



REVIEW ARTICLE /ARTÍCULO DE REVISIÓN

THE CELULAR JUNCTIONS AND THE EMERGENCE OF ANIMALS

LAS UNIONES CELULARES Y LA EMERGENCIA DE LOS ANIMALES

Sergio Pablo Urquiza-Bardone & Fernando José Carezzano

Dpto. de Diversidad Biológica y Ecología, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba. Avda. Vélez Sarsfield 299, 5X500JJC Córdoba, Argentina.

Correo electrónico: sergiopablo1966@gmail.com (Sergio Pablo Urquiza Bardone)

The Biologist (Lima), 2013, 11(2), jul-dec: 353-363.

ABSTRACT

The emergence of multicellularity and epithelia in relation to the appearance of cellular junctions, in order to illustrate the first steps of animal evolution, is discussed. We analyzed the structure and roles of adherens and occludins, considered to be the oldest. Also treated are some aspects of the main proteins that constitute them, the cadherins and claudins, as well as the related structures observed in sponges and choanoflagellates, the most ancient animals and the ancestors of these, respectively. It was concluded that the animal ancestor probably possessed some kind of adherens and possibly occludins, appearing as the first of major importance. These junctions increased in complexity through until the complexity observed in modern times.

Keywords: animal evolution, cells junctions, cellular adhesion, multicellularity.

RESUMEN

Se discute la emergencia de la pluricelularidad y de los epitelios en relación a la aparición de las uniones celulares, con la finalidad de ilustrar los primeros pasos de la evolución animal. Para esto, se analizan la estructura y roles de las uniones celulares de tipo adherente y oclusiva, por considerarlas las más antiguas. Asimismo se abordan algunos aspectos de las principales proteínas que las constituyen, las cadherinas y las claudinas, así como las estructuras relacionadas encontradas en esponjas y coanoflagelados, los animales más antiguos y los ancestros de estos, respectivamente. Se concluye que en el antepasado de los animales probablemente se hallaba algún tipo de unión adherente y quizás, oclusiva, pareciendo la primera como de mayor importancia para dicha emergencia, y que luego fueron haciéndose más complejas hasta adquirir el grado de especialización actualmente observado.

Palabras clave: adhesión celular, evolución animal, multicelularidad, uniones celulares.

INTRODUCCIÓN

La forma, fortaleza y consistencia del cuerpo de los animales y los vegetales son, en gran parte, alcanzadas gracias a las uniones celulares que presentan, las que unen y comunican a las células entre sí y a la matriz extracelular, convirtiéndose en una estructura crucial para la supervivencia (Alberts *et al.* 2002). Los animales son organismos heterótrofos, pluricelulares, con epitelios apoyados sobre tejidos conectivos con colágenos y derivados de un organismo unicelular del tipo de los coanoflagelados y en los que, a diferencia de los hongos, sus células no presentan paredes celulares. Se reúnen con estos últimos y ciertos protistas en el grupo Opisthokonta, con quienes comparten un antepasado en común (Carr & Baldauf 2011) y donde debe rastrearse el origen de la multicelularidad animal, en los que ésta alcanzó mayor complejidad y diferenciación respecto a los otros reinos (Rokas 2008). Las uniones celulares y la matriz extracelular juegan también un rol central durante la histogénesis y morfogénesis, así como en el mantenimiento de la homeostasis corporal. Esto se observa durante la migración celular colectiva, que se produce cuando varias células (capas enteras de éstas, frecuentemente) se mueven a la vez, en dos o tres dimensiones, manteniendo sus uniones celulares indemnes (Ilina & Friedl 2009) y donde los citoesqueletos de las células contiguas se continúan a través de las uniones celulares. Por esto se convierten en un tema principal de discusión acerca de la evolución del cuerpo animal cuando se analiza, por ejemplo, el origen de la multicelularidad o el desarrollo embriológico y la migración y vías de señalización celular, donde la comunicación y cohesión entre las células es vital.

En esta investigación se abordarán sólo dos tipos de uniones celulares, las uniones adherentes o de anclaje y las uniones oclusivas (estrechas y septadas) por considerarse que

fueron las primeras en aparecer. Se lo hará con un enfoque puesto en el origen evolutivo de la pluricelularidad y de los tejidos animales, siendo que estos últimos son, por definición organismos pluricelulares. Por lo tanto el objetivo de esta revisión es brindar un panorama actual sobre la aparición del primer animal, el Urmetazoa, analizando las relaciones y evolución de las uniones celulares más antiguas y sus moléculas constituyentes, y enmarcando dicho análisis en algunos escenarios evolutivos propuestos en la literatura.

La pluricelularidad fue alcanzada varias veces en forma independiente en los diferentes organismos (King 2004), pero en los animales se considera que se originó una sola vez e independientemente de la acontecida en los hongos, su grupo hermano y donde surgió varias veces en forma paralela (Niklas & Newman 2013). Para explicar su origen, actualmente se proponen tres posibles vías a la multicelularidad animal: 1) la agregación de células, 2) la división de células que permanecen juntas, y 3) la formación de un sincitio en el que luego se produce la celularización, todas situaciones observadas en los protistas, antecesores de los animales (Suga & Ruiz-Trillo 2013).

ROLES Y ESTRUCTURA GENERAL DE LAS UNIONES CELULARES

Las funciones de las uniones celulares podrían resumirse en tres, de adhesión o anclaje entre células o entre éstas y la matriz extracelular (encontrada en las uniones adherentes de la epidermis); de oclusión y “aislamiento” de ambientes diferentes (hallada en las uniones estrechas del intestino de vertebrados, o de las uniones septadas de invertebrados); y de nexo y comunicación (encontrada en las uniones comunicantes del corazón de vertebrados) (Alberts *et al.* 2002).

Las uniones celulares frecuentemente presentan proteínas transmembranas que

pueden relacionar los citoesqueletos de células contiguas (Traweger *et al.* 2013) y pueden ser homotípicas (entre células similares) o heterotípicas (entre células diferentes) (Fig. 1). En la primera clase pueden encontrarse uniones simétricas (entre queratinocitos) o asimétricas (entre las dendritas y axones de neuronas), y entre las segundas pueden contarse a las halladas entre neuronas y glía (Rikitake *et al.* 2012). Por otro lado, para ajustar su conducta adaptativamente, las células deben percibir cambios en el ambiente, lo que hacen a través de moléculas solubles como citoquinas y hormonas, o por medio de interacciones directas con otras células o la matriz extracelular (Ayuob & Alí 2012). Estas últimas interacciones se dan gracias a las uniones existentes entre las células (desmosomas) o entre éstas y la membrana basal (hemidesmosomas). Estas y las otras uniones se efectúan gracias a la intervención de las moléculas de adhesión celular o CAM, como claudinas, cadherinas e integrinas (Fig. 2). Incluso, parte al menos de la transformación invasiva del cáncer se debería a los cambios en la expresión de ciertos tipos de cadherinas, permitiendo a las células epiteliales progresar hacia un fenotipo metastásico (Sánchez *et al.* 2005). Es interesante resaltar en este contexto la hipótesis de Davies & Lineweaver (2011), que proponen que el cáncer sería una regresión a estadios evolutivos más tempranos, quizás de la época del origen de la multicelularidad. Como se ve con estos pocos ejemplos, además de la importancia teórica para la biología básica y evolutiva la temática es crucial para la medicina y la salud.

CONFORMACIÓN GENERAL DE LAS UNIONES CELULARES

En los fenómenos de adhesión celular, si bien intervienen numerosas moléculas frecuentemente de expresión histoespecífica, las proteínas principales pertenecen básicamente a tres tipos. Primeramente se hallan las integrinas intervinientes en las

uniones célula- matriz extracelular, en segundo lugar se tiene a las cadherinas, protagonistas de la unión célula-célula, de carácter adhesivo y fuerte como las encontradas en desmosomas y uniones adherentes, y en tercer lugar se encuentran las claudinas, presentes en las uniones oclusivas. Podría agregarse como un cuarto tipo a las conexinas y equivalentes de las uniones comunicantes (Sánchez *et al.* 2005, Saito *et al.* 2012), presentándose en todos los casos moléculas diferentes y especializadas según el tipo de unión de que se trate. Estas proteínas transmembranas se unen, en el espacio extracelular, con otras moléculas de adhesión de las células contiguas, mientras en la región citoplasmática se articulan mediante varias proteínas con el citoesqueleto, ya sea con los filamentos intermedios o con los de actina. Un buen ejemplo para ilustrar estas estructuras es el epitelio del intestino humano, donde pueden observarse muy bien varios tipos de adhesión celular en el llamado complejo de unión. Así, desde la luz intestinal hacia la base se encuentran uniones estrechas, que impiden el paso de las moléculas desde el exterior al medio intercelular; uniones adherentes, que se asocian a filamentos de actina, conectando así los citoesqueletos contiguos; desmosomas, también con funciones de fijación, muy fuertes y que se unen a los filamentos intermedios, y por último se hallan las uniones ennexo, esencialmente tubos proteicos que conectan a las células contiguas, permitiendo el paso de pequeñas moléculas hidrosolubles entre ellas (Ross & Pawlina 2007).

En general siempre se prestó especial atención a las uniones celulares de vertebrados, aunque ya existen bastantes datos sobre los otros filos, los que en algunos casos serán comentados (Cerejido *et al.* 2006; Labouesse 2006; Simske 2013). Así, al igual que los vertebrados, los nemátodos y los insectos también tendrían dos complejos de unión, sólo que en un orden invertido, ubicándose apicalmente las uniones adherentes y debajo las uniones ocluyentes. Con todo, en los tres

grupos de organismos se hallan complejos moleculares de cadherinas y cateninas, relacionadas a las uniones adherentes así como complejos con claudinas, vinculadas a las uniones estrechas, habiéndose hallado homología entre las proteínas intervinientes en estas uniones en los tres organismos (Labouesse 2006). Otro elemento importante son las cateninas, proteínas con porciones llamadas Armadillo, que por definición enlazan a las cadherinas con el citoesqueleto, siendo centrales también en la vía Wnt (McCrea & Gu 2010). Se podría resumir entonces diciendo que en todos los animales se encuentran uniones celulares adherentes, equivalentes en todos, y uniones ocluyentes, de tipo septadas en invertebrados y estrechas en vertebrados, habiendo entre éstas, relaciones de homología.

LOS EPITELIOS

El epitelio habría sido el primer tejido en diferenciarse, aunque no está totalmente claro cuando surgió ni que uniones celulares lo caracterizaban, así como que relaciones evolutivas existen ni entre los epitelios ni entre las uniones celulares de los diferentes animales actuales. La aparición de la pluricelularidad es una de las transiciones evolutivas más sobresalientes (Özbek *et al.* 2010) y surgió en el Urmetazoo, considerado el primer animal, entre unos 600 y 1000 millones de años atrás. Posteriormente este habría originado a las esponjas de las que se generó a su vez al Urbilateria, el primer animal bilateral, del que derivan la mayoría de los animales actuales, excepto probablemente los Cnidarios (Wang *et al.* 2010). De todas maneras la filogenia y caracterización morfológica y genómica de los grupos animales basales (esponjas, placozoos y cnidarios), en cuyos primeros representantes habrían aparecido los primeros tejidos y órganos es fuertemente discutida (Nosenko *et al.* 2013) y está produciendo nuevas miradas y datos sumamente interesantes. Es el caso de la aceptación de la existencia de epitelio en las esponjas, el que puede considerarse una

innovación evolutiva crucial (Leys & Riesgo 2012). Esto otorga a dichos animales una complejidad mucho mayor a la sospechada durante las décadas pasadas y permite especular acerca de la aparición de tal tejido. Los poríferos aparecieron en el Neoproterozoico, el cual comenzó hace 1000 mill de años y terminó unos 425 mill de años atrás y, aunque simples, presentan buena parte de la maquinaria molecular presente en los Eumetazoos. Este conjunto de herramientas bioquímicas y genéticas les habría permitido sobrevivir a dos grandes glaciaciones Precámbricas, mientras otros inúmeros animales se extinguieron y fueron reemplazados por los filos actuales (Wang *et al.* 2010).

Las esponjas pueden habitar los mares o las aguas dulces, existiendo en América del sur una de las mayores biota dulceacuícolas de dichos animales del planeta. Sus cuerpos constan de una capa externa a manera de tegumento, el pinacodermo, y una capa interna que genera las corrientes de agua y captura las micropartículas alimenticias. Entre medio de las mencionadas láminas celulares se encuentra el mesohilo, una región gelatinosa que en algunas especies puede albergar espículas inorgánicas o una matriz proteica, que en ambos casos funcionan como esqueleto. Al igual que los animales más pequeños y menos activos, generalmente acuáticos, viven en un medio donde la difusión les permite intercambiar materia y energía con aquél, el que se comporta como un almacén de nutrientes y reservorio de excretas casi ilimitado, situación similar a la que posiblemente experimentaron los primeros metazoarios. Sin embargo, en aquellos animales de mayores dimensiones e independizados del ambiente acuático, generados durante la evolución biológica, dicha situación cambia radicalmente porque sus células quedan muy alejadas de dicho reservorio, además de que se ven sometidas a cambios constantes en la composición del medio. Esto fue resuelto con la aparición de los

epitelios, los que permiten el intercambio selectivo de materiales con el ambiente que luego serán transportados a las células y tejidos internos. Los epitelios, por tanto, participan en la compartimentalización del cuerpo, siendo capas celulares avasculares que separan y limitan diversas cavidades, actuando como barreras pero también como láminas selectivas en la absorción o secreción de nutrientes y desechos. Normalmente se apoyan sobre la membrana basal, que es una especialización de la matriz extracelular y evolutivamente muy antigua (Miner 2011). La característica principal de los epitelios, sobre todo los de transporte, caracterizados por la presencia de células polarizadas y uniones estrechas, es que dependen para su constitución de numerosas moléculas altamente organizadas para conseguir la adhesión y conformación tisular. Por otro lado, si bien ciertas proteínas como las claudinas (esenciales en las uniones oclusivas) parecen ser homólogas entre las uniones de varios grupos, las relaciones evolutivas entre las uniones celulares de los diferentes organismos no están esclarecidas. Como sea, el hecho de que *Dictyostelium*, un organismo anterior a la dicotomía Hongos-Animales, tenga ciclos unicelulares y pluricelulares alternantes, con polaridad celular y cierta regionalización demuestra que diversas moléculas de señalización corporal ya estaban presentes antes de la aparición de los animales y, por tanto, de la pluricelularidad (Abedin & King 2010). Es el caso de las beta cateninas, que intervienen tanto en la señalización como en la adhesión celular, y que podría haber funcionado, primeramente, en la formación del huso mitótico, para luego intervenir en la adhesión celular. Así, se consideran como posibles características del primer metazoario, el Urmetazoo, la pluricelularidad y la presencia de un epitelio con uniones oclusivas y células polarizadas que generarían un epitelio “protector”, los que podrían abrirse al exterior liberando los desechos (Cereijido *et al.* 2006). Incluso la asociación podría ser de ocurrencia temporal e intermitente, como ocurre en numerosos organismos. Con todo,

estas características parecen muy complejas para haber estado presentes todas a la vez. Además numerosos genes pueden ser hallados en ciertos organismos con funciones muy distintas, y luego ser cooptados en sus descendientes para otras funciones. Se postula una situación semejante a esto para la evolución del sistema nervioso por ejemplo (Urquiza *et al.* 2012). Así, se repasarán brevemente la constitución de las uniones celulares adherentes y estrechas, posiblemente las más antiguas, y algunos de sus componentes para luego reflexionar bajo su luz sobre lo que puede saberse acerca de la evolución inicial del cuerpo de los animales.

LAS UNIONES CELULARES

Uniones adherentes (Fig. 2)

Básicamente consisten en la asociación entre las cadherinas y las cateninas, siendo que la última también interviene activamente en la señalización intracelular de la vía Wnt. Son uniones celulares ampliamente distribuidas por los tejidos de numerosas especies animales, basadas en la interacción de la cadherina, ubicada entre los Metazoos. Son similares en algunos aspectos a los desmosomas y su desorganización causa la disociación de las células, por lo que son esenciales en el mantenimiento de la integridad tisular. Consisten básicamente en la superposición de las membranas de dos células contiguas, mediada por cadherinas, que dependen para su funcionamiento del calcio, aunque también intervienen proteínas calcio independiente de la familia de las inmunoglobulinas, las nectinas. Cada molécula de cadherina se une en el espacio intercelular con su homóloga de la célula vecina, e internamente en el citoplasma se unen a las cateninas, encargadas de articularse a su vez con el citoesqueleto. En los epitelios forman las zonas adherentes, los que pueden conformar un cinturón alrededor del ápice celular, asociado a las fibras de actina (Meng & Takeichi 2009). Existen en torno de unas 170 proteínas con roles estructurales o regulatorios

en las uniones adherentes, uno de cuyos resultados es la asociación de los citoesqueletos de actina de células vecinas, con lo que se forman grandes redes moleculares que las conectan, permitiendo así la consecución de variados movimientos morfogénicos como la gastrulación o neurulación, en las que capas enteras de células se mueven ordenadamente. Si bien se sabe que parte de la composición específica de las uniones adherentes puede variar, la mayoría de los mismos elementos son hallados en todas ellas, no siendo posible todavía clasificarlas según sus constituyentes moleculares (Zaidel-Bar 2013).

Uniones oclusivas (Fig. 2)

Las uniones oclusivas cumplen la función de separar compartimientos metabólicos diferentes. Existen dos tipos, las uniones septadas de invertebrados y las uniones estrechas de vertebrados, cuyas relaciones evolutivas son poco claras. Estas uniones son más variables en su estructura, posición, función y distribución filogenética entre los Eumetazoos que las uniones adherentes (Simske 2013), y forman barreras de permeabilidad en la zona apical de los epitelios ya que conforman un cinturón o banda continua alrededor de las células, estando formadas por unas 40 proteínas diferentes (Anderson & Van Itallie 2009), aunque la claudina y la ocludina son las más conspicuas. Para su formación, sin embargo, dependen primeramente del establecimiento de las uniones adherentes que inician la interacción célula-célula e impulsan la cascada de señales que llevan a la generación de las uniones. Son importantes en el transporte paracelular, esto es, en el paso de líquidos y solutos a través de dichas uniones entre las células epiteliales, cuya funcionalidad está dada por los tipos y combinaciones de claudinas presentes. Posibilitan también una conformación diferencial entre los dominios apical y basolateral de los epitelios, manteniendo a los componentes de membrana específicos de cada uno en su respectiva región. Su

mantenimiento depende de la integridad de las enzimas KNa ATPasas presentes, ya que su mal funcionamiento desarticula las uniones ya presentes e inhibe el desarrollo de otras nuevas, siendo varios los mecanismos causales de este fenómeno, pero implicando también una intervención directa de dicha enzima en la adhesión intercelular, probablemente mediante la interacción de glucanos presentes en la subunidad beta de la ATPasa. Además la subunidad alfa se articula con el citoesqueleto e indirectamente se vincula a las otras moléculas de adhesión (Tokhtaeva *et al.* 2011). Las uniones septadas de los invertebrados son estructuras similares (Cerejido *et al.* 2006), ubicándose apicalmente por encima de las uniones estrechas, aunque en unos pocos sí existen uniones oclusivas bien determinadas. Dichas uniones septadas serían de dos tipos, lisas o plegadas, según su apariencia al microscopio electrónico, y si bien parecen menos estructuradas que las uniones estrechas de vertebrados, su desarticulación causa pérdida de adhesividad y de la regulación del pasaje paracelular. Sin embargo, para algunos autores no parecen tener ni las mismas moléculas ni funciones, por lo que no serían del todo asimilables (Simske 2013), aunque varias moléculas comparten cierta homología de secuencia, por lo que la cuestión del origen de estas uniones y su relación de homología con las uniones estrechas de los vertebrados es, al menos, discutible. Además de moléculas adhesivas al menos ciertos subtipos, presentan algunas proteínas que interactúan directamente con el núcleo celular, y así regulan directamente la expresión génica a partir de la interacción membrana-ambiente extracelular (Traweger *et al.* 2013).

MOLÉCULAS INTERVINIENTES EN LAS UNIONES CELULARES

Cadherinas

Las cadherinas son proteínas que se encuentran sólo en los animales y en los coanoflagelados, siendo esenciales por tanto para la evolución animal. Son las principales

moléculas implicadas en la asociación estructural célula-célula y también en la señalización celular, permitiendo la asociación o disociación de aquéllas según sea necesario. Si bien las uniones entre estas moléculas son de baja afinidad, generalmente se disponen en grupos con numerosas cadherinas intervinientes, lo que otorga una gran fortaleza a la interacción total. Pueden ser divididas en clásicas y no clásicas según el grado de homología en sus secuencias de aminoácidos, conformando así una superfamilia que, en humanos, presenta alrededor de 180 moléculas diferentes (Alberts *et al.* 2002), siendo que las no clásicas difieren fundamentalmente en la región citoplasmática e intervienen, en algunos casos, en roles diferentes al de la adhesión celular, como las cadherinas flamingo y Fat que participan en la formación de la polaridad planar celular (Meng & Takeichi 2009). Presentan un corto dominio intracelular y una secuencia extracelular mucho mayor, con formas especializadas según la ubicación y estado de desarrollo específico. Al actuar como receptor y ligando entre células vecinas, las relacionan estructuralmente. Pueden establecer relaciones homotípicas (entre las mismas clases de cadherinas, las más frecuentes) o heterotípicas (o sea entre diferentes tipos) y permiten a las células ubicarse espacialmente durante el desarrollo ontogénico, y su expresión espacio temporal muda según diferentes patrones a lo largo de aquél. El tipo y cantidad de cadherinas expresadas dirige la vinculación de las células en los tejidos específicos, poseyendo cada uno un patrón de expresión diferente por lo que las uniones homotípicas explican el porqué ciertos órganos o tejidos, al ser disgregados artificialmente, tienden a reasociarse espontáneamente. Su dominio extracelular es repetido en número muy variable por lo que esta molécula presenta tamaños muy divergentes entre los diferentes tipos afectando así la separación existente entre las células vecinas. El dominio intracelular, más pequeño, es, empero, más variable en secuencia y refleja su capacidad diferencial para unirse a distintos

y variados ligandos. La región extracelular puede flexionarse, acción impedida por la unión al Ca e interviene en la interacción entre dos cadherinas contiguas, que se produce porque ambas encajan una en la otra. También interactúan las diferentes regiones de cadherinas vecinas de la misma célula (uniones cis), siendo que las relaciones temporales entre ambas estructuras aún no han podido ser dilucidadas (esto es, cual se forma primero). Como sea, existe un aumento sustancial de las interacciones luego de que se establecen las primeras uniones formando estructuras de mayor jerarquía que impactan al interior celular mediante la interacción con numerosas proteínas, una de las cuales es la catenina, la más estudiada. Estas asociaciones citoplasmáticas se dan en una zona electrodensa en la cual aún no se conoce la exacta disposición espacial de las interacciones moleculares (Zaidel-Bar 2013). Debe advertirse que buena cantidad de estos estudios se basan esencialmente en vertebrados, por lo que no puede afirmarse que toda la superfamilia actúe de esta manera (Pettitt 2005). Como sea, son los principales componentes de las uniones adherentes, las uniones animales universales, y a pesar de que sus dominios extracelulares parecen ser muy divergentes entre drosófilas y vertebrados (Oda & Takeichi 2011) ha sido demostrada la presencia de cadherinas clásicas y cateninas en esponjas, además de que parecen cumplir las mismas funciones en numerosos metazoos, por lo que puede suponerse con cierto grado de certeza que ya habrían estado presentes, con algún rol relacionado a la adhesividad (en la captura de bacterias por ejemplo), en los ancestros de los Metazoos (Nichols *et al.* 2012). Inclusive Schmidt-Rhaesa (2007) afirma que los epitelios externos de todos los metazoos serían homólogos, lo que llevaría a discutir entonces las relaciones evolutivas de los tegumentos en todos los animales como potencialmente homólogos, o al menos en gran parte.

Claudinas

Estas proteínas constituyen un grupo de unas 27 variedades en los vertebrados, y constan de cuatro regiones intramebranas, con dos bucles extracelulares y uno intracelular. Fueron descubiertas en las uniones estrechas de los vertebrados aunque también son encontradas en invertebrados (mucho menos conocidas y con una homología no tan evidente) e intervienen en gran diversidad de procesos similares en ambos grupos animales. Entre estos podrían citarse cambios en la forma y adhesión celular, así como en la regulación del transporte paracelular, cumpliendo por tanto un rol central en las funciones de barrera epitelial. En estas uniones las claudinas pueden observarse por criofractura formando cadenas moleculares en el espacio intercelular al que obturan. Dependiendo del subtipo, presentan variada carga eléctrica lo que influencia el transporte paracelular, característica que, por ejemplo podría subyacer en las diferentes capacidades resortivas de la nefrona, las que expresarían distintas claudinas a lo largo de su longitud. Además, se discute la posibilidad de que también formen poros intercelulares, a manera de las uniones comunicantes. Con todo, no parecen influir fuertemente en el mantenimiento de la polaridad celular, que permite establecer diferentes poblaciones moleculares en la zona apical y lateral de la célula epitelial (Simske 2013).

CONCLUSIONES: LA EMERGENCIA DE LOS TEJIDOS Y LOS ANIMALES

Hay varias complicaciones a la hora de investigar la evolución morfológica y origen de las novedades evolutivas o interpretar sus resultados en trabajos de síntesis como el presente. Esto se da, en parte, porque tratan sobre la evolución de caracteres ancestrales muy antiguos y originados en organismos basales ya extintos. Pero también se originan en cuestiones metodológicas y económicas (por ejemplo se aplican o emplean estudios de genómica comparada, análisis de expresión génica, knockout génico, etc). Además, también

complican el panorama ciertas cuestiones conceptuales (como el análisis y discusión acerca de la distribución filogenética de ciertos caracteres y la construcción de árboles filogenéticos, o de los conceptos de homología profunda o cooptación génica, por ejemplo). Con todo, a pesar de esto se considera que pueden vislumbrarse ciertos avances en este campo tan fascinante y central a la biología, si bien debe resaltarse que mucho es especulación teórica, aunque basada sobre datos certeros y obtenidos con técnicas muy novedosas.

Como sea, no están muy claros los factores ambientales y mecanismos moleculares que llevaron a la generación de la pluricelularidad de los animales, ni el camino evolutivo recorrido por las uniones celulares y sus proteínas constituyentes. Sin embargo, es mucho en lo que se ha avanzado, y con numerosos genomas de animales siendo escrutados, es más aún lo que se espera conocer. Es probable que varios de los componentes moleculares de las uniones adherentes como las cadherinas, o de las uniones estrechas, como las claudinas hayan intervenido en funciones de adhesión y fagocitosis de microorganismos, lo que sumado al aumento de tamaño generado por la pluricelularidad hayan capacitado al Urmetazoo para ser más eficaz para escapar de la depredación o ser, él mismo, un mejor depredador. Como sea, es lógico esperar que ni todas las uniones celulares, ni los tipos de interacciones y moléculas de señalización habrían estado presentes a la vez. Por tanto es una cuestión especulativa, aunque muy importante por sus implicaciones teóricas, discutir los primeros pasos dados en la evolución de los metazoos. La homología, siquiera parcial entre las proteínas de dichas uniones entre distintos y muy distantes animales fortalece la idea de que quizás ambas uniones (adherentes y oclusivas del tipo de las septadas) estaban presentes desde la base de la evolución animal, en el Urmetazoo o en sus inmediatos descendientes, siendo un enorme y

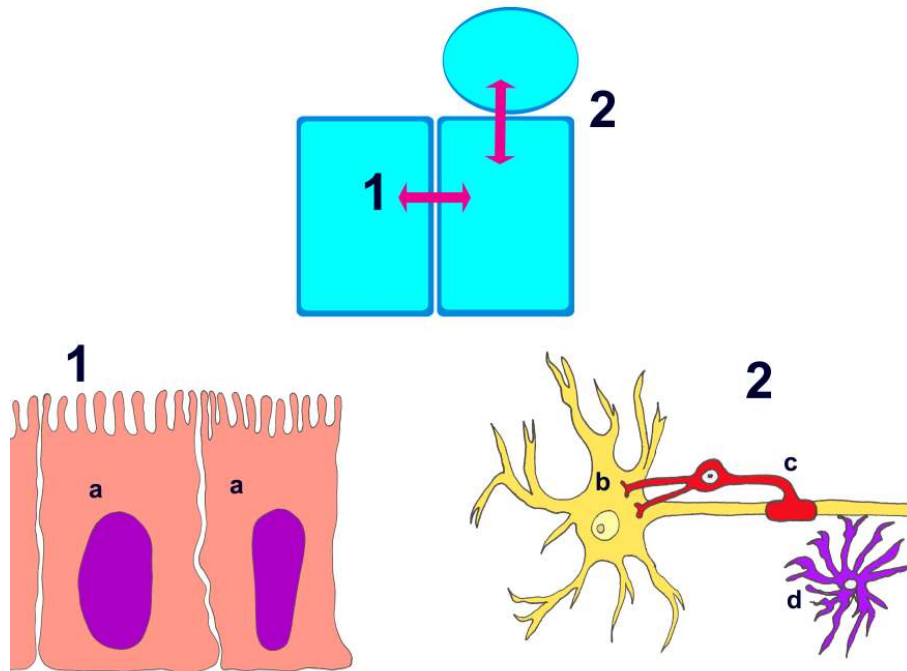


Figura 1. Tipos de uniones celulares. 1, homotípica; 2, heterotípica. a, células cilíndricas intestinales; b, neurona; c, oligodendrocito; d, astrocito. Modificado de Rikitake *et al.* (2012).

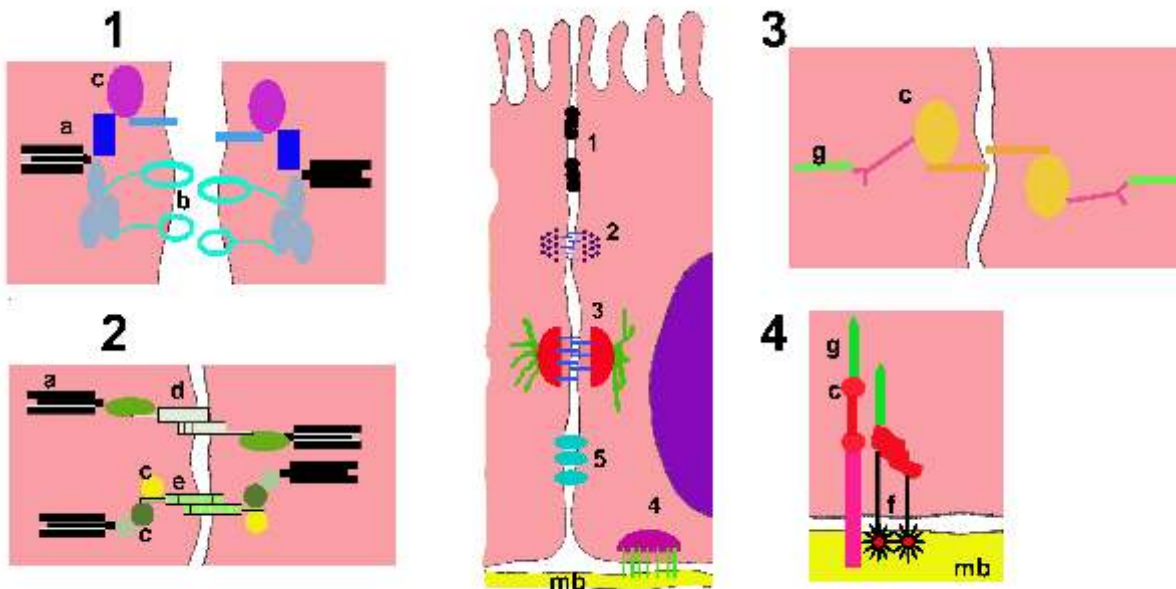


Figura 2. Tipos de uniones celulares y moléculas que intervienen. 1, unión oclusiva; 2, unión adherente; 3, desmosoma; 4, hemidesmosoma. a, actina; b, ocludinas y claudinas; c, cateninas; d, nectina; e, E-cadherina; f, integrinas; g, filamentos intermedios; mb, membrana basal. Modificado de Alberts *et al.* (2002).

estimulante desafío estudiar las relaciones evolutivas de homología entre estas estructuras, toda vez que, como se afirma, la homología es quizás uno de los problemas más grandes de la biología actual.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a los revisores anónimos por sus valiosos aportes y sugerencias, las que ayudaron a mejorar notablemente la calidad de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abedin, M. & King, N. 2010. Diverse evolutionary paths to cell adhesion. *Trends in cell biology*, 20: 734-742.
- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. & Walter, P. 2002. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing Inc., New York.
- Anderson, J. M. & Van Itallie, C. M. 2009. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 1: 1-16.
- Ayuob, N. & Alí, S. 2012. *Cell-cell interactions and cross talk described in normal and disease conditions: morphological approach*. En: Gowder, S. (Ed.) *Cell Interaction*. InTech, Rijeka.
- Carr, M. & Baldauf, S. L. 2011. *The Protistan origins of Animals and Fungi*. En: Poggeler, S. & Wostemeyer, J. (eds). *The Mycota XIV. Evolution of Fungi and Fungal-Like Organisms*. SpringerVerlag, Berlin.
- Cerejido, M.; del Refugio García-Villegas, M.; Shoshani, L. & Contreras, R. 2006. *Evolution of the transporting epithelium phenotype*. En: González-Mariscal, L. (ed.) *Tight Junctions*. Springer Science + Business Media, New York.
- Davies, P.C.W. & Lineweaver, C. H. 2011. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Physical Biology*, 8: 015001.
- Ilina, O. & Friedl, P. 2009. Mechanisms of collective cell migration at a glance. *Journal of cell science*, 122: 3203-3208.
- King, N. 2004. The unicellular ancestry of animal development. *Developmental Cell*, 7: 313-325.
- Labouesse, M. 2006. *Epithelial junctions and attachments*. En: *WormBook, The C. elegans Research Community* (ed). doi.org/doi:10.1895/wormbook.1.56.1
- Leys, S.P. & Riesgo, A. 2012. Epithelia, an evolutionary novelty of metazoans. *Journal of Experimental Zoology Part B. Molecular and Developmental Evolution*, 318: 438-447.
- McCrea, P.D. & Gu, D. 2010. The catenin family at a glance. *Journal of cell science*, 123: 637-642.
- Meng, W. & Takeichi, M. 2009. Adherens junction: molecular architecture and regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1: a002899.
- Miner, J. 2011. *Basement membranes*. En: Mecham, R. (ed). *The Extracellular matrix: an overview*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin.
- Nichols, S. A.; Roberts, B. W.; Richter, D. J.; Fairclough, S. R. & King, N. 2012. Origin of metazoan cadherin diversity and the antiquity of the classical cadherin/ -catenin complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109: 13046-13051.
- Niklas, K. & Newman, S. 2013. The origins of multicellular organisms. *Evolution & development*, 15: 41-52.
- Nosenko, T.; Schreiber, F.; Adamska, M.; Adamski, M.; Eitel, M.; Hammel, J. & Wörheide, G. 2013. Deep metazoan phylogeny: When different genes tell different stories. *Molecular phylogenetics and evolution*, 67: 223-233.
- Oda, H., & Takeichi, M. 2011. Structural and functional diversity of cadherin at the adherens junction. *The Journal of cell biology*, 193: 1137-1146.
- Özbek, S.; Balasubramanian, P.; Chiquet-Ehrismann, R.; Tucker, R. & Adams, A.

2010. The evolution of extracellular matrix. *Molecular biology of the cell*, 21: 4300-4305.
- Pettitt, J. 2005. *The cadherin superfamily*. WormBook (ed). *The C. elegans Research Community*, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.50.1, www.wormbook.org.
- Rikitake, Y.; Mandai, K. & Takai, Y. 2012. The role of nectins in different types of cell-cell adhesion. *Journal of Cell Science*, 125: 3713-3722.
- Rokas, A. 2008. The origins of multicellularity and the early history of the genetic toolkit for animal development. *Annual review of genetics*, 42: 235-251.
- Ross, M. H. & Pawlina, W. 2007. *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. Médica Panamericana, Buenos Aires.
- Saito, M.; Tucker, D.K.; Kohlhorst, D.; Niessen, C.M. & Kowalczyk, A.P. 2012. Classical and desmosomal cadherins at a glance. *Journal of cell science*, 125: 2547-2552.
- Sánchez, L.; Hernández Vázquez, J. & López Marure, R. 2005. Papel de las cadherinas en la metástasis. *Revista de Educación Bioquímica*, 24: 97-103.
- Schmidt-Rhaesa, A. 2007. *The Evolution of Organ Systems*. Oxford Biology.
- Simske, J. 2013. Claudins reign: The claudin/EMP/PMP22/ channel protein family in *C. elegans*. *Tissue Barriers*, 1. <http://dx.doi.org/10.4161/tisb.25502>.
- Suga, H. & Ruiz-Trillo, I. 2013. Development of ichthyosporeans sheds light on the origin of metazoan multicellularity. *Developmental biology*, 377: 284-292.
- Tokhtaeva, E.; Sachs, G.; Souda, P.; Bassilian, S.; Whitelegge, J.; Shoshani, L. & Vagin, O. 2011. Epithelial junctions depend on intercellular trans-interactions between the Na, K-ATPase subunits. *The Journal of Biological Chemistry*, 286: 25801-25812.
- Traweger, A.; Toepfer, S.; Wagner, R.; Zweimueller-Mayer, J.; Gehwolf, R.; Lehner, C.; Tempfer, H.; Krizbai, I.; Wilhelm, I. & Bauer, H. 2013. Beyond cell-cell adhesion: emerging roles of the tight junction scaffold ZO-2. *Tissue Barriers*, 1: e25039.
- Urquiza, S.P.; Carezzano, F.J. & Ludueña, F.A. 2012. Relaciones evolutivas del Sistema nervioso. *Boletín Biológica*, 25: 12-16.
- Wang, X.; Hu, S.; Gan, L.; Wiens, M. & Müller, W. E. 2010. Sponges (Porifera) as living metazoan witnesses from the Neoproterozoic: biomineralization and the concept of their evolutionary success. *Terra Nova*, 22: 1-11.
- Zaidel-Bar, R. 2013. Cadherin adhesome at a glance. *Journal of cell science*, 126: 373-378.

Received september 7, 2013.

Accepted october 29, 2013.