

TEMA 27

El Citoesqueleto III: Funciones del citoesqueleto

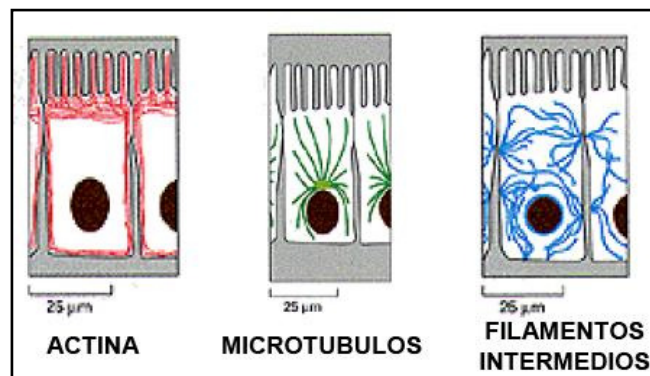
27.1.- Introducción al estudio del citoesqueleto.

El citoesqueleto se encuentra solo en células eucariotas. Las células eucariotas son células complejas que tienen que organizar sus orgánulos, mover vesículas de un lado a otro del citoplasma, moverse ellas mismas... Estas funciones se realizan gracias al citoesqueleto. El citoesqueleto es como un armazón intramolecular, responsable de:

- Mantenimiento de la forma celular.
- Movimiento de la célula.
- Mantenimiento de la posición y movimiento, de las estructuras celulares.

Estas diferentes funciones se llevan a cabo mediante 3 tipos de filamentos proteicos, como son:

- **Finos:** están formados básicamente de actina y son responsables sobre todo del mantenimiento de la forma y superficie celular, así como de la contracción celular y de la locomoción celular (como ocurre en las amebas).
- **Microtúbulos:** son los más gruesos y se encargan de la organización y del movimiento de las estructuras intracelulares.
- **Intermedios:** son muy resistentes y se encargan del mantenimiento de la forma celular y tienen también una función mecánica que actúa también como respuesta al estrés celular.



Cada tipo de filamento se especializa en distintas funciones pero presentan una serie de características comunes:

- Son proteicos.
- Se asocian a proteínas. Sus funciones dependen no solo de su estructura sino también de las proteínas con las que se asocian, las llamadas “proteínas asociadas”.

TEMA 27: El Citoesqueleto III

Todos estos elementos actúan coordinadamente en las células. Los componentes del citoesqueleto son estructuras muy dinámicas, es decir, están en renovación constante. Sabemos que son estructuras muy dinámicas, ya que intervienen en el transporte de estructuras celulares y de las propias células, pero en el caso de los filamentos intermedios no se produce una polimerización y despolimerización como en los microtúbulos y microfilamentos.

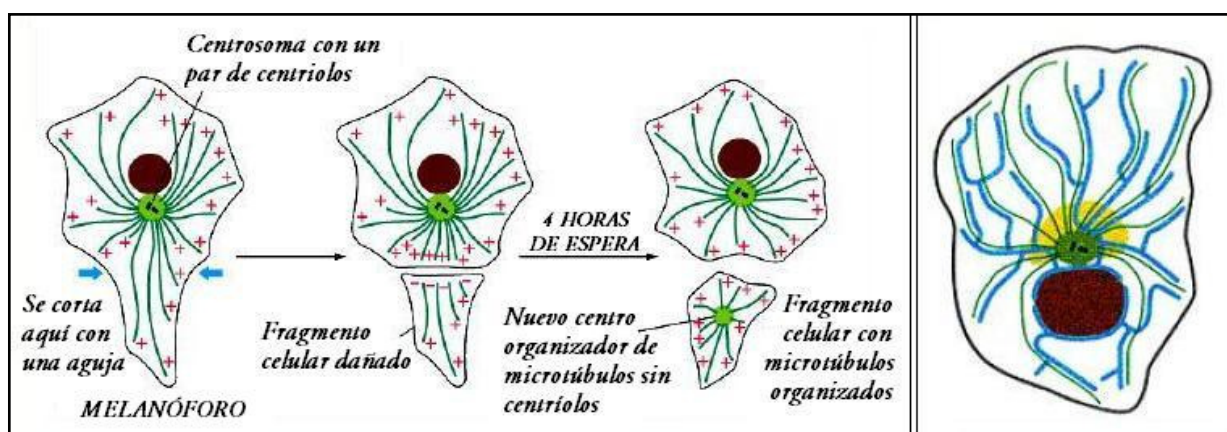
Debido al gran número de proteínas accesorias de los filamentos del citoesqueleto que se van descubriendo, el estudio del mismo entraña cierta dificultad.

27.2.- Funciones del citoesqueleto.

Control de la posición de las estructuras intracelulares:

Los orgánulos no están libres en el citoplasma, sino que están unidos a los filamentos del citoesqueleto, principalmente a los microtúbulos y proteínas asociadas, aunque aparecen otros filamentos.

En las células animales la configuración astral de los microtúbulos es muy robusta, con extremos *más* muy dinámicos que apuntan hacia la periferia celular y extremos *menos* muy estables cerca del núcleo. El sistema de microtúbulos que irradia a partir del centrosoma (también llamado MTOC, Centro Organizador de Microtúbulos) actúa como un dispositivo que proporciona supervivencia a las regiones más alejadas de la célula y que coloca el centrosoma en su centro. Incluso en un fragmento celular aislado que haya perdido el centrosoma, los microtúbulos dinámicos interactúan con los orgánulos membranosos a través de las proteínas motoras, y dichos filamentos se organizan adoptando una disposición astral con los extremos *menos* dirigidos hacia el centro. Esta capacidad de los microtúbulos del citoesqueleto para encontrar el centro de la célula establece un sistema general coordinado, que permite posicionar muchos orgánulos dentro de ella.



▲ Esta célula pigmentada se encarga de distribuir por la célula los melanosomas, que son acúmulos de melanina, que posteriormente pasará a los queratinocitos. Si aumenta la concentración de AMPc los melanosomas se dispersarán gracias al transporte por los microtúbulos por todo el citoplasma, hacia la periferia, mientras que si disminuye la concentración de AMPc, se acumularán los melanosomas, próximos al MTOC ya que éstos se transportan mediante microtúbulos y si desciende la concentración de AMPc, se producen fenómenos de polimerización. Si aplicamos el funcionamiento de la célula pigmentada, al experimento de la imagen, nos daremos cuenta que, si cortamos una célula pigmentada, no solo se redistribuirán los microtúbulos alrededor de un nuevo centro organizador de microtúbulos sin centriolos, sino que además, encontramos de nuevo, siempre y cuando haya una elevada concentración de AMPc, a los melanosomas en la periferia.

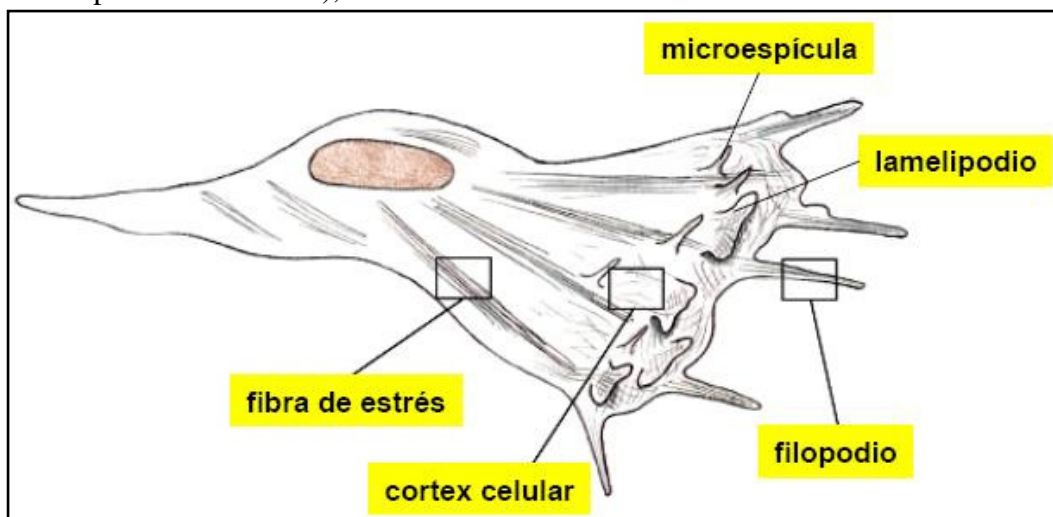
TEMA 27: El Citoesqueleto III

Control de la forma celular:

En el control de la forma celular van a intervenir los tres tipos de filamentos del citoesqueleto, pero los filamentos intermedios van a provocar cierta estabilidad y resistencia mecánica. Estos filamentos son muy importantes, como vemos en enfermedades como la *Epidermólisis Bullosa*.

En la mayoría de células hay una densidad mayor de filamentos de actina en la periferia celular. Estos filamentos de actina de la capa situada bajo la membrana plasmática determinan el denominado córtex celular. Son los responsables de la forma y el movimiento de la superficie de la célula. Así, dependiendo de su unión entre sí y a la membrana plasmática, las estructuras de actina pueden formar proyecciones de la superficie de la célula extraordinariamente variadas. Éstas incluyen haces puntiagudos como las microvellosidades o filopodios, velos emergentes y alargados llamados lamelipodios que ayudan a las células a desplazarse sobre sustratos sólidos, y las evaginaciones fagocíticas de los macrófagos.

Si las clasificamos según su dinamismo, podemos decir que unas son rígidas, como las microvellosidades, y que otras son dinámicas, como los pseudópodos, filopodios, lamelipodios, fibras de estrés (que a veces tienen capacidad contráctil), etc.

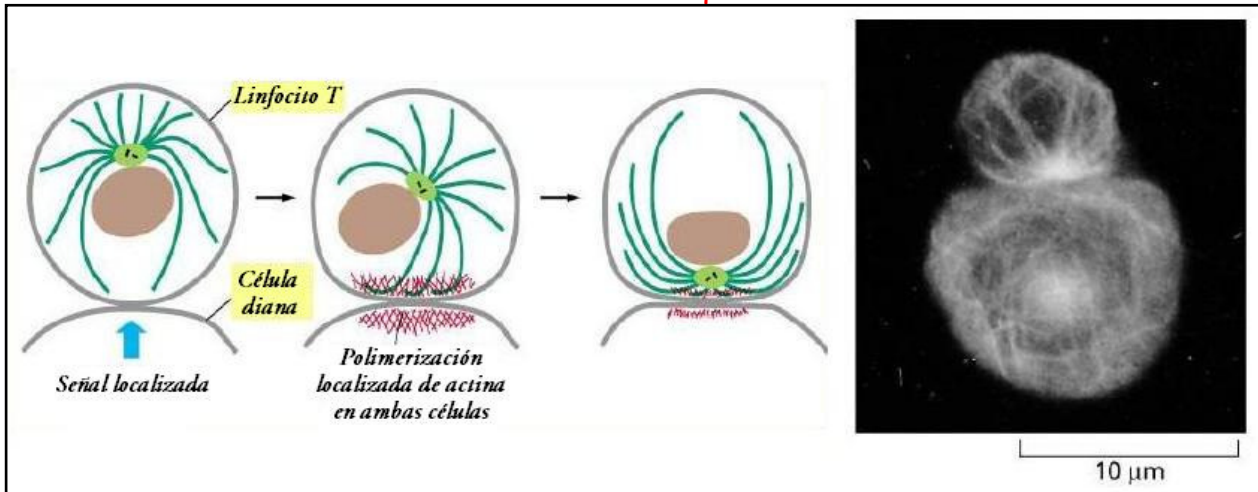


Control transmembrana de la organización intracelular:

Ciertas señales extracelulares pueden unirse a receptores de la membrana plasmática y generar en ese punto una señal, que como consecuencia de ella se produzcan cambios en la organización intracelular (variación de la posición de los orgánulos, etc.).

Un ejemplo es la actuación de células inmunitarias como son los linfocitos T. Éstos, tienen en su estructura receptores antigénicos, es decir, receptores que mediante identificación celular, marcan o establecen que elementos son propios del organismo, y cuales no, y por tanto, cuando identifique un cuerpo ajeno al cuerpo tratará de eliminarlo. El reconocimiento inicial comporta la aparición de señales que causan la polimerización de actina en ambas células, en el lugar del contacto. En el linfocito T, las interacciones entre las zonas de contacto ricas en actina y los microtúbulos procedentes del centrosoma provocan la reorientación del centrosoma, de forma que el complejo de Golgi asociado se coloca adyacente a la célula diana. Al modificarse la posición del aparato de Golgi, este está más próximo a la membrana por lo que podrá verter los lisosomas al exterior para poder degradar el elemento extraño.

TEMA 27: El Citoesqueleto III



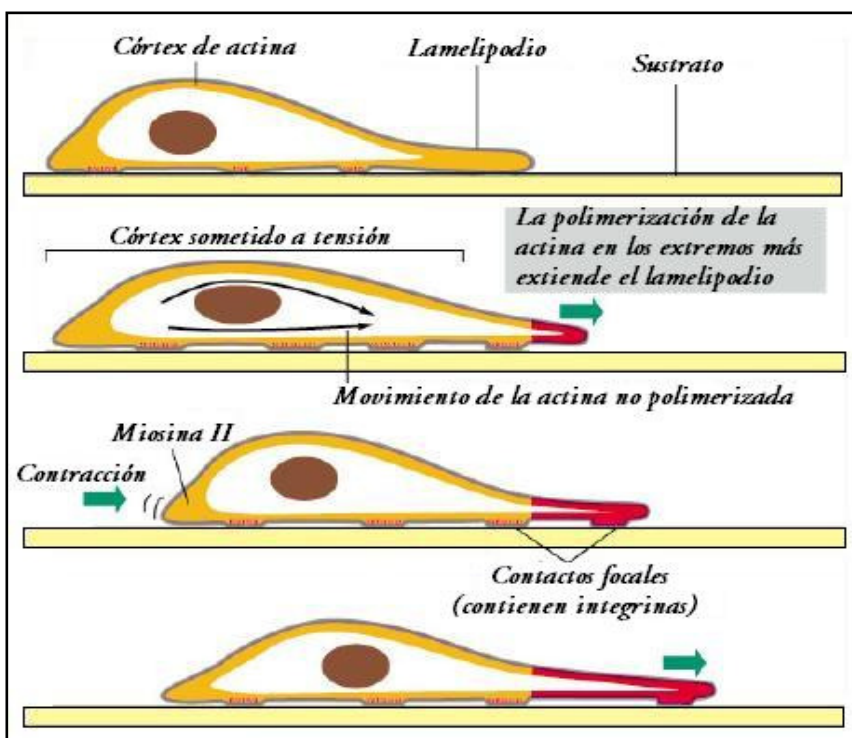
Movimientos celulares:

En el desarrollo de esta función vital van a intervenir los tres tipos de filamentos del citoesqueleto, en mayor o menor medida. Los tipos de movimientos que la célula desarrolla podemos dividirlos en:

- **Movimientos ciliares:** este tipo de movimientos están llevados a cabo por los microtúbulos, ya que son este tipo de filamentos los que componen las estructuras de los cilios y de los flagelos, que estructuralmente son iguales, solo que varía la longitud final y el número de veces que se repite la estructura. A su vez, los movimientos ciliares pueden ser:
 - De cilios propiamente dichos, que son realizados por estructuras digitiformes, cortas y numerosas y que fundamentalmente se encargan de mover el líquido extracelular, no la célula en cuestión. Ej.: epitelio del aparato respiratorio.
 - De flagelos, que son estructuras menos numerosas, más largas y que realizan movimientos de tipo látigo, con la función de mover la célula en la que se encuentran. Ej.: espermatozoide.
- **Movimientos de células en cultivo:** no solo lo realizan células en cultivo como veremos, pero en ellas se estudia muy bien. Muchas células, en lugar de utilizar cilios y flagelos para nadar, se desplazan arrastrándose sobre superficies. Las amebas predadoras se arrastran continuamente para buscar alimento y fácilmente puede observarse en una gota de agua cómo atacan y devoran a flagelados y ciliados más pequeños. En el caso de los animales, la mayor parte de los sistemas de locomoción también se producen arrastrándose, con la excepción de los espermatozoides. Durante la embriogénesis, la estructura de un animal se genera a partir de las migraciones de células individuales hacia localizaciones diana específicas y por el movimiento coordinado de capas epiteliales. En los vertebrados las *células de la cresta neural* recorren largas distancias desde su lugar de origen en el tubo neural hacia una gran variedad de destinos del embrión. Estas células tienen destinos diversos, convirtiéndose en células pigmentarias de la piel, neuronas sensoriales o simpáticas y células gliales u otros tipos celulares. Este largo recorrido es fundamental para la construcción del sistema nervioso completo: también es de esta forma como los conos de crecimiento en los frentes de avance, ricos en actina, de los axones en desarrollo viajan hacia sus futuras dianas sinápticas, guiados, a lo largo de su recorrido, por una combinación de señales

TEMA 27: El Citoesqueleto III

solubles y de señales asociadas con la superficie celular y con la matriz extracelular. El animal adulto también dispone de células que se arrastran. Los macrófagos y los neutrófilos se dirigen hacia los lugares de infección y engullen los organismos invasores extraños como función crítica de la respuesta inmune. Los osteoclastos (células gigantes, con varios núcleos) del hueso forman canales rellenos de osteoblastos (células productoras de sustancia ósea), que los siguen en un proceso continuado de remodelación y renovación del hueso. De forma parecida, los fibroblastos pueden migrar a través del tejido conjuntivo, remodelándolo donde sea necesario y ayudando a la reconstrucción de las estructuras dañadas en las heridas. En un proceso ordenado, las células del epitelio que tapiza el intestino viajan hacia las capas superiores reemplazando las células absorbentes que se han eliminado en los extremos de las vellosidades. Este desplazamiento de rastreo también es muy importante en muchos cánceres, cuando las células de un tumor primario invaden el tejido circundante, se arrastran hacia los vasos sanguíneos y linfáticos y son transportadas hacia otros lugares del organismo donde producen metástasis. Este movimiento es un proceso complejo altamente integrado, dependiente del córtex de actina situado bajo la membrana plasmática. En él están implicadas tres actividades distintas: *protrusión*, mediante la cual las estructuras ricas en actina son empujadas hacia el frente celular; *adhesión*, mediante la cual el citoesqueleto de actina conecta la membrana plasmática con el sustrato o con células vecinas a través de proteínas transmembrana; y *tracción*, mediante la cual la mayor parte del citoplasma es dirigido hacia adelante. En algunas células, como los queratinocitos de la epidermis de los peces, estas actividades están muy coordinadas y parece que las células se deslicen casi sin cambiar de forma. En otras células como los fibroblastos, estas actividades son más independientes y la locomoción es más irregular.



◀ La extensión depende de la polimerización de actina y la firme adhesión de un lamelipodio en el frente de avance de la célula desplaza el extremo hacia adelante (flechas verdes delante) y contrae el córtex de actina. La contracción en la parte posterior de la célula empuja el resto del cuerpo hacia adelante (flecha verde detrás) relajando parte de la tensión generada (tracción). Delante se forman nuevos contactos focales y los antiguos se desensamblan en la parte posterior mientras la célula se arrastra hacia adelante. Este mismo ciclo se puede repetir, con lo que la célula se desplaza hacia adelante. Alternativamente, todos los pasos pueden estar íntimamente coordinados, desplazando suavemente la célula hacia adelante. En rojo se muestra la actina cortical (polimerizada) de nuevo.

TEMA 27: El Citoesqueleto III

- Movimientos por quimiotaxis: en general, un tactismo es un movimiento de la célula en respuesta a un excitante anterior. El tactismo es positivo cuando el movimiento se realiza en dirección al excitante, y negativo en el caso contrario. Algunos de los tipos de tactismos son, la *quimiotaxis*, que es una respuesta a señales químicas, y la *fototaxis* una respuesta a la luz. Por tanto, cuando nos refiramos a quimiotaxis estaremos hablando de movimientos que realiza la célula, atraída por alguna sustancia química. Ejemplos:
 - Neuronas, que van estableciendo sinapsis guiadas por diferentes sustancias.
 - Células sanguíneas, como los leucocitos, que se dirigen hacia las bacterias ya que se ven atraídos por algunas de sus proteínas. En el caso concreto de que se produzca el paso de elementos formes de la sangre (como los leucocitos) a través de fenestraciones en los capilares para dirigirse al foco de infección sin que se produzca lesión estructural estamos hablando de diapédesis, término que se refiere al hecho de cruzar el endotelio, no a la causa, que sería quimiotática (atraído por la inflamación).

27.3.- Proteínas motor.

Las proteínas motor son un tipo de proteínas que se unen a algún tipo de filamento polarizado, como son los microfilamentos o los microtúbulos y que utilizan la energía de la hidrólisis de ATP para desplazarse por estos elementos filamentosos, en ambos sentidos. En las células eucariotas encontramos docenas de estas proteínas.

Las diferentes proteínas motor se diferencian en tres aspectos fundamentales, como son:

- El tipo de filamento al que se unen (microtúbulos)
- La dirección en la que se desplazan a lo largo del filamento.
- El cargamento que llevan consigo (mitocondrias, retículo endoplásmico, Aparato de Golgi...).

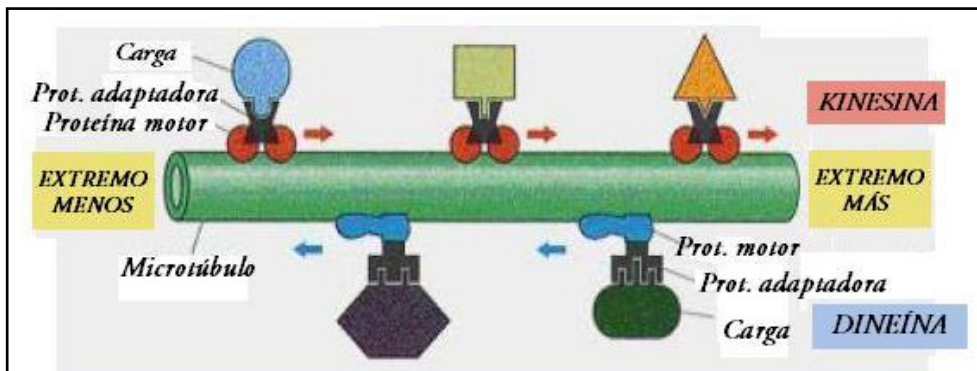
Las proteínas motoras del citoesqueleto se asocian a sus vías de filamentos mediante regiones apicales o "cabezas", también llamadas *dominios motores*, que presentan una estructura globular, capaces de unir ATP e hidrolizarlo. De forma coordinada con su ciclo de hidrólisis del nucleótido y cambio conformacional, la proteína oscila entre estados en los cuales está fuertemente unida al filamento y estados en los que no está unida. A través de un ciclo mecánico-químico de unión al filamento, cambio conformacional, liberación del filamento, relajación conformacional y unión de nuevo al filamento, la proteína motora y su carga asociada se desplazan, paso a paso, a lo largo del filamento (típicamente una distancia de unos cuantos nanómetros). La identificación de la vía (del tipo de filamento) y la dirección del desplazamiento están determinadas por el dominio motor, mientras que la identificación de la carga (y por tanto, la función biológica de cada proteína motora) vienen determinadas por la cola de la proteína motora. La célula puede regular la función de las proteínas motoras, permitiendo o cual permite:

- Cambiar la localización de los orgánulos y moléculas en general, estén o no rodeados de membrana, ya que en ocasiones, encontramos ARN unido a los microtúbulos.
- Regular todos los movimientos celulares.

TEMA 27: El Citoesqueleto III

Proteína motor de los microtúbulos:

En las células en interfase, una función importante de los motores del citoesqueleto es el transporte y posicionamiento de los orgánulos rodeados de membrana. Inicialmente se identificó la quinesina como la proteína responsable del transporte rápido a lo largo de los axones, del desplazamiento rápido de las mitocondrias, de las vesículas secretoras precursoras y de varios componentes de las sinapsis a lo largo de las autopistas microtubulares de los axones hacia las distantes terminales nerviosas. Aunque en general los orgánulos no han de recorrer distancias tan grandes, es necesario su transporte polarizado. Un conjunto típico de microtúbulos de una célula en interfase está orientado con sus extremos *menos* cerca del centro de la célula, en el centrómero, y los extremos *más* extendidos hacia la periferia. Así pues, los movimientos centrípetos de los orgánulos hacia el centro celular requieren la acción de las proteínas motoras que se dirigen hacia los extremos *menos*, como la **dineína citoplasmática**, y los movimientos centrífugos, hacia la periferia celular, requieren motores dirigidos hacia los extremos *más*, como las **quinesinas**.



Un buen ejemplo del papel de los microtúbulos y las proteínas motoras de los microtúbulos sobre el comportamiento de las membranas intracelulares lo constituye la función organizadora que tienen en el retículo endoplasmático (ER) y en el complejo de Golgi. La red de túbulos membranosos del ER se alinea con los microtúbulos y se extiende casi hasta los extremos celulares. El complejo de Golgi, por el contrario, está localizado cerca del centrosoma. Cuando se tratan las células con una droga que despolimeriza los microtúbulos, como la colchicina o el nocodazol, el ER se colapsa en el centro de la célula, mientras que el complejo de Golgi se fragmenta y queda disperso por el citoplasma. *In vitro*, las quinesinas pueden aferrar las membranas derivadas del ER a pistas de microtúbulos preformadas y hacerlas avanzar hacia sus extremos más, formando protrusiones tubulares y espacios membranosos muy parecidos a los del ER de las células. Asimismo, el desplazamiento de los túbulos del ER hacia la periferia celular está asociado con el crecimiento de los microtúbulos en las células vivas. En cambio, las dineínas son necesarias para el posicionamiento del complejo de Golgi en el centro de la célula, desplazando las vesículas a lo largo de los microtúbulos hasta el centrosoma.

- Quinesinas:

La **quinesina** es una proteína motora que se desplaza a lo largo de los microtúbulos. Fue identificada en el axón gigante del calamar, donde

TEMA 27: El Citoesqueleto III

transporta orgánulos rodeados de membrana desde el cuerpo neuronal hacia el axón terminal, caminando hacia los extremos *más* de los microtúbulos. La quinesina es estructuralmente parecida a la miosina II, ya que cada motor activo tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, dos cabezas globulares que actúan como dominios motores y un fragmento helicoidal alargado responsable de la dimerización de la cadena pesada. Como la miosina, la quinesina es miembro de una gran superfamilia de proteínas cuyo único elemento común es el dominio motor. Los humanos tenemos cerca de 40.

En la superfamilia de las quinesinas hay al menos diez familias de **proteínas relacionadas con la quinesina** o **KRE**. La mayoría tienen el dominio motor en el extremo N-terminal de la cadena pesada y se dirigen hacia el extremo *más* de los microtúbulos.

La mayoría de quinesinas tienen un lugar de unión en la cola que transporta orgánulos rodeados de membrana u otros microtúbulos. Muchos de los miembros de la superfamilia de las quinesinas juegan papeles específicos en la formación de los husos mitótico y meiótico y en la separación de los cromosomas en la división celular.

○ Dineínas:

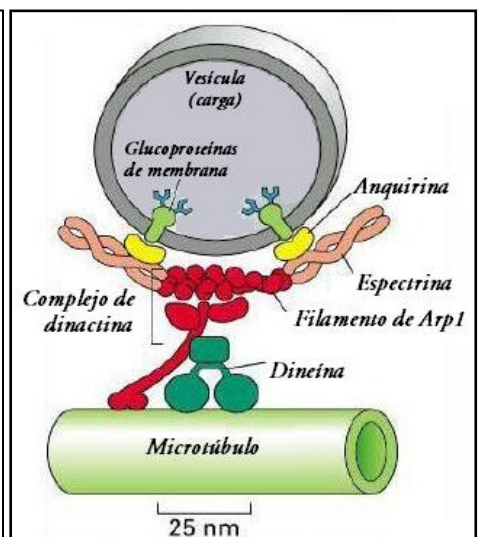
Las **dineínas** son una familia de proteínas motoras que se dirigen hacia los extremos *menos* de los microtúbulos, pero que no están relacionadas con las quinesinas. Están formadas por dos o tres cadenas pesadas (que incluyen un dominio motor) y un número grande y variable de cadenas ligeras asociadas. Tienen dos ramas principales. La más ancestral contiene las *dineínas citoplasmáticas*, homodímeros de cadenas pesadas con dos dominios motores muy grandes como cabeza. Se encuentran en casi todas las células eucariotas y son importantes para el tráfico de vesículas y para la localización del complejo de Golgi cerca del centro de la célula. La otra gran rama son las *dineínas axonemales*, heterodímeros o heterotrímeros, con dos o tres dominios motores o cabezas respectivamente. Están muy especializadas en el movimiento deslizante eficiente y rápido de los microtúbulos en los cilios y flagelos. Una tercera rama minoritaria comparte semejanzas de secuencia con las dineínas citoplasmáticas, aunque parece que participa en el movimiento de cilios y flagelos.

Las dineínas son los motores moleculares conocidos de mayor tamaño y también unos de los más rápidos: *in vitro* las dineínas axonemales pueden desplazar los microtúbulos a la velocidad de 14 $\mu\text{m}/\text{seg}$. Las quinesinas más rápidas pueden hacerlo a unos 2-3 $\mu\text{m}/\text{seg}$.

LAS PROTEÍNAS MOTORAS PRESENTAN DIFERENTES FORMAS DE UNIÓN

Los distintos tipos de colas y sus cadenas ligeras asociadas sobre proteínas motoras específicas permiten a estas proteínas motoras unirse de forma específica a los orgánulos que transportarán. Por ejemplo, existen pruebas para el caso de receptores motores asociados a membrana, dirigidos específicamente hacia compartimientos rodeados de membrana, que interactúan directa o indirectamente con las colas de determinados miembros de la familia de las quinesinas.

En el caso de la dineína se sabe que su unión a las membranas está mediada por un gran ensamblaje macromolecular. La dineína citoplasmática ya es, por sí misma, un gran complejo proteico y para transportar orgánulos de forma eficiente ha de asociarse a otro gran complejo, llamado *dinactina*. Este complejo incluye un corto filamento parecido a la actina formado por una proteína relacionada con la actina, la proteína Arp1 (distinta de Arp2 y Arp3, los componentes del complejo ARP implicado en la nucleación de los filamentos de actina convencionales). Las membranas del complejo de Golgi están recubiertas con las proteínas anquirina y espectrina. Se propone que estas proteínas se asocien con el filamento de Arp1 en el complejo de dinactina formando un citoesqueleto plano parecido al de la membrana de los eritrocitos. Probablemente el conjunto de espectrina proporciona estabilidad estructural a la membrana del complejo de Golgi y - a través del filamento Arp1 - puede mediar la unión regulable de la dineína al orgánulo.

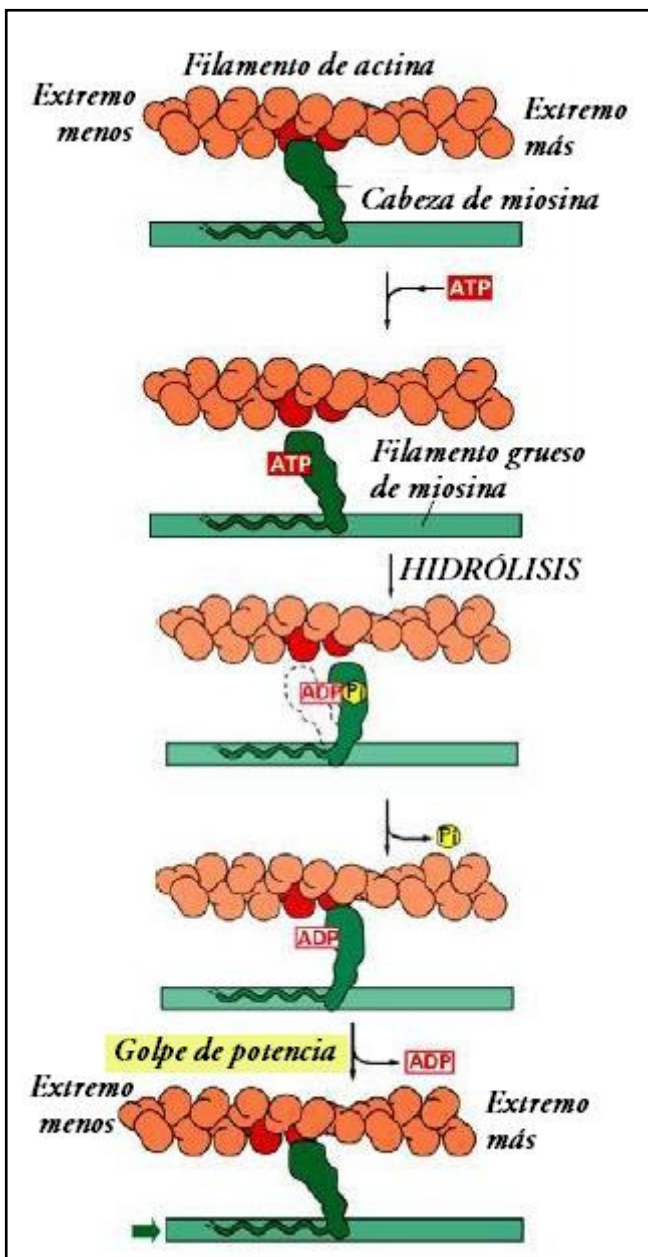


TEMA 27: El Citoesqueleto III

Proteína motor de la actina: Miosina II:

Las proteínas motoras juegan también un papel significativo en el transporte de orgánulos a lo largo de los filamentos de actina. La primera miosina detectada como mediador del desplazamiento de los orgánulos fue la miosina V, una miosina de doble cabeza que genera un gran desplazamiento en cada etapa. En los ratones, el transporte de los melanosomas está asociado a los microfilamentos, mientras que en peces, este tipo de transporte lo llevan a cabo los microtúbulos. Otras miosinas, incluyendo la miosina 1, están asociadas a endosomas y a una gran variedad de otros orgánulos.

Una de las actividades que caracteriza a los animales es la capacidad de movimiento, que se debe a la contracción muscular, fenómeno que se produce gracias al deslizamiento de la miosina II a través de los filamentos de actina.



UNIÓN: Al iniciarse el ciclo que se muestra en la figura, una cabeza de miosina, sin ningún nucleótido unido, se une fuertemente a un filamento de actina en una configuración de *rigor* (así llamada porque es la responsable del *rigor mortis*, la rigidez de la muerte). En un músculo en contracción activa, este estado es de corta duración y finaliza rápidamente mediante la unión de una molécula de ATP.

LIBERACIÓN: Una molécula de ATP se une en el surco de la "parte trasera" de la cabeza (es decir, en la parte más alejada del filamento de actina) e inmediatamente provoca un cambio ligero en la conformación de los dominios que conforman el lugar de unión a la actina. Esto reduce la afinidad de la cabeza por la actina y le permite desplazarse a lo largo del filamento. (El espacio dibujado aquí entre la cabeza y la actina destaca este cambio, aunque en realidad probablemente se mantiene muy cerca de la actina).

MOVIMIENTO: El surco se cierra como la concha de una almeja sobre la molécula de ATP, induciendo un gran cambio morfológico que provoca el desplazamiento de la cabeza a lo largo del filamento, a una distancia de unos 5 nm. Se produce la hidrólisis del ATP, pero el ADP y el fosfato inorgánico (P_i) producidos se mantienen íntimamente unidos a la proteína.

GENERACIÓN DE LA FUERZA: La débil unión de la cabeza de la miosina a un nuevo lugar en el filamento de actina provoca la liberación del fosfato inorgánico producido por la hidrólisis del ATP, con lo cual se refuerza la unión de la cabeza con la actina. Esta liberación proporciona el gran golpe de potencia -el cambio de forma que genera la fuerza, mediante el cual la cabeza recupera su conformación original-. Durante este golpe de potencia, la cabeza pierde el ADP que tenía unido y se inicia un nuevo ciclo.

UNIÓN: Al final del ciclo, la cabeza de la miosina se encuentra de nuevo íntimamente unida al filamento de actina en la configuración de *rigor*. Nótese que la cabeza se ha desplazado hacia una nueva posición en el filamento de actina.

TEMA 27: El Citoesqueleto III

27.4.- Regulación de la actividad de los filamentos.

La célula es capaz de regular la longitud y estabilidad de sus filamentos citoesqueléticos, así como su cantidad y disposición geométrica; los cambios son programados. Esto se consigue regulando los contactos que establecen unos con otros y con distintas estructuras celulares dando lugar a estructuras variadas, complejas y cambiantes. Los principales mediadores de estos procesos de regulación son las proteínas accesorias, que van a unirse a:

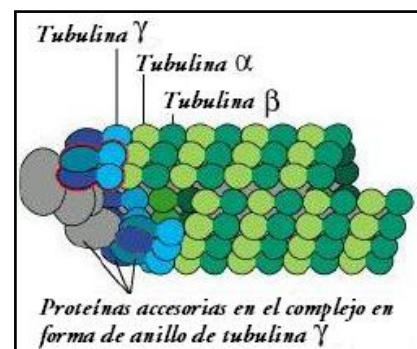
- Subunidades libres.
- Filamentos polimerizados.

Las proteínas accesorias van a intervenir en una serie de procesos que pasamos a describir:

Nucleación de los filamentos:

El fenómeno de la nucleación tiene una gran importancia como principio organizador general de las células.

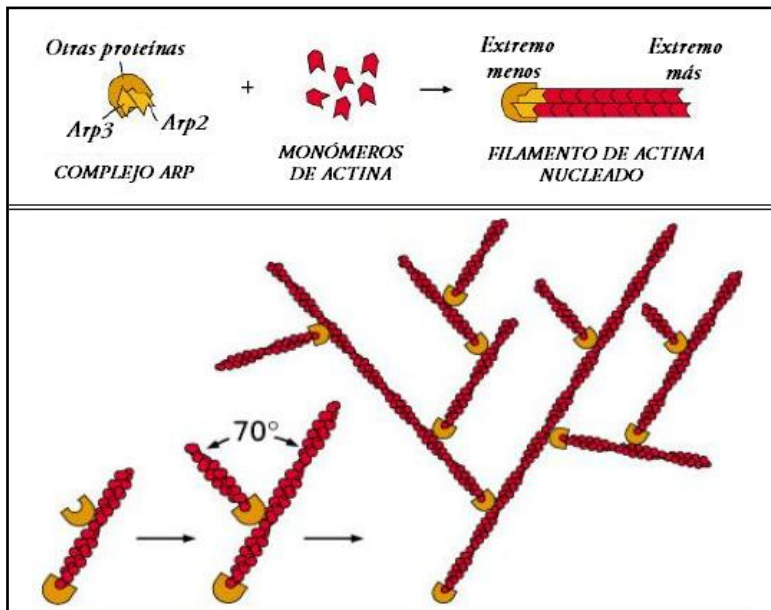
- **Microtúbulos:** mientras que las tubulinas α y β son los bloques de construcción de los microtúbulos, otra tubulina, llamada tubulina γ , juega un papel mucho más especializado. Esta proteína, presente en mucha menor cantidad que las otras dos, está implicada en la nucleación del crecimiento de los microtúbulos en organismos muy diferentes. Generalmente los microtúbulos se nuclean a partir de una localización intracelular llamada Centro Organizador de Microtúbulos (MTOC). Los microtúbulos se nuclean por su extremo *menos*, de forma que su extremo *más* va creciendo a partir de cada MTOC generando diferentes tipos de disposiciones de microtúbulos. Parece ser que la tubulina γ , junto con otras proteínas forman un anillo que actúa de base para nuclear un microtúbulo de 13 protofilamentos.



- **Filamentos de actina:** los filamentos de actina se nuclean frecuentemente cerca de la membrana plasmática. Por lo tanto, en la mayoría de células hay una densidad más elevada de estos filamentos en la periferia celular. Estos filamentos de actina de la capa situada bajo la membrana plasmática determinan el denominado córtex celular. Son los responsables de la forma y el movimiento de la superficie de la célula. Así, dependiendo de su unión entre sí y a la membrana plasmática, las estructuras de actina pueden formar proyecciones de la superficie de la célula extraordinariamente variadas. La nucleación de los filamentos de actina en la membrana plasmática a menudo está regulada por señales externas, lo cual permite a las células cambiar rápidamente su forma y rigidez respondiendo a los cambios de su entorno. Esta nucleación está catalizada por un complejo de proteínas que incluye dos *proteínas relacionadas con la actina*, o *ARP* (de actin-related proteins), cada una de las cuales presenta una homología del 45% con la actina. El complejo

TEMA 27: El Citoesqueleto III

ARP nuclea el crecimiento de los filamentos de actina a partir del extremo *menos*, permitiendo así un alargamiento rápido de los filamentos por el extremo *más*. Sin embargo, el complejo también puede unirse lateralmente a otro filamento de actina y permanecer unido al extremo *menos* del filamento que ha nucleado, de forma que se generan filamentos en forma de árbol. El complejo ARP se localiza en regiones de rápido crecimiento de los filamentos de actina como los lamelipodios, y su actividad nucleadora está regulada por moléculas señalizadoras intracelulares y componentes de la cara citosólica de la membrana plasmática.



◀ Modelo de nucleación de los filamentos de actina por el complejo ARP Arp2 y Arp3 pueden estar unidas mediante proteínas accesorias manteniendo una orientación que se parece a la de los extremos más de los filamentos de actina. Entonces, las subunidades de actina pueden ensamblarse en esta estructura, superando la etapa limitante de la nucleación del filamento.

◀ El complejo ARP nuclea filamentos de forma más eficiente cuando está unido lateralmente a un filamento preexistente. El resultado es una rama de filamento que crece en un ángulo de 70° con respecto al filamento original. Ramificaciones repetidas permiten la formación de una red de actina en forma de árbol.

Elongación de los filamentos:

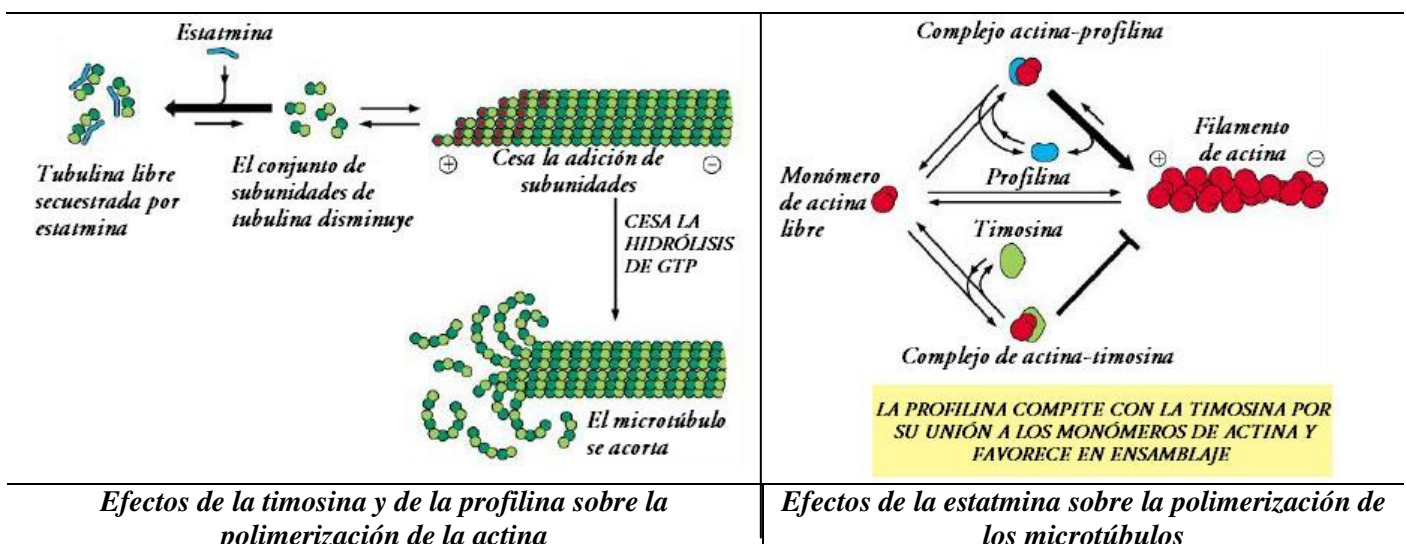
El alargamiento de los filamentos está modificado por proteínas que se unen a las subunidades libres.

Cuando los filamentos han sido nucleados, generalmente se alargan por adición de subunidades solubles. En la mayoría de células no musculares de los vertebrados, en torno al 50% de la actina está formando filamentos, mientras que el 50% restante se encuentra en forma soluble. Pero... ¿por qué no polimeriza la actina soluble formando filamentos? La razón es que este conjunto tan abundante de subunidades contiene proteínas especiales que se unen a los monómeros de actina e impiden su polimerización o la hacen menos favorable. De estas proteínas, la más abundante es la *timosina*. Los monómeros de actina unidos a ella se encuentran en un estado cerrado, en el cual no pueden asociarse ni al extremo *más* ni al extremo *menos* de los filamentos de actina ni hidrolizar o cambiar el nucleótido que llevan unido. Entonces... ¿cómo consiguen las células recolectar estos monómeros de actina de este conjunto secuestrado y usarlos para polimerizar? Cabría imaginar que la *timosina* podría estar regulada por vías de transducción de señal, aunque no se ha demostrado. Por el contrario, el reclutamiento depende de otra proteína de unión al monómero, la *profilina*. La *profilina* se une al monómero de actina en la cara opuesta al lugar de unión al ATP, de forma que bloquea el lugar al que se asociaría el monómero con el extremo *menos* del filamento. Sin embargo, el complejo *profilina-actina* puede

TEMA 27: El Citoesqueleto III

unirse fácilmente al extremo *más* libre. Al hacerlo, se induce un cambio conformacional de la actina, la cual disminuye su afinidad por la profilina, por lo que ésta se disocia, dejando al filamento con una subunidad más. La profilina compite con la timosina por la unión a los monómeros de actina, de forma que una activación local de moléculas de profilina desplaza las subunidades de actina secuestradas por la timosina a los extremos más de los filamentos. Existen diferentes tipos de mecanismos intracelulares que regulan la actividad de la profilina, como son la fosforilación de la propia profilina, la unión de la profilina a lípidos del tipo inositol fosfato, o la unión a otras proteínas intracelulares que presentan dominios ricos en prolina; según a que componentes se una, se producirá la polimerización en un determinado lugar de la célula. En cualquier caso, si la cantidad de timosina y de profilina está en equilibrio, no se produce elongación de los filamentos de actina; pero para regular su longitud basta que la célula aumente la expresión de los genes de estas proteínas.

Como ocurre con los monómeros de actina, dentro de la célula la tubulina no polimerizada se halla secuestrada, lo cual permite mantener el conjunto de subunidades libres en unos niveles sensiblemente más altos que la concentración crítica. Una molécula de la pequeña proteína estatmina se une a dos heterodímeros de tubulina e impide su unión a los extremos de los microtúbulos. Así pues, la estatmina disminuye la concentración efectiva de las subunidades de tubulina disponibles para la polimerización. Niveles elevados de estatmina en una célula disminuyen la velocidad de elongación de los microtúbulos. Esta velocidad lenta de elongación tiene un segundo efecto remarcable. Dado que, en un microtúbulo que mantiene una inestabilidad dinámica, la transición desde el estado en crecimiento al estado de despolimerización depende del balance entre la hidrólisis de GTP y la elongación del filamento, disminuyendo la velocidad de elongación al secuestrar las subunidades de tubulina puede incrementarse la frecuencia de despolimerización de los microtúbulos. Así pues, una proteína que inhibe la polimerización de tubulina puede tener el efecto secundario de incrementar marcadamente el recambio dinámico de los microtúbulos dentro de la célula. La fosforilación de la estatmina puede inhibir su unión a la tubulina de forma que las señales que producen esta fosforilación pueden incrementar la velocidad de elongación de los microtúbulos y suprimir la inestabilidad dinámica. Además de la estatmina, que es una proteína sintetizada por las células, podemos nombrar la colchicina que es una droga.



TEMA 27: El Citoesqueleto III

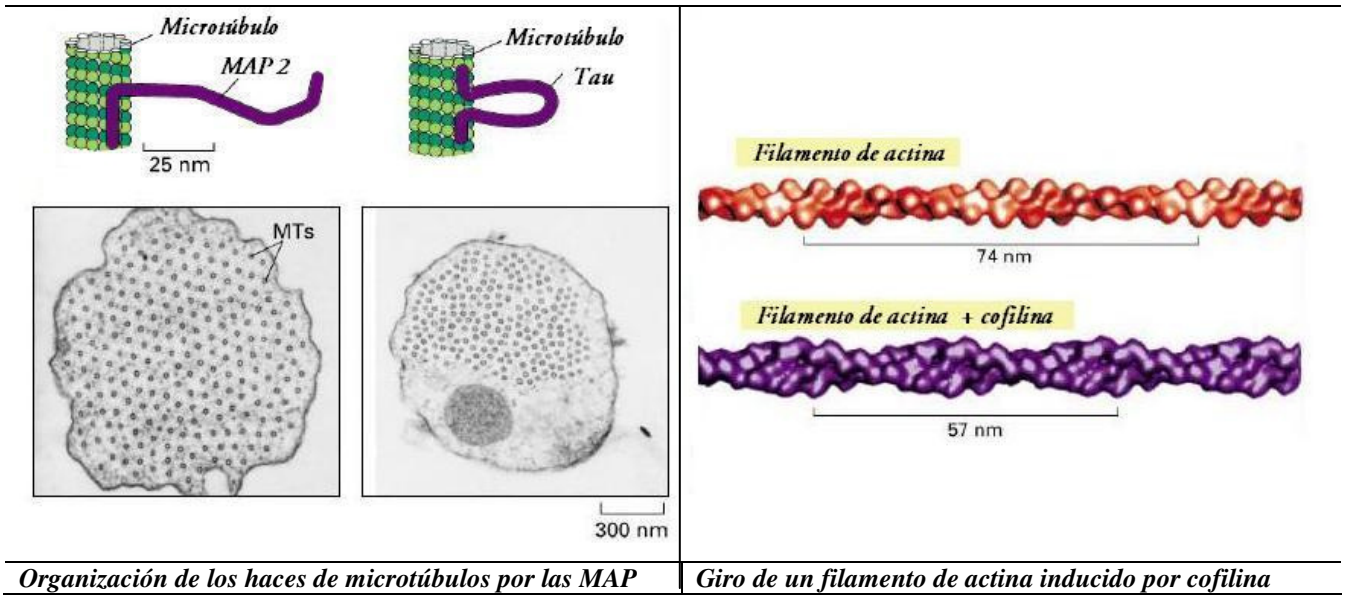
Estabilización de los filamentos:

Cuando se ha formado el filamento mediante nucleación y elongación a partir del conjunto de subunidades solubles, su estabilidad y propiedades dinámicas a menudo se ven modificadas por un conjunto de proteínas que pueden unirse lateralmente al polímero. Diferentes proteínas asociadas a los filamentos utilizan su energía de unión para disminuir o incrementar la energía libre del polímero, de forma que pueden estabilizarlo o desestabilizarlo, respectivamente.

Las proteínas que se unen lateralmente a los microtúbulos se llaman proteínas asociadas a los microtúbulos, o MAP. Las MAP pueden estabilizar los microtúbulos evitando su desensamblaje. Un conjunto de MAP puede también mediar la interacción de los microtúbulos con otros componentes celulares, como en las neuronas, en las que los haces de microtúbulos estabilizados forman el núcleo de los axones y dendritas. Estas MAP tienen como mínimo un dominio mediante el cual se unen a la superficie de los microtúbulos y otro que se proyecta hacia su exterior. La longitud de este dominio de proyección determina la distancia de empaquetamiento entre distintos microtúbulos. Así, las células que sobreexpresan *MAP2*, la cual presenta un dominio de proyección muy largo, forman haces de microtúbulos estables muy distantes los unos de los otros, mientras que las células que sobreexpresan *tau*, una MAP con un dominio más corto, forman haces más cercanos de microtúbulos empaquetados. El dominio de unión a los microtúbulos de algunas MAP incluyendo a *tau* y a *MAP2*, contiene varias copias de un dominio de unión a tubulina, que permite que se produzca aceleración elevada de la nucleación, ya que pueden estabilizar los pequeños oligómeros de tubulina que se forman inicialmente en el proceso de polimerización. Además, estas MAP son reguladas mediante fosforilaciones. También podemos nombrar algunas drogas como el taxol, que se une a la tubulina β , y evita la despolimerización del microtúbulo.

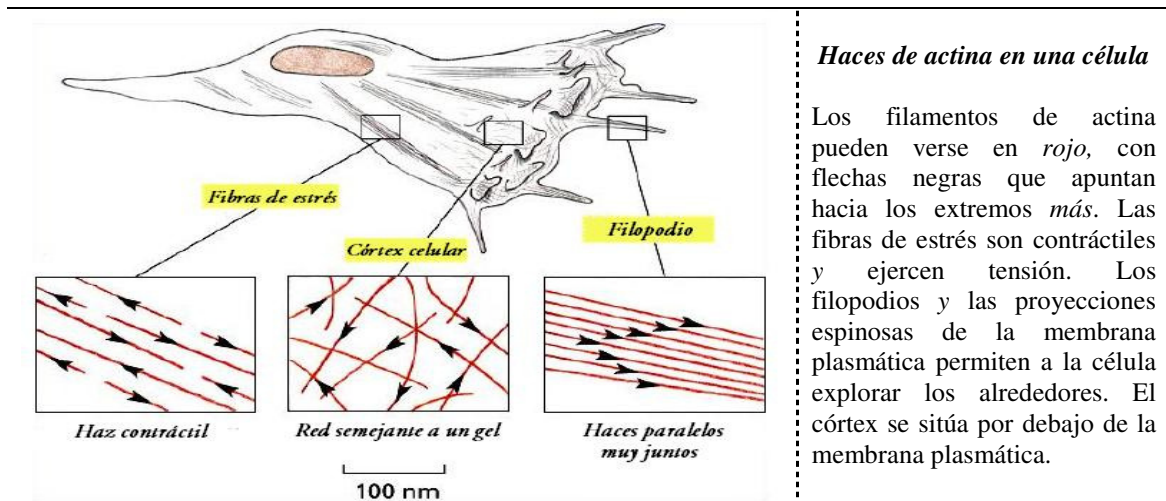
De forma parecida, los filamentos de actina también se pueden ver afectados por la unión lateral de proteínas accesorias. En la mayoría de células algunos de los filamentos de actina se estabilizan mediante unión a *tropomiosina*, una proteína alargada que se une simultáneamente a siete subunidades de actina adyacentes en un mismo protofilamento. La unión de tropomiosina a lo largo del filamento de actina puede impedir a este filamento interactuar con otras proteínas; por esta razón, la regulación de la unión de la tropomiosina es una etapa muy importante en la contracción muscular. Otra importante proteína de unión a la actina, presentes en todas las células eucariotas, es la *cofilina*, que desestabiliza los filamentos de actina. También denominada *factor despolimerizador de actina*, tiene la característica poco común de unirse tanto a la forma de filamento de actina como a las subunidades libres. Se une a lo largo de todo el filamento haciendo que se enrosque un poco más estrechamente. Este estrés mecánico debilita los contactos entre las subunidades de actina del filamento, debilitándolo y favoreciendo su rotura. Además, también facilita la pérdida de las subunidades con ADP del extremo menos. Puesto que normalmente la velocidad de recambio rotatorio del filamento de actina se ve limitada por una velocidad de disociación lenta en el extremo menos, la unión de cofilina aumenta mucho su velocidad de recambio rotatorio. En definitiva, la cofilina favorece la despolimerización de los filamentos más antiguos (aquellos que tienen unidos ADP), asegurando un recambio rápido de todos los filamentos de actina.

TEMA 27: El Citoesqueleto III



Entrecruzamiento de los filamentos:

- **Filamentos de actina:** en las células animales los filamentos de actina están organizados en dos tipos de disposiciones: en haces y en redes parecidas a geles. Por tanto, las proteínas de entrecruzamiento de los filamentos de actina pueden dividirse en dos clases: *proteínas que forman haces* y *proteínas que forman geles*. Las proteínas que forman haces entrecruzan los filamentos de actina en disposiciones paralelas, pueden ir paralelas en el mismo sentido, como los filopodios o las microespículas, o paralelas en sentidos diferentes, como ocurre con los haces contráctiles de las fibras de estrés. Por el contrario, las que forman geles mantienen unidos los filamentos de actina en intersecciones en diagonal dando lugar a redes laxas (córtex celular). Generalmente, ambos tipos de proteínas entrecruzadoras tienen dos lugares de unión al filamento de actina parecidos entre sí, que pueden formar parte de un monómero (una cadena polipeptídica) o de un dímero (dos cadenas polipeptídicas juntas). El espaciado y la disposición de estos dominios de unión determinan el tipo de estructura de actina que forma una proteína entrecruzadora.



TEMA 27: El Citoesqueleto III

La *fimbrina* y la α -*actinina* son proteínas formadoras de haces ampliamente distribuidas. La fimbrina es una proteína entrecruzadora pequeña, con dos dominios de unión a la actina íntimamente unidos entre sí formando una cadena polipeptídica sencilla. Se encuentra en grandes cantidades en los haces paralelos de actina de los filopodios y se supone que es la responsable de la estrecha asociación entre estos filamentos de actina. La α -actinina presenta dos dominios de unión a la actina con un espaciado más grande; se encuentra en grandes cantidades en las fibras de estrés, en las que es responsable de la laxitud de los filamentos de actina entrecruzados que forman estos haces contráctiles. También participa en la estructura que mantiene los extremos de las fibras de estrés en las *uniones focales* de la membrana plasmática, que son un tipo de unión de anclaje.

Cada tipo de proteína empaquetadora determina que moléculas diferentes puedan interactuar con los filamentos de actina. La miosina II es la proteína responsable de que se contraigan las fibras de estrés y otros conjuntos contráctiles. El empaquetamiento tan elevado provocado por la fimbrina excluye al parecer a la miosina, por lo que los filopodios no son contráctiles; en cambio, la laxitud del empaquetamiento provocado por la α -actinina permite la entrada de moléculas de miosina, haciendo que las fibras de estrés sean contráctiles.

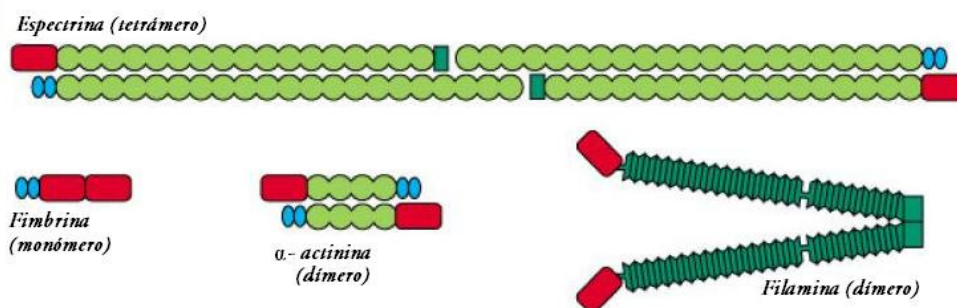
La *villina* es otra proteína empaquetadora que presenta dos lugares de unión al filamento de actina muy cercanos en una misma cadena polipeptídica. La villina (junto con la fimbrina) ayuda a entrecruzar de 20 a 30 filamentos de actina empaquetándolos muy estrechamente, como los de las microvellosidades. Por ejemplo cada célula epitelial de absorción del intestino delgado humano (enterocito) tiene algunos miles de microvellosidades en su superficie apical. Cada uno de ellos mide cerca de 0,08 μm de diámetro y 1 μm de largo, haciendo que la superficie de absorción celular sea 20 veces mayor de lo que sería si no los tuviera. Cuando se introduce villina en un cultivo de fibroblastos, células que habitualmente no presentan esta proteína y sólo tienen unas cuantas microvellosidades, los existentes se alargan y se estabilizan a la vez que se induce la aparición de más. El núcleo de los filamentos de actina de la microvellosidad se adhiere a la membrana plasmática de forma lateral con los brazos de la *miosina I*, proteína que presenta un lugar de unión al filamento de actina por un lado y un dominio de unión a lípidos por el otro. Parece que estos dos tipos de entrecruzamientos, uno que une los filamentos de actina entre sí y el otro que los une a la membrana plasmática, bastan para formar las microvellosidades celulares.

Las diferentes proteínas empaquetadoras que hemos tratado disponen de conexiones rectas y rígidas entre sus dos dominios de unión a los filamentos de actina y tienden a alinear los filamentos en haces paralelos. Por el contrario, las proteínas entrecruzadoras que disponen de conexiones flexibles entre sus dos dominios de unión no forman haces sino geles laxos de filamentos de actina.

Una proteína formadora de geles muy bien estudiada es la *espectrina*, identificada en los eritrocitos. Larga y flexible, está formada por cuatro cadenas polipeptídicas (dos subunidades α y dos β , dispuestas de forma que los dos lugares de unión al filamento de actina se hallan a 200 nm (mucho mayor que la fibrina y la α -actinina). En los eritrocitos, la

TEMA 27: El Citoesqueleto III

espectrina sólo se encuentra debajo de la membrana plasmática, formando un gel bidimensional mantenido por filamentos cortos de actina; une este gel a la membrana plasmática puesto que dispone de sitios de unión independientes para proteínas periféricas de membrana, las cuales son posicionadas cerca de la bicapa lipídica por proteínas integrales de membrana. La red resultante genera un córtex celular rígido que confiere soporte mecánico a la membrana plasmática y permite a los eritrocitos recuperar su forma después de atravesar los capilares. En general, cualquier proteína entrecruzadora que tenga sus dos dominios de unión a la actina separados entre sí una distancia suficiente puede formar geles de actina tridimensionales, como es el caso de la espectrina o de la *filamina*, que enlaza dos filamentos de actina en ángulo recto, facilitando la formación de geles altamente viscosos y laxos. Los geles de actina formados por filamina son necesarios para que las células extiendan los lamelipodios, que les permiten extenderse por superficies sólidas. La filamina ha desaparecido en algunas células cancerosas, especialmente en los melanomas malignos (cánceres de las células pigmentarias). Estas células no pueden extenderse de forma apropiada y presentan protrusiones desorganizadas de la membrana. La pérdida de filamina es una mala noticia para la célula de melanoma pero es una buena noticia para el paciente; puesto que la célula es incapaz de extenderse y emigrar, las células sin filamina son menos invasivas que sus semejantes que todavía expresan la proteína, por lo que el cáncer formará metástasis con mayor dificultad.



▲ Estructuras modulares de cuatro proteínas que entrecruzan filamentos de actina

- Cada una de estas proteínas presenta dos lugares de unión a la actina (*rojo*) de secuencias relacionadas:
- La fimbrina tiene dos lugares de unión a la actina adyacentes, de forma que mantiene muy juntos dos filamentos de actina (unos 14 nm de distancia), alineados con la misma polaridad.
 - En cambio, los dos lugares de unión para la α -actinina están separados cerca de 30 nm, de forma que los haces de actina que forman están empaquetados de un modo más laxo.
 - La filamina dispone de dos lugares de unión en forma de V, de manera que entrecruza filamentos de actina formando una red en la que los filamentos forman ángulos de casi 90 grados unos con otros.
 - La espectrina es un tetrámero de dos subunidades α y dos subunidades β , y el tetrámero tiene dos lugares de unión de actina espaciados cerca de 200 nm.

TEMA 27: El Citoesqueleto III

	<p style="text-align: center;">Una microvellosidad</p> <p>◀ La parte central de la microvellosidad está formada por un haz de filamentos de actina paralelos, que se mantienen mediante proteínas formadoras de haces de actina (villina y fimbrina). Los brazos laterales (formados por miosina I y por la proteína de unión al Ca^{2+} calmodulina) conectan los lados del haz de filamentos de actina a la membrana plasmática contigua. Los extremos <i>más</i> de los filamentos de actina se hallan en el extremo de la estructura, donde están inmersos en una sustancia amorfa, muy electrodensa, de composición desconocida.</p>	
	<p style="text-align: center;">Formación de dos tipos de haces de filamentos de actina ▲</p> <p>La α-actinina, que es un homodímero, entrecruza filamentos de actina en haces laxos que permiten a la proteína motora miosina II (no mostrada) participar en el ensamblaje. La fimbrina entrecruza los filamentos en haces muy juntos, que excluyen la miosina. La fimbrina y la α-actinina tienden a excluirse una a otra debido a las diferencias de espaciado que generan entre los haces de filamentos de actina.</p> <p>◀ La filamina entrecruza filamentos de actina en una red tridimensional que tiene propiedades físicas de gel</p> <p>Cada homodímero de filamina tiene cerca de 160 nm de longitud cuando está totalmente extendida y forma un ángulo grande y flexible entre dos filamentos de actina adyacentes. Un conjunto de filamentos de actina entrecruzados por filamina forman una red o gel muy fuerte mecánicamente.</p>	

- **Filamentos intermedios:** Cada filamento intermedio se forma como un largo paquete de subunidades tetraméricas. Además, muchos se empaquetan entre sí autoasociándose; así, las proteínas NF-M y NF-H de los neurofilamentos presentan un dominio C-terminal que se extiende desde la superficie de un filamento intermedio ensamblado hacia el exterior, uniéndose al filamento vecino. Estos grupos de neurofilamentos forman hileras paralelas muy robustas que se mantienen unidas por contactos laterales múltiples, confiriendo estabilidad y fuerza a las largas expansiones neuronales. Otros tipos de empaquetamiento de los filamentos intermedios se mantienen unidos por proteínas accesorias, como la *filagrina*, que en las células en diferenciación de la epidermis empaqueta los filamentos de queratina. La *plectina*, que empaqueta los filamentos de vimentina, es una proteína de entrecruzamiento muy interesante. Además de empaquetar los filamentos intermedios, también los une a los microtúbulos, a los haces de filamentos de actina y a los filamentos de la proteína motora miosina II, y además permite la unión de los haces de filamentos intermedios a las estructuras adhesivas de la membrana plasmática.

TEMA 27: El Citoesqueleto III

Rotura de los filamentos:

En algunas ocasiones, una célula puede romper un filamento largo ya existente en muchos filamentos más cortos. Esto genera una gran cantidad de extremos nuevos: un filamento largo sólo tiene un extremo más y un extremo menos, pero al romperse en docenas de filamentos cortos, cada uno de ellos presentará su propio extremo menos y su propio extremo más. En ciertas condiciones intracelulares, estos extremos acabados de formar nucleon la elongación de un filamento, acelerándose el ensamblaje de nuevas estructuras formadas por filamentos mientras que en otras condiciones, la fragmentación induce la despolimerización de los filamentos viejos. Además, algunos filamentos cambian las propiedades físicas y mecánicas del citoplasma: cuando los filamentos se fragmentan los haces largos y rígidos y los geles se hacen más fluidos.

- Microtúbulos: para romper un microtúbulo se han de romper trece enlaces longitudinales, uno por cada protofilamento. La proteína *catanina* realiza esta función. La catanina está formada por dos subunidades, una subunidad pequeña que hidroliza el ATP y que realiza la fragmentación y una subunidad mayor que dirige la catanina hacia el centrosoma. La catanina libera los microtúbulos de su unión al centro organizador de microtúbulos y se cree que juega un papel crucial y particularmente importante en la rápida despolimerización observada en los polos del huso mitótico durante la mitosis. También se ha encontrado en la profase de las células proliferantes y en células postmitóticas como las neuronas, donde puede participar en la liberación y despolimerización de los microtúbulos.
- Filamentos de actina: la mayoría de las proteínas fragmentadoras de filamentos de actina forman parte de la superfamilia *gelsolina*, cuya actividad fragmentadora se activa por un incremento de los niveles de Ca^{+2} citosólico, y no mediante la hidrólisis de ATP como ocurre con la catanina. La gelsolina presenta subdominios que se unen a dos lugares distintos de la subunidad de actina, uno expuesto en la superficie del filamento y otro normalmente escondido en el enlace longitudinal hacia la próxima subunidad del protofilamento. Según un modelo de su fragmentación, se une lateralmente a un filamento de actina y espera hasta que se produce una fluctuación térmica que genera un pequeño agujero entre dos subunidades vecinas del protofilamento; entonces, introduce su subdominio en el agujero, rompiendo el filamento. Cuando la gelsolina ha fragmentado el filamento de actina, permanece unida al extremo más.

Unión de los filamentos a la membrana celular:

Una función común de las estructuras citoesqueléticas de actina consiste en endurecer o cambiar la forma de la membrana plasmática. Hemos descrito al menos dos ejemplos: la red de espectrina-actina que yace debajo de la membrana plasmática de los eritrocitos y los haces de villina-actina de las microvellosidades que incrementan la superficie de absorción en las células epiteliales. La efectividad de estas estructuras depende tanto del empaquetamiento y del entrecruzamiento de los filamentos de actina como de la unión específica entre estas estructuras y las proteínas o lípidos de la membrana plasmática. En la mayoría de casos, el ensamblaje del citoesqueleto también conecta la estructura interna de la célula con el medio que la rodea, como otras

TEMA 27: El Citoesqueleto III

células y la matriz extracelular. Los filamentos de actina y los intermedios son cruciales para ello.

Una familia muy extensa e íntimamente relacionada de proteínas intracelulares es la familia ERM (llamada así por sus tres primeros miembros, ezrina, radixina y moesina), que actúan uniendo filamentos de actina a la membrana plasmática en muchos tipos celulares. El dominio C-terminal de las proteínas ERM se une directamente a los lados de los filamentos de actina. El dominio N-terminal se une a la cara citoplasmática de algunas glucoproteínas transmembrana, y también a algún componente de la matriz extracelular. La importancia funcional de las proteínas ERM viene indicada por las consecuencias que se derivan de mutaciones que comportan la pérdida de uno de los miembros de la familia, llamado merlina. Esta pérdida comporta la aparición de una forma de la enfermedad genética llamada neurofibromatosis, en la cual se desarrollan múltiples tumores benignos en los nervios auditivos y en otras partes del sistema nervioso.

Las uniones mediadas por las proteínas ERM están reguladas por señales tanto intracelulares como extracelulares. Las proteínas ERM pueden existir en dos conformaciones, una conformación extendida activa que oligomeriza y se une a la actina y a CD44, y una conformación plegada inactiva, en la cual los extremos N- terminal y C-terminal están empaquetados juntos mediante interacciones intramoleculares. El paso de una conformación a otra se puede producir por fosforilación o por la unión a Fosfoinositol bifosfato (PIP₂), y las dos cosas se pueden producir, por ejemplo, en respuesta a señales extracelulares. Así pues, la fuerza de los contactos mediados por las proteínas ERM entre el citoesqueleto de actina y la matriz extracelular es sensible a una gran variedad de señales recibidas por la célula.



▲ El desplegamiento de las proteínas de la familia ERM inducido por fosforilación o unión a PIP₂ (*Phosphatidylinositol bisphosphate*) deja expuestos dos lugares de unión, uno para un filamento de actina y otro para una proteína transmembrana. La activación de estas proteínas puede originar y estabilizar protrusiones superficiales de la célula que se forman respondiendo a señales extracelulares.

Las uniones focales son unos tipos de adhesión muy especializados entre los filamentos de actina y la matriz extracelular que permiten a la célula extenderse sobre el sustrato al cual está unida.

Las fibras de estrés -haces contráctiles de actina y filamentos de miosina II- finalizan en la membrana plasmática, donde se localizan grupos de proteínas de adhesión transmembrana, llamadas *integrinas*. Las integrinas son una gran familia de proteínas heterodiméricas que se unen a distintos componentes de la

TEMA 27: El Citoesqueleto III

matriz extracelular y su unión a los haces de filamentos de actina está mediada por un complejo formado por muchas proteínas intracelulares de anclaje. Además de realizar una función de anclaje para la célula, las uniones focales también pueden transmitir señales desde la matriz extracelular al interior de la célula.

Además de formar adhesiones mecánicas fuertes con la matriz extracelular, los elementos del citoesqueleto unidos a la membrana plasmática también proporcionan uniones con otras células. Así, los contactos célula-célula formados en los epitelios se producen sobre todo por interacciones de proteínas transmembrana tipo *cadherina*. La cola citoplasmática de la molécula de cadherina se une a cateninas, que a su vez se unen a los filamentos de actina. Grupos de estos contactos célula-célula mediados por cadherina y reforzados por actina forman las uniones adherentes.

En la unión de los filamentos intermedios a la membrana plasmática operan los mismos principios generales que en los contactos focales en las uniones adherentes, en los cuales haces de filamentos del citoesqueleto están unidos, indirectamente a través de elaborados complejos multiproteicos, a proteínas de adhesión transmembrana. Los filamentos intermedios están anclados a la membrana plasmática a través de desmosomas (en las uniones célula-célula) y hemidesmosomas (en las uniones célula-matriz extracelular). Estas uniones son muy importantes para mantener la fuerza de los tejidos epiteliales.

Respuesta a señales extracelulares:

Como ya hemos dicho, las proteínas accesorias asociadas con los sistemas de filamentos del citoesqueleto pueden regular la longitud, la localización la organización y el comportamiento dinámico del filamento. Las señales extracelulares pueden alterar su actividad y, así, cambiar el citoesqueleto y el comportamiento celular.

En el citoesqueleto de actina, las reorganizaciones estructurales globales en respuesta a señales externas se inducen a través de receptores diversos de la superficie celular. Pero, todas estas señales convergen en el interior celular en un grupo íntimamente relacionado de GTPasas monoméricas de la familia de *proteínas Rho* -Cdc42, Rac y Rho-, las cuales actúan como dispositivos moleculares que controlan procesos celulares y alternan una forma activa unida a GTP con una forma inactiva unida a GDP. La activación de unas u otras proteínas hará que la actina se empaquete de una manera o de otra, y que se asocie a unas proteínas motor o a otras.

Estas proteínas Rho pueden presentarse en una conformación plegada inactiva y en una abierta activada.