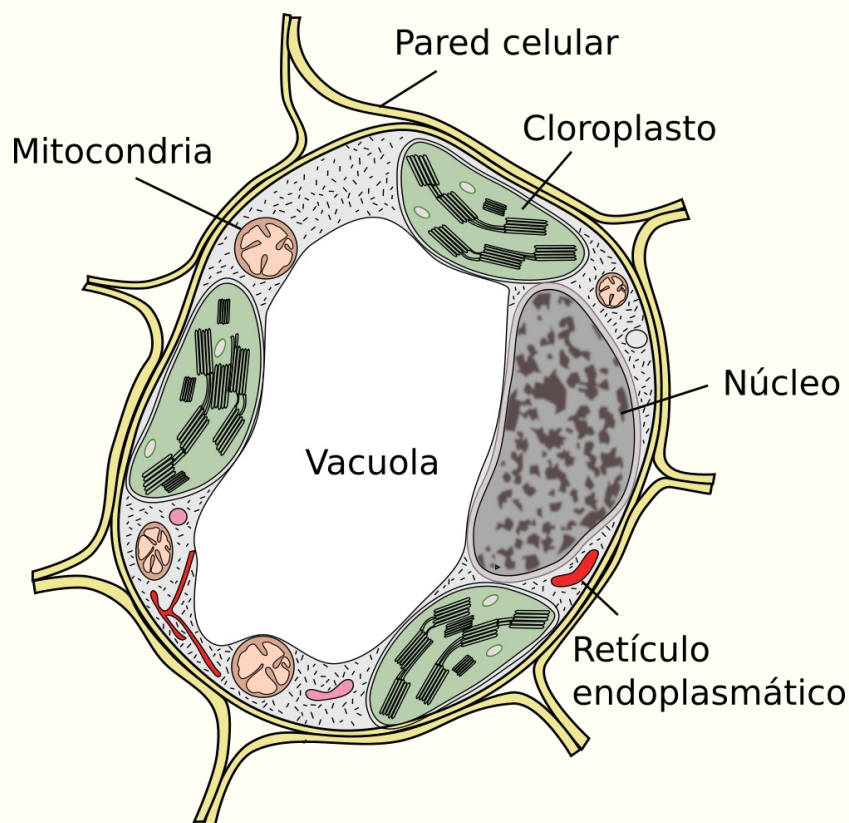


Atlas de Histología Animal y Vegetal

LA CÉLULA

CITOSOL CITOESQUELETO



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL Y CIENCIAS DE LA SALUD.
FACULTAD DE BIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE VIGO.
(VERSIÓN: OCTUBRE 2017)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>

y

ha sido creado con el programa Scribus

(<http://www.scribus.net/>)

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA (Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar sin restricción siempre que no se use para fines comerciales, que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre a los autores).

LA CÉLULA

CITOSOL, CITOESQUELETO

ÍNDICE

Introducción	4
Citoesqueleto	5
Filamentos de actina	7
Microtúbulos	11
Filamentos intermedios	16
Bibliografía	18

INTRODUCCIÓN

El citosol es la parte del citoplasma sin los orgánulos y sin el núcleo, mientras que el citoplasma es todo el contenido celular, excepto el núcleo. El citosol es una sustancia acuosa semifluida que rodea a los orgánulos y núcleo, pudiendo representar más de la mitad del volumen celular en las células animales, mientras que en las células vegetales maduras la mayor parte del volumen celular está ocupado por las vacuolas.

El citosol está formado en su mayor parte por agua en la que se encuentran disueltas una gran cantidad de moléculas e iones. Tan grande puede llegar a ser la concentración de moléculas e iones que en muchas ocasiones se llega a densidades relativamente viscosas. En comparación con el medio extracelular, el citosol tiene una alta concentración de potasio y una baja concentración de sodio y calcio. Es un medio

tamponado con pHs que van normalmente entre 7 y 7.4.

Es el medio en el que desarrolla una enorme actividad molecular: muchas reacciones metabólicas como la glicolisis, la traducción de las proteínas en los ribosomas libres, cascadas de señalización resultado de la comunicación celular y de la comunicación entre orgánulos, etcétera. Por el citosol difunden los iones y segundos mensajeros, y por él se mueven las moléculas y las vesículas que comunican las diferentes partes de la célula.

También en el citosol se encuentra el citoesqueleto, el cual es el esqueleto y los músculos de la células, formado por filamentos proteicos altamente versátiles y plásticos. En el citosol también se acumulan moléculas de reserva en forma de gotas de grasa y de glucógeno.

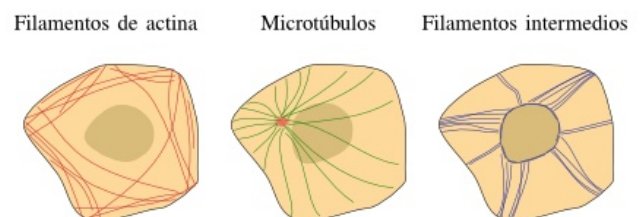
CITOESQUELETO

El interior de la célula eucariota no es una masa amorfa y gelatinosa donde están diseminados al azar el núcleo y el resto de los orgánulos. Por el contrario, posee una organización interna establecida por una serie de filamentos proteicos que forman un entramado dinámico y se extienden a través del citoplasma, sobre todo entre el núcleo y la cara interna de la membrana celular, aunque también los hay intranucleares. A este conjunto de filamentos se le denomina citoesqueleto.

La palabra citoesqueleto es un término morfológico y estructural que deriva de las primeras observaciones realizadas con el microscopio electrónico. Puede llevar a engaño puesto que no es una estructura inerte que funciona únicamente como andamiaje para dar soporte a la células y a sus diferentes estructuras. El citoesqueleto es una estructura muy cambiante, es decir, a pesar de su nombre, el citoesqueleto no es sólo los huesos de las células sino también sus músculos. Así, entre sus funciones están que las células se puedan mover, establecer la forma celular y poder cambiarla, establecer la polaridad de algunas células, la disposición adecuada de los orgánulos, la comunicación entre ellos, los procesos de endocitosis y exocitosis, la división celular (tanto meiosis como mitosis), lugar de anclaje de moléculas y orgánulos, resistir presiones mecánicas y reaccionar frente a deformaciones, entre otras muchas más. El citoesqueleto parece ser un invento de las células eucariotas, aunque se han encontrado proteínas homólogas en las células procariotas. Su función mecánica es particularmente importante en las células animales, donde no existe una pared celular que de consistencia a las células. Sin el citoesqueleto la célula se rompería puesto que la membrana es básicamente una lámina de grasa.

Hay tres tipos de filamentos que forman el citoesqueleto: los filamentos de actina o microfilamentos, los microtúbulos y los filamentos intermedios. Los filamentos de actina, polímeros cuya unidad repetida es la proteína actina, son los principales responsables de los movimientos celulares, de los procesos de endocitosis y fagocitosis, y de la citocinesis (última etapa de la división celular). Son los que producen la contracción de las células musculares, también ayudan a la cohesión celular puesto que

contactan con estructuras como las uniones adherentes y con las uniones estrechas, ambas complejos de unión que unen a las células entre sí. Se denominan microfilamentos porque su diámetro es menor que el de los otros componentes del citoesqueleto. Los microtúbulos, como su nombre indica, son tubos cuyas paredes están formadas por repeticiones de dímeros de dos proteínas: α - y β -tubulina. Estos filamentos son indispensables para el desplazamiento intracelular de orgánulos y vesículas, forman el esqueleto de cilios y flagelos, permiten la segregación de cromosomas durante la división celular, etcétera. Tanto los filamentos de actina como los microtúbulos necesitan la ayuda de una proteínas denominas motoras para llevar a cabo sus funciones, las cuales se comportan como auténticos motores capaces de crear movimiento, cualquiera que éste sea. Estas proteínas arrastran cargas siguiendo la senda de los filamentos de actina o de los microtúbulos. Los filamentos intermedios son los responsables de mantener la integridad celular de las células animales puesto que funcionan a modo de cables intracelulares que se enganchan a complejos de unión como los desmosomas y los hemidesmosas, lo que permite la cohesión entre células contiguas y por tanto la cohesión de los tejidos. Son especialistas en resistir tensiones mecánicas y deformaciones celulares. Al contrario que los otros componentes del



Esquema de la distribución celular de los tres principales componentes del citoesqueleto de una célula animal. Los filamentos de actina se disponen sobre todo en las proximidades de la membrana, los microtúbulos adoptan una disposición radial partiendo desde el centrosoma, mientras que los filamentos intermedios se anclan a complejos de unión de la membrana plasmática y también aparecen en el interior del núcleo. Hay que tener en cuenta que estas distribuciones pueden variar según el tipo celular, y es muy diferente en las células vegetales.

citoesqueleto, los filamentos intermedios son polímeros formados por unidades pertenecientes a varias familias de proteínas entre las que se encuentran

las queratinas, las vimentinas, las láminas de la envuelta nuclear, etcétera.

FILAMENTOS DE ACTINA

Los filamentos de actina constituyen uno de los componentes del citoesqueleto. En las células animales se encuentran normalmente localizados cerca de la membrana plasmática formando un entramado cortical que sirve de soporte a la membrana plasmática. En las células de las plantas y en los hongos su distribución es distinta, puesto que la función de soporte la realiza la pared celular.

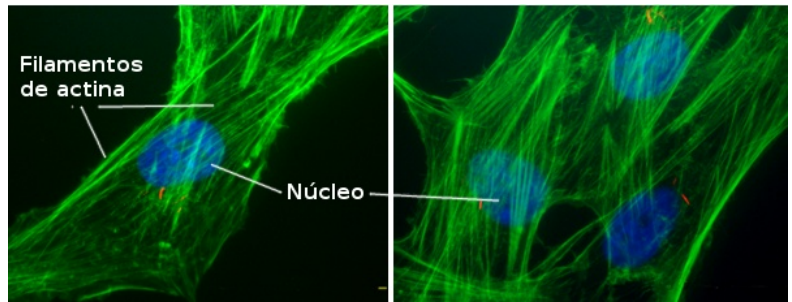
Los filamentos de actina se forman por la polimerización de una proteína denominada actina, que puede aparecer en dos variantes: alfa y beta actina. La beta actina es la más frecuente y aparece en la mayoría de las



Esquema de la disposición de los filamentos de actina en una célula animal en cultivo.

células animales. Su secuencia de aminoácidos difiere ligeramente de la alfa actina, la cual abunda en el músculo. La actina es una proteína citosólica muy abundante, aproximadamente el 10 % del total de las proteínas citosólicas. Una parte de las moléculas de actina se encuentra formando parte de los filamentos (F-actina) y el resto son proteínas no polimerizadas (G-actina), disueltas en el citosol. Estas proporciones varían según las necesidades celulares, es decir, el número y la longitud de los filamentos de actina cambia por polimerización y despolimerización. Sin la actina una célula no podría dividirse, moverse, realizar endocitosis, ni fagocitosis.

Grandes avances en el conocimiento de la funcionalidad de la actina se han basado en la utilización que hacen de ella ciertos patógenos para llevar a cabo las infecciones celulares. La

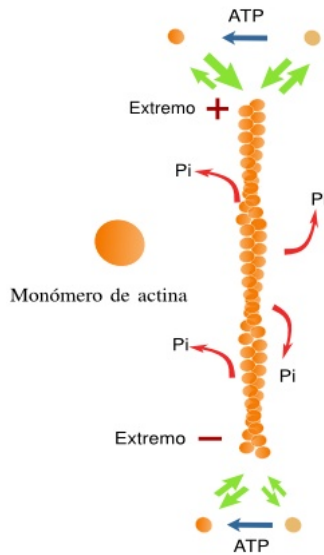


Imágenes de células en cultivo donde los filamentos de actina, detectados mediante anticuerpos, aparecen de verde fluorescente. Nótese su concentración en la zona periférica de la célula. (Imágenes cedidas por Sheila Castro Sánchez. Depto. Bioquímica, Genética e Inmunología. Universidad de Vigo).

manipulación de estos patógenos y la obtención de mutantes ha ayudado a comprender muchos de los aspectos funcionales de los filamentos de actina.

Estructura

Los filamentos de actina poseen unos 7 nm de diámetro. Es el valor más pequeño dentro de los filamentos que componen el citoesqueleto, por ello también se denominan microfilamentos. Poseen un extremo más y otro menos, es decir, son filamentos polarizados. Ello es consecuencia de la disposición ordenada de las moléculas de actina en el filamento, siempre se ensamblan con la misma orientación. El extremo más se denomina así porque en él predomina la polimerización, adición de nuevas moléculas de actina, respecto a la despolimerización, mientras que en el extremo menos predomina la despolimerización. El mecanismo de crecimiento y acortamiento de la longitud de los filamentos de actina es por polimerización y despolimerización, respectivamente, de monómeros de actina. En la célula se crean y se destruyen filamentos de actina continuamente. Es el componente del citoesqueleto más dinámico. Sin embargo, las condiciones y la concentración de actina en el citosol impiden que los monómeros se asocien espontáneamente para formar filamentos. Por ello, la formación de nuevos filamentos es posible gracias a la presencia de complejos proteicos, como los Arp2/3 o las forminas. Los primeros actúan como moldes para la formación de un nuevo filamento, mientras que las segundas estabilizan uniones espontáneas de proteínas



Esquema de un filamento de actina donde se muestra como las moléculas de actina se disponen de forma helicoidal. Es una estructura polarizada donde las constantes de asociación y disociación de la actina son diferentes en los dos extremos (flechas verdes), aunque en ambos siempre es mayor la constante de asociación para la molécula de actina unida al ATP. Una vez polimerizada, se hidroliza el ATP de la molécula de actina liberando Pi y quedando por tanto el ADP unido a la molécula de actina (modificado de Pollard y Earnshaw, 2007).

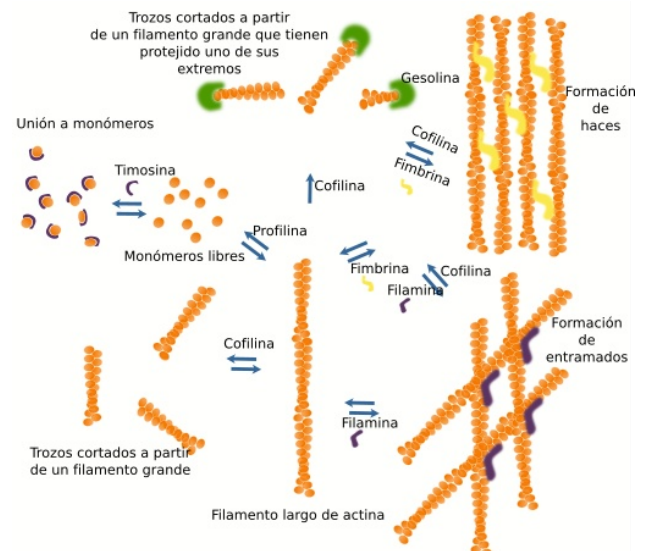
de actina, favoreciendo la formación y elongación del microfilamento. Esto es tremendamente útil para la célula puesto que permite crear nuevos filamentos sólo allí donde se necesitan.

Los filamentos de actina son más abundantes, más cortos y más flexibles que los microtúbulos, a los que veremos en el siguiente apartado. Una de sus grandes ventajas es la versatilidad con que se crean y se destruyen, así como por su capacidad de asociarse y formar estructuras tridimensionales muy diferentes. Esto es gracias a las denominadas proteínas moduladoras de la actina, de las cuales existen más de 100 diferentes. Afectan a la velocidad de creación y destrucción de filamentos, a la velocidad de polimerización, así como a la disposición tridimensional de los propios filamentos. De hecho, prácticamente no existen ni microfilamentos, ni proteínas de actina, "desnudos" en el citosol, sino siempre unidos a alguna proteína moduladora.

Las proteínas moduladoras se pueden clasificar en diferentes tipos : a) Afectan a la polimerización. Algunas proteínas, como la profilina, se unen a las proteínas de actina libres y favorecen su unión a

filamentos preexistentes, mientras otras, como la timosina, inhiben su unión, evitando la polimerización espontánea. b) Hay proteínas moduladoras, como las fimbrina y la α -actinina, que permiten la formación de haces de filamentos de actina mediante el establecimiento de puentes cruzados entre filamentos, mientras otras, como la filamina, permiten la formación de estructuras reticulares. c) Ciertas proteínas moduladoras, como la cofilina, la katanina o la gesolina, provocan la rotura y remodelación de los filamentos de actina; d) También hay proteínas que median en la interacción de los filamentos de actina con otras proteínas relacionadas, como es el caso de la tropomiosina, que media la interacción entre actina y miosina. e) Las proteínas de anclaje permiten la unión de los filamentos de actina a estructuras celulares como las membranas o a otros componentes del citoesqueleto.

Existen factores adicionales que condicionan la acción de estas proteínas moduladoras, como la variación en la concentración de calcio, proteínas como las Rho-GTPasas, la presencia de lípidos o la mayor o menor expresión génica de sus ARN mensajeros. También hay drogas que afectan a la polimerización de los filamentos de actina. Por ejemplo, las citocalasinas



La polimerización y despolimerización de los filamentos de actina se ven afectadas por numerosas proteínas denominadas moduladoras. En este esquema se muestran algunas de las disposiciones de los filamentos de actina en la célula, así como ejemplos de las moléculas moduladoras que los provocan (modificado de Pollard y Earnshaw, 2007).

impiden la polimerización y las faloidinas impiden la despolimerización.

Funciones

Movimiento celular. Las células no nadan sino que se desplazan arrastrándose por el medio que las rodea, y ello se hace por un mecanismo de reptación, como ocurre en las células embrionarias durante el desarrollo, en el desplazamiento de las amebas, en la invasión de los linfocitos de los tejidos infectados o en los conos de crecimiento de los axones cuando buscan sus dianas. Se sabe que para el desplazamiento celular se necesitan una serie de pasos: extensión de protrusiones citoplasmáticas hacia la dirección del movimiento, adhesión de éstas al sustrato y arrastre del resto de la célula mediante tracción hacia esos puntos de anclaje. A estas protrusiones se les denomina lamelipodios cuando son de forma aplanada, filopodios cuando son finas y delgadas o lobopodios cuando son gruesas y cilíndricas. Cuando a las células en movimiento se las trata con citocalasinas, inhibidor de la polimerización de los filamentos de actina, las protrusiones desaparecen y el desplazamiento se detiene, luego indica que la actina tiene un papel importante en su formación. De hecho es la polimerización de los filamentos de actina lo que empuja y forma estas protrusiones. En la formación de los lamelipodios participa sobre todo los complejos Arp 2/3 como centros nucleadores de filamentos de actina. Cuando estas expansiones contactan con algún lugar del medio extracelular donde se pueden unir, matriz extracelular o la superficie de otras células, lo hacen gracias a proteínas de adhesión como las integrinas. Una vez anclada, la célula arrastra sus componentes intracelulares hacia el lugar de adhesión gracias a la actina y a proteínas motoras como la miosina.

Movimiento intracelular. Los orgánulos se mueven por el interior de la célula y ciertos cambios de la forma celular requieren reorganizar su contenido interno. Los filamentos de actina participan en estos movimientos con ayuda de las proteínas motoras. El movimiento organular intracelular es relevante en las células de las plantas, donde los filamentos de actina se encargan de la mayor parte del movimiento intracelular, mientras que en las células animales es llevado a cabo sobre todo por los microtúbulos,

ayudados por los filamentos de actina. Las proteínas motoras que se asocian con al actina para producir movimiento son de la familia de las miosinas. La energía es aportada por el ATP. En las células se encuentran básicamente dos familias de miosinas: tipos I y II. Las moléculas de miosina I tienen una cabeza con la que se unen a los filamentos de actina y una cola para unir otros elementos, los cuales son arrastrados a lo largo del filamento de actina. Aparecen en la mayoría de las células y sirven para el desplazamiento de ciertos orgánulos o para deformar la propia superficie celular.

La familia de la miosina II se encuentra fundamentalmente en el músculo, aunque también aparece en otras células. Se suelen asociar en parejas, unidas a través de sus colas. Así, tiene dos cabezas con actividad motora y capacidad de hidrólisis de ATP. Sin embargo, muchas moléculas de miosina se asocian para formar los filamentos gruesos de miosina II del músculo, los cuales tienen una polaridad como una flecha de doble cabeza. En el músculo estriado cada una de estas cabezas arrastra a filamentos de actina hacia el punto intermedio entre ellas, que se traduce en una contracción celular. En el músculo liso actúa otro mecanismo mediante el cual el calcio produce una fosforilación de la miosina II permitiéndole la interacción con la actina. Este último proceso es mucho más lento porque se necesita que las proteínas quinasas lleguen a sus lugares de acción.

La actina tiene otra forma de mover orgánulos un tanto extraña: un filamento de actina corto se une a un orgánulo por uno de sus extremos y es la polimerización del filamento de actina, su alargamiento, lo que impulsa al orgánulo a través del citoplasma.

Endocitosis, fagocitosis. Los filamentos de actina se encuentran normalmente en los alrededores de la membrana plasmática, en la denominada corteza celular, aunque en menor proporción también aparecen en zonas más internas de la célula. Ésta es una disposición ideal para participar en procesos de endocitosis y fagocitosis. La formación y escisión de vesículas en la membrana plasmática no se realiza si se impide la polimerización de los filamentos de actina. La emisión de las expansiones celulares que engloban a las moléculas que van a ser fagocitadas dependen de la

polimerización de de filamentos de actina.

Citocinesis. El estrangulamiento final del citoplasma durante el proceso de división celular se produce gracias a un anillo de actina, que, ayudado por la miosinas, va estrechando su diámetro progresivamente hasta la separación completa de los dos citoplasmas de las células hijas. En este estrangulamiento participa sobre todo la miosina II.

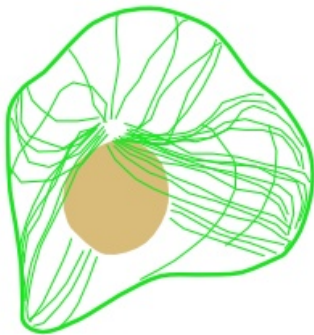
Establecen dominios de membrana. Los filamentos de actina también afectan a la movilidad lateral de las proteínas de membrana creando barreras a modo de cercas en la cara citosólica de la membrana plasmática que delimitan áreas. Esto impide largos desplazamientos laterales por difusión de las proteínas de la membrana.

Formación de microvellosidades. Las microvellosidades son expansiones filiformes estables

que permiten a la célula aumentar enormemente la superficie de su membrana plasmática (en torno a un 30 %). Aparecen en muchos tipos celulares como las células epiteliales del tubo digestivo, las del tubo contorneado proximal del riñón, y otras muchas. Cada microvellosidad tiene de 1 a 2 μm de longitud y 0.1 μm de diámetro, y contiene en su interior varias docenas de filamentos de actina orientados paralelos al eje longitudinal. Estos filamentos están interconectados por proteínas como la miosina, fimbrina y vilina, por lo que se cree que tienen cierta capacidad de movimiento. Además, se encuentran unidos a la membrana celular por otras proteínas de enlace. En la base de las microvellosidades aparece un entramado llamado red terminal, formado fundamentalmente por actina, espectrina, miosina II y tropomiosina, el cual está conectado a la base de los haces de actina que forman las microvellosidades.

MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son un componente del citoesqueleto que tiene un papel organizador interno crucial en todas las células eucariotas. Llevan a cabo numerosas funciones tales como establecer la disposición espacial de determinados orgánulos, formar un sistema de raíles para la comunicación mediante vesículas o macromoléculas entre compartimentos celulares, son imprescindibles para la división celular puesto que forman el huso mitótico, ayudan en el desplazamiento celular, permiten la polarización de ciertos tipos celulares y son esenciales para la estructura y función de los cilios y de los flagelos.



Esquema de la disposición de los microtúbulos en una célula animal en cultivo.

Estructura

Son tubos largos y relativamente rígidos. Sus paredes están formadas por dímeros de proteínas globulares denominadas α y β . Estas parejas se alinean ordenadamente, mediante enlaces no covalentes, en filas longitudinales que se denominan protofilamentos. Un microtúbulo tipo contiene normalmente trece protofilamentos. Los protofilamentos tienen una polaridad estructural: la α -tubulina siempre formará un extremo del protofilamento y la β el otro. Todos los protofilamentos de un microtúbulo están orientados de la misma manera y por tanto el microtúbulo también es una estructura polarizada. Se denomina extremo menos al formado por las α -tubulinas y más al formado por las β -tubulinas. Los microtúbulos son dinámicos ya que se suceden periodos de adición de nuevos dímeros de tubulina con otros de eliminación, es decir, polimerización y despolimerización, respectivamente. Los nuevos dímeros de tubulina se añaden con una

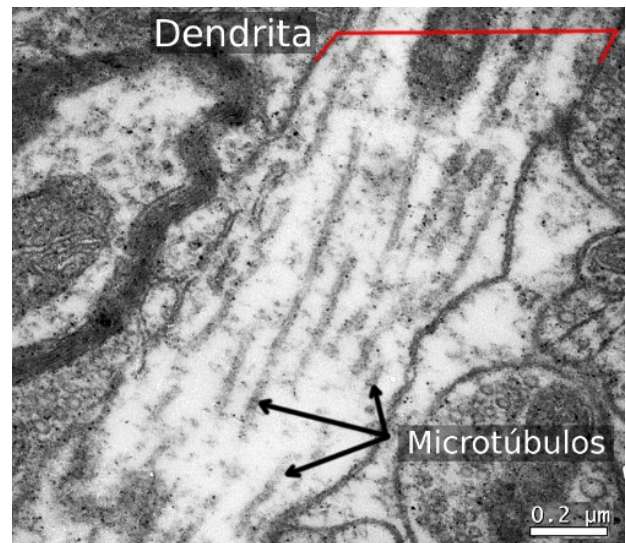
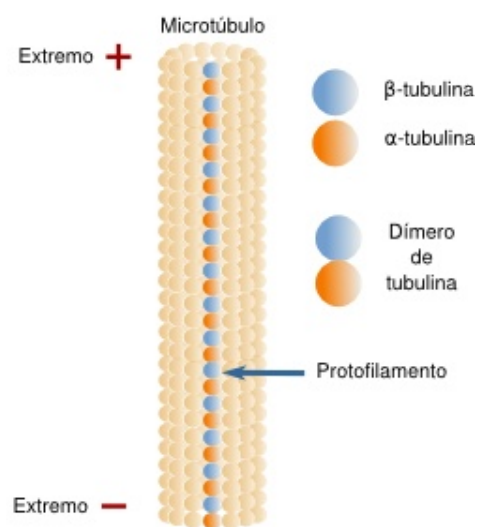


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión donde se muestran microtúbulos situados en el interior de una dendrita (prolongación de una neurona). Los microtúbulos se disponen paralelos al eje mayor de la dendrita.

menor eficacia a la α -tubulina que a la β -tubulina, por lo que el extremo más es el lugar preferente de crecimiento del microtúbulo y predomina la polimerización respecto a las despolimerización. En el extremo menos predomina la despolimerización respecto a la polimerización. Por ello los microtúbulos suelen crecer por el extremo más y, si no está



Esquema de la organización de los dímeros de tubulina en un protofilamento que forma parte de un microtúbulo. Nótese que la α -tubulina está orientada hacia el extremo menos y la β -tubulina hacia el extremo más.

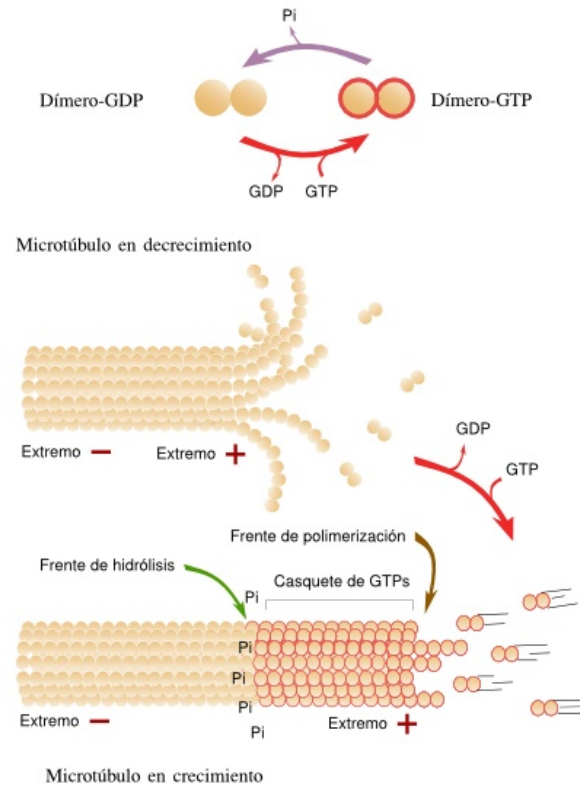
protegido, decrecer por el extremo menos. Sin embargo, el extremo más es muy dinámico y en él se suceden procesos de polimerización y despolimerización, algunos tan drásticos que pueden hacer desaparecer por completo al microtúbulo.

Los microtúbulos están continuamente polimerizando y despolimerizando, fundamentalmente en su extremo más. En un fibroblasto típico la mitad de la tubulina disponible está libre en el citosol y la otra mitad formando parte de los microtúbulos. Esta situación es bastante diferente a la de los filamentos intermedios en los que la mayoría de las subunidades están formando parte de dichos filamentos. Hay un ir y venir de dímeros de tubulina entre el citosol y los microtúbulos. Esto es importante para la reordenación del sistema celular de microtúbulos cuando es necesario.

Inestabilidad dinámica

Una vez se ha producido el comienzo de la formación de un microtúbulo la incorporación de nuevos dímeros de tubulina al extremo más hace que el microtúbulo crezca en longitud. Este crecimiento a veces se detiene repentinamente y el microtúbulo comienza a despolimerizarse, llegando a veces incluso a desaparecer, o más frecuentemente reinicia el proceso de polimerización. A estas alternancias entre polimerización y despolimerización es a lo que se llama inestabilidad dinámica. ¿Cómo se produce este fenómeno?

Los dímeros de tubulina libres en el citosol se encuentran unidos a una molécula de GTP, que se une a la subunidad β -tubulina. Cuando un dímero se une a un microtúbulo en crecimiento se produce una hidrólisis de GTP a GDP. Si la velocidad con la que se produce la unión de nuevos dímeros es mayor que la de hidrólisis del GTP siempre habrá un conjunto de dímeros en el extremo más que tendrán GTP unido. A este conjunto de dímeros-GTP polimerizados se le llama casquete de GTPs. Ésta es una estructura que hace más estable el extremo más. Bajo estas condiciones el microtúbulo crecerá en longitud. La velocidad de polimerización, sin embargo, depende de las condiciones del entorno citosólico en las que se encuentre el extremo más del microtúbulo en crecimiento. Si la velocidad de polimerización es ralentizada la velocidad de hidrólisis de GTPs alcanza y supera a la de polimerización. Ello



En este esquema se representan los dos estados en que se encuentran los dímeros de tubulina en sus formas unidas a GTP o unidas a GDP. En el citosol se da la conversión de dímero-GDP en dímero-GTP, mientras que en el microtúbulo ocurre el proceso contrario en el denominado frente de hidrólisis. Un microtúbulo despolimeriza cuando los dímeros-GDP se encuentran ocupando el extremo más, mientras que polimeriza cuando en el extremo más está formado por los dímeros-GTP, formando el denominado casquete de GTPs.

implica que llegará un momento en el que en el extremo más no habrá dímeros de tubulina-GTP, sino dímeros de tubulina-GDP, los cuales tienen una adhesión inestable entre ellos cuando se encuentran formando parte del extremo del microtúbulo. Esto provoca una despolimerización masiva y la liberación de los dímeros de tubulina-GDP. Los dímeros de tubulina-GDP que quedan libres son convertidos rápidamente en dímeros de tubulina-GTP y por tanto pueden volver a unirse al extremo más de otro microtúbulo en crecimiento.

MAPs

Al igual que ocurre con los filamentos de actina, los microtúbulos tienen asociadas otras proteínas que se encargan de controlar la polimerización y despolimerización, así como su organización espacial.

A estas proteínas se les denomina generalmente como proteínas asociadas a los microtúbulos o MAPs (microtubule associated proteins). La mayoría de ellas interactúan con el extremo más donde controlan la inestabilidad dinámica pudiendo favorecer la despolimerización o el crecimiento alterando la estabilidad del extremo más. Por ejemplo, las proteínas XMAP215 y EB promueven el crecimiento del microtúbulo mediante la estabilización de los dímeros de tubulina en el extremo más. Hay otras de acción más drástica como la katanina que rompe los microtúbulos produciendo trozos que despolimerizan rápidamente o sirven de semillas para formar más microtúbulos. Las MAPs también permiten a los microtúbulos interactuar con otros elementos celulares como los orgánulos u otros componentes del citoesqueleto. Existen sustancias externas que se han usado como medicamentos o como toxinas y que ejercen su acción porque afectan a la polimerización o despolimerización de los microtúbulos. Por ejemplo, la colchicina impide la polimerización, mientras que el taxol tiene el efecto contrario, se une fuertemente a los microtúbulos impidiendo su despolimerización.

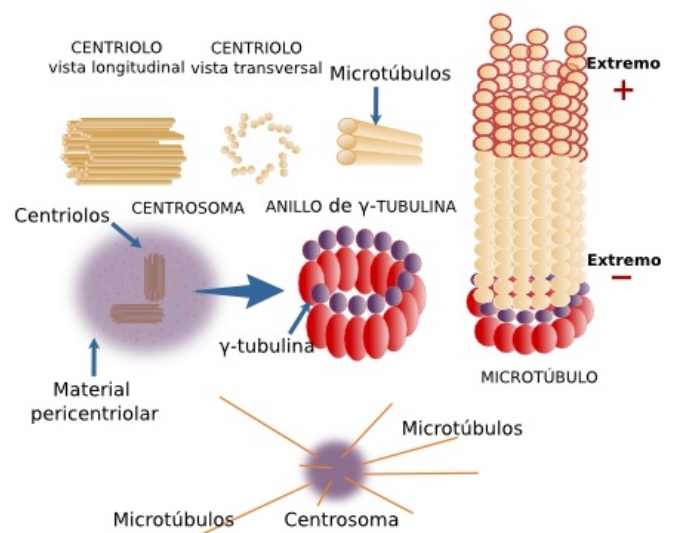
MTOCs

La concentración de dímeros de tubulina que hay normalmente en el citosol no es suficiente para la formación espontánea de microtúbulos. Para que se forme un microtúbulo de nuevo debe ser nucleado o iniciado. Para ello existen los MTOCs (microtubule organizing centers), que son centros organizadores de microtúbulos. Estos son los lugares donde comienza la polimerización de un nuevo microtúbulo y donde suelen estar anclados sus extremos menos. En estos centros existen complejos moleculares especializados en nuclear microtúbulos. El más común de ellos son los anillos de gamma-tubulina, que son estructuras circulares que actúan como moldes sobre los que se inician los nuevos microtúbulos. Pero también pueden existir otras proteínas como las TPX2 y XMAP125 que posibilitan la nucleación de nuevos microtúbulos. TPX2 y XMAP125 colaboran entre sí y con los anillos de gamma-tubulina en el centrosoma para nuclear nuevos microtúbulos.

El principal MTOC en las células animales es el centrosoma, el cual controla el número, localización y orientación de los microtúbulos en el citoplasma. Hay un centrosoma por célula, cuando ésta se encuentra en

la fase G1 o G0 del ciclo celular, y se suele localizar cerca del núcleo. Aunque esta organización no se encuentra en todas las células. Por ejemplo, los megacariocitos tienen múltiples centrosomas, mientras que las células musculares carecen de centrosomas y las neuronas tienen una organización de microtúbulos que no es radial. El centrosoma está formado por dos componentes: uno central formado por un par de centriolos dispuestos de forma ortogonal y otro periférico formado por material proteico denominado material pericentriolar. Los centriolos son estructuras cilíndricas formadas por 9 tripletes de microtúbulos que forman las paredes. Un centriolo típico tiene 0,5 μm de largo y 0,2 μm de diámetro.

En el material pericentriolar hay numerosas moléculas entre las que se encuentra la γ -tubulina, formando los anillos denominados anillos de γ -tubulina. Los centriolos, sin embargo, no desempeñan papel alguno en la polimerización y dirección de los microtúbulos, excepto en sus apéndices, distales y subdistales, que son prolongaciones proteicas ancladas a los centriolos. La misión de los centriolos es todavía un misterio puesto que las células vegetales carecen de ellos y no por eso dejan de dividirse u orientar sus microtúbulos. Los centriolos son similares a los cuerpos basales, estructuras que están en la base de



El sistema de microtúbulos de las células animales se forma principalmente a partir del centrosoma, que contiene un par de centriolos dispuestos perpendicularmente entre sí rodeados por el material pericentriolar. En este material se encuentran los anillos de γ -tubulina a partir de los cuales polimerizan los microtúbulos.

cilios y flagelos desde los cuales polimerizan los microtúbulos que forman el armazón de estas prolongaciones celulares. En condiciones experimentales se pueden polimerizar microtúbulos de forma espontánea sin presencia de anillos γ -tubulina cuando se coloca una gran cantidad de α - y β -tubulina en solución, pero tales concentraciones son difícilmente alcanzables en la célula.

El centrosoma no sólo participa en la polimerización de los microtúbulos sino que también es importante en la regulación del ciclo celular por la presencia en el material pericentriolar de numerosas proteínas que afectan al avance del ciclo celular y por la organización del huso mitótico. La duplicación de los centrosomas antes de llegar a la mitosis es fundamental para producir dos células hijas con "buena salud". Relacionado con esta actividad se ha implicado al centrosoma en el cáncer puesto que la mayoría de las células tumorales tienen centrosomas supernumerarios, lo que implica husos mitóticos multipolares que pueden llevar a aneuploidías.

Existen otros lugares donde se pueden nuclear microtúbulos. Los blefaroplastos son agrupaciones moleculares que aparecen en células vegetales, y ocasionalmente en las animales, y a partir de las cuales se pueden producir microtúbulos, y también centriolos y centrosomas. Las células vegetales, al carecer de centriolos, no forman centrosomas típicos como en las células animales, pero sí tienen anillos de γ -tubulina dispersos por el citoplasma o asociados a la envuelta nuclear. Así, las células de las plantas pueden nuclear los microtúbulos a partir de la envuelta nuclear o partir de blefaroplastos localizados próximos a la superficie celular. En cualquier caso siempre han de existir anillos de γ -tubulina. En las levaduras el principal centro nucleador se denomina cuerpo polar y se localiza en la envuelta nuclear. Existen otros centros nucleadores de microtúbulos como son los propios cromosomas, los cuales son capaces de crear un huso mitótico en ausencia de centrosomas, como ocurre en las células vegetales. Las cisternas del aparato de Golgi pueden nuclear microtúbulos que ayudan a mantener la organización del orgánulo, y también existe la nucleación dependiente de otros microtúbulos.

Función

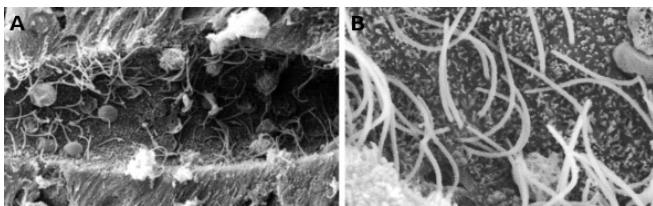
Organización y movimiento de orgánulos. Los

microtúbulos se pueden clasificar en dos grandes grupos: aquellos que son estables, presentes en los cilios y flagelos, y otros más dinámicos y cambiantes que se encuentran en el citosol. Aparte del papel de los microtúbulos citosólicos en el movimiento de los cromosomas, mediante la formación del huso mitótico, que se verá más adelante, participan en el movimiento de orgánulos como las mitocondrias, lisosomas, pigmentos, gotas de lípidos, etcétera. Son también necesarios para dirigir el tráfico vesicular. Cuando se observan células en cultivo con el microscopio, los orgánulos visibles muestran movimientos rápidos en direcciones específicas intercalados con periodos de inactividad. A estos movimientos se les llama saltatorios. En las células de las plantas la mayoría de estos movimientos celulares internos son provocados por los filamentos de actina. Sin embargo, los microtúbulos que se disponen en la zona cortical del citoplasma parecen importantes para determinar la orientación de las fibras de celulosa, lo que determina el crecimiento de la pared celular y por tanto de la propia célula.

Los microtúbulos son relativamente inertes en cuanto que no interactúan directamente con los orgánulos. Los desplazamientos de orgánulos a lo largo de los microtúbulos son producidos por una serie de proteínas especiales llamadas proteínas motoras. Estas proteínas pertenecen a dos familias: quinesinas y dineínas, las cuales se desplazan por el microtúbulo en direcciones opuestas: las quinesinas hacia el extremo más y las dineínas hacia el extremo menos. Tanto unas como otras tienen dos estructuras globulares y una cola. Las zonas globulares unen ATP e interactúan con los microtúbulos con una orientación determinada, mientras que las colas se unen a las cargas que han de transportar. La cola es lo que determina qué elemento es el transportable. La hidrólisis del ATP en las zonas globulares provoca el cambio estructural de la proteína y su desplazamiento a lo largo del microtúbulo. Además del transporte, las proteínas motoras también están implicadas en dar forma y localizar en lugares determinados de la célula a orgánulos grandes como el complejo de Golgi y el retículo endoplasmático. Cuando se añade colchicina, que despolimeriza a los microtúbulos, ambos orgánulos colapsan y se transforman en pequeñas vesículas que se dispersan por el citoplasma. Cuando se elimina la droga y vuelven a polimerizar los microtúbulos, ambos orgánulos vuelven

a sus posiciones y formas características. Ello indica que en sus membranas existen proteínas que son reconocidas por las proteínas motoras.

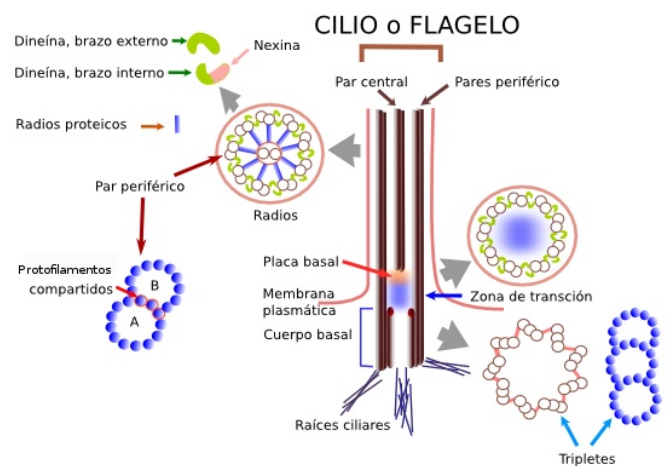
Los cilios y flagelos son estructuras que se proyectan desde las células, contienen microtúbulos y están rodeados de membrana plasmática. Las células utilizan estos apéndices para desplazarse, para remover el medio que les rodea o como estructuras sensoriales. Los cilios son más cortos que los flagelos, son más numerosos y se mueven de una manera en la que empujan al líquido en una dirección paralela a la superficie de la célula. Los flagelos mueven el líquido que les rodea en una dirección perpendicular a la superficie de la célula.



Imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de barrido. Muestran el interior del canal central de una médula espinal de lamprea. Se pueden observar numerosos cilios (con más detalle en B) y pequeñas microvellosidades en los dominios apicales de las células que forman las paredes de dicho canal.

Los cilios y los flagelos son estructuras complejas con más de 250 proteínas diferentes. Ambos contienen una estructura central de microtúbulos llamada axonema, rodeada por membrana plasmática. Un axonema consta de 9 pares de microtúbulos exteriores que rodean a un par central. A esta disposición se la conoce como $9 \times 2 + 2$. Esta disposición se mantiene gracias a un entramado de conexiones proteicas internas. El axonema crece a partir del cuerpo basal, que tiene la misma estructura que los centriolos ($9 \times 3 + 0$), es decir, está formado por 9 tripletes de

microtúbulos formando un tubo hueco. Las parejas de microtúbulos externos del axonema están conectadas entre sí por una proteína denominada nexina y por radios proteicos a un anillo central que encierra al par central de microtúbulos. En los dobletes externos aparece una proteína motora asociada llamada dineína, implicada en el movimiento de los cilios y de los flagelos. La movilidad se produce por el deslizamiento de unas parejas de microtúbulos externos respecto a otras, lo que da como resultado que la estructura se curve.



Esquema donde se indican los principales componentes de la estructura de un cilio o un flagelo. En los cilios primarios el par central de microtúbulos está ausente.

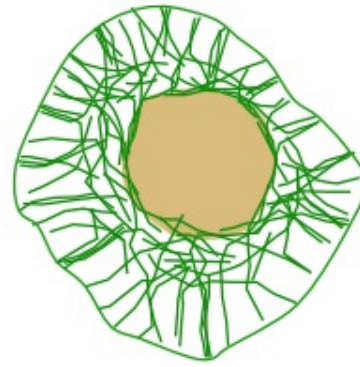
Existen cilios, denominados primarios, que no funcionan como estructuras móviles. Éstos son poco numerosos, a veces aparecen solitarios en las células de prácticamente todos los tejidos estudiados. Poseen en sus membranas numerosos receptores y canales iónicos, por lo que se ha propuesto un papel sensorial. Hoy en día se atribuye un papel sensorial tanto a los cilios primarios como a los móviles, donde también se han encontrado numerosos tipos de receptores.

FILAMENTOS INTERMEDIOS

Los filamentos intermedios son componentes del citoesqueleto cuya principal misión es permitir a las células o estructuras celulares soportar tensiones mecánicas. Esta función es obvia en las células animales, pero no en las células de las plantas donde el papel de resistencia mecánica lo llevan a cabo las paredes celulares. En las células de las plantas se han detectado proteínas similares a los filamentos intermedios pero su papel es desconocido.

Se denominan intermedios porque su diámetro es de aproximadamente 8 a 15 nm, que se encuentra entre el de los filamentos de actina (7 a 8 nm) y el de los microtúbulos (25 nm). Aparecen en las células animales, aunque no en todas. Forman una red que contacta con el núcleo y se extiende hasta la periferia celular. Normalmente están anclados a los complejos de unión (desmosomas, hemidesmosomas, las uniones focales) que se establecen entre células vecinas y entre las células y la matriz extracelular (hemidesmosomas) a través de proteínas de unión. También se han encontrado filamentos intermedios en el núcleo donde forman la lámina nuclear, un entramado que da forma y aporta cohesión a la envuelta nuclear. Abundan los filamentos intermedios en las células que están sometidas a tensiones mecánicas. Por ejemplo en los axones de las células nerviosas, en las musculares y en las epiteliales.

En humanos hay 70 genes diferentes que codifican para las distintas subunidades que al polimerizar forman los filamentos intermedios que se observan en las células. Pero además se puede dar maduración alternativa del ARN mensajero de estos genes (alternative splicing) resultando en más formas proteicas diferentes. Estos monómeros o subunidades están formados por una cabeza globular en el extremo amino, una cola globular en el extremo carboxilo y un dominio central alargado, o región central, con unos 310 a 350 aminoácidos. Las cabezas o zonas globulares son las regiones de la proteína encargadas de interactuar con otros componentes celulares. Estas cabezas son variables en forma y secuencia de aminoácidos en los distintos tipos de filamentos intermedios. Esta estructura molecular es importante para que estas proteínas se asocien entre sí de manera espontánea. La región central se organiza en una hélice



Esquema de la disposición de los filamentos intermedios en una célula animal en cultivo.

alfa que permite a un monómero unirse a otro para formar dímeros. Dos de estos dímeros pueden asociarse entre sí de forma antiparalela mediante enlaces eléctricos para formar tetrámeros. Los tetrámeros se asocian lateralmente para formar una estructura laminada de 8 tetrámeros, que se enrolla sobre sí misma, y se une en línea con otras para formar el filamento intermedio de unos 8 a 10 nm de diámetro. La estructura formada por la longitud de 4 tetrámeros forma la unidad fundamental de ensamblaje de unos 60 nm de longitud. Las unidades fundamentales se asocian por sus extremos para formar los filamentos intermedios a modo de cuerda. Las zonas centrales de los monómeros son muy parecidas entre los distintos tipos de filamentos intermedios, en tamaño y secuencia de aminoácidos, por lo que todos tienen un diámetro y forma parecidos.

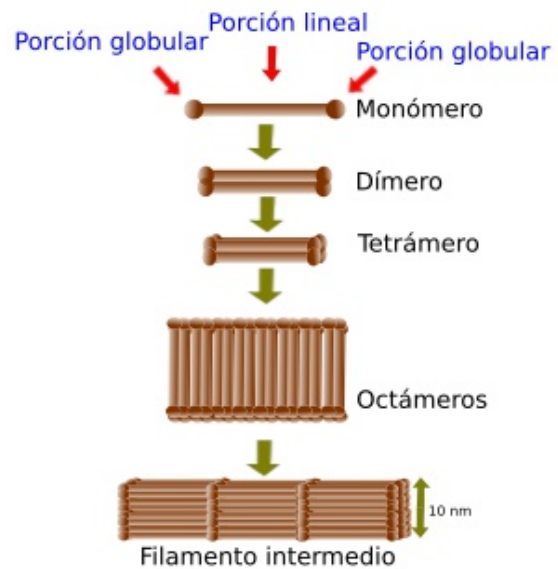
Los filamentos intermedios son flexibles y resistentes, dos propiedades óptimas para soportar las tensiones mecánicas. Se ha estimado que pueden estirarse entre un 250 y un 350 % de su longitud inicial cuando se someten a fuerzas de tensión. Cuando esto ocurre disminuyen su diámetro, por lo que se estima que los monómeros pueden deslizarse unos sobre otros. Esto contrasta con los microtúbulos y los filamentos de actina, los cuales son relativamente rígidos. Aparte de en esta función de resistencia parece que intervienen en otros procesos celulares. Se les postula como lugar de anclaje de numerosas moléculas de señalización. Además, interactúan directamente con orgánulos como las mitocondrias, el aparato de Golgi y los lisosomas, por lo que pueden afectar a su funcionamiento y al propio tráfico vesicular. Por

ejemplo, se ha encontrado que la vimentina, un tipo de filamento intermedio, interactúa con las proteínas Rab, las cuales son necesarias para el reparto de las vesículas del tráfico vesicular.

Aunque los filamentos intermedios son más estables en el tiempo que los microtúbulos o los filamentos de actina, también pueden desorganizarse y volver a polimerizar bajo ciertas condiciones celulares como durante el desplazamiento celular, división celular o cuando se responde a cambios en la dirección de las fuerzas tensoras que soportan las células.

Los filamentos intermedios se clasifican en 6 grupos o clases. I y II son las queratinas ácidas y básicas respectivamente. Ambos tipos se combinan entre sí para dar las queratinas de las células, es decir, las queratinas son heteropolímeros. Las queratinas son abundantes en las células epiteliales. III es una clase heterogénea donde destacan la vimentina, desmina, proteína glial fibrilar ácida y la periferina. IV es un grupo que incluye a los neurofilamentos, típicos de neuronas, a la semina, sincoilina y a la alfa-internexina. V es una clase que incluye a las láminas nucleares que forman la lámina nuclear, son los únicos filamentos intermedios que no se encuentran en el citoplasma. VI es una nueva clase añadida recientemente que incluye a proteínas de las lentes del ojo como filensina y la faquinina.

La familia de filamentos intermedios con más diversidad en sus monómeros es la de las queratinas. Así, se han encontrado monómeros diferentes en epitelios diferentes, también aparecen queratinas especiales en el pelo, las plumas y las uñas. En cada caso los filamentos de queratina son el resultado de una mezcla de distintos tipos de monómeros de queratinas.



Esquema del ensamblaje de los filamentos intermedios a partir de monómeros.

Otros filamentos intermedios también forman heteropolímeros, es decir, asociaciones entre filamentos intermedios correspondientes a clases diferentes.

Los filamentos de queratina en las células epiteliales suelen estar anclados a los desmosomas y a los hemidesmosomas. La importancia de esto queda patente en una enfermedad llamada epidermolisis bullosa simple, en la cual existen mutaciones que modifican la formación de los filamentos de queratina. El resultado es una piel muy vulnerable al daño mecánico, es decir, hace falta muy poca presión para separar las células y producir descamación. Ésta es sólo una de las más de 75 enfermedades humanas asociadas a defectos en los filamentos intermedios entre las que se encuentran miopatías, esclerosis lateral amiotrófica, Parkinson, cataratas, etcétera.

BIBLIOGRAFÍA

Microtúbulos

Ohi R, Zanic M. 2016. Ahead of the curve: new insights into microtubule dynamics. *F1000Research*. 5:314.

Filamentos intermedios

Goldman RD, Grin B, Mendez MG, Kuczmarski ER. 2008. Intermediate filaments: versatile building blocks of cell structure. *Current opinion in cell biology*. 20:28-34.

Margiotta A, Bucci C. 2016. Role of intermediate filaments in vesicular traffic. *Cells* 5, 20.