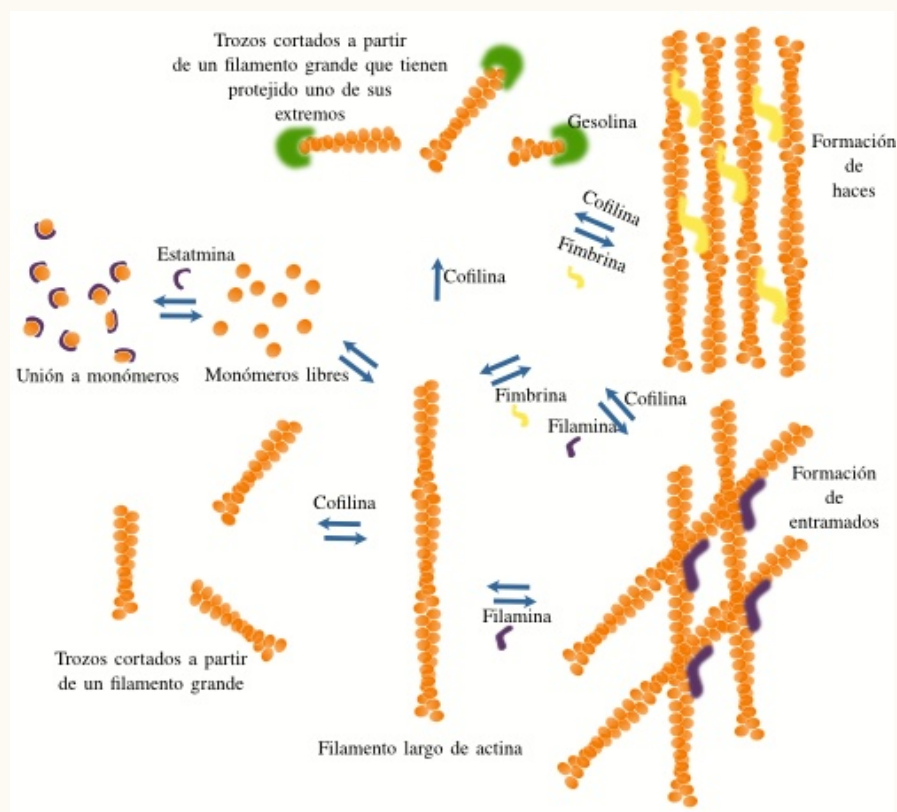


La célula



7. CITOESQUELETO

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal
Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.
Facultad de Biología. Universidad de Vigo.
(Versión: Enero 2015)

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/canvas/Scribus>)

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).

ÍNDICE

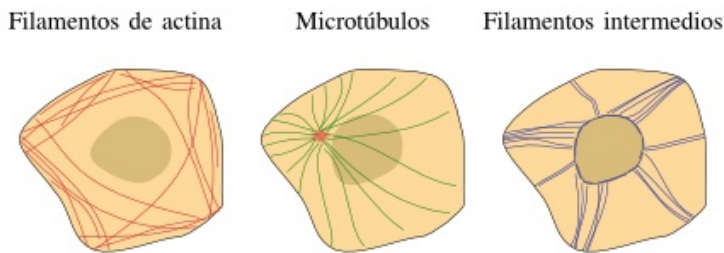
1. Introducción	4
2. Filamentos de actina	6
3. Microtúbulos	10
4. Filamentos intermedios	15

1. INTRODUCCIÓN

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

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.

Hay tres grandes 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. 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



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.

a través del citoplasma, sobre todo entre el núcleo y la cara interna de la membrana celular, aunque también los hay intranucleares. A esta matriz proteica y fibrosa se la denomina citoesqueleto. Su función 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. La palabra citoesqueleto puede llevar a engaño puesto que no es una estructura inerte que funciona únicamente como andamiaje para dar soporte a las 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, es vital para que las células se puedan mover, para establecer la forma celular, para la disposición adecuada de los orgánulos, para la comunicación entre ellos, para los procesos de endocitosis y exocitosis, para la división celular (tanto meiosis como mitosis), para resistir

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 y se comportan como los 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 puesto que funcionan a modo de cables intracelulares que se enganchan a complejos de unión como los desmosomas y los hemidesmosomas, lo que permite la cohesión entre células contiguas y por tanto la cohesión celular. Son especialistas

en resistir tensiones mecánicas y deformaciones celulares. Al contrario que los otros componentes del 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.

2. 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. Se forman por la polimerización de dos tipos de proteínas globulares: alfa y beta actina. La beta actina es la más frecuente y aparece en la mayoría de las 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 proporción de esas 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 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, que actúan como centros nucleadores. Esto es tremendamente útil para la célula puesto que permite crear nuevos filamentos sólo allí donde se necesitan.

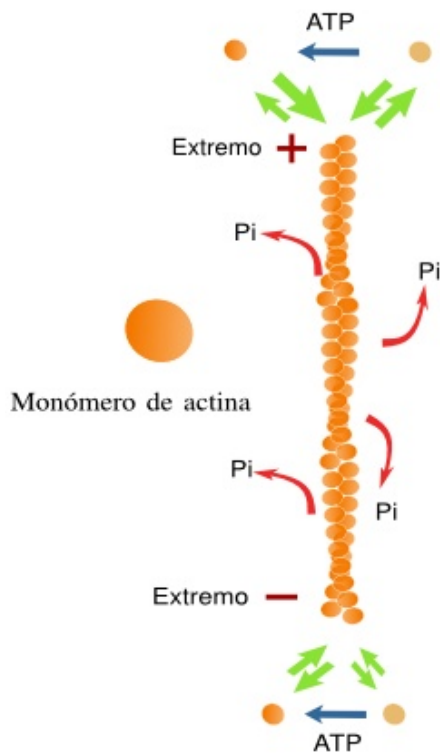
Los filamentos de actina son más abundantes, más cortos y más flexibles que los microtúbulos, a los que veremos en el siguiente apartado. Una de sus grandes ventajas es la versatilidad con que se crean y se destruyen, así como por su capacidad de asociarse y formar estructuras tridimensionales muy diferentes. Esto es gracias a las denominadas proteínas moduladoras de la actina, las cuales 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



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

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



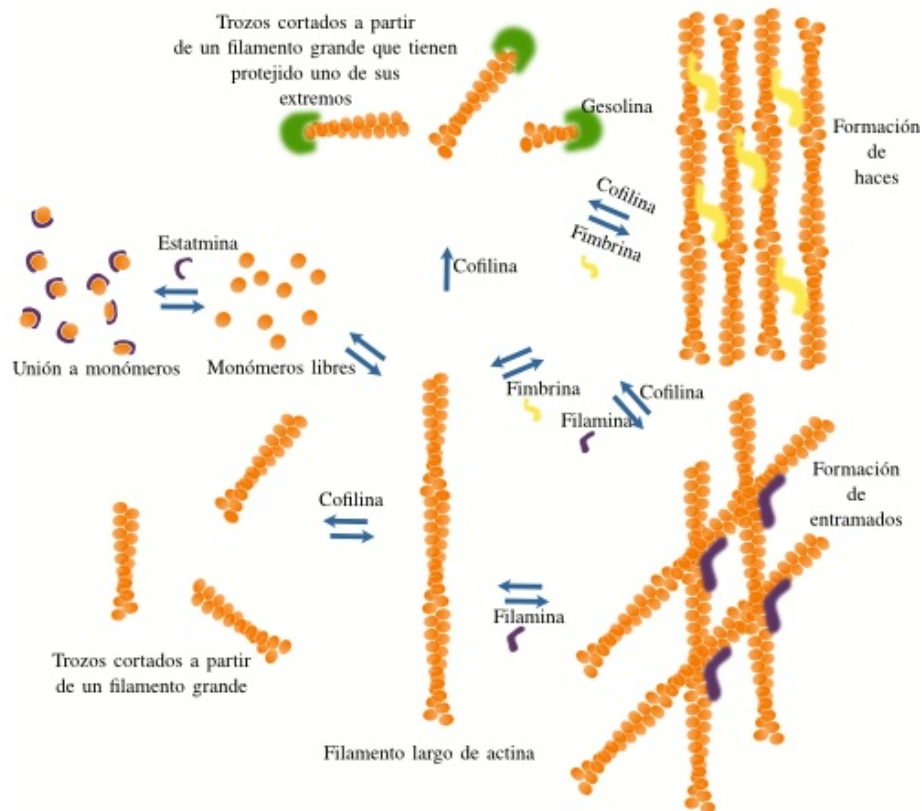
Esquema de un filamento de actina donde se muestra como las moléculas de actina se disponen de forma helicoidal. Es una estructura polarizada donde las constantes de asociación y disociación de la actina es diferente en los dos extremos (flechas verdes), aunque en ambos siempre es mayor la constante 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).

profilina, se unen a las proteínas de actina libres y favorecen su unión a filamentos preexistentes, mientras otras, como la timosina, inhiben su unión. 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 impiden la polimerización y las faloidinas impiden la despolimerización.

Funciones.

Movimiento. Las células no nadan, 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 protusiones 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 protusiones 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 protusiones 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 protusiones. 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



La polimerización y polimerización 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).

como la miosina.

Las proteínas motoras que se asocian con al actina para producir movimiento son del tipo de las miosinas. La energía es aportada por el ATP. En las células se encuentran básicamente dos tipos 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. Éstas tienen dos cabezas con actividad motora y capacidad de hidrólisis de ATP. Se suelen asociar en parejas, unidas a través de sus colas. Muchas moléculas se asocian para formar los filamentos de miosina II, los cuales tienen una polaridad como una flecha de doble cabeza. En el músculo 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 proceso es mucho más lento porque se necesita que las proteínas quinasas lleguen a sus lugares de acción.

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 sin 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.

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 estructuras estables que permiten a la célula aumentar enormemente la

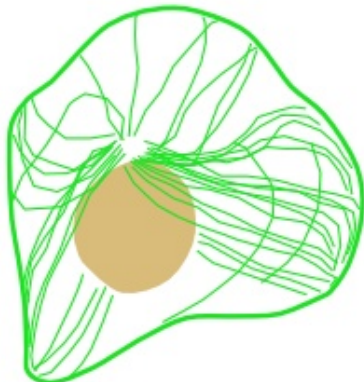
superficie de su membrana plasmática y aparecen en las células epiteliales como las del tubo digestivo, donde se aumenta enormemente la superficie de absorción. Cada microvellosidad tiene de 1 a 2 μm de longitud y 0.1 μm de diámetro, y contiene varias docenas de filamentos de actina orientados paralelos 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.

3. MICROTÚBULOS

Son un componente del citoesqueleto que tiene un papel organizador interno crucial en todas las células eucariotas, y a algunas también les permiten moverse. Los microtúbulos tienen numerosas funciones, como establecer la disposición espacial de determinados orgánulos, formar un sistema de raíles mediante el cual se pueden transportar vesículas o macromoléculas entre compartimentos celulares, son imprescindibles para la división celular puesto que forman el huso mitótico y son esenciales para la estructura y función de los cilios y de los flagelos.

Estructura

Son tubos largos y relativamente rígidos. Sus paredes están formados por unas subunidades proteicas globulares denominadas tubulinas. Éstas se asocian en dímeros compuestos por dos tipos de tubulinas: α y β . Estas parejas se alinean ordenadamente, mediante enlaces no covalentes, en filas longitudinales que se denominan protofilamentos. Un microtúbulo tipo contiene trece protofilamentos. Cada protofilamento tiene una polaridad estructural: la α -tubulina siempre formará un extremo del protofilamento y la β el otro. Esta polaridad es la misma para todos los protofilamentos de un microtúbulo y por tanto el microtúbulo también es una estructura polarizada. Se denomina extremo menos al extremo donde hay una α -tubulina y más donde está la β -tubulina. Los nuevos dímeros de tubulina se añaden con una menor eficacia a la α -tubulina que a la β -tubulina, por lo que el extremo más es el lugar preferente de



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

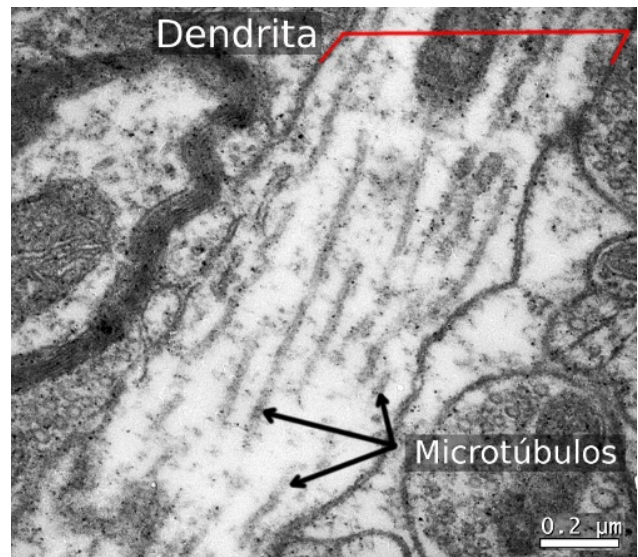
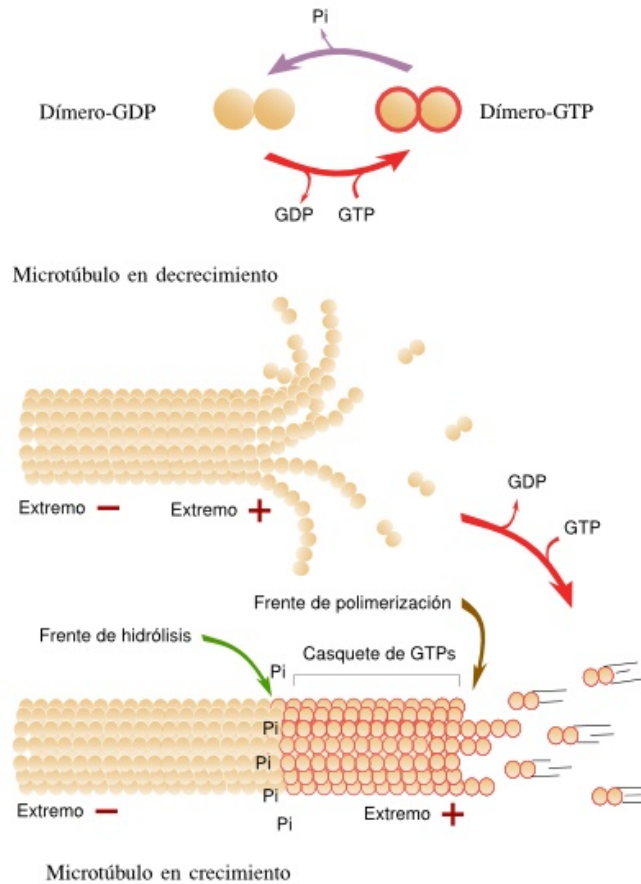


Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión donde se muestran microtúbulos situados en el interior de una dendrita (prolongación de una neurona). Los microtúbulos se disponen paralelos al eje mayor de la dendrita.

crecimiento del microtúbulo y predomina la polimerización respecto a la 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 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. Existen sustancias que afectan a la polimerización o despolimerización de los microtúbulos: la



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.

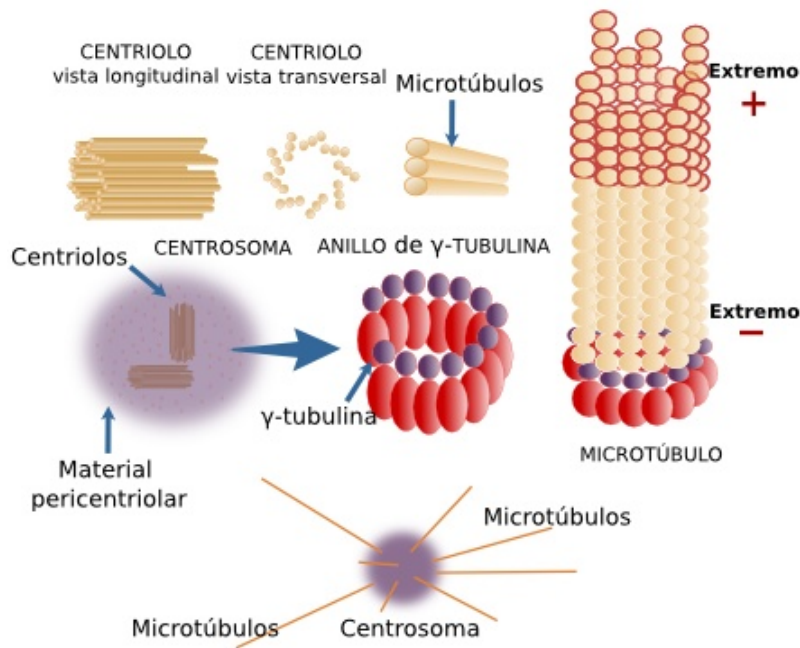
colchicina impide la polimerización, mientras que el taxol tiene el efecto contrario, se une fuertemente a los microtúbulos impidiendo su despolimerización.

Inestabilidad dinámica

Una vez se ha producido el comienzo de la formación de un microtúbulo la incorporación de nuevos dímeros de tubulina 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 citoplasma se encuentran unidos a una molécula de GTP.

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 implica que llegará un momento en el que el extremo más no habrá dímeros de tubulina-GTP, sino dímeros de tubulina-GDP, los cuales tienen una adhesión inestable entre ellos cuando se



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

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.

MTOCs

La concentración de dímeros de tubulina en el citosol no es suficiente para la formación espontánea de microtúbulos. Por 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. 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. El centrosoma se compone de dos compartimentos: 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 constituyen sus paredes.

En el material pericentriolar hay numerosas moléculas entre las que se encuentra la γ -tubulina, las cuales forman unos anillos denominados anillos de γ -tubulina. Estos anillos actúan como molde y lugar de nucleación y anclaje de nuevos microtúbulos. Los centriolos, sin embargo, no desempeñan papel alguno en la polimerización y dirección de los microtúbulos, excepto en sus apéndices, 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 sí son similares a los corpúsculos basales, estructuras que están en la base de cilios y flagelos desde los cuales polimerizan los microtúbulos que forman su armazón. Las células vegetales, al carecer de centriolos, no forman centrosomas típicos como en las células animales, pero sí anillos de γ -tubulina dispersos por el

citoplasma o asociados a la envuelta nuclear. 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 en la célula tales concentraciones son difícilmente alcanzables.

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.

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 citoplasma. Aparte del papel de los microtúbulos citoplasmáticos 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. 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.

Los microtúbulos son relativamente inertes en cuanto que no interactúan directamente con los orgánulos. Los desplazamientos de orgánulos 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 propelen el 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.

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

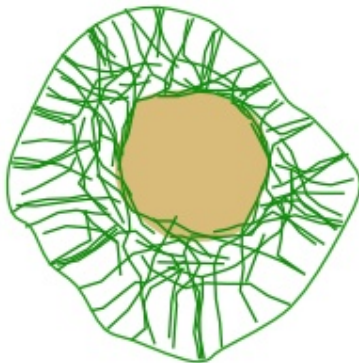
la misma estructura que los centriolos, es decir, está formado por 9 tripletes de microtúbulos formando un tubo hueco. Las parejas de microtúbulos externos del axonema están conectadas entre sí por una proteína denominada nexina y por radios proteicos a un anillo central que encierra al par central de 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.

Existen cilios, denominados primarios, que no funcionan como estructuras móviles. Éstos son poco numerosos, a veces aparecen solitario 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.

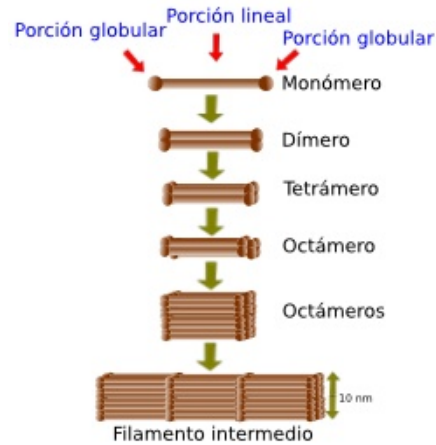
4. FILAMENTOS INTERMEDIOS

Son componentes del citoesqueleto que ejercen una gran resistencia a las tensiones mecánicas y su principal misión es permitir a las células soportar tensiones mecánicas cuando son estiradas. Se denominan intermedios porque su diámetro es de aproximadamente 10 a 12 nm, que se encuentra entre los de los filamentos de actina (7 a 8 nm) y los microtúbulos (25 nm). Se encuentran presentes 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 que se establecen entre células vecinas, como los desmosomas en mancha, a los hemidesmosomas, a las uniones focales y a la matriz extracelular 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.



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

En humanos hay 70 genes que codifican para los monómeros de los que están formados los filamentos intermedios. Los monómeros polimerizan para formar filamentos alargados. Los 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



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

350 aminoácidos. La región central se organiza en una hélice alfa que permite a un monómero unirse a otro para formar dímeros. Dos de estos dímeros pueden asociarse entre sí mediante enlaces eléctricos para formar tetrámeros y los tetrámeros se asocian entre sí formando octámeros. Cuatro octámeros forman la unidad fundamental de ensamblaje y varias unidades 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. Las cabezas o zonas globulares son las regiones de la proteína encargadas de interactuar con otros componentes celulares. En los distintos tipos de filamentos intermedios estas cabezas son variables en forma y secuencia de aminoácidos.

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. Además 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, interaccionan directamente

con orgánulos como las mitocondrias, el aparato de Golgi y los lisosomas, por lo que pueden afectar a su funcionamiento. 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 de dirección las fuerzas tensoras que soportan las células.

Hay tres grandes familias de filamentos intermedios: filamentos de queratina en las células epiteliales, la vimentina y otros filamentos relacionados con la vimentina, que aparecen en las células del conjuntivo, células musculares y nerviosas, y los neurofilamentos, que se encuentran en las células nerviosas. 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.

Los filamentos de queratina en las células epiteliales suelen estar anclados a los desomosomas y a los hemidesmosomas. La importancia de esto queda establecida 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. Esta es sólo una de las más de 75 enfermedades humanas asociadas a defectos en los filamentos intermedios como miopatías, esclerosis lateral amiotrófica, Parkinson, cataratas, etcétera.

Bibliografía

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