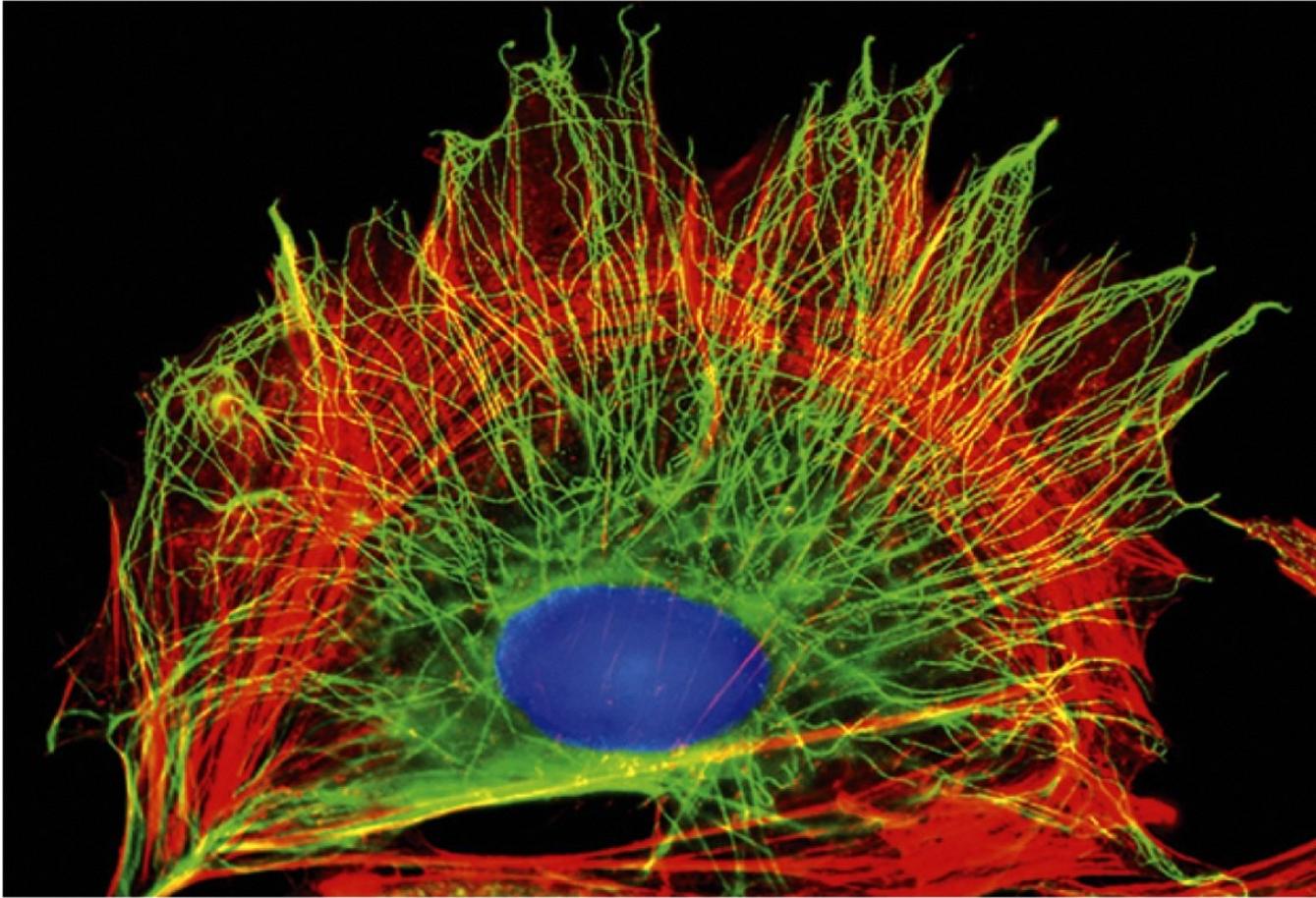


El Citoesqueleto



10 μm

CITOESQUELETO CELULAR

Características generales

- Término acuñado para denominar a la parte de las estructuras celulares que permanecen insolubles tras extraer las células con detergentes no iónicos.
 - Está formado por una red compleja de filamentos de proteínas.
 - Proporciona un marco estructural a la célula, funcionando como un andamiaje molecular que determina el tamaño y forma de la célula, así como la organización general del citoplasma.
 - Es, en general, una estructura dinámica que regula los movimientos celulares y la distribución y movimientos de los orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas.
 - Compuesto por tres tipos principales de filamentos protéicos:
 - Filamentos de actina (microfilamentos) $\approx 7 \text{ nm } \emptyset$
 - Filamentos Intermedios $\approx 10 \text{ nm } \emptyset$
 - Microtúbulos $\approx 25 \text{ nm } \emptyset$
- se unen a la membrana plasmática, a los orgánulos y entre sí mediante proteínas adaptadoras.

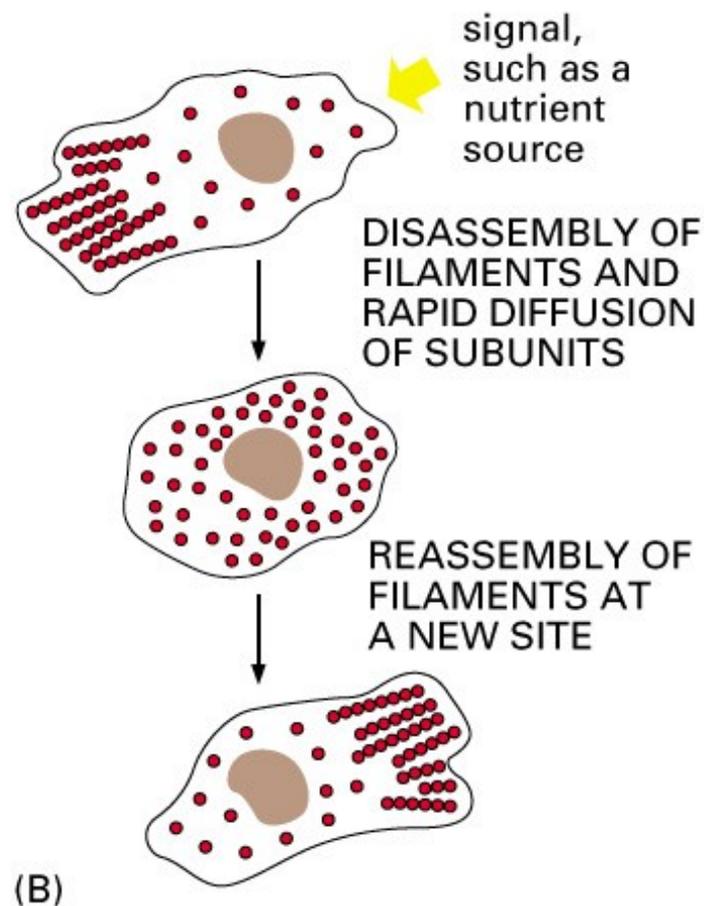
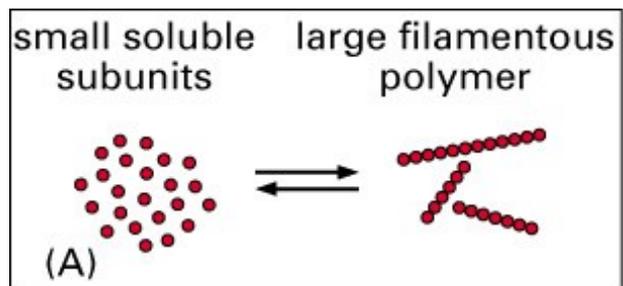
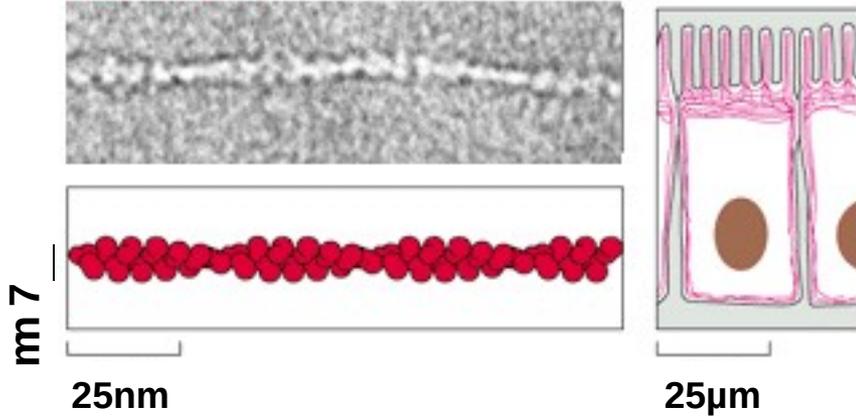


Figure 16-2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

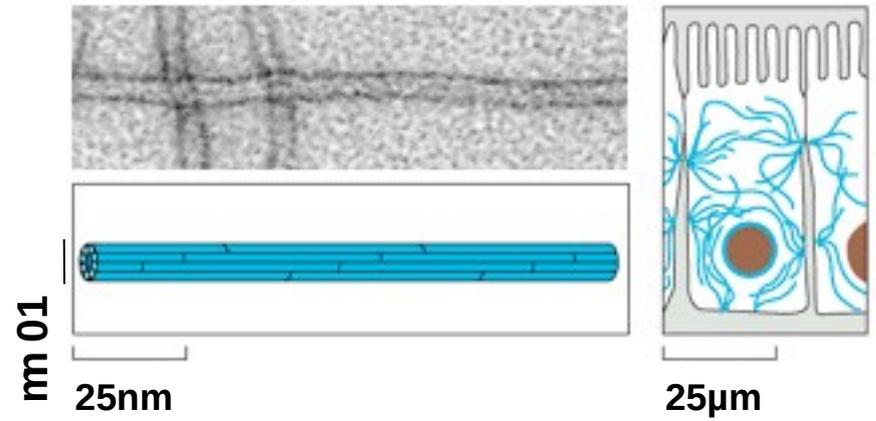
Microfilamentos

ACTIN FILAMENTS



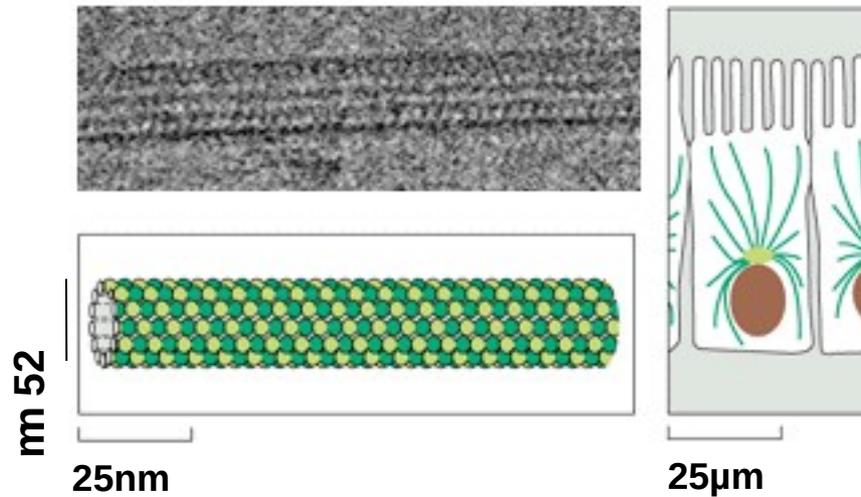
Filamentos intermedios

INTERMEDIATE FILAMENTS



Microtúbulos

MICROTUBULES



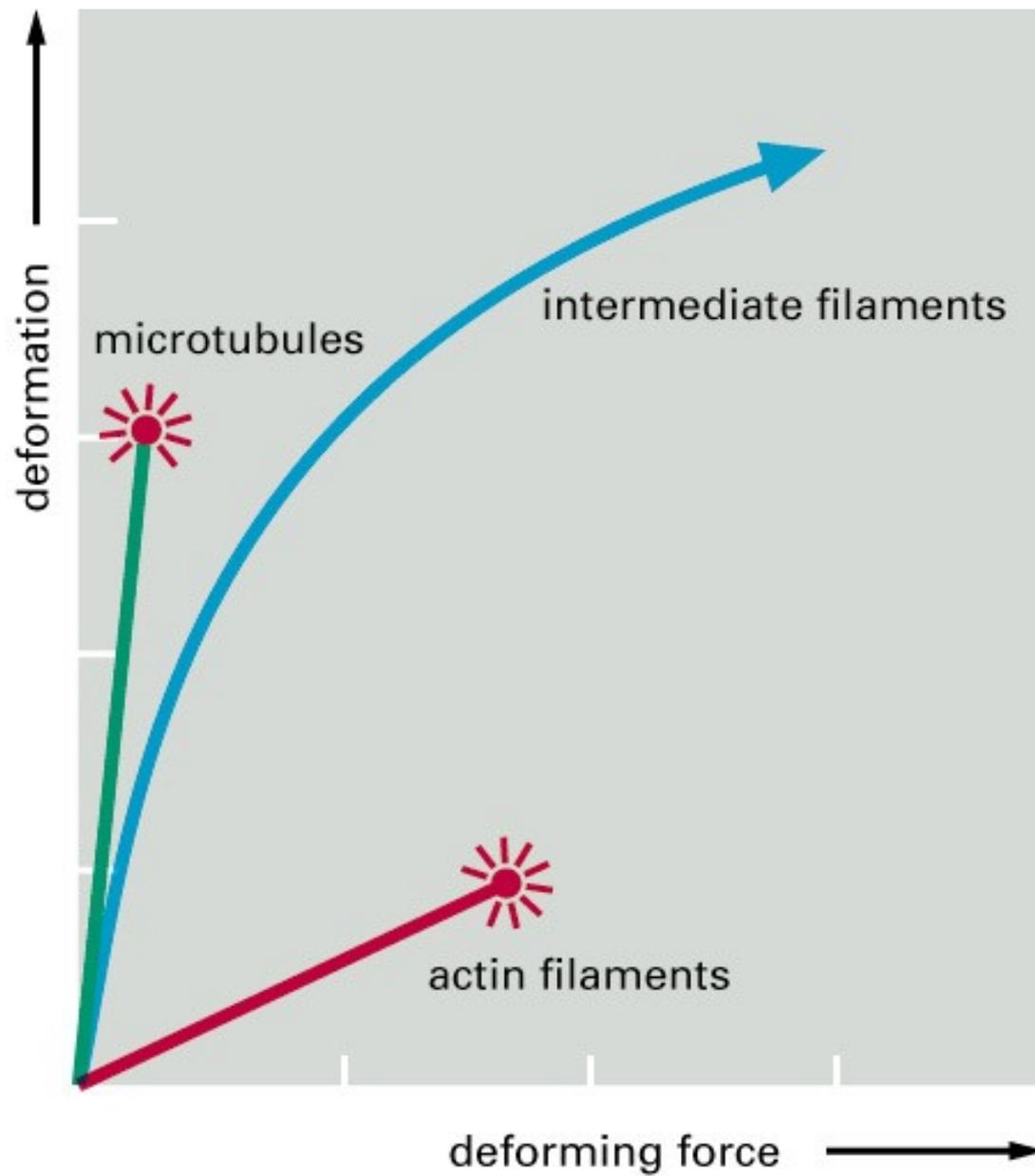
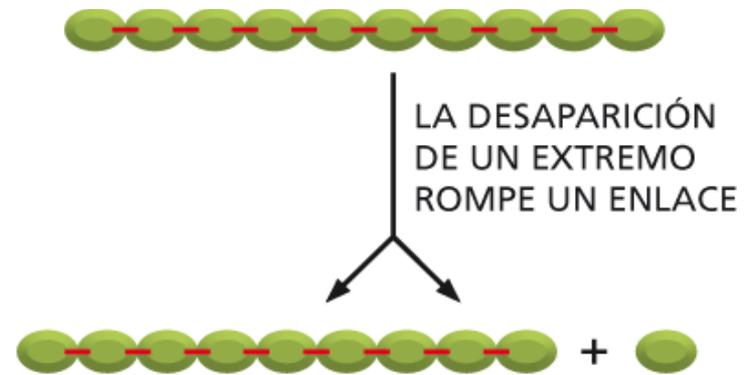
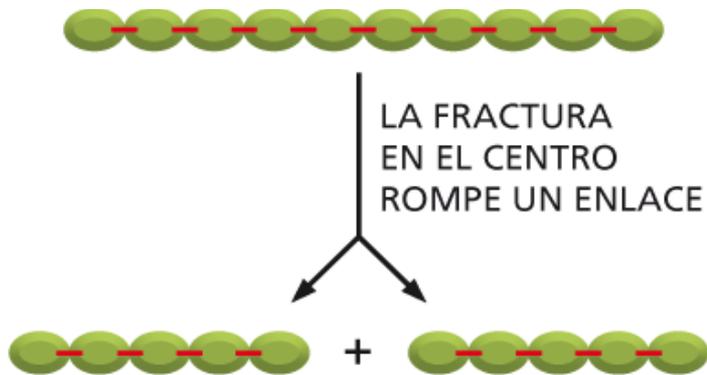
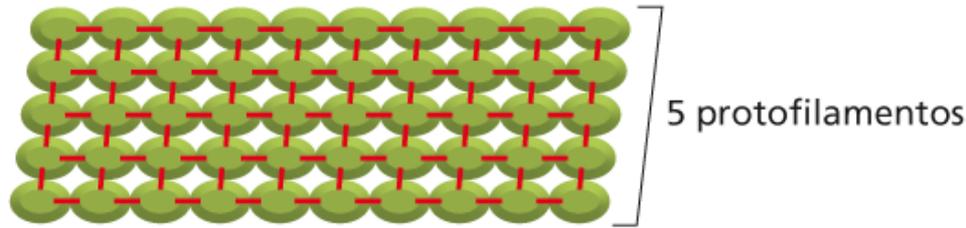


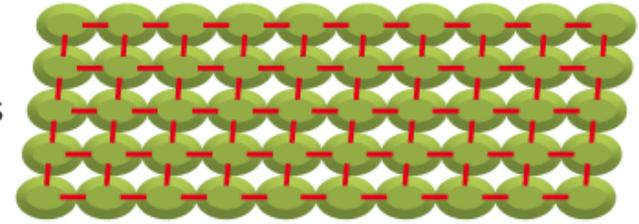
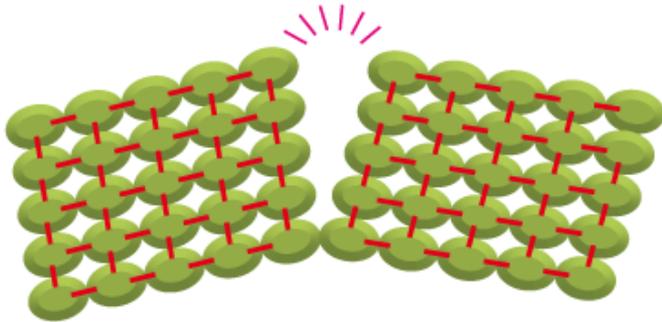
Figure 16–17. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



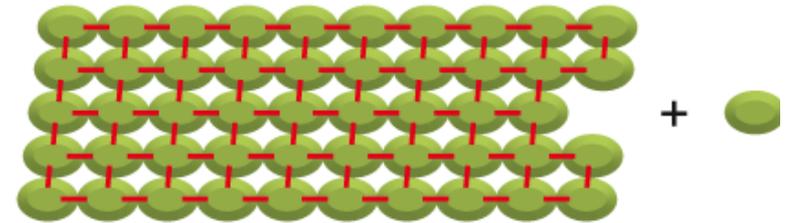
PROTOFILAMENTO SIMPLE: TÉRMICAMENTE INESTABLE



LA FRACTURA
EN EL CENTRO
ROMPE 5 ENLACES
LONGITUDINALES

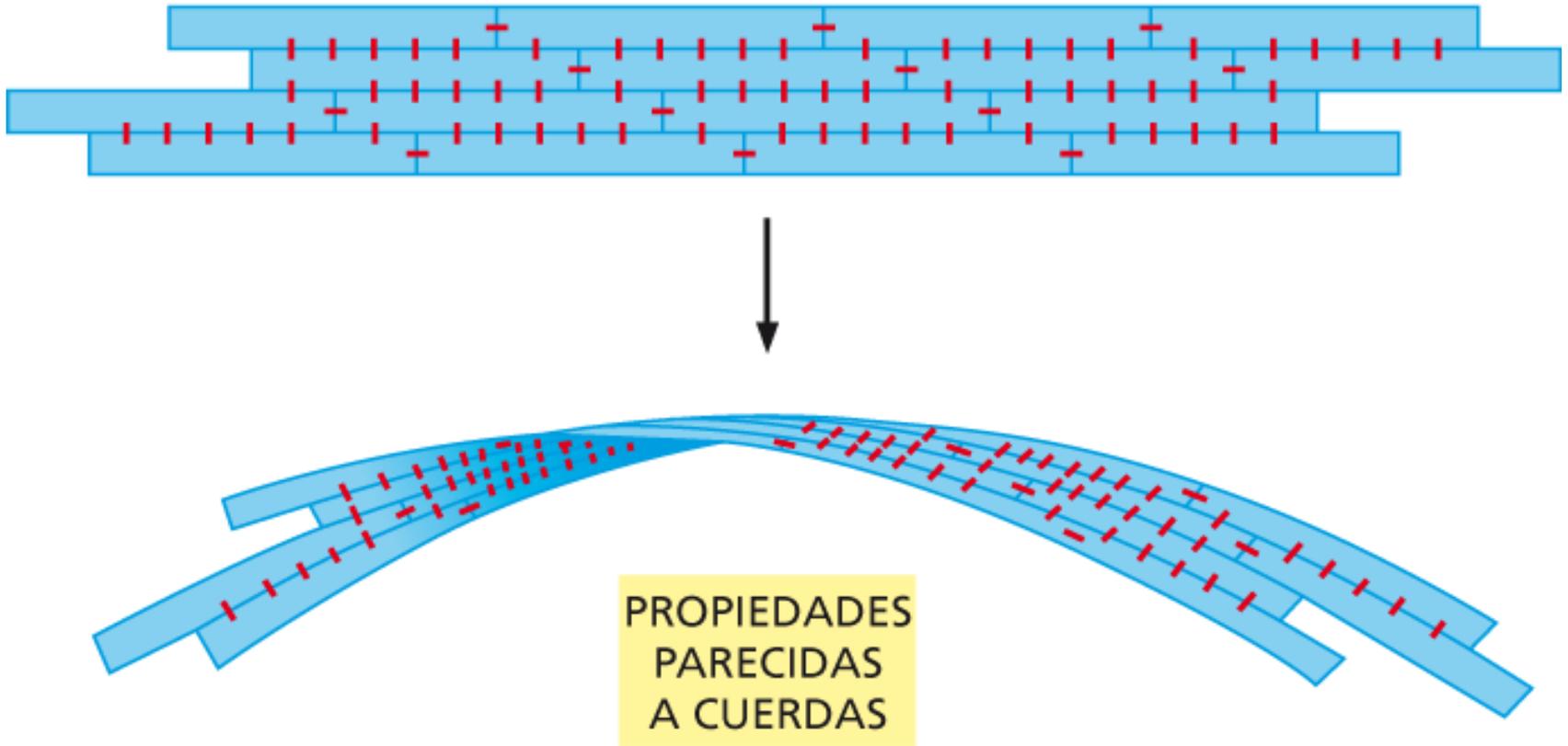


LA DESAPARICIÓN
DE UN EXTREMO
ROMPE UN ENLACE
LONGITUDINAL Y DOS
ENLACES LATERALES



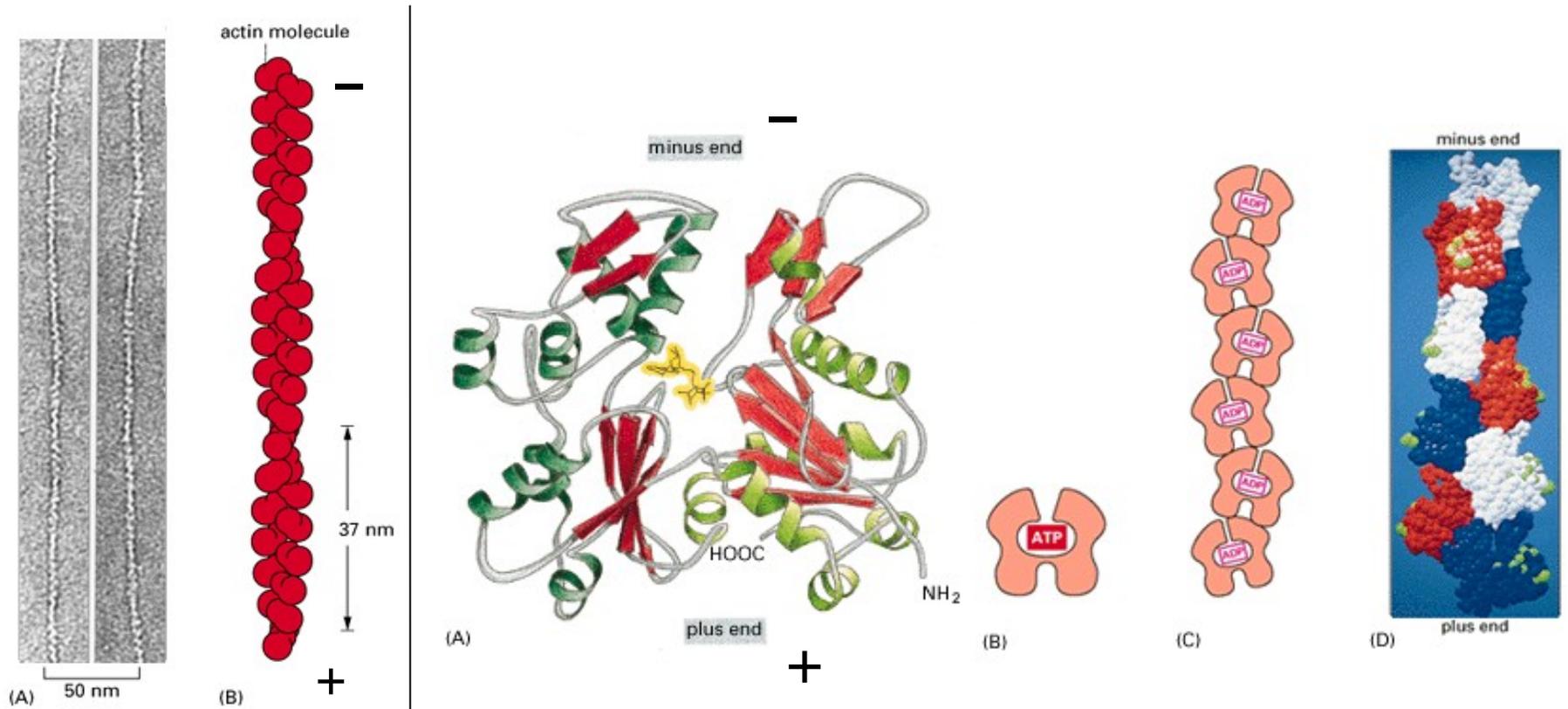
PROTOFILAMENTOS MÚLTIPLES: TÉRMICAMENTE ESTABLES

subunidades largas escalonadas: dominan los contactos laterales

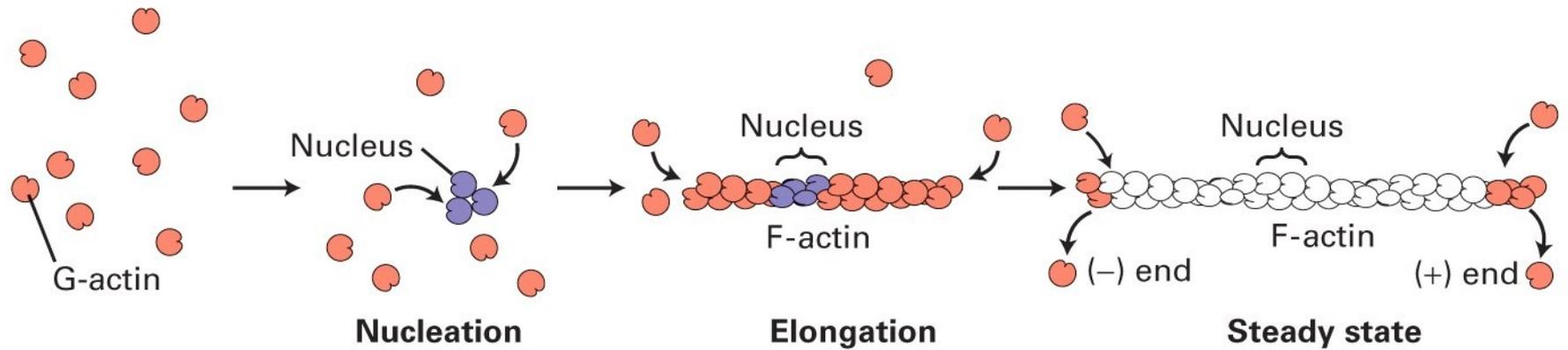


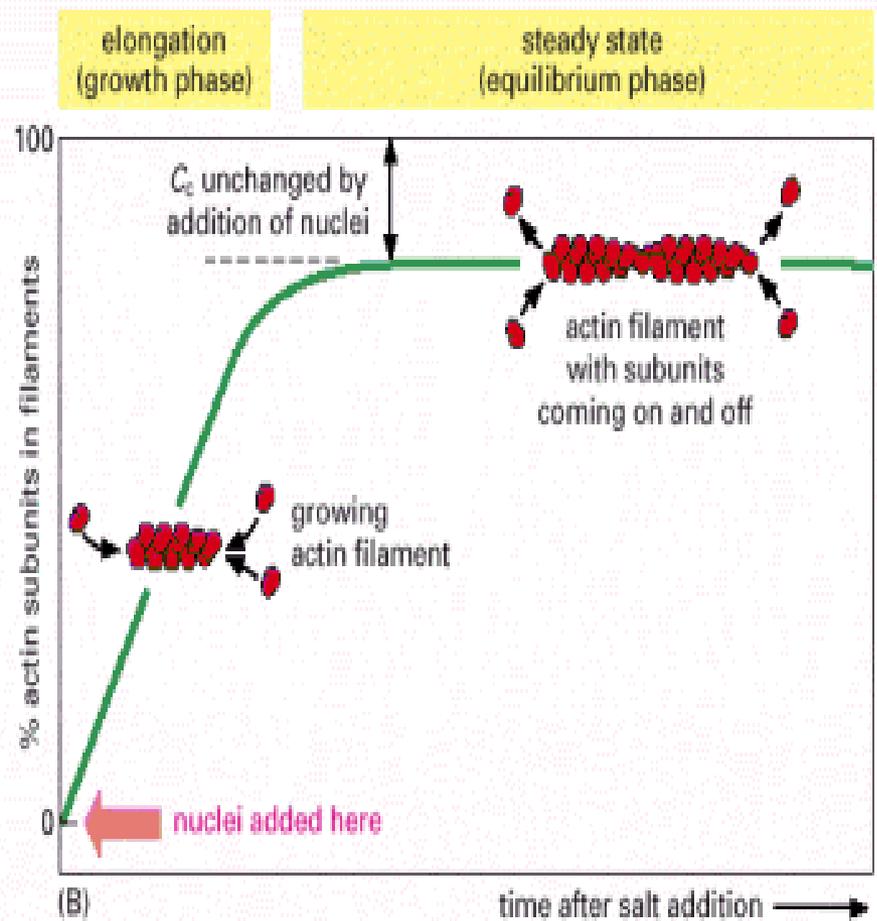
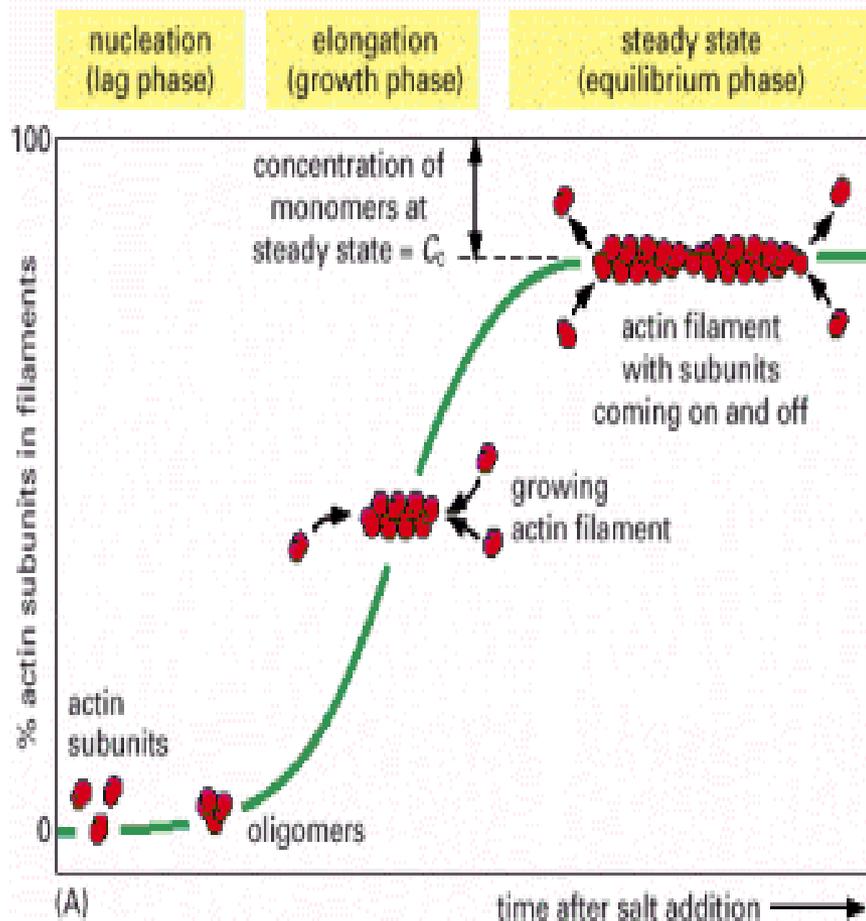
PROPIEDADES
PARECIDAS
A CUERDAS

Microfilamentos: Estructura



Microfilamentos: Recambio molecular *in vitro*





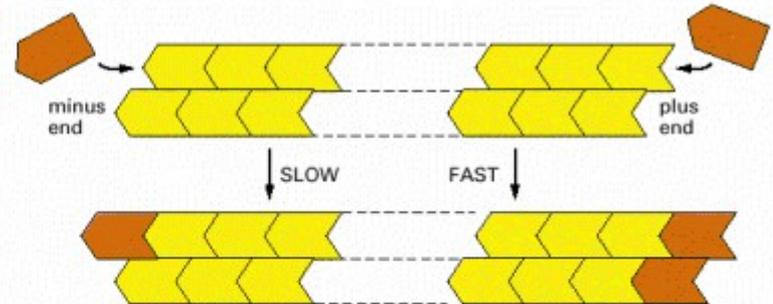
PLUS AND MINUS ENDS

The two ends of an actin filament or microtubule polymerize at different rates. The fast-growing end is called the **plus end**, whereas the slow-growing end is called the **minus end**. The difference in the rates of growth at the two ends is made possible by changes in the conformation of each subunit as it enters the polymer.



This conformational change affects the rates at which subunits add to the two ends.

Even though k_{on} and k_{off} will have different values for the plus and minus ends of the polymer, their ratio k_{off}/k_{on} —and hence C_c —must be the same at both ends for a simple polymerization reaction (no ATP or GTP hydrolysis). This is because exactly the same subunit interactions are broken when a subunit is lost at either end, and the final state of

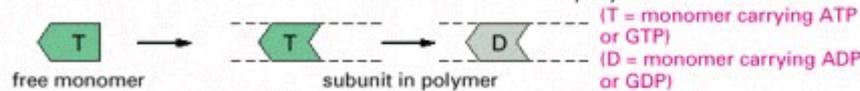


the subunit after dissociation is identical. Therefore, the ΔG for subunit loss, which determines the equilibrium constant for its association with the end, is identical at both ends: if the plus end grows four times faster than the minus end, it must also shrink four times faster. Thus, for $C > C_c$, both ends grow; for $C < C_c$, both ends shrink.

The nucleoside triphosphate hydrolysis that accompanies actin and tubulin polymerization removes this constraint.

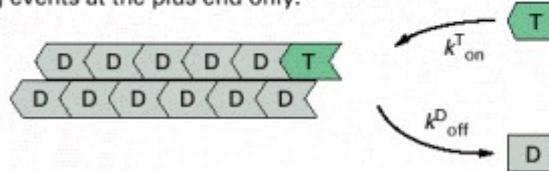
NUCLEOTIDE HYDROLYSIS

Each actin molecule carries a tightly bound ATP molecule that is hydrolyzed to a tightly bound ADP molecule soon after its assembly into polymer. Similarly, each tubulin molecule carries a tightly bound GTP that is converted to a tightly bound GDP molecule soon after the molecule assembles into the polymer.



Hydrolysis of the bound nucleotide reduces the binding affinity of the subunit for neighboring subunits and makes it more likely to dissociate from each end of the filament (see Figure 16–11 for a possible mechanism). It is usually the **T** form that adds to the filament and the **D** form that leaves.

Considering events at the plus end only:



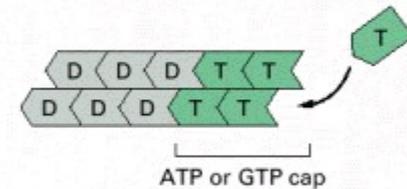
As before, the polymer will grow until $C = C_c$. For illustrative purposes, we can ignore k_{on}^D and k_{off}^T since they are usually very small, so that polymer growth ceases when

$$k_{on}^T C = k_{off}^D \quad \text{or} \quad C_c = \frac{k_{off}^D}{k_{on}^T}$$

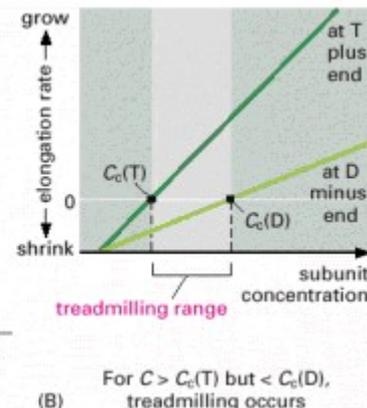
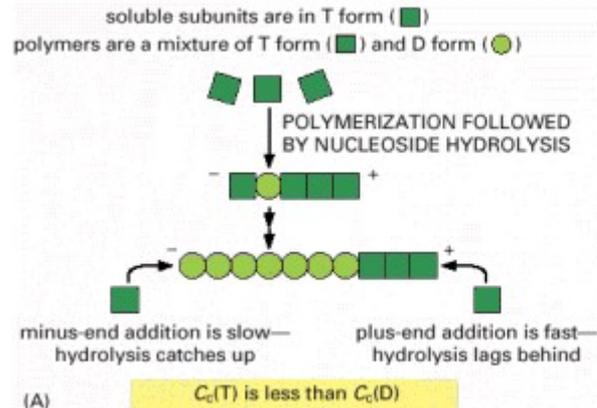
This is a steady state and not a true equilibrium, because the ATP or GTP that is hydrolyzed must be replenished by a nucleotide exchange reaction of the free subunit ($D \rightarrow T$).

ATP CAPS AND GTP CAPS

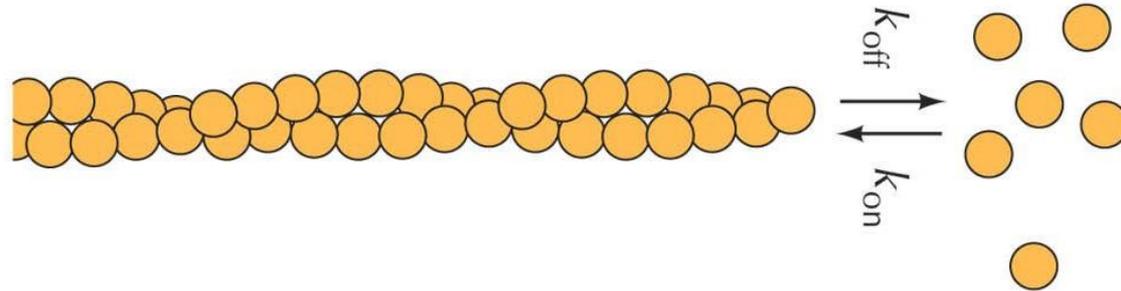
The rate of addition of subunits to a growing actin filament or microtubule can be faster than the rate at which their bound nucleotide is hydrolyzed. Under such conditions, the end has a “cap” of subunits containing the nucleoside triphosphate—an ATP cap on an actin filament or a GTP cap on a microtubule.



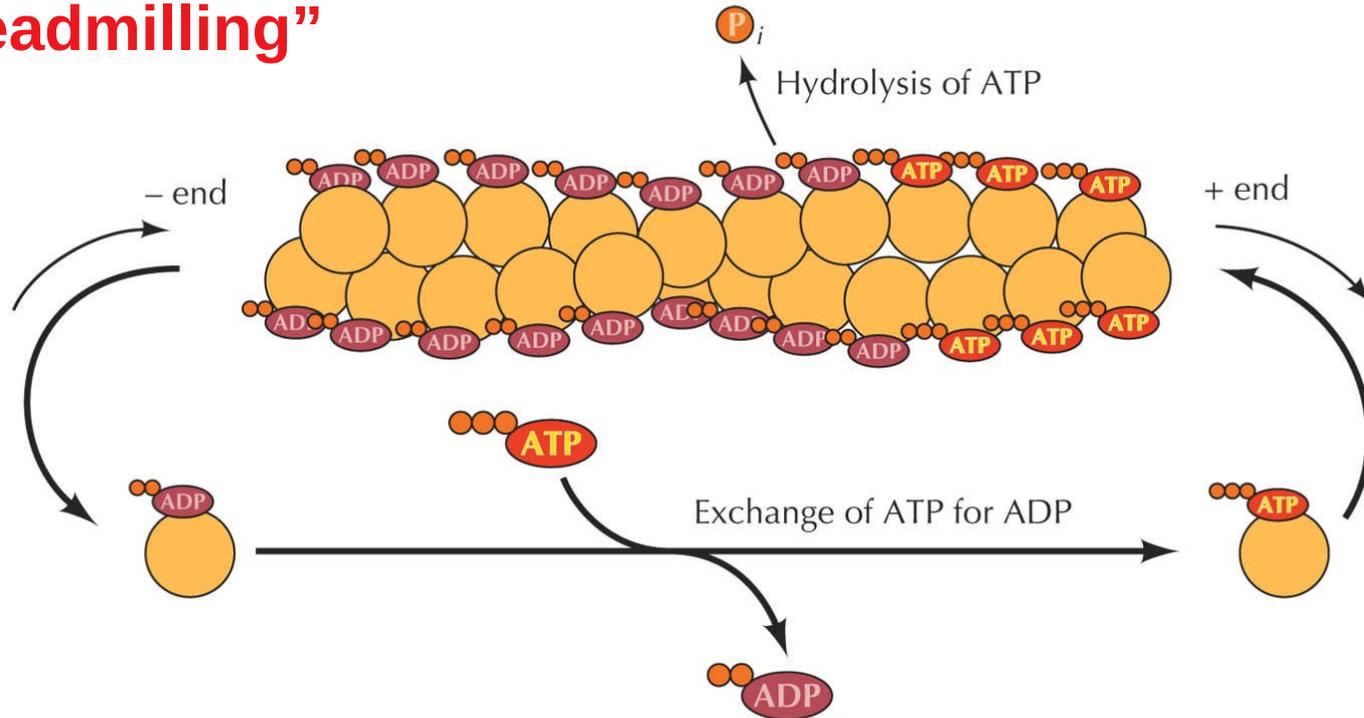
DYNAMIC INSTABILITY and **TREADMILLING** are two behaviors observed in cytoskeletal polymers. Both are associated with nucleoside triphosphate hydrolysis. Dynamic instability is believed to predominate in microtubules, whereas treadmilling may predominate in actin filaments.

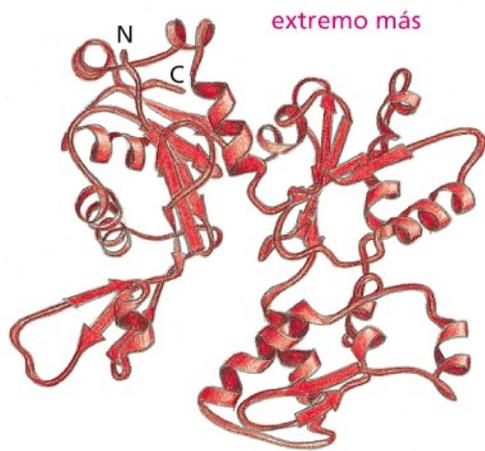


Microfilamentos: Recambio molecular *in vitro*

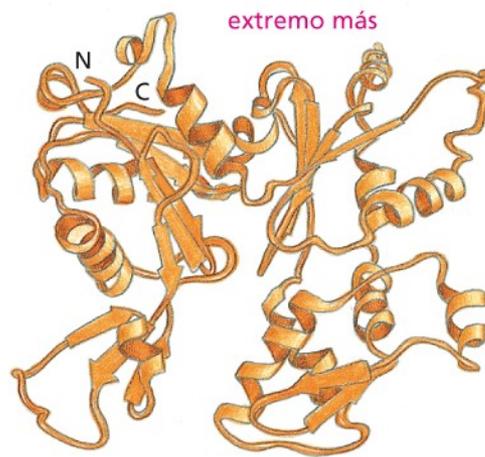


“Treadmilling”

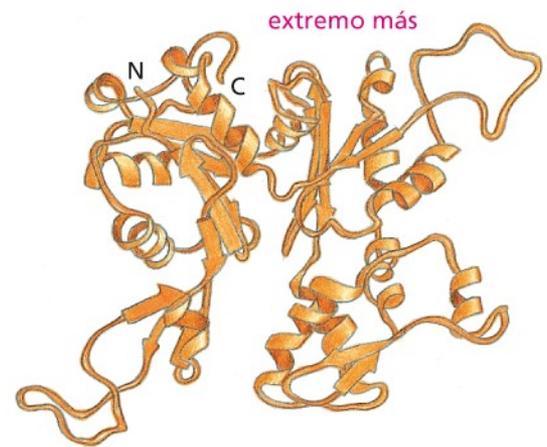




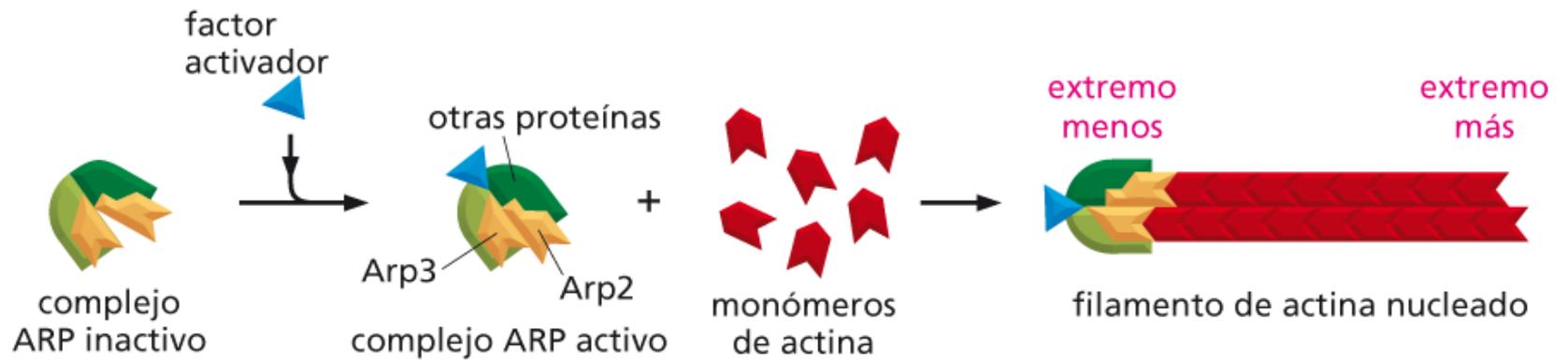
actina []



Arp2 []



Arp3 []



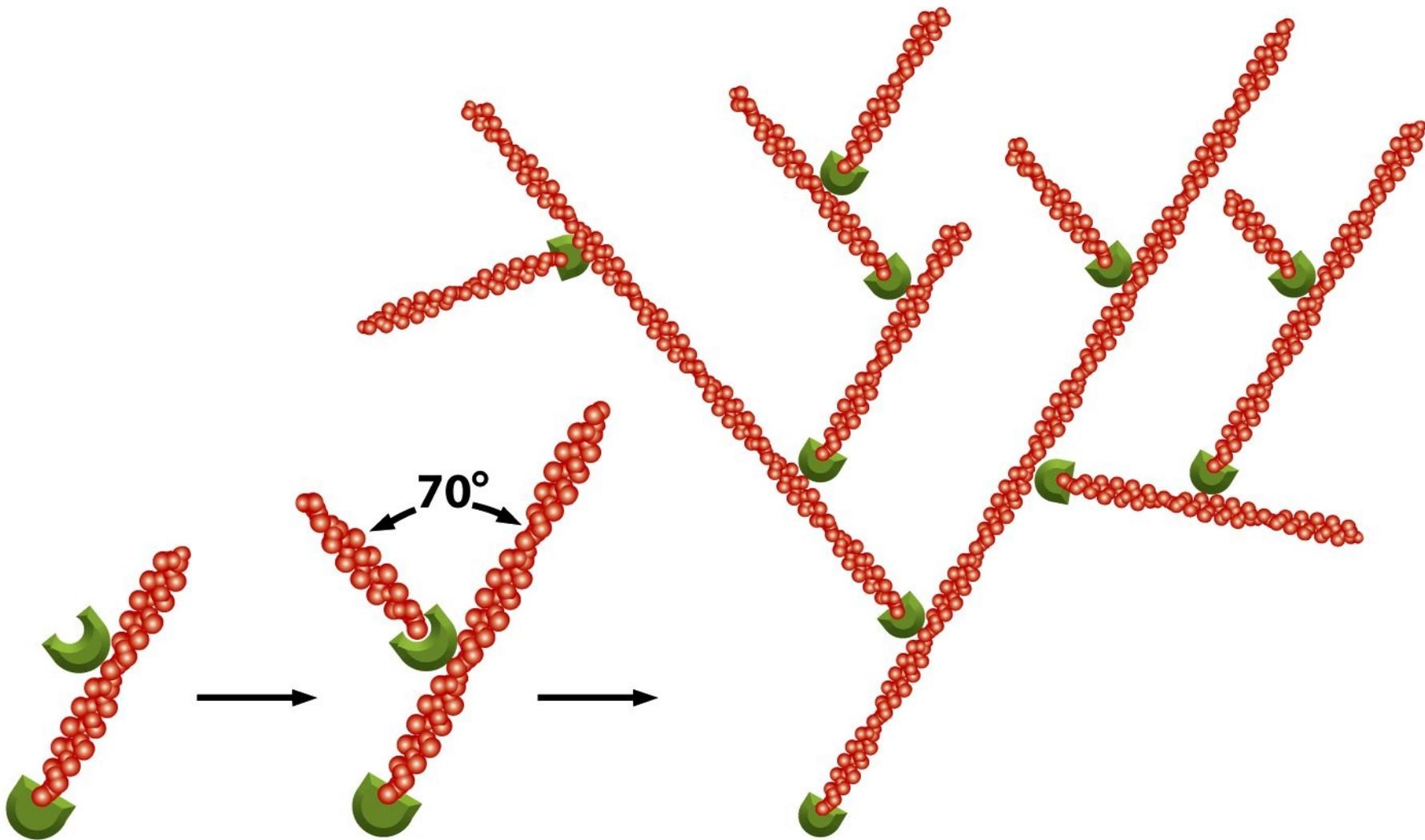
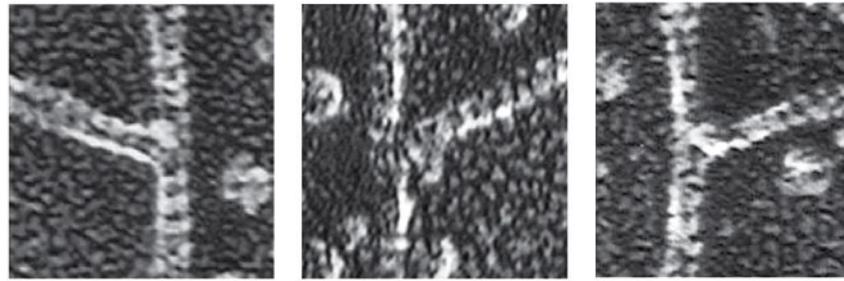
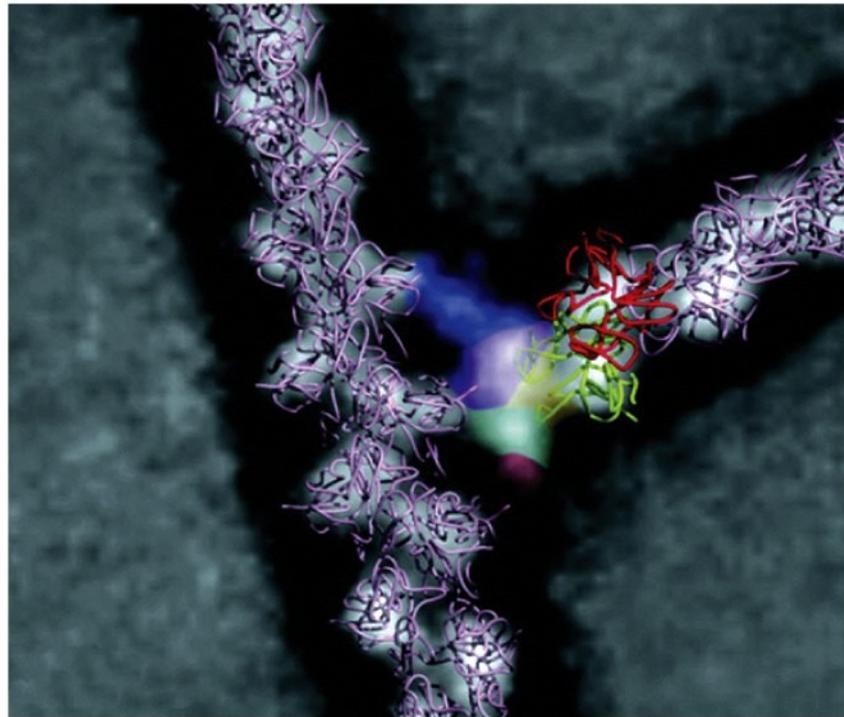


Figura 16-34c *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)



100 nm



10 nm

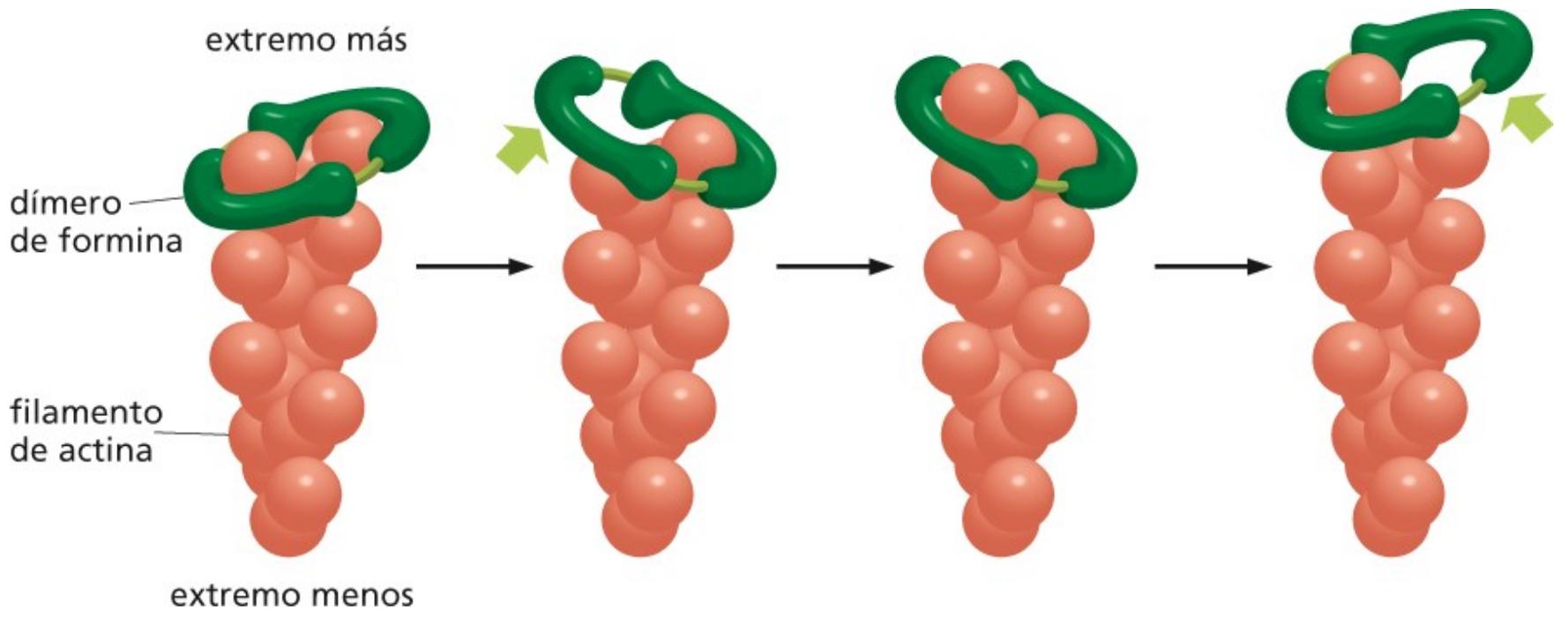
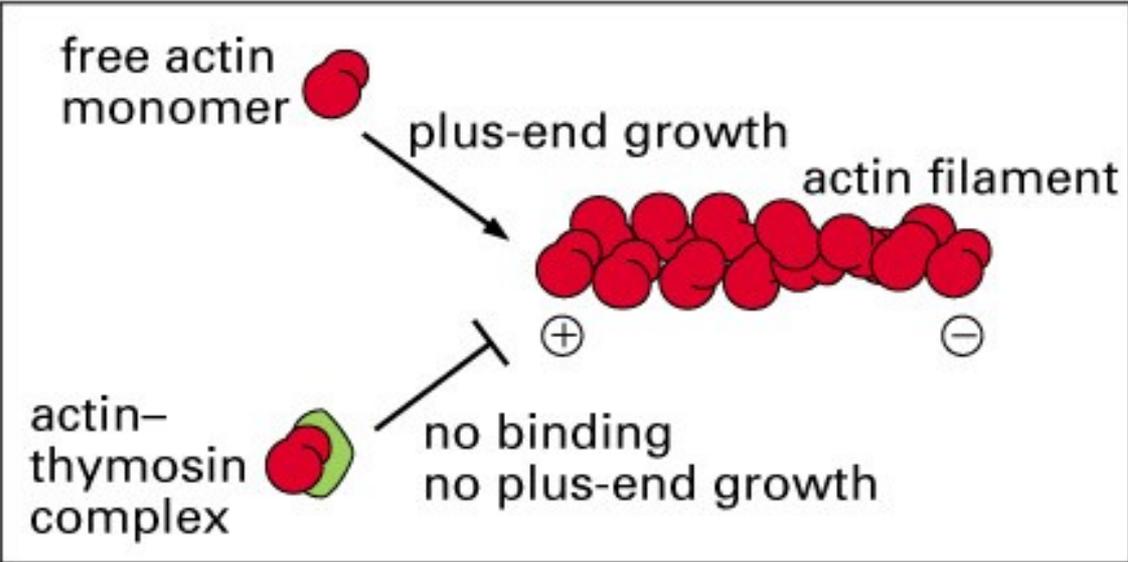
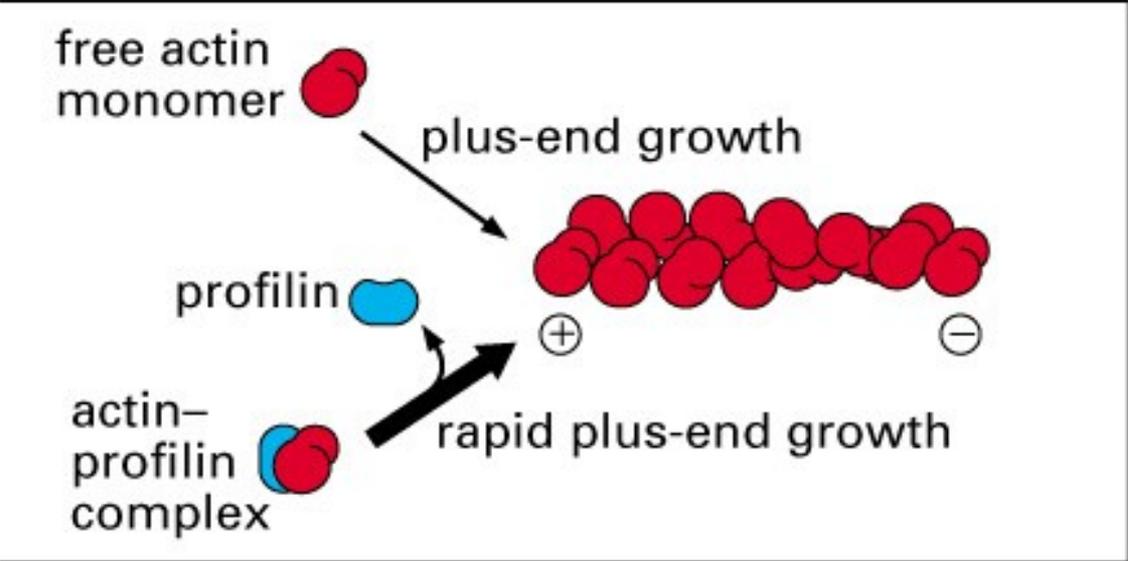
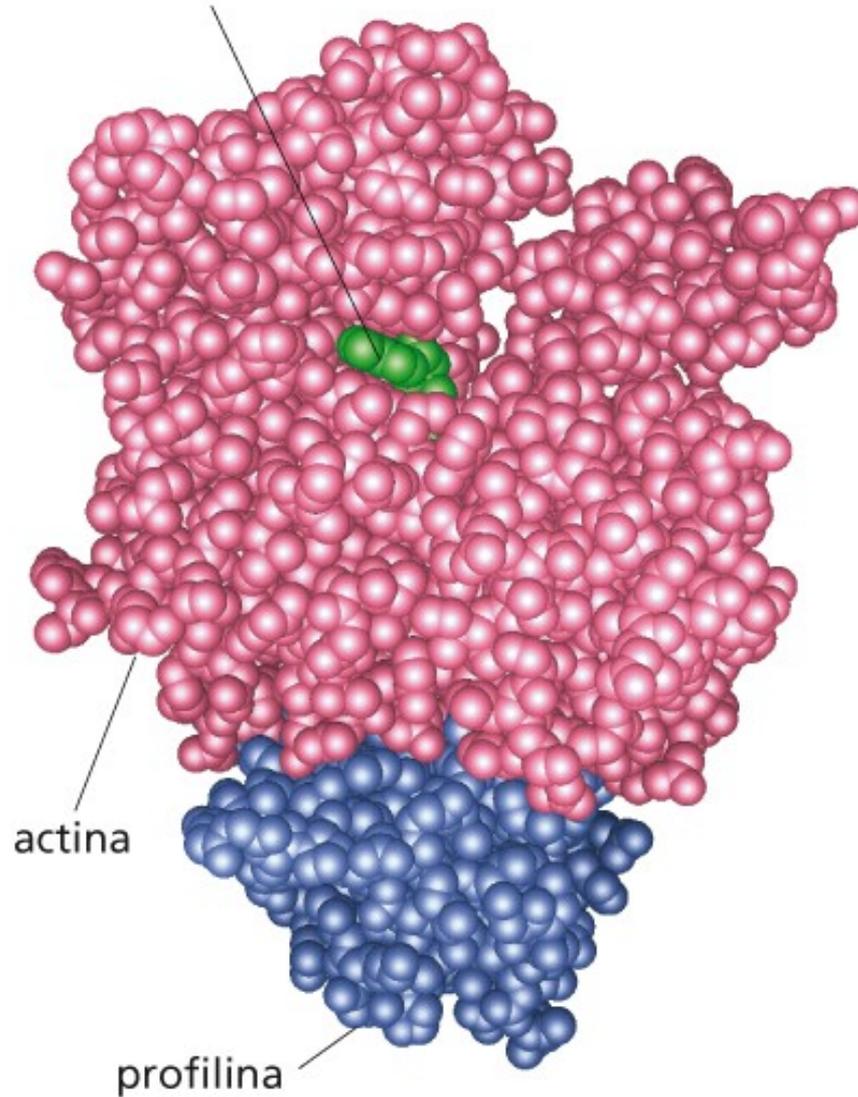


Figura 16-36 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Microfilamentos: Recambio molecular *in vivo*

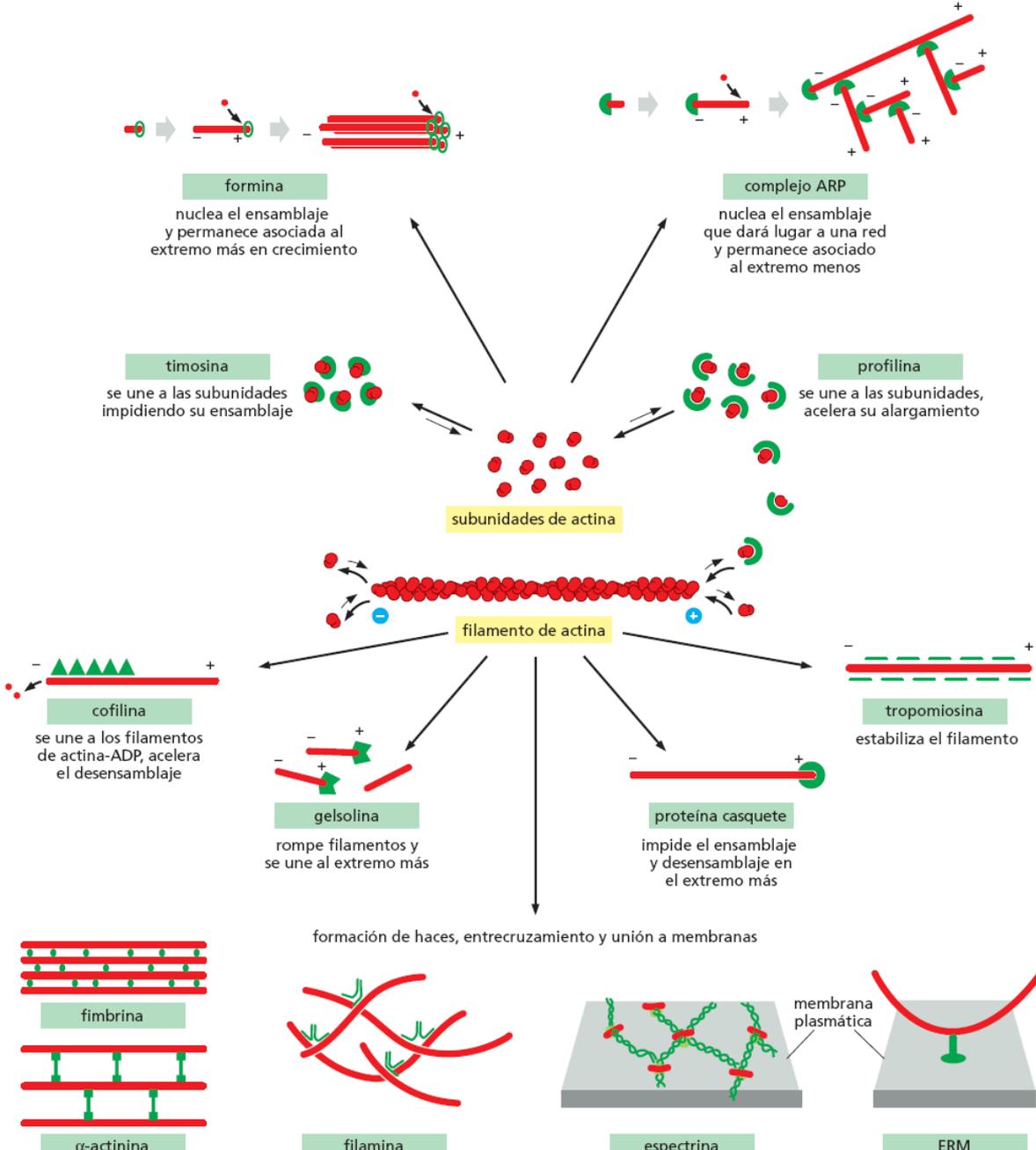


molécula de ATP en la
ranura de unión al ATP



FILAMENTOS DE ACTINA

Algunas de las proteínas accesorias más importantes del citoesqueleto de actina. Excepto para las proteínas motoras tipo miosina, que será tratado en otra sección más adelante, se muestra un ejemplo de cada uno de los tipos más importantes. Cada uno de ellos se describe en el texto. De todas formas, las células contienen más de cien tipos distintos de proteínas de unión a actina y existen importantes tipos de proteínas asociadas a la actina que todavía no se han identificado.



Cell crawling

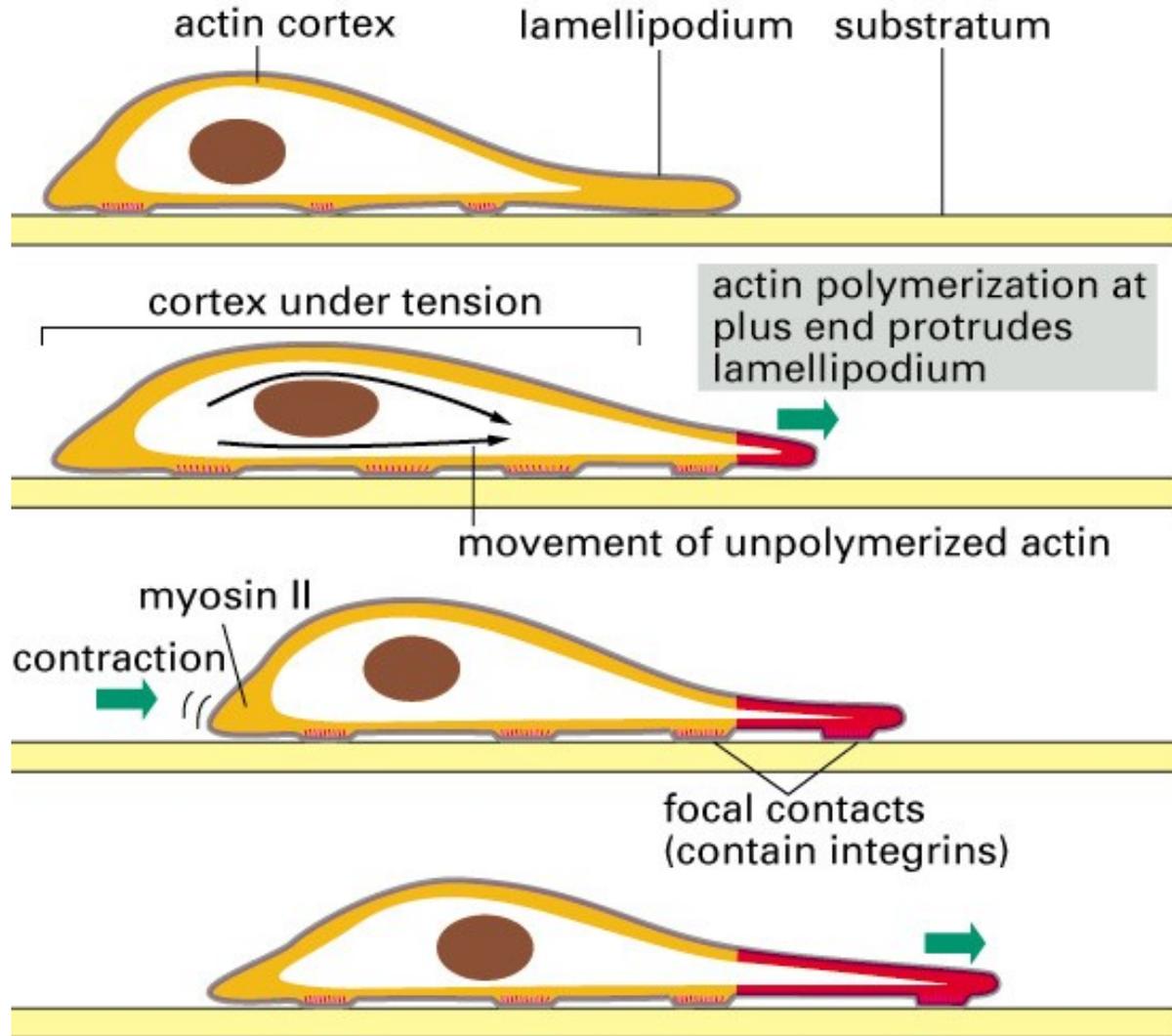
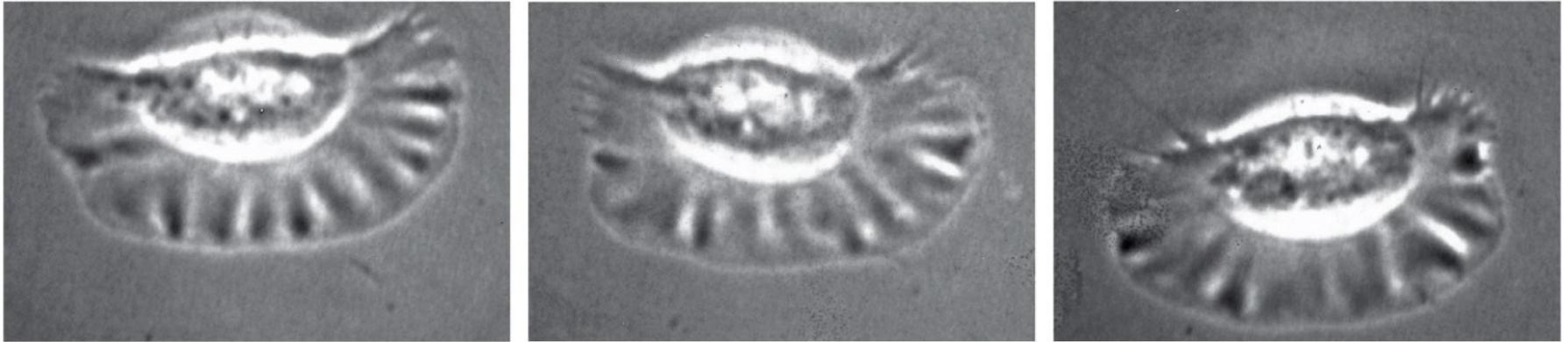
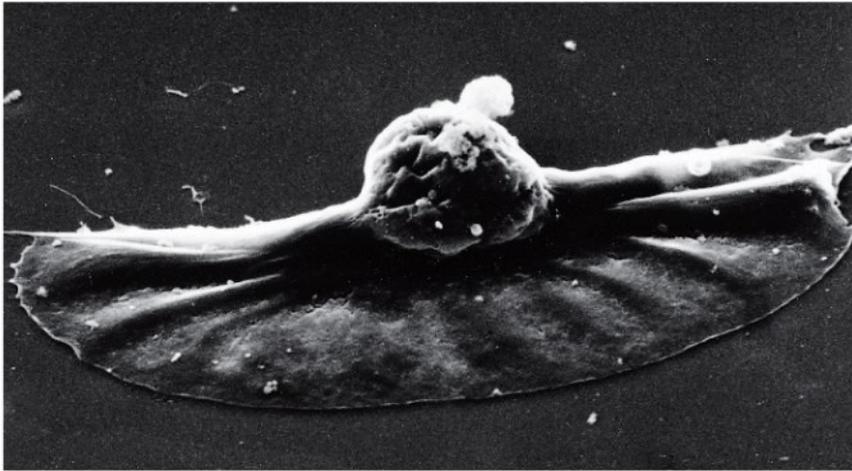


Figure 16-85. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

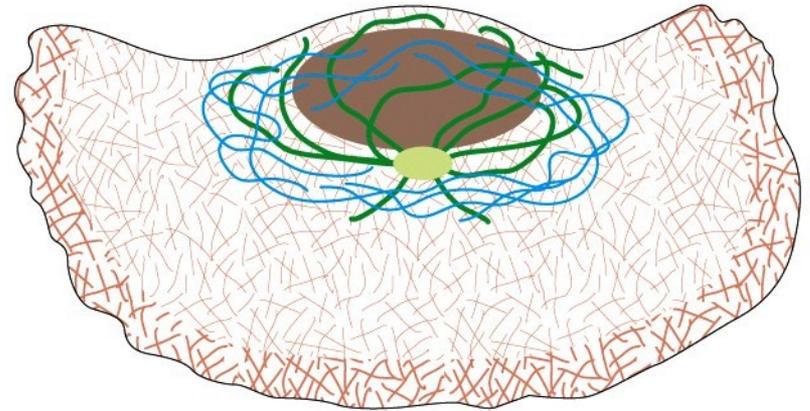


(A)



(B)

10 μm



(C)

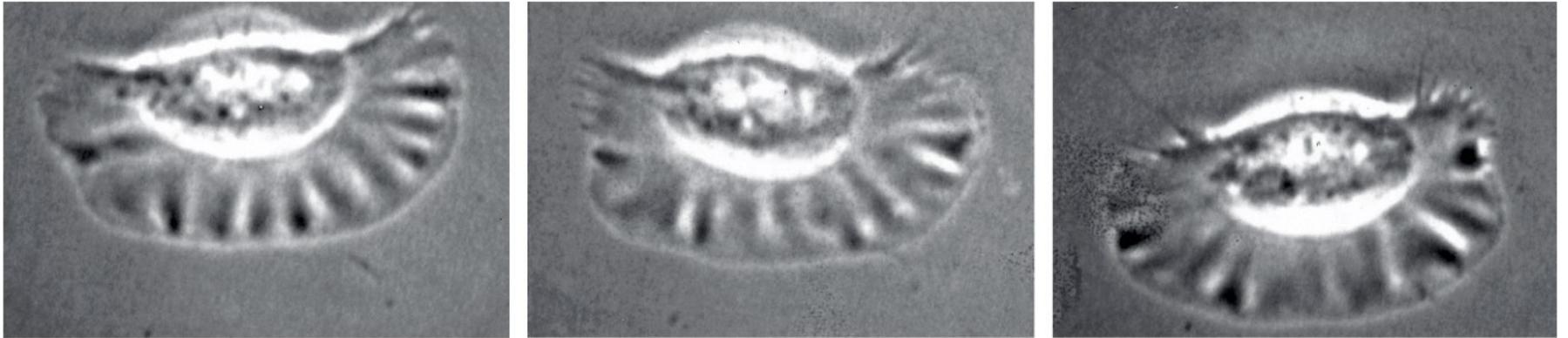
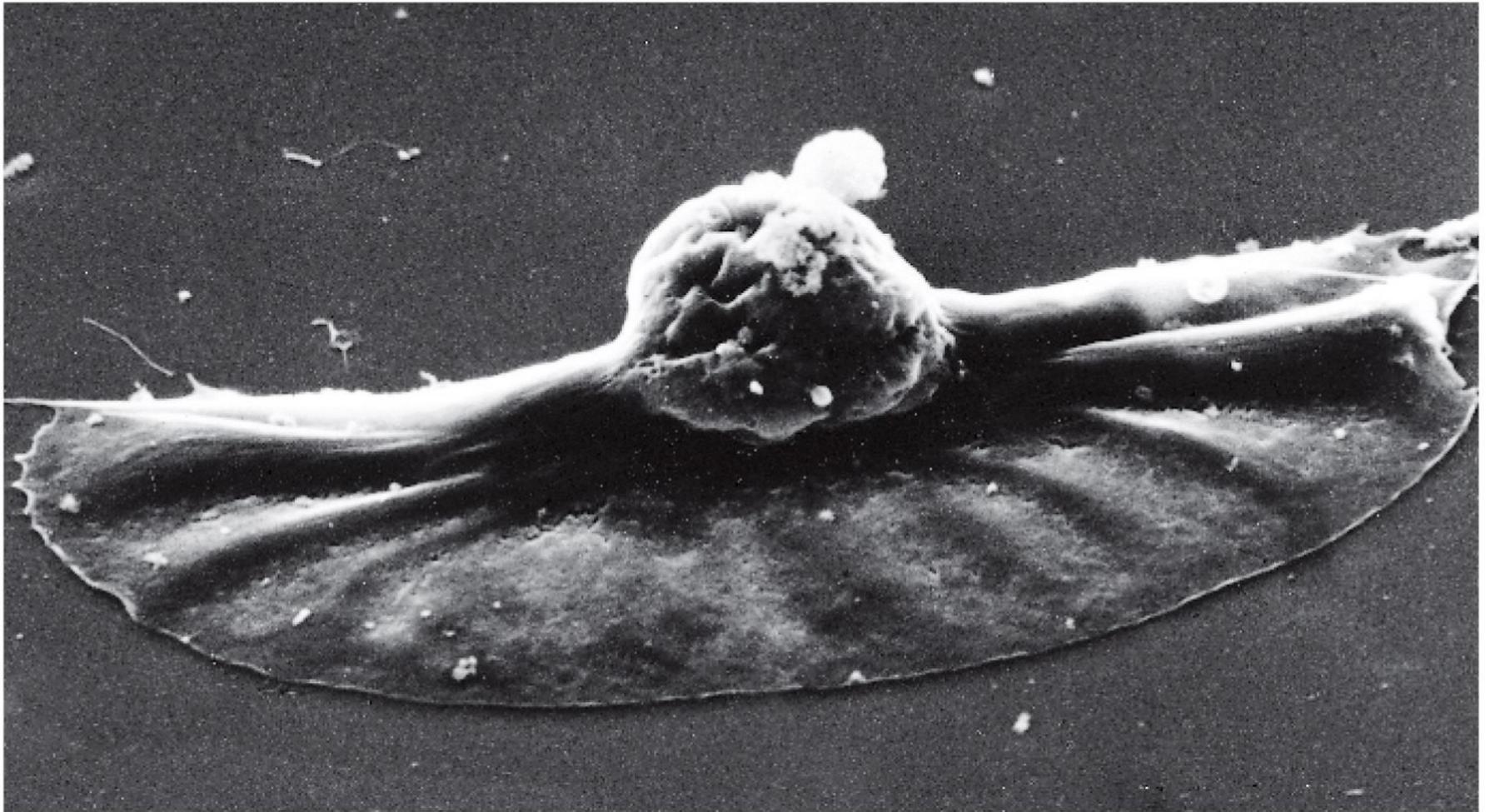
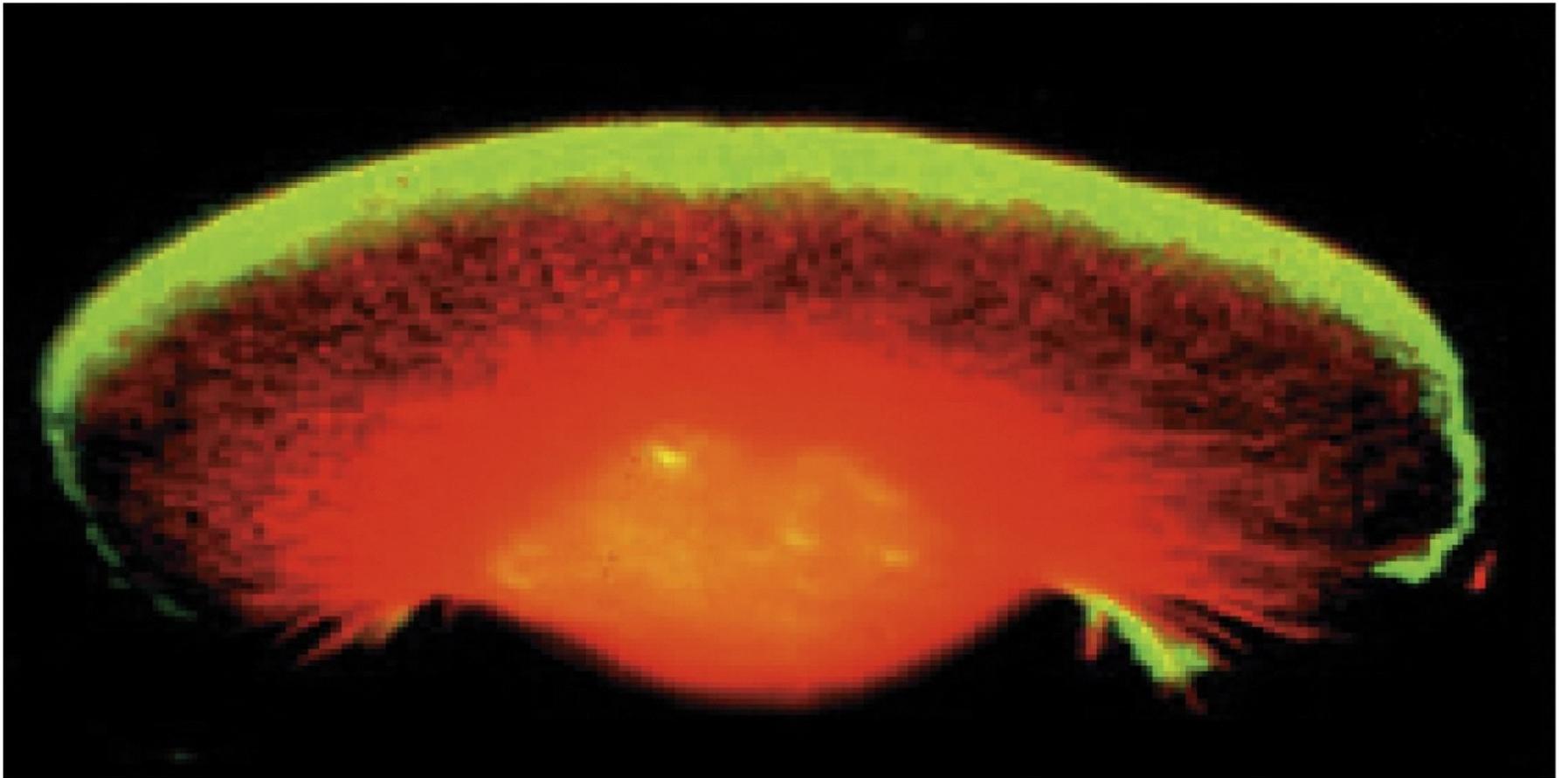


Figura 16-87a *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)



10 μm



┌──────────┐
└──────────┘
10 μm

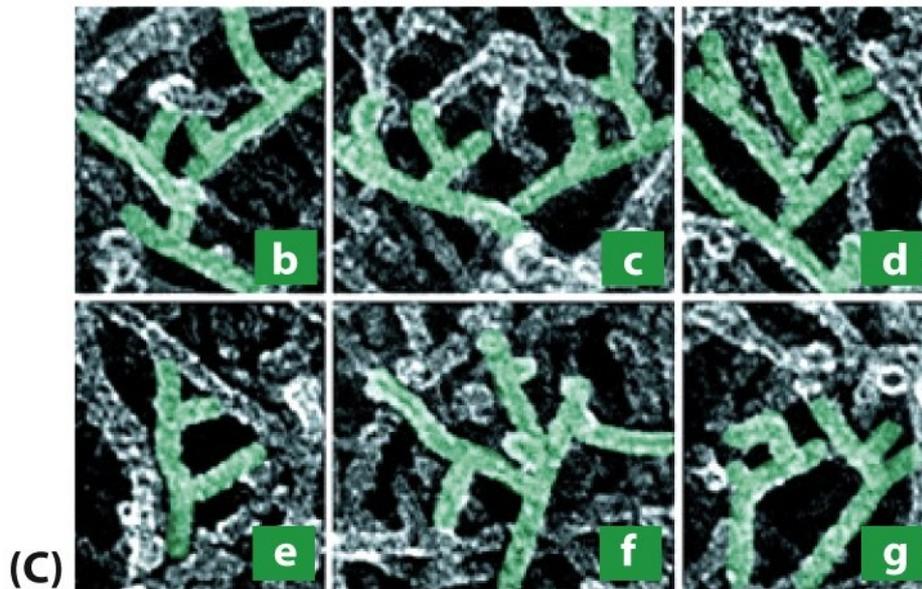
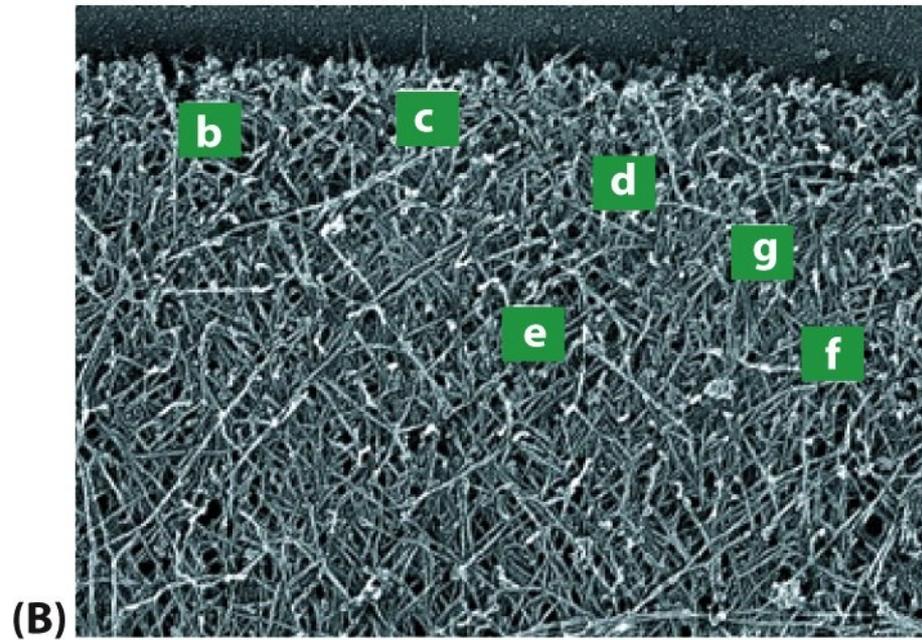
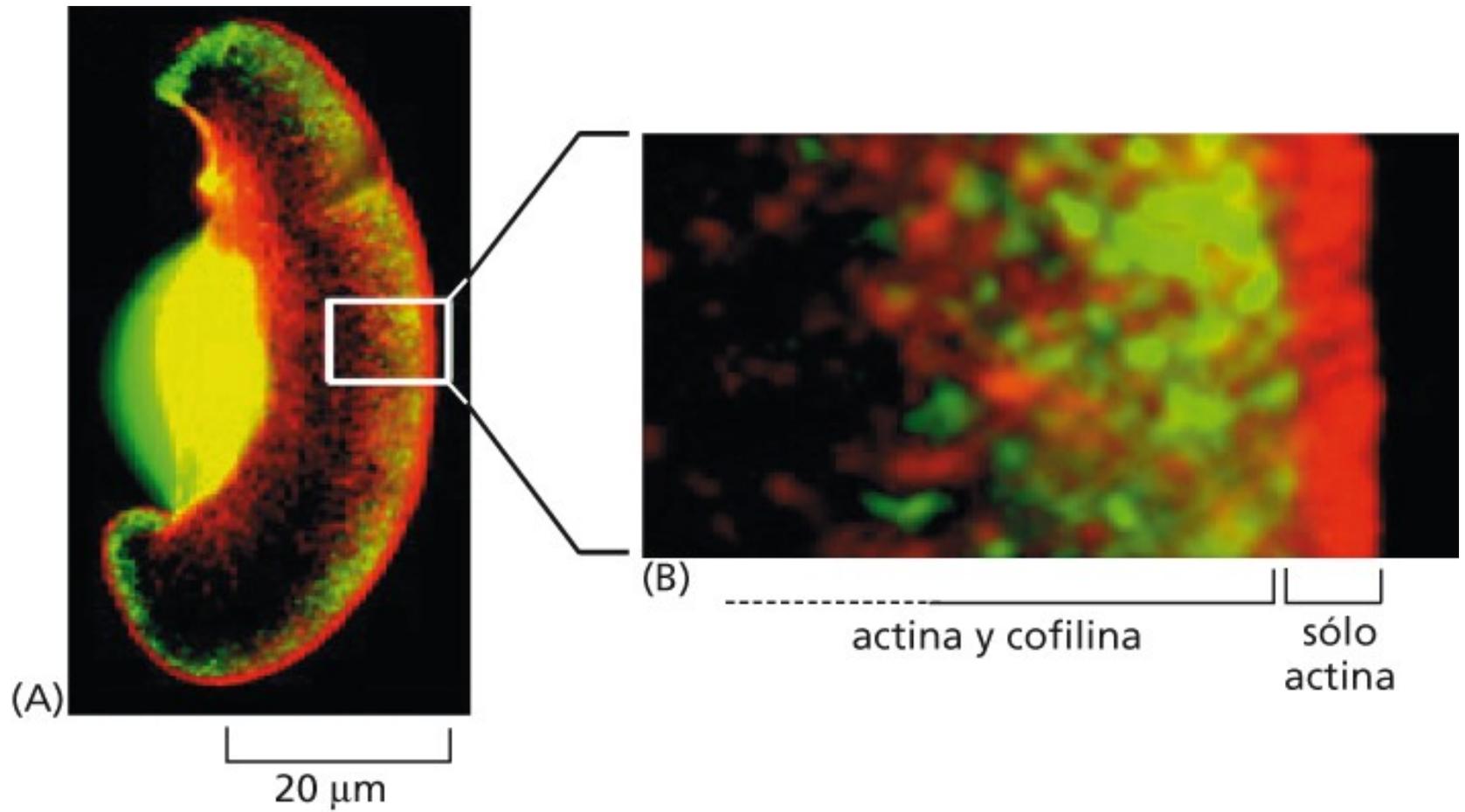


Figura 16-88b,c *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)



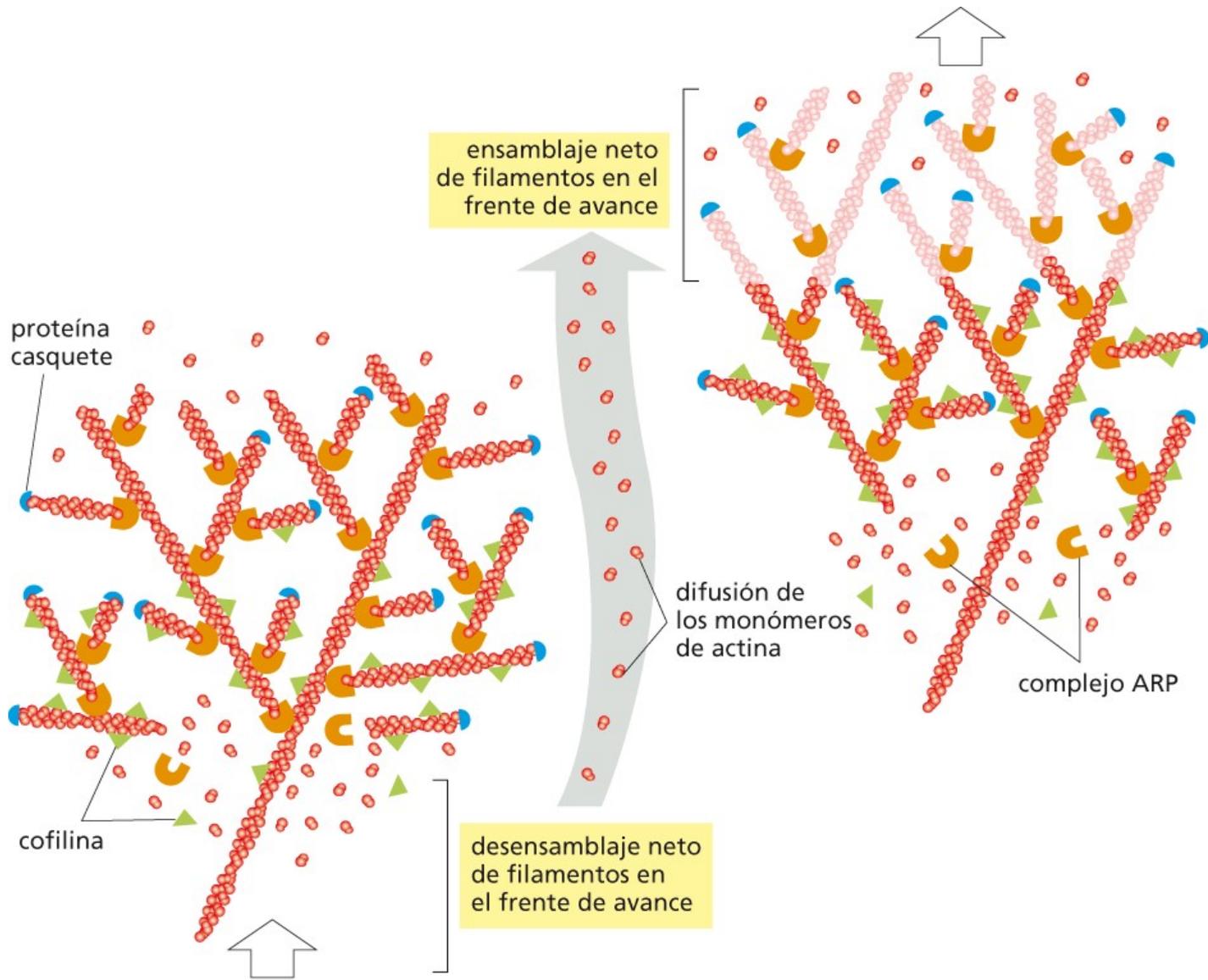
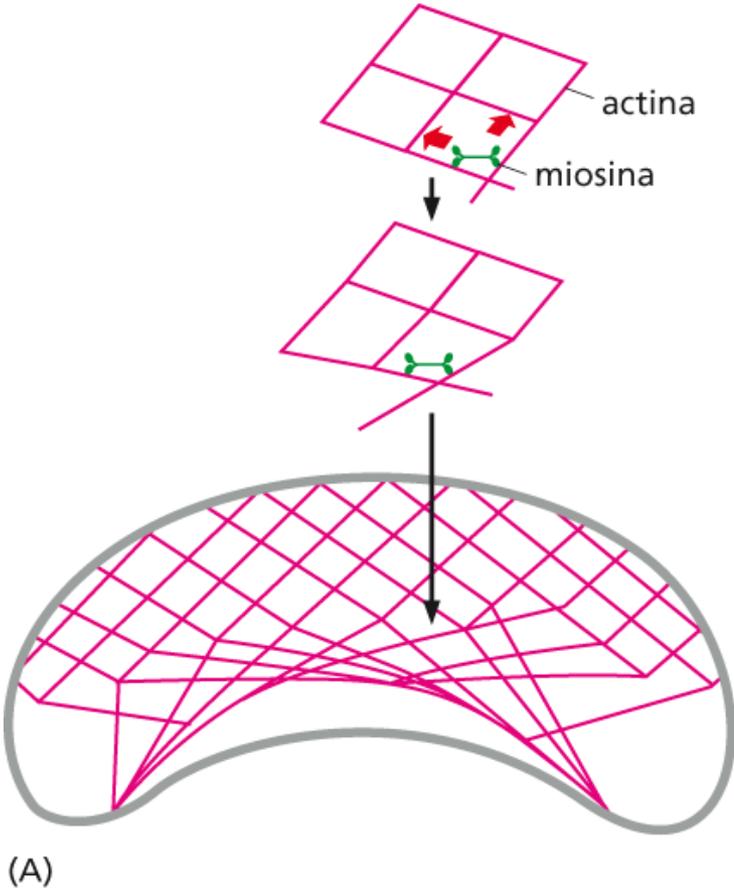
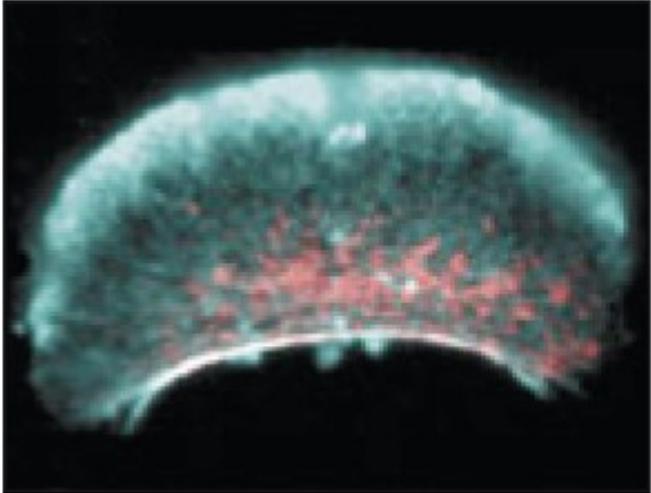


Figura 16-90 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

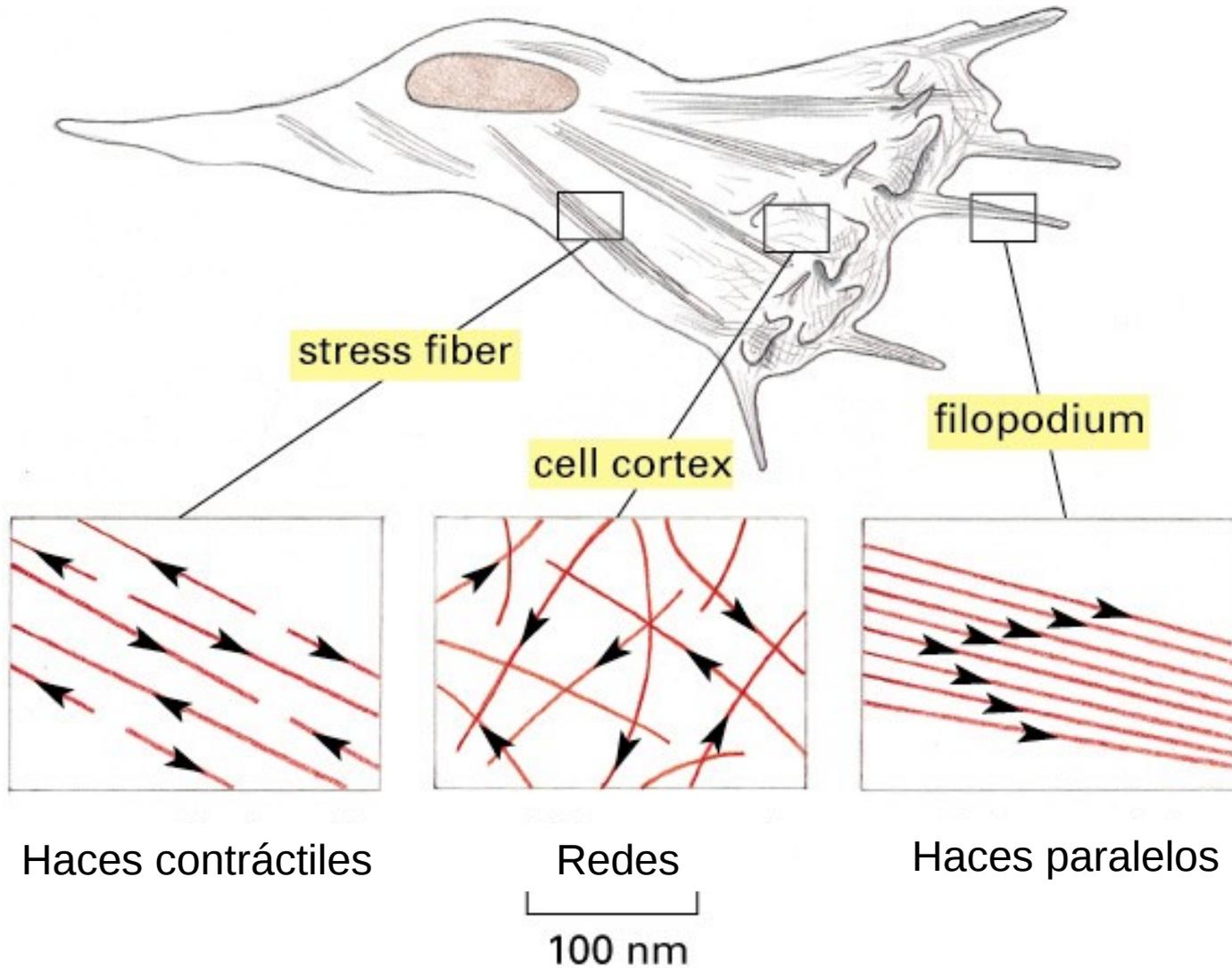
Contribución de la miosina II al movimiento polarizado, provocando la contracción de la red de actina



(B)

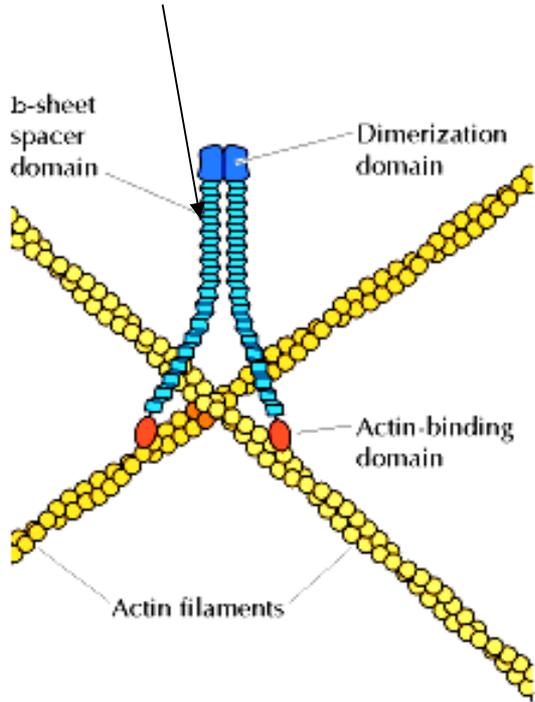


Microfilamentos: Haces y redes de actina



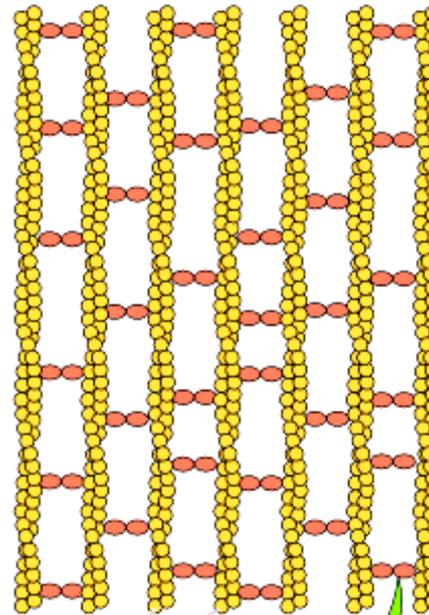
Haces y redes de actina

Filamina (280 kd)

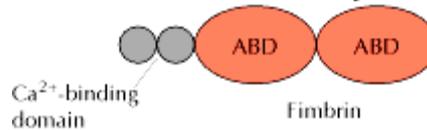


14 nm

Parallel bundle



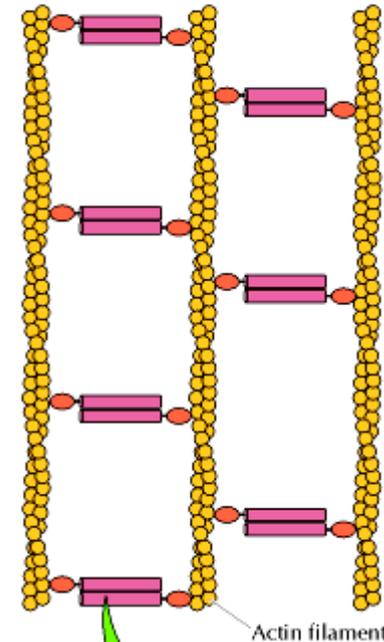
Actin filaments



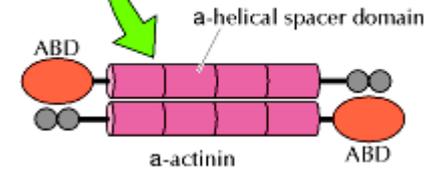
Fimbrina (68 kd)

40 nm

Contractile bundle

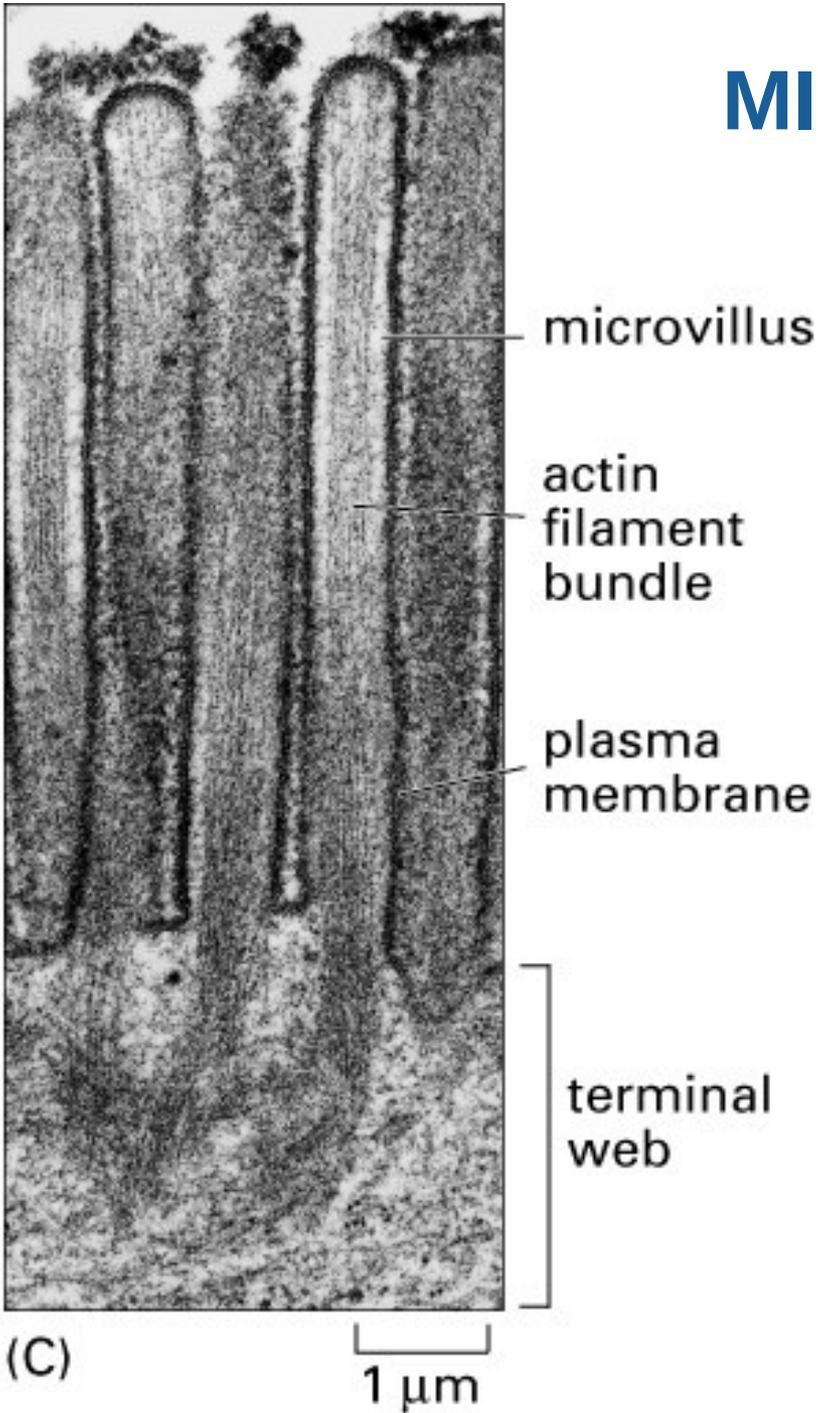


Actin filament

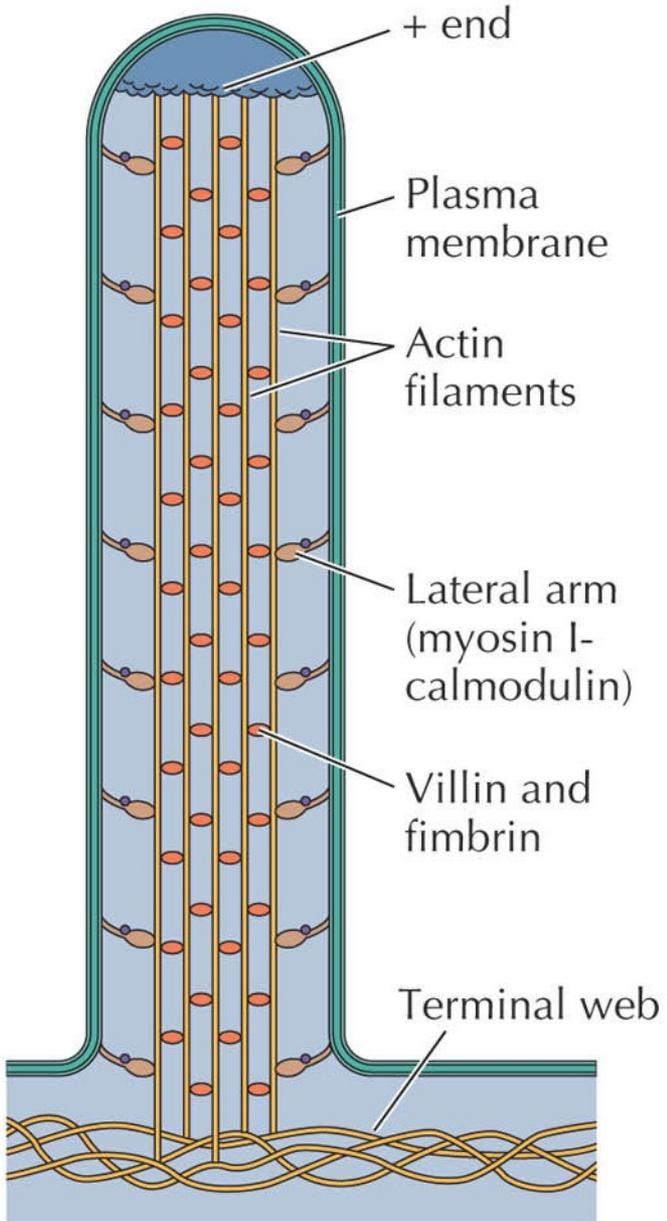


α -actinina (102 kd)

MICROVELLOSIDADES



(C)



Microfilamentos: Recambio molecular *in vivo*

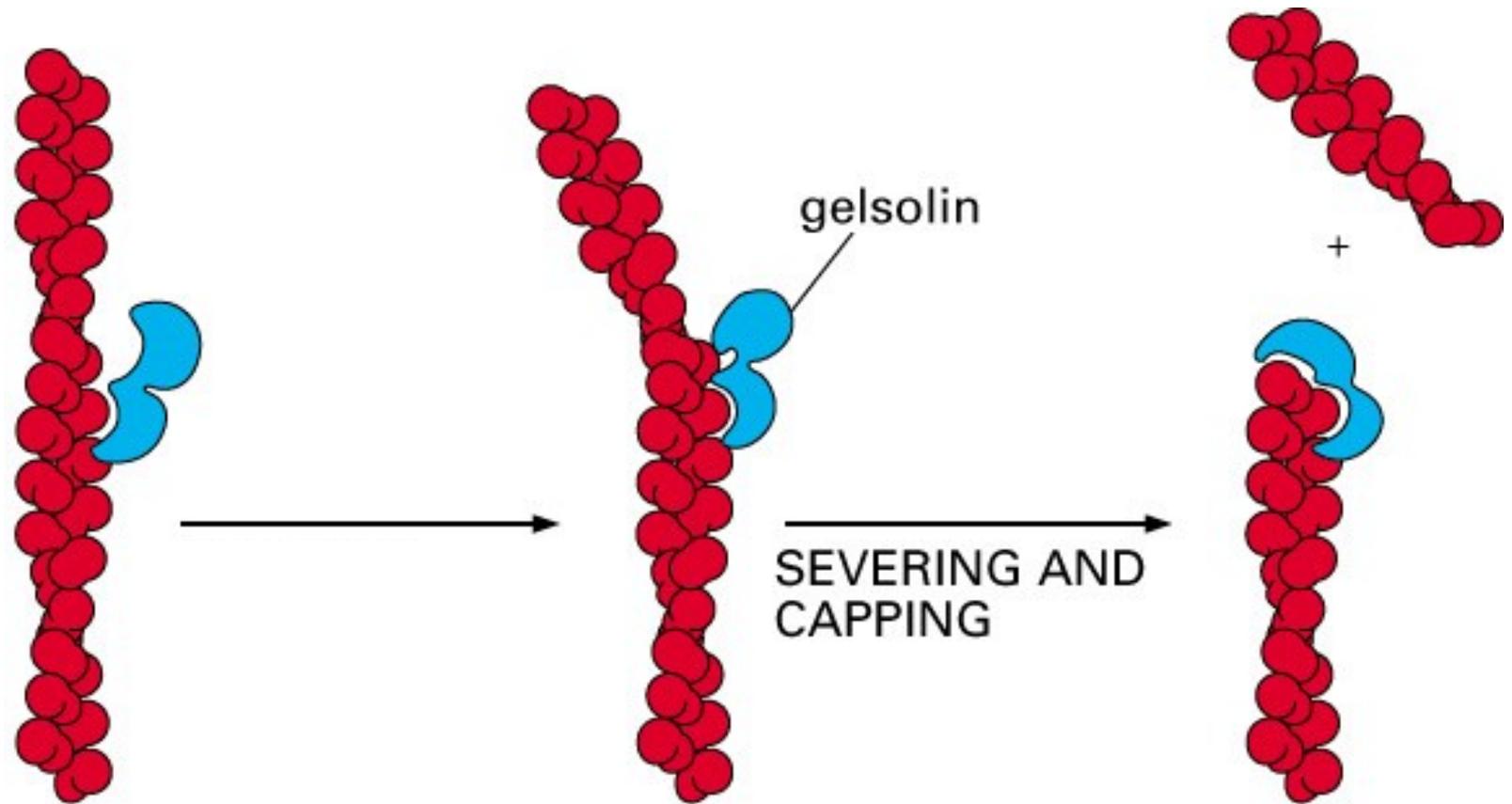
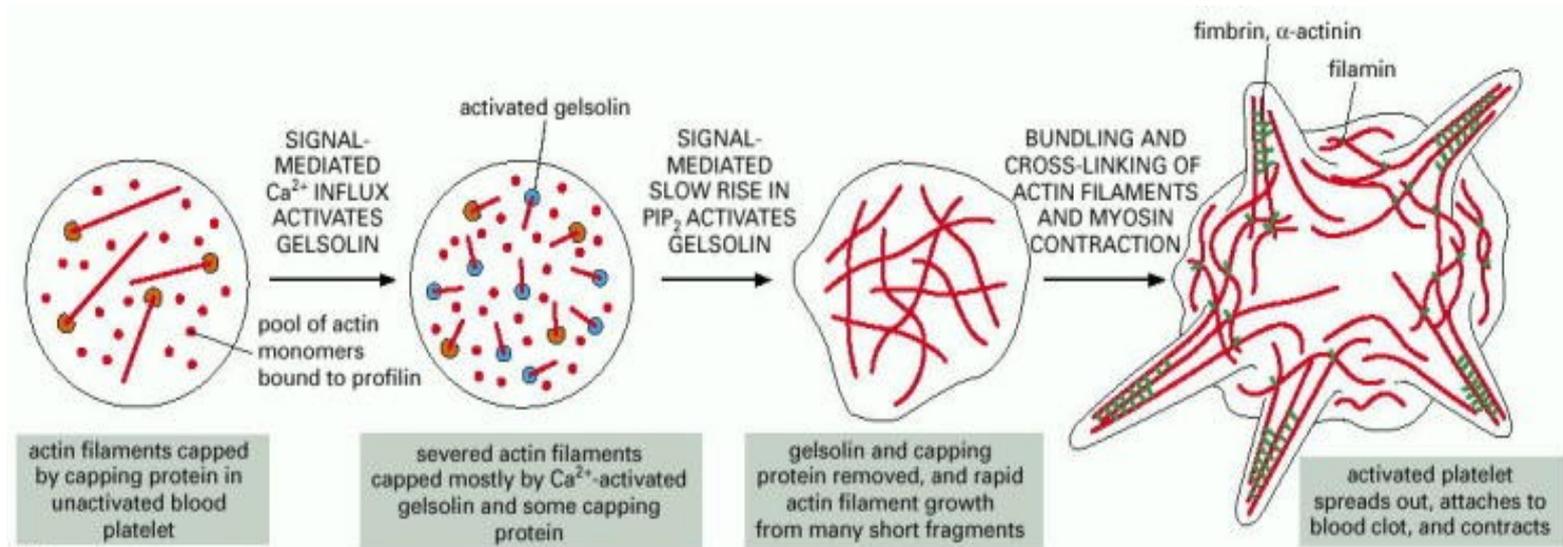
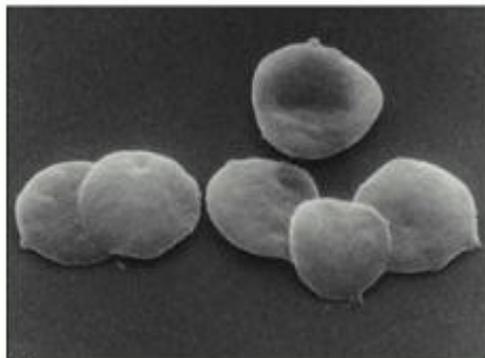


Figure 16-46. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

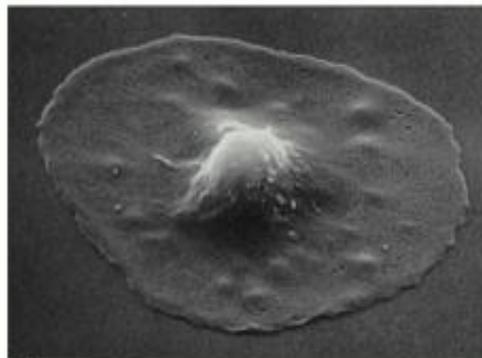
Haces y redes de actina: Protusiones temporales



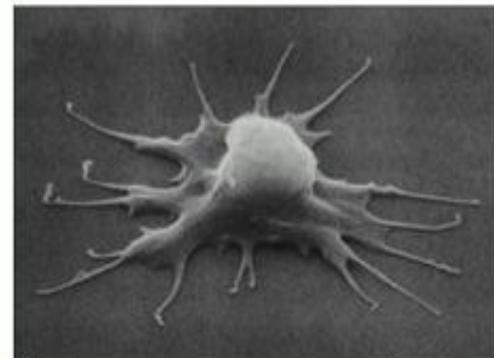
(A)



(B)



(C)



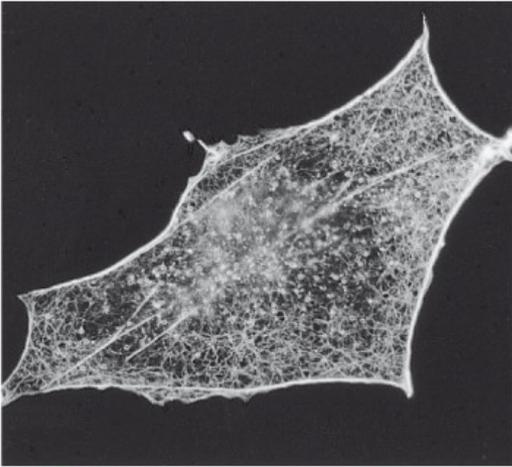
(D)

2 μm

Efectos drásticos de RhoGTPasas, Rac, Rho y Cdc42, sobre la organización de actina en fibroblastos

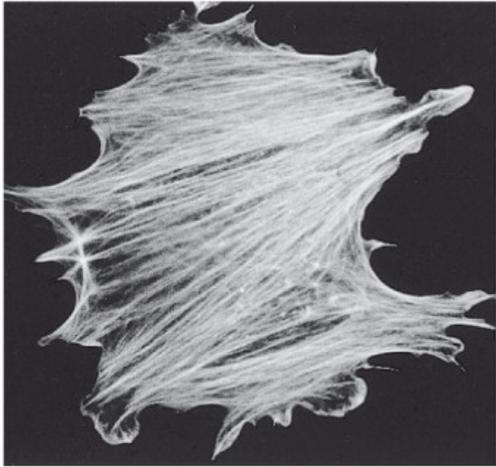
- A) Cortical
- B) Fibras de stress
- C) Lamelipodio gigante
- D) Filipodios

marcaje de actina

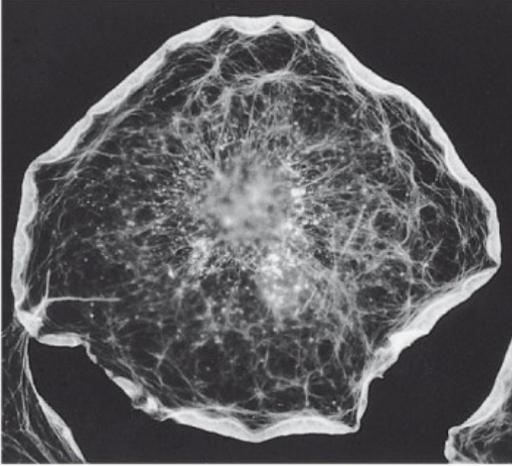


(A) CÉLULAS QUIESCENTES

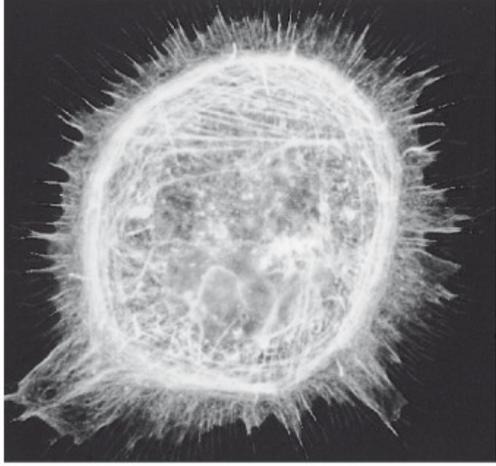
marcaje de actina



(B) ACTIVACIÓN DE Rho



(C) ACTIVACIÓN DE Rac



(D) ACTIVACIÓN DE Cdc42

20 μm

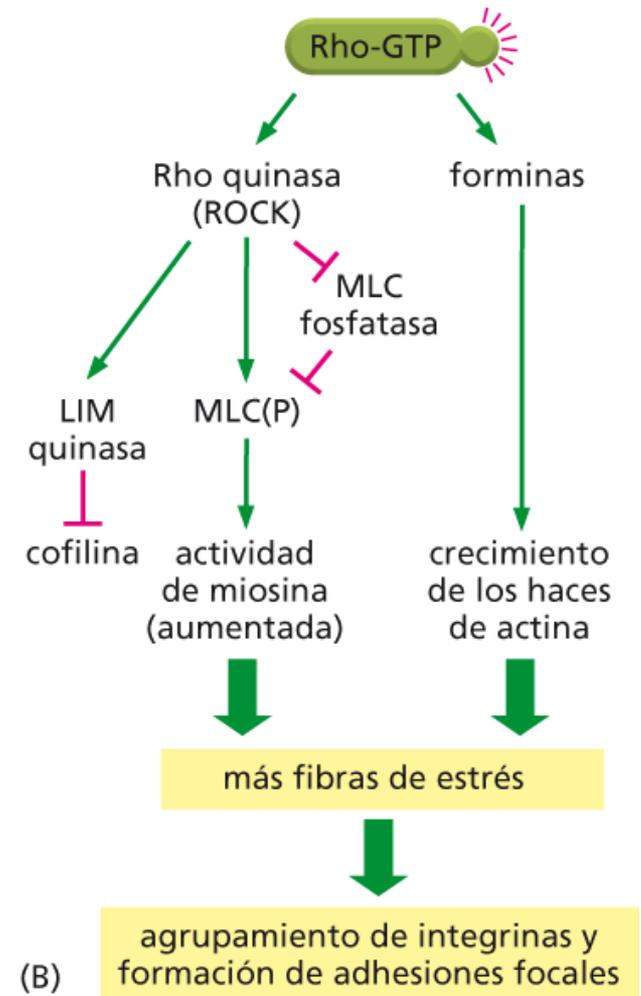
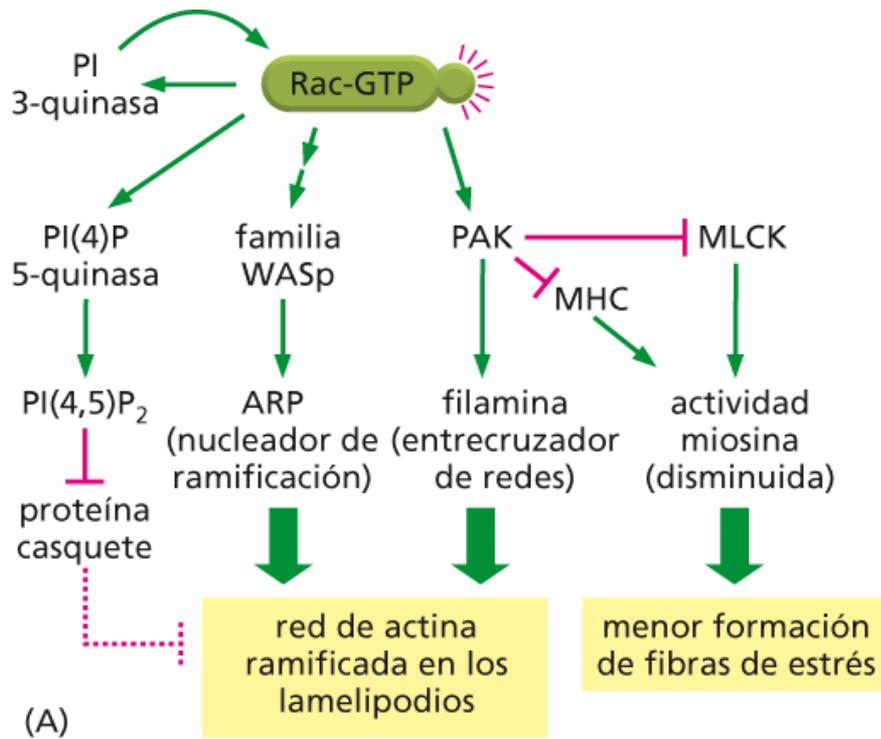


Figura 16-98a *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

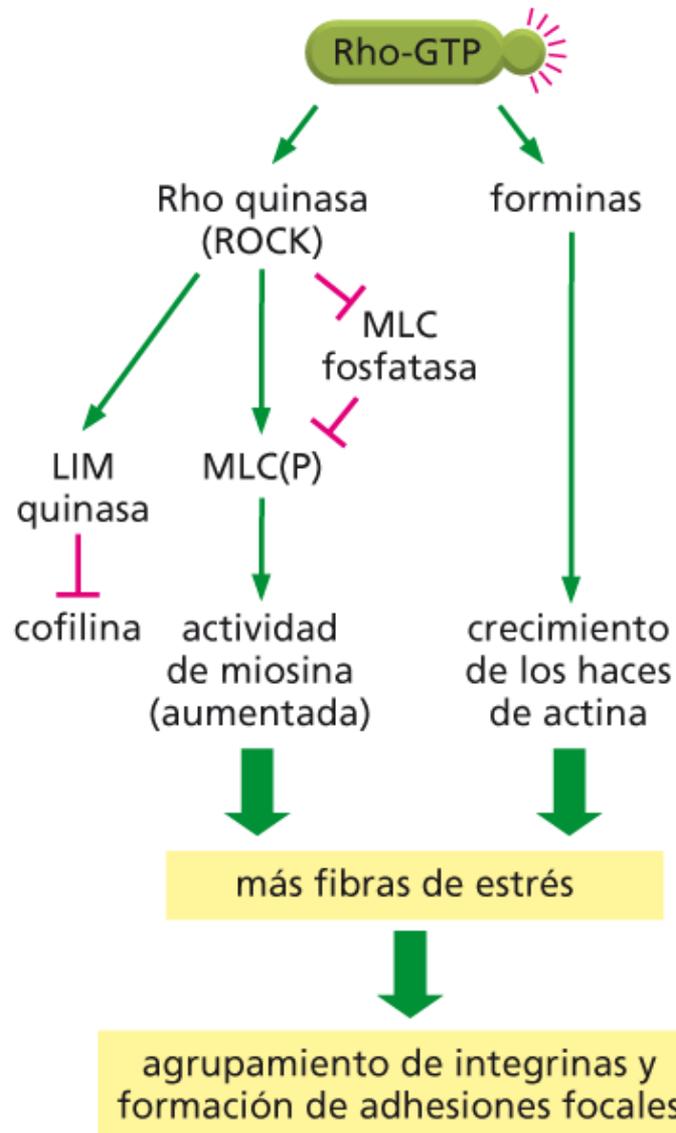
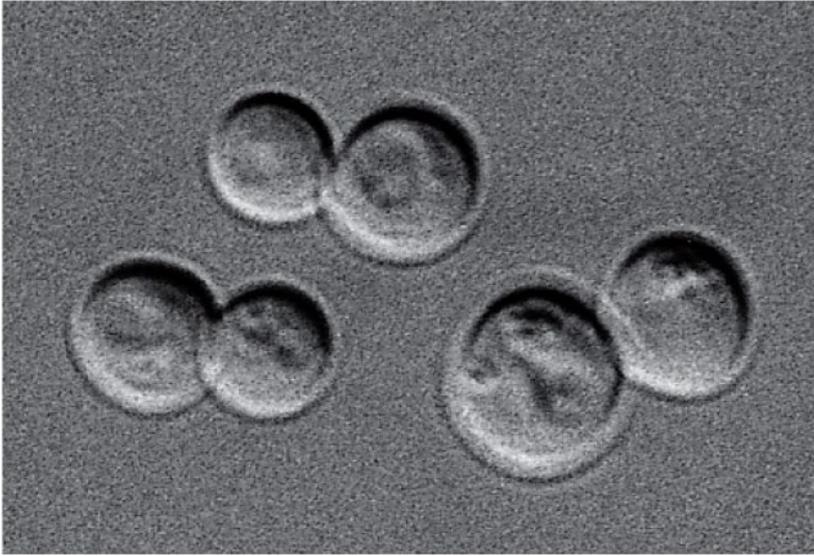
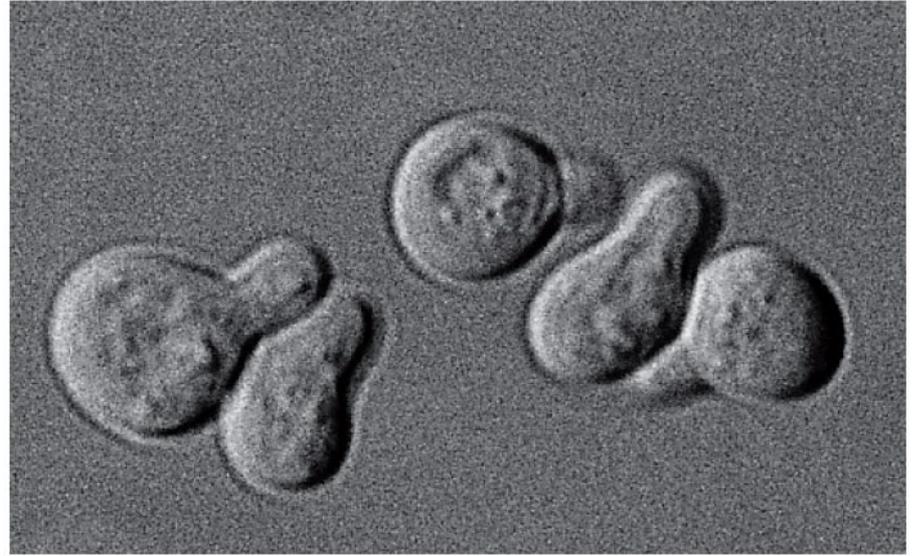


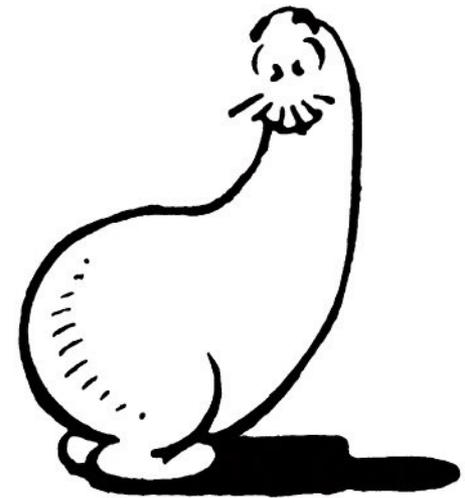
Figura 16-98b *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)



(A)



(B)



(C)

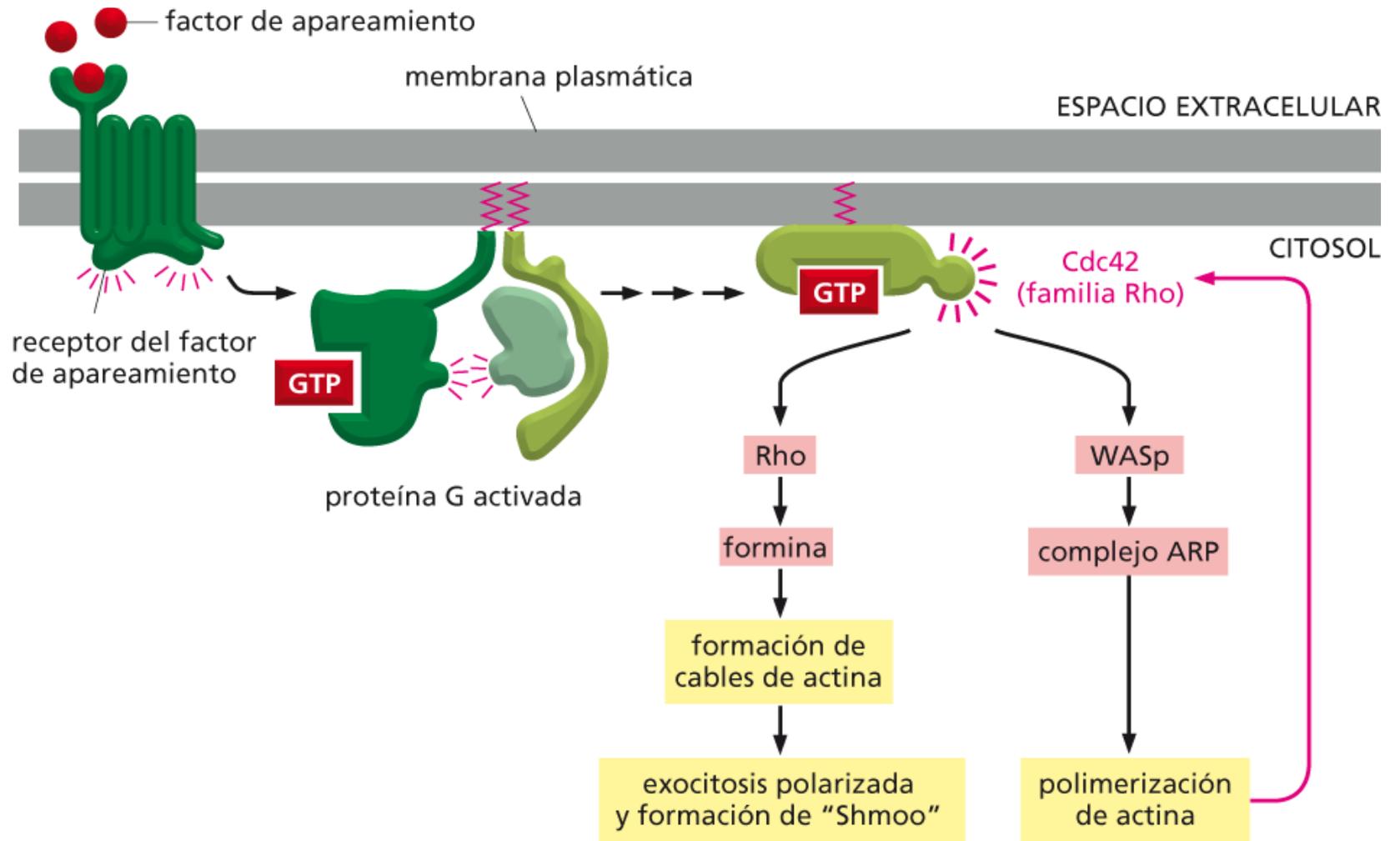
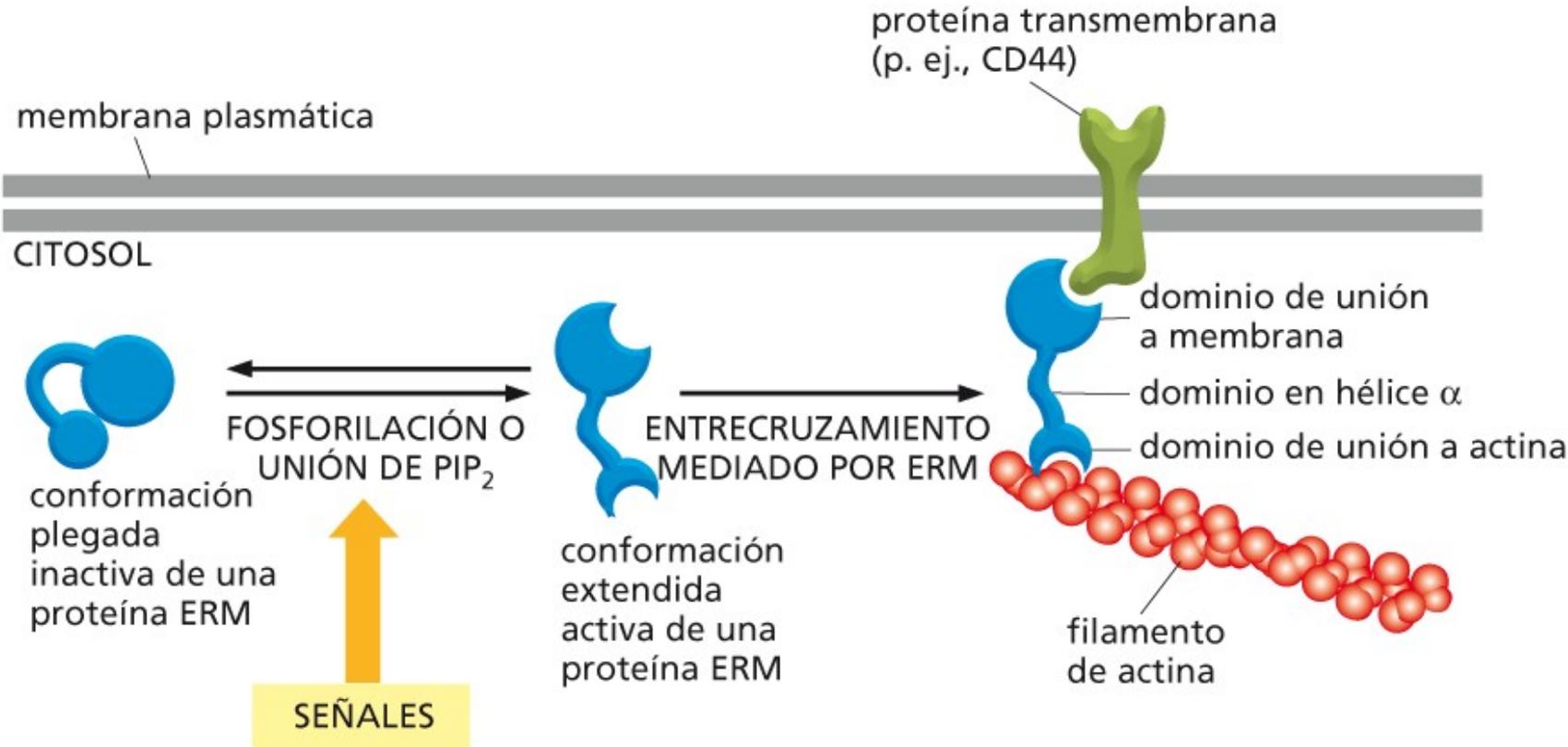


Figura 16-100 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Papel de las proteínas ERM en la adhesión de los filamentos de actina a la membrana plasmática

Ej. CD44, receptor del ácido hialurónico

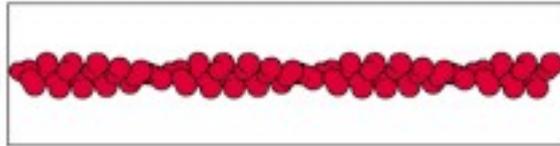


ESTRUCTURA Y ORGANIZACION DE LOS MICROFILAMENTOS

- **Ensamblado y desensamblado de los microfilamentos:** Los microfilamentos se forman por polimerización (cabeza-cola) de actina G formando una hélice de doble cadena. Diversas proteínas que interaccionan con la actina regulan el ensamblado y desensamblado de microfilamentos en la célula.
- **Organización de los microfilamentos:** En las células, los filamentos de actina son entrecruzados por proteínas de unión a actina formando haces o redes 3D.
- **Asociación de microfilamentos los con la membrana plasmática:** Esta membrana esta recubierta en su parte interna por una red de filamentos de actina y otras proteínas del citoesqueleto que determinan la forma de la célula. Los haces de actina se unen a la membrana en regiones de contacto intercelular o de adhesión a sustratos.
- **Protuberancias de la membrana plasmática:** Los microfilamentos soportan las protuberancias permanentes (ej. microvilli) o transitorias (ej., en fagocitosis, gemación, locomoción).

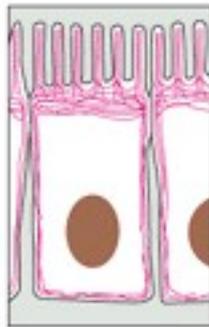
MICROTUBULOS

ACTIN FILAMENTS



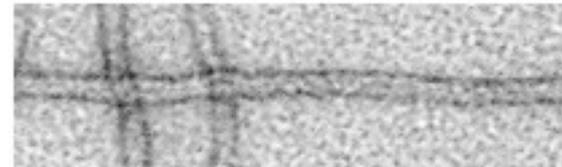
nm 7

25nm



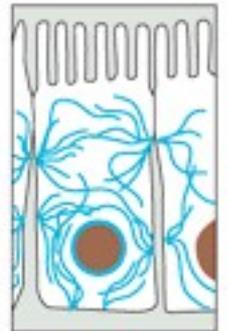
25µm

INTERMEDIATE FILAMENTS



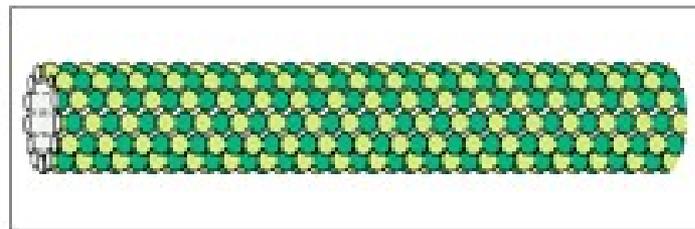
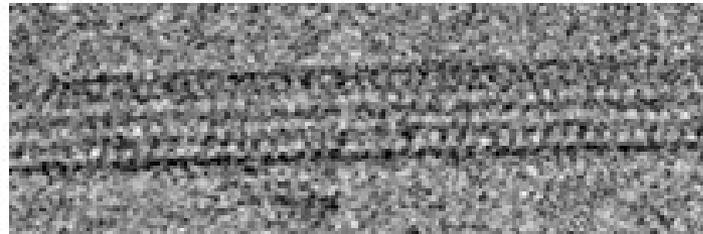
nm 01

25nm



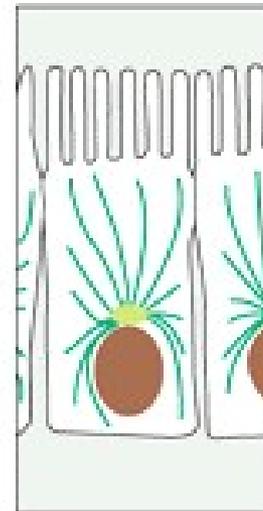
25µm

MICROTUBULES



nm 52

25nm



25µm

ESTRUCTURA DE LOS MICROTUBULOS

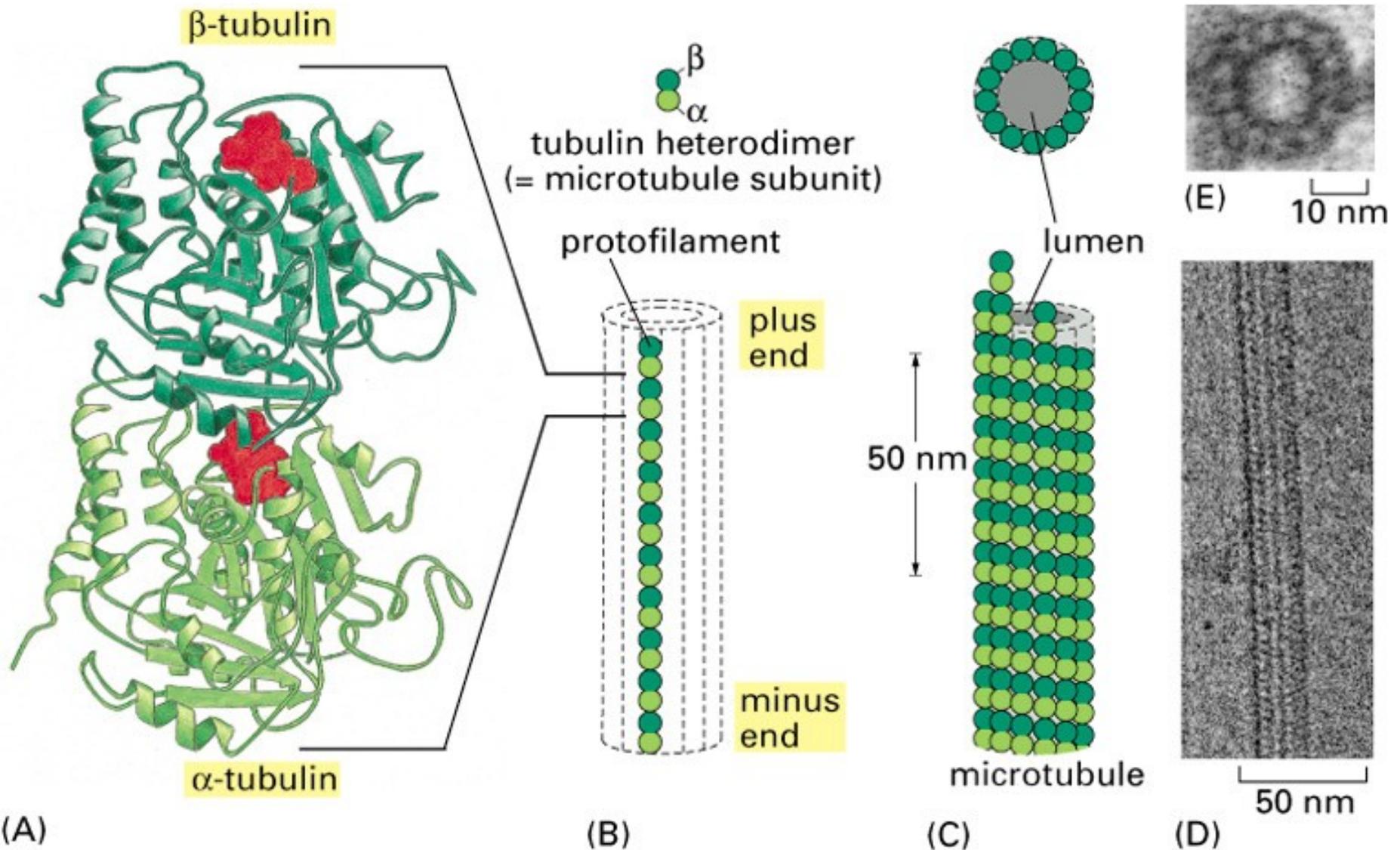
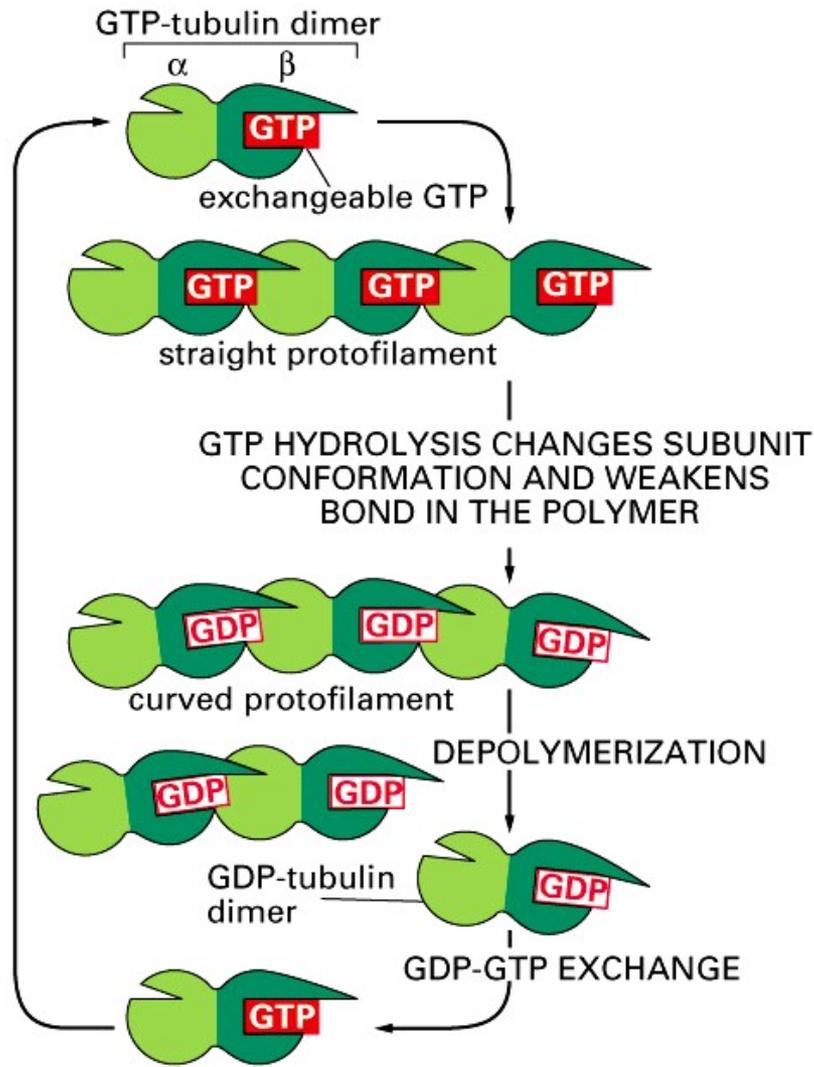
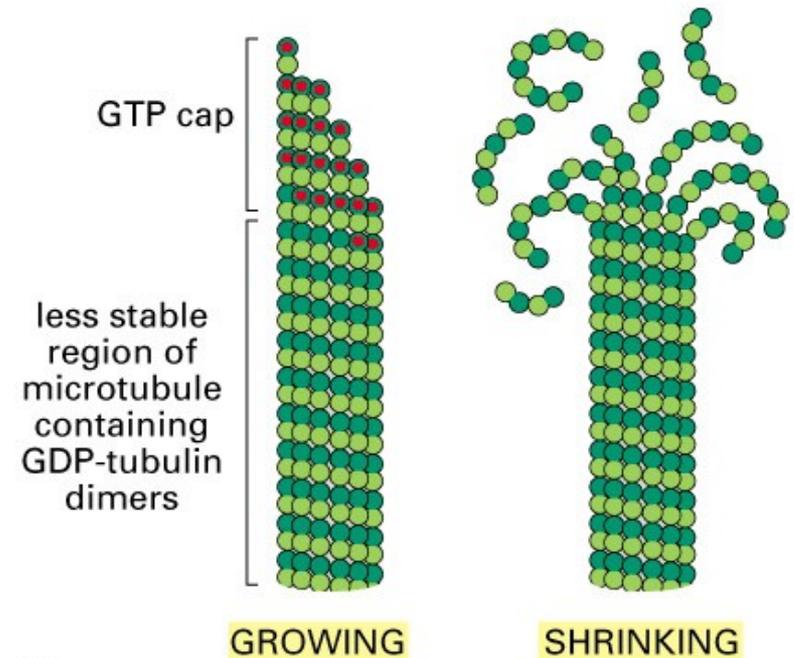
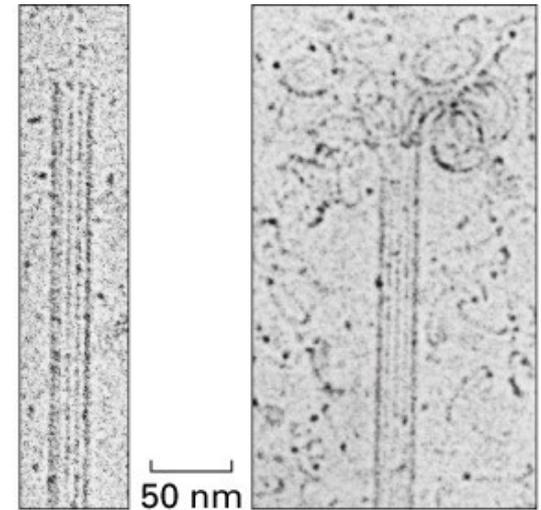


Figure 16-6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

INESTABILIDAD DINAMICA DE LOS MICROTUBULOS



(B)



(C)

ORGANIZACIÓN Y RECAMBIO DE LOS MICROTUBULOS *IN VIVO*

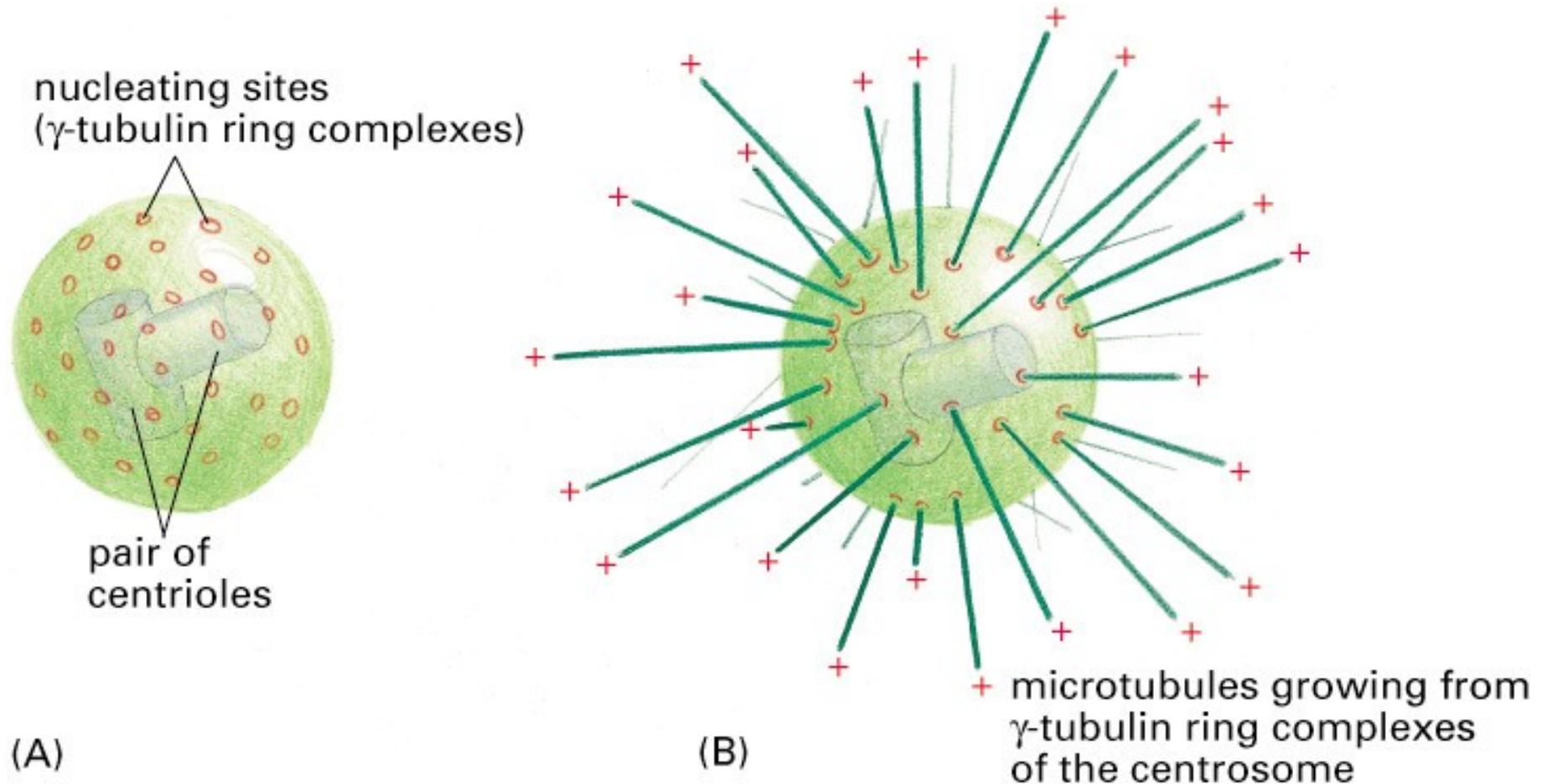


Figure 16-23. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

ORGANIZACIÓN Y RECAMBIO DE LOS MICROTUBULOS *IN VIVO*

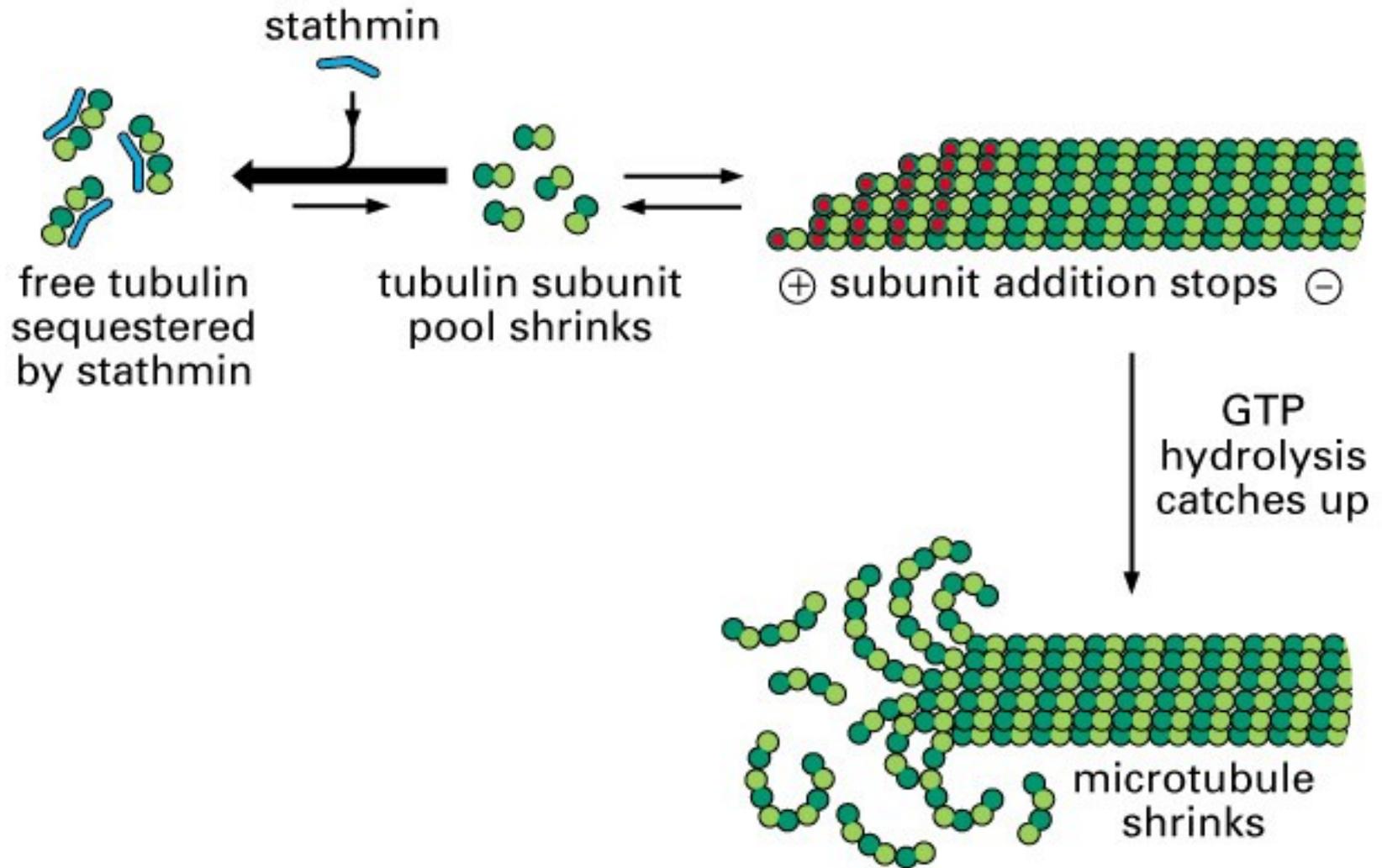
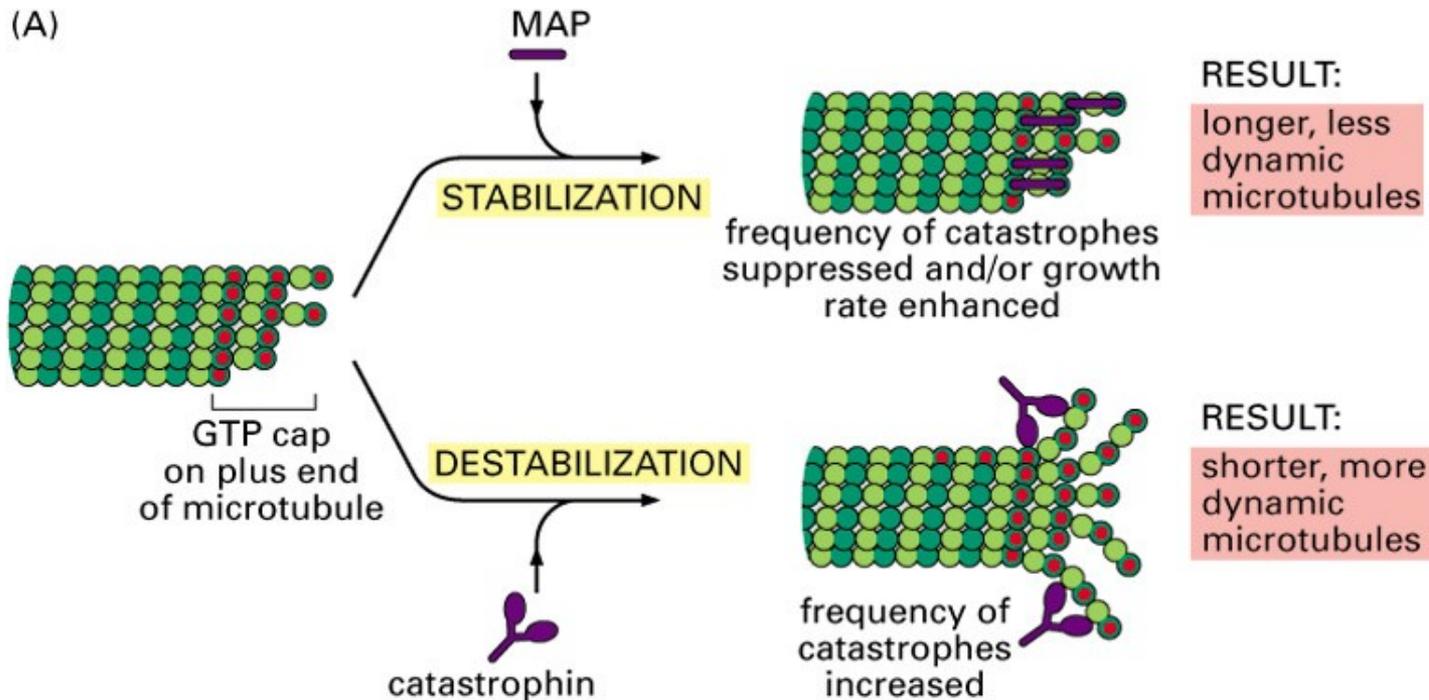
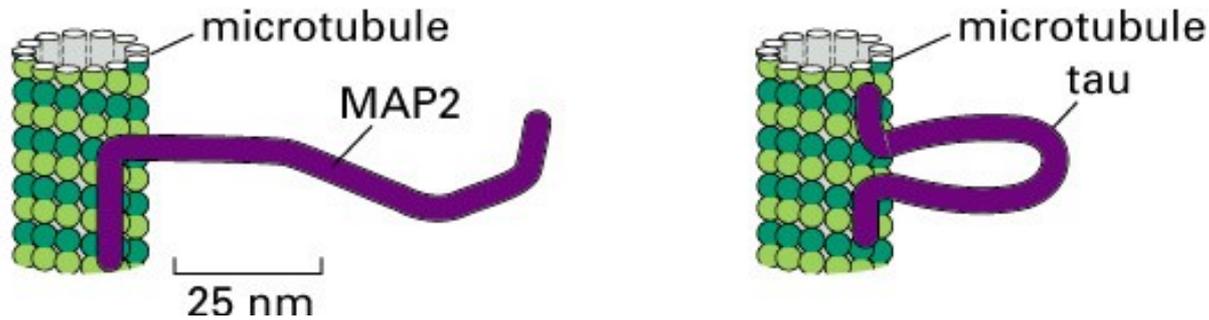


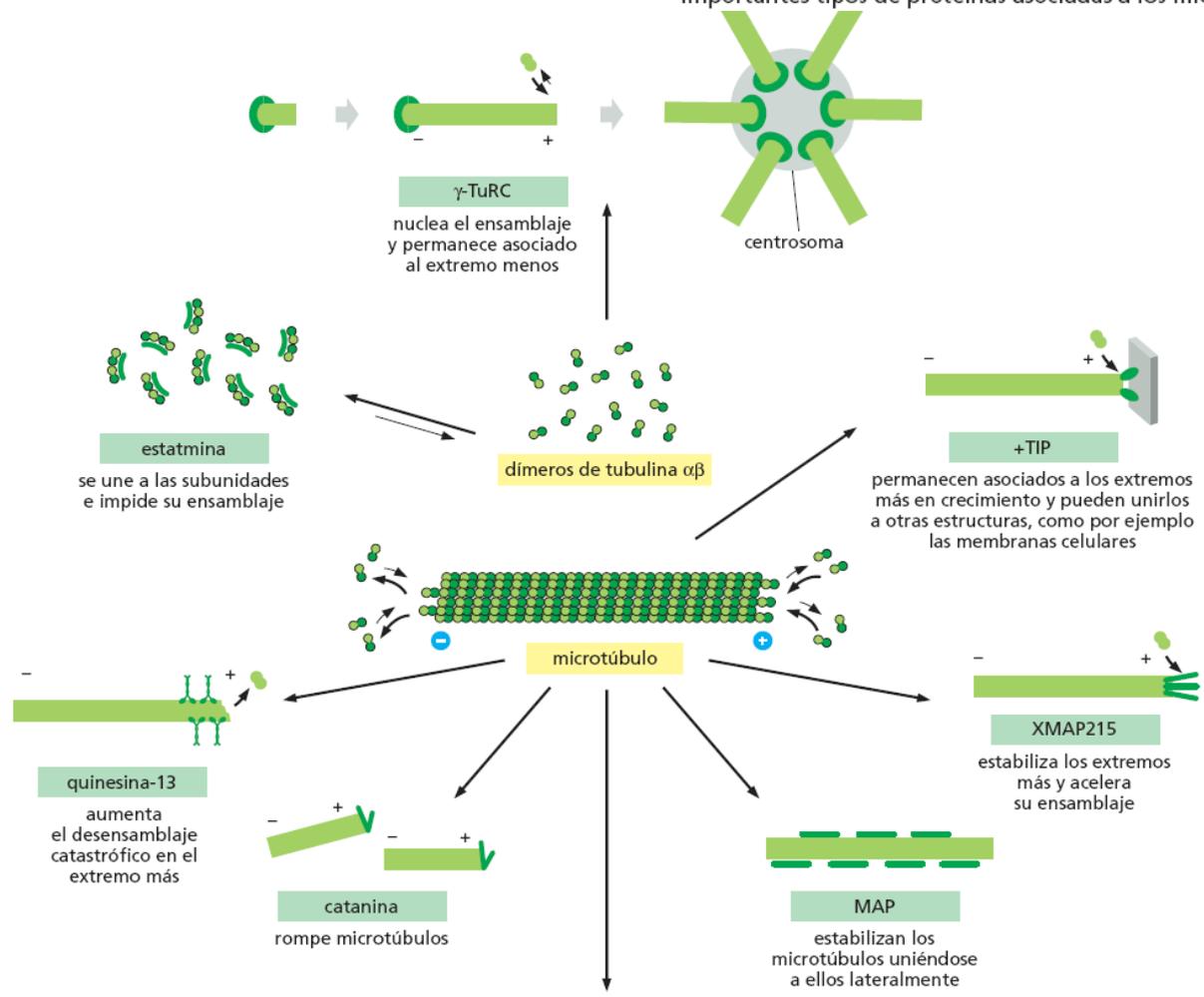
Figure 16–31. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

ORGANIZACIÓN Y RECAMBIO DE LOS MICROTUBULOS *IN VIVO*

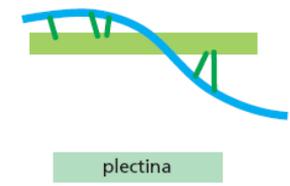
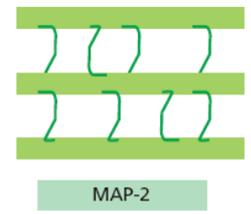
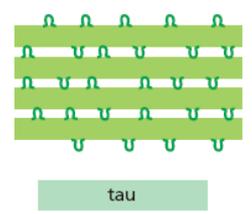


MICROTÚBULOS

Algunas de las proteínas accesorias más importantes del citoesqueleto de microtúbulos. Se muestra un ejemplo de cada uno de los principales tipos, excepto para las dos clases de proteínas motoras, que serán descritas en otra sección más adelante. Cada uno de ellos se describe en el texto. De todas formas, las células contienen más de cien tipos distintos de proteínas de unión a microtúbulos; como sucede para las proteínas asociadas a actina, existen importantes tipos de proteínas asociadas a los microtúbulos que todavía se desconocen.



formación de haces de filamentos y entrecruzamiento



los une a los filamentos intermedios

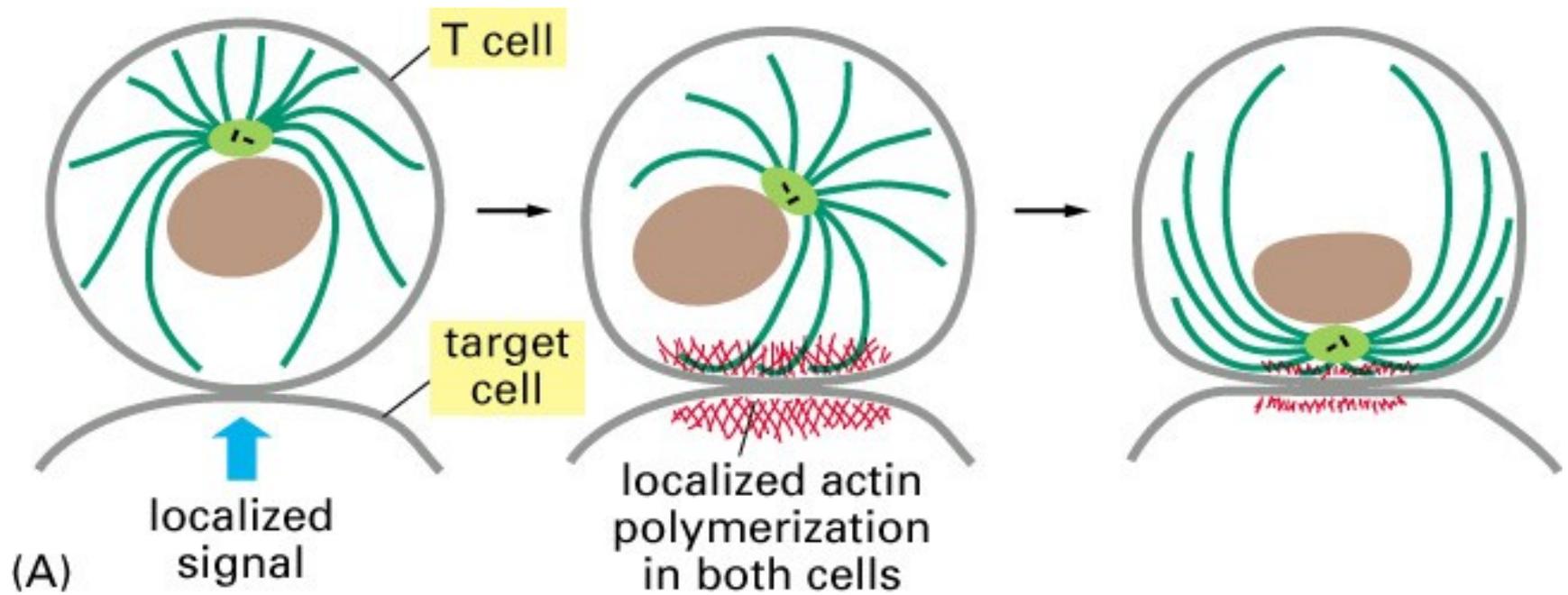
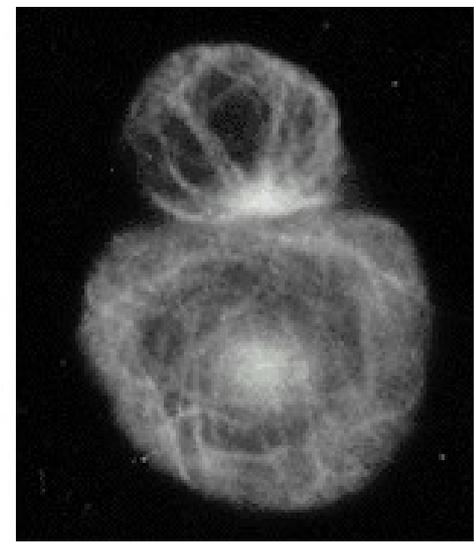


Figure 16-97 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

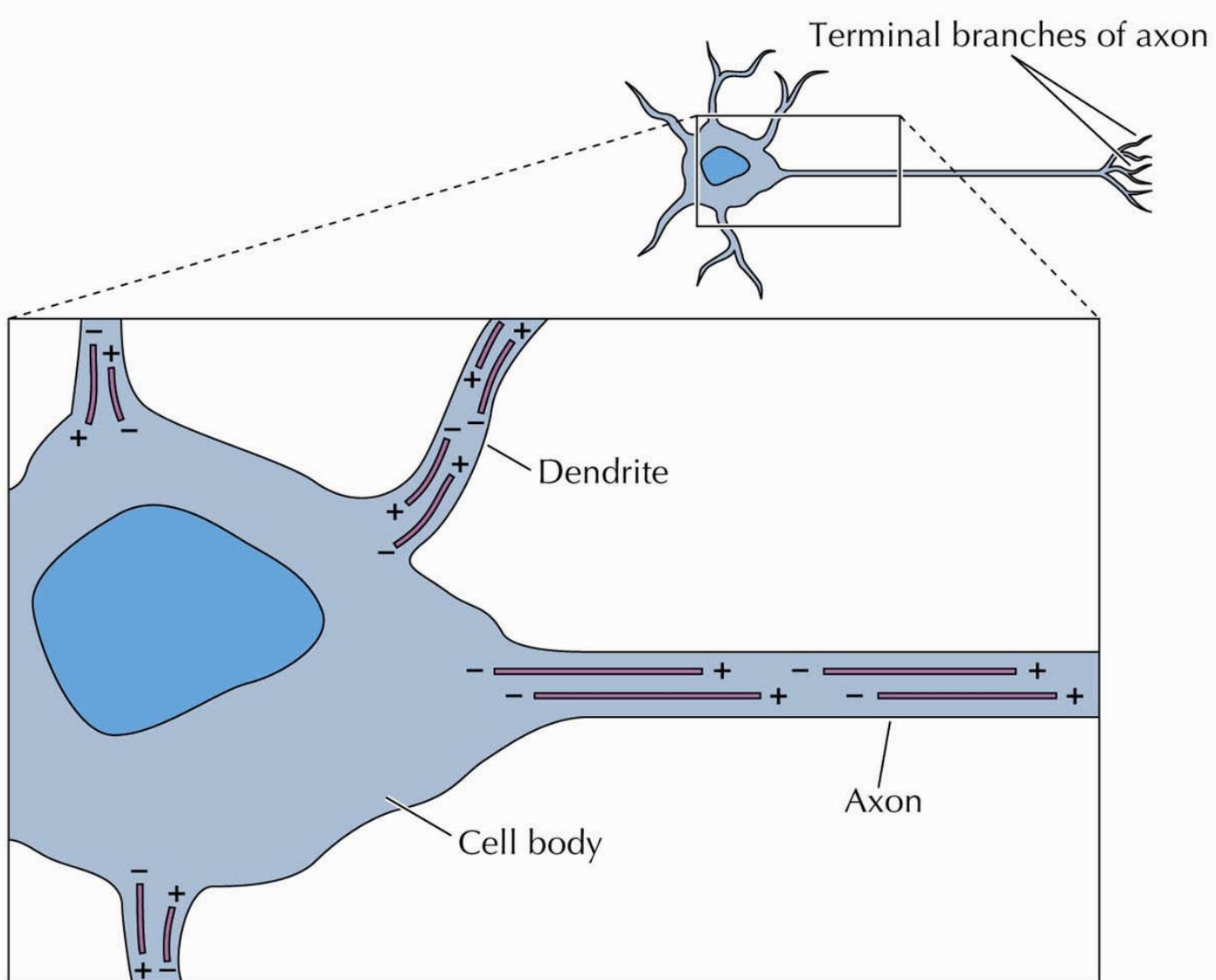


(B) 10 μm

Tabla 16–2 Fármacos que afectan a los filamentos de actina y a los microtúbulos

COMPUESTOS ESPECÍFICOS DE ACTINA	
Faloidina	se une y estabiliza los filamentos
Citocalasina	encasqueta los extremos más de los filamentos
Suinholida	fragmenta filamentos
Latrunculina	se une a las subunidades e impide su polimerización
COMPUESTOS ESPECÍFICOS DE LOS MICROTÚBULOS	
Taxol	se une y estabiliza los microtúbulos
Colchicina, colcemida	se une a las subunidades e impide su polimerización
Vinblastina, vincristina	se une a las subunidades e impide su polimerización
Nocodazol	se une a las subunidades e impide su polimerización

ORGANIZACION DE LOS MICROTUBULOS EN NEURONAS



ORGANIZACION DE LOS MICROTUBULOS EN NEURONAS

Verde: tau

Rojo: MAP2

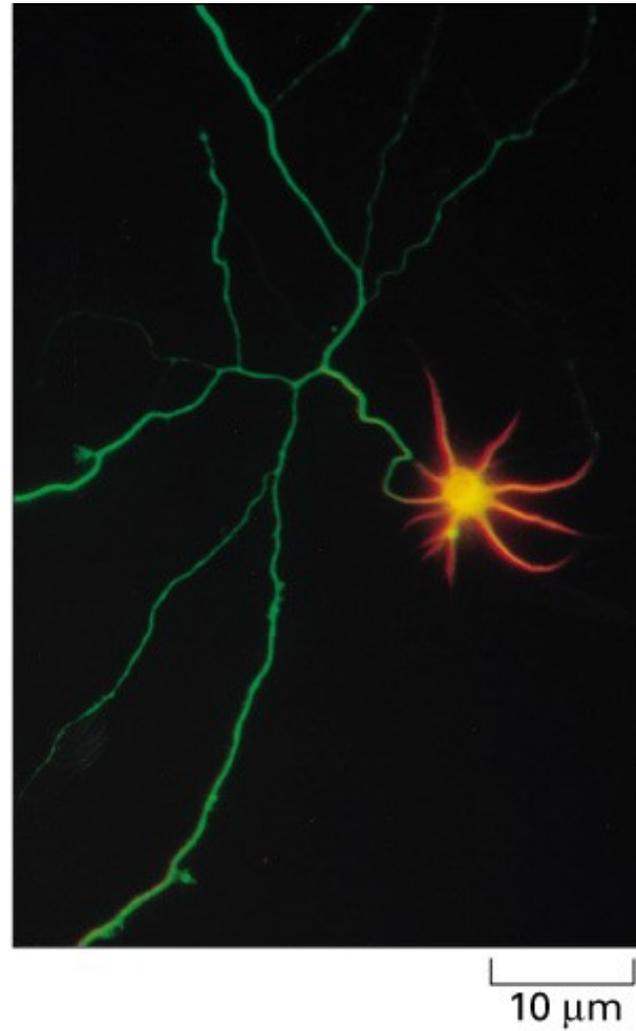


Figure 16–32. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

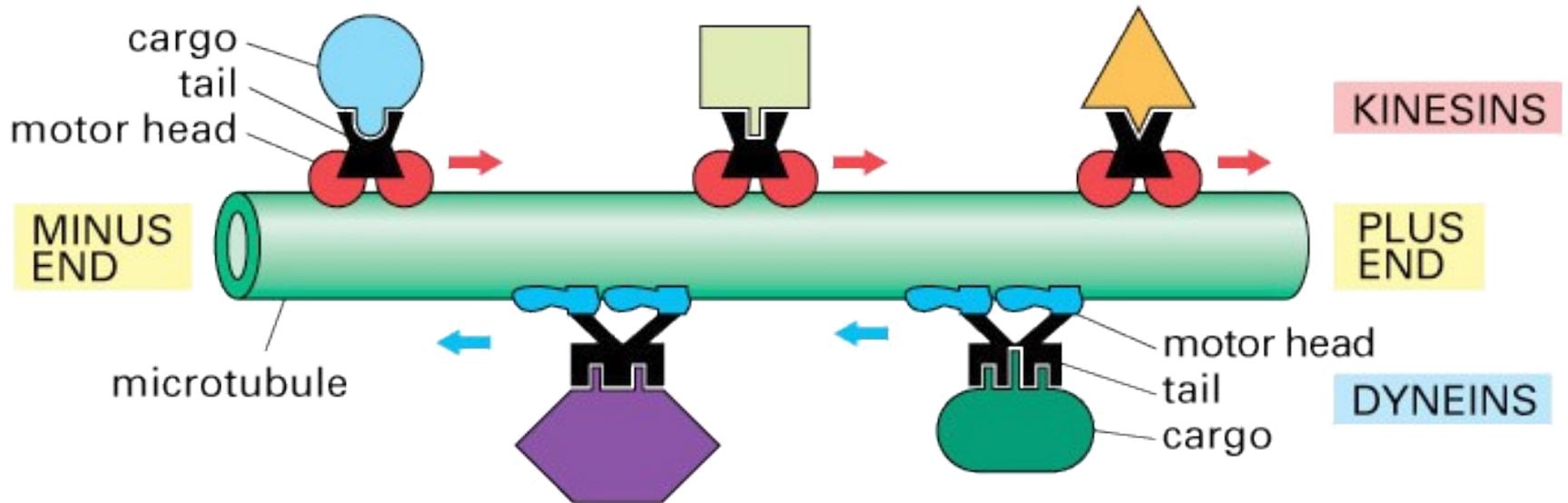
MICROTUBULOS

- **ESTRUCTURA, ENSAMBLADO E INESTABILIDAD DINAMICA:** Se forman por polimerización reversible de dímeros de tubulina (α , β). Pueden sufrir continuos ciclos de ensamblado y desensamblado como resultado de la hidrólisis de GTP tras la polimerización (inestabilidad dinámica).
- Los MT,s se extienden desde el centro organizador de microtúbulos (centrosoma), situado en el centro de la célula. En células animales éste contiene un par de centriolos rodeados de material pericentriolar, en el que se inicia el crecimiento de los microtubulos (extremo -).
- Durante la mitosis, los microtubulos se reorganizan y forman el huso mitótico, responsable de la separación de los cromosomas.
- Estabilización de los microtubulos y **POLARIDAD CELULAR:** Los microtubulos se pueden estabilizar selectivamente por union a proteínas, lo cual determina la forma y polaridad de la célula (ej. axones).

CARACTERISTICAS COMUNES A MICROFILAMENTOS Y MICROTUBULOS

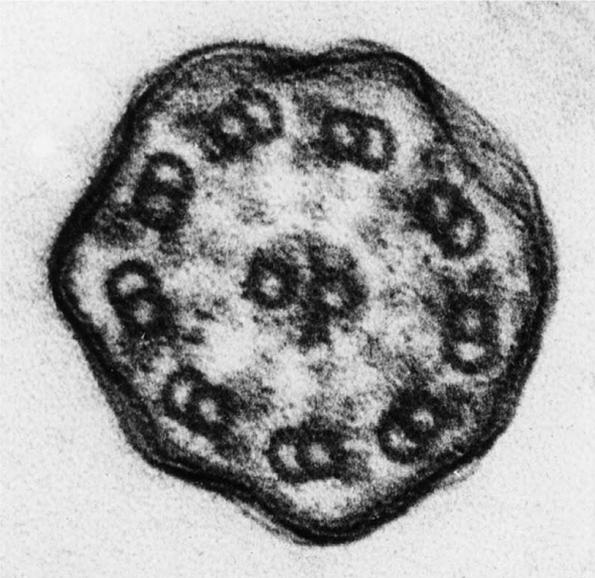
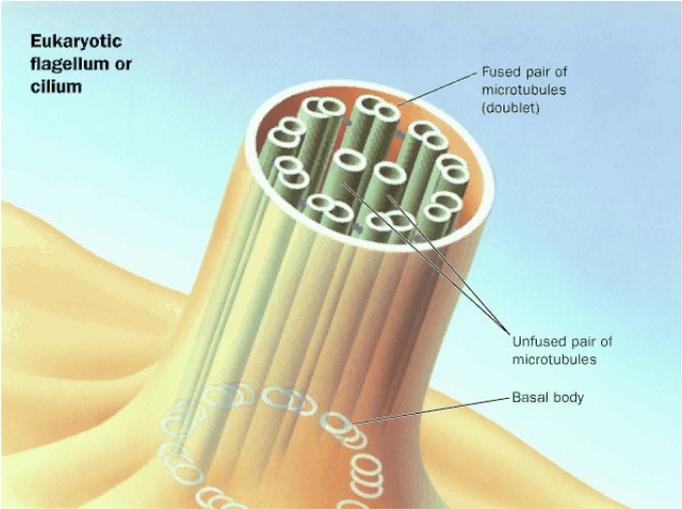
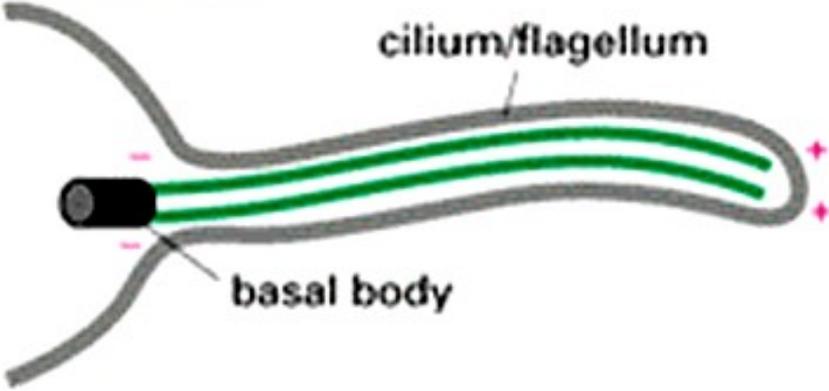
- 1) Tanto los microfilamentos como los microtúbulos están constituidos por **proteínas globulares** con actividad NTPasa (ATPasa y GTPasa, respectivamente).
- 2) En ambos casos, ~ 50% de la proteína constituyente se encuentra en forma soluble y el 50% en forma de filamentos.
- 3) Forman estructuras MUY DINAMICAS, con un intercambio rápido de subunidades entre el "pool" soluble y el insoluble (filamentoso).
- 4) Tanto los microfilamentos como los microtúbulos son estructuras "polarizadas" (extremos distintos).
- 5) Las estructuras formadas por microtúbulos y/o microfilamentos, poseen las capacidades de transportar y generar fuerzas, por lo que es justo referirse a ellos como "Citomusculatura".

PROTEINAS MOTORAS DE MICROTUBULOS: DINEINAS Y KINESINAS

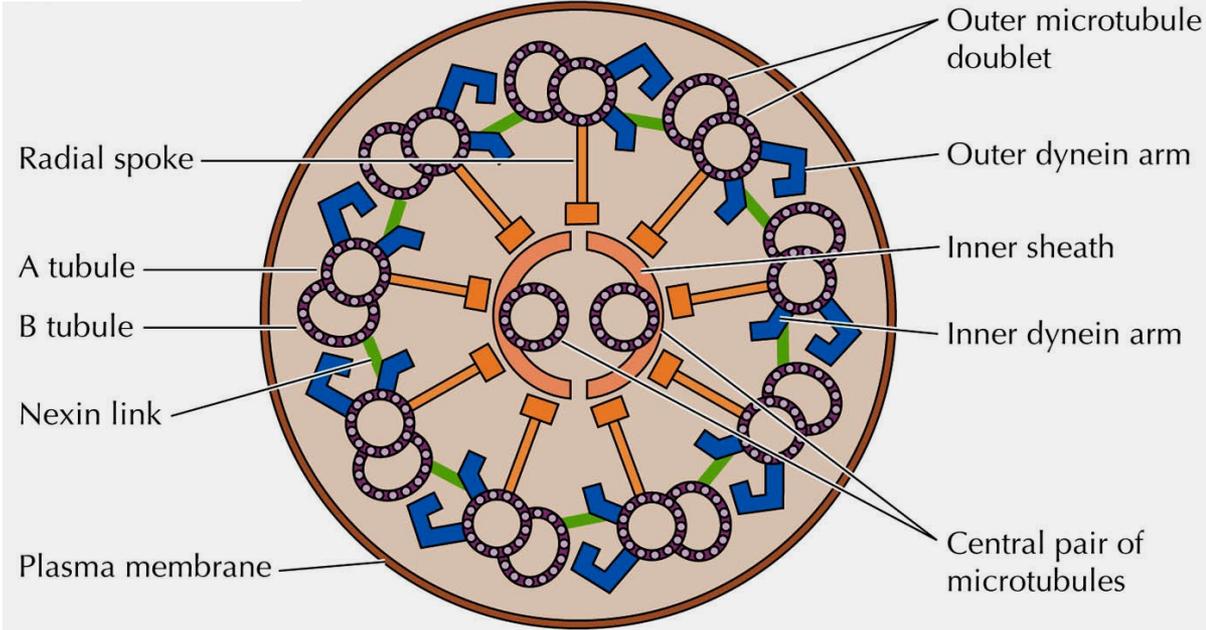


ESTRUCTURA DE CILIOS Y FLAGELOS

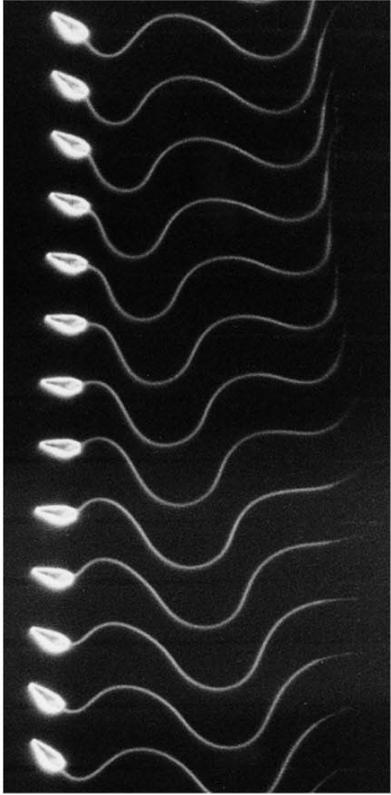
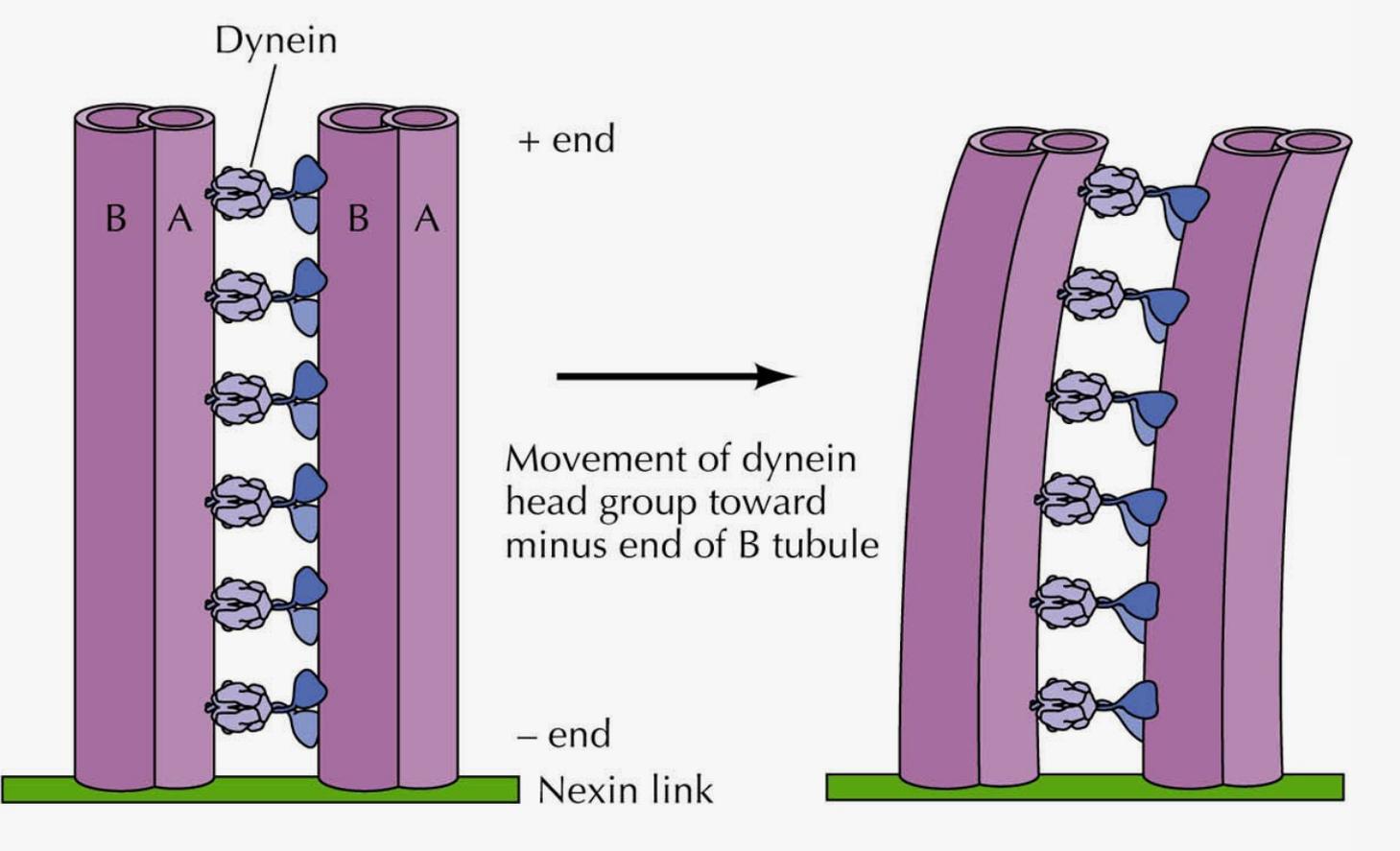
ciliated cell



0.1 μm



MOVIMIENTO DE CILIOS Y FLAGELOS

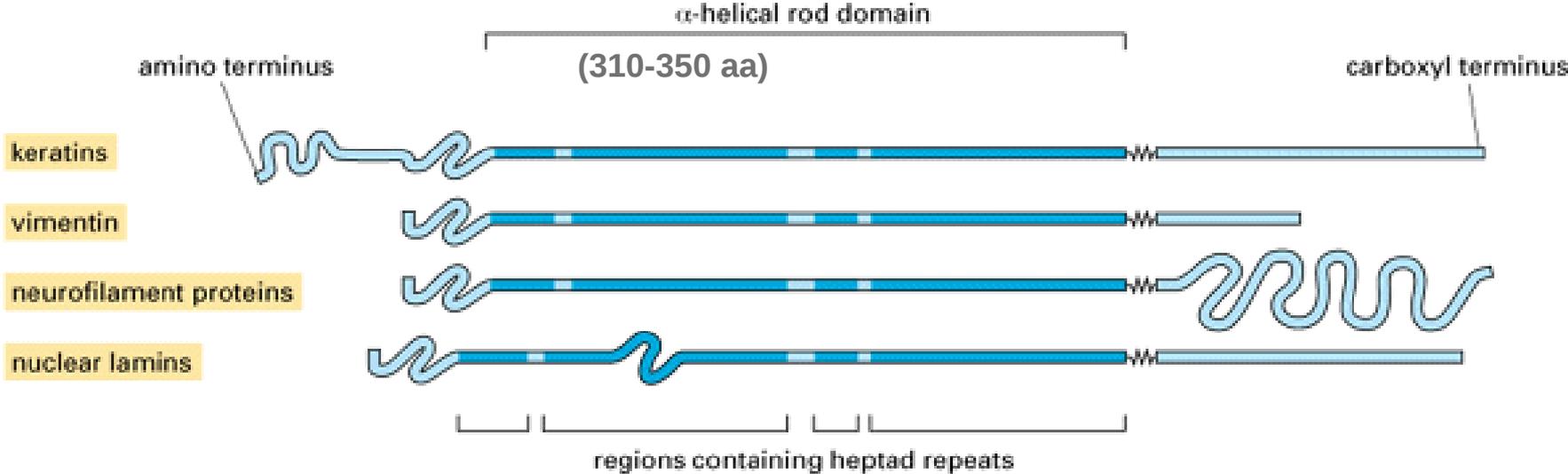


10 μm

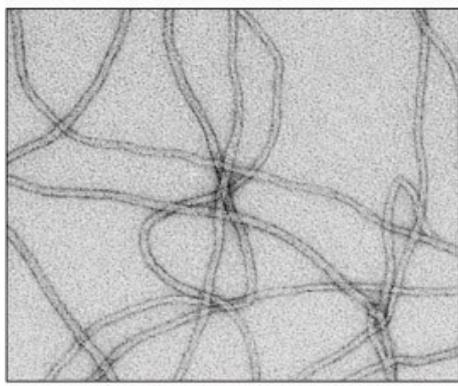
PROTEINAS MOTORAS DE MICROTUBULOS

- Dos familias principales. Las KINESINAS, que se mueven hacia el extremo +, y las DINEINAS, hacia el extremo -. Intervienen en el transporte vesicular, de orgánulos y en la separación de cromosomas en la anafase.
- CILIOS Y FLAGELOS: Son extensiones permanentes de la membrana plasmática edificadas a partir de microtúbulos. Su movimiento resulta de el deslizamiento de microtúbulos adyacentes, impulsado por la acción de dineínas.

ESTRUCTURA DE LAS PROTEINAS DE LOS FILAMENTOS INTERMEDIOS



ESTRUCTURA DE LOS FILAMENTOS INTERMEDIOS



0.1 μm

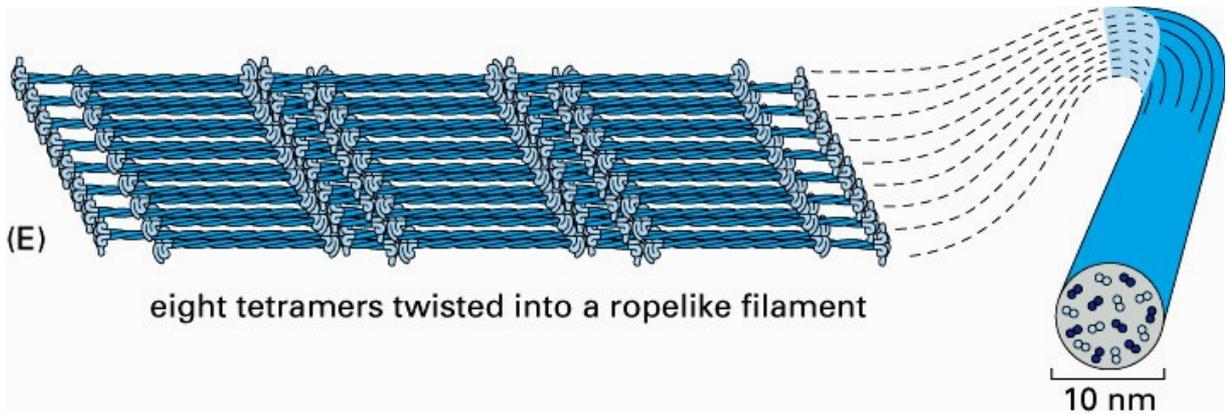
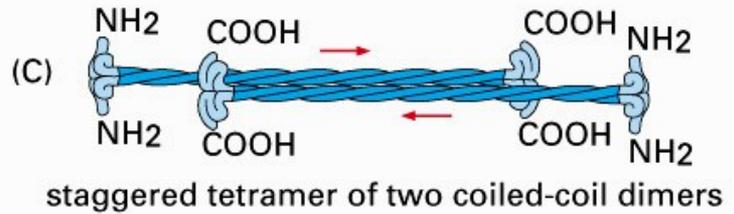
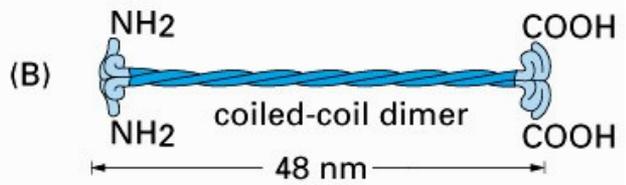
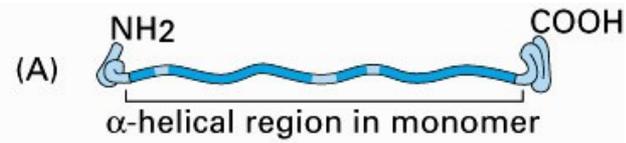
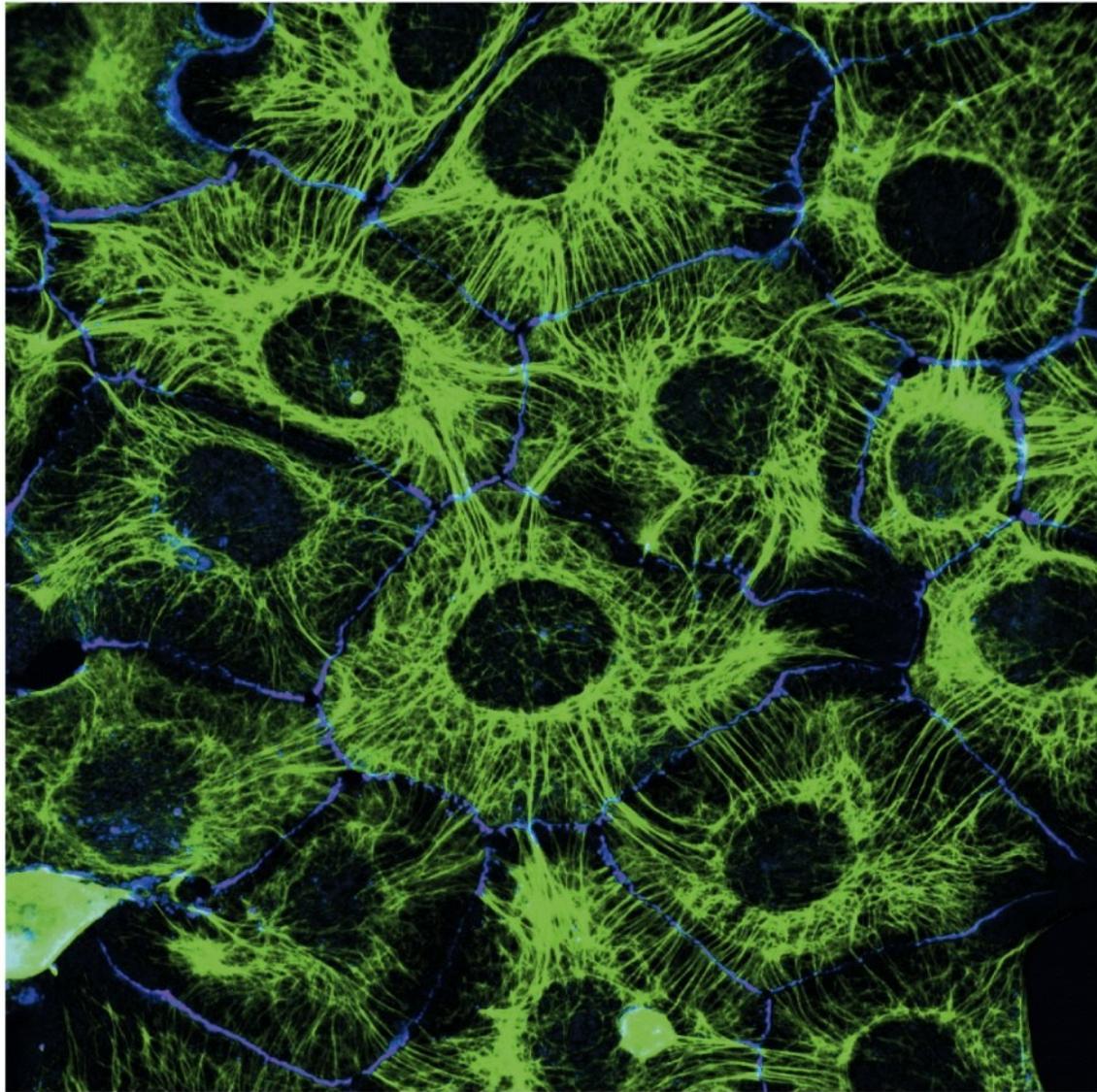


Tabla 16–1 Principales tipos de proteínas de los filamentos intermedios (FI) en las células de los vertebrados

TIPOS DE FI	COMPONENTE POLIPEPTÍDICO	LOCALIZACIÓN
Nuclear	laminas A, B y C	lámina nuclear (revestimiento interno de la envuelta nuclear)
Proteínas relacionadas con la vimentina	vimentina	muchas células de origen mesenquimático
	desmina	músculo
	proteína glial ácida fibrilar	células gliales (astrocitos y algunas células de Schwann)
Epitelial	periferina	algunas neuronas
	queratinas tipo I (ácidas) queratinas tipo II (básicas)	células epiteliales y sus derivados (p. ej., el pelo y las uñas)
Axonal	proteínas de los neurofilamentos (NF-L, NF-M y NF-H)	neuronas



10 μm

Figura 16-20 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

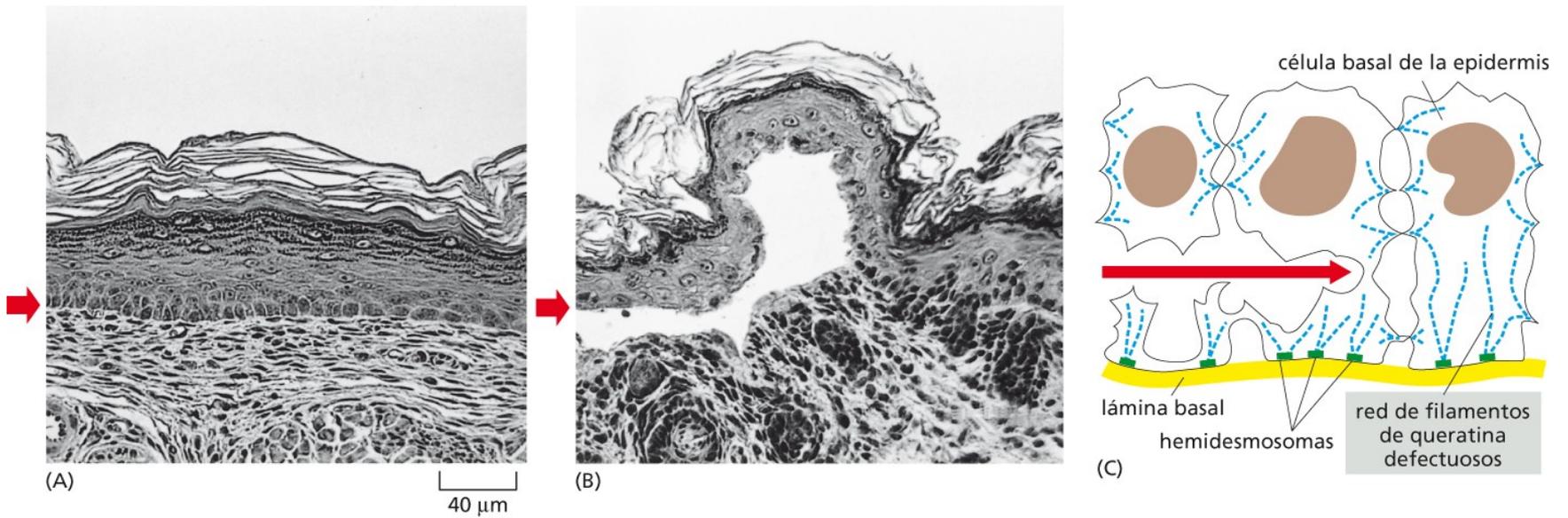


Figura 16-21 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

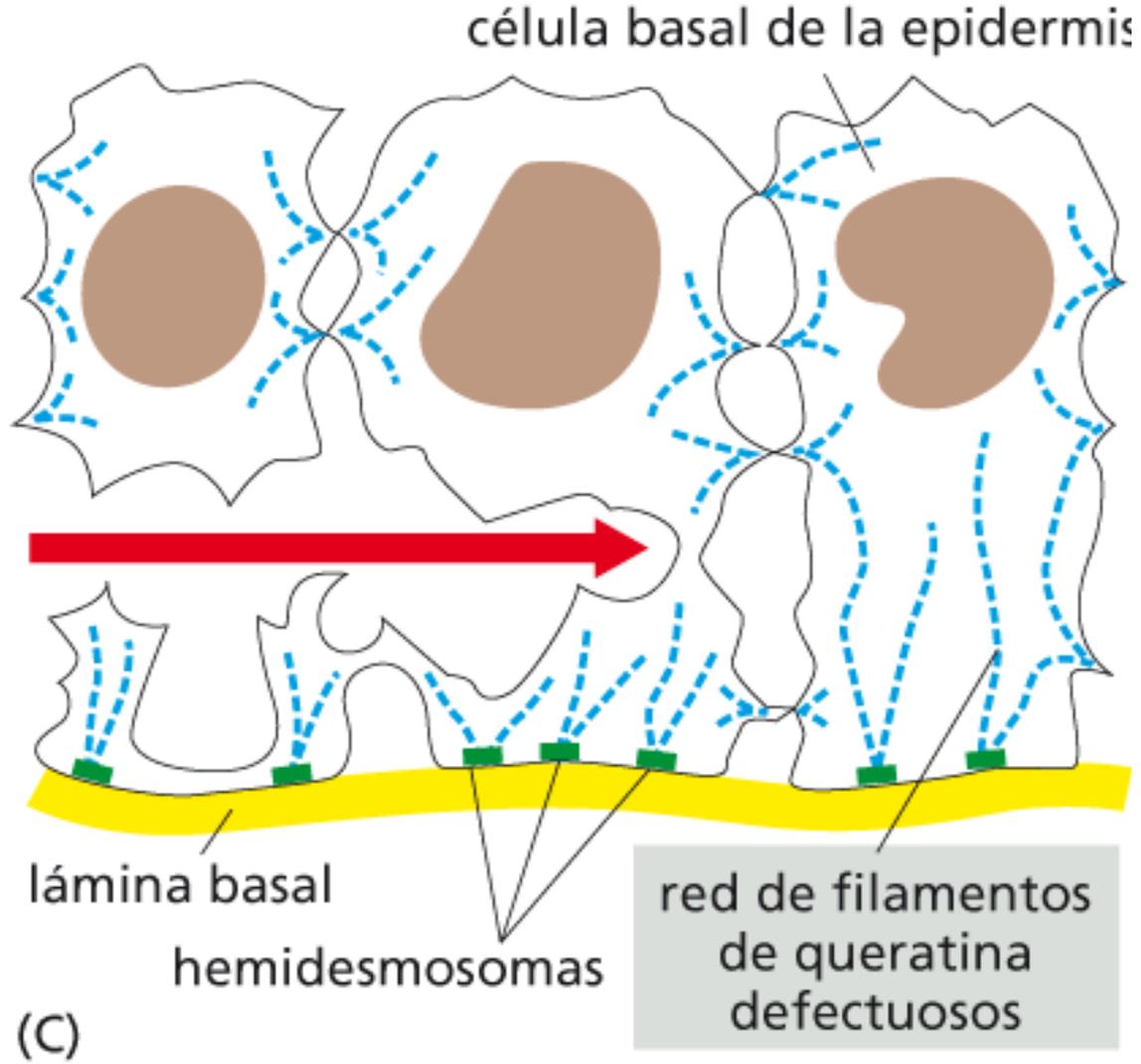
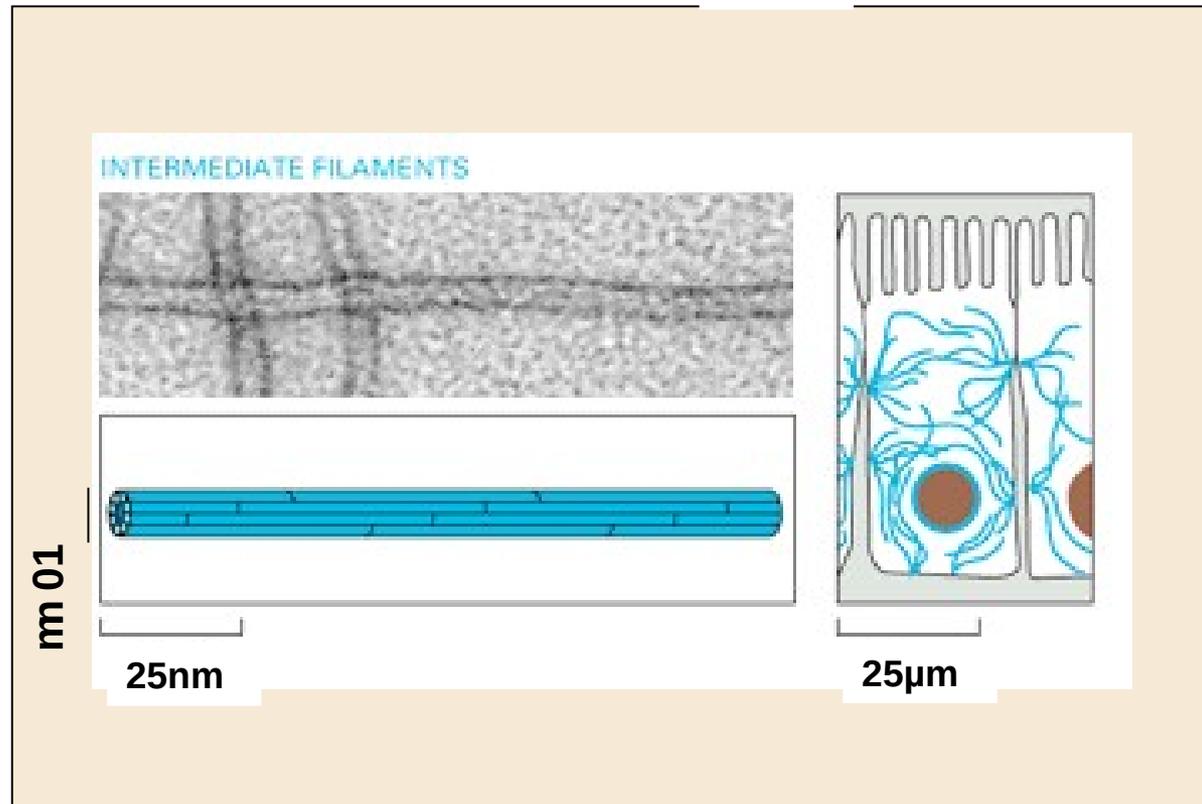
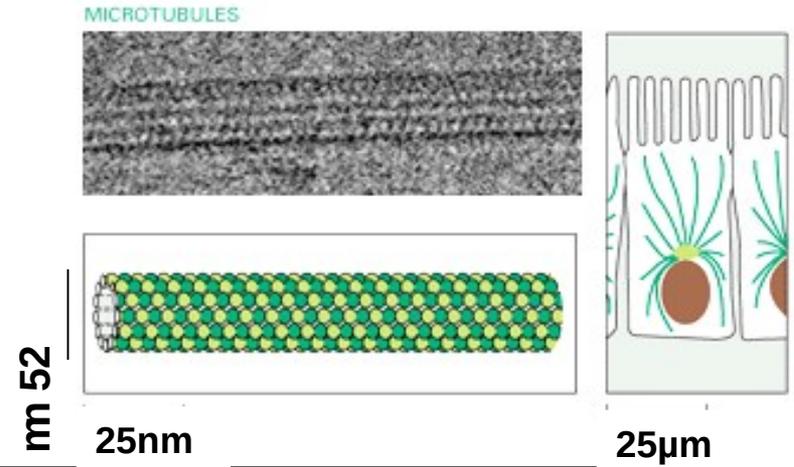
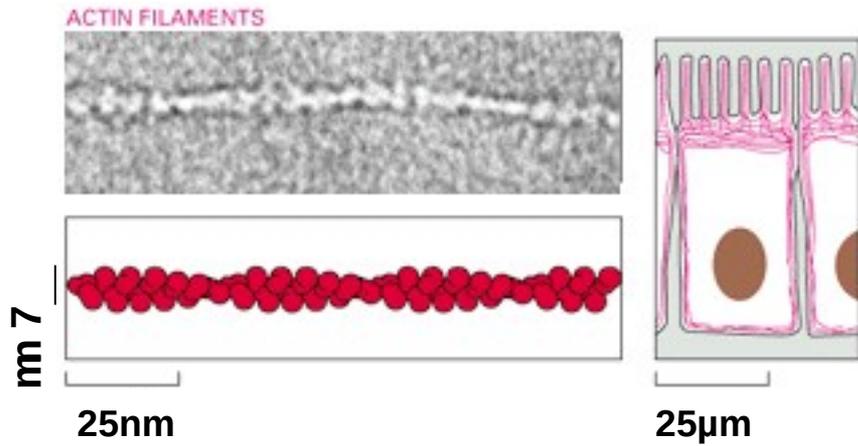
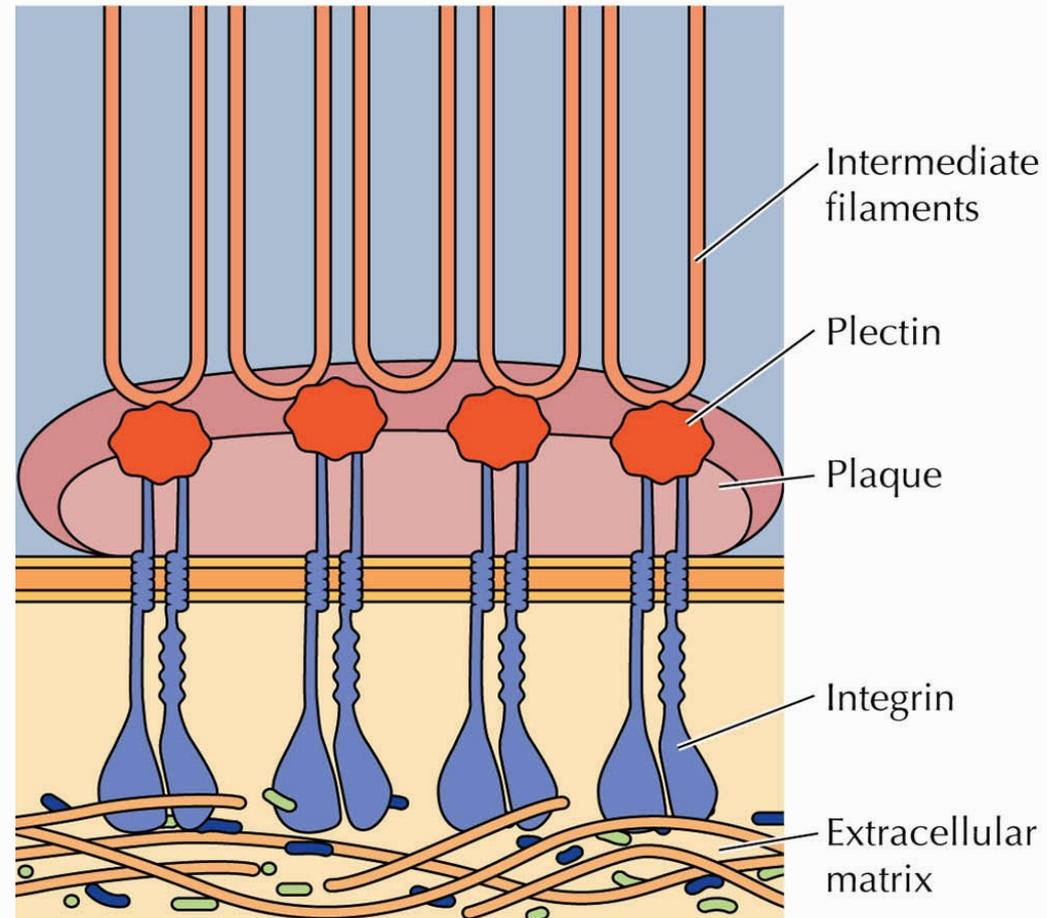
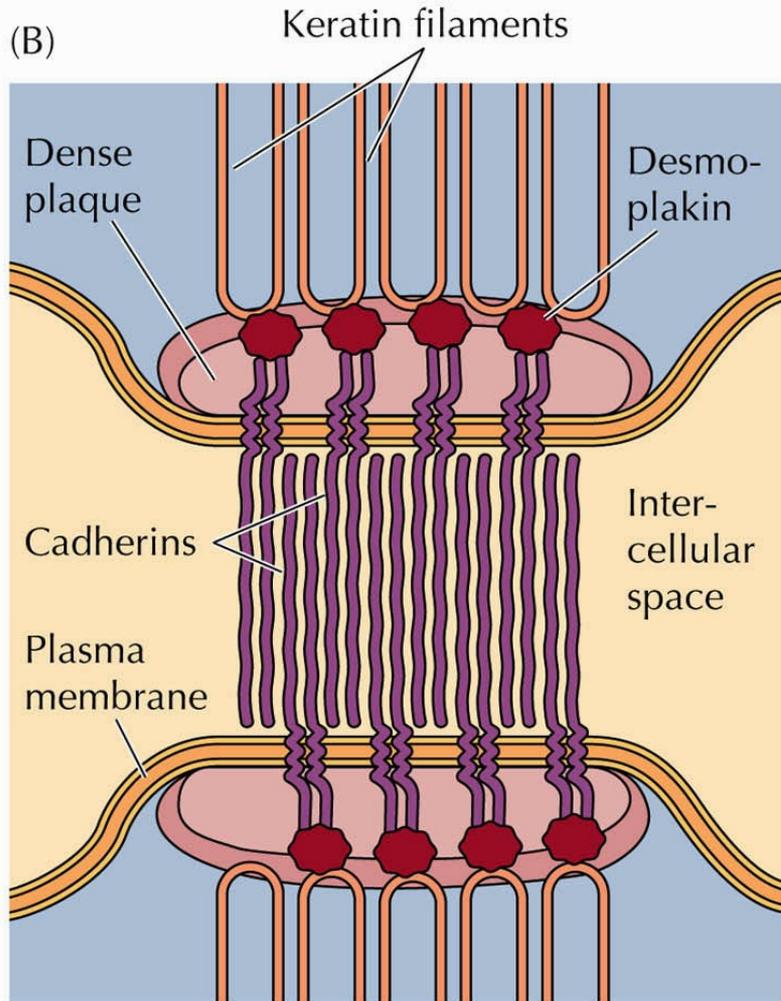


Figura 16-21c *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

FILAMENTOS INTERMEDIOS



LOS FILAMENTOS INTERMEDIOS EN LAS INTERACCIONES CELULA-CELULA Y CÉLULA-MATRIZ EXTRACELULAR



FILAMENTOS INTERMEDIOS

- **COMPOSICION:** Son polímeros de más de 50 proteínas diferentes y característicos de tipos celulares. Parecen proporcionar soporte mecánico a células y tejidos y no están implicados en el movimiento celular.
- **ENSAMBLADO:** Los filamentos intermedios se forman a partir de dímeros de 2 polipéptidos que forman un helicoide enrollado. Estos se agrupan a su vez en tetrámeros antiparalelos y en protofilamentos. La agrupación de 8 protofilamentos forma un filamento intermedio de 10 nm, con una estructura similar a la de una cuerda.
- **ORGANIZACION INTRACELULAR:** Con cierta frecuencia (aunque no siempre) tienen una distribución coincidente con la de los microtúbulos. Forman una red que se extiende desde la zona nuclear hasta la membrana plasmática. En células epiteliales, se unen a la membrana en regiones especializadas de contacto (desmosomas y hemidesmosomas). Juegan también papeles especializados en células nerviosas y musculares. Las láminas nucleares están también formadas por filamentos intermedios.