



Prof. Cecilia Leyton

# Citoesqueleto

2003 - Reservados todos los derechos

Permitido el uso sin fines comerciales

**Prof. Cecilia Leyton**

# **Citoesqueleto**

Las células eucariontes presentan un complejo grupo de proteínas citoplasmáticas que estructuran tres tipos de elementos que constituyen el citoesqueleto celular :

- a) Microtúbulos (24 a 25 nm de diámetro)
- b) Microfilamentos de actina (5 a 7 nm de diámetro)
- c) Filamentos intermedios (10 nm de diámetro)

Estos elementos participan en el movimiento de las células y de subestructuras celulares (batido de cilios y flagelos, desplazamiento de cromosomas durante la división celular, contracción muscular, flujo axonal, transporte de diferentes tipos de vesículas citoplasmáticas, mantención de la posición de los organelos celulares en el citoplasma y otros. Además, cooperativamente entre ellos y con participación de otras estructuras celulares (ej.: membrana plasmática) mantienen y participan en la forma de las células que constituyen diferentes tipos de tejidos.

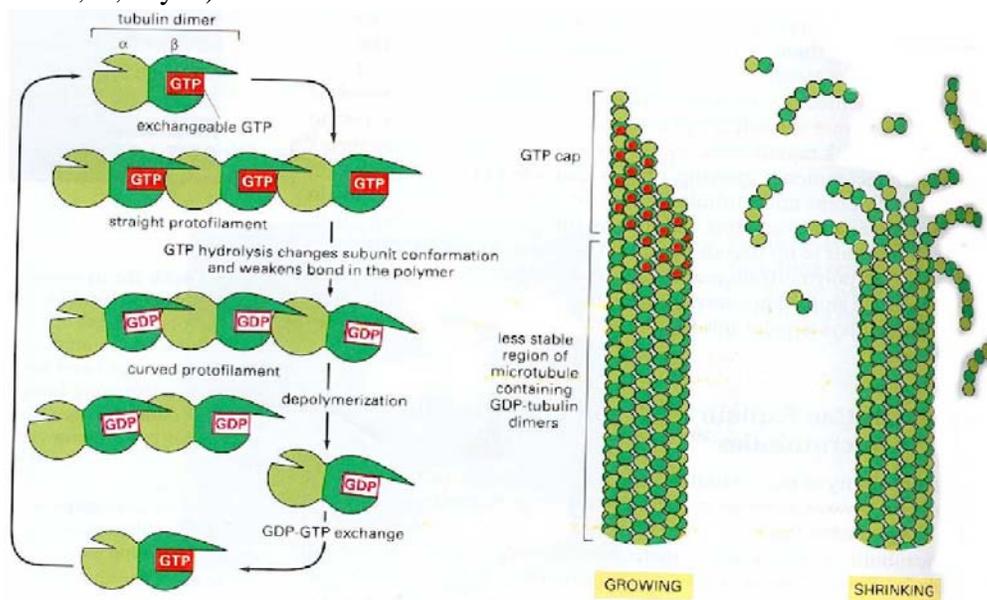
La dinámica inestabilidad de algunos componentes del citoesqueleto es contrarrestada por otras proteínas citoplasmáticas que se unen específicamente a estas fibras o túbulos y las estabilizan impidiendo la disociación de los monómeros que las constituyen. Como ejemplo podríamos mencionar las proteínas asociadas a los microtúbulos MAPs y tau, las cuales se unen a ellos impidiendo su despolimerización y a la vez pueden actuar como mediadoras para la interacción de los microtúbulos con otros componentes celulares. Esta asociación es además un mecanismo importante que permite a las células organizar estructuras celulares permanentes (ej.: cilios y flagelos). Asimismo, se han descrito diferentes proteínas que se unen a actina (proteínas capping, miosina, troponina, alfa actinina, filamina, vilina, gelsolina) algunas de las cuales parecen ser universales y otras célula-específicas o sitio-específicas. Algunas de estas proteínas afectan el autoensamblaje de filamentos de actina, permiten la mantención de manojos de filamentos de actina en disposición paralela, laxa o densa, influyen en el desensamblaje de

las redes de actina, anclan los filamentos de actina a sitios específicos de la membrana plasmática, se unen a los extremos de los filamentos y previenen la adición o pérdida de monómeros de actina, entre otros.

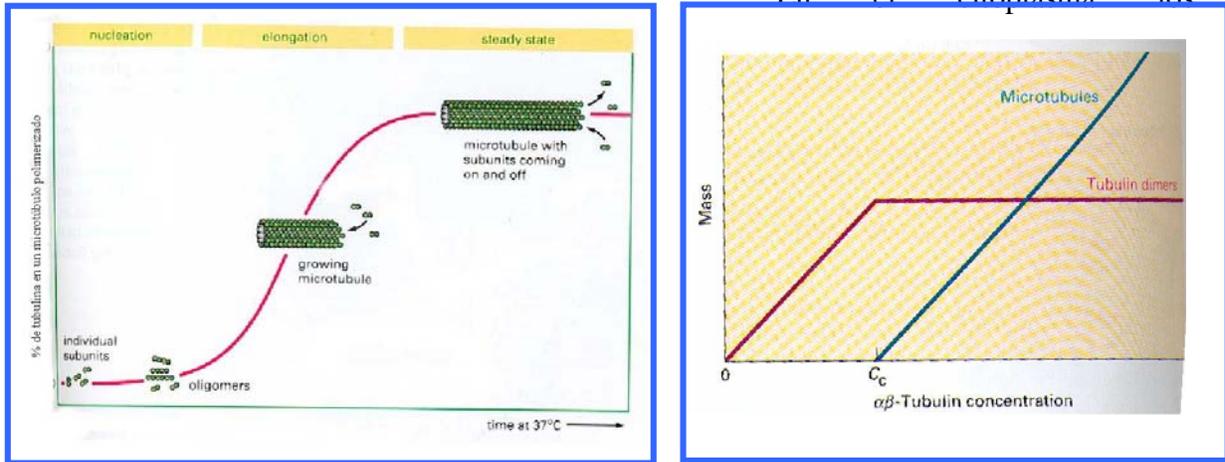
a) **Microtúbulos** : son cilindros huecos, largos y rectos, constituídos generalmente por la asociación de trece filamentos (protofilamentos) de dímeros de alfa y beta tubulina, (proteínas globulares de un peso aproximado de 55.000 dalton cada una).

La polimerización de los microtúbulos presenta tres fases : de nucleación, de elongación o alargamiento y de estabilización (estado estacionario) y depende de la “concentración crítica” ( $C_c$ ) de dímeros de alfa y beta tubulina presentes en el citoplasma y de la presencia de GTP y  $Mg^{+2}$  (sobre la  $C_c$  los microtúbulos polimerizarán, bajo la  $C_c$  los microtúbulos se despolimerizarán).

La fase de nucleación corresponde a una fase lenta de formación “de novo” de un microtúbulo, donde heterodímeros de tubulina se asocian para formar polímeros cortos e inestables, algunos de los cuales sirven como centros de nucleación. Se ha observado que cuando estos se organizan la velocidad de polimerización de los microtúbulos (elongación) aumenta en forma exponencial. En la fase de estado estacionario, donde los procesos de polimerización y despolimerización están balanceados, la concentración de tubulina libre se conoce como “concentración crítica”. Además, la polimerización de los microtúbulos es favorecida por la temperatura ( $37^{\circ}C$ ) y por la fosforilación de proteínas MAPs asociadas a tubulina. La fosforilación es realizada por una proteína quinasa dependiente de AMPc (Figs. 1 A, B, C y D).



**Figuras 1 A y B .** Polimerización de heterodímeros de tubulina, sitio de unión a GTP



microtúbulos constituyen estructuras individuales de longitud variable, más rígidas que los filamentos de actina, altamente dinámicas que alternativamente pueden polimerizar y despolimerizar por adición y pérdida de subunidades de tubulina. Por el extremo denominado negativo, los microtúbulos presentan una mayor tendencia a la despolimerización de alfa y beta tubulina. Por este extremo los microtúbulos interfásicos y los que conforman el huso mitótico se asocian a una estructura cercana al núcleo llamada centrosoma que actúa como centro organizador de microtúbulos (COMT), el cual en las células animales, está constituido por dos centriólos rodeados por una sustancia proteica pericentriolar. En las células vegetales los centrosomas carecen de centriólos. El otro extremo de los microtúbulos, denominado positivo, está

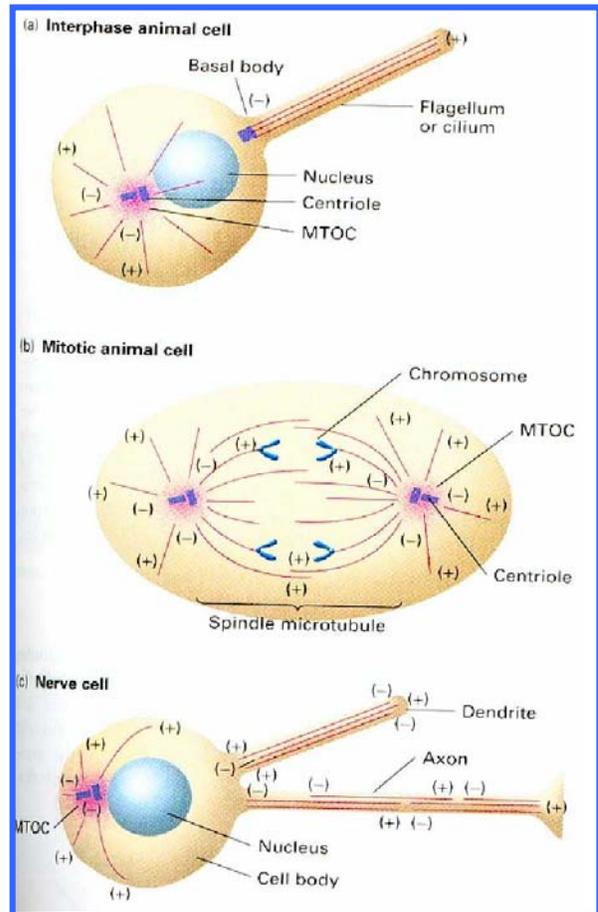
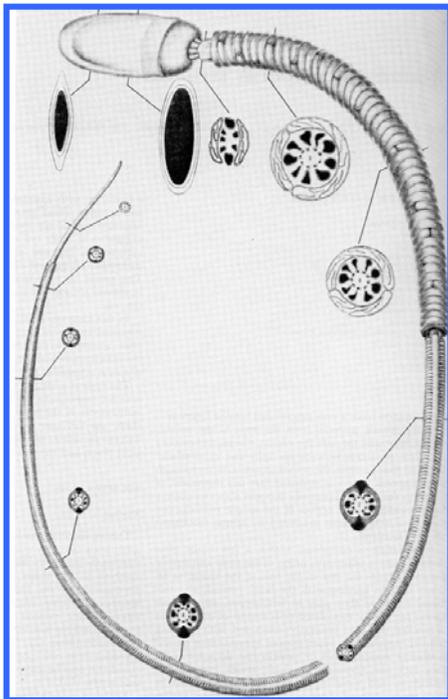


Figura 3. Polaridad de microtúbulos citoplasmáticos, ciliares y flagelares.

libre en el citoplasma y corresponde al extremo por donde con mayor eficiencia se agregan dímeros de alfa y beta tubulina durante el proceso de polimerización de microtúbulos (Fig. 3).

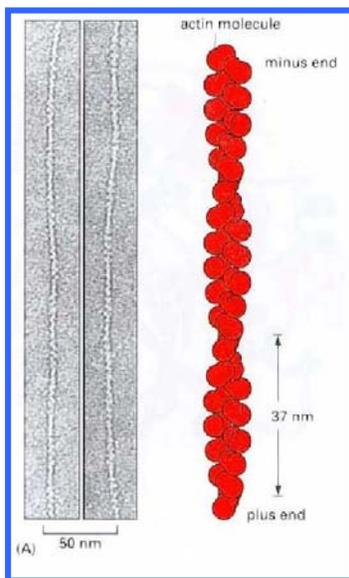
Los microtúbulos en conjunto con otras moléculas del citoesqueleto participan en la determinación de la forma celular. Asociados a proteínas motoras (quinesinas y dineinas dependientes de ATP) participan en diversos tipos de movimientos celulares e intracelulares : batido ciliar y flagelar, migración de los cromosomas durante la etapa de anafase de la mitosis, transporte de vesículas y gránulos en el citoplasma, flujo axonal, mantención de la distribución, localización y organización de organelos en el citoplasma como por ejemplo el retículo endoplásmico y complejo de Golgi, etc. (Figs. 3 y 4).

Para que los microtúbulos participen efectivamente en el desplazamiento celular (por ej.: en el movimiento flagelar y ciliar) deben estar anclados por el extremo citoplasmático a una estructura microtubular, semejante a los centríolos, llamada cuerpo basal.

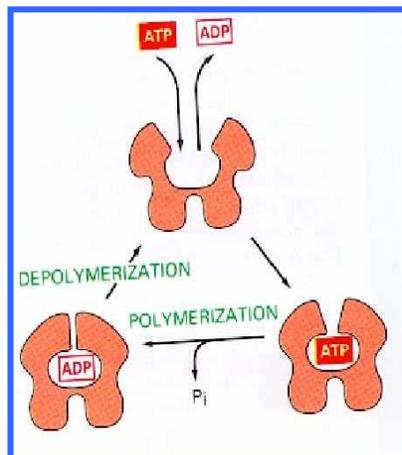


**Figura 4.** Esquema de espermatozoide de mamífero

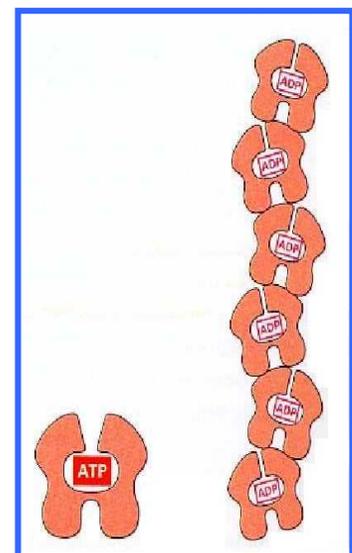
**b) Microfilamentos de actina :** están constituídos por dos polímeros helicoidales, enrollados, formados por la adición (polimerización) de subunidades idénticas de la proteína actina. La subunidad monomérica corresponde a una proteína globular con un PM de 42.000 (actina G). La polimerización de filamentos de actina depende de la presencia de  $\text{Ca}^{+2}$  o  $\text{Mg}^{+2}$  y  $\text{K}^{+}$  o  $\text{Na}^{+}$ , de la concentración crítica de monómeros de actina y de la presencia de ATP. La polimerización de estos filamentos muestra una clara homología con la polimerización de los heterodímeros de tubulina que estructuran los microtúbulos (etapas de nucleación, de elongación y de estabilización). Los monómeros de actina se agregan con mayor velocidad al extremo positivo del microfilamento en polimerización. (Fig. 5, A, B, C, D y E).



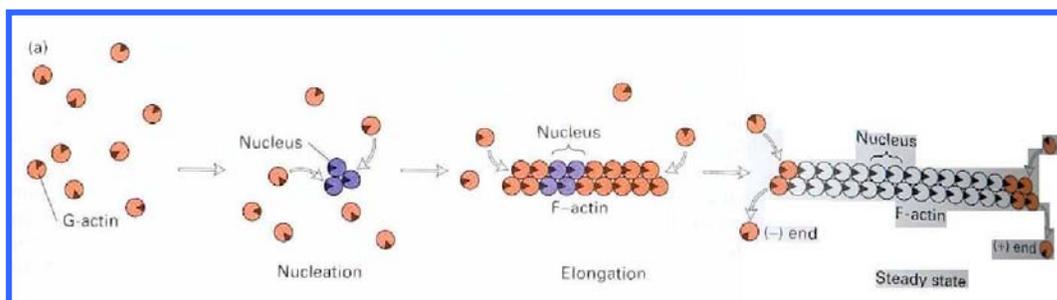
**Figura 5A.** Microfilamento de actina



**Figura 5 B.** Actina G, dominio de unión a ATP-ADP



**Figura 5 C.** Polimerización de actina G *in vitro*



**Figura 5 D.** Polimerización de actina G *in vitro*

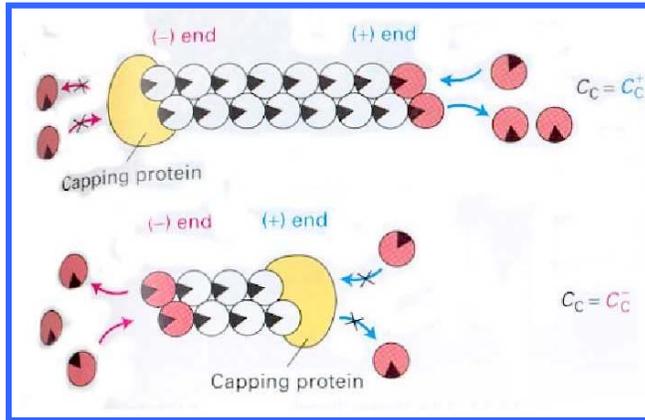


Figura 5 E. Polimerización de actina G in vitro

Los microfilamentos de actina son estructuras flexibles que pueden adoptar diferentes organizaciones que se relacionan con las proteínas a las que se asocien (redes bidimensionales, disposición en haces paralelos laxos o densos, asociados a miosina II pueden

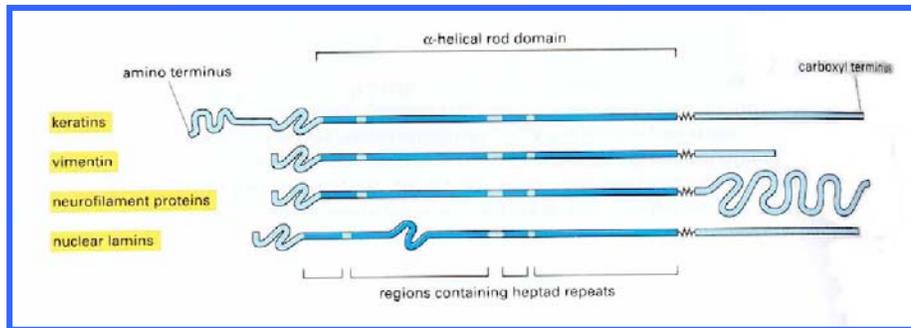
contraerse, etc.). Aunque los filamentos de actina están dispersos en el citoplasma

la mayoría se concentra en la corteza, debajo de la membrana plasmática, asociados a una gran variedad de proteínas, como por ejemplo miosina I. En esta ubicación controlan los movimientos de la superficie celular (invaginaciones, evaginaciones, formación de lamelipodios y filopodios, etc.)

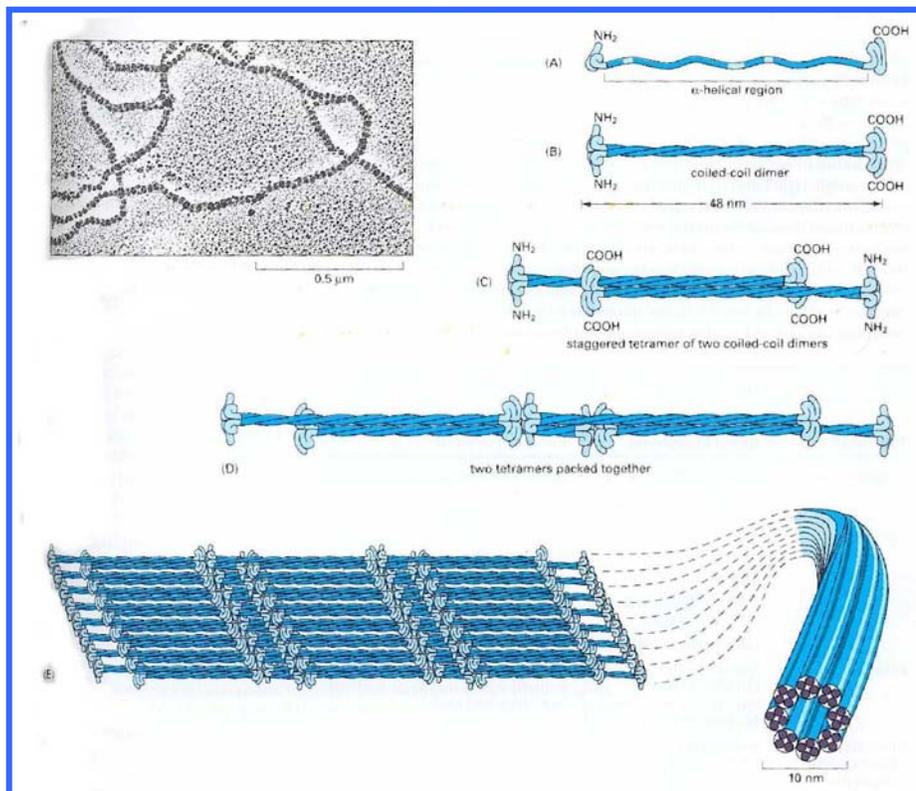
Los microfilamentos de actina fueron descritos originalmente en células musculares, pero se ha demostrado que ellos están ampliamente distribuidos en cantidades variables en células no musculares. Es así como junto a miosina II constituyen el anillo contráctil de los surcos de segmentación durante la división celular (citocinesis) de las células animales. También, asociados a otras proteínas constituyen los pseudópodos responsables del movimiento ameboideo, regulan la estabilidad y deformación de la membrana plasmática, participan en el transporte de vesículas citoplasmáticas, organizan las microvellosidades presentes en las células epiteliales.

c) **Filamentos intermedios** : son fibras que generalmente atraviesan el citoplasma formando haces o manojos que presentan un patrón de distribución celular semejante a los microtúbulos con los cuales se asocian en algunas funciones, otros se asocian a la hoja interna de la membrana interna de la envoltura nuclear y organizan la lámina nuclear. Están constituidos por polímeros de proteínas fibrosas elongadas que presentan una estructura similar altamente conservada y forman parte de una familia grande y heterogénea. La mayoría de las células eucariontes presenta un tipo o más de filamentos intermedios, cada uno constituido por proteínas específicas, cuya estructura monomérica se

organiza en tres dominios : una región central de aproximadamente 310 aminoácidos, muy conservada en la mayoría de estas proteínas fibrosas y que forma una larga  $\alpha$  hélice, que contiene secuencias repetidas de aminoácidos distintos denominadas “secuencias en heptada”, que permite la formación de dímeros enrollados entre dos helices  $\alpha$  paralelas. Los dominios amino terminal y carboxilo terminal no presentan esta estructura en  $\alpha$  hélice y son variables en tamaño y secuencia aminoacídica. (Figs. 6 y 7).



**Figura 6.** Organización de los dominios de los monómeros proteicos de los filamentos intermedios.



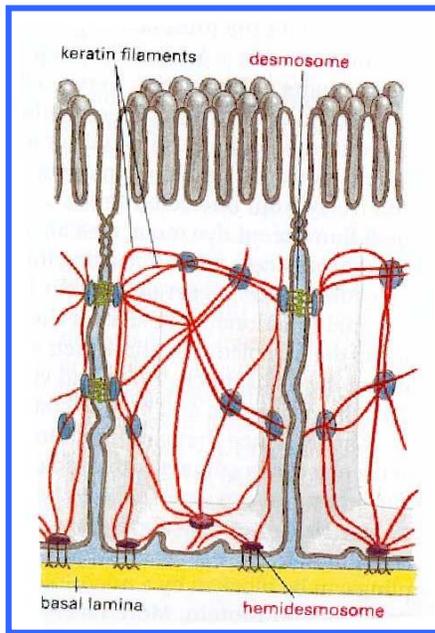
**Figura 7.** Modelo de organización de un filamento intermedio.

Empleando técnicas bioquímicas y de inmunofluorescencia se han establecido que existen varios grupos relacionados de proteínas fibrosas diferentes, de apariencia morfológica similar y con especificidad tisular de grado variable :

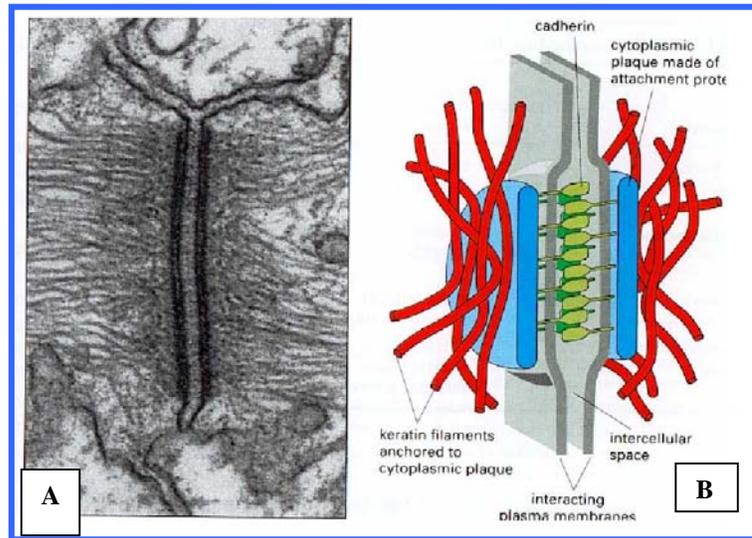
- 1.- Filamentos de queratina en células epiteliales.
- 2.- Filamentos de desmina en las fibras musculares (distribuidos por todo el citoplasma de las fibras musculares lisas y asociados a las miofibrillas del músculo esquelético y cardíaco).
- 3.- Filamentos de vimentina en células mesenquimáticas o de origen mesenquimático o mesodérmico (fibroblastos, células endoteliales y células sanguíneas de la línea blanca).
- 4.- Neurofilamentos en neuronas
- 5.- Filamentos gliales en células de la glia (astrocitos del sistema nervioso central, neuroglia, oligodendroglia y en algunas células de Schwann de los nervios periféricos).
- 6.- Proteínas lámina (A, B y C) que forman una red o malla, lámina nuclear, junto a la membrana interna de la envoltura nuclear.

Existen diferencias entre los filamentos intermedios presentes en diversos tipos celulares, así como también en los filamentos intermedios de un mismo tipo celular en diferentes estados del desarrollo. La red de filamentos intermedios es más estable o permanente (menor tendencia a que una vez polimerizados se despolimerizen) que los microtúbulos o los microfilamentos citoplasmáticos.

Los filamentos intermedios están involucrados en la integración mecánica de los diferentes componentes citoplasmáticos, por lo que tienen un rol crucial en la regulación de la forma celular. Además otorgan a las células resistencia al estiramiento o tracción y aumentan la rigidez de tejidos como los epitelios, dando un refuerzo o anclaje que asegura la mantención de las células una al lado de las otras (Ej.: participación de filamentos de queratina en la constitución de los desmosomas en botón entre células epiteliales vecinas, o de los hemidesmosomas en las regiones donde las células epiteliales contactan con la lámina basal) (Figs. 8 y 9).



**Figura 8.** Distribución de desmosomas y hemidesmosomas en células epiteliales de intestino delgado.



**Figura 9.** Microfotografía electrónica de un desmosoma en botón (A); esquema de un desmosoma en botón (B).

---

**Facilitado por la Universidad de Chile**

Súmese como **voluntario** o **donante** , para promover el crecimiento y la difusión de la **Biblioteca Virtual Universal**.

Si se advierte algún tipo de error, o desea realizar alguna sugerencia le solicitamos visite el siguiente **enlace**.



**editorial del cardo**