

Interacciones entre las diversas estructuras subcelulares

MARIO GARCIA HERNANDEZ*

EN los trabajos anteriores se han descrito primero las paredes celulares, las membranas celulares y las membranas del sistema retículo endoplásmico; luego, los organelos presentes como estructuras bien definidas en células vegetales y animales, como son los núcleos, los nucleolos, las mitocondrias, los cloroplastos, los cromatóforos y los aparatos de Golgi y, finalmente, grupos de partículas recientemente caracterizadas que se han denominado lisosomas, partículas de uricasa, de monoamino oxidasa, etc. Se han señalado también los microsomas y los ribosomas, que provienen del sistema retículo endoplásmico (ergastoplasma). Aun cabría agregar estructuras como los cilios, los flagelos y los corpúsculos basales, muy característicos de los animales y los vegetales inferiores.

Ahora bien, al tener en cuenta esta anatomía celular, el querer referirse a las interacciones entre las diversas partículas significa explicar la misma esencia del funcionamiento celular. Resulta, precisamente, que la integración de las funciones de todas esas partículas origina un sistema extraordinariamente coordinado que el Biólogo designa con el nombre de célula.

Para facilitar lo que se ha pensado exponer en esta conferencia, se hará una clasificación de las distintas estructuras subcelulares, apoyándose en las funciones bioquímicas y biofísicas especializadas de cada una de ellas.

1) Un grupo de partículas que el Profesor D. E. Green de la Universidad de Wisconsin ha llamado máquinas transductoras o preferentemente estructuras transductoras, tales como las mitocondrias y los cloroplastos, que están constituidas por sistemas que catalizan las transfor-

* Departamento de Bioquímica. Laboratorios de Medicina Experimental. Instituto Nacional de Cardiología. México 7, D. F.

maciones de energía, mediante los mecanismos mencionados ya por el Dr. Ramírez de Arellano.

2) Un grupo de partículas que llevan a cabo réplicas. Pueden señalarse aquí a los ribosomas que catalizan la réplica de las proteínas y de otras macromoléculas.

3) Un grupo de sistemas metabólicos integrados, tales como aquellas partículas que llevan a cabo la síntesis del colesterol, o la síntesis de los ácidos grasos.

4) Y finalmente otros sistemas multienzimáticos presentes en la fracción soluble del citoplasma, que estando íntimamente asociados al funcionamiento de las partículas mencionadas (1 a 3), llevan a cabo procesos como la glucólisis, el ciclo colateral de las pentosas, etc.

Como uno de los hechos más notables establecidos durante el estudio de las mitocondrias, puede mencionarse, la íntima relación entre la función y la estructura en estas partículas. Las mitocondrias aisladas en la forma llamada "intacta" tienen, entre otras propiedades funcionales, las de llevar a cabo las oxidaciones del ciclo de Krebs, el transporte terminal de electrones a través de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa (oxidación fosforilante). Sin embargo, cuando las mitocondrias se tratan por medios especiales que no hace falta explicar ahora, entonces se obtienen distintos fragmentos, llamados naturalmente, fragmentos submitocondriales, cuya estructura es más simple. Uno de estos fragmentos se conoce como partícula transportadora de electrones H (PTEH) y es capaz de llevar a cabo la oxidación del succinato, o del difosfopiridinonucleótido reducido (DPNH), acoplado a la síntesis del adenosina-trifosfato (ATF); pero ha perdido las piridinoproteínas del ciclo de Krebs. Estructuralmente se trata de fragmentos que conservan aún la doble membrana característica de las mitocondrias intactas. Otros fragmentos todavía más simples, que tienen estructura de vesículas limitadas por una sola membrana, se han designado como partículas transportadoras de electrones (PTE) y catalizan la oxidación del DPNH o del succinato por el oxígeno molecular; pero han perdido la propiedad de acoplar dichas oxidaciones a la síntesis del ATF. De todo lo anterior se puede concluir que la función de estas partículas transductoras está estrechamente asociada a la estructura de las mismas.

Para estudiar las interacciones entre las diversas partículas se han seguido varios caminos. Uno de ellos, que ha dado bastantes luces consiste, en términos generales, en lo siguiente:

Se procede a la obtención, mediante los procedimientos más adecuados, de diversas partículas subcelulares, y en seguida se investiga qué efecto tiene una determinada partícula sobre las propiedades funcionales o estructurales de otra. Siguiendo este método de estudio, el efecto observado *in vitro* puede o no corresponder a las interacciones entre las dos partículas, cuando estas se encuentran en la célula intacta.

Un ejemplo concreto es el efecto de los microsomas sobre las mitocondrias. *In vitro* se encuentra que los microsomas aislados tienen una difosfopiridinucleotidasa (DPNasa) muy activa; pero, si por otro lado se estudia la oxidación de un sustrato (alfa-cetoglutarato, malato, etc.) por las mitocondrias en presencia de microsomas, la DPNasa de éstos actúa sobre el DPN de las mitocondrias e inhibe, consecuentemente, la oxidación del sustrato.

Otro caso es el de los microsomas que estimulan la respiración de las mitocondrias (en sistemas que carecen de aceptores del fosfato). Este aumento en el consumo de oxígeno corresponde, según estudios realizados por el Profesor H. A. Lardy, a la presencia de ácidos grasos libres en los microsomas y que activan una adenosinatrifosfatasa (ATFasa) mitocondrial. El efecto observado *in vitro* ha llevado a algunos otros autores a postularlo como un mecanismo de regulación de la actividad respiratoria de las mitocondrias *in vivo*, es decir, en la célula que no ha sido desintegrada.

Se ha estudiado el efecto de los núcleos aislados sobre la fosforilación oxidativa, observándose una estimulación. La estimulación de la eficiencia respiratoria de las mitocondrias se interpretó como debida a la adición de ciertos cofactores. Posteriormente se encontró que el núcleo, por lo menos en células de mamíferos, es el sitio de síntesis de los piridinonucleótidos. Entonces, si los núcleos un tanto desintegrados por una preparación inadecuada, se ponen en presencia de las mitocondrias, el efecto estimulante observado puede corresponder a la adición de DPN nuclear. Esto *in vivo*, puede ser uno de los mecanismos de control de la fosforilación oxidativa.

Al referirse a las interacciones núcleo-citoplasma habría que mencionar inicialmente los brillantes trabajos realizados por Hammerling desde 1934, al estudiar los procesos de regeneración en el alga del género *Acetabularia*. Este autor encontró que un fragmento anucleado de *Acetabularia* puede sobrevivir y aún ser capaz de regenerarse aunque permanezca estéril; mientras que un fragmento nucleado da lugar a una alga

normal capaz de reproducirse. La sobrevivencia y la regeneración del fragmento anucleado del alga es posible, en virtud de que este organismo contiene clorofila y la fotosíntesis proporciona la energía para ello. Por otra parte, la introducción de un núcleo de *Acetabularia crenulata* en un fragmento anucleado de *A. mediterránea* da lugar a la aparición en ésta de características de *A. crenulata*. Es decir, que las características específicas de estas algas son determinadas por el núcleo. Asimismo, Hammerling pudo observar la influencia que el citoplasma tiene sobre la reproducción de *Acetabularia*. De estos experimentos y de aquéllos realizados por Danielli, Branchet, Chantrenne, Ephrussi y otros investigadores, se deduce, con bastante claridad, la existencia de interacciones entre el núcleo y el citoplasma de las células. Con respecto a esas relaciones se analizará en seguida la síntesis de proteínas.

Teniendo en consideración los conocimientos actuales sobre la síntesis de proteínas, es posible distinguir una secuencia de reacciones que puede describirse brevemente como sigue:

- 1) La activación de los aminoácidos al reaccionar éstos con el ATF para dar los adenilatos de aminoácidos. Estas reacciones son catalizadas por enzimas específicas llamadas activadoras, que fueron descritas originalmente en la fracción soluble del citoplasma.
- 2) La transferencia de los adenilatos de aminoácidos al ácido ribonucleico citoplásmico soluble.
- 3) La formación de las cadenas peptídicas en las partículas de ribonucleoproteínas (ribosomas).
- 4) La interacción de las cadenas peptídicas con las membranas del retículo endoplásmico que da lugar a la formación de la proteína completa.

La primera etapa, la activación de los aminoácidos, ha sido muy explorada. Actualmente se han identificado enzimas activadoras de los aminoácidos, no solamente en la fracción soluble del citoplasma, sino también en las mitocondrias y en el interior de los núcleos. En el laboratorio del Profesor Mirsky se han estudiado enzimas que se encuentran en preparaciones purificadas de núcleos y que activan a unos 15 aminoácidos. Asimismo, Work, Bates y Simpson en Inglaterra han encontrado

enzimas activadoras de los aminoácidos en preparaciones de mitocondrias. La presencia de estas enzimas en mitocondrias y en núcleos, sugieren una secuencia de reacciones semejante a la descrita anteriormente, para la síntesis de proteínas en el citoplasma. En las mitocondrias el estudio de la síntesis de proteínas se ha concretado al citocromo *c*. Por otro lado, Mirsky, Allfrey y colaboradores, han demostrado la síntesis de ATF en el núcleo. Este proceso requiere oxígeno y está íntimamente relacionado con el ácido desoxirribonucleico (ADN).

En resumen, las interacciones entre el núcleo y el citoplasma son esenciales en el mantenimiento de la integridad celular. No cabe duda que a medida que se han ido conociendo mejor las propiedades bioquímicas y estructurales de las partículas subcelulares, mediante el estudio *in vitro* de cada una de ellas, se hace más evidente la importancia de la organización celular. Como consecuencia de lo anterior, al Biólogo se le presenta el problema del camino que ha de seguir en las investigaciones del futuro. Varias pueden ser las trayectorias:

- 1) Avanzar y profundizar más en el conocimiento de las estructuras subcelulares, para tener un conocimiento más adecuado de los sistemas multienzimáticos de síntesis y de degradación de los componentes celulares, así como de los mecanismos de regulación metabólica hormonal y no hormonales. Todo ello queda comprendido dentro del campo de la Biología Molecular.

- 2) Llegar a entender con detalle la esencia de los mecanismos por medio de los cuales se realiza el transporte de energía en los materiales biológicos, aspectos al nivel de la Biología Submolecular que están bajo el dominio de la Mecánica Cuántica, según lo ha hecho notar, entre otros autores, el célebre Profesor Albert Szent-Györgyi.

- 3) Volver los ojos al estudio de ese organismo altamente coordinado en el tiempo y en el espacio que es la célula intacta, con propiedades esencialmente dinámicas, de adaptación y homeostáticas, que son la esencia de la vida.

Naturalmente el camino a seguir dependerá del investigador.

REFERENCIAS GENERALES

- Brachet, J.: *Biochemical Cytology*. Academic Press Inc., New York (1957).
- Green, D. E.: *Structure and Function of Subcellular Particles*. Plenary Lecture V International Congress of Biochemistry, Moscow (1961).
- Harris, R. J. C. Editor.: *Protein Biosynthesis*, Academic Press Inc., New York (1961).
- Lardy, H. A.: *Energetic Coupling and the Regulation of Metabolic Rates*. Proc. III International Congress of Biochemistry, Brussels (1955).
- Onclcy, J. L. (Editor): *Molecular Biology and the Physical Basis of Life Processes*. Biophysical Science-A study program, John Wiley & Sons, Inc., New York (1959).
- Szent-Györgyi, A.: *Introduction to a submolecular Biology*. Academic Press Inc., New York, (1960).