

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

El calcio, el gran controlador

M^a Teresa Alonso
Universidad de Valladolid



Biografía

M^a Teresa Alonso Alonso es licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad del País Vasco. Desde 1996 es Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Valladolid donde compagina sus tareas docentes e investigadoras. Realizó su tesis doctoral sobre la entrada y liberación del calcio a través de canales iónicos en plaquetas humanas. Ha sido investigadora postdoctoral en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL, Heidelberg, Alemania) e investigadora visitante en la Universidad de Hamburgo. Ha participado en proyectos nacionales y europeos relacionados con distintos aspectos del calcio intracelular como el calcio en orgánulos intracelulares o la muerte celular por sobrecarga de calcio. Su labor investigadora se refleja en más de 60 publicaciones científicas, 2 patentes y 6 tesis doctorales dirigidas. Actualmente es coordinadora del curso "Calcio y función celular" perteneciente al Master universitario de Investigación Biomédica en la Universidad de Valladolid. Desde 2012 está acreditada para el Cuerpo de Catedráticos de Universidad por la ANECA.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El calcio es una molécula señalizadora ubicua que proporciona información crucial a las células para que puedan responder adecuadamente a los estímulos externos. El aumento transitorio del calcio iónico intracelular constituye el reloj molecular que desencadena importantes procesos celulares como el latido regular de nuestro corazón.

Summary

Calcium is a ubiquitous signalling molecule that provides crucial information for cells to respond to their external stimuli. The transient rise of intracellular ionic calcium is the molecular clock that triggers important processes like the regular beating of our hearts.

¿Quién no ha oído hablar del calcio de los huesos o del de los dientes? En efecto, el calcio es el catión más abundante de los vertebrados, con un 99% acumulado en forma de cristales de fosfato cálcico o hidroxapatito en los huesos, donde desempeña un importante papel estructural y funcional. Esta era la única función conocida hasta hace unos 130 años, cuando un sencillo experimento realizado en Londres por el fisiólogo británico Sidney Ringer vino a cambiar definitivamente esta visión (1). Ringer se hallaba estudiando la contracción del corazón aislado de rata cuando observó que latía normalmente si lo colocaba en una suspensión isotónica hecha con el agua dura del grifo. Sin embargo,

cuando repetía el experimento en condiciones más rigurosas, es decir, con una solución isotónica hecha con agua destilada, observó un hecho asombroso: los corazones dejaban gradualmente de latir hasta pararse por completo al cabo de unos 20 minutos. Además, este resultado podía revertirse si añadía sales de calcio a la solución. De este modo fortuito, Ringer concluyó que el ion calcio, considerado hasta ese momento un elemento puramente estructural, desempeñaba un papel activo y completamente desconocido hasta entonces: era esencial para el latido del músculo cardíaco. Al experimento pionero de Ringer le siguieron toda una serie de descubrimientos que han alargado la interminable lista de las funciones celulares en las que participa el calcio (2). Se necesita para que los músculos y los vasos sanguíneos se contraigan; para que las glándulas secreten hormonas y enzimas; y también, para que se envíen mensajes a través del sistema nervioso mediante neurotransmisores. Asimismo, que nuestro intestino funcione de forma apropiada o que el espermatozoide fertilice al óvulo dependen del calcio. Es difícil encontrar un proceso biológico en el que el ion calcio no participe. Estímulos extracelulares como hormonas, factores neuronales o de otro tipo desencadenan un aumento y una disminución rápidos (denominado transitorio) de la concentración intracelular del calcio iónico. En algunos tipos celulares como las células hipofisarias de rata (Figura), la señal no es un único pico sino oscilaciones. La medida de la concentración del calcio citosólico $[Ca^{2+}]_c$ puede realizarse en células

vivas mediante microscopía, utilizando un colorante fluorescente que se introduce en el interior de las células y cuya intensidad de fluorescencia es proporcional al calcio, de tal forma que los colores cálidos indican altas concentraciones y los colores fríos, bajas concentraciones de calcio (3) [ver Figura]. La escala temporal de la señal del calcio es muy amplia, pudiendo variar desde milisegundos (liberación de un neurotransmisor) hasta minutos (oscilaciones en las células hipofisarias: ver Figura), o incluso días (respuestas que requieren la síntesis de proteínas). ¿Por qué a lo largo de la escala evolutiva, desde la sencilla ameba hasta la compleja neurona humana, se ha seleccionado al calcio como la molécula señal universal? Para responder a esta cuestión hay que remontarse a la sopa primigenia donde se originaron los primeros indicios de vida, y a la elección del fosfato como moneda energética universal (4). Para evitar la precipitación del fosfato cálcico, que hubiera terminado con la incipiente vida, no quedaba otra alternativa que reducir al máximo los niveles del calcio. Paradójicamente, ha sido justamente esa restricción del calcio citosólico, junto con algunas propiedades químicas exclusivas de ese ion, lo que le han convertido en la molécula señal por excelencia. La mayoría de las células tienen unos niveles de calcio libre intracelular muy bajos (unos 100 nM), y están rodeadas por un medio acuoso con concentraciones de calcio más altas (unos 2 mM). Esto genera un gradiente de concentración iónica de

unas 20.000 veces a través de la membrana plasmática, que debe mantenerse mediante bombas que expulsan el calcio al medio extracelular (5). En el caso de las células eucariotas ese gradiente también existe a través de la membrana de orgánulos como el retículo endoplásmico (o las vacuolas en vegetales), capaces de almacenar grandes cantidades de calcio; son los llamados depósitos intracelulares de calcio.

¿Cómo un simple ion ubicuo puede ejercer tal plétora de funciones y en tejidos tan dispares entre sí? A diferencia de otras moléculas señaladoras más complejas, el ion calcio no se sintetiza ni se destruye dentro de la célula, sino que se transporta de un lugar a otro; por ejemplo, se bombea hacia el interior de los depósitos intracelulares o se expulsa fuera de la célula (5, 6). El secreto de su versatilidad radica en que existen cientos de proteínas diferentes que se unen a él y descifran la información proporcionada por la señal de calcio, transmitiéndola después a sus dianas celulares. Así, por ejemplo, existen canales específicos de la membrana del retículo endoplasmático que se abren y lo descargan del calcio almacenado; o enzimas que degradan a sus sustratos de modo dependiente de calcio. La diversidad de las señales de calcio, con sus variados patrones espaciales y temporales, junto a las consecuencias funcionales de esas señales, específicas para cada tipo celular, constituyen la llamada señalización por calcio (7). Desde el agua del grifo de Londres

hasta nuestro conocimiento actual sobre los procesos clave en los que participa, el calcio ha recorrido un largo y exitoso camino. Como ya predijo con mente clarividente en 1959 el fisiólogo y premio nobel alemán Otto Loewy: "Ja Kalzium, das ist alles!" (*Pues el calcio..., ¡lo es todo!*).

Referencias

1. Ringer, S. (1883) A further Contribution regarding the influence of the different Constituents of the Blood on the Contract J. Physiol. **4**: 29-42. doi: 10.1113/jphysiol.1883.sp000120
2. Carafoli, E. (2002) Calcium signaling: A tale for all seasons"ProcNatlAcadSci U S A; **99**: 1115-1122. doi: 10.1073/pnas.032427999
3. Villalobos C. y García-Sancho J. (1996) Caffeine-induced oscillations of cytosolic Ca²⁺ in GH3 pituitary cells are not due to Ca²⁺ release from intracellular stores but to enhanced Ca²⁺ influx through voltage-gated Ca²⁺ channels. PflugersArch. **431**: 371-8.
4. Clapham, D.E. (2007). "Calcium Signaling". Cell **131**: 1047-1058. doi:10.1016/j.cell.2007.11.028
5. <http://csb.portlandpresspublishing.com/content/6/csb0001005>
6. <http://csb.portlandpresspublishing.com/content/6/csb0001003>
7. https://en.wikipedia.org/wiki/Calcium_signaling

Figura. Oscilaciones de la [Ca²⁺]_c citosólica en células hipofisarias.

