

¿Quién necesita un centrosoma?

¿Cuál es la función del centrosoma?

El centrosoma tiene varias funciones: la central es ser el centro principal de organización de microtúbulos (MTOC) en las células animales que se están dividiendo. De ese modo ayuda a organizar los microtúbulos que forman el huso mitótico y a orquestar una amplia gama de procesos celulares, entre los que se cuentan: la motilidad celular, la emisión de señales, la adhesión, la coordinación del tránsito de proteínas por el citoesqueleto y la adquisición de polaridad. El centrosoma tiene relaciones cruciales con el núcleo, el retículo de Golgi, las uniones entre células y el citoesqueleto de actino/miosina, relaciones que son muy importantes en darle forma al citoesqueleto de microtúbulos respecto de la célula y del organismo¹. Su rol en la organización de microtúbulos celulares puede diferir de una célula a otra y estar regulado de distinta manera en diferentes fases de la vida de la célula.

¿Cómo realiza el centrosoma su función de organizador?

El centrosoma estimula la formación de microtúbulos y permite que se anclen. Los microtúbulos son estructuras dinámicas formadas por la polimerización de tubulina. Por ejemplo, en las células en división, el citoesqueleto se forma continuamente, cambiando de manera espectacular desde la interfase a la mitosis. El comportamiento dinámico de los microtúbulos está regulado por proteínas asociadas que pueden estabilizarlos para formar el huso mitótico y otras estructuras^{2,3}.

por Mónica Bettencourt-Dias

Traducción y adaptación
Daniel Yagolkowski y
Pablo Adrián Otero

Este artículo es una traducción y adaptación del artículo: Q&A: Who needs a centrosome? Author: Mónica Bettencourt-Dias. Publicado en BMC Biology. 2013. N° 11: 28.

Aunque los microtúbulos se pueden formar espontáneamente in vitro a partir de altas concentraciones de tubulina, en las células los ensamblan proteínas especializadas, algunas de las cuales se asocian con el centrosoma. El centrosoma está compuesto por dos centriolos, con forma de barril, compuestos por microtúbulos y rodeadas por proteínas a las que de modo colectivo se denomina material pericentriolar (PCM). Tanto las proteínas del centriolo como las del PCM pueden servir de núcleo y anclar microtúbulos^{2,3}.

El papel del centrosoma en la dirección del tránsito de proteínas celulares depende de la polaridad intrínseca de los microtúbulos y de las proteínas motoras asociadas con estos, las que se desplazan en forma diferencial hacia uno u otro de sus extremos. Al nuclear microtúbulos, el centrosoma determina, así, los senderos a lo largo de los cuales se pueden transportar los componentes celulares hacia diferentes partes de la célula. También influye en la velocidad a la cual estos se desplazan y actúa como centro de señalización para modificarlos antes de que se los transporte a sus destinos.

¿Qué tienen de especial los centriolos respecto de otras estructuras hechas de microtúbulos?

Tienen una estructura característica que, en la mayoría de los casos, está compuesta por nueve tripletes de microtúbulos estables en una pequeña disposición cilíndrica de 0,5 μm de largo y 0,2 μm de diámetro. Así como su simetría en nueve ejes, los centriolos poseen otras propiedades estructurales conservadas: presencia de apéndices, un tamaño definido, elevada estabilidad y capacidad de reclutar componentes del PCM (Figura 1). Estas características de los centriolos determinan la mayoría de las propiedades del centrosoma, entre ellas la dinamicidad, la polaridad y la duplicación. Cuando están anclados a la membrana, a los centriolos se los denomina cuerpos basales, estructuras que proporcionan la plantilla para la formación del axonema: la estructura central que brinda rigidez y movilidad a cilios y flagelos (Figura 1).

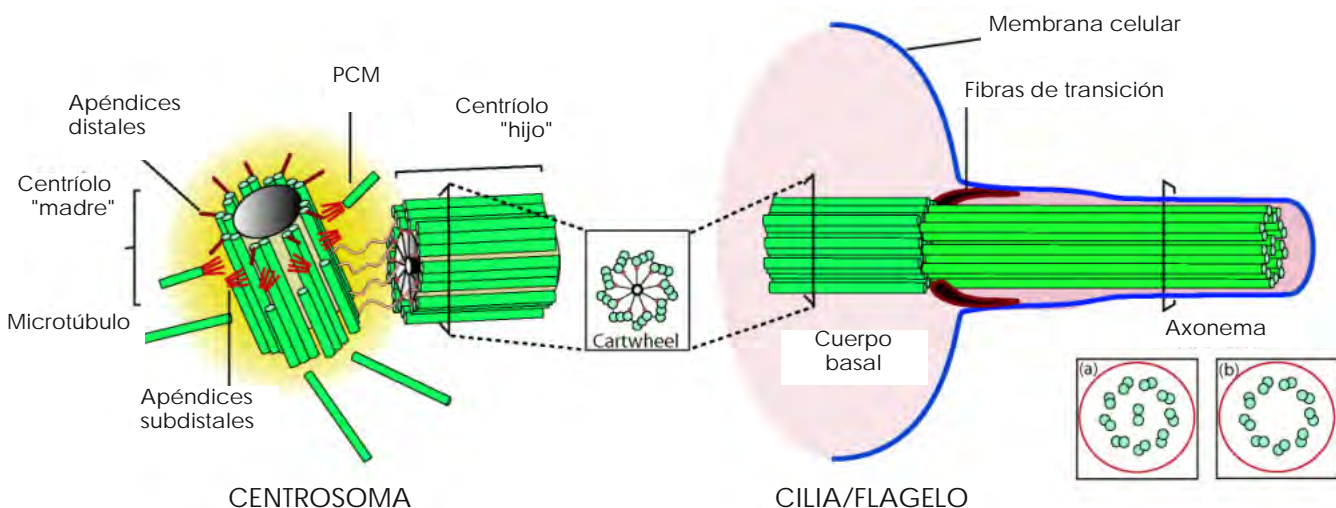


Figura 1. La estructura de los centrosomas y cilios/flagelos. El centriolo, también llamado cuerpo basal, es un constituyente estructural de centrosomas, cilios y flagelos. El centriolo típico tiene nueve tripletes de microtúbulos y 0,5 μm de largo y 0,2 μm de diámetro, aproximadamente. Cada centrosoma está compuesto por un centriolo madre presente en una configuración ortogonal rodeada por una matriz de proteínas llamada material pericentriolar (PCM). El centriolo más antiguo (madre) muestra apéndices subdistales en los que se acoplan los microtúbulos, y apéndices distales, que son importantes para acoplarse con la membrana celular. En muchas células el centriolo emigra y se ancla en la membrana celular por medio de sus apéndices y siembra el crecimiento de cilios y flagelos. El esqueleto de cilios y flagelos, llamado axonema, es resultado de la continuación de la estructura del cuerpo basal y podría estar compuesto por nueve dobletes de microtúbulos con brazos de dineína y un par central de microtúbulos, como pasa con la mayoría de los cilios móviles (a), o nueve dobletes sin brazos de dineína ni par central, como ocurre con la mayoría de los cilios no motiles (b). La parte distal del cuerpo basal se llama zona de transición, donde el tubo exterior deja de crecer. Adaptado con amable permiso de Springer Science + Business Media: Cell Mol Life Sci Centrioles: active players or passengers during mitosis? 67 (2010). 2173-2194. Debec A, Sullivan W, and Bettencourt Dias M, Figura 1, Copyright (c) del (de los) Autor(es) 2010.

A la simetría en nueve ejes de los centriolos la proporciona, en parte, la rueda de carro, una de las primeras estructuras del centriolo que se ensambla en el momento de su biogénesis y que exhibe esa simetría (Figura 1)⁴. La rueda de carro está compuesta por varios componentes que comprenden la Sas6 (proteína anormal 6 para ensamblaje del huso mitótico), que se localiza en el centro y forma oligómeros que se ensamblan, dando in vitro una estructura parecida a la maza de una rueda, lo que sugiere que la estructura cuaternaria de esta proteína define la simetría del centriolo^{2,3}. Es factible que a este proceso lo regulen otras moléculas, tales como la Ana2 (proteína 2 del huso anastral), la SAS5 (proteína 5 anormal de ensamblaje del huso) y STIL (SCL/TAL1 de locus de interrupción)^{4,5}.

Los microtúbulos propios del centriolo son muy estables, a diferencia de los otros. Son resistentes al frío y los detergentes. Cuando se inyecta tubulina marcada en las células, solamente la incorporan los centriolos hijos luego del transcurso de un ciclo celular. Varias proteínas específicas de los centriolos que ligan microtúbulos, tales como las Bld10/CEP135 (proteína centrosómica de 135 kDa), SAS4 (proteína anormal 4 para ensamblaje del huso mitótico)/CPAP, centrobina y POC1 (proteoma de la proteína 1 del centriolo) colaboran, tanto con la estabilidad como con la elongación de los microtúbulos del centriolo. La sobreexpresión de estas moléculas lleva a centriolos más largos. Otras moléculas, tales como la kinesina despolimerizante, los desestabilizan. A la estabilidad del centriolo también la pueden ayudar las modificaciones postraduccionales de la tubulina centriolar, tales como la glutamilación^{5,6}. El tamaño del centriolo es sumamente estable y homogéneo lo que sugiere que debe existir un mecanismo para mantener su longitud. Poco se conoce sobre la regulación de su longitud, pero se cree que en su parte distal podría existir un casquete que regularía la longitud, a través de la nucleación/estabilización de los microtúbulos. El componente centriolar CP110 es un poderoso candidato para

esta función: se localiza en la punta de los centriolos y su desaparición produce centriolos anormalmente largos que se podrían fragmentar, originando husos mitóticos anormales^{5,6}.

¿Qué pasa con el material pericentriolar (PCM)? ¿Cómo lo reclutan los centriolos y qué hace?

Recientemente se identificaron varios componentes del centrosoma mediante estudios proteómicos o de análisis genómico funcional, y se caracterizaron su localización y función^{7,9}. Entre esos componentes figuran CEP192/SPD2 (proteína 2 de huso defectuoso), CEP152/asl (sin áster en *Drosophila*), pericentrina, SAS4/CPAP y CNN (centrosomina/ CDK5RAP2 (proteína 2 reguladora asociada con la subunidad CDK5), que se une con los centriolos o entre sí, o ambas cosas a la vez, y recluta nucleadores de microtúbulos, tales como globulina gamma. De estos estudios surge una nueva visión, la de un PCM sumamente organizado, en el que diferentes dominios pueden estar involucrados en funciones separadas y que se regulan de manera diferente en el transcurso del ciclo celular^{10,14}. Es factible que el tamaño y la organización del PCM afecten la función del centrosoma y esté determinado por las propiedades intrínsecas de sus componentes (tamaño, forma y dominios de las proteínas, entre otras), su asequibilidad y la regulación de estos por proteínas kinasas^{5,9,15}. Poco se entiende cómo funciona todo esto para asegurar la función del centrosoma por lo que es una importante vía de investigación para el futuro.

¿Son los centrosomas esenciales para todas las células?

No. Los centrosomas no son esenciales para las células somáticas de las moscas de la fruta (*Drosophila*) por ejemplo, y muchas células animales carecen de ellos¹⁶. La mayoría de las células eucarióticas sí tienen citoesqueleto de microtúbulos, pero este se puede organizar de muchas maneras diferentes y no necesariamente a partir de centrosomas. En varias especies no hay

centrosomas, en otras, los centriolos o los centrosomas, o ambos a la vez, pueden faltar o estar inactivos en algunos tejidos, en tanto que pueden existir en una gran cantidad en otros. En algunas células de *Drosophila*, los centrosomas están inactivos en la interfase y únicamente se vuelven activos en la mitosis¹⁷. Los centrosomas están ausentes en muchas especies de hongos y de plantas con semilla; así como en muchas clases de protistas y en estas especies se perdieron los genes específicos que codifican las proteínas responsables por la simetría en nueve de los centriolos, la formación de apéndices, la estabilidad de los microtúbulos y la regulación de la longitud^{18,19} (Figura 2). Dentro de los animales, el platelminto planaria, a pesar de tener centriolos que ensamblan cilios, no tiene centrosomas²⁰. Además, aún dentro de los mamíferos existen casos de células acentrioladas: los oocitos carecen de centriolos (Figura 3c) y el embrión de ratón se desarrolla sin ellos hasta el estadio de 64 células²¹. Por lo común, en células animales diferenciadas, el centrosoma ya no es más el MTOC principal y está inactivo. Es el caso de las células musculares, las células epiteliales y las neuronas. En estas células, en el momento de la diferenciación, el centrosoma a menudo pierde componentes del PCM, que se relocalizan en otras partes de la célula tales como la membrana citoplasmática y la envoltura nuclear, que después se comportan como el MTOC^{16,22}. Además, los centrosomas no son esenciales para el ensamblaje del huso mitótico, ni siquiera en las células que los tienen en condiciones normales. Es más: las moscas mutantes que no ensamblan centrosomas a partir de centriolos o que no tienen centriolos, pueden desarrollarse hasta alcanzar la adultez^{23,24}. En estas moscas, la división de las células somáticas se efectúa bien, aunque se observan algunos defectos en la simetría y en la citocinesis²⁴. En resumen: los centrosomas colaboran con la fidelidad mitótica, la citocinesis y la división celular simétrica, pero esto no es esencial para el desarrollo de las moscas¹⁶.

¿Existen mecanismos independientes del centrosoma que intervengan en el ensamblaje del huso?

En estos últimos años se demostró que existen varias estrategias cooperativas que contribuyen a nuclear y/o estabilizar los microtúbulos del huso. La formación de la cromatina genera microtúbulos próximos a los cromosomas, proceso que puede depender de la RanGTP o de un complejo molecular denominado CPC (complejo pasajero de cromosomas). Además, los microtúbulos se pueden nuclear a partir de microtúbulos preexistentes, por medio de un complejo molecular denominado augmina. Por último, la envoltura nuclear también puede colaborar con la nucleación de los microtúbulos²⁵. En consecuencia parecería ser que los centrosomas no siempre son necesarios para el ensamblaje del huso y la división celular.

¿Los centrosomas siempre son importantes para la división celular?

Los centrosomas son importantes para las divisiones celulares especializadas, por ejemplo en los machos adultos de *Drosophila* sin centrosomas se producen divisiones meióticas sumamente anormales²⁶. Más aún, los huevos provenientes de hembras mutantes para las proteínas centriolares detienen su desarrollo embrionario al cabo de unas pocas mitosis anormales, lo que demuestra que los centriolos son necesarios para las mitosis sincitiales^{26,27}. Además, las divisiones celulares asimétricas también pueden ser anormales en ausencia de centrosomas¹⁶. En resumen: si bien los centriolos pueden ser prescindibles en la división celular en algunos tejidos de la mosca, son esenciales en otros, quizá debido a restricciones de especificidad tisular tales como puntos de control más débiles, tamaño celular diferente o compartimiento de citoplasma en común en el contexto de un sincitio, o todos estos a un mismo tiempo. Lo mismo rige para otros organismos, tales como el embrión de *Caenorhabditis elegans* y la levadura, donde el centrosoma y su equivalente, el cuerpo polar del huso, son esenciales para el ensamblaje del huso bipolar y la citocinesis, respectivamente^{16,26}.

Entonces, si no es estrictamente necesario para la formación del huso, ¿cuál es la importancia de los centrosomas en los polos del huso mitótico?

Ya en 1887 se vieron centrosomas en los polos del huso mitótico, lo que llevó a que Boveri y Van Beneden los identificaran como "el órgano para la división celular". Existe un gran debate respecto de si no es más que un epifenómeno⁴. Tal como se mencionara arriba, los centrosomas están ausentes en una amplia variedad de organismos y células eucariotas, lo que sugiere que no son esenciales para el ensamblaje del huso (Figura 2). Pickett-Heaps dijo que En vez de eso, los centriolos dan la impresión de que es más factible que sean pasajeros inertes que se separan en partes iguales entre las células hijas, al estar unidos al aparato del huso. Friedlander y Wahrmann propusieron que el huso de las células animales es un distribuidor del cuerpo basal que garantiza la segregación precisa, tanto de los cromosomas como de los centriolos (cuerpos basales)^{16,28}. ¿Podría ser este el caso? Estos argumentos sugerirían que la función más importante de los centriolos es la de formar flagelos/cilios y no centrosomas; que intervienen mecanismos que son independientes del centrosoma en el ensamblaje del huso y que el centrosoma es una modificación de los centriolos que solamente los confina polos en los polos de huso, para asegurar una distribución igual a las células hija.

El análisis de la distribución de los centriolos/cuerpos basales, cilios/flagelos y centrosomas por todo el árbol eucariótico de la vida muestra que hay una correlación estricta entre la presencia de centriolos y de cilios/flagelos. Sin embargo, la correlación es baja entre la presencia de centriolos y centrosomas, ya que la presencia de estos últimos está más limitada en el árbol eucariótico de la vida (Figura 2). Por ejemplo, algunas especies únicamente forman centriolos cuando forman cilios/flagelos, tales como el ameboflagelado *Naegleria* sp., los musgos o planarias, en cuyo caso los

forman de novo. Esto apoya la idea de que la función ancestral, y más importante, de los centriolos/cuerpos basales es, en verdad, el ensamblaje de cilios/flagelos, y no el ensamblaje del centrosoma; y sugiere que la ubicación de los centriolos en los polos es un epifenómeno¹⁸. No obstante es factible que una vez en los polos del huso, los centrosomas pudieron haber adquirido nuevas funciones en diferentes células eucariotas y diferentes tipos de célula animales, tal como se discurre en la pregunta anterior^{18,26}.

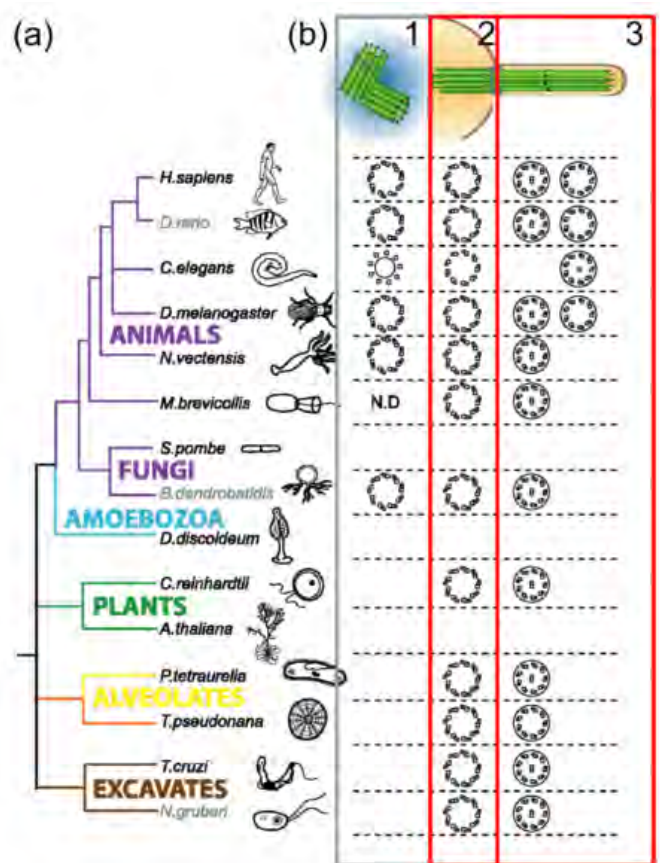


Figura 2. Correlación entre la presencia de cuerpo basal/centriolo con la presencia de flagelos/cilios. (a) Árbol taxonómico simplificado que representa a los principales grupos eucariotas en diferentes colores. Los unicontes incluyen células eucariotas que, en su mayor parte, tienen un solo flagelo emergente, se divide en opistocontes (se propulsan con un solo flagelo posterior; metazoos, hongos y coanoflagelados) y Amoebozoa. Los bicontes incluyen organismos eucariotas con dos flagelos emergentes. Código de colores: púrpura, opistocontes; azules, Amoebozoa; verdes, plantas; amarillos, alveolados; naranjas, heterocontas; rosa, Rhizaria; marrón, excavados. Adaptado con el permiso¹⁹. (b) Representamos la simetría y el número de microtúbulos presentes en centriolos/cuerpos basales que están o bien nucleados (cuerpo basal, 2) o axonemas no nucleados (centriolos dentro de centrosoma, 1) y en axonemas (3) como así como la presencia/ausencia de un par de microtúbulos central. Note que la presencia de centriolo/estructura de cuerpo basal (2) se correlaciona con la presencia de flagelos (2 frente a 3), pero no los centrosomas (1 frente a 2). Adaptado de Carvalho © Santos y otros, 2011. Originalmente publicado en J Cell Biol.

¿Cuáles son las pruebas de que la formación del centrosoma es una estrategia para la distribución igual de los cuerpos basales en las células hijas?

La localización de los centriolos en, o cerca de, los polos del huso se consigue, a menudo, por medio de la interacción de microtúbulos nucleados por ellos y el huso mismo. Los dos centriolos que hay en el centrosoma permanecen relacionados a través de la mitosis. La ausencia de un centrosoma en *Planaria* da pábulo para pensar; en las planarias, los centrosomas nunca se encuentran en los polos del huso²⁰. Los centriolos solamente están presentes en las células epiteliales, donde se los ensambla de novo y construyen cilios móviles después de anclarse a la membrana celular. Lo notable es que *Planaria* perdió varios genes de su genoma, de los que se sabe que intervienen en la formación de un centrosoma, o sea, en otorgarle al centriolo la capacidad de nuclear microtúbulos²⁰. Ese es el caso de CNN/CDK5RAP2, PD2/CEP192, centrobina y NEK2^{2,9,29}. Una consecuencia de la ausencia de estos genes es que las células heredan cantidades anormales de centriolos^{23,30,31}. Además se sabe que la proteína NEK2 interviene en la separación de los centrosomas, proceso que es necesario para que estos se localicen en polos opuestos del huso, en el comienzo de la mitosis³². Los argumentos anteriores sugieren que la localización de los centriolos en, o cerca de, los polos del huso a través de la nucleación directa de microtúbulos o de la unión con un MTOC, es factible que sea una estrategia para asegurar la herencia por partes iguales de estas estructuras. Sin embargo, dado que el centrosoma desempeña papeles importantes en la división celular en varios organismos y tipos de tejidos, es posible que en algunos contextos se lo hubiera comisionado para que participe de manera activa en el ensamblaje del huso¹⁸.

¿Qué controla la cantidad de centriolos en una célula?

Diferentes células tienen diferentes cantidades de centriolos. Mientras que en la mayoría de los oocitos no hay centriolos, en las células multiciliadas del epitelio de mamíferos, tales como las del sistema respiratorio de los vertebrados, después de la diferenciación se forman de 200 a 300 cuerpos basales en cada célula. Múltiples centriolos se forman alrededor de un centriolo madre, lo que difiere del patrón usual de un solo centriolo hijo por centriolo madre. También se pueden formar centriolos alrededor de estructuras no basadas sobre microtúbulos, menos densas y de tamaño heterogéneo, llamadas deuterosomas, la composición de los cuales no se conoce^{4,16,22} (Figura 3b). En una célula en división, la cantidad de centrosomas está sumamente controlada a través de un ciclo canónico de duplicación en coordinación con el ciclo cromosómico (Figura 3a): en cada ciclo celular se forma un solo centriolo por cada centriolo madre. Por medio del microscopio electrónico se definieron cuatro etapas estructurales en el ciclo canónico: separación (denominada desacoplamiento) de los centriolos, formación de los centriolos hijos cerca del madre, elongación de los hijos y separación de los centrosomas en G2^{5,6,9}; Figura 3a).

Si bien una célula en G1 tiene un solo centrosoma, durante el resto de la interfase y en la mitosis tiene dos, y cada centrosoma alberga dos centriolos visibles provenientes de la fase S. En G2 los dos centrosomas se separan y se vuelve más obvia su presencia como entes individuales. Así, cuando la célula entra en mitosis, está equipada con dos centrosomas, cada uno con dos centriolos, que participan en el ensamblaje del huso mitótico. Al ciclo centriolar lo regula la misma maquinaria que regula el ciclo cromosómico, tal como las quinasas dependientes de ciclinas (Figura 3a). No se sabe cómo regulan estas moléculas los componentes de los centriolos^{5,6}.

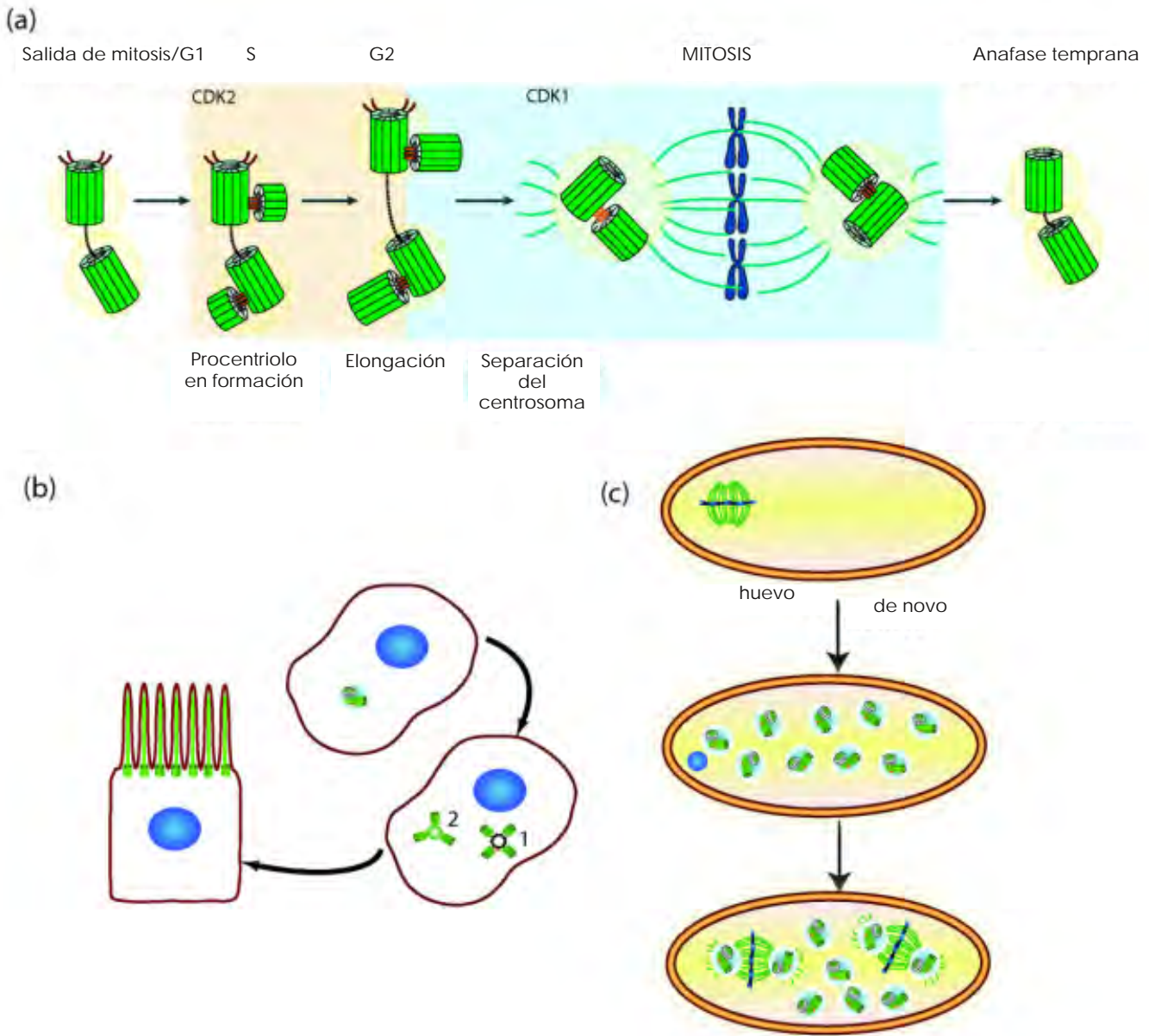


Figura 3. Regulación del número de centrosomas. (a) El ciclo canónico del centrosoma. La formación del procentriolo comienza en la fase S, en forma ortogonal respecto de su madre. La actividad de CDK2 puede ser necesaria para acelerar la formación y la elongación de centriolos, coordinando de ese modo este suceso con la replicación de ADN. En G2, el centriolo hijo alcanza la elongación y la maduración máximas con el reclutamiento de varias moléculas al material pericentriolar (PCM). La actividad de CDK1 aumenta en G2 en la regulación de una variedad de moléculas y procesos que son necesarios para el ingreso en la mitosis, tales como cambios en la dinámica microtubular. A través de la acción coordinada de moléculas tales como la kinasa Nek2, los dos centrosomas se separan. El huso mitótico segrega de modo igual los cromosomas en dos células hija. Cuando una célula sale de la mitosis, los centriolos que hay dentro del centrosoma se desacoplan. Ese proceso puede permitir el reclutamiento o la activación de moléculas necesarias para la duplicación. Adaptado con la amable autorización de Springer Science + Business Media: Ceil Mol Life Sc. Centrioles: active players or passengers during mitosis? 67 (2010). 2173-2194. Debec A, Sullivan W, and Bettencourt Dias M, figure 4, Copyright © The Author(s) 2010. (b) La formación de centriolos múltiples durante la cilogénesis de células epiteliales. Centenares de centriolos se forman, o bien alrededor de un centriolo madre preexistente (1) o de un deuterosoma (2). Estos centriolos emigran y se acoplan a la membrana celular, donde nuclean los cilios. (c) La formación de centriolos de novo durante la oogénesis de especies de insectos partenogenéticos. Los centriolos desaparecen durante la oogénesis en muchas especies animales. La meiosis femenina es acentriolar. Después de la activación de los huevos surgen de novo múltiples centriolos y se unen al pronúcleo femenino que es resultado de la meiosis. En ausencia de fertilización, esos MTOC establecen el primer huso mitótico en el huevo no fertilizado. Los MTOC restantes desaparecen. Adaptado con permiso de John Wiley and Sons: Cunha-Ferreira I, Bento I, and Bettencourt Dias M. Traffic. Copyright Journal compilation © 2009 BlackwellMunksgaard.

Varias reglas notables regulan la cantidad de centriolos y la localización en la biogénesis de los centrosomas: tiene lugar una sola vez por ciclo celular, un solo "hijo" se forma por "madre" y no se forman centriolos lejos del "madre". Una vez que los centriolos se duplicaron en la fase S, no se pueden duplicar otra vez hasta la siguiente fase S. El desacoplamiento de estos a la salida de la mitosis es un requisito previo para la duplicación en el siguiente ciclo celular. Poco se sabe sobre el control que asegura que un solo centriolo hijo, y nada más que uno, se forme cerca de cada madre. Sin embargo, la sobreexpresión de algunos reguladores, tales como PLK4, SAS6 y Ana2/SAS5/STIL, puede pasar por alto ese control^{5,6}.

Los centriolos también pueden formarse sin uno preexistente (formación de novo). Se sabe que la biogénesis de novo tiene lugar en especies de insectos con desarrollo partenogenético, así como en células humanas después de que les hace la ablación por láser de los centrosomas o sobre expresando algunos reguladores de centriolos (Figura 3c). La localización y la cantidad de estos no está determinada y puede cambiar de modo significativo. Está claro que a la vía de novo la regulan las mismas moléculas que lo hacen con la vía canónica. No obstante tiene que estar muy bien controlada para evitar la formación múltiple de centriolos en las células normales^{5,6,9}.

¿Qué cosa determina los diferentes papeles que desempeñan los centriolos?

Desde los puntos de vista fisiológico y del desarrollo, la edad del centriolo y, en consecuencia, la edad del centrosoma, son muy importantes. Una consecuencia del ciclo centriolar es que cada centrosoma de una célula mitótica tiene diferente edad: uno tiene uno "madre" y uno "hijo"; el otro, un centriolo "abuela" y uno "hijo". Estas diferencias proporcionan variación en la competencia por la adquisición del PCM, la nucleación de los microtúbulos, el anclaje y la formación de cilios. Después de la citocinesis, la célula que hereda el centriolo "abuela", que

alberga apéndices, primero desarrolla los cilios primarios y, de ese modo, está en condiciones de responder a las pautas de señalización, lo que puede generar asimetría entre esas células^{33,34}.

La edad de los centriolos también le da un sesgo a la capacidad de ellos para que se los retenga de manera diferencial en las células madre y los neuroblastos de la línea germinal masculina de *Drosophila* y los progenitores neurales de roedores, y podría estar involucrada en la proliferación y la aptitud de los nichos de células madre o células progenitoras, o en ambas cosas a la vez, con consecuencias en el desarrollo y la morfogénesis^{35,36}. Por eso, el tema demanda más atención, dado que un estudio reciente demostró que la randomización de la herencia centrosómica no afecta la división celular asimétrica³⁷. El cómo la edad de un centriolo afecta su capacidad para que se lo retenga en una de las células respecto de la otra es una pregunta muy interesante. Una de las posibilidades es que la capacidad de anclaje al microtúbulo y de nucleación de microtúbulos que tiene el centriolo defina la población de microtúbulos astrales que se asocia con ese centrosoma y esto puede proporcionar conexiones diferentes con la corteza de la célula. Por cierto, la edad del centriolo determina la presencia de proteínas particulares en cada centriolo, lo que después determina su capacidad de nucleación de microtúbulos y herencia centrosómica³⁷.

Está claro que las funciones de centriolos y centrosomas son cruciales para muchos procesos: ¿qué ocurre, entonces, cuando no actúan de manera adecuada?

Diversas enfermedades humanas se relacionan con los centriolos y centrosomas, tales como enfermedades del desarrollo cerebral, cáncer y ciliopatías. El producto silvestre del gen mutado a menudo se localiza en centrosomas o en la función del centrosoma, o en ambas cosas a la vez (por ejemplo, CPAP, CDK5RAP2, CEP152, STIL^{38,39}). Los fenotipos más comunes en los trastornos del cerebro asociados con esas proteínas son del crecimiento, en los que

el cerebro se ve afectado de manera desproporcionada y significativamente reducido de tamaño. Una de las hipótesis actuales para esto último es que los centrosomas ayudan a la puesta en posición del huso en los progenitores neurales, lo que contribuye al equilibrio entre la expansión de los progenitores y la generación de neuronas. Es igualmente posible que algunas de las divisiones con centrosomas anormales pudieran ser conducentes a aneuploidía y muerte celular. Los modelos animales de las mutaciones humanas que se asocian con estas enfermedades deberían desempeñar un papel importante en la génesis de esas enfermedades^{38,39}.

Con respecto al cáncer, Boveri, Hansemann y Galeotti, hace más de un siglo, propusieron que anomalías en la duplicación de centriolos podrían estar en el origen de la inestabilidad genómica que se observa en las células cancerosas^{39,40}. Hay un amplio debate sobre si los defectos de centrosoma que son de observación común en el cáncer, tales como centrosomas supernumerarios o centrosomas con estructura alterada, son subproducto de anomalías mitóticas o si colaboran en forma activa con la tumorigénesis. Las anomalías del centrosoma pueden tener lugar en una etapa temprana de las lesiones premalignas y están vastamente correlacionadas con la aneuploidía, dando respaldo a un papel directo para centrosomas de más en la tumorigénesis⁴⁰. Además, la presencia de cantidades anormalmente altas de centrosomas por célula puede generar tumores en moscas⁴¹. ¿Cómo pueden las cantidades anormalmente elevadas de centrosomas generar cáncer? Las células de cáncer se adaptan a la división en presencia de centrosomas supernumerarios, haciéndolos agruparse en los polos de un huso bipolar. Sin embargo, en el proceso de organización de un huso bipolar, aquellas células pueden generar acoplamientos anormales de las cromátidas, lo que lleva a la aneuploidía^{39,42}. Centrosomas en mayor cantidad de lo normal también pueden interferir con las divisiones celulares asimétricas, lo que puede ser

conducente a una hiperproliferación^{41, 39}. Los centriolos supernumerarios también pueden generar cilios supernumerarios, lo que lleva a señales ciliares anormales (por ejemplo, erizos), por lo menos en células de tejido cultivado³³.

¿Y qué pasa con las ciliopatías?

Los cilios pueden ser móviles o inmóviles, tales como los de células especializadas como los fotorreceptores, y de cilios primarios, que son estructuras sensoriales que existen en la mayoría de las células humanas. A los defectos de ensamblaje de los cilios móviles primero se los asoció con la bronquitis, la sinusitis y la inmovilidad de los espermatozoides. Cambios en la simetría del cuerpo demostraron que la motilidad ciliar es esencial para crear un flujo direccional en el embrión temprano, lo que da inicio al programa normal de desarrollo izquierda-derecha. En estos últimos años una variedad de síndromes se los incluyó en la lista de ciliopatías, donde las mutaciones en los genes cuyo producto se localiza en los cilios primarios o en el centrosoma, o en ambos a la vez, son conducentes a una estructura o una función ciliares anormales. Este es el caso de varios trastornos raros, tales como la enfermedad renal poliquística, la nefronoptosis, la retinitis pigmentaria y los síndromes de Bardet-Biedl, Joubert y Meckel. El estudio de estas proteínas está contribuyendo a una mejor comprensión de la función de las cilias inmóviles. En especial, en varias de estas enfermedades la estructura de los cilios con base en los microtúbulos, no se ve alterada, en tanto que si podría estarlo su función ciliar^{39,43}.

Referencias Bibliográficas

Nota: la bibliografía de la sección «Traducciones» es citada y reproducida tal cual figura en el artículo original.

1. Bornens M: The centrosome in cells and organisms. *Science* 2012, 335:422-426.
2. Kitagawa D, Vakonakis I, Olieric N, Hilbert M, Keller D, Olieric V, Bortfeld M, Erat MC, Flückiger I, Gönczy P, Steinmetz MO: Structural basis of the 9-fold symmetry of centrioles. *Cell* 2011, 144:364-375.
3. van Breugel M, Hirono M, Andreeva A, Yanagisawa HA, Yamaguchi S, Nakazawa Y, Morgner N, Petrovich M, Ebong IO, Robinson CV, Johnson CM, Veprintsev D, Zuber B: Structures of SAS-6 suggest its organization in centrioles. *Science* 2011, 331:1196-1199.
4. Nigg EA, Stearns T: The centrosome cycle: Centriole biogenesis, duplication and inherent asymmetries. *Nat Cell Biol* 2011, 13:1154-1160.
5. Brito DA, Gouveia SM, Bettencourt Dias M: Deconstructing the centriole: structure and number control. *Curr Opin Cell Biol* 2012, 24:4-13.
6. Gönczy P: Towards a molecular architecture of centriole assembly. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012, 13:425-435.
7. Jakobsen L, Vanselow K, Skogs M, Toyoda Y, Lundberg E, Poser I, Falkenby LG, Bennetzen M, Westendorf J, Nigg EA, Uhlen M, Hyman AA, Andersen JS: Novel asymmetrically localizing components of human centrosomes identified by complementary proteomics methods. *EMBO J* 2011, 30:1520-1535.
8. Andersen JS, Wilkinson CJ, Mayor T, Mortensen P, Nigg EA, Mann M: Proteomic characterization of the human centrosome by protein correlation profiling. *Nature* 2003, 426:570-574.
9. Bettencourt Dias M, Glover DM: Centrosome biogenesis and function: centrosomics brings new understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007, 8:451-463.
10. Fu J, Glover DM: Structured illumination of the interface between centriole and peri-centriolar material. *Open Biol* 2012, 2:120104.
11. Mennella V, Keszthelyi B, McDonald KL, Chhun B, Kan F, Rogers GC, Huang B, Agard DA: Subdiffraction-resolution fluorescence microscopy reveals a domain of the centrosome critical for pericentriolar material organization. *Nat Cell Biol* 2012, 14:1159-1168.
12. Gopalakrishnan J, Mennella V, Blachon S, Zhai B, Smith AH, Megraw TL, Nicastro D, Gygi SP, Agard DA, Avidor-Reiss T: Sas-4 provides a scaffold for cytoplasmic complexes and tethers them in a centrosome. *Nat Commun* 2011, 2:359.
13. Lawo S, Hasegan M, Gupta GD, Pelletier L: Subdiffraction imaging of centrosomes reveals higher-order organizational features of pericentriolar material. *Nat Cell Biol* 2012, 14:1148-1158.
14. Sonnen KF, Schermelleh L, Leonhardt H, Nigg EA: 3D-structured illumination microscopy provides novel insight into architecture of human centrosomes. *Biol Open* 2012, 1:965-976.
15. Decker M, Jaensch S, Pozniakovskiy A, Zinke A, O'Connell KF, Zachariae W, Myers E, Hyman AA: Limiting amounts of centrosome material set centrosome size in *C. elegans* embryos. *Curr Biol* 2011, 21:1259-1267.
16. Debec A, Sullivan W, Bettencourt Dias M: Centrioles: active players or passengers during mitosis? *Cell Mol Life Sci* 2010, 67:2173-2194.
17. Rogers GC, Rusan NM, Peifer M, Rogers SL: A multicomponent assembly pathway contributes to the formation of acentrosomal microtubule arrays in interphase *Drosophila* cells. *Mol Biol Cell* 2008, 19:3163-3178.
18. Carvalho-Santos Z, Azimzadeh J, Pereira-Leal JB, Bettencourt Dias M: Evolution: Tracing the origins of centrioles, cilia, and flagella. *J Cell Biol* 2011, 194:165-175.
19. Carvalho-Santos Z, Machado P, Branco P, Tavares-Cadete F, Rodrigues-Martins A, Pereira-Leal JB, Bettencourt Dias M: Stepwise evolution of the centriole-assembly pathway. *J Cell Sci* 2010, 123:1414-1426.
20. Azimzadeh J, Wong ML, Downhour DM, Sánchez Alvarado A, Marshall WF: Centrosome loss in the evolution of planarians. *Science* 2012, 335:461-463.
21. Courtois A, Schuh M, Ellenberg J, Hiragi T: The transition from meiotic to mitotic spindle assembly is gradual during early mammalian development. *J Cell Biol* 2012, 198:357-370.
22. Cunha-Ferreira I, Bento I, Bettencourt Dias M: From zero to many: control of centriole number in development and disease. *Traffic* 2009, 10:482-498.
23. Bettencourt-Dias M, Rodrigues-Martins A, Carpenter L, Riparbelli M, Lehmann L, Gatt MK, Carmo N, Balloux F, Callaini G, Glover DM: SAK/PLK4 is required for centriole duplication and flagella development. *Curr Biol* 2005, 15:2199-2207.
24. Basto R, Lau J, Vinogradova T, Gardiol A, Woods CG, Khodjakov A, Raff JW: Flies without centrioles. *Cell* 2006, 125:1375-1386.
25. Meunier S, Vernos I: Microtubule assembly during mitosis - from distinct origins to distinct functions? *J Cell Sci* 2012, 125:2805-2814.
26. Rodrigues-Martins A, Riparbelli M, Callaini G, Glover DM, Bettencourt Dias M: From centriole biogenesis to cellular function: centrioles are essential for cell division at critical developmental stages. *Cell Cycle* 2008, 7:11-16.
27. Stevens NR, Raposo AA, Basto R, St Johnston D, Raff JW: From stem cell to embryo without centrioles. *Curr Biol* 2007, 17:1498-1503.
28. Friedländer M, Wahrman J: The spindle as a basal body distributor. A study in the meiosis of the male silkworm moth, *Bombyx mori*. *J Cell Sci* 1970, 7:65-89.
29. Mahen R, Venkataraman AR: Pattern formation in centrosome assembly. *Curr Opin Cell Biol* 2012, 24:14-23.
30. Barr AR, Kilmartin JV, Gergely F: CDK5RAP2 functions in centrosome to spindle pole attachment and DNA damage response. *J Cell Biol* 2010, 189:23-39.
31. Giansanti MG, Bucciarelli E, Bonaccorsi S, Gatti M: *Drosophila* SPD-2 is an essential centriole component required for PCM recruitment and astral- microtubule nucleation. *Curr Biol* 2008, 18:303-309.
32. Mardin BR, Schiebel E: Breaking the ties that bind: new advances in centrosome biology. *J Cell Biol* 2012, 197:11-18.
33. Mahjoub MR, Stearns T: Supernumerary centrosomes nucleate extra cilia and compromise primary cilium signaling. *Curr Biol* 2012, 22:1628-1634.
34. Anderson CT, Stearns T: Centriole age underlies asynchronous primary cilium growth in mammalian cells. *Curr Biol* 2009, 19:1498-1502.
35. Gonzalez C: Centrosome function during stem cell division: the devil is in the details. *Curr Opin Cell Biol* 2008, 20:694-698.
36. Pelletier L, Yamashita YM: Centrosome asymmetry and inheritance during animal development. *Curr Opin Cell Biol* 2012, 24:541-546.
37. Januschke J, Reina J, Llamazares S, Bertran T, Rossi F, Roig J, Gonzalez C: Centrobin controls mother-daughter centriole asymmetry in *Drosophila* neuroblasts. *Nat Cell Biol* 2013, 15:241-248.
38. Thornton GK, Woods CG: Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009, 25:501-510.
39. Bettencourt Dias M, Hildebrandt F, Pellman D, Woods G, Godinho SA: Centrosomes and cilia in human disease. *Trends Genet* 2011, 27:307-315.
40. Zyss D, Gergely F: Centrosome function in cancer: guilty or innocent? *Trends Cell Biol* 2009, 19:334-346.
41. Basto R, Brunk K, Vinadogrova T, Peel N, Franz A, Khodjakov A, Raff JW: Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. *Cell* 2008, 133:1032-1042.
42. Godinho SA, Kwon M, Pellman D: Centrosomes and cancer: how cancer cells divide with too many centrosomes. *Cancer Metastasis Rev* 2009, 28:85-98.
43. Goetz SC, Anderson KV: The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010, 11:331-344.

TRADUCCIONES

Traductor
Daniel Yagolkowski

dyagol@yahoo.com.ar