

*Atlas de Histología Vegetal y Animal*

LA CÉLULA

# CITOSOL

A large, semi-transparent circular image of a cell is centered on the page. The nucleus is stained blue and occupies the central-left portion of the cell. The surrounding cytoplasm is stained red, showing a complex network of cytoskeletal structures. A small green spot is visible in the lower right quadrant of the cytoplasm. The entire image is set against a light gray background.

**Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal**

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Febrero 2022)

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

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

La edición de este documento se ha realizado con el software  $\text{\LaTeX}$   
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio  
([www.texstudio.org/](http://www.texstudio.org/)) como editor.

## Contenidos

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Citoesqueleto</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Filamentos de actina</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Microtúbulos</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Filamentos intermedios</b>	<b>15</b>
<b>6</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>19</b>

## 1 Introducción

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

El citosol está formado en su mayor parte por agua en la que se encuentran disueltas una gran cantidad de moléculas e iones. Tan grande puede llegar a ser la concentración de moléculas e iones que en muchas ocasiones se llega a densidades relativamente viscosas. En comparación con el medio extracelular, el citosol tiene una alta concentración de potasio y una baja concentración de sodio y calcio. Es un medio tamponado con pHs que van normalmente entre 7 y 7.4.

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

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

Aunque las células eucariotas tienen muchos y variados compartimentos internos delimitados por membrana, también hay otros espacios celulares en el citosol que no están rodeados por membrana y que se pueden comportar como compartimentos especiales a

modo de orgánulos. Por eso se llaman orgánulos sin membrana (MLO en inglés "membraneless organelles"). Estos "orgánulos" se generan por la propiedad de segregación de fase líquido-líquido, que consiste en que dos componentes con propiedades diferentes se autosegregan en espacios diferentes (como ocurre, por ejemplo, con la segregación del agua y el aceite). En el citosol y en el nucleoplasma hay moléculas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que se asocian a otras moléculas para formar una fase líquida más densa diferente del resto. Estas asociaciones están presentes tanto en eucariotas y como en procariotas. Por ejemplo, en el núcleo un MLO es el nucléolo. En el citosol están los gránulos de estrés, gránulos transportadores de ARN y los cuerpos P. Las funciones de los MLOs son variadas. Por ejemplo, los gránulos transportadores de ARN y los gránulos de estrés acumulan ARN evitando su traducción, mientras otros aceleran reacciones químicas por concentración de los elementos necesarios para ellas. Hay mecanismos para modular estos MLOs, como fosforilación, metilación, acetilación, adición de poli-ribosas.

El citosol de las células animales es un componente propio de cada célula y su contenido no se suele compartir con otra células vecinas. A veces, sin embargo, existe comunicación directa citosol-citosol entre células vecinas gracias a las uniones en hendidura, canales proteicos que se forman en las membranas plasmáticas y que establecen conductos de comunicación. Por estos canales pasan sólo moléculas de bajo peso molecular y los iones. Por otra parte, en las plantas es muy frecuente que el citosol de células vecinas estén conectados a través de los plasmodesmos, que son túneles en la pared celular que permiten esta comunicación. Tanto es así que las membranas plasmáticas de las células vecinas son continuas. Existe una tercera vía para comunicar citoplasmas de células diferentes: a través de vesículas que emiten las propias las células con contenido citosólico en su interior y que se fusionan con otra célula.

## 2 Citoesqueleto

El interior de la célula eucariota posee una organización interna estructural y funcional establecida por una serie de filamentos proteicos que forman un entramado resistente y dinámico que se extiende a través del citoplasma, sobre todo entre el núcleo y la cara interna de la membrana celular, aunque también en el interior del núcleo. A este conjunto de filamentos se le denomina citoesqueleto.

La palabra citoesqueleto es un término morfológico y estructural que deriva de las primeras observaciones realizadas con el microscopio electrónico. Puede llevar a engaño puesto que no es un entramado inerte que funciona únicamente como andamiaje para dar soporte físico a la células y a sus diferentes estructuras. El citoesqueleto es una estructura muy cambiante, es decir, a pesar de su nombre, el citoesqueleto no es sólo los huesos de las células sino también sus músculos. Esta versatilidad se basa en sus propiedades.

**Polimerización y despolimerización.** Los filamentos del citoesqueleto se forman por la polimerización de unidades proteicas que no establecen uniones covalentes entre sí. De este modo se pueden ensamblar (polimerizar) y deshacer (despolimerizar) con mucha facilidad y según las necesidades de las células. La célula pueden crear y modificar andamiajes de filamentos de citoesqueleto donde se necesitan. Las unidades que forman el citoesqueleto pasan del estado unido (polimerizado) a estar libres en el citosol de una manera continua.

**Polarización.** Algunos filamentos del citoesqueleto son estructuras polarizadas, es decir, las unidades se asocian siempre con la misma orientación, de manera que poseen un extremo diferente del otro. Esta organización es importante para determinar la forma y dirección de polimerización del propio filamento, así como indicar a otras proteínas que se mueven a lo largo del filamento

**Regulación.** La célula posee una gran cantidad de proteínas para regular la organización y actividad de los filamentos del citoesqueleto. Son herramientas que se usan para manipular este entramado tridimensional. Entre las más destacadas están las

proteínas motoras, moléculas que usan algunos filamentos del citoesqueleto como raíles o carreteras para transportar cargas (moléculas, vesículas u orgánulos) entre distintos puntos del citosol.

El citoesqueleto desarrolla una cantidad asombrosa de funciones en las células eucariotas. Así, entre sus funciones están que las células se puedan mover, establecer la forma celular y poder cambiarla, establecer la polaridad de algunas células, la disposición adecuada de los orgánulos, la comunicación entre ellos, los procesos de endocitosis y exocitosis, la división celular (tanto meiosis como mitosis), lugar de anclaje de moléculas y orgánulos, resistir presiones mecánicas y reaccionar frente a deformaciones, entre otras muchas más. El citoesqueleto parece ser un invento de las células eucariotas, aunque se han encontrado proteínas homólogas en las células procariontas. Su función mecánica es particularmente importante en las células animales, donde no existe una pared celular que de consistencia a las células. Sin el citoesqueleto la célula se rompería puesto que la membrana es básicamente una lámina de grasa.

Hay tres tipos de filamentos que forman el citoesqueleto: los filamentos de actina o microfilamentos, los microtúbulos y los filamentos intermedios (Figura 1). Los filamentos de actina, polímeros cuya unidad repetida es la proteína actina, son los principales responsables de los movimientos celulares, de los procesos de endocitosis y fagocitosis, y de la citocinesis (última etapa de la división celular). Son los que producen la contracción de las células musculares, también ayudan a la cohesión celular puesto que contactan con estructuras como las uniones adherentes y con las uniones estrechas, ambas complejos de unión que unen a las células entre sí. Se denominan microfilamentos porque su diámetro es menor que el de los otros componentes del citoesqueleto. Los microtúbulos, como su nombre indica, son tubos cuyas paredes están formadas por repeticiones de dímeros de dos proteínas:  $\alpha$ - y  $\beta$ -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 mo-

toras para llevar a cabo sus funciones, las cuales se comportan como auténticos motores capaces de crear movimiento, cualquiera que éste sea. Estas proteínas arrastran cargas siguiendo la senda de los filamentos de actina o de los microtúbulos. Los filamentos intermedios son los responsables de mantener la integridad celular de las células animales puesto que funcionan a modo de cables intracelulares que se enganchan a complejos de unión como los desmosomas y los hemidesmosomas, lo que permite la cohesión entre células contiguas y por tanto la cohesión de los tejidos. Son especialistas en resistir tensiones mecánicas y deformaciones celulares. Al contrario que los otros componentes del 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.

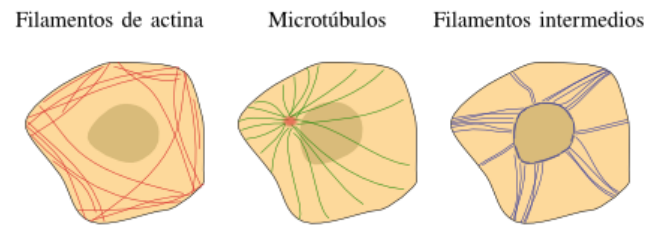


Figura 1: Esquema de la distribución celular de los tres principales componentes del citoesqueleto de una célula animal. Los filamentos de actina se disponen sobre todo en las proximidades de la membrana, los microtúbulos adoptan una disposición radial partiendo desde el centrosoma, mientras que los 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.

### 3 Filamentos de actina

Los filamentos de actina constituyen uno de los componentes del citoesqueleto. En las células animales suelen ser más abundantes cerca de la membrana plasmática (Figuras 2 y 3), pero su distribución y organización intracelular depende mucho del tipo celular. Los filamentos de actina realizan infinidad de funciones. Sin estos filamentos una célula no podría dividirse, moverse, realizar endocitosis, ni fagocitosis, ni sus orgánulos se comunicarían entre sí. En las células animales, además, es un almacén de soporte para mantener o cambiar la forma celular.

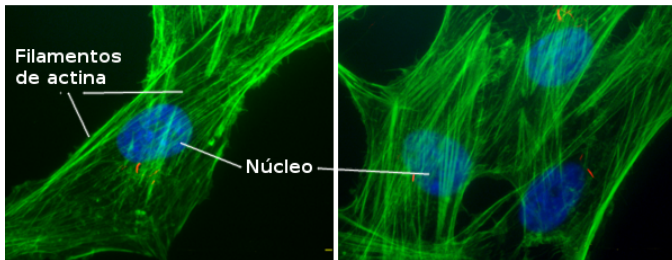


Figura 2: Imagen de filamentos de actina (color verde) en células en cultivo. Nótese su concentración en la zona periférica de la célula. (Imágenes cedidas por Sheila Castro Sánchez. Depto. Bioquímica, Genética e Inmunología. Universidad de Vigo).

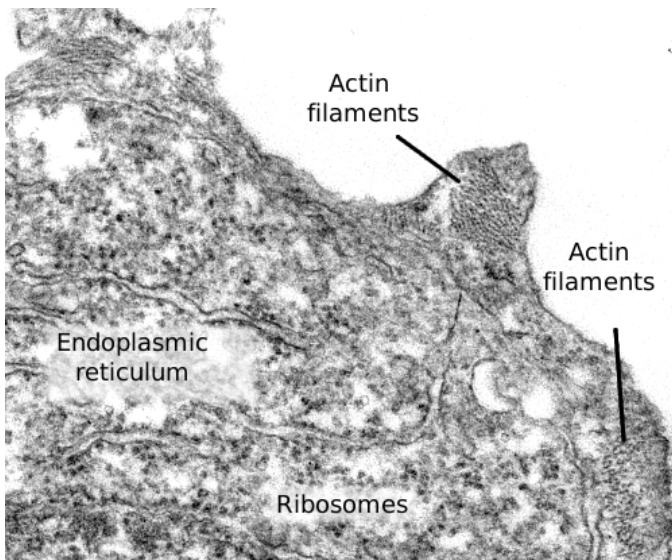


Figura 3: Imagen de microscopía electrónica de transmisión donde se observan los filamentos de actina en la zona periférica de la célula.

#### 1. Estructura

Los filamentos de actina se forman por la polimerización de una proteína globular denominada actina (Figura 4). Hay dos variantes: alfa y beta actina. La beta actina aparece en la mayoría de las células animales. La alfa actina abunda en el músculo. La actina es una proteína citosólica muy abundante, representa aproximadamente el 10 % de las proteínas citosólicas. Una parte se encuentra formando parte de los filamentos (F-actina) de actina y el resto son proteínas no polimerizadas (G-actina).

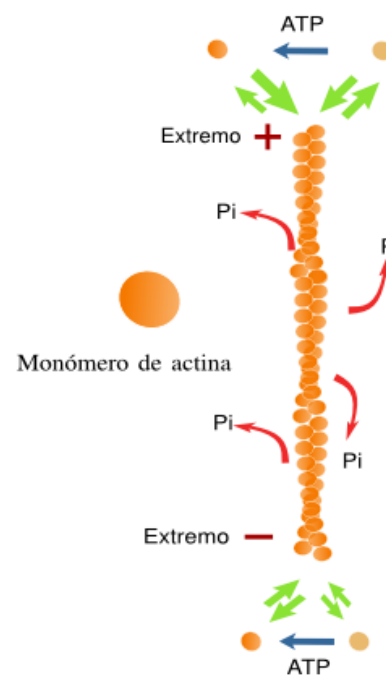


Figura 4: Esquema de un filamento de actina mostrando las moléculas de actina dispuestas helicoidalmente. Las constantes de asociación y disociación de la actina son diferentes en los dos extremos (flechas verdes). Una vez polimerizada, se hidroliza el ATP de la molécula de actina liberando Pi y quedando por tanto el ADP unido (modificado de Pollard y Earnshaw, 2007).

Los filamentos de actina miden unos 7 nm de diámetro. Es el valor más pequeño dentro de los filamentos del citoesqueleto, por ello también se denominan microfilamentos. Poseen un extremo denominado más y otro denominado menos, es decir, son filamentos polarizados. En el extremo más 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. En la célula se crean y se destruyen filamentos de actina continuamente. Es el componente del citoesqueleto más dinámico.

Las condiciones y la concentración de las moléculas de actina libres (G-actina) impiden que se asocien espontáneamente para formar filamentos. Por ello la nucleación y formación de nuevos filamentos es posible gracias a la presencia de proteínas nucleadoras. Las proteínas Arp2/3 actúan como moldes para la formación de un nuevo filamento, mientras que las forminas estabilizan uniones espontáneas de proteínas de actina, favoreciendo la formación y elongación del microfilamento. Esto es tremendamente útil para la célula porque forma nuevos filamentos sólo allí donde se necesitan mediante la ubicación precisa de estas proteínas nucleadoras.

## 2. Organización

Una de las grandes ventajas de los filamentos de actina es su versatilidad, es decir, la facilidad con que se crean y se destruyen, así como por su capacidad de asociarse y formar estructuras tridimensionales. Esto se debe a un ejército de proteínas denominadas proteínas accesorias, de las cuales existen más de 100 tipos diferentes (Figura 5). Regulan la velocidad de creación y destrucción de filamentos, la velocidad de polimerización, la longitud de los filamentos de actina, así como su ensamblado para formar estructuras tridimensionales. De hecho, prácticamente no existen ni microfilamentos, ni proteínas de actina, "desnudos" en el citosol, sino siempre unidos a alguna proteína accesoria.

Las proteínas accesorias se pueden clasificar según su acción: a) Afectan a la polimerización. Algunas proteínas, como la profilina, se unen a las proteínas de actina libres y favorecen su unión a filamentos pre-existentes, mientras otras, como la timosina, inhiben su unión, evitando la polimerización espontánea. b) Afectan a la organización tridimensional, como las fimbrina y la  $\alpha$ -actinina, que permiten la formación de haces de filamentos de actina mediante el establecimiento de puentes cruzados entre filamentos, mien-

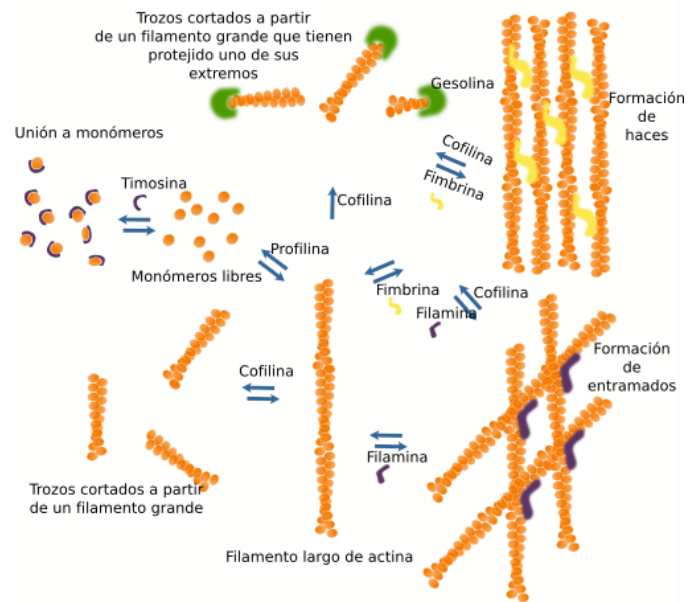


Figura 5: La polimerización y despolimerización de los filamentos de actina se ven afectadas por numerosas proteínas denominadas accesorias (modificado de Pollard y Earnshaw, 2007).

tras otras, como la filamina, permiten la formación de estructuras reticulares. c) La cofilina, la severina o la gelsolina, provocan la rotura y remodelación de los filamentos de actina; d) Median en la interacción de los filamentos de actina con otras proteínas como la tropomiosina. e) Las proteínas de anclaje son intermeditarias que permiten la unión de los filamentos de actina a estructuras celulares como los complejos de unión, a la membrana plasmática u otras membranas del interior celular. Algunas de estas proteínas pueden realizar más de una función.

Existen factores adicionales que condicionan la acción de estas proteínas accesorias, como la concentración de calcio, proteínas como las Rho-GTPasas, lípidos o la mayor o menor expresión génica. 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.

## 3. Miosinas

Gran parte de las funciones que realizan los filamentos de actina se deben a su asociación con unas proteínas motoras denominadas miosinas. Se llaman



motoras porque generan fuerzas de tracción con gasto de ATP y se mueven por el filamento de actina hacia el extremo más. Estas fuerzas pueden arrastrar estructuras celulares a lo largo del filamento de actina, o desplazar unos filamentos de actina sobre otros. Si la miosina está anclada lo que se mueve es el filamento de actina. Las miosinas forman en realidad una familia de proteínas muy diversa con más de 40 miembros en mamíferos.

#### 4. Funciones

##### *Forma celular*

Bajo la membrana plasmática hay una capa de filamentos de actina de unos 100 nm de espesor (Figura 6) tramados entre sí por proteínas accesorias, y unidos a proteínas y lípidos de la membrana plasmática. También hay miosina que genera fuerzas entre filamentos de actina y cambia la disposición de la membrana. Esta capa permite a la célula resistir y contrarrestar fuerzas mecánicas, o generarlas, así como condicionar la forma de las células. Las células animales no poseen pared celular, por tanto la forma celular depende en gran medida de los filamentos de actina de la zona cortical de la célula.

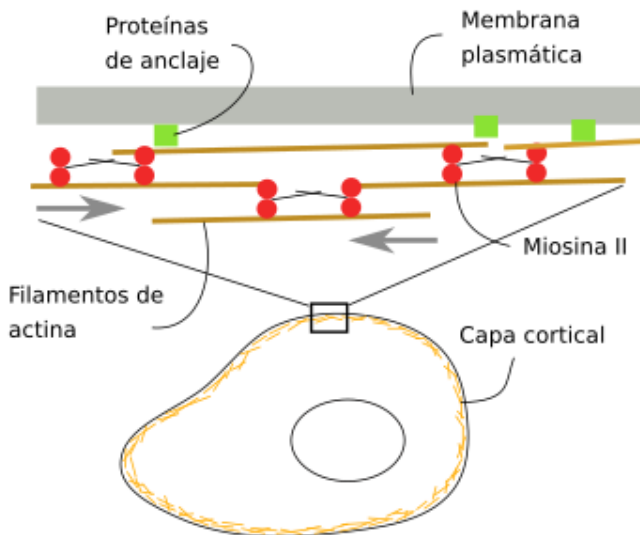


Figura 6: Filamentos de actina organizados en una capa bajo la membrana plasmática de las células animales.

En muchas células animales la forma celular también depende de cómo sean sus contactos adhe-

sivos con la matriz extracelular o con otra células (Figura 7). Las integrinas median la adhesión de las células a la matriz extracelular. En su lado citosólico, estas moléculas están conectadas con los filamentos de actina de manera que se establece una continuidad estructural entre el citoesqueleto y el medio externo. Hay complejos de unión como las uniones estrechas y las uniones adherentes, en las que las proteínas de adhesión claudinas y ocludinas en las primeras, y en las cadherinas en las segundas, a través de proteínas interpuestas, están conectadas con los filamentos de actina.

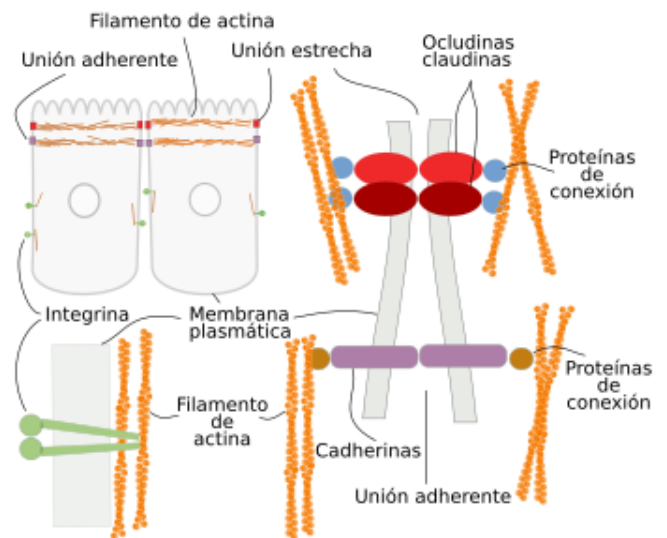


Figura 7: Algunas moléculas de adhesión están conectadas con los filamentos de actina mediante proteínas intermediarias.

##### *Movimiento celular*

Las células no nadan sino que se desplazan arrastrándose por el medio que las rodea, y ello se hace por un mecanismo para reptar, 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 porciones 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. Las extensiones citoplasmáticas reciben

diferentes nombres según su forma y organización: lamelipodios, filopodios y podosomas. Todas ellas dependen de los filamentos de actina (Figura 8). De hecho es la polimerización de los filamentos de actina lo que empuja a la membrana plasmática y da forma a estas expansiones.

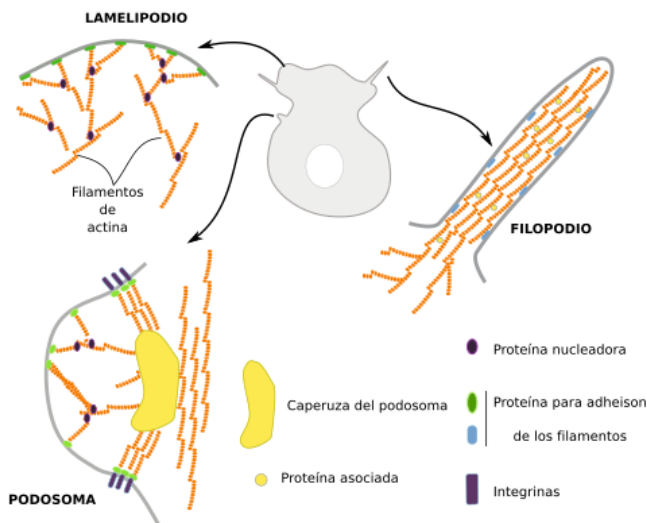


Figura 8: Expansiones celulares provocados por los filamentos de actina y sus proteínas accesorias.

Los lamelipodios son extensiones más o menos aplanadas producidas por la polimerización de filamentos de actina que se organizan en un entramado ramificado, en vez de formar haces. Los lamelipodios parecen ser un mecanismo para el desplazamiento celular, pero también participan en la macropinocitosis y fagocitosis. Los filopodios pueden surgir de los propios lamelipodios o de forma independiente. Los típicos tienen unas pocas micras de grosor y no más de 10 micras de longitud. Están formados por unas pocas docenas de filamentos de actina formando un haz. Los podosomas son un tipo de expansión celular que hace contacto con la matriz extracelular mediante integrinas localizadas en su superficie, y también cuentan con metaloproteinasas para degradar la matriz. Contienen un esqueleto central de filamentos de actina ramificado, rodeado por filamentos no ramificados de actina. Actúan a modo de mecanosensores que tantean medio que rodea a las células y están implicados en el desplazamiento celular.

Cuando estas expansiones contactan con algún lu-

gar del medio extracelular, matriz extracelular o la superficie de otra célula, se unen a él gracias a proteínas de adhesión como las integrinas. Una vez anclada, la célula arrastra sus componentes intracelulares hacia el lugar de adhesión. Este arrastre está mediado por las denominadas fibras de estrés, formadas por filamentos de actina y por miosina (Figura 9).

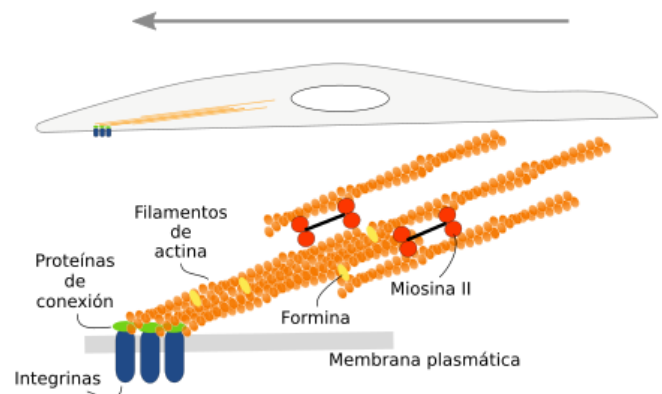


Figura 9: Haces de filamentos de actina formando las denominadas fibras de estrés durante el desplazamiento celular.

### Organización interna

Los filamentos de actina que se encuentran próximos a la membrana plasmática, en la denominada corteza celular, participan en procesos de formación de vesículas, macropinocitosis y fagocitosis (Figura 10).

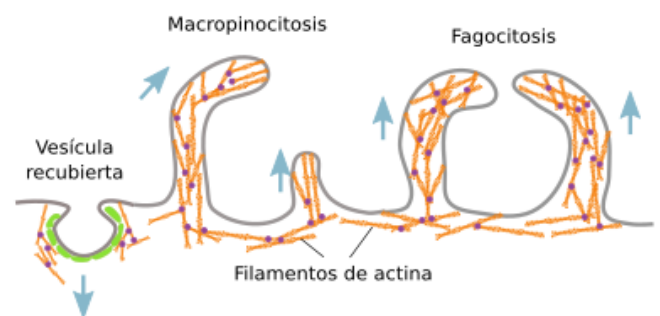


Figura 10: Los filamentos de actina en la formación de vesículas recubiertas, macropinocitosis y fagocitosis,

Los orgánulos han de moverse por el interior de la célula. Los filamentos de actina participan en estos movimientos con ayuda de la proteína motora miosina (Figura 11). La participación de los filamen-

tos de actina es relevante en las células de las plantas, donde se encargan de la mayor parte del movimiento intracelular. El movimiento de los cloroplastos se puede observar bajo el microscopio, fenómeno conocido como ciclosis.

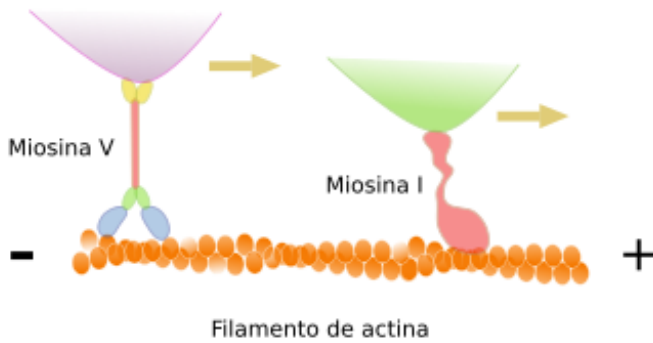


Figura 11: Los filamentos de actina funcionan como raíles por los cuales los orgánulos se transportan arrastrados por las miosinas.

**Contracción muscular**

En las células musculares muchas moléculas de miosina II se asocian para formar los filamentos gruesos del músculo, los cuales tienen una polaridad como una flecha de doble cabeza (Figura 12). En el músculo estriado cada una de estas cabezas arrastra a filamentos de actina (filamentos delgados) hacia el punto intermedio entre ellas, lo que se traduce en una contracción celular.

**Citocinesis**

El estrangulamiento final del citoplasma durante el proceso de división de las células animales se produce gracias a la formación de un anillo de filamentos actina, que, ayudado por la miosina II, va estrechando su diámetro progresivamente hasta la separación completa de los dos citoplasmas de las células hijas (Figura 13).

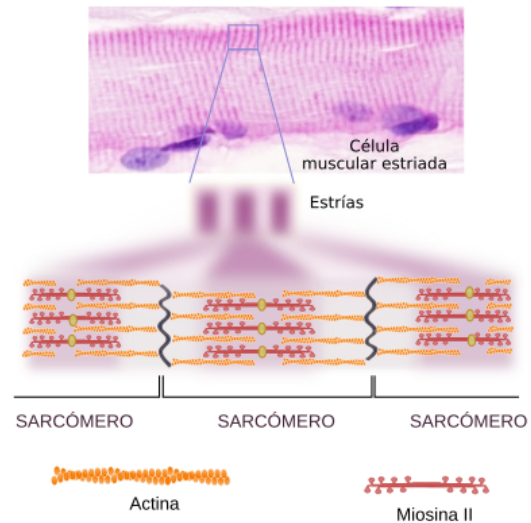


Figura 12: Los filamentos de actina y los de miosina II, forman el sarcómero de las células musculares.

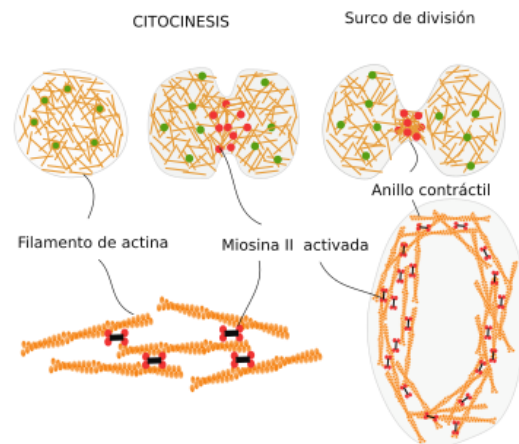


Figura 13: Los filamentos de actina, junto con la miosina II, estrangulan el citoplasma durante la citocinesis.

### *Microvellosidades*

Las microvellosidades son expansiones filiformes estables que permiten a la célula aumentar enormemente la superficie de su membrana plasmática. Aparecen en muchos tipos celulares como las células epiteliales del tubo digestivo, las del tubo contorneado proximal del riñón, y otras muchas. Cada microvellosidad tiene de 1 a 2  $\mu\text{m}$  de longitud y 0.1  $\mu\text{m}$  de diámetro, y contiene en su interior varias docenas de filamentos de actina orientados paralelos al eje longitudinal (Figura 14). En la base de las microvellosidades aparece un entramado llamado red terminal, formado también por filamentos de actina, al cual se conectan los que forman las microvellosidades.

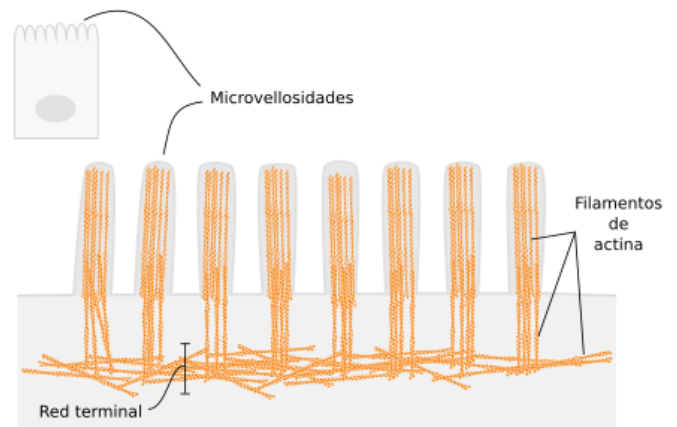


Figura 14: Los filamentos de actina son el esqueleto de las microvellosidades.

## 4 Microtúbulos

Los microtúbulos son un componente del citoesqueleto con un papel crucial en la organización interna de todas las células eucariotas. Realizan numerosas y variadas funciones: establecer la disposición espacial de algunos orgánulos, formar un sistema de raíles para el tráfico vesicular o de macromoléculas entre compartimentos celulares, son imprescindibles para la división celular puesto que forman el huso mitótico, ayudan en el desplazamiento celular, permiten la polarización de ciertos tipos celulares y son esenciales para los cilios y de los flagelos.

### 1. Estructura

Son tubos largos y relativamente rígidos (Figuras 15 y 17). Sus paredes están formadas por dímeros de proteínas globulares denominadas  $\alpha$ - y  $\beta$ -tubulina (Figura 16). Estas parejas se alinean mediante enlaces no covalentes en filas longitudinales denominadas protofilamentos. Un microtúbulo está formado normalmente por 13 protofilamentos. En los protofilamentos los dímeros se disponen en línea con la misma orientación. Así la  $\alpha$ -tubulina siempre formará un extremo del protofilamento y la  $\beta$  el otro. Todos los protofilamentos de un microtúbulo están orientados de la misma manera, y el microtúbulo es así una estructura polarizada. Se denomina extremo menos al formado por las  $\alpha$ -tubulinas y más al formado por las  $\beta$ -tubulinas. Los nuevos dímeros de tubulina se añaden con mayor probabilidad al extremo más, lugar preferente de crecimiento del microtúbulo. Sin embargo, es muy dinámico y en él se alternan polimerización y despolimerización. En el extremo menos predomina la despolimerización.

### 2. Inestabilidad dinámica

Los microtúbulos son muy dinámicos y están continuamente polimerizando y despolimerizando, fundamentalmente en su extremo más. Hay un ir y venir de dímeros de tubulina entre el citosol y los microtúbulos. En un fibroblasto típico la mitad de los dímeros de tubulina está libre en el citosol y la otra mitad formando los microtúbulos. La incorporación de nuevos dímeros de tubulina al extremo más

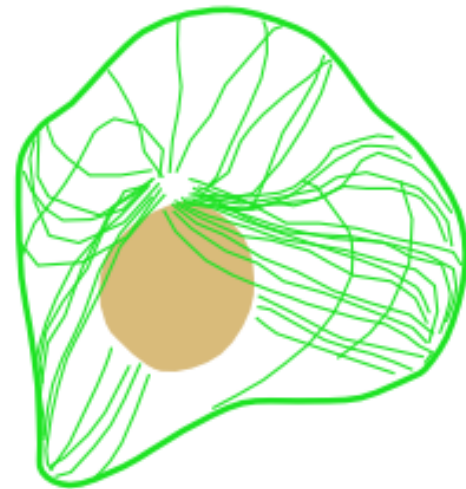


Figura 15: Esquema de la disposición de los microtúbulos en una célula animal en cultivo.

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. Estas alternancias entre polimerización y despolimerización se llaman inestabilidad dinámica.

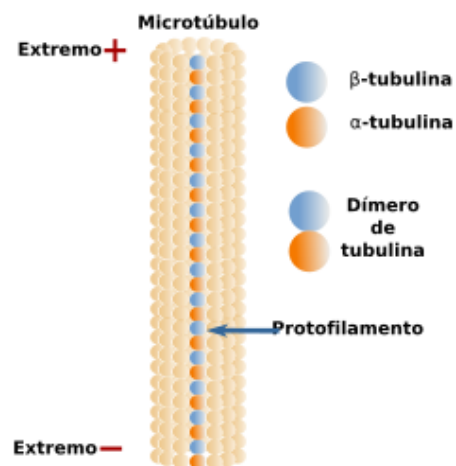


Figura 16: Esquema de la organización de los dímeros de tubulina en un protofilamento que forma parte de un microtúbulo. Nótese que la  $\alpha$ -tubulina está orientada hacia el extremo menos y la  $\beta$ -tubulina hacia el extremo más.

Los dímeros de tubulina libres se encuentran unidos a dos moléculas de GTP (Figura 18). Cuando se unen a un microtúbulo se produce la hidrólisis de uno de los

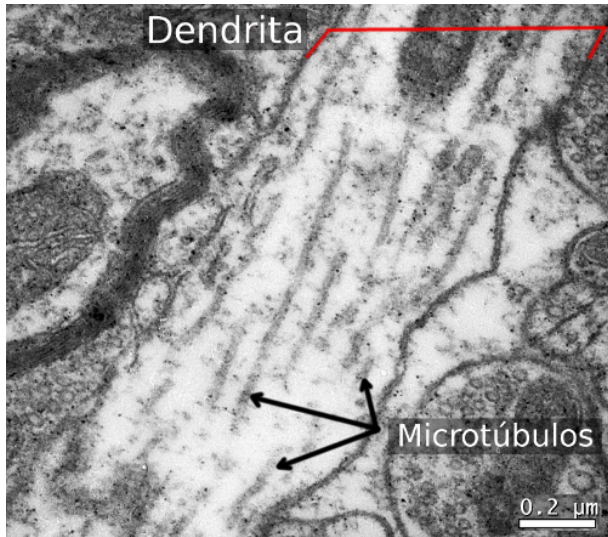


Figura 17: Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión que muestra microtúbulos en el interior de una dendrita (prolongación de una neurona). Los microtúbulos se disponen paralelos al eje mayor de la dendrita.

dos GTPs a GDP. Si la velocidad con la que se produce la unión de nuevos dímeros-GTP-GTP es mayor que la de hidrólisis de GTPs siempre habrá un conjunto de dímeros-GTP-GTP en el extremo más, en conjunto denominados caperuza de GTPs. Bajo estas condiciones el microtúbulo crecerá en longitud. Si la velocidad de polimerización disminuye la velocidad de hidrólisis de GTPs alcanza y supera a la de polimerización. Entonces llegará un momento en el que el extremo más tendrá dímeros de tubulina-GTP-GDP (uno de los GTP se ha convertido de GDP), lo que hace que los protofilamentos se adhieren inestablemente entre ellos. Esto provoca una despolimerización masiva. Si por cualquier motivo se estabiliza el extremo más y aumenta la unión de dímeros-GTP-GTP, el microtúbulo volverá a crecer (Figura 4). Los dímeros de tubulina-GTP-GDP que quedan libres son convertidos rápidamente en dímeros-GTP-GTP y por tanto pueden volver a unirse de nuevo.

### 3. MAPs

Los microtúbulos son relativamente inertes en cuanto que no interactúan directamente con otras estructuras celulares. A ellos se asocian unas proteínas que controlan su crecimiento y organización

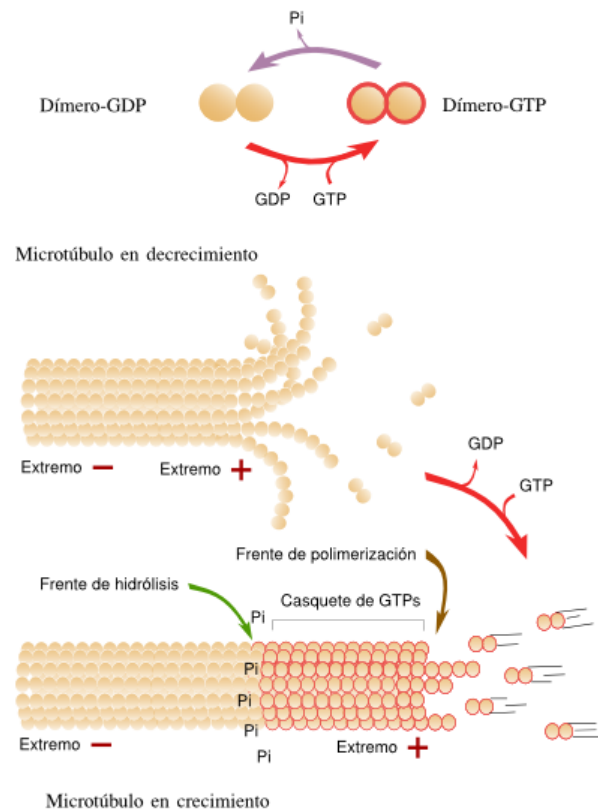


Figura 18: En este esquema se representan los dos estados en que se encuentran los dímeros de tubulina en sus formas: unidas a GTP o unidas a GDP. En el citosol se da la conversión de dímero-GDP en dímero-GTP, mientras que en el microtúbulo ocurre el proceso contrario en el denominado frente de hidrólisis. 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.

generalmente conocidas como proteínas asociadas a los microtúbulos o MAPs (microtubule associated proteins). La mayoría de ellas interactúan con el extremo más favoreciendo o inhibiendo el crecimiento. Hay otras más drásticas como la katanina que rompe los microtúbulos. Las MAPs también permiten a los microtúbulos interactuar con otros elementos celulares como los orgánulos u otros componentes del citoesqueleto. Existen sustancias que se han usado como medicamentos o como toxinas y que ejercen su acción afectando a la polimerización o despolimerización de los microtúbulos. Por ejemplo, la colchicina impide la polimerización, mientras que el taxol impide

la despolimerización.

#### 4. Proteínas motoras

Hay proteínas que se asocian a los microtúbulos y se desplazan por ellos hacia el extremo más o hacia el extremo menos, dependiendo de la proteína. Son las denominadas proteínas motoras. Hay dos familias: las quinesinas se desplazan 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 hidrólisis del ATP en las zonas globulares provoca el cambio estructural de la proteína y su desplazamiento a lo largo del microtúbulo.

#### 5. MTOCs

La concentración de dímeros de tubulina que hay normalmente en el citosol no es suficiente para la formación espontánea de microtúbulos. Los MTOCs (microtubule organizing centers) son centros organizadores de microtúbulos donde comienza la polimerización de un nuevo microtúbulo y donde suelen quedar anclados sus extremos menos. Contienen complejos moleculares denominados anillos de  $\gamma$ -tubulina, estructuras circulares que actúan como moldes sobre los que se inician los nuevos microtúbulos. Pero también pueden existir otras proteínas nucleadoras como las TPX2 y XMAP125.

El principal MTOC en las células animales es el centrosoma (Figura 19), el cual determina el número, localización y orientación de los microtúbulos en el citoplasma. Suele haber un centrosoma por célula cerca del núcleo en la fase G1 o G0 del ciclo celular. Aunque no es así en todas las células. Por ejemplo, los megacariocitos tienen múltiples centrosomas y las células musculares carecen de centrosomas. El centrosoma está formado por un par de centriolos dispuestos de forma ortogonal y por material proteico denominado material pericentriolar. Los centriolos son estructuras cilíndricas formadas por 9 tripletes de microtúbulos que forman sus paredes.

En el material pericentriolar hay numerosas moléculas entre las que se encuentra la  $\gamma$ -tubulina,

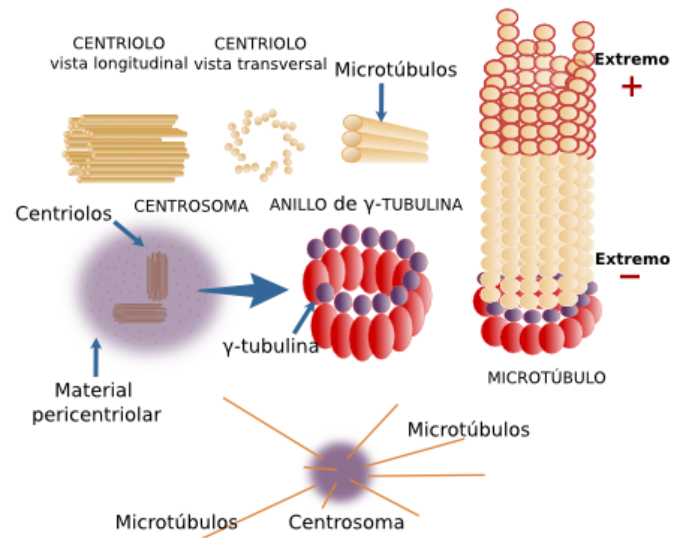


Figura 19: El sistema de microtúbulos de las células animales se forma principalmente a partir del centrosoma, que contiene un par de centriolos dispuestos perpendicularmente entre sí y rodeados por el material pericentriolar. En este material se encuentran los anillos de  $\gamma$ -tubulina a partir de los cuales polimerizan los microtúbulos.

formando los anillos de  $\gamma$ -tubulina. Los centriolos, sin embargo, no desempeñan papel alguno en la polimerización y dirección de los microtúbulos, excepto en sus apéndices, distales y subdistales, que son prolongaciones proteicas ancladas a los centriolos. La misión de los centriolos se desconoce puesto que las células vegetales carecen de ellos y no por eso dejan de dividirse u orientar sus microtúbulos. Los centriolos son similares a los cuerpos basales, estructuras que están en la base de cilios y flagelos.

El centrosoma 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 del centrosoma antes de llegar a la mitosis es fundamental para producir dos células hijas con "buena salud".

Existen otros lugares donde se pueden nuclear microtúbulos. Los blefaroplastos son agrupaciones moleculares que aparecen en células vegetales, y ocasionalmente en las animales, y a partir de las cuales se pueden producir microtúbulos, y también centriolos y centrosomas. Las células vegetales, al carecer

de centriolos, no forman centrosomas típicos, pero sí tienen anillos de  $\gamma$ -tubulina dispersos por el citoplasma o asociados a la envuelta nuclear. Así, las células de las plantas pueden nuclear microtúbulos a partir de la envuelta nuclear o de blefaroplastos localizados próximos a la superficie celular. En las levaduras el principal centro nucleador se denomina cuerpo polar, localizado en la envuelta nuclear. Existen otros centros nucleadores como son los propios cromosomas, los cuales son capaces de crear un huso mitótico en ausencia de centrosomas. Las cisternas del aparato de Golgi pueden nuclear microtúbulos que ayudan a mantener su organización.

### 6. Función Organización intracelular

Los microtúbulos se pueden clasificar en estables, presentes en los cilios y flagelos, y dinámicos o cambiantes, que se encuentran en el citosol (Figura 20). Aparte del papel de los microtúbulos dinámicos en el movimiento de los cromosomas, participan en el movimiento de orgánulos como las mitocondrias, lisosomas, pigmentos, gotas de lípidos, etcétera. Son también necesarios para dirigir el tráfico vesicular. Los orgánulos muestran movimientos rápidos en direcciones específicas alternos con periodos de inactividad. A estos movimientos se les llama saltatorios. Los microtúbulos también determinan la forma de orgánulos como el aparato de Golgi y retículo endoplasmático. Cuando se añade colchicina, que despolimeriza a los microtúbulos, ambos orgánulos colapsan y se transforman en pequeñas vesículas. Cuando se elimina la droga y vuelven a polimerizar los microtúbulos, ambos orgánulos vuelven a sus posiciones y formas características. Los desplazamientos de orgánulos a lo largo de los microtúbulos se deben a las proteínas motoras.

En las plantas la mayoría de estos movimientos celulares internos son provocados por los filamentos de actina. Sin embargo, los microtubulos que se disponen en la zona cortical del citoplasma (Figura 6) parecen importantes para determinar la orientación de la fibras de celulosa de la pared celular, lo que afecta al crecimiento celular.

#### Cilios y flagelos

Los cilios y flagelos son estructuras que se proyectan

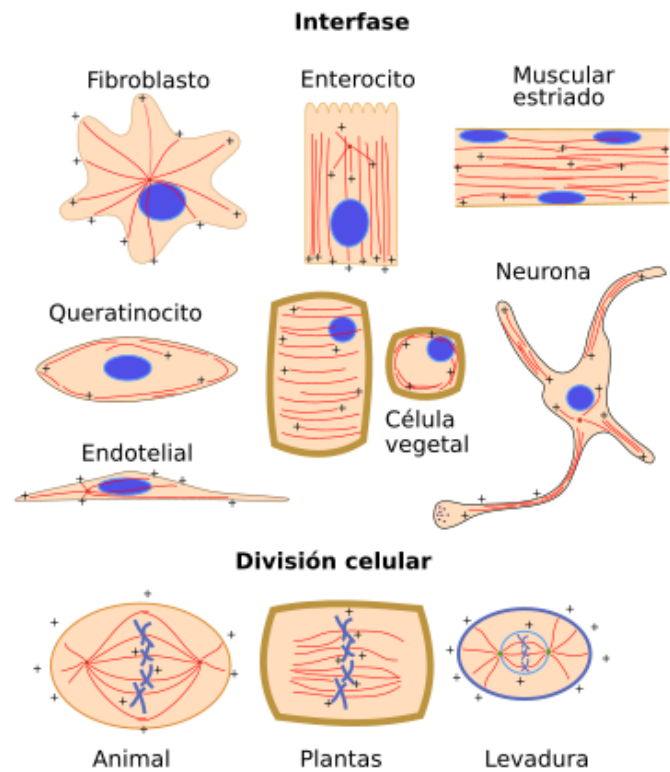


Figura 20: La distribución de los microtúbulos en el citosol celular varía según el tipo celular, lo que condiciona la organización celular interna de sus orgánulos y tráfico vesicular. EL signo más indica el extremo más de los microtúbulos.

desde las células, contienen microtúbulos y están limitados por 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, más numerosos y se mueven de una manera en la que empujan al líquido en una dirección paralela a la superficie de la célula. Los flagelos mueven el líquido que les rodea en una dirección perpendicular a la superficie de la célula.

Los cilios y los flagelos son estructuras complejas con más de 250 proteínas diferentes (Figuras 21 y 22). Ambos contienen un andamiaje central de microtúbulos llamado axonema que consta de 9 pares de microtúbulos exteriores rodeando a un par central:  $9 \times 2 + 2$ . El axonema crece a partir del cuerpo basal, que tiene la misma estructura que los centriolos: 9 tripletes de microtúbulos formando un tubo



hueco (9x3+0). Las parejas de microtúbulos externos del axonema están conectadas entre sí por las proteínas nexinas, y por radios proteicos a un anillo central que contiene al par central de microtúbulos. En los dobletes externos aparece la proteína motora dineína, implicada en el movimiento de los cilios y flagelos.

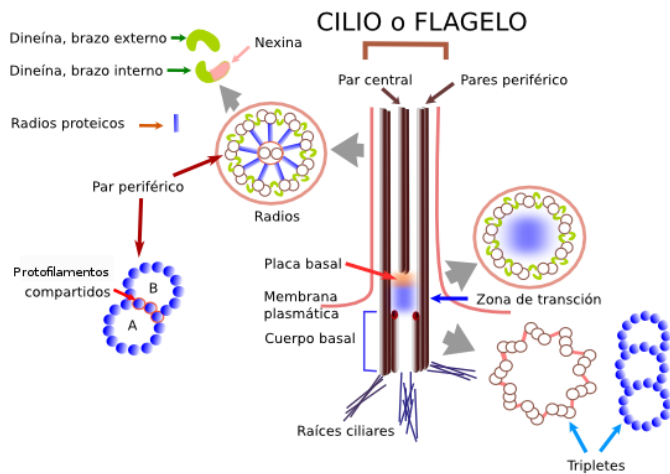


Figura 21: Esquema mostrando los principales componentes de la estructura de un cilio o un flagelo. En los cilios primarios el par central de microtúbulos está ausente.

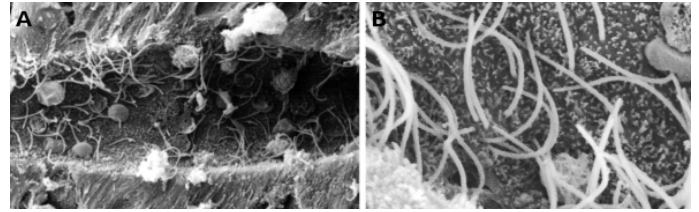


Figura 22: Imágenes de microscopía electrónica de barrido. Muestran el interior del canal central de una médula espinal de lamprea con numerosos cilios (con más detalle en B) y pequeñas microvellosidades en los dominios apicales de las células que forman las paredes de dicho canal.

Existen cilios, denominados cilios primarios, que suelen carecer del par de microtúbulos central, y que no funcionan como estructuras móviles. Éstos son poco numerosos, a veces solitarios, pero están en prácticamente todas las células estudiadas. Poseen en sus membranas numerosos receptores y canales iónicos, por lo que se ha propuesto un papel sensorial.

## 5 Filamentos intermedios

Los filamentos intermedios son componentes del citoesqueleto cuya principal misión es permitir a las células o estructuras celulares soportar tensiones mecánicas. Esta función es obvia en las células animales, pero no en las células de las plantas donde el papel de resistencia mecánica lo llevan a cabo las paredes celulares. Aparecen en las células animales, aunque no en todas. En las células de las plantas se han detectado proteínas similares a los filamentos intermedios pero su función es desconocida. Aparentemente, los filamentos intermedios surgieron en el ancestro de los eucariotas (LECA: "last eukaryotic common ancestor"), mientras que las otras proteínas del citoesqueleto, las tubulinas y actinas, aparecieron en el ancestro de todas las células (LUCA: "last universal common ancestor"), tanto eucariotas como procariotas.

Se denominan intermedios porque el diámetro de estos filamentos es de aproximadamente de 8 a 15 nm, que se encuentra entre el de los filamentos de actina (7 a 8 nm) y el de los microtúbulos (25 nm). Inicialmente se consideraron como disgregaciones de los filamentos de actina o de los microtúbulos, por ello fueron los últimos elementos del citoesqueleto en ser considerados como tales. En la célula hay dos sistemas de filamentos intermedios: uno en el citoplasma y otro en el interior del núcleo. Evolutivamente los genes de los filamentos del citoplasma parecen proceder de los genes de los filamentos del núcleo por duplicación y posterior variación. En conjunto, los filamentos intermedios forman una red que conecta el núcleo y se extiende hasta la periferia celular (Figura 23). Normalmente los filamentos intermedios del citoplasma están anclados a los complejos de unión que se establecen entre las células vecinas (desmosomas y uniones focales) y entre las células y la matriz extracelular (hemidesmosomas) a través de proteínas de unión. En el núcleo forman la lámina nuclear, un entramado que da forma y aporta cohesión a la envuelta nuclear, y por tanto al núcleo. Abundan los filamentos intermedios en las células que están sometidas a tensiones mecánicas. Por ejemplo, en los axones de las células nerviosas, en las células musculares musculares y en las epiteliales.

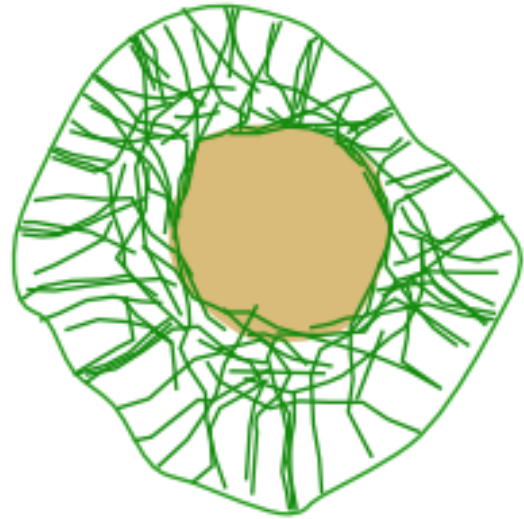


Figura 23: Esquema de la disposición de los filamentos intermedios en una célula animal en cultivo.

### 1. Estructura molecular

En humanos hay 70 genes diferentes que codifican para las distintas subunidades que al polimerizar forman los filamentos intermedios que se observan en las células. Pero además se puede dar maduración alternativa del ARN mensajero de estos genes (alternative splicing) resultando en más formas proteicas diferentes. Estos monómeros o subunidades están formados por una cabeza globular en el extremo amino, una cola globular en el extremo carboxilo y un dominio central alargado, o región central (Figura 24), con unos 310 a 350 aminoácidos y unos 45 nm de longitud. Las cabezas o zonas globulares son las regiones de la proteína encargadas de interactuar con otros componentes celulares. Estas cabezas son variables en forma y secuencia de aminoácidos en los distintos tipos de filamentos intermedios. Esta estructura molecular es importante para que estas proteínas se asocien entre sí de manera espontánea, es decir, esta asociación es independiente de ATP y GTP. La región central se organiza en una hélice alfa que permite a un monómero unirse a otro para formar un dímero. Dos de estos dímeros pueden asociarse entre sí de forma antiparalela mediante enlaces eléctricos para formar tetrámeros. Los tetrámeros se asocian lateralmente para formar una estructura laminada de 8 tetrámeros, que se enrolla sobre sí misma y se une en línea con otras para formar el filamento intermedio de unos 8 a

10 nm de diámetro. Por tanto un corte transversal de un filamento intermedio mostraría 32 moléculas. Los 8 tetrámeros enrollados forman la unidad fundamental de ensamblaje, que es de unos 60 nm de longitud. Las unidades fundamentales se asocian por sus extremos para formar los filamentos intermedios a modo de cuerda. Las zonas centrales de los monómeros son muy parecidas entre los distintos tipos de filamentos intermedios, en tamaño y secuencia de aminoácidos, por lo que todos los filamentos intermedios tienen un diámetro y forma parecidos.

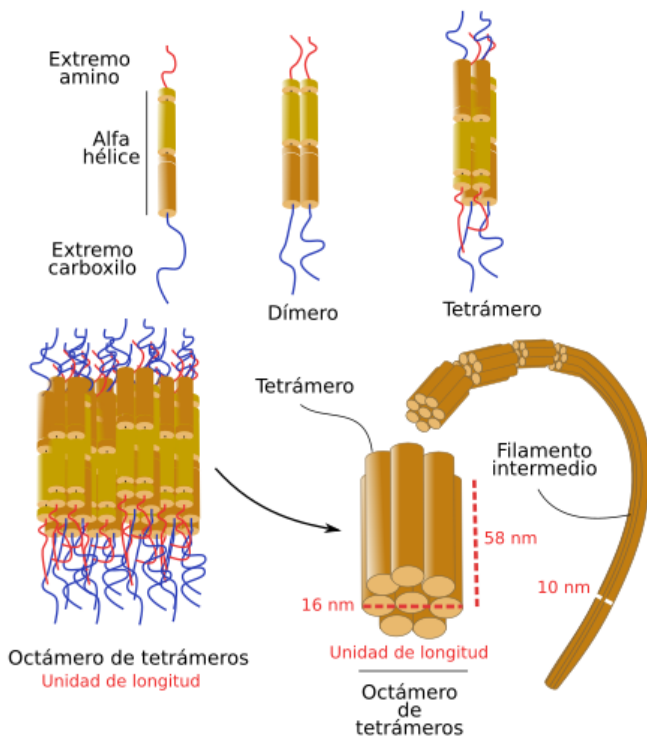


Figura 24: Esquema del ensamblaje de los filamentos intermedios a partir de monómeros (adaptado de Etienne-Manneville 2018).

Los filamentos intermedios son más estables en el tiempo que los microtúbulos y los filamentos de actina. También son más resistentes a altas concentraciones iónicas. A pesar de ello también pueden desorganizarse y volver a polimerizar, permitiendo que se acorten, se alarguen y reorganicen. Un mecanismo para ello es mediante fosforilaciones y defosforilaciones por quinasas y fosfatasa, respectivamente, además de por la acción de chaperonas. También tienen unas pocas proteínas asociadas que concidionan su actividad.

Los filamentos intermedios también se renuevan mediante la eliminación y adición de nuevas moléculas. Al contrario que los otros elementos del citoesqueleto, los filamentos intermedios no sirven como vías para el transporte de otras moléculas o estructuras celulares, puesto que no son polarizados, puesto que tetrámeros se asocian de forma antiparalela. Tampoco tienen proteínas motoras asociadas. En realidad ellos mismos son los transportados a lo largo de microtúbulos y microfilamentos.

**2. Función**

La función de los filamentos intermedios viene determinada por su composición. Los filamentos intermedios son flexibles y resistentes, dos propiedades óptimas para soportar las tensiones mecánicas. Se extienden desde la periferia hasta el núcleo y permiten la integridad de la célula. 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. Cuando las fuerzas son pequeñas los filamentos intermedios son elásticos, pero cuando son intensas llega un momento en que ya no se estiran más y actúan como cables resistentes. Como forman redes, estas redes tienen propiedades viscoelásticas. Esto contrasta con los microtúbulos y los filamentos de actina, los cuales son relativamente rígidos. Las propiedades mecánicas de los filamentos intermedios dependen de su composición química y de cómo se asocian entre ellos.

Aparte de en esta función de resistencia parece que intervienen en otros procesos celulares. Se les postula lugar de anclaje de numerosas moléculas de señalización. Además de crear un andamio para las estructuras celulares, interactúan directamente con orgánulos como las mitocondrias, el aparato de Golgi y los lisosomas, por lo que pueden afectar a su funcionamiento y al propio tráfico vesicular. Por ejemplo, se ha encontrado que la vimentina, un tipo de filamento intermedio, interactúa con las proteínas Rab, las cuales son necesarias para el reparto de las vesículas del tráfico vesicular y para la localización de los lisosomas. También la desmina, queratinas y neurofilamentos interactúan con las mitocondrias determinando su posición. Hay que recordar que los filamentos intermedios no pueden mover estructuras

pero sí anclarlas.

Los filamentos intermedio contribuyen a establecer la posición del núcleo en la célula. Las láminas del núcleo y los filamentos intermedios citoplasmáticos interactúan a través de complejos proteicos presentes en la envuelta nuclear. Las vimentinas, las desminas, las queratinas y la proteína fibrilar glial ácida de los astrocitos, todos ellos filamentos intermedios, participan en la localización celular del núcleo. Por ejemplo, la posición periférica de los núcleos en las células musculares esqueléticas depende de la interacción con la desmina. Es interesante que las láminas de la lámina nuclear interactúan directamente con la cromatina, y se ha sugerido que cambios en la tensión mecánica de la célula podría trasladarse a la cromatina y así afectar a la expresión génica.

Hay reorganización del andamiaje de filamentos intermedio bajo ciertas condiciones celulares como durante el desplazamiento celular, la división celular o cuando se responde a cambios en la dirección de las fuerzas tensoras que soportan las células. También durante procesos de regeneración tisular, puesto que su patrón de expresión cambia en las células próximas a las heridas. Durante la apoptosis, el entramado de filamentos intermedios ha de desorganizarse para que ésta se lleve a cabo. Hay cierta reorganización tras estrés por calor, ósmosis, hipoxia, o invasión por patógenos.

### 3. Tipos

Los filamentos intermedios se clasifican en 6 grupos o clases.

I y II son las queratinas ácidas y básicas respectivamente. Ambos tipos se combinan entre sí para dar las queratinas de las células, es decir, las queratinas son heteropolímeros. Son la familia de filamentos intermedios con más diversidad en sus monómeros. En humanos se conocen 54 genes para queratinas diferentes, 28 son del tipo I y 26 del tipo II.

Las queratinas son abundantes en las células epiteliales. 17 queratinas son para el pelo y el resto son queratinas epiteliales. Dependiendo del tipo de epitelio se expresan diferentes juegos de queratinas. Por ejemplo, los epitelios estratificados internos, que no forman la capa córnea, no sintetizan queratinas de

alto peso molecular, características del estrato córneo. También hay 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. Las queratinas también se expresan en hepatocitos, acinos pancreáticos, y células mioepiteliales.

III es una clase heterogénea subdividida en 4 grupos: vimentinas, desminas, proteína fibrilar ácida y periferina. Las vimentinas se expresan en muchos tipos celulares, como en las células mesenquimáticas, en leucocitos, endotelio vascular y algunas células epiteliales, a menudo, en conjunción con otros filamentos intermedios. Se distribuyen por el citoplasma y tienen una fuerte interacción con el núcleo. La desmina es componente importante del citoesqueleto de las células musculares esqueléticas. Prácticamente no aparece en la etapa de mioblasto, pero cuando se empieza a producir la fusión de éstos para formar las fibras maduras, aparece primero en gran cantidad en el citoplasma, y en etapas de desarrollo posteriores se asociará con los discos Z. La proteína glial fibrilar ácida aparece en los astrocitos y otras células gliales, y está formada por un solo tipo de polipéptido. La periferina es expresada en nervios craneales y neuronas periféricas.

IV es un grupo que incluye a los neurofilamentos, típicos de neuronas, a la sinemina, sincoilina y a la alfa-internexina. Según su peso molecular se clasifican en ligeros, medios y pesados. Los neurofilamentos se expresan en neuronas maduras, son importantes para la organización de dendritas y axones, interactúan lateralmente con los microtúbulos y los filamentos de actina, y están formados por tres tipos de polipéptidos.

V es una clase que incluye a las láminas nucleares que forman la lámina nuclear y son los únicos filamentos intermedios que no se encuentran en el citoplasma. En vertebrados se han encontrado 4 genes que codifican para las láminas nucleares: A, B1, B2 y C.

VI es una nueva clase añadida recientemente que incluye a proteínas de las lentes del ojo como filensina y la faquinina. También a las nestinas que se expresan en células nerviosas proliferantes y musculares en desarrollo.

#### **4. Patologías**

Hay más de 80 enfermedades humanas asociadas a defectos en los filamentos intermedios entre las que se encuentran miopatías, esclerosis lateral amiotrófica, Parkinson, cataratas, etcétera. Por ejemplo, los filamentos de queratina en las células epiteliales suelen estar anclados a los desmosomas y a los hemidesmoso-

mas. La importancia de esto queda patente en una enfermedad llamada epidermolisis bullosa simple, en la cual existen mutaciones que modifican la formación de los filamentos de queratina. El resultado es una piel muy vulnerable al daño mecánico, es decir, hace falta muy poca presión para separar las células y producir descamación.

## 6 Bibliografía

Etienne-Manneville S. 2018. Cytoplasmic intermediate filaments in cell biology. *Annual review of cell and developmental biology.* 34:1-28.

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

Goodson HV, Jonasson EM. 2018. Microtubules and microtubule-associated proteins. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology.* 10:a022608.

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

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

Rottner K, Faix J, Bogdan S, Linder S, Kerkhoff E. 2017. Actin assembly mechanisms at a glance. *Journal of cell science.* 130: 3427-3435.

Ryan VH, Fawzi NL. 2019. Physiological, pathological, and targetable membraneless organelles in neurons. 42:693-708.

Svitkina TM. 2018. Ultrastructure of the actin cytoskeleton. *Current opinion in cell biology.* 54:1-8.