

# EL CITOESQUELETO: UN COMPONENTE FUNDAMENTAL EN LA ARQUITECTURA Y EN LA FISIOLÓGÍA CELULAR\*

Rocío Salceda Sacanelles y Jesús Silvestre Albert Garay

Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología, División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. de México, México. Correo E: rsalceda@ifc.unam.mx

## RESUMEN

Los componentes del citoplasma de las células eucariontes están en constante movimiento gracias a la presencia del citoesqueleto, intrincada y ramificada red de proteínas que le permiten a la célula adoptar diferentes formas, organizar los distintos componentes, mantener el volumen y llevar a cabo el desplazamiento celular. Adicionalmente a los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, se demostró la existencia de un cuarto componente del citoesqueleto formado por las proteínas septinas, las que pueden adoptar distintas arreglos estructurales. Una variedad de estudios indican en procariontes la existencia de proteínas que forman estructuras filamentosas equivalentes al citoesqueleto de los eucariontes; los mecanismos que regulan su ensamble y desensamble aún se desconocen. Esta revisión presenta las generalidades de esta estructura con énfasis en la información reciente de esta dinámica estructura.

## ABSTRACT

Cellular life depends on dynamic processes such as movement of subcellular structures as well as chromosomes segregation. Nature has evolved a class of proteins called cytoskeletal elements that provide these properties. In eukaryotic cells, tubulins, actin, intermediate filaments, and recently septins have been described. Similar molecules of all cytoskeletal elements from eukaryotic cells are also present in bacteria where they perform vital tasks in cell physiology. However, the mechanisms that control their activities are still under study. General and recent information is presented.

## INTRODUCCIÓN

Los organismos vivos se clasifican de manera general en dos categorías: procariontes y eucariontes; los primeros (representados por las bacterias), observados bajo el microscopio electrónico presentan una matriz de diferentes texturas y carecen de un núcleo definido; se reproducen rápidamente por fisión y por un mecanismo que intercambia material genético, característica que les permite evolucionar rápidamente. Por el contrario, los eucariontes se dividen generalmente por mitosis y se caracterizan por la presencia de membranas internas que rodean al material genético formando el núcleo celular, o estructuras subcelulares denominadas organelos,

que se aíslan del resto del citoplasma y realizan funciones especializadas.

Entre 1975 y 1979 el grupo de Keith Porter (1) demostró que el citoplasma de los eucariontes está formado por una red de proteínas fibrilares que pueden anclarse a la membrana celular o radiar del centro de la célula hacia la periferia o viceversa, estructura conocida como citoesqueleto. Ésta, se considera formada por tres componentes proteicos: los filamentos intermedios, microtúbulos y microfilamentos (Fig. 1). El citoesqueleto gobierna la posición y movimiento de vesículas y organelos, y controla cambios dinámicos de la forma, polaridad y movimiento celular (2). Esta estructura se consideró como característica exclusiva de los

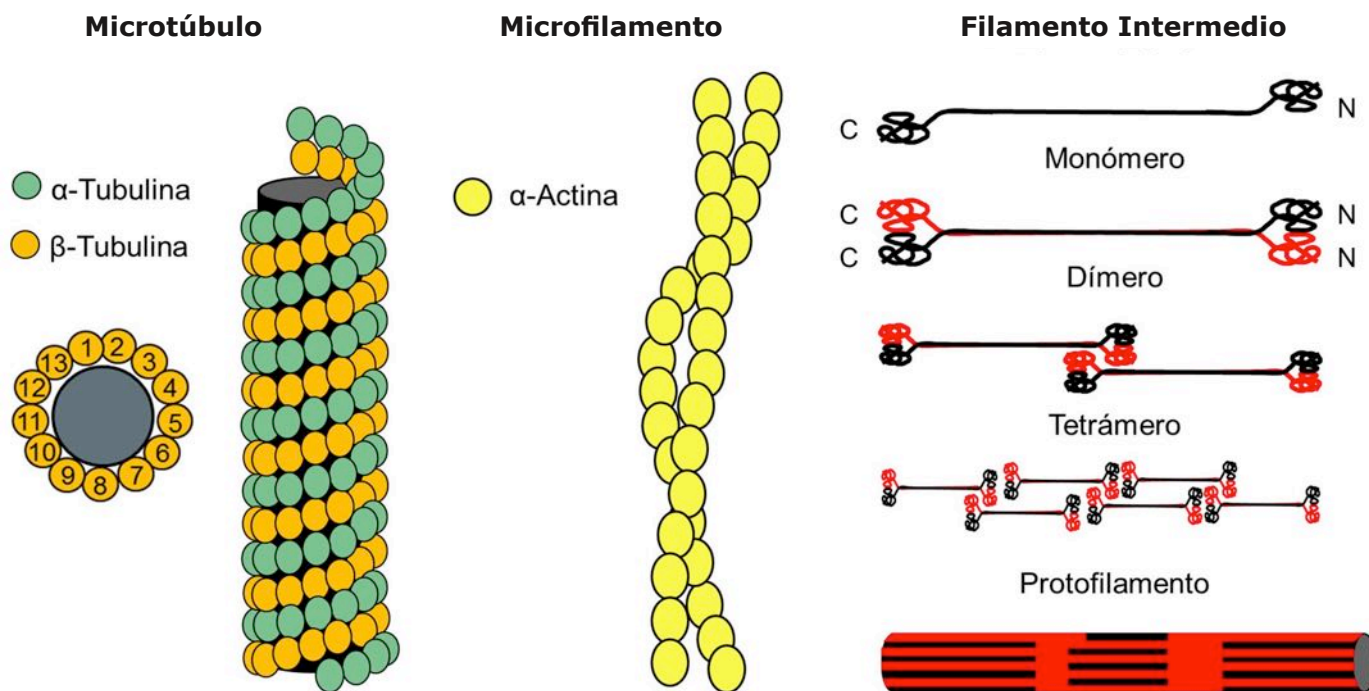
## PALABRAS

### CLAVE:

Microtúbulos, microfilamentos, filamentos intermedios, septinas, centrosoma, citoesqueleto en procariontes

### KEY WORDS:

Microtubules, microfilaments, intermediate filaments, septins, centrosome, bacterial cytoskeleton.



**Figura 1.** Esquema que representa los componentes del citoesqueleto de eucariontes. Los microfilamentos, polímeros de actina, son flexibles y tienen un diámetro de 7 nm, se localizan principalmente en la parte cortical de la célula. Los filamentos intermedios, con un diámetro de 11 nm, están formados por diversas proteínas fibrilares que se ensamblan formando tetrámeros; ocho tetrámeros se asocian lateralmente y forman filamentos flexibles y resistentes. Los microtúbulos son cilindros huecos formados por dimeros de  $\alpha$ - y  $\beta$ -tubulina, tienen un diámetro de 22-25 nm, son más rígidos que los otros dos componentes.

eucariontes, idea que cambió drásticamente en la década de los 1990, cuando se descubrió que los procariontes poseen proteínas homólogas a la tubulina y la actina (3).

El conocimiento de la estructura y función del citoesqueleto, inicialmente descritos por microscopía electrónica de transmisión, se ha podido entender particularmente por el desarrollo de técnicas de microscopía de fluorescencia que permiten observar aspectos funcionales con alta resolución, así como por la cristalografía de rayos X para la estructura tridimensional de las proteínas (4).

En esta revisión se muestran las características generales del citoesqueleto de las células eucariontes y procariontes; se exponen especialmente experimentos recientes que revelan la importancia del citoesqueleto en la dinámica celular, así como su relación con algunas patologías.

### FILAMENTOS INTERMEDIOS

Los filamentos intermedios están presentes únicamente en metazoarios, forman una red alrededor del núcleo que se distribuye por todo el citoplasma, se anclan a la membrana en la zona de las

uniones intercelulares llamadas desmosomas y al substrato en los hemidesmosomas (2). Estos filamentos son flexibles y tienen gran fuerza tensora, se deforman en condiciones de estrés pero no se rompen; proporcionan soporte arquitectónico y su principal función es permitir a la célula contender con el estrés mecánico. Sin embargo, pueden desensamblarse rápidamente en algunas condiciones fisiológicas, tales como la migración celular. Se denominan intermedios porque presentan un diámetro de alrededor de 8-15 nm, están formados por un amplio número de proteínas fibrilares que en el humano provienen de 70 genes. *In vitro*, los filamentos intermedios son estables en presencia de concentraciones altas de sales y detergentes no iónicos.

Las proteínas de estos filamentos se agrupan en cuatro clases principales: 1) filamentos de queratina, característicos de células epiteliales; 2) de vimentina y proteínas relacionadas, es la clase de mayor heterogeneidad, se presentan en células del tejido conectivo, células musculares y las células de soporte del sistema nervioso o gliales; 3) los neurofilamentos, característicos de las neuronas; 4) las laminas, localizadas en la cara interna de la

envoltura nuclear. A pesar de su diversidad, estos filamentos presentan la misma estructura; ésta, semeja a una cuerda formada por varias hebras, cada una de las cuales presenta un dominio compuesto por una  $\alpha$  hélice alargada flanqueada por dos dominios no estructurados (no  $\alpha$  hélice). La variabilidad en la estructura primaria radica en el amino y carboxilo terminal. Dos  $\alpha$  hélices se asocian en paralelo formando un dímero que a su vez se asocia con otro dímero de manera anti paralela, lo que resulta en un tetrámero, el cual se coliga lateralmente a otro tetrámero formando el filamento (Fig.1). El ensamble y desensamble en tetrámero y monómeros se regula por ciclos de fosforilación y desfosforilación de la proteína. Los filamentos intermedios pueden ser regulados por modificaciones post traduccionales que incluyen la glicosilación, acetilación, prenilación (modificación con lípidos de la vía de síntesis del colesterol) y sumoilación (modificación por la adición de la proteína sumo), las cuales alteran su funcionamiento y pueden contribuir a la patogénesis de neuropatías, miopatías, enfermedades de la piel y al síndrome de envejecimiento prematuro (5, 6).

Los filamentos intermedios se pueden unir a otras estructuras del citoesqueleto a través de otras proteínas de la familia de las plaquinas, como la plectina.

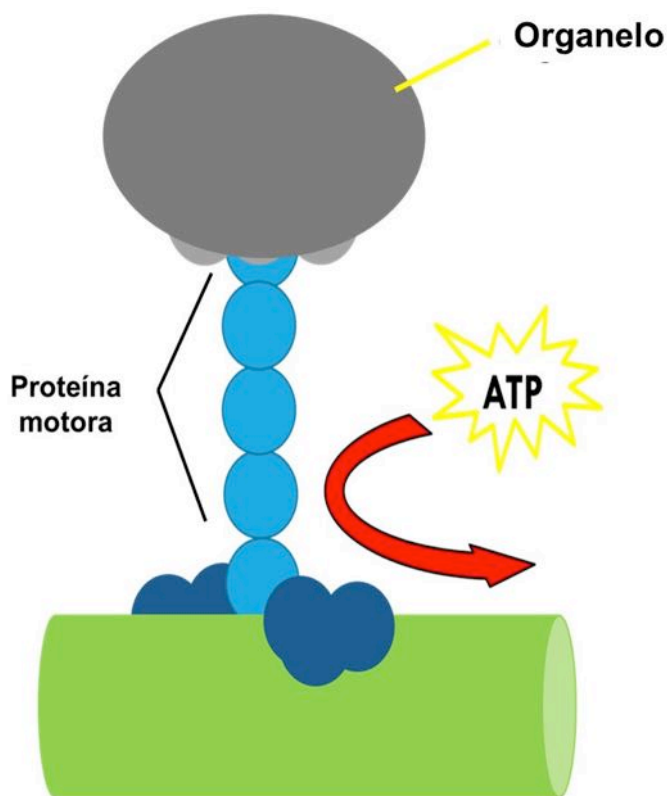
Recientemente, los filamentos intermedios se han asociado a funciones tales como el tráfico vesicular (5-7) y migración celular (8). Particularmente se demostró que la vimentina participa en el tráfico vesicular por su asociación con proteínas como Rab7 que regula el transporte de endosomas tardíos a los lisosomas y a la biogénesis de los lisosomas. Por otra parte, Rab7 regula el ensamble y organización de la vimentina a través de modular su estado de fosforilación; de igual forma se demostró que la sobreexpresión de Rab7 lleva a un aumento de los monómeros de vimentina. La proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP) regula la distribución y movimiento de endosomas tardíos y lisosomas, así como la endocitosis en astrocitos. Asimismo, se demostró que participan en la autofagia, proceso por el que la célula regula la degradación de componentes no funcionales (2). La ausencia de filamentos intermedios se ha relacionado con defectos en el transporte axonal y por tanto puede afectar la comunicación celular, lo que sugiere que pueden contribuir a la neurodegeneración. En este sentido, en células en cultivo, la carencia de los filamentos intermedios altera la distribución de proteínas como la syntaxina 3, componente de la maquinaria SNARE del transporte vesicular (2), importantes en los procesos de secreción.

Por otra parte, las laminas juegan un papel preponderante en la división celular, estos filamentos se desensamblan por fosforilación al inicio de la mitosis y vuelven a ensamblarse en las células hijas (fase G1 del ciclo celular). Defectos en las laminas se han observado en ciertos tipos de progeria, padecimiento que causa envejecimiento prematuro de los individuos afectados. Los mecanismos que llevan a este padecimiento no se conocen, pero podría ser el resultado de inestabilidad nuclear que llevaría a alteraciones en la división celular, disminución en la capacidad de reparación de un tejido, incremento en la muerte celular, entre otros (5-7).

## MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son cilindros constituidos por la proteína tubulina; presentan un diámetro de alrededor de 25 nm y son más rígidos que los otros componentes del citoesqueleto (Fig.1). Se forman por la polimerización de unidades de tubulina, compuestas por dímeros de  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina unidas fuertemente por uniones no covalentes, éstas se polimerizan formando 13 protofilamentos paralelos entre sí; cada protofilamento tiene una polaridad estructural, con la  $\alpha$  tubulina expuesta en un extremo (negativo) y la  $\beta$  tubulina en el otro extremo (positivo) lo que le da la polaridad al microtúbulo. Cada dímero de tubulina contiene unida una molécula de GTP (trifosfato de guanosa) que por su actividad de GTPasa, se hidroliza a GDP (difosfato de guanosa) poco después o una vez que se agrega al microtúbulo. Cuando la polimerización es rápida, la tubulina se une más rápido de lo que el GTP se hidroliza y entonces el túbulo está formado por tubulina-GTP y se favorece el crecimiento en dirección al extremo positivo. Esta polaridad permite al microtúbulo crecer (polimerizar) por la adición de dímeros de tubulina al extremo positivo, mientras que se acorta (despolimeriza) por pérdida de los mismos en el extremo negativo y forma parte de la poza de tubulina disponible para su polimerización. Así, cuando la polimerización es rápida el túbulo está compuesto sólo por tubulina-GTP (2).

La modificación de la polimerización-despolimerización de los microtúbulos puede tener un profundo efecto en su organización y función celular. Un ejemplo clásico es la exposición a la colchicina, este compuesto se une fuertemente a los dímeros de tubulina libre en el citoplasma y previene su polimerización, lo que lleva a la desaparición del huso acromático, estructura que guía a los cromosomas durante la mitosis, lo que resulta en la incapacidad de la célula a separar los cromosomas y por tanto se detiene la división celular; este efecto



**Figura 2.** Esquema de una proteína motora. Se representa la interacción de una proteína motora con un microtúbulo y en el otro extremo con un organelo; su deslizamiento sobre el microtúbulo requiere de ATP.

se descubrió hace 50 años (9). Aunque el taxol se une fuertemente a la  $\beta$  tubulina del microtúbulo y previene su despolimerización, también detiene la división celular, efecto que resalta la dinámica de los microtúbulos en la función celular. Estas y otras drogas son muy valiosas en el tratamiento del cáncer, pero afectan a las células de todo el organismo, de allí los efectos adversos que se observan con las quimioterapias para el tratamiento del cáncer.

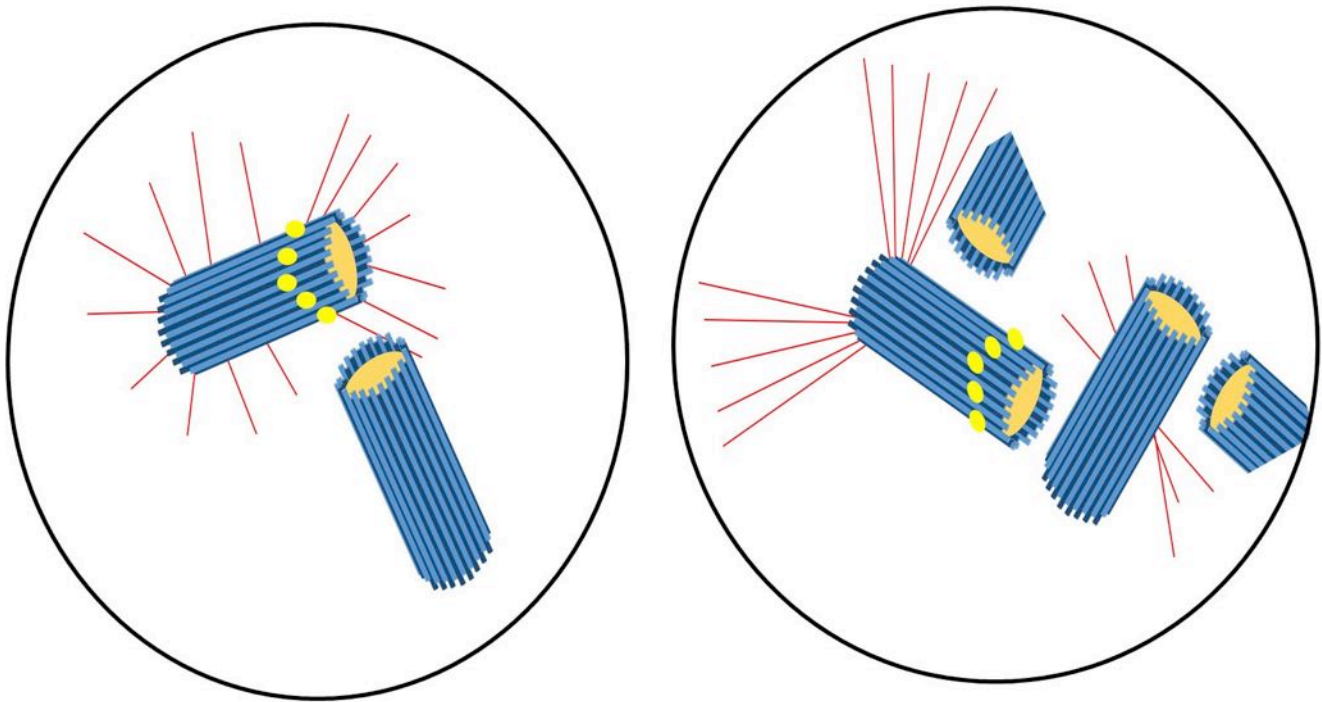
Los microtúbulos crecen y se extienden hacia la periferia de la célula, a partir de una estructura en el centro de la misma que se denomina centrosoma, o centro organizador de los microtúbulos (MTOC, por sus siglas en inglés), formando un sistema por el cual se transportan diferentes componentes (vesículas, organelos, microtúbulos, etc.) a través de la célula. Estos movimientos son mediados por proteínas motoras que se asocian a los microtúbulos y los estabilizan o desplazan a lo largo de los microtúbulos. Las proteínas motoras son variadas y se caracterizan por el tipo de microtúbulo al que se unen, dirección en que se desplazan y componente que transportan. Estos

motores moleculares se clasifican en dos familias: las cinesinas, descubiertas en 1985 por Ronald Vale (10), transportan en dirección al extremo positivo (hacia la periferia de la célula) y las dineínas que transportan en dirección al extremo negativo del microtúbulo (al centro de la célula). La dineína fue descubierta en 1963 por Ian Gibbons y colaboradores (11), inicialmente como la proteína responsable del movimiento de cilios y flagelos, y 20 años después se demostró que también participa en el transporte mediado por microtúbulos en el citoplasma celular. Estas proteínas motoras, son generalmente dímeros que tienen dos regiones globulares que unen ATP y una cadena ligera que se une a algún componente celular que transportan (Fig. 2). Roland Vale junto con Michael Sheetz y James Spudis (1985) demostraron que estas proteínas hidrolizan el ATP, energía que lleva a un cambio de conformación de la molécula y le permite moverse a lo largo del microtúbulo (12, 13).

Los microtúbulos se asocian con numerosas proteínas accesorias (MAP, por sus siglas en inglés) que pueden estabilizarlos o facilitar su despolimerización; la más sobresaliente de estas proteínas accesorias es la proteína Tau, que en condiciones patológicas se separa de los microtúbulos y se hiperfosforila o agrega, como ocurre en enfermedades neurodegenerativas.

Resulta de gran relevancia el descubrimiento de variaciones genéticas y post traduccionales que producen diferentes isotipos de tubulina, lo que resulta en una heterogeneidad de los túbulos. Esta heterogeneidad llamada el código de tubulina, representa una gran complejidad de posibles interacciones entre diferentes tipos de microtúbulos y las proteínas asociadas a éstos (14). Sirajuddin y colaboradores en 2014, demostraron que la diferencia en un solo aminoácido o la modificación post traduccional (por tirosinación) puede modificar el comportamiento de las proteínas motoras (15).

Adicionalmente, los microtúbulos forman estructuras estables como los cilios y flagelos que parten del cuerpo basal o axonema, el cual funciona como centro organizador de los microtúbulos, éstos se extienden hacia fuera de la superficie celular y sirven como propulsores o desplazan el fluido sobre la superficie celular. Los cilios y flagelos están formados por microtúbulos acomodados en un patrón que en un corte transversal se revela, por microscopía electrónica, como nueve pares de tubos periféricos que rodean a un par central, estructura denominada 9+2 (2). El movimiento de cilios y flagelos se produce por la deflexión de su centro y los microtúbulos periféricos se deslizan uno sobre otro, la dineína es la proteína que genera



**Figura 3.** Centriolos. Se representa el par de centriolos y la formación de un nuevo centriolo, perpendicular al original. Los puntos amarillos representan los satélites centriolares.

dicha inclinación.

### CENTROSOMA

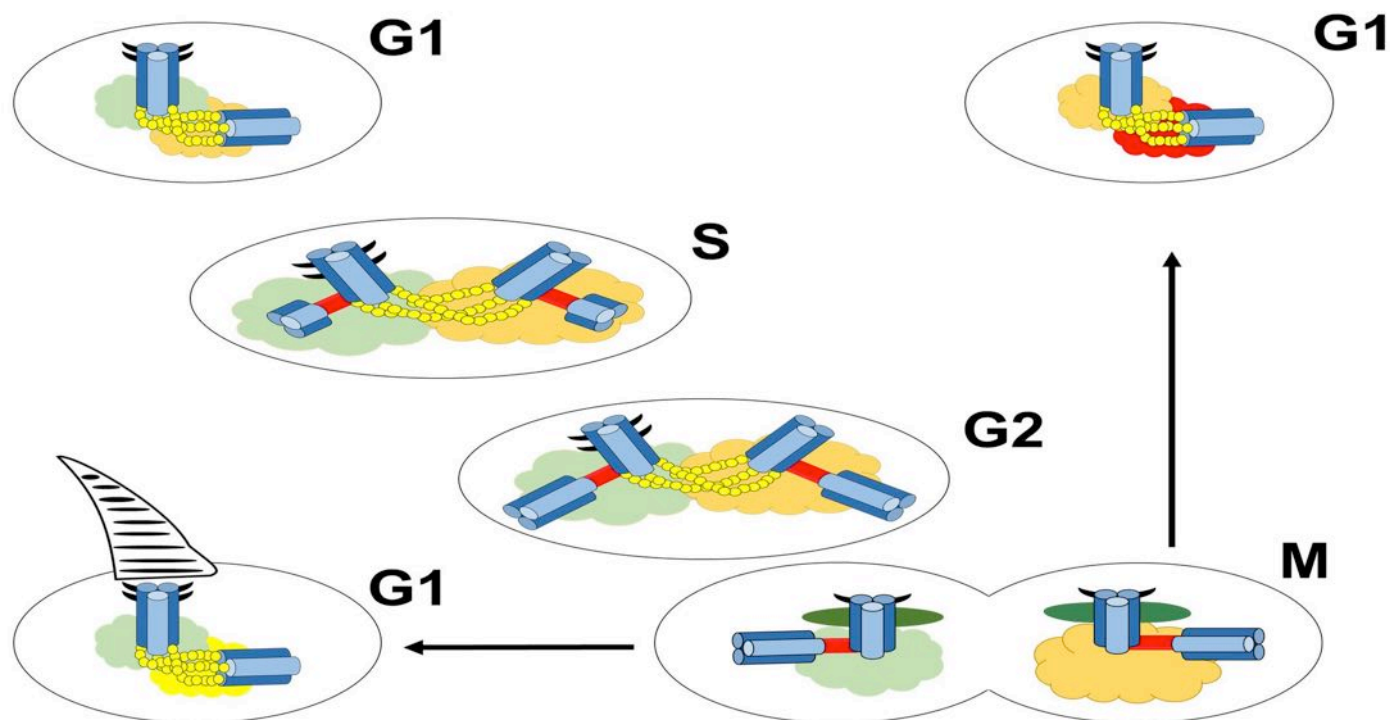
El centrosoma, localizado cerca del núcleo de la célula, consiste de un par de centriolos rodeados por una matriz de proteínas que incluye cientos de estructuras anulares formadas por la proteína  $\gamma$  tubulina; cada uno de estos anillos funciona como punto de inicio (nucleación) para la polimerización de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la tubulina que da lugar a los microtubulos, cuyo extremo negativo, se embebe en el centrosoma y el extremo positivo crece hacia el citoplasma (16).

El centrosoma y componentes asociados determinan la geometría del arreglo de los microtubulos en la célula a través del ciclo celular; participa en la forma, polaridad y motilidad celular, así como en la formación del huso acromático y segregación de los cromosomas en la mitosis.

El par de centriolos, perpendiculares entre sí, son estructuras de 200-500 nm de longitud, formados por microtubulos (Fig. 3); funcionan como centros organizadores para la formación de cilios y flagelos (cuerpos basales), y el huso acromático. Estudios filogenéticos indican su presencia en el último ancestro común de eucariontes y que se perdieron en algunas ramas, como hongos y plantas vasculares (17). La alteración del centriolo/cuerpo basal se

asocia a una gama de enfermedades que incluyen las ciliopatías, enfermedades cerebrales y cáncer. Los cilios pueden ser de dos tipos, los móviles y el cilio primario. Los cilios móviles se presentan en gran número en células epiteliales de la tráquea y oviducto y generan el movimiento del fluido. Los flagelos, presentes en muchos protozoarios y en espermatozoides, presentan una estructura similar a los cilios pero son mucho más largos; su función permite el desplazamiento o motilidad de la célula.

Por su parte, el cilio primario no es móvil, aunque presenta una estructura semejante a los cilios móviles; está presente en prácticamente todas las células del cuerpo humano. Se caracterizan por funcionar como sensores de señales extracelulares que incluyen hormonas, factores de crecimiento, morfógenos, y responden a estrés mecánico; por lo que defectos en su ensamble y estructura alteran su función, lo que lleva a diferentes padecimientos en el humano que se conocen como ciliopatías. Estas alteraciones incluyen el riñón cístico, obesidad, retardo mental, hidrocefalia, degeneración de la retina y malformaciones. Estas funciones se asocian a una modificación del cilio, de la que existen varios ejemplos sobresalientes: el cilio que se diferencia como la región fotosensible de los fotorreceptores de la retina de los vertebrados; los cilios modificados



**Figura 4.** Duplicación del centriolo y formación del cilio. Se representa una célula (círculo) y los pasos que ocurren durante las fases del ciclo celular (G1, S, G2, M). En el centrosoma, el par de centriolos (cilindros azules) con sus apéndices (uñas negras) está rodeado por una matriz pericentriolar (sombas verde y amarilla) a partir de la cual crecen los microtúbulos (cadenas amarillas). Un nuevo par de centriolos se forma en la fase S del ciclo celular; al finalizar la mitosis (M) cada una de las células que se forman contiene un par de centriolos. En G1 (derecha), el centriolo se localiza en el centrosoma; el centriolo puede funcionar como cuerpo basal que da origen a un cilio o flagelo (triángulo rayado en G1, izquierda).

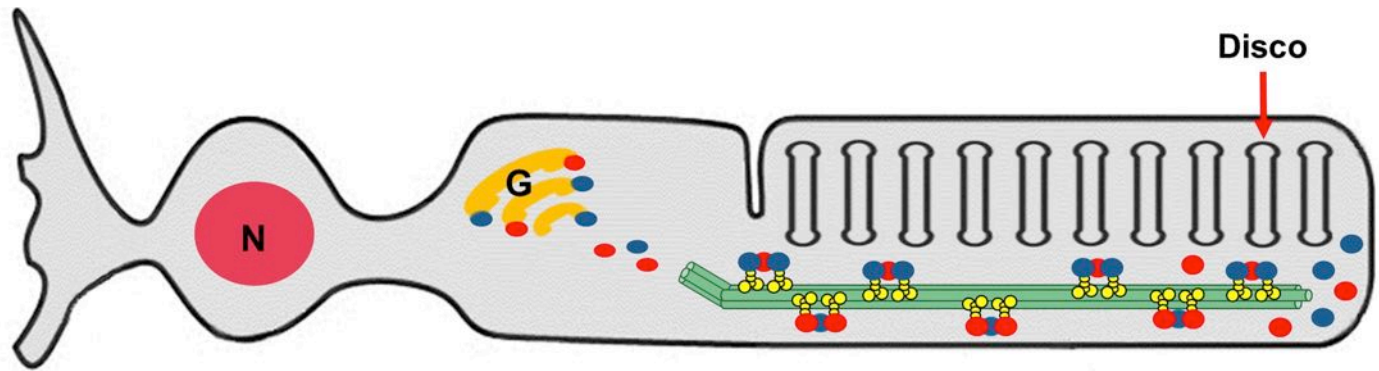
de las neuronas del epitelio olfatorio, que poseen receptores que reconocen más de diez mil olores; los estereocilios del oído interno de los vertebrados que detectan el sonido y la gravedad. De igual forma las células de muchos eucariontes se disponen en una dirección específica respecto al plano de su eje, lo que se conoce como polaridad planar de la célula. Un ejemplo característico son las quetas del ala de la mosca, cada célula tiene una proyección asimétrica en la superficie (cilio primario) con una dirección específica; esta dirección es la misma en todas las células, hacia la punta del ala; variaciones en la orientación de estas quetas resulta en alteraciones sensoriales (16,18).

### BIOGÉNESIS DEL CENTRIOLO

En los últimos años, los centriolos han sido objeto de intenso estudio, particularmente debido a su relación con la capacidad de división de las células y con una variedad de padecimientos, incluyendo el cáncer (19).

Aunque muchas proteínas se localizan en el

centrosoma, sólo cinco productos génicos se requieren para la formación del centriolo, los cuales se han conservado durante la evolución. La tubulina acetilada es el constituyente más importante del centriolo. Durante la división celular, se forma un nuevo centriolo adjunto a cada uno de los preexistentes (Fig. 4). La duplicación del centriolo empieza en la transición de la fase G1 a la S del ciclo celular, con la formación de un precentriolo, lo que ocurre bajo el control de la cinasa PLK4; ésta fosforila a la proteína FBXW5, la que a su vez lleva a la estabilización de SAS-6, proteína que le confiere la simetría radial al centriolo. Los procentriolos se alargan en las fases S y G2, lo que depende de diferentes proteínas, hasta alcanzar la madurez por la adquisición de los apéndices distal y sub distal, importantes para anclar los microtúbulos. Durante la fase S ocurre la unión del procentriolo y su madre adyacente, hecho que previene la duplicación de otro centriolo. La separación de los centriolos ocurre hasta la división celular lo que requiere de la cinasa PLK1 (relacionada con la PLK4 mitótica) y la separasa (proteasa responsable de la separa-



**Figura 5.** Se representa una célula fotorreceptora de la retina de los vertebrados. En el segmento interno de la célula se encuentra el núcleo (N) y otros organelos. El cilio primario de la célula forma el segmento externo del fotorreceptor que contiene múltiples discos membranosos (región fotosensible), éste requiere de un intercambio continuo de moléculas que mantiene su estructura y función. Una variedad de proteínas se sintetizan en el retículo endoplásmico y Golgi (G) que son transportadas en vesículas (puntos azules y rojos) por diferentes proteínas motoras (puntos amarillos) que se deslizan sobre los microtúbulos (verde) a lo largo del segmento externo (cilio modificado).

ción de las cromátidas). En la fase G1, se forma la conexión entre las terminales proximales de cada centriolo, lo que permite la organización de los microtúbulos en el centrosoma; en esta conexión participan varias proteínas que incluyen a la "rootletin" y la C-Nap1, que en conjunto se llaman GGT. El desensamble de este complejo ocurre en la fase G2, cuando los dos centrosomas se separan para la formación del huso acromático (Fig. 4) (20).

Los dos centriolos difieren en edad y maduración, el más antiguo puede iniciar la formación del axonema del cilio. Durante la interfase del ciclo celular, alrededor del centrosoma se encuentra un grupo de gránulos esféricos, que se observan densos bajo el microscopio electrónico de transmisión, con un diámetro aproximado de 70-100 nm, en donde se localizan diferentes proteínas esenciales para la organización de los microtúbulos y la ciliogénesis (Fig. 3 y 4). Estos gránulos conocidos como los satélites centriolares, desaparecen durante la división celular. Aunque su función no es clara se tiene evidencia de que contribuyen al tráfico de proteínas hacia la matriz pericentriolar y por tanto en el mantenimiento de la estructura del cilio. Estos satélites participan de manera importante en la neurogénesis e interactúan con distintas proteínas como la huntingtina, proteína relacionada con la corea de Huntington y la proteína DISC1, con la esquizofrenia. La desintegración de los satélites causa defectos en la organización de la red de microtúbulos, la ciliogénesis, la neurogénesis y arresto del ciclo celular, entre otros (19).

En células epiteliales ciliadas, se forman múltiples centriolos (50-100) a partir de una estructura

granular (el deuterosoma) de origen desconocido, constituida por diversas proteínas entre las que la Deup 1 y la Cep 152 son indispensables para la generación de los centriolos (21).

## CILIOGÉNESIS

El cilio primario se origina del centriolo, éste migra hacia la superficie de la célula, se asocia a proteínas de vesículas que se fusionan a la membrana plasmática, en la que se anclan a la corteza de actina. Los microtúbulos del axonema crecen y sobresalen del soma, la parte central forma una red de microtúbulos que se prolongan y forman una extensión de la membrana. La elongación del cilio (o cilio modificado) requiere del transporte de proteínas ciliares hacia la punta de éste; el crecimiento del cilio es dinámico, nuevas moléculas de tubulina se incorporan continuamente en la punta del cilio a través de un recambio continuo, lo que ocurre por un transporte en ambas direcciones que es mediado por diferentes tipos de cinesinas y dineínas (Fig.5). En la punta del cilio se localizan unas proteínas llamadas "cap" las cuales participan en la regulación del crecimiento y reabsorción de los microtúbulos; adicionalmente, el transporte a lo largo de los microtúbulos se regula mediante las diferentes modificaciones post traduccionales a las que está sujeta la tubulina. Asimismo, ocurre un tráfico de vesículas especializadas, provenientes del aparato de Golgi, en el que participan varias proteínas como la Rab8, lo que parece controlar el paso de las distintas proteínas a la matriz del cilio (Fig. 5). Adicionalmente, para la formación del cilio y el transporte flagelar se requiere de la

participación de la vía de señalización Hedgehog (Hh), ruta crucial en la organización del plan corporal del embrión y la organogénesis en todos los bilateralia (22). Por otra parte, en la base del cilio primario se reclutan proteínas relacionadas con la autofagia, proceso relacionado con la degradación intracelular (2) lo que media la formación del autofagosoma en respuesta a una señal del cilio, la cual parece depender de la señalización de Hh; a su vez, la autofagia regula la biogénesis del cilio mediante la degradación de las proteínas que lo forman, manteniendo así el recambio constante de los componentes ciliares (23).

## MICROFILAMENTOS

Los filamentos de actina o F-actina, son polímeros helicoidales de la proteína globular actina (G-actina) (Fig.1), están presentes en todos los eucariontes y por su asociación con otras proteínas forman filamentos estables, que se pueden organizar en una variedad de haces paralelos unidireccionales, antiparalelos, redes bidimensionales o geles tridimensionales, como en el caso del sistema contráctil de las células musculares, en la formación de microvellosidades de las células epiteliales o en la formación de lamelipodias (24). Los filamentos de actina se concentran justo debajo de la membrana plasmática o corteza brindándole a ésta la forma y movimiento de la superficie, aunque también forman estructuras temporales como es el anillo contráctil que separa las células animales cuando se dividen, un proceso conocido como citocinesis; estos movimientos generalmente requieren de la asociación con miosinas (un tipo de proteínas motoras).

Los filamentos de actina usualmente son cortos, con un diámetro aproximado de 7 nm; cada filamento (actina- F o fibrilar) consiste de una cadena de monómeros de actina (actina-G o globular) los cuales tienen la misma dirección, lo que le proporciona polaridad al filamento. La actina constituye alrededor del 5% de la proteína total de una célula animal. Al igual que los microtúbulos, la velocidad de crecimiento del filamento es mayor en el extremo positivo, el crecimiento del filamento se favorece por la unión de los monómeros a ATP. La unión a ADP disminuye la estabilidad del polímero, facilitando la despolimerización y liberación de monómeros desde del extremo negativo. La nucleación de actina es catalizada por varios factores: La profilina se une a monómeros de actina y favorece su unión al ATP, el complejo profilina-actina interactúa con la formina, la que promueve la polimerización y el crecimiento del filamento en forma lineal. Asimismo, la profilina favorece la presentación de actina

al complejo Arp2/3; este complejo constituido por siete subunidades proteicas, estabiliza el extremo negativo del filamento permitiendo la rápida elongación del filamento en el extremo positivo. El complejo Arp 2/3 es esencial en la generación de ramificaciones de la red de filamentos de actina en distintos procesos. Por su parte, la cofilina causa la despolimerización del filamento en su extremo negativo, creando un mayor número de extremos positivos debido a la fragmentación del filamento; los monómeros pueden ser re polimerizados mediante la participación de la profilina y el complejo Arp2/3. Asimismo, la gelsolina como la cofilina, facilita la despolimerización en pequeños filamentos lo que hace al citoplasma más fluido.

Una variedad de proteínas interactúan con la actina; así, la proteína Cap Z se une al extremo más positivo del filamento e impide el crecimiento del mismo. Otras proteínas se unen al polímero (filamento) controlando su comportamiento como lo hacen la espectrina y ankirina en la región cortical de las células. De manera semejante, la distrofina une a la actina con otras proteínas de soporte en el sarcolema (membrana plasmática de la célula muscular), proporcionando estabilidad a la fibra muscular; la deficiencia de distrofina se considera la causa de diferentes miopatías que en conjunto se conocen como distrofia muscular. La interacción con distintas proteínas permite la formación de haces de filamentos acomodados de forma diversa favoreciendo estructuras particulares, ya sea por estabilizar los filamentos o por impedir su polimerización. Esta variedad de interrelaciones regulan una gama de funciones tales como la endocitosis, el movimiento y forma celular, así como la asociación con proteínas motoras y el transporte de organelos (25). Adicionalmente, estudios recientes indicaron que el centrosoma puede promover la polimerización de actina a través de reclutar Arp2/3 a la matriz pericentriolar.

El desciframiento de estas interacciones se ha favorecido por el descubrimiento de una variedad de toxinas obtenidas de hongos y esponjas, las cuales alteran la función de los microfilamentos, tales como la citocalasina D y la latrunculina que previenen la polimerización de actina; o bien compuestos como la faloidina y la falacidina que estabilizan los filamentos y favorecen su crecimiento e impiden su despolimerización (26).

El citoesqueleto cortical influye en la movilidad y organización molecular de la membrana, cerca de 19 proteínas pueden anclarse directa o indirectamente al citoesqueleto de actina. Éste puede generar barreras que detienen la difusión de proteínas y lípidos; se demostró que cambios en la movilidad de los componentes de la membrana



en la escala de tiempo de 1-10 s, pueden deberse directamente a la remodelación del citoesqueleto. Aunque el mecanismo por el que estas proteínas se unen al citoesqueleto de actina no es claro, algunas de ellas como la filamina, talina, y la  $\alpha$ -actinina, ejercen una influencia crítica en la formación de balsas lipídicas y en la movilidad de la membrana plasmática; mientras que el colesterol afecta la dinámica de la membrana y facilita la internalización de receptores y la interacción con otras proteínas (efectoras de los receptores), aumentando así la eficiencia de la señalización (27). Las proteínas que interactúan con la actina y regulan su estructura, a su vez son controladas por señales extracelulares lo que lleva a un reacomodo de los microfilamentos en respuesta al medio ambiente. Estos reacomodos se inician por la activación de receptores en la membrana, señales que convergen al interior celular en un grupo de proteínas relacionadas con aquellas que unen GTP y que pertenecen a la familia Rho (27-30).

La migración celular es esencial en la homeostasis de los organismos multicelulares, ésta es fundamental durante el desarrollo y en organismos adultos para la adecuada respuesta inmune y reparación de heridas. La migración celular también se observa en diferentes condiciones patológicas, como lo es la invasión de leucocitos en procesos inflamatorios y la metástasis de células cancerosas. Durante la migración celular, se producen prolongaciones anchas denominadas lamelipodia o en forma de espiga llamadas filopodia; éstas se forman por la polimerización de actina y se estabilizan por adhesiones que unen a la actina a proteínas en el citoplasma o la conectan a la matriz extracelular. La tracción de actina-miosina genera fuerzas de contracción en el substrato, la contractilidad promueve el desensamble de la adhesión y permite a la célula desplazarse hacia adelante (31). Las células expresan varios receptores de adhesión (integrinas, sindecan y otros proteoglicanos y cadherinas), entre los que la familia de las integrinas es la más prominente

La familia de GTPasas Rho, está representada en animales y hongos por RhoA, Rac1 y Cdc42d, mientras que en plantas sólo se ha demostrado RhoA. Estas proteínas regulan la morfología y movilidad celular por controlar la formación de distintas fibras de actina y la formación de lamelipodia. Adicionalmente, Cdc42 modula el crecimiento de neuritas y la polaridad neuronal, así como la progresión del ciclo celular. Estas GTPasas se asocian a micro dominios, ricos en colesterol, de la membrana plasmática, y son activadas por factores que intercambian nucleótidos (GEFs, por sus siglas en inglés), e inactivadas por proteínas

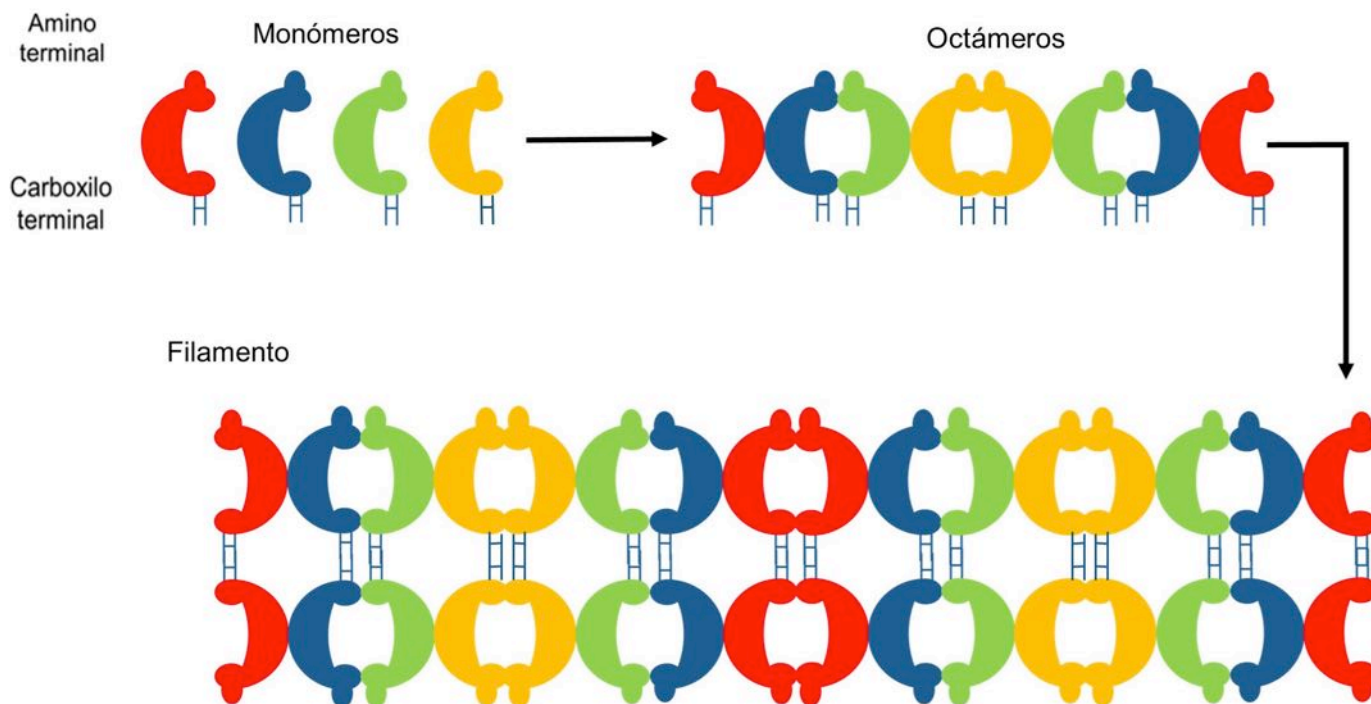
que activan GTPasas (GAPs, por sus siglas en inglés). Las GTPasas Rho se activan principalmente a través de varios receptores de la superficie celular incluyendo aquellos de citosinas, de tirosina cinasa, de adhesión, y receptores acoplados a proteínas G. La palmitoilación de Rho la lleva a la membrana plasmática u otros compartimentos; además, un residuo de cisteína es crucial para su prenilación y la adición de un grupo farnesilo o geranilo aumenta su interacción con la membrana. Rho actúan como "switch" molecular integrando señales del medio extracelular, a través de cambiar entre dos estados conformacionales: unida a GTP y cuando éste se hidroliza (32).

## EL CUARTO ELEMENTO

Porter propuso, basado en las imágenes obtenidas con microscopía electrónica de alto voltaje, la existencia de un cuarto elemento del citoesqueleto; a la fecha se considera como un cuarto elemento del citoesqueleto a las proteínas septinas, identificadas inicialmente como filamentos de alrededor de 10 nm que forman el anillo o septo que separa a la célula madre y la yema de las levaduras (33). Desde su descubrimiento en 1976, se ha identificado su presencia en prácticamente todos los eucariontes, exceptuando las plantas. Las septinas son proteínas de 30-65 kDa que se unen entre sí formando complejos heterooligoméricos (tetrámeros, hexámeros u octámeros) (Fig. 6) que pueden ensamblarse en forma de filamentos o anillos y asociarse a microtúbulos, microfilamentos, membranas, y funcionar como andamios para otras proteínas (33, 34).

Las septinas de mamíferos tienen un dominio central que consiste en una región polibásica, que puede unirse a fosfoinosítidos de la membrana plasmática; un dominio de unión a GTP; y un dominio de 53 aminoácidos altamente conservados de función desconocida, llamada elemento único de septina. El amino y carboxilo terminales, contienen regiones ricas en prolina y dominios super helicoidales, respectivamente. A diferencia de otras proteínas que unen GTP, éste no se hidroliza, por lo que las septinas están constitutivamente unidas al GTP. El ensamble de las septinas puede modularse por modificaciones post traduccionales que incluyen fosforilación, sumoilación y ubicuitinación (35, 36).

Los filamentos formados por septinas no son polares y el mecanismo de ensamblaje no se conoce completamente, debido a la existencia de múltiples septinas e isoformas de éstas, así como a su diferente distribución en los distintos tipos celulares. Una variedad de estudios ha identificado su participación en la citocinesis, ciliogénesis y



**Figura 6.** Citoesqueleto de septinas. Las subunidades de las diferentes septinas, representadas en diferentes colores, interactúan entre sí a través de las regiones amino y carboxilo terminales formando hetero-hexámeros o hetero-octámeros que se unen por sus extremos carboxilo terminal constituyendo filamentos, haces de filamentos o anillos.

neurogénesis, por funcionar como andamio para reclutar otras proteínas, y/o formar barreras de difusión a compartimentos discretos de dominios celulares. Las septinas se asocian a las membranas, de tal forma que son responsables de la curvatura de éstas. Los filamentos de septinas participan en la fusión de vesículas, formación de autofagosomas, y en la formación de estructuras semejantes a jaulas en respuesta a procesos dependientes de actina durante la interacción huésped-bacteria (36).

### CITOESQUELETO DE PROCARIONTES

El citoesqueleto es una estructura que tradicionalmente se consideró exclusiva de los eucariontes; más aún, la secuenciación de un gran número de genomas bacterianos no proporcionó evidencia de alguna proteína que presentara secuencias similares a las proteínas que lo forman. Sin embargo, esto se revirtió con la identificación en procariontes de una variedad de proteínas que llevan a cabo funciones homólogas a los tres tipos principales de proteínas del citoesqueleto de eucariontes.

La primera evidencia de un homólogo de tubulina, fue el descubrimiento en 1992 de la proteína FtsZ, que se requiere para la división celular de

*Escherichia coli* (3). FtsZ al igual que la tubulina requiere de GTP para su polimerización y aunque su estructura tridimensional semeja la de la tubulina se polimeriza en forma de filamentos. El polímero FtsZ-GTP *in vitro*, une GTP a lo largo del filamento y se desensambla de acuerdo con la velocidad de hidrólisis de éste. Esta proteína recluta a otras proteínas para la síntesis de la pared celular en el sitio de la fisión celular. *In vivo*, se ensambla en un anillo (Z) en la superficie interna de la membrana y forma un arreglo helicoidal en espiral a lo largo de la célula, organizando así la maquinaria de fisión en la parte ecuatorial de la célula.

FtsZ es altamente conservada, presenta homólogos en casi todas las bacterias, en Archaea, y en plástidos, ya que participa en la fisión de mitocondrias y cloroplastos. El análisis filogenético de FtsZ, de BtubA, Btub B (otros ortólogos de tubulina) demostró que la tubulina y FtsZ divergieron tempranamente de un ancestro común, mientras que Btub A y B evolucionaron recientemente por transferencia génica horizontal de un gen de tubulina o semejante a ésta en un ancestro eucarionte (37). BtubA y BtubB copolimerizan en presencia de GTP en protofilamentos de doble hélice y pequeños anillos. Los proto filamentos se asocian en haces


que se organizan alrededor de una cavidad central generando una estructura semejante al túbulo pero con un diámetro de 45 nm. Btub y FtsZ presentan solamente entre el 17-35% de homología pero su estructura tridimensional es muy parecida (38).

De igual manera, en 2001 Jones y colaboradores (39) describieron una proteína (MreB) que organiza estructuras helicoidales y le proporciona forma a la célula. Así como la actina se asocia a la membrana a través de sitios de unión a fosfoinosítidos, MreB lo hace a través de fosfolípidos ácidos y algunas proteínas. Además de MreB, las proteínas ParM, MamK y Ta0583 en Archaea, son ortólogas de la actina. Éstas le dan la forma a la célula, constituyen una red helicoidal por debajo de la membrana y participan en la síntesis de proteínas de la pared celular. La proteína filamentosa ParM, participa en el en la separación de plásmidos de DNA durante la división celular, a través de un mecanismo análogo al de los microtúbulos en la mitosis (40). La proteína MreB puede formar haces de estructura más rígida con propiedades similares a las de los filamentos intermedios, mientras que MamK participa en la organización de membranas en los magnetosomas, estructuras asociadas a la membrana plasmática y que contienen cristales de hierro (41).

De igual manera, se pensaba que los filamentos intermedios de los eucariontes eran exclusivos de células animales, hasta el descubrimiento de la crescentina (CreS), en *Caulobacter crescentus* (42, 43). La CreS presenta propiedades bioquímicas y un dominio estructural similar al de los filamentos intermedios, permite la integridad celular y protege contra el estrés mecánico. Se descubrió que la ausencia de su gen cambia la forma de la célula (de coma a bastón). Esta proteína a la fecha sólo demostrada en *Caulobacter*, parece representar una transferencia lateral de un gen de eucariontes a esta bacteria, o bien un ejemplo de convergencia. Sin embargo, los procariontes poseen otras proteínas que forman filamentos conocidos como Walter A, que son una familia de diversas ATPasas que se localizan en la superficie

celular y que incluye a proteínas motoras y de reconocimiento. Las proteínas MinD/Par A, Par F, Soj, de las que no existe una contraparte en eucariontes, contienen motivos tipo ATPasa bacteriana (Walter) (44, 45). Estas proteínas se localizaron en estructuras filamentosas, e *in vitro* se ensamblan formando filamentos poliméricos. MinD se asocia a fosfolípidos de la membrana a través de una secuencia de aminoácidos semejante al dominio pleckstrina (dominio PH presente en proteínas que participan en la señalización intracelular) de la espectrina. Aunque los genomas de eucariontes carecen de homólogos de estas proteínas, podrían estar relacionadas con las septinas, ya que parecen polimerizar en forma de dímeros apilados, de manera dependiente de ATP. En procariontes no se ha demostrado la expresión de proteínas motoras pero se postula que el movimiento puede ocurrir por un mecanismo mediado por el entrecruzamiento y asociación de proteínas que forman una interacción entre los filamentos y la proteína FTsK, la cual es un miembro de la familia FTsK/HerA, relacionada con la superfamilia de proteínas AAA+. Las proteínas AAA+ (ATPasas asociadas a diversas actividades) utilizan la energía de hidrólisis del ATP para producir cambios conformacionales de distintas macromoléculas (46).

En los últimos años, el avance en el conocimiento del citoesqueleto de procariontes ha sido sorprendente; sin embargo, existe una variedad de estructuras filamentosas de las que no se han identificado las proteínas que las constituyen. Tampoco se han demostrado las proteínas que participan en la regulación del ensamble y crecimiento de estos filamentos, ni los mecanismos que mantienen la forma y polaridad celular; aunque el mecanismo por el que se lleva a cabo la segregación del material genético está empezando a conocerse.

Los resultados obtenidos a la fecha indican que el citoesqueleto es más complejo de lo que se pensaba, su presencia en procariontes resalta su importancia en la dinámica plasticidad celular y su relación con diferentes padecimientos. 

## REFERENCIAS

1. Porter KR, Anderson KL (1982) The structure of the cytoplasmic matrix preserved by freeze-drying and freeze-substitution. *Eur J Cell Biol* 29:83-96.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Watson P (2015) *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing, New York, p 1342.
3. de Boer P, Crossley R, Rothfield L (1992) The essential bacterial cell division protein FtsZ is a GTPase. *Nature* 359:254-256.
4. Xu K, Babcock HP, Zhuang X (2012) Dual-objective STORM reveals three dimensional filament organization in the actin cytoskeleton. *Nature Methods* 9:185-188.
5. Snider NT, Omary MB (2014) Post-translational modifications of intermediate filament proteins: mechanisms and function. *Nat rev Mol Cell Biol* 15:163-177.
6. Margiotta A, Bucci C (2016) Role of intermediate filaments in vesicular traffic. *Cells* 5:20; DOI:10.3390/cells 5020020.
7. Sakamoto Y, Boëda B, Etienne-Manneville S (2013) APC binds intermediate filaments and is required for their reorganization during cell migration. *J Cell Biol* 200:249-258.
8. Gruenbaum Y, Aebi U (2014) Intermediate filaments: a dynamic network that controls cell mechanics. *Methods Cell Biol* 129:103-127.
9. Borisy G, Heald R, Howard J, Janke C, Musacchio A, Nogales E (2016) Microtubules: 50 years on from the discovery of tubulin. *Nature* 17:322-328.
10. Vale RD, Schnapp BJ, Reese TS, Sheetz MP (1985) Organelle, bead, and microtubule translocations promoted by soluble fraction from the squid giant axon. *Cell* 40:559-569.
11. Gibbons IR, Rowe AJ (1965) Dynein: A protein with adenosine triphosphatase activity from cilia. *Science* 149:424-426.
12. Vale RD, Reese TS, Sheetz MP (1985). Identification of a novel force-generating protein, kinesin, in microtubule based motility. *Cell* 42:39-50.
13. Jackson S (2012) Molecules in motion: Michael Sheetz, James Spudis, and Ronald Vale receive the 2012 Albert Lasker Basic Medical Research Award. *J Clin Invest* 122:3374-3377.
14. Wehenkel A, Janks C (2014) Towards elucidating the tubulin code. *Nature Cell Biol* 16:303-305.
15. Sirajuddin M, Rice LM, Vale RD (2014) regulation of microtubule motors by tubulin isoforms and post-translational modifications. *Nat Cell Biol* 16:335-344.
16. Conduit PT, Wainman A, Raff JW (2015) Centrosome function and assembly in animal cells. *Nature Rev Mol Cell Biol* 16:611-624.
17. Wickstead B, Gull K (2011) The evolution of the cytoskeleton. *J Cell Biol* 194: 513-525.
18. Gotz SC, Anderson KV (2010) The primary cilium: a signaling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 11:331-344.
19. Tollenaere MA, Mailand N, Bekker-Jensen S (2015) Centriolar satellites: key mediators of centrosome functions. *Cell Mol Life Sci* 72:11-23.
20. Nigg EA, Stearns T (2011) The centrosome cycle: Centriole biogenesis, duplication and inherent asymmetries. *Nat Cell Biol* 13:1154-1160.
21. Zhang S, Mitchel BJ (2015) Centriole biogenesis and function in multiciliated cells. *Methods Cell Biol* 129:103-127.
22. Ishikawa H, Marshall WF (2011) Ciliogenesis: building the cell's antenna. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12:222-234.
23. Orhon I, Dupont N, Pampliega O, Cuervo AM, Codogno P (2015) Autophagy and regulation of cilia function and assembly. *Cell death Differ* 22:389-397.
24. Davidson AJ, Wood W (2016) Unravelling the actin cytoskeleton: A new competitive edge? *Trends Cell Biol* 26:569-576.
25. Schuh M (2011) An actin-dependent mechanism for long-range vesicle transport. *Nature Cell Biol* 12:1431-1437. DOI: 10.1038/ncb2353.
26. Cooper JA (1987) Effects of cytochalasin and phalloidin on actin. *J Cell Biol* 105:1473-1478.
27. Jaqaman K, Grinstein S (2012) Regulation from within: the cytoskeleton in transmembrane signaling. *Trends Cell Biol* 22:215-226.
28. Auer M, Hausott B, Klimaschewski L (2011) Rho GTPases as regulators of morphological neuroplasticity. *Annals Anatomy* 193:259-266.
29. Provenzano PP, Keely PJ (2011) Mechanical signaling through the cytoskeleton regulates cell proliferation by coordinated focal adhesion and Rho GTPase signaling. *J Cell Sci* 124:1195-1205.

30. Parsons JT, Horwitz AR, Schwartz MA (2010) Cell adhesion: integrating cytoskeletal dynamics and cellular tension. *Nature Rev Mol Cell Biol* 11:633-643.
31. Trepap X, Chen Z, Jacobson K (2012) Cell Migration. *Compr Physiol* 2:2369-2392.
32. Navarro L rida I, Sánchez-Perdes S, Calvo M, Rentero C, Zheng Y, Enrich C, Del Pozo MA (2012) A palmitoylation switch mechanism regulates Rac1 function and membrane organization. *EMBO J* 31:534-551.
33. Goetsch L (1976) A highly ordered ring of membranes-associated filaments in budding yeast. *J Cell Biol* 69:717-721.
34. Weirich CS, Erzberger JP, Barral Y (2008) The septin family of GTPases: architecture and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:478-489.
35. Mostony S, Cossart P (2012) Septins: the fourth component of the cytoskeleton. *Nature Rev Mol Cell Biol* 13:183-194.
36. Cao L, Ding X, Yu w; Yang x, Shen S, Yu L (2007) phylogenetic and evolutionary analysis of the septin protein family in metazoan. *FEBS Lett* 581:5526-5532.
37. Erickson HP, Anderson DE, Osawa M (2010) FtsZ in bacterial cytokinesis: cytoskeleton and force generator all in one. *Microbiol Mol Rev* 74:504-528.
38. Graumann PL (2007) Cytoskeleton elements in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 61:589-618.
39. Jones LJ, Carballido-López R, Errington J (2001) Control of cell shape in bacteria: helical, actin like filaments in *Bacillus subtilis*. *Cell* 104:913-922.
40. Ptacin JL, Lee SF, Garner EC, Toro E, Eckert M, Comolli LR, Moerner WE, Shapiro L (2010) A spindle -like apparatus guides bacterial chromosome segregation. *Nature Cell Biol* 12:791-799 DOI: 10.1038/ncb2038.
41. Murat D, Byre M, Komeili A (2010) Cell biology of prokaryotic organelles. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2:a000422.
42. Ausmees N, Kuhn JR, Jacobs-Wagner C (2003) The bacterial cytoskeleton: a intermediate filament-like function in cell shape. *Cell* 115:705-713.
43. Briegel A, Dias DP, Li Z, Jensen RB, Frangakis AS, Jensen GJ (2006) Multiple large bundles observed in *Caulobacter crescentus* by electron cryotomography. *Mol Microbiol* 62:5-14.
44. Carballido-López R (2006) The bacterial actin-like cytoskeleton. *Microbiol Mol Biol Rev* 70:888-909.
45. Lowe J, Amos LA (2009) Evolution of cytomotive filaments: the cytoskeleton from prokaryotes to eukaryotes. *Int J Biochem cell Biol* 41:323-329.
46. Allemand JF, Maier B, Smith DE (2012) Molecular motors for DNA translocation in prokaryotes. *Curr Opin Biotechnol* 23:503-509.