

## TEMA 11 – El citoesqueleto (III)

### FUNCIONES DEL CITOESQUELETO

#### CONTROL DE LA POSICIÓN Y TRANSPORTE DE ORGÁNULOS Y VESÍCULAS

En esta función el papel principal lo tiene los microtúbulos juntamente a sus proteínas asociadas, mientras que la actina tiene un papel secundario. Esto se debe principalmente a la expansión radial de los microtúbulos que les permite llegar a todas las localizaciones del citoplasma.

Además, los microtúbulos tienen la peculiaridad de poder controlar su posición y orientación dentro de la célula: pueden reorientarse y reubicarse en caso de que la célula experimente alguna alteración.

Algunos ejemplos de la posición:

- El retículo endoplasmático tiene una posición concreta en la periferia del citoplasma gracias a la colocación de los microtúbulos.
- El aparato de Golgi se encuentra en el centro de la célula al lado del centrosoma y mantiene su posición gracias a los microtúbulos.
- El movimiento vesicular está perfectamente coordinado gracias a la red de microtúbulos.

Los microtúbulos más largos conocidos se encuentran en el axón de las neuronas, debido a que en él se produce un tránsito muy complicado de vesículas.

#### CONTROL DE LA FORMA CELULAR

La forma de la célula depende de la acción coordinada de los tres tipos de filamentos (microtúbulos, microfilamentos de actina e intermedios).

De estos tres destacan los filamentos intermedios, ya que confieren estabilidad mecánica frente a determinadas fuerzas que experimenta la célula (fuerzas de presión o tracción). También destaca el papel de los filamentos de actina, ya que tiene un papel capital en la forma de la célula ya que forman el córtex celular que se encuentra en la parte más externa del citoplasma.

Este córtex proporciona tres propiedades:

- Proporciona resistencia mecánica a la superficie de la célula.
- Permite cambios rápidos de la forma celular gracias a ciclos alternativos de polimerización y despolimerización de los filamentos de actina.
- Forma estructuras especializadas. Hay una serie de estructuras derivadas del córtex celular:

- **Las fibras de estrés:** forman parte del córtex y son contráctiles, de manera que generan una tensión en la superficie de la célula. Esta contractilidad de las fibras de estrés se consigue gracias a una proteína miosina.
- **Microespinas:** son unas prolongaciones espinosas de la membrana plasmática que tiene actina muy densa en su interior.
- **Filopodios:** son unas prolongaciones espinosas de la membrana plasmática más largas que las microespinas y con una función exploratoria del entorno. (forma de agujas)
- **Lamelipodio:** es una protrusión de la membrana plasmática con forma de lengua, sirve en la motilidad celular.
- **Uniones focales:** son un tipo de complejo de unión (célula – matriz) macular, que permiten la fijación de la célula a su sustrato.

#### SEÑALES EXTRACELULARES QUE PUEDEN MODIFICAR LA FORMA DEL CITOESQUELETO Y LA POSICIÓN DE LOS ORGÁNULOS LA CUAL DEPENDE TAMBIÉN DEL CITOESQUELETO. EJEMPLO LINFOCITOS CITOTÓXICOS.

Los linfocitos citotóxicos contactan con la membrana plasmática de la célula diana y desencadenan la apoptosis por dos vías:

- Aumentan la polimerización de actina en los dos córtex (limf. Tc y diana), la unión actina – desencadenan la apoptosis en la célula diana.
- Por la unión Fas – receptor Fas (Tema 29)

#### MOVIMIENTOS CELULARES

- **QUIMIOTAXIS:** es el movimiento de una célula en una dirección determinada que depende del gradiente de concentración de una molécula difusible llamada Quimiotáctil. (Una célula se desplaza en una dirección determinada porque ha detectado una molécula determinada (Quimiotáctil). A medida que avanza hacia la molécula aumenta su gradiente y la atracción es más grande).
- **TIPOS DE MOVIMIENTOS:**
  - Movimientos sobre un sustrato sólido → Actina
  - Movimientos ciliados → Microtúbulos
  - Desplazamientos por flagelos → Microtúbulos

#### MOVIMIENTO SOBRE UN SUSTRATO SÓLIDO

Fases del desplazamiento:

- Polimerización de actina en el frente de la célula.
- Se produce la unión de actina nova con proteínas de anclaje e integrinas transmembrana dando lugar a uniones focales.
- La unión focal empuja a la actina hacia el frente provocando una protrusión de la membrana plasmática.
- En esta protrusión se forman nuevas uniones focales dando lugar a un lamelipodio.
- Como a consecuencia del lamelipodio formado, el córtex queda estirado creándose una tensión en la célula.
- En la parte posterior comienza la despolimerización de la actina y se deshacen las uniones focales provocando una distensión.
- Se produce la contracción de la parte posterior debido a la miosina.

La rápida polimerización de la actina en la parte frontal de la célula es debido a un complejo proteico llamado ARP este complejo está formado por las proteínas ARP 2, ARP 3, otras proteínas y la necesaria presencia de un factor activador.

Cuando el complejo ARP está activado se inicia la nucleación de la actina, que es la etapa inicial de la polimerización. Es una etapa crítica ya que la nucleación es muy inestable inicialmente en ausencia de ciertos complejos como el ARP. Se inicia la nucleación y polimerización de la actina y posteriormente el mismo complejo puede unirse lateralmente a otros filamentos de actina preexistentes de manera que puede aumentar su rendimiento. Esta unión lateral forma ángulos de 70° entre filamentos y tiene como resultado la formación de una estructura de red o entramado.

Al mismo tiempo que el complejo ARP está ayudando a formar una red de actina en la parte frontal de la célula tenemos otra proteína que se llama **Cofilina** que está haciendo el efecto contrario (despolimerización de actina) en la parte posterior.

#### PARTICIPACIÓN EN LA DIVISIÓN CELULAR

Los microtúbulos del citoesqueleto se despolimerizan y pasan a formar durante la división una maquinaria encargada de repartir los cromosomas entre las células hijas llamada huso mitótico (huso meiótico en el caso de la meiosis).

Por otra parte, la actina pasa a formar parte de un anillo contráctil encargado de la citocinesis.

Como consecuencia de estos dos procesos, la célula pierde el control de su forma durante la división y adquiere una morfología esférica.

#### PARTICIPACIÓN EN COMPLEJOS DE UNIÓN

Los filamentos de actina participan en:

- Complejos de unión célula – célula (uniones adherentes)
- Complejos de unión célula – matriz (uniones focales)

Los filamentos intermedios participan en:

- Complejos de unión célula – célula (desmosomas)
- Complejos de unión célula – matriz (hemidesmosomas)

#### CONTRACCIÓN DE LAS FIBRAS MUSCULARES

La miosina muscular (miosina II) está formada por dos cadenas pesadas que forman una hélice y cuatro cadenas ligeras.

Centenares de moléculas de miosina II forman un filamento grueso de miosina. Actividad contráctil que, coordinada con los filamentos de actina producen la contracción muscular.

El genoma humano contiene 40 genes de miosina y existen 18 variantes de miosina.

#### SOPORTE DE MICROVELLOSIDADES Y ESTEROCILIOS

En el caso de las microvellosidades contienen en su interior haces de filamentos de actina que están unidos entre sí por dos proteínas accesorias (fimbrina y villina).

En cuanto a los esterocilios en realidad con un tipo de microvellosidades gigantes que podemos encontrar en las células del oído interno y participan en la captación del sonido. Contienen también haces de actina en su interior.

#### LAS PROTEÍNAS MOTORAS

Las proteínas motoras pueden unirse únicamente a filamentos polarizados (E<sup>3</sup>, filamentos de actina o microtúbulos).

Estas proteínas motoras obtienen la energía para su funcionamiento de moléculas de ATP.

#### PARTES:

- Cabeza o dominio motor:** es el encargado de conseguir la energía. Determina la vía de movimiento (actina o microtúbulos) y el sentido del movimiento (hacia el extremo positivo o hacia el extremo negativo) y también procura el desplazamiento.
- Cola:** es la que determina la carga y por tanto, determina la función biológica (dependiendo de la carga tendrá una función biológica diferente).

#### TIPOS:

- Proteínas motoras de la actina → Miosinas
- Proteínas motoras de los microtúbulos → quinesinas (hacia el extremo positivo) o Dineínas (hacia el extremo negativo)

#### CARGA:

- Componentes celulares: orgánulos o vesículas
- Otros filamentos

#### REGULACIÓN DE LOS FILAMENTOS DE CITOESQUELETO

La célula puede regular distintas características de los filamentos del citoesqueleto. Puede regular su longitud, su estabilidad, la posición y la cantidad de los filamentos gracias a unas proteínas llamadas proteínas accesorias que forman parte del citoesqueleto con los filamentos.

Estas proteínas intervienen en los siguientes procesos:

- Nucleación de los filamentos
- Elongación de los filamentos
- Estabilización de los filamentos
- Entrecruzamiento de los filamentos
- Rotura de los filamentos
- Unión de los filamentos a la membrana plasmática

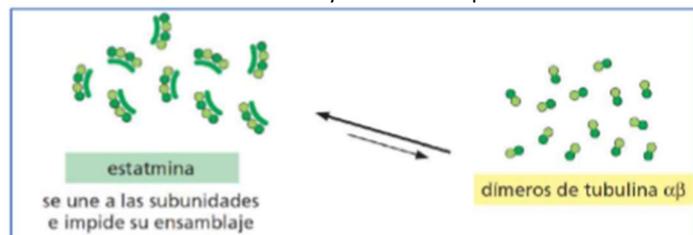
## REGULACIÓN DE LOS MICROTÚBULOS. PROTEÍNAS ACCESORIAS

### LA NUCLEACIÓN

$\gamma$ -TuRC (complejo de anillo de tubulina- $\gamma$ ): formado por tubulina- $\gamma$  y proteínas accesorias. Inicia la nucleación unido a los lugares de nucleación del centrosoma. Permanece en el extremo negativo (-), estabilizándolo.

### ELONGACIÓN / BLOQUEO DE LA ELONGACIÓN

**Estatmina:** se une a dos dímeros y evita su incorporación al microtúbulo.



### ESTABILIZACIÓN / DESESTABILIZACIÓN

#### ESTABILIZADORES:

- **MAP:** estabilizan los microtúbulos uniéndose a ellos lateralmente.
- **XMAP215:** actúa en los extremos estabilizándolo y aumentando la polimerización.

#### DESESTABILIZADORES:

- **Factores catástrofe:** como la quinasa-13, desestabiliza el extremo positivo (+) y lo despolarizan.

#### FORMACIÓN DE HACES Y REDES (ENTRECRUZAMIENTOS)

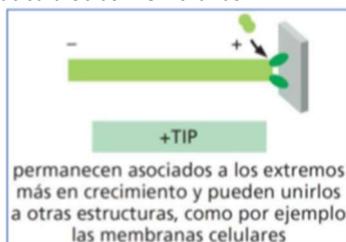
**MAP2 y Tau:** tiene dos dominios, uno se une a la superficie del microtúbulo, el otro sirve para establecer una separación con el microtúbulo adyacente. MAP2 tiene el dominio separado más largo que Tau.

#### ROTURA

**Catanina:** Corta el microtúbulo. Se desplaza al MTOC libera los libera los microtúbulos y los corta.

#### UNIÓN A LA MEMBRANA PLASMÁTICA

**Proteínas TIP:** se asocian con los extremos positivos (+) y los une con la membrana plasmática u otras membranas.



## REGULACIÓN DE LOS FILAMENTOS DE ACTINA. PROTEÍNAS ACCESORIAS

### NUCLEACIÓN

- **Formina:** forma dímeros que nuclean y elongan filamentos.
- **Complex ARP (actin-related proteins):** redes de actina  $\rightarrow$  lamelipodios

### ELONGACIÓN / BLOQUEO DE LA ELONGACIÓN

- **Profilina:** se une a una actina G y facilita su incorporación al extremo positivo (+).

- **Timosina:** bloquea la incorporación de actina G.

### ESTABILIZACIÓN / DESESTABILIZACIÓN

- **Tropomiosina:** estabiliza el filamento. Se une lateralmente a siete monómeros e impide que se una a otras proteínas.

- **Cofilina:** desestabiliza el filamento. Se une a las formas D (1:1) y favorece la despolimerización. (La cofilina aumenta la torsión del filamento y lo desestabiliza).

- **Proteína casquete:** inactiva el extremo (+) (ni crece ni pierde actina).

### FORMACIÓN DE HACES Y REDES

- **Fimbrina y villina:** dos proteínas que empaquetan densamente haces de filamentos.

- **Alfa - actina:** empaqueta de manera laxa haces de filamentos.

- **Filamina:** entrecruza filamentos y forma redes 3D.

### ROTURA

**Gelsolina:** rompe filamentos. Sin consumo de energía. En presencia de  $Ca^{2+}$ .

### UNIÓN A LA MEMBRANA PLASMÁTICA

- **Espectrina:** forma redes y se une a proteínas de la membrana plasmática y a la actina. Estructura la membrana plasmática.

- **ERM:** conecta la actina del córtex con la membrana plasmática.

## REGULACIÓN DE LOS FILAMENTOS INTERMEDIOS PROTEÍNAS ACCESORIAS.

### FORMACIÓN DE HACES Y REDES

- **Plectina:** Entrecruzamiento. Empaqueta filamentos intermedios. También los une a microtúbulos, actina y miosina.

- **Filagrina:** Empaqueta filamentos intermedios.