

VÍAS DE COMUNICACIÓN INTRACELULARES *INTRACELLULAR COMMUNICATION PATHWAYS*

Carlos Cardenas Echevarría ¹ y Oliver Cuevas Corral ²

¹Graduado en Bioquímica y alumno del máster en Biotecnología Avanzada en la Universidad de Málaga (UMA), ²Graduado en Bioquímica y Máster en Biotecnología Avanzada (UMA)

¹carcarlos540@gmail.com, ²olivercuevas@uma.es

Resumen: El transporte intracelular es un conjunto de mecanismos que permiten la transferencia de vesículas, moléculas y orgánulos en el interior de las células, permitiendo así el mantenimiento de la homeostasis celular. El transporte celular se divide en dos tipos: la difusión (no requiere energía y permite el transporte de moléculas a corta distancia) y el transporte dirigido (requiere energía y media el transporte de moléculas a larga distancia). Dentro del transporte dirigido, encontramos el transporte vesicular (transporte de moléculas en el interior de unas estructuras denominadas vesículas, que son estructuras esféricas compuestas por una bicapa lipídica) y el transporte no vesicular. El transporte no vesicular se produce gracias a la acción de los puntos de contacto de membrana (MCS). Los MCS son estructuras en las que dos orgánulos se encuentran muy próximos entre sí (20-50 nm), sin embargo, sus membranas no llegan a fusionarse. Estos MCS se pueden formar entre distintos orgánulos, pero en esta revisión nos centraremos en los MCS formados entre el retículo endoplasmático y el cloroplasto, y entre el retículo endoplasmático y el complejo de Golgi. Además, se detallan las funciones de los MCS en la biogénesis y la división de orgánulos.

Abstract: Intracellular transport is a set of mechanisms that allow the transfer of vesicles, molecules, and organelles within the cells, thereby enabling the maintenance of cellular homeostasis. Cellular transport is divided into two types: diffusion (which does not require energy and allows the transport of molecules over short distances) and directed transport (which requires energy and mediates the transport of molecules over long distances). Within directed transport, we find vesicular transport (the transport of molecules inside structures called vesicles, which are spherical structures composed of a lipid bilayer) and non-vesicular transport. Non-vesicular transport occurs thanks to the action of membrane contact sites (MCS). MCS are structures where two organelles come very close to each other (20-50 nm), however, their membranes do not fuse. These MCS can form between different organelles, but in this review, we will focus on the MCS formed between the endoplasmic reticulum and the chloroplast, and between the endoplasmic reticulum and the Golgi complex. Additionally, the functions of the MCS in the biogenesis and division of organelles are detailed.

Palabras clave: transporte intracelular, puntos de contacto de membrana, retículo endoplasmático, cloroplasto, núcleo, complejo de Golgi, biogénesis y división.

Keywords: intracellular transport, membrane contact sites, endoplasmic reticulum, chloroplast, nucleus, Golgi complex, biogenesis and division.

Introducción:

El transporte intracelular comprende una serie de mecanismos que permiten la transferencia de moléculas, vesículas, orgánulos e información en el interior de las células, siendo fundamental para el mantenimiento de la homeostasis y múltiples funciones celulares (Mogre y col., 2020). Entre ellas, se encuentran la proliferación, la motilidad y la apoptosis, además del transporte de las proteínas hacia su correcta localización.

Los mecanismos de transporte intracelular se dividen en dos grandes tipos: la difusión y el transporte dirigido (en el cual se va a centrar esta revisión).

La difusión consiste en el movimiento aleatorio y no direccional de las moléculas a lo largo del interior celular, causado principalmente por las fluctuaciones térmicas de las moléculas de agua. Además, el tiempo necesario para el transporte de moléculas por difusión es proporcional al cuadrado de la distancia, con lo que este mecanismo es útil para el transporte de moléculas pequeñas a cortas distancias, pero no cuando se requiere un transporte a mayores distancias o las sustancias a transportar son de mayor tamaño, como las macromoléculas o vesículas.

En este último caso, se recurre al transporte dirigido, el cual tiene lugar gracias a la acción de proteínas motoras, que hidrolizan ATP y se unen a las moléculas a transportar (llamadas cargos) para moverlas a lo largo del citoesqueleto. Además, según si se

requieren o no vesículas para transportar dichos cargos, se puede distinguir entre rutas de tráfico vesicular y no vesicular.

Las rutas de tráfico vesicular se basan en la presencia de un sistema de membranas internas (endomembranas) capaces de formar vesículas, concretamente, a partir de las envueltas de diferentes orgánulos como el retículo endoplasmático (RE) y el aparato de Golgi.

Estas vesículas posibilitan el transporte, tanto de proteínas transmembranales como de lípidos, a través de los distintos orgánulos y regiones subcelulares, conociéndose con bastante profundidad cómo se regulan la formación, transporte y organización de dichas vesículas. Sin embargo, en el caso de los lípidos, también existen rutas de tráfico no vesicular que resultan ser fundamentales para su síntesis y posterior localización en las diferentes membranas celulares.

El tráfico no vesicular posibilita el transporte en masa de lípidos y de forma más rápida y precisa que el transporte mediado por vesículas, lo cual se consigue gracias a la acción de unas proteínas conocidas como lipid transport proteins o LTPs, que actúan como “puentes” que permiten la transferencia de lípidos de unas membranas a otras, o bien transportando directamente dichos lípidos a través de regiones especializadas que estas proteínas presentan.

Puntos de contacto de membrana

Las LTPs suelen desempeñar su función de transporte lipídico en unas regiones conocidas como puntos de contacto de membrana (MCS), donde las membranas de dos orgánulos celulares se encuentran muy próximas entre sí (a distancias comprendidas entre 20-50 nm), pero sin llegar a contactar físicamente ni a fusionar sus membranas (Prinz y col., 2020; Voeltz y col., 2024).

Los MCS se caracterizan además por la presencia de proteínas que sirven de anclaje entre las envueltas de los dos orgánulos implicados, y presentan una composición muy característica (con un enriquecimiento específico tanto de lípidos como de proteínas).

Los MCS se pueden formar entre múltiples orgánulos, destacando los MCS RE-mitocondria, RE-Golgi y RE-membrana plasmática, y en plantas, los MCS núcleo-vacuola y RE-cloroplasto (Huercano y col., 2024), sobre los cuales se profundizará a continuación.

Dentro de las funciones que desempeñan los MCS en plantas, se encuentran el ya mencionado transporte lipídico, la homeostasis del calcio, la respuesta al estrés, el desarrollo, la comunicación intercelular y la

homeostasis de lípidos (en la cual intervienen los MCS RE-cloroplasto) (Huercano y col., 2024).

MCS RE-cloroplasto

Los MCS RE-cloroplasto desempeñan un papel fundamental en la síntesis de lípidos en plantas, ya que esta transcurre entre ambos orgánulos, siendo necesario un trasvase de moléculas lipídicas desde el RE al cloroplasto, y viceversa. Concretamente, se produce la síntesis de ácidos grasos dentro del estroma del cloroplasto, y tras esto, los ácidos grasos se deben transportar al RE (vía MCS) para su posterior esterificación con el glicerol-3-fosfato y así dar lugar a un precursor central del metabolismo lipídico, llamado ácido fosfatídico (PA).

Posteriormente, el PA puede ser transportado de vuelta al cloroplasto, donde sufre una serie de transformaciones que le permiten dar lugar a los galactolípidos, que son los principales componentes de las membranas del cloroplasto.

Además, debido a que no se conocen mecanismos de tráfico vesicular entre el RE y el cloroplasto, la única posibilidad de que se dé dicho transporte lipídico entre ambos orgánulos es mediante la ruta no vesicular (esto es, mediante MCS RE-cloroplasto) (LaBrant y col., 2018).

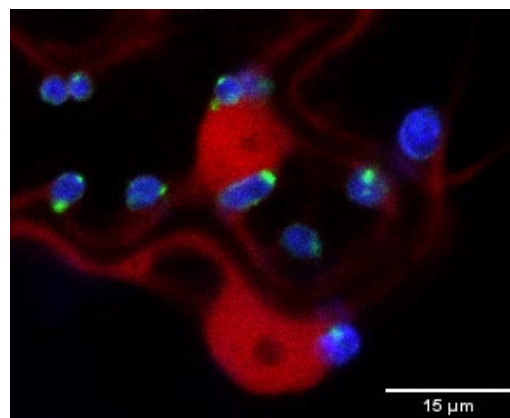


Figura 1: Imagen de microscopía confocal de la proteína NTMC2T5 fusionada con el marcador fluorescente GFP (señal verde), expresada de forma transitoria en hojas de *Nicotiana benthamiana*. La señal azul corresponde a la autofluorescencia de la clorofila A (sirviendo de marcador de cloroplasto), y la señal roja corresponde a un marcador de la envuelta del RE/núcleo (Barra de escala: 15 µm).

Múltiples proteínas están implicadas en la formación de puntos de contacto RE-cloroplasto, siendo un ejemplo de ello las proteínas NTMC2 de tipo 5 o NTMC2T5, las cuales se encuentran ancladas en la envuelta externa del cloroplasto y mediante unas regiones especializadas llamadas dominios C2, son capaces de interactuar con la envuelta del RE, permitiendo la formación de MCS entre ambos

orgánulos y la aproximación de los cloroplastos a la envoltura del núcleo (que es una prolongación de la del RE) (Huercano y col., 2024).

RE-TGN CS

El complejo de Golgi es un orgánulo clave en las células y el eje central en la vía secretora del tráfico vesicular, ya que recibe proteínas y lípidos recién sintetizados desde el RE. Además, participa de forma activa en la biosíntesis y en la liberación de estos hacia su destino.

Este procesamiento se produce desde la cara del complejo de Golgi más próxima al RE, llamada cis, hacia la cara más próxima a la membrana plasmática, denominada trans. Sin embargo, en algunas ocasiones, se transportan lípidos o proteínas de forma directa desde el RE hacia el trans-Golgi, ya que en estos casos no requieren un procesamiento. Este transporte se produce mediante los puntos de contacto entre el RE y el trans-Golgi network (RE-TGN CS) (Charman y col., 2017).

Por ejemplo, la familia de proteínas de unión a oxisterol (OSBP) intercambia lípidos en los RE-TGN CS. En particular, intercambia el colesterol, que es un lípido esencial para mantener la estructura de las membranas, y el fosfatidilinositol 4-fosfato (PI(4)P), que es un lípido abundante en el complejo de Golgi y fundamental en la señalización celular, y permite el anclaje de estos orgánulos. Además, la ceramida transferasa (CERT) permite la transferencia de ceramida entre el RE y el TGN (Gil-Hernández y col., 2021). En otras palabras, estas proteínas actúan como un puente que conecta dos ciudades (orgánulos) y permiten el paso de personas (lípidos) de una ciudad a la otra.

Por otro lado, en plantas terrestres se ha demostrado que las proteínas pertenecientes a la familia de las sinaptotagminas (SYT) participan en el transporte de lípidos en distintos puntos de contacto de membrana. Específicamente, la proteína SYT6 (Figura 2) es una proteína de membrana característica del RE y se encarga del transporte de lípidos y del anclaje en los RE-TGN CS. En concreto, se ha especulado que podrían transferir glicerolípidos específicos entre el RE y el TGN. También se ha demostrado que la proteína TEX2 funciona como un anclaje y transfiere lípidos como la ceramida en los RE-TGN CS, de manera similar a la ceramida transferasa (CERT) en humanos (Huercano y col., 2024).

Curiosamente, se ha demostrado que disfunciones en LTPs como la CERT pueden estar relacionadas con el desarrollo de cáncer en humanos (Gil-Hernández y col., 2021).

MCS durante la división de orgánulos (mitocondria y endosomas)

Los MCS no solo proveen una interfaz para el intercambio de moléculas, sino que también están involucrados en la remodelación de orgánulos. El ejemplo mejor estudiado sobre este proceso son los puntos de contacto formados entre el RE y la mitocondria (ERMCS), aunque el RE también juega un papel fundamental en la división de los endosomas.

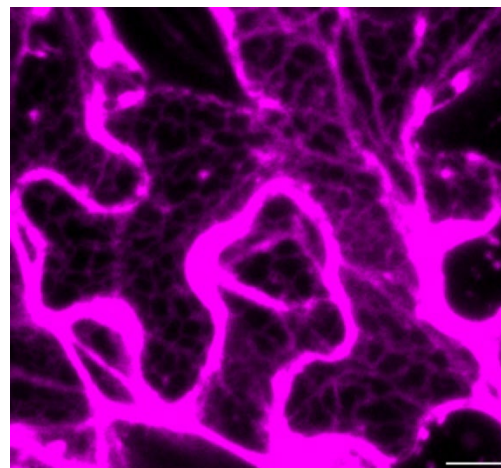


Figura 2: Imagen de microscopía confocal de la proteína SYT6 fusionada con el marcador fluorescente mCherry, expresada de forma transitoria en hojas de *Nicotiana benthamiana* (Barra de escala: 10 μ m).

Las mitocondrias son orgánulos dinámicos que se someten constantemente a la fusión y la fisión. La fusión mitocondrial consiste en la unión de dos mitocondrias, mientras que la fisión mitocondrial consiste en la división de una mitocondria para dar lugar a dos mitocondrias.

Los ERMCS transfieren calcio y lípidos entre estos orgánulos, pero también son necesarios para la fisión y la fusión mitocondrial. Los ERMCS definen la posición donde se ensamblan las maquinarias de constricción/división y dónde ocurre la división. Además, el proceso de fisión está espacialmente coordinado con el proceso de fusión y ambos procesos se localizan en las mismas regiones de los ERMCS para regular la forma y la salud mitocondrial. De este modo, los ERMCS aportan una serie de moléculas a la mitocondria, que son similares a las enzimas, donde la fusión y la fisión pueden ser catalizadas en respuesta a distintas señales metabólicas.

Los endosomas son orgánulos membranosos responsables del proceso de endocitosis. Estos juegan un papel central en controlar la reutilización o la degradación de los componentes de membrana, de manera que regula procesos fundamentales, incluyendo la incorporación de nutrientes, la inmunidad, la señalización, la adhesión, el recambio de la membrana y el desarrollo.

Los puntos de contacto formados entre los endosomas y el RE (RE-Endosomas CS) están implicados en la fisión de los endosomas. Esto se debe a que un túbulo del RE rodea a la zona del endosoma que se va a dividir, facilitando así el proceso de fisión. Este proceso se encuentra regulado por unas proteínas de señalización localizadas en la superficie del endosoma. Estas proteínas permiten el ensamblaje del RE con el endosoma que se va a dividir.

Este proceso de fisión y constricción se produce de manera similar en los endosomas y en las mitocondrias, por lo que el RE desempeña una función similar en ambos casos (Philips y col., 2016).

MCS durante la biogénesis de orgánulos (autofagosomas)

La (macro)autofagia es un proceso metabólico que media la degradación de los orgánulos dañados y del contenido celular no deseado, permitiendo así la removilización de los nutrientes. Durante la autofagia, se forma una estructura de doble membrana, denominada autofagosoma, en la que se encapsula el contenido que se va a degradar (Mishra, 2023).

El RE es una de las fuentes principales de las membranas autofágicas. En mamíferos, los ERMCS son muy importantes en la biogénesis del autofagosoma, ya que reclutan a la proteína ATG14. Esta proteína regula la síntesis del fosfatidilinositol-3-P, que es un lípido fundamental para la regulación de la autofagia y la formación del autofagosoma. Los ERMCS también desempeñan un papel crucial en la biogénesis del autofagosoma en plantas. En este caso una serie de proteínas de los ERMCS interaccionan con ATG8, que es un marcador de autofagia en plantas, y regula la degradación de la mitocondria mediante autofagia (Duckney y col., 2022).

Mensajes fundamentales que recordar

1. Los MCS suponen una de las formas principales de transporte lipídico en células eucariotas.
2. Los MCS RE-cloroplasto juegan un papel esencial en la síntesis de lípidos en plantas, que tiene lugar entre ambos orgánulos.
3. Los RE-TGN CS suponen una vía de comunicación más rápida que el transporte vesicular entre el RE y la cara trans del complejo de Golgi.
4. Los MCS desempeñan un rol fundamental tanto en la biogénesis como en la división de los orgánulos.

Referencias:

Charman, M., Goto, A., & Ridgway, N. D. (2017). Oxysterol-binding protein recruitment and activity at the endoplasmic reticulum-Golgi interface are

independent of Sac1. *Traffic*, 18(8), 519–529. <https://doi.org/10.1111/tra.12491>

Duckney, P. J., Wang, P., & Hussey, P. J. (2022). Membrane contact sites and cytoskeleton-membrane interactions in autophagy. *FEBS Letters*, 596(17), 2093–2103. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14414>

Gil-Hernández, A., Arroyo-Campuzano, M., Simoni-Nieves, A., Zazueta, C., Gomez-Quiroz, L. E., & Silva-Palacios, A. (2021). Relevance of Membrane Contact Sites in Cancer Progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(622215). <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.622215>

Huercano, C., Percio, F., Moya-Barrientos, M., Morello-López, J., Cuevas, O., Botella, M. A., Sánchez-Vera, V., & Ruiz-López, N. (2024). Identification and Characterization of Plant Exclusive Smp-Domain Proteins at Er-Chloroplast and Er-Tgn Membrane Contact Sites. [Manuscript submitted for publication]. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4857601>

LaBrant, E., Barnes, A. C., & Roston, R. L. (2018). Lipid transport required to make lipids of photosynthetic membranes. *Photosynthesis Research*, 138(3), 345–360. <https://doi.org/10.1007/s11120-018-0545-5>

Mogre, S., Brown, A. I., & Koslover, E. F. (2020). Getting around the cell: Physical transport in the intracellular world. *Physical Biology*, 17(6), 1–46. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/aba5e5>

Mishra, D. (2023). Closing the loop: Three musketeers of autophagy-ATG2, ATG18a, and ATG9. *Plant Physiology*, 193(1), 177–178. <https://doi.org/10.1093/plphys/kiad369>

Phillips, M. J., & Voeltz, G. K. (2016). Structure and function of ER membrane contact sites with other organelles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(2), 69–82. <https://doi.org/10.1038/nrm.2015.8>

Prinz, W. A., Toulmay, A., & Balla, T. (2020). The functional universe of membrane contact sites. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(1), 7–24. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0180-9>

Voeltz, G. K., Sawyer, E. M., Hajnóczky, G., & Prinz, W. A. (2024). Making the connection: How membrane contact sites have changed our view of organelle biology. *Cell*, 187(2), 257–270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.040>