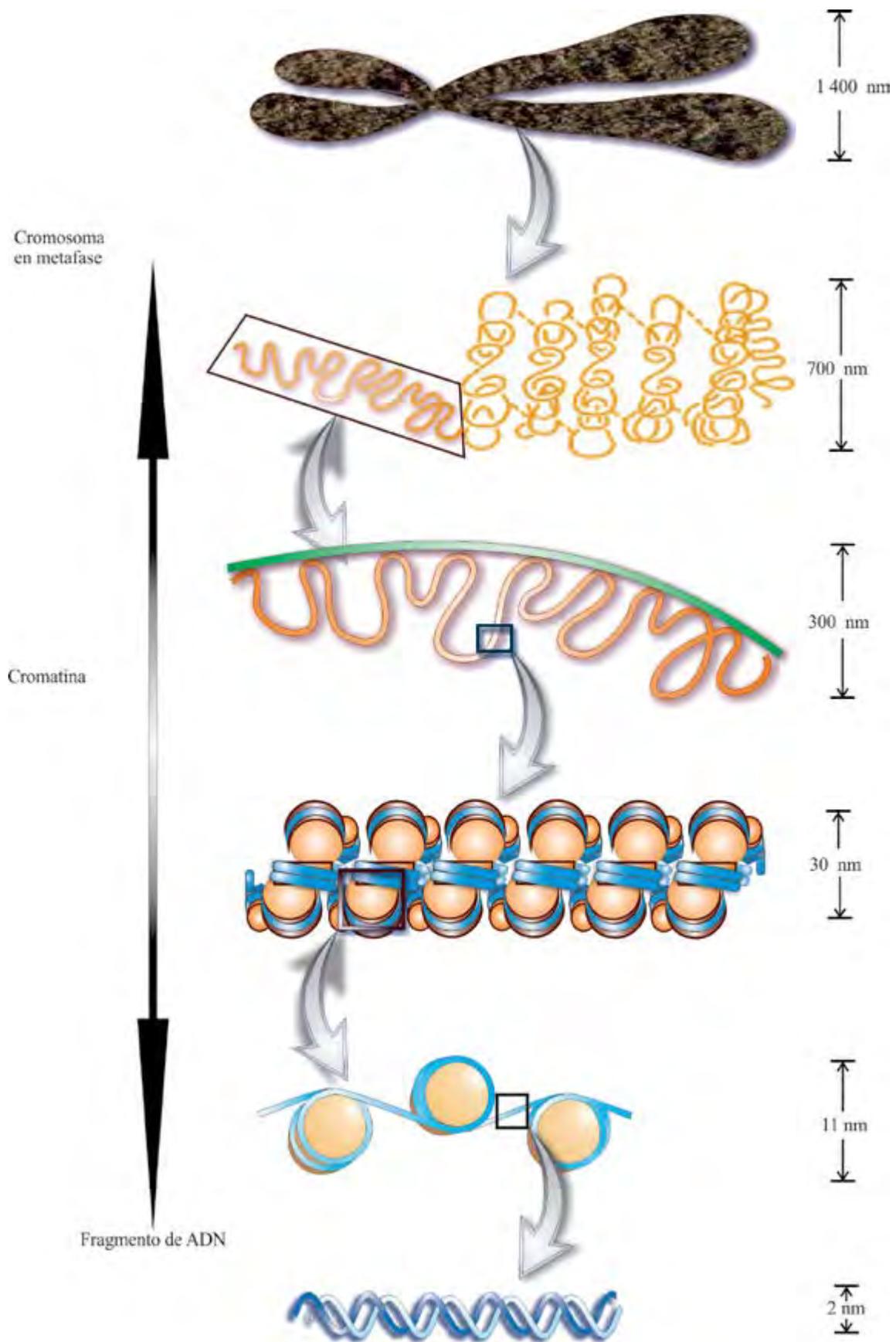


Fig. 3.84. Empaquetamiento de la cromatina hasta formar los cromosomas.

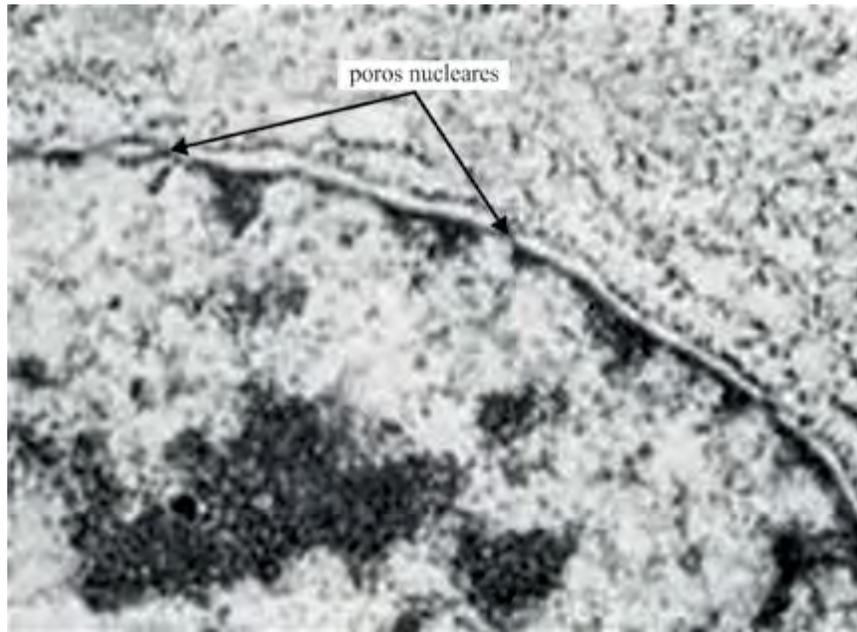


Fig. 3.85. Fotomicrografía electrónica que muestra los poros nucleares.

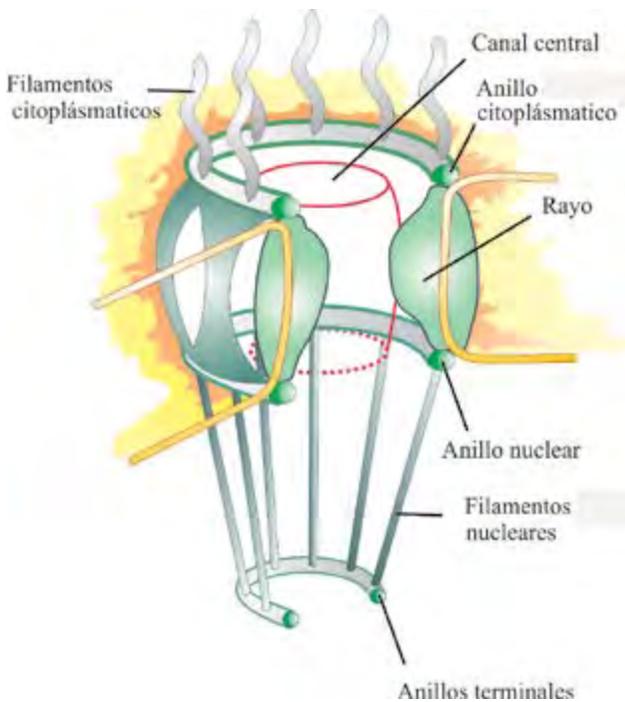


Fig. 3.86. Estructura tridimensional del complejo de poro nuclear.

Los nucléolos aumentan en número y se agrandan cuando la célula es estimulada o está sintetizando proteínas activamente. Los nucléolos desaparecen durante la división celular y luego se vuelven a formar en los centros organizadores nucleolares del cromosoma cuando esta finaliza.

Matriz nuclear y nucleoplasma

La matriz nuclear o cariesqueleto presenta tres componentes: la lámina nuclear, la matriz nucleolar y la matriz fibrogranulosa; de estos el mejor estudiado y conocido es la lámina nuclear. Se plantea que la matriz nuclear está asociada a otros componentes.

La lámina nuclear está formada por los filamentos intermedios de láminas A, B y C; forma una malla bi-dimensional que se asocia a la superficie interna de la envoltura nuclear, excepto a nivel de los poros nucleares permitiendo el paso de sustancias a través de ellos. La heterocromatina se asocia íntimamente a la superficie interna de esta estructura.

Flujo de la información genética

A propuesta de Crick en 1970, se acuñó como el Dogma Central de la Biología la forma en que fluía la información genética: la Replicación del ADN ocurría necesariamente tomando una molécula de ADN como molde o patrón. La transcripción o síntesis de ARN requería de ADN que dirigiera su síntesis. Mientras que en la traducción o síntesis de proteínas se traslada el lenguaje del ARNm al lenguaje de secuencias polipeptídicas.

Hoy se sabe que puede producirse síntesis de ADN a partir de ARN por medio de la transcripción inversa. Esto demostró que los dogmas en ciencias son inexistentes y efímeros (Fig. 3.87).

La síntesis de los componentes celulares a lo largo del ciclo celular puede realizarse de forma continua o discreta. En este tema se estudiarán los principales eventos que tienen lugar durante el ciclo celular de las células eucariontes, en especial de las humanas.

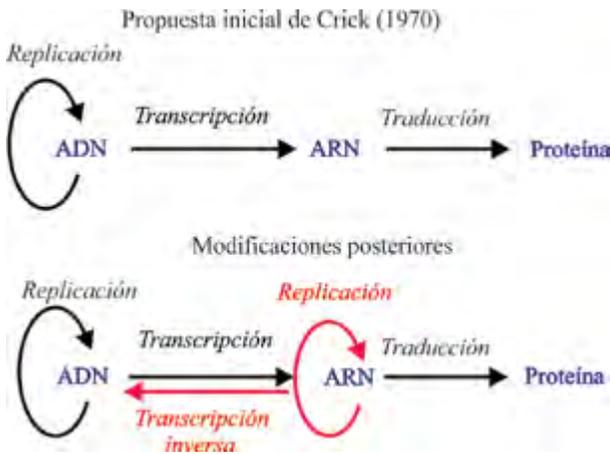


Fig. 3.87. Propuesta de Crick sobre el dogma central de la biología y la modificación de este dogma según los conocimientos actuales.

Etapa G1 del ciclo celular

La etapa G1 del ciclo celular se inicia inmediatamente después de la etapa M y es previa a la etapa S. Presenta una alta síntesis de ARN y proteínas, procesos conocidos como la transcripción y la traducción respectivamente. La transcripción tiene una localización nuclear, mientras que la traducción ocurre en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER) o en los ribosomas libres del citoplasma celular.

Esta etapa se caracteriza por un elevado consumo de nutrientes que sostengan los altos requerimientos de energía de los procesos de transcripción y traducción. Tarda de 6 a 12 horas y tiene un punto de control que determina si la célula continúa o no a la etapa posterior S. En esta etapa, como en las siguientes, un grupo de proteínas denominadas Ciclinas estimulan la actividad de Quinasas dependientes de ciclinas (CDK), y se requiere de la acción de factores de crecimiento que estimulen su progresión.

Eventos nucleares durante la etapa G1: transcripción genética

La transcripción es el proceso de síntesis de ARN a partir del ADN. Mediante la transcripción se sintetizan por diferentes enzimas ARN polimerasas los ARNr, ARNm y ARNt. Este proceso ocurre en el núcleo de la célula eucariótica y no solo durante la etapa G1, sino que se produce de manera ininterrumpida durante el ciclo de vida de la célula, con excepción de la etapa M.

Mediante la transcripción queda expresada totalmente la información genética en el caso de la síntesis de ARNr y ARNt. En cuanto al ARNm, la expresión de la información genética se completa con la traducción o síntesis de proteínas.

Características generales de la transcripción

Entre las características del proceso de transcripción se destacan las siguientes:

- Se realiza por complementariedad de bases: la secuencia de bases del ARN que se sintetiza es com-

plementaria a una de las hebras de ADN, que sirve como molde.

- Es un proceso gradual y repetitivo: los ribonucleótidos son añadidos uno a uno por el mismo mecanismo.
- La síntesis es unidireccional: la síntesis de la cadena de ARN se realiza en la dirección 5´-3´.
- Es antiparalelo: la síntesis de la cadena de ARN se realiza en la dirección 5´-3´, mientras la enzima que polimeriza lee el molde de ADN en dirección 3´-5´.
- Está acoplado a la hidrólisis del pirofosfato: en la formación del enlace polimerizante se libera pirofosfato, el cual es rápidamente hidrolizado por pirofosfatasa haciendo irreversible la reacción.

Requerimientos de la transcripción

Cada uno de los diferentes ARN que se forman durante la transcripción requiere:

- Un gen que codifique al ARN, así como otras secuencias (señales) que regulan su expresión.
- Los ribonucleótidos que sirven de sustrato.
- Una enzima ARN polimerasa encargada de la unión de los ribonucleótidos mediante enlaces polimerizantes 3´-5´ fosfodiéster.
- Factores de transcripción (proteínas que facilitan el ensamblaje del complejo de transcripción y/o que facilitan la acción de la ARN polimerasa), así como de otras enzimas.
- Enzimas especiales que se encargan de la maduración o procesamiento de los ARN para que posean toda su funcionalidad.

Concepto de gen y de genoma

Un gen es la unidad básica de la herencia de los seres vivos. Desde el punto de vista molecular, un gen es una secuencia lineal de nucleótidos en la molécula de ADN, que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica. Por ejemplo: Proteínas, ARNr, ARNt y ARN pequeños nucleares y citoplasmáticos. El gen es considerado como la unidad de almacenamiento de información y unidad de herencia, al transmitir esa información a la descendencia. Los genes se disponen, pues, a lo largo de cada uno de los cromosomas. Cada gen ocupa en el cromosoma una posición determinada llamada locus.

El conjunto de genes contenidos en una célula se denomina genoma. Por lo general, al hablar de genoma en los seres eucarióticos nos referimos solo al ADN contenido en el núcleo, organizado en cromosomas, pero no se debe olvidar que también la mitocondria contiene genes (por lo que se habla de genoma mitocondrial).

En el caso de los seres humanos, el genoma nuclear tiene $7,1 \times 10^9$ pares de bases (pb), lo que incluye 2 copias muy similares del genoma haploide de $3,5 \times 10^9$ pb. Se debe recordar que el término diploide indica que un organismo tiene dos copias del genoma en sus células, debido a la presencia de pares de cromosomas homólogos.

- La célula humana contiene 50 000 genes aproximadamente.
- Solo alrededor de 1 % del genoma codifica para la síntesis de proteínas.

- La mayor parte del ADN está implicada en los mecanismos de regulación de la expresión genética o en otras funciones aún desconocidas.
- La secuencia del genoma humano es casi 99,9 %, exactamente la misma en todas las personas.
- El cromosoma 1 (el cromosoma humano más grande) tiene la mayor cantidad de genes (2 968), y el cromosoma Y la menor (231).
- Se han identificado alrededor de tres millones de localizaciones en el genoma donde existen diferencias de una base entre distintos humanos. Esta información promete revolucionar el proceso de hallazgo de secuencias de ADN relacionadas con enfermedades del tipo: cardiopatías, diabetes, artritis y cánceres.

Estructura fina de los genes de eucariontes

Para poder comprender la transcripción del ADN es necesario conocer la estructura fina del gen. Los genes presentan una zona estructural, que contiene la información para la síntesis de una molécula, y una zona reguladora, que controla cuantitativamente y temporalmente la expresión de la zona estructural.

La zona estructural de los genes contiene secuencias nucleotídicas codificantes que reciben el nombre de exones y secuencias intercaladas entre los exones que

se denominan intrones, y que no codifican información alguna expresable (Fig. 3.88). Más adelante, en este propio tema del flujo de la información genética, se verá cómo en determinados procesos de expresión de la información genética los segmentos correspondientes a los intrones son eliminados.

Por su parte, la zona reguladora de los genes presenta una secuencia denominada Promotor, que constituye el elemento central en la regulación de la expresión de la zona estructural del gen. Por lo general se localiza fuera de la zona del gen que se transcribe. Contiene al sitio de iniciación de la transcripción (SIT), que corresponde a la designación +1 por estar relacionado con el primer nucleótido que será incorporado en la transcripción. Dentro de la secuencia del promotor se encuentran otras secuencias muy relevantes, casi siempre conocidas por cuatro o dos letras, correspondientes a las iniciales de las bases nitrogenadas, que se conocen como cajas: la caja TATA, la caja CAAT, la caja GC. A estas secuencias de las diferentes cajas se unen proteínas conocidas como factores de transcripción, cuya función es facilitar la actividad de las ARN polimerasas.

Existen, además, otras secuencias que también controlan la expresión de los genes como son:

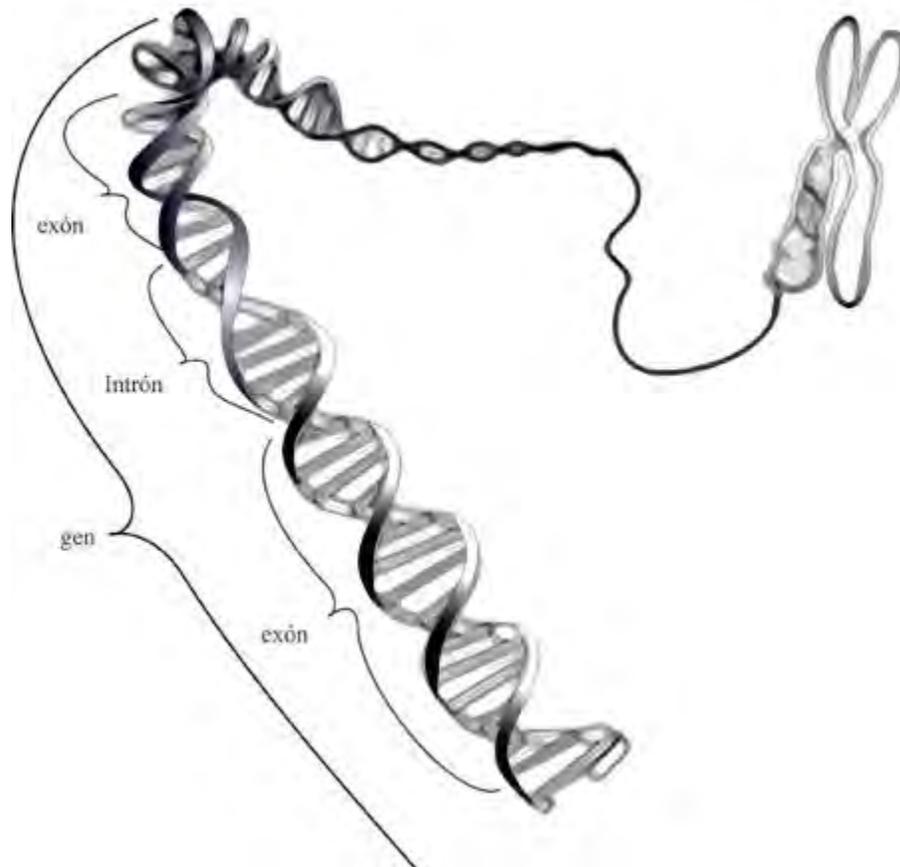


Fig. 3.88. Sector de ADN correspondiente a un gen, donde se alternan exones e intrones.

- Elementos de respuesta: secuencias o módulos de ADN muy pequeñas, incluidas dentro de los promotores, que son reconocidos por factores de transcripción que al unirse a ellos provocan el aumento o la disminución de la transcripción de genes como respuesta ante un estímulo determinado.
- Potenciador: secuencia de ADN que incrementa la velocidad de iniciación de la transcripción. Este tipo de secuencia desoxiribonucleotídica puede encontrarse por delante o por detrás del SIT, ubicada cerca de este o inclusive muy alejado de este sitio. Cuando se le unen factores de transcripción, que actuarán como activadores, facilitan la acción de la ARN polimerasa.
- Silenciadores: muy semejantes a los potenciadores pero provocan la reducción o disminución de la expresión genética.

Es importante conocer también otros términos que serán empleados en lo adelante:

- *Upstream* o por delante del SIT: corresponde a la secuencia desoxiribonucleotídica localizada hacia el extremo 5' que se encuentra por delante del SIT y que se numera de forma negativa, por ejemplo: la región -36, la región -105, etcétera.
- *Downstream* o por detrás del SIT: corresponde a la secuencia desoxiribonucleotídica localizada hacia el extremo 3' que se encuentra por detrás del SIT y que se numera de forma positiva, por ejemplo: la región +6.

Etapas y eventos fundamentales de la transcripción

La transcripción puede ser dividida para su estudio en 5 etapas:

1. Preiniciación: ensamblaje del sistema sintetizador.
2. Iniciación: colocación del primer o los primeros precursores.
3. Elongación: crecimiento de la cadena.
4. Terminación: fin del proceso.
5. Postterminación o modificaciones postranscripcionales que experimenta la molécula hasta ser totalmente funcional.

Preiniciación de la transcripción

Es la etapa en la que se produce el reconocimiento del promotor, por proteínas no enzimáticas o factores de transcripción. Estos factores al unirse al promotor permiten la unión de la ARN polimerasa, su ubicación en el sitio de iniciación del proceso y la separación de las bandas del ADN.

En la transcripción de eucariontes se reconocen tres clases de genes a transcribir: clase I, clase II y clase

III. Esta denominación está en estrecha relación con las tres clases de enzimas ARN polimerasas que presentan los eucariontes: la ARN polimerasa I (ARNPI), la ARN polimerasa II (ARNPII) y la ARN polimerasa III (ARNPIII) (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Tipos diferentes de ARN polimerasas en el núcleo de las células eucarióticas

ARN polimerasa	Localización nuclear	Tipo de ARN transcrito
I	Nucléolo	ARNr (excepto el RNAr 5S)
II	Nucleoplasma	RNAhn (pre-ARNm)
III	Nucleoplasma	ARNt y el ARNr 5S

Cada gen de eucarionte requiere de su propia maquinaria de transcripción, sin embargo, es posible simplificar y generalizar este proceso. Los promotores de las tres clases de genes son diferentes. Cada uno presenta una combinación de sitios a los cuales se unen factores proteicos específicos que colaboran en el reconocimiento molecular de la ARN polimerasa al lugar correcto para iniciar la transcripción.

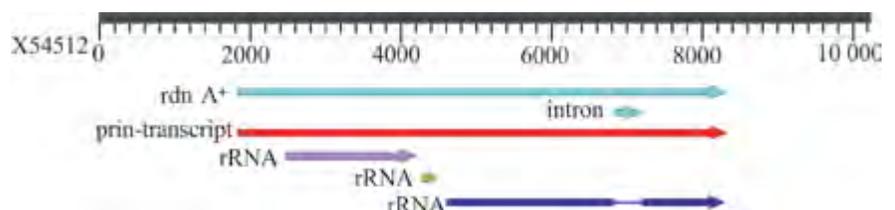
Unidades transcripcionales o genes clase I

Son transcritos por la ARN polimerasa I en el nucléolo y permiten la transcripción de los ARNr 18S, 5.8S, y 28S, menos el ARNr 5S. Cada unidad de transcripción consiste en tres genes de ARNr 18S, 5.8S, y 28S, y cada unidad está separada por un espaciador que no se transcribe. Los nucléolos de eucariontes tienen muchos cientos de copias de estas unidades de transcripción ordenadas en tandem (Fig. 3.89).

La ARN polimerasa I es un complejo de 13 subunidades. Su promotor presenta dos regiones importantes: el CORE (corazón del promotor) y el ECU (elemento de control anterior). La primera se extiende desde el nucleótido -31 hasta el +6 y el segundo desde el -187 hasta el -107. Ambas regiones son requeridas para una transcripción eficiente (Fig. 3.90).

Ambas regiones están estrechamente relacionadas y son inusualmente ricas en GC. En general, las secuencias alrededor del punto de inicio de la transcripción (+1) tienden a ser ricas en AT, lo que facilita la separación de la doble hélice (recordar que entre los pares GC existen 3 puentes de hidrógeno y entre los pares AT solo 2, por lo que estos últimos son más fáciles de separar).

Fig. 3.89. Representación gráfica del ADN que codifica para tres ARN de un eucarionte. Aparece el ARN en forma continua en rojo, y más abajo los ARNr 18S, morado, ARNr 5.8 S y ARNr 28S. En este último aparece un intrón.



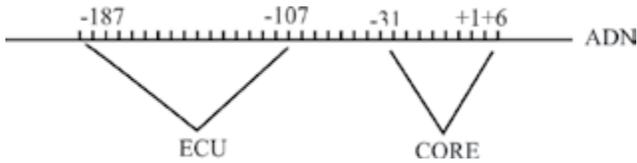


Fig. 3.90. Promotor de la ARN polimerasa I.

Ensamblaje del complejo de transcripción

Existen dos factores de transcripción que se requieren para colaborar con la ARN polimerasa I en la unión al promotor: el UBF1 y el SL1. El UBF1 (factor de ensamblaje) es un polipéptido que se une tanto al ECU como al CORE, reconociendo las secuencias ricas en GC dentro de estas dos regiones del promotor. SL1 es un tetrámero de proteínas, una de las cuales es la proteína de unión a la caja TATA (TBP). La TBP es necesaria para el ensamblaje del complejo transcripcional en las tres clases de unidades de transcripción de eucariontes. SL1 es un factor de posicionamiento que facilita la unión de la ARN polimerasa al promotor en el lugar correcto para iniciar la transcripción. Una vez unidos al promotor UBF1 y SL1 formando el complejo de reconocimiento, la ARN polimerasa I se une al CORE para iniciar la transcripción (Fig. 3.91).

Unidades transcripcionales o genes clase II

Contienen la información para la síntesis de ARNhn (pre-ARNm) de donde deriva el ARNm. Todos los genes que se transcriben y expresan como ARNm son transcritos por la ARN polimerasa II.

La ARN polimerasa II (de levadura) es un oligómero de 12 subunidades. La subunidad mayor es la que presenta la actividad catalítica. No puede iniciar la transcripción por sí misma a nivel del promotor. Los promotores de ARN polimerasa II tienen estructuras diferentes que requieren de la combinación de factores particulares necesarios para formar un complejo de transcripción funcional en cada promotor. No obstante, estas estructuras diferentes pueden verse como una combinación de un número relativamente limitado de elementos de secuencias específicas. Algunos de los elementos comunes que han sido descritos en los promotores eucarióticos clase II son los siguientes:

- La caja TATA —localizada, aproximadamente, 25 pares de bases (bp) *upstream* del SIT— está presente en muchos promotores. Parece ser más importante para la selección del SIT que para definir al promotor.
- La caja GC es un elemento común de los promotores clase II de eucariontes. Su secuencia puede estar presente en una o más copias, localizadas entre la posición 40 y 100 bp *upstream* del SIT. El factor de transcripción Sp1 se une a la caja GC.
- La caja CAAT siempre se encuentra entre la posición 40 y 100 bp *upstream* del SIT. Los factores de transcripción CTF o NF1 se unen a la caja CAAT.

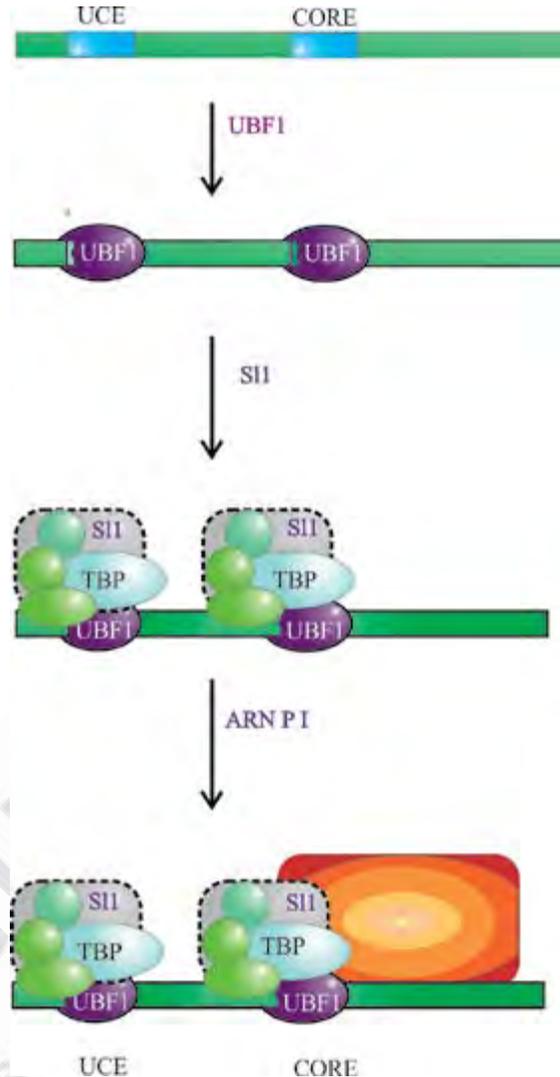


Fig. 3.91. Formación del complejo de transcripción de los genes clase I.

La figura 3.92 muestra algunos ejemplos de promotores de eucariontes y la combinación de elementos de secuencias que ellos contienen.

Además de los elementos anteriores, los potenciadores pueden ser requeridos para la expresión total. No son parte de los promotores como tales, pudiendo estar localizados hacia delante o por detrás del SIT y pueden estar bien lejos de este.

Ensamblaje del complejo de transcripción

Al menos 6 factores de transcripción han sido caracterizados: TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIIF, TFIIH. En presencia de ellos la enzima es capaz de iniciar la transcripción en los promotores correctamente. Varios de estos factores se asocian al promotor, permitiendo la unión de la ARN polimerasa II, y luego se incorporan otros. Este es el único caso en el que se incorporan al complejo factores de transcripción luego de unida la polimerasa (Fig. 3.93).

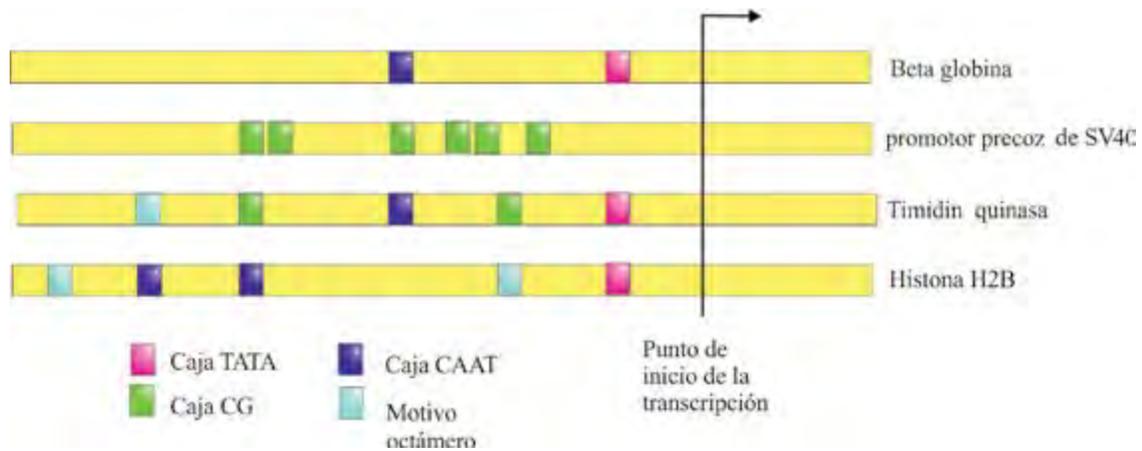


Fig. 3.92. Algunos promotores de genes clase II.

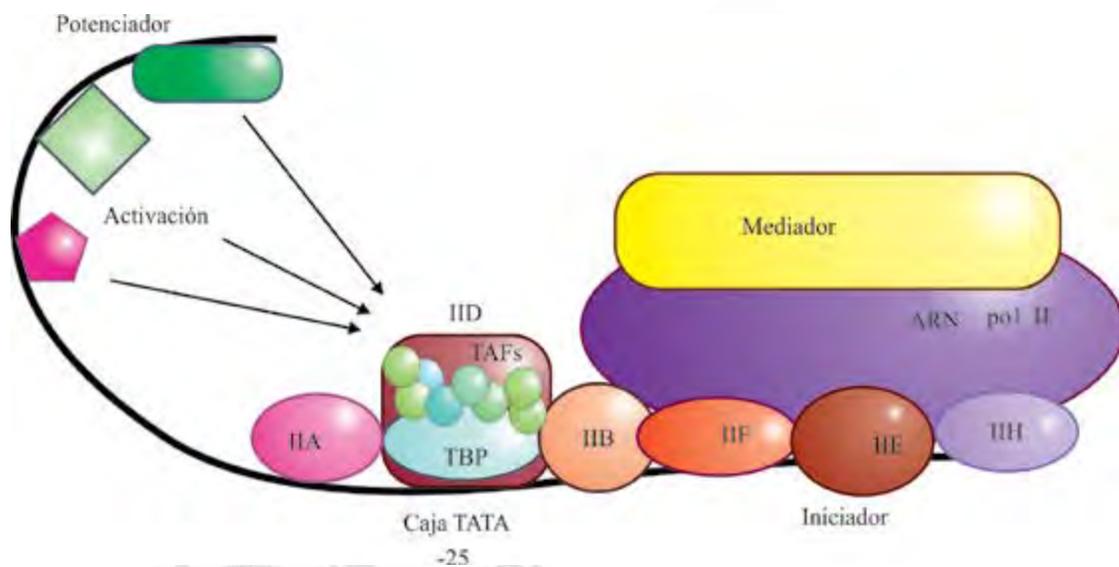


Fig. 3.93. Complejo de transcripción de genes clase II.

Unidades de transcripción o genes clase III

Contienen la información para sintetizar los ARNr y el ARNr 5S. Estos genes son transcritos por la ARN polimerasa III.

La ARN polimerasa III es la más grande de las tres ARN polimerasas, con 17 subunidades y resulta ser la más activa. Los promotores clase III son muy especiales puesto que algunos de ellos están localizados dentro de la zona que se transcribe del gen. Por ejemplo, en una especie eucarionte (*Xenopus laevis*) el gen del ARNr 5S tiene una longitud de 120 bp, y el segmento que va desde la posición +41 a la +87 es suficiente para dirigir la transcripción y por lo tanto actuar como el promotor.

Ensamblaje del complejo de transcripción

Se requiere de la participación de numerosos factores de transcripción para formar el complejo de

transcripción funcional. El del gen ARNr 5S requiere tres factores y el de los ARNr solo dos:

- TFIIIA: solo es requerido para la transcripción de los genes de ARNr 5S.
- TFIIB: tiene 3 subunidades, una de las cuales es la proteína de unión a la caja TATA (TBP).
- TFIIC: tiene 6 subunidades. Funciona como un factor de ensamblaje y se requiere para todos los tipos de promotores de clase III.

Ensamblaje del complejo de transcripción. Se produce también por pasos (Fig. 3.94):

- TFIIA se une a un sitio dentro de la región del promotor.
- TFIIC se une para formar un complejo estable y cubre todo el gen.
- TFIIB puede unirse a su sitio de unión cercano al SIT.
- Finalmente, la ARN polimerasa III es capaz de unirse y empezar la transcripción del gen.

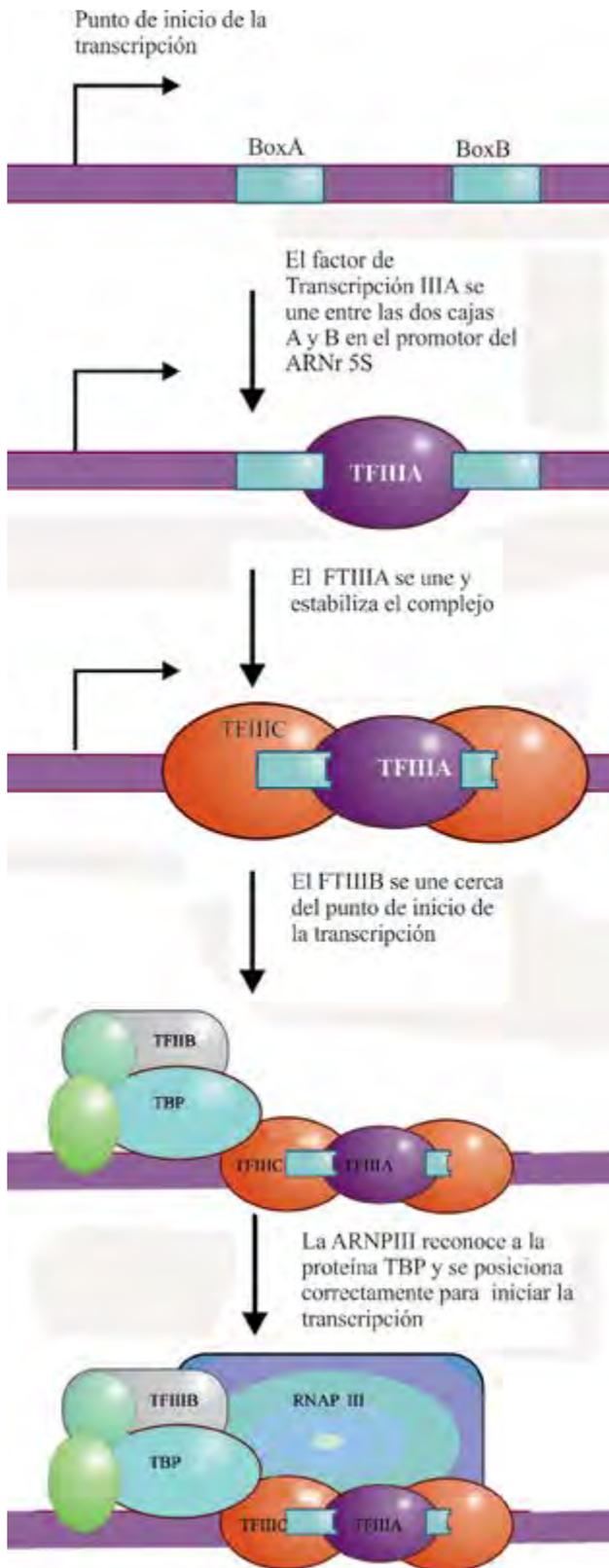


Fig. 3.94. Etapas para el ensamblaje de los factores de transcripción y la ARN polimerasa III al promotor del ARNr 5S.

De forma general, durante la preiniciación la ARN polimerasa reconoce una secuencia específica del ADN (información secuencial) permitiendo la unión ADN-ARN polimerasa hasta formar un promotor abierto. La ARN polimerasa se sitúa en la posición +1, lista a insertar el primer nucleótido en su centro activo (Fig. 3.95).

Iniciación de la transcripción

Consiste en la formación de un pequeño segmento de ARN, por la polimerización de ribonucleótidos mediante la formación de enlaces 3´-5´ fosfodiéster, catalizado por la ARN polimerasa.

Elongación de la transcripción

Durante esta etapa la ARN polimerasa continúa agregando ribonucleótidos. Esta es la etapa más repetitiva de la transcripción. (Fig. 3.96).

Terminación de la transcripción

El crecimiento de la cadena de ARN continúa hasta que la ARN polimerasa reconoce una señal en el ADN que indica la terminación del proceso y se libera la cadena recién formada o transcrito primario.

Postterminación de la transcripción

El transcrito primario requiere de una serie de procesamientos para ser totalmente funcional. Por ejemplo, la maduración de los transcritos primarios que dan lugar a los ARNm, productos de la acción de ARN polimerasa II, consiste en:

- Adición del cap en el extremo 5´: consiste en la adición de este casquete, caperuza o cap por el extremo 5´ del ARNm (Fig. 3.97).
- Eliminación de intrones (Fig. 3.98).
- Incorporación de la cola de poli A en el extremo 3´.

Hasta muy recientemente era común pensar que la transcripción en eucariontes (y particularmente la síntesis del ARNm) tenía lugar en etapas discretas: la transcripción primero, posteriormente su procesamiento o maduración, y la posterior exportación del ARNm desde el núcleo al citoplasma para la traducción. La visión contemporánea de la expresión de genes de eucariontes trae consigo la transcripción y el procesamiento simultáneo. Los recientes descubrimientos han revelado que muchos de los factores proteicos requeridos para estas etapas individuales interactúan unos con otros. Esto permite a la célula coordinar y regular el proceso completo más eficientemente (Figs. 3.99 y 3.100).

Inhibidores de la transcripción de importancia médica

Los principales inhibidores de la transcripción que se emplean en la medicina tienen relación con los procariontes. Son inhibidores de la transcripción en procariontes la rifampicina (empleada en el tratamiento de la tuberculosis), que se une a la ARN polimerasa y

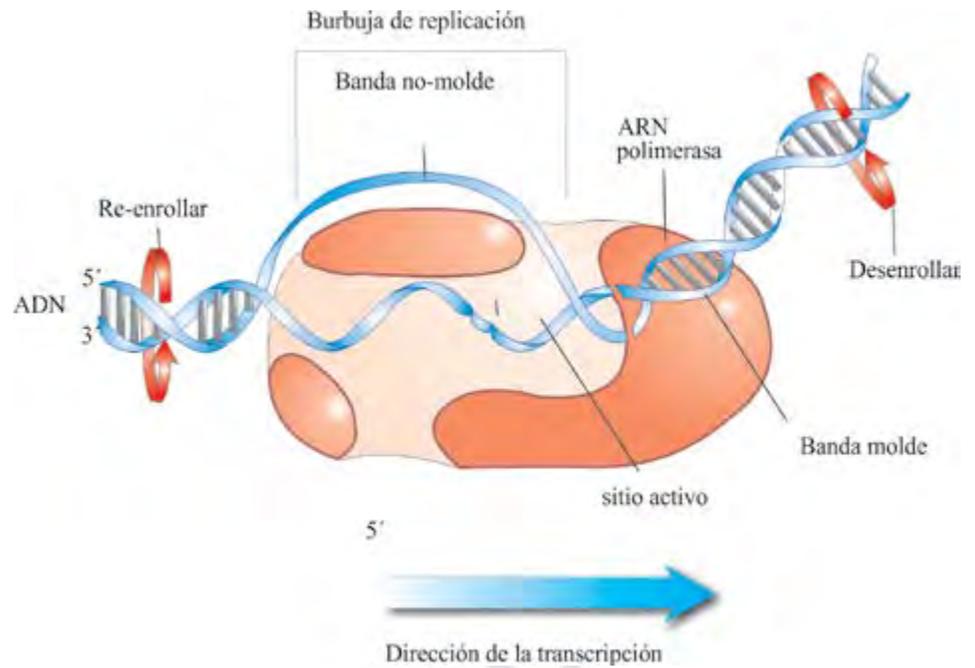


Fig. 3.95. Preiniciación de la transcripción.

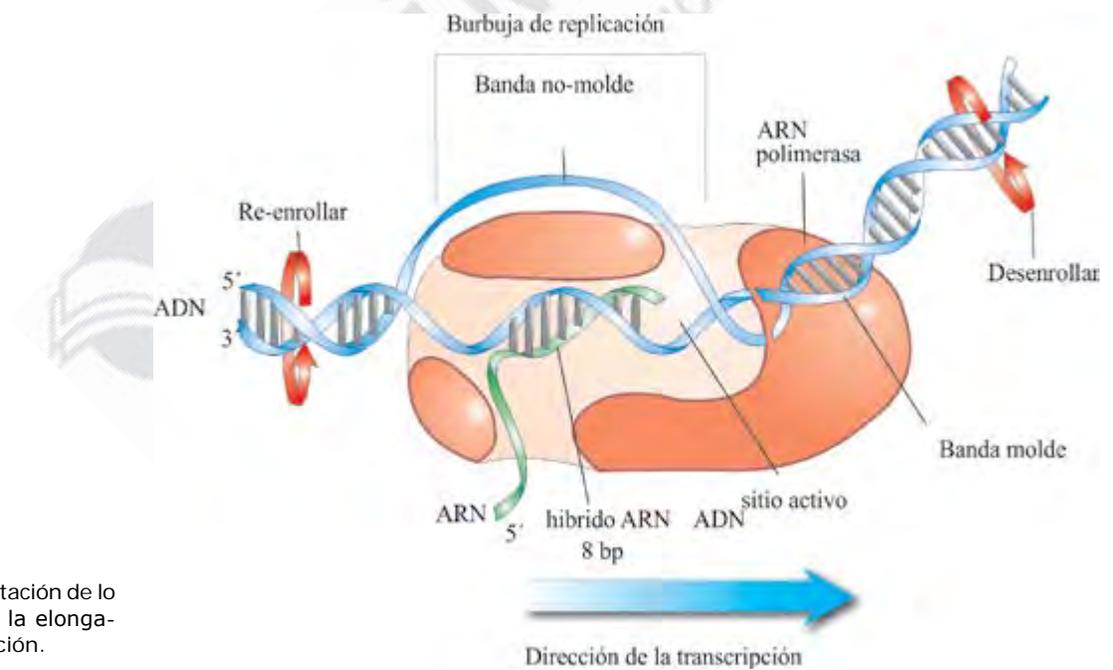


Fig. 3.96. Representación de lo que ocurre durante la elongación en la transcripción.

cambia su conformación, impidiendo la iniciación de la transcripción; no tiene efecto sobre la ARN polimerasa de eucariontes.

La Dactinomicina (Actinomicina D) fue el primer antibiótico utilizado en el tratamiento quimioterapéutico de tumores. Este se une al ADN molde e interfiere con el movimiento de la ARN polimerasa a lo largo del ADN.

Eventos citoplasmáticos durante la etapa G1: traducción genética

La traducción es el proceso mediante el cual se produce la síntesis de proteínas. Este proceso ocurre en el citoplasma de la célula y para la mayoría de las proteínas de forma continua, durante todo el ciclo celular, con excepción de la etapa M. No obstante, existen

grupos de proteínas específicas cuya síntesis ocurre solo en un período determinado del ciclo, como es el caso de las histonas, cuya síntesis se limita a la etapa S, simultánea a la duplicación del ADN.

Como ya se ha señalado en otros capítulos, las funciones de las células siempre van a estar implicadas con funciones de las proteínas. De ahí que la expresión de la información genética como proteínas garantiza que las enzimas aceleren las reacciones del metabolismo, los transportadores posibiliten el intercambio de

sustancias, los anticuerpos la defensa del organismo, las hormonas proteicas la regulación del metabolismo, los receptores el intercambio de información entre las células, entre otras.

Código genético: características generales

En el proceso de traducción se produce un cambio de lenguaje. De la secuencia de bases nitrogenadas del ARNm se pasa a la secuencia de aminoácidos de una proteína. Para lograr esto se requiere del llamado código genético, que es por tanto la relación de equivalencia entre la secuencia de bases nitrogenadas del ARNm y la secuencia de aminoácidos de las proteínas. En la década de los '60 se inició el descifrado del código genético y a finales de la misma, en 1968, Nirenberg y Khorana fueron galardonados por sus contribuciones al conocimiento del mismo con el premio Nobel.

Los ARNm presentan secuencias de las cuatro bases: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). De ese ordenamiento de bases nitrogenadas deben salir codificados los 20 aminoácidos que naturalmente existen en las proteínas. La unidad de codificación se denomina codón, que es una secuencia de trinucleótidos que codifica un aminoácido o es una señal de terminación. Si se combinan las cuatro bases y se toman de tres en tres son posibles 64 combinaciones ($4^3 = 64$ combinaciones). Luego, no hay una correspondencia entre el número de codones y el número de aminoácidos.

La mayoría de los aminoácidos son codificados por más de un codón. A esta característica del código donde la mayoría (excepto dos de los aminoácidos: metionina y triptofano) presenta más de un codón que lo codifique se denomina carácter degenerado o redundante. El empleo de ARNm artificiales de una sola base (homopolímeros) u otros con composición bien conocida de trinucleótidos permitieron dilucidar el significado de los 64 codones.

Cada base nitrogenada del ARNm forma parte de un codón, por lo que no existen codones superpuestos sino que se encuentran uno a continuación del otro. El código genético es el mismo en todas las especies, sin embargo el código mitocondrial presenta diferencias, por lo que se dice que el código genético es quasiuniversal.

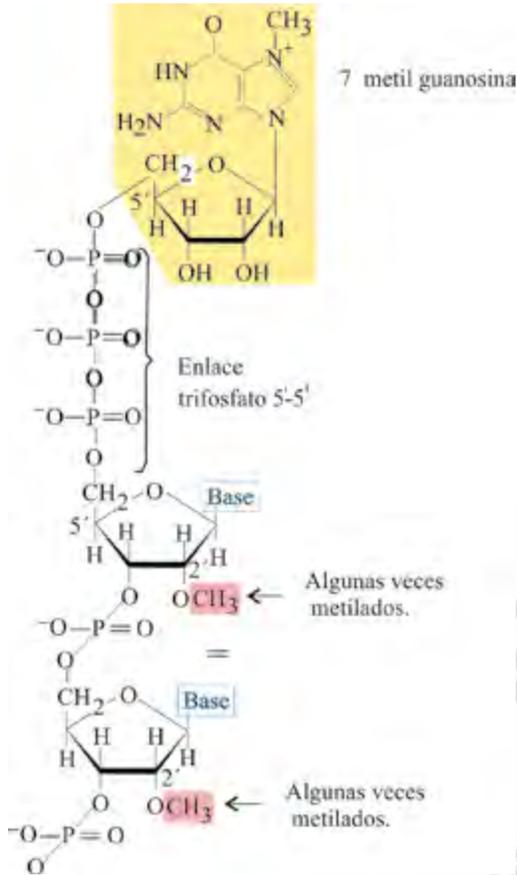


Fig. 3.97. Estructura del cap.

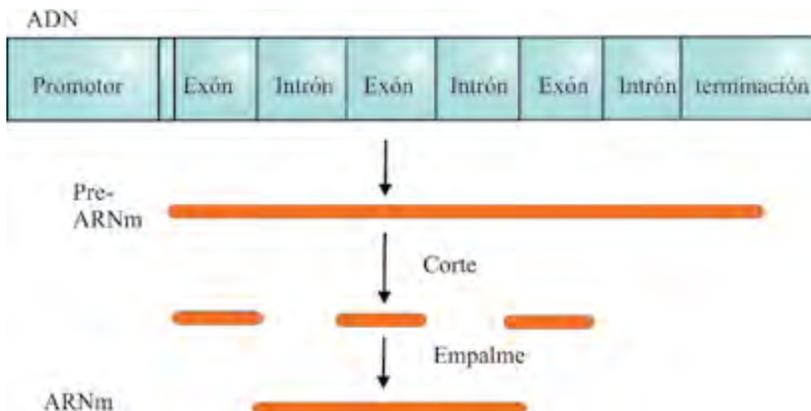


Fig. 3.98. Eliminación de intrones en el ARNm transcripto primario para formar el ARNm maduro.

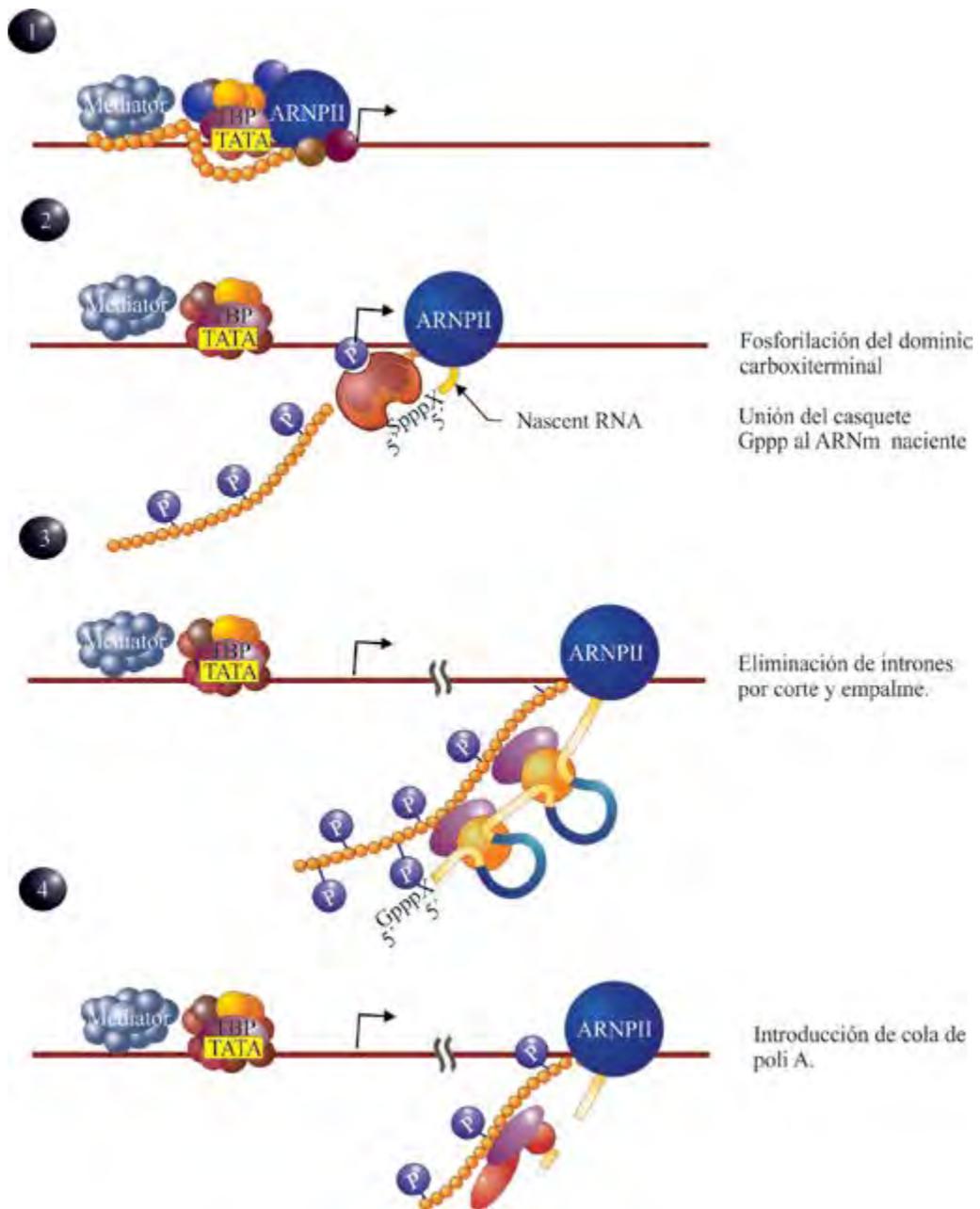


Fig. 3.99. Síntesis y maduración simultánea del ARNm.

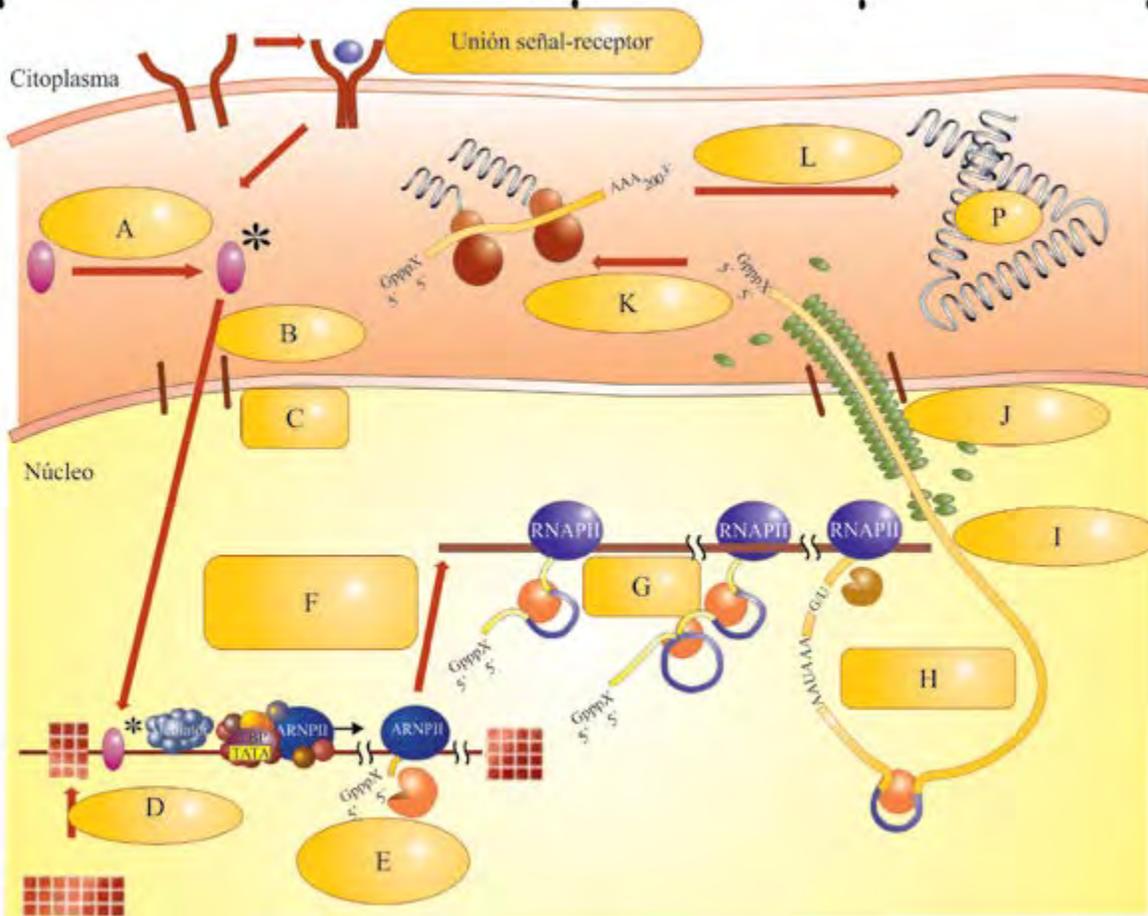


Fig. 3.100. Visión contemporánea de la expresión de genes. En el proceso de expresión de un gen cada paso está física y funcionalmente conectado al siguiente: A, factor estimulador de la transcripción; B, incorporación del factor estimulador al núcleo; C, poro nuclear; D, descondensación de la cromatina; E, unión del cap durante la transcripción; F y G, eliminación de intrones durante la transcripción; H, adición de poli A; I y J, exporte del ARNm al citoplasma; K, traducción; L, plegamiento de la proteína; P, proteína.

Existen tres codones que no codifican aminoácidos y son las llamadas señales de terminación (FIN) del mensaje contenido en el ARNm. Existen codones de iniciación, que indican el sitio de inicio del proceso de traducción, de los cuales el más común es el AUG que codifica para la metionina (Tabla 3.3).

La lectura de los codones en el ARNm se realiza desde el extremo 5' hacia el 3', por lo que la primera letra en la tabla corresponde con el extremo 5' y la última con el 3'. Por ejemplo, el codon 5' GCA 3' codifica para la alanina.

Los ARNt son los encargados de leer el código. El anticodón de estos ARNt es complementario al codón específico en el ARNm.

Localización subcelular de la traducción: los ribosomas

Los ribosomas son organelos citoplasmáticos no membranosos. Están integrados por ARNr y proteínas. Los de eucariontes tienen un coeficiente de flotación de

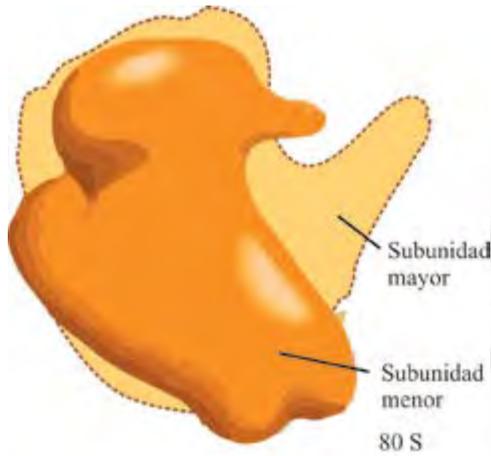
80S, con una subunidad mayor 60S y una menor 40S. La subunidad mayor presenta los ARN ribosomales: 5S, 5.8S y 28S; a estos se unen aproximadamente 50 tipos diferentes de proteínas. La subunidad menor presenta un solo ARN ribosomal: 18S, al cual se unen aproximadamente 30 tipos diferentes de proteínas (Fig. 3.101).

Los ribosomas presentan tres sitios funcionales importantes:

1. Sitio A: sitio por donde entran los ARNt con el aminoácido correspondiente (aminoacil-ARNt) al ribosoma. En este sitio funciona el aminoacil-ARNt como aceptor de la cadena polipeptídica en crecimiento durante la formación del enlace polimerizante (enlace peptídico).
2. Sitio P: este es el lugar que ocupa el peptidil-ARNt. El ARNt tan pronto ceda su porción peptidil a la formación del nuevo enlace pasará al siguiente sitio.
3. Sitio E: corresponde al sitio ocupado por el ARNt sin el aminoacil ni el peptidil antes de abandonar el ribosoma. Es el sitio de salida de los ARNt descargados (Fig. 3.102).

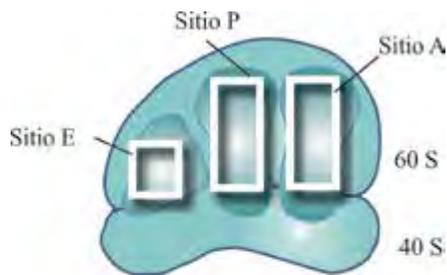
Tabla 3.3. Código genético

	U	C	A	G
U	UUU Fen	UCU Ser	UAU Tir	UGU Cis
	UUC Fen	UCC Ser	UAC Tir	UGC Cis
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Fin	UGA Fin
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Fin	UGG Tri
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg
A	AUU Ile	ACU Tre	AAU Asn	AGU Ser
	AUC Ile	ACC Tre	AAC Asn	AGC Ser
	AUA Ile	ACA Tre	AAA Lis	AGA Arg
	AUG Met	ACG Tre	AAG Lis	AGG Arg
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gli
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gli
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gli
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gli



Ribosoma de eucariotes.

Fig. 3.101. Subunidades del ribosoma.



Sitios y subunidades del ribosoma de eucariotes.

Fig. 3.102. Sitios funcionales y subunidades del ribosoma.

Características generales de la traducción

Entre las características del proceso de traducción se destacan las siguientes:

- Es un proceso gradual y repetitivo: los aminoácidos son añadidos uno a uno por el mismo mecanismo.
- La síntesis es unidireccional: la síntesis de la cadena polipeptídica se realiza en la dirección N-terminal a C-terminal.
- Es colineal a la lectura del ARNm: la síntesis de la cadena polipeptídica se realiza en la dirección N-terminal a C-terminal, mientras la lectura del ARNm es en dirección 5´-3´.
- Está acoplado a la hidrólisis del GTP y del ATP, la mayor parte de la energía requerida para el proceso se obtiene de la hidrólisis de este nucleótido.

Requerimientos de la traducción

Entre los requerimientos más importantes para la síntesis de una proteína se encuentran:

- ARNm que contiene la información de la proteína que se va a sintetizar.
- Aminoácidos.
- ARNt que transfieran los aminoácidos al ribosoma.
- Proteínas enzimáticas y no enzimáticas (factores de traducción).
- Ribonucleósidos trifosfatados como fuente de energía.

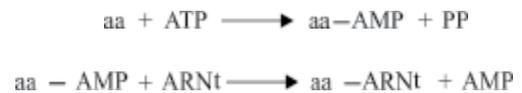
Etapas y eventos fundamentales

La traducción, al igual que la transcripción, puede ser dividida para su estudio en 5 etapas:

1. Preiniciación: activación de los aminoácidos.
2. Iniciación: formación del complejo de iniciación.
3. Elongación: crecimiento de la cadena.
4. Terminación: fin del proceso.
5. Postterminación o modificaciones post-traduccionales: modificaciones que experimenta la molécula hasta ser totalmente funcional.

Preiniciación de la traducción: activación de los aminoácidos

Esta etapa ocurre en el citoplasma y consiste en la unión de cada aminoácido a su ARNt específico. Las enzimas que catalizan estas reacciones de activación se denominan aminoacil-ARNt sintetasas. Así por ejemplo, la glutamil-ARNt sintetasa une al ácido glutámico con su ARNt (específico para este aminoácido). La reacción transcurre en dos etapas, en la que se produce la ruptura de dos enlaces ricos en energía del ATP:



Esta reacción ocurre con la ribosa del nucleótido de adenina presente en el extremo 3´ del ARNt (en la secuencia CCA del brazo aminoacídico aceptor). Es un enlace éster que conserva energía, que posteriormente será necesaria para la formación de los enlaces peptídicos durante la traducción en el ribosoma.

Cada uno de los 20 aminoácidos es reconocido por una aminoacil ARNt sintetasa específica. Estas enzimas pueden presentar de una a cuatro subunidades proteicas. Sus actividades son críticas para la exactitud posterior de la traducción pues en el ribosoma ocurre un reconocimiento molecular entre las secuencias del codón y el anticodón. La frecuencia de errores en la reacción de activación es de 1 en 10 000.

Iniciación de la traducción

Para muchos autores esta es la verdadera primera etapa de la traducción, en la que ocurre la identificación del codón de iniciación [AUG] por el ribosoma con la ayuda de múltiples factores de iniciación (eIF) (nuevamente se observa como estos procesos relacionados con la información genética son asistidos por una gran variedad de factores proteicos que colaboran, en este caso con la iniciación). La precisión de este reconocimiento molecular es la clave de una traducción correcta. El codón AUG tiene una doble función: como iniciador, al constituir la señal para el primer aminoacil-ARNt, que es el metionil-ARNt iniciador (Met-ARNt^{Met}), y como codón para la incorporación de la metionina en el interior de la cadena polipeptídica que crecerá guiada por el ARNm y que corresponde con la etapa de elongación (Met-tARNe^{Met}).

La etapa de iniciación ha sido dividida en varias etapas, las que culminan en un ribosoma listo a incorporar al siguiente aminoácido en el sitio A para dar lugar a la siguiente etapa (Fig. 3.103):

1. Disociación del ribosoma en sus dos subunidades 40S y 60S: esto es asistido por varios factores de iniciación. La unión del eIF-3 a la subunidad menor y del eIF-6 a la subunidad mayor impide su reasociación.
2. Formación de un complejo ternario eIF-2-GTP-Met-ARNt^{Met}: el eIF-2 es una proteína que une GTP y reconoce al ARNt iniciador (Met-ARNt^{Met}).
3. Unión del complejo ternario a la subunidad menor del ribosoma (40S).
4. Reconocimiento del casquete (cap) del extremo 5' del ARNm por el factor de iniciación eIF-4F e incorporación a la subunidad menor.
5. La subunidad menor unida al ARNm se mueve a lo largo del extremo 5' no traducible hasta localizar el codón de iniciación AUG. Este proceso es denominado scanning y requiere energía (ATP) y factores de iniciación adicionales.
6. En el momento que la subunidad menor 40S activada alcanza la posición del codón AUG, la subunidad mayor 60S se une a la menor. Otro factor de iniciación (eIF-5) hidroliza el GTP que estaba unido al factor eIF-2, lo que conlleva a la liberación de los restantes factores que estaban asociados a este complejo de iniciación. El ARNt iniciador de la metionina queda posicionado en el sitio P.

Elongación de la traducción

Esta etapa es donde ocurre la formación del enlace polimerizante durante la síntesis de la proteína. La forma en que quedarán colocados los diferentes aminoácidos será determinada por la secuencia de codones del ARNm. Como se ha señalado en otras etapas, la participación de proteínas adicionales no ribosómicas es fundamental,

que en esta etapa se denominan factores de elongación (eEF). Las diferentes fases de esta etapa pueden describirse como se detalla a continuación:

1. Los aminoácidos activados (aminoacil-ARNt, aa-ARNt) se unen a un factor de elongación (eEF-1) en presencia de GTP. La entrada de cada aa-ARNt al sitio A del ribosoma siempre será con el gasto de energía del GTP. Observe la similitud con el complejo ternario de la iniciación.
2. Este complejo ternario entra al sitio A regido por la complementariedad codón-anticodón, lo cual requiere de una prueba de lectura correcta del codón. Una entrada no correcta es expulsada del sitio para re-entrar al aa-ARNt correcto.
3. De inmediato, cuando están los ARNt correctamente situados, ocurre la reacción de formación del enlace peptídico. La actividad de peptidil transferasa está presente en el ribosoma. La cadena polipeptídica queda sobre el último ARNt que entró al ribosoma y que se encuentra en este instante en el sitio A. El ARNt descargado del aminoácido que se encuentra en el sitio P le corresponde abandonar el ribosoma y sale por el sitio E (exit, en inglés significa salida).
4. La siguiente fase corresponde con localizar el siguiente codón en el sitio A, para que entre el nuevo aminoacil-ARNt a dicho sitio. Esto requiere un movimiento del ribosoma que se ha dado en llamar translocación. Esta translocación ocurre simultáneamente con la salida del aminoacil ARNt descargado de su aminoácido que estaba en el sitio E. Un factor de elongación (eEF-2) y la energía del GTP son utilizados para este fin.
5. A partir de ahora se repiten los eventos hasta que al sitio A llegue un codón de terminación, que no codifica aminoácido alguno. Con este evento concluye la elongación y da paso a la terminación.

Terminación de la traducción

Como los codones de terminación no tienen ARNt que los identifique, en su lugar esto constituye una señal para dar inicio a la terminación de la traducción. El codón de terminación es reconocido por un factor de liberación unido al GTP. Dicho complejo se une al ribosoma en el sitio A y la hidrólisis del GTP produce la liberación de la cadena polipeptídica sintetizada y el desensamblaje de la maquinaria sintetizadora. El ribosoma puede entonces iniciar un nuevo evento de traducción.

Postterminación de la traducción

Como todas las etapas de postterminación en el flujo de la información genética, corresponde a la maduración o procesamiento de la molécula formada. De esta forma, durante esta etapa la proteína alcanza su estructura y conformación con su actividad biológica. Diversos son los eventos que hacen que la proteína logre su estado funcional, entre los que se encuentran:

1. Eliminación de aminoácidos de los extremos o del interior de la cadena: no todas las proteínas funcionales empiezan su secuencia con metionina, lo que indica que esta se elimina en la mayor parte de las mismas. Los zimógenos son precursores inactivos de enzimas, entre las que se destacan las enzimas

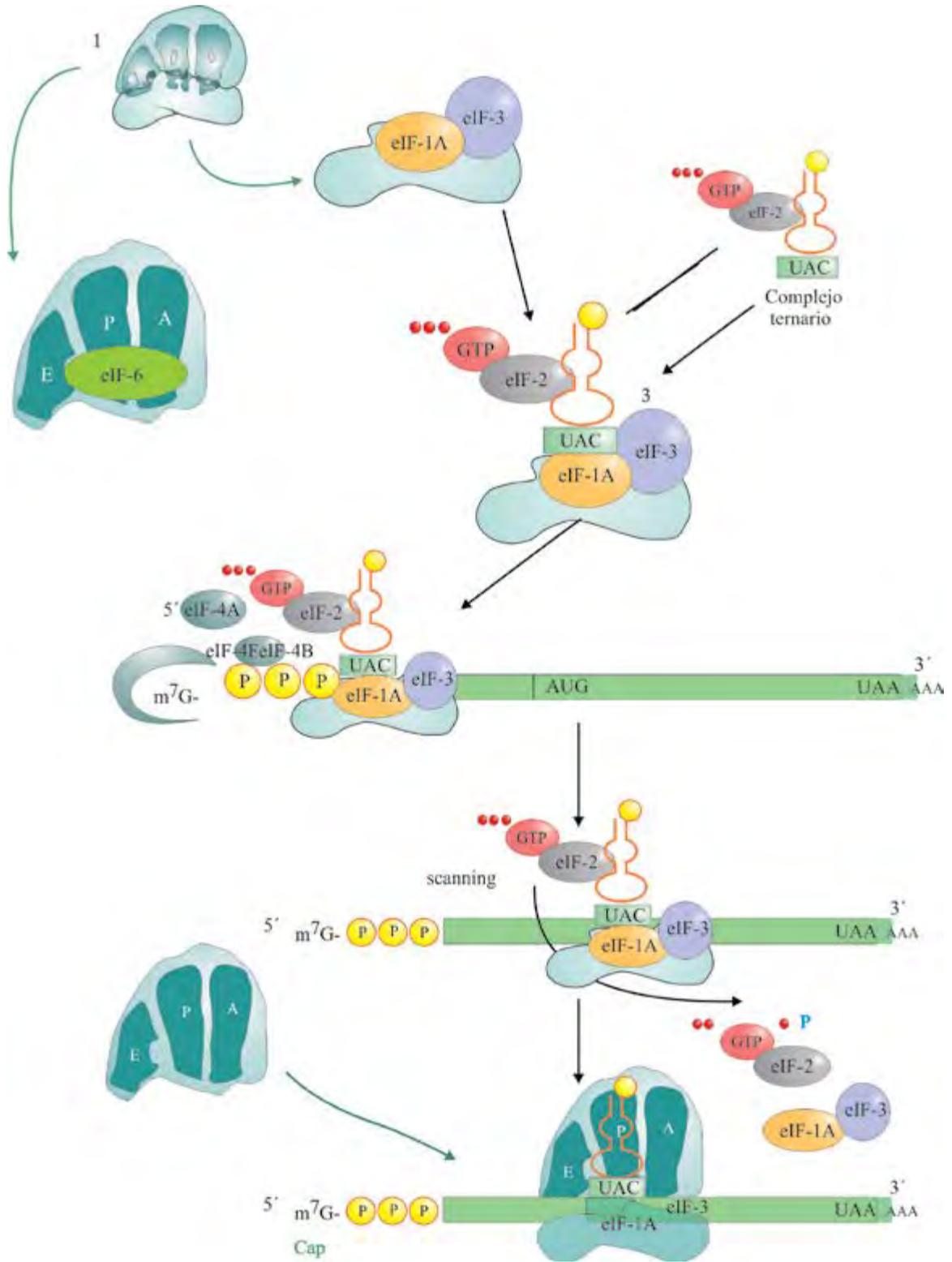


Fig. 3.103. Iniciación de la traducción.

de la digestión de proteínas en el estómago y en el intestino delgado, que proceden mayoritariamente del páncreas. Estos zimógenos sufren procesos de proteólisis parcial para dar lugar a las enzimas activas. Ejemplos de zimógenos son: el tripsinógeno que se transforma en tripsina y el quimotripsinógeno que se transforma en quimotripsina.

2. Transformación de aminoácidos en reacciones de hidroxilación: se obtiene la hidroxiprolina y la hidroxilisina, que son aminoácidos que aparecen en el colágeno. Esta hidroxilación ocurre en el retículo endoplasmático.
3. Incorporación de grupos prostéticos: la incorporación de grupos hemo a las hemoproteínas, la incorporación de FAD o FMN a las flavoproteínas; entre otros.
4. Incorporación de metales en las metaloproteínas.
5. Formación de enlaces disulfuros.
6. Glicosilaciones: la unión de carbohidratos a residuos de serina, treonina o asparagina resulta de gran importancia para direccionar las proteínas.
7. Ensamblaje de subunidades en las proteínas oligoméricas.

Nociones sobre el direccionamiento de proteínas

Las proteínas poseen determinadas secuencias de aminoácidos que actúan como señales que permiten que estas lleguen a su destino final. El destino de una proteína sintetizada en los ribosomas asociados al retículo endoplasmático rugoso puede, según la señal de direccionamiento que posea, quedarse formando parte de este organelo, pasar al aparato de Golgi y quedarse formando parte de este, pasar a formar parte de los lisosomas, de la membrana plasmática o salir al exterior de la célula. Este último es el caso de las llamadas proteínas de secreción. Las proteínas que se sintetizan en los ribosomas libres son liberadas en el citosol y pueden pasar a organelos como las mitocondrias o el núcleo, según la señal que posean (Fig. 3.104).

Inhibidores de la traducción y su importancia médica

Muchos de los antibióticos utilizados en el tratamiento de infecciones bacterianas son inhibidores de la síntesis

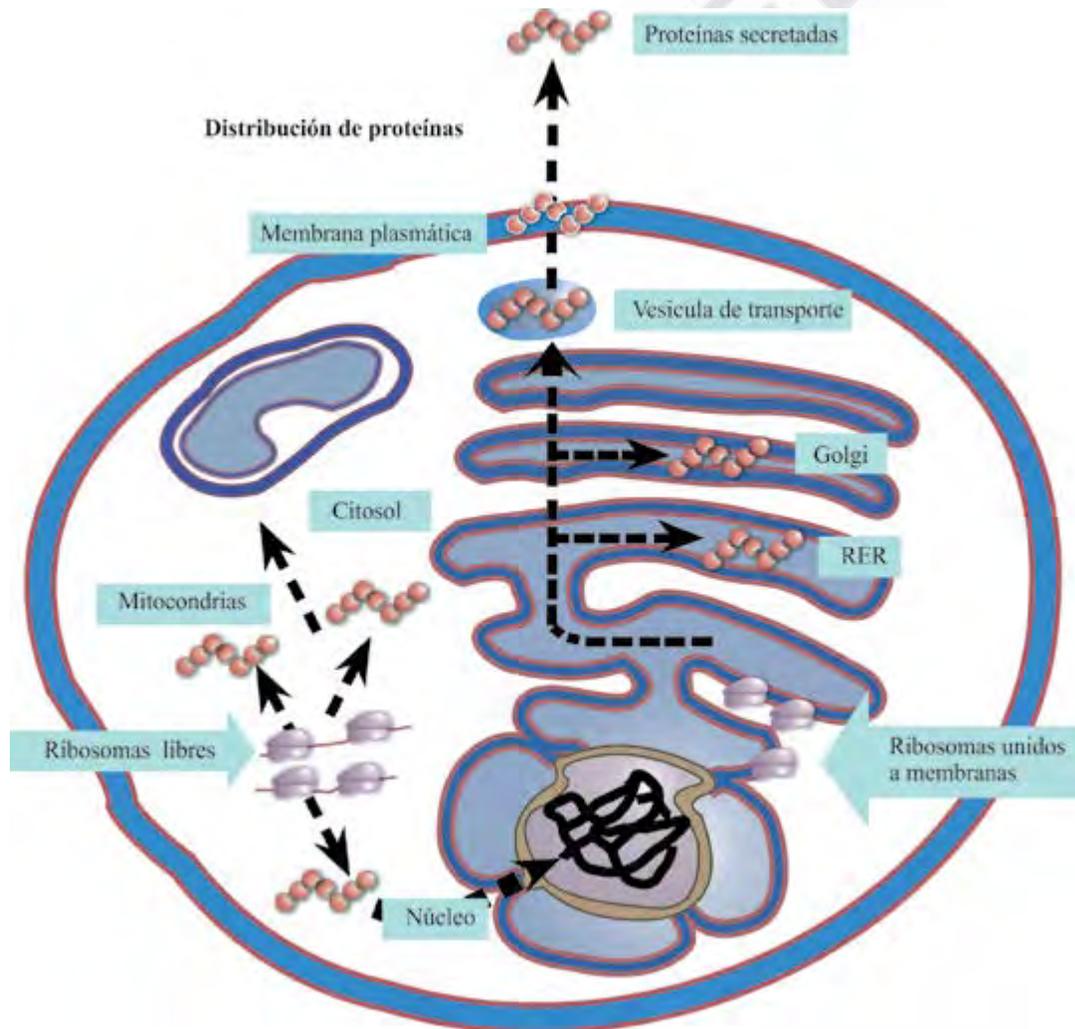


Fig. 3.104. Las proteínas, una vez sintetizadas, llegan a sus diferentes destinos en dependencia del tipo de señal de direccionamiento que posean.

de las proteínas de estos organismos. Estos inhibidores pueden actuar a nivel de cualquiera de las etapas de la traducción. Un antibiótico resulta mucho mejor diseñado cuando su afinidad por la célula eucariótica es baja o nula y sin embargo presente mucha afinidad por las células procarióticas infectantes (Tabla 3.4).

Control de la expresión genética

La expresión de la información genética, que comprende los procesos de transcripción (especialmente de la ARN polimerasa II) y la traducción, constituye un

proceso global que está altamente regulado en tiempo y espacio, pues de él depende que las células puedan contar en cada momento con las proteínas que requieren y en las cantidades suficientes. En los organismos eucariontes esos mecanismos de regulación se ejercen en múltiples etapas del proceso de expresión, actúan simultáneamente y en cada caso particular uno de ellos prevalece sobre otros, pero todos son igualmente eficientes en el control de la expresión de la información genética.

En tabla 3.5 se puede apreciar los diferentes estadios donde se puede producir control de la expresión genética.

Tabla 3.4. Algunos antibióticos que actúan como inhibidores de la traducción

Antibiótico	Acción en la traducción
Cloramfenicol	Inhibe la acción peptidil transferasa en procariontes
Estreptomina	Inhibe la iniciación de la cadena peptídica de procariontes y también provoca errores de lectura en el ARNm
Tetraciclina	Inhibe la unión del aminoacil-ARNt a la subunidad menor del ribosoma de procariontes
Neomicina	Inhibe la iniciación de la cadena peptídica de procariontes y también provoca errores de lectura en el ARNm
Eritromicina	Inhibe la translocación en procariontes
Ácido fusídico	Similar a la eritromicina por impedir que un factor de elongación se disocie de la subunidad mayor del ribosoma
Puromicina	Presenta una similitud muy grande a los aminoacil-ARNt provocando terminación prematura de la cadena peptídica.

Tabla 3.5. Diferentes niveles de control de la expresión genética en eucariontes

Etapas del control	Características sobre las que recae	Especificidades (si las hay)
Control pretranscripcional	Accesibilidad al ADN para la transcripción: Condensación de la cromatina Metilación del ADN	
Control transcripcional	Frecuencia/velocidad de la transcripción Velocidad de elongación del ARN (poco regulada) Eficacia de la terminación de la transcripción	Puntos de inicio accesibles Factores de transcripción Eficacia de los promotores
Control del procesamiento de ARN	Velocidad de procesamiento Maduración alternativa	Corte y empalme Modificaciones
Control del transporte de ARN	Selección de qué ARNs son transportados Transporte activo a través del poro nuclear	
Control de la degradación del ARN	Estabilidad del ARNm maduro	
Control de la traducción	Frecuencia/velocidad de inicio de la traducción Velocidad de elongación del péptido Eficacia de terminación de la traducción	Selección del ARNm a traducirse Eficacia de los complejos de iniciación
Control del procesamiento de proteínas	Eficacia de las modificaciones postraduccionales	

Obsérvese que existe control a nivel del núcleo y del citoplasma. A nivel nuclear están los eventos pre-transcripcionales, transcripcionales y post-transcripcionales. Le sigue el tráfico de los ARN desde núcleo al citoplasma y posteriormente los eventos citoplasmáticos: control a nivel de la degradación de los ARNm, control de la traducción y el control del procesamiento o maduración de las proteínas.

Etapas del ciclo celular

La etapa S o de replicación del ADN es una etapa obligada de la célula antes de dividirse, lo que garantiza la disponibilidad de una copia del genoma para cada una de las células hijas. En general, cada una de las dos cadenas del ADN sirve de molde para la síntesis de las nuevas cadenas. Para la replicación se hace necesario que la cromatina esté descompactada para facilitar el desdoblamiento y separación de la doble hélice del ADN.

Cuando todos los eventos de la etapa precedente (G1) han sido completados, un grupo de proteínas especiales empiezan a unirse al ADN en las regiones llamadas orígenes de replicación. Las fuerzas de interacción entre las cadenas del ADN en estas regiones son débiles pues son ricas en AT. Se dice que existen aproximadamente 10 000 orígenes de replicación del ADN en una célula, lo que hace más rápida la replicación. Las proteínas de la iniciación colaboran en la formación de un ojal en cada uno de los orígenes de replicación. Una vez separadas las dos cadenas del ADN otro grupo de proteínas se unen al mismo y efectúan la replicación.

Características generales de la replicación

Entre las características del proceso de replicación se destacan las siguientes:

- Se realiza por complementariedad de bases: la secuencia de bases de cada cadena que se sintetiza es complementaria al molde.
- Es un proceso gradual y repetitivo: los desoxirribonucleótidos son añadidos uno a uno por el mismo mecanismo.
- El proceso es bidireccional y la síntesis de cada cadena es unidireccional: como se analizará posteriormente, en cada una de las horquillas de replicación ocurre la síntesis activa de ADN, el proceso en conjunto es bidireccional. Sin embargo, la síntesis de cada cadena de ADN se realiza siempre en la dirección 5´-3´, por lo que es unidireccional.
- Es antiparalela: la síntesis de la cadena de ADN se realiza en la dirección 5´-3´, mientras la enzima polimerizante lee el molde en dirección 3´-5´.
- Está acoplada a la hidrólisis del pirofosfato: en la formación del enlace polimerizante se libera pirofosfato, el cual es rápidamente hidrolizado por pirofosfatasa haciendo irreversible la reacción.
- Es semiconservativa: cada una de las 2 moléculas de ADN que se obtienen al final del proceso contienen una cadena de la molécula original y una cadena nueva.

Requerimientos de la replicación

Entre los requerimientos más importantes para la replicación se encuentran:

- ADN molde.
- Desoxirribonucleótidos.
- Ribonucleótidos.
- Proteínas no enzimáticas: que identifiquen los orígenes, desenrollen el ADN, mantengan separadas sus bandas y faciliten la unión de las polimerasas específicas.
- Enzimas como las polimerasas, las helicasas y las ligasas.

Las células de los organismos eucariontes presentan muchas más ADN polimerasas que los procariontes. Son de cinco tipos principales: α , β , γ , δ y ϵ . Las ADN polimerasas α , δ y ϵ son las que participan en la replicación.

Etapas y eventos fundamentales

La replicación, al igual que la transcripción y la traducción, puede ser dividida para su estudio en 5 etapas:

1. Preiniciación: ensamblaje del sistema sintetizador.
2. Iniciación: colocación de los primeros precursores.
3. Elongación: crecimiento de la cadena.
4. Terminación: fin del proceso.
5. Postterminación: modificaciones que experimenta la molécula hasta ser totalmente funcional.

Preiniciación de la replicación

Numerosos estudios acerca de los mecanismos de replicación del material genético y de su regulación han ido conduciendo progresivamente a la descripción de una serie de factores necesarios para su inicio y control. Existen secuencias de ADN que indican por donde se inicia la replicación y que se conocen como secuencias de replicación autónoma (SRA), las cuales coinciden con los orígenes de replicación. Los eucariontes tienen en cada cromosoma muchos orígenes de replicación, y como consecuencia, muchos replicones (unidades de replicación).

Un complejo de 6 proteínas reconoce los orígenes de replicación, denominado complejo de reconocimiento del origen (CRO). Estas proteínas son esenciales para la viabilidad celular y necesarias, pero no suficientes, para iniciar la replicación del ADN. Otras proteínas iniciadoras son necesarias, entre ellas algunas con actividad helicasa (enzimas que separan la doble hélice del ADN, utilizando ATP como fuente de energía). Entonces se produce la apertura de la doble hélice en cada origen de replicación. A estas hebras separadas se une un tipo de proteína cuya función es impedir que las hebras vuelvan a unirse, y a estas estructuras que se generan se les denomina ojales o bulbos de replicación. Cada uno de los extremos de ese ojal recibe el nombre de horquilla de replicación (Figs. 3.105, 3.106 y 3.107).

Iniciación de la replicación

A partir de este momento se describirá lo que ocurre en una de las dos horquillas de replicación pues en ambas ocurre lo mismo. A este zona se une la ADN polimerasa δ o ϵ (polimerasa δ/ϵ) y posteriormente la ADN polimerasa α . La polimerasa α tiene actividad de ARN polimerasa y, tomando como molde el ADN, sintetiza un pequeño fragmento de ARN, denominado ARN iniciador,

de aproximadamente 10 ribonucleótidos, que es alargado por esta misma enzima con desoxirribonucleótidos, hasta formar un polímero de unos 20 nucleótidos.

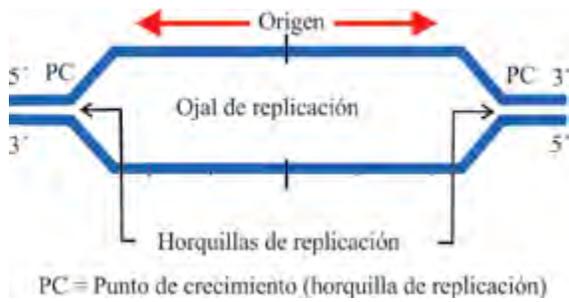


Fig. 3.105. Representación de un ojal de replicación.

Elongación de la replicación

Varios factores proteicos entran ahora en juego y se activa la acción de la ADN polimerasa δ/ϵ , que alarga la cadena, siempre en dirección $5' \rightarrow 3'$. Como las bandas del ADN molde son antiparalelas, el movimiento de la horquilla hace que la cadena que se forma utilizando como molde la banda que tiene dirección $3' \rightarrow 5'$, se sintetice de forma continua (recordar que las ADN polimerasas leen el molde en dirección $3' \rightarrow 5'$, mientras sintetizan $5' \rightarrow 3'$), denominándose cadena conductora. Por su parte, la cadena que se forma utilizando como molde la banda que tiene dirección $5' \rightarrow 3'$ se sintetiza de forma discontinua o por fragmentos, ya que cada cierto tramo hay que reiniciar la replicación, con la formación de ARN iniciadores por la polimerasa α que puedan ser alargados. Esta cadena se denomina cadena conducida o retardada, y los fragmentos

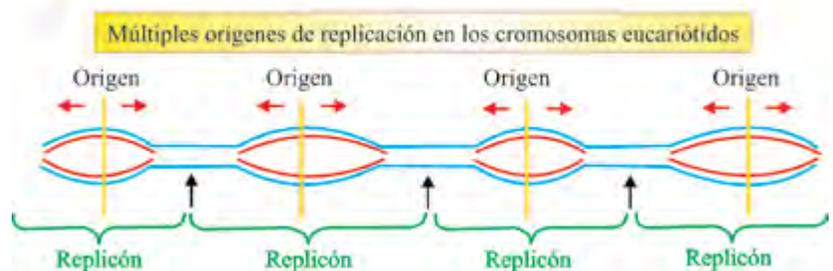


Fig. 3.106. Sector de ADN con múltiples orígenes de replicación. A cada ojal de replicación se le denomina replicón.

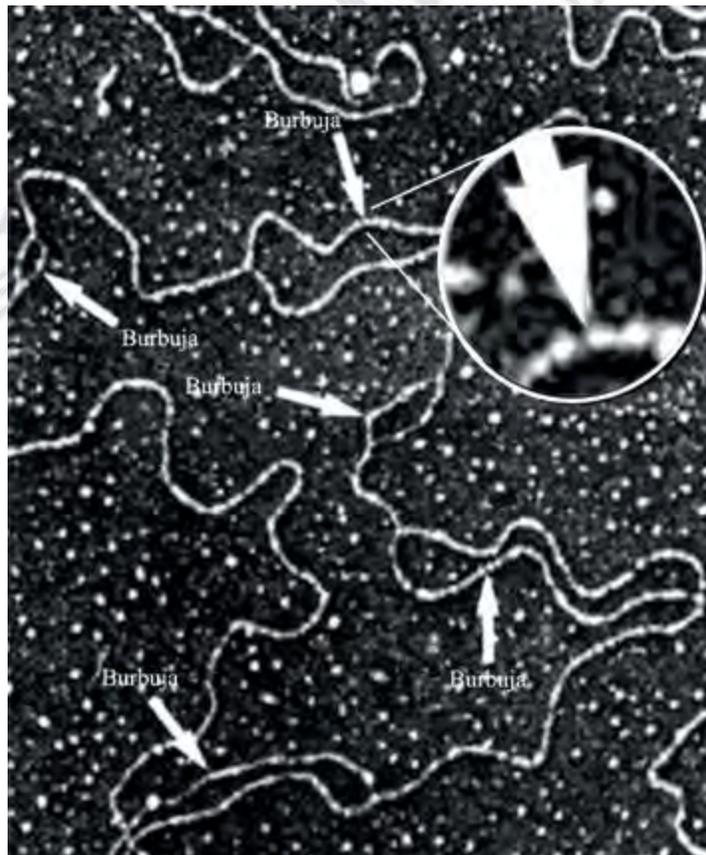


Fig. 3.107. Fotomicrografía electrónica en la que se observan muchos orígenes de replicación de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.

que se van formando se conocen como fragmentos de Okazaki. Como una hélice se sintetiza de forma continua y la otra lo hace de forma discontinua, se dice que la replicación es semidiscontinua (Figs. 3.108 y 3.109).

A medida que se produce la síntesis, los fragmentos iniciadores que contienen un pequeño tramo de ARN deben ser eliminados y sustituidos por ADN. En este proceso interviene una helicasa, para separar el híbrido ARN-ADN, una endonucleasa, que elimina el fragmento, quedando un espacio que es rellenado por la ADN polimerasa δ ; la brecha es luego sellada por una ADN ligasa.

Terminación de la replicación

El proceso descrito anteriormente permite la replicación de casi todo el ADN, excepto la de los extremos de los cromosomas, denominados telómeros.

Los telómeros están formados, aproximadamente, por 1 000 copias de secuencias repetidas en tandem y son sintetizados por enzimas llamadas telomerasas. Estas enzimas presentan ARN en su estructura, el cual es complementario a la secuencia de los telómeros, y se utiliza como molde para alargarlos. Por tanto, las

telomerasas son ADN polimerasas ARN dirigidas, por lo que son transcriptasas inversas. Sin telomerasas el ADN no puede replicarse totalmente, lo cual implica una pérdida progresiva de material genético y un límite para el número de divisiones celulares.

Postterminación de la replicación

Uno de los eventos más importantes de esta etapa es la metilación de algunas bases en las nuevas hebras de ADN. Estas metilaciones son importantes en la regulación de la expresión de genes y constituyen señales para la corrección de errores que se pueden producir durante la replicación y para la reparación de los daños en el material genético, aspectos que se analizarán más adelante.

Rectificación de los errores de la replicación

Los procesos de la replicación del ADN tienen una exactitud muy elevada, ya que la posibilidad de error es de uno por cada 10^9 - 10^{10} nucleótidos incorporados por las ADN polimerasas. Los errores que se pueden producir pueden ser de tres tipos:

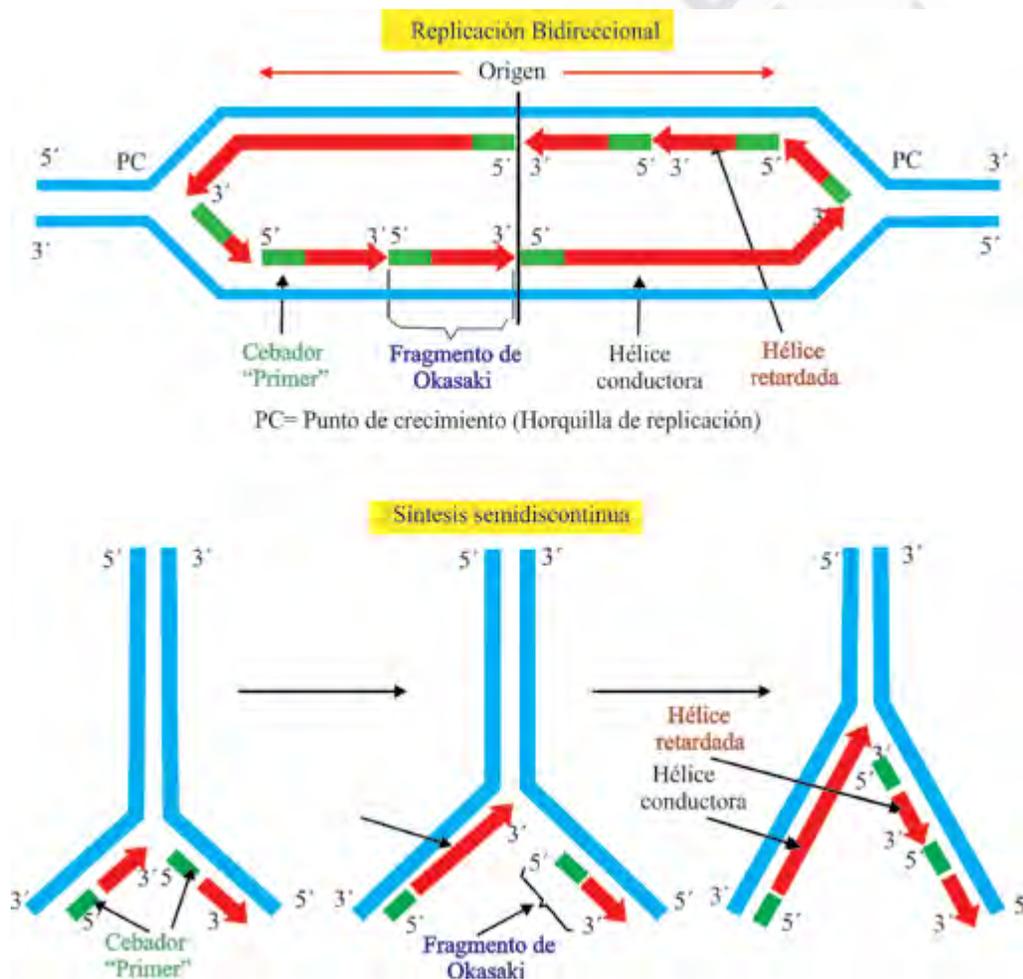


Fig. 3.108. En cada horquilla de replicación una de las cadenas se sintetiza de forma continua (cadena o hélice conductora) y la otra de forma discontinua (cadena o hélice conducida o retardada), en la que la síntesis se realiza por fragmentos denominados fragmentos de Okazaki.

1. Mal apareamiento de bases.
2. Inserción de bases.
3. Supresión de bases.

Estos errores son rectificados al final de la etapa S, antes de que se produzca la transición hacia la etapa G2, de la forma siguiente:

- Reconocimiento del sitio con el error por parte de proteínas específicas para los diferentes tipos de errores.
- La hebra que contiene el error es cortada en un sitio por la actividad hidrolítica de una endonucleasa. Este sitio puede estar alejado de la base incorrecta hasta 2 000 pb.

- Una exonucleasa se encarga de ir eliminando uno a uno los nucleótidos de ese sector.
- La polimerasa δ se encarga de incorporar los nucleótidos correspondientes.
- Finalmente, la ADN ligasa sella la brecha.

Inhibidores de la replicación y su importancia médica

Algunos antibióticos y antivirales actúan inhibiendo la replicación; entre estos se encuentran los que actúan sobre:

- La cadena molde: actinomicina D y metropsina.
- Las proteínas replicativas: ácido nalidíxico, novobiocina.
- La cadena en crecimiento: AZT (tratamiento del SIDA), desoxiadenosina, didanosina (ddl) y timidina (Fig. 3.110).

Fig. 3.109. Representación de los aspectos relativos a los detalles más relevantes de una horquilla de replicación, con las proteínas y enzimas polimerasas de las cadenas conductora y conducida.

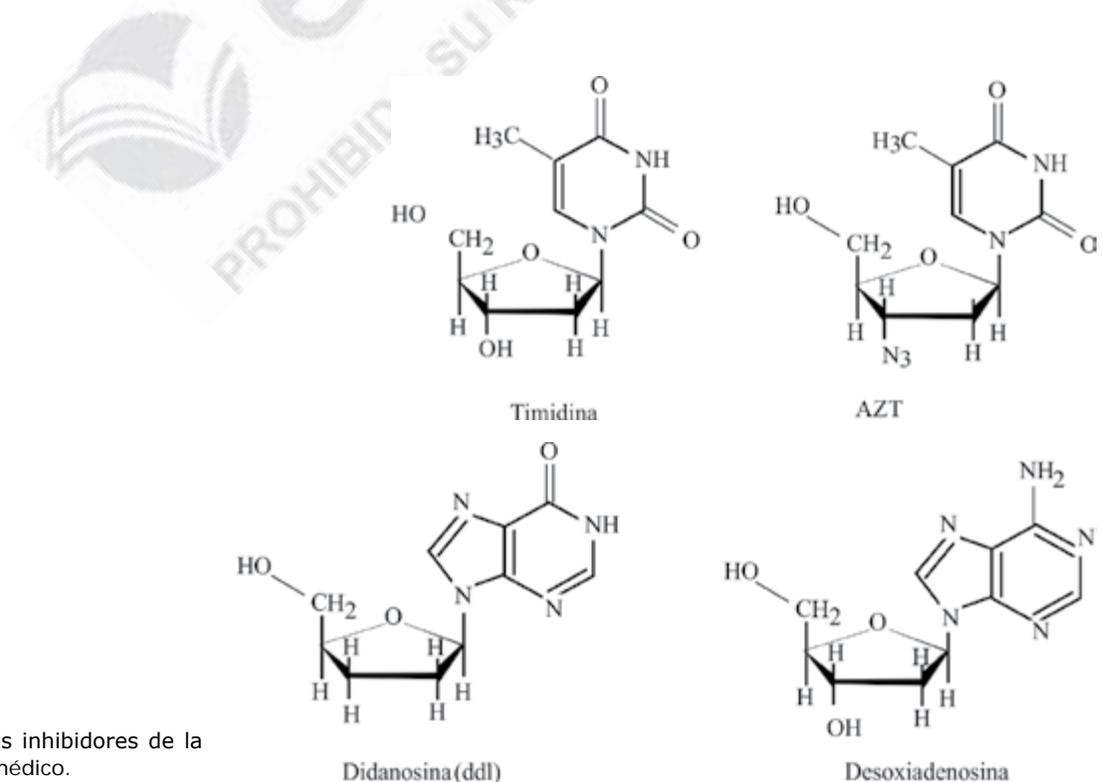
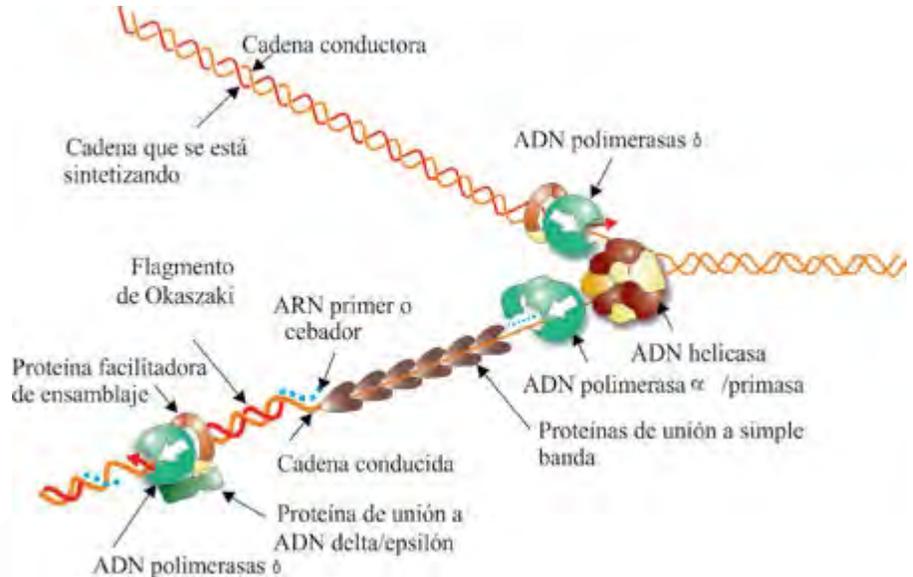


Fig. 3.110. Algunos inhibidores de la replicación de uso médico.

Etapa G2 del ciclo celular

Las fases G1 y G2 proporcionan tiempo adicional para el crecimiento. En la etapa G2 en la célula se verifica si se ha completado correctamente la fase S, y si no hay problemas entra a la mitosis. Si luego de finalizada la fase S existe algún daño en el ADN, durante la etapa G2 se activan los denominados mecanismos de reparación de daños.

Daños posibles al ADN

Se entiende que un daño al ADN es la alteración en la secuencia polinucleotídica (estructura primaria) que produce una alteración del contenido informativo del mismo. Entre sus causas se encuentran:

- Errores en la replicación. Se debe recordar que existen mecanismos para la corrección de errores que se produzcan durante la replicación, pero a pesar de esto pueden persistir algunos. De esta forma, los errores que se pueden producir durante la replicación y no son corregidos constituyen una de las causas de daño al ADN.
- Daños exógenos. El ADN está en constante estrés ambiental. Diversos agentes químicos y físicos pueden dañarlo, entre los que se encuentran: las radiaciones ionizantes y ultravioletas (UV), y los agentes alquilantes como el ácido nitroso, que puede ser formado dentro de la célula a partir de sus precursores, como son las nitrosaminas, los nitritos y los nitratos, y que es un potente desaminador de la citosina formando uracilo.

Las consecuencias de tales daños al ADN pueden ser:

- Modificación de las bases nitrogenadas.
- Formación de dímeros pirimidina-pirimidina (por ejemplo dímeros T-T): la exposición de una célula a la luz UV puede causar la unión covalente de dos pirimidinas adyacentes (comúnmente dos timinas) provocando la formación de un dímero, que impide a la ADN polimerasa su avance por la hebra en replicación.
- Supresión de bases.
- Ruptura de una o ambas hebras del ADN.

Mecanismos de reparación de daños

Las células poseen mecanismos específicos para la reparación de los daños que se pueden producir sobre el ADN. Existen dos tipos principales de sistemas de reparación: la reparación directa, en la que se produce la reversión directa del daño, y la reparación indirecta, en la que se produce la eliminación y sustitución de la zona dañada. Los sistemas de reparación directa pueden ser dependientes de la luz (fotorreactivación) o ser independientes de ésta (reparación oscura). Los sistemas de reparación indirecta son siempre independiente de la luz y pueden ser de varios tipos, entre los que se incluyen la reparación por escisión de bases y por escisión de nucleótidos; este último es el mecanismo más generalizado en los organismos eucariontes, por lo que será analizado a continuación.

La reparación por escisión de nucleótidos permite reparar daños fundamentalmente que provoquen distorsión de la doble hélice del ADN (incluyendo la causada por dímeros Timina-Timina). Los pasos que se siguen en este mecanismo pueden resumirse de la forma siguiente:

- Reconocimiento del sitio dañado por proteínas específicas.
- La hebra que contiene la zona dañada es cortada a ambos lados del daño por endonucleasas.
- Helicasas desenrollan la doble hélice en esa zona provocando la separación del segmento donde se encuentra el daño.
- La polimerasa β se encarga de incorporar los nucleótidos correspondientes.
- Finalmente, la ADN ligasa sella la brecha (Fig. 3.111).

Daños no reparados. Mutaciones

Si a pesar de la existencia de los mecanismos de reparación, o cuando existen deficiencias de estos, el daño en el ADN persiste, se convierte entonces en una mutación. Una mutación es, por tanto, toda alteración permanente del ADN y que se transmite a los descendientes.

Existen varias enfermedades debidas a deficiencias en los mecanismos de reparación del ADN, y que se relacionan con la acumulación de mutaciones, entre las que se destacan: el cáncer de colon hereditario no polipósico, que es el más común de los tipos de cáncer hereditarios en humanos, y el *Xeroderma pigmentosum*.

En la enfermedad genética conocida como *Xeroderma pigmentosum*, las células pierden la capacidad de reparar el ADN dañado, lo que conlleva a una acumulación de mutaciones y como consecuencia se produce cáncer en la piel. La forma más común es la que se relaciona con la ausencia en la expresión de la enzima endonucleasa UV específica (Fig. 3.112).

Pero no todas las mutaciones producen alteraciones en el organismo, pues existen diferentes tipos y, por tanto, sus consecuencias son también diferentes.

Tipos de mutaciones

- Según su origen las mutaciones pueden ser: espontáneas o inducidas.
- Según el grado de afectación sobre el material genético pueden ser: mutaciones o aberraciones cromosómicas, cuando se afecta un sector grande en la molécula de ADN, que puede visualizarse al microscopio, o mutaciones génicas, cuando se afecta una o muy pocas bases nitrogenadas, por lo que el daño es a nivel del gen.
- Las mutaciones génicas pueden ser de varios tipos: inserción, sustracción o cambio de bases. La más frecuente es la mutación puntual que consiste en la sustitución de una base por otra.
- Las mutaciones pueden ocurrir en las secuencias de bases que codifican para la secuencia de aminoácidos, o en las secuencias que forman parte de los sectores de regulación. En el primer caso podrán afectar la calidad de la proteína que se sintetice y en el segundo la cantidad.

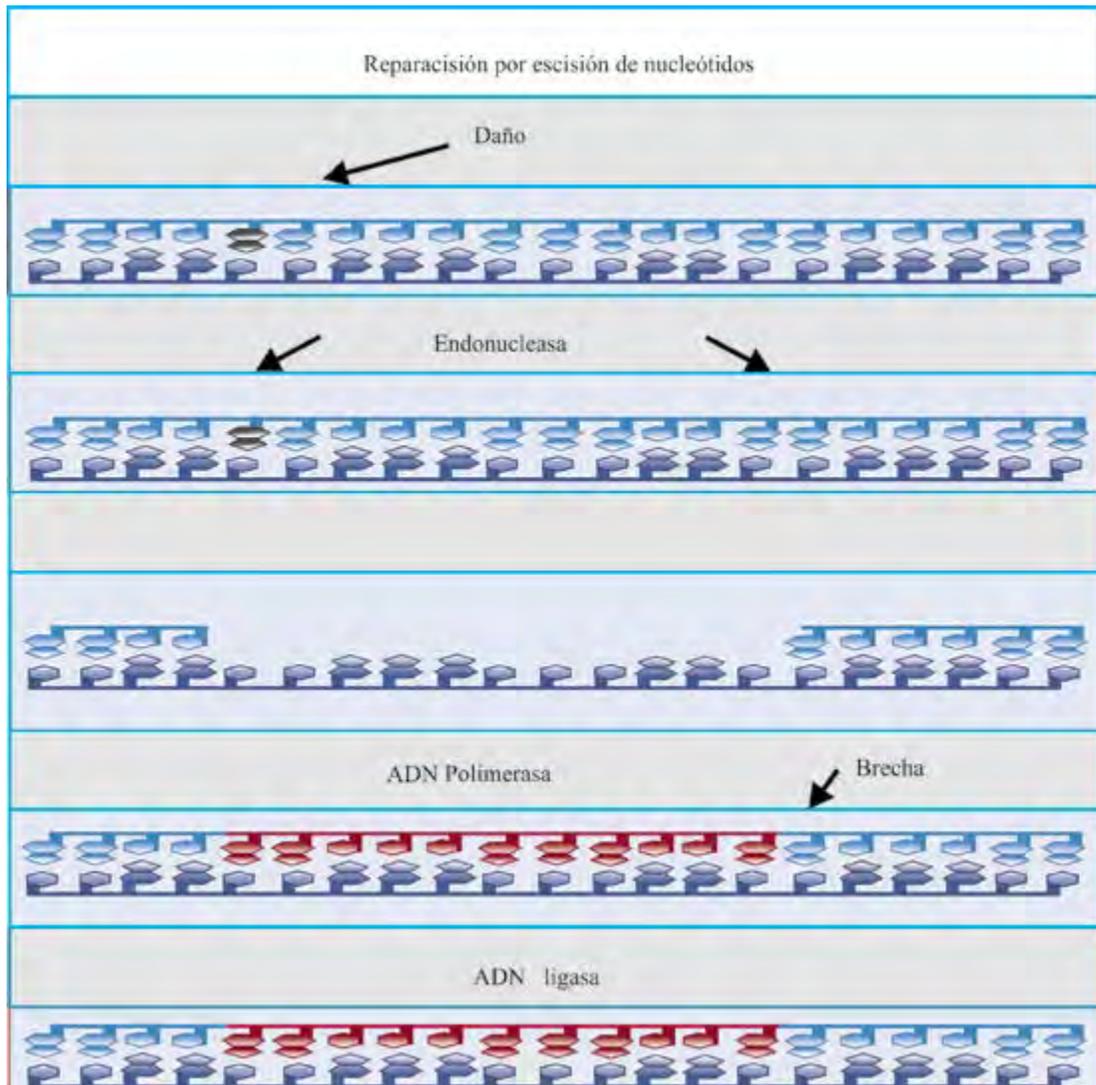


Fig. 3.111. Resumen de los eventos que se producen en la reparación de daños en el ADN por el mecanismo de escisión de nucleótidos.



Fig. 3.112. El *Xeroderma pigmentosum* se caracteriza por daño de la piel y del sistema nervioso: en los primeros tiempos se produce eritema y bronceado intenso de la piel, sobre todo en las partes expuestas al sol; muchos pacientes mueren antes de la mayoría de edad.

- Ejemplos de algunos tipos de mutaciones puntuales:
- Mutación silente. Es aquella en la que el cambio producido en el ADN se expresa en un codón que aunque presente una base cambiada sigue codificando el mismo aminoácido (por el carácter degenerado del código genético).
 - Mutación sin sentido. El cambio producido en el ADN hace que se transforme un codón de lectura (codifica un aminoácido) en un codón de terminación. Esto traerá como consecuencia que durante la traducción se produzca la terminación prematura de la síntesis de la proteína, produciéndose una proteína inservible; esta consecuencia se agrava mientras más cercano se encuentre este nuevo codón de terminación del sitio de iniciación de la traducción.
 - Mutación por error. Es aquella en la que el cambio producido en el ADN se expresa en el codón cambiando su significado, correspondiendo a otro aminoácido. Sus consecuencias dependerán de la importancia que tenga el aminoácido que es sustituido en la estructura de la proteína. Por ejemplo: si se produce un cambio de un aminoácido polar por otro polar, las consecuencias serán menores que si se sustituye por uno apolar; si el aminoácido cambiado forma parte de un sitio de reconocimiento molecular, las consecuencias serán más graves (Fig. 3.113).

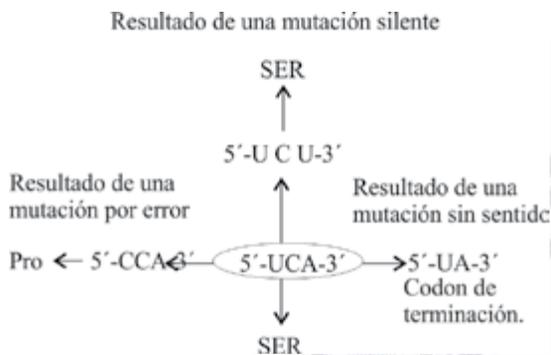


Fig. 3.113. Esquema donde, siguiendo el flujo de la información genética, solo aparecen representados los codones productos de la transcripción y sus significados en el código genético.

Las mutaciones son la causa de las denominadas enfermedades moleculares, en las que se produce la alteración cuantitativa y cualitativa de proteínas; son por tanto enfermedades hereditarias, cuyas manifestaciones dependerán de la proteína afectada. En la figura 3.114 se muestran algunos ejemplos de estas enfermedades.

Transición de G2 a M

A mediados de la etapa G2 ocurre el transporte de una ciclina (ciclina B) del citoplasma hacia el núcleo y ocurre la activación de una quinasa (Cdk1), que favorece la formación del complejo promotor de la mitosis. La fosforilación de ciertas proteínas desencadena cambios que promueven el inicio del empaquetamiento de la cromatina.

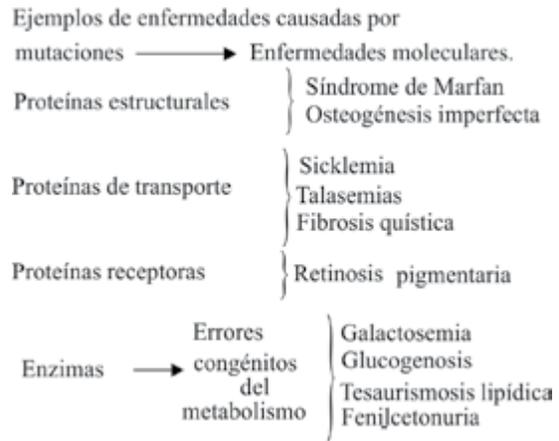


Fig. 3.114. Ejemplos de enfermedades moleculares. Sus manifestaciones clínicas dependen de la función que tenga en el organismo la proteína afectada. Obsérvese que cuando se afectan enzimas, estas enfermedades se conocen como errores congénitos del metabolismo.

División celular

Todos los organismos vivos utilizan la división celular, bien como mecanismo de reproducción, o como mecanismo de crecimiento del individuo. Los seres unicelulares utilizan la división celular para la reproducción y perpetuación de la especie: una célula se divide en dos células hijas genéticamente idénticas entre sí e idénticas a la original, manteniendo el número cromosómico y la identidad genética de la especie. En organismos pluricelulares la división celular se convierte en un proceso cíclico destinado a la producción de múltiples células; ocurre en la fase M del ciclo celular, existiendo dos tipos de división celular: la mitosis, en las células somáticas, y la meiosis en las células sexuales.

Antes de comenzar a estudiar la división celular, es importante analizar la estructura de los cromosomas. Los cromosomas consisten en dos moléculas de ADN (junto con sus proteínas asociadas (las histonas) que se conocen con el nombre de cromátides. El área donde ambas cromátides se encuentran en contacto se conoce como centrómero; en la parte externa del centrómero se encuentra el cinetocoro. Los extremos de los cromosomas toman el nombre de telómeros y en ellos se encuentran secuencias repetidas de ADN (Fig. 3.115).

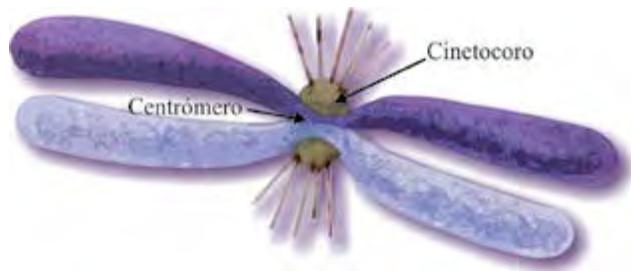


Fig. 3.115. Estructura general de un cromosoma con dos cromátides.

En dependencia de la posición del centrómero los cromosomas se clasifican en:

- Telocéntricos: con el centrómero en un extremo.
- Acrocéntricos: uno de sus brazos es muy corto.
- Submetacéntricos: brazos de diferente longitud.
- Metacéntricos: brazos de igual longitud.

Otro aspecto importante es el concepto de ploidía. La ploidía se refiere al número de grupos o juegos de cromosomas en una célula. Los organismos diploides, como lo indica su prefijo, son aquellos que tienen dos juegos de alelos, uno por cada progenitor. En los seres humanos, cada célula somática posee un número idéntico de cromosomas (46) los cuales se presentan de a pares (23 pares); un miembro de cada par proviene de cada padre. Cada miembro del par se denomina homólogo, así el ser humano tiene 23 pares de homólogos. El número original de cromosomas de una célula se denomina número diploide. Diploide se abrevia como $2n$ (Fig. 3.116).

Fases de la mitosis

Las fases de la mitosis son: profase, metafase, anafase y telofase.

Profase

Al final de la fase G_2 empieza la mitosis, y la profase es la primera fase de esta etapa. Durante la fase G_2 la cromatina sufre una progresiva condensación debido al súper empaquetamiento. Según avanza la profase, la cromatina se sigue condensando hasta formar los cromosomas, los cuales van individualizándose y van apareciendo como estructuras perfectamente diferenciadas dentro del núcleo celular.

Este empaquetamiento de la cromatina es fácilmente entendible desde un punto de vista funcional del proceso. Se debe recordar la madeja a la cual se hizo referencia al tratar el núcleo en interfase; separar todo

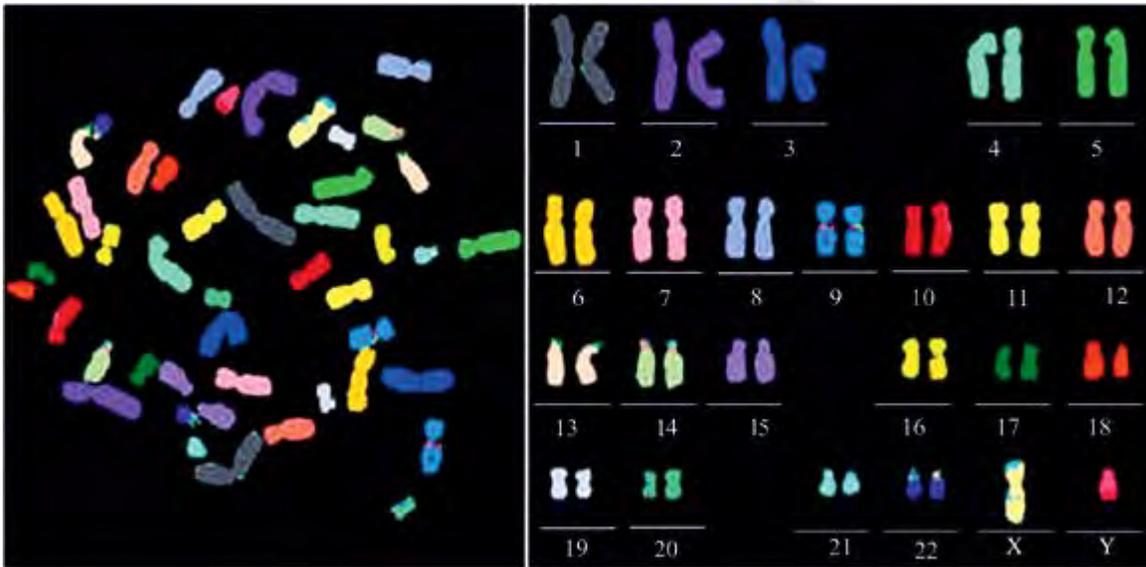


Fig. 3.116. A la izquierda, cromosomas obtenidos en metafase y a la derecha, cromosomas agrupados de acuerdo con sus características morfológicas (cariotipo).

Las células sexuales tienen un solo juego de cromosomas, que se abrevia como n , y por lo tanto son células haploides. Los organismos con más de dos grupos o juegos de cromosomas se denominan poliploides.

Mitosis

La mitosis es el proceso de división de las células que da lugar a dos nuevas células, generalmente idénticas. En este proceso ocurre la separación de los componentes celulares entre las 2 células hijas.

Durante la mitosis, los cromosomas replicados se posicionan cerca de la mitad de la célula y luego se segregan de manera tal, que cada célula resultante recibe una copia de cada cromosoma original (si se comienza con 46 cromosomas en la célula original se termina con 46 cromosomas en las 2 células hijas).

ese material sería muy difícil; resultaría más sencillo si estuviera condensado, individualizado, y las dos partes a separar (las llamadas cromátidas) perfectamente diferenciadas.

Mientras la cromatina continúa condensándose se va haciendo visible su estructura en dos cromátidas unidas. En el citoplasma los centríolos, que se han dividido antes de comenzar la profase, migran a los polos y entonces se forma el huso mitótico mediante la polimerización de los microtúbulos. El huso quedará conformado por dos hemihusos a los cuales se unirán posteriormente los cromosomas. Los centrómeros (o constricciones primarias) de los cromosomas se vuelven claramente visibles, debido a que se han asociado a placas proteicas a ambos lados: el cinetocoro.

El nucléolo desaparece y la envoltura nuclear se rompe y disgrega. En el citoplasma el retículo endoplasmático

y el complejo de Golgi se fragmentan en vesículas, se desorganiza el citoesqueleto, la célula pierde su adhesividad por lo que pierde su forma original y se hace esférica (Fig. 3.117).

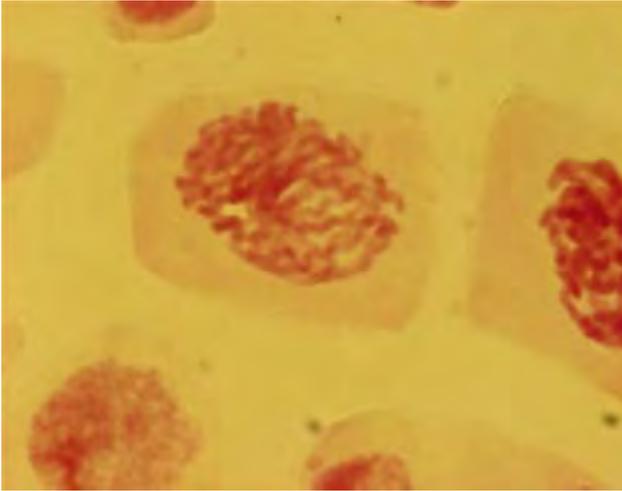


Fig. 3.117. Célula en profase en el centro del campo. En esta fase se comienzan a visualizar los cromosomas.

Metafase

La metafase es la fase que sigue a la profase. La cromatina alcanza su condensación máxima, siendo esta la fase en que se observan perfectamente formados los cromosomas. Los cromosomas completamente formados migran al ecuador de la célula, donde las fibras del huso se unen a las del cinetocoro, quedando los cromosomas ubicados en el plano ecuatorial de la célula unidos a las fibras de los hemihusos.

Los cromosomas además de estar en el centro, están orientados anfitéricamente, esto es, las dos cromátidas orientadas hacia polos opuestos de la célula. Algunos autores distinguen una fase intermedia de la mitosis, entre la profase y la metafase; dicha fase se denomina prometáfase y estaría comprendida desde que los microtúbulos entran en contacto con los cinetocoros hasta que se forma la placa ecuatorial con los cromosomas dispuestos en ella (Fig. 3.118).

Anafase

Cuando todos los cromosomas están dispuestos en la placa ecuatorial, se produce una nueva señal en la célula que provoca que cada centrómero se divida y que cada cinetocoro hermano sea arrastrado hacia un polo distinto de la célula. Esta separación de cinetocoros conlleva la separación de los cromátidas hermanas, con lo cual el cromosoma se escinde en sus dos cromátidas y cada una de ellas migra hacia un polo celular distinto. Como cada cromátida es genéticamente igual a su hermana, a cada polo celular se dirige una información genética idéntica. Por lo tanto, la anafase se caracteriza por la separación y migración de las cromátidas hermanas a polos opuestos de la célula (Fig. 3.119).



Fig. 3.118. Cromosomas dispuestos en el plano ecuatorial del huso formando la placa ecuatorial en la metafase.

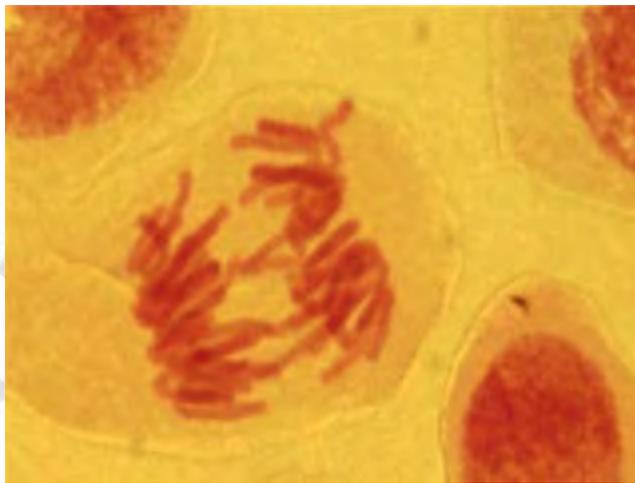


Fig. 3.119. Conjunto de cromosomas hijos viajando a cada polo de la célula durante la anafase.

Telofase

En la telofase, los cromosomas llegan a los polos de sus respectivos hemihusos, la membrana nuclear se reconstituye, los cromosomas se desenrollan y pasan a formar la cromatina, se reconstituye el nucléolo, que había desaparecido en la profase. Para que la división celular se complete surge una constricción en la zona media de la célula, alargada, que se ha llamado surco de segmentación, porque al profundizarse separa a la célula en dos partes. Por lo regular se identifica debajo del surco de segmentación un haz anular de microfilamentos de actina, cerca de la membrana plasmática. La actina al interactuar con la miosina produce una fuerza que pone en tensión el anillo y profundiza el surco. El haz de microtúbulos del huso que aún conectan a las células hijas mientras se profundiza el surco ha recibido el nombre de "cuerpo medio". Cuando las células hijas se separan al final de la segmentación puede quedar un resto del cuerpo medio unido a las células nuevas y persistir hasta la interfase. Este proceso de división del citoplasma se conoce como citocinesis (Fig. 3.120).



Fig. 3.120. Proceso de citocinesis.

En la citocinesis ocurre la división y la relocalización de las mitocondrias, el aparato de Golgi y todo el citoplasma en cada nueva célula; además, se reestablece el citoesqueleto. Donde antes había una célula ahora existen dos pequeñas con el mismo número de cromosomas y la misma información genética. En estos momentos una de las células hijas queda determinada en tanto la otra pasa a formar la célula madre. Estas células determinadas pueden luego diferenciarse de acuerdo al linaje celular al cual pertenecen.

En la figura 3.121 se muestra un esquema que resume los eventos fundamentales de cada fase de la mitosis.

Meiosis

Cuando las células sexuales (femeninas y masculinas) se dividen, el resultado no es un par de nuevas células con la dotación cromosómica completa (diploide o $2n$) sino que originan células con la mitad del número cromosómico (haploide o n). Estas células reproductivas son los gametos, y la división que los origina es la meiosis.

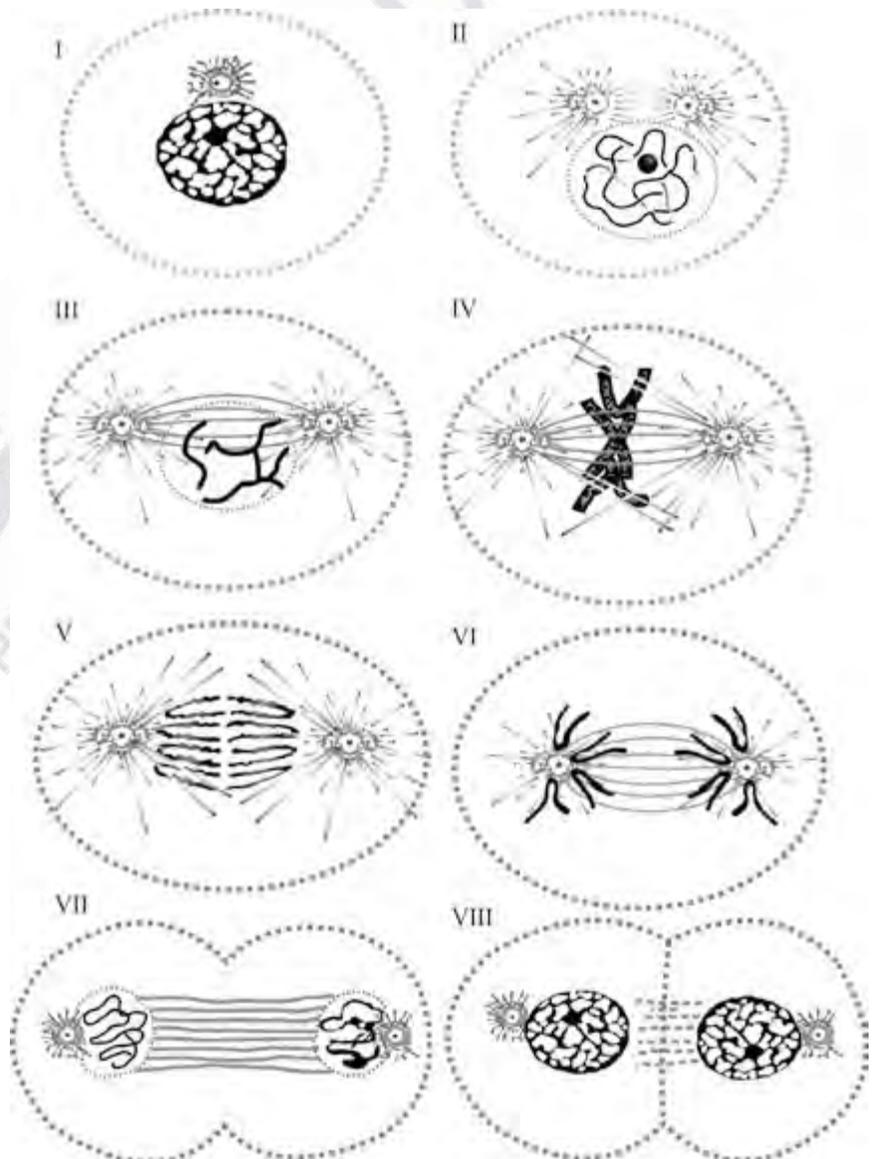


Fig. 3.121. I, interfase; II y III, profase; IV, metafase; V y VI, anafase; VII y VIII, telofase.

La meiosis es pues un tipo de división celular especial que ocurre en las células sexuales y que se caracteriza porque a cada duplicación del ADN siguen dos divisiones celulares sucesivas. De esta forma la célula, que después de pasar por la fase S del ciclo celular y duplicar el número de cromosomas es tetraploide ($4n$), reduce su número de cromosomas hasta devenir en una célula haploide con un número (n) de cromosomas.

Cuando un gameto femenino se une al masculino el resultado es una nueva célula, el cigoto, con la dotación cromosómica nuevamente diploide. Este tipo de reproducción que involucra la unión de diferentes gametos se denomina reproducción sexual.

En la mitosis se mantiene la ploidía original de la célula, mientras que en la meiosis se reduce a la mitad los "juegos" de cromosomas; por lo tanto, al producirse la unión de los gametos (fecundación) se restablece la ploidía original.

Los procesos esenciales de la meiosis consisten en:

- Reducción del número de cromosomas a la mitad del número característico de la especie.
- Segregación al azar de los cromosomas.
- Recombinación genética.

Fases de la meiosis

En la meiosis ocurren 2 divisiones celulares sucesivas: meiosis I (reducción) y meiosis II (división). La meiosis produce por tanto 4 células haploides. A la meiosis también se la conoce como división reduccional.

Meiosis I

El hecho más relevante de la meiosis I es que durante la profase I tiene lugar el apareamiento de los cromosomas homólogos efectuándose el proceso de recombinación genética.

La profase I tiene una duración larga, en particular en el caso del sexo femenino. Se caracteriza además por presentar varias fases: leptonema, cigonema, paquinema, diplonema y diacinesis:

- Leptonema (del griego *lentos*, delgado y *nema*, filamento): durante el leptonema el núcleo aumenta de

tamaño y los cromosomas comienzan a visualizarse, sin embargo, son diferentes a los de una mitosis ya que son delgados, pese a que ya han duplicado su ADN durante la fase S de la interfase y poseen 2 cromátidas cada uno.

- Cigonema (del griego *zygon*, pareja): en esta fase los cromosomas homólogos replicados se alinean formando estructuras llamadas tétradas, por estar formadas por las dos cromátidas de cada cromosoma, y por lo tanto cuatro en total, denominándose bivalentes.

Entre los cromosomas homólogos se forma el complejo sinaptonémico. Está integrado por dos componentes laterales formados por proteínas básicas, ricas en lisina y arginina, y un componente central que tiene además ARN. La sinapsis resultante se realiza a través de filamentos transversales y la red longitudinal del componente central. También aparecen estructuras elipsoidales densas denominadas nódulos de recombinación. Funciona a modo de cierre entre los cromosomas homólogos (Fig. 3.122).

- Paquinema (del griego *pachys*, grueso): los cromosomas se acortan y se completa el apareamiento de los homólogos. El evento más importante en esta fase es el fenómeno de entrecruzamiento o crossing-over. Durante el entrecruzamiento un fragmento de una cromátida puede separarse e intercambiarse por otro fragmento de su correspondiente homólogo. El nódulo de recombinación sería el lugar donde se produce el entrecruzamiento, ya que es un complejo multienzimático encargado de reunir las cromátidas paternas y maternas y producir en ellas los cortes y empalmes necesarios. El fenómeno de entrecruzamiento se visualiza como una estructura especial llamada quiasma (Fig. 3.123). De este modo, en lugar de existir 2 tipos de cromosomas, se producen 4, lo cual duplica la variabilidad del genotipo de los gametos.

De este modo, en lugar de existir 2 tipos de cromosomas, se producen 4, lo cual duplica la variabilidad del genotipo de los gametos.

- Diplonema (del griego *diploos*, doble): en esta fase los cromosomas homólogos se separan, aunque todavía

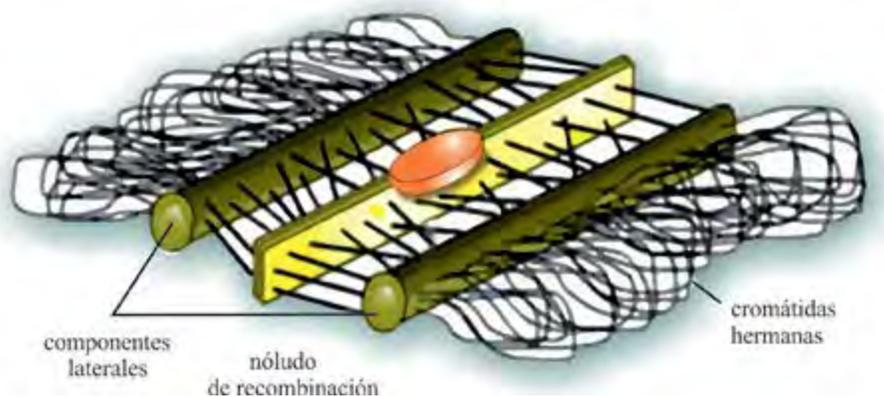


Fig. 3.122. Complejo sinaptonémico. Las cromátidas están unidas por este complejo.

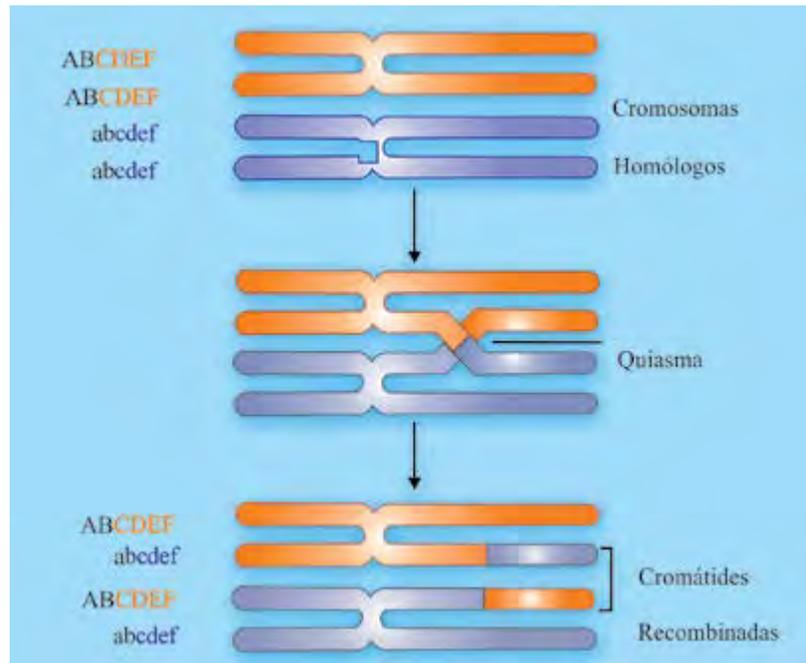


Fig. 3.123. Esquema del proceso de recombinación. Se denotan con letras los alelos de los genes de los cromosomas.

permanecen unidos a nivel de los quiasmas. El complejo sinaptonémico se desintegra. En la mujer este periodo es tan largo que va desde el séptimo mes de vida intrauterina hasta la pubertad para los primeros ovocitos, y en los últimos se extiende hasta que la mujer finaliza su vida reproductiva activa.

- Diacinesis: la condensación de los cromosomas se hace más marcada, el nucleolo desaparece, se rompe la envoltura nuclear, y se forma el huso acromático.

En la metafase I las tétradas se alinean en el ecuador de la célula. Las fibras del huso se “pegan” al centrómero de cada par de cromosomas homólogos y los eventos subsiguientes son similares a la mitosis.

Durante la anafase I las tétradas se separan y cada par de cromosomas es arrastrado a los polos opuestos de la célula por las fibras del huso. En esta fase los centrómeros de los cromosomas permanecen intactos.

La telofase I es similar a la telofase de la mitosis. En dependencia de la especie de que se trate, se puede formar o no la nueva envoltura nuclear.

La telofase está seguida por una interfase denominada intercinesis; a diferencia de la interfase mitótica, no hay duplicación del material genético ya que cada cromosoma ya tiene dos cromátides. La otra diferencia es que estas cromátides hermanas ya no son genéticamente idénticas, debido al fenómeno de entrecruzamiento.

Meiosis II

La meiosis II es muy similar a la mitosis. Durante la profase II, la envoltura nuclear (que se formó durante la

telofase I) se desintegra; se forman los hemihusos con la participación de los centríolos.

La metafase II es similar a la de la mitosis. Los cromosomas se disponen en el plano ecuatorial de la célula y las fibras del huso se unen a las caras opuestas de los centrómeros en la región del cinetocoro.

Durante la anafase II, el centrómero se divide y las cromátidas, ahora cromosomas hijos, son segregadas a los polos opuestos de la célula.

La telofase II es idéntica a la telofase de la mitosis.

Consecuencias genéticas de la meiosis

- Se produce una reducción del número de cromosomas a la mitad de una célula diploide y se forman células haploides n (con 23 cromosomas cada una). Esta reducción a la mitad es la que permite que el fenómeno de la fecundación mantenga el número de cromosomas de la especie.
- Se lleva a cabo la recombinación de la información genética heredada del padre y la madre, mediante el apareamiento de los cromosomas homólogos y el consecuente *crossing-over*, que permite que se intercambie la información. La consecuencia de este fenómeno es que ningún hijo heredará con un cromosoma íntegro de uno de sus abuelos.
- La separación de los cromosomas paternos y maternos recombinados, durante la anafase I y la II, se realiza completamente al azar, por lo que esto contribuye al aumento de la diversidad genética.

En la figura 3.124 se muestra un esquema de la gametogénesis (proceso de formación de los gametos), en el que se puede apreciar las etapas generales de la meiosis.

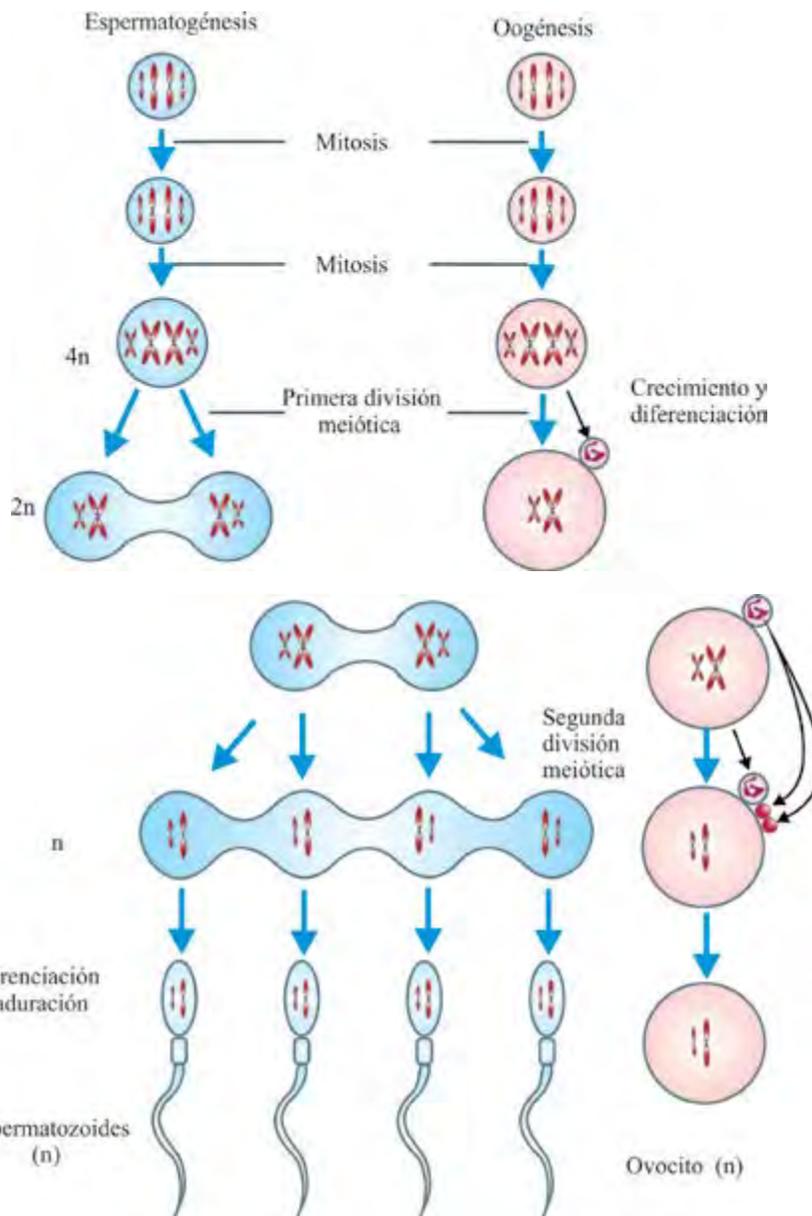


Fig. 3.124. Esquema de la gametogénesis.

Muerte celular

Proceso por el cual la célula pierde su viabilidad, que ocurre en cualquier tipo celular y que es imprescindible para la vida. Existen varios tipos de muerte celular: por necrosis, apoptosis, queratinización y autofagia; estas constituyen formas típicas de muerte celular. Además, existen otras formas de muerte celular consideradas atípicas por el comité de Nomenclatura de Muerte Celular 2009, entre las que se encuentran: catástrofe mitótica, anoikis, piroptosis, netosis, entre otras. En el presente texto se tratarán solo la necrosis y la apoptosis. La necrosis es la muerte celular accidental, que se produce de forma pasiva y que sigue a una agresión celular con daño severo de las membranas. La apoptosis es un pro-

ceso activo en respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y patológicos. En este epígrafe se expondrán las características generales de ambos tipos de muerte.

Apoptosis

La apoptosis es un proceso fisiológico esencial para el normal funcionamiento de los organismos pluricelulares, cuya información está contenida en el genoma y que está profundamente influenciada por el entorno extracelular; es un tipo de muerte que la propia célula ejecuta, que curre como parte del desarrollo normal y como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos y patológicos. La apoptosis se considera como la contrapartida de la división celular.

Todas las células del organismo están programadas genéticamente para ejecutar su propia muerte. Por ejemplo, durante la embriogénesis, además del aumento progresivo de formación celular, se presenta una pérdida constante de numerosas células debido al proceso normal de desarrollo del embrión y como diferenciación de sus órganos; en el feto, la desaparición de las membranas interdigitales con separación de los dedos se produce por apoptosis.

En nuestra piel se presentan fenómenos de maduración acelerada con la consiguiente muerte programada de los queratinocitos (células que forman la epidermis de la piel), los cuales a medida que se diferencian ascienden hacia la superficie y mueren por apoptosis; algo similar sucede con el pelo y células de las mucosas.

La apoptosis tiene por finalidad eliminar:

- El exceso de células.
- Las células dañadas.
- Las células que representan un peligro potencial para el organismo.

Entre sus características se encuentran las siguientes:

- Ocurre en células aisladas.
- Las células moribundas pierden la adhesividad a las células vecinas, cambiando de forma y redondeándose.
- Se condensa el núcleo y aumenta su coloración (picnosis); el citoplasma también se condensa con aumento brusco de la densidad intracelular y encogimiento de la célula.
- La cromatina se margina y se adhiere a la envoltura nuclear y el ADN se fragmenta en múltiplos de nucleosomas.
- Más tarde el núcleo se fragmenta (cariorraxis).
- El retículo endoplásmico se dilata, mientras los otros organelos permanecen aparentemente intactos.
- En la superficie celular se forman yemas que pueden tener en su interior orgánulos celulares (incluso el propio núcleo), que más tarde se separan de la célula dando origen a múltiples vesículas rodeadas de membrana denominadas cuerpos apoptóticos.

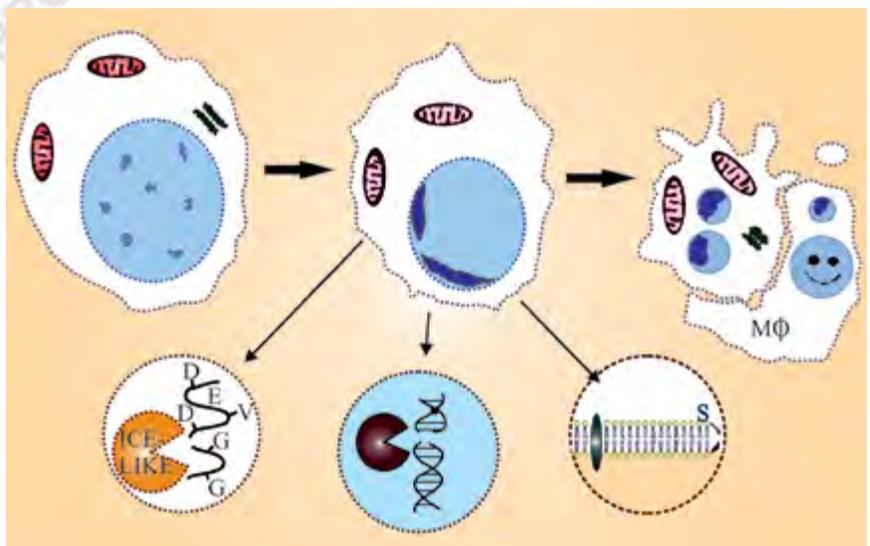
- En el citosol se produce un incremento moderado, pero sostenido, de la concentración de calcio.
- La membrana plasmática pierde su asimetría y las fosfatidilserinas cargadas negativamente, características de la monocapa interna de la membrana plasmática, quedan expuestas al exterior de la célula, constituyendo esto una de las señales que reconocen los fagocitos para la eliminación de los cuerpos apoptóticos.
- Como las células muertas por apoptosis no vuelca su contenido al espacio intersticial no se produce reacción inflamatoria, es decir, no se acompañan por leucocitos o glóbulos blancos de la sangre (ni se liberan los eventuales virus intracelulares). Esto último hace que la muerte por apoptosis resulte un mecanismo de defensa contra la invasión por virus dado que estos no pueden propagarse.
- El proceso es muy rápido y los cuerpos apoptóticos desaparecen rápidamente (Figs. 3.125 y 3.126).

Etapas del proceso apoptótico

Este proceso de eliminación de células en forma programada, tiene características morfológicas típicas que lo diferencian de la necrosis. Se pueden distinguir tres etapas:

1. Inducción. Comienza con el reconocimiento de la señal de muerte externa, donde pueden participar receptores que son proteínas de membrana, o interna, en cuyo control participa la mitocondria; su transducción por medio de moléculas adaptadoras citoplásmicas a efectores, conduce hacia los procesos de ejecución.
2. Ejecución. Se pone en marcha una maquinaria celular de muerte que incluye cascadas de enzimas, denominadas caspasas, y otras enzimas como las endonucleasas y la transglutaminasa, cuyos sustratos son diversas moléculas celulares.
3. Fagocitosis. En esta etapa participan células fagocíticas como los macrófagos e incluso células parenquimatosas vecinas.

Fig. 3.125. La célula del centro del campo está en apoptosis. Obsérvese la marginación de la cromatina. En la porción inferior y central se observa la fragmentación de la molécula de ADN. En la porción superior derecha y marcado con MΦ se observa un macrófago fagocitando los restos celulares después de la muerte.



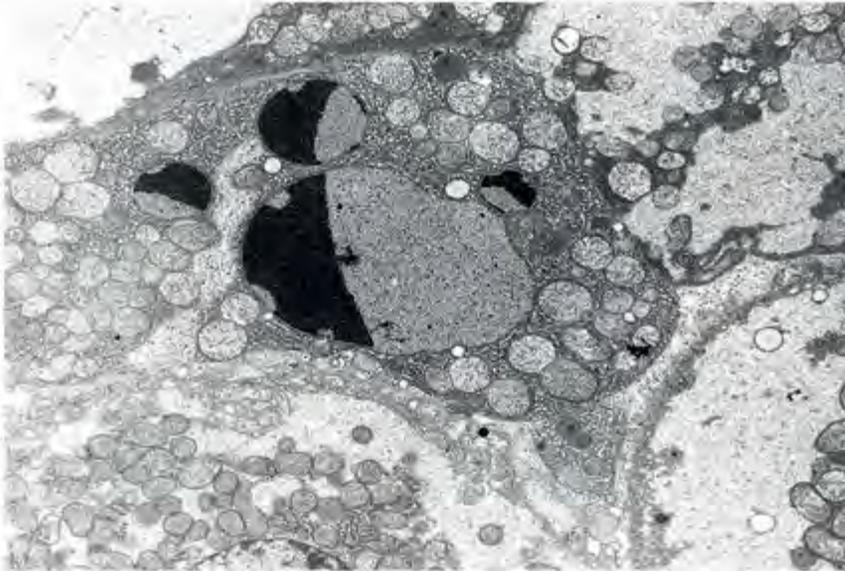


Fig. 3.126. Fotomicrografía electrónica que muestra la célula en apoptosis con la cromatina en forma de media luna.

El equilibrio u homeostasis celular se da entre dos acontecimientos importantes de la vida celular: su proliferación y su muerte, de tal manera que se mantiene un número adecuado de células, en cada linaje o estirpe celular. Recordemos que un ser humano adulto tiene alrededor de 10^{14} células y se calcula que en 60 años hemos recambiado alrededor de 10^{17} células. Un exceso de proliferación celular o falta de muerte programada provocaría una hiperplasia y a veces una neoplasia, por el contrario un exceso de apoptosis está asociada con enfermedades degenerativas.

De este modo la apoptosis está involucrada en muchos procesos patológicos (enfermedades). En algunos casos se plantea que la enfermedad se produce por un exceso de apoptosis y en otras se plantea un defecto de dicho proceso.

En la tabla 3.6 se presentan algunas enfermedades donde la muerte celular por apoptosis tiene un significado particular.

Tabla 3.6. Enfermedades por exceso o déficit de apoptosis

Exceso de apoptosis	Defecto de apoptosis
SIDA	Cáncer
Enfermedades neurodegenerativas	Enfermedades autoinmunes
Alcoholismo	
Epilepsia	

Necrosis

Este tipo de muerte ocurre en situaciones patológicas, cuando la célula es sometida a una lesión que origina daño severo de las membranas. La lesión de la membrana plasmática altera la capacidad de mantener la homeostasis, ingresan a la célula agua e iones provenientes del compartimiento extracelular, las estructuras

citoplasmáticas aumentan su volumen y terminan por romperse, con liberación en el medio intra y extracelular de enzimas lisosómicas y de otras sustancias (incluidos virus intracelulares si la célula estaba infectada).

Las enzimas lisosómicas liberadas completan la lisis de los componentes celulares y a su vez dañan al tejido vecino, originando una respuesta inflamatoria y posterior cicatrización. En la necrosis se afectan grupos celulares, más que a células aisladas (Fig. 3.127).

Comunicación intercelular

Una característica esencial de los organismos vivos es el intercambio de sustancias, energía e información con el medio. El intercambio de información, se lleva a cabo por medio de señales que reciben o emiten las células y que les permiten reaccionar o responder a cambios del medio que las rodea. Un organismo eucariota unicelular no tan complejo como es una levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), que lleva una vida relativamente independiente, se comunica con otras levaduras a través de varios péptidos que libera al espacio extracelular, lo que permite el apareamiento en un momento determinado de estas células (Fig. 3.128).

En un organismo multicelular como el del ser humano, la comunicación intercelular es asimismo imprescindible, porque las células que forman sus distintos órganos y tejidos, generalmente bien diferenciadas y con funciones muy especializadas, tienen que estar muy bien coordinadas para que el organismo funcione con un gran nivel de integración y armonía. Naturalmente en este caso, por la gran complejidad, las células intercambian cientos de señales a diferencia de lo que ocurre con las levaduras.

El intercambio de información que ocurre entre las células y el medio es, por lo tanto, una necesidad de todos los organismos vivos, desde los procariotas más simples hasta los eucariotas unicelulares y multicelulares.

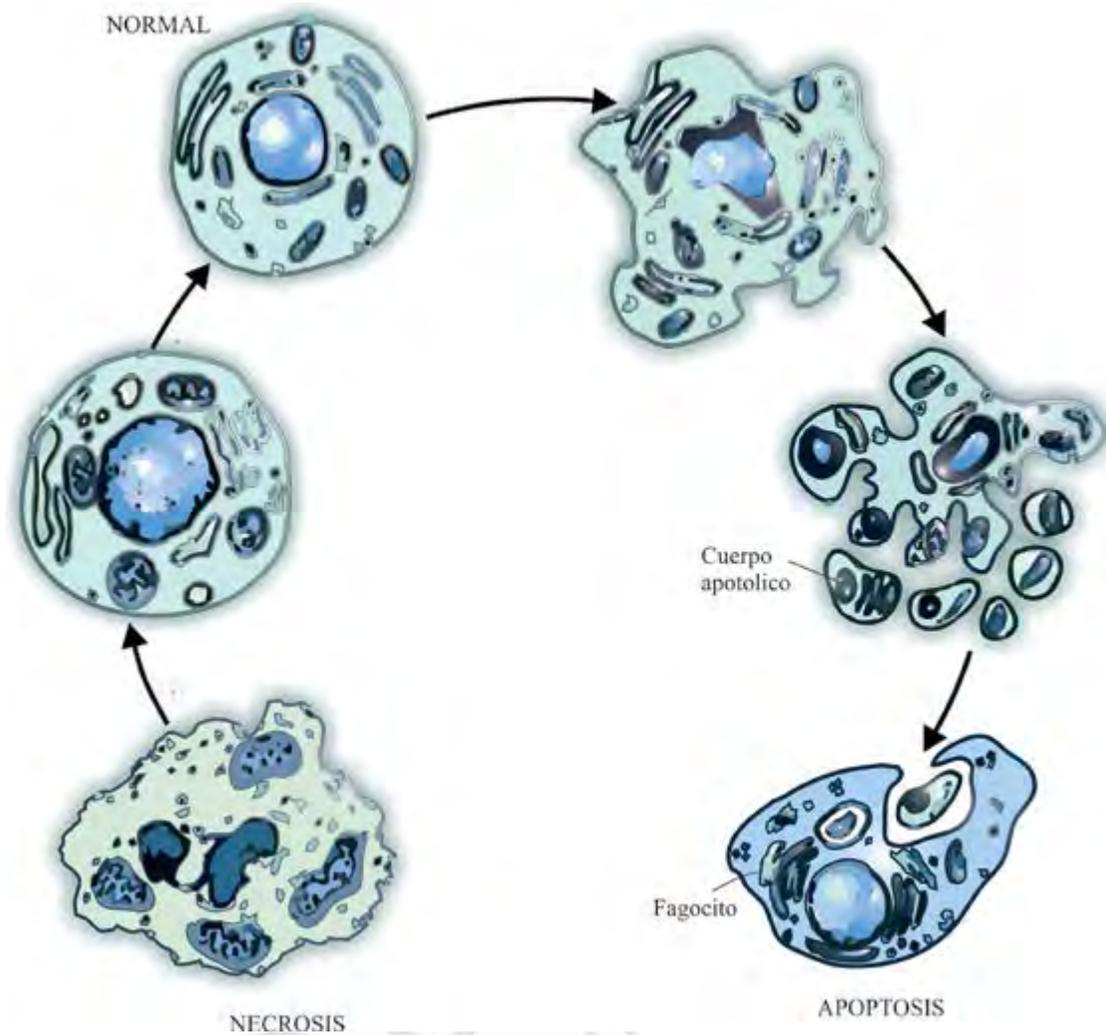


Fig. 3.127. A la izquierda se observa una célula en proceso de necrosis: la célula se hincha y la membrana se desintegra. A la derecha se observa una célula en muerte por apoptosis: la célula se desintegra en cuerpos apoptóticos y estos son fagocitados.



Fig. 3.128. A la izquierda, levaduras con su forma normal esférica; a la derecha, después de secretar péptidos que le cambian su forma y permiten el apareamiento de estas células.

- Las señales que reciben las células pueden:
- Inducir cambios metabólicos.
 - Modificar la expresión de algunos genes.
 - Alargar la vida o provocar la muerte.
 - Generar nuevas señales para otras células.
 - Influir en gran medida en su diferenciación, migraciones y desarrollo.

Principios generales de la comunicación intercelular

De manera general, en todo proceso de comunicación intercelular se podrán distinguir, con distintas variantes, los siguientes elementos o componentes (Fig. 3.129).

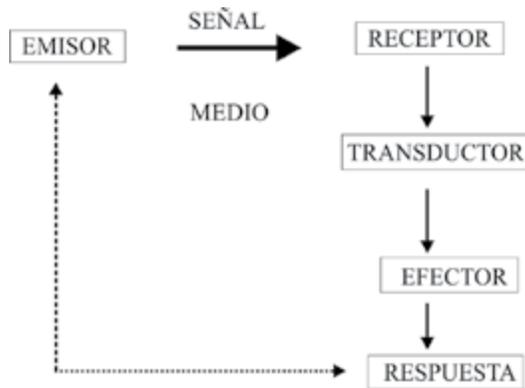


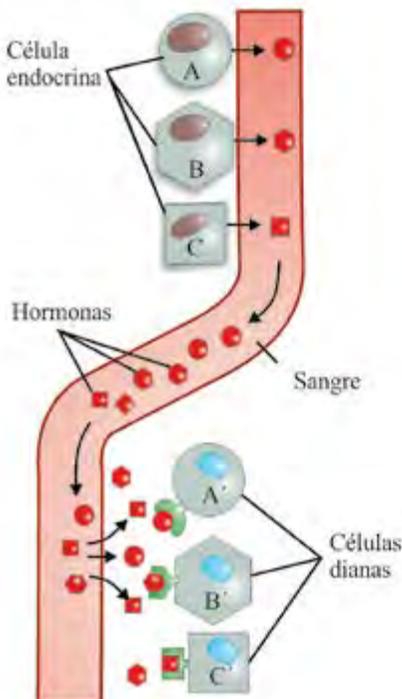
Fig. 3.129. Componentes de un sistema de comunicación intercelular.

Lo primero que tiene que ocurrir es que exista un emisor, en este caso una célula, capaz de generar una señal que viaja por un medio como el líquido intersticial o la sangre (líquido extracelular) hasta la célula receptora. Las señales o mensajes son siempre de naturaleza química o física, y a veces se combinan ambas como en el caso de las células nerviosas, donde viaja una señal eléctrica a través del axón y al llegar a la terminal presináptica esta señal da lugar a la liberación de un neurotransmisor químico que actúa sobre la célula postsináptica (Fig. 3.130).

También pudiera tratarse de una señal proveniente del medio ambiente, como las ondas luminosas que inciden sobre los conos y bastones (células fotorreceptoras) de la retina, o una señal química que afecta las células del bulbo olfatorio, pero se considerarán fundamentalmente las señales emitidas por otras células.

Una señal química, por ejemplo, sale de la célula emisora por exocitosis o por difusión simple o facilitada y debe después viajar una mayor o menor distancia, lo que se conoce como comunicación a distancia, a través de un medio, el líquido extracelular. También puede ocurrir la comunicación a corta distancia, donde la señal debe viajar una pequeña distancia, o pudiera considerarse la que se realiza por contacto directo entre las células, como la que tiene lugar entre una célula presentadora de antígeno y un linfocito T, o las señales químicas, como el Ca^{2+} , que se transmiten por las uniones de hendidura (conocidas en idioma inglés por gap junction) entre una célula y otra; estas señales que se transmiten por contacto directo entre las células son muy importantes durante el desarrollo embrionario y en la respuesta inmune. Debe tenerse en cuenta que en esta transmisión de señales por contacto directo entre las células son importantes proteínas localizadas en

(A) Señalización endocrina



(B) Señalización sináptica

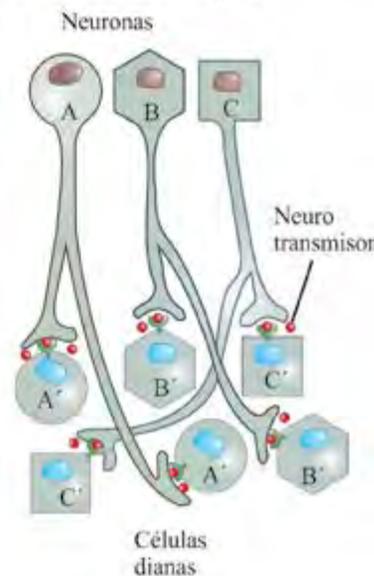


Fig. 3.130. Transmisión de señales en los sistemas endocrino y nervioso.

la membrana plasmática, que conocidas como moléculas de adhesión celular (CAM, por sus siglas en inglés), les permiten a las células establecer contactos con células vecinas o con la matriz extracelular.

Entre las señales químicas que emiten las células, y que pueden clasificarse en base a su naturaleza química en hidrofílicas e hidrofóbicas, se encuentran aminoácidos, péptidos y proteínas, nucleótidos, sustancias de naturaleza apolar como esteroides y derivados de ácidos grasos, ácido retinoico e incluso gases como el óxido nítrico (NO) o el monóxido de carbono (CO). Generalmente las señales químicas actúan en muy pequeñas concentraciones, en el orden de 10^{-8} moles/L, aunque algunas como los neurotransmisores, la acetilcolina entre estas sustancias, pueden encontrarse a concentraciones más elevadas de 10^{-4} moles/L en el espacio sináptico.

Las señales químicas que deben viajar una mayor distancia a través del medio que separa las células, es decir cuando se establece una comunicación a distancia, se dividen a su vez en 3 tipos: autocrinas, paracrinas y endocrinas. En el esquema de la figura 3.131 se muestran las características de cada una. Las señales autocrinas son captadas por receptores de la misma célula que la generó o de células vecinas del mismo tipo, y son importantes estas señales por ejemplo en células que se están diferenciando y particularmente importantes en células tumorales; muchos factores de crecimiento actúan de este modo. Las paracrinas que actúan como mediadores locales y actúan sobre células vecinas, aunque puede ser diferente el tipo celular, son más efectivas cuando son generadas por varias células vecinas a la vez. Con respecto a las endocrinas se encuentran múltiples ejemplos en el sistema endocrino, ya sea en el modo de actuar de la Insulina, o de las hormonas tiroideas, o las hormonas sexuales andrógenos y estrógenos, entre otras. Existen algunas sustancias como la adrenalina que puede actuar como un mediador local (señal paracrina) en la comunicación sináptica y actuar como una hormona sobre una célula diana distante (endocrina).

También se pudiera considerar comunicación a distancia la que se produce entre una célula nerviosa y otra pues primero, como se mencionó anteriormente, debe viajar una señal eléctrica una distancia relativamente grande y luego en la sinapsis una señal química, aunque una distancia bastante corta esta última.



Fig. 3.131. Tipos de señales químicas: la autocrina, que actúa sobre las mismas células que la originaron; la paracrina, que lo hace sobre células vecinas; y la endocrina, que para actuar sobre otra célula debe viajar mayor distancia a través de un medio. En este último grupo se encuentra la hormona insulina, que se produce en una glándula endocrina y debe viajar a través de la sangre hasta alcanzar sus células diana.

Independientemente de la célula que la generó, la señal debe alcanzar a su célula diana, que tiene en la membrana o en su interior proteínas especializadas denominadas receptores para captar esa señal. El mensaje químico, denominado con frecuencia el ligando, se une al receptor de manera muy específica y con gran afinidad, pero durante un corto tiempo, en un proceso de reconocimiento molecular. Al cabo de algún tiempo la señal se separa del receptor o bien por dilución, o por algún otro mecanismo que inactive o degrade la señal, terminándose naturalmente la respuesta celular.

Los receptores que se encuentran en la membrana plasmática son generalmente proteínas integrales transmembranales, que presentan de forma general tres dominios: un dominio extracelular, donde se encuentra el sitio de unión al ligando (señal hidrofílica), un dominio transmembranal, y un dominio intracelular. Cuando la señal se une a su receptor, este sufre cambios conformacionales que se transmiten al interior celular, y por medio de otras señales intermedias intracelulares también denominadas segundos mensajeros (AMPC, GMPC, Ca^{2+} , inositol3P, diacilglicerol), o a través de una cascada de enzimas, se desencadena una respuesta del efector, el cual generalmente se trata de una enzima que modifica su actividad o de determinados genes que modifican su expresión. Al mecanismo por el cual la señal externa se transmite al interior de la célula se le conoce como mecanismo de transducción, y en este proceso de transducción las señales en general sufren un proceso de gran amplificación.

Por el contrario, cuando una señal química de naturaleza hidrofóbica llega a la célula diana, atraviesa la membrana por difusión simple e interactúa con un receptor intracelular, localizado en el citoplasma o en el núcleo; también se producen en ese caso cambios conformacionales del receptor, pero aquí casi siempre el efector está muy relacionado con la transcripción de determinados genes, con lo cual aumenta o disminuye la concentración de determinadas proteínas intracelulares.

Las señales que tienen sus receptores intracelulares producen cambios a largo plazo, mientras que las señales que tienen receptores en la membrana plasmática tienden a producir efectos de más corta duración. Esto se debe a que la respuesta celular, si se trata de cambios en la actividad de alguna enzima, puede ser rápida, pero si se trata de la expresión de genes, puede requerir horas.

Existe una excepción importante de señales hidrofóbicas que tienen sus receptores en la membrana plasmática: las hormonas eicosanoides, que son derivadas del ácido graso araquidónico (C20: 5,8,11,14), y que incluyen a las prostaglandinas, los leucotrienos, las prostaciclina y los tromboxanos. Hay 16 diferentes prostaglandinas descubiertas en la actualidad que pertenecen a 9 clases diferentes, desde la clase A hasta la I. Son producidas en muchas células del organismo y degradadas por enzimas del líquido extracelular. Muchas hormonas de este tipo actúan de forma autocrina y paracrina y modulando los efectos de otras hormonas. Algunas provocan la contracción del músculo liso, por ejemplo del útero durante el parto, y otras provocan la agregación plaquetaria.

Ahora bien, una célula aunque reciba la misma señal y tenga el mismo tipo de receptores para esa señal puede sin embargo emitir una respuesta diferente, que dependerá de su especialización. Así en el hígado el glucagón produce incremento de la degradación del glucógeno (glucogenolisis), mientras que en el tejido adiposo el proceso que se incrementa es la degradación de los triacilglicéridos (lipólisis). Otro ejemplo de esto lo constituye la hormona adrenalina producida por la médula suprarrenal, que al unirse a un β -receptor en la célula hepática produce liberación de glucosa a la sangre, pero cuando se une a este mismo tipo de receptor en el tejido adiposo da lugar a la liberación de ácidos grasos en este tejido; si se une a un β -receptor del músculo cardíaco aumenta la fuerza de contracción del corazón y si lo hace a células musculares lisas del intestino produce relajación. Solamente tienen pequeñas diferencias estructurales todos estos receptores β , pero la respuesta es evidente que es muy diferente, fundamentalmente debido a que la maquinaria metabólica de esas células es diferente, y esto desde luego depende a su vez de la expresión de determinados genes en cada célula.

Por otra parte, se puede afirmar que si una célula no tiene receptores para una determinada señal no emitirá ninguna respuesta. Es obvio que en un organismo pluricelular cada célula esta sometida a cientos de señales, y debe responder por lo tanto a una combinación de estas. Una combinación particular de señales da una respuesta celular, y con otra combinación de señales la respuesta que se obtiene de esa célula es diferente. También se afirma, por numerosas evidencias científicas, que en los organismos multicelulares y complejos como el del ser humano, son mucho más numerosas las señales que los mecanismos de transducción hasta ahora conocidos y lógicamente por lo tanto diversas señales pueden utilizar el mismo mecanismo de transducción.

Aunque muchas señales químicas, ya sean hidrofílicas o hidrofóbicas, deben unirse a receptores, ya sean de membrana o intracelulares respectivamente, existen sin embargo algunas señales químicas que no requieren receptores para su acción, como es el caso del NO (óxido nítrico) que difunde fácilmente a través de la membrana plasmática y una vez en el interior de la célula diana, regula directamente la actividad de una enzima en particular, la guanilciclase, la cual tiene como producto el GMP cíclico (GMP_c). Finalmente el GMP_c es degradado por una fosfodiesterasa. Curiosamente la droga Viagra empleada en el tratamiento de la disfunción sexual masculina (impotencia) es inhibidora de esta última enzima.

El NO es producido como señal en varios tejidos por una enzima denominada NO sintetasa que desamina al aminoácido arginina. Se conoce bien por ejemplo que es producido por las células endoteliales al ser estimuladas por la acetilcolina y difunde entonces a las células musculares lisas, ocasionando el efecto final de relajación en estas células. El efecto del NO sobre los vasos sanguíneos ha permitido explicar el mecanismo de acción de la nitroglicerina, un fármaco usado desde hace más de 100 años en el tratamiento de la angina de pecho; al convertirse la nitroglicerina en NO se relajan los vasos sanguíneos en el músculo cardíaco y mejora el suministro de oxígeno a este órgano. También las células nerviosas se comunican con sus vecinas con el NO, y este mediador local, que

tiene una vida media de 5 o 10 segundos solamente, lo generan los macrófagos y neutrófilos.

Por último, es conveniente destacar con relación a los principios generales de la comunicación celular, que en los organismos multicelulares, que son sistemas autorregulados, la respuesta de la célula receptora es detectada por la emisora y eso influye de alguna manera en la emisión de nuevas señales.

Receptores y mecanismos de transducción

Los receptores se pueden agrupar o clasificar en las categorías que se relacionan a continuación.

Receptores de membrana plasmática

- Receptores que son canales iónicos.
- Receptores asociados a proteína G.
- Receptores con actividad enzimática intrínseca.
- Receptores que se asocian a enzimas.
- Receptores vinculados a procesos de endocitosis.

Receptores intracelulares

- Citoplasmáticos.
- Intranucleares.

Con respecto a los receptores de membrana, el quinto grupo, está más relacionado con procesos de transporte de sustancias, en particular con el mecanismo de la endocitosis, y ya fueron tratados en este capítulo en las funciones de las membranas. Por otro lado, con respecto al primer grupo si ya más relacionado con la comunicación entre las células, ya se mencionó un ejemplo en ese mismo capítulo, al describir la estructura de los canales iónicos en las neuronas postsinápticas, que se abren o cierran en dependencia de que se encuentre unidos o no con el neurotransmisor acetilcolina.

En la figura 3.132 se muestra, de manera esquemática, la disposición en la membrana plasmática de los receptores asociados a proteína G, los cuales son variados y están constituidos por proteínas que tienen 7 hélices transmembranales.

Al unirse la señal de naturaleza hidrofílica a este tipo de receptor, como pudiera ser la hormona Glucagón que es secretada por las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas, o la Adrenalina secretada por la médula suprarrenal, se produce un cambio conformacional en el receptor que se transmite luego a la proteína G. La proteína G, de la cual hay varios tipos, algunas activadoras (G_s) y otras inhibidoras (G_i) (Fig. 3.133), es un trímero formado por subunidades diferentes, alfa, beta y gamma.

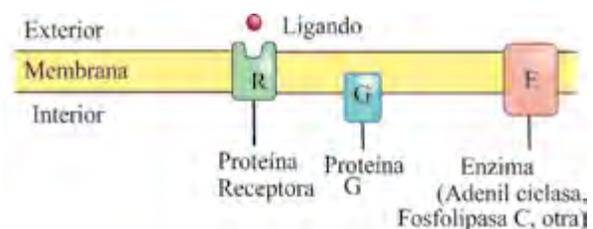


Fig. 3.132. Receptor acoplado a proteína G.

La subunidad alfa se une al GTP (de ahí el nombre de proteína G). Cuando el receptor experimenta el cambio conformacional como consecuencia de su unión con la molécula señal, la proteína G se separa de la parte interna del receptor, se fragmenta en alfa y beta-gamma, y la subunidad alfa unida al GTP se dirige a activar enzimas de la membrana, en algunos casos la adenilciclase (cuando se trata de glucagón y adrenalina) y en otros la fosfolipasa C o también la guanilciclase.

Se ha calculado que la unión de 1 molécula de glucagón a su receptor es capaz de activar por lo menos a 100 proteínas G, comenzando así la amplificación de la señal. Esto es posible porque tanto el receptor como la proteína G experimentan gran movilidad o difusión lateral

en la membrana, debido a la fluidez de esta estructura.

La actividad GTPasica de la subunidad alfa hidroliza entonces el GTP, y en un lapso de segundos o minutos finaliza la acción de la proteína G. Si la enzima que se activa es la Adenilciclase esta enzima cataliza entonces la siguiente reacción:



Y el AMPc es, por otra parte, un activador alostérico de la proteína quinasa A (Figs. 3.134 y 3.135), la cual fosforila varios residuos de serina en otras enzimas y proteínas no enzimáticas por modificación covalente, cambiando la actividad de enzimas importantes del metabolismo, ya sea incrementando esa actividad o disminuyéndola.

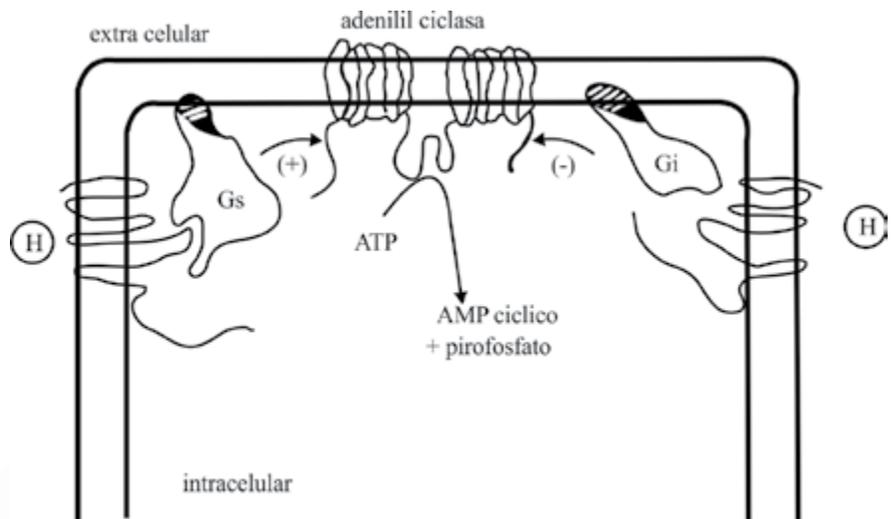


Fig. 3.133. Receptores acoplados a proteína G, ya sea G estimuladora (Gs) o G inhibidora (Gi).

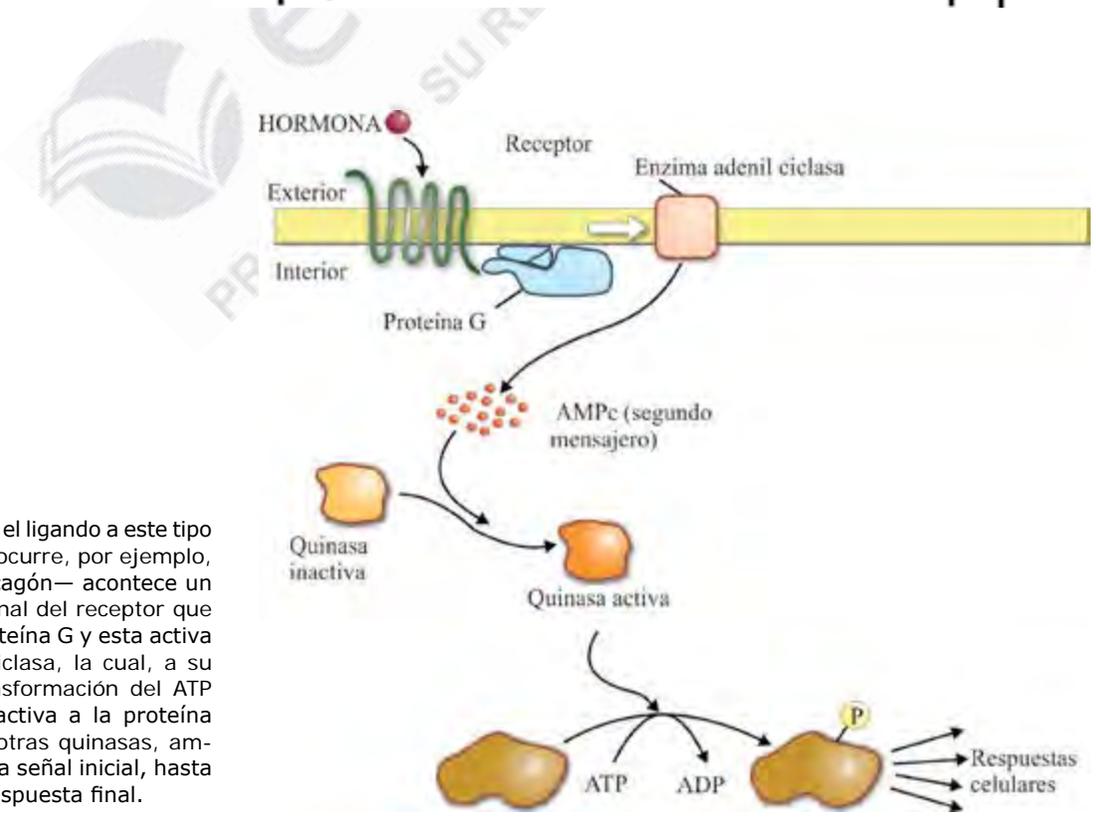


Fig. 3.134. Al unirse el ligando a este tipo de receptor —como ocurre, por ejemplo, con la hormona glucagón— acontece un cambio conformacional del receptor que se transmite a la proteína G y esta activa a la enzima adenilciclase, la cual, a su vez, cataliza la transformación del ATP en AMPc. El AMPc activa a la proteína quinasa A y esta a otras quinasas, amplificándose mucho la señal inicial, hasta que se produce la respuesta final.

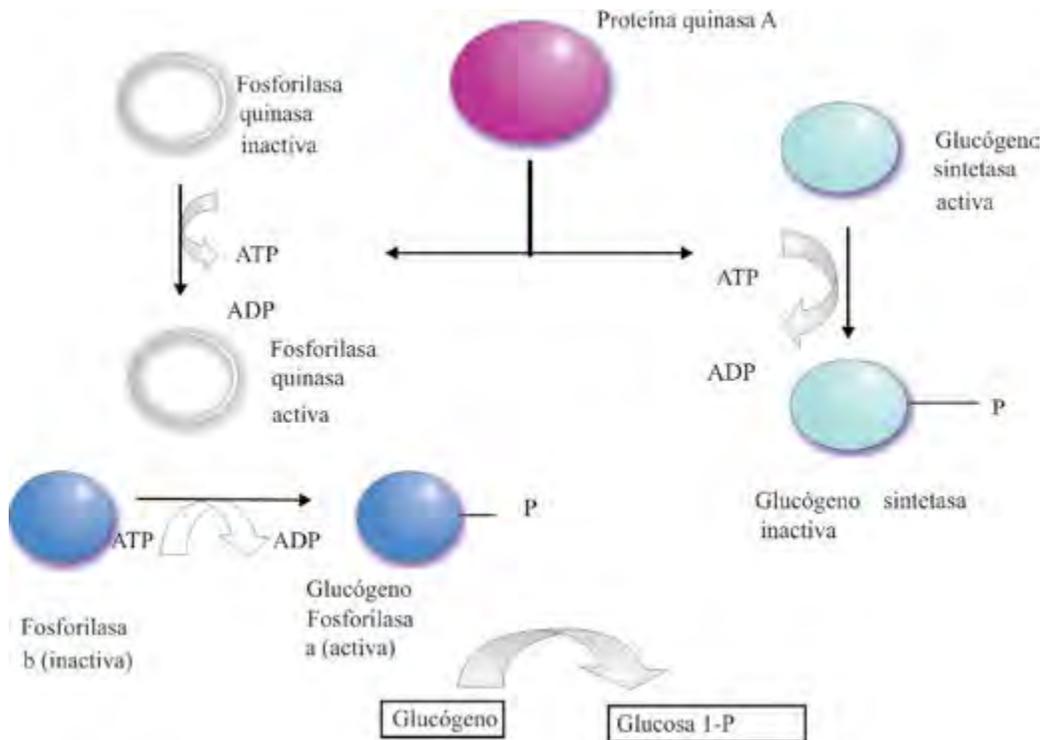


Fig. 3.135. Acciones de la proteína quinasa A activada por el AMPc en la vía de transducción del glucagón. No se muestran en el esquema las enzimas fosfatasas que eliminan los grupos fosfatos. La glucosa 1-P por una isomerasa se transforma en glucosa 6-P.

La proteína quinasa A, también puede promover la fosforilación de factores de transcripción, afectando la velocidad de transcripción de algunos genes. Varias quinasas, dispuestas en forma de cascada enzimática pueden continuar el proceso de señalización, obteniéndose un grado alto de amplificación de la señal o mensaje original.

Junto con las enzimas quinasas se encuentran en el interior celular un grupo de enzimas fosfatasas, que al eliminar grupos fosfatos de las proteínas fosforiladas determinan el cese de la activación o inhibición ocasionado por las quinasas, según sea el caso.

Si se tratara de la hormona glucagón ya mencionada, a través de una cascada enzimática se favorece mediante la fosforilación la actividad de una enzima final denominada glucógeno fosforilasa, que pasa a su forma más activa y lleva a cabo de manera más rápida la degradación del polisacárido glucógeno. De manera paralela, la fosforilación por la proteína quinasa A inhibe una enzima de la síntesis de este polisacárido, la glucógeno sintetasa. El efecto resultante de respuesta en células del hígado es entonces promover la degradación del glucógeno, primero hasta glucosa 1-P, convirtiéndose después esta biomolécula por medio de una isomerasa en glucosa 6-P, y otra enzima la glucosa 6-fosfatasa separa el grupo fosfato y libera este monosacárido a la sangre para ser utilizado por diferentes tejidos, pero de manera muy importante por el tejido nervioso (Figs. 3.134 y 3.135).

En resumen, la secuencia de eventos desde que se secreta el glucagón hasta que se produce su efecto final de estimular la glucogenolisis hepática y la consiguiente elevación de la glucosa sanguínea o hiperglicemia, se muestra en la figura 3.136.

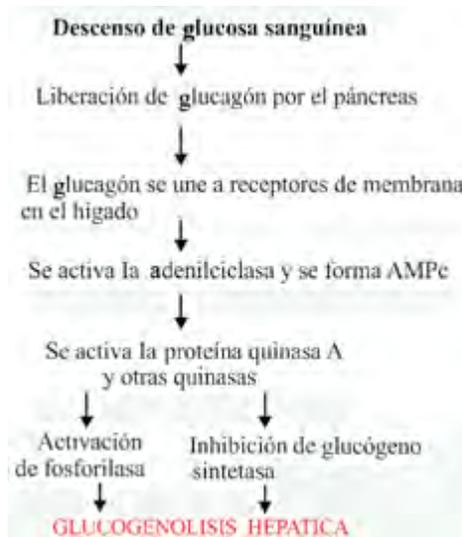


Fig. 3.136. Secuencia de eventos generados por la hormona glucagón.

La hormona insulina, cuando actúa a través de otro mecanismo, estimula en las células hepáticas a varias fosfatasa intracelulares, favoreciendo la conversión de la glucógeno sintetasa en su forma desfosforilada o más activa y de la glucógeno fosforilasa en su forma desfosforilada o menos activa, con lo cual se favorece el almacenamiento de glucógeno en las células hepáticas.

En la figura 3.137 se muestra, de manera esquemática, otro tipo de receptores que se unen a ligandos hidrofílicos como la hormona insulina, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y a otras señales. Todos los receptores de este tipo tienen una estructura muy similar, aunque no se debe olvidar que cada uno de ellos une de manera muy específica su señal. Estos receptores tienen actividad enzimática intrínseca; el dominio intracelular tiene actividad tirosina quinasa. Cuando el ligando se une al dominio extracelular se modifica la conformación de este dominio externo, y el receptor se dimeriza con otro homólogo de la membrana, excepto en el caso del receptor de la insulina que ya está dimerizado; este cambio se transmite al interior a través de la región transmembranal, con lo que se activa el dominio intracelular con actividad de tirosina quinasa; el receptor se autofosforila y comienza a fosforilar residuos de tirosina en proteínas intracelulares.

En varios mecanismos de transducción relacionados con estos receptores tirosina quinasa, son necesarias también proteínas adaptadoras como Grb2 y Sos (*Son of sevenless*) e interviene una proteína Ras, con similitud estructural y funcional a la subunidad α de la proteína G pero más pequeña (casi la mitad de la proteína G). Ras es una proteína capaz también de hidrolizar el GTP unido a esta, y se produce a continuación la activación de otras enzimas, como por ejemplo, la vía de las MAP (*Mitogen Activated Proteins*) quinasas, que conduce a la fosforilación de proteínas efectoras finales, algunas de las cuales pueden modificar la expresión de genes (Figs. 3.138 y 3.139). En el caso del factor de crecimiento epidérmico, se produce un incremento de la proliferación celular en el tejido epitelial. En algunas formas de cáncer se han encontrado alterados algunos

de estos receptores, particularmente relacionados con factores de crecimiento.

Aquí también siempre que se producen estas modificaciones covalentes de proteínas por fosforilación, al cabo de cierto tiempo se eliminan esos grupos fosfatos por medio de fosfatasa, interrumpiéndose así la vía de señalización y la respuesta final, desde luego hasta que lleguen nuevas señales a esa célula.

En el caso de los receptores que se asocian a enzimas se encuentran, por ejemplo, los receptores para el interferón γ . Los interferones son proteínas especiales cuya función está relacionada con la defensa contra la infección por virus. Los receptores para el interferón γ se asocian a enzimas que tienen actividad tirosina quinasa y de esa manera se transmite la señal al interior de la célula (Fig. 3.140).

Receptores intracelulares

Las señales de naturaleza hidrofóbica, que viajan en el plasma o en el líquido extracelular en general unidas a proteínas transportadoras, cuando llegan a la célula diana difunden directamente a través de la membrana plasmática y se unen a proteínas receptoras intracelulares. Estas señales incluyen a las hormonas esteroides, las hormonas tiroideas, el ácido retinoico (derivado de la vitamina A) y la vitamina D. Aunque difieren de manera importante todas estas sustancias en su estructura química y en la respuesta celular a que dan lugar, todas ellas actúan por el mismo mecanismo. Al unirse el ligando al receptor, ya sea localizado en el citoplasma o en el núcleo, ocurre un cambio de conformación en el receptor, este se activa y se une al ADN para regular la transcripción de genes específicos.

Una característica de estas señales hidrofóbicas es que permanecen en el plasma o en los fluidos que rodean a las células por mucho más tiempo que las hidrofílicas, y esa es una de las razones por la que sus efectos son de más larga duración, además de que la transcripción de genes y en definitiva su expresión es un proceso más lento y con efectos más prolongados que la activación de una enzima.

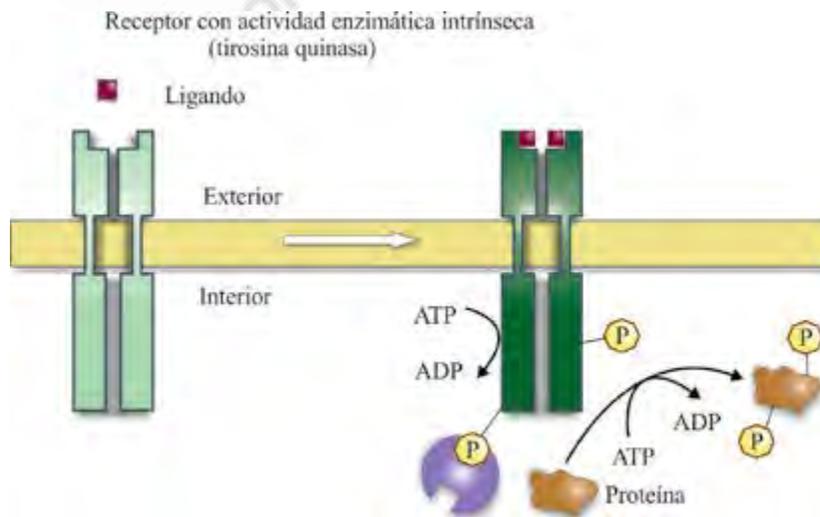


Fig. 3.137. Receptor con actividad enzimática intrínseca tirosina quinasa.

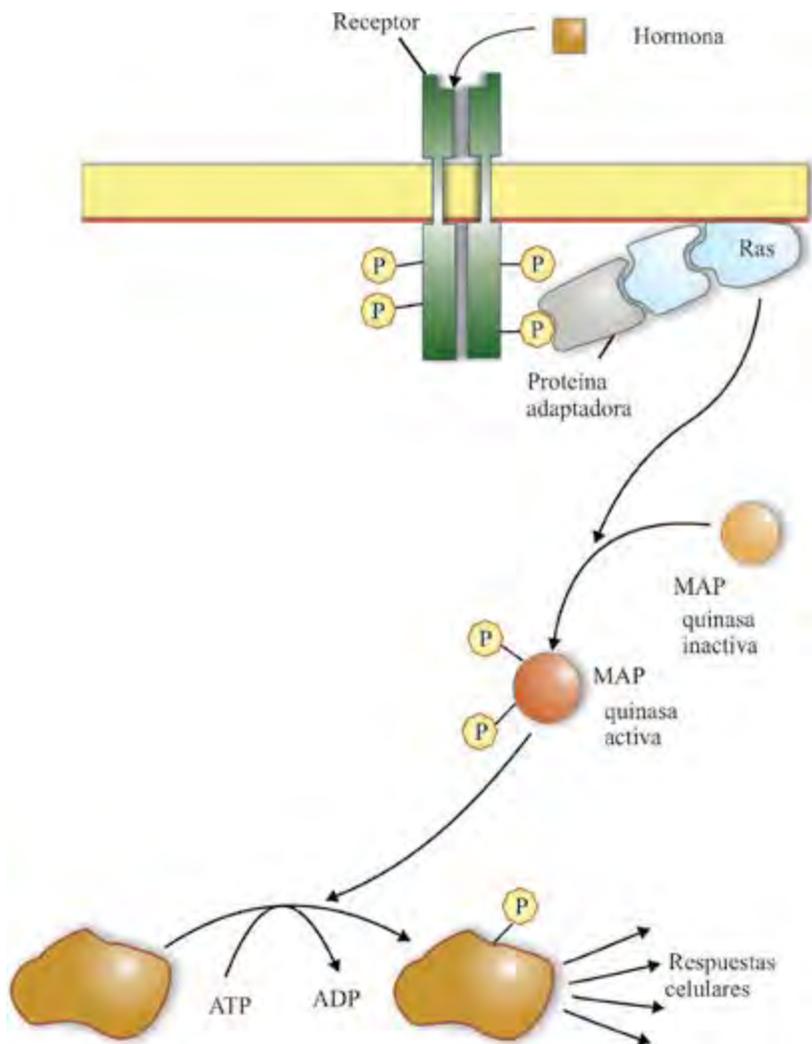


Fig. 3.138. Receptor con actividad de tirosina quinasa y activación de la vía de las MAP quinasa. Al final tiene lugar la fosforilación de proteínas intracelulares.

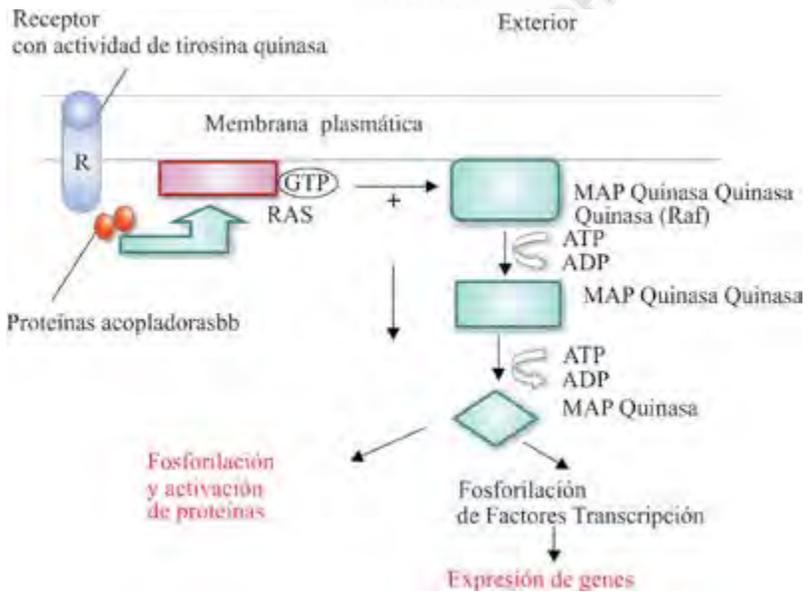
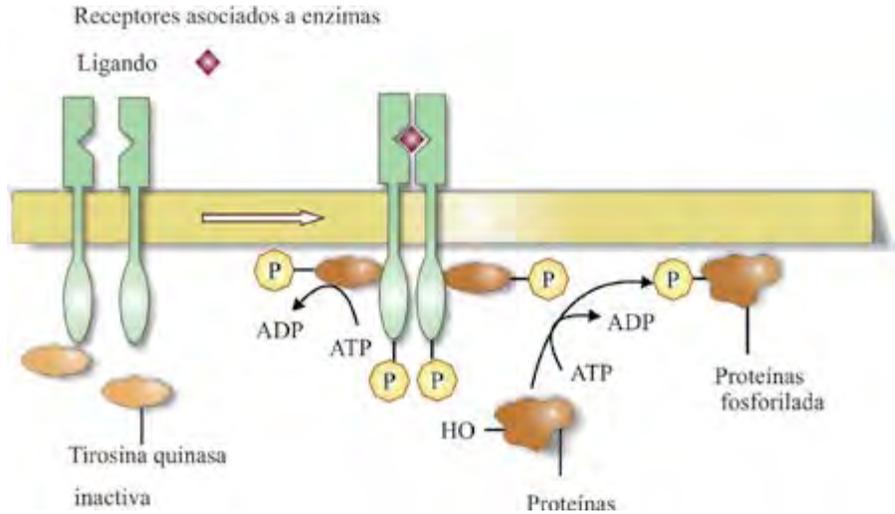


Fig. 3.139. Cascada de las MAP quinasa, enzimas que producen fosforilaciones en residuos de serina y treonina.

Fig. 3.140. Receptor asociado a enzimas del citoplasma; en este caso, la enzima citoplasmática tiene actividad de tirosina quinasa. La enzima en el citosol está libre e inactiva, y al interactuar con el receptor después que este se une a su ligando específico, se activa y comienza a fosforilar proteínas intracelulares. Las proteínas fosforiladas se desactivan por acción de enzimas fosfatasas.



Generalmente los receptores en el estado inactivo están unidos a una proteína, la cual es desplazada al unirse el ligando. El receptor para el cortisol, una de las hormonas esteroideas, se encuentra localizado en el citoplasma. Los receptores para las hormonas tiroideas y el ácido retinoico se encuentran sin embargo en el núcleo. En general, la respuesta en la transcripción de genes se produce de manera escalonada: primero se transcriben unos genes de respuesta primaria y los productos de estos genes provocan la expresión de otros de respuesta secundaria.

Las respuestas o efectos finales a esas señales son diferentes en diferentes tejidos, primero porque cada célula de un tejido solo responde si tiene receptores para esa señal y segundo porque los genes que se expresan son diferentes. En la figura 3.141 se muestra esquemáticamente un receptor citoplasmático, que al activarse actúa como se ha mencionado, regulando la transcripción de algunos genes.

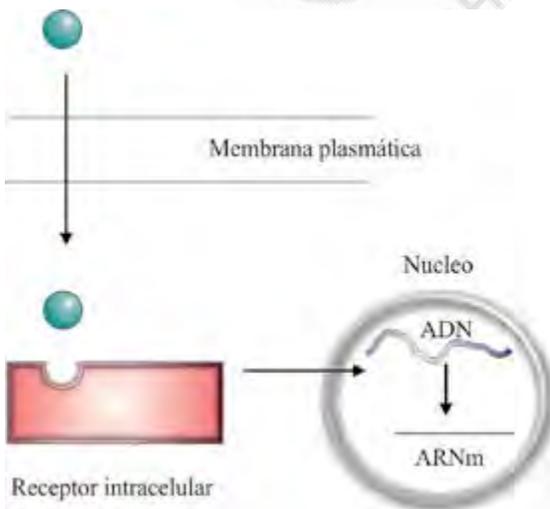


Fig. 3.141. Mecanismo de acción para señales hidrofóbicas con receptores intracelulares localizados en el citoplasma.

Modelos celulares

En el organismo humano existen millones de células que se pueden agrupar teniendo en cuenta las características morfológicas y funcionales que las asemejan, por lo que con fines didácticos se han creado modelos celulares hipotéticos para hacer más fácil su estudio.

Al analizar las características de la célula eucariota se estudiaron todos los orgánulos que pueden estar presentes en ella. También se explicó que durante la diferenciación la célula adquiere características morfológicas que la distinguen y que le permiten realizar con más eficiencia una función determinada. En este caso la célula presenta desarrollados los orgánulos que le permiten realizar esa función específica y no otra. Esto la diferencia de otros tipos celulares que tendrían otros tipos de orgánulos. Como en el organismo muchos tipos celulares realizan funciones iguales, si se utilizan los modelos celulares como algoritmo de aprendizaje resultaría más fácil el estudio y el conocimiento sería más duradero.

Dos células pueden estar ubicadas en diferentes órganos del cuerpo y producir ambas una sustancia con igual naturaleza química, por ejemplo una proteína, sin embargo, una de ellas tiene por función producir una enzima en tanto la otra elabora una fibra de la matriz extracelular. Las características morfológicas de ambas células en cuanto a forma, tamaño y otras pueden diferir, sin embargo, sus características subcelulares son idénticas, es decir: poseen desarrollo del retículo endoplasmático rugoso, abundantes mitocondrias, aparato de Golgi prominente, etc. Se puede entonces inferir que todas las células que realizan esta función tienen estas características y a la inversa.

De este modo, el organismo posee diferentes tipos de células que pueden ser estudiadas utilizando modelos, como: célula indiferenciada, célula secretora, célula absorbente, célula fagocítica y célula contráctil.

Modelo de célula secretora

Una gran cantidad de células en el organismo cumplen la función de producir y secretar macromoléculas, y por lo tanto tienen desarrollados los orgánulos que les permiten realizar esa función. La forma en que las macromoléculas son secretadas depende de la disposición de las células en los tejidos (epitelial, conectivo, etc.), lo cual condiciona la ubicación de los orgánulos en el citoplasma. Las células epiteliales, como se verá posteriormente, presentan polaridad con relación a las estructuras subcelulares. En este tipo de célula la secreción se vierte, en la mayoría de los casos, por la superficie apical, aunque en algunos casos la secreción tiene lugar por la superficie basal (Fig. 3.142). De este modo, las células epiteliales secretoras están polarizadas y presentan 3 superficies de relación:

- Libre o apical.
- Lateral o de contacto con las células vecinas.
- Basal.

La polarización se refiere a la ubicación de los orgánulos en el citoplasma, ya sea en la región basal o en la apical, para hacer más eficiente el proceso de síntesis y secreción de las macromoléculas.

Otras células secretoras de origen mesenquimatoso no presentan esta organización porque las separa la matriz extracelular, y las secreciones en la mayoría de los casos están encaminadas a aportar proteínas y glúcidos a este componente tisular.

Las células pueden secretar:

- Proteínas: enzimas; hormonas.
- Glicoproteínas.
- Mucina.
- Hormonas esteroides.

Modelo de célula secretora de proteínas

Estas células vistas al M/O poseen basofilia localizada. En células polarizadas, como las células acinares pancreáticas, la basofilia se dispone hacia la región basal, y en la zona apical el citoplasma es acidófilo por la

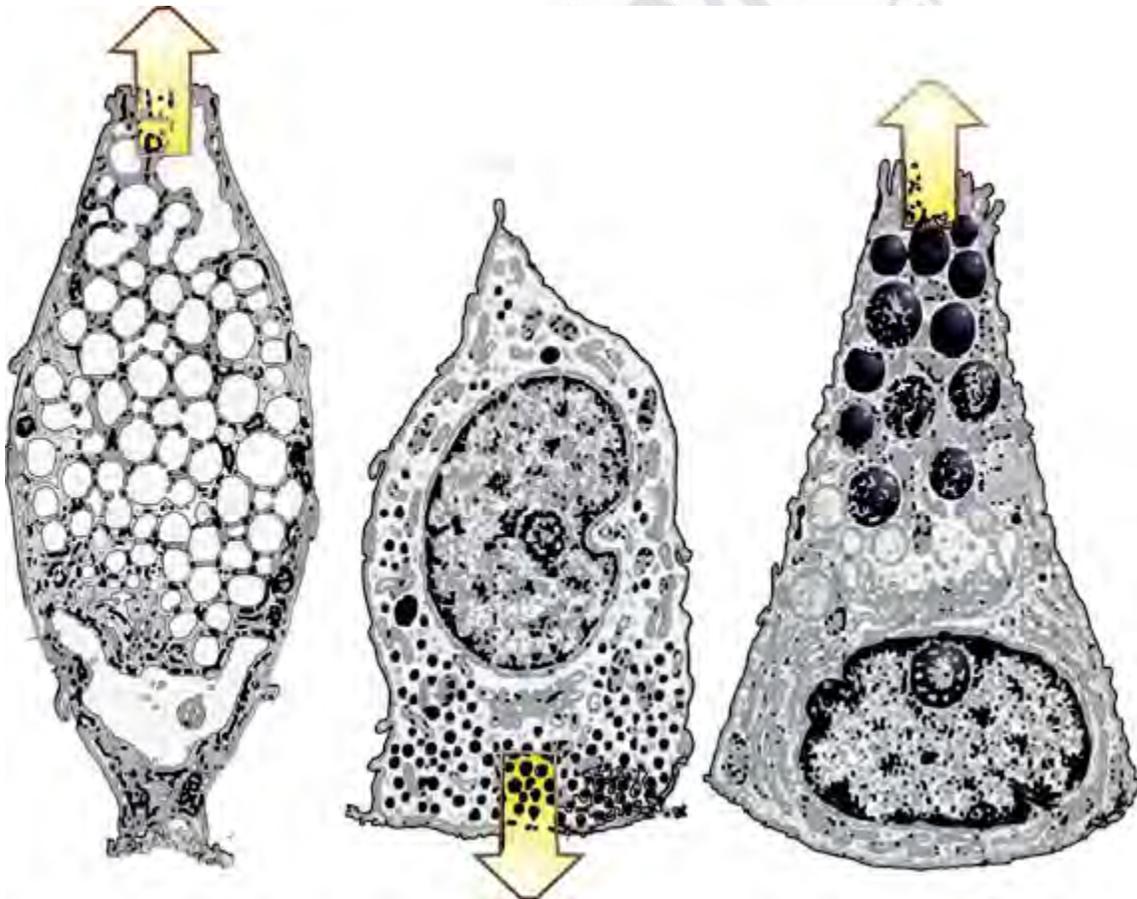


Fig. 3.142. Se observan 3 tipos de células secretoras: a la izquierda, una célula secretora de mucina; en el centro, una célula secretora de hormonas; y a la derecha, una célula secretora de enzimas. Las flechas indican la superficie por donde se vierte la secreción.

presencia de los gránulos de cimógeno que contienen la proteína elaborada. El núcleo es de cromatina laxa o eucromático, poniendo de manifiesto una intensa actividad en la síntesis de proteínas. Poseen además uno o dos nucléolos prominentes, lo cual demuestra una intensa formación de subunidades ribosomales (Fig. 3.143).

Si se observan al M/E se puede apreciar un intenso desarrollo del retículo endoplasmático rugoso que, como ya fue visto, participa en la síntesis de proteínas exportables o de secreción. En las células polarizadas el retículo endoplasmático rugoso se localiza en la región basal de la célula. El aparato de Golgi está bien desarrollado y supranuclear en las células polarizadas. Por último, otra característica relevante de este modelo es que posee numerosas mitocondrias, lo cual se comprende si se recuerda que en la síntesis de proteínas se necesita gran cantidad de energía en forma de ATP producido por estos organelos.

Modelo de célula secretora de glicoproteínas

Este modelo celular es muy similar al anterior, la diferencia consiste en que estas células son PAS + cuando

se colorean con la técnica histoquímica de PAS que es específica para los carbohidratos. Además, el aparato de Golgi está más desarrollado que en las sintetizadoras de proteínas. Ejemplos de estas células son las epiteliales del foliculo tiroideo y las células β gonadotróficas de la adenohipófisis.

Modelo de célula secretora de mucina

Este tipo de célula es abundante en los sistemas digestivo y respiratorio. La secreción que elaboran presenta elevadas proporciones de glicosaminoglicanos sulfatados y no sulfatados y pequeñas proporciones de glicoproteínas.

Vistas al M/O poseen un citoplasma espumoso que no se colorea con hematoxilina ni con eosina, por lo que se observa blanco. Sin embargo, dan reacción positiva con el método de Pas (por la glicoproteína) y se colorean de azul con colorantes como azul alciano (que es específico para los glicosaminoglicanos). El núcleo de estas células es aplanado, basal y heterocromático (Fig. 3.144).



Fig. 3.143. Célula secretora de proteínas.

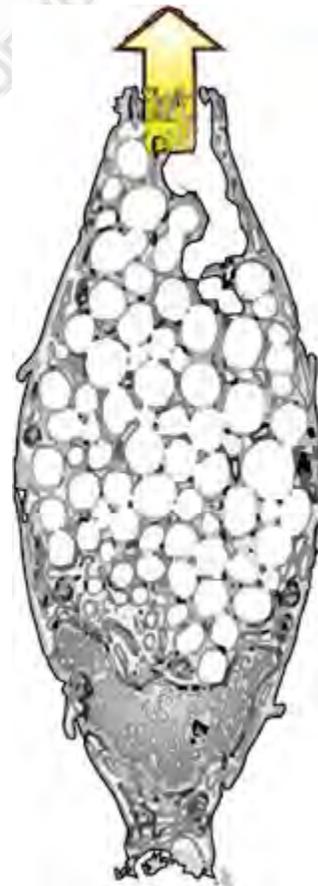


Fig. 3.144. Célula secretora de mucina.

Al microscopio electrónico poseen escaso retículo endoplasmático rugoso en el extremo basal de la célula, un aparato de Golgi muy desarrollado y abundantes gránulos de secreción llenos de moco o mucina. Ejemplos: células caliciformes del intestino, células acinares mucosas de las glándulas sublinguales.

Modelo de célula secretora de hormonas esteroides

Estas células vistas al M/O tienen un citoplasma que no se colorea y aparece muy espumoso o vacuolado con H/E por la gran cantidad de inclusiones lipídicas que posee. Se pueden colorear con técnicas de Sudán por lo que son sudanófilas. Vistas al M/E poseen gran desarrollo del retículo endoplasmático liso y abundantes mitocondrias con crestas tubulares (ambos orgánulos participan en la síntesis de esteroides), destacándose también vacuolas de lípidos en el citoplasma. Ejemplos de este tipo de células se encuentran en la corteza de las glándulas suprarrenales y en las porciones endocrinas del ovario y del testículo.

Modelo de célula absortiva

Este tipo de célula posee un gran desarrollo de las superficies de contacto, lo cual le permite aumentar el intercambio con el medio. Son células cilíndricas en las que se pueden definir una superficie apical, una intercelular y una basal. Al M/O se observa un borde apical estriado al cual se le da el nombre de borde en cepillo o chapa estriada. Al M/E presenta numerosas microvellosidades que aumentan la superficie de absorción. Muestran también especializaciones de su borde lateral, con uniones ocluyentes, adherentes y desmosomas, que sellan la unión intercelular en la porción latero-apical entre las células. En las porciones baso-laterales poseen pliegues y a nivel de la membrana plasmática se encuentra la bomba sodio-potasio. Presentan también gran número de mitocondrias entre los pliegues de la zona basal. Ejemplos de estas células se presentan en el intestino delgado y grueso, en la vesícula biliar y en los tubos proximales del riñón (Fig. 3.145).

Modelo de célula fagocítica

En este grupo se incluyen un número considerable de células, que con diferentes ubicaciones en el organismo tienen en común la función de defensa inmune innata mediante la fagocitosis.

Este proceso se lleva a cabo con la intervención de los lisosomas que participan en la digestión celular. Estas células poseen núcleos heterocromáticos, retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi muy desarrollados, pues estos últimos participan en el origen de los lisosomas. Estas células son capaces de emitir pseudópodos para los movimientos ameboides. Ejemplos de estas son los macrófagos o histiocitos del tejido conjuntivo laxo (Fig. 3.146), la microglia del sistema nervioso central, los osteoclastos del tejido óseo, entre otras.



Fig. 3.145. Modelo de célula absortiva. En la superficie apical se observan las microvellosidades.

Modelo de célula contráctil

Estas células muestran un desarrollo notable de los microfilamentos de actina y de diferentes tipos de la proteína motora miosina, que forman la unidad para la contracción. Tienen mitocondrias numerosas con abundantes crestas en anaquel. Además de las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas, pueden incluirse en este grupo células tales como: las células mioepiteliales, los pericitos y los miofibroblastos.

Modelo de célula indiferenciada

Como su nombre lo indica, este tipo celular tiene la posibilidad de dar lugar a otros tipos celulares. Las células indiferenciadas poseen núcleos voluminosos y generalmente heterocromáticos. Su citoplasma es escaso y al M/O presentan basofilia difusa y al M/E se observan polirribosomas libres. Ejemplos: células mesenquimatosas indiferenciadas del tejido conjuntivo, las células madres de la médula ósea.

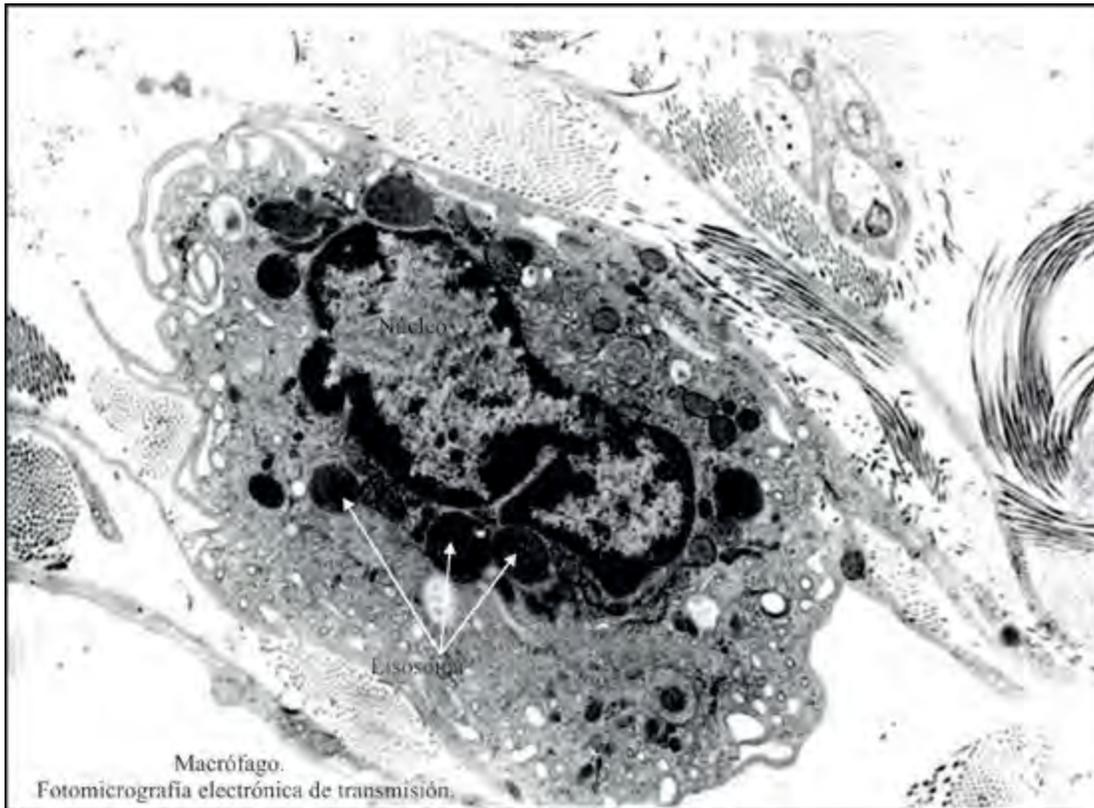


Fig. 3.146. Macrófago Fotomicrografía electrónica de transmisión.

Bibliografía

- Alberts, Bruce, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts and Peter Walter (2002): *Molecular Biology of the Cell* 4th ed. New York and London: Garland Science.
- Baltimore, David and James E. Darnell (2000): *Molecular Cell Biology*. 4th ed. New York: W. H. Freeman & Co.
- Cardellá, L. y R. Hernández (1999): *Bioquímica Médica*. Tomos I y II. Editorial Ciencias Médicas.
- Colectivo de autores cubanos (1987): *Histología*. Ed. Pueblo y Educación.
- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas (1984): 11ed. Ed. Revolucionaria.
- Elseiev, V. A., Yu Afánasiev y E. F. Kotovski (1987): *Atlas de la estructura microscópica y ultramicroscópica de las células, tejidos y órganos*. Ed. MIR, Moscú.
- Elinos-Báez, C. M., V. Maldonado, Meléndez-Zajgla y J. Casapasas (2003): *Moléculas inductoras de apoptosis*. *Gac. Méd México*.
- Fawcett, D.W. (1988): *Tratado de Histología*. 2da Ed. Interamericana New York. St. Louis. San Francisco.
- Gartner, L. P. y J. L. Hiatt (2002): *Texto Atlas de Histología*. 2da ed. Ed McGraw-Hill Interamericana, México D. F.
- Geneser, F. (1993): *Histología*. 2da. ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires.
- Gottlieb, R. A. (2001): *Mitochondria and Apoptosis Biol. Signals Recept.*
- Guyton, A. C. Y J. E. Hall (1996): *Tratado de Fisiología Médica*. EWd. W. Saunders Co. N. York.
- Hipertextos del área de la Biología Universidad Nacional del Nordeste, Argentina 2004 <http://www.biologia.edu.ar/>
<http://www.kumc.edu/biochemistry/bioc800/biocindx.htm>, accesado Febrero 12/2005.
<http://www.rpi.edu/dept/bebo/molbiochem/MBWeb/> accesado abril 14/2005.
- ITymoczko, John L. II. (2002): *Stryer, Lubert. Biochemistry*. Ed by W. H. Freeman and Company. 4th Ed.
- Junqueira, L. C. y J. Carneiro (1996): *Histología Básica* 4ta. Ed. Masson S. A., Barcelona.
- _____ (2000): *Histología Básica. Texto y atlas* 5ta. Editorial Masson.
- Keith Walter, Peter. *Molecular Biology of the Cell* 4th ed. New York and.
- Koolman, J. et al. (2004): *Bioquímica Ed. Médica Panamericana, Madrid*.

- Leist, M. and M. Jäättelä (2001): Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms Molecular Cell Biol.
- Lippincott's Illustrated Review (2005): Biochemistry 3rd Edition. P. C. Champe R. A. Harvey D. R. Ferrier, Lippincott and Williams & Wilkins, USA..
- Lizaraso, S. y A. R. Fujita (2000): Bases moleculares de la apoptosis, Implicancias Clínicas y Terapéuticas Rev. Perú Cardiol.
- Lodish, Harvey, Arnold Berk, S. Zipursky Lawrence, Paul Matsudaira, David Baltimore, James E. Darnell (2000): Molecular Cell Biology. 4th ed. New York: W. H. Freeman & Co. London: Garland Science; c2002.
- Materiales Complementarios (2003). Departamento de Histología ICBP Victoria de Girón.
- Mathews, C. K y K. E. van Holde(1998): Bioquímica. Ed. Mc. Graw Hill.
- Michael, W. King, Ph. D / IU School of Medicine/mking@medicine.indstate.edu. Last modified: Tuesday, 12-Aug-2003 20:06:29 <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/home.html>, accesado el 13 de mayo del 2004.
- National Science Teachers Association <http://nsta.org>, accesado el 13 de mayo del 2004.
- Ross, M. H, L. J. Romrell, G. D. Kaye (1997): Histología Texto y Atlas. Tercera edición Editorial Médica Panamericana.
- Saenz Peña, Chaco: Facultad Ciencias Agropecuarias 2004. <http://www.biologia.edu.ar>.



Tejidos básicos

Aleida Herrera Batista, Belén Iglesias Ramírez, Irene Rodríguez Pérez, Eduardo Pomares Bory, Taylin Zumeta Dubé

Al iniciar el estudio de los tejidos, y antes de comenzar su descripción detallada, se debe dejar establecido que todos los tejidos corporales están compuestos por: células, matriz extracelular y líquido tisular.

Conocidas ya —por el estudio del tema anterior— las células en general y las particularidades de algunos grupos de células, por medio de los modelos celulares, ahora se analizarán las particularidades de estas cuando forman los tejidos, y se hará especial énfasis en la matriz extracelular y la formación y circulación del líquido tisular.

Características generales de los tejidos básicos o primarios

Un tejido básico puede definirse como un sistema constituido por células, con características morfológicas semejantes, que tienen una función común y su origen puede deberse a cualquiera de las tres hojas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo, y por elementos no celulares (matriz extracelular y líquido tisular).

Su clasificación, en variedades, puede ser hecha bajo diferentes criterios, por lo que se tendrá en cuenta el más generalizado, que es sobre la base de la estructura microscópica y de la función que desempeñan. Por lo que los rasgos más característicos para identificar, diferenciar y clasificar los tejidos deben basarse en: el tipo, proporción y distribución de las células y la matriz extracelular. Las células que forman los diferentes tipos de tejidos difieren entre sí por estar especializadas y desempeñar funciones particulares y la estructura de la matriz extracelular, quedando clasificados como: epitelial, conectivo, muscular y nervioso; cada uno de los tejidos básicos se puede clasificar atendiendo a determinadas características particulares.

Los tejidos básicos son cuatro: epitelial, conectivo, muscular y nervioso.

Ninguno de estos tejidos existe de manera independiente, sino que están relacionados unos con los otros para formar los órganos, definiendo a estos como un grupo anatómicamente diferenciado de tejidos de diversos tipos y orígenes, que desempeñan funciones específicas. Los órganos a su vez forman los sistemas de órganos que en su conjunto forman el organismo humano.

Al observar un órgano al microscopio, estos presentan una estructura, que por sí sola los identifica en su particularidad, sin embargo tienen patrones comunes en su anatomía macroscópica por la distribución regular de los tejidos, por lo que pueden generalizarse como: órganos tubulares, órganos macizos y secciones corporales o sistemas esqueléticos. Esta forma de organización presenta característica que van de lo general a lo particular, lo que ayuda a su comprensión y estudio.

Modelos de órganos

Los órganos pueden ser de dos tipos: cavitarios o tubulares y los macizos. A continuación se explicará los modelos de órgano que servirán de patrón al estudiar cada uno de ellos.

Modelo de órgano cavitario

A los órganos cavitarios también se les denomina tubulares o huecos (Fig. 4.1). Estos presentan a la inspección macroscópica una luz o cavidad central macroscópica delimitada por una pared que está conformada por varias túnicas concéntricas con una distribución de tejidos del centro a la periferia, que comprende: tejido epitelial, tejido conectivo, tejido muscular y tejido conectivo, estando el tejido nervioso disperso entre estos componentes.

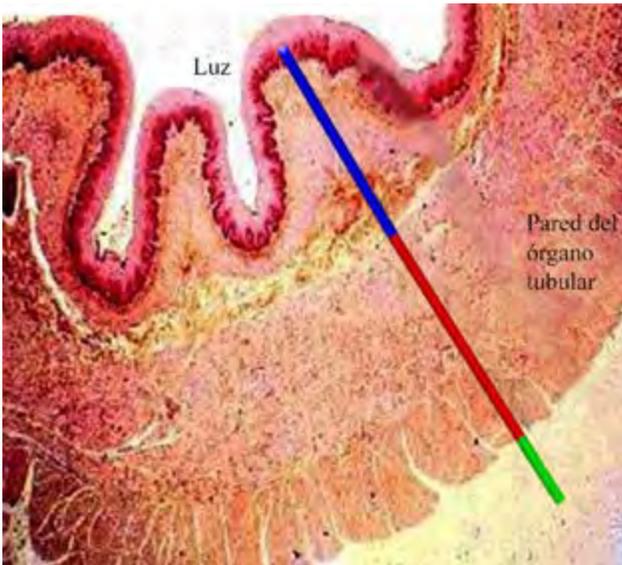


Fig. 4.1. Corte de un órgano cavitario. Se observa una cavidad o luz. La pared del órgano aparece en color azul y túnica más interna se señala como la mucosa. La línea roja abarca la capa media o muscular y la verde es la túnica más externa, la adventicia o serosa.

El patrón general del órgano cavitario está formado por tres túnicas: interna, media y externa.

La túnica interna recibe el nombre de mucosa en los sistemas digestivo, respiratorio, renal y reproductor. Se denomina íntima en los vasos sanguíneos del sistema circulatorio y se nombra endocardio en el caso del corazón. La túnica interna está formada por capas. La más interna y próxima a la luz es una membrana epitelial que descansa en tejido conectivo, del cual lo separa la lámina o membrana basal; a esta se le denomina lámina propia en el caso de las membranas mucosas y subendotelio en el caso de la íntima de los vasos sanguíneos. En muchas ocasiones la túnica más interna presenta una tercera capa que puede ser muscular, como por ejemplo, el caso de los órganos del sistema digestivo.

En los órganos de los sistemas respiratorio y digestivo, por debajo de la mucosa se puede encontrar una cuarta túnica nombrada submucosa, por localizarse debajo de la túnica mucosa, que está formada por tejido conectivo laxo.

La túnica media está formada por tejido muscular, en la mayoría de los casos es músculo liso, pero en algunos órganos, como el corazón, presenta otra variedad de músculo que se denomina músculo cardíaco, y en la tráquea presenta cartílago.

La túnica más externa es una adventicia o una serosa. La adventicia está formada solo por tejido conectivo areolar laxo, en tanto que la serosa, además de conectivo areolar laxo presenta una capa de células mesoteliales (epitelio simple plano de origen mesodérmico).

Los órganos que se encuentran ubicados dentro de las grandes serosas: pleura, pericardio o peritoneo presentan una serosa como túnica más externa. El resto de los órganos presentan una adventicia como túnica más externa.

Modelo de órgano macizo

Estos muestran a la inspección macroscópica una apariencia homogénea, de consistencia variable y que no presenta cavidades, al menos macroscópicas. Tienen dos componentes: el parénquima y el estroma.

El parénquima está formado por agrupaciones de células cuya disposición es peculiar en cada órgano, por lo que lo caracterizan tanto en lo estructural como en lo funcional. Las células parenquimatosas son las que realizan la función específica del órgano y en la mayoría de los casos son células epiteliales.

El estroma está formado por tejido conectivo y es el componente que le brinda soporte y sostén al órgano. Con los avances actuales de la ciencia se sabe que los componentes del estroma pueden también tener funciones parenquimatosas que resultan específicas para cada órgano (Fig. 4.2).

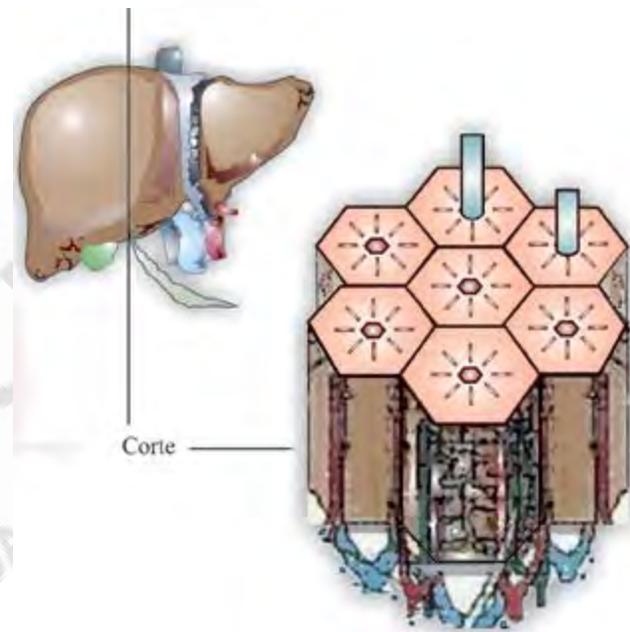


Fig. 4.2. Órgano macizo (hígado); en el corte se aprecia una apariencia homogénea del órgano.

El patrón más aceptado en su identificación es el siguiente:

— Estroma:

- Cápsula. Tejido conectivo denso que rodea al órgano; a la zona engrosada por donde entran y salen estructuras vasculares y nerviosas, se le denomina hilio o zona hilar.
- Tabiques o trabéculas. Los tabique constituyen paredes divisorias de tejido conectivo que se extienden desde la cápsula del órgano, hasta diferentes niveles de profundidad de este, delimitando zonas denominadas lóbulos o lobulillos, en dependencia de su tamaño, que contienen porciones del parénquima y que pueden tener una relativa independencia funcional. En algunos órganos los tabiques son incompletos. Las trabéculas constituyen ramas de

tejido conectivo. En algunos órganos del sistema inmune encontramos trábeculas en lugar de tabiques, por ejemplo en el bazo.

- Tejido intersticial. Está formado por una red o malla de fibras reticulares a la cual se asocian células. Distribución en malla de elementos fibrilares de la matriz extracelular del tejido conectivo.

Modelo de sección corporal

Este modelo refleja la expresión de un corte transversal a cualquier nivel de las extremidades donde se observe la anatomía topográfica de dicha zona (Fig. 4.3). Cuando se estudian con el auxilio de un microscopio, siempre se observan, de la superficie corporal al centro los siguientes tejidos: epitelial, conectivo general, muscular, conectivo especial de tipo óseo o cartilaginoso con el nervioso distribuido entre ellos, identificándose macroscópicamente como:

- La piel, órgano formado por:
 - Membrana epitelial de cubierta.
 - Tejido conectivo laxo areolar, tejido conectivo denso irregular.
 - Tejido conectivo laxo adiposo.
- Músculos esqueléticos:
 - Tejido muscular estriado esquelético.
- Huesos largos o cartílago:
 - Tejido óseo o cartilaginoso.

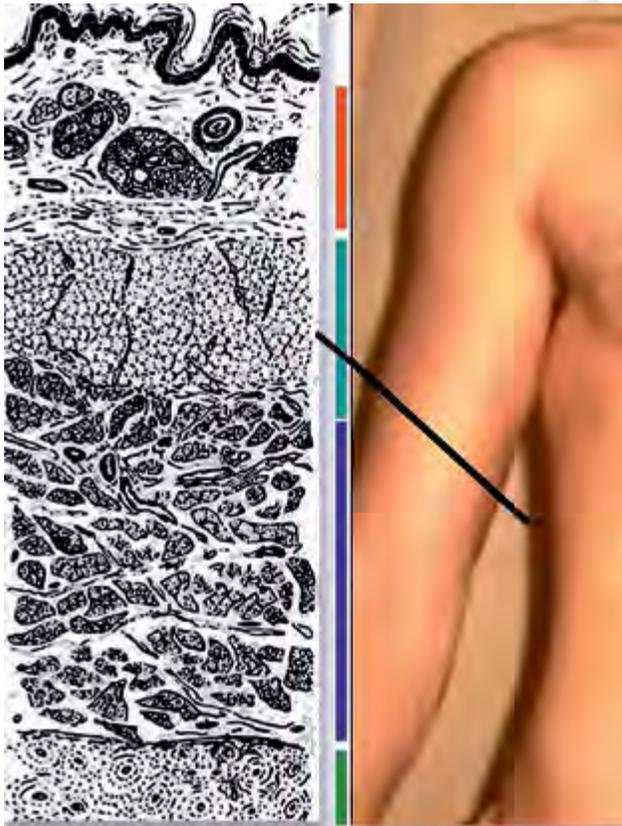


Fig. 4.3. Sección de un brazo. La línea roja señala la piel, la azul clara el tejido adiposo, la azul oscura, el músculo y la verde el hueso.

Es evidente, que aunque estos modelos generalicen gran parte del organismo, quedan excluidas zonas que por sus características especiales no son aplicables, como son la mayoría de los órganos del sistema nervioso; no obstante, al dominar los modelos antes expuestos, estos servirán de base para conceptualizar la importante relación existente entre la presencia de los tejidos epitelial y muscular con el tejido conectivo general, así como las peculiaridades que encontrarán al estudiar el tejido nervioso.

Generalidades de los tejidos

En la medida que los organismos evolucionaron, sus características morfofuncionales se hicieron más complejas y se incrementaron el número y las variedades de células que lo integraban.

Cuando las células se diferencian, sus organitos y otros componentes citoplasmáticos presentan diferentes grados de desarrollo, pueden aparecer nuevas especializaciones en la superficie celular y se modifica la cantidad y calidad de los productos extracelulares que estas están capacitadas para sintetizar.

En los organismos pluricelulares, las células se organizan y constituyen los tejidos. Estos están formados por conjuntos de células que tienen origen común, que poseen características morfológicas similares y que desempeñan las mismas funciones básicas. Por lo regular, las células de un tejido son relativamente uniformes en cuanto a sus propiedades morfológicas y funcionales.

La palabra tejido proviene del latín *texere*. Este término fue empleado por primera vez en el siglo XVIII por Bichat, anatomista francés que utilizó la palabra francesa *tissu*. Este anatomista se percató, según las disecciones realizadas, de que existían diversas capas en el organismo, las cuales tenían diferente textura y clasificó los tejidos en más de 20 variedades.

En el siglo XIX, el descubrimiento del microscopio óptico permitió precisar que no había tantos tejidos como Bichat había descrito, sino que solo existían 4 tejidos básicos y que cada uno de ellos tenía 2 o más subtipos o variedades. Antes de pasar a describir las características de los 4 tejidos básicos del organismo, se debe precisar que todos los tejidos corporales están integrados por: células, matriz extracelular y líquido tisular.

En el capítulo 3 se estudió la célula y sus estructuras más importantes vistas al microscopio óptico y electrónico, así como su funcionamiento. A partir de este capítulo, y sobre la base de los conocimientos adquiridos, se estudiarán los diversos tipos celulares que integran cada uno de los tejidos.

La matriz extracelular es uno de los tres componentes tisulares y se puede definir como un complejo macro-molecular que rodea a las células, constituido por una gran variedad de proteínas, glicoproteínas, glicosaminoglicanos (GAG) y proteoglicanos que son sintetizados por las mismas y que se ensamblan constituyendo una malla o red tridimensional, con un elevado contenido en agua y a la cual estas se adhieren

- Entre las funciones de la matriz extracelular están:
- Brindar soporte a los órganos macizos constituyendo el estroma de sostén.

- Actuar como una barrera bioquímica desempeñando algún papel en la regulación de las funciones metabólicas de las células que rodea.
- Participar en el mantenimiento de la polaridad de los epitelios superficiales.
- Contribuir a la organización del citoesqueleto, tanto de las células epiteliales como conectivas.
- Enlazar factores de crecimiento regulando su función y su actividad.
- Participar en la formación de patrones y en la morfogénesis en la etapa embrionaria.
- Permitir la difusión de nutrientes, hormonas, productos de desecho y otros.
- Favorecer la mineralización, proceso importante en el tejido óseo, probablemente influenciando la velocidad de mineralización.
- Participar en los procesos de diferenciación, migración celular y otros.

Existen dos variedades en la matriz extracelular: la matriz intersticial y la membrana o lámina basal. La primera variedad muy abundante en los tejidos conectivos y la última, presente en los tejidos epiteliales y sobre la cual descansan estos, también está asociada a las fibras musculares y a los nervios periféricos, como veremos en otras secciones de este texto. La proporción de la matriz extracelular varía enormemente entre los diferentes tejidos siendo muy abundante en todas las variedades del tejido conectivo.

La matriz extracelular presenta dos componentes: las fibras y la sustancia fundamental. Las fibras pueden ser de dos tipos: las colágenas y las elásticas. La sustancia fundamental existe en forma de gel o de sol, variando desde sustancias gelatinosas muy duras a líquidas de viscosidad variable. Con el uso de técnicas corrientes de microscopía óptica no puede apreciarse la estructura de sus componentes. Antiguamente a esta última se le denominaba sustancia amorfa, pues los equipos y las técnicas utilizadas no permitían ver su estructura interna y esta aparecía como zonas claras entre las células y fibras; este término ha caído en desuso en la literatura universal.

Fibras

Las fibras son responsables de la resistencia a la tracción y la elasticidad del tejido. Como se expresó anteriormente existen dos tipos: colágenas y elásticas las cuales difieren en sus características, físicas, químicas, estructurales y tintoriales.

Fibras colágenas

Son las fibras más abundantes de los tejidos conjuntivos y están constituidas por una proteína fibrilar: la colágena, denominada así porque se hidrata ante la cocción y se transforma en gelatina (cola). Se conocen también con el nombre de fibras blancas, porque presentan este color en estado fresco, sobre todo en los órganos que como los tendones o las aponeurosis están formados, principalmente, por este tipo de fibra.

Son fibras no ramificadas, flexibles pero resistentes. Se disponen en haces ondulados que forman espirales en su trayecto que varían en los diferentes tejidos. Estas fibras son birrefringentes y anisótropas a la luz polarizada y con orientación longitudinal de las fibrillas que

las constituyen. El agua a la temperatura de ebullición transforma las fibras colágenas en una masa espesa y viscosa, la que se convierte finalmente en gelatina.

Son digeridas por las enzimas colagenasas y pepsina en solución ácida; sin embargo, resisten la acción de la tripsina. Se caracterizan, en el aspecto químico por la secuencia repetitiva del dominio colagenoso GlyXY; donde la X y la Y puede ser cualquier aminoácido, pero con mucha frecuencia son la prolina y la hidroxiprolina.

Se reconocen fácilmente en los cortes histológicos. Con la hematoxilina y eosina toman un color rosado y con los colorantes de anilina ácida, como la fucsina ácida de la coloración de Van Gieson, adquieren un color rojo. Con el azul de anilina del método de Mallory toman color azul y con el método tricrómico de Masson, color verde.

Entre las colágenas que forman fibras están: La tipo I, muy abundante en el tejido óseo y en la dermis de la piel. La tipo II presente en la matriz del tejido cartilaginoso. La tipo III, también nombradas fibras reticulares que forman el retículo de sostén de los órganos macizos. Existen otros tipos de colágenas, pero que no forman fibras. Entre estas se encuentra la colágena tipo IV, que forma mallas y que es característica de las membranas o láminas basales sobre la cual descansan los epitelios.

La organización de las fibras colágenas se ha estudiado con el microscopio electrónico (M/E), con el microscopio de polarización y con difracción por rayos X. La observación al M/E demostró que estas fibras se encuentran constituidas por unidades menores, a las que se les denominó fibrillas y estas a su vez por microfibrillas. Las microfibrillas son visibles al M/E (Fig. 4.4) como estructuras constituidas por moléculas de colágena o tropocolágena. Estas unidades moleculares son secretadas por los fibroblastos y otros tipos celulares, como los osteoblastos de tejido óseo, los condroblastos, del tejido cartilaginoso entre otros.

Las microfibrillas observadas al M/E presentan periodicidad axial, lo que significa que en toda su longitud muestran estriaciones transversales cada 67 nm (bandas claras y bandas oscuras) Con respecto a los períodos o estriaciones se debe precisar que estos resultan del agregado de unidades de tropocolágena, dispuestas en paralelo y de forma término terminal (cabeza-cola con un espacio entre ambas) y dispuestas escalonadas al cuarto de su longitud. Cuando las fibrillas se tiñen negativamente se aprecia a todo lo largo de estas, segmentos claros y oscuros que se repiten.

Las colágenas tipo III o fibras reticulares son fibras muy finas con diámetro menor que las colágenas tipo I y II y se encuentran en el organismo formando redes a manera de un retículo. Son muy resistentes y presentan también birrefringencia uniaxial positiva, que indica una orientación longitudinal de las fibrillas. Su composición química es similar a las otras fibras de colágenas. Además presentan carbohidratos asociados íntimamente a su estructura, lo que explica su reacción positiva con la técnica histoquímica de PAS. También presentan características argirófilas, es decir, precipitan la plata. Con este último método, las fibras se visualizan con mucha facilidad, por lo que se les denomina también fibras argirófilas (Fig 4.5). Este tipo de fibra suele localizarse en zonas en que el tejido conectivo está en contacto

con otros tejidos. Se encuentran alrededor de los vasos sanguíneos, en especial de los capilares, en torno a las fibras musculares y nerviosas, por debajo de las láminas basales y formando el retículo de los órganos hematopoyéticos y el estroma de las glándulas endocrinas.

Debido a la distribución y a sus propiedades tintoriales, se consideró que las fibras reticulares constituían un tipo particular de fibras. Sin embargo, los estudios al M/E demostraron que estaban formadas por fibrillas con la estructura periódica típica de la colágena.

Fibras elásticas

Se encuentran en el tejido conectivo laxo, aunque no tan ampliamente distribuidas en el organismo como las fibras colágenas. Pueden ser sintetizadas principalmente por fibroblastos, condrocitos y células musculares lisas.

En estado fresco, las fibras elásticas son ligeramente amarillas, por lo que también se les denomina fibras ama-

rillas. Se localizan preferiblemente en los tejidos que están sometidos a fuerzas expansivas, tales como el cartílago elástico (Fig. 4.6), las arterias, la pleura, la tráquea, los bronquios, los tabiques alveolares, las cuerdas vocales y la piel. En los vasos de mayor calibre, como la aorta, forma extensas láminas u hojas perforadas llamadas membranas elásticas fenestradas.

Constituyen cilindros o cintillas aplanadas con diámetro variable. Son más refringentes (brillantes) que las fibras colágenas, propiedad que sirve para identificarlas con el microscopio. Es uno de los elementos del organismo más resistente a la ebullición y a los ácidos y álcalis débiles. Es digerida enzimáticamente por la elastasa, enzima que se obtiene del páncreas. Por su composición química puede considerarse como un polipéptido semejante al colágeno en su contenido en glicina y prolina, pero que difiere por su alto contenido de valina.

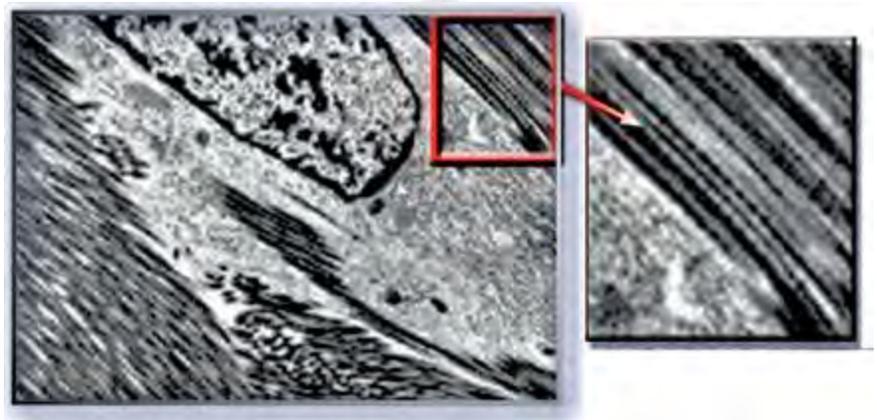


Fig. 4.4. A la izquierda, fotomicrografía electrónica de fibras colágenas y un fibroblasto. A la derecha se observa las estriaciones transversales que estas presentan.

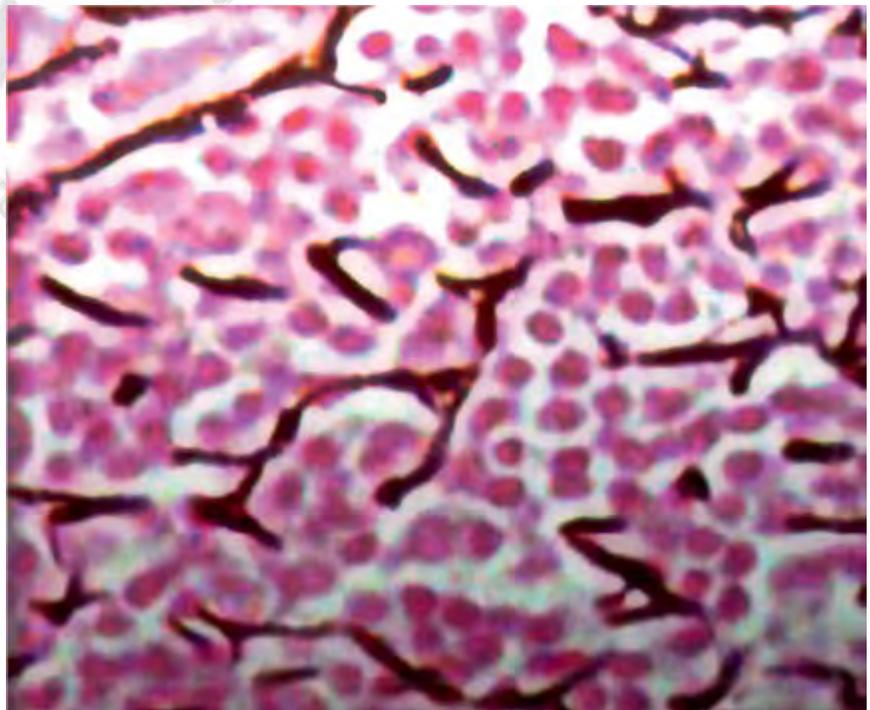


Fig. 4.5. Fibras reticulares que se observan como líneas irregulares carmelitas, coloreadas con impregnación argéntica.



Fig. 4.6. Fibras elásticas en el cartílago elástico (flecha roja). Coloración yodo de Verhoeff.

Las fibras elásticas no siempre se tiñen bien con la H/E, por lo que a veces se dificulta su identificación con esta técnica. Existen métodos especiales para la tinción de las fibras elásticas, tales como la orceina (pardo) y la fucsina-resorcina (azul intenso a púrpura).

Los estudios al M/E demostraron que estas fibras carecen de una estructura molecular periódica y que en ella se distinguen dos componentes: microfibrillas periféricas de diferentes proteínas, entre ellas la fibrilina y un componente amorfo central de elastina. El Síndrome de Marfán es un trastorno hereditario del tejido conectivo que afecta la síntesis normal de fibrilina.

Se describen tres tipos de fibras elásticas. En la dermis papilar de la piel existen fibras elásticas en las que predominan las microfibrillas proteicas, son fibras inmaduras; en la capa profunda o dermis reticular se encuentran fibras elásticas maduras, más gruesas que presentan elastina y microfibrillas proteicas.

Sustancia fundamental

Las células y las fibras del tejido conectivo están inmersas en un material viscoso, incoloro, transparente y homogéneo que se denomina sustancia fundamental. Este material es de difícil observación al microscopio empleando técnicas convencionales, ya que los fijadores histológicos no la preservan debidamente.

Las características principales de la sustancia fundamental están dadas por su composición química y el estado físico coloidal (sol-gel):

- Son un factor importante en el control de la difusión de los nutrientes y sustancias de desecho a través del líquido tisular.
- Participan en la retención de agua, con lo que mantienen la turgencia de los tejidos.
- Por su viscosidad, tienen una importante función de lubricación.
- Pueden inhibir o regular la actividad de ciertas enzimas.

- Constituyen en parte una barrera a la entrada de partículas extrañas.

Como se expresó anteriormente, la sustancia fundamental está constituida por: glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos, glicoproteínas y proteínas, presentando un elevado contenido en agua, sales minerales y otros componentes.

Glicosaminoglicanos

Los GAG son los heteropolisacáridos más abundantes de la sustancia fundamental. Son polisacáridos de cadena lineal larga, constituidos por polímeros de disacáridos repetitivos. Cada disacárido está formado por un amino azúcar (hexosamina) que puede ser: N-acetil-D-glucosamina o N-acetil-D-galactosamina y ácido urónico (ácido glucurónico o ácido idurónico). En el caso del queratán sulfato presenta galactosa en lugar de ácido urónico.

Los glicosaminoglicanos pueden ser o no sulfatados. El ácido hialurónico es el único GAG no sulfatado y entre los sulfatados se encuentran:

- Condroitin sulfato.
- Dermatán sulfato.
- Queratán sulfato.
- Heparan sulfato/heparina.

Proteoglicanos

Los proteoglicanos están formados por un núcleo de proteína al cual se unen GAG (Fig. 4.7). Un proteoglicano puede presentar desde uno hasta 100 GAG. Entre los proteoglicanos se encuentra el agregán que es típico del cartílago hialino. Los proteoglicanos se unen al ácido hialurónico, glicosaminoglicano no sulfatado. La unión del agregán al ácido hialurónico eleva la propiedad de compresión del agregán y esto hace que las articulaciones, como la rodilla, puedan soportar gran peso.

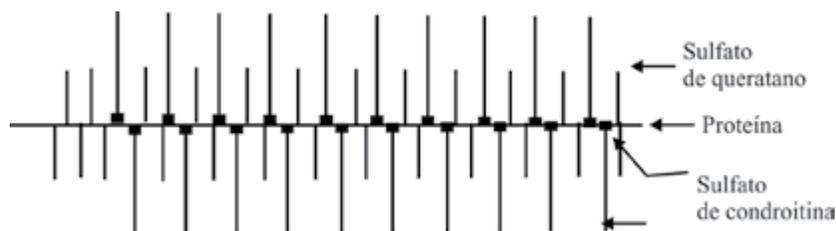


Fig. 4.7. Proteoglicano.

El grado de polimerización de los GAG varía y está directamente vinculado con la viscosidad y firmeza de la sustancia fundamental, que es mayor en aquella que predominan los sulfatados, mientras que en aquella que predomina el ácido hialurónico, por su capacidad de retener agua, los tejidos suelen conservarse blandos y elásticos. La hialuronidasa producida por algunas bacterias despolimeriza el ácido hialurónico, por lo cual pueden penetrar en el organismo a través del tejido conectivo.

Los glucosaminoglicanos y, por ende, los proteoglicanos son extremadamente hidrófilos, por lo que la casi totalidad del agua presente en la sustancia fundamental se encuentra en la capa de solvatación de estos, no obstante permite la difusión de sustancias hidrosolubles sin movimiento de líquidos. Solo existe una muy pequeña cantidad de líquido tisular cuya composición es muy similar al plasma sanguíneo.

Glicoproteínas

Las glicoproteínas son moléculas de proteínas celulares que se asocian de manera covalente a cadenas ramificadas de oligosacáridos. Entre las glicoproteínas está la fibronectina, en la matriz intersticial y la laminina en la lámina basal.

Líquido tisular

El líquido tisular se origina de la parte líquida de la sangre, el plasma sanguíneo, por lo cual su composición es muy semejante. Se forma al pasar componentes contenidos en el plasma sanguíneo, a través de las paredes de los capilares, a los espacios intercelulares, fundamentalmente, del tejido conectivo, que es donde están situados estos vasos sanguíneos. Está constituido por agua, iones y moléculas pequeñas, incluidas ciertas proteínas de bajo peso molecular, pero no por macromoléculas que son retenidas por la pared de los capilares. Los nutrientes y las sustancias de desecho son transportados, por el líquido tisular, desde los capilares a las células y de estas a los órganos de detoxificación (hígado, riñón, etc.).

Existen dos fuerzas contrapuestas, la presión hidrostática de la sangre determinada por la presión arterial y la presión osmótica del plasma sanguíneo debido, fundamentalmente, a las proteínas plasmáticas, que regulan el paso del agua hacia el exterior o el interior de los capilares respectivamente. Se ha comprobado que la cantidad de agua que sale de los capilares sanguíneos es mayor que la que regresa a ellos. Este remanente de agua es drenado por los capilares linfáticos y pasa

nuevamente a la sangre en los sitios donde la circulación linfática se une con la sanguínea.

Los coloides de la sangre, como no pueden atravesar la pared capilar (excepto en pequeñas cantidades), ocasionan una diferencia de presión osmótica en relación con la sangre y el líquido tisular.

La sangre por su mayor presión osmótica trata de extraer líquido tisular del tejido conectivo, lo que se efectúa en los extremos venosos de los capilares. En los extremos arteriales la presión hidrostática dentro del capilar (causada por el impulso del corazón) es mayor que la diferencia entre la presión osmótica de la sangre y el líquido tisular; por lo que, conjuntamente con el agua, pasan los gases y cristaloideos a través de la pared capilar hacia la sustancia intercelular del tejido conectivo, constituyendo el líquido tisular.

La presión hidrostática en el extremo venoso es menor, pues esta disminuye gradualmente a lo largo del asa capilar. Además, la presión osmótica producida por los coloides contribuye al reingreso del líquido tisular hacia el interior de los capilares. Por tanto, se puede concluir que el líquido tisular se forma en el extremo arterial del capilar y se reabsorbe en los extremos venosos.

El líquido tisular es de gran importancia, pues es el medio a través del cual las células reciben el oxígeno y los nutrientes y eliminan el CO_2 y las sustancias de desecho. El volumen de líquido tisular puede acumularse, en una cantidad mayor de lo normal, en regiones que fisiológicamente están ocupadas por sustancia intercelular, fenómeno que frecuentemente se observa en clínica y se denomina edema.

Microscópicamente el acumulo de líquido tisular o edema se manifiesta por una mayor separación de las células y elementos formes del tejido conectivo; mientras que, macroscópicamente se observa, a simple vista, como una zona donde existe un aumento de volumen que cede a la presión y deja una huella que desaparece lentamente (signo de Godet).

Las causas básicas que provocan edema son:

- Obstrucción o dificultad del retorno de la sangre venosa que provoca aumento de la presión hidrostática, como ocurre en la insuficiencia cardíaca.
- Obstrucción linfática que provoca disminución en el drenaje del líquido tisular y, por consiguiente, un cúmulo de proteínas que incrementa la presión osmótica en dicho líquido, lo cual favorece aún más el edema, como ocurre en ciertas parasitosis (filariasis) y en el cáncer.
- Aumento de la permeabilidad capilar que provoca la salida de plasma en mayor o menor intensidad, como ocurre en las quemaduras, accidentes y reacciones alérgicas, que pueden incluso provocar un *shock*.

Tejidos básicos

Los tejidos básicos del organismo son aquellos en los que sus células tienen origen, características morfológicas y función común.

El tejido epitelial se caracteriza por la cohesión de las células que lo integran, por lo cual presenta escasa cantidad de sustancia intercelular; esta se limita a la lámina o membrana basal. Se origina a partir del ectodermo, el endodermo y el mesodermo.

En cuanto a su función, este tejido reviste las superficies interna o recubre las superficies externas del organismo, por tanto actúa a manera de barrera de protección entre el medio externo y el interno. Realiza también funciones de secreción y absorción.

El tejido conectivo se distingue porque sus células se hallan separadas por cantidades variables de matriz extracelular. Sus células derivan del mesodermo. Las funciones de este tejido son tróficas, de unión, de sostén, de relleno, plásticas, de almacenamiento de sustancias y de defensa.

El tejido muscular se caracteriza principalmente por la propiedad de contractilidad de sus células. Las características morfológicas que las distinguen son la forma alargada, fibrilar y las miofibrillas presentes en su citoplasma. Las células musculares derivan del mesodermo.

El tejido nervioso consta, como elemento característico, de células nerviosas o neuronas, que poseen prolongaciones y tienen la propiedad de generar y conducir el impulso nervioso. También posee las llamadas neuroglías, células implicadas en diversas funciones de soporte, nutrición y defensa muy específicas de este tipo de tejido. Su origen es ectodérmico.

En capítulos anteriores se estudió la célula como la unidad estructural y funcional de los seres vivos, formando parte de todos los órganos de nuestro cuerpo. En estos se puede apreciar una organización estructural de las células conocidas como tejidos, y que consiste en la agrupación de células de forma tal que les permite desarrollar funciones específicas con mayor eficiencia.

En los organismos pluricelulares la aparición de los tejidos permitió desarrollar funciones especiales, pero a su vez, llevó a las células en los tejidos a depender de otras células (y tejidos) para cumplir estas funciones e incluso para poder vivir. Es por esto que en la estructura histológica de los órganos se observa la presencia de dos o más tejidos formando parte de esta.

Aunque existe una amplia variedad de tipos celulares en los órganos de nuestro cuerpo, un análisis de las mismas, en cuanto a origen embriológico, estructura celular y subcelular y las funciones que éstas realizan nos permiten agrupar los tejidos para su estudio en cuatro tipos fundamentales, también llamados tejidos básicos. Estos son: tejido conectivo, tejido epitelial, tejido muscular y tejido nervioso.

La aparición de los tejidos como agrupaciones de células especializadas y sobretodo la interdependencia de los mismos hace que el tejido conectivo tenga un papel preponderante en las funciones de relación celular y tisular.

Una de las características de los tejidos es la presencia de células con estructura y funciones comunes,

aunque a veces pueden presentar otros tipos celulares que complementan o favorecen las funciones de las células. Otro elemento que presentan los tejidos es que la matriz extracelular puede ser más o menos abundante y que realiza funciones específicas de sostén, reconocimiento celular y de relación entre otras funciones.

En el tejido conectivo la matriz extracelular es muy abundante. Se debe señalar como elemento distintivo que en este tejido se encuentran abundantes vasos sanguíneos y linfáticos. Los vasos sanguíneos y linfáticos, junto con la sustancia fundamental de la matriz extracelular, permiten el transporte de sustancias útiles y de desecho a través de todo el cuerpo, relacionando de esta forma todas las células por muy distantes que estas se encuentren.

Tejido conectivo

El tejido conectivo o conectivo es uno de los cuatro tejidos básicos del organismo. Se le designó con este nombre porque conecta o mantiene unidos los demás tejidos relacionándolos entre sí, evidenciándose de esta forma la dependencia y complementación tisular que existe a nivel de los órganos. El término tejido conectivo agrupa a una variedad de tejidos, ampliamente distribuidos en el organismo, que realizan diferentes funciones. Todos ellos proceden del mesénquima, tejido embrionario que deriva del mesodermo y que estudiaremos oportunamente en este capítulo. Sus funciones pueden resumirse esencialmente en sostén, relleno, nutrición, transporte de metabolitos, almacenamiento de sustancias y defensa del organismo.

Las funciones mecánicas: de sostén y relleno son muy evidentes en la mayoría de las variedades de tejidos conectivos. Las cápsulas y tabiques que revisten y dividen los órganos, respectivamente y la malla o red tridimensional situada entre sus células están constituidas por tejido conectivo. Este tejido también forma los tendones, ligamentos, fascias, cartílagos, huesos y ocupa los espacios entre los órganos.

La función de nutrición está determinada por su íntima relación con los vasos sanguíneos. Las sustancias nutritivas aportadas por la sangre a las células, así como, los productos de desecho del metabolismo, que son conducidos a los órganos de eliminación, son transportados en forma de metabolitos a través del tejido conectivo. Esto es posible, debido a la difusión de estos elementos a través del líquido tisular y la sustancia fundamental de la matriz extracelular situada entre las células, vasos sanguíneos y linfáticos.

Existen células del tejido conectivo comprometidas con el almacenamiento de lípidos. Otras que participan en la defensa tanto innata como adquirida. Por ejemplo los macrófagos engloban o fagocitan partículas inertes y microorganismos (defensa inmune innata) y las células plasmáticas sintetizan glicoproteínas específicas llamadas anticuerpos, que pueden destruir virus o bacterias (defensa inmune adquirida).

La función plástica está dada por la capacidad de algunas células de este tejido (los fibroblastos) de elaborar los componentes de la matriz extracelular y con ello reparar los tejidos dañados.

Elementos constituyentes

Antes de estudiar las diferentes formas que adopta el tejido conectivo, se analizarán los elementos que lo constituyen. Estos son: célula, matriz extracelular y líquido tisular (Fig. 4.8).

La matriz extracelular se explicó al principio del capítulo, por lo que a continuación se comenzará el estudio de las células de acuerdo con los modelos que correspondan.

Lámina o membrana basal

La lámina basal aparece en el sitio de contacto entre el tejido conectivo areolar laxo con las células de los otros tejidos básicos: epitelial, muscular y nervioso, así como alrededor de los capilares. Esta, en su conjunto es visible al M/O y demostrable por la técnica histoquímica del ácido peryódico de Schiff (PAS) y mediante la técnica de plata, producto de la composición química de sus componentes, como se analizará a continuación.

Está constituida por dos componentes principales, que se enumeran en orden desde la superficie de las células epiteliales hasta el tejido conectivo conformando: la lámina lúcida y la lámina densa (aunque algunos investigadores plantean que esto es un artefacto de técnica, pues no se corresponde con el modelo molecular planteado). En algunos casos se aprecia un tercer componente, lámina reticular, y en este caso suele darse a la estructura entera el nombre de membrana basal, de modo tal que la membrana basal está constituida por la lámina basal y el retículo de fibras colágenas tipo III, también denominadas fibras reticulares:

1. La lámina lúcida se observa como una zona electrón lúcido al M/E y está constituida por glicoproteínas (receptores de la superficie celular) y proteoglicanos.
2. La lámina densa es segregada por las células epiteliales, al igual que el componente anterior, y está constituida por una asociación de glicoproteínas (laminina entre otras), proteoglicanos como el perlecan, y colagena IV, entre otros elementos.
3. La lámina reticular es segregada por el tejido conectivo y está constituida por una red de fibras reticulares y polisacáridos neutros. Esta última no siempre está presente.

Los tres componentes son PAS+ y el último presenta argirofilia. En las uniones entre dos estructuras epiteliales, como ocurre en la membrana de filtración del glomérulo renal, la lámina reticular está ausente.

Esta estructura tiene por función:

1. Constituir barreras de filtración, que regulan selectivamente los ritmos de intercambio iónico y molecular.
2. Constituir medios de soporte y unión de las células epiteliales, musculares y nerviosas con el tejido conectivo.

El tejido conectivo se clasifica atendiendo al tipo, proporción y disposición de las células y la matriz extracelular. De este modo se clasifica en: general y especial.

El tejido conectivo general comprende dos variedades: laxo y denso, que se estudiará más adelante

El tejido conectivo especial comprende cinco variedades: óseo, cartilaginoso, sangre, linfa y hematopoyético.

A continuación se exponen las células del tejido conectivo general.



Fig. 4.8. Elementos que constituyen el tejido conectivo.

Células del tejido conectivo general

A partir de 1859, en que Virchow estudió por primera vez las células del tejido conectivo, se han realizado diferentes clasificaciones acerca de los diversos tipos celulares que incluye dicho tejido. Una clasificación didáctica es la que agrupa a estas células en: células fijas (mesenquimatosa indiferenciada, fibroblastos y células adiposas), que constituyen una población relativamente estable en el tejido conectivo; y células emigrantes (células plasmáticas, cebadas, macrófagos, leucocitos), que intervienen en los fenómenos de corta duración que ocurren en el tejido conectivo, producto de los procesos inflamatorios y alérgicos.

Con excepción de las células cebadas que son propias del tejido conectivo, las demás células emigrantes provienen de células de la sangre y a esto deben su nombre de emigrantes, porque son elementos que provienen de la sangre y realizan su función en el tejido conectivo.

Mesenquimatosa indiferenciada

Son las células del tejido conectivo que conservan la potencialidad de las del mesénquima, es decir, tienen la capacidad de originar cualquier otra célula del tejido conectivo. Están localizadas frecuentemente a lo largo de las paredes de los vasos sanguíneos, particularmente de los capilares, por lo que se denominan células perivasculares o adventicias. Son muy semejantes a los fibroblastos y macrófagos en reposo que se describirán a continuación, con las cuales pueden ser confundidas, se diferencian de estos dos tipos celulares por ser células de menor tamaño, con citoplasma y núcleo de forma alargada y cromatina densa.

Fibroblastos

Los fibroblastos son las células fijas más abundantes del tejido conjuntivo y se originan a partir de las células mesenquimatosas indiferenciadas. Estas células se unen a las fibras colágenas de la matriz extracelular. Tienen por función sintetizar y segregar los precursores de las fibras y los componentes no fibrosos de la matriz extra-

celular, por lo que responden al modelo de células sintetizadoras de proteínas estudiado en el capítulo anterior. Los fibroblastos se hallan distribuidos a lo largo de los haces de fibras colágenas y en los cortes histológicos se visualizan como elementos fusiformes (Fig. 4.9).

Se pueden distinguir dos categorías de células: fibroblastos y fibrocitos. Los fibroblastos son células jóvenes y tienen la capacidad de formar la matriz extracelular fibrosa y la sustancia fundamental y los fibrocitos son las células en reposo que se hallan entre las fibras ya formadas.

El citoplasma de los fibroblastos es basófilo, mientras que el de los fibrocitos (fibroblastos en reposo) es más bien eosinófilo. Los fibrocitos muestran un aparato de Golgi y un retículo endoplasmático rugoso poco desarrollado, en cambio los fibroblastos jóvenes, ya sean los provenientes del tejido conectivo en desarrollo o de procesos de cicatrización, presentan las características estructurales del modelo de célula sintetizadora de proteínas, es decir, un núcleo de cromatina laxa con nucléolo prominente, un retículo endoplasmático rugoso desarrollado y un aparato de Golgi grande y dilatado; y abundantes mitocondrias filamentosas. Normalmente contienen pocas inclusiones, a excepción de algunas pequeñas gotas de grasa.

Células adiposas o adipocitos

Las células adiposas o adipocitos, también nombradas células grasas, son elementos fijos del tejido conjuntivo general, especializadas en la síntesis y en el almacenamiento de lípidos y constituyen una de las más importantes reservas energéticas del organismo, a las cuales este recurre cuando las reservas de glúcidos se han agotado (ayuno, esfuerzos físicos, etc.). En los cortes histológicos, las células adiposas se observan aisladas o en pequeños grupos. Cuando estas células se organizan en esta última disposición, adoptan una forma poliédrica y constituyen lobulillos, los que están delimitados por tejido conjuntivo. Al tejido así compuesto se le designa con el nombre de tejido adiposo o tejido graso. En estado fresco estas células tienen el aspecto de grandes gotas brillantes de grasa.

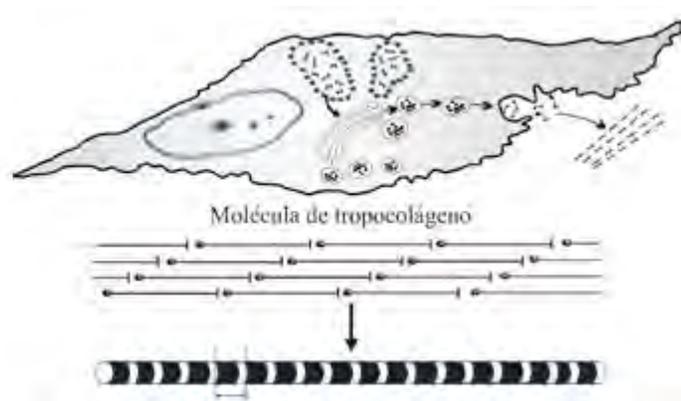
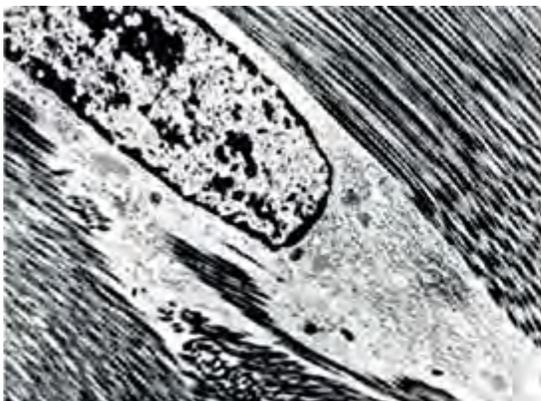


Fig. 4.9. Fotomicrografía electrónica, donde se observa un fibroblasto rodeado de fibras colágenas. A la derecha, esquema de la síntesis de la colágena en un fibroblasto.

En los cortes histológicos corrientes, las gotas de grasa se disuelven y se pierden durante el proceso de deshidratación e inclusión, de modo que en la célula solo se observa un halo de citoplasma, ligeramente engrosado en la zona que ocupa el núcleo (Fig. 4.10).

Los adipocitos, además de actuar como reservorios de grasa, realizan otras funciones consideradas endocrinas, entre ellas la síntesis de proteínas, denominadas adipocitoquinas, que una vez que pasan a la circulación en cantidades suficientes ejercen funciones endocrinas sistémicas y locales; entre estas se encuentra la leptina y la adiponectina, entre otras. La adiponectina disminuye la resistencia a la insulina, por lo que es muy beneficiosa, en tanto, la leptina aumenta la resistencia a la insulina y su síntesis se eleva con la obesidad.

Las células adiposas se desarrollan a partir de los lipoblastos y estos a su vez de las células mesenquimatosas indiferenciadas.

Los efectos de la reacción antígeno-anticuerpo son variados, determinando, en general, la neutralización de las acciones perjudiciales del antígeno sobre el organismo, ya sea al combinarse y provocar su precipitación, como ocurre con una toxina, o provocando la lesión o destrucción de la célula, cuando el antígeno está unido a su membrana. La estimulación de los linfocitos B por los antígenos, y su consiguiente respuesta inmunológica, se produce directamente o a través de los macrófagos (respuesta cooperada), lo que se estudiará a continuación.

Aunque las células plasmáticas se describieron por primera vez en los tejidos inflamatorios crónicos, también se encuentran en los normales sobre todo, aunque en menor número. Son más frecuentes en el tejido conectivo que constituye la lámina propia de las mucosas de las vías respiratorias y digestivas, sitios de penetración de bacterias y proteínas extrañas; y su número aumenta en los tejidos con procesos inflamatorios crónicos (parasitismo). Abundan en la mucosa digestiva, incrementándose

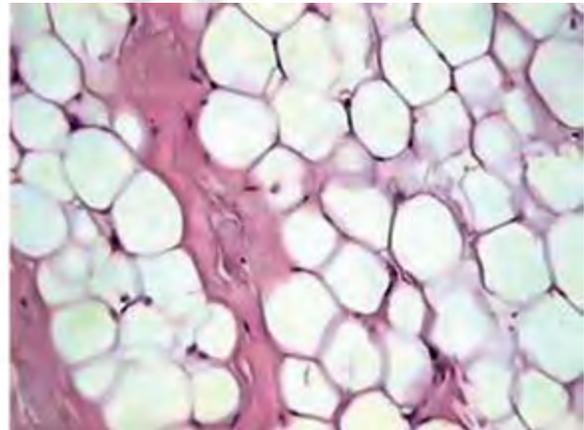
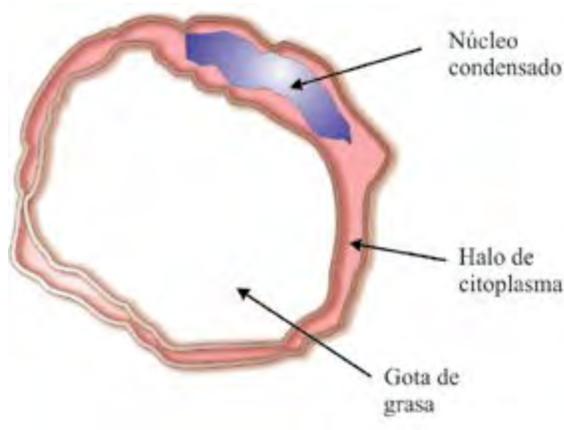


Fig. 4.10. Esquema de un adipocito al microscopio óptico, coloreado con hematoxilina-eosina. A la derecha, fotomicrografía óptica de hipodermis donde se observa el tejido adiposo. Las gotas de grasa no se colorean, por lo que se observan de un color blanco brillante.

Células plasmáticas o plasmocitos

Las células plasmáticas (Fig. 4.11) son células del tejido conjuntivo que intervienen en las reacciones de defensa humoral del organismo de tipo antígeno-anticuerpo. La penetración en el organismo de moléculas extrañas, que reciben el nombre de antígenos, estimulan la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos o células plasmáticas y la producción por estas células de anticuerpos, como respuesta específica a los antígenos que le dieron origen. Estos anticuerpos son una clase de globulina, tipo particular de glicoproteína del plasma sanguíneo, que participa en el proceso inmunológico, por lo que se les denomina inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas son de cinco tipos: IgD, IgM, IgE, IgA, IgG. Los linfocitos B elaboran la IgD y la IgM y cuando estas células se activan ante un antígeno y se transforman en célula plasmática, esta es capaz de elaborar las IgE, IgA y la IgG.

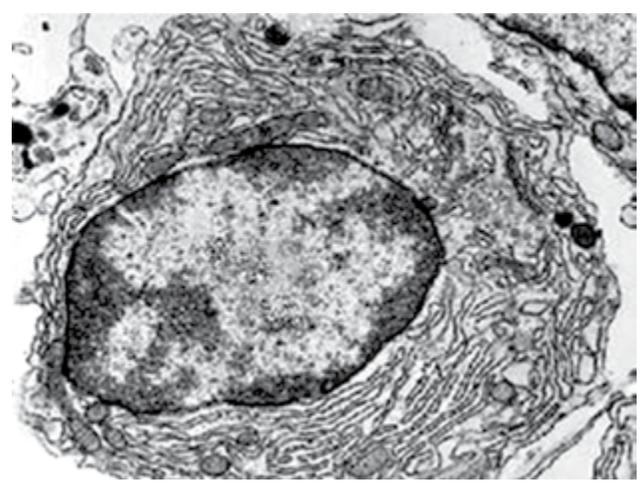


Fig. 4.11. Fotomicrografía electrónica de una célula plasmática.

durante la digestión, en los órganos genitales durante el embarazo y en el timo en involución. También se encuentran en los tejidos linfoides de todo el organismo.

Para estudiar su estructura debe aplicarse el modelo de célula sintetizadora de proteínas, por lo que al M/O las células plasmáticas se observan como células ovoides con núcleo redondeado u ovalado, en posición ligeramente excéntrica, con un nucléolo prominente y el citoplasma intensamente basófilo con una zona yuxtanclear clara.

La microscopía electrónica permite explicar algunos de los aspectos que se describen en las células plasmáticas al microscopio óptico. Estas células son típicas en cuanto al desarrollo que muestra el RER y por la presencia de ribosomas libres, ambos responsables de la intensa basofilia citoplasmática. La existencia de este tipo de retículo endoplásmico y la intensa basofilia indican que en la célula se produce gran cantidad de proteínas.

La cromatina nuclear está distribuida en acúmulos que suelen estar espaciados en torno a la periferia del núcleo, dando lugar a la típica disposición de rayos de rueda de carreta. En ocasiones puede distinguirse un nucléolo.

Células cebadas o mastocitos

Las células cebadas se originan de las células mesenquimatosas indiferenciadas y tienen una amplia distribución en los tejidos conjuntivos generales de la mayoría de los vertebrados y se localizan en pequeños grupos a lo largo de los vasos sanguíneos de menor calibre. Se distinguen principalmente, por el aspecto de su citoplasma, destacándose numerosos gránulos que se tiñen metacromáticamente con colorantes de anilina básicos, es decir, los gránulos toman un color diferente al del colorante: por ejemplo, el azul de metileno o toluidina, ambos colorantes azules, tiñen los gránulos de un color púrpura. Esta metacromasia se debe al contenido de heparina que es un GAG intensamente sulfatado y la metacromasia se debe a la acumulación de las cargas negativas de este polisacárido fuertemente ácido (Fig. 4.12). Además de heparina los gránulos de estas células poseen histamina como se explicará más adelante.

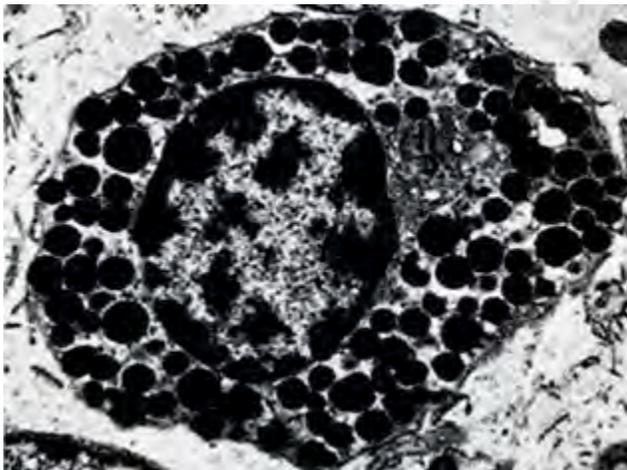


Fig. 4.12. Imagen de poco aumento. Fotomicrografía electrónica de una célula cebada.

Las células cebadas son globulares, grandes y sin prolongaciones, con un núcleo redondo y pequeño en relación con el tamaño de la célula, y que a menudo no se distingue por la gran cantidad de gránulos que presenta el citoplasma.

En las fotomicrografías electrónicas las células cebadas muestran numerosos repliegues de la superficie celular. El aparato de Golgi está bien desarrollado; sin embargo, el retículo endoplásmico es pobre y presentan escasas mitocondrias. Los gránulos refringentes están limitados por membranas.

Las células cebadas contienen dos sustancias de interés fisiológico: la heparina, sustancia anticoagulante muy activa, y la histamina, sustancia que causa vasodilatación y aumenta la permeabilidad de los capilares y vénulas, y que tiene un marcado efecto sobre la presión sanguínea.

Además contiene otros mediadores químicos farmacológicamente activos, que conjuntamente con la histamina, estimulan las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata o anafilaxia, como el shock anafiláctico que puede causar la muerte de forma espectacular. Estos mediadores son los llamados SRL-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia), FQE-A (factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia) y el FAP (factor activador de las plaquetas). Las células cebadas no son las únicas que participan en los fenómenos de anafilaxia.

La inmunoglobulina E (IgE) producida por las células plasmáticas, de forma específica ante un alérgeno, se adosa a la membrana de las células cebadas y se produce por parte de estas la extrusión de sus gránulos liberando la histamina.

Macrófagos o histiocitos

Los macrófagos son células emigrantes del tejido conjuntivo que han desarrollado una notable capacidad para la fagocitosis y pinocitosis. Son importantes agentes de defensa, ya que participan en la eliminación de restos celulares, células muertas, material intercelular alterado, bacterias, partículas inertes y cuerpos extraños y son también, células presentadoras de antígenos. Por ser la fagocitosis una de sus funciones, la forma más simple de identificarlos con seguridad es la de recurrir a sus propiedades fagocíticas, lo que se logra inyectando a un animal vivo una solución o suspensión de algún colorante coloidal ácido; por ejemplo, el azul de tripano u otra sustancia electronegativa, para que sea fagocitada por los macrófagos. De esta forma se facilita su reconocimiento, puesto que en los cortes se distingue un gran número de macrófagos con su citoplasma lleno de sustancia fagocitada (Fig. 4.13).

El origen de esta célula se acepta que es a partir de los monocitos que atraviesan las paredes de los capilares y vénulas y penetran en el tejido conjuntivo, donde se diferencian transformándose en macrófagos.

Los macrófagos se encuentran ampliamente distribuidos en el tejido conjuntivo, preferiblemente formando pequeños grupos celulares entre las fibras colágenas en zonas muy vascularizadas. Al M/O se observan como células polimorfas (fusiformes, ovaladas y estrelladas) en dependencia de que se encuentren más o menos libres,

o comprimidas por otros componentes celulares son fusiformes y su aspecto morfológico es muy parecido al de un fibroblasto, por lo que en ocasiones con la coloración de H/E no se distinguen fácilmente de aquellos. Sin embargo, su citoplasma se tiñe de forma más intensa que el de los fibroblastos y en él suele encontrarse una gran cantidad de vacuolas fagocíticas que se tiñen con la técnica supra vital del rojo neutro, característica que puede utilizarse para diferenciar a los macrófagos de los fibroblastos.

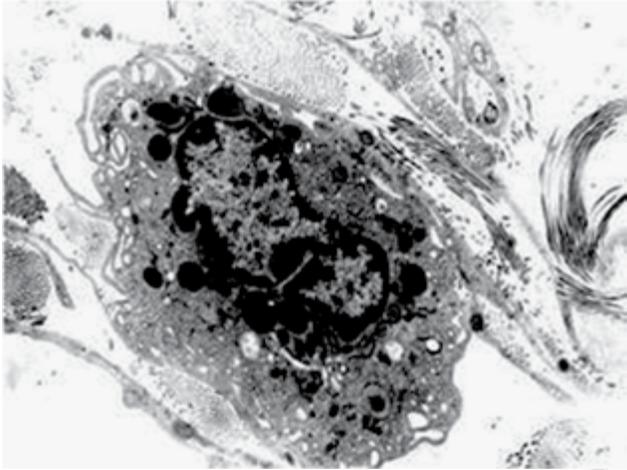


Fig. 4.13. Fotomicrografía electrónica de transmisión. Macrófago y fibras colágenas en la periferia de la célula.

El núcleo es siempre más pequeño y se tiñe más intensamente que el de los fibroblastos. Su forma varía desde la redondeada e indentada, hasta la forma ovalada.

En las fotomicrografías electrónicas, cuando están activados, se observa que la membrana plasmática de los macrófagos presenta un contorno irregular, proyectándose hacia fuera en forma de pequeños pseudópodos y, hacia dentro, en forma de depresiones.

El RER y el aparato de Golgi están muy desarrollados y las mitocondrias tienen forma de bastoncillos cortos. También se distingue un gran número de vacuolas y gránulos, relacionados ambos con su propiedad fagocítica, ya que estos en su mayoría son lisosomas primarios y secundarios.

Los macrófagos que se encuentran en reposo en el tejido conectivo se denominan con el término de macrófagos fijos, pero en la inflamación, cuando, estos son estimulados, adquieren una gran movilidad y se les llama macrófagos libres. Estos se desplazan por movimientos ameboides cuando son estimulados, presentando contornos muy irregulares con pseudópodos extendidos en numerosas direcciones.

A causa de sus dos propiedades esenciales: su capacidad fagocítica y su movilidad, el macrófago constituye un protector celular de importancia en las respuestas inflamatorias locales. En estudios realizados más recientemente, se ha sugerido también que el macrófago participa en la defensa del organismo mediante la secreción

de interferón y en la reacción inmunitaria a través de la colaboración intercelular.

El interferón fue descubierto en 1957 por Isaac y Lindenmann. Los estudios realizados demuestran que los interferones son un grupo de proteínas con numerosas actividades biológicas, entre las que se destacan: acción antiviral, inhibidor de la multiplicación celular y modulador del sistema inmune.

Los macrófagos también contribuyen a las reacciones inmunológicas en el cuerpo, mediante la ingestión, proceso y almacenamiento de antígenos y la transferencia de información específica a las células del sistema inmune (linfocitos T, B). Es decir participan en la presentación de antígenos a las células inmunocompetentes.

Los linfocitos T (linfocito T CD 4 que se estudiarán en el capítulo de sistema inmune) son estimulados durante los procesos infecciosos y segregan una variedad de linfoquina que atrae y activa a los macrófagos. Además segregan diferentes sustancias, entre las que se encuentran varias enzimas (lisozima, elastasa y colagenasa) y dos proteínas del sistema de complemento.

Los macrófagos forman parte del sistema mononuclear fagocitario que se estudiará en el tejido conectivo laxo y el tejido linfoide.

En ocasiones, ante la presencia de grandes cuerpos extraños, varios macrófagos se fusionan y forman las células gigantes multinucleadas o células a cuerpos extraños.

Leucocitos

Los leucocitos son células de la sangre que pueden encontrarse en el tejido conectivo, debido a que realizan sus principales funciones extravascularmente durante el proceso inflamatorio. Ellos provienen, principalmente, de la sangre, desde donde migran a través de las paredes de los capilares y vénulas. Esta migración y su presencia en el tejido conectivo aumentan considerablemente en la inflamación.

Los leucocitos observados más frecuentemente en el tejido conectivo son los eosinófilos y linfocitos, en menor cantidad los neutrófilos (fundamentalmente en sitios de inflamación) y más raramente los monocitos. La estructura y función de los leucocitos se estudiará en detalles en el capítulo de sangre (Fig. 4.14).

Linfocitos

También son células de la sangre y se estudiarán en ese capítulo. Son las células libres más pequeñas del tejido conectivo, las cuales presentan un núcleo esférico de cromatina densa con una pequeña escotadura. El citoplasma es basófilo y aparece como un delgado anillo alrededor del núcleo, que prácticamente es lo único que se observa en los cortes histológicos. En general no son muy numerosos en el tejido conectivo, aunque sí son abundantes en la lámina propia de la mucosa del tracto digestivo y respiratorio.

Existen dos poblaciones distintas de linfocitos en el tejido conjuntivo: los linfocitos B y los linfocitos T, uno con vida breve y el otro con una vida media de meses y hasta años. Funcionalmente los linfocitos T son responsables de las reacciones inmunitarias mediadas

por células y poseen una larga vida; mientras que los linfocitos B participan en la inmunidad humoral, pues al enfrentarse a los antígenos se multiplican varias veces y se diferencian en células plasmáticas especializadas en la producción de anticuerpos específicos contra el antígeno que originó este proceso.

Es posible que se desplacen por movimientos ameboides en el tejido conjuntivo, y junto con las células plasmáticas que originan, son más frecuentes en las áreas de respuesta tisular primaria a las proteínas extrañas y de inflamación crónica.

Variedades de tejido conectivo

Hasta el momento se han estudiado las principales características de los elementos que integran el tejido conectivo; a continuación se realizará la clasificación y explicación de los diferentes tipos de tejidos conjuntivos del organismo.

El tejido conectivo representa un grupo tan heterogéneo de tejidos que resulta difícil su clasificación. Esta puede realizarse teniendo en cuenta diversos criterios, tales como naturaleza, proporciones relativas y disposición de las células y la sustancia intercelular fibrosa y amorfa, y por consiguiente, las funciones que realiza el tejido en particular.

El tejido conectivo se puede clasificar de la forma que se muestra en la figura 4.15. En este capítulo se estudiará las variedades generales de tejido conectivo:

laxo y denso, y de los tejidos conjuntivos especiales, el cartílago y el hueso. El resto de los tejidos conectivos especiales se estudiará más adelante.

Tejido conectivo general

El tejido conectivo general es el más ampliamente distribuido en el organismo. Presenta dos variedades: laxo y denso. En el caso del conectivo laxo se encuentra: el tejido mesenquimatoso, el mucoso, el areolar laxo, el reticular y el adiposo. Por su parte, los tejidos conectivos densos se caracterizan porque en ellos el elemento estructural que predomina son las fibras, por lo tanto, tienen menos células y menos cantidad de sustancia fundamental. Entre las variedades pertenecientes al conectivo denso se tiene: tejido conectivo denso de disposición regular y tejido conectivo denso de disposición irregular.

Tejido mesenquimatoso o mesénquima

El mesénquima es el tejido embrionario que aparece en las primeras etapas del desarrollo del embrión como una trama celular laxa. Está integrado por células mesenquimatosas indiferenciadas de aspecto fusiforme, con prolongaciones finas y largas, con núcleos claros y nucleolos voluminosos. Durante las primeras semanas del desarrollo las células no están inmersas en la sustancia intercelular amorfa, únicamente el líquido tisular llena los espacios intercelulares.

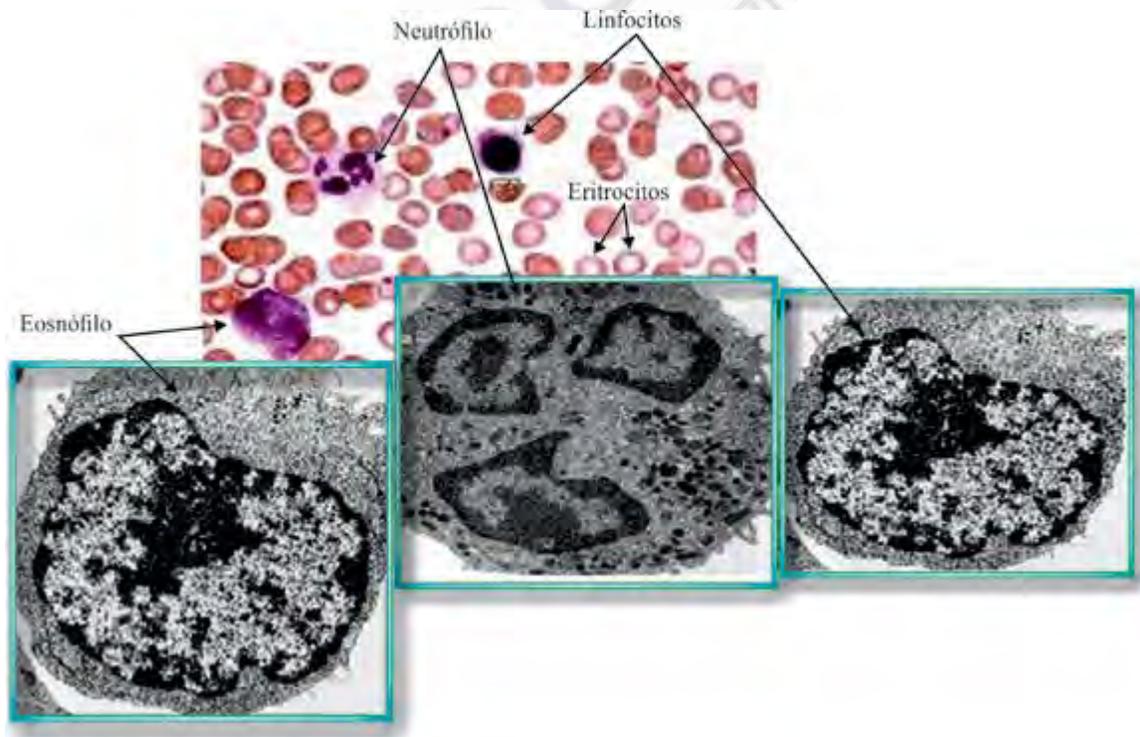


Fig. 4.14. Frotis de sangre coloreado con giemsa, en el que se observan varios leucocitos: linfocito (al centro), eosinófilo (abajo a la derecha), neutrófilo (encima del eosinófilo). Debajo se muestran microfotografías electrónicas de transmisión de esos leucocitos.

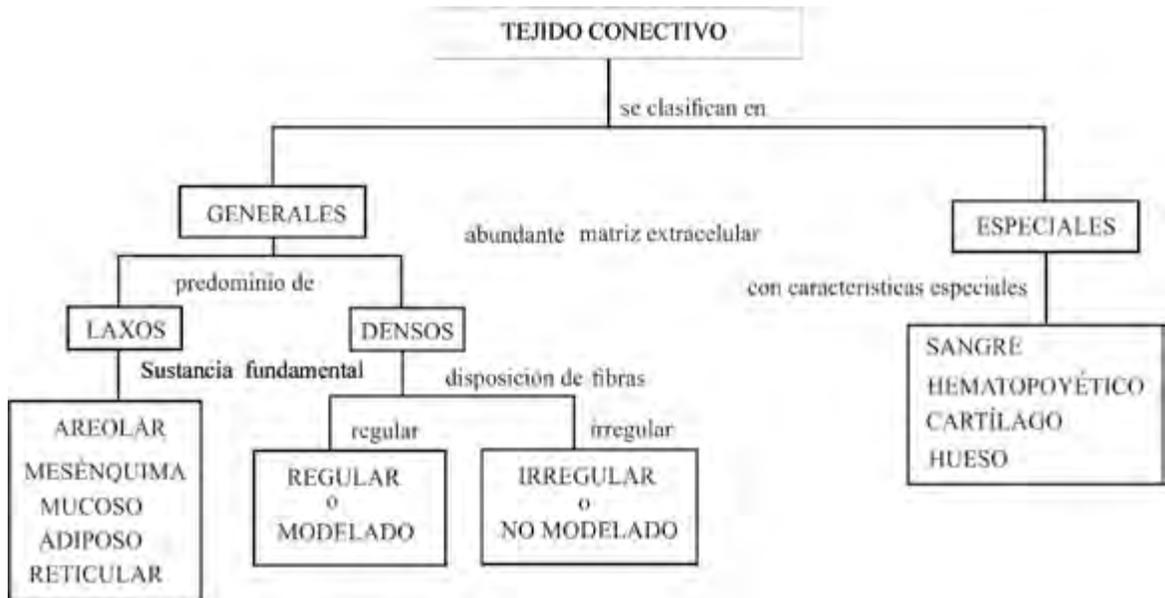


Fig. 4.15. Clasificación del tejido conectivo.

En la medida en que las células mesenquimatosas se diferencian, van apareciendo los elementos extracelulares de dicho tejido.

Tejido mucoso

Esta variedad de tejido conjuntivo laxo se halla debajo de la piel del embrión y en el cordón umbilical del feto humano; en este constituye la denominada gelatina de Wharton.

Las células que integran este tejido son fibroblastos grandes, macrófagos y otras células emigrantes del tejido conjuntivo. La matriz extracelular es abundante, poco consistente, gelatinosa y homogénea (en estado fresco). En dicha matriz ya se encuentran las fibras colágenas y los heteropolisacáridos y proteínas, ya explicados, que van aumentando en cantidad, conforme avanza la edad del feto.

Tejido conectivo areolar laxo

El tejido conectivo areolar laxo, o tejido conectivo laxo propiamente dicho, está ampliamente distribuido por todo el cuerpo, principalmente en el tejido subcutáneo, en el mesenterio, constituyendo la denominada lámina propia de las estructuras epiteliales, y rodeando al tejido muscular, los vasos sanguíneos y los nervios periféricos.

Se origina a partir del mesénquima y posee todos los elementos estructurales (células, fibras y sustancia fundamental) que se estudiaron anteriormente.

En esta variedad predominan las células y la sustancia fundamental sobre las fibras. Los tipos celulares más frecuentes en el tejido conjuntivo areolar laxo son los fibroblastos y los macrófagos, aunque pueden encontrarse los otros tipos celulares ya explicados; presenta además abundantes fibras colágenas tipo I y elásticas (predominando las fibras colágenas).

Las fibras reticulares constituyen redes en los lugares donde este se relaciona con otros tejidos o estructuras (por ejemplo, vasos sanguíneos), donde se pueden observar células cebadas, plasmáticas y eosinófilos, entre otras.

Las fibras delimitan pequeños espacios (areolas) que son ocupados por la sustancia fundamental. La proporción de esta es superior a la observada en las variedades de tejido conjuntivo denso, donde predominan las fibras.

El tejido conjuntivo areolar laxo varía en su aspecto, de acuerdo con la localización y función que desempeña. En general interrelaciona las otras variedades de tejidos, las estructuras y los órganos entre sí, permite por su flexibilidad la movilidad requerida entre ellos y al ocupar los espacios entre los mismos, también proporciona sostén, relleno y fijación (Fig. 4.16).

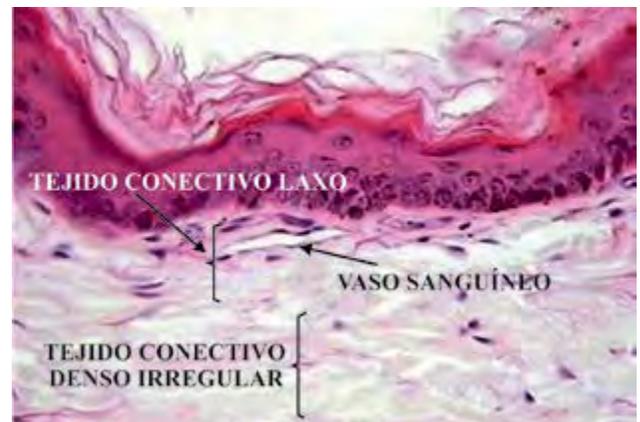


Fig. 4.16. Lámina de piel coloreada con hematoxilina-eosina. Se observan dos variedades de tejido conectivo general.

Tejido reticular

En algunos tipos de tejidos conjuntivos los elementos fibrosos que predominan son las fibras colágenas III antiguamente llamadas reticulares y las células reticulares primitivas, de ahí que a esta variedad se le llame reticular. Este tejido se halla en los órganos formadores de las células de la sangre, es decir, en el tejido hematopoyético mieloide y en los órganos del sistema inmune como el bazo y los linfonodos. También está presente en la pared de los vasos sinusoidales del hígado.

Los tipos celulares que habitualmente se localizan en este tejido, además de las células reticulares primitivas, son los macrófagos, aunque pueden encontrarse otros tipos celulares en las mallas del retículo fibroso, que se estudiarán al abordar los órganos hematopoyéticos y del sistema inmune.

Las células reticulares primitivas son células estrelladas y con expansiones citoplasmáticas largas, cuyos extremos se unen a los de otras células. Su núcleo es pálido y grande y el citoplasma es abundante, aunque difícil de distinguir mediante la técnica de H/E.

Las células reticulares primitivas tienen propiedades fagocíticas y desempeñan esta función cuando constituyen la pared de un seno linfático o de un capilar sinusoidal sanguíneo. Participan también en las reacciones inmunológicas, pues en su superficie se adhieren complejos de antígenos y anticuerpos. Antiguamente se le atribuía a las células reticulares la propiedad de dar origen a los macrófagos libres. Hoy se sabe que los macrófagos no derivan de esta célula sino de los monocitos de la sangre.

Tejido adiposo

El tejido adiposo es una variedad del tejido conectivo. Las células que lo constituyen son los adipocitos que derivan de las células mesenquimatosas indiferenciadas.

Algunos años atrás se pensaba que este tejido tenía poca actividad metabólica, que ejercía primordialmente una función mecánica (de sostén) en el organismo y que la grasa que almacenaba pasivamente proporcionando de esta forma un aislamiento contra la pérdida de calor y amortiguamiento, por lo cual se le daba poca importancia al papel metabólico de este tejido. Sin embargo, hoy día se le estudia como una variedad especial y se reconoce que el tejido adiposo no es un tejido inerte, sino que tiene una función activa en la síntesis de grasa a partir de los hidratos de carbono, garantizando así el almacenamiento de reservas energéticas. El tejido adiposo es sensible a los estímulos hormonales y nerviosos.

La mayoría de los animales, aunque se alimentan de forma periódica consumen energía de forma continua. De ahí la necesidad de un almacenamiento de reservas energéticas que garantice un suministro constante de energía, sobre todo en los períodos de ayuno del organismo. El tejido adiposo cumple esta función por constituir el reservorio principal de energía del organismo.

La grasa constituye aproximadamente el 10 % del peso total del cuerpo del hombre adulto. Los depósitos de grasa en el organismo pueden adoptar la forma de: — Ácidos grasos de los quilomicrones absorbidos pro-

venientes de los alimentos.

- Ácidos grasos sintetizados a partir de la glucosa del hígado.
- Triglicéridos sintetizados en las células adiposas a partir de los hidratos de carbono.

El tejido adiposo se presenta en la mayoría de los mamíferos en dos variedades más o menos diferenciadas, las cuales se distinguen por su color, distribución, vascularización y actividad metabólica.

Una de estas variedades, la más conocida, es el tejido adiposo blanco, a veces amarillento, que constituye la mayor parte de la grasa en el organismo; la otra variedad es el tejido adiposo pardo, poco abundante, ya que solo se encuentra en algunas zonas determinadas del organismo. Las cantidades relativas de estos dos tipos de tejidos varían notablemente de una especie animal a otra.

El tejido adiposo se acumula en el organismo, en dependencia del sexo, la dieta y de la actividad física que desarrolle el individuo.

En los individuos del sexo masculino los lugares propios para la acumulación de la grasa son la nuca, la séptima vértebra cervical, la zona subcutánea sobre los músculos deltoides y triceps, la región lumbosacra y los glúteos.

En el sexo femenino, la grasa subcutánea es más abundante en las mamas, los glúteos y en la cara anterior de los muslos.

En ambos sexos hay cúmulos de tejido adiposo en los epiplones, en el mesenterio y en las regiones retroperitoneales. Mediante el ayuno y el ejercicio sistemático, todas esas zonas pierden rápidamente el exceso de lípidos.

Como se explicó, el tejido adiposo suele estar subdividido en pequeños lobulillos mediante tabiques de tejido conjuntivo, siendo estos más notables en las zonas donde el tejido adiposo está sujeto a presiones y debe actuar como amortiguador. En otras zonas, los tabiques de tejido conjuntivo son más delgados y la organización en lobulillos es menos manifiesta.

El tejido adiposo pardo predomina en los animales hibernantes, aunque se encuentra también en menor cantidad en los primates y en el hombre.

En el tejido adiposo blanco o unilocular, el color de la grasa varía desde el blanco hasta un amarillo oscuro, en dependencia, fundamentalmente, del tipo de dieta que se consume y por supuesto de los lípidos almacenados (Fig. 4.17). Su forma típica es esférica, pero puede adquirir una forma poliédrica producto de la deformación que sufren por el contacto mutuo. Los detalles estructurales de los adipocitos, al M/O y M/E, así como la organización de este tejido, ya fueron estudiados en este capítulo.

En el tejido adiposo pardo o multilocular el color varía hasta un pardo rojizo y las células son más pequeñas que las del tejido adiposo blanco las cuales presentan una forma poligonal al corte transversal. El citoplasma es más abundante y a diferencia de los adipocitos del tejido adiposo blanco, las células contienen múltiples gotitas de lípidos de tamaño variable. Esta disposición de los lípidos se denomina multilocular. El núcleo

esférico ocupa una posición excéntrica, pero rara vez se encuentra totalmente desplazado hacia la periferia. En los cortes estudiados al microscopio electrónico, se observa un aparato de Golgi pequeño y numerosas mitocondrias grandes y esféricas. Los retículos endoplasmáticos rugoso y liso están poco desarrollados.

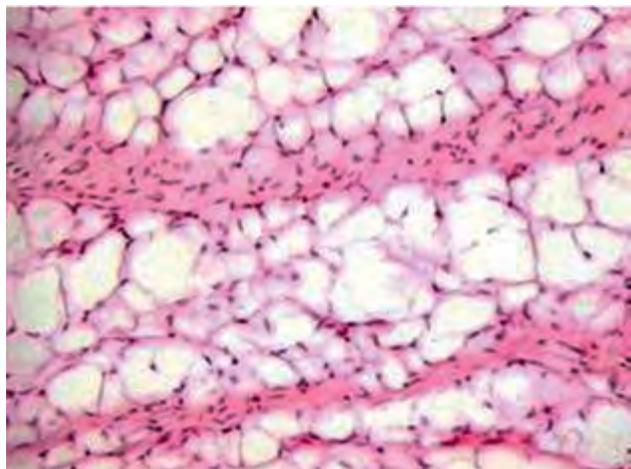


Fig. 4.17. Tejido adiposo blanco o unilocular. Nótese que como la muestra está coloreada con hematoxilina-eosina, las células se ven blancas, pues no se colorean.

El tejido conjuntivo que rodea las células es escaso y presenta abundante irrigación sanguínea. La organización histológica es en lobulillos y la distribución de los vasos sanguíneos dentro de los lóbulos y lobulillos se asemeja a la que presentan las glándulas.

El tejido adiposo pardo suele encontrarse en el mediastino, a lo largo de la aorta (Fig. 4.18).

En el tejido adiposo pardo existe una influencia del sistema nervioso y de las hormonas. Las hormonas adrenalina y noradrenalina (ambas producidas por la médula suprarrenal) están relacionadas con las células grasas. Cuando las fibras nerviosas simpáticas son estimuladas, provocan la formación de AMP cíclico, que aumenta la actividad de la lipasa tisular. En el despertar de los animales hibernantes, en cuyo estado el metabo-

lismo ha sido lento, parecen intervenir ambas hormonas (adrenalina y noradrenalina) activando la lipasa tisular, lo cual provoca la liberación de ácidos grasos procedentes de los triglicéridos almacenados.

El mayor contenido de mitocondrias en la grasa parda está relacionado con la función exotérmica de este tejido. Algunos ácidos grasos que se acumulan en la célula grasa afectan las mitocondrias, de manera que desacoplan el proceso oxidativo y las separan de la producción de ATP; gran parte de la energía generada aparece entonces como calor, lo cual constituye una propiedad única del tejido adiposo pardo.

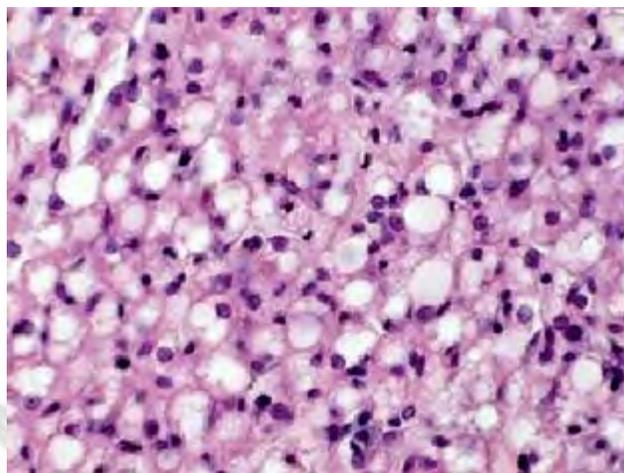


Fig. 4.18. Tejido adiposo pardo. Coloración de hematoxilina-eosina.

Tejido conectivo denso irregular

En esta variedad los haces de fibras están orientados en diversas direcciones. Esta variedad de tejido conectivo general presenta en general, los mismos componentes que el tejido conectivo laxo, solo que los haces de fibras colágenas son más gruesos y están dispuestos irregularmente y entretejidos (como en el fieltro). Las fibras colágenas están asociadas con redes de fibras elásticas (Fig. 4.19). Los elementos celulares son principalmente los fibroblastos y tanto ellos como la sustancia funda-

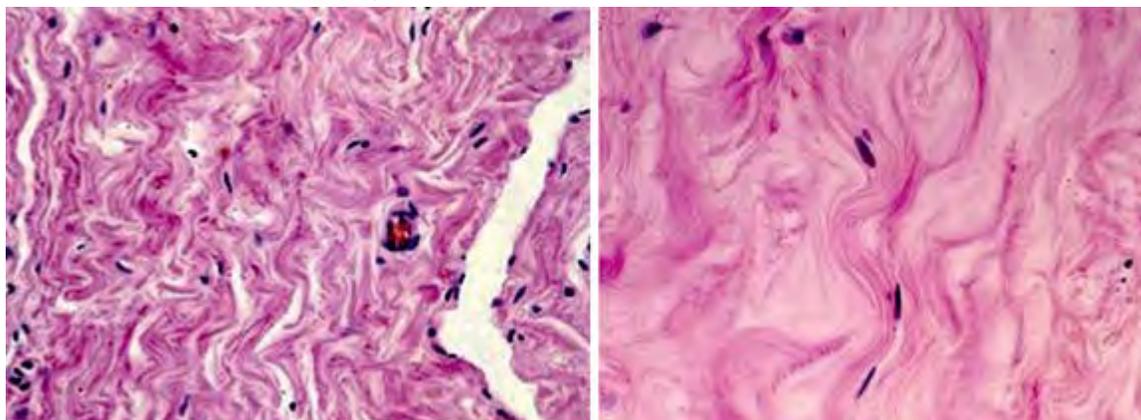


Fig. 4.19. Tejido conjuntivo denso irregular coloreado con hematoxilina-eosina. (500 y 800X).

mental son menos abundantes que en el tejido conectivo laxo. Esta variedad de tejido conectivo se encuentra en la dermis de la piel, la cápsula de los órganos macizos, las vainas de los tendones y en el epineuro que rodea a los nervios.

La disposición tridimensional de la trama de haces de fibras colágenas ofrece determinada resistencia a la tracción en cualquier dirección.

Tejido conectivo denso regular

Se caracteriza porque los haces de fibras colágenas están dispuestos regularmente, en una misma dirección en correspondencia con los requerimientos mecánicos particulares del tejido. El principal constituyente son haces gruesos de fibras colágenas tipo I, paralelos y muy apretados entre sí (Fig. 4.20). Cuando se observa a simple vista este tejido muestra una estructura perceptiblemente fibrosa y un aspecto característico, debido a su color blanco brillante. Los únicos elementos celulares presentes son los fibroblastos, los cuales se disponen entre los haces paralelos de las fibras colágenas. El tejido conectivo denso forma estructuras de gran capacidad de tensión, entre las que se incluyen los tendones, ligamentos y las aponeurosis. En los tendones las fibras colágenas constituyen haces primarios que están unidos por tejido conjuntivo laxo y forman haces mayores. Cada haz primario está recubierto por tejido conectivo fibroelástico, al cual se le denomina endotendón.

Cuando el tejido fibroelástico agrupa varios haces primarios constituye los haces secundarios o fascículos, este tejido es el peritendón. A su vez, el tendón está integrado por numerosos fascículos, los cuales están incluidos en una vaina de tejido conectivo grueso, el epitendón.

Los nervios y vasos sanguíneos cursan por el tejido conjuntivo sin invadir los fascículos.

Los ligamentos son similares a los tendones, sólo que los elementos que los componen no están dispuestos tan ordenadamente. En el hombre algunos ligamentos están compuestos por fibras elásticas, como ocurre en los ligamentos amarillos de las vértebras y en el ligamento suspensor del pene y de las cuerdas vocales verdaderas.

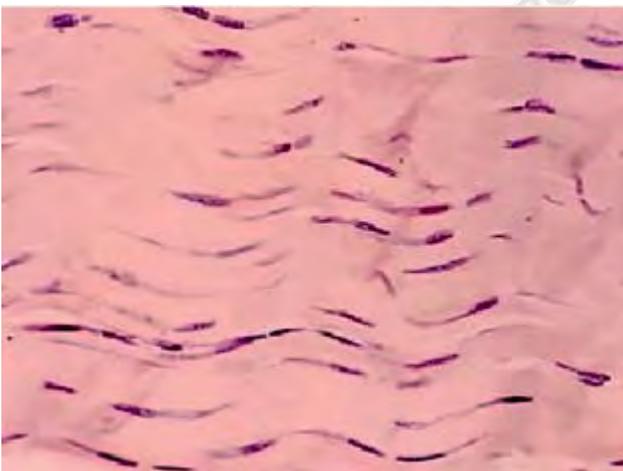


Fig. 4.20. Tejido conjuntivo denso regular del tendón, coloreado con hematoxilina-eosina, 500X

Correlación histofisiológica en el tejido conectivo

La histofisiología del tejido conectivo puede resumirse en las funciones siguientes:

1. Mecánica: de relación, sostén, relleno, fijación y movilidad.
2. Metabólica: de transporte de metabolitos y almacenamiento de sustancias energéticas.
3. Endocrinas: relacionadas con los adipocitos del tejido conectivo graso
4. Defensa innata: mediante el efecto de barrera de la sustancia amorfa, la fagocitosis y la reacción inflamatoria.
5. Defensa inmune adquirida : humoral y mediada por célula,
6. Reparadora: formación de tejido de granulación.

El tejido conectivo tiene una función mecánica porque sus elementos fibrilares le confieren las propiedades de elasticidad, resistencia a la distensión y rigidez.

Las fibras colágenas, muy resistentes a la tracción, forman ligamentos y tendones que deben soportar fuerzas externas, producto de la contracción muscular. También realizan función de sostén en los órganos macizos, al constituir las cápsulas, los tabiques y las trabéculas.

Las fibras elásticas constituyen la armazón de las paredes del sistema respiratorio, láminas elásticas de las arterias elásticas y de los ligamentos, confiriéndoles a todos ellos la elasticidad que los caracteriza.

Las fibras colágenas tipo III o fibras reticulares son elementos más finos que sirven de sostén a grupos de células y a los vasos sanguíneos de pequeño calibre.

En cuanto a la función metabólica, el tejido conectivo interviene en el transporte de los diferentes metabolitos, tanto sustancias nutritivas como de desecho, pues estas circulan entre los vasos y las células a través de la sustancia fundamental contenida en los espacios intercelulares y pericapilares. En tal sentido, el elemento más importante es la sustancia fundamental, ya que los metabolitos que llegan disueltos en agua la embeben y difunden a través de esta.

En el tejido conjuntivo se almacena algunas sustancias, tales como lípidos, proteínas, electrolitos y agua. Las sustancias lipídicas provenientes de la sangre pasan al tejido adiposo, mientras que el agua es almacenada en la sustancia fundamental.

Cuando se pierden los líquidos por cualquier vía, o no se recibe la cantidad suficiente, el organismo libera el que contiene como reserva, lo cual hace que el tejido subcutáneo sea más flácido; esto constituye un signo de deshidratación. Por el contrario, cuando hay retención de líquido, los tejidos se vuelven tumefactos y aparece el edema. El tejido adiposo tiene una actividad metabólica importante en el organismo. Los adipocitos participan en la síntesis de los lípidos (a partir de triglicéridos de origen alimentario y de la glucosa), en el almacenamiento de los lípidos (triglicéridos) y en la lipólisis, principalmente en forma de ácidos grasos no esterificados. Estos últimos son utilizados con fines energéticos por otras células del organismo y como ya se explicó, los adipocitos elaboran

adipocitoquinas con funciones endocrinas como la leptina y la adiponectina entre otras.

En la función de defensa innata participan tanto la sustancia fundamental como las fibras y células del tejido conjuntivo. En esta función intervienen los macrófagos mediante la fagocitosis y las reacciones inflamatorias que se presentan en el tejido conectivo y que representan un proceso de defensa local contra agresiones sépticas o asépticas. En la reacción inflamatoria se incrementa el flujo sanguíneo y la permeabilidad capilar debido, en parte, a la liberación de histamina por las células cebadas, causante de los signos cardinales de la inflamación: rubor, calor, dolor y tumor (edema). Los leucocitos pasan por diapédisis a través de las paredes de los capilares y vénulas, desde la sangre al tejido conectivo, durante el proceso inflamatorio. En la fase aguda de la inflamación predominan los neutrófilos, mientras que en la crónica predominan los linfocitos, plasmocitos, monocitos y macrófagos, lo cual explica los procesos de macrofagia (por los macrófagos fijos y libres y las células reticulares primitivas) y de producción de anticuerpos por las células plasmáticas, y la participación de los linfocitos T CD4 (cooperación inmune) y los linfocitos T CD8 (defensa inmune celular). En ocasiones, cuando las bacterias no son destruidas, el tejido conectivo tiende a circunscribir y aislar el foco séptico por medio de una formación fibrosa alrededor de este.

Finalmente, se debe señalar la importancia que tiene en la defensa del organismo la formación del tejido de granulación que asegura la cicatrización en la reparación de los tejidos.

La hormona adrenocorticotropa (ACTH) producida por la adenohipófisis, y el cortisol o hidrocortisona, producida por la corteza de la glándula suprarrenal, inhiben la formación de fibras del tejido conectivo, por lo que atenúa la respuesta inflamatoria y dificultan la cicatrización de las heridas.

Por deficiencia de hormona tiroidea, en el hipotiroidismo del adulto, se acumula una excesiva cantidad de proteoglicanos en el tejido conectivo, que se denomina mixedema (edema de moco).

El escorbuto es una enfermedad producida por la deficiencia de vitamina C y consiste en una degeneración generalizada del tejido conectivo. Esta vitamina es necesaria para la síntesis de la colágena por los fibroblastos y, por ende, las fibras destruidas, en el proceso normal de renovación, no pueden ser sustituidas.

La destrucción fisiológica de la colágena, que determina su renovación constante siempre que el proceso de formación no falle, se produce por la enzima colagenasa, producida por células del tejido conectivo. Se ha comprobado que la bacteria *clostridium histolyticum*, causante de la gangrena gaseosa, produce enzima colagenasa, lo que incrementa la capacidad de penetración de esta bacteria en los tejidos.

Tejido cartilaginoso

El tejido cartilaginoso es una variedad especial de tejido conectivo que está constituido principalmente por la matriz cartilaginosa, semejante a un gel, en la cual sus células, los condrocitos, se sitúan en pequeñas cavidades denominadas lagunas.

El cartílago es un tejido de consistencia coloidal, flexible, que posee resistencia elástica a la presión. Está desprovisto de vasos sanguíneos y linfáticos, y generalmente se encuentra rodeado por una capa de tejido conectivo denso, el pericondrio, excepto en los lugares en que se halla en contacto con el líquido sinovial de las articulaciones.

Existen tres tipos de cartílago: hialino, elástico y fibroso, los cuales se diferencian fundamentalmente por la cantidad de sustancia fundamental que presentan y por el tipo de fibra que predomina en la matriz cartilaginosa.

Elementos constituyentes del tejido cartilaginoso

Las tres clases de cartílagos presentan, como elementos estructurales, las células denominadas condroblastos y condrocitos y la matriz cartilaginosa, constituida por fibras y sustancia fundamental (Fig. 4.21).

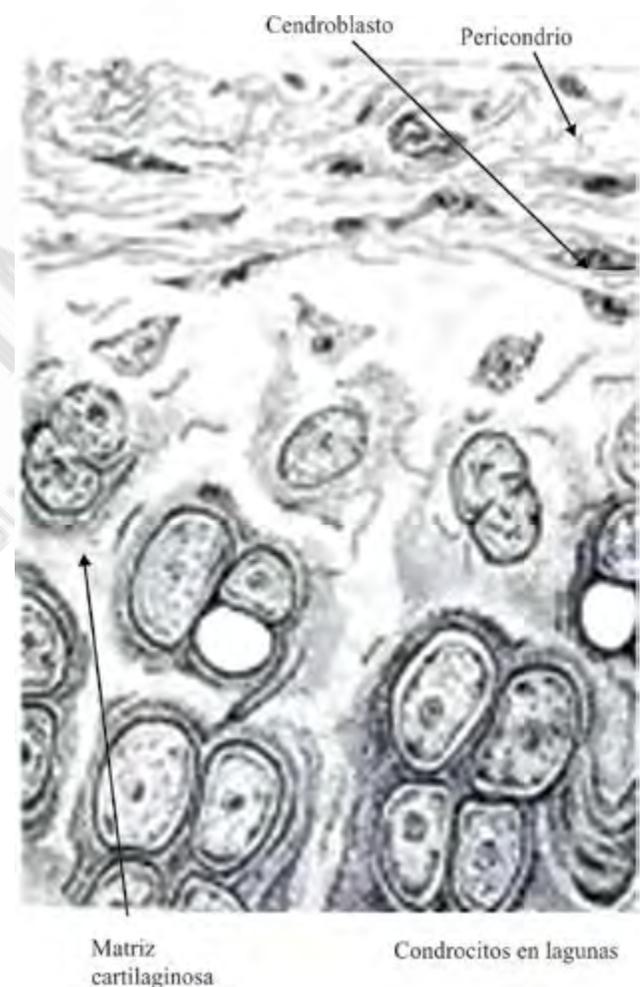


Fig. 4.21. Componentes del cartílago.

Estructura del pericondrio

El pericondrio está constituido por dos capas de tejido conectivo. La más externa es rica en fibras colágenas y capilares, pero escasa en células, mientras que la capa interna presenta abundantes células y pocas fibras.

La capa interna se encuentra estrechamente aplicada al tejido cartilaginoso y presenta células mesenquimatosas que se diferencian en condroblastos, estos, a su vez, se diferencian progresivamente en condrocitos. La capa interna constituye la denominada capa condrógena o celular del pericondrio (Fig. 4.22).

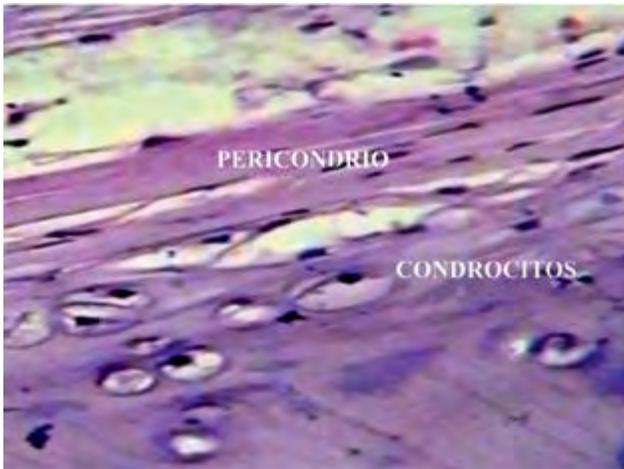


Fig. 4.22. Cartílago hialino. Preparación histológica teñida con hematoxilina-eosina.

Nutrición

Por carecer el cartílago de vascularización, la nutrición se efectúa mediante la difusión del líquido tisular a través de la sustancia fundamental, o sea, se nutre a partir de los capilares de la capa externa del pericondrio.

Los cartílagos articulares y el fibrocartílago, que carecen de pericondrio, se nutren del líquido sinovial.

Crecimiento

El crecimiento del cartílago se efectúa mediante dos tipos de mecanismos: crecimiento por aposición o exógeno y crecimiento intersticial o endógeno.

El crecimiento por aposición ocurre a partir de la capa interna del pericondrio. A partir de esta capa se producen, de manera continua, nuevas capas de cartílago por proliferación de las células mesenquimatosas que se disponen en la zona más profunda del pericondrio. Estas células se diferencian en condroblastos, los cuales segregan sustancia fundamental y fibras colágenas, quedando las células incluidas en dicha sustancia. El cartílago crece por la aposición de capas sucesivas.

En el crecimiento intersticial, los condrocitos se dividen por mitosis y suelen reunirse en pequeños grupos, denominados, grupos isógenos o nidos celulares. Estos nidos celulares están constituidos por la progenie de un condrocito original que se ha dividido.

Una vez que ocurre la constricción del citoplasma en las células que están en procesos de división, un tabique de sustancia intercelular se desarrolla entre ellas, separando las células hijas. Estas, a su vez, pueden dar origen a grupos de cuatro células. De esta forma el crecimiento intersticial desarrolla dos tipos de disposiciones: si la mitosis se efectúa en una sola dirección tenemos un

grupo de condrocitos alineados (grupo isogénico axial), pero si las divisiones se realizan en todos los sentidos, tenemos un grupo isogénico coronario.

En las líneas epifisarias de los huesos largos la división celular de los condrocitos ocurre en un plano, dando como resultado el ordenamiento de largas columnas, las cuales son invadidas posteriormente por el tejido óseo.

La división de los condrocitos y la secreción de una nueva matriz entre las células, da lugar a una expansión del cartílago desde el interior.

Cartílago hialino

El cartílago hialino debe su nombre al aspecto que presenta en estado fresco, observándose de color blanco perlado, vidrioso (hyalos, vidrio) y translúcido. Este tipo de cartílago es el más frecuente en el organismo y presenta un aspecto homogéneo (Fig. 4.23).

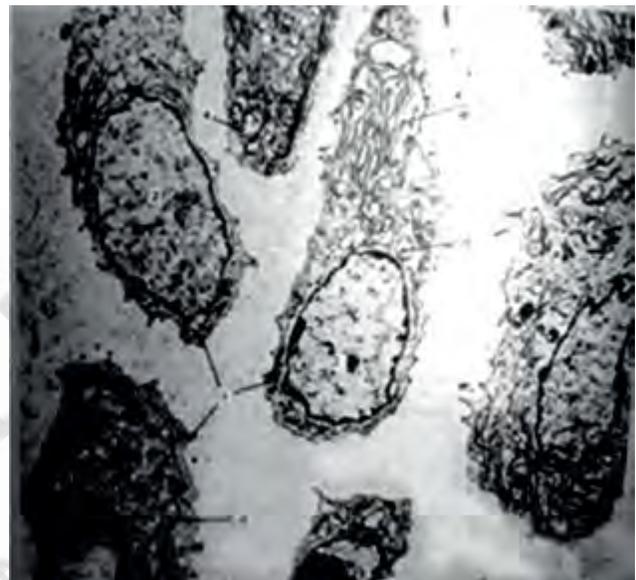


Fig. 4.23. Condrocitos. Microscopía electrónica de transmisión.

Los condrocitos están incluidos en lagunas en el seno de la matriz que ellos segregan y son células esféricas, con un núcleo central voluminoso y uno o dos nucléolos. En condiciones de crecimiento activo los condroblastos poseen las características de las células especializadas en la síntesis de proteínas: un citoplasma granular fino y generalmente basófilo, debido a la presencia de ribosomas libres y de RER bien desarrollado, y numerosas mitocondrias alargadas. Los sáculos del Golgi suelen estar dilatados y se acompañan por un gran número de vacuolas; el citoplasma contiene además gotas de lípidos y glucógeno. En el cartílago que no se encuentra en crecimiento activo; los condrocitos, por su parte, tienen un RER no tan extenso, el aparato de Golgi es menos prominente y la célula presenta menor basofilia citoplasmática.

La matriz del cartílago hialino incluye fibras colágenas tipo II y la sustancia fundamental.

El componente fibrilar está representado, principalmente, por fibras colágenas de pequeño diámetro, que

no se visualizan fácilmente al M/O, ya que tienen casi el mismo índice de refracción que la sustancia fundamental amorfa.

El constituyente principal de la sustancia fundamental es el proteoglicano de gran tamaño (agrecan); asociado al ácido hialurónico formando agregados. Los GAG sulfatados que se encuentran son el sulfato de condroitina o condritín sulfato, y el sulfato de queratano o queratán sulfato; cuyos grupos sulfatos, intensamente ácidos, le confieren las características basófilas y metacromáticas (con el azul de Toluidina o el azul alciano) a la matriz cartilaginosa. La matriz es positiva con la reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS), por su contenido en glicoproteínas.

Es de destacar que en el cartílago maduro la sustancia fundamental se concentra alrededor de las lagunas; a esta zona que se colorea más intensamente se le denomina matriz territorial o cápsula del cartílago (Fig. 4.24).

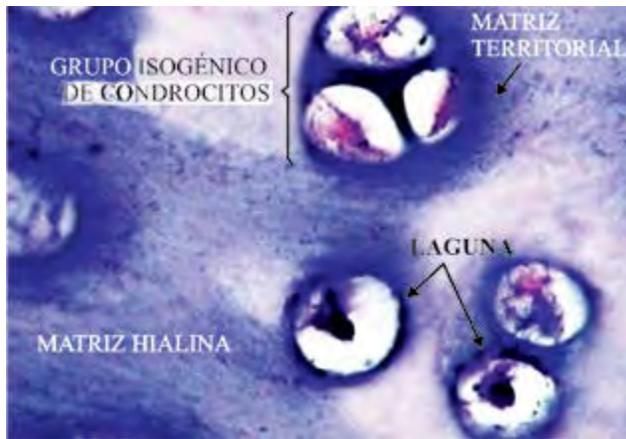


Fig. 4.24. Cartílago hialino y sus componentes.

El crecimiento del cartílago hialino se efectúa mediante los dos mecanismos de crecimiento: por aposición e intersticial. Este tipo de cartílago se localizan fundamentalmente en cartílagos articulares, costales y de nariz, laringe y tráquea; también en el esqueleto del feto (en este el cartílago es posteriormente remplazado por tejido óseo).

Cartílago elástico

Las células del cartílago elástico son similares a las del hialino, tienen la misma forma esférica, aunque menor cantidad de grasa y glucógeno, y están rodeadas por la matriz territorial, formando una cápsula gruesa. Las células del cartílago elástico están distribuidas aisladamente o formando grupos isogénicos de dos o tres células (Fig. 4.25).

La matriz presenta abundantes fibras elásticas, las cuales frecuentemente se ramifican formando una red tan densa que con la técnica de coloración fucsina-resorcina la sustancia fundamental se oscurece.

Este tipo de cartílago crece por aposición e intersticialmente; se localiza principalmente en sitios donde se necesita apoyo y flexibilidad; por ejemplo, en los cartílagos del pabellón de la oreja, las trompas de Eustaquio, la epiglotis y en algunos otros cartílagos de la laringe.

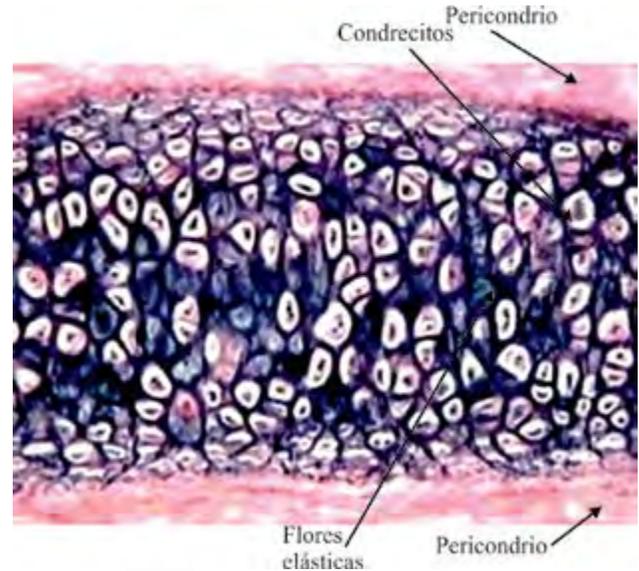


Fig. 4.25. Cartílago elástico coloreado con orseina. 200X

Cartílago fibroso o fibrocartílago

Los condrocitos se encuentran distribuidos aisladamente, en parejas o en hileras, y alineados en el cartílago fibroso entre las fibras colágenas. La sustancia fundamental es muy poco visible, excepto la matriz territorial o cápsula fina que se tiñe intensamente.

El fibrocartílago, como su nombre lo indica, contiene numerosos haces paralelos de fibras colágenas y escasa cantidad de matriz hialina, lo que lo distingue de los otros tipos de cartílago. Se localiza en las regiones en que el tejido está sometido a presiones, desplazamiento en sentido lateral y tracción. En el organismo no se encuentra aislado, sino que se fusiona progresivamente con otros tejidos, tales como el cartílago hialino vecino o el tejido fibroso denso de los ligamentos y las cápsulas articulares. El fibrocartílago se localiza en los discos intervertebrales, la sínfisis del pubis, las zonas de inserción del tendón y los meniscos de articulaciones tipo diartrosis (rodilla).

El fibrocartílago carece de pericondrio, por lo que su crecimiento es intersticial; se dice que constituye una transición entre el cartílago y el tejido conectivo denso.

Cambios regresivos de los cartílagos

El cartílago, al envejecer, pierde su transparencia, y disminuyen las células y la basofilia de la matriz, producto esta última de la pérdida de condromucina y el depósito de albuminoides.

Otra manifestación regresiva de este tejido es la aparición de fibras gruesas, de aspectos diferentes a las fibras colágenas, las cuales muestran un aspecto brillante y suelen extenderse en grandes zonas; a este proceso se le conoce como la transformación de asbesto del cartílago, y puede ocasionar reblandecimiento de la matriz cartilaginosa. Se trata de una esclerosis por hiperplasia de la colágena.

Otro cambio regresivo importante lo constituye la calcificación; en esta se depositan gránulos pequeños de

fosfato y carbonato de calcio en la matriz del cartílago, inicialmente próximo a las células, los que posteriormente invaden la matriz; como resultado de este proceso el cartílago se endurece y se torna quebradizo.

La sustancia fundamental calcificada, al no permitir la difusión de los nutrientes, ocasiona la muerte de las células iniciándose entonces, en la matriz, la resorción del tejido.

Se ha demostrado experimentalmente que la compresión e inmovilización de los cartílagos en posición forzada, también interfiere en la nutrición de las células cartilaginosa, por lo tanto, pueden ocasionar cambios degenerativos en estos.

Regeneración cartilaginosa

La capacidad de regeneración del cartílago es muy pobre, debido a que los condrocitos del cartílago del adulto son incapaces de dividirse; sin embargo, en las lesiones del cartílago próximas a la superficie sinovial (donde las células de la membrana sinovial no han sido afectadas), puede ocurrir cierta cicatrización, a expensas de las células sinoviales que proliferan y producen fibrocartílago.

Correlación histofisiológica en el tejido cartilaginoso

El cartílago es un tejido de consistencia coloidal y flexible, que posee resistencia elástica a la presión. Existen tres tipos de cartílagos: hialino, elástico y fibrocartílago. Estos se diferencian fundamentalmente por la cantidad de sustancia amorfa que presentan y por el tipo de fibra que predominan en la matriz cartilaginosa. El cartílago hialino se localiza fundamentalmente en los cartílagos articulares, costales, de la nariz, faringe, tráquea y esqueleto del feto.

En el cartílago elástico predominan las fibras elásticas; se encuentra principalmente en aquellos lugares donde se necesita apoyo y flexibilidad (cartílagos del pabellón de la oreja, trompas de Eustaquio y epiglotis). En el fibrocartílago abundan las fibras colágenas y se encuentra principalmente en las regiones en que el tejido experimenta presiones, desplazamiento en sentido lateral y tracción. Las fibras colágenas presentan gran resistencia tensil. El fibrocartílago se localiza en discos intervertebrales, sínfisis del pubis, zonas de inserción del tendón y meniscos de la rodilla.

Tejido óseo

El tejido óseo, al igual que los demás tejidos conjuntivos, está compuesto por células, fibras y sustancia fundamental amorfa. Sus componentes extra celulares están calcificados, haciendo de él un tejido duro y resistente, ideal para las funciones de sostén y protección del organismo, esta característica lo diferencia de los otros tipos de tejidos conjuntivos.

El hueso posee la notable característica de combinar una gran dureza con un alto grado de plasticidad. La dureza del hueso depende de las sales inorgánicas de que está impregnado, las cuales representan aproximadamente 2/3 de su peso seco. La plasticidad del hueso por el contrario, está dada por el componente orgánico

de la matriz y, en particular, por las fibras colágenas que le confieren cierto grado de plasticidad.

Composición química

El agua representa 20 % del peso total del hueso, proporción relativamente baja si se compara con la de otros tejidos del organismo.

Los sólidos constituyen 80 % restante. De estos las sales inorgánicas (fosfato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de magnesio y fluoruro de calcio representan 2/3 de su peso seco, en tanto que el tercio restante corresponde al componente orgánico.

La materia orgánica del hueso incluye las fibras osteocolágenas, similares a las fibras colágenas que se encuentran en otras variedades del tejido conjuntivo. Las fibras osteocolágenas están unidas entre sí por la sustancia fundamental, la cual está constituida, principalmente, por GAG, proteoglicanos y glicoproteínas.

La composición química del hueso se modifica en el curso de la vida. El contenido de sustancias sólidas, y en particular de las sales inorgánicas, aumenta con la edad, mientras que el contenido acuoso disminuye.

Ya se planteó que el tejido óseo está compuesto por células y una matriz orgánica calcificada; constituida por fibras osteocolágenas y por sustancia fundamental, impregnada principalmente de sales de calcio.

Células óseas

Las células del tejido óseo son tres: los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos. Los osteoblastos son las células responsables de la formación del tejido óseo. Los osteocitos son las células permanentes del tejido óseo y los osteoclastos son los encargados de la resorción de dicho tejido. La formación, el crecimiento y desarrollo del tejido óseo depende necesariamente de un equilibrio entre la formación y resorción del tejido.

Los osteoblastos se encuentran distribuidos en todas las superficies del hueso donde depositan la matriz ósea, ya que estas células son las encargadas de su síntesis (son células sintetizadoras de proteínas no polarizadas). Estas tienen una forma irregular, que varía de cúbica a piramidal. Con frecuencia se distribuyen en una capa continua que sugiere un ordenamiento epitelial y poseen un núcleo grande que, generalmente, contiene un nucléolo prominente. El citoplasma teñido con la técnica H y E presenta una basofilia intensa, debido a la presencia de abundante RER que está relacionado con la síntesis de los componentes proteicos de la matriz ósea. Poseen un aparato de Golgi muy desarrollado y en ocasiones las cisternas yuxtanculares de este se aprecian dilatadas. Estas células presentan numerosas mitocondrias. Los osteoblastos contienen fosfatasa alcalina, que está relacionada con la elaboración de la matriz (Fig. 4.26).

Los osteocitos son osteoblastos diferenciados que han sido rodeados completamente por la matriz ósea mineralizada. Su cuerpo celular es fusiforme, con expansiones citoplasmáticas más o menos alargadas. El núcleo es ovalado y se tiñe intensamente; su citoplasma contiene los mismos orgánitos que los osteoblastos, pero en menor abundancia.

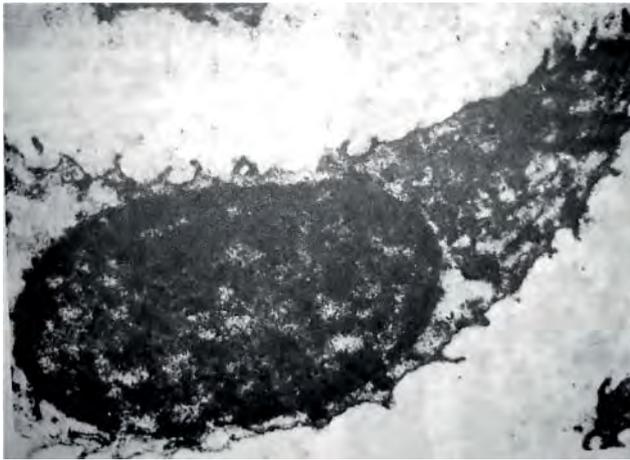


Fig. 4.26. Fotomicrografía electrónica de un osteoblasto.

Los osteoclastos se encuentran en asociación íntima con las superficies del hueso donde ocurre su resorción. Con frecuencia ocupan excavaciones poco profundas, conocidas como lagunas de Howship o lagunas de resorción. Son células gigantes multinucleadas que varían notablemente, tanto en tamaño como en número de sus núcleos.

Las células más jóvenes poseen un citoplasma débilmente basófilo, pero a medida que envejecen se tornan acidófilas. Contienen también abundantes vacuolas lisosómicas.

Las superficies óseas, en relación con los osteoclastos, muestran a menudo desmineralización, lo cual indica que estas células intervienen en la resorción ósea, aunque el mecanismo de esta actividad aún no es bien conocido.

Otra característica de los osteoclastos, observados al microscopio óptico, es la presencia de un borde estriado o en cepillo en la superficie que exponen el hueso. Este borde se manifiesta como salientes vellosos que se extienden entre la célula y el hueso.

Esta evidencia ha tenido diversas interpretaciones; sin embargo, los estudios realizados al microscopio electrónico han demostrado la presencia de un borde en cepillo o fruncido.

No obstante, algunos investigadores consideran que este no corresponde al borde estriado que se observa al microscopio óptico (Fig. 4.27).



Fig. 4.27. Fotomicrografía de un osteoclasto.

Matriz ósea

La matriz del tejido óseo está constituida por fibras colágenas tipo I, sustancia fundamental y sales minerales.

Las fibras colágenas presentan su aspecto habitual con periodicidad de 67 nm. La sustancia fundamental es poco abundante y contiene pequeños proteoglicanos, que no forman grandes agregados y los GAG que lo forman son fundamentalmente sulfato de condroitina y de queratano. Las glicoproteínas presentes en la matriz ósea son: la osteonectina, la osteopontina y las sialoproteínas I y II. La matriz ósea tiene características tintoriales acidófilas debido al amplio predominio de fibras colágenas sobre los GAG. Las sales minerales de la matriz del tejido óseo son, fundamentalmente, cristales de hidroxapatita de calcio y de fosfato.

Sistemas laminares. Modalidades de organización

Lo más notable de la estructura microscópica del hueso en su organización laminar.

El tejido óseo laminar en las etapas iniciales del desarrollo es precedido por un tejido óseo no laminar, al cual el tejido laminar sustituye progresivamente.

Para comprender más claramente la estructura laminar del hueso y la relación del osteocito con la matriz ósea que lo rodea, debemos considerar de forma breve la formación de las laminillas.

La formación de laminillas óseas es un proceso en el cual las células formadoras de tejido óseo, los osteoblastos, se distribuyen sobre una superficie donde se sitúan las fibras osteocolágenas y la sustancia especial de cemento.

Los osteoblastos y sus finas prolongaciones que se extienden en todas direcciones, quedan incluidos dentro de la capa de sustancias orgánicas que ellas mismas han producido.

Rápidamente comienza la mineralización del componente orgánico de la matriz ósea; cuando el proceso de mineralización progresa las prolongaciones de las células se retraen parcialmente, formando en su trayecto los conductillos óseos. Las células quedan incluidas en pequeñas cavidades denominadas lagunas óseas y se transforman en osteocitos. Mientras el proceso de formación de una laminilla ósea progresa, nuevos osteoblastos se distribuyen sobre su superficie y comienza la formación de una nueva laminilla, y así sucesivamente.

Las laminillas óseas están formadas por fibras osteocolágenas, unidas entre sí por la sustancia fundamental. El componente inorgánico de la matriz ósea se encuentra impregnado de sustancia fundamental, que rodea y une las fibras osteocolágenas.

Estas sales inorgánicas, representadas principalmente por fosfatos de calcio, se depositan como partículas densas en relación con la superficie de las fibras osteocolágenas y adoptan una estructura cristalina especial (hidroxapatita), según demuestran los estudios con difracción de rayos X.

Es particularmente importante el hecho de que las fibras osteocolágenas se orientan de forma paralela en

el seno de cada laminilla, pero su orientación varía de laminilla a laminilla, de manera que resulta un entrecruzamiento de los sistemas fibrilares entre laminillas vecinas. Es evidente que esta disposición de las fibras osteocolágenas contribuye a la gran resistencia del hueso.

Las laminillas óseas están atravesadas por finos conductos que parten desde las lagunas en forma radiada y se continúan con los conductillos de laminillas vecinas, de manera que en los sistemas de varias laminillas los conductillos hacen posible la comunicación amplia entre todas las lagunas.

La existencia de los conductillos es una característica estructural sumamente especial e importante del tejido óseo, que garantiza la nutrición y supervivencia de los osteocitos en un medio calcificado. Las laminillas óseas presentan dos formas diferentes de organización, resultando de cada una de ellas un tipo diferente de hueso.

Variedades microscópicas de huesos

Las dos variedades microscópicas de huesos reciben el nombre de osteonal, haversiano o compacto y trabecular o esponjoso (Fig. 4.28).



Fig. 4.28. Hueso largo fémur. Epífisis (flecha roja). Diáfisis (flecha azul).

Hueso osteonal o haversiano

El hueso osteonal o haversiano es una variedad particularmente sólida y resistente de tejido óseo que forma la diáfisis de los huesos largos (Fig. 4.29).

En esta variedad las laminillas óseas se ordenan siguiendo la distribución de los vasos sanguíneos que nutren al hueso. Las laminillas se disponen concéntricamente en número de 8 a 15 alrededor de los conductos por los que cursan vasos sanguíneos y filetes nerviosos. Estos reciben el nombre de conductos de Havers y junto con las laminillas concéntricas que los rodean forman los sistemas de Havers u osteonas (Figs. 4.30).

Los conductos de Havers se orientan longitudinalmente al eje de la diáfisis y se anastomosan libremente entre sí por uniones transversales y oblicuas, los denominados conductos de Volkman (Fig. 4.31).

Dado que los conductos de Havers siguen un trayecto recto, en el sentido longitudinal del hueso los sistemas de Havers constituyen verdaderos tubos de varios centímetros de longitud, cuya luz está representada por el conducto de Havers y su pared por las laminillas concéntricas.

En el corte transversal los conductos aparecen como orificios redondos, rodeados por láminas concéntricas anulares, mientras que en el corte longitudinal se presentan como espacios largos y estrechos entre columnas de láminas paralelas.

Los conductillos de las laminillas de un sistema de Havers comunican con su conducto, por lo que hay continuidad de todas las lagunas del sistema con dicho conducto central por donde transcurren los vasos sanguíneos, garantizándose de esta forma la nutrición de los osteocitos.

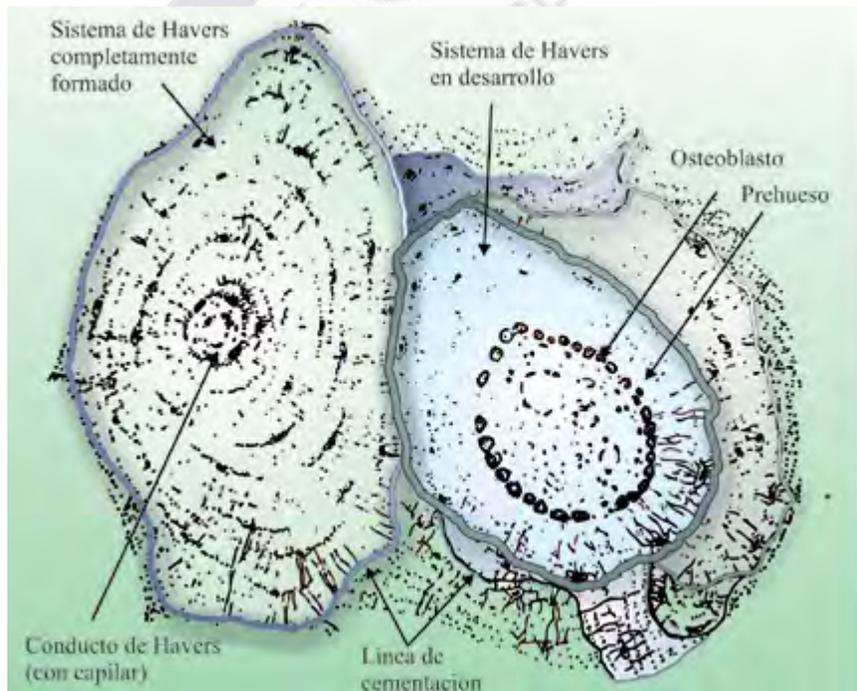


Fig. 4.29. Sistema de Havers formado y en formación.



Fig. 4.30. Disposición de las fibras colágenas y de los osteocitos en las diferentes laminillas (según esquema de Gerhardt).

Los espacios que quedan entre los sistemas de Havers están llenos de laminillas intersticiales, que son los restos de sistemas antiguos de Havers que han sido destruidos parcialmente en el proceso del desarrollo óseo.

En la periferia y en relación con la superficie externa del hueso, y centralmente en relación con la superficie

del conducto medular, se observan sistemas de laminillas paralelas a dichas superficies, y por tanto, orientadas circularmente respecto al eje del hueso; estas son las laminillas circunferenciales externas e internas; respectivamente (Fig. 4.32).

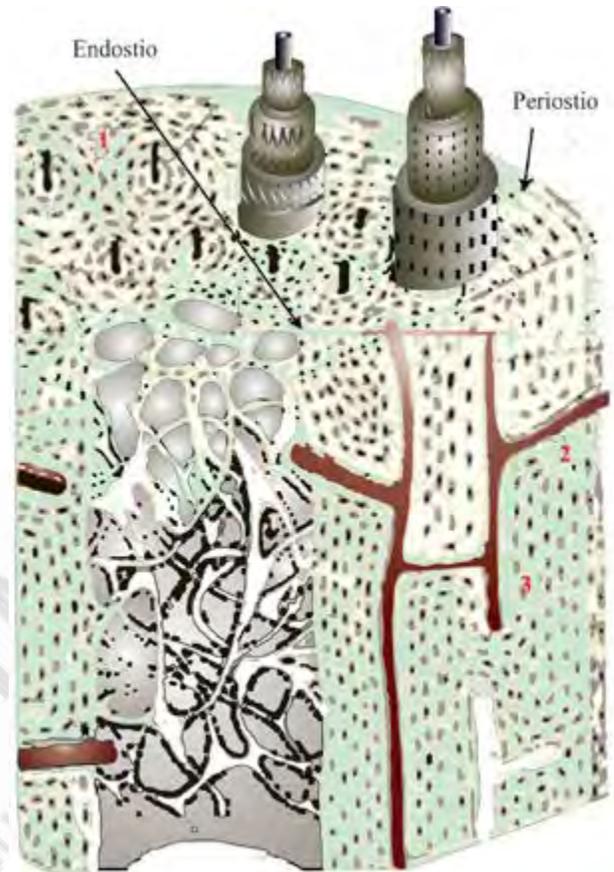


Fig. 4.32. Esquema de un hueso compacto. 1. Sistema de laminillas. 2. Conducto de Volkmann. 3. Conducto de Havers. 4. Osteona o sistema haversiano.

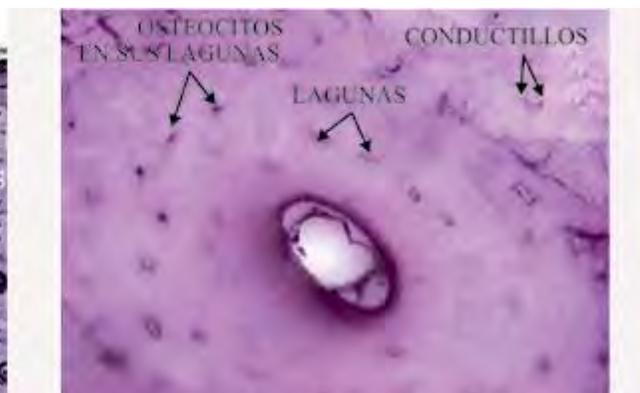


Fig. 4.31. Fotomicrografías ópticas de hueso compacto: A la izquierda, corte transversal; a la derecha, coloración de hematoxilina-eosina. 200 y 800 X.

Hueso trabecular

El hueso trabecular tiene una estructura que consiste en un sistema de láminas o trabéculas que forman una red tridimensional. En muchos casos las trabéculas adoptan una disposición definida, la cual depende de las funciones mecánicas del hueso en particular; las trabéculas están formadas por un número variable de laminillas óseas.

Cavidades medulares

Según se ha estudiado, la estructura histológica del hueso trabecular recuerda a una esponja, cuya materia sólida representa las trabéculas; estas están formadas por varias laminillas óseas en aposición. Los espacios entre las trabéculas son las cavidades medulares, las cuales se encuentran llenas de otra variedad especial del tejido conectivo que recibe el nombre de tejido hematopoyético, encargado de la producción de células sanguíneas. Sobre la superficie de las trabéculas se distribuyen células jóvenes con capacidad osteogénica que eventualmente pueden transformarse en osteoblastos y añadir nuevas laminillas óseas, con lo cual se engruesan dichas trabéculas al tiempo que disminuyen de tamaño las cavidades medulares.

El sistema de conductillos de las laminillas que forman las trabéculas, se abre en las cavidades medulares que contienen abundantes vasos sanguíneos, con lo cual resulta garantizada una adecuada nutrición de los osteocitos.

Variedades macroscópicas de hueso

La simple inspección visual de un hueso largo, por ejemplo, el fémur, revela que toda su porción central (diáfisis) está formada por un hueso sólido y homogéneo, en tanto que las extremidades (epífisis) están constituidas por una masa de tejido óseo que presenta el aspecto de una esponja integrada por una red tridimensional de trabéculas, que delimitan un laberinto de espacios intercomunicantes ocupado por la médula ósea. Estas dos variedades de tejido óseo pueden pasar gradualmente de una a otra forma.

Lo antes expuesto indica que macroscópicamente pueden distinguirse dos tipos de huesos: compacto y esponjoso.

Aunque la mayoría de los textos de histología presentan al hueso compacto como sinónimo de hueso haversiano y al hueso trabecular como sinónimo de hueso esponjoso, se debe advertir que no son exactamente equivalentes. La clasificación del hueso en haversiano y trabecular es un concepto histológico basado en las dos formas de disposición que pueden adoptar las laminillas. Por otra parte la clasificación del hueso en compacto y esponjoso es un concepto anatómico, que se fundamenta simplemente en el aspecto macroscópico.

El estudio del hueso compacto de la diáfisis ósea revela la estructura histológica del hueso haversiano; sin embargo, existe hueso compacto en otras partes del cuerpo, como es el caso de los huesos de la bóveda del cráneo por ejemplo, cuyo examen histológico no revela una estructura haversiana. Se trata de un hueso

originalmente trabecular en el cual la actividad osteoblástica continuada en la superficie de las trabéculas las engruesa progresivamente, en tanto que disminuyen de tamaño las cavidades medulares, adquiriendo finalmente un aspecto compacto.

El estudio histológico del hueso esponjoso revela generalmente una estructura de tipo trabecular. Durante el desarrollo sin embargo, en las diáfisis óseas se observa hueso esponjoso en las áreas donde se está formando hueso haversiano, pero en el cual los sistemas de Havers no se han desarrollado todavía y el predominio de los conductos les confiere el aspecto esponjoso.

Distribución de las variedades de tejido óseo en los huesos largos, cortos y planos

El hueso de tipo haversiano está limitado a la diáfisis de los huesos, en tanto que el resto del esqueleto está formado por hueso trabecular. Según las variedades macroscópicas, encontramos hueso compacto en las diáfisis óseas, en la cortical de las epífisis y en la cortical de todos los huesos cortos y planos. El resto de los huesos están formados por hueso esponjoso.

Periostio

El periostio es una vaina fibrosa que cubre toda la superficie externa del hueso, excepto las caras articulares en las que se encuentra cartílago hialino. Está constituido por dos capas: externa, formada por tejido fibroso con una red de vasos sanguíneos, e interna, formada por un tejido conectivo más laxo que contiene células fusiformes con capacidad para transformarse en osteoblastos.

El periostio interviene en las inserciones tendinosa y ligamentosa del hueso, le aporta vasos sanguíneos y, en condiciones especiales, proporciona células con capacidad osteogénica que contribuyen a la reparación de las fracturas.

Grosos haces de fibras colágenas parten del periostio y penetran directamente en la cortical del hueso, denominándose fibras de Sharpey. Estas fibras fijan íntimamente el periostio a la superficie del hueso.

Endostio

El endostio es una capa delicada que reviste todas las cavidades internas del hueso: cavidades medulares, sistemas de conductos y canal medular.

Esta capa está constituida por tejido reticular condensado con potencialidades osteogénicas y hematopoyéticas; sus funciones dependen de dichas potencialidades. En virtud de la actividad osteogénica del endostio pueden añadirse nuevas laminillas óseas en todas las superficies internas del hueso. De ahí que el endostio desempeña una función importante en el mantenimiento de la arquitectura del hueso.

Forma de crecimiento y nutrición del hueso

Debido a la dureza del tejido óseo es evidente que los osteocitos incluidos en las lagunas óseas no pueden crecer ni multiplicarse, ya que es imposible la expansión

de este tejido desde el interior. El crecimiento del hueso tiene que efectuarse necesariamente en la superficie, por lo que se plantea que el tejido óseo crece por aposición. El mecanismo básico de la formación de hueso consiste en la formación o deposición de nuevas laminillas óseas sobre una superficie, lo cual hemos considerado con anterioridad. Aunque el mecanismo básico es único, según hemos estudiado, existen distintos tipos de formación ósea u osificación que son tratadas en la embriología. La mineralización de la matriz ósea la impermeabiliza totalmente y hacen imposible la difusión del líquido tisular a través de ella. Este es un hecho crucial que determina la organización estructural del hueso, la cual está dirigida en gran medida a posibilitar la nutrición de osteocitos. Dos características estructurales básicas posibilitan la adecuada nutrición del tejido óseo, la rica vascularización del hueso y la presencia de un sistema de conductillos óseos.

Ya se ha estudiado que los sistemas de laminillas no pueden tener un número demasiado grande de laminillas, de manera que los osteocitos no podrán estar alejados de sitios de producción de líquido tisular. Esto es, de los sitios donde se localizan los capilares. Ya sabemos que las laminillas están atravesadas también por finos conductillos que parten de las lagunas. En los sistemas de laminillas los conductillos se continúan de una laminilla a otra estableciéndose comunicación amplia entre todas las lagunas de un sistema. Estos conductillos a su vez se abren en los conductos o cavidades donde se encuentran los vasos sanguíneos.

La adecuada nutrición del hueso es esencial para su preservación y adecuado funcionamiento ya que, en contra de lo que habitualmente se piensa, este tejido posee una alta actividad metabólica y un constante recambio, participando en la regulación del metabolismo mineral del organismo. Esta nutrición ocurre a partir de los vasos sanguíneos que corren en los conductos de Volkman y de Havers.

Comparación entre los tejidos óseo y cartilaginoso

Los tejidos óseo y cartilaginoso son variedades especiales del tejido conectivo caracterizados ambos por su dureza y resistencia, pero que al compararlos ofrecen notables diferencias, que se resumen a continuación:

1. El tejido óseo está impregnado de sales inorgánicas. La mineralización del tejido cartilaginoso, que ocurre en ciertas circunstancias, conduce a su muerte y regresión.
2. El hueso posee una rica irrigación que, junto a la presencia del sistema de conductillos, garantiza la nutrición del osteocito. El cartílago es un tejido avascular, donde los vasos están restringidos al pericondrio y la nutrición de los condrocitos ocurre mediante la difusión del líquido tisular a través de la matriz.
3. El hueso, por su dureza, crece solo por aposición. El cartílago puede crecer tanto por aposición del nuevo tejido a la superficie, como por la expansión desde el interior por crecimiento y multiplicación de los condrocitos (crecimiento intersticial).
4. La matriz ósea mientras que la matriz cartilaginosa (cartílago hialino) es intensamente basófila.

Estudio de las articulaciones

Los diferentes huesos no están aislados en el organismo sino unidos entre sí, estos lugares donde se reúnen dos o más componentes del esqueleto, ya sea hueso o cartílago, se denominan uniones óseas o articulaciones. Las uniones óseas (articulaciones) pueden ser temporales o permanentes. Las temporales se observan durante el crecimiento, por ejemplo, la epífisis de un hueso largo, está unida al hueso de la diáfisis por el cartílago hialino y el disco epifisario; esta organización desaparece cuando termina el crecimiento y se fusiona la epífisis con la diáfisis.

La mayoría de las articulaciones son permanentes y pueden clasificarse, según sus características estructurales, en tres tipos principales: fibrosas, cartilaginosas y sinoviales. Estos tres tipos presentan diferentes grados de movilidad (Fig. 4.33).

Las uniones fibrosas y cartilaginosas suelen llamarse sinartrosis (*syn* significa junto a y *arthon*, articulación); son, articulaciones inmóviles o con muy escaso movimiento; sin embargo las uniones sinoviales permiten una amplia movilidad y se les denomina diartrosis.

Uniones fibrosas

Se encuentran constituidas por tejido fibroso denso. Si la unión es muy fuerte, la articulación se llama sutura. Este tipo de unión se observa en el cráneo, donde puede considerarse como una articulación temporal, ya que en etapas posteriores de la vida el tejido fibroso denso es sustituido por hueso. A la unión ósea resultante se denomina sinostosis.

Este tipo de unión puede presentar una cantidad considerablemente mayor de tejido fibroso denso, y cierto grado de movilidad, denominándosele entonces sindesmosis.

El otro tipo de unión fibrosa es la gonfosis, articulación especializada que se establece entre los dientes y el hueso alveolar de los maxilares, donde el tejido fibroso de unión es la membrana periodóntica.

Uniones cartilaginosas

A estas articulaciones se les denomina cartilaginosas secundarias, para distinguirlas de las primarias o temporales. Ejemplo de estas son las que existen entre los cuerpos de las vértebras. La superficie de los huesos en aposición está cubierta por cartílago hialino, y estas, unidas firmemente a una placa de fibrocartílago.

La sínfisis como la del pubis y la del manubrio del esternón, son ejemplos de articulaciones cartilaginosas, y difieren de las articulaciones de los discos intervertebrales, en los cuales el centro de la placa fibrocartilaginosa de unión suele tener una pequeña cavidad; dicha cavidad carece de las especializaciones de una articulación sinovial.

Uniones sinoviales

En las articulaciones sinoviales los huesos están reunidos por una cápsula articular y sus superficies opuestas, cubiertas de cartílago articular, están separadas por una cavidad que contiene líquido sinovial (Fig. 4.34).

El cartílago articular suele ser de tipo hialino, aunque la matriz contiene abundantes fibras colágenas. En algunas localizaciones como los bordes de la fosa glenoidea de la articulación de la cadera, el cartílago es fibroso. La capa más profunda del cartílago articular está calcificada y se halla firmemente adherida al hueso. El cartílago articular no posee fibras nerviosas ni vasos sanguíneos, y no está recubierto por pericondrio. La cápsula articular que se continúa con el periostio del hueso, presenta engrosamiento en varios sitios para formar los ligamentos de la articulación. En la capa interna de la cápsula, la membrana sinovial recubre la cavidad articular, excepto

en el cartílago articular y en los discos intraarticulares, están presentes.

La membrana sinovial es una membrana vascular delgada, rica en células grasas y revestidas de fibroblastos. En esta membrana es donde se produce el líquido sinovial. Este líquido viscoso se cree que se origina como producto de la diálisis del plasma sanguíneo y la linfa. Este líquido actúa como lubricante y contribuye a la nutrición del cartílago articular.

La cavidad articular a veces está parcial o totalmente dividida por discos intraarticulares, compuestos por fibrocartílago. En su periferia los discos están unidos a la capa fibrosa de la cápsula.



Fig. 4.33. Tipos principales de articulaciones.

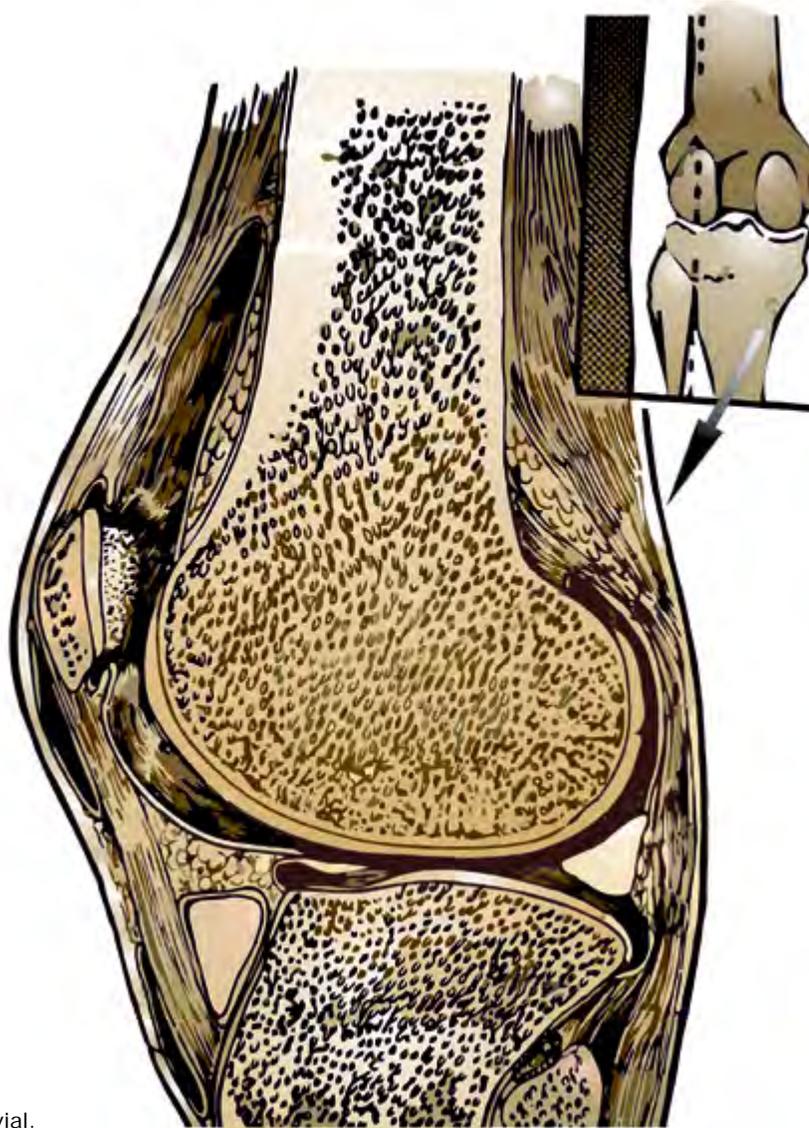


Fig. 4.34. Articulación sinovial.

Correlación histofisiológica en el tejido óseo

El tejido óseo posee la notable característica física de combinar una gran dureza con un alto grado de plasticidad. La dureza del hueso depende de las sales inorgánicas de que está impregnado, y la plasticidad está dada por el componente orgánico de la matriz, en particular de las fibras colágenas. La calcificación de sus componentes extracelulares hace del hueso un tejido duro y resistente, ideal para las funciones de sostén y protección del organismo.

Lo más notable en la estructura microscópica del hueso es su organización laminar. La formación de laminillas óseas es un proceso en el cual las células formadoras de tejido óseo, los osteoblastos, se distribuyen sobre una superficie donde se sitúan las fibras osteocolágenas y la sustancia especial de cemento.

Los osteoblastos son células encargadas de participar en la formación de la matriz, y presentan un gran desarrollo de los organitos citoplasmáticos que participan

en la síntesis proteica. Contienen fosfatasa alcalina, la que también está relacionada con la elaboración de la matriz. Los osteoclastos participan en la resorción ósea, por lo que contienen abundantes vacuolas lisosómicas en su citoplasma.

El hecho de que las fibras osteocolágenas se orienten de forma paralela y que la orientación varíe de laminilla a laminilla, para dar lugar a un entrecruzamiento de los sistemas fibrilares entre laminillas vecinas, le confiere gran resistencia al hueso.

La existencia de los conductillos es otra de las características estructurales especiales e importantes del tejido óseo, que garantiza la nutrición y supervivencia de los osteocitos en un medio calcificado.

El periostio es una vaina fibrosa que cubre toda la superficie externa del hueso, excepto las superficies articulares. El periostio aporta los vasos sanguíneos al tejido y en él se encuentran células con capacidades osteogénicas.

El hueso, por su dureza, presenta solo crecimiento por aposición.

Tejido epitelial

El tejido epitelial es la variedad de tejido básico o primario constituido por agrupaciones de células situadas en forma adyacente, fuertemente adheridas entre sí, con escasa matriz extracelular y relacionada con el tejido conectivo a través de la membrana basal. Carecen de vasos sanguíneos, linfáticos y de fibras nerviosas, siendo su origen embriológico a partir de cualquiera de las tres hojas embrionarias. Las células se disponen formando capas (epitelio membranoso) o formando grupos celulares (epitelio glandular). Las poblaciones celulares epiteliales presentan una renovación constante, debido a lo cual se encuentra en estas células indiferenciadas, que pueden actuar como células madres, y células diferenciadas, especializadas en las funciones que le son propias.

Es de destacar que cualquier tipo de célula epitelial, presenta dos propiedades que lo caracterizan la cohesión y la polaridad. La cohesión, está dada por la tendencia que tienen a estar fuertemente adheridos entre sí, lográndose ello por las especializaciones de las superficies celulares, y la polaridad se manifiesta por la presencia de una superficie basal, adjunta al tejido conectivo y una superficie apical libre o secretora que da a la superficie o a la luz de un órgano, destacándose la disposición particular y estable de los organitos citoplasmáticos y de las especializaciones de la superficie celular.

Por la disposición, estructura y función de las células epiteliales, este tejido se divide en dos grandes grupos: el primero lo constituyen los epitelios o membranas epiteliales de cubierta y revestimiento, que son capas de células especializadas en funciones de protección, absorción, intercambio y secreción; el segundo grupo lo forman los epitelios glandulares, que son masas o agrupaciones celulares, especializados en la secreción y que forman las glándulas exocrinas y endocrinas.

La clasificación más general del tejido epitelial se ofrece en la figura 4.35. Esta clasificación se realiza teniendo en cuenta determinados criterios o bases, que se expresarán en cada una de las agrupaciones señaladas, a las que se les añade otras particularidades que las hacen más complejas y las tipifican con otros detalles, lo que se analizará en la descripción particular de cada una.

Membranas epiteliales de cubierta y revestimiento

Las membranas de cubierta y revestimiento presentan una o varias capas de células y otras características estructurales, como consecuencia de su proceso de diferenciación morfológica y funcional. Poseen en común las características generales siguientes:

1. Están constituidas, casi totalmente, por células poliédricas íntimamente unidas y con escasa matriz extracelular, representada por la lámina o membrana basal.
2. Están separadas del tejido conectivo por la lámina o membrana basal, que no se colorea con la técnica de hematoxilina y eosina. Esta puede demostrarse al M/O utilizando la técnica histoquímica de PAS (ácido peryódico de Schiff) y con impregnación argéntica. O con la utilización del M/E.
3. Siempre están relacionados con tejido conectivo general laxo subyacente que le ofrece soporte, sostén, nutrición, irrigación, drenaje y defensa.
4. Sus células se disponen en capas cuyo grosor varía de una hilera a varias (Fig. 4.36).

Los órganos tubulares o cavitarios, cuya luz potencialmente está en contacto con el exterior, están revestidos por una mucosa, constituida por una membrana epitelial húmeda (no queratinizada) y una capa de tejido conjuntivo subyacente llamada lámina propia o corion. Esto ocurre en la boca, esófago, estómago, intestino y vejiga etc., por citar algunos ejemplos.

En la piel, órgano que cubre el cuerpo, su superficie es seca y está formada por una membrana epitelial con varias capas de células, llamada epidermis y descansa sobre un tejido conectivo, denominado dermis.

Las membranas de cubierta y revestimiento:

1. Reciben las sustancias nutritivas por difusión del líquido tisular proveniente de los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo subyacente.
2. Están inervadas por terminaciones nerviosas libres provenientes también de las fibras nerviosas procedentes del tejido conectivo subyacente, las cuales atraviesan la membrana basal y cursan entre las células epiteliales.

Criterios o bases para la clasificación

La clasificación morfológica de los epitelios se basa, fundamentalmente, en tres criterios:



Fig. 4.35. Clasificación general del tejido epitelial.



Fig. 4.36. 1. Tejido epitelial; 2. Membrana basal; 3. Tejido conjuntivo; 4. Vasos sanguíneos.

1. El primero de ellos atienden al número de capas: si presenta una sola capa de células el epitelio es simple, y si posee dos o más capas se clasifica como estratificado. Cuando el epitelio tiene una sola capa de células, pero da la impresión de poseer más de una, se considera pseudoestratificado, aunque en realidad es una variedad de epitelio simple.
2. El segundo criterio que se utiliza para clasificar a los epitelios es la forma que presentan las células superficiales, siendo calificadas como, planas (pavimentosas), cúbicas y cilíndricas (prismáticas), según el aspecto que estas presentan en los cortes perpendiculares a la superficie de la membrana.
3. El tercer criterio que se propone para sistematizar la clasificación y denominación de los epitelios, es por la presencia de especializaciones en la superficie apical (microvellosidades, cilios), la presencia de células acompañantes (caliciformes) y la presencia o no, de queratina (queratinizados o no queratinizados).

Sobre la base de estos tres criterios de clasificación es que se denominan los epitelios, por ejemplo, simple cilíndrico con microvellosidades y células caliciformes, pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes, estratificado plano queratinizado, etcétera.

Epitelio simple plano (pavimentoso)

Las células que lo componen son mucho más anchas que altas y se encuentran íntimamente adheridas entre sí y dispuestas en una sola capa sobre la superficie de la membrana basal. Quedan cortadas perpendicularmente a través del núcleo, muestran un citoplasma muy adelgazado, el cual no se pone de manifiesto con los colorantes corrientes, y presentan además un abultamiento central donde se encuentra localizado el núcleo. Cuando se tiñen con nitrato de plata, en una vista superficial, se observa un típico aspecto de mosaico, por lo regular, hexagonal y de contornos irregulares.

Este tipo de epitelio, en el hombre, se localiza en la capa parietal de la cápsula de Bowman, y en la rama delgada del asa de Henle, en el riñón y en el revestimiento de los alvéolos pulmonares. Por su delgadez facilitan el intercambio de líquidos y gases. Actúan como membranas de diálisis que permiten el paso del agua e iones, pero no así el de macromoléculas.

Se agrupan también en esta clasificación los seudoeptelios: endotelios y mesotelios que se explicarán a continuación.

La apariencia estructural de los seudoeptelios, se corresponde con los epitelios simples planos. Se designa con el nombre de mesotelio al revestimiento de las cavidades serosas (pleura, pericardio y peritoneo) que facilita el movimiento de las vísceras, y endotelio, al que reviste los vasos sanguíneos y linfáticos, que permite la difusión de agua e iones y el transporte activo por pinocitosis. Se les denomina como falsos epitelios (seudoeptelios), debido a que los procesos tumorales que se desarrollan en los endotelios y mesotelios, difieren en muchos aspectos de los tumores de los epitelios planos corrientes, de modo que los anatomopatólogos suelen considerarlos por separado.

Epitelio simple cúbico

Este tipo de epitelio se denomina simple cúbico porque sus células forman una sola capa de células y en cortes perpendiculares tienen más o menos el mismo ancho que alto. Las células son prismas bajos, firmemente unidos entre sí. En cortes horizontales (vistos desde su superficie libre), muestran un aspecto de mosaico generalmente hexagonal. Sus núcleos esféricos se disponen aproximadamente en el centro de la célula.

Este tipo de epitelio, que por lo general cumple función de revestimiento, se encuentra en múltiples glándulas, formando la pared de parte de sus conductos, en el epitelio pigmentado de la retina y en el epitelio superficial del ovario joven y en el riñón (Fig. 4.37).

Epitelio simple cilíndrico (prismático)

El epitelio simple cilíndrico está formado por una hilera de células cilíndricas. Estas células son mucho más altas que anchas. En cortes horizontales se observan como prismas hexagonales, y en los cortes perpendiculares a la superficie los contornos rectangulares pueden ser altos y estrechos, en forma de columnas. Presentan núcleos ovalados situados en la base y a un mismo nivel. Este tipo de epitelio, que cumple funciones de protección, secreción y absorción, es el que reviste la superficie interna del tubo digestivo desde el cardias hasta el recto. En este tipo de epitelio suele haber también células caliciformes secretoras de mucus. Pueden encontrarse cuatro variedades de este epitelio: simple cilíndrico con microvellosidades y células caliciformes, típico de los intestinos delgado y grueso (Fig. 4.38); simple cilíndrico ciliado con células caliciformes o sin ellas, presente en el árbol bronquial de los pulmones, en las trompas de Falopio y en el útero del sistema reproductor femenino; simple cilíndrico secretor, propio de la mucosa gástrica y por último, el simple cilíndrico no modificado, propio de algunos conductos excretores de las glándulas exocrinas.

Epitelio pseudoestratificado cilíndrico (prismático)

Este es en realidad un epitelio constituido por una sola capa de células, donde todas las células que lo integran están en contacto con la membrana basal, pero no todas llegan a la superficie del epitelio. Esto le da un aspecto estratificado porque en los cortes en ángulo

recto con la superficie, se visualizan núcleos a diferentes niveles. Este tipo de epitelio que tiene funciones de protección, humectación y transporte de partículas extrañas hacia el exterior, presenta células cilíndricas y cilios, como puede observarse en el revestimiento de las vías respiratorias superiores (Fig. 4.39).

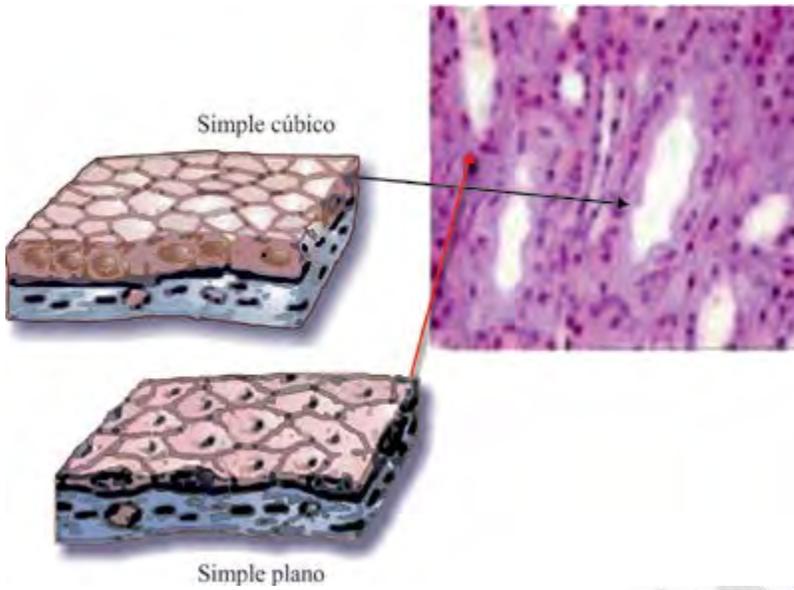


Fig. 4.37. Corte de riñón coloreado con hematoxilina-eosina: epitelio simple plano (flecha roja) y epitelio simple cúbico (flecha negra).

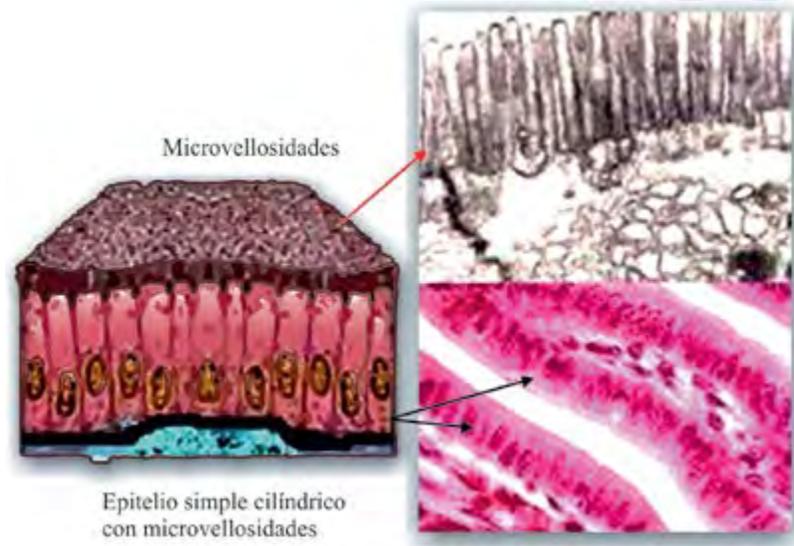


Fig. 4.38. Epitelio simple cilíndrico con microvellosidades. Con flecha roja se señalan las microvellosidades en una imagen de microscopia electrónica de transmisión. Con flecha negra se señala el epitelio simple cilíndrico absortivo al microscopio óptico coloreado con hematoxilina-eosina. Ambas fotomicrografías se corresponden con el intestino delgado.

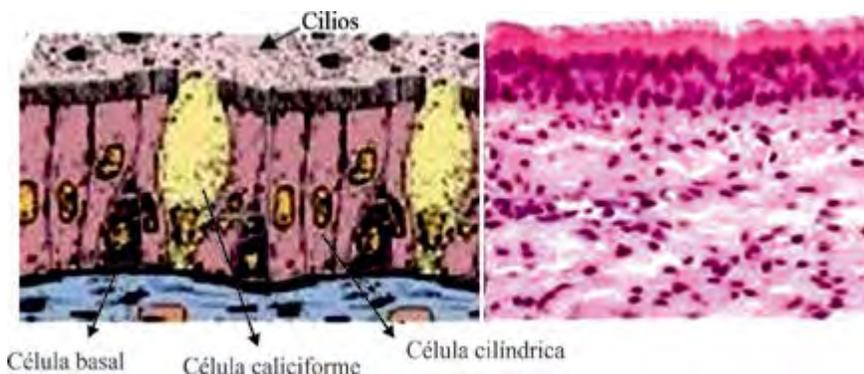


Fig. 4.39. Epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado típico de la tráquea. Esquema y fotomicrografía óptica coloreada con hematoxilina-eosina.

Epitelio estratificado plano (pavimentoso)

Al corte perpendicular se observan varias capas de células, las cuales muestran forma variable. La capa basal está compuesta de células cuboides o cilíndricas, la capa media por un número variable de hileras de células más o menos poliédricas, y la capa superficial por célula planas o pavimentosas.

Este tipo de epitelio se localiza en la epidermis, cavidad bucal, esófago, vagina y ano. En la epidermis el epitelio es seco, ya que las células superficiales se transforman en una capa inerte y resistente que contiene queratina y por presentar estas características se le denomina epitelio estratificado plano queratinizado (Fig. 4.40). En la cavidad bucal, la vagina y el esófago, la superficie epitelial es húmeda y no posee queratina, por lo cual se plantea que es un epitelio estratificado plano húmedo, o no queratinizado (Fig. 4.41).

En general cumple funciones de protección, por su resistencia a la erosión y en alguna medida evita el intercambio de agua.

Epitelio estratificado cúbico

Este tipo de epitelio incluye dos o más capas de células cúbicas, y se encuentra solamente en los conductos de las glándulas sudoríparas (en adulto). Dado que reviste un conducto, las células de las capas superficiales son más pequeñas, al corte transversal, que las de la capa basal (Fig. 4.42).

Epitelio estratificado cilíndrico (prismático)

La capa más profunda está compuesta por pequeñas células irregularmente poliédricas, mientras que las células superficiales son altas y prismáticas. Este epitelio que brinda protección, es relativamente raro y se halla en la epiglotis y en la porción cavernosa de la uretra.

Epitelio estratificado de transición

Este epitelio, que brinda protección e impermeabilización mediante una fina cutícula situada en la superficie apical, se denominó de transición por considerarse que representa un estado intermedio entre el epitelio plano y el prismático (Fig. 4.43). Hoy día, aunque se utiliza este término, se sabe que no es valioso el criterio de cambio de uno a otro tipo de epitelio. Su aspecto es variable debido a que tapiza órganos húmedos sujetos a modificaciones producto de su contracción o distensión.

En el estado de contracción está compuesto por múltiples capas celulares, las células de la capa más profunda son de forma cúbica o prismática, y por encima de ellas hay varias capas de aspecto poliédrico. La capa más superficial está compuesta por células grandes con su superficie libre convexa, frecuentemente binucleadas.

En el estado de distensión estas células sufren modificaciones tendentes a acomodarse a dicho estado, en el cual, la capa superficial se hace más aplanada con menor interdigitación de sus prolongaciones. Este epitelio es típico de las vías excretoras urinarias.

Fig. 4.40. Cortes de piel teñidos con hematoxilina-eosina. Se señalan el epitelio estratificado plano queratinizado y el tejido conjuntivo laxo subyacente. Por encima de la capa de células planas se aprecia la capa de queratina, que da la impresión de que se está desprendiendo.

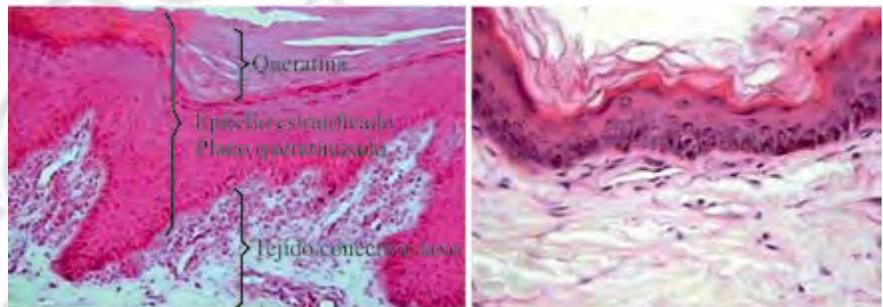
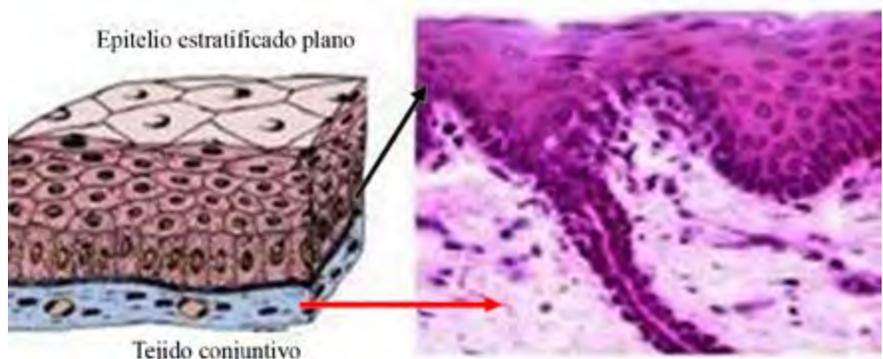


Fig. 4.41. Epitelio estratificado plano húmedo o no queratinizado, típico del esófago.



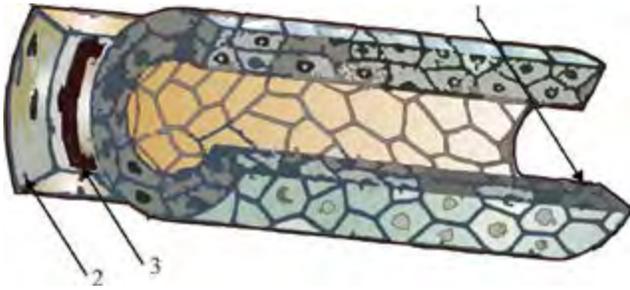


Fig. 4.42. Epitelio estratificado cúbico del conducto de una glándula: 1. Epitelio; 2. Tejido conjuntivo; 3. Lámina basal.

Existen como excepción los denominados neuroepitelios, constituidos por células epiteliales con función sensorial, presentes en los órganos de audición, olfato y gusto, a los cuales se les considera una variedad especializada de epitelio de revestimiento, y las células mioepiteliales, estructuras de origen epitelial, situadas alrededor de las unidades secretoras y los conductos excretores de algunas glándulas, que tienen función contráctil y favorecen la expulsión de las secreciones.

Epitelio glandular

El epitelio glandular está constituido por células especializadas en la secreción (modelo de célula secretora), las que pueden estar aisladas o agrupadas constituyendo las glándulas unicelulares o multicelulares, respectivamente (Fig. 4.44).

Las glándulas unicelulares están constituidas por células secretoras aisladas, como ocurre con las células caliciformes que producen mucus y se encuentran dispersas en los epitelios de revestimiento de las vías digestivas y respiratorias. Tienen un promedio de vida de dos a tres días, ya que una vez que secretan el mucus degeneran y son renovadas a partir de células epiteliales indiferenciadas. Tienen un aspecto globuloso típico y no se colorean con H/E, por lo que se necesita de técnicas histoquímicas, como el PAS, para su visualización. Su estructura al M/E, responde a la del modelo de célula secretora de mucina. También existen células aisladas que segregan hormonas, como las células que forman parte del sistema neuroendocrino difuso, situadas en diferentes órganos, como el sistema digestivo entre otros. Ambas se diferencian, además de por el tipo de sustancia que segregan por el lugar de las células en que lo realizan, mientras que las primeras lo realizan por el borde apical, las segundas lo hacen a nivel del borde basal hacia los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo que las rodean.

Las glándulas multicelulares (Fig. 4.45) están constituidas por grupos de células especializadas en la secreción. Ellas pueden estar formando parte de diferentes órganos, como ocurre con las glándulas presentes en la pared de los tractos digestivos y respiratorios; o constituyendo verdaderos órganos independientes, que presentan la estructura típica de los órganos macizos. Estos órganos independientes o glándulas, tienen una particular histogénesis, su desarrollo es a partir de los epitelios de cubierta o revestimiento que le dan origen.

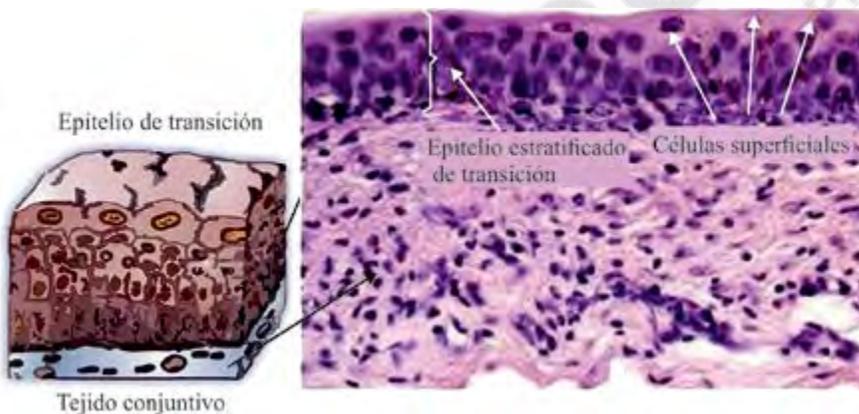


Fig. 4.43. Epitelio estratificado de transición.

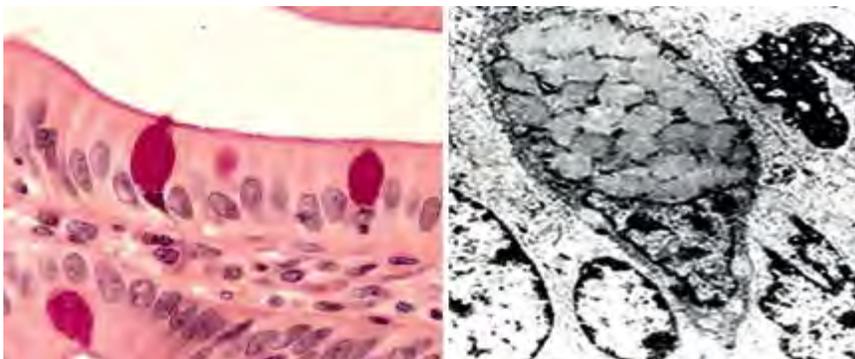


Fig. 4.44. La célula caliciforme constituye una glándula unicelular exocrina. La reacción de PAS es positiva y su citoplasma se tiñe de color rojo magenta. A la derecha se observa una imagen al microscopio electrónico de transmisión.

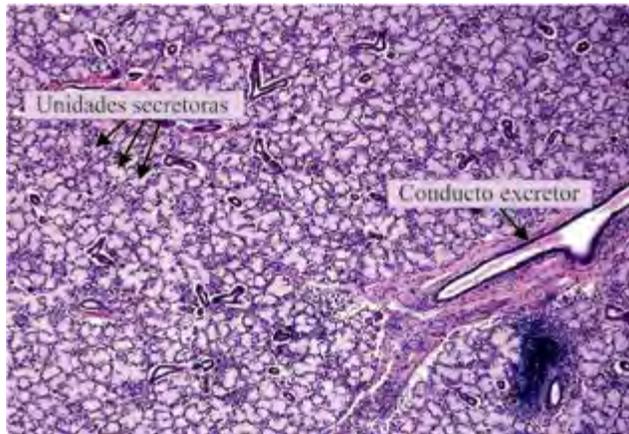


Fig. 4.45. Glándula exocrina multicelular.

El epitelio superficial se invagina y forma un cordón de células epiteliales que crece hacia el interior del tejido conectivo. En ocasiones este cordón celular mantiene el contacto con el epitelio de origen, diferenciándose en dos porciones: unidad secretora y conducto excretor, que constituyen el parénquima de las glándulas exocrinas; y en otros casos se pierde el contacto con el epitelio superficial, por lo cual las glándulas endocrinas carecen de conducto excretor, diferenciándose su parénquima en cordones, acúmulos y folículos, que vierten el producto de su secreción, las hormonas, directamente hacia los capilares sanguíneos o linfáticos. Si la porción endocrina se encuentra inmersa en una masa exocrina, se dice que estamos en presencia de una glándula mixta.

Las particularidades morfofuncionales de las glándulas endocrinas, serán estudiadas en un capítulo independiente, ya que en su conjunto constituyen un sistema. Sus características generales las estudiaremos más adelante en este capítulo.

Criterios o bases para la clasificación de las glándulas exocrinas

Las glándulas exocrinas multicelulares pueden clasificarse a partir de las características morfológicas dadas:

- Atendiendo a si el conducto se ramifica o no.
- De acuerdo con la forma de la unidad secretora.
- Atendiendo a la naturaleza química de la secreción.
- Por la forma en que elaboran y vierten la secreción.

En el primer caso, si la glándula tiene un conducto único, es decir que no se ramifica pues esta se clasifica como glándula simple. Si por el contrario el conducto se ramifica originando ramas que pueden ser secundarias, terciarias etc., entonces se dice que la glándula es compuesta.

Las glándulas simples, a su vez, pueden ser de dos tipos: simples no ramificadas y simples ramificadas. En el primer caso cada unidad secretora desemboca en el conducto único, tenemos por ejemplo las glándulas de la mucosa intestinal. Las simples ramificadas son aquellas en las cuales a su conducto excretor desembocan varias unidades secretoras; se tiene como ejemplo a las glándulas fúndicas de la mucosa gástrica. En la figura 4.46 se observa una glándula simple a la izquierda y otra compuesta a la derecha.

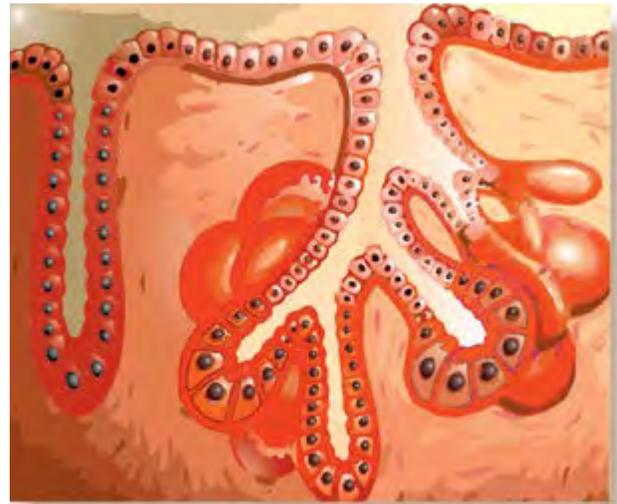


Fig. 4.46. Glándula simple (un conducto) y otra compuesta (varios conductos que desembocan en uno principal).

Por la forma de la unidad secretora las glándulas se pueden clasificar en tubulares, acinosas, tubulo-acinares y alveolares:

- Glándulas tubulares. Se originan por una invaginación en forma de tubo y por ende la unidad secretora recuerda a un tubo de ensayo. Existen en numerosos lugares del organismo, como en el aparato digestivo, por ejemplo, las glándulas intestinales. Las glándulas tubulares pueden ser rectas, enrolladas o ensortijadas. Como ejemplo de glándula tubular ensortijada se tiene a las glándulas sudoríparas, en las que su porción terminal contorneada se enrolla sobre sí misma.
- Glándula acinosa o acinar. Es aquella cuyas unidades secretoras son redondeadas u ovoide con una luz pequeña central y las células son piramidales y se disponen alrededor de esa luz. Como ejemplo se tiene a las glándulas salivales parótidas y al páncreas (Fig. 4.47).
- Glándulas túbulo acinosas. Son aquellas que presentan ambos tipos de unidades secretoras y como ejemplo se tiene a las glándulas salivales submandibulares y sublinguales (Fig. 4.47).
- Glándulas alveolares. En este caso, las unidades secretoras son esferoidales con una luz mucho más amplia que la de las glándulas acinares. Este tipo de unidades secretoras es típico de las glándulas mamarias y de la próstata.

Teniendo en cuenta la naturaleza química del producto de la secreción y la estructura de las células de las unidades secretoras, las glándulas exocrinas pueden ser: serosas, mucosas, seromucosas y mixtas.

En el de tipo seroso, el producto de la secreción es un líquido claro acuoso de contenido enzimático, como por ejemplo, el de los acinos pancreáticos. En este caso, las células acinares responden al modelo de células secretoras de proteínas. Las serosas tienen forma piramidal y al microscopio óptico presentan un núcleo de cromatina

laxa, parabasales con nucléolo prominente, el citoplasma presenta basofilia citoplasmática intensa en la zona basal y el citoplasma apical muestra gránulos eosinófilos denominados gránulos de cimógeno, los que pueden observarse en preparaciones bien fijadas; al M/E se observan como vesículas rodeadas de membrana; también se observa un RER desarrollado, un aparato de Golgi desarrollado y supranuclear, así como abundantes mitocondrias.

En el tipo mucoso, el producto de secreción es una mucina con apariencia viscosa; rico en glicoproteínas (de ahí que sea PAS +) y en sulfomucina y sialomucinas. Estos últimos componentes son los responsables de que sean positivos con el azul alciano y el azul de toluidina. Estas células responden al modelo de células secretoras de mucina por lo que al M/O presentan un núcleo heterocromático aplanado y basal (Fig. 4.48), citoplasma vacuolado que con hematoxilina y eosina el citoplasma no se tiñe y aparece con vacuolas de color blanco en las láminas histológicas. Al M/E presentan un Golgi muy desarrollado, escaso RER y pocas mitocondrias. Se localizan por ejemplo en las glándulas salivales submandibulares y sublinguales. Los acinos serosos y mucosos pueden distinguirse con facilidad por las características morfológicas y por el tinte cuando se utiliza la técnica de coloración de H/E (Figs. 4.48, 4.49, 4.50, 4.51 y 4.52).

Algunas glándulas son de tipo mixto, ya que presentan unidades formadas por células mucosas con semilunas de células serosas; estas semilunas han sido denominadas medias lunas serosa.

En algunas glándulas cada célula de la unidad secretora presenta características propias de células secretoras de proteínas y de mucus a la vez, por lo que estas unidades son denominadas seromucosas. Es muy parecida a la unidad serosa, solo que es menos basófila y tiene un aparato de Golgi más desarrollado. Las células son PAS+ pero son negativas con la reacción de azul Alciano; lo cual indica que segregan glicoproteína pero no segregan sulfomucinas ni sialomucinas.

Atendiendo a la forma en que elaboran y vierten la secreción las glándulas pueden ser: merocrinas, holocrinas y apocrinas.

La glándula es merocrina cuando las células elabora la secreción y la vierten al exterior de la célula por exocitosis, sin que la misma sufra en su integridad. Este tipo de secreción es la más frecuente. Todas las glándulas endocrinas son merocrinas y muchas de las glándulas exocrinas también lo son, como por ejemplo: el páncreas, las glándulas salivales, etc. En el proceso de exocitosis la membrana del gránulo se fusiona con la membrana plasmática de la célula, lo cual permite que se secrete el contenido del gránulo sin que la célula sufra.



Fig. 4.47. Clasificación por la forma de la unidad secretora.

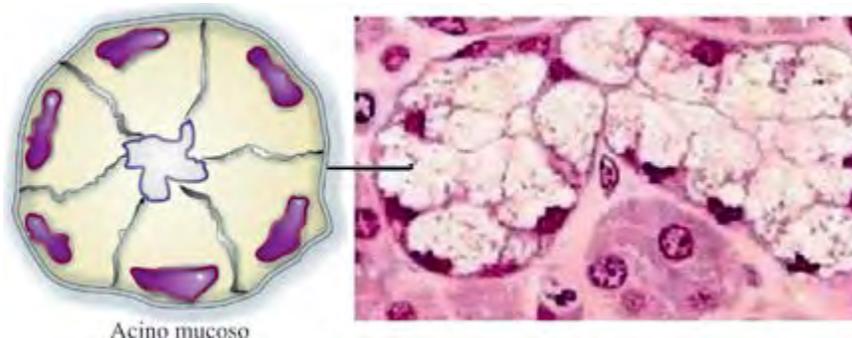


Fig. 4.48. Unidad secretora mucosa. Esquema y fotomicrografía coloreada con hematoxilina-eosina.

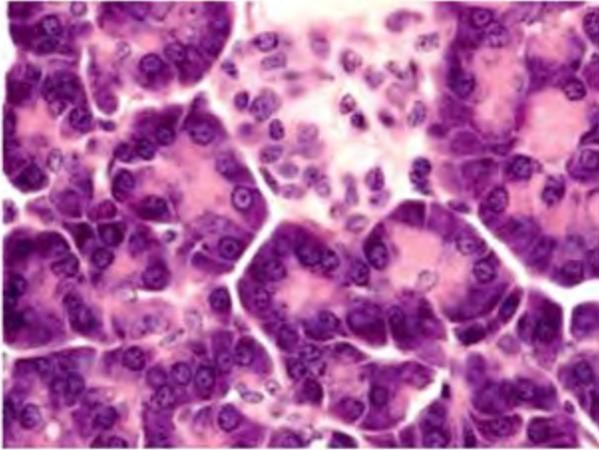


Fig. 4.49. Unidades secretoras serosas del páncreas.

La glándula holocrina es aquella glándula donde la célula secretora muere pasando a ser el producto de la secreción, como la unidad secretora está formada por un epitelio estratificado con células madres indiferenciadas que se diferencian y pasan a sustituir las que mueren y se pierden como secreción. Las glándulas sebáceas de la piel son de tipo holocrina.

La glándula apocrina es aquel tipo de glándula donde la célula secretora almacena la secreción en la porción apical del citoplasma dentro de una envoltura de membrana plasmática que está rodeada por una delgada capa de citoplasma. Este mecanismo de secreción se encuentra en la glándula mamaria durante la lactancia, en la que permite la liberación de grandes gotas de lípidos hacia la leche. También existe en las glándulas apocrinas de la piel, en las glándulas ciliares (de Moll) del párpado y en las glándulas ceruminosas del conducto auditivo externo.

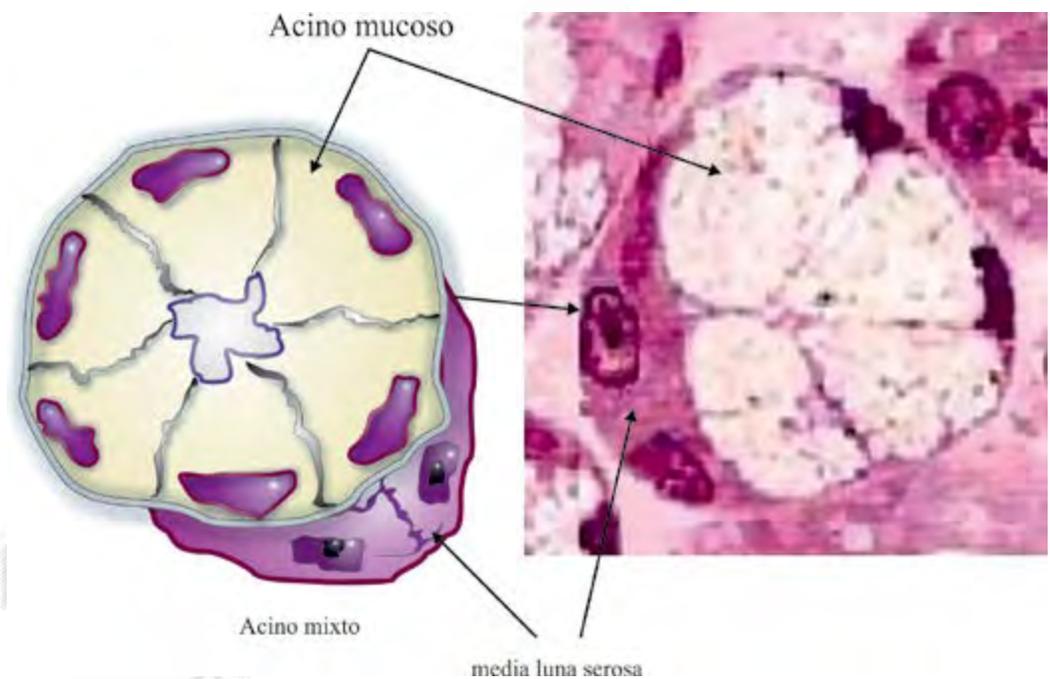


Fig. 4.50. Unidades secretoras mixtas.

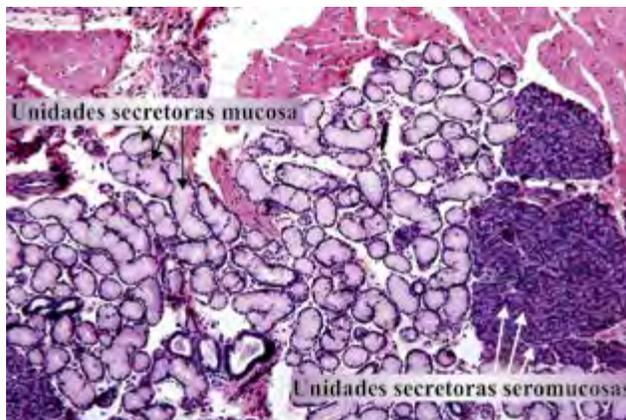


Fig. 4.51. Unidades secretoras seromucosas y mucosas.

Células mioepiteliales en cesta

Los acinos serosos y mucosos están rodeados por una membrana basal, y entre esta estructura y el polo basal de las células acinares se encuentran las células mioepiteliales en cesta (Fig. 4.53).

Estas células alargadas o estrelladas tienen un cuerpo central donde se localiza el núcleo y del que parten una serie de prolongaciones citoplasmáticas que rodean la unidad secretora. Al M/E se ha observado que estas células, a pesar de tener un origen epitelial, presentan en su citoplasma miofibrillas, por lo cual se considera que la evacuación de los productos de secreción está facilitada por la contracción de estas; pueden observarse en las glándulas lacrimales, mamarias, salivales y sudoríparas. En la glándula mamaria se contraen bajo la influencia de una hormona hipofisaria, la oxitocina.

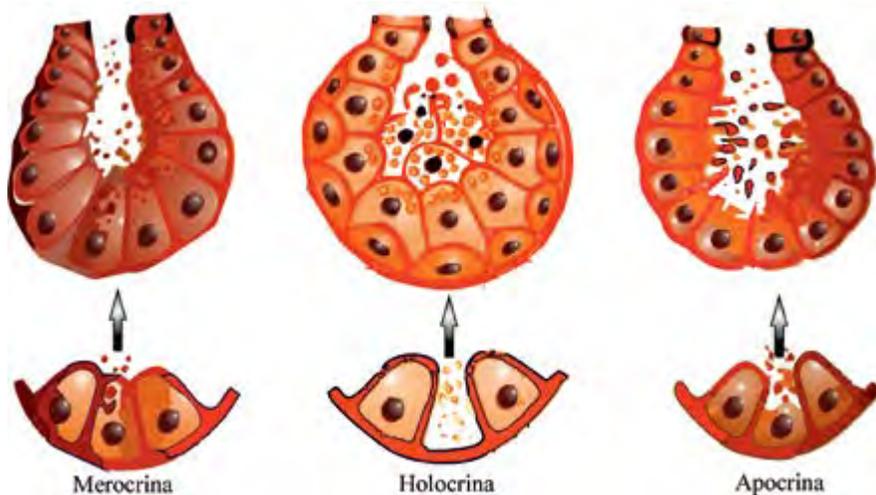


Fig. 4.52. Por la forma de exteriorizar la secreción.

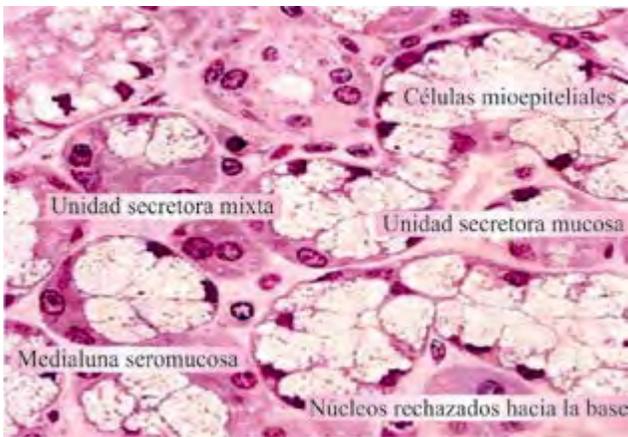


Fig. 4.53. Unidades secretoras y células mioepiteliales.

Glándulas endocrinas

Las glándulas endocrinas pueden ser unicelulares y multicelulares. Las unicelulares forman el sistema neuroendocrino difuso conformado por células aisladas que se pueden disponer en órganos que realizan funciones no endocrinas, como por ejemplo los órganos de los sistemas digestivo y respiratorio; y que también pueden encontrarse en glándulas endocrinas, como veremos en otros capítulos de este texto.

De este modo las células endocrinas se pueden disponer: aisladas (formando el sistema neuroendocrino difuso), en grupos, situadas en órganos que realizan otras funciones, por ejemplo el páncreas, las gónadas masculina y femenina, el corazón entre otros.

Por último las células endocrinas pueden agruparse conformando órganos independientes constituyendo las llamadas glándulas endocrinas.

Las glándulas endocrinas son la hipófisis, la pineal, la tiroides, la paratiroides, las suprarrenales y serán estudiadas en otro capítulo de este texto; ahora solo se expondrán sus características generales, entre las que se encuentran las siguientes:

- Forman órganos macizos.
- Carecen de conductos y vierten la secreción a la sangre o a la linfa.
- Poseen abundantes vasos sanguíneos.
- Las células endocrinas elaboran hormonas. Una hormona es el producto de secreción de una célula epitelial, cuya acción se ejerce sobre otra célula a la cual se le denomina célula diana y que actúa mediante un receptor. La naturaleza química de la hormona puede ser: proteínas o péptidos, glicoproteínas, esteroides, o análogos y derivados de aminoácidos. Las características morfológicas de las células secretoras serán diferentes y estará en relación con la naturaleza química de la hormona que elaboran. Para el estudio de estas células se deben aplicar los modelos celulares de: célula sintetizadora de proteínas, sintetizadora de glicoproteínas y sintetizadoras de esteroides, estudiados en el capítulo anterior.
- Se originan de las tres hojas embrionarias.
- Sus unidades secretoras se disponen formando: acúmulos, cordones o folicúlos y en íntima relación con los capilares sanguíneos o linfáticos hacia donde vierten el producto de su secreción. En una misma glándula pueden presentarse zonas de células con diferente disposición (Fig. 4.54). En la hipófisis se observan acúmulos celulares, en la glándula tiroides se encuentran las células dispuestas en folicúlos y en las glándulas suprarrenales se encuentran cordones celulares y acúmulos, por citar algunos ejemplos.
- En algunas glándulas endocrinas las células secretoras elaboran la secreción y la vierten de inmediato, casi con la misma velocidad que se sintetiza, tal como ocurre en la corteza suprarrenal. En otras las células acumulan la secreción en gránulos intracelulares, que se liberan cuando es necesario. Y en otros casos la secreción se almacena en un compartimento extracelular dando lugar a la formación de los folicúlos, cuya secreción se almacena en la cavidad de esta estructura y se libera cuando es necesario, un ejemplo típico es la glándula tiroides.

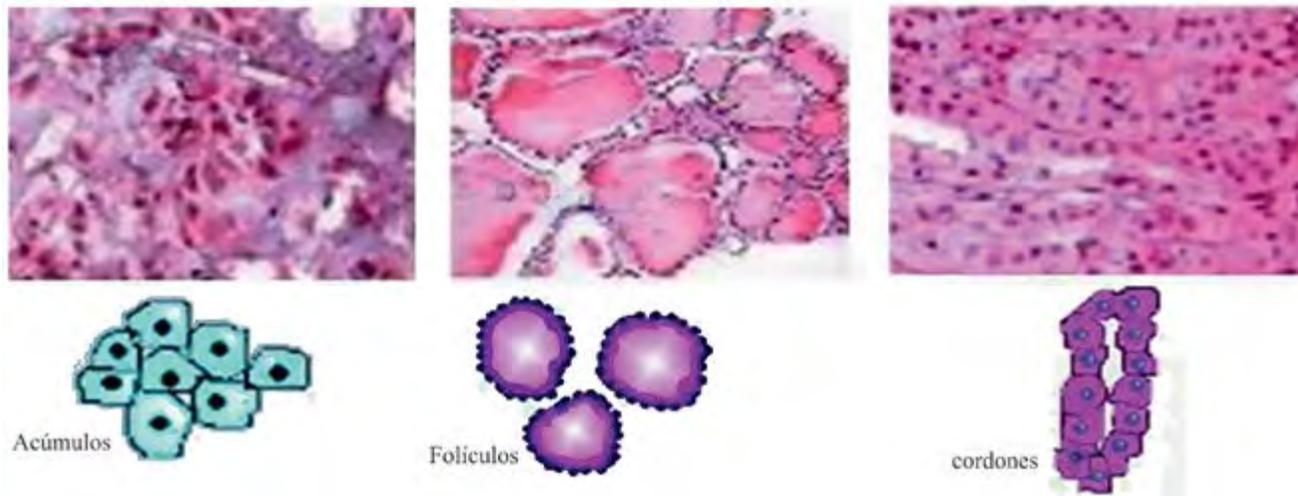


Fig. 4.54. Organización histológica de las glándulas endocrinas en acúmulos, folículos y cordones.

Correlación histofisiológica en el tejido epitelial

El tejido epitelial, como se ha estudiado, se diferencia en epitelios de cubierta y revestimiento y en epitelio glandular.

Las membranas de cubierta y revestimiento por la organización que tienen sus células son tejidos limitantes, ya que forman verdaderas barreras celulares.

Las variaciones en el número de capas, formas celulares, especializaciones y otras estructuras presentes en los diferentes tipos de epitelios, se corresponden con los requerimientos funcionales y con una amplia gama de fuerzas físicas y químicas, a las que están sometidas las superficies epiteliales.

Sus funciones principales son protección, absorción, secreción e intercambio. Para cumplimentar la función protectora, se requiere un epitelio que presente varias capas, o sea, un epitelio de tipo estratificado, ya que esos son epitelios difíciles de atravesar por gérmenes patógenos y también son más resistentes al desgaste. Así veremos que la piel, por ser un órgano tan expuesto al medio externo, va a presentar un epitelio estratificado plano queratinizado. Sin embargo, los epitelios simples cumplimentan funciones muy diferentes.

Los epitelios adaptados para el intercambio, tanto de líquido como de gases, son epitelios simples planos, cuyas células presentan poco citoplasma: por ejemplo, el epitelio simple plano de los alvéolos pulmonares, donde se lleva a cabo un rápido intercambio de O_2 y CO_2 , y el epitelio simple plano del asa de Henle en el riñón, donde se efectúa la reabsorción de líquido del filtrado glomerular.

Por otra parte el epitelio simple cilíndrico puede presentar microvellosidades, estructuras que proporcionan un aumento de la superficie de contacto de la membrana plasmática en su porción apical, lo cual favorece la capacidad absorptiva de este tipo de epitelio. Esto demuestra una vez más que existe una relación indisoluble estructura función.

Por último, el epitelio de transición, dadas sus características morfológicas, está adaptado para resistir la distensión, la hipertonidad y la especial composición de la orina.

La función secretora implica un mayor desarrollo de los organitos citoplasmáticos, lo cual se corresponde con un incremento en la masa protoplasmática de las células.

Las células secretoras de proteína, por ejemplo, presentan abundante RER, aparato de Golgi y gránulos secretorios; son células cúbicas y en ocasiones cilíndricas.

Los tejidos epiteliales se relacionan íntimamente con el tejido conectivo, del cual dependen para el mantenimiento de sus funciones. De él reciben soporte, sostén, nutrición, irrigación, drenaje y defensa y le aportan protección. En general se observa entre ambos tejidos la membrana basal, que contribuye a su unión entre ambos, y actúa como una barrera de intercambio selectivo. Las membranas epiteliales y glándulas independientes descansan sobre una capa de tejido conectivo vascularizado que recibe el nombre de lámina propia o corion, que junto con el tejido epitelial forma las mucosas en los órganos tubulares, que se relacionan con el exterior.

Los epitelios en general no presentan vasos sanguíneos, nutriéndose por la difusión de las sustancias nutritivas provenientes del tejido conectivo que atraviesan la membrana basal.

La inervación de los epitelios es mediante terminaciones nerviosas libres que forman una red intraepitelial.

Las células epiteliales tienen vida limitada y se renuevan constantemente como resultado de una actividad mitótica continua. La velocidad de renovación varía desde dos hasta cinco días en el intestino, y hasta más de 50 días en las glándulas salivales.

Las células epiteliales en determinadas condiciones patológicas pueden experimentar alteraciones reversibles y dar origen a un nuevo tipo de epitelio, este fenómeno recibe el nombre de metaplasia. Por ejemplo en los fumadores crónicos la acción irritante del humo produce la sustitución del epitelio pseudoestratificado de la tráquea y de los bronquios por epitelio estratificado plano. La falta de vitamina A también produce la susti-

tución del epitelio de los bronquios o de la vejiga, por plano estratificado queratinizado.

El control de la función glandular puede ser intrínseco y extrínseco. El control intrínseco de tipo celular es por un mecanismo genético que permite la producción de determinada secreción. El control extrínseco puede ser nervioso y hormonal. Ambos se realizan mediante sustancias denominadas mediadores químicos que a su vez se clasifican en neurotransmisores si son producidos por células nerviosas y hormonas si son producidos por células glandulares. Estos reaccionan con receptores intracelulares y de membrana que estimulan directa o indirectamente, respectivamente, los genes responsabilizados con la secreción.

Células epiteliales especializadas

El proceso de diferenciación en el tejido epitelial determina que sus células adquieran ciertas características estructurales y funcionales, en correspondencia con la división del trabajo tisular, que se produce, como expresión de la dependencia y complementación celular.

Las principales células epiteliales especializadas son las que realizan el transporte activo de iones, como las células de los túbulos renales; las que transportan por pinocitosis moléculas a través de las membranas tal y como ocurre en los epitelios y mesotelios; los que secretan proteínas, similares a las células de las unidades secretoras serosas del páncreas y glándulas salivales; las que secretan polipéptidos de naturaleza hormonal, como las células del sistema neuroendocrino difuso, que intervienen en la captación de precursores aminados y en los procesos de descarboxilación en diversos órganos; los que secretan mucus, como las células caliciformes; las que secretan esteroides de naturaleza hormonal, que se producen en varios órganos como los testículos, ovarios y suprarrenales; y las mioepiteliales, presentes en las glándulas sudoríparas, mamarias y lagrimales alrededor de las unidades secretoras y conductos pequeños, donde por su contracción favorecen la expulsión de la secreción.

Célula absorbiva

Por su importancia se estudiará un modelo de célula absorbiva, especializada en el transporte por pinocitosis y en el transporte activo de iones, que integra los elementos esenciales propios de las células absorbivas del epitelio intestinal y de los túbulos proximales del riñón.

Las células absorbivas en general son cilíndricas, altas, de aspecto columnar o piramidal con núcleos ovalados o esféricos situados hacia la base.

El proceso de diferenciación de estas células determina cambios estructurales en relación con la membrana celular y los organitos citoplasmáticos, que le permiten realizar la función absorbiva.

Estas células presentan tres superficies: libre o apical, lateral o intercelular y basal, observándose en cada una diferentes especializaciones de la membrana celular.

En la superficie libre o apical presentan microvellosidades, vistas al M/E, que se observan como una chapa estriada al M/O, cuyo borde es PAS positivo debido a las glicoproteínas del glicocalix asociado a las microvellosidades. Esta cubierta glicoproteica formada

por las propias células contiene numerosas enzimas que intervienen en la degradación de los compuestos que deben absorberse. Se observa además, una red de finos filamentos en el centro y en la base de las microvellosidades, constituido por filamentos de actina, así como miosina y otras proteínas que producen el movimiento de contracción y acortamiento de estas. El cúmulo de filamentos en la porción apical de la célula, inmediatamente por debajo de las microvellosidades, recibe el nombre de velo terminal. Debajo de las microvellosidades también se observan numerosas vesículas pinocíticas, expresión de la intensa absorción que existe. Las microvellosidades incrementan la superficie disponible y los procesos que facilitan la absorción de macromoléculas.

En la superficie lateral las especializaciones presentes son los medios de unión intercelular. En el extremo apical de la superficie lateral, próxima al borde libre, se observa al M/O la barra terminal, que al M/E se denomina complejo de unión. Según varios autores, el complejo de unión está constituido por tres medios de unión:

1. Unión íntima o zónula ocluyente.
2. Unión intermedia o zónula adherente.
3. Desmosomas o mácula adherente. Este complejo de unión permite una polarización de las proteínas de la membrana.

Más hacia abajo se encuentran las interdigitaciones y otros desmosomas aislados.

En general todas estas especializaciones contribuyen a mantener unidas firmemente las células epiteliales entre sí, sobre todo en la porción próxima a la superficie apical.

En la superficie basal se observan las invaginaciones basales de la membrana celular, entre las cuales se orientan longitudinalmente las mitocondrias. Estas invaginaciones aumentan la superficie de intercambio activo de sustancias e iones, lo que a su vez explica, por la energía que se necesita, la abundancia de mitocondrias en esta zona.

En relación con los organitos citoplasmáticos, se observan ribosomas libres dispersos entre el retículo endoplásmico, que forma una red continua de canalículos y sáculos. El RER es el más abundante, aunque predomina en la porción apical de la célula el REL. El complejo de Golgi está bien desarrollado en posición supranuclear y los ribosomas también están presentes, particularmente en las células más viejas. Las mitocondrias son alargadas, numerosas y orientadas longitudinalmente, sobre todo en la porción basal de la célula.

Las moléculas de carbohidratos y aminoácidos se absorben, desde la luz del órgano y pasan a través del citoplasma hasta los capilares sanguíneos contenidos en la lámina propia. Las moléculas de lípidos (ácidos grasos y monoglicéridos) son absorbidas y procesadas por el REL sintetizando triglicéridos y por el Golgi que le incorpora el componente proteico. Las gotitas de lipoproteínas así formadas (quilomicrones) pasan entonces lateralmente al espacio intercelular, desde donde descienden, atraviesan la membrana basal y penetran en los capilares linfáticos.

El transporte de agua es muy discutido pero, en general, se acepta que es un proceso osmótico secundario

al gradiente de concentración resultante del transporte de iones, que se absorben en la superficie libre, de los cuales algunos pasan a través del citoplasma y otros siguen el camino del espacio intercelular. De forma general, la absorción y transporte del agua e iones se produce conjuntamente para mantener así un equilibrio osmótico.

Célula secretora de proteínas polarizada

Por su importancia, se estudiará el modelo de célula secretora de proteínas que analiza los componentes esenciales propios de este tipo celular que se encuentra en unidades secretoras serosas del páncreas y en otras glándulas exocrinas.

Estas células, en general, son piramidales o poliédricas con un núcleo esférico situado ligeramente hacia la base. Presentan abundante RER y mitocondrias situadas en el citoplasma basal por debajo y a los lados del núcleo. Por la abundancia de RER, al M/O, la porción basal de la célula presenta una intensa basofilia. El complejo de Golgi está muy desarrollado y se observa en posición supranuclear. Son evidentes los tres componentes del Golgi: vesículas de transferencias, sacos aplanados y vacuolas de condensación. En la porción más apical de la célula son muy abundantes los gránulos de secreción, que por su composición se denominan gránulos de cimógeno. La proteína recién sintetizada por los ribosomas adheridos al RER pasa, por medio de las vesículas de transferencias a los sacos aplanados de la cara trans del complejo de Golgi, donde comienza a condensarse la secreción. Mediante un proceso continuo de desplazamiento ascendente de los sacos, en el extremo secretor de dicho complejo, se forman las vacuolas de condensación, que dan lugar a los gránulos de secreción.

Estos gránulos se acumulan en la porción apical tornándose cada vez más densos debido a la pérdida de agua. Son los responsables de la acidofilia que se observa al M/O en la zona apical de la célula. Posteriormente estos gránulos se liberan por un proceso de exocitosis a través de la membrana en el polo secretor de la célula.

Si en lugar de proteínas la secreción es una glucoproteína el componente carbohidratos puede ser añadido a nivel del RER o del Golgi.

La energía necesaria para todo este proceso de secreción es aportada por las mitocondrias.

En el capítulo que aborda en detalles la célula, se puede profundizar en la estructura y la función de las especializaciones de la membrana y de los organitos citoplasmáticos que hemos considerado, de manera general, en los modelos de célula absorptiva y secretora de proteínas estudiadas como células especializadas del tejido epitelial.

Tejido nervioso

El tejido nervioso, al igual que los demás tejidos básicos, está compuesto por células, sustancia intercelular y líquido tisular. Los elementos celulares que lo integran son: neuronas y neuroglías (Fig. 4.55).

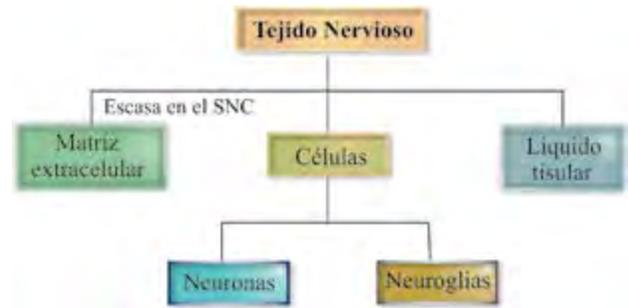


Fig. 4.55. Tejido nervioso.

Las neuronas se distinguen por su aspecto morfológico; presentan un soma o cuerpo y prolongaciones citoplasmáticas que se denominan axón y dendrita (Figs. 4.56 A y 4.56 B).

La función de las neuronas está basada en el desarrollo de dos propiedades fundamentales del protoplasma, excitabilidad y conductividad.

Las neuronas son las encargadas de recibir los estímulos del medio, transformarlos en impulsos nerviosos que transmiten a los centros nerviosos, en los que se elabora una respuesta. Por su parte, las neuroglías cumplen funciones nutritivas, aislantes, de sostén y defensa.

La prolongación larga del cuerpo de la neurona (axón) constituye la parte fundamental de las fibras nerviosas, las que se entremezclan en la mayor parte de los órganos del sistema nervioso, con dendritas y con prolongaciones de las neuroglías. Este conjunto de fibras entrecruzadas y dendritas constituyen el neurópilo.

El tejido nervioso es el componente fundamental de una serie de órganos, cuyo conjunto se denomina sistema nervioso. El sistema nervioso está compuesto por el sistema nervioso central (SNC), que incluye el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP) formado por los nervios craneales y raquídeos, los ganglios nerviosos y los receptores: estos últimos son de dos tipos: de la sensibilidad especial y de la sensibilidad general.

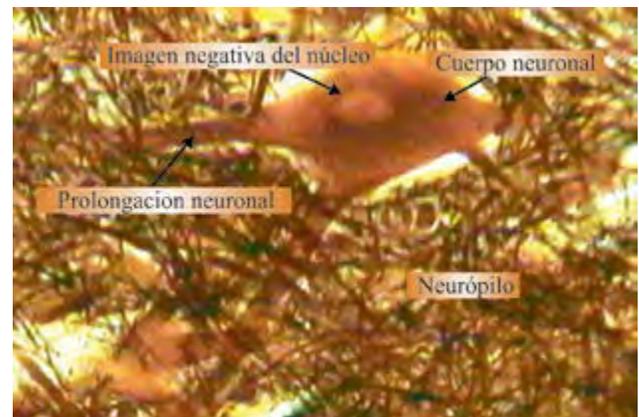


Fig. 4.56 A. Neurona multipolar de la médula espinal. Impregnación argéntica.

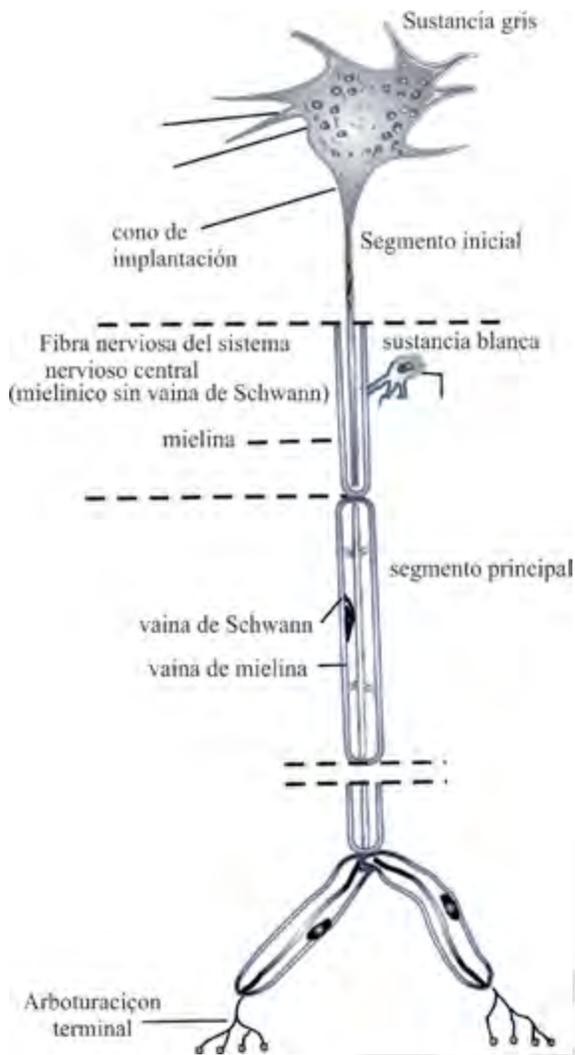


Fig. 4.56 B. Esquema de una neurona multipolar.

Neuronas

Están constituidas por un cuerpo celular o soma y dos tipos de las prolongaciones: el axón y las dendritas (Fig. 4.57 A y B). El axón (transmisor del impulso ner-

vioso), es una prolongación única y que puede tener hasta más de un metro de largo; y las dendritas (receptoras del impulso nervioso), generalmente son múltiples.

El tamaño del cuerpo o soma de las neuronas varía desde muy pequeño, de 4 a 6 μm de diámetro, las denominadas células granulosas de la corteza cerebelosa, hasta de 135 μm en las células piramidales gigantes de Betz del área motora de la corteza cerebral.

La forma de las neuronas también es variada, debido principalmente al número y la disposición de sus prolongaciones. Las neuronas pueden ser estrelladas, fusiformes, piramidales, esféricas, etcétera.

En el SNC los cuerpos neuronales se agrupan en la corteza cerebral, corteza cerebelosa y en los núcleos grises. Estas zonas en estado fresco presentan un color grisáceo dado por la abundancia de cuerpos neuronales y la poca presencia de fibras nerviosas miélicas, a estas zonas se le denomina sustancia gris. En la sustancia gris, además de los somas neuronales y sus prolongaciones, se encuentran gran número de células de neuroglia y capilares sanguíneos. Las zonas del SNC donde predominan las fibras nerviosas miélicas (axones revestidos de mielina) se les denomina sustancia blanca, ya que por el alto contenido en lípidos de la mielina estas zonas presentan color blanco. En el SNP los cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios nerviosos del sistema nervioso autónomo.

Clasificación morfológica de las neuronas

Las neuronas se pueden clasificar atendiendo a: el número de prolongaciones, a la función que realizan, la forma del soma o cuerpo neuronal.

Clasificación de las neuronas atendiendo al número de prolongaciones

De acuerdo con el número de prolongaciones, las neuronas se clasifican en: unipolares, pseudounipolares, bipolares y multipolares (Fig. 4.58):

— Las neuronas unipolares son aquellas que poseen una sola prolongación que parte del cuerpo neuronal, que es un axón. Las neuronas unipolares son muy raras en el humano, pueden verse durante el desarrollo embrionario (neuroblastos unipolares) y en la retina las células amacrinas.

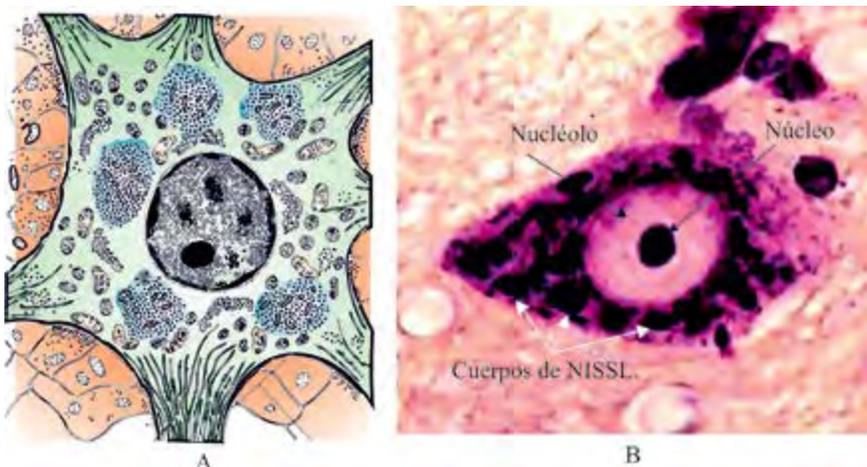


Fig. 4.57. A. Esquema del cuerpo de una neurona multipolar. B. Microfotografía de una neurona multipolar. Cresil violeta. Se observa el nucleólo y los cuerpos de Nissl.

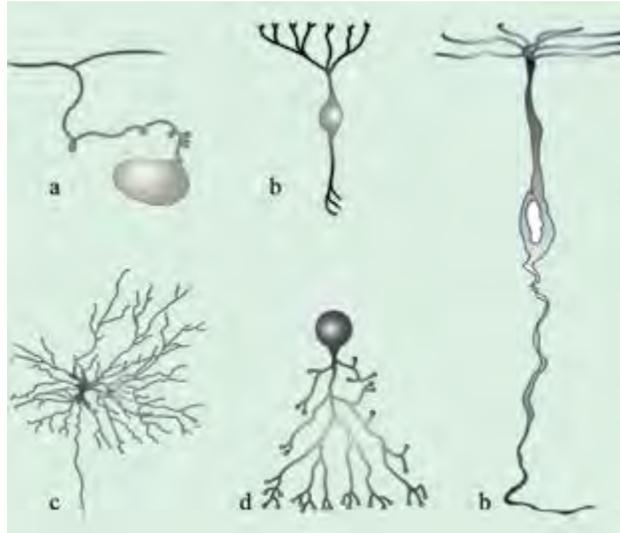


Fig. 4.58. Clasificación de las neuronas según el número de dendritas: a. Pseudounipolar; b. Bipolar; c. Multipolar; d. Monopolar.

- Las neuronas pseudounipolares son aquellas que presentan una única prolongación que se bifurca. Estas células derivan de neuroblastos bipolares y durante su desarrollo, las prolongaciones se fusionan en su parte proximal, por lo que la neurona queda con una sola prolongación que se bifurca a cierta distancia del cuerpo neuronal. Los procesos resultantes, por su estructura y su capacidad para conducir los impulsos nerviosos, son axones por lo que las neuronas pseudounipolares no poseen dendritas. Se localizan en los ganglios sensitivos de la raíz dorsal de los nervios espinales y en los ganglios sensitivos de varios nervios craneales.
- Las neuronas bipolares poseen dos prolongaciones: una dendrita y un axón que se localizan en polos opuestos de la célula. La dendrita puede estar o no ramificada y el axón puede ser corto o largo. Este tipo

de neuronas se puede encontrar en la retina, en la mucosa olfatoria etcétera.

- Las neuronas multipolares son las más abundantes del sistema nervioso; en ellas el soma celular presenta varias dendríticas y un axón. El soma de estas neuronas puede ser estrellado, piramidal, piriforme, etc. (Fig. 4.59). Estas neuronas fueron clasificadas por el histólogo italiano Camilo Golgi atendiendo a la longitud del axón: a las que tienen axón largo las nombró Golgi tipo I y a las que tienen axón corto, Golgi tipo II. Las neuronas Golgi tipo I salen de la región donde se encuentra el soma celular y terminan lejos de su origen, en otra parte del sistema nervioso o en otro tejido, tal como la piel o los músculos. En las neuronas Golgi tipo II, sus axones se ramifican localmente en la región donde se sitúa el soma neuronal.

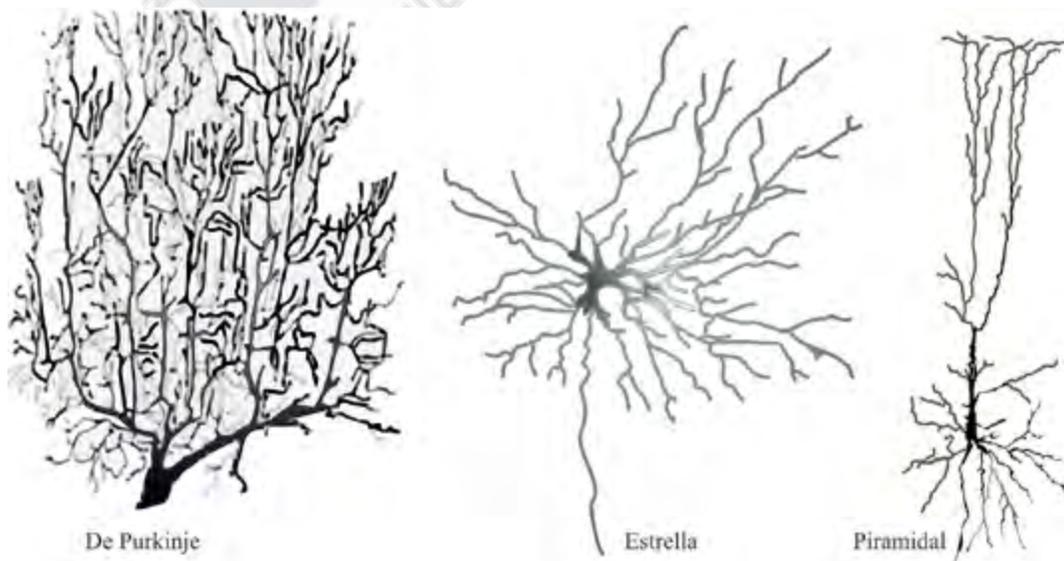


Fig. 4.59. Diferentes formas de neuronas multipolares.

Clasificación de las neuronas atendiendo a la forma del soma

Atendiendo a la forma del soma las neuronas se clasifican en:

- Estrelladas, si el soma y las dendritas recuerdan la forma de una estrella y se observan en la corteza cerebral.
- Globulosas, si el soma es semejante a un globo y están presentes en los ganglios craneo espinales.
- Fusiformes, aquellas que presentan cuerpo ahusado, con forma de huso; como ejemplo están las neuronas bipolares de la retina.
- Piramidales, que poseen un soma que recuerda esta figura geométrica y son abundantes en la corteza cerebral.
- Piriformes, aquellas que su soma tiene la forma aproximada de una pera, representadas por las células de Purkinje de la capa intermedia del cerebelo.

Clasificación de las neuronas atendiendo a la función que realizan

Atendiendo a su función, las neuronas pueden ser:

- Neuronas sensitivas o aferentes: conducen los impulsos nerviosos desde los receptores hasta el sistema nervioso central.
- Neuronas motoras o eferentes: transmiten impulsos desde el SNC hacia las células efectoras que ejecutan la acción.
- Neuronas intercalares: de asociación o interneuronas; forman una red integrada de comunicación entre las neuronas sensitivas y las neuronas motoras. Se calcula que constituyen el 99,9 % del total de neuronas.

Características morfofuncionales de las neuronas

Como se explicó en párrafos anteriores, las neuronas presentan dos componentes: el soma y las prolongaciones; estas últimas son las dendritas y el axón. Primero se explicará las características del soma y a continuación las características de las prolongaciones.

Cuerpo o soma neuronal

El cuerpo de la neurona constituye el centro trófico o nutricio de la célula y proporciona una gran área de superficie de membrana para recibir los impulsos nerviosos. Los dos componentes del soma neuronal son el núcleo y el pericarion. El pericarion es el citoplasma neuronal que rodea al núcleo (peri, alrededor; cario, núcleo).

La neurona, por lo general, tiene una estructura típica de célula sintetizadora de proteínas, por lo que para su estudio debe aplicarse dicho modelo. Esto se hace más evidente en las grandes neuronas multipolares.

Núcleo

El núcleo de las neuronas es generalmente voluminoso (6-10 μm), esférico y de cromatina laxa o eucromática. Poseen uno o dos nucléolos prominentes que se destacan en la matriz celular. La envoltura nuclear

de las neuronas presenta numerosos poros nucleares y adosada a su cara interna se encuentra la cromatina periférica (Fig. 4.60).

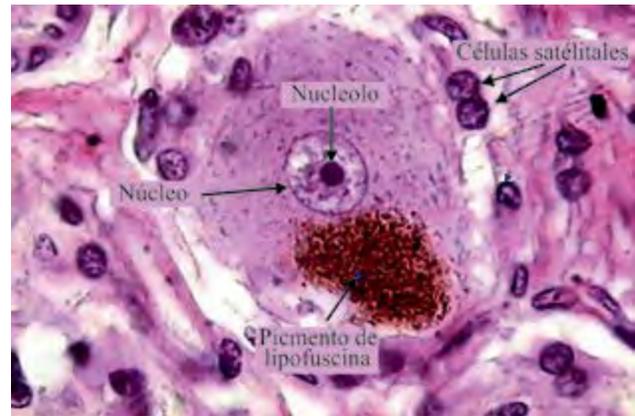


Fig. 4.60. Cuerpo de una neurona pseudounipolar del ganglio craneoespinal. En el núcleo se observa el nucléolo y en el citoplasma pigmento de lipofusina.

Pericarion

El pericarion está delimitado por la membrana plasmática y rodea al núcleo. Del pericarion parten los procesos celulares: las dendritas y el axón. En este se realizan las funciones metabólicas y biosintéticas esenciales. Los procesos glucolíticos, incluidos el ciclo de Krebs mitocondrial, son muy activos; las células consumen más de 100 g de glucosa en 24 h. La membrana plasmática es de gran importancia, pues de su actividad dependen el origen y la propagación de los impulsos nerviosos. En la composición química de las membranas plasmáticas de las neuronas se incluye la presencia de glucoproteínas en la porción externa de la membrana con la presencia de ácido siálico, cuya carga negativa podría relacionarse con la fijación del Ca^{++} y Na^+ , y de enzimas para permitir la entrada activa de potasio y la salida de sodio.

El neuroplasma es la parte amorfa de citoplasma; en este se observan al M/O, neurofibrillas, sustancia cromófila o cuerpos de Nissl, mitocondrias, aparato de Golgi e inclusiones.

Las neurofibrillas se hacen evidentes con las técnicas de impregnación con sales de plata y en las coloraciones vitales con azul de metileno, y se presentan en forma de malla en todo el pericarion y se extiende a las prolongaciones. Al M/E las neurofibrillas se observan formadas por haces de filamentos intermedios denominados neurofilamentos que junto con los microtúbulos, forman el citoesqueleto neuronal. Los microtúbulos participan en el transporte de sustancias y orgánitos celulares hacia las prolongaciones y de ellas al cuerpo celular. Los cuerpos de Nissl son gránulos basófilos abundantes en los cuerpos neuronales. Los cuerpos de Nissl se encuentran diseminados en el neuroplasma del pericarion y en las dendritas de mayor diámetro, pero están ausentes en el cono axónico y el axón. Al M/E se corresponden con la intensa presencia de ribosomas

adosados a membranas de retículo endoplasmático rugoso (RER); también los ribosomas pueden encontrarse libres y formando polirribosomas. Todo ello indica la intensa actividad de síntesis proteica en las neuronas.

Como corresponde a células metabólicamente muy activas, las neuronas contienen muchas mitocondrias, localizadas en el pericarion. También se encuentran mitocondrias en las dendritas y en el axón.

El aparato de Golgi está muy desarrollado en las células nerviosas, y al M/O utilizando técnicas de plata se observa como una malla reticular alrededor de núcleo. Al M/E se visualiza como varios grupos de sacos de paredes aplanadas (dictiosomas). Se observan además los otros componentes del Golgi como son; vesículas pequeñas, y gránulos secretorios, muy desarrollados en las neuronas neurosecretoras de los núcleos hipotalámicos.

El pericarion neuronal también posee lisosomas, que aparecen como cuerpos densos asociados al aparato de Golgi. Como producto final de la digestión lisosomal en la neurona se forman cuerpos residuales (gránulos de lipofucsina), cuyo número aumenta con la edad del individuo. En algunas enfermedades metabólicas el aumento de los cuerpos residuales es de tal magnitud que afecta el funcionamiento de las neuronas.

Existen en las neuronas varios tipos de inclusiones:

- Lipofucsina, de color amarillento, que se incrementa con la edad y representan residuos insolubles de la actividad lisosomal (cuerpos residuales). Al M/E se visualiza como un cuerpo heterogéneo, rodeado por una membrana donde alternan partículas densas y lípidos formando gotitas o membranas enrolladas sobre sí mismas, originando las figuras de mielina.
- Melanina: se aprecia fundamentalmente en la sustancia negra del cerebro medio, en el locus niger y en otras regiones. Su significación biológica no está bien esclarecida.
- Glucógeno: puede encontrarse en las células nerviosas embrionarias. No es frecuente su localización en neuronas adultas.
- Gránulos que contienen hierro: se encuentra en la sustancia negra, y en el globus pallidus.
- Lípidos: se pueden observar en neuronas adultas algunas gotas pequeñas de lípido como expresión de reserva metabólica o de alteración del funcionamiento celular.

Prolongaciones

Las prolongaciones del cuerpo neuronal son las dendritas y el axón.

Las dendritas son generalmente múltiples, cortas y ramificadas. En su origen son más anchas que el axón y se van adelgazando a medida que se ramifican alejándose del cuerpo neuronal. Contienen la mayoría de los organitos típicos del pericarion (cuerpos de Nissl, mitocondrias y neurofibrillas). Al M/E se observan RER, ribosomas libres y componentes del complejo de Golgi, solo en la porción proximal, es decir, cerca del pericarion. Las dendritas se ramifican dando lugar a ramas de menor diámetro; a medida que esto ocurre, el RER y los otros organitos son menos frecuentes. Los microtúbulos y microfilamentos llegan hasta los procesos más finos.

Un carácter sumamente importante en las dendritas es la presencia, en su superficie, de múltiples contactos sinápticos. En estos puntos de contacto sináptico las dendritas muestran pequeñas proyecciones denominadas espinas dendríticas.

En la mayoría de las neuronas las dendritas son cortas, ramificándose cerca del cuerpo celular. Su número, longitud y terminación varían en extremo y no dependen del tamaño del pericarion. Las dendritas, a través de sus sinapsis, reciben impulsos nerviosos de otras neuronas.

El axón o cilindroeje, es una prolongación única, y de hasta 100 cm de longitud. El axón conduce el impulso desde el soma hacia otras neuronas, músculos o glándulas. El axón puede recibir también estímulos de otras neuronas, con lo que se modifica su función. Difiere considerablemente de las dendritas; mientras hay usualmente varias dendritas, existe solo un axón en cada neurona. Esta prolongación se origina en una región de forma cónica en el cuerpo celular que no posee cuerpos de Nissl y que se denomina cono axónico. El axón es generalmente más delgado, su diámetro se mantiene constante hasta la arborización terminal y es más largo que las dendritas de las mismas neuronas.

A lo largo de su curso el axón puede emitir ramas colaterales; no obstante, su arborización principal ocurre en su terminación y está compuesta por ramas primarias, secundarias y yemas, las cuales son variables en número, forma y distribución. A menudo estas ramas forman mallas que rodean a neuronas relacionadas, o se pliegan alrededor de las dendritas de otras neuronas. Al extremo ramificado del axón se le denomina telodendrón y a la terminación abultada del extremo de cada ramificación se le denomina botón terminal o botón sináptico. Existen otras terminaciones del axón, como son: las placas motoras musculares, terminaciones en cesta, terminaciones de receptores especiales o generales, terminaciones anuloespirales del huso neuromuscular, y otras, que varían considerablemente la forma de la terminación axónica, por lo que se dice que es bastante variable en cuanto a sus características morfológicas.

En el cono axónico no se observan cuerpos de Nissl, detalle que sirve para diferenciar al axón de los procesos dendríticos de las neuronas. Al M/E, en el axón se pueden observar mitocondrias, vesículas de superficie lisa, microfilamentos, microtúbulos y neurofilamentos. En las neuronas secretoras se pueden encontrar gránulos secretorios. Las mitocondrias, neurofilamentos y microtúbulos se disponen longitudinalmente, es decir siguiendo el eje mayor del axón. Una característica del axón es que, al igual que el cono axónico, no presenta gránulos de Nissl ni RER, lo que unido a la presencia de vesículas conteniendo secreción, permite establecer la diferenciación entre una dendrita y el axón al M/E.

El axón transmite normalmente excitaciones nerviosas que se originan en el cono axónico. Estas excitaciones son transmitidas a través de las sinapsis a otras neuronas o a células efectoras, tales como las fibras musculares o las células glandulares. El contacto celular entre axones y dendritas, o axones y cuerpos celulares se denomina sinapsis.

Neuroglías

Las células de neuroglia son células cuya función es el sostén metabólico, mecánico, la protección, la producción de mielina y la defensa de las neuronas. La neuroglía se caracterizan por ser mucho más numerosas, puede haber hasta 10 veces más células de neuroglia que neuronas en el sistema nervioso, y, generalmente, de menor tamaño que las neuronas. En los cortes histológicos de rutina solo se visualizan sus núcleos, ubicados entre los cuerpos neuronales y entre los haces de fibras. Las células de neuroglía se presentan tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico (Fig. 4.61).

Neuroglía del sistema nervioso central

En el sistema nervioso central (SNC), las células de neuroglia, o simplemente glías, se clasifican en macroglías, microglías y células ependimarias.

La macroglía son células de neuroglia que presentan entre seis y ocho micrómetros e incluye: los astrocitos y la oligodendroglía.

Astrocitos

Los astrocitos son las más grandes de las células de neuroglia y existen en dos tipos diferentes: astrocitos protoplásmicos que se localizan en la sustancia gris del SNC, y astrocitos fibrosos que se encuentran principalmente en la sustancia blanca del SNC. Los astrocitos son células dendríticas dado que de su cuerpo celular se extienden prolongaciones de longitud y grosor variables que se ramifican entre las neuronas.

Los astrocitos protoplasmáticos poseen núcleos ovals y vesiculares. Sus prolongaciones son más cortas, gruesas y ramificadas que en los astrocitos fibrosos. Algunas de sus prolongaciones terminan en expansiones laminares alrededor de la membrana basal de los capilares sanguíneos formando los llamados pies perivasculariales, otras sobre el cuerpo o las dendritas de

las neuronas y aún otras forman parte de la membrana piagial que recubre al SNC.

Los astrocitos fibrosos poseen en su citoplasma solo unos cuantos organitos, ribosomas libres y glucógeno. Las prolongaciones de esas células son finas, largas, rectas y, sobre todo, no ramificadas, dándole a la célula su aspecto típico de araña en las impregnaciones argénticas. Al igual que los protoplasmáticos, sus prolongaciones se aplican a los capilares sanguíneos, conformando pies perivasculariales.

Los astrocitos funcionan como depredadores de iones y residuos del metabolismo neuronal, como iones K^+ , glutamato y ácido gamma-aminobutírico, que se acumulan en el microambiente de las neuronas. También contribuyen al metabolismo energético dentro de la corteza cerebral al descargar glucosa, a partir de su glucógeno almacenado.

Los pies perivasculariales intervienen en el metabolismo de la neurona, de forma tal que los productos tóxicos, medicamentosos o nutritivos, que se encuentran en la sangre, antes de llegar a la neurona son metabolizados por los astrocitos que forman parte de la barrera hematoencefálica.

En las zonas lesionadas los astrocitos se acumulan para formar tejido de cicatrización.

Oligodendroglía

Se parecen a los astrocitos, pero son más pequeños y contienen menos prolongaciones (a lo cual se debe el nombre de oligodendroglía) con ramificaciones escasas y núcleo pequeño, esférico y de cromatina más densa (Fig. 4.62). Son las células de neuroglia que toman las tinciones más oscuras, están localizadas en las sustancias tanto gris como blanca del SNC. Su citoplasma denso contiene un RER abundante, muchos ribosomas libres y mitocondrias, y un complejo de Golgi definido. Contienen también microtúbulos, sobre todo en la zona perinuclear y en las prolongaciones celulares. Se disponen entre haces de axones (interfasciculares) y alrededor de las neuronas.

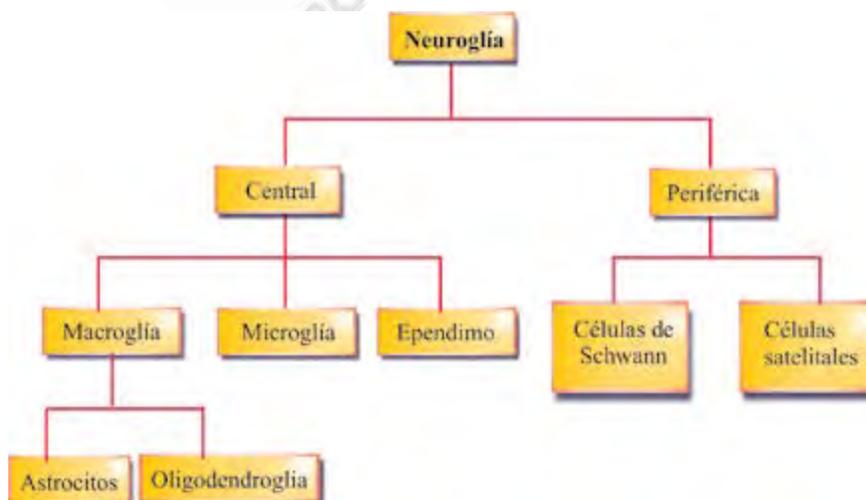


Fig. 4.61. Neuroglías.



Fig. 4.62. A la izquierda, oligodendrocitos. A la derecha, formación de mielina por los oligodendrocitos.

Los oligodendrocitos son los encargados de elaborar y conservar la mielina sobre los axones del SNC. Al producir mielina, los oligodendrocitos funcionan de manera semejante a las células de Schwann del SNP. Un solo oligodendrocito puede envolver a varios segmentos de axones, en tanto que la célula de Schwann envuelve solo a un solo segmento del axón.

Microglia

Son los macrófagos del SNC. Son células pequeñas y de tinción oscura, cuando está en reposo, cuando se activan aumentan de tamaño. Su citoplasma es escaso; un núcleo oval prolongaciones cortas e irregulares. El cuerpo celular y sus prolongaciones están también tachonados de espinas. Estas células funcionan como fagocitos para eliminar los desechos y las estructuras lesionadas en el SNC. A diferencia de las otras células de neuroglia, que se derivan del tubo neural, las células de microglia se originan en la médula ósea y son parte del sistema de macrófagos.

Células ependimarias

Son células cilíndricas a cúbicas bajas, con núcleo esférico y central, que se disponen formando membranas de una sola célula de grosor que revisten los ventrículos cerebrales y el conducto central de la médula espinal. Se derivan del neuroepitelio embrionario del sistema nervioso en desarrollo. Su citoplasma contiene abundantes mitocondrias y haces de filamentos intermedios. Algunas presentan microvellosidades apicales y en algunas regiones son ciliadas, y por este motivo facilitan el movimiento del líquido cefalorraquídeo. Las prolongaciones que salen del cuerpo celular llegan a la superficie del cerebro en el embrión, pero en el adulto se encuentran reducidas y terminan en las células cercanas.

Su función principal es la formación, intercambio y circulación del líquido cefalorraquídeo. Durante el desarrollo embrionario participa en la modelación de la citoarquitectura del SNC.

Neuroglía del sistema nervioso periférico

La neuroglía periférica está constituida por: las células de Schwann, las células satélites y las células de Müller. Estas últimas se estudiarán en la retina.

Células de Schwann

Las células de Schwann son aplanadas, cuyo citoplasma contiene un núcleo aplanado, un aparato de Golgi pequeño, y unas cuantas mitocondrias.

El resto del citoplasma de la célula de Schwann con el núcleo, queda rodeando la vaina de mielina y se le denomina neurilema o vaina de Schwann (Fig. 4.63).

La microscopía electrónica ha revelado que la mielina es el plasmalema de las células de Schwann organizada en una vaina que se envuelve múltiples veces alrededor del axón. En la vaina de mielina se encuentran interrupciones a intervalos regulares a toda la longitud del axón, que se denominan nodos de Ranvier, sitios en los que queda expuesto el axón. La porción externa de las células de Schwann está cubierta por una lámina basal que se sumerge en los nodos de Ranvier. Después de una lesión nerviosa, el nervio en regeneración se encuentra guiado por el tubo endoneural formado por las células de Schwann.

Una célula de Schwann, puede mielinizar solo un internodo de un solo axón, en tanto que las células de oligodendroglia, pueden mielinizar a los internodos de varios axones.

Aunque una célula de Schwann puede mielinizar solo a un axón, varios axones amielínicos pueden estar envueltos por una sola célula de Schwann.

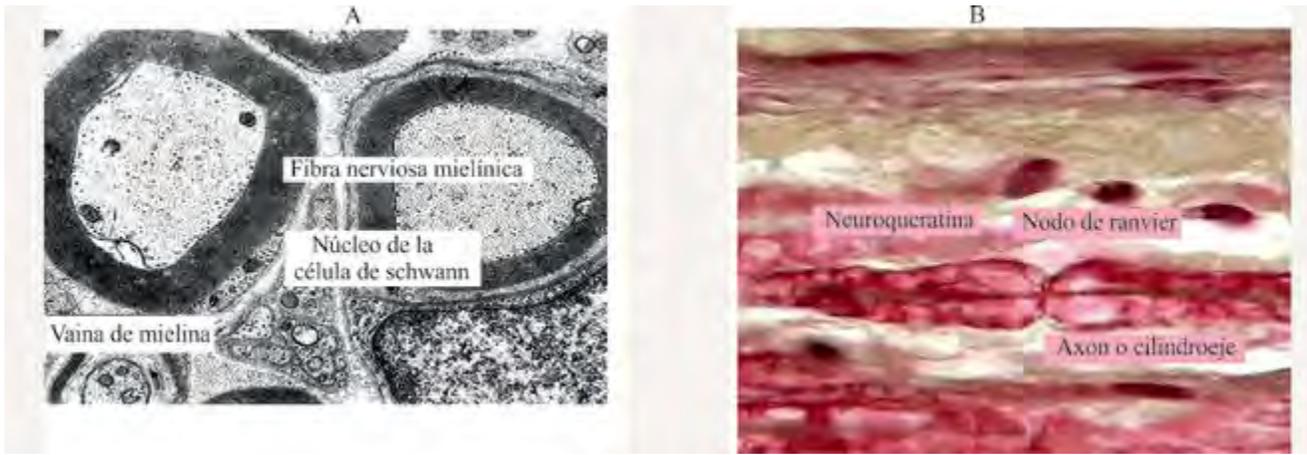


Fig. 4.63. Nervio periférico. A. Corte transversal al microscopio electrónico, donde se observan dos fibras nerviosas mielínicas. B. Microscopía óptica. Tricrómica de Mason. Nodo de Ranvier. 800X.

Células satélites o capsulares

Las células satélites o capsulares constituyen células de sostén que rodean los cuerpos neuronales. En las neuronas pseudounipolares de los ganglios de la raíz posterior de los nervios espinales es donde mejor se distinguen dispuestas a modo de cápsula celular alrededor de los cuerpos neuronales, de ahí su nombre de células capsulares. Estas glías periféricas son de pequeño tamaño y tienen escaso citoplasma.

Las glías, en general, están involucradas en las funciones siguientes:

- Ciertas glías producen las vainas de mielina: en el sistema nervioso central (SNC), son las oligodendroglías, y en el sistema nervioso periférico (SNP), las células de Schwann.
- Muestran propiedades fagocíticas: microglías.
- Durante el desarrollo embrionario las fibras gliales guían, tanto la migración de las neuronas como el crecimiento de sus prolongaciones.
- Los astrocitos forman parte de la barrera hematoencefálica.
- En intercambios macromoleculares, metabólicos y nutricionales, que pueden ocurrir por la vía de interacciones de los constituyentes de superficie o por la vía de transferencia de macromoléculas de una célula a otra. Existen uniones espaciadas entre las glías y las neuronas, de manera que las glías

y las neuronas operan como unidades acopladas metabólicamente.

- Aunque existen uniones comunicantes o de hendidura entre las células de neuroglia, éstas no reaccionan con los impulsos nerviosos ni los propagan.

Sinapsis

La sinapsis se define como el contacto de los extremos finales (botones terminales) de los axones neuronales con una porción de membrana de otra célula. Pueden existir tres tipos de contacto:

1. Sinapsis neuroneuronal, cuando el contacto se establece entre dos neuronas (Fig. 4.64).
2. Sinapsis neuromuscular, cuando el contacto se establece entre el botón sináptico y la superficie de una célula muscular.
3. Sinapsis neuroepitelial, cuando el contacto se establece entre la neurona y una célula epitelial.

También algunos autores consideran las terminaciones nerviosas sensoriales como tipo especializado de sinapsis, aún cuando la fibra nerviosa contacta con células o estructuras derivadas de las mismas que no reúnen características de células nerviosas, musculares o epiteliales típicas.

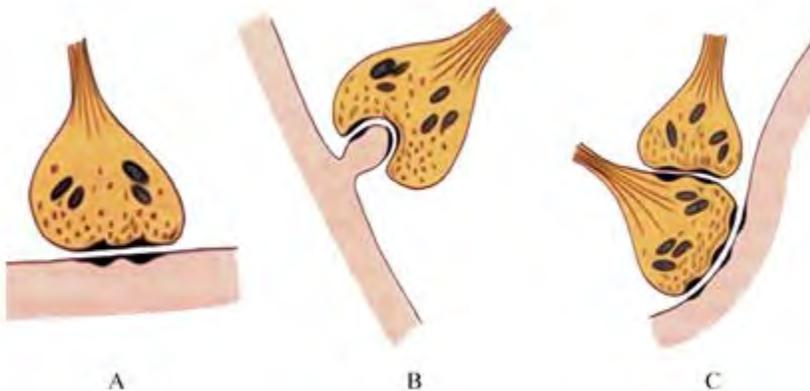


Fig. 4.64. Diferentes tipos de sinapsis neuroneuronal: a. Axosomática; b. Axodendrítica; c. Axoaxónica.

Una sinapsis neuroneuronal puede definirse como el contacto entre un botón terminal o sináptico y una porción de membrana de otras células nerviosas donde, mediante una serie de especializaciones morfológicas, ocurre la liberación de un agente químico neurotransmisor del axón que influye con la conductancia de la célula receptora.

Las sinapsis neuroneuronales se clasifican de acuerdo con la zona celular con la que el botón sináptico establece el contacto:

1. Sinapsis axosomática, cuando el bulbo axónico establece sinapsis con el cuerpo de otra neurona.
2. Sinapsis axodendrítica, cuando el botón terminal establece contacto con las dendritas de otra neurona. Generalmente con las espinas dendríticas.
3. Sinapsis axoaxónicas, cuando el botón terminal axónico contacta con otro axón.

Las sinapsis pueden ser químicas y eléctricas.

Sinapsis química

Una sinapsis química consta de un elemento presináptico y otro postsináptico en estrecha asociación mediante regiones especializadas de sus membranas plasmáticas, separados ambos solamente por una estrecha hendidura extracelular de 20-30 nm, la hendidura sináptica.

El lado presináptico presenta un acúmulo de material electrodensito en forma de placa adosado a la cara interna de la membrana celular, este material aparece delimitando espacios cilíndricos, hexagonales, de citoplasma claro, a manera de túneles que permiten el paso de las vesículas sinápticas hacia la membrana celular (rejilla presináptica). Filamentos de actina se asocian a esta placa densa y se ramifican por todo el botón sináptico. Las vesículas sinápticas de centro claro, o denso, que miden de 40-60 nm. de diámetro, contienen al neurotransmisor. En este lado de la sinapsis podemos encontrar también mitocondrias, REL y vesículas de cubierta. Las vesículas del REL y las de cubierta tienen relación con el recambio de neurotransmisor y de las membranas celulares a partir de la pérdida del equilibrio que se presenta con la liberación del contenido de las vesículas sinápticas en la hendidura sináptica. Durante el proceso de secreción no solo se libera el neurotransmisor en la hendidura sináptica, sino que además la membrana de la vesícula queda incorporada a la membrana celular, esto último produce un exceso de membrana en la superficie celular que es removido por la formación de vesículas de cubierta. Durante este proceso se plantea que también se recupera el neurotransmisor.

La hendidura sináptica es el espacio intercelular que existe entre las estructuras presinápticas y postsinápticas. Es un espacio de 20 a 30 nm (0,2 nm en las sinapsis eléctricas) que presenta material electrodensito en forma de filamentos que parecen unir a la membrana presináptica con la postsináptica y que se corresponden con glucoproteínas transmembrana.

En el lado postsináptico no se encuentran vesículas sinápticas y sí RER, microtúbulos y neurofilamentos. En las sinapsis denominadas asimétricas, se encuentra un engro-

samiento mayor que la rejilla presináptica o engrosamiento presináptico. Pero el éste puede faltar en algunos tipos de sinapsis, denominadas asimétricas por este motivo.

Cuando el potencial de acción llega a la membrana presináptica se inicia la apertura de canales de Ca^{++} , lo que permite que entren éstos iones. La entrada de Ca^{++} hace que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana presináptica y vacíen su neurotransmisor en la hendidura sináptica por medio de exocitosis. El exceso de membrana se recaptura por medio de endocitosis mediada por clatrina. Las vesículas de cubierta formadas se fusionan con el REL, sitio en el que se recicla de manera continua la nueva membrana.

El neurotransmisor se difunde a través de la hendidura sináptica hasta receptores de canales iónicos de compuerta situados sobre la membrana postsináptica. La fijación del neurotransmisor a éstos receptores inicia la apertura de los canales iónicos que permite el paso de ciertos iones, lo que altera la permeabilidad de la membrana postsináptica e invierte su potencial de membrana. Es importante percatarse que los neurotransmisores no producen los sucesos a nivel de la membrana postsináptica; solo la activan.

Cuando el estímulo a nivel de una sinapsis da por resultado la despolarización de la membrana postsináptica hasta un valor umbral que inicia un potencial de acción, se denomina potencial postsináptico excitatorio. El estímulo a nivel de la sinapsis que da por resultado conservación del potencial de la membrana o aumento de la hiperpolarización de ésta se denomina potencial postsináptico inhibitorio.

El espesor y las densidades relativas de las membranas presináptica y postsináptica acopladas y la amplitud de la hendidura sináptica se correlacionan, generalmente, con la naturaleza de la reacción. Una densidad postsináptica gruesa y una hendidura sináptica de 30 nm se denominan, en conjunto, sinapsis asimétrica, que suele ser el sitio de las reacciones excitatorias. La densidad postsináptica delgada con una hendidura sináptica de 20 nm constituye una sinapsis simétrica, que suele ser el sitio de las reacciones inhibitorias.

La excitación nerviosa se propaga a lo largo de la membrana plasmática por el potencial de acción. Este consiste en una despolarización súbita de la membrana acompañada del aumento de la permeabilidad al Na^{+} . El potencial cambia de -70 mV. a más de +50 mV. El potencial de acción tiene un umbral de activación, es una respuesta del tipo todo o nada, no decrece y presenta un periodo refractario durante el cual no puede reaccionar a otro estímulo.

Sinapsis eléctricas

Aunque las sinapsis eléctricas son poco frecuentes en los mamíferos, se encuentran en el tallo cerebral, la retina y la corteza cerebral. Las sinapsis eléctricas suelen estar representadas por uniones comunicantes o de hendidura (unión con nexo) que permiten el paso libre de iones desde una célula hacia otra. Cuando sucede así entre neuronas, el resultado será un flujo de corriente. La transmisión de impulsos es mucho más rápida a través de las sinapsis eléctricas que a través de las químicas.

Fibras nerviosas

Las fibras nerviosas son estructuras largas y delgadas, especializadas en la conducción de los impulsos nerviosos, están constituidas por un axón y una vaina producida por células gliales que se disponen a continuación una de otra a lo largo de todo el trayecto del axón.

En el SNC y en el SNP existen fibras nerviosas amielínicas y mielínicas, dependiendo de si las células gliales que envuelven al axón producen o no la vaina de mielina.

Las fibras nerviosas amielínicas están constituidas por varios axones que se empotran en canales formados por invaginaciones de la membrana celular de las células de oligodendroglia en el SNC y en las células de Schwann en el SNP que forman la vaina de la fibra nerviosa. En secciones histológicas transversales de una fibra nerviosa amielínica se pueden observar hasta 12 axones o más empotrados en la célula de Schwann.

En las fibras nerviosas mielínicas, los axones son rodeados por las células de oligodendroglia en el SNC y por las células de Schwann en el SNP, en ambos casos y la lengüeta citoplasmática de un lado, va formando láminas que al compactarse alrededor del axón forman la estructura periódica ya descrita anteriormente.

Correlación histofisiológica del tejido nervioso

Las neuronas realizan funciones tróficas y metabólicas comunes a otras células del organismo; sin embargo, están altamente especializadas en dos propiedades, la excitabilidad y la conductividad.

Las neuronas y otras células se encuentran polarizadas desde el punto de vista eléctrico con un potencial en reposo de cerca de -70 mV (el interior es menos positivo que el exterior) a través de la membrana plasmática. En la mayor parte de las células el potencial es, por lo general, constante. Sin embargo, en neuronas y células musculares el potencial de la membrana puede experimentar cambios controlados, lo que vuelve a estas células capaces de conducir una señal eléctrica. Este potencial se origina a causa de las diferencias en las concentraciones de iones dentro y fuera de la célula. En las células de mamíferos, la concentración de iones K^+ es mucho más elevada dentro de la célula que fuera de ella, en tanto que la concentración de iones Na^+ y Cl^- es mucho más elevada fuera de las células que en su interior.

Aunque la conservación del potencial en reposo depende, principalmente, de los canales de fuga de K^+ , las bombas de Na^+ y K^+ de la membrana plasmática ayudan al bombear activamente iones Na^+ hacia el exterior de la célula e iones K^+ hacia el interior de ésta. Por cada tres iones Na^+ que se bombean hacia el exterior, entran en la célula dos iones K^+ .

Una neurona recibe e integra múltiples estimulaciones a través de las sinapsis, las recibidas por las dendritas se suman a las recibidas en el soma de modo que el potencial eléctrico de la membrana celular acaba por exceder al umbral y origina un impulso nervioso en la zona del cono axónico.

Los impulsos nerviosos son señales eléctricas generadas por las zonas desencadenantes de espigas (conos axónicos) de una neurona como resultado de

despolarización de la membrana, que se conducen a lo largo del axón hasta su terminación. La transmisión de impulsos desde las terminaciones de una neurona hacia otra neurona, una célula muscular o una glándula se produce a nivel de las sinapsis.

La estimulación de una neurona produce apertura de canales de Na^+ de compuerta de voltaje en una pequeña región de la membrana, lo que produce entrada de Na^+ en la célula por ese sitio. El exceso local de iones Na^+ en el interior de la célula produce inversión del potencial en reposo (es decir, el interior se vuelve positivo en relación con el exterior), y se dice que la membrana está despolarizada. Esto provoca el cierre de los canales de Na^+ durante 1 a 2 ms, lo que se conoce como periodo refractario, en el cual los canales cerrados están inactivos y no pueden abrirse. Durante este periodo se abren los canales de K^+ de compuerta de voltaje, y permiten la salida de estos iones hacia el líquido extracelular con lo que se restaura el potencial de la membrana en reposo; sin embargo, puede ocurrir un periodo breve de hiperpolarización. Una vez restaurado el potencial en reposo, los canales de K^+ de compuerta de voltaje se cierran y termina el periodo refractario.

El ciclo de despolarización e hiperpolarización de la membrana y de retorno al potencial de la membrana en reposo se denomina potencial de acción, reacción del todo o nada que puede ocurrir a ritmos de hasta 1 000 impulsos/segundo. La despolarización de la membrana que ocurre al abrirse los canales de Na^+ de compuerta de voltaje en un punto de un axón se extiende, de manera pasiva, a corta distancia y desencadena la apertura de los canales adyacentes, lo que da por resultado generación de otro potencial de acción. De esta manera la onda de despolarización, o impulso nervioso, se conduce a lo largo del axón. *In vivo* un impulso se conduce solo en una dirección, desde el sitio de la despolarización inicial hasta la terminal del axón. La inactivación de los canales Na^+ cerrados durante los periodos refractarios impide la propagación retrógrada de la onda de despolarización.

El impulso nervioso es conducido a lo largo de las fibras nerviosas, hasta sus terminaciones, allí a través de las sinapsis estimula a otra célula nerviosa o a otra célula de tipo efector.

Las fibras nerviosas son mielínicas y amielínicas. La vaina de mielina se interrumpe en el nodo de Ranvier. En las fibras amielínicas la propagación del impulso es según la teoría del circuito local; mientras que en las mielínicas la conducción es saltatoria, de un nodo de Ranvier al próximo. Por otra parte las neuronas presentan neurofibrillas en el neuroplasma; estas son el resultado del agrupamiento de neurotúbulos y neurofilamentos.

El pericarion es rico en ribosomas y RER (sustancia de Nissl). La abundancia de ribosomas está relacionada con sus funciones biosintéticas.

Además de la conducción de impulsos, otra función importante del axón es el transporte axónico de materiales entre el soma y las terminaciones axónicas. En el transporte anterógrado la dirección ocurre desde el cuerpo celular hacia la terminación axónica; en el transporte retrógrado, la dirección es en el sentido contrario. Los microtúbulos son importantes para el transporte anterógrado rápido. El transporte axónico es de importancia crucial para las relaciones tróficas entre las neuronas y

los músculos o las glándulas. Si se interrumpen estas relaciones, las células blancas experimentarán atrofia. Se emplea el transporte anterógrado en la translocación de organitos y vesículas, lo mismo que de macromoléculas, como actina, miosina y clatrina, y algunas de las enzimas necesarias para la síntesis de neurotransmisores a nivel de las terminaciones axónicas. Las sustancias que viajan al cuerpo celular por el axón en el transporte retrógrado incluyen proteínas que constituyen la base estructural de los neurofilamentos, subunidades de los microtúbulos y enzimas solubles. También se transportan hacia los endolisomas del soma moléculas pequeñas y proteínas destinadas a la degradación. Los virus (p. ej., los del herpes simple y de la rabia) pueden valerse del transporte axónico para entrar en una neurona y diseminarse hacia otras entre el cuerpo celular y la terminación nerviosa.

En las neuronas se sintetizan numerosos mediadores químicos como la acetilcolina, adrenalina, serotonina, etc. y hormonas, tales como la vasopresina y la oxitocina.

La secreción hormonal es característica solo de neuronas del hipotálamo. En el citoplasma neuronal también tiene lugar la síntesis de glúcidos y lípidos.

A diferencia del resto de los tejidos estudiados, en el tejido nervioso el elemento de sostén lo constituyen las denominadas neuroglías, y no los elementos extracelulares fibrosos del tejido conectivo. Las neuroglías también desempeñan funciones metabólicas tróficas y de defensa en el tejido nervioso.

Tejido muscular

El tejido muscular se caracteriza por estar constituido por células muy diferenciadas, capaces de contraerse bajo la influencia del sistema nervioso o de hormonas circulantes (oxitocina). Las propiedades fisiológicas del protoplasma, tales como excitabilidad, conductibilidad y contractilidad, se encuentran muy desarrolladas en las células musculares.

En el citoplasma de estas células tiene lugar, además de las reacciones bioquímicas propias del metabolismo celular, las transformaciones de energía química en energía mecánica, lo que permite en desplazamiento de las moléculas contráctiles (miosina, actina, tropomiosina y troponina), dando como resultado el acortamiento en longitud de la célula en una sola dirección (contractilidad). Es así como las células musculares regulan la posición y el movimiento de las diferentes partes del cuerpo.

Debe destacarse que la forma alargada de la célula muscular es, precisamente, la más adecuada para permitir la disminución de la longitud en una sola dirección; debido a la forma de las células, los primeros anatomistas que realizaron disecciones de músculo las denominaron fibras, término que aún se utiliza para referirse a las células musculares.

Clasificación del tejido muscular

El tejido muscular, es uno de los 4 tejidos básicos del organismo y se clasifica atendiendo a variadas características (Tabla 4.1). Entre estas características se encuentran el aspecto morfológico y la distribución, función e inervación.

Antes de pasar a describir los tipos de fibras musculares, es conveniente considerar la terminología a utilizar en el tejido muscular, ya que difiere en algo de la utilización en los capítulos anteriores. La célula muscular está rodeada por una membrana excitable, conocida con el nombre de sarcolema. Al citoplasma se le denomina sarcoplasma, y a las mitocondrias sarcosomas. Los filamentos contráctiles que se disponen a lo largo del eje longitudinal de la célula constituyen los miofilamentos; cuando estos se agrupan y se hacen visibles al microscopio óptico, se llaman miofibrillas. Por último el retículo endoplasmático liso está dispuesto alrededor de las miofibrillas, y se conoce con el nombre de retículo sarcoplásmico (Fig. 4.65).

Músculo liso

La célula muscular lisa es alargada y fusiforme, y su tamaño varía según su localización, desde 20 μm en la pared de los vasos sanguíneos hasta 0,5 mm de longitud en el útero grávido. El diámetro de la célula en su zona más ancha es de 8 nm aproximadamente.

Las fibras musculares lisas se encuentran principalmente en la pared de los vasos sanguíneos y las vísceras huecas, donde desempeñan una función importante en el mantenimiento del tono muscular, actuando en la regulación de procesos fisiológicos, como la digestión, la respiración y el flujo sanguíneo.

Generalmente las fibras musculares lisas de los órganos integran capas circulares, las cuales se subdividen en haces rodeados por tejido conectivo. Los vasos sanguíneos y nervios autónomos se disponen entre fibras individuales.

Tabla 4.1. Variedades de músculo de acuerdo a los tres criterios de clasificación

Variedad de músculo	Estrías transversales	Localización	Control de la contracción
Liso	No presenta	En las vísceras	Involuntario
Estriado esquelético	Presenta estrías	Asociado al esqueleto	Voluntario
Estriado cardíaco	Presenta estrías	En el corazón	Involuntario

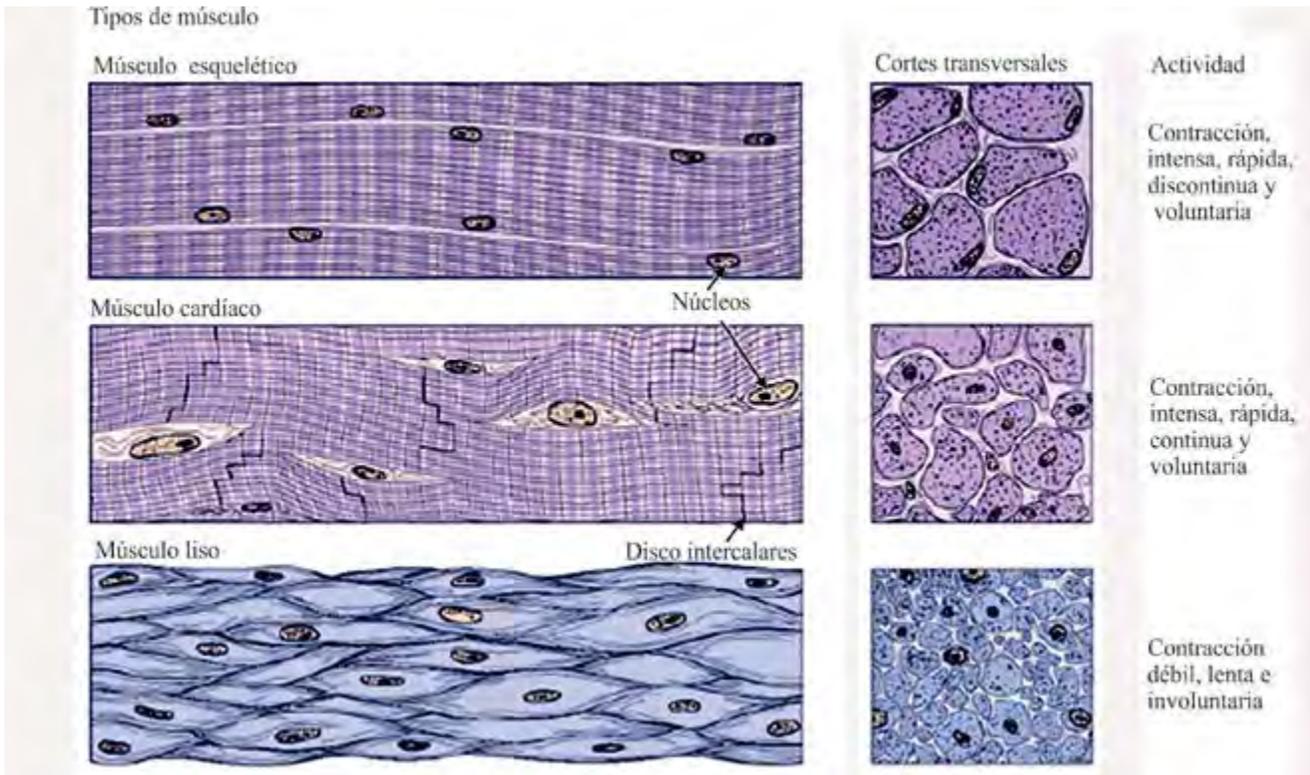


Fig. 4.65. Esquema que muestra todas las variedades de tejido muscular. Esquelético, cardíaco y liso.

En los cortes histológicos teñidos con H/E, el citoplasma es rosado y el núcleo oval se encuentra en la parte más ancha de la fibra o ligeramente excéntrico.

Estructura al M/E. Los organitos citoplasmáticos, sarcosoma, aparato de Golgi, retículo sarcoplásmico y ribosomas libres, se disponen en los polos de los núcleos. El resto del sarcoplasma presenta fundamentalmente, miofilamentos gruesos (miosina) y delgados (actina).

Los filamentos de actina son numerosos y tienen aproximadamente 7 nm de diámetro, mientras que los de miosina tienen 17 nm de diámetro.

A lo largo de la membrana plasmática, en su superficie interna, se observan manchas oscuras, que se consideran están constituidas por filamentos de α actina. Estos corpúsculos son los equivalentes de la línea Z del

músculo estriado, pero dispuesto de forma irregular. La distribución tanto de actina como de miosina no guardan una organización semejante a la del músculo estriado, los mismos se disponen en diferentes direcciones y falta uno de los elementos, la troponina.

El retículo sarcoplásmico se localiza cercano al núcleo, en este tipo de fibra el retículo sarcoplásmico no está tan desarrollado como en el músculo esquelético. A menudo las cisternas del retículo están relacionadas con estructuras semejantes a las vesículas pinocíticas de los capilares, a las cuales se les denomina caveolas. Se cree que la función de las caveolas sea disminuir la resistencia eléctrica de la superficie celular, facilitando las respuestas de las fibras a los impulsos nerviosos (Fig. 4.66).

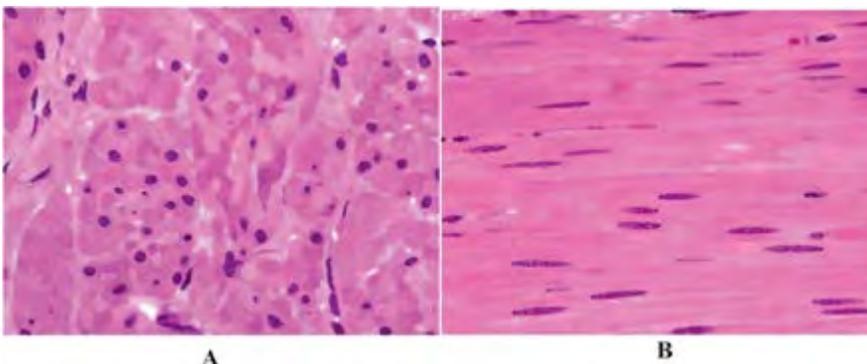


Fig. 4.66. Tejido muscular liso. A Corte transversal. B. Corte longitudinal. Coloración Hematoxilina eosina. 500X

Músculo estriado

Las células musculares estriadas miden de 1 a 40 μm de largo y de 10 a 40 μm de ancho, llegando algunas de ellas a alcanzar hasta 10 cm. de longitud; por ejemplo, el músculo sartorio. Estas células son multinucleadas y pueden encontrarse en ella hasta 35 núcleos en un milímetro de longitud. Los núcleos ovalados generalmente están situados cerca de la superficie celular, hacia la periferia de la fibra.

Las fibras musculares estriadas pueden disociarse en estructuras largas y cilíndricas denominadas miofibrillas, dispuestas en paralelo en el sarcoplasma. Las miofibrillas están constituidas a su vez por miofilamentos, proteínas contráctiles de la fibra muscular (Fig. 4.67).

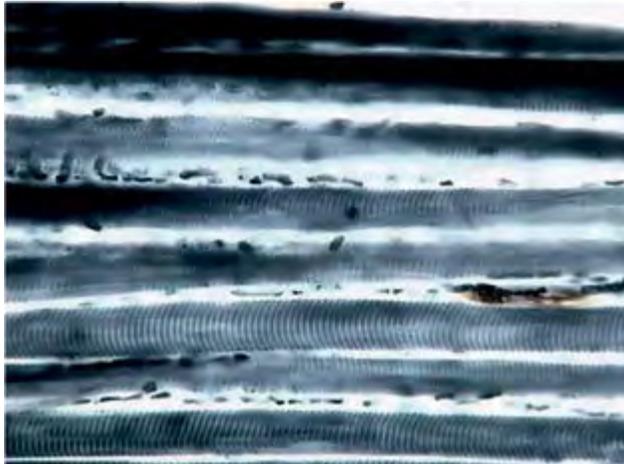


Fig. 4.67. Estriaciones transversales en el músculo esquelético Hematoxilina férrica.

La disposición regular de estas proteínas en cada miofibrilla da lugar a las estriaciones transversales regulares que recorren la longitud total de las fibras musculares y que se distingue al M/O con una preparación de H/E, estas se observan más nítidamente con hematoxilina férrica o utilizando el microscopio de polarización.

Bajo la luz polarizada, las fibras muestran bandas oscuras birrefringentes anisotrópicas, motivo por el cual se les denominó bandas A, mientras que las bandas claras son isotrópicas y se designan con la letra I.

En el centro de cada banda I aparece una línea transversal oscura, la línea Z que se repite con cierta periodicidad, aproximadamente cada 24 μm .

La porción de una fibrilla comprendida entre dos líneas Z adyacentes, se denomina sarcómera y constituye la unidad lineal de la contracción. Cada sarcómera está formada por dos líneas Z, dos medias bandas I, una banda A completa y una H. Las estriaciones de las miofibrillas, como señalamos anteriormente, son debidas a la repetición de estas unidades lineales.

Los espacios que quedan entre los extremos libres de los filamentos delgados en la fibra relajada, corresponden a la banda H, los cuales ocupan la zona media de la sarcómera y donde solo hay filamentos gruesos (miosina), este hecho explica el aspecto más claro de la banda H (Fig. 4.68 y 4.69).

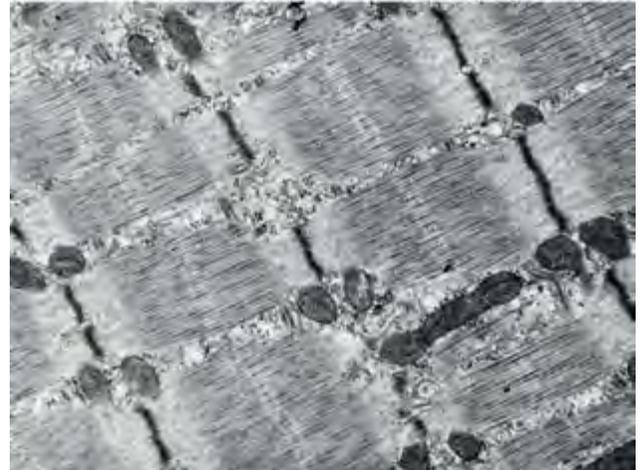


Fig. 4.68. Músculo estriado. Sarcómeras. Microscopía electrónica de transmisión

Los límites de la banda A están determinados por la longitud de la molécula de miosina. Los filamentos gruesos no alcanzan la línea Z, por lo cual hay una región a cada lado de las líneas Z que solo tienen filamentos delgados. Esto explica que la banda I (clara) tenga menor densidad que los extremos de la banda A, donde se interdigitan los filamentos delgados y gruesos. Debido a esto hay mayor densidad, y se explica la presencia de las bandas oscuras.

En el sarcoplasma, entre las miofibrillas, se disponen numerosas mitocondrias, partículas de glucógeno y cisterna del retículo sarcoplásmico. Estas últimas adosadas a las miofibrillas.

Al microscopio electrónico se puede distinguir que los filamentos delgados caracterizan a la banda I y los filamentos gruesos a la banda A. Un extremo de cada filamento delgado queda unido a la línea Z, de donde se extiende linealmente y acaba en terminaciones libres antes de alcanzar la parte media.

La línea Z corresponde a una zona en que los filamentos finos de las sarcómeras vecinas se anastomosan entre sí.

Tipos de fibras

Los músculos esqueléticos se destacan por la heterogeneidad de sus fibras: rojas, de contracción lenta; blancas, de contracción rápida, e intermedias. Las propiedades morfológicas, histoquímicas y funcionales caracterizan y distinguen a cada una de estas fibras.

Fibras rojas

Poseen un alto contenido de mioglobina, proteína pigmentada de color rojo pardo (responsable del color rojo de los músculos). Esta proteína puede transportar, almacenar y liberar oxígeno.

Las fibras rojas de contracción lenta son las que predominan en los músculos posturales y las que permanecen por más tiempo tónicamente activas; a la vez son más resistentes a la fatiga.

Fibras blancas

Poseen mayor diámetro en los cortes transversales y presentan pocas mitocondrias; esto indica la dependencia al metabolismo anaeróbico para la obtención de energía. Estas fibras son ricas en glucógeno y enzimas glucolíticas, y presentan poca cantidad de mioglobina, de ahí que reciban el nombre de fibras blancas. Tienen además una pobre vascularización.

Las fibras blancas predominan en los músculos responsables de las contracciones intensas pero esporádicas; bíceps y tríceps son ejemplo de estos músculos.

Fibras intermedias

Sus características morfológicas y funcionales son de tipo intermedio entre las aerobias y las anaerobias.

Composición de los filamentos

Los miofilamentos, como se planteó antes, son de dos tipos: finos y gruesos, y están constituidos por proteínas contráctiles. Están constituidos por actina, tropomiosina y tropina. La actina existe en forma globular, de ahí su nombre de actina G. Las moléculas de actina G,

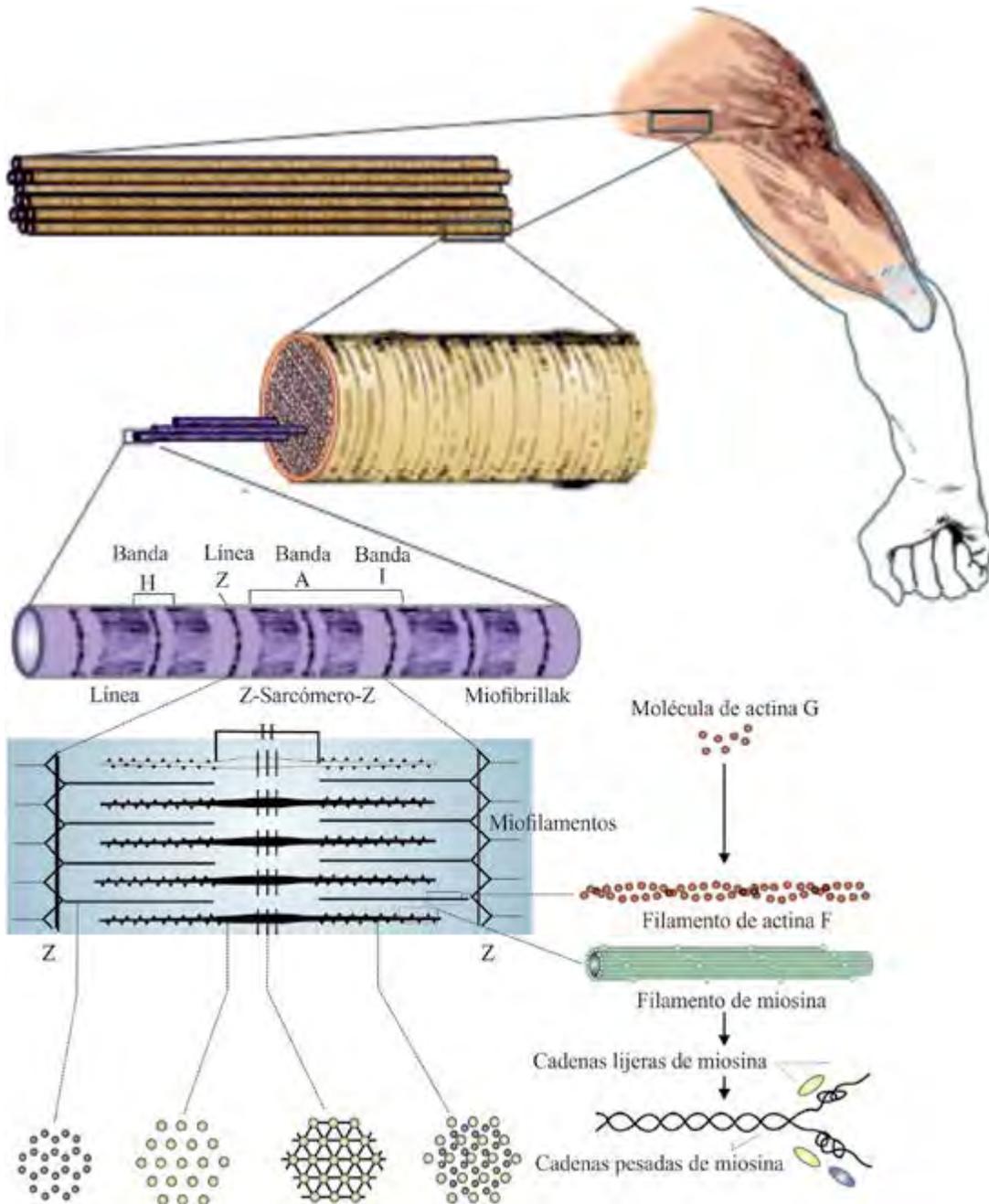


Fig. 4.69. Estructura del músculo esquelético: del órgano a la estructura molecular.

están alineadas en dos filas enrolladas en espiral, para constituir el filamento principal del filamento delgado, actina F. Relacionados con la actina F se encuentran otros dos miofilamentos proteicos: la tropomiosina, molécula fibrosa que se dispone entre las dos hileras de la espiral de actina y la troponina, agregado proteico que se encuentra a intervalos regulares a lo largo de la hélice. El mecanismo por el cual estas proteínas intervienen en la contracción lo explicaremos en el sistema osteomioarticular (Fig. 4.70).

Los miofilamentos gruesos tienen una longitud de 1,5 micrómetros y se ubican en la parte central de la sarcómera. Están constituidos por miosina II, una proteína de 510 kDa que está compuesta por dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras o livianas. Cada cadena pesada de 222 kDa, posee una porción recta y rígida en forma de varilla, en la que las dos cadenas pesadas (cada una es una hélice alfa) se enroscan para formar una espiral arrollada que le confiere a la cola su rigidez y termina en dos cabezas globulares que se proyecta en ángulo casi recto. El punto de unión entre estas dos porciones (porción recta y porción globular) es flexible, lo que permite que se muevan una con respecto a la otra. Cada cabeza globular de miosina pesada posee dos sitios de fijación específicos: uno para el ATP y el otro para la actina. También poseen actividad ATPasa y motora. Las cabezas globulares establecen puentes cruzados con la actina. Las cuatro cadenas ligeras o livianas son de dos tipos: cadena ligera esencial de 18 kDa y cadena ligera reguladora de 22 kDa. Hay una molécula de cada tipo en asociación

con cada cabeza globular de miosina. Las moléculas ligeras tienen función estabilizadora.

En la figura 4.70 las moléculas de miosina pesada aparecen coloreadas de verde y las moléculas ligeras aparecen coloreadas en amarillo y gris, ambas unidas a las cabezas globulares.

Túbulos T y retículo sarcoplásmico

El sarcolema emite con periodicidad invaginaciones tubulares que penetran profundamente en el sarcoplasma. Estos túbulos envuelven las miofibrillas y forman el sistema tubular T (Fig.4.71).

En el músculo esquelético de los mamíferos estos túbulos se localizan en el límite entre las bandas A e I.

El retículo sarcoplásmico liso (RSL) se dispone alrededor de las miofibrillas. En la fotomicrografía electrónica de esta figura, podemos apreciar que está constituido por dos cisternas terminales aplanadas, las cuales se comunican por cada lado con una serie de tubos (sarcotúbulos); estos se anastomosan generalmente en la porción central.

Las cisternas del retículo sarcoplásmico se encuentran estrechamente relacionadas con los túbulos T, formando una estructura típica denominada triada.

Las triadas aparecen constituidas por dos cisternas terminales y un túbulo T central.

La proximidad del túbulo T con respecto a las cisternas permite que el túbulo T, responsable de la transmisión de la onda de despolarización de la membrana, libere los iones de Ca^{++} que se almacenan en las cisternas hacia el sarcoplasma, para dar inicio a la contracción.

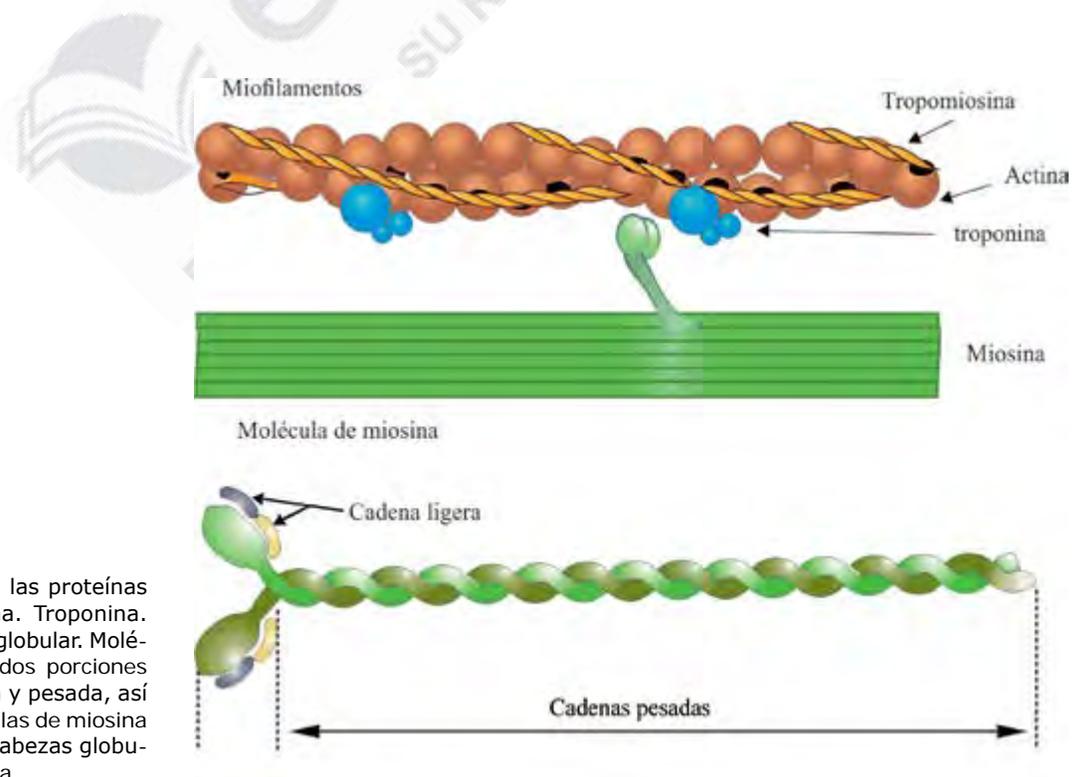


Fig. 4.70. Esquema de las proteínas del filamento de actina. Troponina. Tropomiosina, y actina globular. Molécula de miosina con las dos porciones de meromiosina: ligera y pesada, así como las cuatro moléculas de miosina ligera asociadas a las cabezas globulares de la meromiosina.

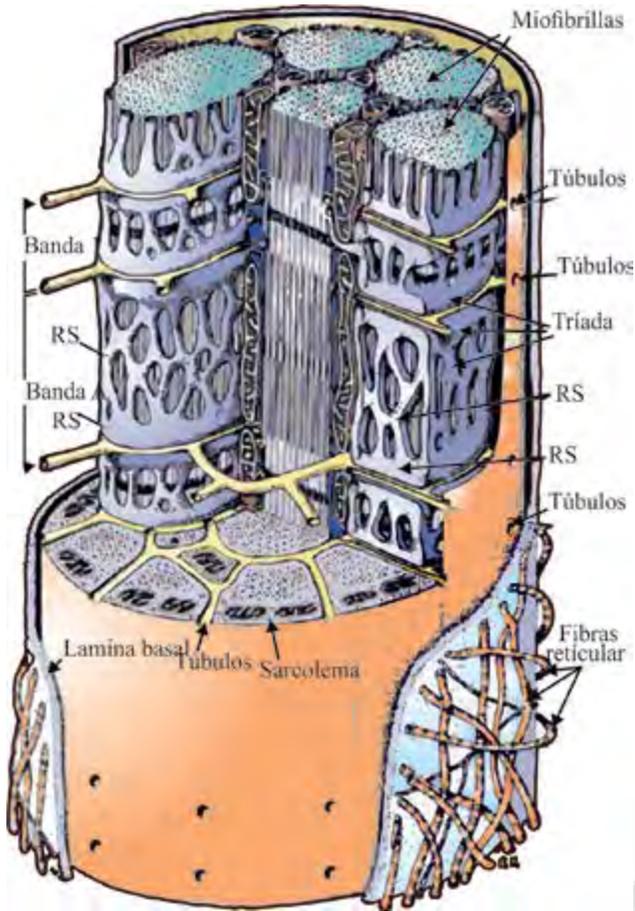


Fig. 4.71. Esquema de la fibra muscular estriada esquelética, donde se observan las miofibrillas envueltas por el retículo sarcoplasmático. Los túbulos T (invaginaciones del sarcolema) y la triada que forman con las cisternas distendidas del retículo. Las sarcómeras y sus bandas y líneas.

El músculo como un órgano

El tejido muscular contiene tejido conectivo en cantidades diferentes. La fibra colágena del tejido conectivo es mucho más dura que las fibras musculares, por tanto la dureza de la carne (músculo) de consumo depende del tejido conectivo que contenga.

El músculo estriado, en su conjunto, está rodeado por tejido conectivo que recibe el nombre de epimisio. También en él encontramos el tejido conectivo separando el músculo en haces, perimisio, y por último se presenta tejido conectivo muy fino extendido desde el perimisio y que rodea a cada fibra, constituyendo el endomisio.

Inserción

Los elementos conjuntivos del músculo se continúan con las estructuras del tejido conectivo, en las cuales está insertado el músculo.

El sarcolema que cubre el extremo redondeado de cada fibra muscular que se halla cerca de un tendón, un periostio u otra estructura conjuntiva a la cual el músculo se halla fijado, se une firmemente con ella; por tanto, los extremos de las fibras musculares y de los elementos conjuntivos de un músculo están firmemente unidos a las estructuras conjuntivas, sobre las cuales ejerce tracción (Fig. 4.72).

Riego sanguíneo

Las arterias atraviesan el epimisio y penetran en el músculo, ramificándose en pequeños vasos que terminan en los capilares del endomisio entre las fibras musculares individuales, formando un plexo notablemente abundante.

Los linfáticos son numerosos, pero no se encuentran en asociación íntima con las fibras musculares; están localizados en el epimisio y perimisio.

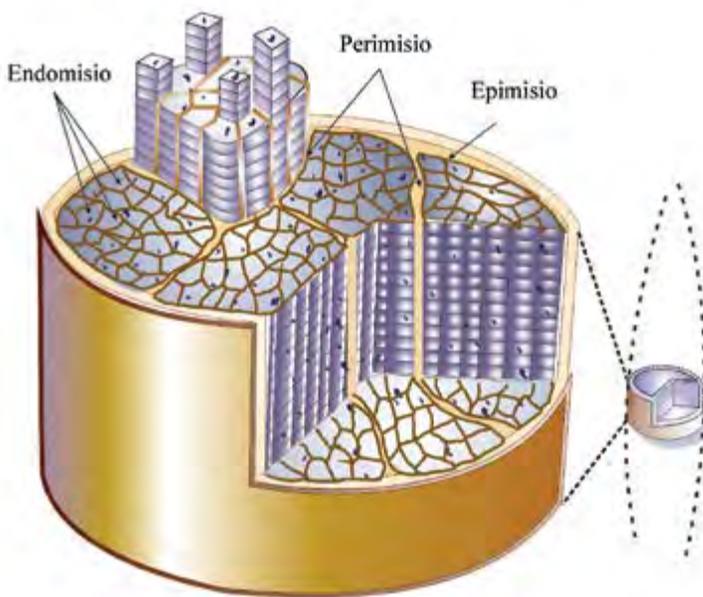


Fig. 4.72. El músculo como órgano. El tejido conectivo se muestra en tres niveles: el endomisio alrededor de cada fibra muscular; el perimisio rodeando los fascículos musculares; y el epimisio rodeando el músculo en su conjunto.

Desarrollo y regeneración de las fibras musculares estriadas

Las células musculares estriadas en el embrión se originan a partir de los mioblastos, los cuales sufren mitosis repetidas y se fusionan para constituir miotúbulos. La adición de mioblastos a los miotúbulos continúa originando túbulos estrechos con gran número de núcleos. Los núcleos de los miotúbulos no se dividen durante el desarrollo embrionario.

Algunos investigadores han observado figuras de mitosis en las fibras musculares de las ratas en crecimiento. Se trata de células mionucleadas pequeñas, localizadas entre la membrana basal y la membrana plasmática de las células musculares; a estas se les denominó células satélite de los músculos. Esta evidencia permitió concluir que las células satélites se dividen, y que el número de núcleos aumenta como resultado de esta división. Se piensa que las células satélites actúan como mioblastos.

Cuando el músculo sufre una lesión aparecen mioblastos que se dividen y que se derivan de las células satélites antes mencionadas.

Crecimiento posnatal

Durante la vida postnatal, los músculos aumentan de longitud y ancho, y el número de fibras musculares no aumenta.

El espesor del músculo aumenta hasta cierto punto, debido al ejercicio.

El crecimiento en longitud y ancho del músculo se considera que sea producto de la síntesis de miofilamentos nuevos en el sarcoplasma, y de que estos se añaden a las miofibrillas existentes.

Las grandes pérdidas de tejido muscular son reparadas por proliferación del tejido conectivo.

La inactividad o la pérdida de inervación motora conducen a una rápida atrofia.

Músculo cardíaco

El tejido muscular cardíaco es estriado e involuntario; en este las células son alargadas y de núcleo central con uno o dos nucleolos y miden unos 100 μm de largo por unos 15 μm de diámetro. Presentan estriaciones transversales similares a las de las células musculares estriadas, pero dichas estriaciones no suelen ser tan netas como en la célula estriada voluntaria, poseen también más sarcoplasma que el miocito estriado esquelético. Las células forman columnas y sus ramificaciones se anastomosan de modo irregular.

Las miofibrillas están separadas por mitocondrias dispuestas en hileras entre ellas, siendo muy alto el número de las mismas dado las necesidades energéticas del miocito cardíaco; por la misma razón es más abundante la cantidad de glucógeno. También en los lugares de unión de dos células adyacentes se presenta una línea oscura transversal llamada disco intercalar, que cruza la fibra y forma líneas generalmente en forma de peldaños,

denominándose por ello discos escaleriformes. Con la utilización del M/E ha quedado aclarado que estos discos son las especializaciones de unión de las membranas celulares de las células cardíacas denominadas uniones intercomunicantes.

Los túbulos T del músculo cardíaco son semejantes a los del músculo esquelético y difieren de ellos en que tienen mayor diámetro, y están a nivel de la línea Z y no a nivel de las uniones A-I.

Entre los intersticios de las células cardíacas está presente el endomisio del músculo cardíaco, constituido por tejido conectivo laxo muy rico en capilares sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas.

En el músculo cardíaco, al envejecer el individuo, se aprecian depósitos de pigmentos de liposcina en el sarcoplasma; cuando hay una gran cantidad de este pigmento toma coloración pardusco el miocardio, lo cual se conoce como atrofia parda del corazón.

En el corazón existen otras células musculares que reciben el nombre de fibras de Purkinje, las que pertenecen al sistema de conducción del impulso cardíaco. Sus características se estudiarán en el capítulo dedicado a este órgano.

Unión neuromuscular

Cada célula muscular recibe la terminación de una fibra nerviosa, y ese lugar constituye una estructura compleja que es una sinapsis neuromuscular. La unión neuromuscular o placa motora (así denominada esta sinapsis) puede observarse al M/O con técnicas de impregnación argéntica. Esta técnica permite apreciar cómo la fibra nerviosa, cuando termina en la superficie de la célula muscular, se disocia en varias raicillas delgadas terminales que forman un cúmulo en una zona localizada de la fibra (Fig. 4.73).

Al M/E se observa que el axón, antes de ramificarse en ramas terminales, pierde su vaina de mielina y las porciones terminales cubiertas solamente por la célula de Schwann se aproximan a la superficie de la fibra muscular. En la porción distal del axón, éste se dilata formando una terminación (botón sináptico) muy próximo al sarcolema. Cada porción dilatada contiene vesículas y microvesículas con los neurotransmisores, abundantes mitocondrias y está desprovista de la célula de Schwann.

Las porciones terminales de la fibra nerviosa penetran en depresiones (canalículos) de sarcolema de la fibra muscular. El sarcolema presenta muchos pliegues de unión, que se extienden hasta la terminación nerviosa; éstas aumentan la superficie de contacto.

Las membranas plasmáticas de las fibras nerviosa y muscular no entran en contacto directo, sino están separadas por un espacio denominado hendidura sináptica (20 nm de ancho). A la membrana plasmática de la fibra nerviosa se le denomina membrana presináptica y a la de la fibra muscular, postsináptica.

La hendidura sináptica está llena de un material amorfo, similar al de la cubierta del sarcolema. Las depresiones del sarcolema están llenas de este mismo material.

Como se dijo anteriormente, la unión neuromuscular es una sinapsis entre una célula nerviosa y otra muscular, por lo cual el impulso nervioso que llega al botón presináptico, origina la liberación de las vesículas de acetilcolina en la hendidura postsináptica. Una vez liberado el neurotransmisor, este se dirige hacia los receptores específicos existentes en el sarcolema, uniéndose a los mismos, con lo cual provoca, un aumento de la permeabilidad al sodio y con ello la despolarización de la membrana muscular.

Esta onda de despolarización, se difunde a través de los túbulos T, hacia el interior de la fibra muscular, estimulando la liberación de calcio por las cisternas del retículo sarcoplásmico, desencadenando de esta manera los mecanismos de la contracción en la sarcómera.

Bibliografía

- Gartner, L. P. y J. L. Hiatt (2002): Texto Atlas de Histología. 2da. Ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana, México D. F.
- Geneser, F. (2002): Histología. 3ra. Ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires.
- Guyton, A. C. y J. E. Hall (1996): Tratado de Fisiología Médica. Editorial W. Saunders Co. N. York.
- Junqueira, L. C. y J. Carneiro (2000): Histología Básica. Texto y atlas 5ta. Ed. Editorial Masson.
- Ross, Michael PhD and Wojciech Pawlina MD (2007): Histología. Texto y Atlas. 5ª. Ed. Editorial Médica Panamericana.

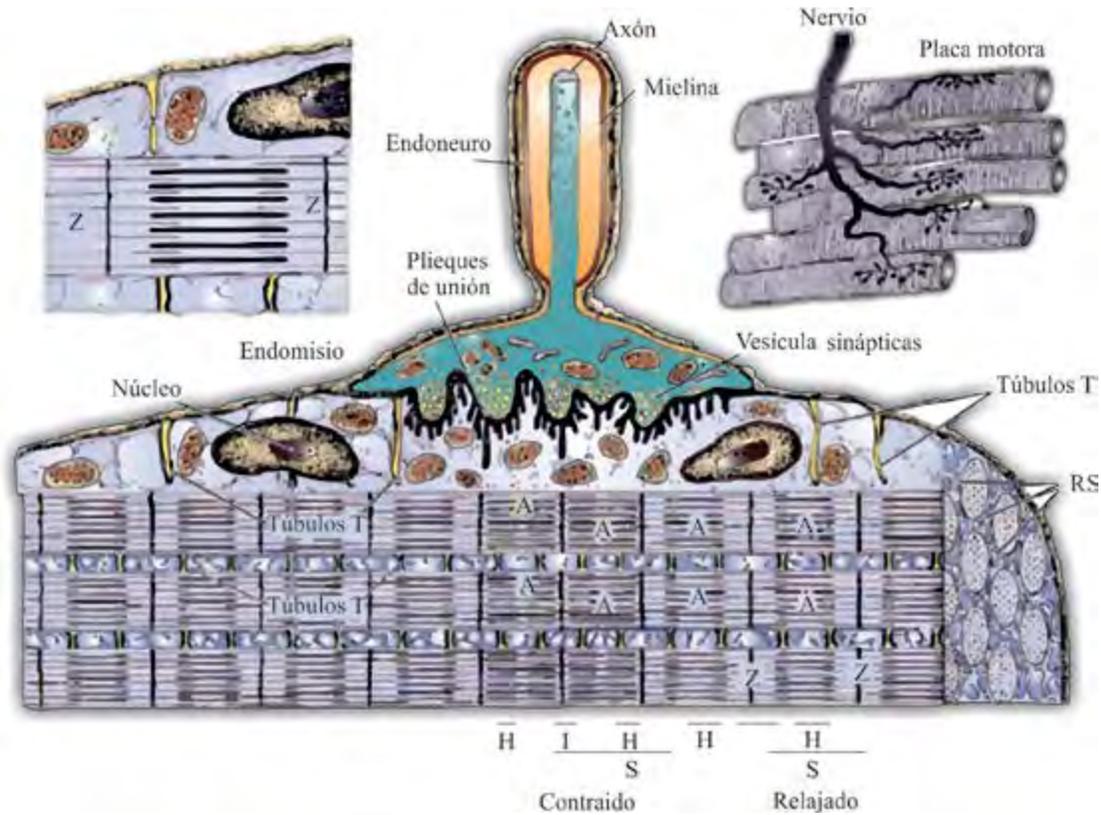


Fig. 4.73. Placa Motora. Sinapsis neuro-muscular.

Desarrollo prenatal y su extensión posnatal

Bertha Valladares Suárez, Tammy Fernández Romero, Gipsis Suárez Román, Rafael Jiménez García, Manuela Gilda Bernardo Fuentes

El desarrollo humano comienza con la formación del cigoto después de la fecundación. Esta célula posee toda la información necesaria para formar un organismo pluricelular. A medida que el embrión se desarrolla, sus células presentan genomas idénticos, pero sin embargo siguen diferentes rutas en su desarrollo, es decir, cada una experimenta una secuencia de cambios que se auto-perpetúan y que las distinguen a ella y a su descendencia del resto de las células.

Para estudiar el desarrollo humano se han utilizado algunos animales inferiores modelos como el gusano *Caenorhabditis Elegans* (*C. Elegans*), el erizo de mar, la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, y otras especies como las aves y el ratón. A continuación se comentarán los aspectos intracelulares y extracelulares más importantes para el desarrollo de un organismo.

Genes

En el humano existe una gran homología en el control genético del desarrollo con la *Drosophila melanogaster* y otras especies ya mencionadas. Como consecuencia de lo anterior, se han incorporado los mismos nombres asignados a los genes de las especies donde fueron descritos por primera vez, a los genes humanos relacionados con el desarrollo. En *Drosophila* se han identificado tres tipos de genes que controlan el desarrollo y cuyas mutaciones provocan alteraciones de este.

Genes reguladores

En el desarrollo de *Drosophila*, así como en el humano, los genes son regulados, a su vez, por los denominados genes rectores.

La célula humana contiene alrededor de 100 000 genes, la mayor parte inactivos. Los genes son reguladores y parece ser que no son regulados de forma

individual, sino de forma grupal, regida por factores de transcripción maestros, que activan y reprimen varios grupos de genes a la vez. Algunos se expresan en cuanto comienza el desarrollo embrionario, durante los procesos de diferenciación y del plan corporal.

Los genes rectores se activan y desreprimen de forma secuencial dando lugar a una cascada de complejas interacciones que explicada de forma sintética sería: un factor de transcripción maestro, luego de reconocer a los promotores de varios genes rectores subordinados, se une a ellos activando a algunos y reprimiendo a otros; los activados mediante sus correspondientes factores de transcripción, a su vez activan y desreprimen a otros genes rectores; y así hasta alcanzar una determinada altura en el desarrollo embrionario. Algunos factores de transcripción maestros estimulan la transcripción de sus propios genes, estableciendo una fuente de retroalimentación que promueve la síntesis continua de los mismos. Los mecanismos de la expresión genética explicados hasta el momento incluyen los ya explicados con los Factores de transcripción y además mecanismos menos específicos como es el de la metilación del ADN y su condensación. En *Drosophila* los genes reguladores comienzan a actuar inmediatamente que se forma el cigoto.

Genes de efecto materno

Son genes cuyos productos actúan en etapas tempranas del desarrollo del cigoto. Definen la polaridad del embrión, es decir, sus ejes anteroposterior (de la cabeza a la cola) y dorsoventral (del dorso al vientre). Sus mutaciones producen embriones que carecen de la parte anterior o posterior y que poseen duplicaciones de las regiones presentes.

Por estudios experimentales se considera que estos genes especifican morfógenos cuya distribución en el citoplasma del huevo define el sistema de coordenadas espaciales del futuro embrión: los ejes céfalo-caudal, ventrolaterales y dorsoventral. En animales inferiores,

por la característica del cigoto en cuanto al almacenamiento de sustancias nutritivas o deutoplasma (vitelo) en poca cantidad, se producen y almacenan gran cantidad de ribosomas así como ARNm y ARNt, productos de los genes maternos. Por esta razón, el desarrollo en estas especies está ante todo bajo el control del genoma materno. Sin embargo, en los mamíferos no existe este almacenamiento previo en el cigoto porque poseen la placenta que suministra los nutrientes necesarios.

En los humanos parece existir un control por los genes maternos hasta la segunda división de clivaje o segmentación. Luego el cigoto deberá recurrir a los productos de los genes embrionarios muy pronto, aunque la transición no parece ser aguda. Un importante gen del desarrollo incipiente es el OCT-3 que codifica un factor de transcripción específico que se fija a la secuencia ATTTGCAT en el ADN. En el ratón, la proteína Oct-3 derivada de la madre se encuentra en los ovocitos en desarrollo y es activa en el cigoto. Esta proteína se requiere para permitir que el desarrollo prosiga hasta la etapa de dos células, cuando comienza la transcripción de los genes embrionarios. El OCT-3 se expresa en todas las blastómeros hasta la etapa de mórula.

Genes homeóticos

Especifican la identidad de cada segmento, es decir, lo que se forma de cada segmento (de todos los segmentos no se forma lo mismo). Sus mutaciones provocan la transformación de una parte del cuerpo en otra. Por ejemplo, en *Drosophila* los mutantes *antp* (*antennapedia* antena-pie) tienen patas en lugar de antenas.

Los genes homeóticos presentan una secuencia de 180 pares de bases, muy conservada, que se denomina caja homeo y que codifica un dominio de 60 aminoácidos, denominado dominio homeo. Este dominio contiene un motivo hélice-vuelta-hélice de unión al ADN. La caja homeo no es exclusiva de los genes homeóticos pues se encuentra también en algunos genes de segmentación y en genes que codifican factores transcripcionales involucrados en procesos de diferenciación celular en diferentes organismos.

La caracterización molecular de los genes homeóticos ha permitido identificar su presencia en otros animales, incluido el humano, lo cual significa que han sido preservados a lo largo de la evolución. En vertebrados, los genes homeóticos se subdividen en dos subfamilias:

1. Los que forman complejos. Llamados genes HOX o clase 1.
2. Los que no forman complejos, o genes homeóticos divergentes.

En mamíferos se han identificado 39 genes HOX, organizados en 4 grupos, denominados HOX A, B, C y D. La alineación vertical de estos 4 grupos permite definir los genes parálogos, que ocupan la misma posición en cada complejo, han evolucionado del mismo gen primordial, tienen una secuencia similar y a menudo presentan un patrón de expresión semejante durante el desarrollo; es decir, durante el desarrollo del embrión se expresan en las mismas regiones y en los mismos momentos.

La conservación del orden físico de los genes homeóticos en los cromosomas durante cientos de millones de años hizo suponer a los científicos que puede estar relacionada con su función. Sin embargo, estudios recientes han mostrado evidencias de que este orden varía entre diferentes especies de *Drosophila* y en algunas especies de gusanos (nematodos) y de invertebrados marinos, y de que su dispersión no afecta su función. Por lo tanto, la alineación de estos genes en el genoma parece ser fruto de la historia evolutiva más que de una necesidad funcional.

En la subfamilia de genes homeóticos divergentes los genes no se encuentran agrupados en ningún complejo, más bien están dispersos en el genoma. Los genes dispersos generalmente poseen caja homeo algo divergente con respecto a la de los genes que se alinean en complejos. Algunos ejemplos de estos genes dispersos encontrados en mamíferos incluyen a *Engrailed* (EN), *Distal-less* (DIX), POU, LIM, *Paired* (PAX) y muchos otros que sumados son más que los que se encuentran en los complejos ya descritos.

La regulación de la expresión de todos estos genes ocurre a través de una cascada: los genes de efecto materno controlan la expresión de otros del mismo grupo y de los genes de segmentación; la acción conjunta de todos ellos modula la expresión de los genes homeóticos que controlan entonces la expresión de genes estructurales.

Moléculas señales que guían el desarrollo

La diferenciación celular es un proceso complejo, regulado a múltiples niveles por las interacciones entre programas celulares intrínsecos, las interacciones célula-célula vecina y un gran número de moléculas señalizadoras solubles extracelulares, entre las que se encuentran hormonas, factores de crecimiento, citocinas, factores tróficos y también los morfógenos.

En el proceso de diferenciación celular intervienen señales internas y externas:

- Señales internas: sustancias que se encuentran a diferentes concentraciones en diferentes partes del cigoto. Por consiguiente, desde las primeras fases de la segmentación las diferentes células heredan distintos determinantes citoplasmáticos que, al parecer, gobiernan su desarrollo posterior.
- Señales externas: mediante interacciones intercelulares directas y gradientes de sustancias difusibles, denominadas morfógenos, liberados por otras células.

Cada tejido de un organismo superior no se forma como respuesta a una señal específica de tejido sino que cada tejido es consecuencia de los efectos de una combinación particular de señales relativamente inespecíficas durante el desarrollo. Esto simplifica en gran medida la regulación del proceso.

Moléculas de activación

Se encuentran entre las moléculas que actúan como señales extracelulares que guían el desarrollo. Muchas de ellas son de la familia de los factores de crecimiento. Son producidas por células y actúan como señales, ejerciendo sus efectos en otras células vecinas o distantes. En sus células diana, se unen a receptores transmembranales, activando así vías de transducción de señales que transmiten la información al núcleo. Como consecuencia se modifica la expresión de los genes cuyos productos están relacionados con el desarrollo.

Factores de crecimiento

Forman numerosas familias; algunos actúan sobre diferentes tipos de genes y otros son bastante específicos. Poseen efectos sobre la locomoción, contractilidad, la diferenciación y por supuesto sobre el crecimiento. Se comentarán algunas de estas familias:

- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF): se conocen del FGF-1 al FGF-9 que cumplen numerosas funciones en la embriogénesis:
 - Angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos.
 - Formación del músculo esquelético.
 - Maduración pulmonar.
 - Transformación del mesodermo en angioblastos.
 - Hematopoyesis, en la formación de líneas específicas de células sanguíneas en el desarrollo del estroma de la médula ósea.
 - Estimulación de la proliferación de las células mesenquimatosas.
 - Inducción de la elongación de las yemas de las extremidades.
 - Proliferación y supervivencia de ciertas neuronas.
- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): es una familia formada por varios miembros, cada uno con funciones diferentes. Todos favorecen la formación de los vasos sanguíneos durante las primeras etapas del desarrollo (vasculogénesis). Algunos pueden intervenir en procesos patológicos como el cáncer.
- Factor de crecimiento neural (NGF): estimula el crecimiento de las neuronas sensoriales y simpáticas.
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF / TGF- α): el EGF tiene actividad sobre la mitosis de diversas células epiteliales y fibroblastos in Vitro, así como sobre la multiplicación de las células hepáticas in vivo. El TGF- α posee muchas zonas homólogas con el EGF y produce efectos biológicos semejantes.
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF): produce la migración y proliferación de fibroblastos de las células musculares lisas y posee propiedades proinflamatorias.
- Factor de crecimiento transformante β (TGF- β): esta familia consta de un gran número de moléculas producidas por alrededor de 30 genes, que desempeñan diferentes funciones durante la embriogénesis y la vida postnatal. El TGF- β 1 es el más difundido en los mamíferos; se forma en las células endoteliales, los linfocitos, las plaquetas y los macrófagos. Pueden ac-

tuar sobre los genes HOX de la región anterior, como inhibidores o como estimuladores. Sus receptores son de membrana del tipo serín-treonín quinasa.

- Factor neutrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF): determina la supervivencia de las neuronas del Mesencéfalo. La destrucción de estas células caracteriza la enfermedad del mal de Parkinson. Este factor puede prevenir la muerte de estas neuronas en el cerebro adulto.

Proteínas Hedgehog y Wingless

Son producidas por genes de segmentación y desempeñan papeles cruciales en diversos centros de organización del embrión. Hasta el momento se han descrito en los mamíferos 3 proteínas *hedgehog*:

1. *Sonic hedgehog* (producto de SHH).
2. *India hedgehog* (producto de IHH).
3. *Desert hedgehog* (producto de DHH).

Después de unirse a moléculas receptoras de la célula diana, estas proteínas inducen la formación de nuevos productos génicos que conducen a nuevas vías de diferenciación. El SHH se expresa en las células de Sertoli del testículo y el IHH en el intestino y en los cartílagos, siendo muy importante en el crecimiento óseo. Esta familia de genes participa en la formación del eje derecho e izquierdo del cuerpo embrionario, del eje anterior-posterior de las extremidades, e induce la diferenciación regional del intestino.

Moléculas de adhesión celular

Las moléculas de adhesión celular (CAM) son glicoproteínas que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células, median la adhesión célula a célula o la adhesión de la célula con la matriz extracelular. Están involucradas en procesos biológicos de vital importancia como la embriogénesis, la reparación tisular, la diferenciación, el crecimiento, la comunicación y la migración celular.

Al ser receptores de membrana, estructuralmente tienen un dominio extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio intracelular. Al unirse el ligando sufren un cambio conformacional en el dominio intracelular que conduce a cambios intracelulares en el citoesqueleto o en la composición química de la célula. Las CAM se agrupan en diferentes familias, de las cuales las más conocidas son:

- Integrinas: son glicoproteínas de membrana heterodiméricas (con una cadena α y una β). Median interacciones heterofílicas célula-célula y célula-matriz extracelular. Su activación depende de su gran movilidad en la membrana celular para formar agrupamientos que facilitan su función adhesiva. Las integrinas interaccionan a nivel intracelular con proteínas del citoesqueleto para integrar la información del medio extracelular con la actividad de la célula, función de la cual se deriva su nombre.
- Selectinas: el término selectina se originó del hecho que estas moléculas están selectivamente expresadas en células relacionadas con la vasculatura y que contienen un dominio lectina. Están relacionadas con

la extravasación de leucocitos que intervienen en procesos inflamatorios.

- Superfamilia de las inmunoglobulinas: esta superfamilia, de más de cien miembros, comprende aquellas proteínas que tienen uno o más dominios extracelulares homólogos a las inmunoglobulinas. Pueden estar involucradas en el reconocimiento de antígenos, en la adhesión neuronal además están involucradas en la circulación y tráfico de los leucocitos a los órganos linfoides y a los sitios de daño tisular por medio de interacciones célula-célula.
- Caderinas: son proteínas homodiméricas que median adhesiones intercelulares hemofílicas dependientes del calcio. Participan en la separación histogénica, la migración de las células y la diferenciación de los tejidos embrionarios, así como en la formación de uniones entre células adyacentes, endotelio, trofoblasto, sistema nervioso, retina y mioblastos.

El exceso, defecto o ausencia de las CAM se relaciona con eventos anormales que están presentes en el desarrollo de algunas enfermedades.

Morfógenos

En 1969, Lewis Wolpert, propuso el modelo de la información posicional, en el cual la posición de las células dentro del campo de desarrollo, de acuerdo al sistema de coordenadas donde subyacen, es determinante para su futura especialización. En la forma típica de este modelo una señal posicional, los morfógenos, producida por una fuente localizada, genera un gradiente de concentración por difusión a través de las células blanco.

El ácido retinoico (RA), la forma biológicamente activa de la vitamina A, es uno de los morfógenos más estudiados en la actualidad. Desempeña un papel central como molécula señalizadora en el desarrollo embrionario temprano y en la generación de diversos órganos y sistemas, incluyendo el sistema nervioso. Las acciones del RA están mediadas por 2 tipos de receptores intracelulares, denominados RARs y RXRs, que pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas. Estos receptores nucleares funcionan como factores de transcripción regulados por su ligando que actúan modificando la actividad transcripcional de genes específicos.

Las proteínas *Sonic hedgehog* son también consideradas morfógenos con participación en algunos procesos del desarrollo, por ejemplo de las extremidades.

Factores de transcripción

Una vez que las moléculas señales actúan sobre sus receptores en la célula diana, se activan vías de transducción intracelulares que hacen que se modifique la expresión de los genes cuyos productos están relacionados con el desarrollo. La acción sobre el material genético es llevada a cabo por proteínas que se denominan factores de transcripción (FT), que poseen dominios de unión al ADN, que actúan en las regiones de regulación de genes (promotores, potenciadores, elementos de respuesta) específicos. Estas proteínas poseen además dominios que interactúa con la ARN polimerasa o con otros FT.

De esta forma, los FT regulan la cantidad de proteínas que se sintetiza a partir de los genes. Algunos de ellos se encuentran en las células de todos los organismos, otros son específicos para cada célula y momento del desarrollo. Son esenciales para la iniciación de los patrones de expresión genética que determinan el desarrollo. Ejemplos de FT:

- Proteína básica hélice-asa-hélice: tiene una configuración particular que es común a varios de los FT que regulan la miogénesis.
- Proteínas con dedos de zinc: tienen estructuras digitiiformes con átomos de zinc, que son motivos de unión al ADN.
- Proteínas de homeodominio: contienen un homeodominio conservado, como los productos de los genes homeóticos.

Mecanismos básicos del desarrollo

Los mecanismos básicos del desarrollo (MBD) son un conjunto de procesos moleculares que ocurren en el organismo a todo lo largo de su ontogenia¹ que están genéticamente controlados, y su carácter secuencial de manera estricta en el lugar y el momento preciso originan las transformaciones correspondientes a nivel celular, que tendrán sus repercusiones a nivel tisular y de organismo. Los MBD son: inducción, diferenciación, crecimiento, migración y la apoptosis.

Los estudios experimentales comenzaron en embriología con los realizados por Wilhelm Roux y Albert Brachet en 1885. Utilizaron embriones de anfibios en la etapa bicelular de la segmentación con lo cual postularon; en un segundo intento, que las blastómeras son totipotenciales, o sea que cada una por separado puede formar un individuo adulto.

El proyecto genoma humano, ofrece innumerables resultados de forma creciente, se han producido nuevos y atractivos conocimientos acerca de los compuestos moleculares que intervienen en las vías de señales que guían el desarrollo. En el genoma humano han sido identificado alrededor de 35 000 genes cuya expresión está regulada a diferentes niveles, y sus productos principales el ARN y las proteínas son en la actualidad motivo de intensa investigación lo cual contribuirá a definir de forma precisa su intervención en el proceso del desarrollo. La Embriología en la actualidad fundamenta sus explicaciones en los procesos moleculares de la célula que justifican las características morfológicas determinadas por la expresión génica. Entre las proteínas que intervienen podemos citar: sistemas enzimáticos, diversos factores de transcripción, factores de crecimiento, y otros. Estos últimos por ejemplo constituyen una familia de proteínas bien caracterizada que junto a otros compuestos moleculares de la vía de señales culmina en un cambio determinado, por ejemplo el crecimiento, expresión de la evidencia de los MBD del organismo. El crecimiento y el resto de los procesos serán estudiados más adelante en este texto.

¹ La ontogenia es el desarrollo del hombre desde la fecundación hasta su senescencia. Cada sistema orgánico también tiene su ontogenia.

Las señales moleculares reconocidas específicamente por receptores nucleares desencadenan la expresión y por lo tanto, la elaboración de los productos génicos y secuencialmente el desarrollo de las células, de los tejidos y los sistemas orgánicos.

Los experimentos genéticos en *Drosophila melanogaster*; (mosca de las frutas), y de *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*, un nematodo), y en algunos otros animales, especialmente roedores, sirven a la comprensión; cada vez mayor, de los procesos moleculares que subyacen al desarrollo humano en sus diferentes etapas.

El acontecimiento más importante ocurrido en los últimos 10 años, es la constatación científica del conservacionismo filogenético de los genes que guían el desarrollo. Este acontecimiento ha permitido identificar en los mamíferos zonas homólogas de genes que por estudios genéticos se han determinado tienen importantes funciones en el desarrollo de otras especies y están presentes también en humanos. Además se ha llegado a conocer que un mismo gen, puede actuar en diferentes momentos del desarrollo con funciones disímiles y en tejidos diferentes.

Inducción

En la inducción un tejido embrionario ejerce una acción directriz u organizadora sobre otro, son interacciones celulares que determinan que las células inducidas cambien su destino.

De acuerdo con lo anterior, viajarán señales del tejido que emite la orden, el cual es llamado *tejido inductor* u organizador, al otro que la recibe que es el tejido inducido. Estas señales serán tomadas si el tejido que recibe la señal tiene los receptores necesarios para ello, de lo contrario serán ignoradas. Eso explica como tejidos contiguos son inducidos y los adyacentes no lo son. Esa capacidad de recibir la señal inductora recibe el nombre de *competencia* y para que esto último ocurra debe haber tenido el tejido competente la acción de un factor de competencia que tendrá la función de activarlo. Uno de estos factores de competencia que se presenta durante el desarrollo son las citocinas que son proteínas cuya expresión es transitoria, regulada y depende del tipo de célula y el momento del desarrollo. Se producen como respuesta a una señal de inducción además de su receptor de membrana. Al interactuar el receptor con el factor se desencadena la señal de transducción y la respuesta biológica en la célula correspondiente. La inducción se desencadena con una señal la cual es necesaria para que ocurra como un diálogo o intercambio entre los dos tejidos involucrados.

La célula inducida puede desencadenar la maquinaria celular hacia la diferenciación, la proliferación como tipo de crecimiento celular, la apoptosis o la migración de poblaciones celulares durante el desarrollo y particularmente durante la embriogénesis, de ahí que es considerada por algunos autores como el mecanismo rector de todos los demás.

Las señales para la inducción son de gran importancia en este mecanismo, ya que permite el diálogo inter-célula entre el inductor y la célula, o células, inducidas. Para que estas señales lleguen a las otras células será

necesario las vías de transducción de señales, las cuales son de gran complejidad, pero se puede comentar de forma general que están formadas por diferentes moléculas señalizadoras las cuales desencadenan la activación de procesos celulares y cascadas de actividad enzimática entre las proteínas, que finalmente activan un factor de transcripción para el inicio de la expresión génica. Una vía de señalización que ha sido muy estudiada en la actualidad es la vía *hedgehog*, su nombre en inglés proviene del gen de ese mismo nombre que codifica para un patrón de pelos en las patas de *Drosophila*. Esta vía es muy importante durante la embriogénesis y en particular en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). La explicación detallada de las vías de transducción de señales durante el desarrollo; por su complejidad, sobrepasan los propósitos de este texto.

Existen diferentes vías de señalización cada una con características propias. Se describen diferentes mecanismos de señales para la inducción, los más utilizados en la actualidad son:

- Proteínas sintetizadas en células determinadas difunden a corta distancia de una célula a otra y comienzan la interacción con estas células vecinas, al llegar ésta señal ponen en marcha los procesos celulares, de diferenciación celular mediante la activación o represión de genes, u otros procesos. Las células se encuentran muy cercanas, por ejemplo entre la notocorda y el ectodermo el mecanismo consiste en el pasaje de proteínas desde las células notocordales a las ectodérmicas. Se describen cuatro familias de factores de señalización, dos de ellas son proteínas y las restantes factores de crecimiento que tienen muchas funciones durante la embriogénesis porque sus señales desencadenan numerosos procesos como son: en la angiogénesis, crecimiento axonal, diferenciación mesodérmica. Los factores de crecimiento fibroblástico (FCF), participan en numerosos procesos durante la embriogénesis; el FCF-8 por ejemplo, interviene en el desarrollo de las extremidades y determinadas regiones del cerebro, en el desarrollo del tubo neural, diferenciación somítica, regionalización del intestino, en la regulación y diseño de las extremidades, inducción osteoblástica, intervienen en la apoptosis y en la migración celular entre otras funciones.
- También pueden realizarse señales, pero no existen sustancias difusibles. Este tipo de señalización puede efectuarse de tres formas diferentes:
 - En la primera de ellas, las células pueden interactuar con receptores de células cercanas, el ejemplo de este tipo es la vía Notch. Esta vía es un mecanismo de señalización célula-célula conservado evolutivamente entre las especies, el cual es indispensable para un correcto desarrollo embrionario, mediando una variedad de procesos celulares entre ellos un ejemplo lo constituye la interacción epitelio-mesénquima que abordaremos mas adelante en este texto.
 - Los ligandos de la matriz extracelular secretados por una célula particular, interactúan con células vecinas: la matriz extracelular con sus macromoléculas forman un sustrato que permite la realización de otros procesos celulares pero también algunos

componentes de la matriz emiten señales que conducen a la célula por el destino de diferenciación en la formación del cartílago por ejemplo.

- Las señales pueden transmitirse de una célula a la otra por las uniones intercelulares, comunicaciones tipo gap: Como estas uniones son canales permiten el intercambio de iones y proteínas pequeñas. Es muy importante entre células vecinas como los epitelios, ejemplo en el epitelio intestinal que permiten que las células actúen de forma coordinada, porque de este epitelio se formarán numerosos tipos celulares cada una con funciones específicas en este sistema. Este proceso es parecido al primero pero su diferencia consiste en que no habrá sustancias difusibles.
- También existe otro tipo de señales, como las que realizan las hormonas. Ellas habitualmente recorren *largas distancias*, hasta llegar a la célula diana donde se identifican con sus receptores específicos. Un ejemplo lo constituye la acción que tienen las hormonas gonadotrópicas sobre sus células blanco que se encuentran en las gónadas. Este proceso será estudiado posteriormente en otra asignatura.

Spemann y Mongold realizaron numerosos experimentos de injerto con embriones de anfibios para comprobar cuales factores podían regular la determinación de células y tejidos. Fueron precisamente ellos quienes corroboraron la acción inductiva de la notocorda en la formación del SNC. En la actualidad ya es conocido que el inductor emite la proteína *sonic hedgehog* que actúa sobre el ectodermo superficial y provoca su inducción. Pero también es conocido que esta última capa tiene que preparar su competencia con algunos factores neurales para suprimir represiones en este tejido y la inducción pueda ocurrir. Es evidente que no es un proceso tan simple como se consideró en las primeras experiencias. A continuación se representa el ejemplo de la inducción durante la etapa embrionaria en la formación del SNC (Fig. 5.1).

En experimentos realizados, trasplantando la notocorda bajo el ectodermo en diferentes momentos del desarrollo, se pudo constatar que en algunos momentos había competencia para la inducción y en otros no la había. Por lo tanto se determinó que coincide con el momento crítico de formación del órgano y que pasado este se pierde la competencia. Para la síntesis de moléculas inductoras la célula precisa de un metabolismo normal y un genoma sin alteraciones. O sea, toda variación en la información genética o en los procesos del funcionamiento celular podrá determinar una alteración en el

fenómeno de inducción, así como cualquier agente o fenómeno que afecte al componente inductor o al componente inducido en el momento en que deben interactuar, generará una alteración o defecto del desarrollo.

Una vez producida la inducción, puede desaparecer el agente inductor y el tejido competente continuará su diferenciación normal. No todas las inducciones son conocidas pero eso no quiere decir que no existan. Ocurren también inducciones sucesivas que traen como consecuencia que se formen varias estructuras de forma ordenada, donde un tejido inducido se convierte en inductor y así progresivamente hasta que termine la formación del órgano. También se desencadenarán inducciones, que no están en el sentido lineal representado, que determinarán la propia inducción de los organizadores. Esta continuación de inducciones y tejidos que reaccionan, es lo que se conoce como *cadena o cascada de inductores*. Un ejemplo lo encontramos en el desarrollo del ojo (Fig. 5.2). La notocorda envía la primera señal (Inductor primario), y la evidencia de la señal captada por el ectodermo superficial al quedar en contacto con la vesícula óptica, es la expresión del Pax6, su presencia indica que ha comenzado su diferenciación y se expresa solo en ese sitio del ectodermo cefálico en ese tiempo. Este gen es un *factor de competencia*, según se ha podido demostrar en estudios experimentales sobre el desarrollo del cristalino. La vesícula óptica (inductor secundario), induce al ectodermo superficial y se forma la vesícula del cristalino (inductor terciario), la cual en contacto con el ectodermo superficial de nuevo induce la formación de la córnea.

Con frecuencia ocurren durante el periodo de organogénesis interacciones particulares que se conocen con el nombre de interacción epitelio-mesénquima e interacción epitelio-epitelio

Las células mesenquimatosas y las epiteliales tienen diferencias histológicas importantes.

El mesénquima es un tejido indiferenciado y desorganizado, que se puede originar de cualquiera de las hojas embrionarias y son multipotenciales (o sea darán origen a tejidos propios de la capa germinativa que le dio origen). Tienen forma alargada con prolongaciones y sintetizan componentes de matriz extracelular (MEC). Antes de adquirir las características de mesénquima pierden sus moléculas de adhesión celular, que recuperarán posteriormente cuando se determine su destino.

Las células mesenquimatosas interactúan con la MEC a través de receptores distribuidos por toda la superficie celular y no forman uniones entre ellas.

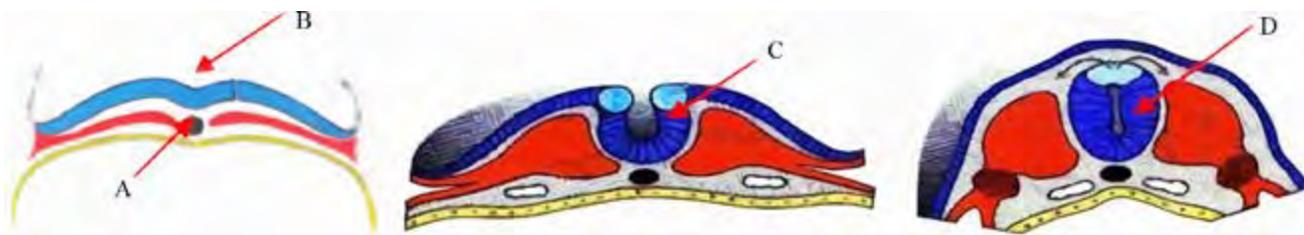


Fig. 5.1. Esquema de un corte transversal del cuerpo embrionario trilaminar, en proceso de plegamiento del cuerpo: acción inductora de la notocorda (A), por la proteína *Sonic hedgehog* (Shh) sobre el ectodermo superficial (B), que es la capa más externa del cuerpo embrionario. C. Tubo neural en la etapa de surco neural; D. Tubo neural ya formado.

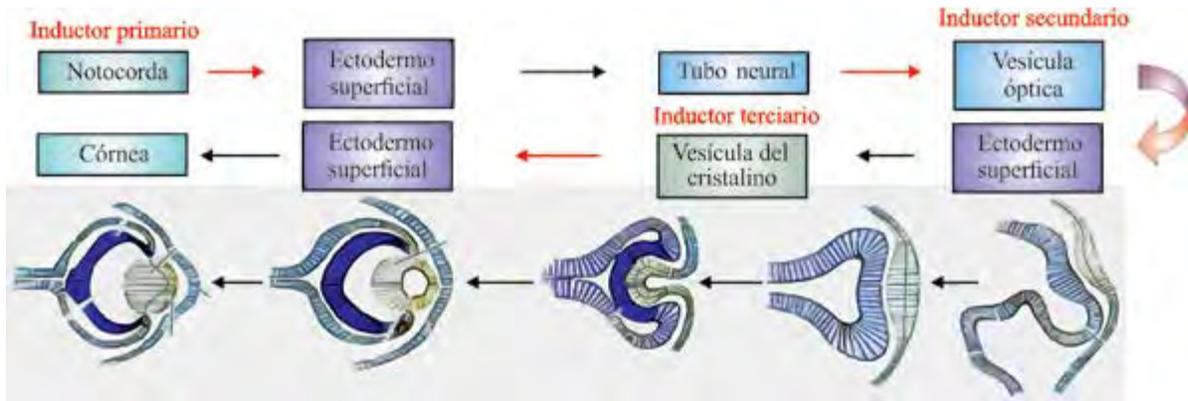


Fig. 5.2. Esquema de la cadena de inductores en el desarrollo del ojo. Las flechas rojas significan inducciones y aparecen señalados los inductores.

Las células epiteliales son células polarizadas, que sintetizan y se apoyan en una lámina basal; están relacionadas con sus vecinas por uniones específicas y contienen moléculas de adhesión características, como caderina-E y otras, que se distribuye en las superficies laterales de los epitelios donde interactúan con otras caderinas-E, de células adyacentes.

Interacción epitelio-mesénquima

Esta inducción es una interacción recíproca necesaria; si alguna de las dos falla por alguna causa, se producirán trastornos del desarrollo. Las células mesenquimatosas y epiteliales tienen diferencias histológicas importantes.

El mesénquima es un tejido indiferenciado y desorganizado, que se puede originar de cualquiera de las hojas embrionarias y son multipotenciales (o sea darán origen a tejidos propios de la capa germinativa que le dio origen). Tienen forma alargada con prolongaciones y sintetizan componentes de matriz extracelular (MEC). Antes de adquirir las características de mesénquima pierden sus moléculas de adhesión celular, que recuperarán posteriormente cuando se determine su destino. Las células mesenquimatosas interactúan con la MEC a través de receptores distribuidos por toda la superficie celular y no forman uniones entre ellas.

Las células epiteliales son células polarizadas, que sintetizan y se apoyan en una lámina basal, están relacionadas con sus vecinas por uniones específicas y contienen moléculas de adhesión características, como caderina-E y otras, que se distribuye en las superficies laterales de los epitelios donde interactúan con otras caderinas-E, de células adyacentes.

Inducción epitelio-epitelio

Aquí los dos tejidos están organizados, unidos por moléculas de adhesión y esa estructura no se pierde, lo que sí es una condición necesaria es que estén unidos lo cual se relaciona con el paso de las proteínas inductoras de un epitelio al otro.

Existen muchos ejemplos de estas interacciones en la formación de diferentes sistemas orgánicos, entre las

más importantes de las interacciones epitelio-mesénquima se pueden citar: el desarrollo de los huesos de la región cefálica, en el sistema digestivo, en el respiratorio, en la formación del riñón definitivo, en la formación del corazón. Si por alguna causa este mecanismo no ocurre, se presentarían defectos del desarrollo de diferente tipo. Entre las interacciones epitelio-epitelio se puede citar la que se establece entre la cúpula óptica y el ectodermo superficial que comienza a formar el cristalino que aparece en la figura 5.3.

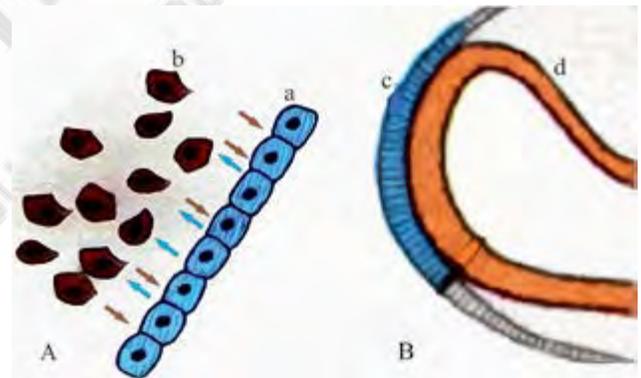


Fig. 5.3. A. Interacción epitelio-mesénquima: a, epitelio; b, mesénquima. B. Interacción epitelio-epitelio: c, ectodermo superficial; d, neuroectodermo.

Diferenciación celular

La diferenciación celular consiste en el conjunto de procesos por los cuales, durante el desarrollo, las células se van diversificando y variando unas de otras, de manera tal que comienzan a ser reconocidas como distintas entre sí y de sus precursoras. En la actualidad la mayoría de los investigadores coinciden que las primeras diversidades celulares aparecen en la etapa de mórula durante el desarrollo del cigoto.

La diferenciación celular es un proceso gradual y, por consiguiente, la diferenciación total de un tipo celular conlleva la existencia previa de tipos intermedios o parciales hasta alcanzar la diferenciación definitiva.

Para considerar que una célula se ha diferenciado hay que tener en cuenta varios criterios:

- Desde el análisis bioquímico hay que constatar la presencia de proteínas específicas de tejido en particular. Por ejemplo, las neuronas tendrán proteínas particulares, relacionadas con las sinapsis.
- Hay que considerar las características morfológicas, que deben haber cambiado comparándolas con sus progenitoras iniciales. Por ejemplo, las células del tejido nervioso se forman del ectodermo, pero este se modifica y pasa a ser pseudoestratificado y finalmente formará células tan diferentes como las neuronas o las gliales.
- También hay que incluir los criterios fisiológicos, que definen sus funciones específicas de acuerdo con el patrón proteico ya descrito. Por ejemplo, el impulso nervioso viajará por una vía, a distancias cercanas o lejanas. La arquitectura morfológica funciona transmitiendo el impulso nervioso, lo cual es eficaz desde la etapa fetal.
- Además, existe un análisis evolutivo; si se tiene en cuenta el conocimiento actual sobre el desarrollo embrionario, puede predecirse prospectivamente de acuerdo con la región y estructuras vecinas, cuál o cuáles tejidos deben desarrollarse normalmente en un sentido determinado. Por ejemplo, las células ectodérmicas ubicadas en la proximidad de la notocorda, darán origen al neuroectodermo y este, normalmente, se diferenciará en tejido nervioso.

El evento inicial de diferenciación es la determinación, lo que implica que la célula ha tenido un cambio interno y heredable, que la distingue a ella y a su progenie de otras células, incluso de las cuales ellas se han originado. Es un proceso en que pierde su potencialidad y se pone en marcha el nuevo patrón proteico particular. Las células pueden permanecer diferenciadas antes de mostrar sus características morfológicas, debido a la memoria celular. Se dice que la célula se ha determinado o comprometido cuando se ha fijado su destino. Después de este momento es que se establecen los cambios morfológicos (Fig. 5.4).

Algunos tipos celulares no pierden nunca su capacidad de diferenciación; así ocurre en las precursoras de las células sanguíneas y en las de las células sexuales masculinas, entre otros grupos celulares.

Durante el desarrollo existe una condición biológica que permite a una célula o a un tejido embrionario dar origen a un grupo determinado de células diferentes. Esta condición biológica recibe el nombre de potencialidad evolutiva. La célula que presenta en mayor grado esta condición es el cigoto; le continuarán en orden decreciente las capas germinativas y después derivados de estas capas, por ejemplo, las crestas neurales, los somitas y otros.

Cuando la célula pierde su potencialidad y adquiere las características de los tipos celulares que se presentan el organismo adulto, se puede decir que ha alcanzado un significado evolutivo final. Las células embrionarias adquieren este último, en la misma medida que disminuye y desaparece su potencialidad evolutiva.

Existen excepciones en la vida posnatal de células que conservan su potencialidad; como ejemplo se puede citar a las células madres o indiferenciadas (*stem cells*). Estas tienen la capacidad de autorenovarse, pueden producir nuevas células madres, o continuar la vía de diferenciación para producir diversos tipos de células especializadas. Estas características las hacen muy utilizadas en las investigaciones básicas porque aporta un modelo biológico del desarrollo temprano, y además en la clínica la posibilidad de nuevas posibilidades terapéuticas.

En estudios experimentales se ha constatado que en ocasiones pueden desdiferenciarse, o sea, puede revertirse la diferenciación; por ejemplo, cuando participan en procesos reparadores. Esto se ha comprobado ante la presencia de moléculas determinadas. También en procesos regenerativos de los miembros de algunos anfibios, se observa una desdiferenciación de las células musculares y cartilaginosa, estas células adquieren propiedades mitóticas y dan lugar a los nuevos tejidos muscular y cartilaginoso del miembro en regeneración, por lo tanto finalmente ocurre una rediferenciación de estas. Recientes estudios en células madres embrionarias y adultas contraponen opiniones experimentales en cuanto a las características de la diferenciación celular y su posible versatilidad en grupos celulares particulares.

Crecimiento

El crecimiento como MBD es el aumento de las dimensiones espaciales y del peso, lo cual es su definición más

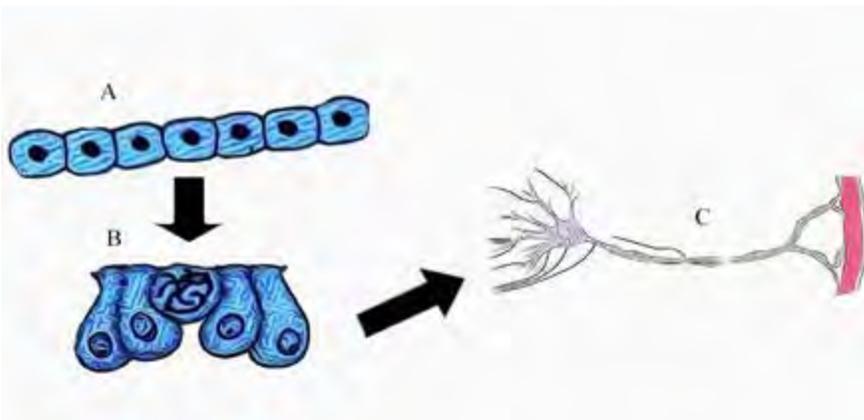


Fig. 5.4. Diferencias morfológicas en la diferenciación del tejido nervioso a partir de la hoja germinativa ectodérmica: A. Ectodermo; B. Epitelio pseudoestratificado; C. Neurona o célula nerviosa, tipo celular característico de este tejido.

general, pero como está tan vinculado a la morfogénesis no puede obviarse que también incluye la proporcionalidad que el organismo va adquiriendo de forma progresiva de acuerdo con el momento de su ontogenia.

La morfogénesis es un variado grupo de procesos que moldean la configuración tanto externa como interna del cuerpo embrionario, que continuará un plan corporal que corresponde al programado en su genoma según la especie.

Este mecanismo no comienza exactamente con el inicio del desarrollo del cigoto, porque durante la segmentación hasta la etapa de mórula, no hay crecimiento, sino se conserva el mismo tamaño del cigoto (que corresponde al tamaño del ovocito que fue fecundado). Se puede afirmar que disminuye el tamaño celular con las mitosis continuas. Es a partir de la formación del blastocisto que comienza realmente el crecimiento. Puede ocurrir por diferentes formas que se presentan de forma simultánea, al menos dos de ellas. Estas formas son:

- Por aumento del número de células, o sea, por mitosis sucesivas; esta forma de crecer es característica de la etapa prenatal del desarrollo. Para su división, las células pasan por diferentes fases, que en conjunto se denomina ciclo celular. Por ejemplo, el crecimiento en longitud de los huesos largos hasta la adolescencia.
- Por el aumento de la matriz extracelular. Por ejemplo, es característico del cartílago hialino; primero sus células están agrupadas, pero en la medida que estas se diferencian, ellas mismas secretan su matriz extracelular y quedan aisladas en compartimentos.
- Por aumento del tamaño celular: depende de la acumulación de matriz citoplasmática, organelos e inclusiones y la secreción celular. El SNC es un ejemplo característico: por el aumento del tamaño de las células incrementa el crecimiento total del sistema. Otro ejemplo es el agrandamiento del tamaño de las células musculares ante el ejercicio físico.

Durante la embriogénesis puede ocurrir una forma de crecimiento particular, de una porción del cuerpo o de una región de un órgano. Esto es lo que se conoce como *crecimiento diferencial*. El crecimiento diferencial determina que no todas las regiones u órganos de un embrión crezcan al mismo tiempo y en iguales proporciones. Se evidencia cuando aparece el crecimiento desmedido de la región cefálica del cuerpo, al final de la etapa embrionaria e inicios de la fetal, la cabeza ocupa 50 % de la longitud del cuerpo cráneo-rabadilla (Fig. 5.5).

Se describen diferentes poblaciones celulares de acuerdo con sus características de crecimiento:

- Estáticas: después que se alcanza el número adecuado de divisiones celulares, no ocurren nuevas. Por ejemplo, en la mayoría de las regiones del encéfalo.
- Expansivas: tienen un ritmo de división continuo y acelerado. Por ejemplo, las células sanguíneas.
- Renovables: continúan las divisiones, el número total de células no se incrementa, porque las mitosis sirven para remplazar las células que mueren. Por ejemplo, ocurre en la capa externa de la piel llamada epidermis.

Migración celular

La migración celular es el cambio de lugar dentro del cuerpo embrionario de células o poblaciones celulares.

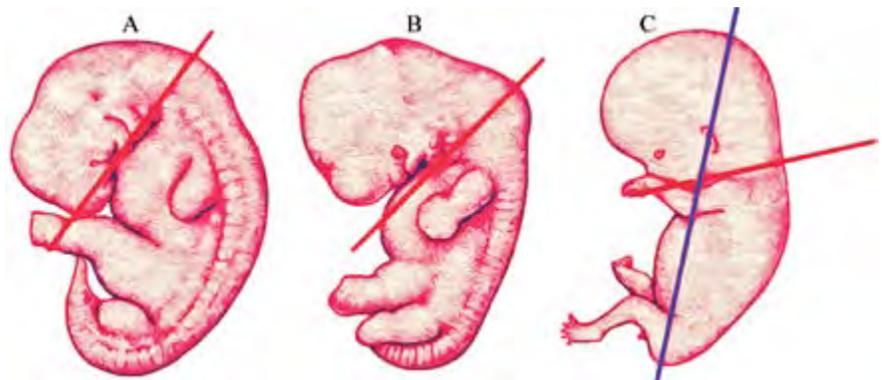
La migración o motilidad celular es la que tiene la responsabilidad de distribuir, orientar y ordenar las células durante el desarrollo de los tejidos y órganos. Los diferentes linajes celulares se pueden formar a partir de células madres, y quedar en ese sitio a donde ellas pertenecen, o pueden viajar pequeñas o grandes distancias.

En este traslado o movimiento de lugar es muy importante la matriz extracelular, la cual representa una red tridimensional que contiene todas las células, tejidos y órganos del organismo. Tiene las funciones de soporte, comunicación, de nutrición y recibir los desechos metabólicos de los tejidos. Está compuesta por una mezcla de proteínas, proteoglicanos y glicoproteínas que proporcionan las propiedades estructurales a células y tejidos. En este medio existen diferentes interacciones matriz-células que no son propósitos en este texto, pero si su composición por la importancia en la migración. También son importantes las condiciones endógenas de las células en este proceso.

La morfología de las células migratorias se conforma previamente, se caracteriza por su polaridad hacia el sentido de la migración donde desarrolla características morfológicas particulares. La célula se ensancha en ese sentido polarizado y aparecen grandes protrusiones denominadas lamelipodios, que terminan en prolongaciones más finas y largas, nombradas filipodios o en otras más cortas, micropúas (Fig. 5.6).

Cuando las células comienzan la migración, se han independizado unas de otras, pierden las moléculas de adhesión que las unen y desaparecen las especializaciones de membrana. O sea las células quedan libres, lo cual les permite el movimiento individual; este proceso ya ha sido

Fig. 5.5. Esquema que muestra el crecimiento de cuerpo embrionario. Obsérvese el crecimiento diferencial de la región cefálica: A. Embrión de quinta semana; B. Embrión de sexta semana; C. Embrión de octava semana. La línea azul representa la medición del cuerpo embrionario cráneo-rabadilla. Las líneas rojas señalan las proporciones de la región cefálica y el resto del cuerpo.



explicado, es una transformación epitelio-mesénquima. Un ejemplo de lo anterior se encuentra en la gastrulación, que ocurre durante la tercera semana. Es evidente que los MBD no ocurren de forma aislada o individual, sino que es característico la simultaneidad, continuidad y sinergismo entre ellos, sobre todo en algunos momentos necesarios por su complejidad durante el desarrollo.

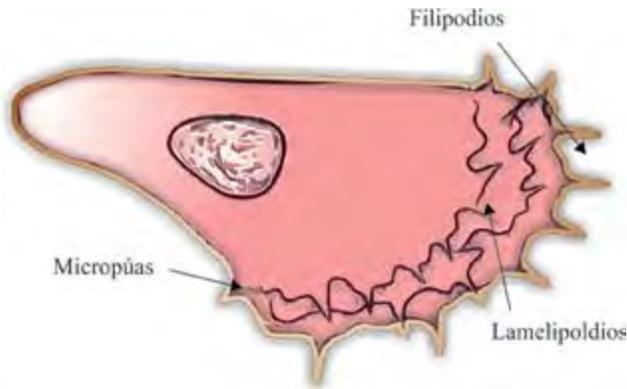


Fig. 5.6. Características morfológicas de las células migratorias: lamelipodios (protrusiones); filipodios (prolongaciones finas y largas); micropúas (prolongaciones finas cortas).

Los filipodios se adhieren a los elementos fijos de la matriz, que son las fibras de colágeno, los cuales sirven para traccionar o tirar de la célula hacia ese sitio particular y tanto ellos como los lamelipodios se contraen y ocurre un desplazamiento hacia el sitio que se adhieren los filipodios en la matriz extracelular. Este proceso se repite de forma sucesiva hasta alcanzar el destino definitivo. Las moléculas de fibronectina también marcan la ruta o itinerario de la migración y mantienen unidas a las micropúas a las fibras de colágeno.

Durante la migración las células van explorando el medio alargando y contrayendo las micropúas, cuando perciben el medio adecuado por señales o rastros facilitados por las células somáticas que existen en los lugares por los cuales viajan, se adhieren las fibras de colágeno o continúan buscándolo si no perciben las señales. Estas últimas pueden ser de tipo químico, físicas o de otra índole.

En este proceso hay que tener en cuenta aspectos importantes: que ocurre por vías predefinidas, son itinerarios precisos que se encuentran señalados para las diferentes poblaciones celulares por señales que se encuentran en la matriz. Pero además hay dos procesos biológicos implicados: el reconocimiento y la adhesividad celular. El reconocimiento celular es el mecanismo que permite que se detenga en el lugar adecuado, para lo cual ocurrió todo lo descrito.

Durante la adhesividad celular, las células quedan detenidas, sin movimiento, lo cual puede ser una estancia momentánea dentro de la migración o cuando llegan a su destino final. Cuando ocurre esto último recuperan sus características histológicas, se organizan y aparecen las moléculas de adhesión y las especializaciones de la membrana celular, adquiriendo las características morfológicas del tejido en cuestión.

Un ejemplo representativo en la embriogénesis lo constituyen las células de la cresta neural. Estas células aunque antiguas por su existencia no fueron realmente mejor comprendidas hasta que no pudieron ser tratadas con técnicas de marcaje, los cuales mostraron propiedades muy particulares, ya que ellas se desprenden del tubo neural en formación, y quedan como una población celular que formará numerosos derivados en todo el organismo y que además se caracterizan por tener varias vías de migración definidas en todo el cuerpo embrionario. Su salida del tejido original está determinada por una inducción, parece ser proveniente del ectodermo adyacente no neural, además en ella se expresan genes particulares y por supuesto adquieren las características mesenquimáticas ya descritas que le permitirán la migración. Aún no se conocen con detalles aspectos referentes a las vías de migración y sus variadas posibilidades de formar diferentes tejidos por lo que son pluripotenciales.

Otro ejemplo lo constituye la migración de las células germinativas primordiales (CGP), durante la diferenciación de las gónadas, las cuales se desplazan del disco embrionario a la porción caudal extraembrionaria del cuerpo, y de ahí al sitio donde se estarán desarrollando estas estructuras. La primera parte de la migración es pasiva, hasta llegar al mesénquima que rodea al saco vitelino. Un aspecto a resaltar es que su desplazamiento es individual en algunos invertebrados, o se trasladan en grupo como en mamíferos como el ratón. En un segundo momento su configuración ultraestructural cambia junto con su comportamiento cinético, y entonces su migración es activa por movimientos ameboideos. Para ello se polariza y desarrolla protrusiones semejantes a lamelipodios. Comenzará un complejo proceso de alargamiento y retracción con numerosos acontecimientos moleculares. Finalmente las CGP por un efecto inductor que pueden ser factores quimiotácticos o de otra índole llegan a los primordios gonadales alrededor de la quinta semana del desarrollo.

Existe un tipo de migración particular en las células nerviosas que formarán la corteza cerebral y cerebelosa, para lo cual intervienen otras células de este tejido que se alargan y que permiten que las células en migración se deslicen por ellas hasta sus destinos.

Apoptosis

La apoptosis es una forma ordenada y silenciosa de eliminar células que no son útiles o que ya cumplieron su función en un momento y lugar determinado. En griego antiguo apoptosis significa acto de caer (apo, separar; ptosis, caer), haciendo referencia a la caída de los pétalos de las flores y las hojas en otoño.

Durante el desarrollo se eliminan por muerte apoptótica células no normales, con localización ectópica, no funcionales o potencialmente peligrosas. O sea, solo deben completar el desarrollo células no dañadas, lo cual es responsabilidad directa de este mecanismo.

Fue seleccionado porque sugiere pérdidas beneficiosas, necesarias para el buen desenvolvimiento y supervivencia de los organismos, en contraposición a otros tipos de muerte. La muerte por apoptosis debe responder a un programa intracelular que puede ser activado o inhibido por diferentes estímulos. Es un mecanismo básico, implicado de forma decisiva en numerosos procesos:

- Desarrollo embrionario: es muy importante en esta etapa porque se eliminan células anormales con localización equivocada, no funcionales o potencialmente peligrosas. Hay un programa de muerte celular para eliminar células y tejidos redundantes, remodelar estructuras, para la formación de orificios, recanalizar conductos, en los sitios de unión de estructuras embrionarias entre otros. Se dice que protagonizan un suicidio biológico, ya que el hecho que ellas estén condenadas a morir propicia que el resto permanezca. Solo completan el desarrollo células no dañadas. Se produce intensamente durante la vida prenatal pero también durante toda la vida en algunos tejidos del cuerpo.
- Homeostasis: comprende mecanismos dinámicos que requieren del equilibrio entre la proliferación celular y la eliminación o pérdida de las células manteniendo así un número adecuado en el organismo adulto. Una de sus funciones es que un compartimento particular del organismo no exceda los límites dictados para sus necesidades fisiológicas. Recambia tejidos y elimina a las células viejas.
- Selección: el funcionamiento óptimo de los sistemas fisiológicos de los organismos superiores requiere de procesos de selección específicos, y una eficacia óptima de sus componentes, por lo que es necesario que queden los mejores clones o grupos celulares, lo cual ocurre en un ambiente de competencia.

En la célula que va a ocurrir apoptosis se presentan progresivamente varios cambios morfológicos en su estructura:

- La célula se condensa por la influencia de fluidos en el exterior.
- Disminuye significativamente su tamaño, se encoje.
- Pierde las uniones intercelulares y se torna redonda.
- La membrana citoplasmática (MC) no experimenta cambios aparentemente pero si bioquímicos que permiten ser reconocidas por los macrófagos. Aparecen en su MC ligandos denominados *eat me*.
- Se condensa el citoplasma por la pérdida de citosol y aparecen vacuolas, pero los orgánitos aparentemente permanecen intactos.
- La cromatina se condensa y se ubica de forma adyacente a la cara interna de la envoltura nuclear, formando protuberancias que se separan por gemación.
- Se fragmenta el núcleo y se segmenta el DNA en los puntos en que se ligan los nucleótidos.
- Las protrusiones se desprenden formándose las vesículas apoptóticas.
- Las vesículas son fagocitadas por células vecinas rápidamente (Fig. 5.7).

Los cambios morfológicos precisan de un sustrato bioquímico y molecular. Suceden numerosas transformaciones bioquímicas durante la apoptosis: fragmentación del DNA, activación de las caspasas que son una familia de proteínas numerosas que tienen diferentes funciones durante el proceso, expresión en la superficie de las señales *eat me* y alteraciones mitocondriales.

Existen varios ejemplos durante el desarrollo entre lo que se puede citar: la unión de los bordes de los pliegues neurales en los sitios en que se fusionarán en la formación del tubo neural, recanalización en diferentes sitios

del sistema digestivo, desaparición de los conductos mesonéfricos o paramesonéfricos en el sexo femenino y masculino, respectivamente, durante la diferenciación de los conductos genitales, la regresión de las membranas interdigitales, entre otros (Fig. 5.8).

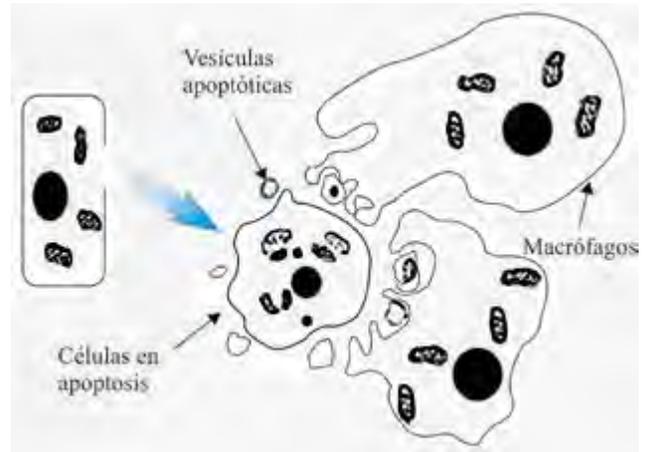


Fig. 5.7. Esquema que muestra las transformaciones morfológicas que ocurren durante la apoptosis y su eliminación por los macrófagos.

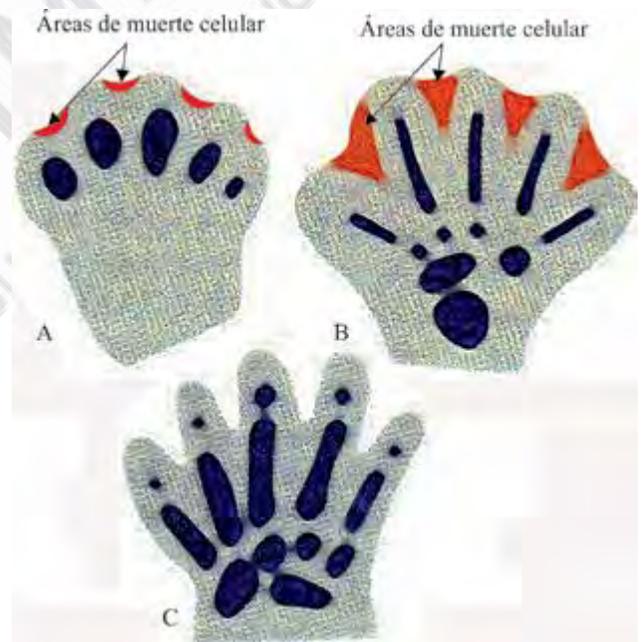


Fig. 5.8. Desarrollo de las extremidades superiores en un embrión: A. Sexta semana: área de muerte celular; B. Séptima semana: membrana o tejido interdigital; C. Octava semana: dedos ya completamente separados.

Los estudios realizados con el nematodo *C elegans*, aportó la presencia de determinados genes durante el proceso, alguno de ellos identificados también en la regulación en humanos. Las células expresan los componentes moleculares que van a permitirle suicidarse dependiendo de un balance de señales provenientes del medio ambiente.

Existen dos rutas fundamentales que desencadenan la apoptosis:

1. La extrínseca, mediada por receptores transmembranales; pueden viajar señales a la célula que está destinada a morir.
2. La intrínseca, en la cual la mitocondria actúa de componente central, regulada por las proteínas BCL-2.

Otros organitos también pueden participar en la señalización y respuesta apoptótica. Es conocido que las señales intrínsecas de la célula se manifiestan en su MC, la cual es reconocida desde el medio exterior que la rodea, de lo cual ya se habló anteriormente. Los mecanismos de señalización se conocen parcialmente.

La regulación de este MBD, está vinculada con numerosos defectos en el desarrollo prenatal, y propicia condiciones para la aparición de enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas e incluso cáncer, después del nacimiento. La comprensión del complejo apoptótico está cambiando simultáneamente la comprensión de estas patologías.

En la última década se ha profundizado en las peculiaridades de la ontogenia humana, en particular en su etapa prenatal y sus consecuencias para la aparición de enfermedades después del nacimiento. Siempre existirán detalles morfológicos nuevos que explicar, pero la diferencia reside en que para comprenderlos actualmente debemos remitirnos a los procesos moleculares que los preceden. En estos procesos los MBD, son actores principales por sus relaciones con los destinos celulares en el desarrollo. Los MBD se evidencian durante toda la vida, pero con más intensidad en la vida prenatal. Hay nuevas perspectivas para la embriología experimental, que no debemos desconocer para poder obtener una explicación cada vez más científicamente detallada de los mecanismos que condicionan el desarrollo humano.

Gametogénesis y fecundación

La gametogénesis es el proceso por el cual se forman los gametos en las gónadas masculinas y femeninas, testículos y ovarios, respectivamente. Durante este proceso ocurren cambios morfológicos y cromosómicos que están regulados en el interior de las gónadas en desarrollo. Las gónadas durante la organogénesis se diferencian de acuerdo al sexo cromosómico en condiciones normales, proceso conocido como diferenciación sexual.

Ovogénesis

Las células sexuales femeninas se originan de las células germinativas primordiales (CGP), que son producidas por el epiblasto en la segunda semana del desarrollo. En la tercera semana se mueven a la pared del saco vitelino; en la cuarta comienza la migración hacia las gónadas y en la quinta llegan a su destino, donde se forman las células sexuales femeninas u ovocitos. La gónada femenina es el ovario y el proceso de formación de las células sexuales femeninas u ovocitos recibe el nombre de ovogénesis.

En el ovario, las CGP se diferencian en ovogonias, las cuales tienen sucesivas divisiones mitóticas (fase de proliferación). Hacia el final del tercer mes, las ovogonias

se organizan en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas originadas del epitelio superficial que recubre al ovario, denominadas células foliculares. La mayoría de las ovogonias continúa dividiéndose, pero algunas de ellas se diferencian en ovocitos primarios, que tienen un mayor tamaño (fase de crecimiento) que inmediatamente comienzan la profase de la meiosis I, luego de la duplicación del ADN (fase de maduración).

Hacia el quinto mes del desarrollo prenatal, las células germinales que se encuentran en el ovario fetal son de alrededor de siete millones. En este momento comienza la muerte celular de las ovogonias. Persisten las ovogonias próximas a la superficie y ovocitos primarios que han quedado rodeados de una capa de células epiteliales planas, denominándose folículos primordiales.

La ovogénesis ocurre simultáneamente con la foliculogénesis. Los folículos pueden encontrarse en reposo, crecimiento, degeneración o dispuestos para la ovulación. Existen diferentes tipos de folículos de acuerdo con su grado de madurez: primordial, primario, secundario y terciario o folículo vesicular o de De Graaf, cada uno de ellos tiene características histológicas propias, pero es el folículo maduro el que participa en la ovulación. Al momento del nacimiento de la niña los ovocitos primarios se encuentran en profase de la meiosis I, después de esto comenzará una etapa de reposo que se conoce como período de dictioteno, que se caracteriza porque la célula presenta la cromatina en forma de red de encaje. La meiosis se cree es inhibida por una sustancia de maduración del ovocito (OMI) secretada por las células foliculares. Esta etapa de reposo dura hasta la pubertad, en la cual solo existen alrededor de 400 000 ovocitos y aproximadamente 500 llegarán a ser ovulados. Algunos ovocitos permanecen en el estado de diploteno por 40 años o más, por esta razón este estado prolongado de reposo de las células sexuales femeninas, se asocia con defectos del desarrollo en mujeres mayores de 35 años.

En la pubertad cada mes varios folículos comienzan a madurar, pero solo uno alcanza la madurez total, convirtiéndose en folículo primario, en el que las células foliculares han formado un epitelio estratificado cúbico que recibe el nombre de granulosa. En el folículo primario, entre la membrana plasmática del ovocito y la granulosa, se encuentra una capa de glicoproteínas denominada zona pelúcida. El folículo primario da lugar al folículo secundario y luego al terciario, que reanuda la meiosis I, al final de la cual se obtiene una célula con abundante citoplasma, el ovocito secundario, y una célula pequeña, el primer corpúsculo polar. Antes de terminar la meiosis II, en la metafase II, el ovocito secundario es ovulado y si no es fecundado degenera en aproximadamente 24 horas.

Si el ovocito ovulado es fecundado termina la segunda meiosis; así, luego de concluida la meiosis II se obtiene una célula grande y con abundante citoplasma, viable, y tres corpúsculos polares pequeños y con escaso citoplasma que normalmente degeneran (el primer corpúsculo polar puede dividirse también en dos células). Simultáneamente con estos cambios morfológicos durante la meiosis ocurren los cromosómicos. El ovocito primario tiene 46 cromosomas, por lo que es una célula diploide (2n). Cuando comienza el proceso de maduración, duplica su ADN, tiene 46 cromosomas dobles,

cuando termina la primera división tiene 23 dobles y solo cuando termina la segunda división cuenta con un juego haploide de cromosomas, solo 23. De estos últimos, 22 son autosomas y uno sexual X (22 + X) (Figs. 5.9 y 5.10).

Durante este proceso, los cambios morfológicos y cromosómicos ocurren de forma simultánea o sea al mismo tiempo. Es importante aclarar que no existe un ovocito maduro, ya que cuando este es fecundado es que es posible que termine la meiosis II y se está en presencia de una célula muy especial: el cigoto.

La ovogénesis se detiene en una etapa avanzada de la vida de la mujer, producto de la disminución de la secreción hormonal; no es un proceso continuo, el ciclo

reproductor femenino se extiende desde los 47 años de vida hasta los 52. Además, va acompañado de otros cambios biológicos en la mujer.

Regulación de la ovogénesis

Para la migración de las células germinativas primordiales (CGP), precursoras de las células sexuales, es muy importante la fibronectina. Se ha demostrado que en el ratón se secreta en las crestas gonadales de forma difusible factor de crecimiento fibroblástico beta-1 (TGF- β 1), que es capaz de atraer a las CGP. Estas células totipotenciales conservan esta cualidad por el factor de transcripción nuclear Oct-4. Este factor, después de la fecundación, se expresa en los primeros clivajes de los núcleos de los blastómeros y es restringido por la masa celular interna. La proliferación de las CGP ocurre por acción del factor de las células madres. Este factor es secretado por las células en el transcurso de la migración.

En la mujer, la capacidad reproductora es intermitente o cíclica y está regulada por los esteroides ováricos que establecen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis, generando un patrón cíclico característico. El ciclo ovárico y uterino corren paralelamente, comenzando en la pubertad, se interrumpen durante el embarazo y la lactancia y cesan en la menopausia. La ovogénesis comienza en el ovario fetal, cuando la hipófisis funciona moderadamente, pero se reinicia en la pubertad cuando se ha alcanzado la madurez endocrina necesaria. En la foliculogénesis, algunos de estos procesos ocurren sin intervención hormonal, mientras que otros están regulados por una compleja relación entre gonadotropinas, esteroides y factores ováricos locales. Los detalles de estos procesos se estudiarán al abordar los sistemas reproductor y endocrino.

El ovocito está rodeado por diversas capas de células de soporte que lo protegen. Está rodeado de células foliculares (granulosa), que lo alimentan y le suministran un ambiente hormonal adecuado, de la membrana basal y de otras capas de células del estroma que, cuando comienzan a madurar, formarán la teca interna y la externa. La primera de ellas tiene función secretora principalmente de estrógenos.

La participación de las células de la granulosa es mediada por factores paracrinos como el GDF9, un miembro de la familia TGF- β . El folículo también secreta factores

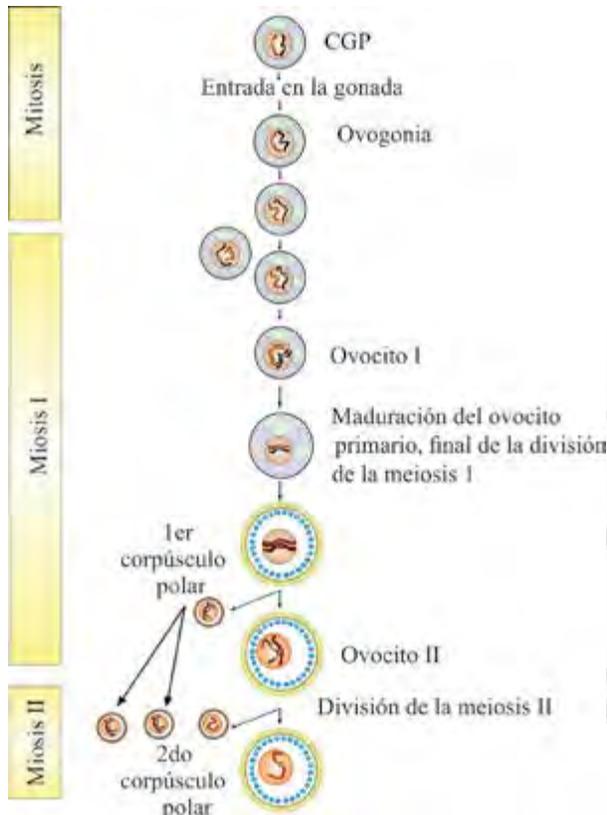


Fig. 5.9. Esquema de la ovogénesis.

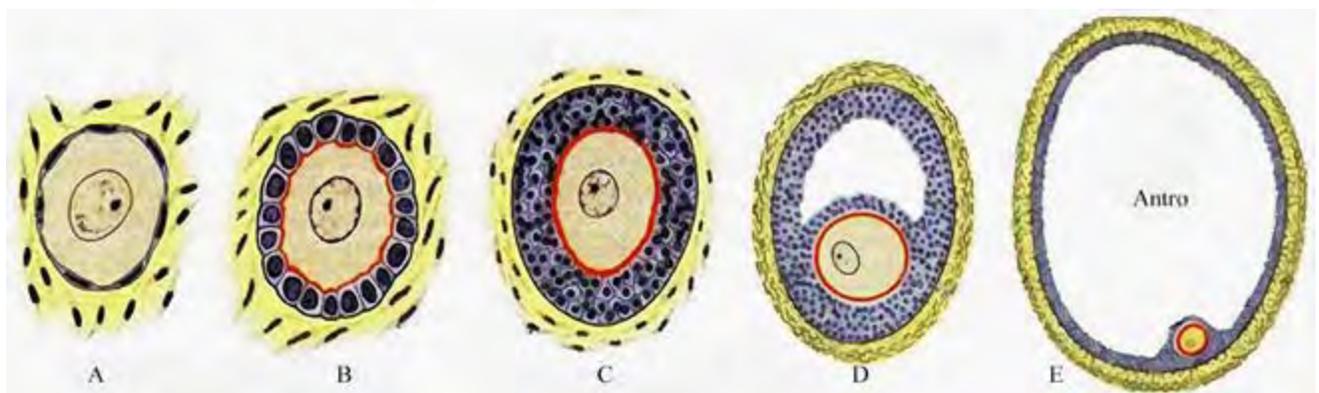


Fig. 5.10. Esquema de la foliculogénesis y el desarrollo del ovocito hasta ovocito primario. Folículos: A. Primordial; B. Primario; C. Primario maduro; D. Secundario; E. Maduro o de De Graaf. Obsérvese la zona pelúcida en rojo rodeando al ovocito.

de crecimiento y diferenciación como el TGF- β 2, VEGF, Leptina y FGF2, que permiten que el ovocito crezca y que los vasos sanguíneos lleguen a la región folicular. Para que el ovocito madure necesita de señales de las gonadotropinas en determinadas etapas.

La hormona estimulante de los folículos (FSH) determina que varios de ellos crezcan y proliferen. En los mamíferos las hormonas controlan e inciden en el ciclo uterino (menstrual y cervical), y en el ciclo ovárico que permite que el organismo este listo para recibir al embrión en un breve tiempo después que la ovulación ocurra.

El ovocito primario se para en la profase de la meiosis I, que es un estado equivalente a la fase G₂ del ciclo mitótico. Las células foliculares establecen entre sí uniones comunicantes por las cuales intercambian pequeñas moléculas y precursores para síntesis de moléculas mayores. Las células foliculares secretan macromoléculas que contribuyen a formar la cubierta del ovocito y son incorporadas por este durante el crecimiento mediante endocitosis o actúan como receptores de su superficie controlando el patrón espacial y las asimetrías axiales de las células.

La primera consideración sobre el desarrollo de los embriones humanos comienza con la regulación por cambios moleculares y la reorganización celular que ocurren antes de la fertilización. Durante la fase terminal de la ovogénesis, es decir, en el periodo de la meiosis que precede a la ovulación, ocurren cambios en el patrón de síntesis de macromoléculas y modificaciones en la estructura y organización del citoplasma y la membrana del ovocito. Estos cambios representan la expresión de un programa sobre el desarrollo que prepara al ovocito para la fertilización y el futuro posterior.

Existen en la actualidad grupos de investigación que tratan de averiguar cómo esta programación a nivel molecular y celular que posee el ovocito es regulada y coordinada en el estadio preovulatorio y de la ovogénesis. Una vez que el ovocito es fertilizado, el por qué las células embrionarias forman diferentes tejidos y estos poseen una disposición ordenada en el espacio que de lugar a órganos, es otro de los aspectos menos comprendidos de los organismos en desarrollo, aunque existen respuestas provisionales (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Resumen de los aspectos fundamentales del ciclo reproductor femenino

	Fases			
	Menstrual	Proliferativa o folicular	Progéstacional o secretora	Gravídica
	0-4	Hasta el día 14	Termina la etapa el día 28	Si ocurre fecundación
Útero	Menstruación	Crece el espesor de la mucosa de 1-3 mm, estimulado por estrógenos ováricos. Abundantes mitosis en las glándulas del estroma. Las células de la mucosa de cúbicas se transforman en cilíndricas altas, también se alargan las glándulas. El estroma se torna compacto por la abundancia celular	El espesor del endometrio aumenta de 6 a 7 mm debido a la acción de la progesterona y estrógenos provenientes del cuerpo lúteo. Después de la ovulación aparecen vacuolas subnucleares llenas de glucógeno en las glándulas. El estroma continúa proliferando y se edematiza, lo cual engruesa la mucosa. Al final de la etapa cambia la irrigación por la caída de estrógenos y progesterona proveniente del cuerpo lúteo; por último ocurre la menstruación	En caso de embarazo, el blastocisto se introduce en la mucosa uterina de 6 a 9 días después de la ovulación. Hacia el final de la fase secretora, el trofoblasto secreta gonadotropina coriónica humana (CGH), que estimula al cuerpo lúteo y este continúa secretando sus hormonas y no ocurre la menstruación. El endometrio se transforma en hiperplásico, edematoso y secretor. Las células del estroma se tornan claras y grandes y ricas en glucógeno, son las células deciduales; esta es la llamada transformación decidual, en que comienza el proceso denominado reacción decidual, que es muy importante para el desarrollo posterior
Ovario		Folicular	Formación cuerpo amarillo	Cuerpo amarillo gravídico
	Foliculogénesis, crecimiento folicular junto con la ovogénesis Acción de la FSH de la hipófisis		Secreta progesterona y estrógenos Continúa secreción de LH de la hipófisis	Continúa secretando las hormonas anteriores por estímulo de la HCG

Espermatogénesis

Las células sexuales masculinas o espermatozoides se forman también de las CGP, las cuales llegan a las gónadas igual que como fue descrito en la ovogénesis. El proceso de espermatogénesis ocurre en las gónadas masculinas o testículos. La espermatogénesis comienza en la pubertad, por la necesidad de la madurez endocrina, pero es continuo hasta la muerte del individuo. En el testículo del recién nacido se pueden observar las células germinales, pálidas, redondeadas y rodeadas de células de sostén derivadas de las células del epitelio superficial de las gónadas; ellas formarán las células de Sertoli.

Con la madurez del sistema reproductor masculino en la pubertad en vez de cordones testiculares se pueden observar túbulos seminíferos. Las CGP dan origen a las espermatogonias que son de dos tipos, las A y las B. Las primeras continúan dividiéndose por mitosis para formar una reserva continua de células madres (*stem cells*). Algunas de ellas dejan de ser células madres, tienen divisiones sucesivas y dan origen a generaciones de espermatogonias, aumentando la diferenciación a medida que se dividen; la última división de estas células forma las espermatogonias de tipo B, que también se dividen por mitosis (fase de proliferación), y que formarán células de mayor tamaño, los espermatocitos primarios (espermatocitos I). Estas últimas células duplican su ADN (fase de maduración) y comienzan la meiosis I con 46 cromosomas dobles y una profase prolongada de 22 días. A continuación termina rápidamente la meiosis I y se forman entonces los espermatocitos secundarios (espermatocitos II) que continúan el proceso con 23 cromosomas dobles. En estas células ocurre la meiosis II y como resultado se forman células haploides solo con 23 cromosomas llamadas espermátidas. El 50 % de los espermatozoides formados tendrán un cromosoma sexual X o sea (22+X) y el 50 % un cromosoma sexual Y, o sea (22+Y) (Figs. 5.11 y 5.12).

Desde la formación de las espermatogonias hasta la de las espermátidas, la citocinesis es incompleta y las células forman un sincitio por la comunicación entre ellas a través de puentes citoplasmáticos de un milí-

metro de diámetro; iones y moléculas pasan a través de esos puentes, por lo que todas las células maduran sincrónicamente.

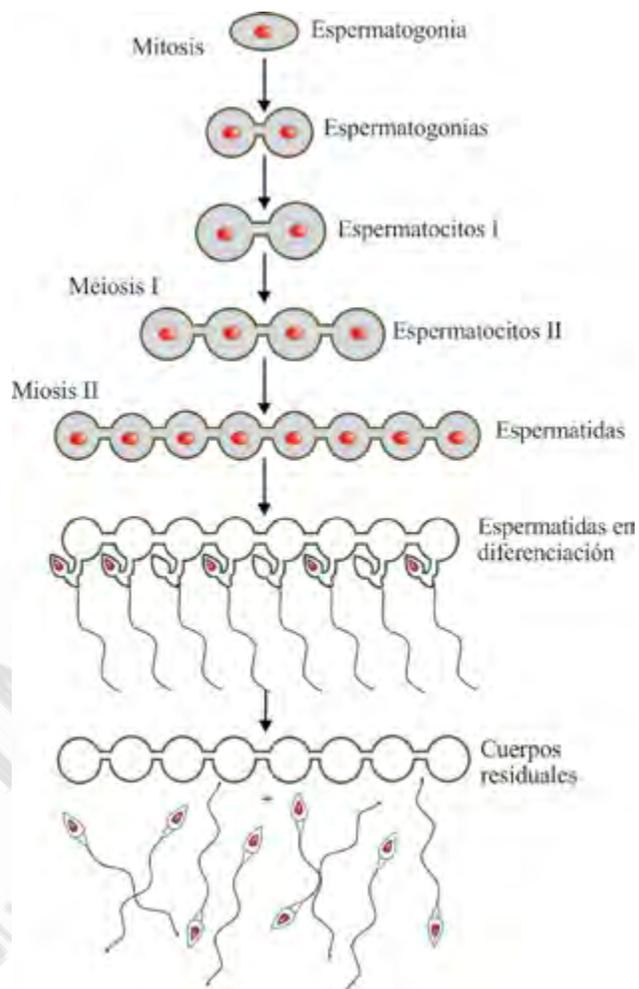


Fig. 5.11. Esquema de la espermatogénesis.

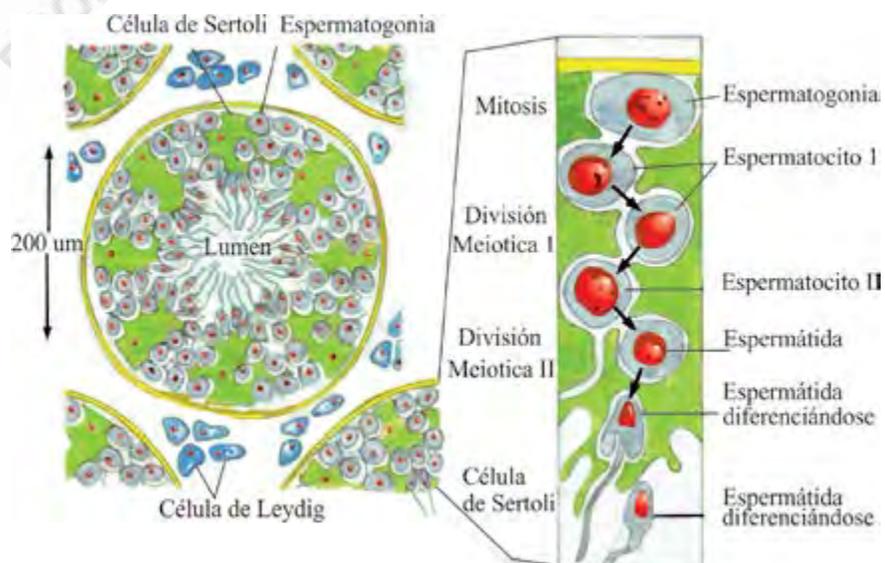


Fig. 5.12. Espermatogénesis dentro de los tubos seminíferos del testículo, donde se aprecian diferentes tipos celulares, hasta llegar a los espermatozoides hacia la luz de los túmulos seminíferos.

Todas las células son morfológicamente iguales y durante todo su desarrollo se encuentran abrazadas por las células de Sertoli, por lo que reciben también el nombre de células nodrizas. Los núcleos de los espermatoцитos transcriben algunos genes cuyos productos son usados más tarde para formar el axonema y el acrosoma.

Las células de Sertoli tienen varias funciones:

- Estimulan las CGP para convertirse en espermatozoides.
- Secretan la hormona anti-mulleriana.
- Estimulan la migración de células somáticas que se encuentran junto a la gónada para formar tejido conjuntivo imprescindible para la producción normal de espermatozoides.
- Inducen a otras células somáticas a que se transformen en células de Leydig —secretoras de testosterona, hormona característica del sexo masculino—, que tienen funciones en la diferenciación de la gónada y el resto de las estructuras sexuales masculinas. La testosterona masculiniza el cerebro en el desarrollo temprano.

Las espermátidas tienen a continuación un proceso progresivo de transformaciones morfológicas que recibe el nombre de espermiogénesis. Estos cambios son: se forma el acrosoma, que ocupa la mitad de la superficie nuclear y contiene las enzimas que ayudan a la penetración del espermatozoide en las capas que rodean al ovocito, y el núcleo se condensa (estas dos estructuras caracterizan la cabeza del espermatozoide); se forma el cuello, pieza intermedia y cola; gran parte del citoplasma es eliminado. La transformación desde espermatogonias hasta espermatozoides maduros es de 64 días. Después de formados pasan a la luz de los túbulos seminíferos, desde donde son conducidos hacia el epidídimo por los elementos contráctiles que se encuentran en la pared de los túbulos seminíferos. Allí adquieren su movilidad y continúan por el sistema de conductos masculinos en la misma medida en que se forma el semen líquido que los contiene y los mantiene biológicamente viables.

Gametos masculinos anormales

Las anomalías de los gametos masculinos pueden ser morfológicas de diferente tipo: a veces en la cabeza, en la cola o en ambas, pueden ser gigantes o enanos. También pueden presentar defectos cromosómicos en el número o integridad de los cromosomas. En el hombre es frecuente cuando hay algún problema en la reproducción realizar un espermograma o espermiograma. Los valores normales de las variables más importantes del semen aparecen en la tabla 5.2.

Nomenclatura de algunas variables para el semen

- Normozoospermia: eyaculado normal según la definición precedente.
- Oligozoospermia: concentración de espermatozoides menor de $20 \times 10^6/\text{mL}$.
- Astenozoospermia: menos de 50 % de los espermatozoides con progresión anterógrada (A+B).
- Teratozoospermia: menos de 50 % de los espermatozoides con morfología normal.

- Oligoastenoteratozoospermia: perturbación de las tres variables.
- Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- Aspermia: ausencia de eyaculado.

Tabla 5.2. Variables y valores normales del semen

Volumen	2 mL o más
Ph	7,2-7,8
Cantidad de espermatozoides	$20 \times 10^6/\text{mL}$
Motilidad	A + B = 50 % o más, o A = 25 % o más
Morfología	50 % o más con morfología normal
Viabilidad	50 % o más vivos
Leucocitos	$< 1 \times 10^6/\text{mL}$

Regulación de la espermatogénesis

En los túbulos seminíferos también ocurre la estereoidogénesis o síntesis de esteroides sexuales por las células de Leydig que secretan la testosterona, que es la principal hormona sexual masculina. Ambos procesos están regulados por las hormonas gonadotrópicas secretadas por la hipófisis anterior. La FSH tiene su célula blanca en las de Sertoli y la LH en las células de Leydig.

La transcripción de genes por protaminas aparece tempranamente en las células haploides o espermátidas, lo que las ayudara después a entrar a la luz de los tubos seminíferos. Las células germinativas espermatogénicas están unidas a las células de Sertoli por la N-Cadherina.

Generalidades de la diferenciación sexual

El sexo cromosómico se determina en el momento de la fecundación, lo que decide una cascada de procesos que constituyen la diferenciación sexual del individuo. Sin embargo, hay una etapa en la que las gónadas tienen la misma apariencia morfológica, que es conocida como período o etapa indiferenciada. Pero en breve, la presencia de determinados genes condiciona diferencias evidentes, propias de las características gonadales de cada sexo que serán estudiados en el sistema reproductor (Fig. 5.13).

Numerosos son los genes encontrados que participan en la diferenciación sexual. En los humanos tiene gran importancia el gen determinante testicular, que está en relación con un gen que se encuentra en el brazo corto del cromosoma Y. Este gen es llamado SRY y codifica la proteína High Mobiliy Group Box. Se conoce que el SRY determina que en la cresta gonadal se forme el epitelio

de células específicas del varón, las células de Sertoli. También induce a la gónada en formación y ella produce un factor quimiotáctico que atrae a las células mesonefricas a la gónada, las cuales tienen la importancia de inducir al epitelio en la formación de las células de Sertoli. Sin la presencia de estas proteínas se desarrollará un ovario en vez de un testículo.

SOX9 es un gen autosómico que también participa en la diferenciación sexual. Codifica un factor de transcripción que es esencial para la formación testicular. SF1/Sf1, es un factor de transcripción que directa o indirectamente activado por el SRY es necesario para permitir la bipotencialidad de la gónada.

La diferenciación tiene dos fases de complemento recíproco:

1. Formación de la gónada durante la organogénesis según el sexo cromosómico determinado en la fecundación.
2. Desarrollo femenino o masculino en respuesta a las hormonas secretadas por las gónadas durante la adolescencia y controladas por el eje hipotálamo-hipofisario. Estas dos etapas se estudiarán con más detalles en el sistema reproductor y endocrino.

Tránsito de los gametos masculinos

El tránsito de los gametos masculinos ocurre:

1. Dentro de los propios conductos sexuales masculinos.
2. Dentro del sistema reproductor femenino.

Antes de que ocurra la fecundación, los gametos masculinos deben realizar un tránsito por las vías reproductoras masculinas, con lo cual terminan su maduración morfológica en el epidídimo y adquieren movilidad, recorren los conductos sexuales masculinos donde se va formando el semen por las glándulas anexas, lo cual les proporciona el medio líquido que los mantiene fisiológicamente y les permite el tránsito mencionado. Después de ser depositados en la vagina recorren un trayecto dentro del sistema reproductor femenino hasta que llegan al tercio externo de la tuba uterina donde ocurre la fecundación normalmente.

En el tracto genital femenino debe ocurrir la capacitación, que se calcula que en humanos sea muy breve, lo cual es necesario para que los espermatozoides puedan fecundar al ovocito. Este proceso incluye la eliminación de la cubierta glicoprotéica, que rodea al plasmalema sobre el acrosoma y que el espermatozoide recibió durante su trán-

sito por el epidídimo y del plasma espermático. Además, se reorganizan las moléculas de la membrana celular y el patrón de movilidad se modifica (hiperactivación), con golpes mucho más rápidos en la cola. Estas transformaciones permiten que el espermatozoide pueda atravesar todas las barreras que rodean al ovocito. Si no lo logra evidentemente nos encontramos ante un problema de infertilidad o esterilidad de la pareja. Después de estos cambios que ocurren durante el tránsito, puede ocurrir la fecundación.

Fecundación

El proceso de la fecundación permite la autopropagación de la especie, lo cual tiene una gran importancia para mantener el nivel de población. La fecundación puede ocurrir ya en la pubertad, cuando existe la madurez de los sistemas endocrino, nervioso y reproductor. Es entonces que comienza el desarrollo del individuo, desde el cigoto, pasando por la primera semana del desarrollo prenatal o intrauterino. La fecundación ocurre en la ampolla de la trompa uterina y tiene varias fases, que se detallan a continuación.

Penetración de la corona radiada

Solo de 300 a 500 espermatozoides llegan al sitio de la fecundación y solamente el que haya pasado al estado de capacitado atraviesa esta capa de células foliculares, pero los demás contribuyen con él.

Con el contacto del espermatozoide con la corona radiada se desencadena la reacción acrosómica, por lo que aparecen varios orificios en la parte superficial de la membrana acrosómica y el plasmalema externo. Se forman poros que permiten la salida de enzimas, como la hialuronidasa, que permite atravesar la corona radiante, y la acrosina, que contribuye a penetrar la zona pelúcida (ZP) y después se degrada.

Penetración de la zona pelúcida

La ZP es la barrera o capa donde existen los primeros vínculos moleculares, está ubicada por fuera de la membrana plasmática del ovocito, formada por glicoproteínas y tiene 3 capas: ZP1, ZP2 y ZP3. Esta última es muy importante en este proceso, ya que determina un reconocimiento mutuo entre los gametos.

Los ovocitos contienen vitelo o sustancias nutritivas en su interior de forma moderada en los mamíferos: lípidos,

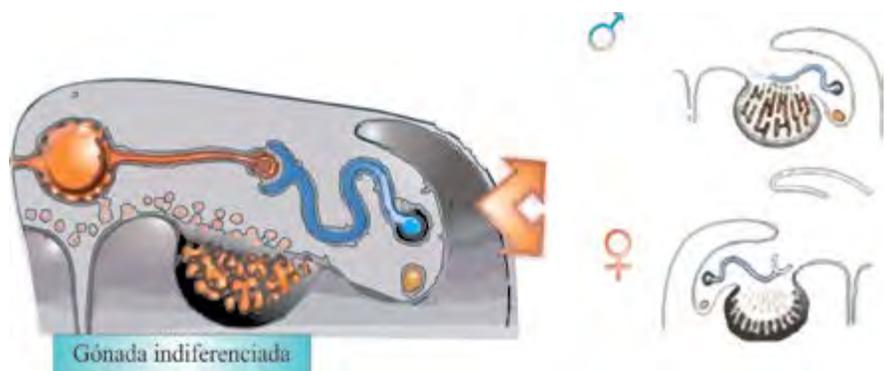


Fig. 5.13. Diferenciación gonadal.

proteínas y polisacáridos, formando las llamadas plaquetas vitelinas. En su corteza presentan los gránulos corticales, que cuando un espermatozoide activa el ovocito y ocurre la exocitosis; modifican la cubierta de la célula e impiden la entrada de otro espermatozoide.

La ZP3 desencadena la reacción acrosómica induciendo la entrada de Ca^{2+} al citosol del espermatozoide. Estos iones Ca^{2+} también penetran al ovocito y lo activan.

Quedan también al descubierto otras proteínas de la superficie del espermatozoide que se unen a la ZP2, lo cual contribuye a mantenerlo unido a la membrana del ovocito mientras penetra.

Fusión de las membranas celulares del ovocito y del espermatozoide

La adhesión del espermatozoide a la membrana del ovocito es mediada en parte por integrinas; después se fusionan las membranas y penetra al ovocito el contenido del espermatozoide. La membrana citoplasmática queda en la superficie y después se pierde. Cuando ocurre esta penetración el ovocito responde con:

- Reanudación de la meiosis II: se forma así una célula con abundante citoplasma y un segundo corpúsculo polar. El primer corpúsculo también puede dividirse, en resumen hay 4 células pero solo una con abundante citoplasma que contiene los núcleos del ovocito propiamente y el del espermatozoide. Estos núcleos se acercan y desaparece la membrana nuclear.
- Reacciones corticales y de zona: se libera el contenido de los gránulos corticales que contiene enzimas lisosómicas, lo que hace a la membrana del ovocito impenetrable a la entrada de otro espermatozoide, por lo cual se bloquea la polispermia.
- Activación metabólica del huevo: parece que el factor activador lo aporta el espermatozoide y esta activación es importante para los procesos celulares-moleculares que ocurren en las primeras etapas del desarrollo (Fig. 5.14).

Los resultados o consecuencias de la fecundación son: el ovocito termina la meiosis II, se restablece el número diploide de cromosomas, se determina el sexo genético e inicia la segmentación o clivaje, y comienza el desarrollo humano con la formación de una célula totipotencial que es el cigoto (Fig. 5.15).

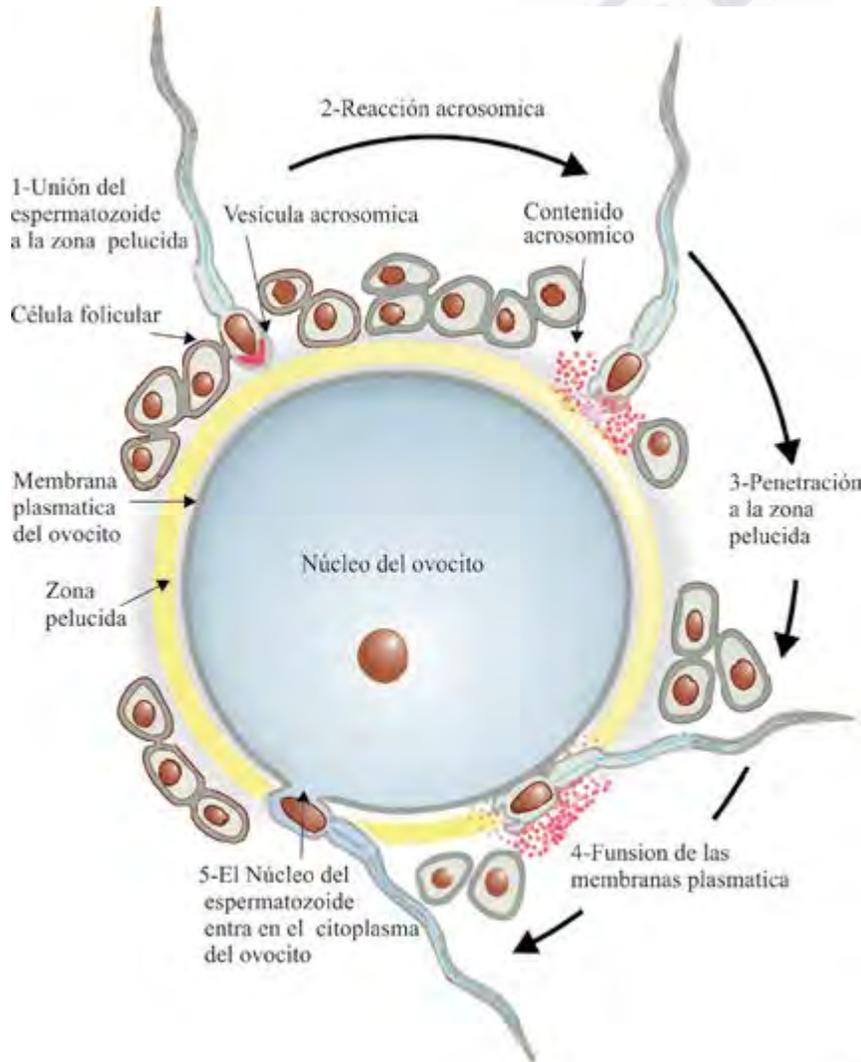


Fig. 5.14. La fecundación y sus etapas.

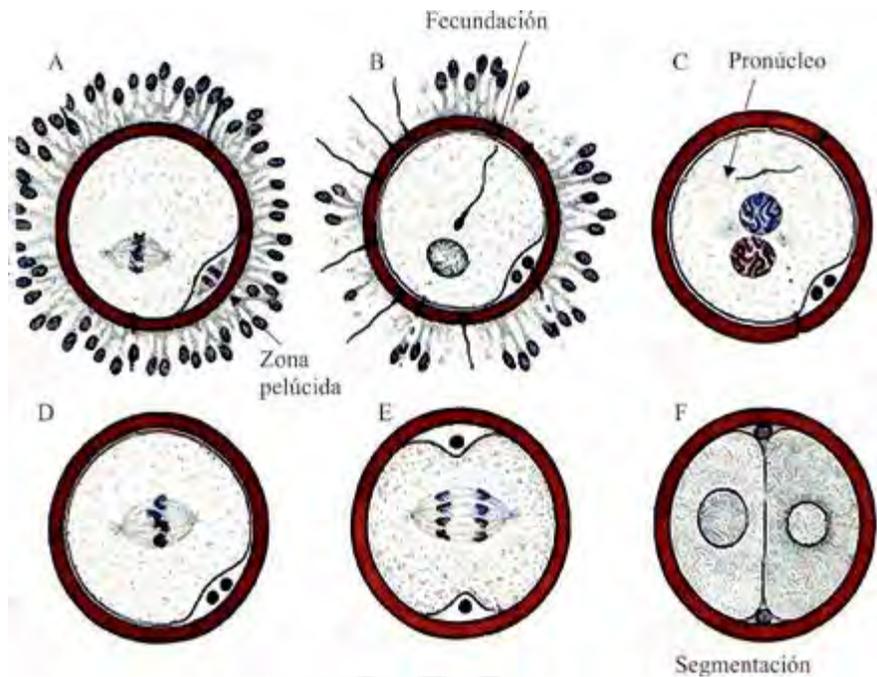


Fig. 5.15. A. El ovocito reanuda la meiosis I; B. Ocurre fecundación; C. Se ha formado el cigoto con un pronúcleo femenino y otro masculino; D, E, y F. Ha comenzado la segmentación o clivaje.

Todo el contenido explicado está en relación con diferentes problemas de la reproducción.

Infertilidad y esterilidad

Es un problema frecuente que consiste en la no concepción después de un año de mantener relaciones sexuales estables.

Infertilidad

Aproximadamente 20 % de las parejas están aquejadas por la infertilidad, la cual podría ser curable en más de 90 % de los casos si se hiciera un diagnóstico adecuado. La falta de dicho diagnóstico impide lograr el embarazo. Generalmente, la infertilidad se origina en ambos miembros de la pareja y no en uno solo, por lo que es indispensable estudiar tanto al hombre como a la mujer.

Esterilidad

Es la incapacidad total de concebir. Aproximadamente 1,5 % de las parejas son estériles, lo cual significa que la única opción que tienen es la adopción o, según el caso, alguna técnica de reproducción asistida cuando hay cierta posibilidad por uno de los miembros de la pareja.

Planificación familiar y anticoncepción

El embarazo debe ser deseado, para lo cual la pareja organiza y planifica el momento adecuado de acuerdo con sus condiciones. Por lo tanto, también es necesaria la responsabilidad de la protección para evitar un embarazo y contra las enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Existen numerosos métodos anticonceptivos pero solo se mencionarán algunos: de barrera (preservativo

masculino, el diafragma, el capuchón cervical y las esponjas anticonceptivas); las píldoras, que por su contenido hormonal permiten la menstruación pero inhiben la ovulación; los implantes subdérmicos, que inhiben la ovulación durante años; los dispositivos intrauterinos (DIU), que se colocan en la cavidad uterina; drogas que provocan aborto si se administran dentro de las 8 semanas siguientes a la última menstruación, la vasectomía y la ligadura de las trompas.

Algunos ejemplos de técnicas de reproducción asistida

- Fecundación *in vitro* y transferencia de embriones. Se recolectan los ovocitos en meiosis II, se fecundan en el laboratorio y cuando han terminado la segmentación hasta la etapa de 8 células, entonces son colocados en el útero, donde continúa el desarrollo hasta el término.
- Transferencia intrauterina de gametos (GIFT). Se introducen ambos gametos en la ampolla de la trompa y continúa el proceso normal.
- Transferencia intratubárica del cigoto (ZIFT). Se colocan los ovocitos fecundados en la región ampollar de la trompa.
- Maternidad subrogada. Con los gametos de ambos cónyuges se realiza la fecundación y se implanta el cigoto en la etapa de 8 células en un útero de otra mujer fértil. Esta técnica lleva aparejados muchos problemas éticos y legales.

Las principales características de la gametogénesis pueden resumirse en que:

- Las células sexuales en ambos sexos se originan de las CGP, las cuales son las células que les dan origen a los gametos, que se producen por el proceso de gametogénesis: ovogénesis en el sexo femenino y espermatogénesis en el sexo masculino.

- Ambos procesos tienen semejanzas y diferencias. Tiene tres etapas comunes: la de proliferación, la de crecimiento y la de maduración, donde ocurre la meiosis, división celular propia de las células sexuales. Por esta última razón estas células especializadas son haploides (23 cromosomas), lo cual constituye una semejanza de gran importancia.
- Son imprescindibles en el momento de la fecundación, donde se restablece el número diploide de la especie (23 pares o 46 cromosomas).
- Como consecuencia se forma el cigoto, que es la célula totipotencial que comienza el desarrollo humano.
- La gametogénesis es un proceso regulado desde el punto de vista genético, molecular y endocrino desde la etapa prenatal aunque será más evidente en la pubertad, sobre todo esta última regulación.
- Los defectos en las meiosis, en la morfología de los gametos o en el genoma dañado acarrearían consecuencias en el desarrollo si ocurre la fecundación, o imposibilitaría la posibilidad que este comience.

Estos conocimientos de la gametogénesis serán muy útiles para prevenir y tomar acciones antes los problemas de la reproducción a los cuales se enfrentará en la práctica médica.

Primera semana del desarrollo

El cigoto humano tiene aproximadamente de 100 a 120 μm de diámetro y se desarrolla en el interior del sistema reproductor femenino, específicamente dentro de las tubas uterinas. El cigoto es del tipo alecítico (tiene poco vitelo y está ubicado centralmente alrededor del núcleo). Después de la ovulación, la fertilización ocurre en la ampolla del oviducto, termina la meiosis y un día después comienza el clivaje o segmentación.

El primer clivaje es meridional, pero en la segunda división una blastómera se divide meridionalmente y la otra ecuatorialmente. Este tipo de clivaje es el denominado clivaje rotacional. En estos primeros momentos existen uniones comunicantes entre las células que reciben el nombre de blastómeras. Este proceso es además asincrónico y asimétrico. En el estadio de ocho células ocurre la com-

pactación, durante la cual las células se unen íntimamente unas con otras y se conservan las uniones intercelulares que permiten que pasen iones y pequeñas moléculas.

Cuando la segmentación ya ha llegado de 16 a 32 células se está en presencia de la mórula. Las células que se encuentran en la periferia forman la masa celular externa y las centrales la masa celular interna, las cuales por diferentes procesos se van ubicando hacia un extremo. La mórula aún permanece rodeada por la zona pelúcida, pero llega el momento que por un poro que se forma en esta sale de esta envoltura convertida ya en un blastocisto. La capa externa de esta nueva estructura recibe el nombre de trofoblasto y sus células son planas; participa en la nutrición embrionaria primero y en la formación de la placenta después. Las células que se encuentran hacia un extremo del blastocisto reciben el nombre de embrioblasto, y formarán al embrión. En el centro hay una cavidad llamada blastocele. Todos estos procesos ocurren en el interior de la tuba uterina; el cigoto en transformación es libre y allí ocurre un intercambio con el medio materno donde se desarrolla y obtiene los nutrientes necesarios (Fig. 5.16).

La mucosa de la tuba posee un epitelio cilíndrico simple con células ciliadas y no ciliadas. Las primeras contribuyen al movimiento del cigoto en desarrollo hacia la cavidad uterina, donde debe implantarse, y las segundas tienen función de secreción. La secreción de estas células comienza a liberarse justo antes de la ovulación. Ambos tipos de células tienen modificaciones debido a las influencias hormonales.

Regulación del proceso

Desde la formación del cigoto o quizás antes, existen distribuciones en el citoplasma del ovocito o del cigoto que marcan el destino futuro, condicionado por numerosas variantes. Por ello, la morfogénesis de muchas regiones corporales está determinada por campos morfogenéticos aún desconocidos. Estas regiones del cuerpo están bajo el control de un plano global del desarrollo genético.

Ni en las etapas más precoces los blastómeros de un embrión en segmentación son homogéneos. En la

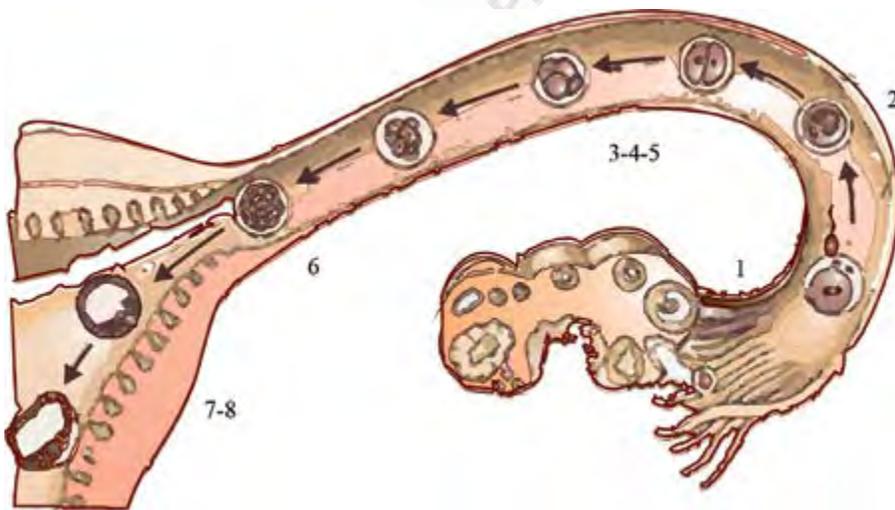


Fig. 5.16. Representación de los eventos que se producen durante la primera semana del desarrollo: 1. Fecundación; 2. Cigoto; 3. Clivaje, dos blastómeras; 4 y 5. Clivaje; 6. Mórula; 7. Blastocisto en cavidad uterina; 8. Blastocisto adherido al endometrio.

etapa de 4 células, los niveles de síntesis de ARN son bajos, mientras que en la de 8 células los niveles son muy altos en algunas, mientras que en otras se presenta el patrón de las de 4 células. Por lo tanto, existen blastómeros activos e inactivos desde el punto de vista de la transcripción, lo cual implica diferencias entre ellos que deben tener una implicación en el desarrollo. Este hecho puede estar en relación con su destino prospectivo, o sea, los tejidos que formarán en el futuro en una posición determinada.

A pesar de que aumenta el número de células por divisiones mitóticas hasta la formación de la mórula, la talla y las dimensiones espaciales no han cambiado, por lo que se afirma que no hay crecimiento en esta etapa de divisiones. La formación del blastocisto coincide con la pérdida de la zona pelúcida, con lo que comienza la diferenciación del trofoblasto. Este proceso es producto de la proteólisis de la zona pelúcida (ZP), la cual es estimulada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Los estrógenos estimulan la síntesis de este factor, tanto en el blastocisto como en las células epiteliales uterinas, así como la de sus receptores localizados en las células trofoblásticas. El efecto del EGF sobre la maduración del blastocisto es autocrina/paracrina. La masa celular interna permite el desarrollo trofoblástico produciendo proteínas tales como FGF4, que determina las divisiones celulares en esta capa.

El endometrio está constituido por dos capas fundamentales: la basal y la funcional. La primera de ellas posee un estroma más celular, muestra escasa modificación cíclica, no se pierde con la menstruación y funciona como zona de regeneración de la capa funcional. La capa funcional si es eliminada, quizás no totalmente; con la menstruación y ocurren en ella modificaciones cíclicas. Existe una gran irrigación sanguínea en cada capa y cerca de la superficie se forma una red capilar. La preparación del endometrio es paralela a la foliculogénesis que está ocurriendo en el ovario.

Se ha demostrado con estudios experimentales que existen moléculas de adhesión celular del tipo de las integrinas en la superficie de las células endometriales y células trofoblásticas que son responsables de la fijación del blastocisto y posiblemente de que esto ocurra en un determinado lugar. La implantación es intersticial porque queda incluido el blastocisto dentro de la mucosa uterina.

Etapas fundamentales durante la implantación

- Primera etapa: anclaje del blastocisto. Parece que es por la mediación de ligandos de las integrinas de un lugar específico del trofoblasto en el tejido endometrial.
- Segunda etapa: penetración del epitelio uterino. Se caracteriza por la invasión del sincitiotrofoblasto a la capa funcional endometrial que se encuentra en reacción decidual. Esto provoca la invasión de los tejidos subyacentes al epitelio y la erosión de los vasos maternos. Comienza al final de la primera semana y culmina en la segunda semana del desarrollo (Fig. 5.17).

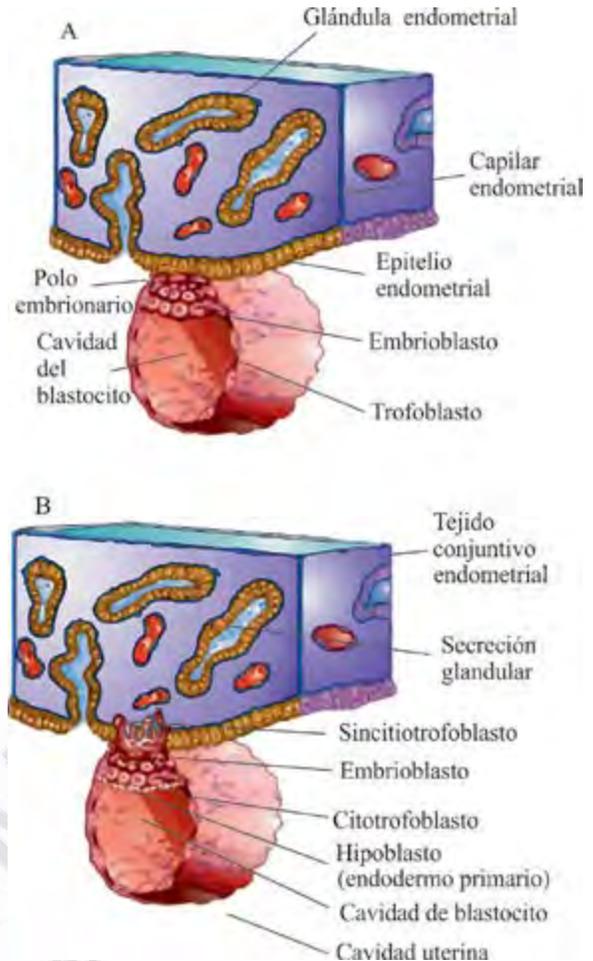


Fig. 5.17. Comienzo de la implantación del blastocisto en el endometrio.

Aspectos inmunológicos durante la implantación

El feto y el componente fetal de la placenta son, desde el punto de vista inmunológico, diferentes a la madre; sin embargo, no son reconocidos como tejidos extraños ni rechazados por el sistema inmunológico de ella. El rechazo de tejidos extraños ocurre normalmente por la activación de linfocitos citotóxicos, pero también por posibles respuestas humorales inmunes. Se sugieren varias explicaciones para la especial tolerancia de la madre a la presencia prolongada del embrión, inmunológicamente diferente durante el embarazo:

1. Los tejidos fetales, en especial los de la placenta, constituyen la interfase directa entre el feto y la madre y no presentan antígenos extraños al sistema inmunológico de la madre. Aún falta mucho por dilucidar en las complejas interrelaciones inmunológicas durante la implantación, pero a pesar de ello se proponen algunas explicaciones. Realmente ni el sincitiotrofoblasto ni la cápsula citotrofoblástica expresan los dos tipos principales de antígenos mayores de histocompatibilidad que desencadenan la respuesta inmunológica del huésped en el rechazo de los injertos de tejidos. Sin embargo, estos antígenos están presentes en

las células del feto y en los tejidos estromales de la placenta. La expresión de los antígenos menores de histocompatibilidad, por ejemplo el antígeno HY, en fetos masculinos sigue un patrón similar. No obstante, los tejidos trofoblásticos expresan otros antígenos menores. Por las brechas existentes en la membrana placentaria es frecuente encontrar glóbulos fetales rojos y blancos circulando en la sangre materna. Estas células deberían poder sensibilizar al sistema de defensa de la madre.

2. El sistema inmunológico de la madre sufre una especie de bloqueo durante el embarazo, de manera que no reacciona a los antígenos totales a los cuales se expone. Pese a ello la madre es capaz de poner en marcha una respuesta inmunológica al injerto de un tejido extraño. Puede que exista una respuesta selectiva del sistema inmunológico ante los antígenos fetales, aunque la respuesta de incompatibilidad Rh muestra que esta no debe ser total.
3. La tercera posibilidad es que la barrera decidual local impida el reconocimiento inmunológico del feto por parte de la madre o el paso de células inmunocompetentes de la madre al feto. Hay pruebas de una barrera decidual funcional, pero en un número importante de casos se sabe que esa barrera se rompe debido a traumatismos o enfermedades.

Implantaciones ectópicas

Durante el desarrollo pueden ocurrir implantaciones fuera del sitio normal, lo que se conoce como implantaciones ectópicas. En la figura 5.18 se muestran algunos ejemplos.

Las principales características de la primera semana pueden resumirse en que:

- Comienza con la formación del cigoto y termina alrededor del séptimo día con el inicio de la implantación.
- El cigoto permanece libre dentro de la trompa de Falopio y en su tránsito hacia el cuerpo del útero se transforma: ocurre la segmentación o clivaje, se forma la mórula y por último el blastocisto, que es el que llega al cuerpo del útero y se implanta.
- Durante esta etapa ocurre proliferación celular sin que haya crecimiento.
- La implantación ocurre en la porción media del cuerpo del útero y consiste en un proceso de anclaje del producto de la concepción en la capa funcional del endometrio. Es un proceso complejo que requiere la coordinación entre los dos tejidos.
- Existe intercambio con el medio materno; en este momento la nutrición es por simple difusión.
- Las células que se forman durante la segmentación, blastómeros/blastómeros son totipotenciales hasta el estado de 8 células e incluso hasta el estado de 16 células en estudios experimentales.
- Se expresan los mecanismos del desarrollo en menor proporción que en las etapas que siguen. Hay una gran represión genética.
- La acción de un agente externo en este momento puede provocar la muerte. La presencia de algún defecto genético es causa con frecuencia de la pérdida del producto de la concepción, que puede interpretarse como un mecanismo de selección natural.

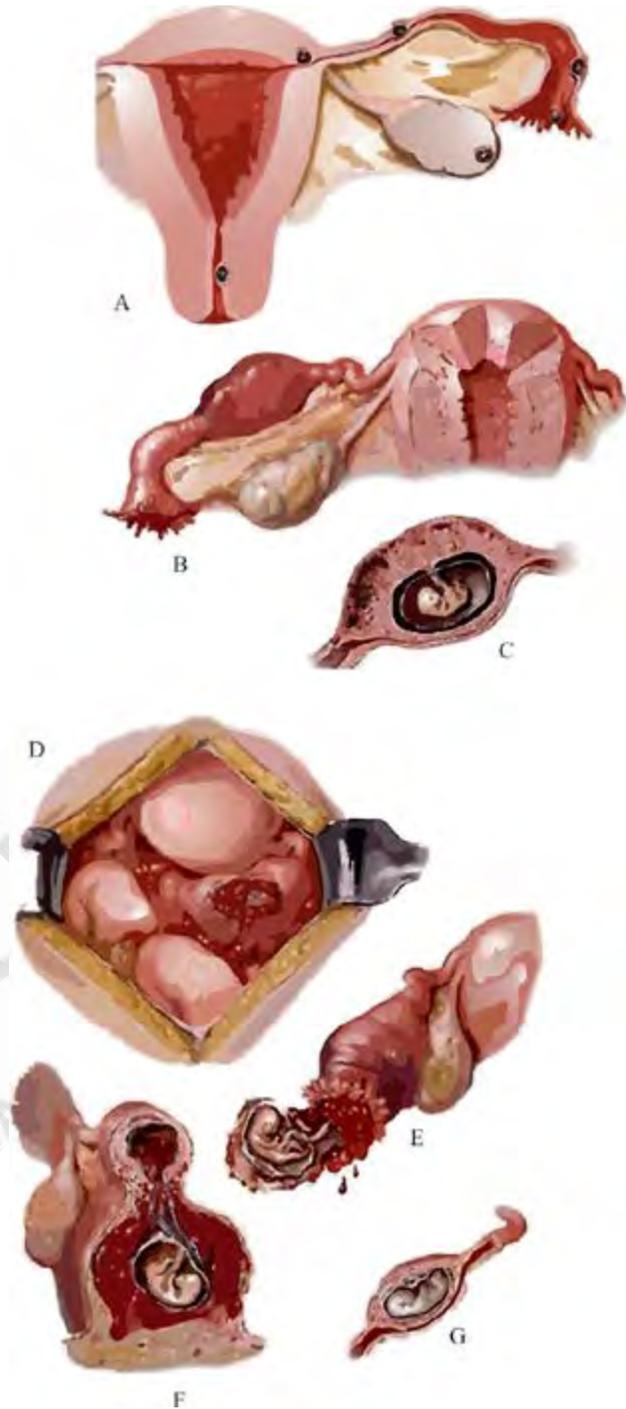


Fig. 5.18. Implantaciones ectópicas: A. Implantaciones ectópicas en diferentes zonas de la tuba uterina, en el ovario y en el cuello uterino; B. Implantación tubárica, vista externa; C. Feto implantado en el interior de la tuba. D. Implantación tubárica que se ha roto hacia la cavidad abdominal; E. Implantación en el istmo tubárico; F. Implantación en el ligamento ancho del útero; G. Feto calcificado dentro de la tuba.

Etapa embrionaria: segunda a octava semanas de desarrollo

En el comienzo de la segunda semana del desarrollo, el blastocisto está incluido parcialmente en el estroma

endometrial. El trofoblasto se ha diferenciado en una capa que se encuentra en contacto con el endometrio, que recibe el nombre de sincitiotrofoblasto, el cual es un tejido sin límites celulares y con carácter invasivo por las enzimas que contiene. Internamente a esta capa se encuentra el citotrofoblasto que sí posee límites celulares.

En la medida que el sincitiotrofoblasto invade la capa funcional endometrial va ocurriendo la implantación del blastocisto, y el sincitiotrofoblasto pasa por diferentes etapas. La primera de ellas es la etapa lacunar, en la que se forman lagunas que son ocupadas por la sangre que se extravasa de los vasos endometriales maternos. La segunda es la tapa trabecular, en la que las lagunas se relacionan entre sí formando una red que se intercomunica como un laberinto. De esta manera queda establecida la circulación útero placentaria que provee los nutrientes y el oxígeno

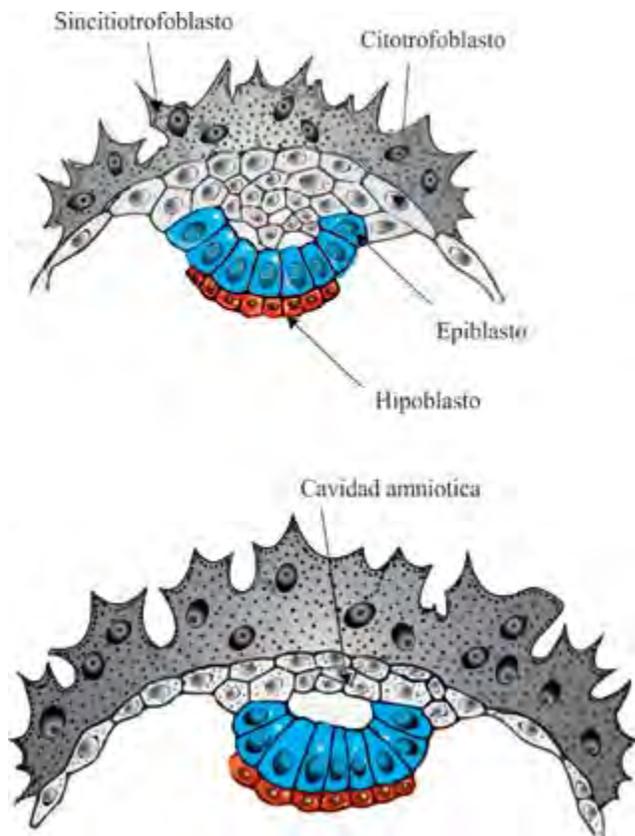


Fig. 5.19. Diferenciación del trofoblasto, embrioblasto y formación de la cavidad amniótica.

necesarios para el desarrollo. El citotrofoblasto forma cordones celulares que invaden al sincitiotrofoblasto de forma radial, formándose las llamadas Vellosidades Primarias, con lo que comienza la etapa vellositaria.

Simultáneamente, la masa celular interna del embrioblasto se diferencia en dos capas: epiblasto e hipoblasto, y ambas constituyen el embrión bilaminar, que tiene forma plana y redondeada. Las células epiblasticas forman un grupo de células entre el epiblasto y el citotrofoblasto que limitan una cavidad, la cavidad amniótica (Fig. 5.19).

Mientras, células aplanadas que probablemente se originan del hipoblasto o del saco vitelino, forman una delgada membrana, la membrana de Heuser, que se pone en contacto con el hipoblasto formando otra cavidad, el saco vitelino primitivo. De esta forma queda revestida la antigua cavidad del blastocelo. O sea el disco está en relación con estas dos cavidades independientemente de la orientación del plano de implantación (Fig. 5.20).

Producto del crecimiento del trofoblasto en diferenciación hacia el endometrio, se separa de la membrana de Heuser del citotrofoblasto, y este espacio es ocupado por un nuevo tejido en forma de red, el mesodermo Extraembrionario. Al unirse espacios de este tejido se forma en su interior una cavidad lo que determina que:

- Quede una capa adosada al citotrofoblasto y la cavidad amniótica, denominada hoja somática del mesodermo extraembrionario.
- Otra capa queda rodeando al saco vitelino, nombrada hoja esplácnica o esplacnopleural del mesodermo extraembrionario.
- Se forma una cavidad central entre las dos capas anteriores, llamada celoma extraembrionario o cavidad coriónica.
- Hay una zona donde el mesodermo extraembrionario no se bilamina y recibe el nombre de pedículo de fijación, que sostiene al embrión con sus dos cavidades sujeto al trofoblasto e incluido dentro del celoma extraembrionario, también llamado cavidad coriónica.
- La unión de la hoja somática más el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto, o sea con el trofoblasto diferenciado; recibe el nombre de corion, el cual es muy importante para la formación de la placenta (Fig. 5.20).

Al término de la segunda semana la implantación es total, y como ocurre en el interior de la capa funcional endometrial se dice que es intersticial en el humano. Los cambios o transformaciones mayores ocurren en el trofoblasto en esta semana (Figs. 5.21 y 5.22).

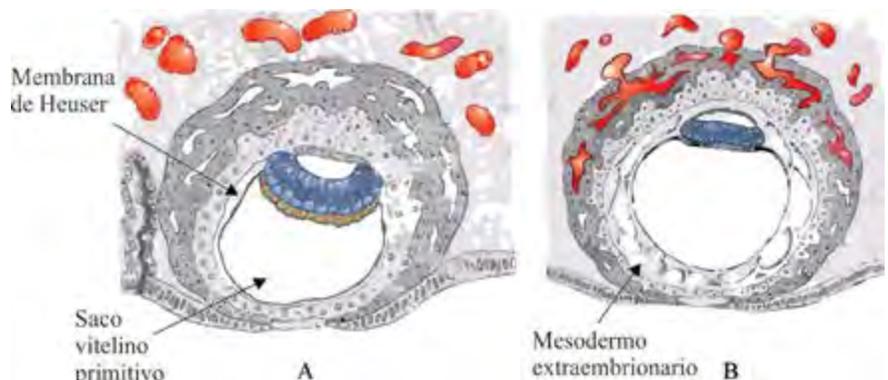


Fig. 5.20. A. Blastocisto de 9 días; B. Blastocisto de 12 días, aún en implantación. Se puede apreciar un intenso desarrollo del trofoblasto.

En el extremo caudal del disco aparece la línea primitiva que está constituida por el surco primitivo, bordeado por los pliegues primitivos, y el nódulo de Hensen en el extremo cefálico donde se encuentra una depresión, la fosita primitiva (Fig. 5.23).

Durante la tercera semana ocurre la gastrulación, que es el proceso morfogénico de mayor transcendencia durante esta semana y para el resto del desarrollo. Los mayores cambios morfológicos ocurren en el disco embrionario. La primera señal del inicio de la gastrulación es

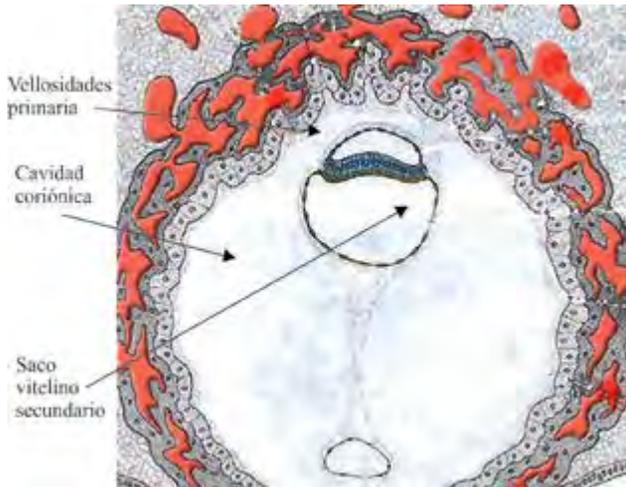


Fig. 5.21. Blastocisto en los 13 días.

la aparición de la línea primitiva. Las células epiblasticas migran y se invaginan por el surco primitivo y la fosita primitiva, para lo cual se despojan por mecanismos no muy conocidos de las uniones o diferenciaciones de membrana, pero sí se conoce que adquieren otra estructura morfológica. Mientras están formando parte del epiblasto son células epiteliales con superficies apicales y basales relacionadas con la lámina basal del epiblasto (Fig. 5.24).

Cuando comienza la migración se desprenden del epiblasto y adquieren características de células mesenquimatosas, por lo que pueden migrar libremente. Cuando ocurre la invaginación cambian su forma, se dice adquieren forma de botella, lo cual les permite deslizarse y ubicarse entre epiblasto e hipoblasto, formando una capa intermedia denominada mesodermo intraembrionario.

De acuerdo con la zona de la línea primitiva por la que ocurra la invaginación se diferenciarán las diferentes regiones del mesodermo intraembrionario. Paralelamente comienzan a sustituirse a las antiguas células hipoblásticas formando en su lugar una nueva capa, el endodermo. Finalmente, las células epiblasticas restantes formarán el ectodermo, quedando así formado el embrión trilaminar con tres hojas germinativas que darán origen a todos los órganos y sistemas del organismo: ectodermo, mesodermo y endodermo.

Las células que se invaginan a nivel de la fosita primitiva formarán a la notocorda, que es el primer eje de simetría del cuerpo. En su formación, la notocorda pasa por diferentes momentos, los más importantes son: el proceso notocordal y la placa notocordal. El techo del proceso noto-

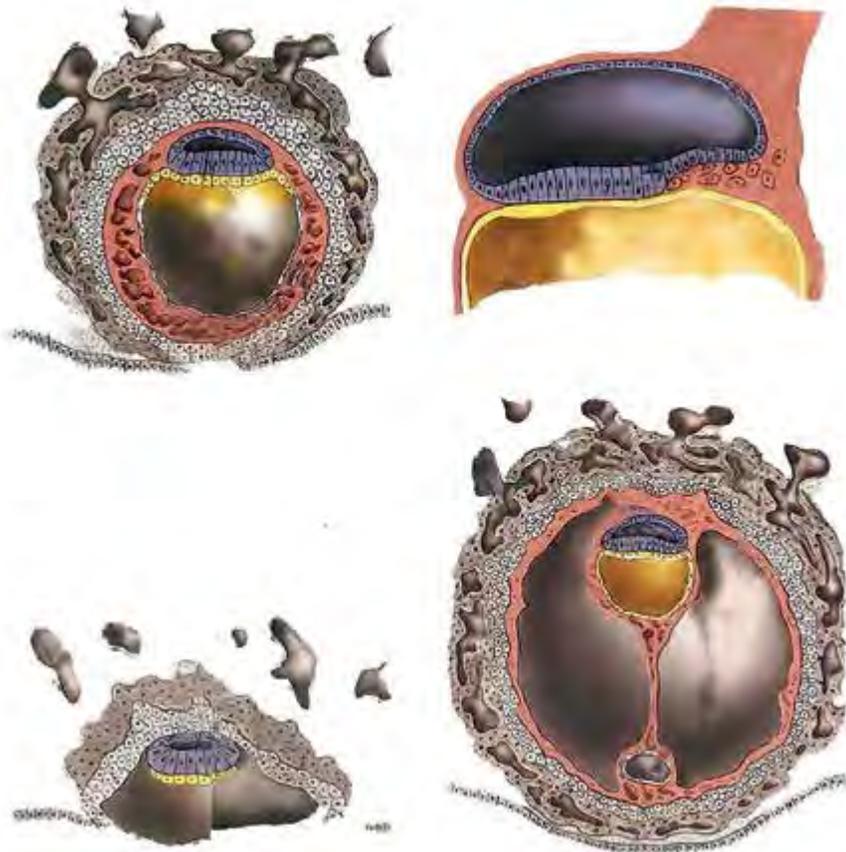


Fig. 5.22. Resumen de la segunda semana: Formación del disco germinativo bilaminar, acompañado de dos cavidades: la amniótica y el saco vitelino. Gran desarrollo del trofoblasto, que se ha diferenciado en citotrofoblasto y en sincitiotrofoblasto.

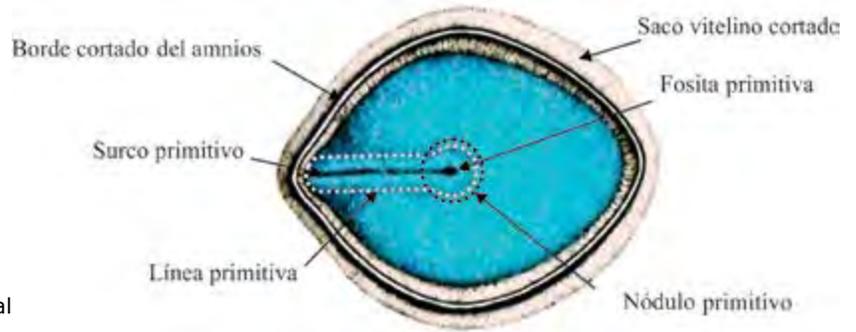


Fig. 5.23. Línea primitiva en la región caudal del disco.

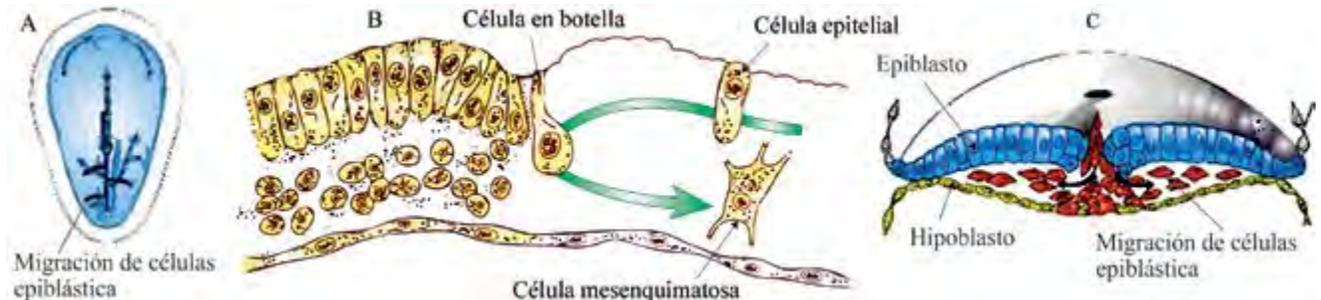


Fig. 5.24. Formación del mesodermo intrambrionario y de las otras capas germinativas del embrión trilaminar: A. Disco embrionario donde se muestra la dirección de migración de las células epiblasticas debajo del epiblasto. B. Transformación de las células epiteliales a mesenquimatosas en invaginación. C. Numerosas células epiblasticas migrando, formando ya el mesodermo intraembrionario y sustituyendo el hipoblasto.

cordal se pliega y al unirse sus bordes formará un cordón macizo que es la notocorda definitiva, la cual crece hacia el extremo cefálico del disco embrionario (Fig. 5.25).

Hay dos zonas en el disco en que no se incluye mesodermo y son dos zonas de unión de ectodermo y endodermo, denominadas lámina precordial en el extremo cefálico y lámina cloacal en el extremo caudal. Estas marcan los extremos del sistema digestivo futuro. El epiblasto por último forma el ectodermo. Por lo tanto, el epiblasto forma todas las capas, que son: ectodermo, mesodermo y endodermo; en su conjunto todas constituyen el embrión trilaminar, que también está en relación con las cavidades mencionadas en segunda semana, pero en este caso la cavidad amniótica está en relación con el ectodermo y el saco vitelino con el endodermo. Esta última cavidad está revestida totalmente por endodermo, por lo que ahora se denomina saco vitelino secundario o definitivo. El disco embrionario continúa siendo plano, pero es ovalado a diferencia de la segunda semana. En el trofoblasto se han formado las vellosidades secundarias al introducirse

mesodermo extraembrionario en el centro de las primarias. Cuando aparecen vasos sanguíneos en el interior de las vellosidades anteriores reciben el nombre de vellosidades terciarias. La gastrulación permite la formación del embrión trilaminar y el establecimiento de los ejes corporales.

Regulación molecular durante la gastrulación

El estudio detallado del proceso de la gastrulación en varios animales y particularmente en embriones de pollo, ha demostrado que el nódulo primitivo o de Hensen, controla diversos sucesos iniciales del desarrollo. Por tal motivo, se le denomina centro del desarrollo u organizador en esta etapa; aunque se diferencia en su nombre según la especie, tiene gran importancia en la formación de la notocorda, la línea primitiva y el mesodermo. Se han realizado estudios experimentales que aclaran la intervención de algunos genes en la gastrulación la cual tiene gran connotación, constituye un proceso morfogénico



Fig. 5.25. Formación de la notocorda.

especial, porque a partir de las tres capas germinativas se desarrollará todo el futuro organismo, es por ello que se comentarán algunos ejemplos de su regulación:

- LIM-1: controla la organización de estructuras craneales.
- GEN-T: controla el desarrollo de las regiones caudales del cuerpo.
- SHH: se encuentra alrededor del nódulo de Hensen. Controla la expresión asimétrica en la formación de algunos órganos. En etapas incipientes se expresa en ambos lados del embrión. Más tarde una molécula parecida a la activina aparece en el lado derecho e inhibe su expresión en ese lado. Si no hay activina en el lado izquierdo sigue expresándose el SHH en ese lado, entonces su producto estimula a un gen parecido al nodal, la proteína nodal. Este último es un factor de crecimiento que estimula la formación asimétrica del mesodermo en el lado izquierdo por mecanismos desconocidos aún. Lo anterior conlleva a un crecimiento asimétrico lo que explica que se doble el tubo cardiaco en la formación del corazón y este junto con el estómago se ubiquen a la izquierda, mientras que el hígado quedará a la derecha. Un fallo en esta cascada provocaría un defecto conocido como *Situs Inversus* (Fig. 5.26).

Cuarta a octava semanas

Esta etapa es la más crítica del desarrollo embrionario porque se forma el esbozo de todos los órganos y sistemas del cuerpo, por eso es nombrada etapa de organogénesis. Durante este proceso las tres hojas germinativas formadas en la tercera semana se diferencian formando todos los sistemas orgánicos de la economía. Estas transformaciones son expresión de la desrepresión de los genes y todos los procesos celulares que se explican mediante los mecanismos básicos del desarrollo (MBD). En estos momentos todos los mecanismos se manifiestan, la incidencia de un agente externo que interrumpa los MBD, tendrá repercusiones que se manifestarán de diferentes maneras de acuerdo con las características de esta interferencia. Cada hoja germinativa experimentará histogénesis específicas de acuerdo con los sistemas orgánicos que originarán, o sea primeramente quedarán esbozados los tejidos básicos, que constituyen la arquitectura morfológica del cuerpo humano. Con las transformaciones anteriores y la diferenciación orgánica, cambia la forma externa del cuerpo embrionario que al final de esta etapa tiene un aspecto humano. Se comentarán las transformaciones principales de cada una de las hojas germinativas.

Hoja germinativa ectodérmica

A partir de ella se forman órganos y estructuras que mantienen el contacto con el medio exterior. Un derivado fundamental es el SNC. La neurulación es el proceso de formación de tubo neural, el cual en su formación transcurre por tres etapas: de placa neural, surco neural donde aún no se han unido los pliegues neurales y finalmente de tubo neural, que se separa del ectodermo superficial y queda incluido en el mesodermo intraembrionario. El tubo neural es ensanchado en la región cefálica y alargado en el resto de su longitud, formando posteriormente el encéfalo y la médula espinal respectivamente.

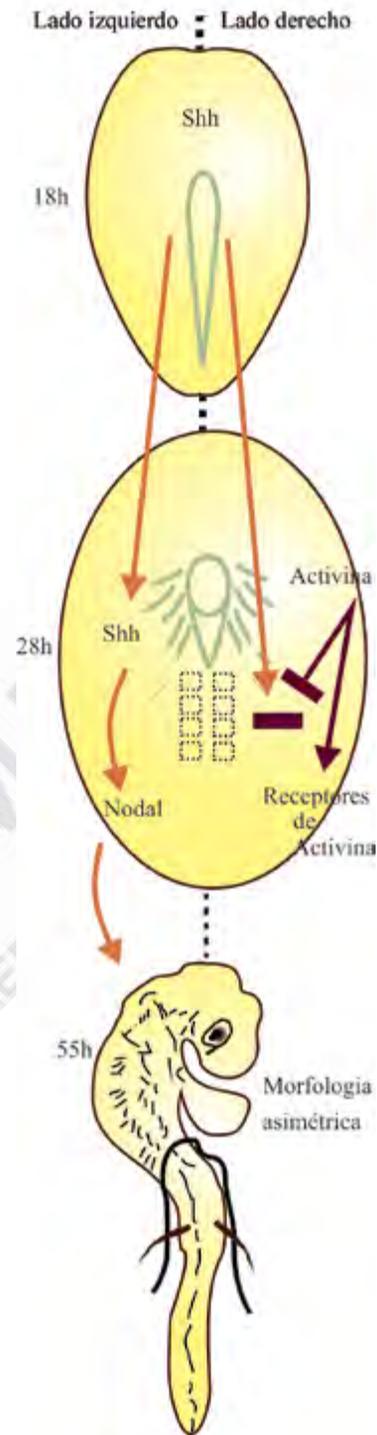


Fig. 5.26. Regulación molecular durante la gastrulación.

La región cefálica primero tiene tres vesículas cerebrales llamadas primitivas que en orden de cefálico a caudal son: prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. En la quinta semana, las vesículas extremas se dividen en dos cada una: el prosencéfalo forma el telencéfalo y el diencefalo, mientras el rombencéfalo forma el metencéfalo y el mielencéfalo. El crecimiento del SNC, es una de las causas fundamentales en el plegamiento cefalo-caudal del cuerpo. Durante su formación hay un grupo de células que se separan del ectodermo y del tubo neural, ubicán-

dose a los lados del eje del cuerpo, estas células son las crestas neurales, ellas constituyen una población celular muy particular que se caracterizan por la migración. De acuerdo a las condiciones del medio se diferenciarán en diferentes estructuras como son: tejido conectivo y huesos de la cara y el cráneo, ganglios nerviosos craneales, células C de la glándula tiroideas, el tabique troncoconal del corazón, dermis en la cara y cuello, ganglios espinales de la raíz dorsal y otros (Fig. 5.27).

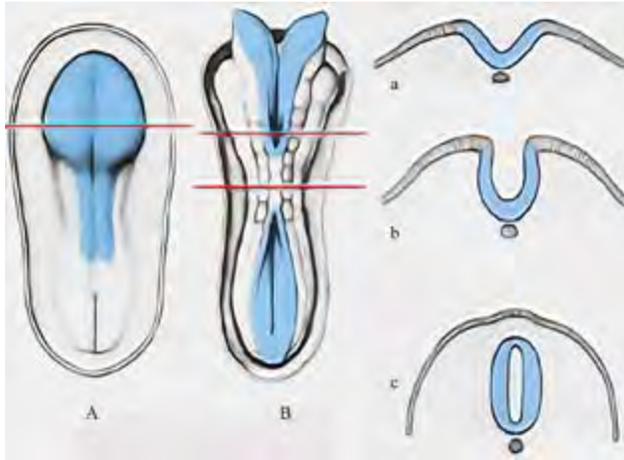


Fig. 5.27. Formación del tubo neural: A. Placa neural, y corte transversal a ese nivel (a); B. Tubo neural cerrándose y corte transversal a nivel del surco neural (b), y del tubo neural cerrado (c).

Además del ectodermo se formará: sistema nervioso periférico, epitelio sensorial del oído, nariz y ojo, piel, pelo y uñas, glándulas hipófisis, mamarias y sudoríparas y esmalte de los dientes entre otros derivados.

Regulación molecular de la formación del sistema nervioso central

El ectodermo dorsal contiene las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) 4 y 7, que pertenecen a la familia de los factores de crecimiento fibroblástico beta (TGF- β). Estas proteínas inhiben la formación de tejido neural. Son inducidas por el FGF-8 y bloqueadas por dos proteínas inductoras neurales, la nogina y la cordina. La primera respuesta morfológica del ectodermo superficial a la inducción de la notocorda es el incremento en la altura de las células que están destinadas a convertirse en SNC. El inductor de la notocorda es la Sonic hedgehog. Se hace visible entonces la placa neural, engrosada en la superficie dorsal del disco embrionario que posteriormente da origen al tubo neural. La primera porción en diferenciarse del futuro tubo neural es la placa de piso, a través de la cual la notocorda ejerce un profundo efecto sobre el resto de las estructuras que formarán la médula espinal. El nódulo primitivo también actúa como inductor primario del sistema nervioso a través de los factores de crecimiento Vg1 y la adhesiva.

La expresión de las moléculas de adhesión cambia durante esta etapa. En el ectodermo hay N-CAM y L-CAM/ECaderina antes de la inducción y las células neuroepiteliales sólo expresan las L-CAM (Fig. 5.28).

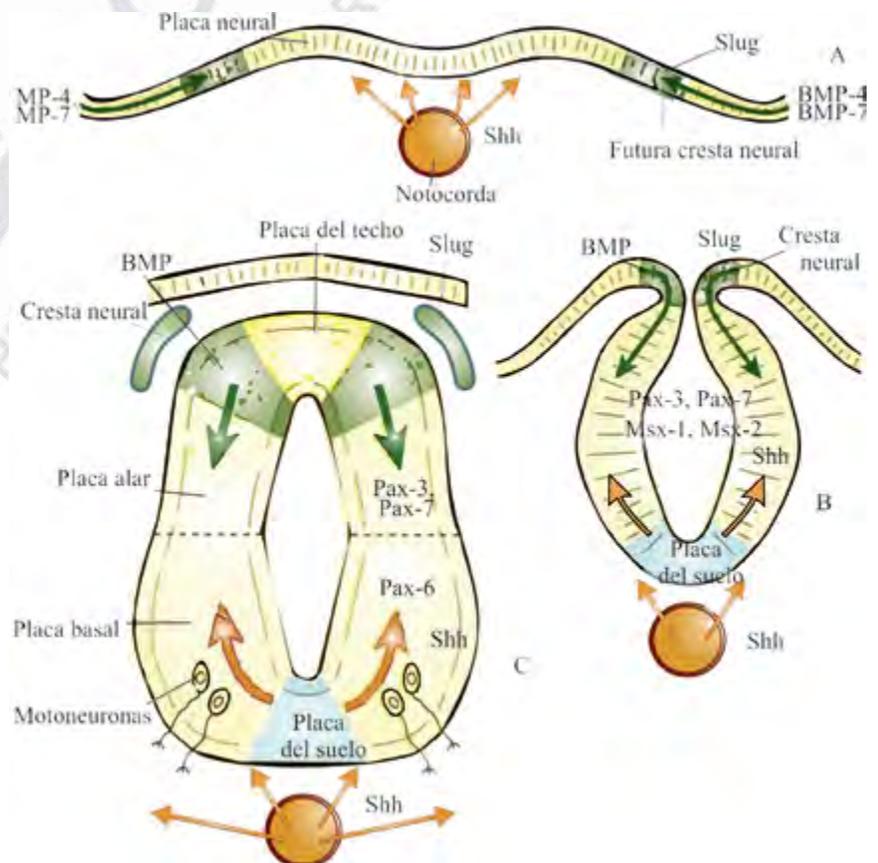


Fig. 5.28. Regulación molecular en la formación del SNC: A. Placa neural; B. Surco y pliegues neurales; C. Tubo neural.

Hoja germinativa mesodérmica

Esta hoja se diferencia en regiones de mesodermo. En un corte transversal se puede observar su diferenciación inicial en: mesodermo paraxial a los lados del tubo neural y la notocorda, mesodermo intermedio a continuación y mesodermo lateral con 2 hojas: una somática y una esplácnica. En el centro de ambas se encuentra el celoma intraembrionario. Estas 2 últimas hojas y la cavidad que las separan se continúan con las correspondientes extraembrionarias en las primeras etapas del desarrollo (Fig. 5.29).

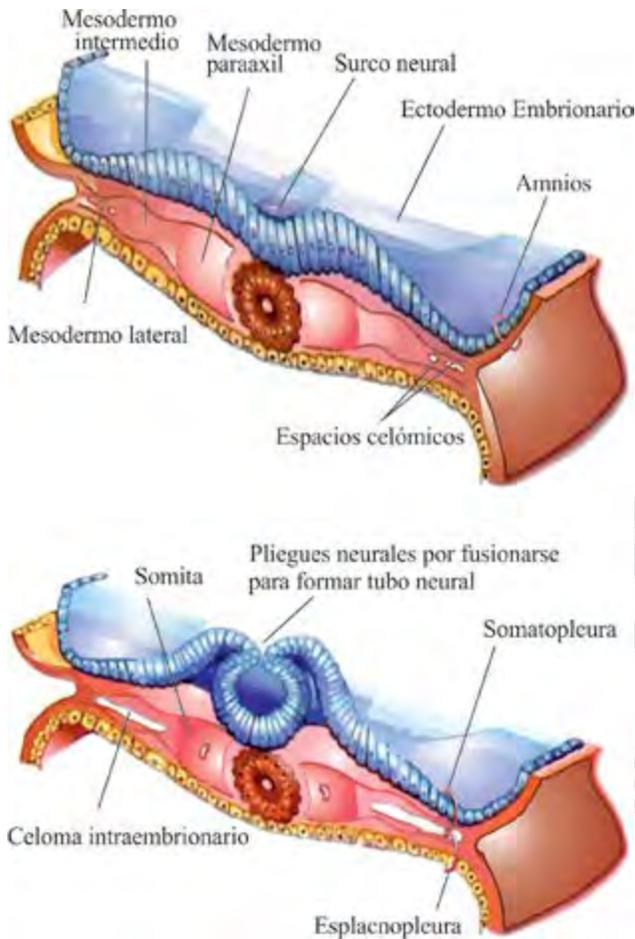


Fig. 5.29. Corte transversal del disco trilaminar: se observa la diferenciación de las hojas germinativas y particularmente la capa mesodérmica.

El mesodermo paraxial se diferenciará en bloques pares llamados somitas, los cuales se diferencian en dermatoma-miotoma y esclerotoma. Estas estructuras formarán el tejido subcutáneo de la piel, músculo y hueso, y cartílago, respectivamente. El esclerotoma migra para ubicarse alrededor de la notocorda, y formara huesos y cartílago. Estos procesos que ocurren en el somita contribuyen el plegamiento lateral del cuerpo embrionario (Fig. 5.30).

Otros derivados mesodérmicos: sistema cardiovascular, urogenital, bazo y corteza de las glándulas suprarrenales.

Regulación molecular en el mesodermo

La apoptosis que ocurre en la región de la cola desordena el mesodermo paraxial en la formación de los últimos somitómeros, lo cual actúa como una señal de detención para formar nuevos somitas. La formación de un somita individual implica la transformación de bloques segmentarios de células con morfología mesenquimatosa en una esfera de células epiteliales en el mesodermo paraxial. La epitelización de los somitas depende de la acción inductora del ectodermo suprayacente por el gen paraxial, cuyo producto es un factor de transcripción con motivo hélice-asa-hélice. Este proceso va precedido de un aumento en las propiedades de adhesión celular de las células presomíticas.

Después de la epitelización, las células de la pared ventromedial reciben un estímulo inductivo de la *Sonic hedgehog* que proviene de la notocorda y la pared ventral del tubo neural. Como respuesta se expresa el PAX-1 y el PAX-9 en la mitad ventral del somita que ahora es el esclerotoma, que formará huesos y cartílagos alrededor de la notocorda. Una interrupción de la expresión del PAX-1 en el esclerotoma provocará defectos vertebrales. Por consiguiente, las células en esta zona aumentan la mitosis y pierden las moléculas de adhesión N-Cadherina, convirtiéndose de nuevo en mesenquimatosas. Además, migran hacia la línea media y comienzan a producir proteoglicanos de tipo sulfato de condroitina y otras moléculas características de la matriz cartilaginosa, a medida que se disponen alrededor de la notocorda.

La zona dorsal del tubo neural produce el Wnt que contrarresta la influencia inhibitoria de SHH. La mitad dorsal del somita se diferencia en dermatomiótoma, que expresa sus genes característicos, PAX-3, PAX-7 y paraxis. El dermatomiótoma formará dermis hacia la región más externa, dermatoma, y una zona intermedia que es el miotoma formará músculos. Esta última continúa expresando varios factores reguladores biogénicos que son suprimidos por la BMP-4, producida por el mesodermo lateral. El FGF, segregado por las yemas de los miembros, condiciona la migración del miotoma hacia la región del cuerpo embrionario donde se ubica.

Las células esclerotómicas migran para ubicarse alrededor de la notocorda, lo cual también es controlado por genes como SHH y nogina, inmediatamente se expresan en éstas células el Pax1 que regulan la condrogénesis (Fig. 5.31).

Hoja germinativa endodérmica

El intestino primitivo se forma como consecuencia del plegamiento embrionario, quedando la porción superior del saco vitelino secundario incorporado al cuerpo embrionario y formando de esta forma el Intestino primitivo, y recubierto por endodermo (Fig. 5.32).

El intestino primitivo desarrollará 3 porciones: anterior, media y posterior. Cada una de ellas formará las estructuras propias de este sistema que se caracteriza por procesos morfogenéticos propios de acuerdo con la región, lo cuales serán estudiados posteriormente.

Otros derivados del endodermo son el revestimiento epitelial del tracto digestivo y respiratorio, revestimiento de la vejiga, parénquima de la glándula tiroidea, paratiroidea, el hígado y el páncreas y otros.

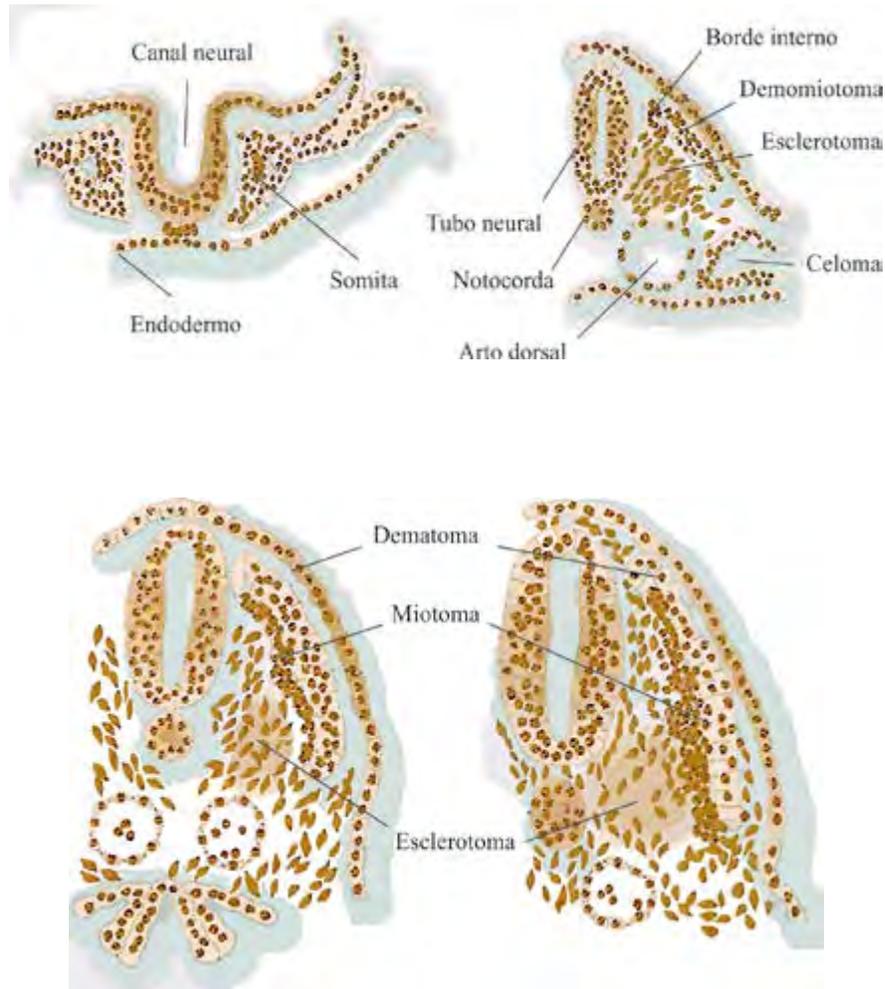


Fig. 5.30. Diferenciación del somita.

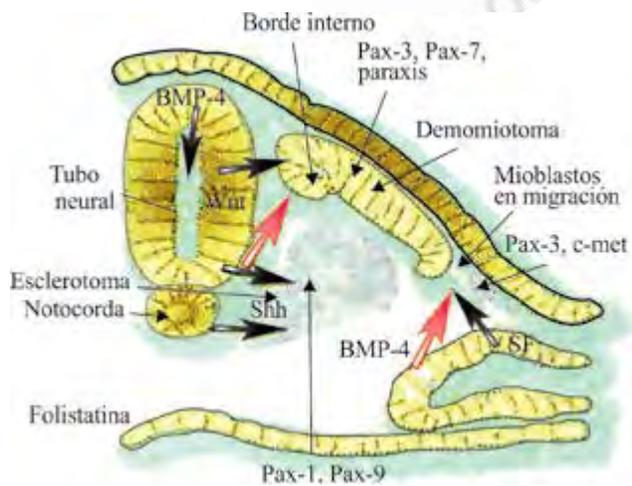


Fig.5.31. Aspectos moleculares de la diferenciación del somita.

Regulación molecular en la hoja endodérmica

Los límites de terminación del intestino embrionario anterior (portal intestinal anterior), y de inicio del posterior (portal intestinal posterior), son lugares de expresión de SHH. En el intestino anterior, inmediatamente después se expresan las moléculas BMP-4, lo cual va seguido de la aparición de un gradiente de expresión mesodérmica de los grupos parálogos 9-13 de genes HOX.

El HOXd-9 se expresa más cranealmente y el HOXd-13 más caudalmente. Este gradiente de expresión de genes debe ser fundamental para la diferenciación regional del intestino porque más adelante el mesodermo adyacente induce su diferenciación en ambas regiones. En la medida que el sistema digestivo es más tubular se producen interacciones inductivas locales en el epitelio y el mesénquima circundante, lo que condiciona la formación de las glándulas anexas

a este sistema. Esta inducción particular es conocida como Interacción epitelio-mesénquima ya que anteriormente, los *Sonic hedgehog* tienen implicaciones en estas interacciones (Fig. 5.33).

La diferenciación de las hojas germinativas va acompañada de un proceso simultáneo de plegamiento del cuerpo embrionario que ya fue mencionado. Solo es preciso aclarar que es otro proceso morfogénico importante que acompaña el final de la gastrulación;

está determinado, en especial, por la diferenciación del ectodermo y mesodermo, pero también por la robustez que adquiere el cuerpo en el eje axial que provoca físicamente la curvatura de los extremos ventrales al ser estos más simples en su estructura.

En la tabla 5.3 se resume los principales acontecimientos ocurridos desde la fecundación hasta el final de la etapa embrionaria, considerando además el tiempo y la longitud en milímetros.

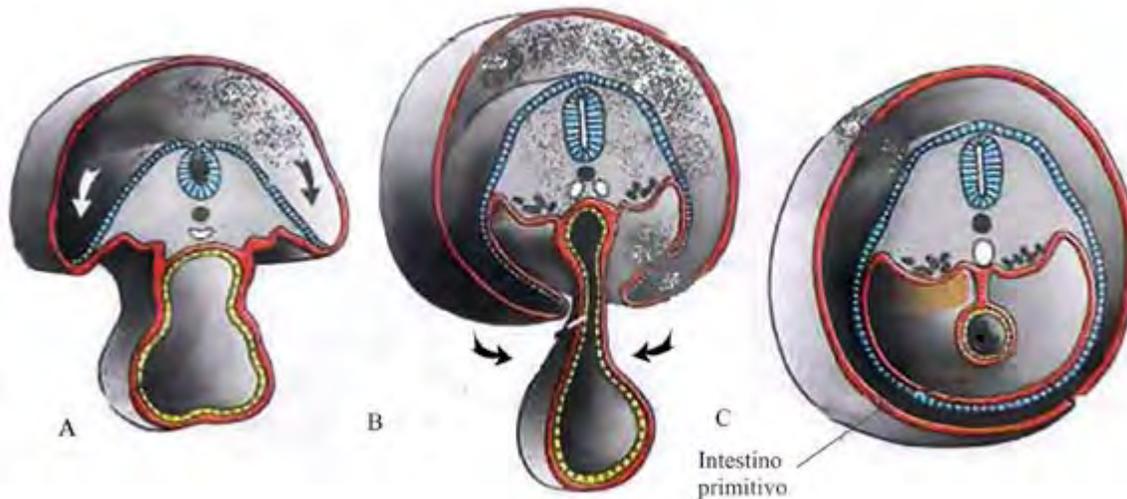


Fig. 5.32. A y B. Plegamiento del cuerpo embrionario, diferenciación de las hojas germinativas; C. Formación del intestino primitivo.

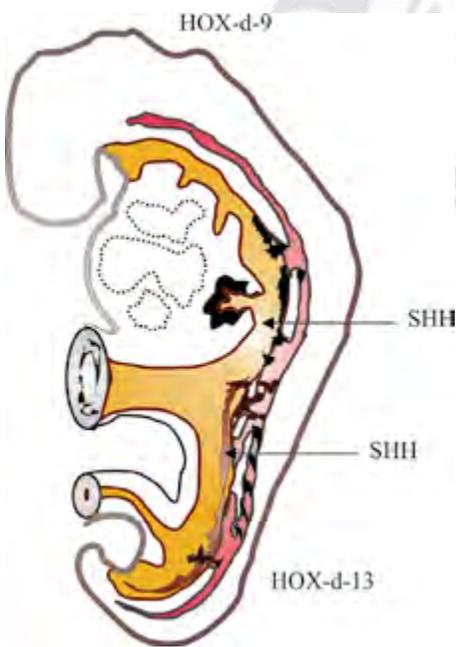


Fig. 5.33. Expresión de genes en la regulación molecular del desarrollo del intestino primitivo.

El tamaño embrionario se mide considerando el eje más largo del cuerpo, como se observa en la figura 5.34; además, aquí se puede observar el cambio de la forma externa del cuerpo producto de la diferenciación de las hojas germinativas que ya en la octava semana tiene apariencia humana.

Resumen de las características principales de la etapa embrionaria

- Comienza en la segunda semana y termina en la octava.
- Durante esta etapa se forma el embrión bilaminar y el trilaminar por el proceso de la gastrulación, y a partir de cada hoja germinativa toda la organogénesis.
- En la medida que las hojas embrionarias se diferencian para formar tejidos ocurre el plegamiento del cuerpo embrionario que transforma el embrión plano a cilíndrico; cambia la morfología del cuerpo, que en la octava semana ya tiene un aspecto humano, aunque aún falta la armonía corporal.

Tabla 5.3. Algunas características desde la fecundación hasta el final de la etapa embrionaria

Semanas	Días	Longitud (mm)	Transformaciones
1	1	0,1-0,15	Fertilización
	1,5-3	0,1-0,2	Primera división
	4	0,1-0,2	Blastocisto libre
	5-6	0,1-0,2	Blastocisto se adhiere
2	7-12	0,1-0,2	Blastocisto implantado
	13	0,2	Aparecen vellosidades primarias y línea primitiva
3	16	0,4	Comienza gastrulación
	18	1-1,5	Formada línea primitiva. Comienza la formación de la placa neural
	20	1,5-2,5	1-3 somitas. Comienza formación del sistema cardiovascular. Se observan las pre-suntivas vesículas cerebrales primarias
4	22	2-3,5	4-12 somitas. Comienza cierre del tubo neural y plegamiento. Aparece primordio pulmonar y el corazón late. Aparece placa hepática y los dos primeros arcos faríngeos
	24	2,5-4,5	13-20 somitas. Migran células que formarán gametos. Cierre de neuroporo craneal. Comienza el desarrollo del SNC y de ojos y oídos
	26	3-5	21-29 somitas. Cierra neuroporo caudal. Aparecen divertículos de glándulas anexas del sistema digestivo. Se tabica la cloaca. Aparecen extremidades superiores y el tercero y cuarto arcos faríngeos
	28	4-6	Más de 30 somitas. Comienza diferenciación del SNC. Comienza el tabicamiento atrial del corazón. Aparecen extremidades inferiores
5	32	5-7	Los nervios espinales comienzan a observarse. Se forman válvulas cardíacas. Se observan transformaciones digestivas, formación del estómago y asa intestinal. Se aprecian vesículas cerebrales secundarias
	33	7-9	Aparecen genitales externos. Continúa desarrollo de las manos. Se aprecia desarrollo de estructuras faciales. Se aprecian conexiones del SNC y el SNP
6	37	8-11	Ocurre tabicamiento ventricular del corazón. Se aprecia desarrollo renal y el ascenso del riñón. Continúa diferenciación genital. Las placas de los pies aparecen. Aparecen pigmentos retinianos
	41	11-14	Los segmentos broncopulmonares aparecen. El corazón está completamente tabicado. Se forma el sistema venoso primario. Continúa desarrollo de los riñones. Aparecen rayos de los dedos. Comienza a formarse el cerebelo. Se observan melanocitos en la epidermis y se forma lámina dental
7	44	13-17	Comienza osificación esquelética. Se diferencian células de Sertoli. Continúa desarrollo de la cara. Hay crecimiento diferencial en el SNC. Tálamo. Aparecen uñas y pelos
	47	16-18	Termina tabicamiento cardíaco. El tronco se alarga y estrecha
8	50	18-22	Comienza rotación asas intestinales. Comienza regreso de segundo sistema renal
	52	22-24	Se separan cavidades corporales. Manos y pies se aproximan en la línea media después de girar
	54	23-28	Mayor desarrollo de los órganos de los sentidos
	56	27-31	El amnios ha crecido, obliterado la cavidad coriónica. Casi termina el desarrollo venoso y arterial. El intestino es en toda su longitud permeable. Están formados los esbozos dentarios primarios

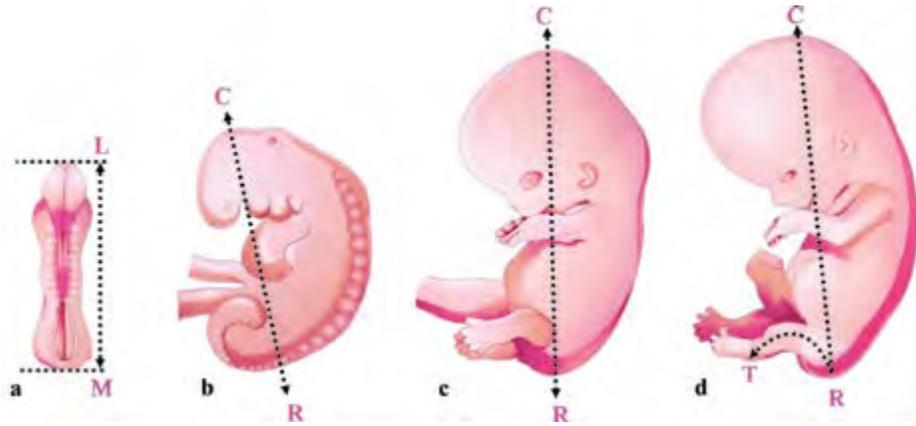


Fig. 5.34. Métodos para medir longitud embrionaria según la edad: a. Longitud mayor (LM). b y c. Cráneo-rabadilla (CR). d. Cráneo-rabadilla-talón (CRT).

- Durante estas transformaciones están presentes todos los mecanismos del desarrollo, los cuales determinan los cambios, primero a nivel celular y después en cada tejido y sistema. Hay una gran desrepresión genética.
- Se considera la etapa de máxima vulnerabilidad; alteraciones de los MBD por agentes externos provocará defectos congénitos.
- El sistema que primeramente se diferencia es el cardiovascular, por las crecientes necesidades embrionarias, y en segundo lugar el nervioso, por sus funciones coordinadoras imprescindibles.
- Cambia el tipo de nutrición a histotrófica y después a hemotrófica con la aparición de la circulación útero-placentaria en la segunda semana, y comienza a desarrollarse la placenta que está lista al final de esta etapa.
- El cálculo de la edad embrionaria se hace por el número de somitas, la longitud CR-cráneo-rabadilla (CR), vértex-nalga (VN), o longitud coronilla-talón (CT). También se utiliza la fecha de la última menstruación restando 2 semanas a la edad gestacional (edad embrionaria = edad gestacional - 2 semanas).

Los medios diagnósticos que pueden usarse con diferentes fines en esta etapa son: presencia de hGC, amniocentesis, biopsia coriónica, cariotipo y ultrasonidos transvaginales.

Etapa embrionaria: desarrollo de la placenta y los anexos embrionarios

La placenta humana es un órgano transitorio pero muy importante durante la vida prenatal, porque realiza numerosas funciones durante esta etapa, lo que permite el desarrollo del feto para su adaptación en el momento del nacimiento. Es del tipo hemocorial, las vellosidades y la superficie externa de la placa coriónica están bañadas por sangre materna en recambio continuo. En su formación transcurre por diferentes etapas.

Etapa de formación

La formación de la placenta ocurre simultáneamente con la invasión del sincitiotrofoblasto. En este proceso la angiogénesis, que favorece la formación de la microcirculación placentaria, constituye un paso determinante para el establecimiento anatómico y funcional de la placenta. La angiogénesis es muy importante durante la formación de las vellosidades coriónicas y en ella participan numerosos factores de crecimiento que tienen diversas funciones entre ellas están las de estimular la diferenciación y el crecimiento del citotrofoblasto, controlan la profundidad de la invasión trofoblástica e inhibir su crecimiento cuando es oportuno.

Las hormonas esteroideas estimulan la expresión uterina de genes homeóticos (HOX A), los cuales participan en la síntesis de factores de transcripción que favorecen el desarrollo adecuado de la placenta.

Etapas lacunar y trabecular del sincitiotrofoblasto

En estas etapas se forman espacios que son ocupados por la sangre materna y permiten el intercambio por simple difusión, lo cual fue estudiado en la segunda y tercera semana del desarrollo. Se forman las vellosidades primarias, secundarias y terciarias durante las semanas ya mencionadas, las cuales continúan ramificándose hasta formar vellosidades libres. En este momento ya el citotrofoblasto ha rodeado a la decidua formando la cápsula o cáscara citotrofoblástica que preserva al endometrio de la agresión sincitiotrofoblástica. El centro de las vellosidades que van desde la placa coriónica hasta la decidua forman verdaderas vellosidades de anclaje que sostienen y fijan la placenta. Se ha formado además el corion, que es la unión del trofoblasto con la lámina somática del mesodermo extraembrionario, el cual presenta vellosidades hacia el polo embrionario y se llama corion frondoso, mientras que en el polo extraembrionario las vellosidades son pocas y desaparecen por lo que recibe el nombre

de corion calvo o leve. La mucosa endometrial recibe el nombre de decidua cuando está preparada para la nidación y tiene tres regiones o partes: la decidua basal, capsular y parietal. En la tabla 5.4 se muestra la relación corion-decidua, la cual se establece así en un principio, pero con el crecimiento del feto y las membranas fetales también llega el momento que la decidua capsular adelgaza progresivamente hasta que desaparece, entonces el corion calvo o leve se une a la decidua parietal y continúa el crecimiento progresivo durante la gestación (Tabla 5.4 y Fig. 5.35).

Tabla 5.4. Relación corion-deciduas

Decidua basal	Formarán ambos la placenta	Corion frondoso
Decidua capsular	Esta decidua desaparece con el crecimiento	Corion leve (inicialmente)
Decidua parietal	Esta unión es la que persiste	Corion leve

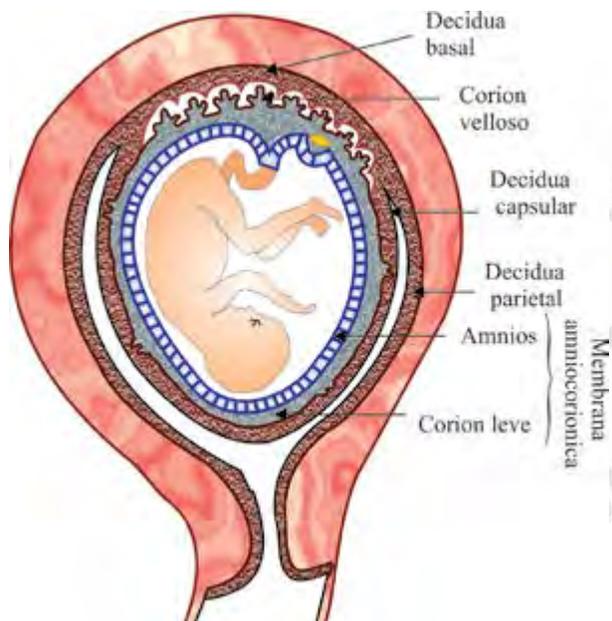


Fig. 5.35. Corion y deciduas.

La sangre materna y fetal está separada por los tejidos que forman a una vellosidad terciaria. Estos tejidos reciben el nombre de membrana vasculosincitial o placentaria, no es una barrera. La sangre materna y fetal nunca se mezcla en condiciones normales y la membrana placentaria varía según el momento del embarazo. En este momento está constituida por:

- Sincitiotrofoblasto.
- Citotrofoblasto.
- Tejido conectivo (antiguo mesodermo).
- Endotelio del vaso fetal (Fig. 5.36).

Etapa de madurez placentaria

La placenta tiene dos componentes: uno materno, la decidua basal, y otro fetal, el corion frondoso.

Las vellosidades coriónicas maduras constituyen una masa muy compleja de ramas aparentemente entrecruzadas. El núcleo de las vellosidades está compuesto de vasos sanguíneos y mesénquima. El sincitiotrofoblasto está rodeando a las lagunas y presenta una gran cantidad de microvellosidades, más de un millar por centímetro cuadrado. El tamaño y la densidad de las vellosidades no son constantes, cambian con la edad placentaria y las condiciones ambientales. La superficie del trofoblasto no es homogénea, posee una gran variedad de sistemas de transporte de sustancias, receptores de hormonas y factores de crecimiento, enzimas, y otras. En esta etapa el metabolismo placentario aumenta. La membrana placentaria ha adelgazado y está constituida por:

- Sincitiotrofoblasto.
- Tejido conectivo fetal (capa muy delgada, que algunos autores no consideran).
- Endotelio del vaso fetal (Figs. 5.37 y 5.38).

A nivel de las vellosidades libres el sincitiotrofoblasto forma interdigitaciones en borde de cepillo, que pueden observarse en preparaciones histológicas (Fig. 5.39). Estas características permiten que aumente la superficie de intercambio de las vellosidades de 4 a 14 m².

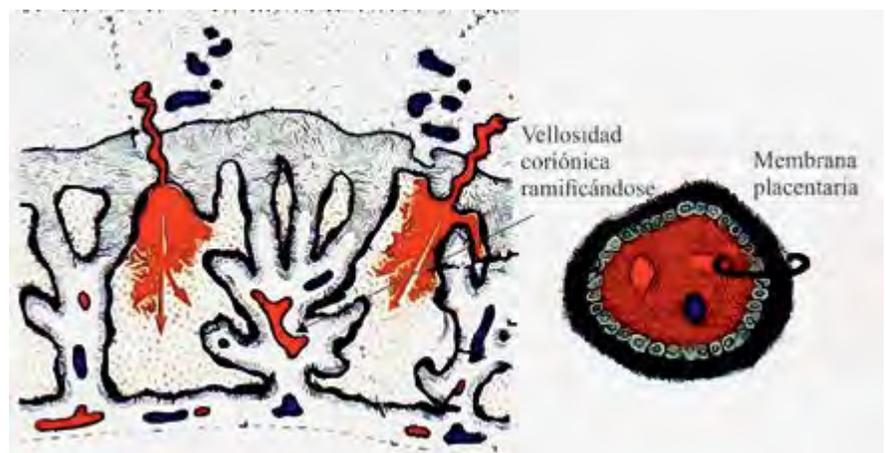


Fig. 5.36. Vellosidad coriónica en arborización y membrana placentaria antes del cuarto mes.

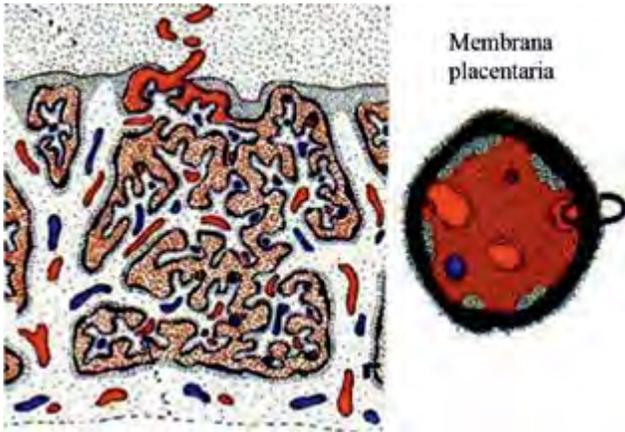


Fig. 5.37. Vellosidad coriónica en arborización y membrana placentaria después del cuarto mes.

Funciones de la placenta

La placenta tiene diferentes funciones durante la vida prenatal; durante su formación, la superficie de intercambio entre la sangre materna y la fetal aumenta de 5 m² a las 28 semanas de la gestación, hasta aproximadamente 11 m² al término.

A continuación se resume las funciones de la placenta.

Metabólica

Sintetiza colesterol, ácidos grasos y glucógeno, sobre todo en las etapas tempranas del embarazo, y se piensa que estas sustancias son importantes para la nutrición del feto.

Algunos ejemplos de intercambio son:

- El intercambio de gases oxígeno y dióxido de carbono tiene lugar por simple difusión.

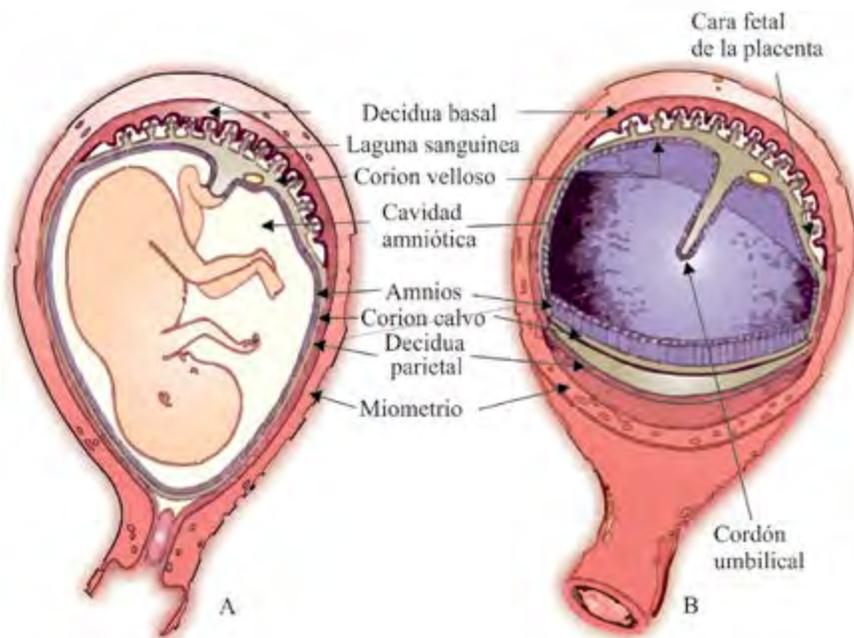


Fig. 5.38. Placenta madura y membranas fetales.

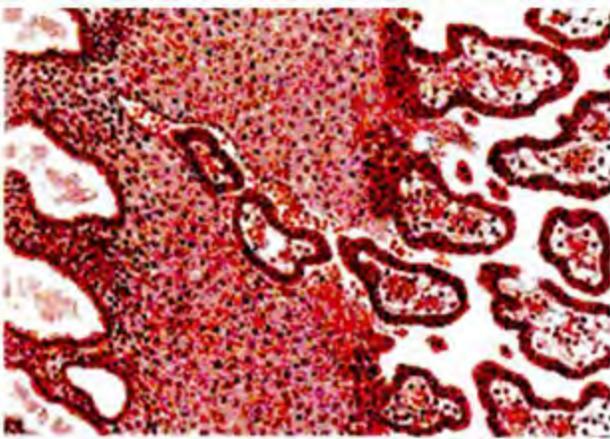


Fig. 5.39. Aspecto microscópico de las vellosidades libres.

- El agua se intercambia en forma libre y rápida.
- Los electrolitos Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ requieren transporte activo por bombas de ATP.
- Las vitaminas liposolubles atraviesan la membrana plasmática (MP) con más rapidez que las hidrosolubles.
- La glucosa se intercambia rápidamente por difusión facilitada.
- La membrana placentaria no es atravesada por las proteínas y pépticos pero sí por aminoácidos, algunos por transporte activo, por lo que se cubren las necesidades fetales para la síntesis de proteínas.
- Las hormonas esteroideas no conjugadas pasan en forma casi libre. El paso de triyodotironina y tiroxina es lento.
- Los anticuerpos maternos atraviesan la MP, como excepción del resto de las sustancias proteicas, son captados por el sincitiotrofoblasto por endocitosis

mediada por receptores y luego transferidos a los capilares fetales. Esta transferencia se observa para los anticuerpos pertenecientes al subgrupo IgG(7S) de inmunoglobulinas, por lo que el feto adquiere inmunidad pasiva, por ejemplo, contra el sarampión y la viruela.

- Eliminación de productos de desecho, como el dióxido de carbono que atraviesa libremente la membrana placentaria, la bilirrubina conjugada la atraviesa con dificultad, mientras que la bilirrubina libre que es liposoluble la atraviesa fácilmente y la urea la atraviesa por difusión simple.
- Medicamentos: la mayoría de los medicamentos y sus productos metabólicos pasan sin problema la MP por difusión simple, lo cual puede producir defectos congénitos.

Producción hormonal

- GCh: gonadotropina coriónica humana. Es una glicoproteína. En estado purificado tiene una actividad indistinguible de la acción de la hormona luteinizante hipofisaria (LH). Se detectan concentraciones de GCh 9 días después de la ovulación que aumenta con rapidez hasta alcanzar un máximo en el primer trimestre del embarazo. La mayoría de las pruebas comunes de embarazo se determinan por la GCh en la orina materna.
- PLh: somatotropina coriónica humana o lactógeno placentario humano, es producida por el sincitiotrofoblasto, aparece en escasa cantidad en sangre fetal, pero es abundante en sangre materna, lo que favorece ciertas modificaciones del metabolismo materno orientado hacia la nutrición del feto.
- Progesterona: producida por la placenta y principalmente necesaria para mantener el embarazo. A partir del cuarto mes se sintetiza en cantidades suficientes al disminuir la función del cuerpo lúteo y otras funciones.
- Estrógenos: son producidos de forma creciente durante el embarazo, alcanzan niveles máximos antes del parto donde se produce una brusca caída. Depende de la síntesis de precursores en la zona fetal de las suprarrenales del feto, dado que la placenta carece de la enzima necesaria para la transformación de esteroides C-21 en C-19. Es un ejemplo de la importancia de la función de la unidad materno-feto-placentaria. Una disminución de la eliminación de esteroides por la orina materna es un fuerte indicio de sufrimiento fetal e incluso de muerte. Los estrógenos son muy importantes porque participan en la regulación de la endocrinología de la implantación, permiten modificaciones de las mamas como preparación durante el embarazo y participan en el comienzo de la regulación de la producción de leche materna.

Unidad materno-feto-placentaria. Ejemplos de la función endocrina de la placenta

Durante el embarazo la unidad materno-feto-placentaria es imprescindible para la síntesis de diferentes sustancias necesarias para la vida del nuevo individuo, el

embrión-feto solo aún no es capaz de elaborar determinados compuestos necesarios para su desarrollo inmediato, por lo cual necesita de la participación placentaria y también de sustancias elaboradas por la madre. Un ejemplo de esta unidad es la síntesis de esteroides.

Etapa de envejecimiento placentario

Al final del embarazo ocurren cambios morfológicos en la placenta que se conocen con este nombre, hay una incapacidad de la placenta para realizar el intercambio como antes de este momento: hay una disminución del estroma, disminución en la cantidad de capilares y aproximación de estos a la superficie sincitial, engrosamiento de la membrana basal de los capilares y el trofoblasto, obliteración de ciertos vasos fetales, depósito de fibrina en las placas basal y coriónica, y en otros sitios del espacio intervelloso, entre otros cambios.

Entre los factores que son causa de envejecimiento placentario se pueden considerar:

- Intensidad de la circulación en vasos maternos (HTA, anemia, hipovolemia).
- Intensidad circulatoria en vasos fetales (hipotiroidismo congénito).
- Estructura y espesor de la membrana placentaria.
- Superficie de intercambio.
- Calcificaciones.

Placenta a término

La placenta a término tiene dos caras: la materna y la fetal.

En la materna se encuentran: cotiledones, separados por surcos, por lo cual tiene un aspecto irregular. Esta superficie está cubierta por la decidua basal.

En la cara fetal se encuentra: el cordón umbilical, la placa coriónica donde hacen prominencia los vasos coriónicos recubiertos por el amnios, lo que le da un aspecto brillante nacarado (Fig. 5.40).

La placenta a término es de forma discoide, de torta plana, con diámetro de 15 a 25 cm, espesor o grosor entre 2 y 3 cm en su parte central y adelgazada hacia los bordes, que se continúan con saco amniótico y coriónico roto y su peso está entre 500 y 600 gramos (casi 6 % del peso del feto).

Defectos de la placenta

- De posición: en este caso está la llamada placenta previa, que puede ser de diferentes tipos, según el lugar o posición que tenga en el útero:
 - Baja o de inserción ístmica: se inserta en el segmento inferior del útero sin alcanzar el borde del orificio uterino.
 - Marginal: inserción más baja que la anterior. La zona marginal de la placenta asoma al borde del orificio cervical.
 - Lateral: inserción baja, ocluye parte del orificio cervical.
 - Central: la inserción ocluye por completo el orificio cervical.

— De forma y tamaño: la placenta puede presentar defectos en su morfología, como se puede observar en la figura 5.41:

- Placenta succenturiata (Fig. 5.41 A): zonas del corion frondoso con uno o dos cotiledones aislados, rodeados de las membranas y unidos solamente por los vasos al resto de la placenta y al cordón. Estos cotiledones pueden quedar dentro del útero en el momento del alumbramiento.
- Placenta circunvalata (Fig. 5.41 B): la placenta no se continúa en los bordes de forma normal; un reborde de esta circunda la cara fetal, donde solo tiene revestimiento amniótico en el centro. El resto queda desnudo de membranas.
- Placenta en raqueta (Fig. 5.41 C): la inserción del cordón es en el borde.

- Placenta velamentosa (Fig. 5.41 D): el cordón se inserta en la membrana coriamniótica. Los vasos recorren un trayecto por las membranas antes de penetrar a la placenta.

— Placentas acretas: llegan en la implantación hasta el miometrio, lo contacta, por la falta de decidua basal. Puede ser increta si interesa más de un cuarto del espesor del miometrio, lo invade; percretas, si llega a perforar el útero, pueden llegar hasta el peritoneo. Se considera que un elemento importante de su etiología es la conservación del carácter invasivo del sincitiotrofoblasto por diferentes causas.

— Placentas fenestradas: presentan una zona donde no se desarrollan las vellosidades coriónicas; aparece como una isla de corion calvo y amnios rodeando el tejido placentario normal.

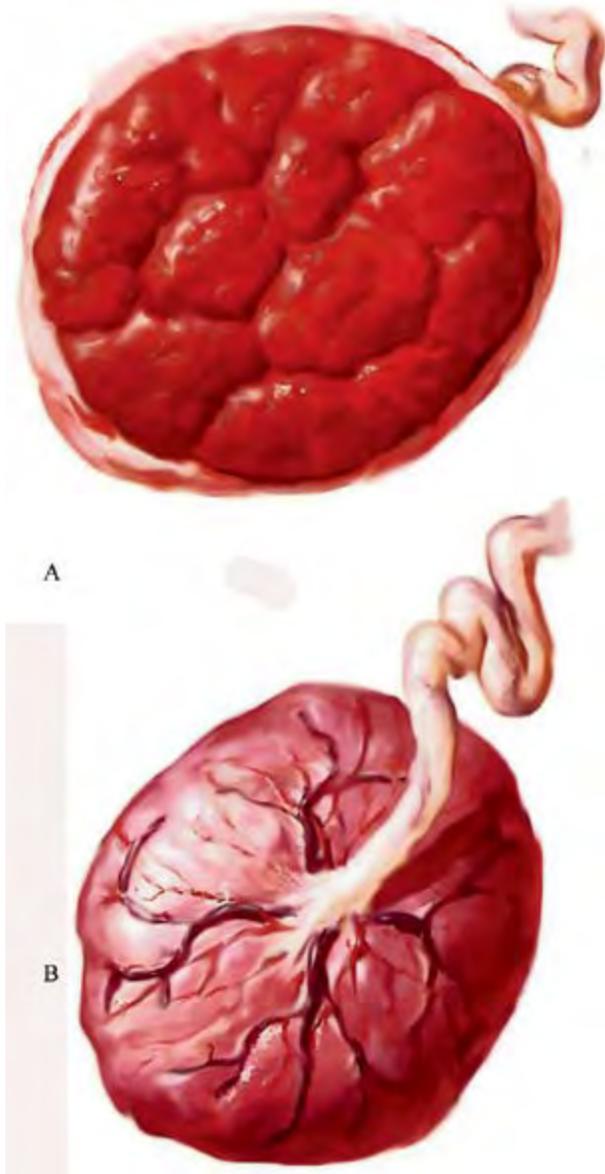


Fig. 5.40. Placenta a término: A. Cara materna; B. Cara fetal.

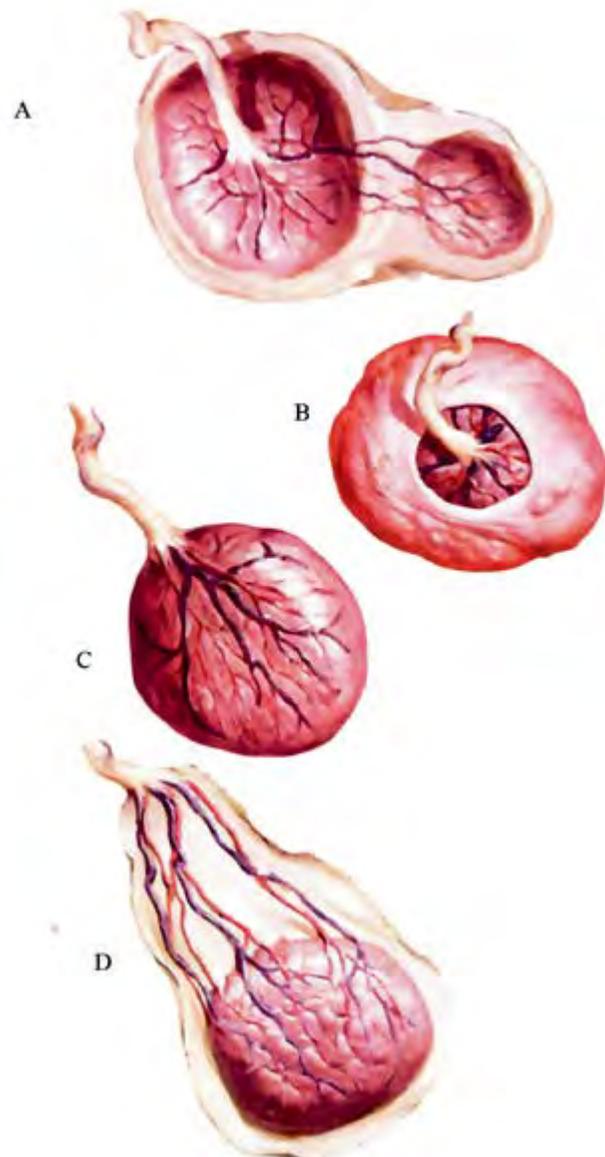


Fig. 5.41. Algunos defectos placentarios: A. Succenturiata. B. Circunvalata. C. En raqueta. D. Velamentosa.

El tamaño de la placenta se puede alterar cuando existen enfermedades o trastornos del feto como es el caso de la enfermedad hemolítica fetal.

Tumores de diferentes tipos

El desarrollo placentario puede alterarse por diferentes razones; una de las más frecuentes son las relacionadas con el desarrollo anormal del sincitiotrofoblasto, lo cual puede tener diferentes repercusiones durante el embarazo.

Molas

- **Completa:** en algunos embarazos el embrión está ausente, y el conceptus consiste solo en tejido placentario. Los vasos fetales que intercambian en la placenta también están ausentes y las vellosidades placentarias asemejan un ramo de uvas o gotas de agua. Si el embrioblasto se forma inmediatamente degenera. Se aborta temprano en el embarazo y si esto no ocurre produce síntomas en la madre, por lo cual se deduce su existencia; los síntomas pueden ser: hipertensión, edema y sangrado vaginal. Produce además, altos niveles de secreción de GCh. En los estudios citogenéticos solo se han encontrado cromosomas de origen paterno, ya que por alguna razón el núcleo del ovocito no está presente. El cariotipo más frecuente es XX, por una inseminación monospermica (se pierde el pronúcleo femenino y el masculino tiene una mitosis inicial).
- **Parcial:** hay un embrión presente, las vellosidades en forma de ramos de uvas o gotas de agua se presentan en pequeñas lugares como parches y la embarazada presenta los mismos síntomas que en el caso anterior. El aborto ocurre, usualmente, en el segundo trimestre. El cariotipo es triploide, con doble dotación paterna. Existen los cromosomas femeninos que se considera dan origen al embrioblasto.

Enfermedades de persistencia del trofoblasto

En estos casos, los remanentes de las molas producen un tumor. Los que surgen de la mola parcial son casi siempre benignos, pero los de la completa se tornan malignos, pueden crecer como una mola invasiva o formar un tejido metastásico que es un coriocarcinoma. En todos los casos se secretan altas concentraciones de GCh.

Los estudios citogenéticos de estas entidades han demostrado que el complemento genético paterno es responsable de la formación de la placenta y el materno del desarrollo temprano del embrión, lo cual ha introducido el concepto de impronta genómica o sellado genómico.

Impronta genómica

Para el desarrollo normal de un mamífero se requiere el concurso de los genomas materno y paterno. Antiguamente se pensaba que la contribución de los genomas haploides materno y paterno contribuían por igual al desarrollo del individuo, pero el desarrollo y aplicación de las técnicas actuales han devenido en el conocimiento

de que ambos genomas haploides no son iguales aunque sí complementarios. Esto se debe a que muchos genes que están en los cromosomas de los genomas haploides masculinos y femeninos contribuyen de diferente manera en su expresión en dependencia de que su origen sea materno o paterno. Quiere esto decir que los patrones de desarrollo no dependen de los cromosomas sexuales del cigoto sino del sexo de procedencia de su genoma.

Aunque para el desarrollo normal de un individuo se requiere el concurso de los genomas paterno y materno, puede ocurrir la segmentación de un huevo no fecundado a través de un proceso que se conoce con el nombre de partenogénesis, induciendo de manera natural o artificial el desarrollo de un gameto sin la participación del otro sexo. La partenogénesis es un fenómeno normal en algunas especies (abejas). En el hombre no se han comprobado casos de partenogénesis, pero puede desarrollarse un embrión por fusión de un ovocito con el segundo cuerpo polar.

Los embriones que se desarrollan en ausencia del genoma paterno son llamados gynogenones y son particularmente deficitarios de tejidos embrionarios. Los que se desarrollan en ausencia del genoma materno son conocidos por androgenones y se caracterizan por presentar tejidos extraembrionarios deficientes.

Anexos embrionarios o membranas fetales

Son aquellas estructuras que no forman parte del cuerpo embrionario, pero que están relacionadas con su desarrollo. Durante el parto o después de este se desechan.

Cavidad amniótica

Es una de las membranas fetales que tiene gran importancia para el embrión-feto. Ya se estudió su relación cuando el disco es plano, pero cuando el cuerpo se pliega ella también lo hace y envuelve el cuerpo, por lo tanto es el medio donde se desarrolla el nuevo individuo. Contiene al líquido amniótico que tiene un ciclo durante la vida prenatal. Es un líquido acuoso y cristalino, llega a contener la cavidad amniótica de 800 a 1 000 mL a las 37 semanas de la gestación. A partir del quinto mes, el feto deglute líquido amniótico, aproximadamente 50 % del volumen total. También se añade la orina, que contiene principalmente agua. El líquido tiene varias funciones, como son:

- El feto puede flotar y le sirve como almohadilla de protección sobre todo al inicio.
- Amortigua las sacudidas.
- Impide que el feto se adhiera a las paredes.
- Permite los movimientos fetales.
- Su análisis tiene utilidad diagnóstica para diferentes trastornos del desarrollo.

Existen defectos del amnios, como son:

- **Hidramnios,** exceso de líquido amniótico de 1 500 a 2 000 mL. Se relaciona con varias causas, entre las que pueden estar defectos congénitos como la anencefalia y las atresias esofágicas.

- Oligohidramnios, poca cantidad de líquido, menos de 400 mL; es menos frecuente y puede ser causado por una agenesia renal.
- También se pueden presentar las bridas amnióticas por agentes infecciosos o tóxicos sobre el amnios. Estas pueden provocar constricciones o incluso amputaciones, sobre todo de las extremidades.

Cordón umbilical

Existen dos tipos:

- Primero se forma el cordón umbilical primitivo, que está limitado en la superficie ventral embrionaria por la antigua unión amnioectodérmica, ahora llamada anillo umbilical primitivo. Es corto y está constituido por el pedículo de fijación y sus vasos, dos arterias y dos venas; el pedículo vitelino y la unión del celoma intraembrionario con el extraembrionario, donde pueden encontrarse asas intestinales de forma temporal. Está rodeado por la membrana amniótica. (Fig. 5.42A).
- Con el propio crecimiento se forma el cordón umbilical definitivo, solo persiste el pedículo de fijación, con dos arterias y una vena, sostenidas por la gelatina de Wharton y rodeado por la membrana amniótica. Tiene abultamientos de los vasos, conocidos como nudos falsos. Mide de 50 a 60 cm y un diámetro de 2 cm. El cordón demasiado largo o corto puede ocasionar problemas durante el embarazo o durante el parto (Fig. 5.42 B).

Características principales de la formación de la placenta y de las membranas fetales

- La placenta se forma por la unión de un componente materno, la decidua basal y otro fetal, el corion frondoso.
- Transcurre de forma progresiva por diferentes momentos durante la gestación: de formación o desarrollo, de madurez y de envejecimiento al final del embarazo.
- La placenta tiene numerosas funciones, principalmente la de intercambio y la endocrina.
- Se forman y desarrollan las membranas fetales: el amnios y el cordón umbilical. El primero tiene la función

de contener el feto, lo cual constituye el medio propicio para su desarrollo y el segundo une a la placenta con el embrio-feto y en su interior se encuentran los vasos que transportan sangre en ambos sentidos.

- Pueden ocurrir trastornos en el desarrollo de la placenta, el amnios y el cordón umbilical que tendrán repercusiones en el feto.

Introducción al crecimiento y desarrollo humano

El crecimiento y el desarrollo en el humano es continuo; se inicia desde el final de la primera semana y aunque físicamente, por incremento en la talla, culmina al final de la pubertad al completarse toda una serie de cambios en los sistemas neuroendocrinos, hoy se sabe que posterior a esta etapa continúan cambios a nivel de los tejidos que incluso fueron determinados o modulados por factores ambientales y genéticos presentes durante la etapa del desarrollo prenatal, por lo que pudiéramos decir que los cambios en el crecimiento y el desarrollo es un evento continuo con características propias en las diferentes etapas del desarrollo ontogenético en donde se expresan múltiples factores de índole genética pero modulado por la calidad del medio ambiente y que solamente cesan su expresión al momento de la muerte.

Los procesos del crecimiento y el desarrollo son eventos biológicos que ocurren simultáneamente y a la vez con características propias que le dan cierto grado de independencia, pero que son comunes a todos los individuos de una misma especie por lo que sus mecanismos reguladores son propios del ciclo ontogenético específico. El hecho de mantener un patrón homogéneo para la especie hace que el crecimiento y el desarrollo sea un fenómeno biológico que lo hace predecible por lo que se pueden esperar metas u objetivos a cumplirse en el complicado programa biológico que cuando no se alcanzan diferencian al individuo del patrón establecido como de normalidad. Este patrón típico emerge de la interacción de factores genéticos y ambientales, que establecen, por una parte, el potencial de crecimiento y por otra la magnitud con la que se expresa dicho potencial de crecimiento dicho de una forma práctica que por ciento del genotipo ha sido alcanzado y expresado en su fenotipo.



Fig. 5.42. Cordón umbilical: A. Cordón umbilical primitivo; B. Cordón umbilical definitivo. En este último se señala con una flecha el corte transversal donde aparecen los vasos sanguíneos.

La lectura de forma selectiva del código genético que conduce a la generación de los diferentes tipos celulares, órganos y sistemas orgánicos que se organizan y desarrollan en la especie y dependen del genoma materno, del fetal así como del medio muy influido por el aporte regulado de nutrientes que recibe el feto a través de la placenta y proveniente del caudal de los mismos que a su vez recibe la madre durante toda la gestación: es por ello que es necesario recalcar en cierta medida que el crecimiento/ desarrollo humano y la nutrición son dos procesos interrelacionados de forma tal que la organogénesis requiere de nutrientes específicos para su iniciación y progresión un ejemplo clásico es el papel que juega el ácido fólico para el cierre del tubo neural y su uso en la prevención de los defectos del cierre del mismo. La información genética establece de forma muy precisa la secuencia y los tiempos en los que estos procesos deben de ocurrir, de forma tal que si una noxa actúa en estos períodos críticos del crecimiento y el desarrollo impidiendo que determinado evento biológico se desarrolle en la etapa genéticamente determinada se pueda desarrollar un trastorno definitivo del crecimiento y/o el desarrollo, esta misma noxa puede actuar en otro momento del desarrollo y no producir alteración o esta ser reversibles.

El patrimonio hereditario puede ser modificado por factores ambientales; algunos de ellos enunciados con anterioridad en esta misma introducción, y de forma práctica son muy apreciables en la talla alcanzada por el individuo; esta mensuración de carácter antropológico, la cual puede exhibir patrones diferentes entre grupos étnicos e incluso raciales, por ejemplo en determinadas áreas del oriente del país se ha podido observar que durante los estudios del crecimiento y el desarrollo humano llevados a cabo por el profesor Jordán en la década del 70 del siglo anterior había una población descendientes de ancestros aborígenes que mantenían una talla inferior a la de la media nacional, quizás la diferencias más marcadas a nivel internacional en relación con la talla es la reportada es la diferencia entre los individuos Nórdicos y los pigmeos de Nueva Guinea. Las diferencias familiares son tan evidentes como las que existen entre las razas. Estudios de los coeficientes de correlación entre las familias sugiere que los factores permisivos y/o determinantes del crecimiento y el desarrollo provienen de ambos progenitores y que cada uno de ellos tiene una influencia teórica de un 50% en la talla de los hijos. La herencia no sólo influye en la talla final y proporciones corporales del individuo sino también en diversos procesos dinámicos como pueden ser la velocidad de crecimiento en las diferentes etapas del desarrollo prenatal y postnatal humano, los cambios en la maduración orgánica para la mejor adaptación al ambiente extrauterino, la secuencia de maduración del sistema esquelético; maduración ósea y dentaria, ambas cuantificables, el proceso en el que se establecen los cambios durante la adolescencia; menarquia, modificación de la voz y la disposición de la grasa corporal, así como los cambios de carácter neuroendocrinos como son los cambios de conducta muy mediados por el medio ambiente pero que son parte de un concepto más amplio de desarrollo.

Desarrollo de los mamíferos: ventanas y períodos críticos

Aproximadamente un 60% de los embriones humanos mueren durante la gestación, dado a que muchos de ellos no llegan a implantarse, el otro 2-3% de los humanos nacen con defectos del desarrollo, estructurales y/o funcionales y muchos otros solo muestran fenotipos sutiles que no se manifiestan hasta avanzadas etapas de la vida. La mayor parte de los defectos del desarrollo son multifactoriales en relación con los componentes genéticos esta relación de causa efecto combinado de la genética y el entorno sobre el resultado del embarazo ha sido sostenida largamente por la literatura teratológica. Aunque todavía tienen que ser dilucidados muchos de los mecanismos biológicos precisos asociados a los defectos del desarrollo multifactoriales, el estado nutricional materno influye en todos los estadios del desarrollo fetal y en toda una serie de parámetros postnatales, incluido el peso del recién nacido, las funciones neurológicas y cognitivas y la predisposición de padecer enfermedades, sin embargo, el riesgo de estas alteraciones va asociado con un período del desarrollo denominado ventana crítica.

Entre los procesos nutricionales más vulnerables morfogénicamente están la organogénesis y el desarrollo del Sistema nervioso central. Durante las ventanas críticas para un proceso morfogénico determinado las interacciones de nutrientes específicos y los genes pueden influir en la síntesis de ADN, la velocidad de proliferación celular, señalización, diferenciación y migración celular, crecimiento diferencial y pueden actuar "imprimiendo" los niveles de expresión de genes específicos, de modo que se produzca un impacto sobre el organismo a lo largo de la vida. La noción de que el ambiente fetal contribuye a la predisposición de padecer enfermedades de comienzo tardío es la base para la llamada hipótesis del origen fetal de las enfermedades; fundamentalmente de las crónicas no transmisibles, y centra su atención sobre el papel que desempeña la nutrición materna en las diversas etapas de la vida fetal con consecuencias que no se manifiestan hasta en etapas posteriores de la vida. En otras palabras existen etapas del desarrollo humano en donde se puede apreciar una elevada sensibilidad para la acción de determinados factores dejando una impronta definitiva que conllevaría a una alteración del desarrollo a lo que se le suele conocer como período crítico del desarrollo el ejemplo clásico es el efecto que puede producir el déficit de ácido fólico durante el desarrollo embrionario; período crítico, que de hacerse patente entre la tercera y sexta semanas; ventana crítica, hay un una impronta definitiva que se puede expresar como una espina bífida.

Hipótesis de Barker

La malnutrición in útero derivada de aportes maternos inapropiados antes o durante la gestación, de un transporte inadecuado de los nutrientes o de una alteración de la transferencia transplacentaria, no solamente tiene consecuencia en el crecimiento; peso y longitud al nacer, pre y postnatal del niño, sino que se ha podido comprobar que de algún modo programa la propia organización y el funcionamiento de toda una serie de sistemas e influir de un modo permanente en

la actividad de los sistemas enzimáticos e interferir con la puesta a punto de los receptores hormonales y mecanismos de retrocontrol. Así pues la malnutrición in útero podrían tener consecuencias en la edad adulta que superan con mucho lo hasta ahora conocido, como por ejemplo: favoreciendo el desarrollo de una placa de ateroma, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y muchas otras funciones endocrinas y metabólicas de importancia en la patología humana, a esto es a lo que se le convenido en llamar hipótesis de Barker.

Las características del crecimiento prenatal humano ya se han descrito en los inicios de este libro solo debemos añadir que al final de la gestación el niño alcanza aproximadamente el 5,7% del peso, el 30% de la talla y el 63% del perímetro cefálico del adulto. Los organismos multicelulares normalmente no nacen completamente formados sino que, tienen un proceso relativamente lento y progresivo llamado desarrollo. El crecimiento en el humano en los diez primeros años es más dramático que en los diez siguientes de su plena adultez. Se puede afirmar que hay dos características en su crecimiento, las que se explicarán a continuación:

- Primero, no todas las porciones corporales crecen igualmente, cuando existen estos diferentes proporciones de crecimiento de las partes de un mismo organismo, estamos en presencia del llamado crecimiento alométrico, aunque si debe de preservar determinado grado de armonía normal.
- Segundo, se conserva la forma simultáneamente al crecimiento, la del organismo en su totalidad y la de sus órganos y sistemas aunque los componentes crezcan en la misma proporción, es lo que se denomina crecimiento isométrico.

Características generales del período fetal

El período fetal se extiende desde la novena semana hasta el nacimiento, se caracteriza por: crecimiento intensivo y secuencial de la masa corporal, y maduración orgánica fetal.

Las modificaciones de las formas externas del cuerpo se producen con gran lentitud a través de pequeñas diferencias de la velocidad de crecimiento relativo de las distintas partes del cuerpo. La morfogénesis continúa pero a menor ritmo que en el período embrionario. El crecimiento y la maduración son expresión de las potencialidades genéticas legadas por los progenitores y del aporte ininterrumpido, en cantidad y calidad, de nutrientes necesarios, lo que significa que el desarrollo fetal se caracteriza por patrones secuenciales de crecimiento y maduración orgánica y tisular determinados por el medio materno, la función placentaria y el potencial de crecimiento genético fetal. A las 8 semanas de desarrollo todos los órganos están presentes, pero pocos de ellos son funcionales. En este caso el sistema cardiovascular comienza a funcionar tan tempranamente a las 5 semanas, aún antes de haber concluido su diferenciación morfológica, proceso que es resultado de la necesidad del establecimiento de un mecanismo nutritivo que garantice las crecientes necesidades de nutrientes y oxígeno, indispensables para la diferenciación, crecimiento y

maduración de los sistemas orgánicos. No obstante, el proceso de maduración de los sistemas orgánicos se caracteriza por su extensión en el tiempo, razón por la cual al producirse el nacimiento, la mayoría de los sistemas no completan este proceso hasta etapas posteriores de la vida postnatal. Evaluar el estado del feto dentro del útero, implica acciones clínicas precisas de seguimiento a la gestante y al feto en el área de salud, así como la utilización de medios de diagnóstico, que permitan comprobar el bienestar fetal. El correcto seguimiento de la embarazada y el feto, y la utilización adecuada e interpretación de los resultados que aportan los medios diagnósticos, favorecen el diagnóstico temprano de muchas alteraciones del bienestar fetal y su posible corrección mediante la terapia fetal, o la identificación de determinados aspectos que requieren de una atención rápida cuando se produzca el nacimiento. Existen varias formas de tratar el período fetal en la práctica médica, algunos especialistas dividen al desarrollo prenatal en tres trimestres, otros en 3 etapas que son las siguientes:

- Período fetal precoz (9 a 21 semanas):
 - El crecimiento del cuerpo es muy rápido pero disminuye el ritmo de crecimiento y el tamaño de la cabeza con respecto al cuerpo.
 - Aumenta su longitud rápidamente hasta más o menos la mitad de la longitud del recién nacido, el peso aumenta poco y hacia el final del quinto mes no alcanza los 500 gramos.
 - Aparecen los movimientos fetales y se detectan los latidos cardíacos.
 - No se ha alcanzado la maduración de los sistemas orgánicos que permiten la supervivencia del individuo.
- Período fetal intermedio (21 a 28 semanas):
 - Aumenta notablemente el peso. Aunque todavía es delgado, el feto está mejor proporcionado
 - Es difícil la supervivencia, aún con cuidados intensivos debido a la inmadurez del aparato respiratorio.
 - Comienza la producción de surfactante pulmonar por los neumocitos II a las 24 semanas.
 - A partir de las 26 semanas sobrevive con cuidados intensivos, dado porque el grado de madurez pulmonar proporciona la posibilidad de un adecuado intercambio de gases; además, el sistema nervioso central maduró hasta la etapa en que puede dirigir movimientos respiratorios rítmicos y controlar la temperatura corporal.
 - La mortalidad generalmente se relaciona con peso fetal inferior a 2000 gramos.
- Período fetal tardío (29 a 37 semanas):
 - Los fetos de 32 semanas y mayores suelen sobrevivir, sí nacen de manera prematura.
 - La madurez del sistema nervioso al término de la gestación permite llevar a cabo algunas funciones integradoras.
 - Los fetos masculinos tienen mayor peso y longitud que los femeninos.

Crecimiento fetal y sus determinantes

El crecimiento fetal es un importante parámetro del desarrollo que durante muchos años ha sido utilizado como

un indicador para estimar el bienestar de la población. Con el empleo de algunas medidas antropométricas que incluyen el peso fetal, la longitud vértice talón y la circunferencia cefálica se han determinado los parámetros de crecimiento fetal en diversas poblaciones. En la actualidad se ha comprobado que la aplicación de un conjunto de mediciones antropométricas directas o indirectas empleando la ultrasonografía y su correcta interpretación representan importantes indicadores del bienestar de salud fetal y neonatal, así como de predicción de la normalidad y su posible desviación, razón que nos permite desarrollar acciones precisas de prevención y promoción de salud en la Atención Primaria. El período fetal se caracteriza por la rápida proliferación de casi todos los tipos celulares, lo cual reporta un rápido crecimiento del cuerpo en su conjunto. Alrededor de las 22 semanas el feto pesa unos 500 g y a partir de entonces crece lineal y rápidamente. En las siguientes 6 semanas el peso se duplica, a las 28 semanas alcanza un peso algo mayor de 1 000 g; en las siguientes 6 semanas vuelve a duplicar su peso, a las 34 semanas ya rebasa los 2000 g; los 3 000 g los alcanza a las 38 semanas. Para entonces decimos que el feto está a término. A partir de este momento el crecimiento se hace más lento debido probablemente a causas placentarias. A las 40 semanas, que es la edad con que nace la mayoría de los niños normales, el peso es de unos 3 300 g. Se puede plantear, entonces, que la naturaleza del crecimiento fetal es diferente durante la vida fetal temprana, intermedia y tardía, esto significa que:

- Crecimiento embrionario y fetal temprano, los tejidos y órganos presentan un aumento del número de las células y no del tamaño celular; fase hiperplásica del crecimiento celular, cuando aumenta el contenido total del ADN en los tejidos nuevos.
- Crecimiento fetal intermedio y tardío: incluye un período de aumento del tamaño celular; contenido de proteínas y ARN, junto con un aumento del número de las células; fase mixta hipertrófica e hiperplásica. Esta fase puede continuar hasta la adolescencia y el segundo año de vida en músculo y cerebro, respectivamente.

La fase final de crecimiento es una fase hipertrófica pura, con crecimiento exclusivo del tamaño celular. La calidad del crecimiento y el desarrollo fetal está determinado por los llamados determinantes del desarrollo, ellos son:

- Factores maternos.
- Factores fetales.
- Factores placentarios.

Factores maternos

Entre los factores maternos que pueden incidir en el desarrollo se resumen los siguientes: ingestión de medicamentos y hábitos tóxicos, alcoholismo, factores socioeconómicos, edad materna, peso preconcepcional, paridad, nutrición, factores genéticos de la embarazada y embarazo simple o múltiple.

Factores fetales

Entre los factores fetales que pueden incidir en el desarrollo pueden resumirse algunos como: genéticos y cromosómicos, sexo y gemelaridad.

Factores placentarios

Algunos de los factores de causa placentaria que pueden incidir en el desarrollo fetal son: lugar donde ocurre la implantación, función de transporte, metabólica y endocrina de la placenta, lesiones placentarias, relación entre el peso placentario con el peso del feto y del recién nacido, madurez placentaria y envejecimiento placentario.

Maduración fetal

Es la maduración orgánica y tisular que se evidencia en la capacidad funcional progresiva fetal y postnatal.

Respiratoria

El pulmón es el órgano crítico en la adaptación del feto a la vida extrauterina. Es obvio que, inmediatamente después del nacimiento, al independizarse de la placenta, el recién nacido tiene que lograr un intercambio gaseoso efectivo a través de los pulmones. Por lo tanto, los procesos morfológicos, fisiológicos y bioquímicos de la formación y maduración pulmonar constituyen un aspecto esencial en el desarrollo intrauterino. El desarrollo del árbol respiratorio y el proceso de la maduración pulmonar encierra una serie concatenada de procesos morfo funcionales que se desarrollan progresivamente con la edad prenatal y ahora solamente vamos a significar la importancia que tiene la presencia en cantidad y calidad suficiente de una sustancia lipoproteica compleja que se denomina surfactante pulmonar, cuya función es reducir la tensión superficial a nivel de los alvéolos pulmonares, evitando el colapso alveolar, es decir, el cierre alveolar que impide la penetración del aire, interrumpiéndose el intercambio gaseoso.

Nerviosa

El proceso de maduración del sistema nervioso central encierra una gran complejidad morfo funcional y sí bien su formación comienza en la cuarta semana del desarrollo, su proceso de maduración se extiende a los 20 años de edad donde se alcanza la plena capacidad funcional. Esta característica le confiere al desarrollo del SNC que sea altamente vulnerable frente a la acción de agentes teratógenos. La evaluación del desarrollo del SNC con un enfoque morfo funcional, es decir, como a medida que ocurren las transformaciones morfológicas se producen la adquisición de funciones que se evidencian por el proceso de madurez neurológica es de vital importancia para la evaluación neurológica fetal y postnatal.

Renal

Durante la vida intrauterina la función renal es mínima, la homeostasis del feto depende de la función de intercambio de la placenta. Sin embargo, la formación y excreción de la orina es esencial para mantener cantidades normales de líquido amniótico con respecto a la edad gestacional. Las 34 semanas representa el momento a partir del cual se considera a la función renal con un grado suficiente de madurez para la adaptación a las condiciones que impone el tránsito hacia la vida extrauterina.

Neuroendocrina fetal

Es importante considerar que la madurez neuroendocrina fetal es la expresión de la integración del desarrollo del sistema nervioso con el endocrino fetal, con la actividad endocrina placentaria y con el componente endocrino materno. La interrelación del trinomio madre-placenta-feto, constituyen una unidad dialéctica que determinan la regulación del crecimiento y la maduración de los sistemas orgánicos durante la vida prenatal y las adaptaciones que experimenta estos sistemas en el momento del nacimiento son indispensables para garantizar la supervivencia del feto.

Digestiva

Durante la etapa prenatal comienza el proceso de la madurez digestiva se caracteriza por: la adquisición de la motilidad y el peristaltismo, la maduración de la deglución y la succión, la formación del meconio y su relación con el reflejo de la defecación y la maduración gradual de la actividad enzimática con la adquisición de la capacidad funcional para asumir la función digestiva en el tracto gastrointestinal en el momento del nacimiento.

Evaluación e importancia del crecimiento y desarrollo fetal

La evaluación del desarrollo y crecimiento fetal se realiza por varios procedimientos médicos según las características de las gestantes, los principales son: las estimaciones clínicas, ultrasonografía, alfafetoproteína en suero materno, amniocentesis, biopsia coriónica, transfusión fetal intrauterina, fetoscopia, cordocentesis o muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical, tomografía por computadora e imágenes de resonancia magnética, amniografía y fotografía y vigilancia fetal.

El médico debe tener los conocimientos de cómo transcurre el crecimiento fetal para poder evaluar el crecimiento intrauterino, puesto que es importante desde el punto de vista epidemiológico como el indicador que mide el estado de salud de la población y clínicamente para realizar la clasificación de los recién nacidos. Estas consideraciones permiten plantear que el crecimiento y el desarrollo pueden comportarse normalmente o si ocurren defectos del desarrollo o muerte fetal.

Defectos congénitos y principios de la teratología

El desarrollo prenatal humano es una etapa compleja de la ontogenia humana, en la que ocurren innumerables procesos y transformaciones, que no vuelven a repetirse con esa intensidad en ningún otro momento de la vida. La longitud aumenta 5 000 veces y el peso más de 1 000 millones de veces. Durante los 20 años siguientes al nacimiento, la longitud aumenta unas 3,5 veces y el peso 20 veces. Es muy importante la dotación genética que cada persona posee, que ha heredado en 50 % de cada uno de sus progenitores y por otro lado, las interacciones con el medio, que en este momento es el claustro materno;

el feto está contenido dentro de la cavidad amniótica en interacción con la madre por medio de la placenta; y entre ambos, el cordón umbilical que contiene los vasos sanguíneos como vía de comunicación entre ellos.

La teratología, palabra derivada del griego *tépaç* (monstruo) y *hóyoç* (ciencia) estudia todo lo concerniente a los defectos o anormalidades del desarrollo. Ha tenido una larga historia antes de constituirse como ciencia, pero los defectos acompañan al hombre como una posibilidad real desde su origen, primero eran acontecimientos no comprendidos, atribuidos a razones divinas o del mal. Algunos científicos de la antigüedad y edad media escribieron sobre el tema. Pero fue con el desarrollo de la embriología experimental que comenzaron a describirse y a explicarse en alguna medida. Con esta última los científicos comenzaron a vislumbrar los factores del desarrollo manipulando embriones de animales inferiores en el laboratorio. Un pionero de la embriología experimental fue el embriólogo alemán Wilhelm Roux (1850-1924), este científico con sus experimentos formuló los conceptos de la epigénesis y preformación. Los pronunciamientos de Roux comenzaron una extensa etapa experimental para acercarse al conocimiento de la expresión génica durante el desarrollo.

Fue también trascendental el aporte que hizo Gregorio Mendel con las leyes de la herencia, que ayudaron a comprender el origen de los defectos del desarrollo desde el punto de vista genético.

En la década del sesenta del siglo xx se determinó que habían agentes ambientales que producían defectos, a los cuales se les llamó agentes teratógenos.

La embriología experimental alcanzó su mayor auge con la aparición de las técnicas de marcaje, lo que permitió seguir las células durante el desarrollo y poder determinar linajes entre ellas. Se determinaron marcadores genéticos y se realizaron experimentos con injertos. Actualmente los estudios de biología molecular se utilizan para conocer el desarrollo normal y sus desviaciones. Novedosas técnicas de marcajes han permitido conocer el mapa de los destinos celulares, la incorporación constante de genes activos en el desarrollo y sus interacciones con el ambiente. Por otro lado tiene gran relevancia los estudios que se han realizado desde el punto de vista epigenético en los últimos años, lo cual ha constituido un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente con el descubrimiento de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y silenciamiento de los genes.

Defectos congénitos y sus implicaciones

Una de las principales causas de muerte en el primer año de la vida es debida a los defectos congénitos, de ahí la gran importancia de realizar el diagnóstico prenatal para realizar acciones de salud en este sentido.

En Cuba se lleva a cabo un programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos, y para ello se realizan numerosos exámenes de tecnología avanzada como son: cuantificación de alfa feto proteína en suero materno, ultrasonidos diagnósticos, amniocentesis, biopsia coriónica, electroforesis de hemoglobina, y otros que permiten tomar conductas médicas o acciones preventivas.

Existen varias formas de nombrar los defectos del desarrollo, algunos autores consideran sinónimos varias denominaciones de estos. En este texto se hará referencia a los defectos del desarrollo durante la etapa prenatal, que al estar presentes en el momento del nacimiento se les denominan defectos congénitos (DC). Por su complejidad y sus interacciones, el desarrollo puede desviarse, existen aún causas no precisas, pero de forma general se puede decir que la causa de estos DC, puede ser genética, ambiental o combinaciones de ambas.

Los defectos congénitos según su magnitud pueden ser mayores o menores. Se calcula que 15 % de los recién nacidos presentan anomalías menores, como la microtia (orejas de pequeño tamaño), manchas pigmentadas o hendiduras palpebrales pequeñas. Ellas aisladas no son perjudiciales, pero realmente pueden estar combinadas con anomalías mayores donde sí están comprometidas la morfología y función orgánica. En la medida que las menores existan en un número más alto, también aumenta la probabilidad de que se encuentren las mayores, y éstas sí pueden comprometer la vida, de ahí la importancia del diagnóstico de los defectos congénitos menores teniendo en cuenta su valor predictivo.

Los defectos congénitos se clasifican según su origen en:

- Malformaciones.
- Displasias.
- Deformidades.
- Disrupciones.

Malformaciones

Es un defecto morfológico de un órgano, que puede ser de una parte de este, su ausencia, cambios en su morfología, configuración normal o de una región del cuerpo resultado de un proceso intrínseco del desarrollo que no ha transcurrido normalmente. En estos defectos están involucrados los genes por lo que tienen un origen genético, los que pudieran ser debido a aberraciones cromosómicas, enfermedades monogénicas, o con herencia multifactorial donde están involucrado varios genes (poligenes) que interactúan con el ambiente.

Las mutaciones son alteraciones o cambio que ocurren en el material genético. Generalmente se producen de manera espontánea por fallas en los mecanismos de reparación y duplicación del ADN. Las que ocurren en las células somáticas no se transmiten a la descendencia pero cuando la mutación ocurre en las células sexuales pueden provocar daños que son heredables.

Las malformaciones son más frecuentes en el período embrionario y dentro de éste en la etapa de cuarta a octava semanas del desarrollo, porque es el momento en que se forman los esbozos de todos los órganos y sistemas del organismo, por lo que se denomina período o etapa de organogénesis y constituye una etapa crítica del desarrollo. En ella cada órgano tiene su tiempo que puede ser corto o más extendido para su formación y en éste momento se evidencian todos los mecanismos del desarrollo con intensidad.

Por su importancia, a continuación se analizarán las aberraciones cromosómicas como causa de malforma-

ciones congénitas. Las que se clasifican en numéricas y estructurales.

Aberraciones cromosómicas numéricas

- Numéricas: alteración en el número de los cromosomas, que tendrían una fórmula cromosómica diferente a 46, característico de la especie humana. Se clasifican en aneuploidias y poliploidías. En este texto solamente se hará referencia al origen de las aneuploidias.
- Errores de no disyunción durante la meiosis: pueden ocurrir durante la formación de los gametos, por una inadecuada segregación de los cromosomas durante las divisiones meióticas que ocurren en la etapa de maduración de las células sexuales. Los gametos son células especializadas con un número haploide (23 cromosomas), si ocurriera una no disyunción, estas células tendrían un número diferente al haploide por lo que al producirse la fecundación se obtendría un cigoto con un número diferente al de la especie, provocándose una alteración cromosómica de número, ejemplo: un cromosoma de más, o sea 47 constituiría una trisomía, o con uno de menos es decir 45 lo que se denomina monosomía.

Aberraciones cromosómicas de estructura

Son reordenamientos estructurales que se originan por rupturas cromosómicas seguidas de una reorganización en una constitución anormal. Estas anomalías pueden ser balanceadas o no balanceadas. En el primer caso no daña el ADN y no habrá consecuencias fenotípicas, y en el segundo podrá haber pérdida o ganancia de la información genética por lo que estos sí expresarán alteraciones físicas externas.

- Las aberraciones estructurales incluyen:
- Translocación: se transfiere material genético de un cromosoma a otro. Es una aberración cromosómica balanceada. Estas pueden ser recíprocas o robertsonianas. En estos casos pueden ocasionar desequilibrios durante la meiosis que puede llevar a pérdida del embarazo o a un nacimiento con anomalías cromosómicas.
 - Deleción: es la pérdida de una porción del cromosoma. Es una aberración cromosómica no balanceada. Cuando se pierde más de 2 % del genoma total haploide, la deleción es de mayor riesgo para el paciente y podría ser letal. Un ejemplo de este tipo de defecto es el síndrome del maullido del gato (síndrome cri-du-chat), llamado así por la forma característica de llorar de esos niños, se produce por la pérdida parcial del brazo corto del cromosoma 5. Presentan microcefalia, retraso mental y enfermedades cardíacas. El cromosoma en anillo es un tipo de deleción que se produce por las rupturas en los telómeros (extremo de cada brazo), de cada cromosoma, los que se unen formando un anillo, por lo que se les llaman extremos pegajosos.
 - Inversión: las inversiones son aberraciones cromosómicas balanceadas y ocurren cuando un cromosoma sufre dos rupturas y vuelve a reconstituirse pero se invierte la orientación del segmento involucrado. Estas aberraciones no deben causar problemas a no ser que la rotura haya dañado un importante gen funcional.

- Duplicación: tiene lugar cuando se repite un segmento. Es una aberración cromosómica no balanceada. Tiene un efecto clínico en el fenotipo y provoca defectos al nacimiento o retardo mental.
- Isocromosoma: es un cromosoma en el que se ha perdido un brazo y el otro se ha duplicado. Es una aberración cromosómica no balanceada. Ocurre durante la separación de cromátidas hermanas en la meiosis II o en las mitosis postcigóticas, lo que hace que el cromosoma contenga doble información de los brazos involucrados con expresión fenotípica diversa.

Ejemplos de malformaciones aisladas: las cardiopatías congénitas, como las comunicaciones interventriculares e interatriales entre otras. El labio leporino, paladar hendido, falta total o parcial de las extremidades entre otros. También se presentan defectos de cierre del tubo neural con de diferentes grados de severidad ejemplo: espina bífida y anencefalia. En esta última se considera que su causa es debida a la ausencia del cierre de la porción anterior del tubo neural, no se forma la calvaria o parte del cráneo, el tejido nervioso tampoco se desarrolla adecuadamente y queda desprotegido. En este caso no hubo una interacción epitelio-mesénquima adecuada, lo cual también involucra a varios genes implicados en el desarrollo craneofacial y a factores ambientales como por ejemplo la no ingestión adecuada de ácido fólico.

Por las razones expuestas, dentro de las acciones promotoras de la salud más importante de la asistencia preconcepcional, está la prevención de los defectos congénitos en la descendencia por medio de la suplementación periconcepcional con folatos, la cual se extiende también durante la gestación.

Los defectos congénitos múltiples se clasifican en: síndrome, asociación y secuencia.

- Síndrome: grupo de defectos que tienen una causa común, que puede ser genética (monogénica o cromosómica) o ambiental (causada por teratógenos).
- Secuencia: defectos causados por eventos que ocurren de forma sucesiva, iniciados por un factor primario, que pueden ser ocasionados por una anomalía estructural o un factor mecánico.

- Asociación: tendencia de algunos defectos de presentarse juntos, con mayor frecuencia de lo que se esperaría por azar. Presentan causa desconocida.

A continuación se citarán algunos ejemplos donde se evidencian los defectos congénitos múltiples.

Síndromes

El Síndrome de Down es un ejemplo muy conocido, una de sus causas es la trisomía del cromosoma 21 (autosómico), o sea que existirá en el genoma de estos pacientes un cromosoma 21 de más. Algunas de sus características distintivas son que presentan defectos faciales característicos, sus fisuras palpebrales son inclinadas hacia arriba y epicanto (pliegue en el ángulo interno del ojo), cara aplanada, sus orejas son pequeñas y la lengua protruye. También tienen un pliegue palmar único, o simiano que los distingue en 50 % de los pacientes con este síndrome. Presentan diferentes grados de habilidades intelectuales y retardo del crecimiento. Con frecuencia también ocurren cardiopatías congénitas. En este caso se asocia el defecto con la edad materna, ya que el ovocito I ha permanecido en etapa de dictioteno durante muchos años, y factores ambientales que actúan sobre el en este periodo de reposo podrían dañar el huso y mecanismos reparadores, lo cual aumenta el riesgo para la no disyunción después de los 35 años de edad en la mujer. También este síndrome puede producirse por una traslocación no balanceada entre el cromosoma 21 y los cromosomas 13, 14 o 15. Con menos incidencia puede ocurrir por mosaicismos provocado por una ausencia de disyunción mitótica (Fig. 5.43).

También existen síndromes descritos por alteraciones en los cromosomas sexuales, como:

- Síndrome de Klinefelter: ocurre en individuos del sexo masculino, pero se detecta en edad adulta. El cariotipo más frecuente en ellos es 47, XXY (trisomía de los cromosomas sexuales). Se considera que es debido a la no disyunción de los cromosomas XX. Pueden presentar en ocasiones mayor cantidad de cromosomas sexuales acompañado de ligero retardo mental.



Fig. 5.43. Síndrome de Down y cariotipo que muestra la trisomía del cromosoma 21.

- Síndrome de Turner: su cariotipo es 45, X, que es la única monosomía viable, quizás como una prueba de la selección natural. Esta aberración cromosómica también puede ser causa de abortos espontáneos. En 80 % de las pacientes la monosomía es debida a un defecto de no disyunción del cromosoma paterno. El resto puede deberse a un retraso anafásico en meiosis (la no ascensión polar de un cromosoma durante esta etapa) o una no disyunción mitótica que provoca mosaicismo cromosómico.

Secuencia

Un ejemplo es la secuencia Potter, donde hay pérdida crónica de líquido amniótico o pobre eliminación de la orina que trae como consecuencia un oligohidramnios. Esta condición en el medio uterino trae como resultado una compresión fetal, ocasionando un aplastamiento de la cara, hipoplasia pulmonar, entre otros defectos, lo que compromete la vida del feto.

Asociación

Se nombran formando acrónimos, palabra formada por las iniciales y a veces por más letras, de otras palabras. Para nombrar estos defectos del desarrollo se utilizan las primeras letras de los órganos o sistemas implicados, ejemplos:

- VATER: vertebrales, anales, traqueo-esofágicas y renales.
- CHARGE (por sus siglas en inglés: *Colobomas-Heart defects-Atresia of the choanae-Retarded growth-Genital anomalies and Ear abnormalities*): colobomas, defectos cardíacos, atresia de coanas, retardo del crecimiento, anomalías genitales y del pabellón auricular).

Displasias

Ocurre una organización celular anormal, lo cual tiene consecuencias en la formación del tejido correspondiente. Su origen es genético. Si en la diferenciación mesodérmica ocurriese una displasia todos los derivados de esta hoja germinativa pudieran estar afectados. Generalmente son consecuencia de una mutación en un gen (monogénica), por ejemplo, la acondroplasia, que es la displasia del esqueleto que ocurre por la mutación del gen relacionado con los factores de crecimiento fibroblástico 3; (FCF-3), el cual pertenece a una familia de factores de crecimiento que son muy importantes durante la embriogénesis, ya que participan en procesos de división, migración y diferenciación celular.

Deformaciones

En este caso el desarrollo transcurre normal, pero es entorpecido por un agente externo, que puede ser una fuerza mecánica que actúa por un tiempo prolongado sobre una sección del organismo y cambia su morfogénesis, por lo que se está ante un DC de origen ambiental. Ejemplo de esto es la poca presencia de líquido amniótico (oligohidramnios), en la medida que el feto crece y no aumenta la cavidad donde se encuentra,

pueden entonces presionarse las extremidades inferiores produciendo, por ejemplo, el pie zambo o dislocación de la cadera. Puede ser también consecuencia de la competencia por el espacio en un embarazo gemelar o defectos del útero materno entre otras. Son más frecuentes al final del embarazo, donde lógicamente el feto ha alcanzado un tamaño y peso mayor adecuado a su edad gestacional. Estos defectos pueden corregirse después del nacimiento.

Disrupciones

Ocurre cuando un agente externo intercede y detiene el desarrollo normal de un órgano en el momento en que se encuentre. Un ejemplo son las bridas amnióticas cuando ejercen esa acción destructiva sobre los miembros, pudiendo amputar un segmento; formando constricciones en anillo, o deformarlo de acuerdo con la presión que ejerza sobre la extremidad. Puede también ocasionar defectos congénitos craneofaciales. El origen de las bandas probablemente se deba a infecciones uterinas, agentes teratogénicos que actúan sobre el embrio-feto, las membranas fetales o sobre ambos. Son comúnmente de causa ambiental.

Teratógenos

Existen numerosos factores ambientales de diferente tipo que se relacionan con una actividad teratogénica. Algunos de ellos han sido analizados en animales de experimentación sin resultados concluyentes e incluso con opiniones controvertidas con relación a su efecto en humanos, por lo cual no se describen aquí. La mayoría de estos difunden los tejidos embrio-maternos primero; posteriormente, atraviesan la membrana placentaria, de acuerdo al tiempo de embarazo, por lo cual ingresan al interior de cuerpo del conceptus. Un teratógeno es un agente causante de un defecto congénito que entorpece el desarrollo normal del embrio-feto.

Los teratógenos en este texto se han agrupado atendiendo, principalmente, a su naturaleza y los efectos que sobre el embrio-feto tienen las enfermedades maternas crónicas o adquiridas durante la gestación.

Factores biológicos

Son aquellos donde están incluidos varios organismos de diferentes características filogenéticas. Entre los factores de este tipo se encuentran numerosos virus, bacterias y protozoarios, entre otros.

- Virus de la rubéola: es una enfermedad infecciosa que ocasiona numerosos daños sobre el feto. Produce catarata congénita, sordera congénita, defectos dentarios y cardíacos. En la actualidad, 85 % de las mujeres son inmunes por la vacuna que se utiliza para estos fines.
- Citomegalovirus: provoca aumento de tamaño en la células que infecta. Es una infección grave, muchas veces la madre no refiere síntomas la madre pero los efectos sobre el feto son muy peligrosos. Provoca microcefalia, ceguera, retardo mental y hasta muerte fetal.

- Herpes simple: infección de transmisión sexual producida por el virus de este nombre y que puede provocar microftalmia, microcefalia y displasia retiniana.
- Varicela: enfermedad infecciosa viral que puede causar hipoplasia de los miembros, retardo mental y atrofia muscular.
- VIH: parece tener un umbral teratogénico bajo. Puede provocar retardo mental y del crecimiento. Si el feto se infecta con el virus es porque se producen rupturas de las membranas fetales. También puede ocurrir por vía vertical en el momento de su paso por el canal del parto.
- Toxoplasmosis: es una enfermedad infecciosa provocada por un protozoo, el *Toxoplasma gondii*. La gravedad en el feto dependerá del momento del desarrollo en que ocurre y la intensidad infecciosa materna. Se produce toxoplasmosis congénita, al pasar la infección al feto, los taquizoitos (estadio móvil del parásito), atraviesan la membrana placentaria. Se caracteriza por hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y microftalmia. También produce trastornos placentarios que tienen implicaciones en el feto. Es prevenible con una adecuada atención gestacional.
- Sífilis: infección de transmisión sexual ocasionada por una bacteria, el *Treponema Pallidum*. La infección puede pasar al feto por vía transplacentaria. La sífilis congénita que provoca lesiones viscerales y cutáneas propias de esta enfermedad y que además se caracteriza por retardo mental, sordera y la aparición de hidrocefalia después del nacimiento. Es prevenible con una adecuada atención epidemiológica durante el embarazo.

Factores químicos

Son las sustancias químicas de diferente tipo que como los medicamentos y drogas pueden ser ingeridas por la embarazada o exponerse a ellas, como en el caso de herbicidas, productos que se utilizan en procesos industriales, entre otros:

- Medicamentos: cuando son usados durante la gestación algunos medicamentos tienen diferentes acciones teratogénicas, aunque puede variar de un medicamento a otro.
- Talidomida: se usaba durante el embarazo por su acción antiemética y somnífica pero en 1961 provocó en Alemania aumento de los defectos congénitos de los miembros. Produce amelia, meromelia, focomelia, y malformaciones cardíacas.
- Anticonvulsivantes: pueden causar defectos del tubo neural y anomalías craneofaciales.
- Antisicóticos-ansiolíticos: pueden provocar defectos faciales y del paladar.
- Antihipertensivos: producen retardo del crecimiento, disfunción renal, oligohidramnios y muerte fetal.
- Antibióticos: la tetraciclina ocasiona hipoplasia del esmalte dental, disminución del índice de crecimiento óseo lineal. La estreptomina provoca sordera congénita.
- Alcohol: provoca el síndrome alcohólico fetal, que es un patrón de defectos físicos, mentales y del com-

portamiento que se observa en los recién nacidos de las embarazadas que han consumido alcohol durante la gestación. Es en el primer trimestre que el feto es más susceptible a los efectos teratogénicos que causa el alcohol. Provoca deficiencias del crecimiento antes y después del nacimiento, desórdenes del SNC y un patrón característico de defectos faciales principalmente. En estudios realizados se ha comprobado que cuando la gestante ingiere de 1 a 2 onzas diarias de alcohol se incrementan las probabilidades de que aparezcan los defectos, lo cual continuaría proporcionalmente.

- Tabaco: contribuye al crecimiento intrauterino retardado (CIUR), y al parto pretérmino.
- Agentes androgénicos: pueden provocar masculinización de los genitales de embriones femeninos, ya que aumentan el volumen de algunas estructuras como el tubérculo genital y los pliegues labioescrotales que son estructuras embrionarias que participan el desarrollo de los genitales externos.
- Mercurio: ocasiona síntomas neurológicos múltiples, es muy frecuente en Asia al ingerir aguas contaminadas durante el embarazo.
- Plomo: también produce trastornos neurológicos al usar sustancias que lo contengan durante la gestación.

Factores físicos

Constituye otro de los grupos de teratógenos que agrupan las radiaciones ionizantes y el calor:

- Radiaciones: un ejemplo inolvidable son los daños causados a la población por la descarga nuclear de Hiroshima y Nagasaki. Se expresan en radianes (rad), por encima de 200 rad se considera que provocan la muerte de células en proliferación, por lo que puede causar diferentes defectos del SNC y también CIUR.
- Hipertermia: la temperatura elevada del cuerpo es teratogénica, produce defectos del SNC, hay defectos de la migración neuronal, retraso mental, microftalmia, defectos esqueléticos de formación de la cara y las extremidades. Tampoco son recomendables las saunas y los hidromasajes durante el embarazo en el primer trimestre.

Factores maternos

Uno de los determinantes del desarrollo fetal es precisamente las condiciones que tiene la gestante antes y durante el embarazo. Lo ideal es que presente un buen estado en todos los aspectos; de salud-psicológicos-sociales, y que tampoco aparezcan entidades durante la gestación:

- Diabetes mellitus: es una enfermedad metabólica crónica, su diagnóstico puede preceder al embarazo o aparecer durante este. Es considerada un determinante materno del desarrollo fetal de importancia por sus implicaciones embrio-fetales. Esta enfermedad se caracteriza por trastornos en el metabolismo de la glucosa. Durante el desarrollo, el feto utiliza la glucosa materna que provoca un estado de hiperglu-

emia mantenido en la madre, por lo que si la madre le proporciona al feto un medio hiperglucémico, el páncreas fetal será sobrestimulado para sus funciones metabólicas para las cuales aún puede no estar preparado. Se ha considerado una enfermedad multifactorial donde intervienen factores genéticos, inmunológicos y adquiridos. La presencia de diabetes durante el embarazo ocasiona numerosos riesgos, entre ellos:

- Riesgo reproductivo: tanto en diabetes humana como en diabetes experimental se han demostrado efectos adversos en el crecimiento del ovocito ovulado y fecundado, número y características del embrión en desarrollo, del proceso implantatorio, conducta contráctil uterina disminuida y desarrollo deficiente en las vellosidades coriónicas entre otras.
- Mortalidad perinatal: es el doble o el triple de la observada en la población obstétrica general. La principal causa de muerte perinatal son los defectos congénitos. El aborto espontáneo también aumenta.
- Defectos congénitos: la frecuencia es dos a tres veces mayor que en la población general. Los defectos congénitos más frecuentes son: defectos del tabique interventricular, transposición de grandes vasos, anencefalia, espina bífida, síndrome de regresión caudal. También pueden presentarse malformaciones en el sistema genitourinario y en el gastrointestinal.
- Macrosomía: es la complicación más frecuente en la embarazada diabética. La clásica descripción fenotípica del hijo de madre diabética: rollizo, con facies abultada y mofletuda, panículo adiposo aumentado y aspecto pletórico. Otros autores, consideran que presenta aspecto de jugador de *football rugby*.

El adecuado control metabólico de las mujeres diabéticas antes de la concepción, así como un diagnóstico precoz cuando la enfermedad se presenta durante la gestación, acompañada de asistencia metabólica inmediata y de un estricto control durante todo el embarazo, pero fundamentalmente durante la embriogénesis son los elementos fundamentales en la prevención de los daños ocasionados por esta enfermedad.

La insulina no se considera teratogénica, no se conoce con exactitud el mecanismo de los defectos del desarrollo en madres diabéticas, se cree que son de causa multifactorial. Se ha demostrado que otros factores embriotóxicos además de la glucosa y los cuerpos cetónicos existen en el suero de las pacientes diabéticas.

— Hipertensión arterial: el crecimiento adecuado del feto depende del desarrollo morfológico y funcional de la unidad útero-placentaria. Para ello es muy importante el desarrollo adecuado de las vellosidades coriónicas hasta su arborización, donde se logra una eficiente red vascular de intercambio por la membrana placentaria. Las arterias uterinas espirales pierden su conformación tubular y capa muscular, convirtiéndose en vasos saculares de amplio lumen sin reactividad a estímulos vasoactivos.

Existen antihipertensivos adecuados para ser utilizados durante el embarazo, y no afectan el flujo umbilical. Otros están contraindicados ya que afectan el desarrollo renal fetal, causando anuria (no excreción de orina) y oligohidramnios. Las complicaciones reportadas incluyen: retardo del crecimiento intrauterino, hipoplasia pulmonar, deformidades craneofaciales, displasia renal entre otras.

La hipertensión arterial crónica (HTAC), se define como aumento de la presión arterial antes de las 20 semanas y está asociada con la obesidad y la edad incrementada de la mujer. Las complicaciones que se han descrito en el producto de la gestación de mujeres con HTAC son: parto pretérmino, recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), mayor admisión a cuidados intensivos de neonatología y un incremento en la mortalidad perinatal.

Cuando ocurre después de las 20 semanas recibe el nombre de hipertensión gestacional o eclampsia. En la hipertensión leve no deben ocurrir problemas, pero cuando es severa tiene más riesgo de nacimiento pretérmino y de bajo peso para su edad gestacional. Se requiere de una atención intensiva materno-fetal. Pueden evolucionar fácilmente a preeclampsia, trastorno multisistémico del embarazo y el puerperio que se caracteriza por elevación de presión arterial, proteinuria y edema, principalmente.

— Nutrición materna: la carencia nutricional tiene repercusiones antes durante y después de la gestación. Antes del embarazo puede provocar infertilidad cuando hay desnutrición severa. Durante el embarazo, no provoca defectos, pero puede causar CIUR. En estudios epidemiológicos longitudinales se ha encontrado asociación entre CIUR y enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes en el adulto. Estos hallazgos se pueden explicar por la presencia de factores epigenéticos que parecen ser las bases moleculares que predisponen a la manifestación de estas entidades. Después del nacimiento es importante una adecuada nutrición para asegurar la recuperación de la madre y la lactancia (Tabla 5.5).

Tabla 5.5. Causas de los defectos congénitos

Causas genéticas	Causas ambientales	
	Exógenos	Endógenos
Cromosómicas	Biológico	Factores maternos
Monogénicas	Químico	
Herencia multifactorial	Físico	

Atendiendo a la embriología experimental, también se valoran otras incidencias sobre el desarrollo que provocan su desviación y que de alguna manera deben estar relacionados con los defectos ya descritos.

En la actualidad se conocen varios genes reguladores del desarrollo; estos pueden expresarse tanto en el desarrollo normal como en el patológico. Las señales moleculares reconocidas específicamente por receptores nucleares desencadenan la expresión y por lo tanto la elaboración de los productos génicos y secuencialmente el desarrollo de las células y también su desarrollo futuro. Estos procesos moleculares son complejos y pueden desviarse, provocando defectos del desarrollo cuando son interrumpidos por alguna causa, por lo que están implícitos entre los defectos congénitos descritos. Se han obtenido algunas informaciones sobre estos acontecimientos en estudios experimentales recientes.

Interrupciones inductivas

La inducción es el efecto organizador o directriz de un tejido embrionario sobre otro. Pueden no ocurrir interacciones inductivas o inducciones ausentes en diferentes momentos: Los fallos en la inducción primaria del SNC provoca defectos de cierre de los cuales algunos son incompatibles con la vida. También algunas más tardías provocan alteraciones en la cadena de inducciones del ojo como la ausencia del cristalino (afaquia).

Estudio de mutaciones en humanos y en ratones confirma que Pax6 desempeña una función crítica en la formación del ojo, por lo que alguna dificultad en su expresión ocasiona el defecto. Pueden ocurrir alteraciones en la interacción epitelio mesénquima que se caracteriza por inducciones recíprocas-necesarias entre dos estructuras embrionarias vecinas, así ocurre en la formación del riñón definitivo provocando, por ejemplo, la ausencia de un riñón (agenesia renal unilateral).

Interrupciones de la apoptosis

La apoptosis es la desaparición de células que resultan innecesarias. Es un tipo de muerte celular frecuente durante la embriogénesis, realiza el acabado o remodelación de las estructuras o regiones, lo cual está regulado genéticamente, el tiempo está determinado, es el "reloj de la muerte" después de lo cual esas células no prosiguen su curso normal. La apoptosis durante el periodo prenatal contrarresta los efectos de la proliferación celular, porque contribuye al mantenimiento de la masa celular y la arquitectura de los órganos y tejidos. Se expresan numerosas moléculas del desarrollo y se conocen señales que desencadenan el proceso. Un ejemplo de ello es que en la medida que los dedos crecen y se alargan los espacios entre ellos son esculpidos por la apoptosis hasta que desaparecen (las membranas interdigitales) y los dedos quedan libres, de no ocurrir este proceso quedarían juntos en diferente grado, y se presentan entonces defectos conocidos como Sindactilia. También se conoce en la actualidad que la desregulación de la apoptosis en etapa prenatal puede contribuir a numerosas enfermedades que se presentarán después del nacimiento en diferentes etapas de la vida, como algunas enfermedades cardiovasculares probablemente relacionadas con factores epigenéticos.

Migraciones erradas

La migración celular implica el desplazamiento de grupos celulares de un lugar a otro. Un ejemplo lo constituye una de las poblaciones celulares migratorias más notables durante el desarrollo, las crestas neurales. Ellas se trasladan por diferentes vías a los extremos del cuerpo formando diferentes estructuras de acuerdo a las características de la matriz extracelular que deben de proporcionarles factores permisivos para su traslado. La interrupción de su camino afectará a los derivados definitivos correspondientes. En los mamíferos las crestas neurales intervienen con una gran población en el desarrollo cefálico, migran en corrientes difusas dentro del mesénquima de esta región hasta su destino final, lo cual está regulado por genes particulares. Disturbios en su migración ocasionan en la región craneofacial y futuro cuello, defectos que se agrupan con el nombre de Displasia frontonasal. También pueden concommitar defectos del tabique aortico-pulmonar así como del tabique interventricular en su porción superior o membranosa. Esto último puede ser debido a la proximidad del desarrollo facial que existe inicialmente en la cuarta semana con el área cardiogénica, zona donde se está formando simultáneamente el corazón y sus vasos.

Crecimiento alterado

Es la alteración que se produce cuando por alguna causa se perturba el aumento de las dimensiones espaciales y del peso. Durante el desarrollo facial el crecimiento ocurre hacia el plano sagital y propicia la unión de los procesos palatinos que formarán el paladar, si este evento no ocurre por cualquier razón en el momento crítico quedarán separadas quedando una abertura en el paladar, denominada paladar hendido. Por otro lado en la formación orgánica es necesario cantidades y distribuciones precisas de células para lo cual es imprescindible la proliferación celular. Si la proliferación no es suficiente entonces ocurre una formación pequeña, una hipoplasia o si hay una proliferación intensa, existirán células de más, es una hiperplasia. Un ejemplo de esta última es la Hiperplasia adrenal congénita, que se acompaña de un desorden en su función endocrina lo cual provoca virilización de los genitales externos en un feto femenino. En ocasiones el crecimiento moderado por exceso o defecto cambia la morfogénesis de la estructura normal.

Defectos moleculares de los receptores

Una de las primeras descritas fue la falta de receptores de la testosterona, lo cual produce un fenotipo femenino que es llamado Síndrome de feminización testicular. Estos pacientes tienen un cariotipo 46, XY. En estos casos hay dificultades en las moléculas receptoras específicas en el reconocimiento de la hormona, por lo cual al no ejercer sus efectos la hormona característica del sexo masculino y otros derivados androgenitos de esta, los pacientes presentan un dramático desorden de la diferenciación sexual que se puede generalizar

como feminización de sus conductos y genitales externos. También afectará la acción de la testosterona el desarrollo del SNC. La explicación a este defecto se atribuye a una mutación en un gen que se evidencia en la cresta gonadal en la etapa indiferenciada, el cual induce directa o indirectamente la expresión del gen SRY, gen que se considera el mayor responsable en la etapa de diferenciación sexual.

La teratología y sus principios

La presencia de los defectos del desarrollo aparecieron con el origen del propio hombre; ya en la edad de piedra se dibujaban o esculpían seres con un aspecto diferente que: "solo podrían ser creados por fuerzas divinas o del mal", según se concebía en aquel momento. La escultura más antigua encontrada en Turquía es una diosa de dos cabezas, de mármol blanco, pertenece al neolítico, unos 6 500 años a.C. Los babilonios describieron numerosos casos teratológicos en humanos, ellos hacían de estas situaciones verdaderas premoniciones o augurios de la vida futura, así que decían que si una mujer tiene un niño con orejas como las de león, el niño sería un rey muy poderoso. Así, en la evolución de la humanidad surgieron numerosas interpretaciones ante la falta de desarrollo científico para explicarlas. Pero también existieron suposiciones más acertadas. Aristóteles describió defectos en el número de dedos de las extremidades, el hermafroditismo y otras. El progreso científico de la embriología experimental y la genética proporcionaron argumentos para comenzar a explicar los defectos del desarrollo. Se le asignó el término de teratología, a la ciencia que estudia el desarrollo anormal; fue utilizado por primera vez por Geoffrey St. Hilaire, en 1832, en su libro *Tratado de Teratología*.

Existen factores teratogénicos que mantienen cierta regularidad de comportamiento y determinan la capacidad de un agente de producir defectos congénitos, los cuales constituyen sus principios o fundamentos.

Principios de la teratología

1. Susceptibilidad a los teratógenos: la susceptibilidad implica una potencialidad diferente de los individuos ante determinados teratógenos, que depende de características de su genoma y como éste interactúa con el ambiente.

Se ha estudiado este aspecto con relación a varios fármacos. Por ejemplo, si dos embarazadas ingieren un medicamento en la misma dosis y en la misma edad gestacional, se puede encontrar que no tiene la misma potencialidad teratogénica sobre el feto. Esto pudiera explicarse debido a un defecto genético que implique

una alteración en un metabolito o enzima que intervenga en la vía metabólica de la degradación de dicho medicamento. Este defecto genético puede ser una mutación que afecte al ADN nuclear y al mitocondrial y por éste último pasará a su descendencia por el ovocito que fue fecundado, o sea estos insultos prenatales de naturaleza ambiental, actúan sobre un terreno genéticamente predispuesto.

2. Momento del desarrollo en que actúa el teratógeno: los teratógenos ocasionarán diferentes efectos según el momento en que actúen, si ocurre en las primeras semanas se dice que es del todo o el nada, o sea puede recuperarse el embrión o puede morir. En la etapa embrionaria, sobre todo de cuarta a octava semanas, es cuando más daño hacen y de seguro ocasionan malformaciones congénitas, que dependerán del momento crítico de los sistemas en ese momento. En la etapa fetal también producirán daños, pero más silentes, menores a los del periodo embrionario ya descritos. Dañan de alguna manera al SNC que aún se encuentra en la segunda etapa de la neurogénesis y provoca defectos que se apreciarán en la vida escolar de los niños.

Los agentes teratógenos interrumpen los procesos moleculares que ocurren a nivel celular, que son como instrucciones del ADN que se cumplen por los mecanismos del desarrollo que van transcurriendo, su interrupción tiene implicaciones en los tejidos y órganos en formación, provocando defectos en la estructura que después comprometen la función orgánica, aspectos ya tratados (Fig. 5.44).

3. La dosis y el tiempo de exposición a la sustancia teratogénica: Serán ambos parámetros proporcionales: mayor concentración y tiempo de exposición al agente teratógeno, mayor daño debe ocasionar.

La teratológica tiene tantos años como la propia humanidad, pasando por etapas muy controvertidas hasta la actualidad. Los defectos del desarrollo tienen diferentes causas, algunas desconocidas, no puede descartarse la complicidad de varios factores, por lo que todas las clasificaciones tendrán algo de solapamiento de causas, se han utilizado las establecidas en la actualidad según la información revisada sobre el tema. En lo que no hay duda alguna es que los DC constituyen un problema de salud en nuestro medio, por lo que el mayor conocimiento del desarrollo prenatal humano y sus eventualidades es una valiosa herramienta para proyectar su prevención o tratamiento y enfrentar los problemas éticos implícitos. Es un compromiso interdisciplinario de la comunidad científica continuar desentrañándolo, para poder disminuir las posibilidades azarosas de su desvío por las repercusiones que tiene para la vida. En la actualidad existe un gran intento con los avances del conocimiento en biología molecular y el proyecto genoma humano.

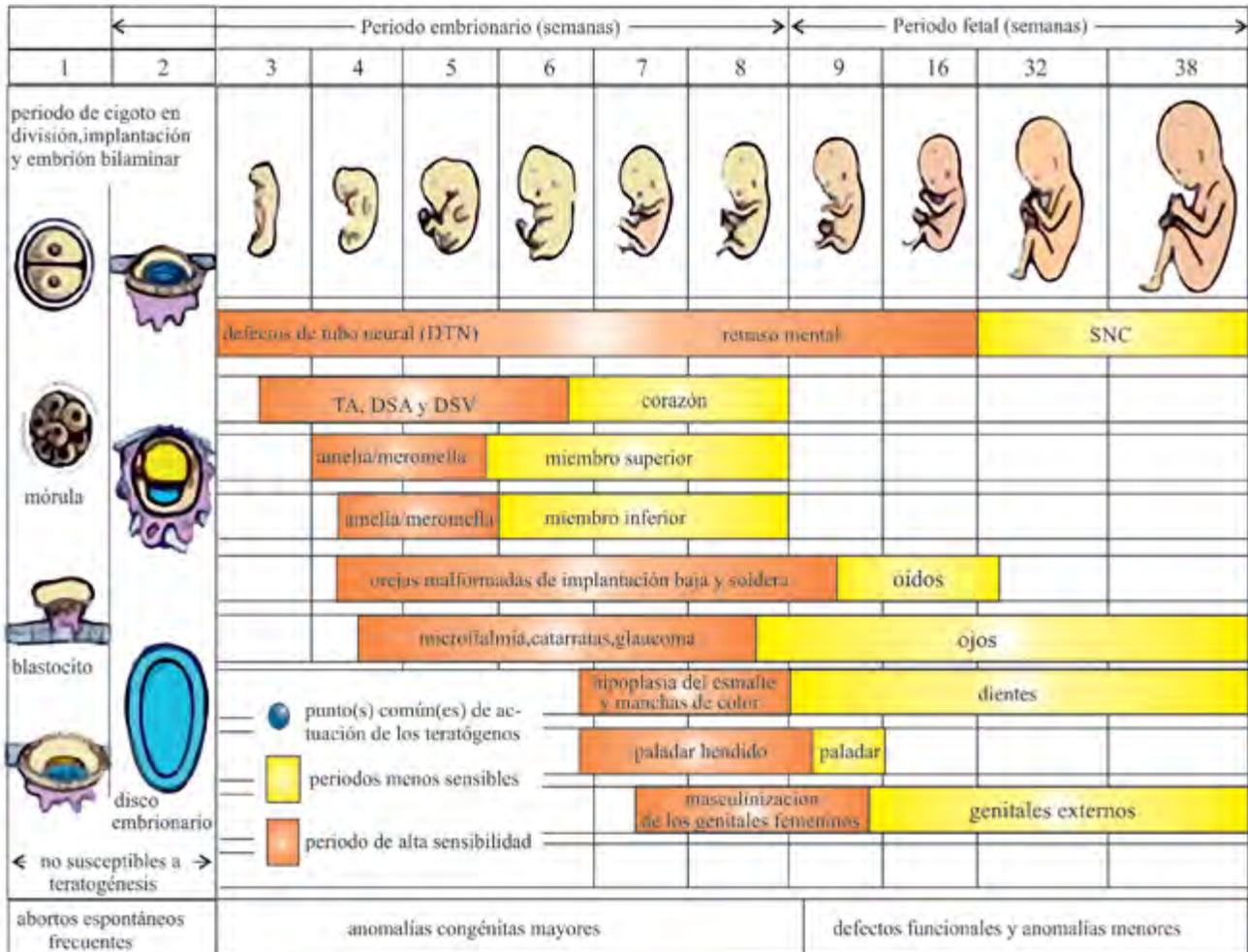


Fig. 5.44. Etapas del desarrollo prenatal; etapas críticas de cada sistema donde tiene mayor vulnerabilidad a la acción de un teratógeno: primera semana, segunda a octava semanas (periodo embrionario) y 9-38 a 40 semanas (periodo fetal).

Bibliografía

Alberts, B., A. Jonson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter (2002): *Biología molecular de la célula*. Edición Omega. 4ta. Edición.

Álvarez Díaz, A. de los A. y E. Hilario Rodríguez (2010): *Revisión en Biología celular y molecular*. Bilbao: Servicio editorial de la Universidad del país Vasco.

Álvarez Gavilán, Y., V. Vega Conejo, D. Minaberriet Avellaneda, A. Medina Concepción, Y. González Carmona, Y. Beltrán Blanes *et. al.* (2013): *Defectos genéticos de origen genético y ambiental. Cuaderno orientador para las clases teórico prácticas y los seminarios de Genética médica*. Departamento de Genética clínica. ELAM, pp. 55-59.

Antifiolo, G. (2002): *Desde la dismorfología hacia la genética*. *Rev. Neurol.* 35(1): 53-58.

Bedregal, P., B. Shand, M. J. Santos y P. Ventura-Juncá (2010): *Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano*. *Rev. Méd. Chile*, 138(3): 366-372.

Botella Llusúa, J. A. (1983): *Tratado de Ginecología*. Edición Revolucionaria.

Bravo, Jordana *et al.* (2013): *Características clínicas de las gestantes con hipertensión arterial crónica atendidas en un hospital general de Lima*. *Rev. Med. Hered.*, 24(4).

Bruce, B. M. (2007): *Foundations of Embryology*. 6ta. Edición. New Delhi: Tata McGraw Publishing Company Limited.

Buteler, M. M., R. Buteler, G. Ingue, A. Millar, H. Bolatti y Ma. M. Caratti (2013): *Diabetes y embarazo: Resultados maternos y perinatales en hospital materno neonatal*. *Revista Facultad de Ciencias Médicas*; 70(1):23-26.

Carbonell Medina, B. A. (2014): *Rol de la vía de señalización Notch durante el desarrollo de estructuras faciales*. *Rev. Facultad de odontología. Universidad de Antioquia*, 26(1).

Carlson Bruce, M. (2000): *Embriología humana y Biología del desarrollo*. 2da. Edición. España: Editorial Harcourt Mosby.

Casagrandi Casanova, D., A. M. Sanabria Arias, E. Cabrera Rode y J. Pérez Piñero (2001): *Anticuerpos antiislotes pancreáticos en diabéticas gestacionales: problemas maternos y complicaciones neonatales*. *Rev. Cubana ObstetGinecol* 27(1): 46-52.

Castro, A., A. Gutiérrez, L. F. Rodríguez, T. Pineda, H. Velasco, C. Artega, H. Sotomayor y A. Giraldo (2010): *Análisis mutacional de la Acondroplasia en 20 pacientes colombianos*. *Rev. Fac. Med.*; 58(3).

Chuaire, L. y M. C. Sánchez (2002): *Células germinativas primordiales: origen y migración hacia los primordios gonadales*. *Colombia Médica*; 33 (4).

- Clapés Hernández, S. (2000): Diabetes mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev. Cubana Invest. Biomed.*; 19(3):191-5.
- Cochard, L. R. (2001): *Netters atlas of human Embryology*. Larsen W. J. *Human Embryology*. Third Edition. Churchill Livingstone.
- _____ (2002): *Netter's Atlas of human Embryology*. First edition. USA: Published by Icon learning systems LLC.
- Cruz Hernández, J., P. Hernández García, M. Yanes Quesada, G. Rimbao Torres, J. Lang Prieto y A. Márquez Guillén (2008): Macrosomía neonatal en el embarazo complicado con diabetes. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.*, 24(3).
- De Quesada Camacho, L. C., R. Díaz González, F. del Risco Pastrana, L. T. Cordoví Recio y J. Lozano Casanova (2010): Insulinorresistencia y ciertas variables bioquímicas asociadas en diabéticas gestacionales y pregestacionales. *AMC*, 14(3).
- Drucker Colin, R. (2002): *Fisiología médica*. Editorial el Manual Moderno, S. A. de C. V.
- Figuroa Calderón, I., D. Saavedra Moredo, Y. de la Torres Sieres y M. Sánchez Lueiro (2012): Interrupciones de embarazo por causa genética. *Rev. Cubana Obstet.Ginecol.*; 38(4): 452-457.
- Geneser, F. (2003): *Histología sobre bases biomoleculares*. Tercera edición. Editora Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
- Guyton-Hall (2006): *Funciones reproductoras y hormonales del varón (y la glándula pineal)*. Tratado de Fisiología Médica. Cuba: Editorial de Ciencias Médicas; 1099-1114.
- Henao Pérez, Julieta y Carlos Julio Montoya (1999): *Moléculas de adhesión: bases fisiológicas y modelos fisiopatológicos para su estudio*. Revista de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Volumen 8. Número 3. Septiembre.
- Herederó, L. (1993): Un programa de genética en un país en desarrollo. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)*; 115(1):32-8, jul.
- Hib, J. (1994): *Embriología médica*. 6ta. edición. U.S.A: Interamericana Mc. Graw Hill.
- Lagman, J. (1969): *Embriología médica*. 5ta. Edición. Editorial Pueblo y Educación. La Habana.
- Lantigua Cruz, A. (2011): Defectos congénitos de origen genético y ambiental. *Introducción a la genética médica*. 2da. edición. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana.
- Larry, R. C. (2002): *Netter's Atlas of human Embryology*, New Jersey, USA.
- Larsen W. J. (2001): *Human Embryology*. Third Edition. Philadelphia Pennsylvania: Churchill Livingstone.
- Lobbins (2000): *Patología estructural y funcional*. Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar y Tacher Collins. McGraw-Hill. Interamericana. 6ta Edición.
- Macías Abraham, C. (2006): Moléculas de adhesión: Importancia en la respuesta inmune e inflamatoria. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 22(2).
- Marcheco Teruel, B. (2009): *El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos de Cuba: 1981-2009*. *Rev Cubana Genet Comunit* (2y3):3-23.
- Moore, K. L. y T. V. N. Persaud (2004): *Embriología clínica*, 7ma. y 8va. Ed. Madrid, España: Elsevier España S. A.
- Moore Persaud, Shiota (1996): *Atlas de Embriología Clínica*. 1ra. edición. España: Latinoamericana.
- Morales Peralta, E. (2013): Aspectos genéticos de los defectos congénitos del maxilar. *Procedimientos básicos en la rehabilitación de los defectos maxilares*. La Habana: Editorial CIMEQ ISBN: 978-959-238-149-0; 45-52.
- Mueller, R. F. y I. D. Young Emerys (2001): *Genética Médica*. 10ma. edición. Editorial Ciencias Médicas Habana, La Habana.
- Peña Abraham, M. de las M., E. Ll. González Ungo, R. Menéndez García y O. Morera Betancourt (2006): Impacto psicológico en las gestantes ante diagnóstico de un defecto congénito fetal. *Rev. Ciencias Médicas*, 10(1): 31-40.
- Pérez, J. E., V. S. Villada Pérez, O. D. Naranjo Pérez y S. V. Castaño (2011): Formas alternativas de transmisión de *Toxoplasma gondii*. *Biosalud*; 10(2): 123-137.
- Pinto Escalante, D., J. M. Ceballos Quintanal, I. Castillo Zapata y M. T. de la J. López Avia (2001): Fundamentos actuales del asesoramiento genético. *Rev. Biomed*; 12:186-195.
- Prosper, F. y C. M. Verfaillie (2003): Células madres adultas. *Anales Sis San Navarra*; 26(3).
- Rojas, M. y L. Walker (2012): Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. *Int. J. Morphol Dic*; 30(4): 1256-1265.
- Romero Arauz, J. F., C. B. Ortiz Díaz, A. Leañes Miranda y O. A. Martínez Rodríguez (2014): Evolucion de la hipertensión gestacional a preeclampsia. *Ginecol. Obstet. Mex.*; 82: 229-235.
- Sadler, T. W. (2001): *Lagman Embriología Médica con orientación clínica*. 8va. Edición. Editorial Médica Panamericana.
- _____ (2010): *Langman Embriología Médica*. 11na. edición. Madrid. España: Wolters Kluwer Lippincott William and Wilkins.
- Sanguineti, A. C. y J. M. Rodríguez-Tafur (1999): Moléculas de adhesión y Piel. *Dermatología Peruana-Vol. 9, Suplemento 1, Dic*.
- Scout, F. Gilbert (2000): *Biología del desarrollo*. 6ta. Edición. Sunderland (MA): Editorial Panamericana.
- Spranger, J., K. Benirschke, J. G. Hall, W. Lenz, R. B. Lowry, J. M. Opitz *et. al.* (1982): Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group. *J. Ped.* 100(1): 160-5.
- Sumire Umeres, J. (2007): Un poco de teratología. *Rev. Peru. Pediatr* 60(3).
- Taboada Lugo, N., R. Lardoeyt Ferrer, K. Quintero Escobar y Y. Torres Sánchez (2004): Teratogenicidad embrio-fetal inducida por medicamentos. *Rev Cubana ObstetGinecol.* 30(1).
- Tagle, V. R., M. Acevedo y G. Valdés (2013): Hipertensión arterial en la mujer adulta. *Rev. méd. Chile*; 141(2): 237-247.
- Trigos Micoló, I., F. S. Herran Motta y M. D. Saavedra Ontives (2000): Recomendaciones sobre la terminología de los defectos congénitos. *Cir Plast*; 10(3): 119-121).
- Villagras González, P. (2010): *Nuevas interacciones en la transición epitelio mesénquima: la quinasa Akt como efector del factor transferencial Snail 1*. [Tesis Doctoral]; Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.