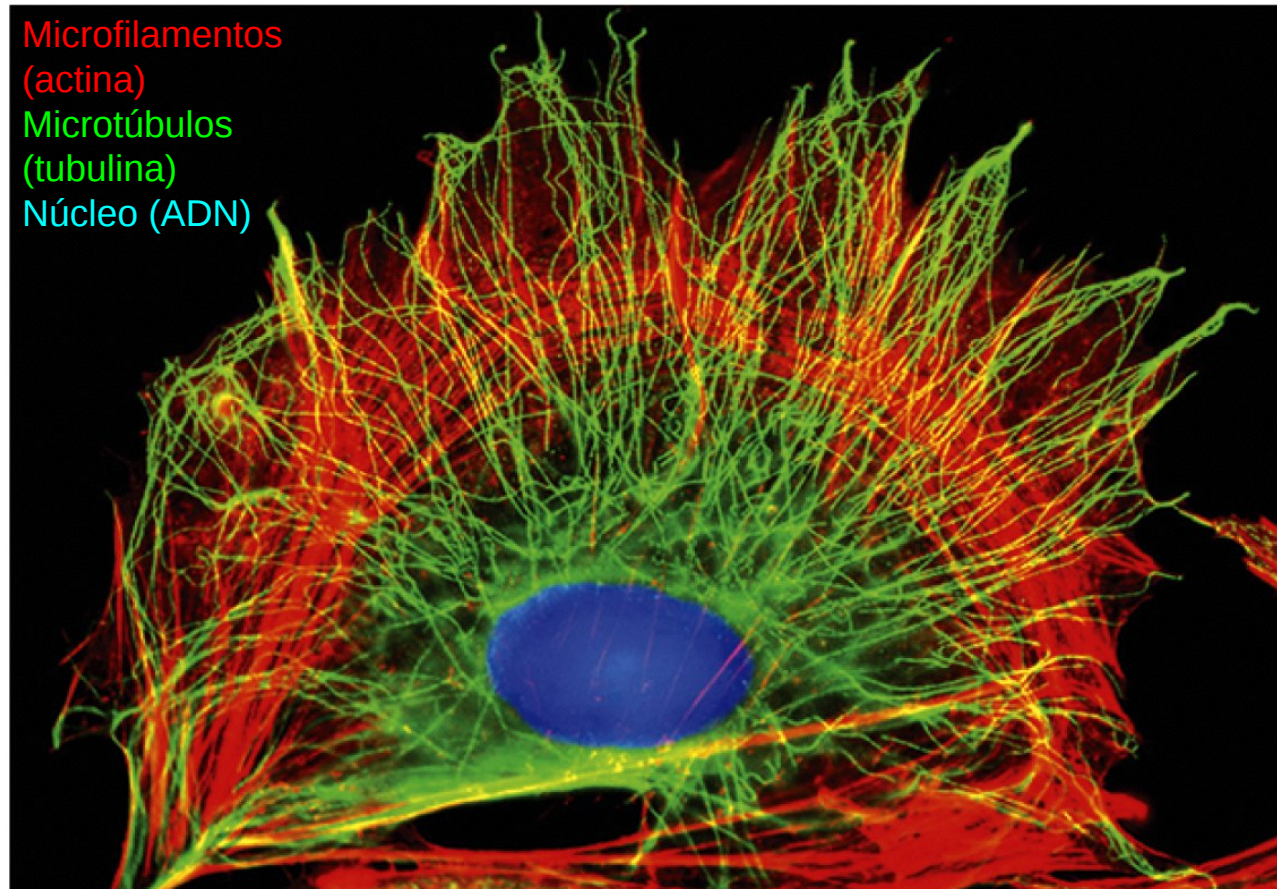


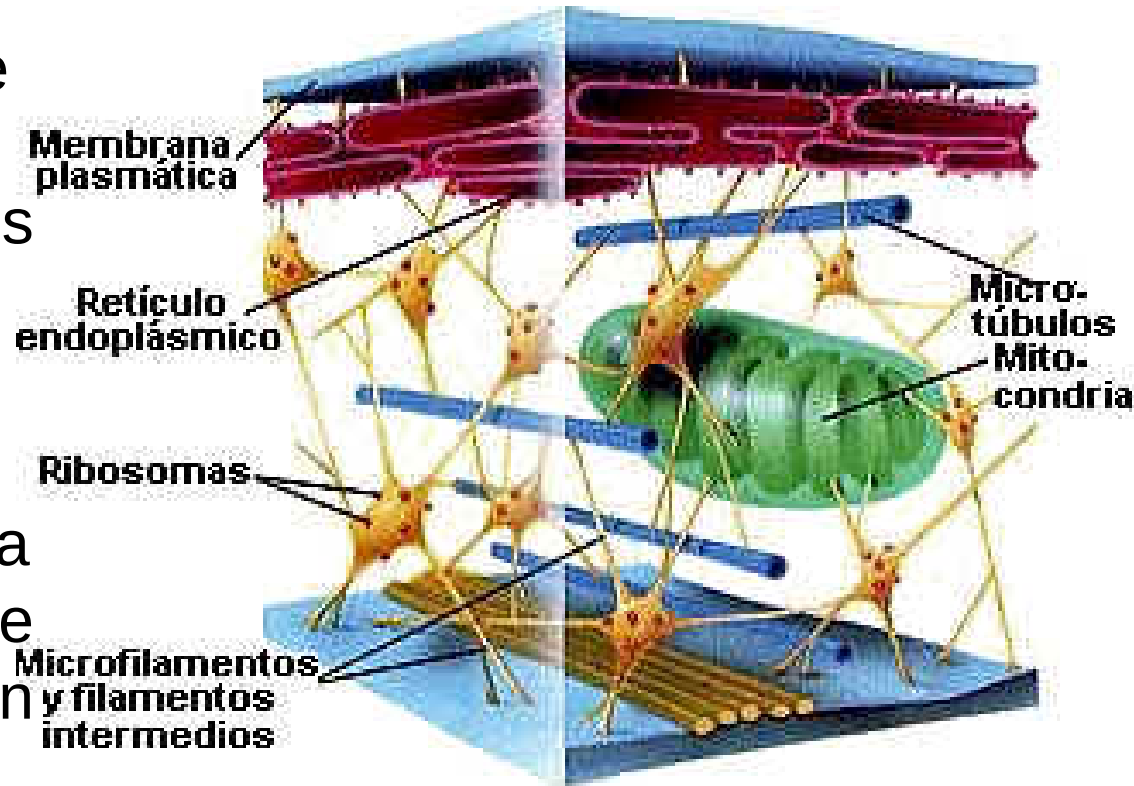
CITOESQUELETO Y UNIONES CELULARES



10 μm

¿Qué es el citoesqueleto?

- Es una red compleja de filamentos de proteínas que se extiende a través del citoplasma.
- **Característica importante:**
DINÁMICO, se adapta a los cambios de forma de las células y al medio en que se encuentre.



DAR FORMA

- Apoyo estructural de la célula:
 - El citoesqueleto permite que la célula **adopte una forma** y que la modifique.
 - **Movimiento celular** (movimiento ameboide, cilios y flagelos, contracción muscular, conos de crecimiento)
- Armazón Interna:
 - Mantención de la posición de los organelos al interior de la célula. (núcleo, mitocondrias, ribosomas, etc)
 - Movimiento de materiales y organelos. (movimiento de membranas, transporte de vesículas, invaginación de la membrana, transporte de ARNm, etc...)
 - Segregación de los cromosomas en M
- Transducción de señales:
 - Contacto con la membrana plasmática.
 - Anclaje de las moléculas de adhesión.

Funciones del Citoesqueleto



Espigas sobresalientes

Ext. Sábanas: lamelipodia

Invaginaciones

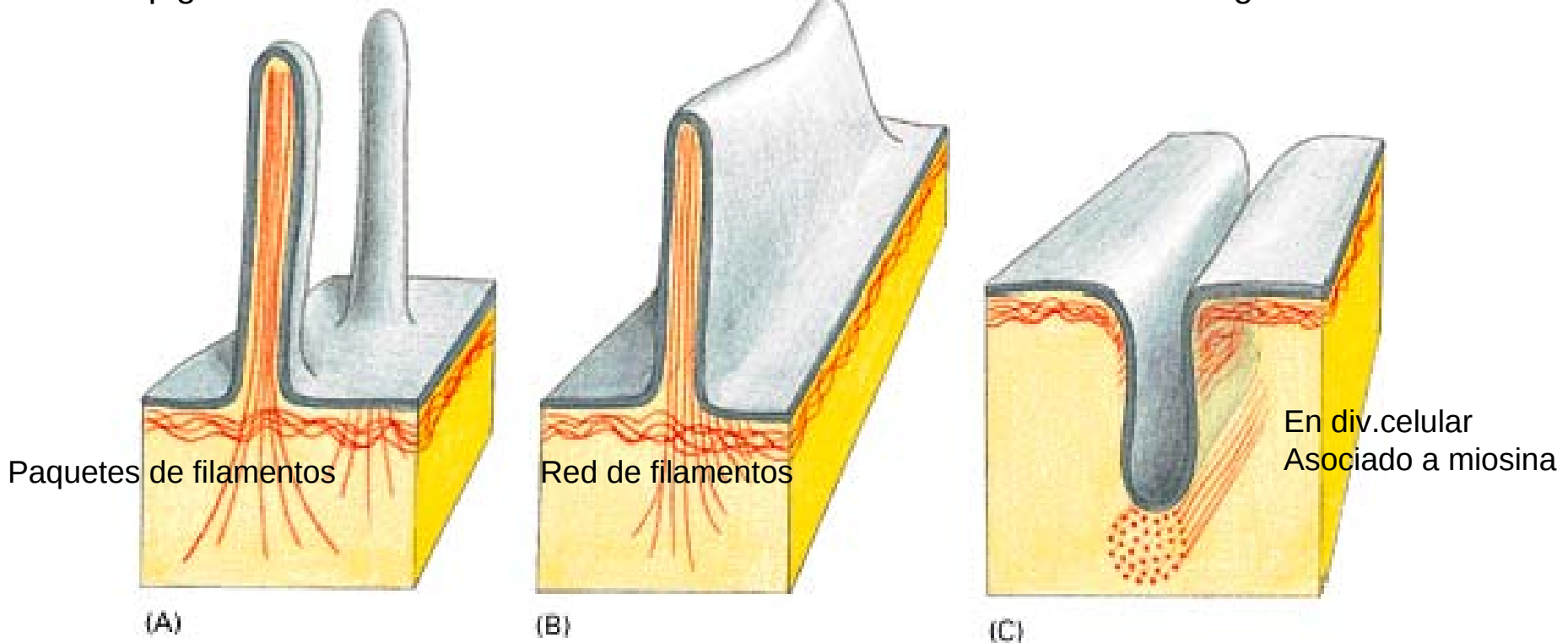


Figure 16-9. Actin filaments often shape the plasma membrane of animal cells. Three examples of plasma membrane changes caused by the cortical network of actin filaments. (A) Thin, spiky protrusions such as microspikes form on the surface of cells by the assembly of supporting bundles of actin filaments anchored in the cell cortex. (B) Sheetlike extensions, called lamellipodia, also form on the surface, in this case supported by a flattened web of actin filaments rather than discrete bundles. (C) Invaginations of the cell surface, as occur during cell division, are produced by a contractile bundle of actin filaments associated with the motor protein myosin.

Recordar: ¡El citoesqueleto es dinámico!

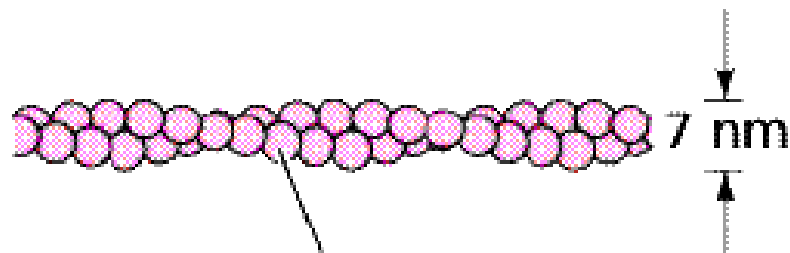
Existen 3 tipos básicos de redes filamentosas

1. Microtúbulos (filamentos de 25 nm)
2. Microfilamentos (filamentos de 7nm)
3. Filamentos Intermedios (filamentos de 8-12 nm)

Características generales:

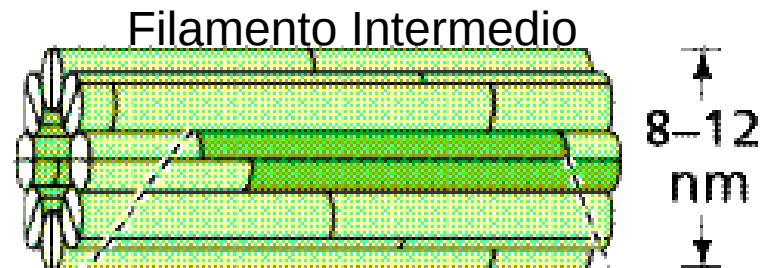
- La estructura fibrilar es producto del ensamblaje de muchas subunidades.
- El paso limitante es la polimerización.
 - Cinta transportadora (microfilamentos ppal%)
 - Inestabilidad Dinámica (microtúbulos ppal%)
- **La función es regulada por proteínas accesorias:**
 - Secuestradoras de subunidades.
 - Proteínas que se unen al costado del filamento.
 - Proteínas que tapan un extremo (capping)

COMPONENTES DEL CITOESQUELETO



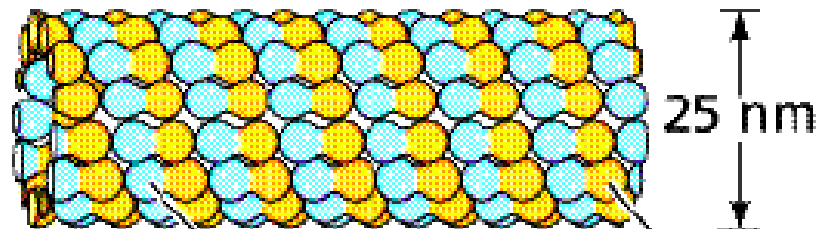
Actin monomer

Sub Unidades
GLOBULARES



Fibrous subunit

Sub Unidades
FIBRILARES



Tubulin dimer

Sub Unidades
GLOBULARES

β -Tubulin
monomer

α -Tubulin
monomer

¿Por qué tres tipos de filamentos diferentes?

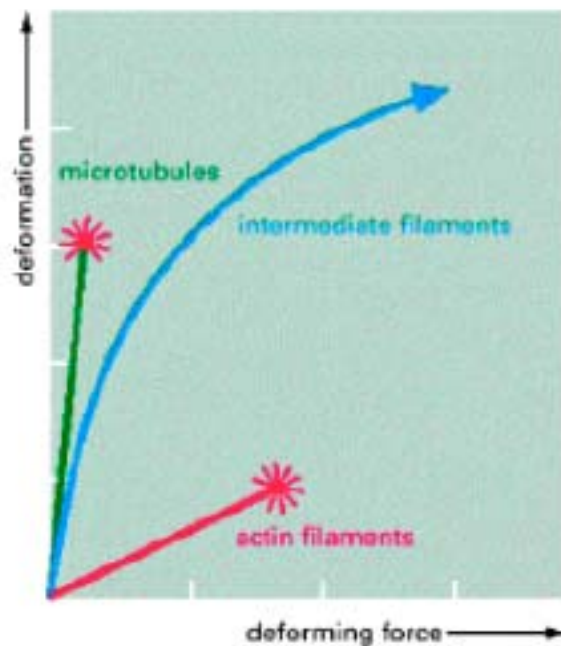
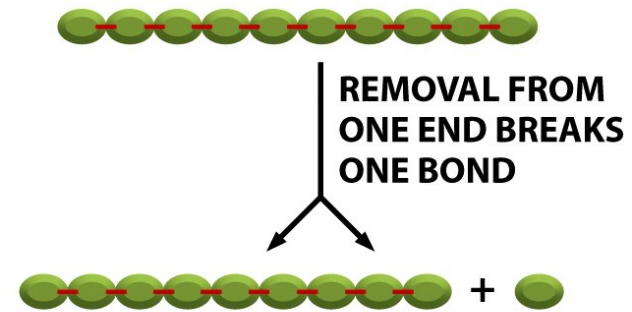
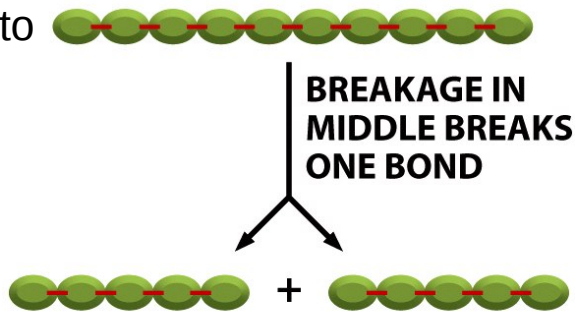


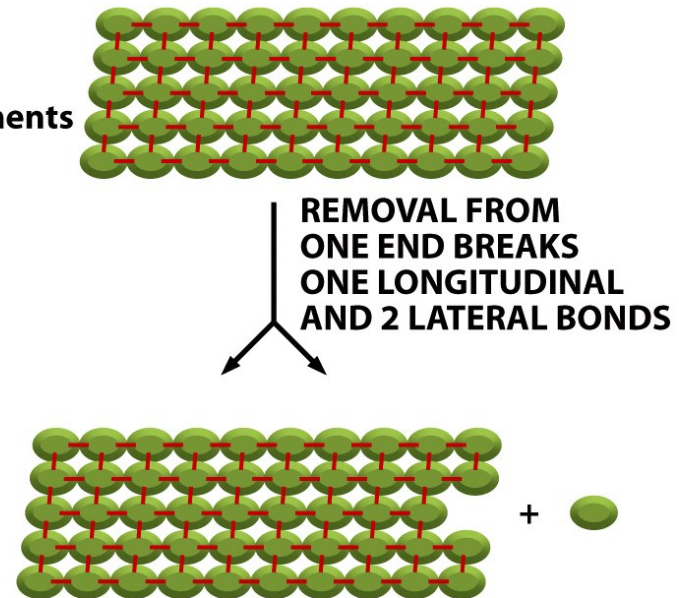
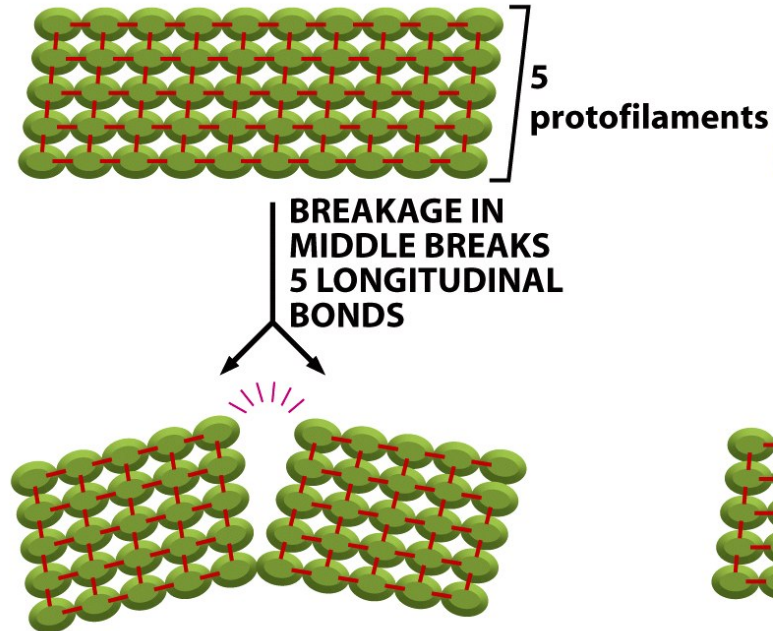
Figure 16-17. Mechanical properties of actin, tubulin, and intermediate filament polymers. Networks composed of microtubules, actin filaments, or a type of intermediate filament called vimentin, all at equal concentration, were exposed to a shear force in a viscometer, and the resulting degree of stretch was measured. The results show that microtubule networks are easily deformed but that they rupture (indicated by *red starburst*) and begin to flow without limit when stretched beyond 150% of their original length. Actin filament networks are much more rigid, but they also rupture easily. Intermediate filament networks, by contrast, are not only easily deformed, but they withstand large stresses and strains without rupture; they are thereby well suited to maintain cell integrity.

- En gral. se puede decir que todas estas redes filamentosas (polímeros) están constituídas por múltiples **protofilamentos (cadenas lineales de sub-unidades unidas por los extremos), que se unen lateralmente.**

protofilamento

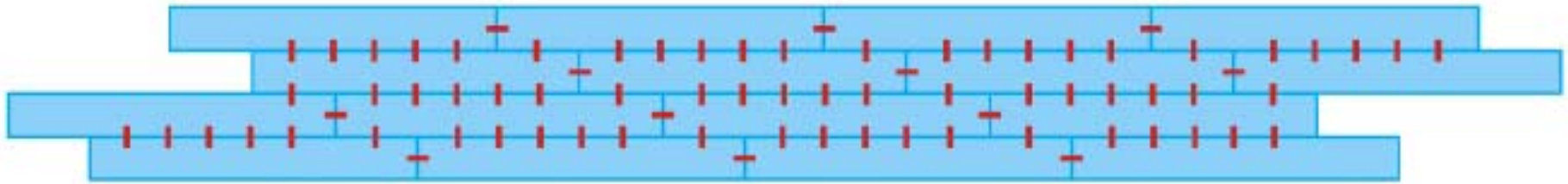


SINGLE PROTOFILAMENT: THERMALLY UNSTABLE



MULTIPLE PROTOFILAMENTS: THERMALLY STABLE

staggered long subunits: lateral contacts dominate

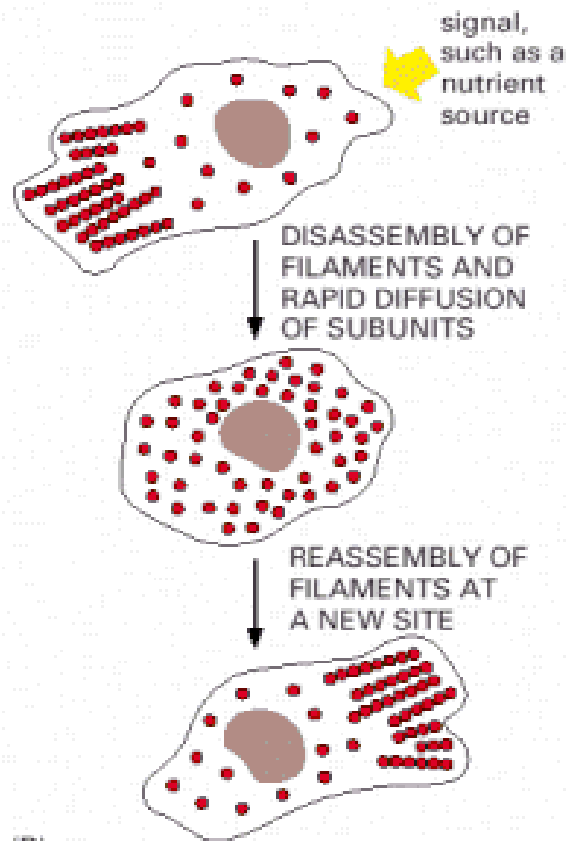


**ROPE-LIKE
PROPERTIES**

Filamentos intermedios formados de subunidades fibrosas con fuertes contactos laterales → >resistencia al estiramiento, pero fácil de doblar

Dinamismo del Citoesqueleto

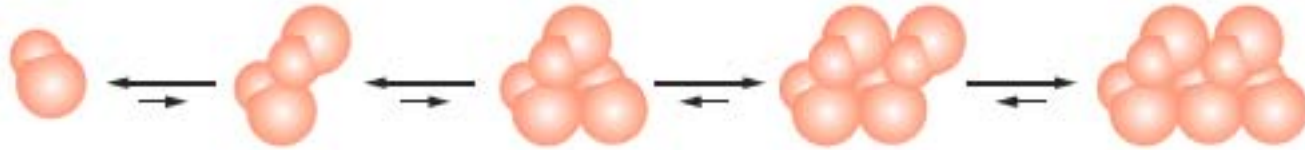
Reorganización de la célula ante señal externa



- Construcción en base a monómeros
 - monómeros muy abundantes
 - las subunidades no están unidas covalentemente.
- Proteínas accesorias
 - regulan el sitio y velocidad de nucleación de filamentos
 - Regulan el equilibrio entre **polimerización** y **despolimerización**.

Nucleación: Adición de muchas subunidades que estabilizan un agregado inicial (núcleo)

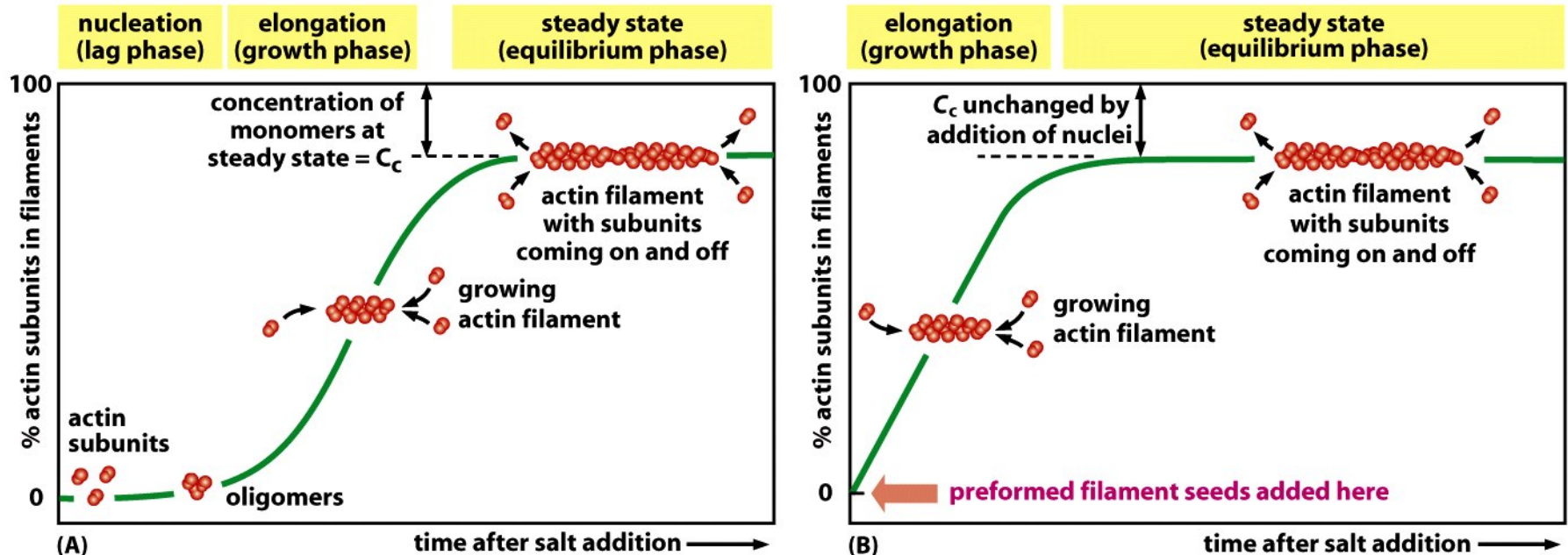
Los polímeros se estabilizan por los múltiples enlaces entre las subunidades. En el caso de actina, dos sub U son poco estables, un trímero aumenta la estabilidad.



Trímero

Puede adicionar monómeros y crecer.

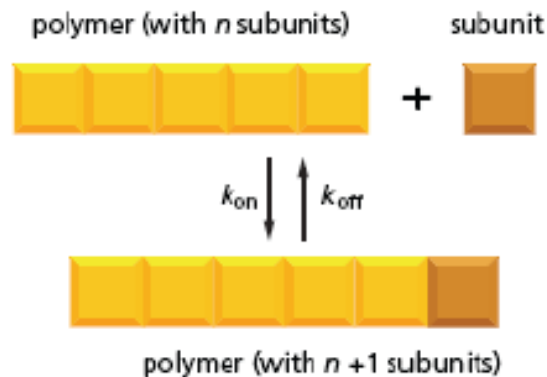
La aparición de núcleos es el paso limitante en el crecimiento de los filamentos



Polaridad

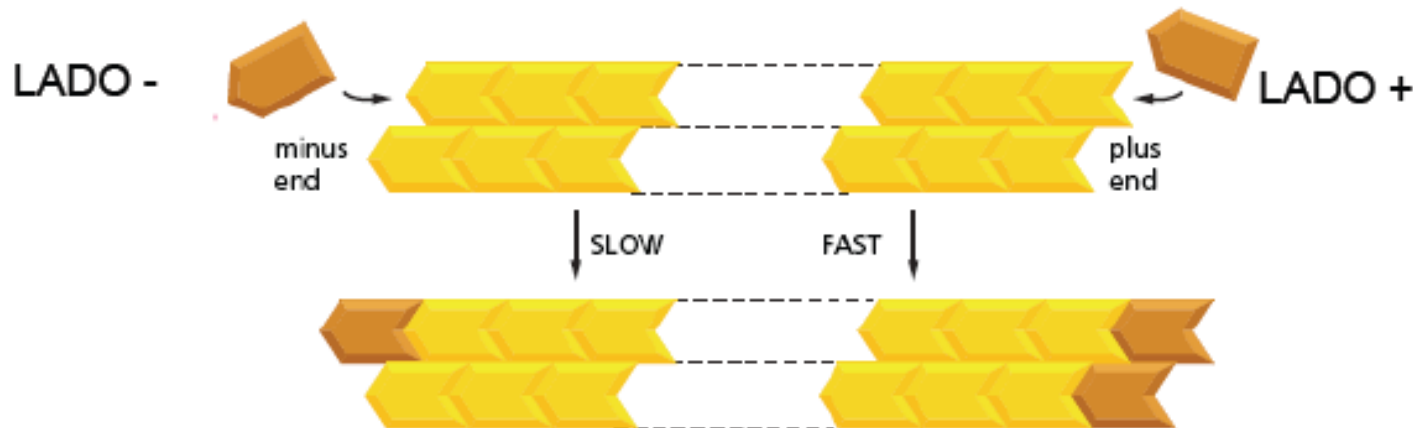
- Condición que se presenta en microtúbulos y microfilamentos.
- Se refiere a la diferencia en velocidad de polimerización y despolimerización que se produce entre un extremo y otro del filamento.
 - Extremo más
 - Extremo menos

polimerización y. despolimerización



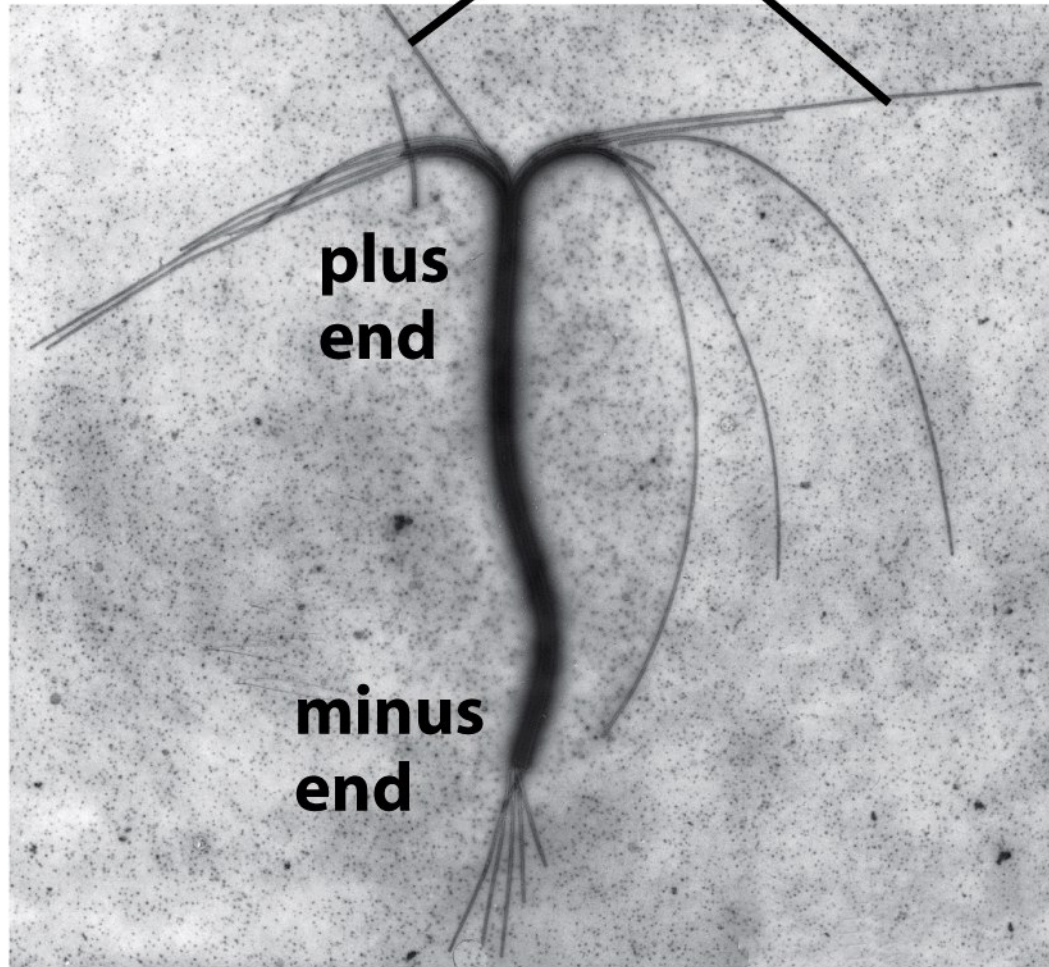
Los conceptos de lado positivo y negativo hacen referencia donde ocurren más rápido los procesos.

NO SE REFIERE A QUE LOS MONÓMEROS SE INCORPORAN POR UN LADO Y SALEN POR OTRO

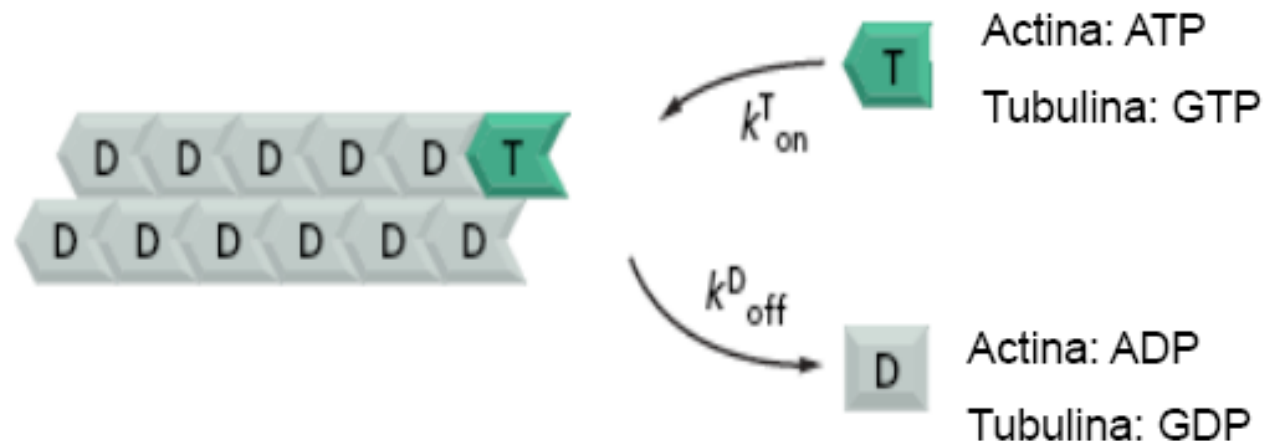


Los monómeros se adicionan más rápido del lado positivo (+) que del negativo (-)

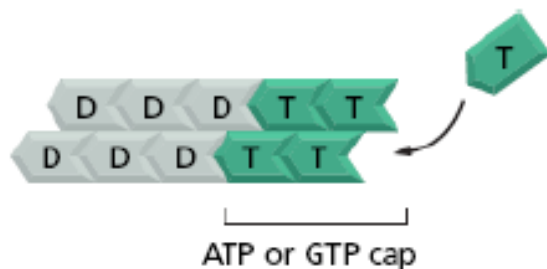
newly formed microtubules



1 μ m



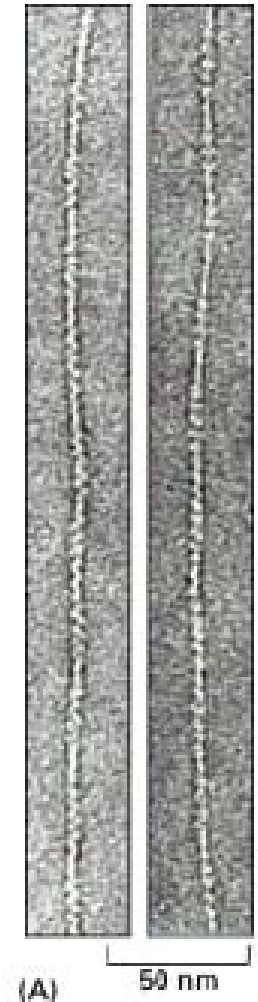
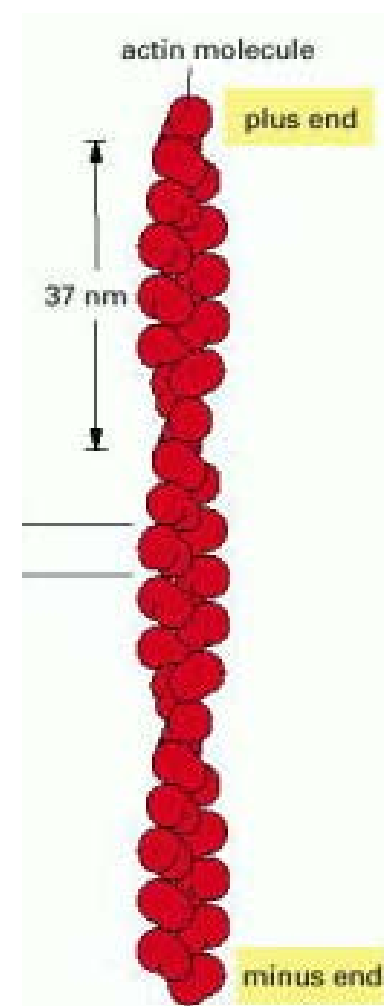
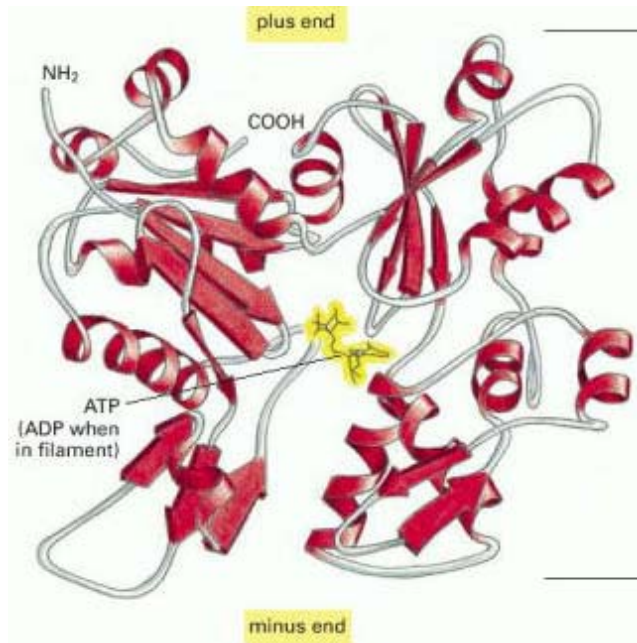
¿qué significa el cambio ATP por ADP?



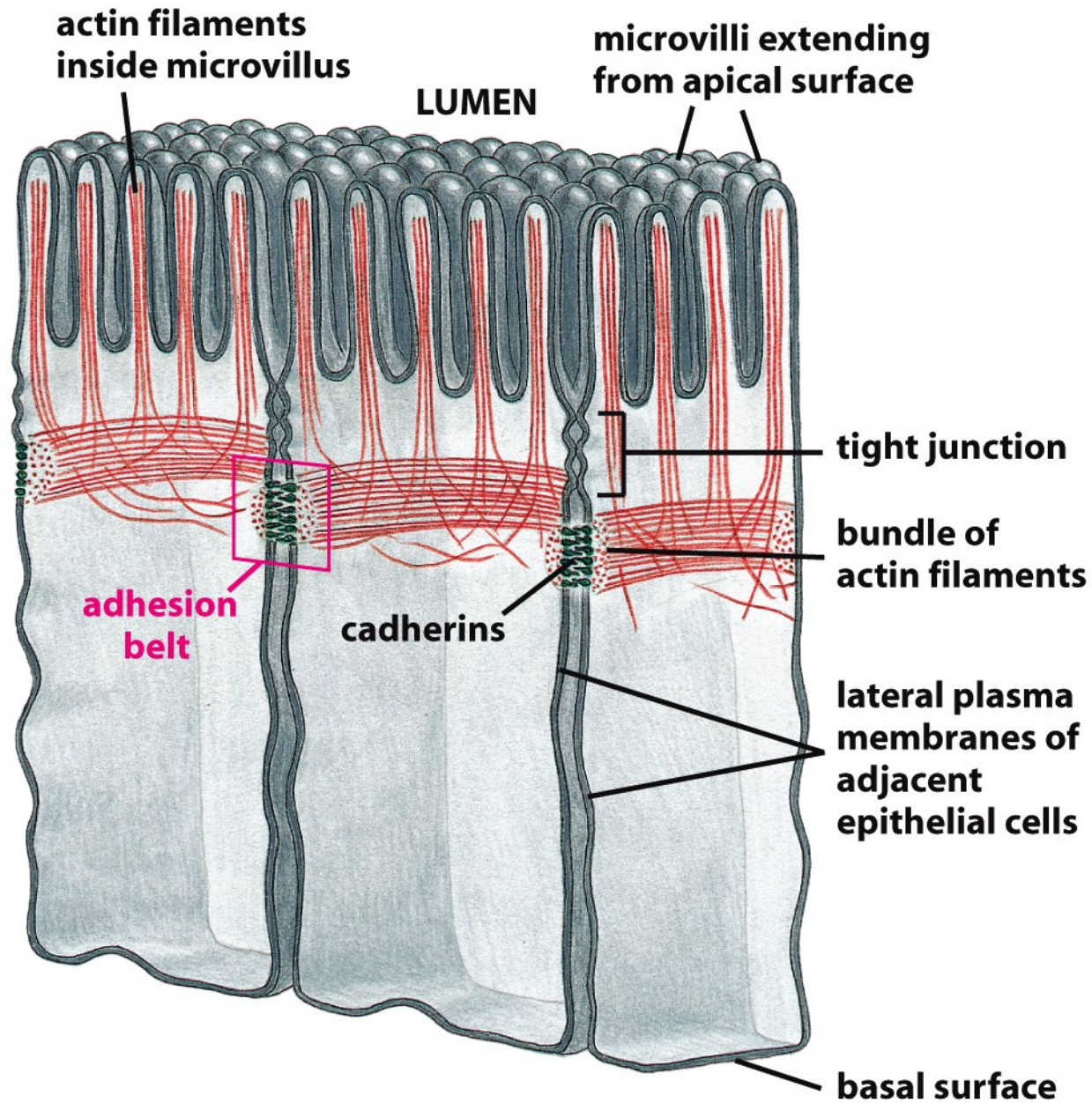
“Cap” (tapa)

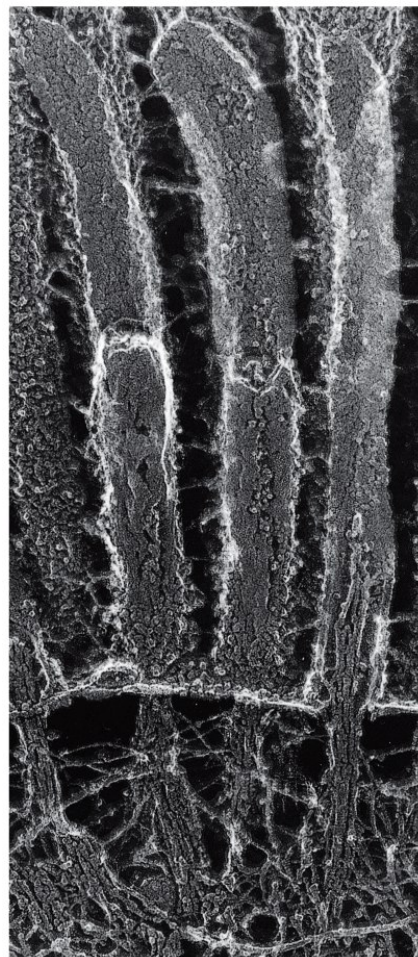
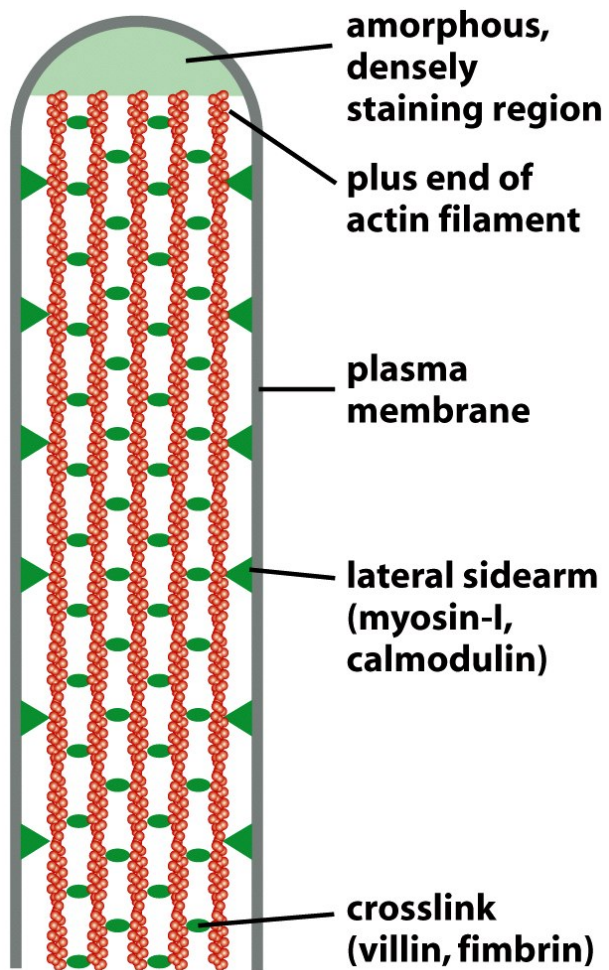
La rapidez de adición de subU puede ser más rápida que la hidrólisis del ATP o GTP. Esto forma una tapa de subunidades unidas a ATP o GTP (y con mayor afinidad por otras subU).

Microfilamentos

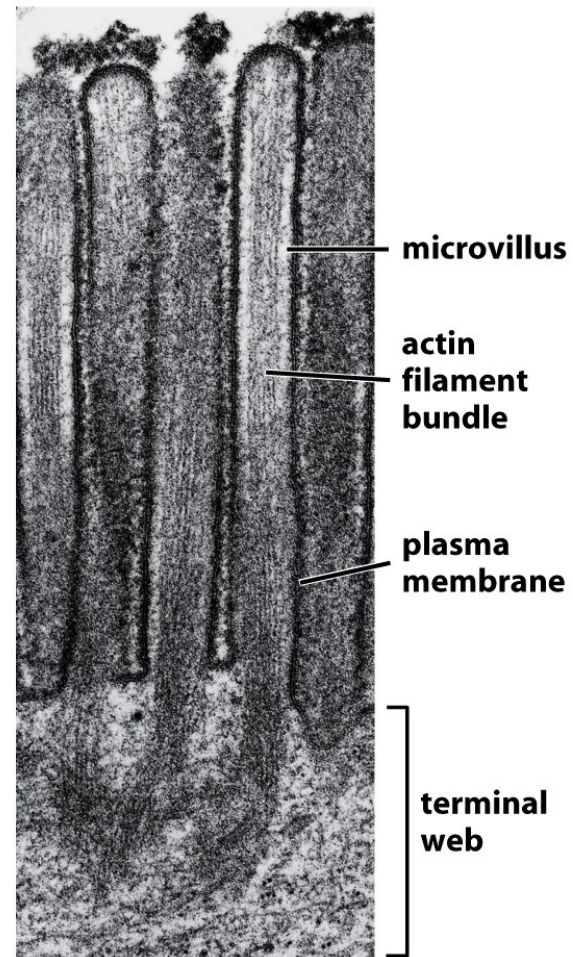


- Presente en todos los eucariontes.
- **conservados** (homólogo en bacterias: MreB)
- unidad: *G-actina* (monómero, actina globular) se ensambla a *F-actina* (*actina filamentosa*), un polímero helicoidal **polarizado**
- Polimerización depende de la hidrólisis de ATP (**requiere energía**)
- Forman filamentos, redes y geles (3D)
- Involucrados en los movs. de la célula, ppal. en los de la superficie.





(B)



(C)

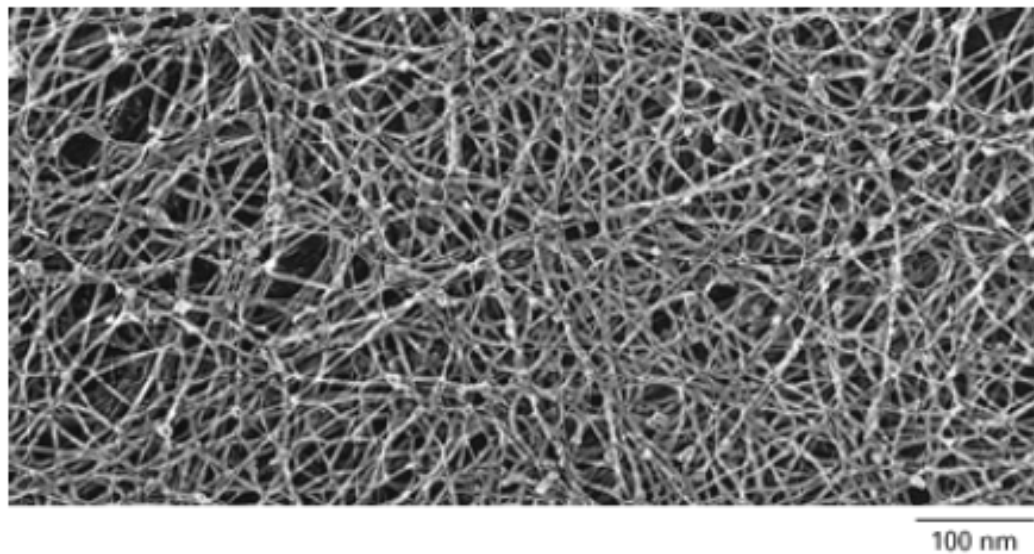
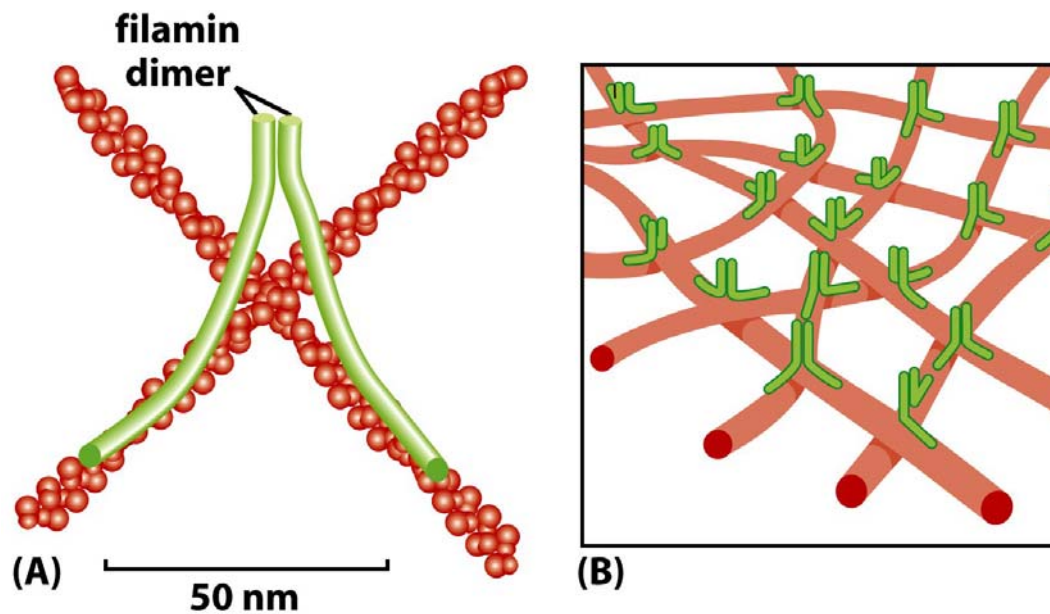
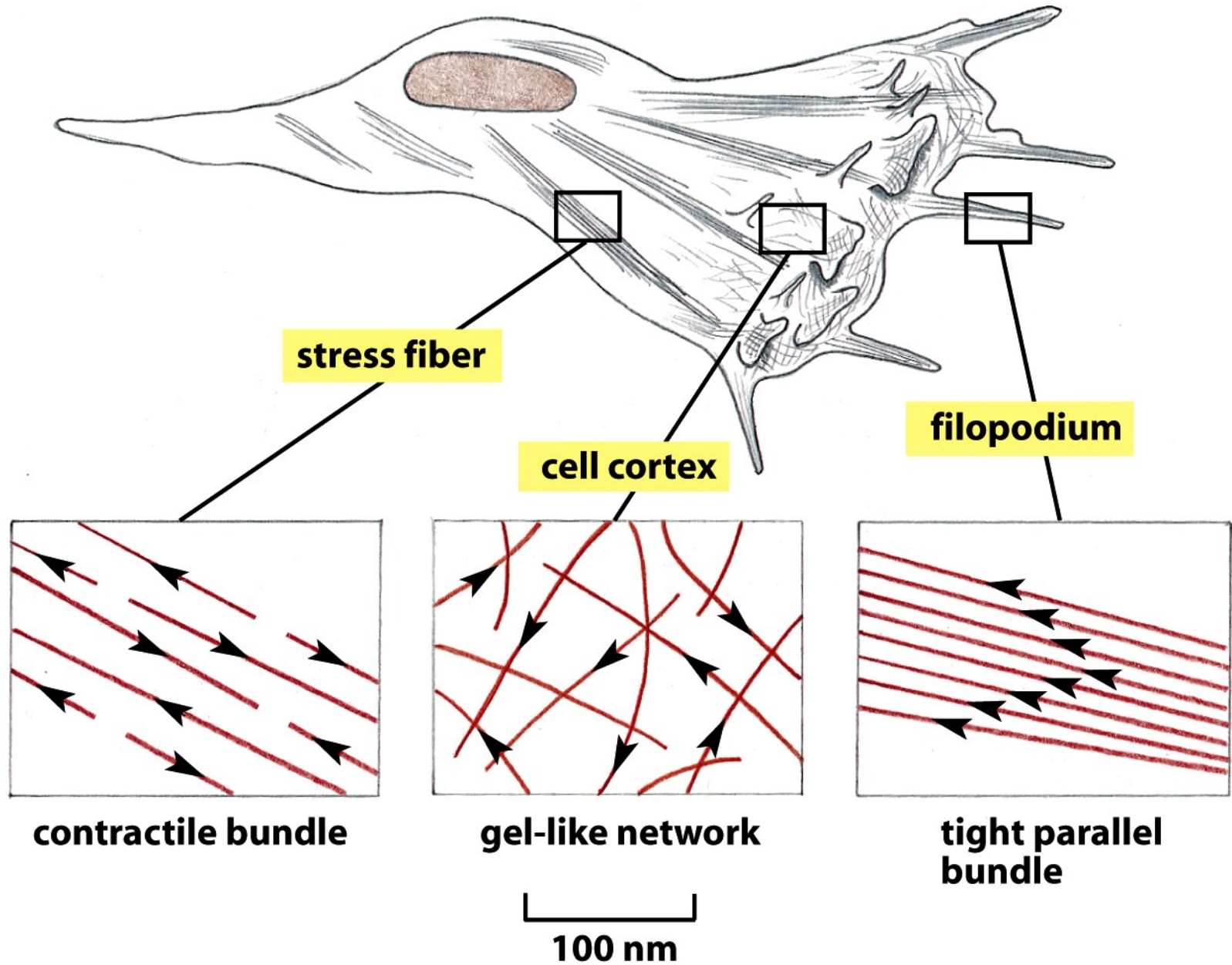


Figure 1-26. Actin. A network of actin filaments underlying the plasma membrane of an animal cell is seen in this electron micrograph prepared by the deep-etch technique. (Courtesy of John Heuser.)



Disposición de filamentos de actina en un fibroblasto



Modelo de cómo las fuerzas generadas en la corteza rica en actina mueven la célula hacia adelante: rastreo.

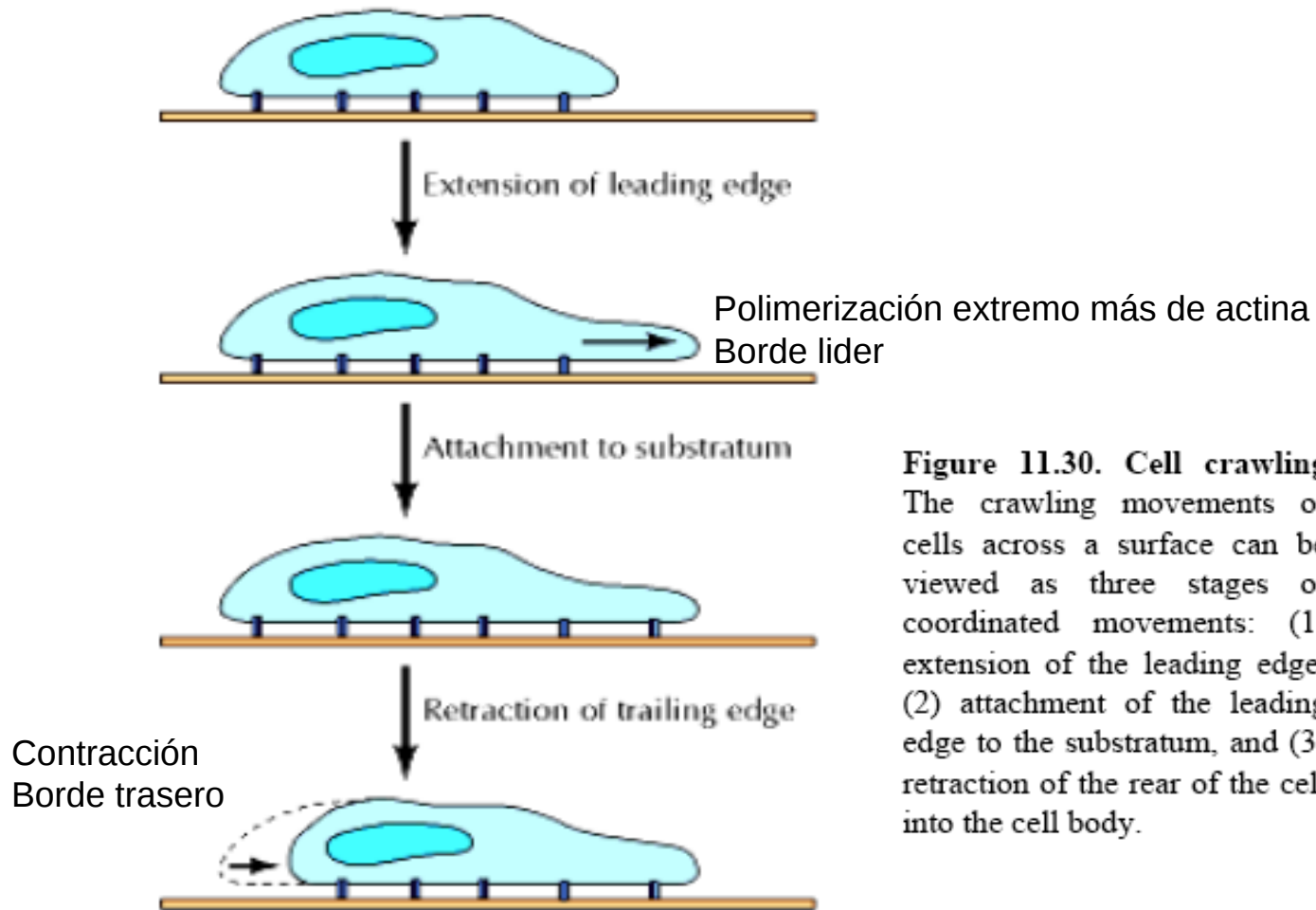
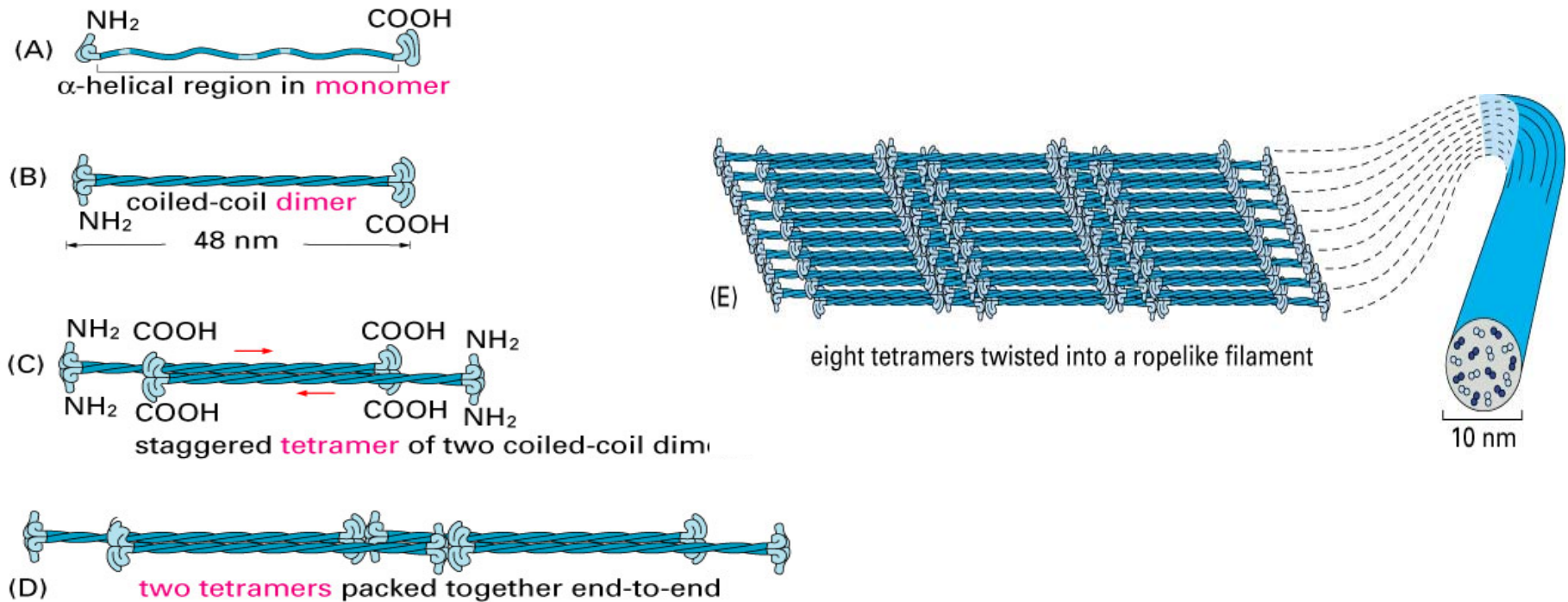


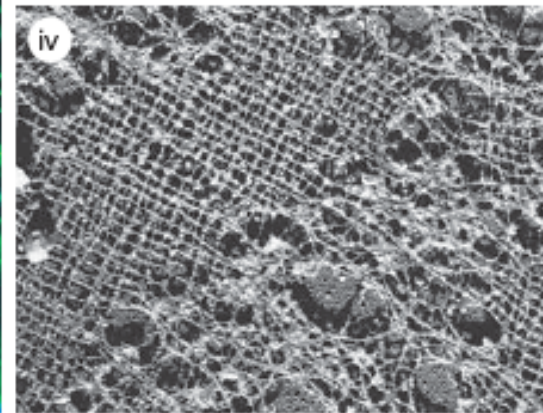
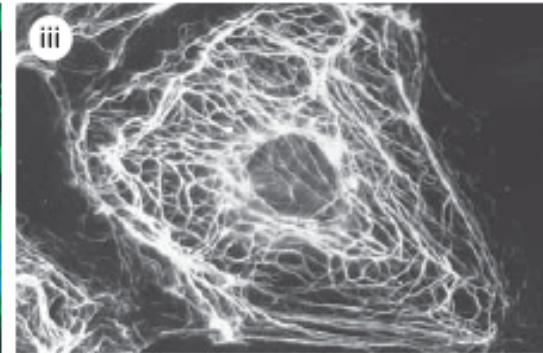
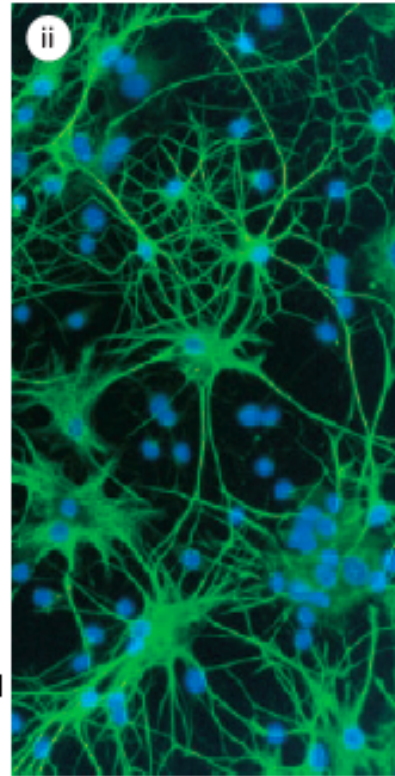
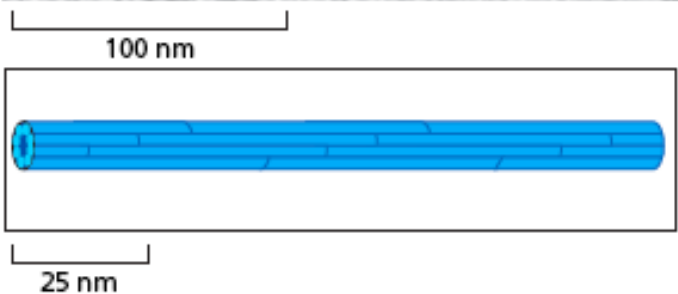
Figure 11.30. Cell crawling
The crawling movements of cells across a surface can be viewed as three stages of coordinated movements: (1) extension of the leading edge, (2) attachment of the leading edge to the substratum, and (3) retraction of the rear of the cell into the cell body.

Filamentos Intermedios



- **NO conservados**: no se encuentran en todos los eucariontes
- **heterogéneos**: específicos de acuerdo al tejido
- NO se requiere energía para su ensamblaje, **auto asociación lateral**
- Filamentos **NO polarizados**

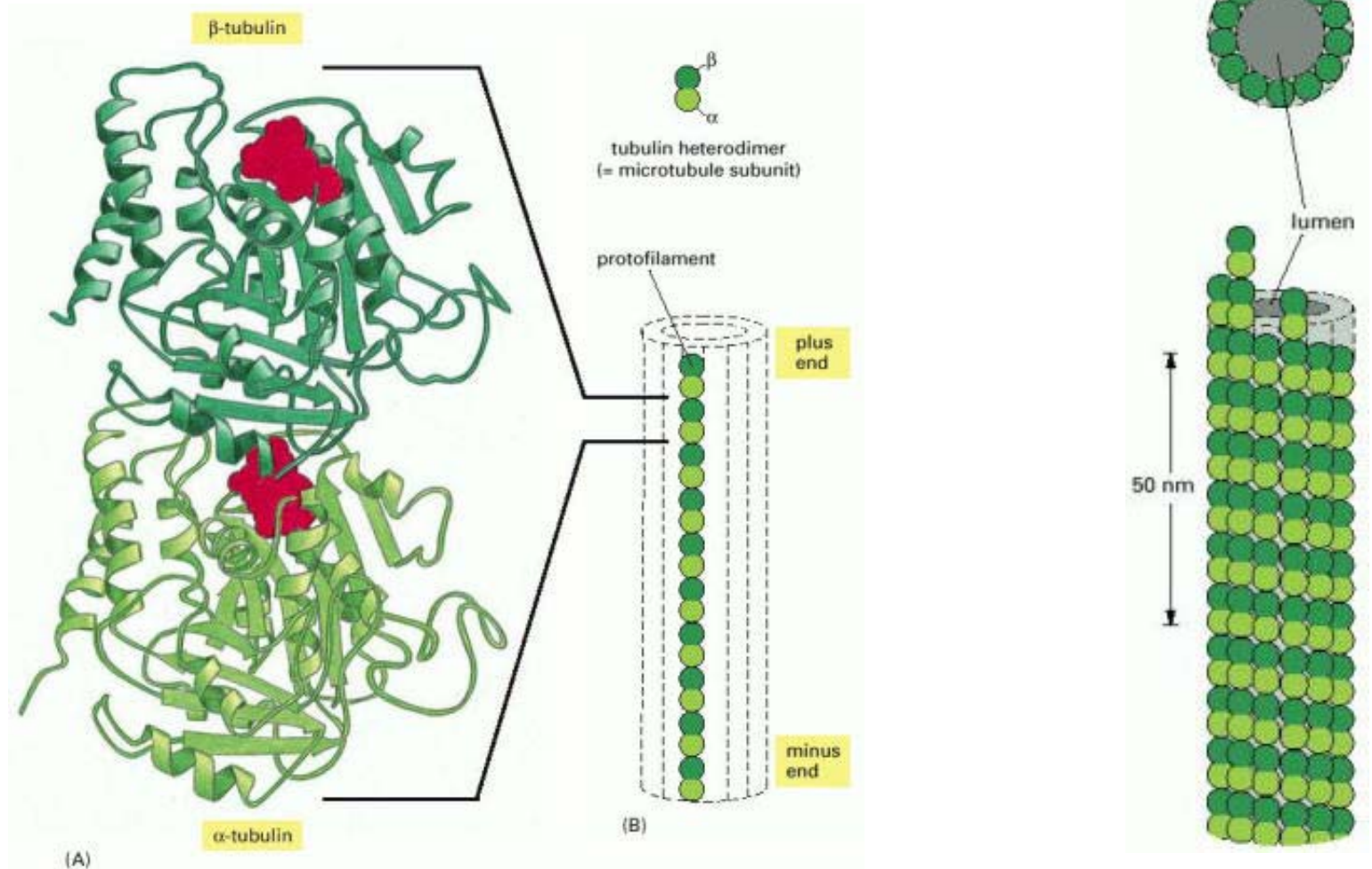
INTERMEDIATE FILAMENTS



Intermediate filaments are ropelike fibers with a diameter of around 10 nm; they are made of intermediate filament proteins, which constitute a large and heterogeneous family. One type of intermediate filament forms a meshwork called the nuclear lamina just beneath the inner nuclear membrane. Other types extend across the cytoplasm, giving cells mechanical strength. In an epithelial tissue, they span the cytoplasm from one cell-cell junction to another, thereby strengthening the entire epithelium.

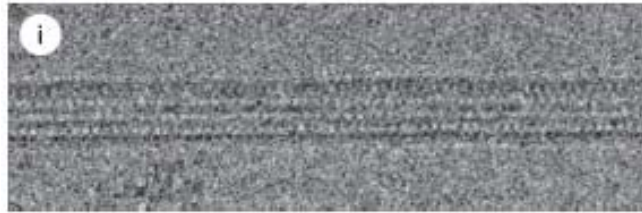
Micrographs courtesy of Roy Quinlan (i); Nancy L. Kedersha (ii); Mary Osborn (iii); Ueli Aepli (iv).

Microtúbulos

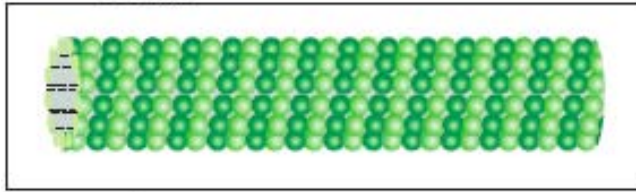


- **conservados** (Existe un homólogo en bacterias: FtsZ)
- heterodímeros (α -tubulina y β -tubulina unidas por un GTP), forman 13 protofilamentos **polarizados**
- Sólo se hidroliza el GTP unido α -tubulina (**requiere energía**)

MICROTUBULES



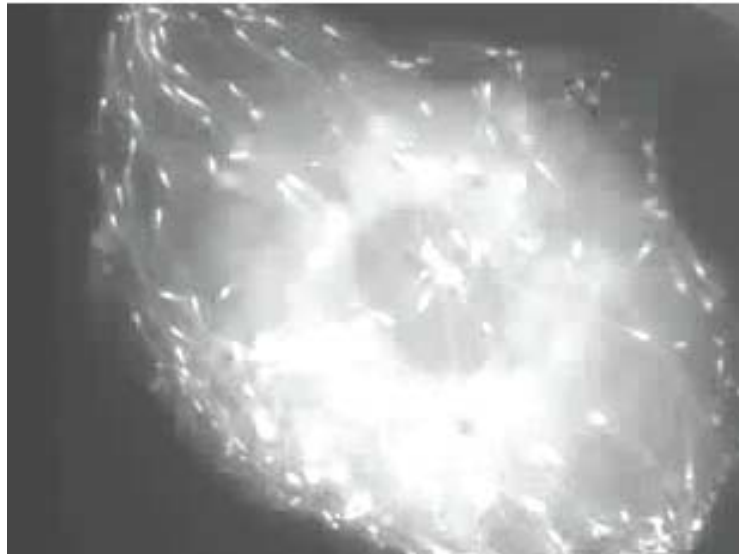
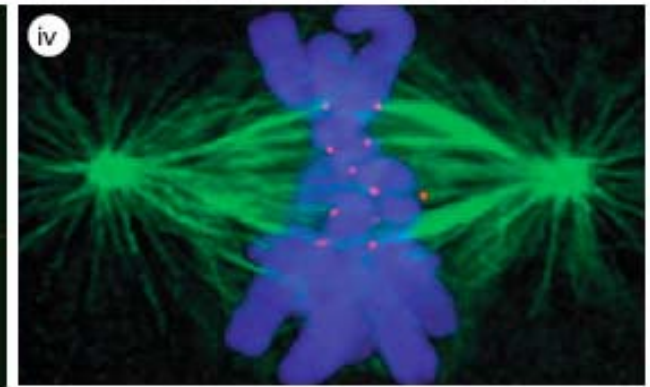
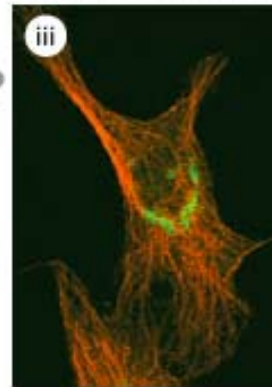
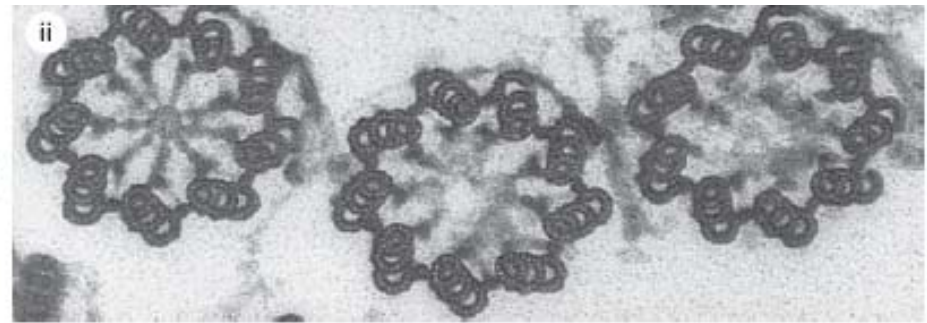
100 nm



25 nm

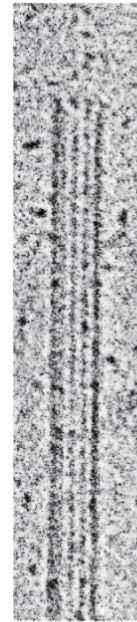
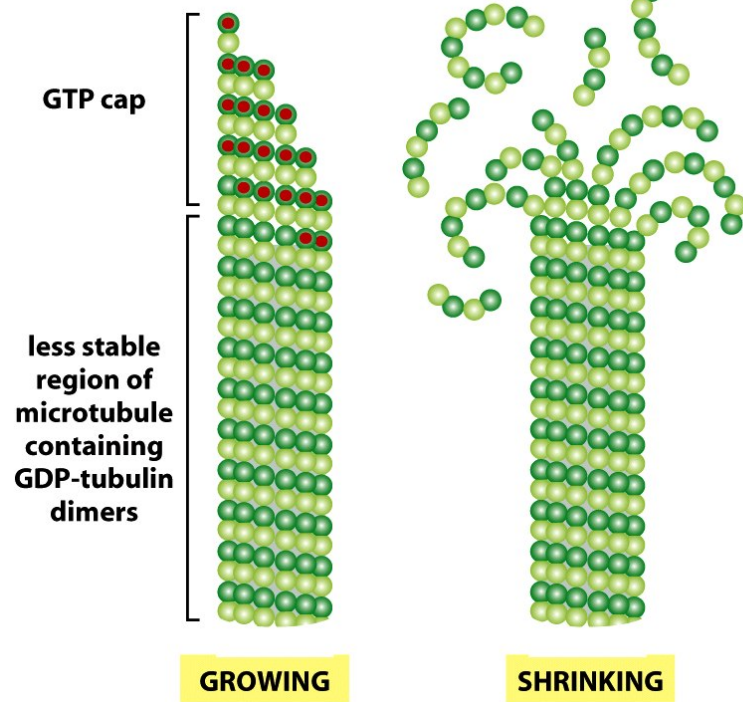
Microtubules are long, hollow cylinders made of the protein tubulin. With an outer diameter of 25 nm, they are much more rigid than actin filaments. Microtubules are long and straight and typically have one end attached to a single microtubule-organizing center (MTOC) called a *centrosome*.

Micrographs courtesy of Richard Wade (i); D.T. Woodrow and R.W. Linck (ii); David Shima (iii); A. Desai (iv).

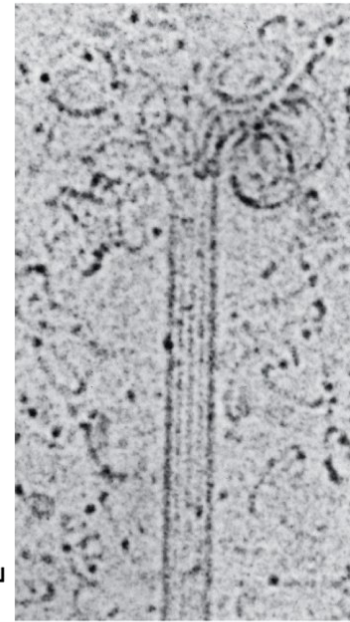


EB1-EGFP se une al CAP-fosforilado. Si se pierde el CAP, se pierde la marca.

Comparar con tubulina-EGFP

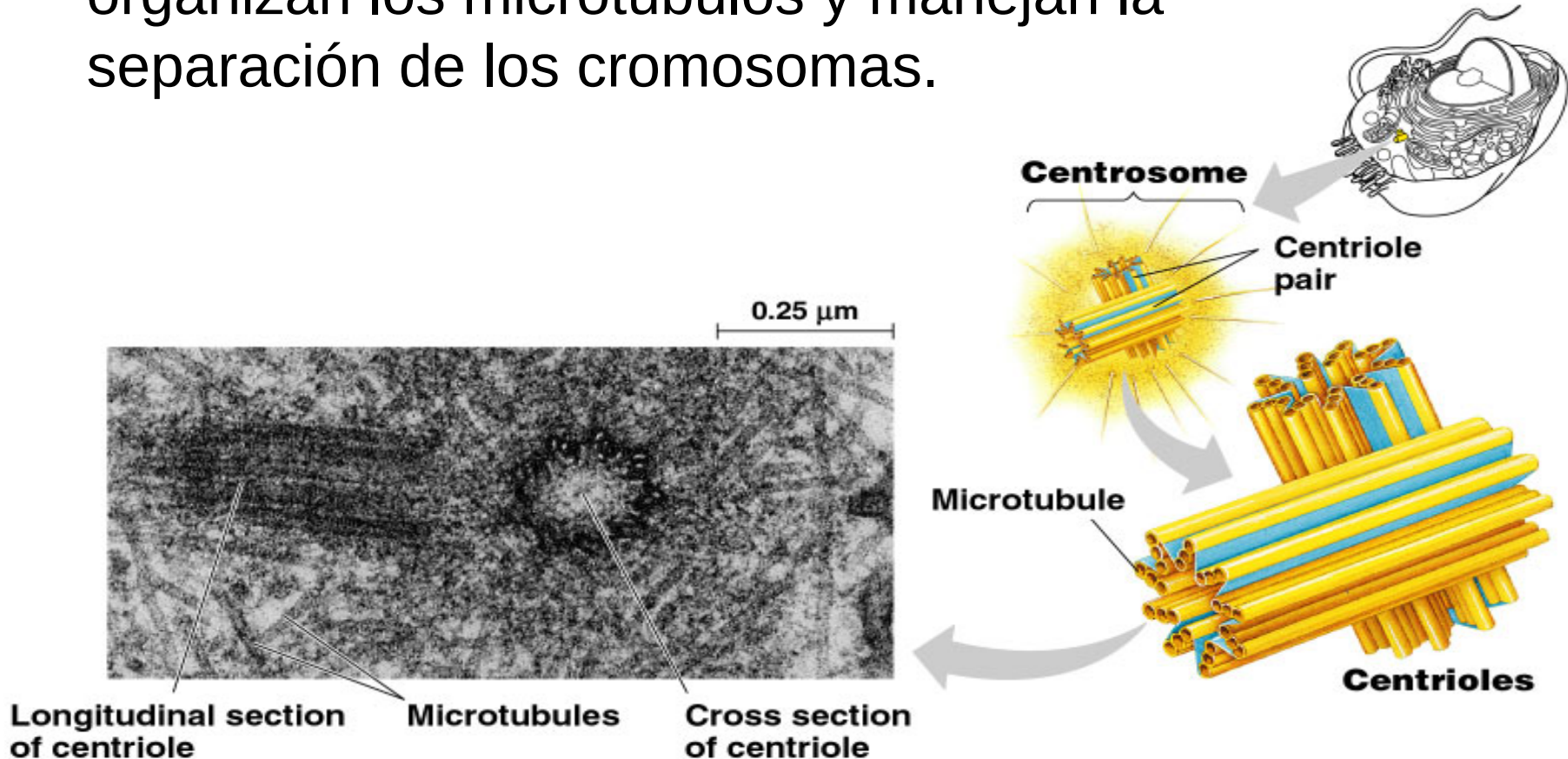


50 nm



Centriolos

- División celular
 - En células animales un par de centriolos organizan los microtúbulos y manejan la separación de los cromosomas.



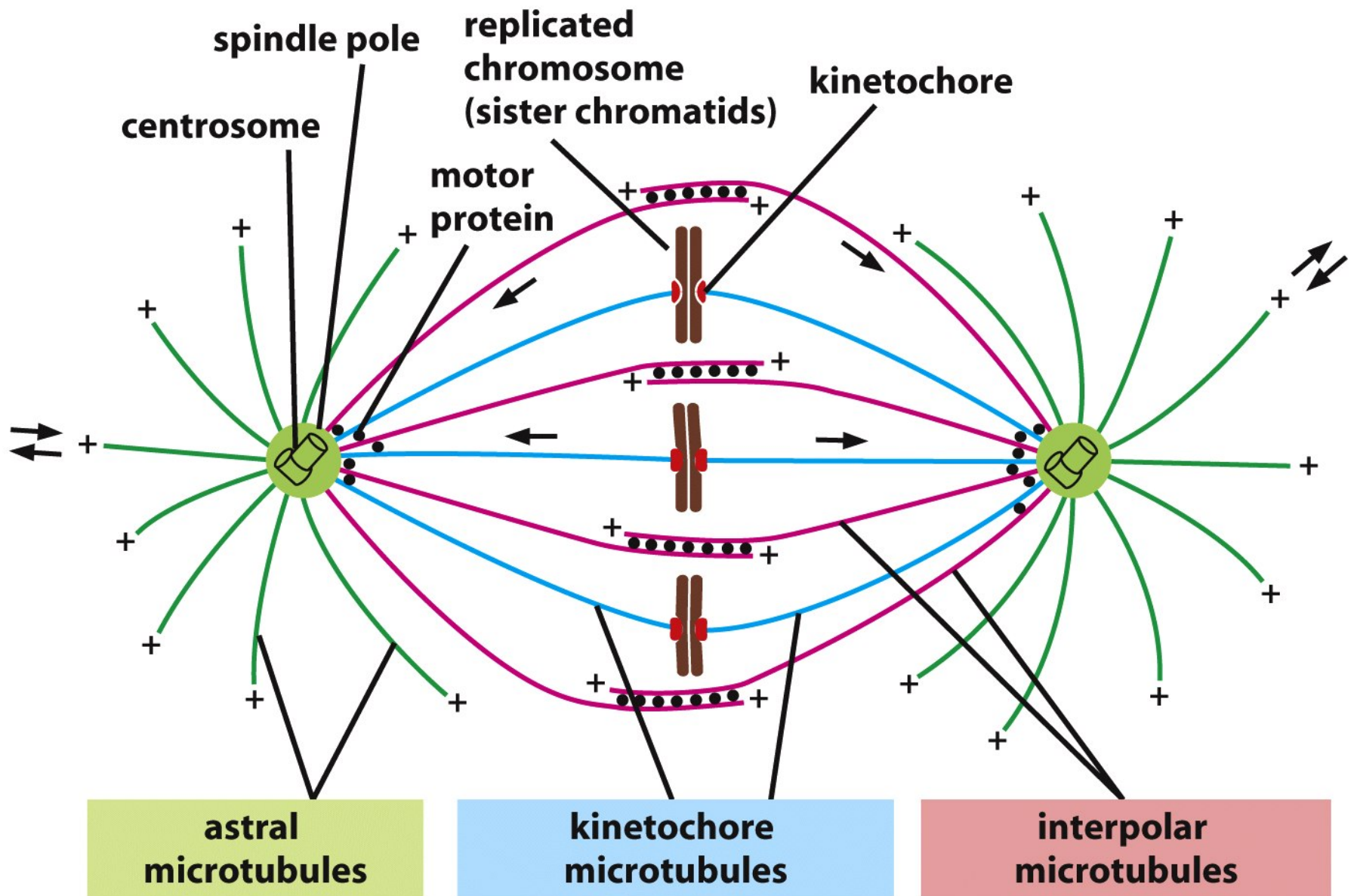


Figure 16-85a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Drogas que afectan los filamentos de actina y/o los microtúbulos

ACTINA-ESPECIFICAS

- Faloidina se une a y estabiliza los filamentos
- Citocalasina forma un CAP en los extremos positivos
- Swinholidina corta los filamentos
- Latrunculina se une a las subunidades y evita su polimerización (secuestra)

MICROTUBULO-ESPECIFICAS

- Taxol: se une a y estabiliza los microtúbulos (¿por qué sirve contra el cancer?)
- Colchicina. Colcemida, se unen a las subunidades y evitan su polimerización (secuestran)
- Vinblastina, vincristina, se unen a las subunidades y evitan su polimerización (secuestran)
- Nocodazol se unen a las subunidades y evitan su polimerización (secuestra)

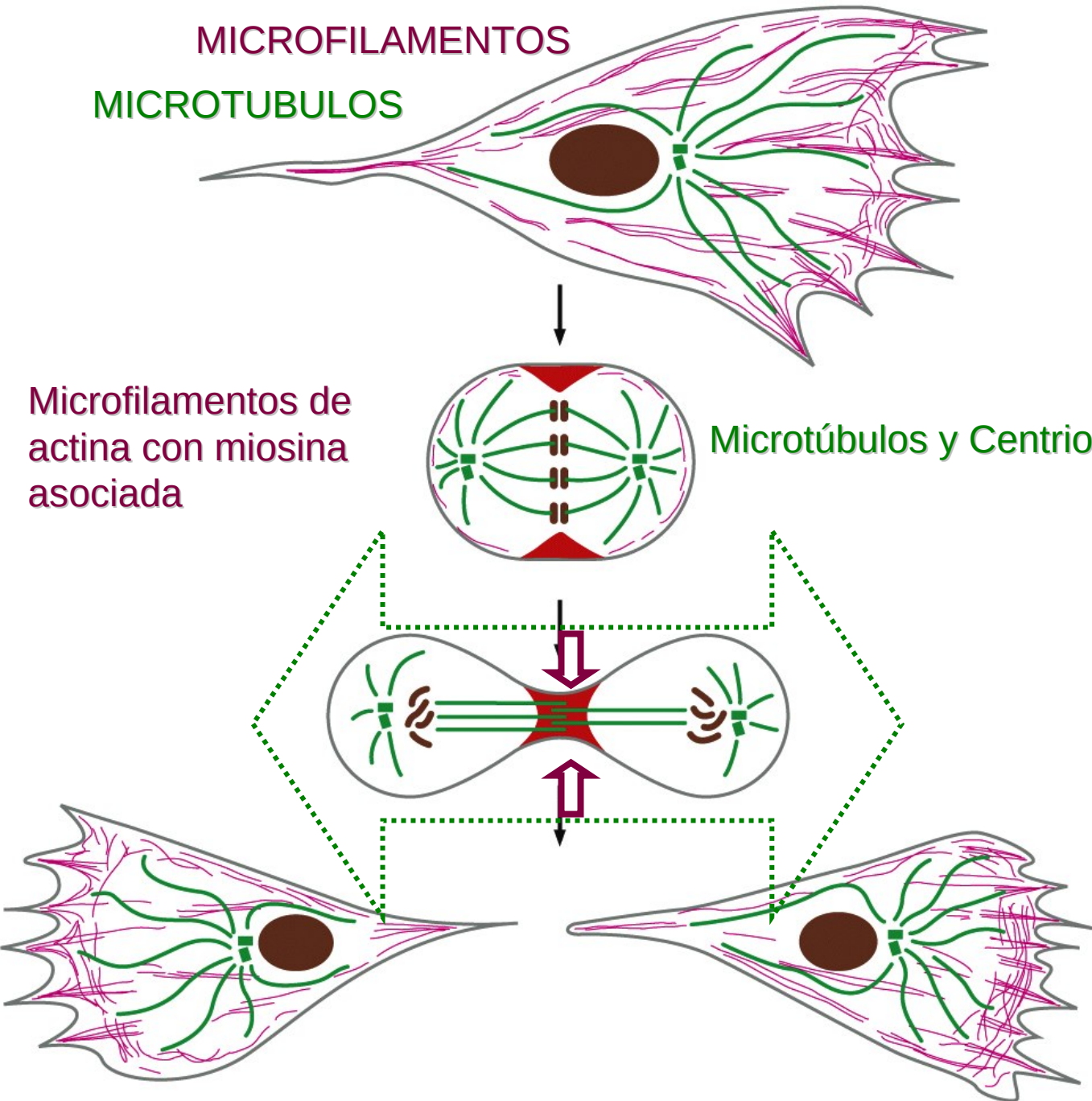
MICROFILAMENTOS

MICROTUBULOS

Capacidad de reorganizarse rápidamente durante el proceso de división celular

Microfilamentos de actina con miosina asociada

Microtúbulos y Centriolos



Proteínas Motoras

Prots. que se unen a filamentos polarizados del citoesqueleto.

Transporte de organelos a lo largo de los filamentos y contracción muscular, división celular y movimiento ciliar.

El movimiento se genera por el cambio conformacional producido por la hidrólisis del ATP.

El dominio “cabeza” (o motor) determina el filamento al que se unen y la dirección en la que se mueven.

El dominio “cola” determina la carga o la estructura a la que se asocian y la función de la proteína.

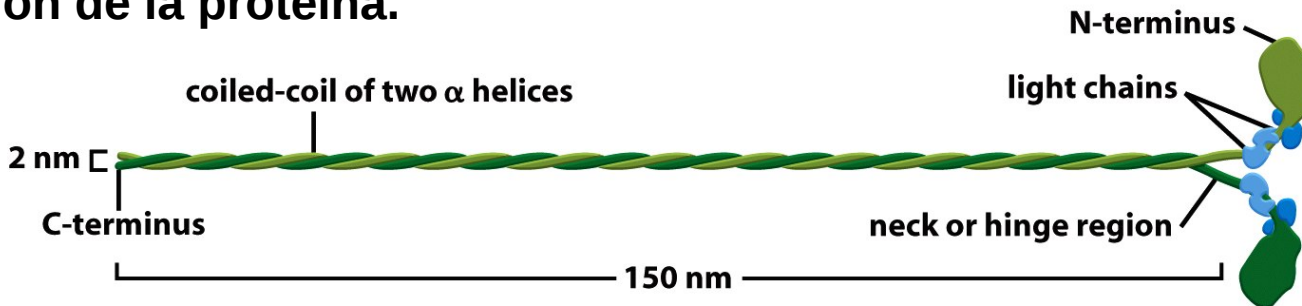


Figure 16-54a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

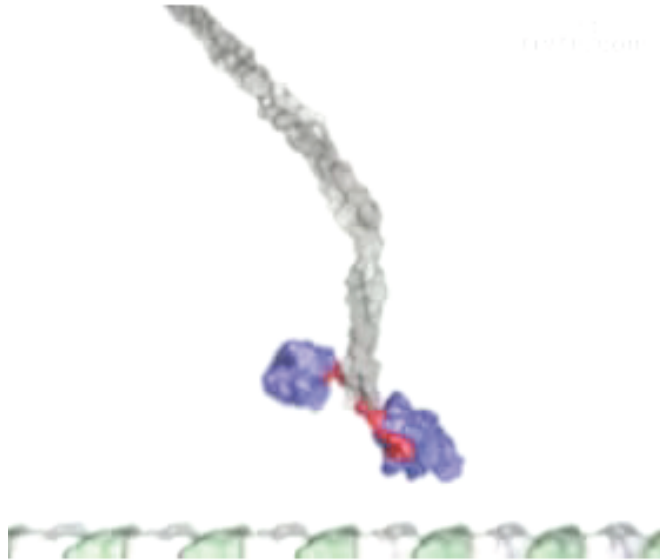
Sobre microfilamentos: Miosinas (contracción muscular)

Sobre Microtúbulos:

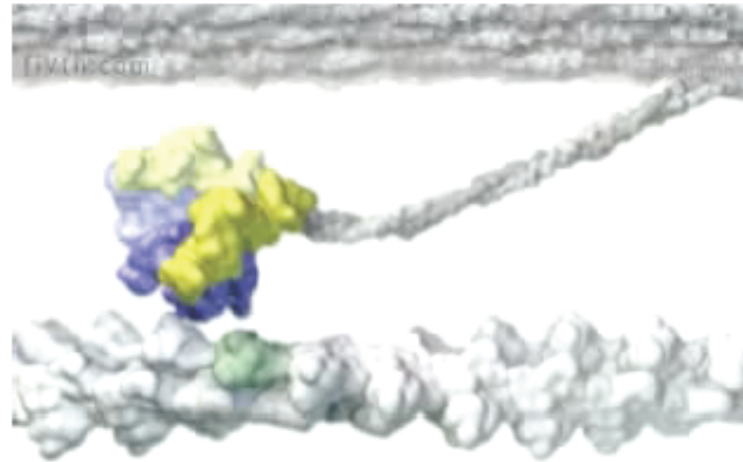
Kinesinas: avanzan hacia el lado (+), se ALEJAN del centro organizador de Microtúbulos (centrosoma).

Dineínas: avanzan hacia el lado (-). Van en dirección del centrosoma (tráfico de vesículas).

Kinesina



Miosina



Modelo que muestra la unión de dineína a un organelo

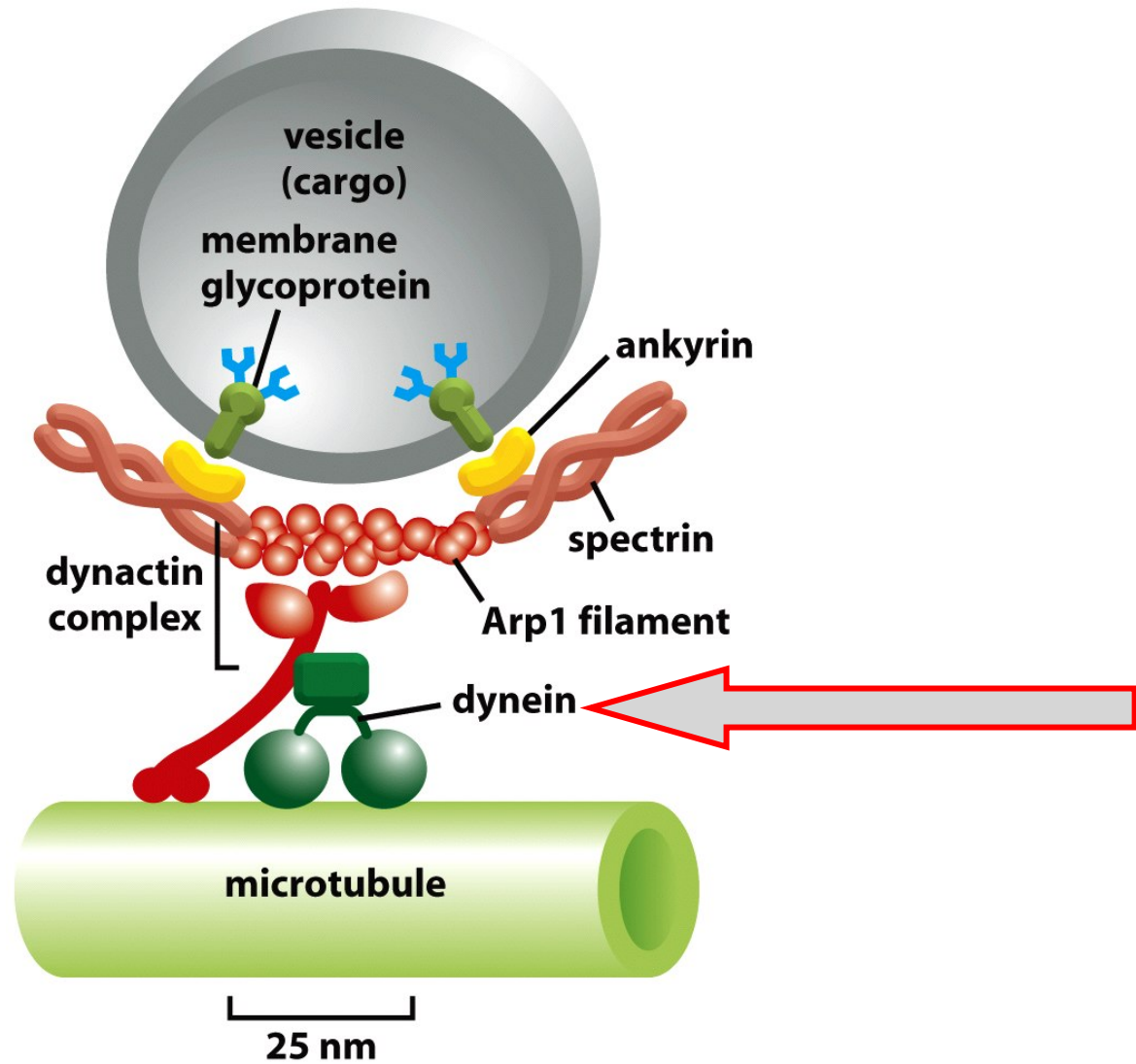


Figure 16-67 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Cilios y flagelos (microtúbulos y dineína)

- ◆ Cubiertos de Membrana plasmática.
- ◆ Centro **axonema**: complejo de microtúbulos y proteínas asociadas. Principalmente Dineína.

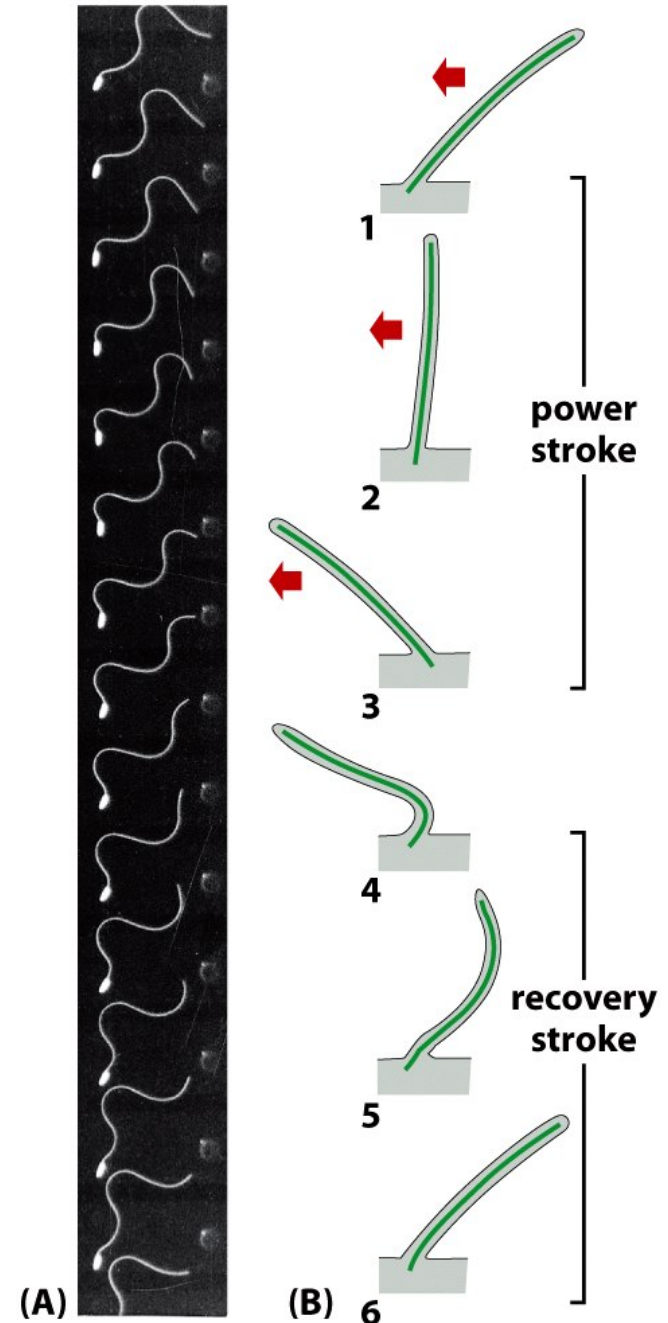
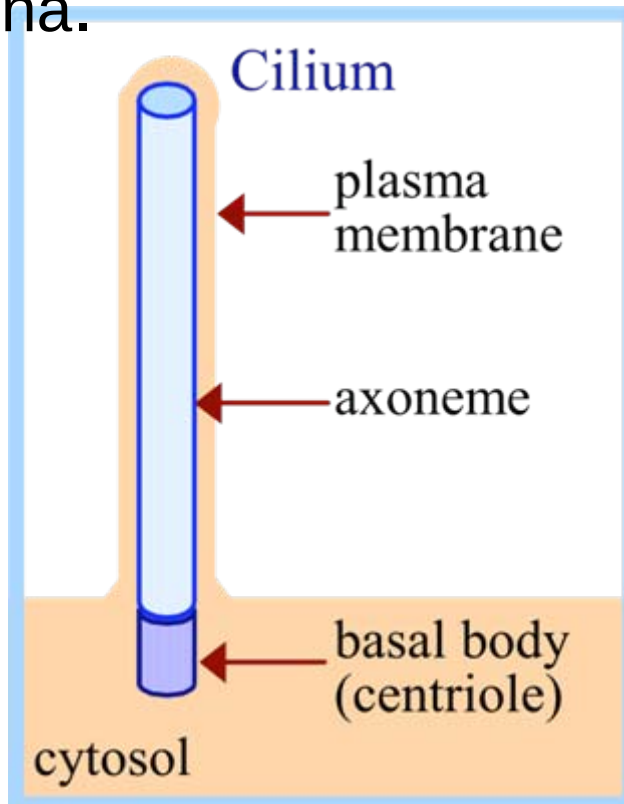
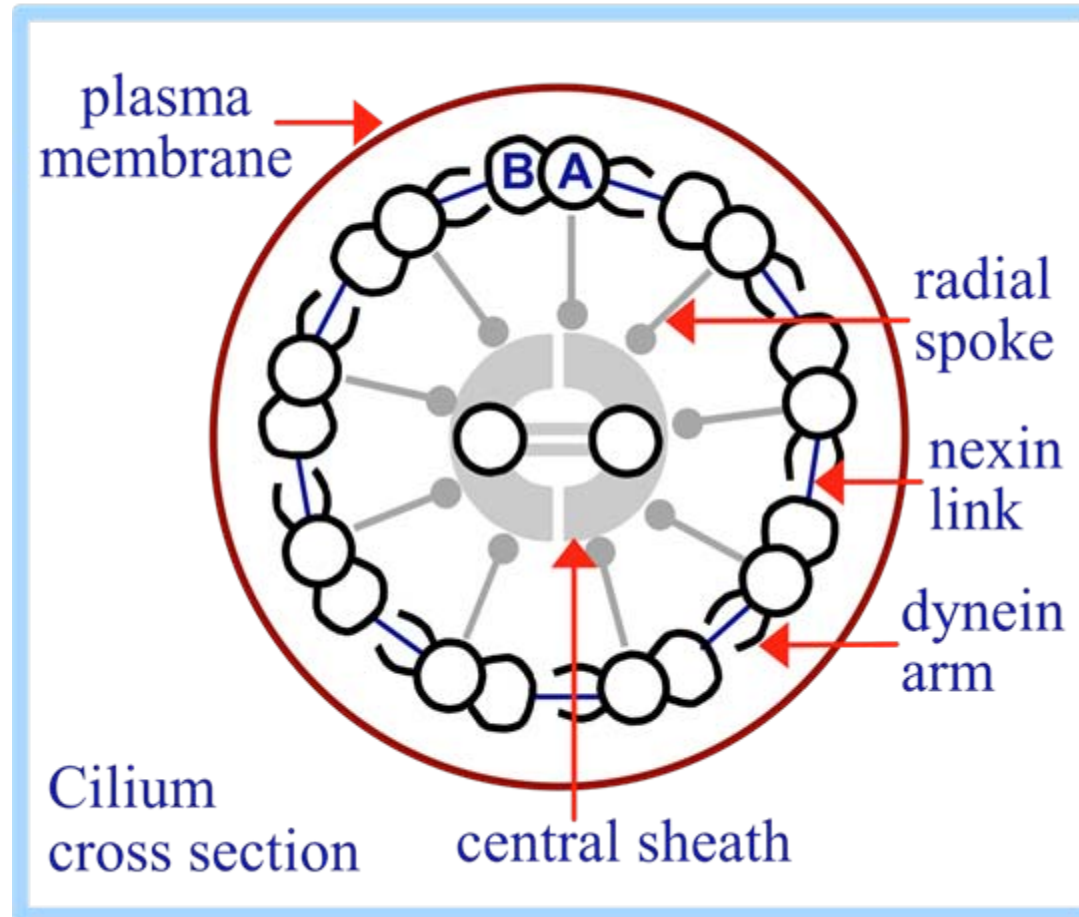


Figure 16-80 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Un **axonema** incluye:

- Nueve dobletes de microtubúlos en la perifería.
- El túbulo A posee brazos de **dineína**.
- Dos microtúbulos centrales, encapsulados
- Uniones radiales y de nexina.



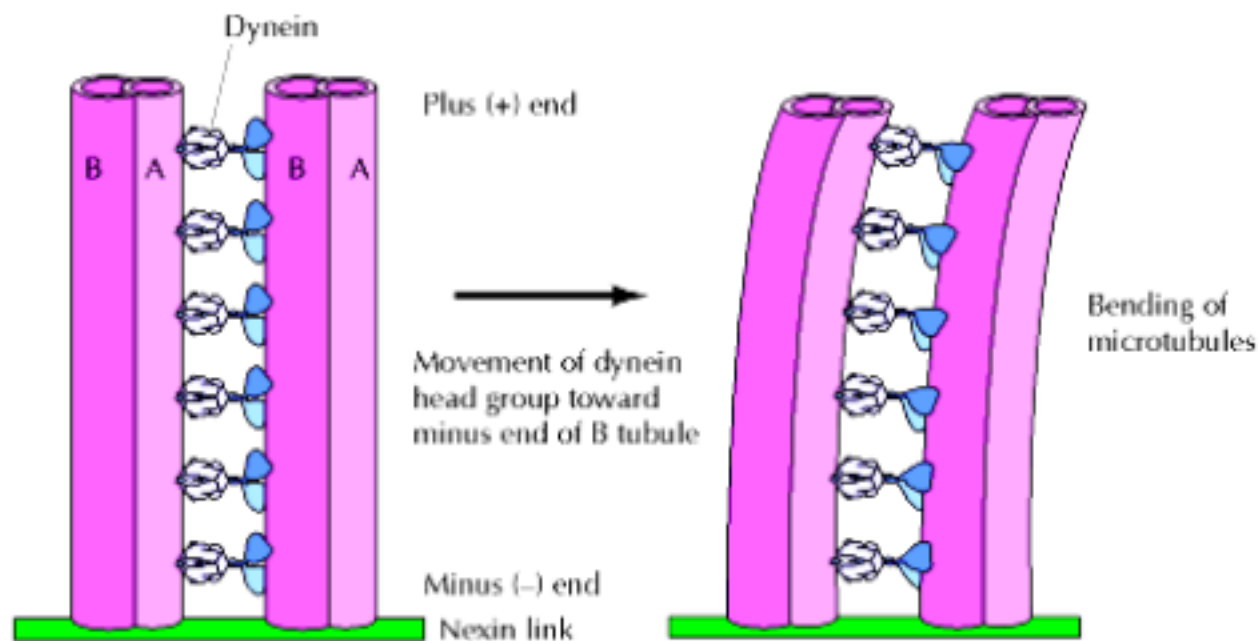
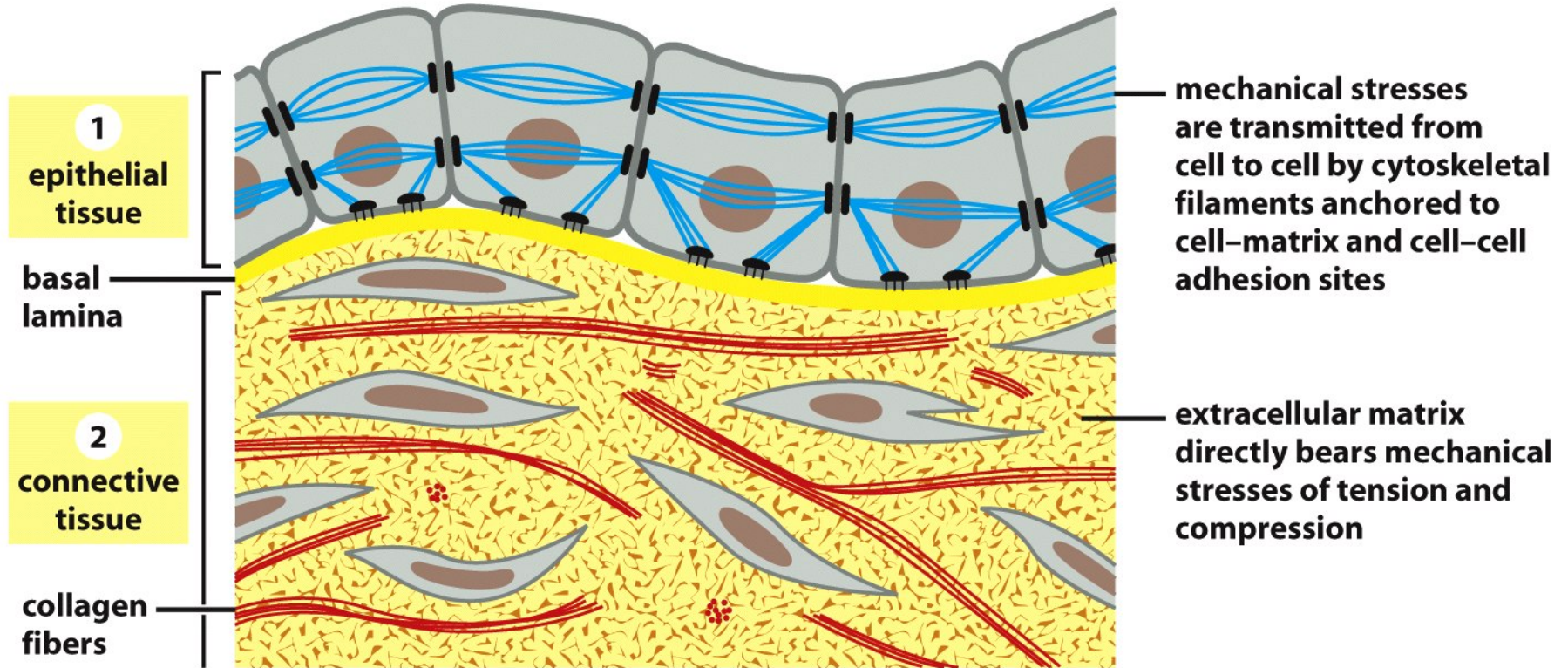


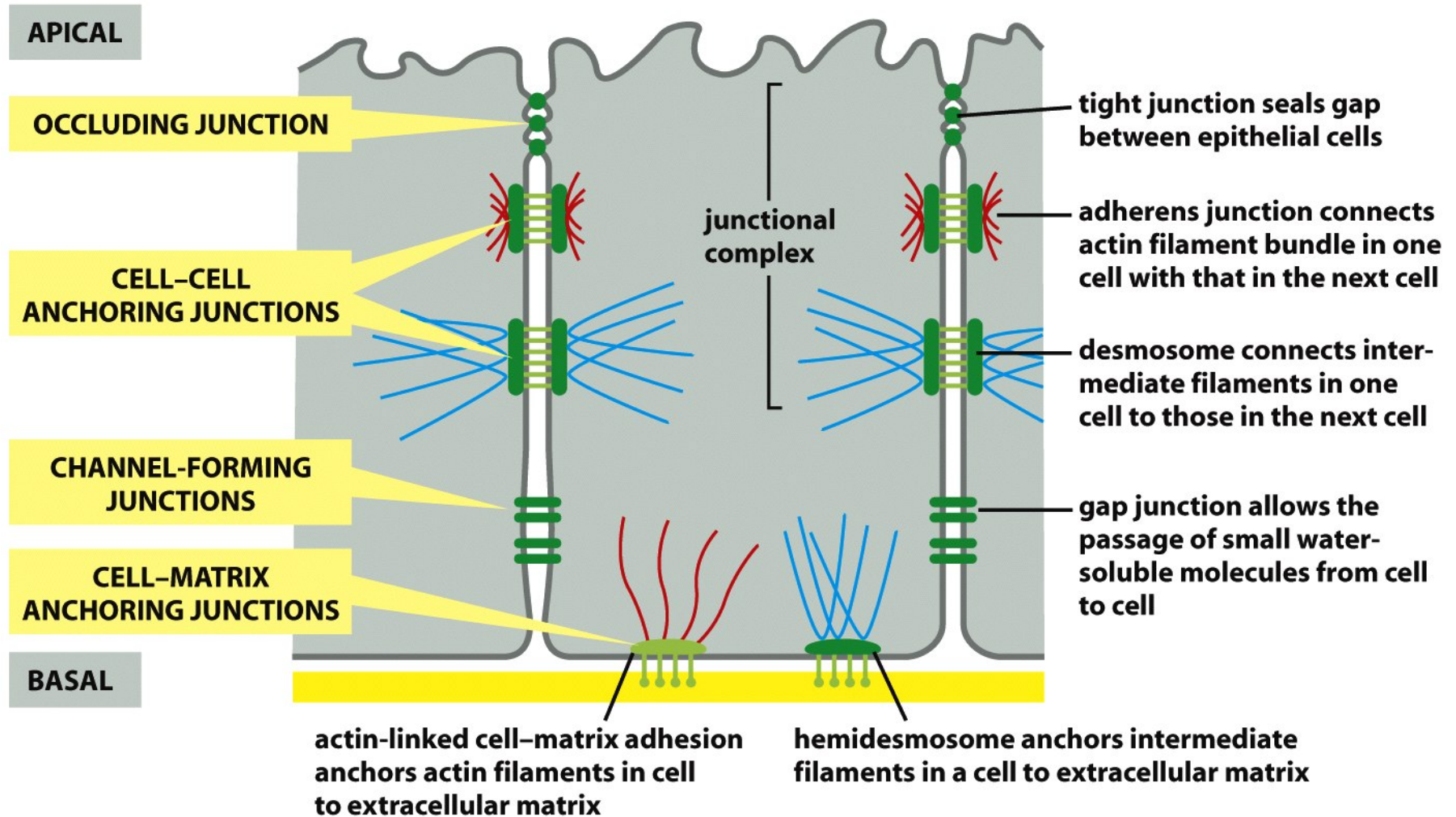
Figure 11.53. Movement of microtubules in cilia and flagella The bases of dynein arms are attached to A tubules, and the motor head groups interact with the B tubules of adjacent doublets. Movement of the dynein head groups in the minus end direction (toward the base of the cilium) then causes the A tubule of one doublet to slide toward the base of the adjacent B tubule. Because both microtubule doublets are connected by nexin links, this sliding movement forces them to bend.

UNIONES CELULARES



El modelo más utilizado son las células epiteliales debido a que presentan polaridad, sin embargo, hay múltiples casos de gran importancia. Por ejemplo, las células musculares deben poder anclarse a su medio con mucha fuerza.

Resumen de uniones celulares encontradas en células epiteliales, clasificadas de acuerdo a su función primaria



UNIONES DE ANCLAJE

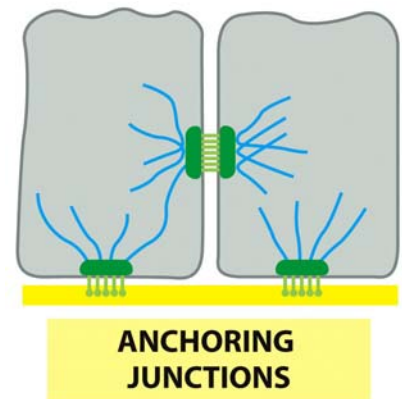
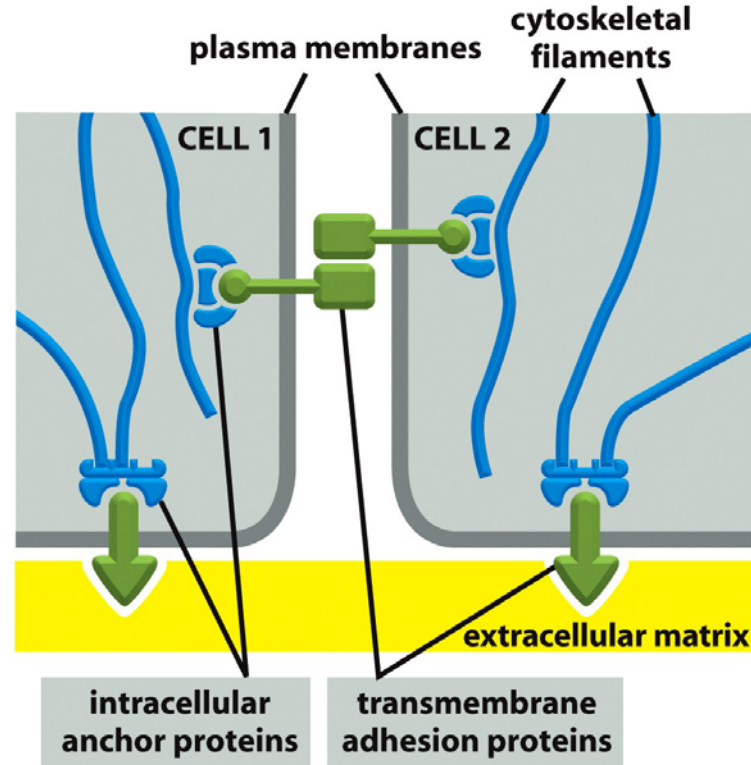
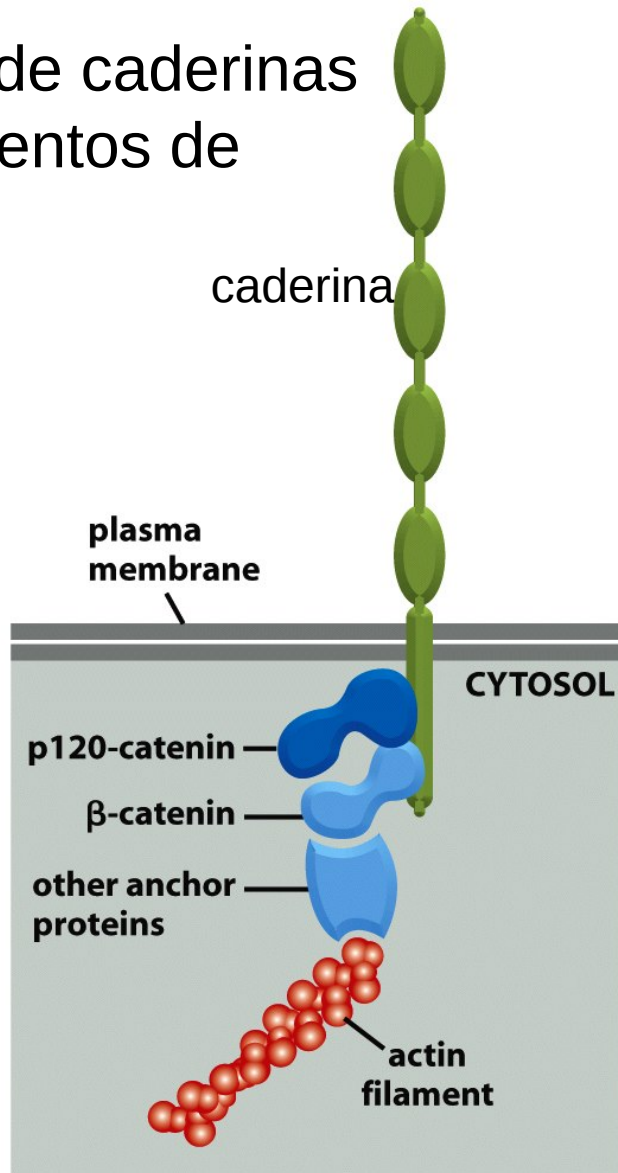


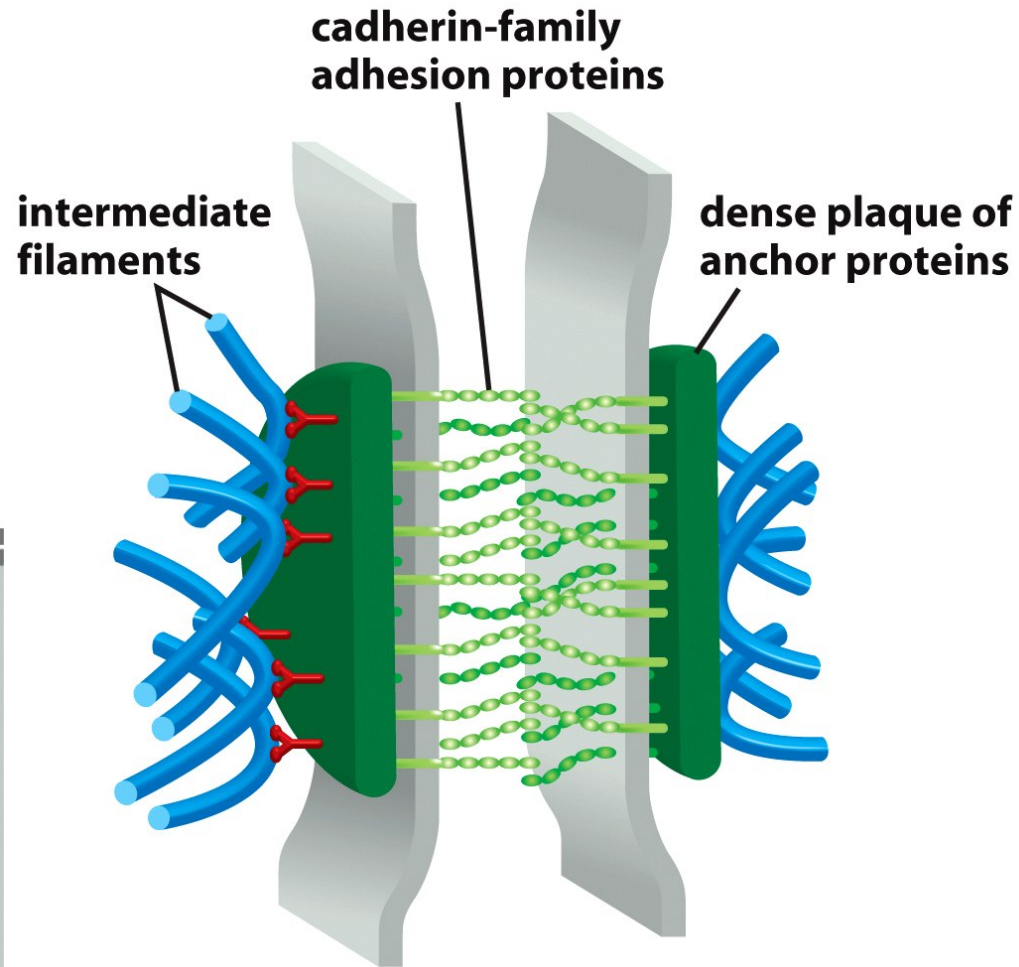
Table 19–2 Anchoring Junctions

JUNCTION	TRANSMEMBRANE ADHESION PROTEIN	EXTRACELLULAR LIGAND	INTRACELLULAR CYTOSKELETAL ATTACHMENT	INTRACELLULAR ANCHOR PROTEINS
Cell–Cell				
adherens junction	cadherin (classical cadherin)	cadherin in neighboring cell	actin filaments	α -catenin, β -catenin, plakoglobin (γ -catenin), p120-catenin, vinculin, α -actinin
desmosome	cadherin (desmoglein, desmocollin)	desmoglein and desmocollin in neighboring cell	intermediate filaments	plakoglobin (γ -catenin), plakophilin, desmoplakin
Cell–Matrix				
actin-linked cell–matrix adhesion	integrin	extracellular matrix proteins	actin filaments	talín, vinculin, α -actinin, filamin, paxillin, focal adhesion kinase (FAK)
hemidesmosome	integrin $\alpha 6 \beta 4$, type XVII collagen (BP180)	extracellular matrix proteins	intermediate filaments	plectin, dystonin (BP230)

Unión de caderinas a filamentos de actina



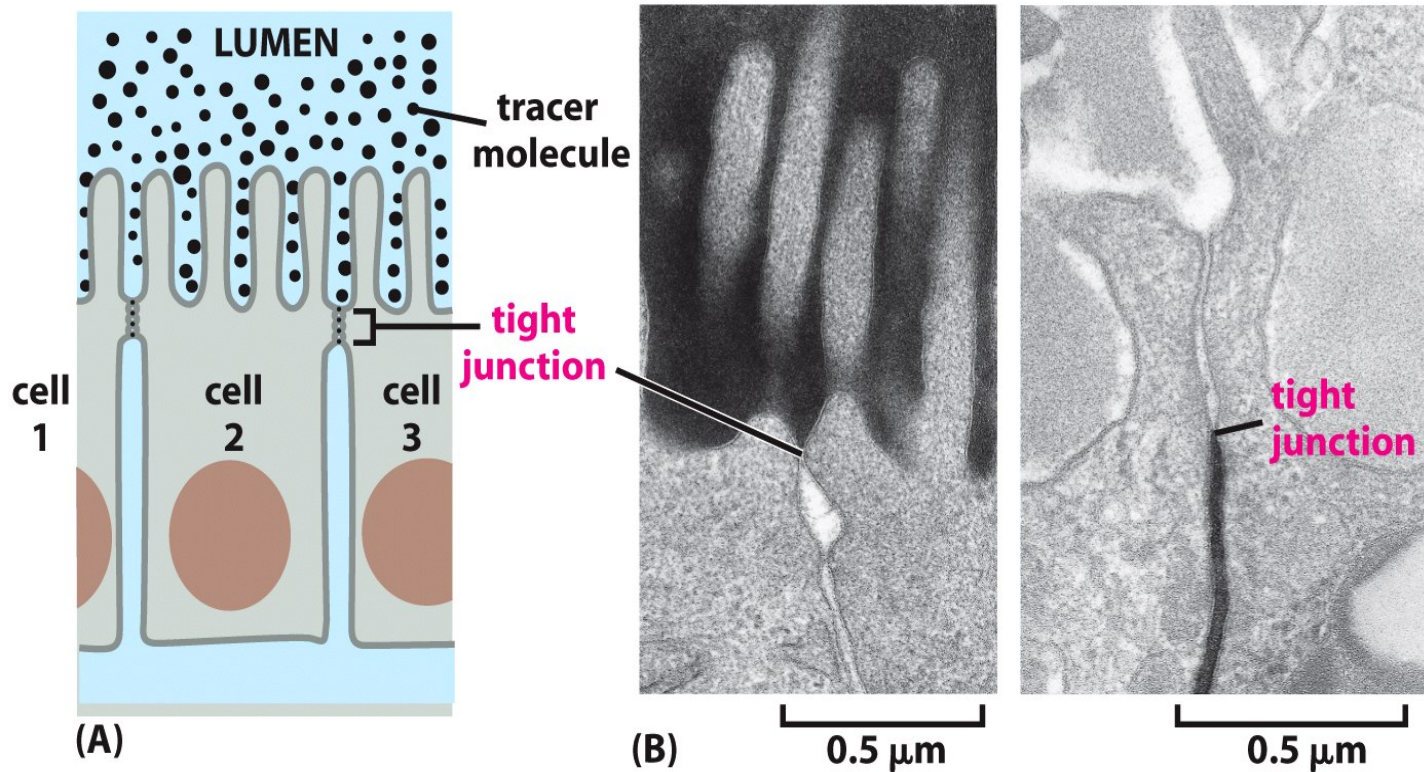
“Zonula Adherens”
Unión adherente
(recordar, Adherente, Actina)



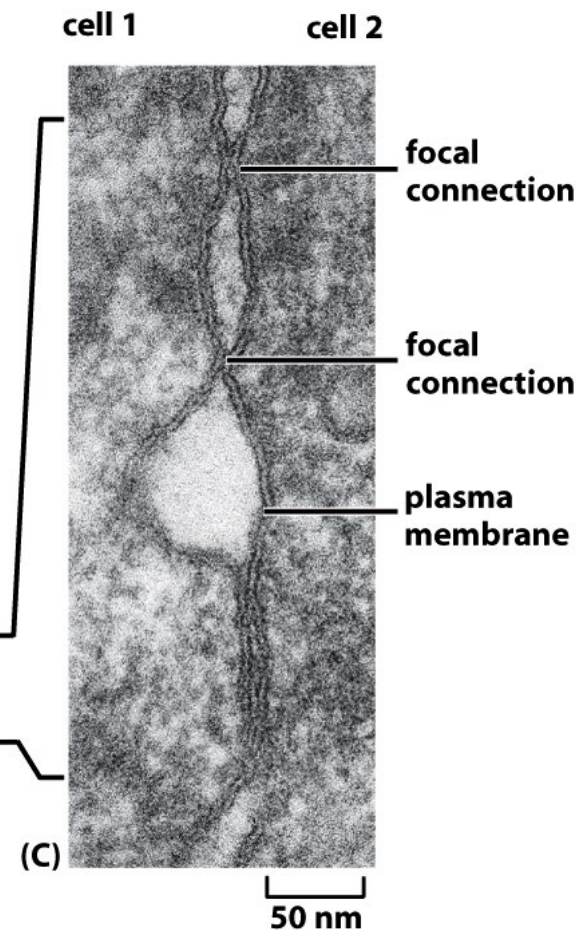
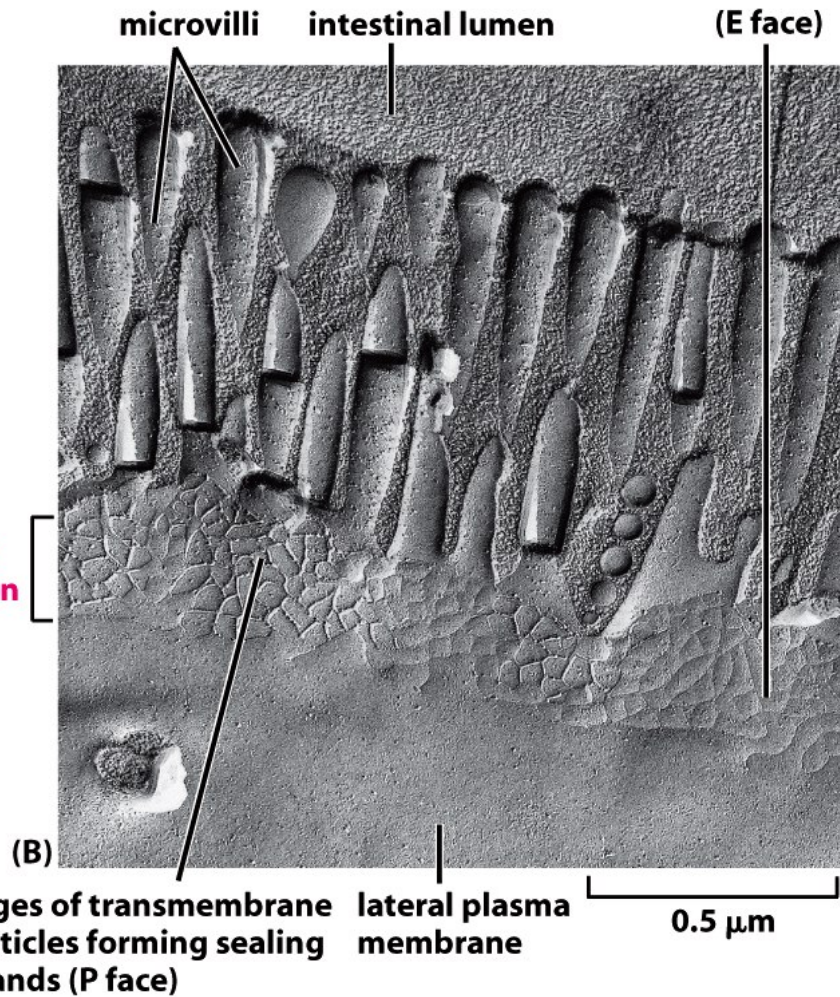
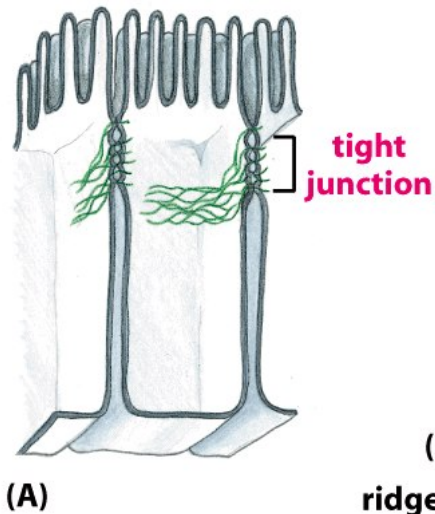
DESMOSOMA

Anclaje célula-célula a los
filamentos intermedios.
Fuerza mecánica

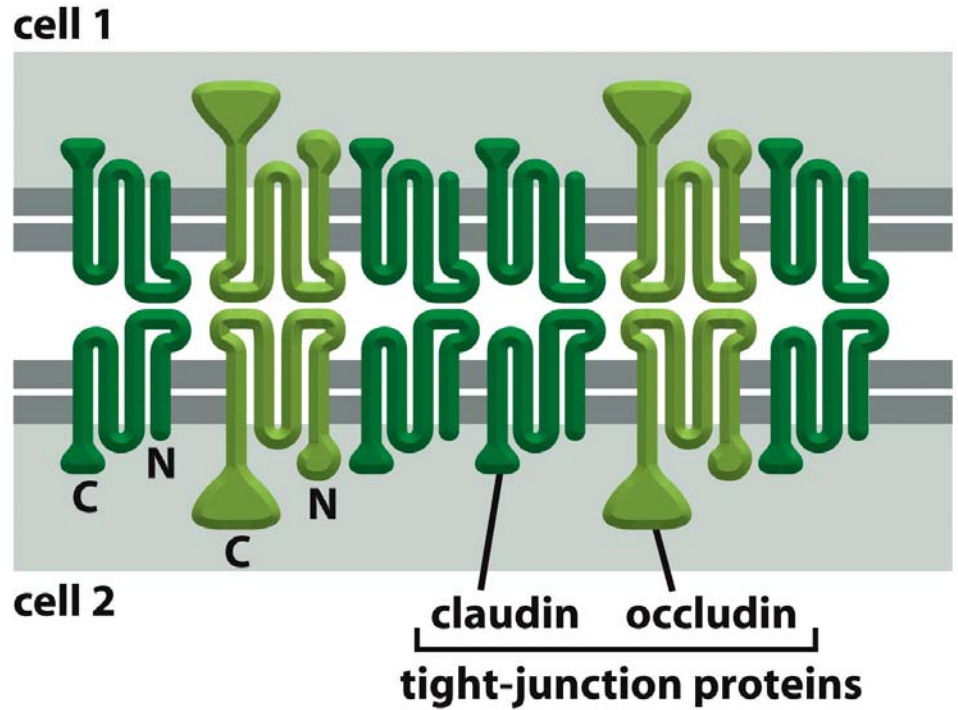
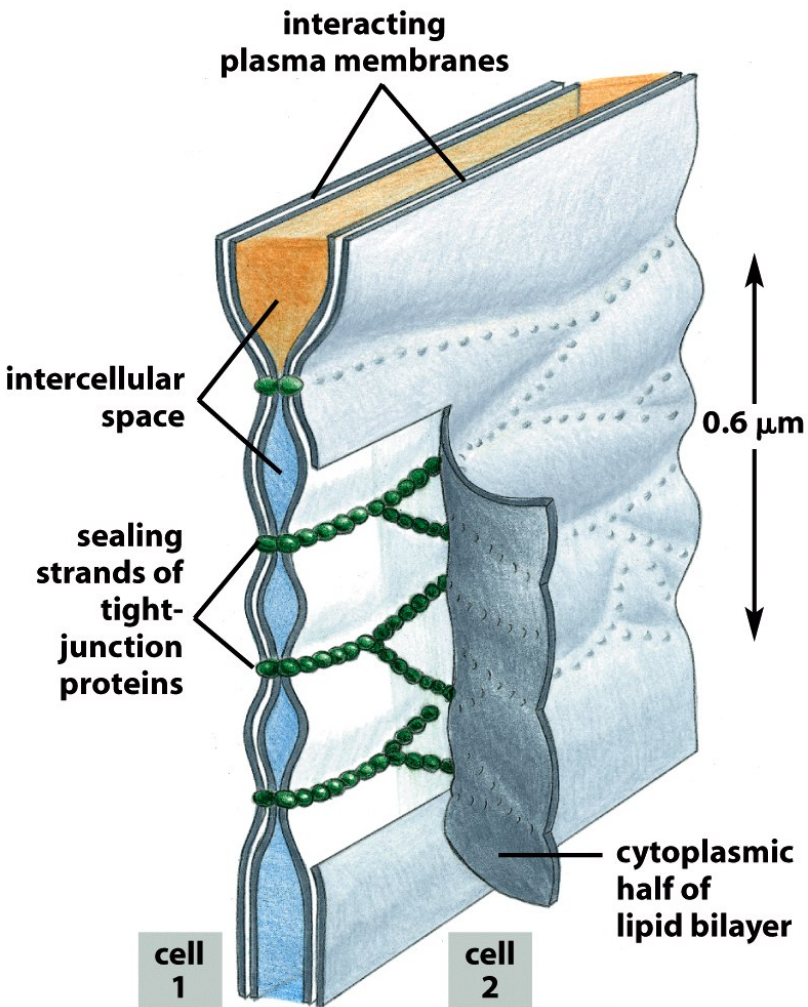
Uniones estrechas (zonula occludens o tight junctions)



Permiten al epitelio formar una barrera (al sellar las células adyacentes) para la difusión de solutos.

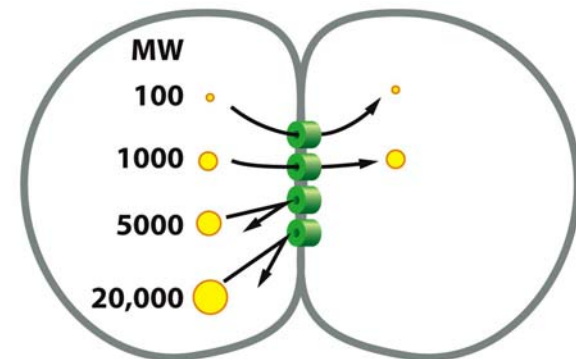
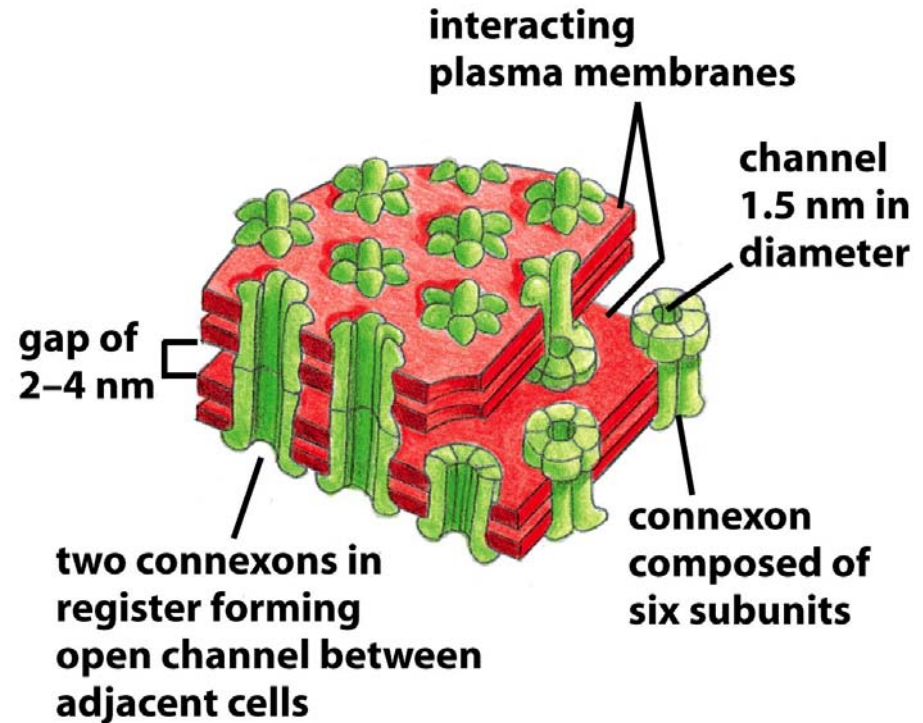


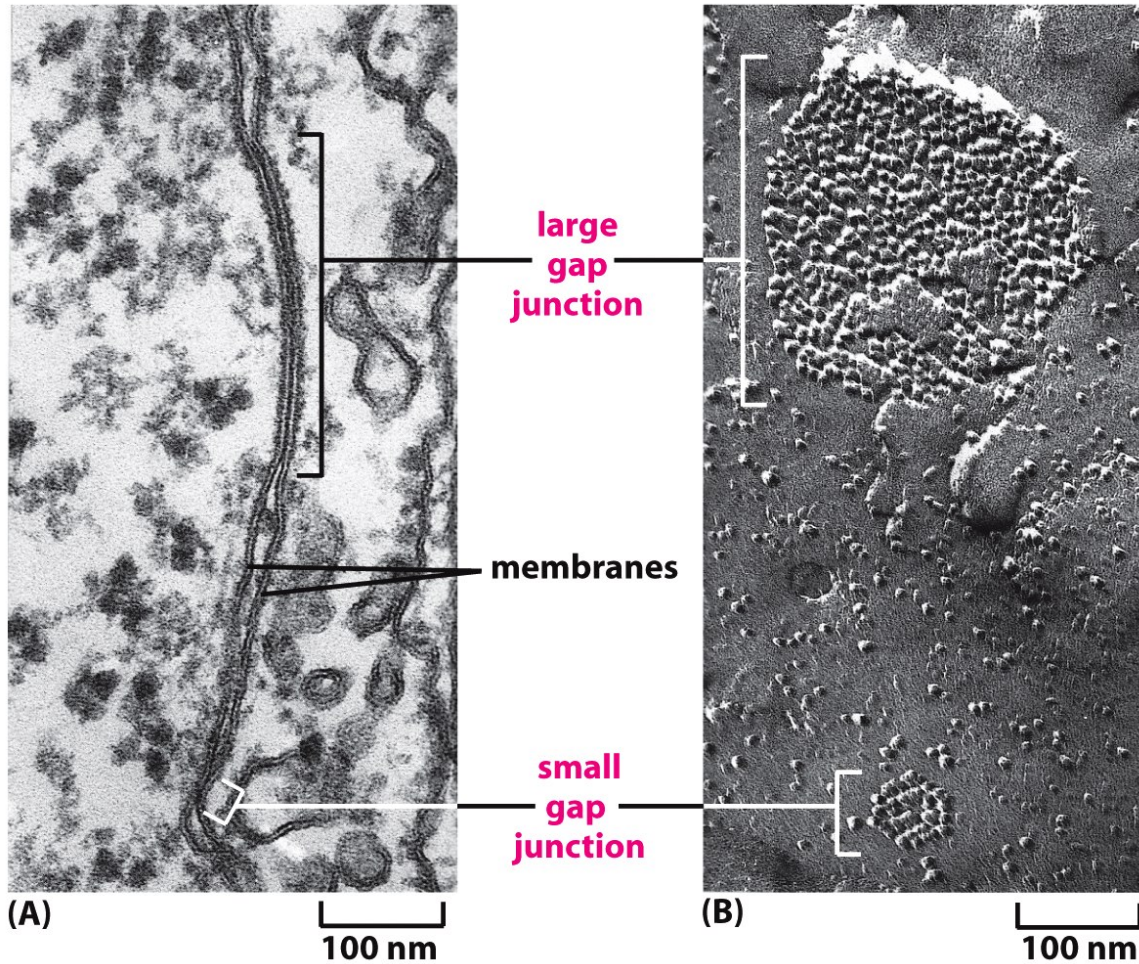
Modelo de Unión Estrecha



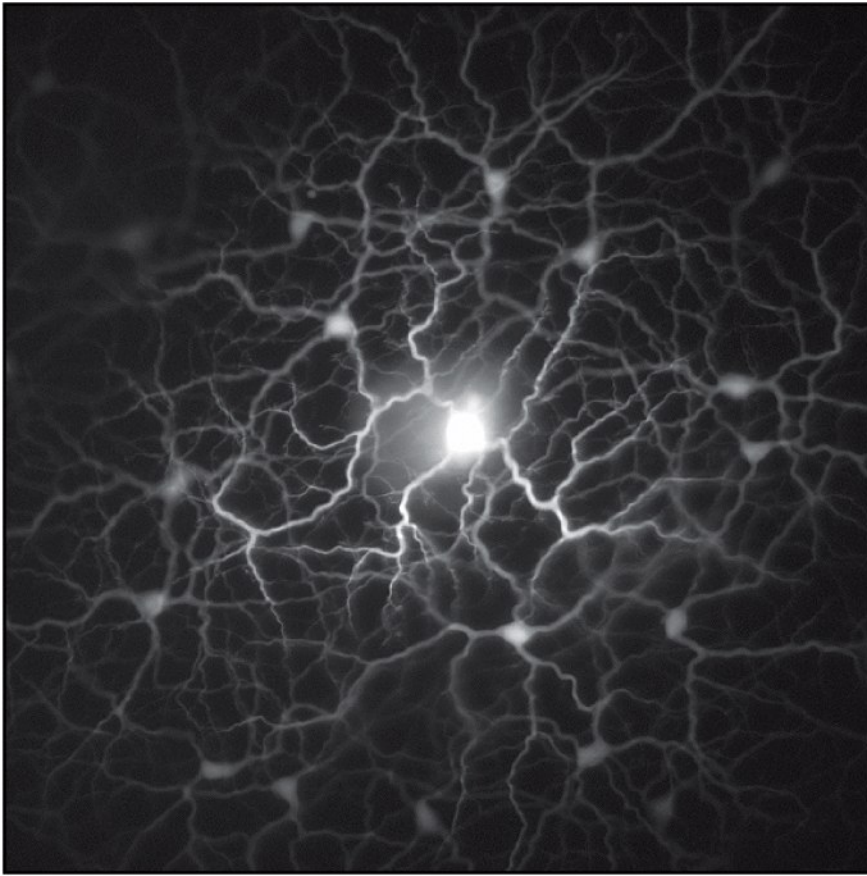
Uniones comunicantes

- Uniones en Hendidura (gap junctions) de células animales.
 - Conexión directa célula-célula.
 - Capacidad selectiva de paso
 - Regulación de apertura
 - Reconocimiento entre diferentes células
- Plasmodesmos de células vegetales.





**Micrografía
electrónica de gap
junction**

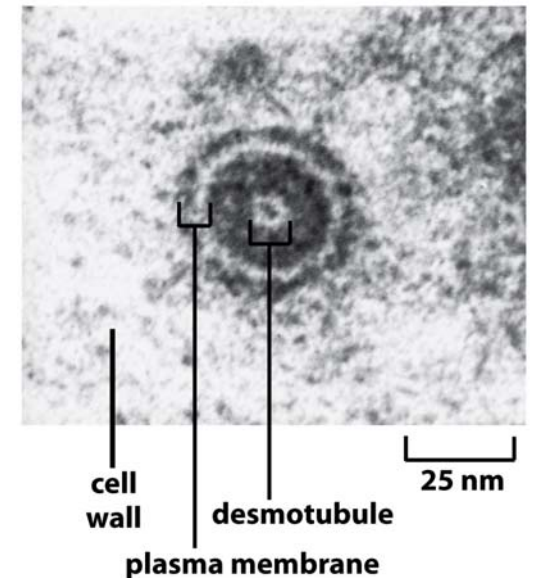
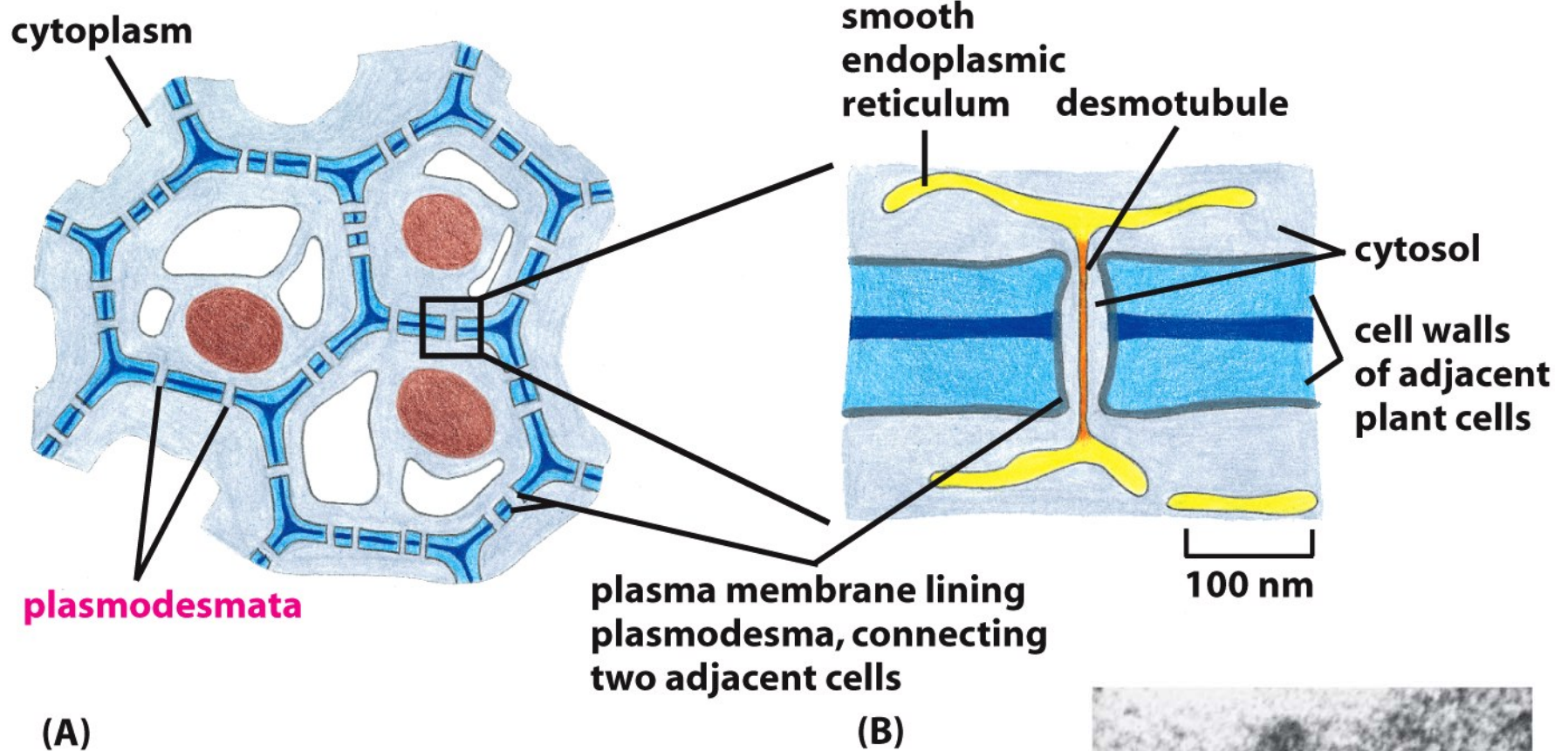


(A)



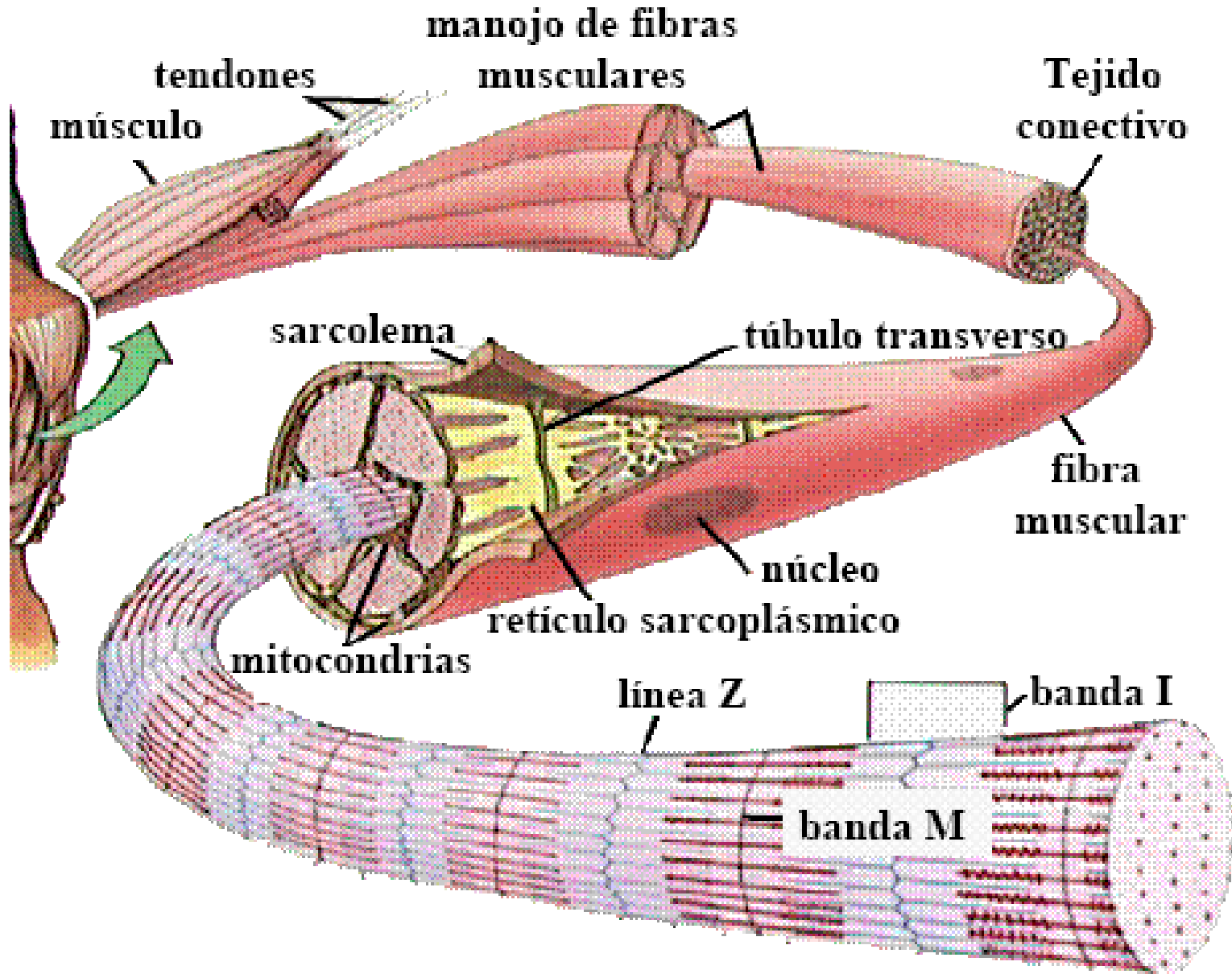
(B)

- A. Neurona inyectada con “amarillo de lucifer”, colorante que atraviesa las uniones en hendidura y marca otras neuronas.
- B. Neurona pre-tratada con dopamina (neurotransmisor), no deja pasar el colorante. Cierra sus Uniones en hendidura.

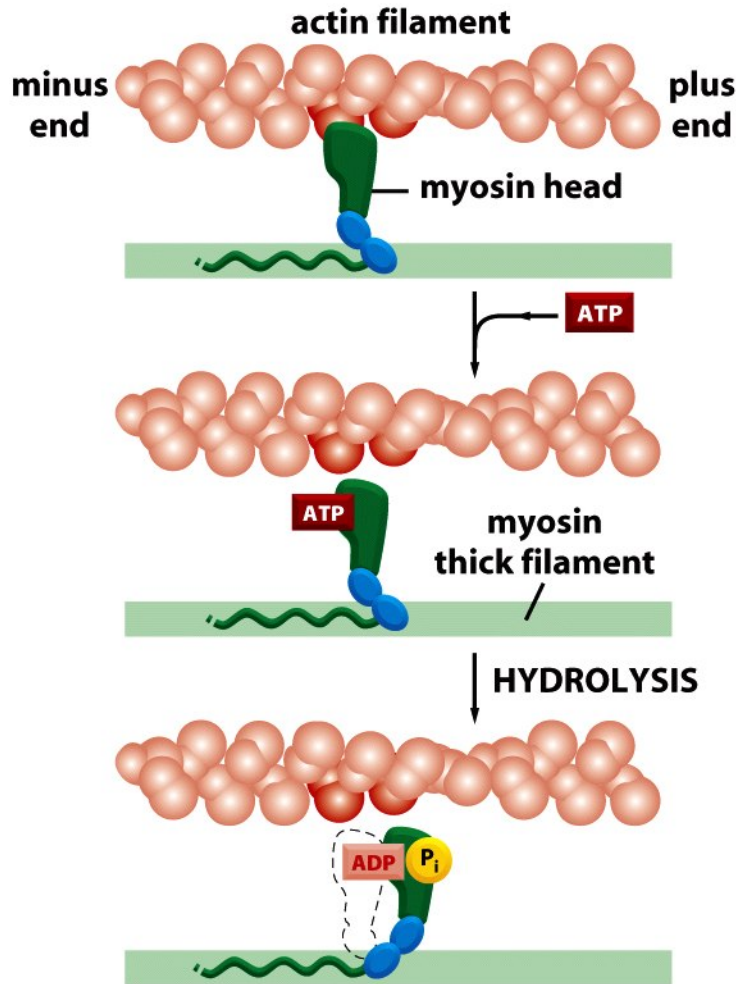


Plasmodesmos

Contracción Muscular



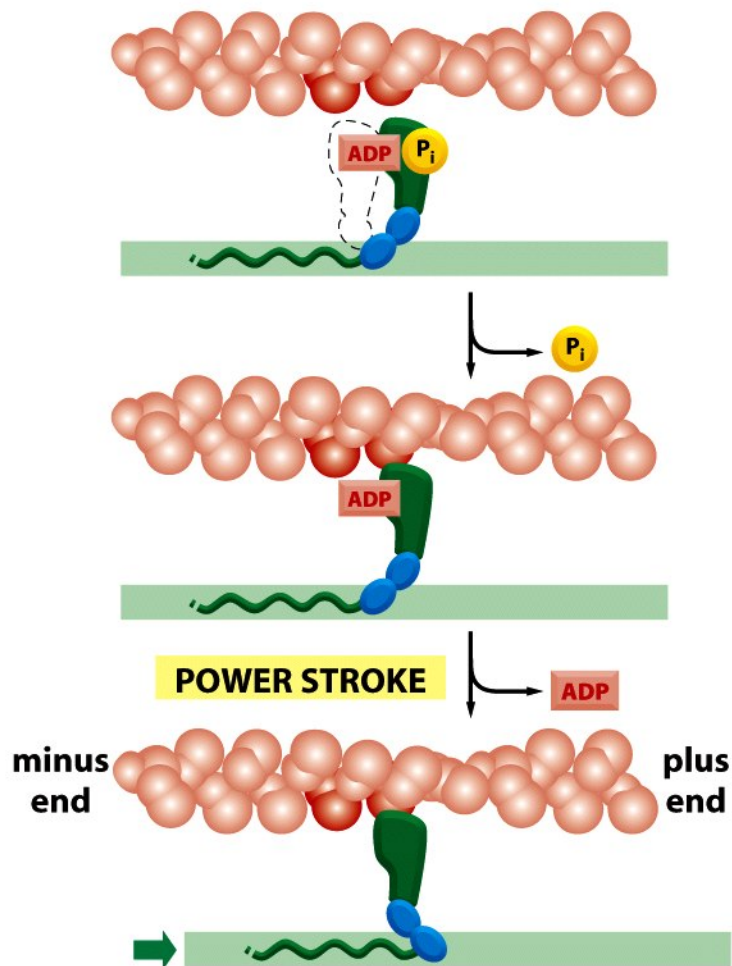
Contracción Muscular



ATTACHED At the start of the cycle shown in this figure, a myosin head lacking a bound nucleotide is locked tightly onto an actin filament in a *rigor* configuration (so named because it is responsible for *rigor mortis*, the rigidity of death). In an actively contracting muscle, this state is very short-lived, being rapidly terminated by the binding of a molecule of ATP.

RELEASED A molecule of ATP binds to the large cleft on the "back" of the head (that is, on the side furthest from the actin filament) and immediately causes a slight change in the conformation of the domains that make up the actin-binding site. This reduces the affinity of the head for actin and allows it to move along the filament. (The space drawn here between the head and actin emphasizes this change, although in reality the head probably remains very close to the actin.)

COCKED The cleft closes like a clam shell around the ATP molecule, triggering a large shape change that causes the head to be displaced along the filament by a distance of about 5 nm. Hydrolysis of ATP occurs, but the ADP and inorganic phosphate (P_i) produced remain tightly bound to the protein.

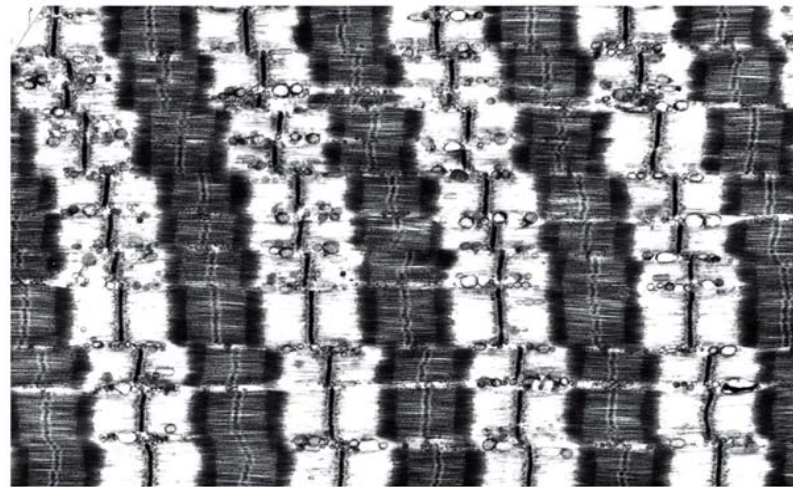
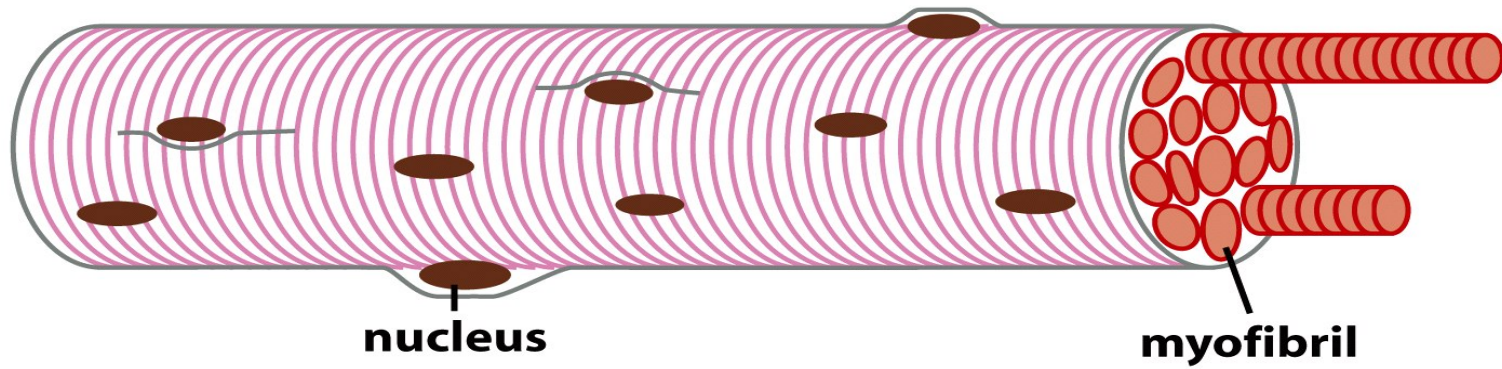


COCKED The cleft closes like a clam shell around the ATP molecule, triggering a large shape change that causes the head to be displaced along the filament by a distance of about 5 nm. Hydrolysis of ATP occurs, but the ADP and inorganic phosphate (P_i) produced remain tightly bound to the protein.

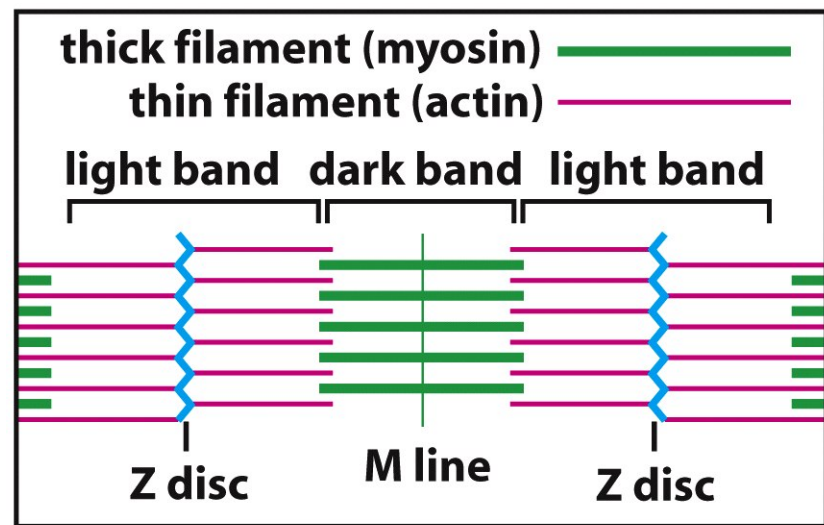
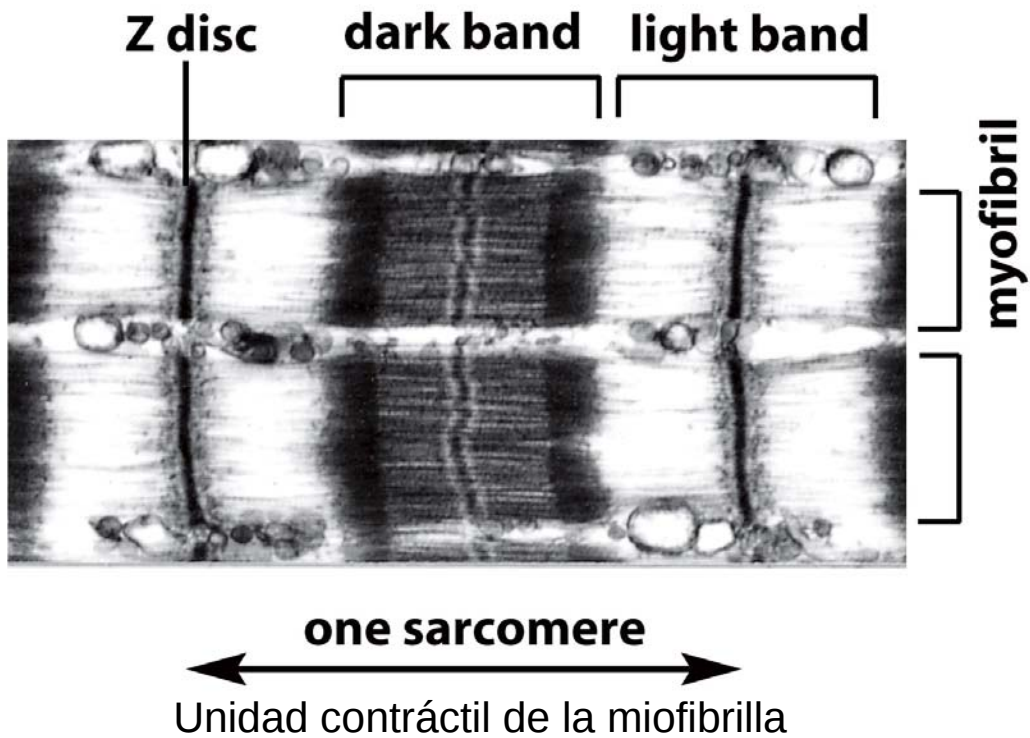
FORCE-GENERATING A weak binding of the myosin head to a new site on the actin filament causes release of the inorganic phosphate produced by ATP hydrolysis, concomitantly with the tight binding of the head to actin. This release triggers the power stroke—the force-generating change in shape during which the head regains its original conformation. In the course of the power stroke, the head loses its bound ADP, thereby returning to the start of a new cycle.

ATTACHED At the end of the cycle, the myosin head is again locked tightly to the actin filament in a rigor configuration. Note that the head has moved to a new position on the actin filament.

Fibra muscular de músculo esquelético



2 μm
Sarcómeros (u contráctiles)



(C)

