

Citoesqueleto

Material



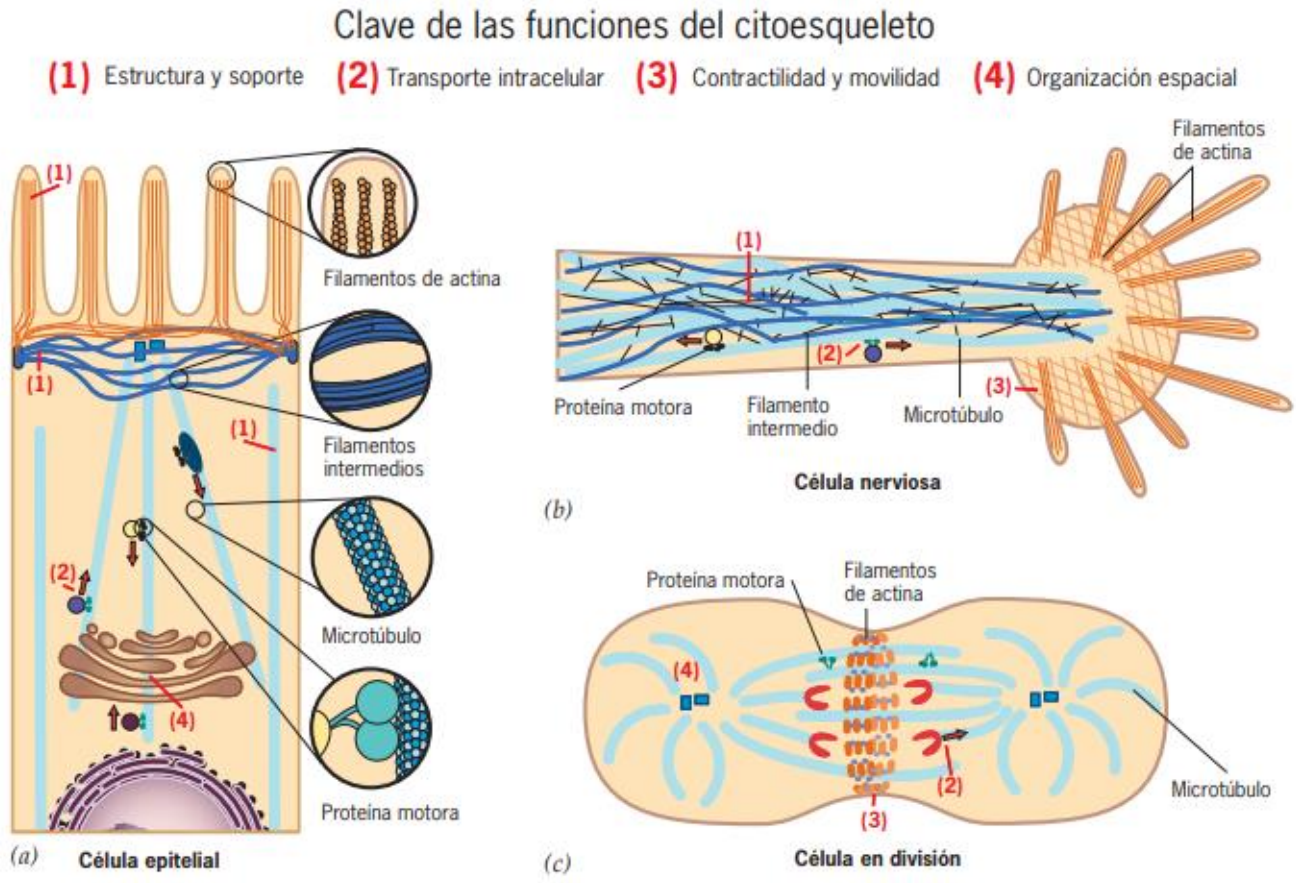
La forma, la organización interna y la polaridad funcional de una célula están provistas por una red proteica filamentosa tridimensional llamada citoesqueleto. Se extiende a lo largo de toda la célula y está unido a la membrana plasmática (MP)

El citoesqueleto se compone de tres estructuras filamentosas bien definidas: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, que en conjunto constituyen una red interactiva. Cada uno de los tres tipos de filamentos citoesqueléticos es un polímero de subunidades proteicas unidas mediante enlaces débiles no covalentes.

Los **microtúbulos** son tubos largos, huecos y sin ramificaciones compuestos por subunidades de la proteína tubulina. Los **microfilamentos** son estructuras sólidas más delgadas, a menudo organizadas en una red ramificada, y formados por la proteína actina. Los **filamentos intermedios** son fibras resistentes, similares a cuerdas, formadas por diversas proteínas relacionadas.

Cuadro 9-1 Propiedades de los microtúbulos, los filamentos intermedios y los filamentos de actina

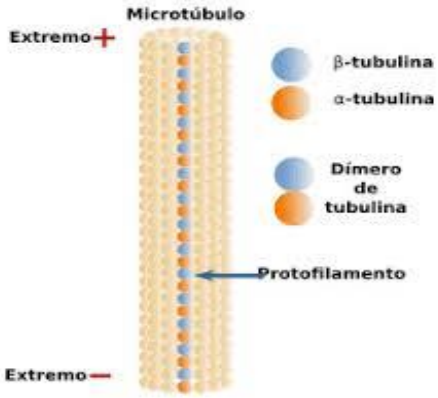
	Microtúbulos	Filamentos intermedios	Filamentos de actina
Subunidades incorporadas en un polímero	Heterodímero GTP-αβ-tubulina	Varias proteínas globulares	Monómeros de ATP-actina
Sitio preferencial de la incorporación	Extremo + (tubulina-β)	Interno	Extremo + (barbado)
Polaridad	Sí	No	Sí
Actividad enzimática	GTP-asa	Ninguna	ATP-asa
Proteínas motoras	Cinesinas, dineínas	Ninguna	Miosinas
Grupo principal de proteínas relacionadas	MAP	Plaquinas	Proteínas de unión con actina
Estructura	Tubo rígido y hueco	Fibras gruesas, similares a cuerdas	Filamento helicoidal flexible
Dimensiones	25 nm de diámetro externo	10 nm de diámetro	8 nm de diámetro
Distribución	Todos los eucariotas	Animales	Todos los eucariotas
Funciones principales	Soporte, transporte intracelular, organización celular	Soporte estructural	Movilidad, contractilidad



Esquemas de a) una célula epitelial, b) una célula nerviosa y c) una célula que se divide. Los microtúbulos de las células epitelial y nerviosa funcionan sobre todo como soporte y en el transporte de organelos, mientras que los microtúbulos de la célula en división forman el huso mitótico necesario para la separación de los cromosomas. Los filamentos intermedios brindan soporte estructural para la célula epitelial y la nerviosa. Los microfilamentos sostienen las microvellosidades de la célula epitelial y son parte integral del sistema móvil participante en la elongación y la división celulares.



MICROTUBULOS



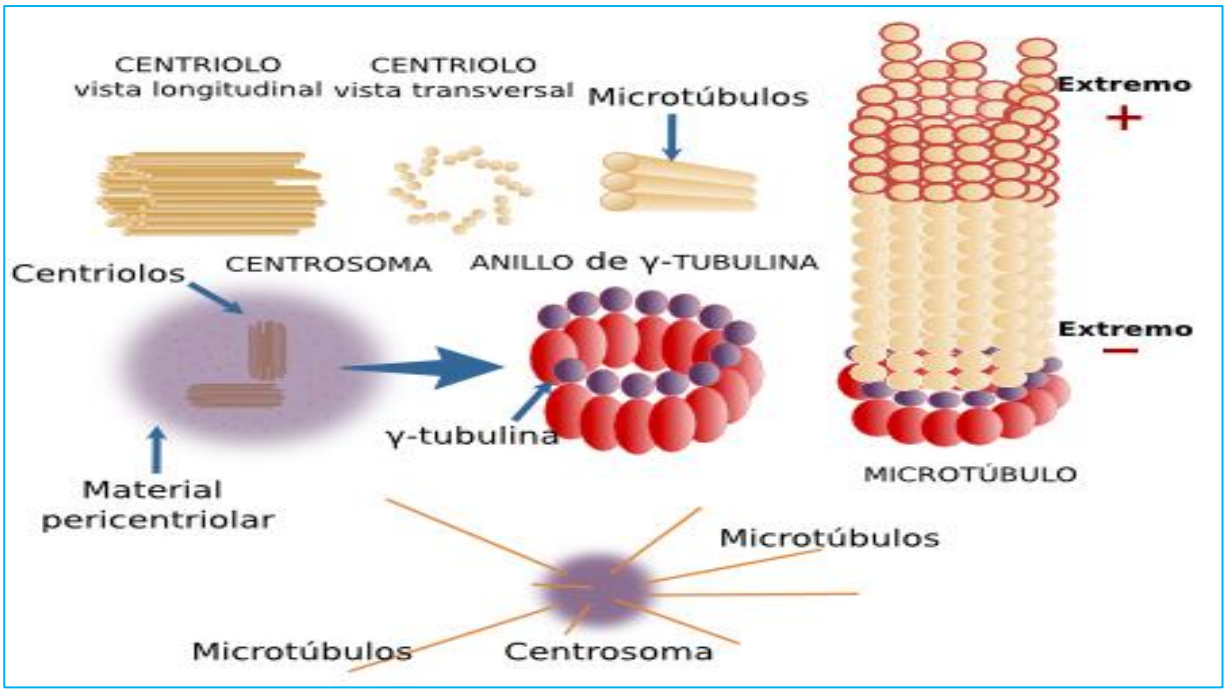
- Estructuras tubulares huecas y se encuentran en casi todas las células eucariotas.
- Molécula polar.
- Forman parte de muchas estructuras diversas, como el huso mitótico de las células que se dividen y el centro de cilios y flagelos.
- Tienen un diámetro externo de 25 nm, una pared con grosor aproximado de 4 nm y pueden extenderse a lo largo o ancho de la célula.
- Están formados por la proteína **TUBULINA** y organizados por proteínas asociadas a los MT.
- Cada tubulina es un **heterodímero** cuya subunidad se denomina tubulina-alfa, tubulina-beta. Son de tipo globular. Ambas unidas a GTP.
- La pared de un microtúbulo está formada por proteínas globulares dispuestas en hileras longitudinales, conocidas como protofilamentos.
- **Existen dos tubulinas:** la tubulina T (unida a GTP) tiende a unirse y polimerizar y la tubulina D (unida a GDP) tiene a separarse.
- Cuando se observan en un corte transversal, puede verse que los microtúbulos están formados por **13 protofilamentos** alineados lado a lado en un círculo dentro de la pared.
- Cada protofilamento se ensambla a partir de bloques diméricos de construcción consistentes en una subunidad tubulina alfa y una tubulina beta.
- Los dímeros de tubulina se organizan en un patrón lineal a lo largo de cada protofilamento.
- Con el frío y ciertos fármacos, como la colchicina, los microtúbulos se despolimerizan.
- Con las citocalasinas se desorganizan los microfilamentos.

POLIMERIZACIÓN IN VIVO (humano)

Centrosoma: centro organizador de microtúbulos.

Centriolos: están formados por microtúbulos y están presentes en los centrómeros. Son dos microtúbulos estables asociados a proteínas estabilizadoras. Esta rodeado de material pericentriolar y tiene anillos de gamma tubulina.

Anillos gamma tubulina: son los que le dan la predisposición al MTB, (13 proteínas: protofilamentos)



Polimerización:

Nucleación o fase de lag: a partir del anillo de gamma tubulina se van ensamblando los MTB, requiere de:

- → Temperatura 37°
- → Calcio (ca++)
- → Tubulina T (GTP)
- → Se empieza a armar o polimerizar por el extremo minus; al anillo de gamma tubulina se le une alfa tubulina y queda bloqueado.

Beta tubulina se sitúa en el extremo plus

Alfa tubulina se sitúa en el extremo minus

El extremo plus se orienta hacia la membrana (afuera)

Dímero-GDP/Dímero-GTP: GTPasa (estado de cambio constante donde se romper o recupera un fosfato)

Alargamiento: se comienza a agregar los dímeros de tubulina T por plus y comienza a crecer el microtúbulo. Se crea un casquete o capuchón y no permite que la tubulina que quiere romperse pueda salir, por lo cual se puede alargar aún más el MTB. -En esta fase tenemos más GTP-

Por plus las moléculas entran 3 veces más rápido



Equilibrio: la cantidad de tubulina T y tubulina D están en mismas cantidades, en donde no entra ni sale dímeros de tubulina.

Despolimerización: el MTB comienza a acortarse, ya no está el capuchón. -En esta fase tenemos más GDP-

MAPS: proteínas asociadas a los MTB. Impiden que el MTB se despolimerice. Mantienen estables al MTB.

POLIMERIZACIÓN IN VITRO (LABORATORIO)

Nucleación: anillo de gama tubulina no está, tiene un anillo convencional.

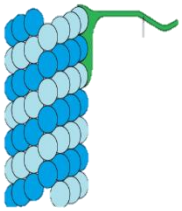
Alargamiento: entra por ambos lados, pero por plus es tres veces más rápido que por minus. hay dos capuchones (capuchón de plus más grande)

Equilibrio: intercambio rotatorio. Esta en iguales cantidades. Entra por plus y sale por minus.

Despolimerización: ambos lados

NO HAY MAPS, NO HAY ANILLO DE GAMMA TUBULINA, NO SE BLOQUEA MINUS

MAPS MOTORAS: SE ENCUENTRAN EN CINESINAS Y DINEINAS



Proteínas relacionadas con los microtúbulos:

- Las MAP suelen incrementar la estabilidad de los microtúbulos y promover su ensamble.

Microtúbulos como soportes y organizadores estructurales:

- Los microtúbulos son lo bastante rígidos para resistir fuerzas que pudieran comprimir o doblar la fibra.
- La distribución de los microtúbulos citoplásmicos en una célula ayuda a determinar la forma de la misma.
- La función de los microtúbulos como elementos esqueléticos es evidente en ciertos procesos celulares muy alargados, como los cilios los flagelos, o los axones de las neuronas.
- También se cree que los microtúbulos participan en el mantenimiento de la organización interna de las células. El tratamiento de las células con agentes que rompen los microtúbulos puede afectar mucho la localización de organelos membranosos, inclusive el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

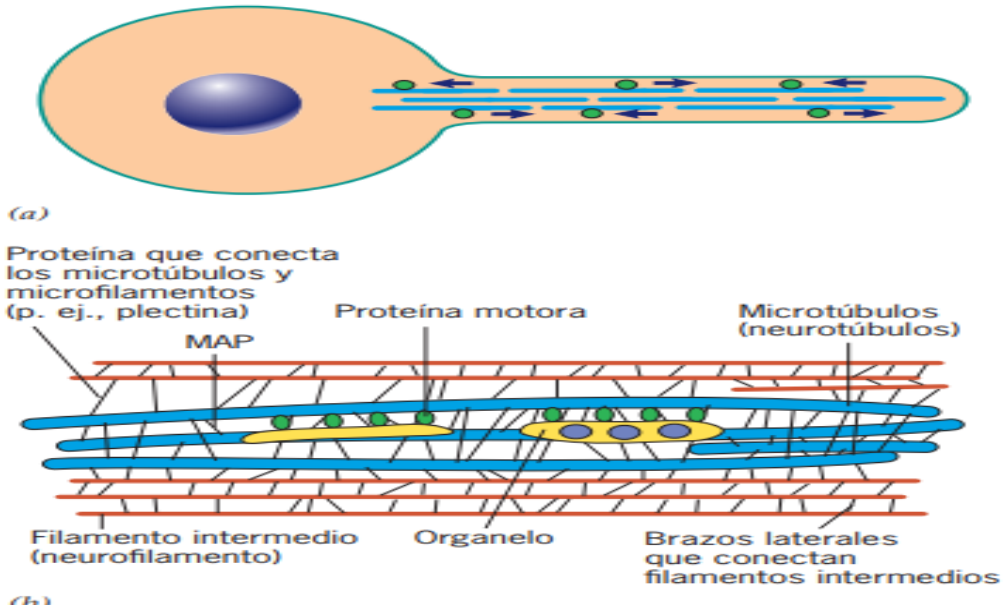
Microtúbulos como agentes de motilidad intracelular:

- Las células vivas están repletas de actividad mientras las macromoléculas y los organelos se mueven de manera dirigida de un sitio a otro.
- Por ejemplo, se sabe que el transporte de materiales de un compartimiento de membrana a otro depende de la presencia de microtúbulos porque la interrupción específica de estos elementos citoesqueléticos detiene los movimientos. El estudio de la motilidad intracelular se iniciará con las células nerviosas, cuyos movimientos

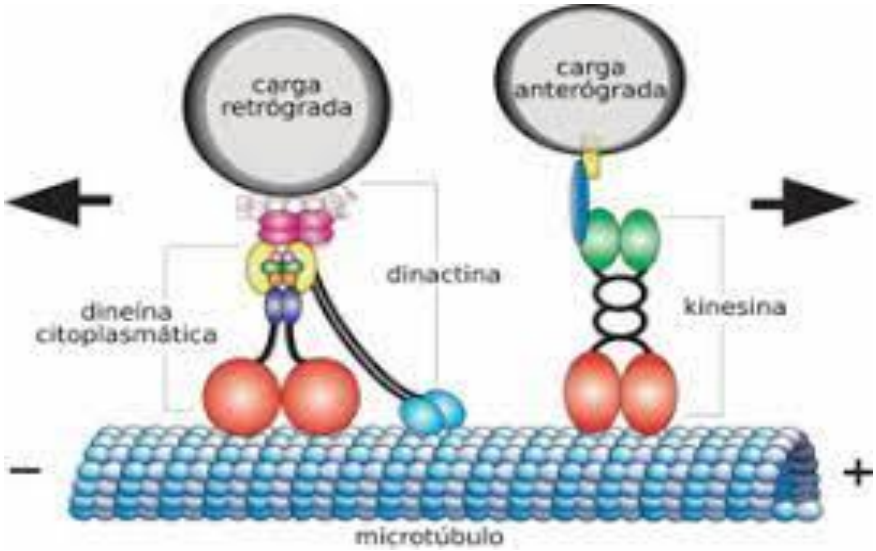


intracelulares dependen de un conjunto muy organizado de microtúbulos y otros filamentos del citoesqueleto.

- Transporte axónico: Muchos materiales distintos, entre ellos moléculas neurotransmisoras, se incluyen en compartimientos dentro de vesículas membranosas en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi del cuerpo celular, y luego se transportan por toda la longitud del axón.
- Se dice que las estructuras y los materiales que viajan desde el cuerpo celular hasta las terminaciones de una neurona se mueven en dirección anterógrada. Otras estructuras, como las vesículas endociticas que se forman en las terminaciones nerviosas y transportan factores desde las células blanco, se mueven en dirección contraria, o retrógrada: desde la sinapsis hacia el cuerpo celular.



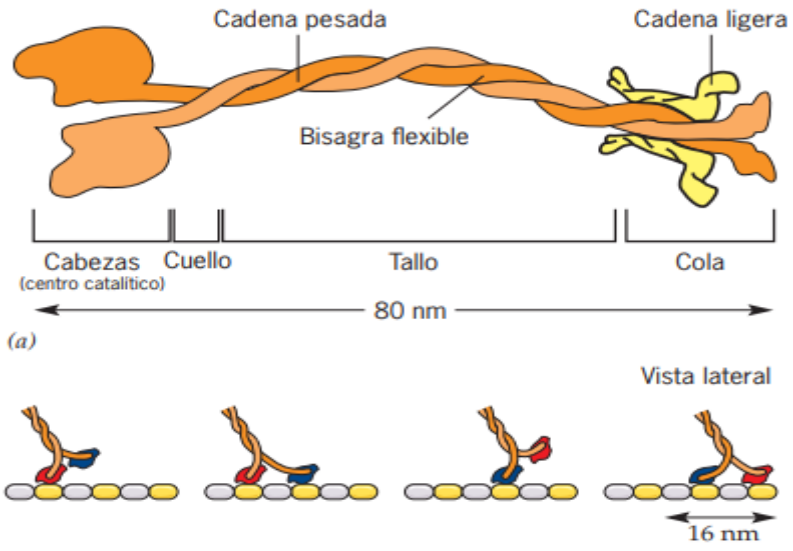
- Estos movimientos son mediados principalmente por microtúbulos, que sirven como vías para una variedad de proteínas motoras que generan las fuerzas necesarias a fin de mover objetos dentro de una célula.





Proteínas motoras que cruzan el citoesqueleto microtubular:

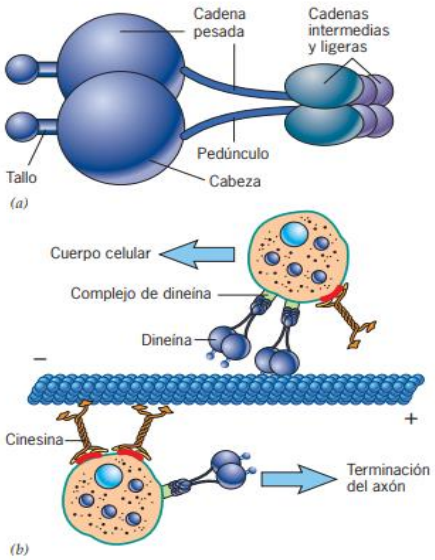
- Las proteínas motoras de una célula convierten la energía química (almacenada en ATP) en energía mecánica, que se emplea para mover el cargamento celular unido al motor. Los tipos de cargamento celular que estas proteínas transportan comprenden vesículas, mitocondrias, lisosomas, cromosomas y otros filamentos del citoesqueleto.
- En conjunto, las proteínas motoras pueden agruparse en tres grandes familias: kinesinas, dineínas y miosinas. Las kinesinas y las dineínas se mueven a lo largo de los microtúbulos, en tanto que las miosinas lo hacen a lo largo de microfilamentos.
- Las proteínas motoras se mueven por pasos en una sola dirección a lo largo del riel de citoesqueleto, de un sitio de unión al siguiente. Conforme la proteína avanza, experimenta varios cambios en la conformación que constituyen un ciclo mecánico.
- **Los pasos del ciclo mecánico** se coordinan con los de un ciclo químico (o catalítico), el cual proporciona la energía necesaria para impulsar la actividad del motor.
- **Los pasos del ciclo químico** abarcan la unión de una molécula de ATP con el motor, la hidrólisis de ATP, la liberación de los productos (ADP [difosfato de adenosina] y Pi) del motor y la unión de una nueva molécula de ATP.
- La unión e hidrólisis de una sola molécula de ATP se emplea para impulsar un golpe de poder que mueve el motor un número preciso de nanómetros sobre el riel. Conforme la proteína motora se mueve a los sitios sucesivos sobre el polímero del citoesqueleto, los ciclos mecánico y químico se repiten una y otra vez, lo que tira del cargamento distancias considerables.
- **Kinesinas:** es un tetrámero construido con dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Una molécula de kinesina tiene varias partes, incluido un par de cabezas globulares que se unen a un microtúbulo y actúan como "máquinas" generadoras de fuerza que hidrolizan ATP. Cada cabeza (o dominio motor) se conecta con un cuello, un pedúnculo cilíndrico y una cola con forma de abanico que se une al cargamento que debe moverse.

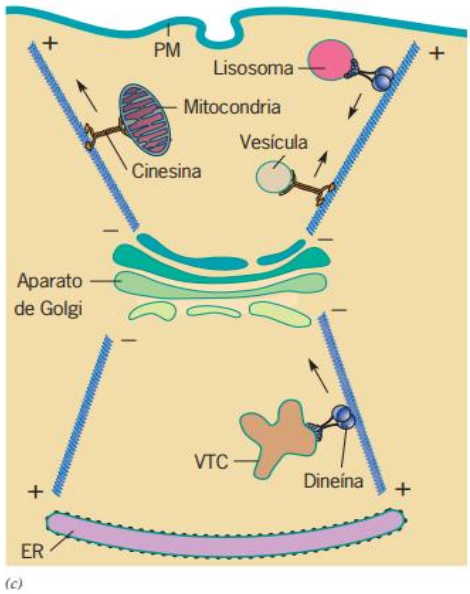


La cinesina es un motor microtubular dirigido al lado más.



- **<u>Dineína citoplásmica:</u>** La dineína citoplásmica es una proteína enorme (su masa molecular se aproxima a 1.5 millones de kDa) formada por dos cadenas pesadas idénticas y varias cadenas intermedias y ligeras.
- Cada cadena pesada de la dineína consiste en una cabeza globular grande con dos proyecciones alargadas (tallos). La cabeza de la dineína, que es 10 veces más grande que la de la cinesina, actúa como una máquina generadora de fuerza.
- La proyección más larga, conocida como pie (o cola), vincula las cadenas intermedias y ligeras, cuyas funciones no están bien definidas.





- Las pruebas de motilidad in vitro señalan que la dineína citoplásmica se mueve de manera progresiva a lo largo del microtúbulo hacia el extremo menos del polímero, contrario al sentido de la cinesina.

La dineína citoplásmica tiene por lo menos dos funciones:

1. Un agente generador de fuerza para el posicionamiento del huso y el movimiento de los cromosomas durante la mitosis.

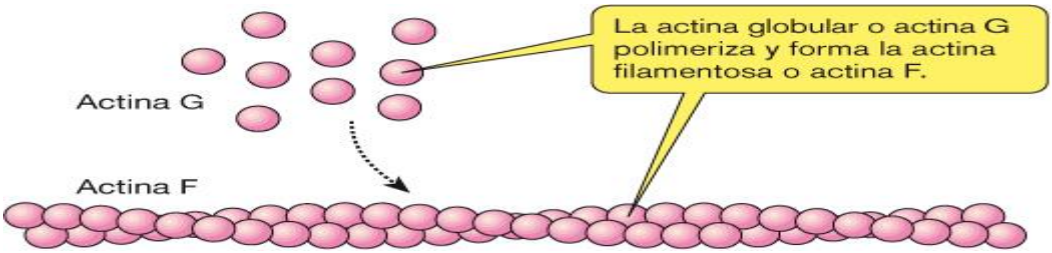
2. Un motor microtubular dirigido al extremo menos para situar el aparato de Golgi y para el movimiento de organelos, vesículas y partículas por el citoplasma.

- En las células nerviosas, se cree que la dineína citoplásmica participa en el movimiento retrógrado de organelos citoplásmicos y el movimiento anterógrado de los microtúbulos.
- La dineína citoplásmica no interactúa de modo directo con el cargamento limitado por la membrana, sino que necesita un adaptador con múltiples subunidades llamado dinactina.
- También es posible que la dinactina regule la actividad de la dineína y ayude a unir la proteína motora con el microtúbulo, lo cual incrementa la capacidad de proceso.



MICROFILAMENTOS

- Miden alrededor de 8 nm de diámetro y se componen de subunidades globulares de la proteína actina.
- Molécula polar
- Participan directamente en los movimientos celulares (aunque desempeñan también otras funciones) y que se encuentran en la mayoría de las células.
- La molécula de actina o actina monomérica (actina G) es globular, y tiene unos 5 nm de diámetro y unos 42 kDa.
- Los microfilamentos son de especial importancia en la organización de la membrana plasmática, y dan forma a estructuras superficiales como las microvellosidades.
- Pueden funcionar por sí mismo o servir como senderos para proteínas motoras como la miosina impulsada por ATP, que sirve a una función contráctil o como trasportadores de carga a lo largo de los microfilamentos.
- En presencia de ATP, los monómeros de actina se polimerizan para formar un filamento helicoidal flexible. El filamento de actina está formado por dos cadenas de monómeros que se enrollan formando una doble hélice -> actina F.



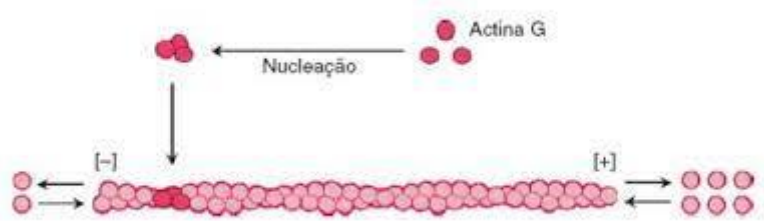
Dinámica de ensamblado:

“Actina T”: Bisagra ATPasa (actina, ATP, mg+) polimeriza

“Actina D”: (actina, ATP, mg+) no polimeriza

-la zona de bisagra se orienta hacia minus-

-polimeriza más rápido por plus-





- La actina G se comienza a unir y forma un trímero para que esto ocurra necesitamos: actina t, ATP y Mg++.
- El ensamblado de la actina es muy inestable por lo cual requiere de un complejo de proteínas llamadas ARP2/3(formado por 7 proteínas) y se ubica en el extremo minus que forma un ángulo de 70°, esto permite formar haces **(FASE DE NUCLEACIÓN)**
- El complejo ARP2/3 requiere de la activación de la proteína WASP, esta a su vez es activada por Rho GTPasa y todo se hace más rápido y fácil con la ayuda de la profilina
- FASE DE ALARGAMIETO: crece por ambos lados, pero más rápido por plus, hay actina en forma T y D (pero en menor cantidad)

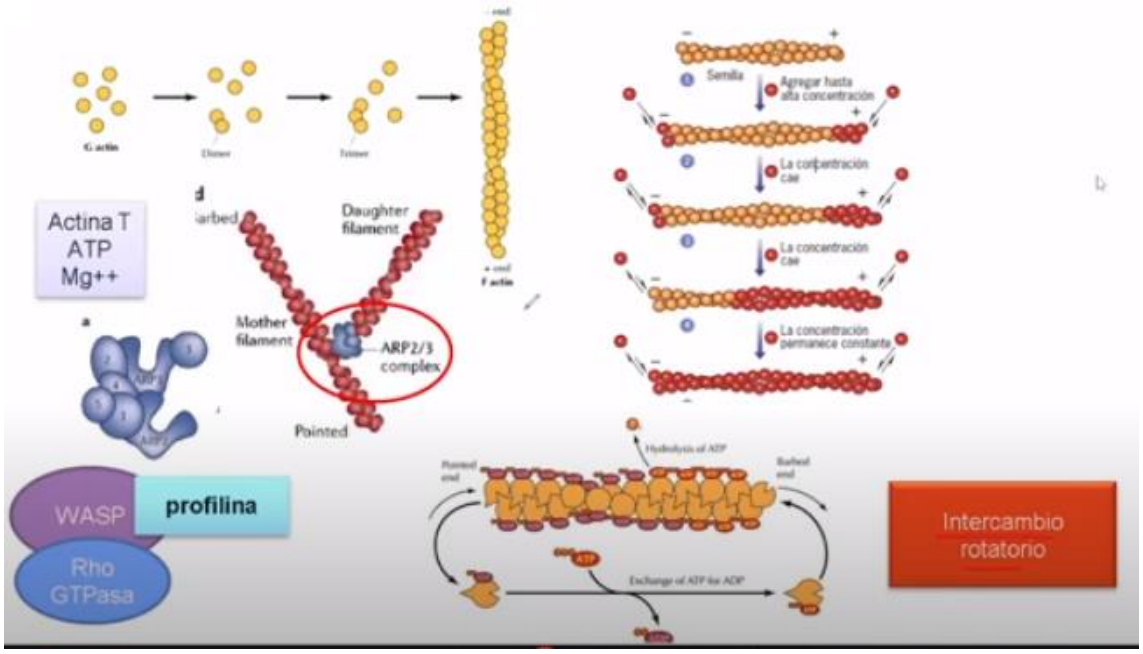
Actina en forma T unida a la proteína que la secuestra (proteína secuestradora, no puede polimerizar, aunque quiera)

- El filamento comienza a crecer y se forma un capuchón que permite que no se acorte el filamento.
- **PERIODO ESTACIONARIO:** El filamento se encuentra en iguales concentración de actina que se quiere unir y de actina que se quiere separar. El filamento crece hasta el punto de que en el citoplasma ya no tiene más actina T, es decir hay en pequeñas concentraciones.
- **Concentración crítica:** (igual concentración de actina en el filamento que en el citoplasma) la actina T secuestrada sirve como reserva, esto permite evitar quedar sin actina en el citoplasma.
- **Despolimerización:** cae la concentración de actina que quiere unirse y aumenta la concentración de la actina que se quiere separar (el filamento se acorta)

*En **IN VITRO**: tenemos el intercambio rotatorio (entra y sale a la misma velocidad)*

Es una especie de ciclo constante en donde la molécula ingresa por plus, el filamento se alarga y llega hasta un punto en donde se rompe y sale por minus, pero vuelve a ingresar nuevamente cuando gana un grupo fosfato (se hidroliza el ATP->ADP)





EL INTERCAMBIO ROTATORIO DE LOS FILAMENTOS DE ACTINA ES ACELERADO POR PROFILINA Y COFILINA.

El intercambio rotatorio de la actina in vivo muestra que este puede ser varias veces superior que el realizado in vitro.

El intercambio rotatorio in vivo ocurre solo en el extremo plus (+).

→ **PROFILINA:** es una proteína pequeña que une actina G en el lado opuesto al surco que une al nucleótido. Cuando la profilina se une a ADP-actina, abre el suro e incrementa en gran medida la perdida de ADP, que es remplazada por el ATP celular más abundante, dando como resultado un complejo profilina-ATP-actina. Este complejo se une al extremo plus (+), y la profilina se disocia después de que la nueva subunidad de actina está unida.

→ **COFILINA:** es una proteína pequeña, se une específicamente a la actina F, en el cual las subunidades contienen ADP. Esta se une formando enlaces entre dos monómeros de actina e induce un pequeño cambio en el giro del filamento, provocando que este filamento se desestabilice, rompiéndolo en porciones pequeñas generando muchos más extremos libres (-) incrementando así el desensamblaje del filamento.

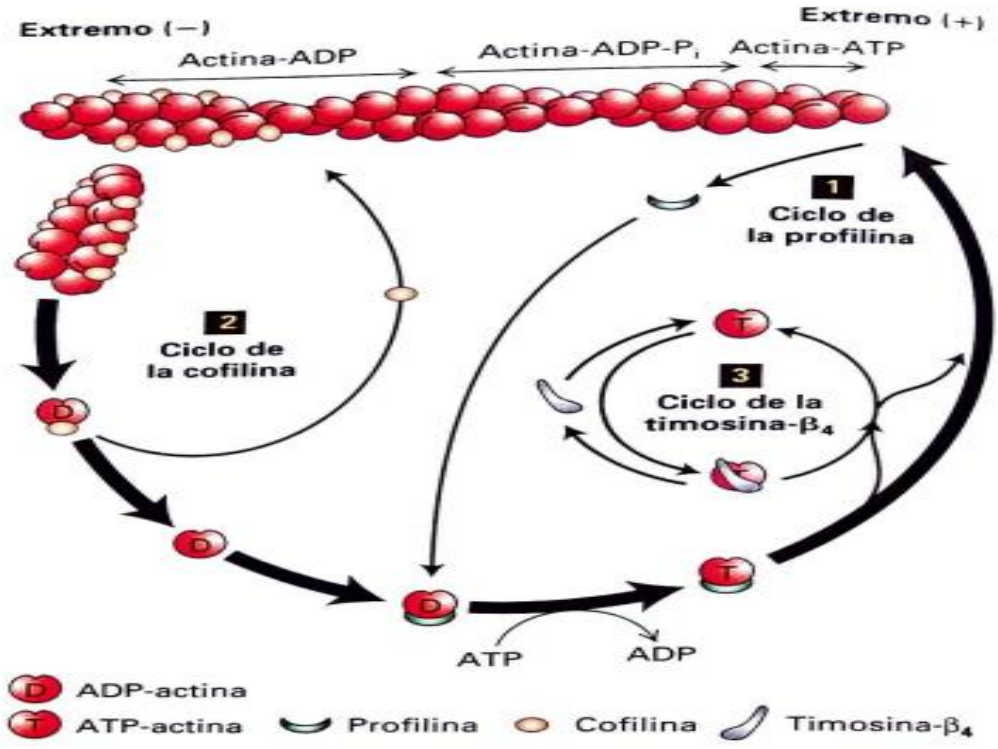
La profilina y la cofilina pueden incrementar el recambio rotatorio in vitro más de 10 veces, que in vivo.

→ La **timosina β_4** proporciona un reservorio de actina para la polimerización.
La **timosina β_4** es una proteína pequeña que se une a la ATP-G-actina de tal modo que inhibe la adición de la subunidad de actina a cualquiera de los extremos del



filamento. Esta se comporta como un amortiguador de actina no polimerizada para cuando se la requiera

.



Las proteínas del casquete bloquean el ensamblaje y el desensamblaje en los extremos de los filamentos de actina

→ **CapZ:** se une con una afinidad muy alta al extremo plus (+) de los filamentos de actina, e inhibe así la adición o la perdida de subunidades. Como hay altas concentraciones de esta proteína en la célula, el casquete se forma rápidamente.

→ **Tropomodulina:** se une al extremo minus (-) de los filamentos de actina, e inhibe el ensamblaje y el desensamblaje. Esta proteína se encuentra de modo predominante en las células las cuales los filamentos de actina necesitan tener una alta estabilidad.

Existe otra proteína que puede formar un casquete sobre los extremos plus de los filamentos de actina; esta proteína esta regulada por las concentraciones de calcio que es la **GELSOLINA**.

Al unirse al ca^{2}+, la gelsolina sufre un cambio de conformación que permite unirse al costado de un filamento de acina y luego insertarse entre las subunidades de la hélice, rompiendo el filamento. Luego, permanece unida y forma un casquete en el extremo plus, lo que genera un nuevo extremo minus que puede desensamblarse.

La profilina, la cofilina, la gelsolina y la proteína de coronación (CapZ), son proteínas que pueden ser inhibidas por el fosfatidil inositol (PIP_2)



Proteínas que favorecen la polimerización de la actina y la elongación de los microfilamentos

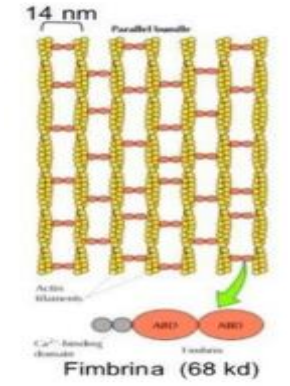
- **GTPasas** de la familia de Ras, como Cdc42, Rac y Rho. Cuando estas proteínas pasan de la forma inactiva (unidas a GDP), a la activa (unidas a GTP) se unen al complejo ARP y favorecen la nucleación de actina.
- **Profilina**: Se une a la actina G favoreciendo la fosforilación del ADP unido a ella. Los monómeros de actina-ATP se incorporan a los extremos (+) de los microfilamentos; a continuación, se desprende la profilina, quedando incorporada la actina.

Proteínas que impiden la polimerización de la actina en filamentos

- **Cofilina**: Se une a las moléculas de actina libres ligadas a ADP, impidiendo que pasen a la forma ligada a ATP y, por tanto, evitando su polimerización.
- **Timosina β4**: su papel es impedir la incorporación de los monómeros al polímero en crecimiento.

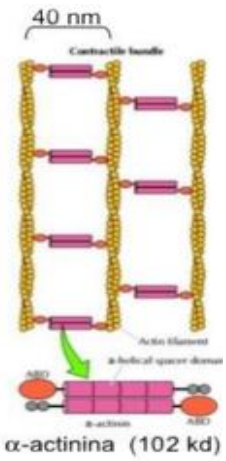
FORMACIÓN de HACES y ESTRUCTURAS RETICULARES de FILAMENTOS DE ACTINA

El ordenamiento de los sitios de unión a la actina en estas proteínas determina que los filamentos se organicen en haces o retículos:



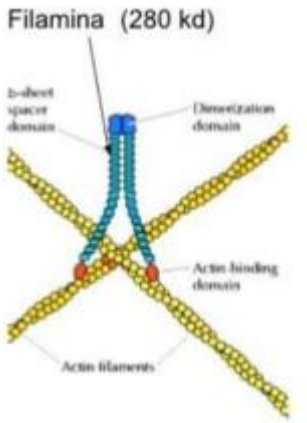
→ **FIMBRINA:** es una proteína que favorece la polimerización de la actina, en haces de paralelos de filamentos no contráctiles. Se encuentra en las microvellosidades intestinales. Estructuralmente es un monómero con dos sitios vecinos de unión de actina. ABD (Actin Binding Proteins)

→ **ALFA ACTININA:** proteína reguladora de la polimerización de la actina. Presenta dos dominios de unión a la actina con un espaciado más grande. Entrecruza filamentos de actina dando lugar a la formación de redes. Se encuentra en grandes cantidades en las fibras de estrés en donde 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, en un tipo de unión de anclaje.





→ **FILAMINA:** permite la agrupación de filamentos de actina a una estructura en forma de red. Posee dos dominios de unión a la actina, por lo que puede unir dos filamentos de actina. Cuando los une lo hace en ángulo recto, lo que facilita la formación de un gel altamente viscoso y laxo. Estudios recientes sugieren que la unión de ABD (Actin Binding Proteins) a actina es regulada por Calcio/Calmodulina. Genera una red relativamente holgada que sirve para el mantenimiento de la membrana plasmática.



HACES CONTRACTILES: MIOSINA II

MIOSINA II:

- Actúa como un verdadero motor molecular.
- Es necesaria para la formación de haces contráctiles.
- Las encontramos en células musculares.
- Representa un 55% de la proteína del músculo.
- Es una proteína fibrosa de PM: 480.000 g/mol.
- Está formada por 6 cadenas: 2 cadenas pesadas y 4 cadenas ligeras, que forman los filamentos gruesos de las MIOFIBRILLAS y constituye la mayor parte de la Banda A.
- Por cada cadena pesada hay dos cadenas ligeras. Incluso las cadenas ligeras son 1 par diferente al otro par y con funciones diferentes.

Las cabezas globulares tienen actividad ATPasa (romper el ATP en ADP y en un fosfato)
Las cadenas ligeras son reguladoras (estas se enrollan en dos cadenas alfa

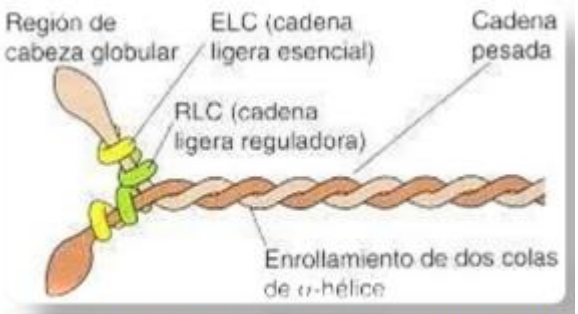


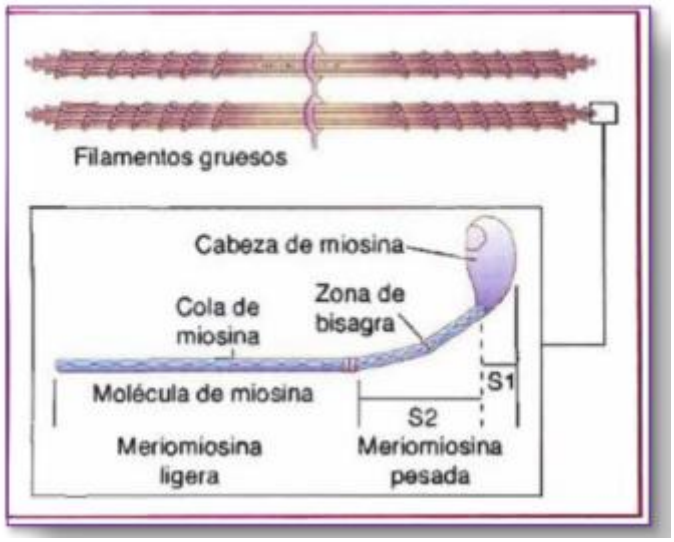
Ilustración 3. Cadenas pesadas y ligeras de la miosina.

Mediante la enzima tripsina, se escinden las moléculas de miosina en dos subunidades:

MEROMIOSINA PESADA (HMM) compuesta por el resto de la porción con forma de bastón de la miosina y las dos cabezas de miosina globular

MEROMIOSINA LIGERA (LMM) que representa la mayor parte de la porción con forma de bastón de la molécula de miosina





Mediante la enzima PAPAÍNA es posible escindir las cabezas de la porción con forma de bastón en la HMM, dando lugar a los sub fragmentos S1 y S2.

La **fracción S1** se denomina "cabeza" de los puentes de unión, contiene todas las funciones motrices de la molécula, es decir, la capacidad de producir fuerza y movimiento.

Consta de 3 dominios funcionales principales:

- Un dominio contiene el puente de unión con la ACTINA y la zona para la hidrólisis del ATP (dominio catalítico)
- El dominio del cuello, que se extiende hacia la cola de la molécula y parece queda restabilizado por su interacción con las dos cadenas ligeras.
- Entre ambos se encuentra el dominio conversor.

La porción de miosina que constituye el bastón es rígida pero las cabezas que se proyectan hacia afuera tienen una región elástica en bisagra que es la zona por la cual se unen a la porción rígida. Estas zonas de bisagras permiten a las cabezas girar alrededor de su punto de inserción.

Estos filamentos de miosina II se distribuyen entre los microfilamentos de actina en los haces contráctiles. En éstos, los microfilamentos de actina se disponen con polaridad opuesta y quedan anclados por su extremo (+) en las denominadas placas de fijación o contactos focales permaneciendo libre el extremo (–). Las placas de fijación contienen:

1) **Actinina α**. Su molécula está constituida por dos subunidades filamentosas idénticas, de unos 100 kDa cada una, que se organizan en una doble hélice, de 30 × 2 nm. Estas moléculas establecen puentes transversales que unen a los filamentos de actina adyacentes. Éstos quedan separados entre sí unos 30-40 nm, permitiendo la interacción de la miosina II.
2) **Proteína de coronación** de los filamentos de actina. Está constituida por dos subunidades entrelazadas, de 32 y 36 kDa, que forman una caperuza terminal en el extremo (+) de los filamentos, limitando su crecimiento. Por el extremo (–) los filamentos pueden quedar estabilizados por la Tropomodulina que impide su despolarización.
3) Si la placa de fijación está adosada a la membrana plasmática, contiene también la proteína **vinculina**, que se ancla a las integrinas de la membrana plasmática. A su vez,



las integrinas se conectan mediante la **talina** a la fibronectina y al colágeno de la matriz extracelular.

Las cabezas de miosina II interaccionan con los filamentos de actina y los desplazan hacia el extremo (–).

Como el extremo (+) de cada serie está anclado en una placa de fijación, ésta es también desplazada, de modo que ambas placas enfrentadas se acercan una a otra, produciéndose una contracción.

Para que la miosina II actúe es preciso que previamente sea fosforilada en presencia de Ca2+. Este proceso necesita la proteína calmodulina, que media las respuestas señalizadas por Ca2+ en todas las células. El complejo calmodulina-Ca2+ se une a la enzima quinasa de la cadena ligera de la miosina activándola para que fosforile una de las cadenas ligeras de cada cabeza de la miosina. Esta fosforilación activa la miosina, que cambia su configuración: en el estado no activo la cola de la miosina está plegada, tapando la cabeza motora e inhibiendo la interacción actina-miosina; en el estado activo, la cola está extendida y las moléculas pueden formar filamentos bipolares que pueden interaccionar con la actina y producir el deslizamiento de ésta. La quinasa Rho favorece la contracción, bien directamente, cuando fosforila la cadena ligera de la miosina, o indirectamente cuando, por fosforilación inhibe la quinasa que activa esa cadena.



TIPOS DE MIOFILAMENTOS Y PROTEINAS ASOCIADAS

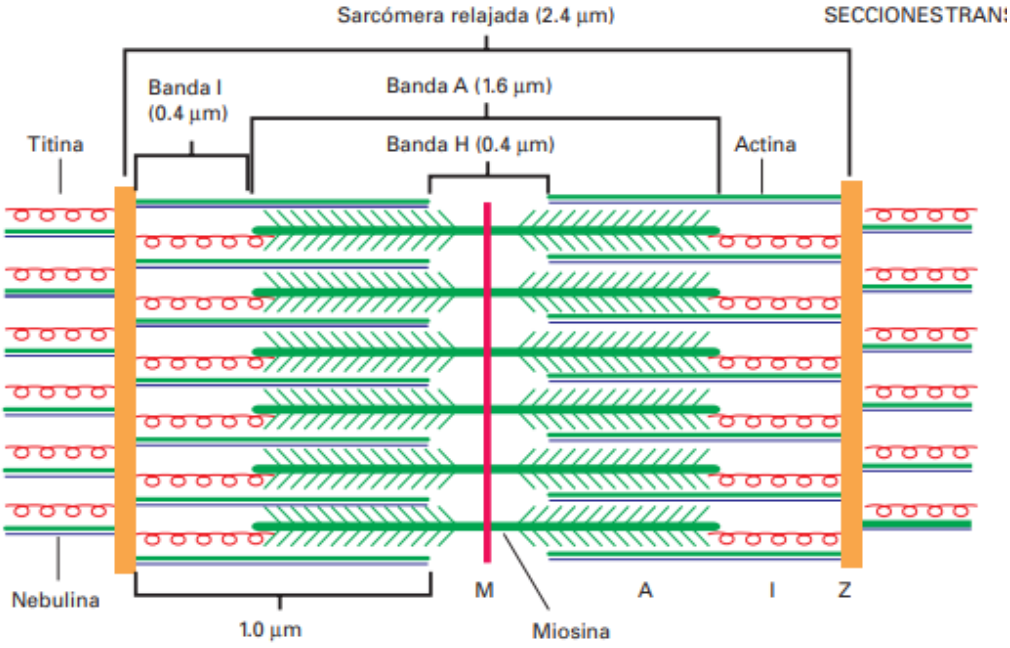
En el músculo estriado los miofilamentos se distribuyen formando una unidad repetitiva que recibe el nombre de sarcomera.

Esta unidad mide unos 2.4 µm de longitud y aproximadamente 1 µm de ancho. Presenta bandas transversales I, A, H, pseudo-H y M, enmarcadas por las líneas Z o discos también transversales. Esta organización se debe a la disposición de dos tipos principales de miofilamentos:

1) Delgados. Son microfilamentos de actina con la organización molecular descrita. Miden 6 nm de espesor y 1 µm de longitud, y forman las bandas I y parte de las A.
2) Gruesos. Están formados por ensamblaje de moléculas de miosina II. Miden 14 nm de espesor y 1.6 µm de longitud. Forman parte de las bandas A.



SARCOMERO



Delimitación:

- **Sarcómero:** está delimitada por dos discos Z
- **Filamentos de actina:** su extremo plus está orientado hacia la línea Z y su extremo minus está orientado hacia el centro del sarcómero
- **Banda A:** es la superposición entre el filamento de actina y filamento de miosina
- **Banda I**: filamento de actina (en el medio tengo discos Z) aparte se comparte entre dos sarcómeros (está dentro de la banda A)
- **Línea M:** esta la miosina y delimita la parte central de la sarcomera
- **Banda H**: solo tiene miosina

Proteínas:

- **Titina (conectina)**: Forma un filamento elástico que conecta el extremo de cada filamento grueso con la línea Z más próxima. Mantiene a la sarcomera en su lugar, funciona como soporte. (va desde la línea Z hasta la miosina)
- **Nebulina**: Se supone que controla la longitud y organización de los filamentos de actina. Es una regla molecular/ delimita la longitud de la actina (se une a la actina y forma un filamento)
- **Miomesina**: situada en el centro de la línea M, forma cortos filamentos dispuestos transversalmente, a modo de puentes, que unen cada filamento de miosina con los seis adyacentes.
- **Proteína C**: se dispone sobre los filamentos gruesos, en intervalos de 43 nm, a ambos lados de la línea M. (FUNCIÓN DESCONOCIDA)
- **Tropomodulina**: se asocia al extremo minus del filamento de actina y lo bloquea (la proteína está estabilizada)
- **CapZ**: se une al extremo plus de la actina y lo bloquea. (la proteína está estabilizada)



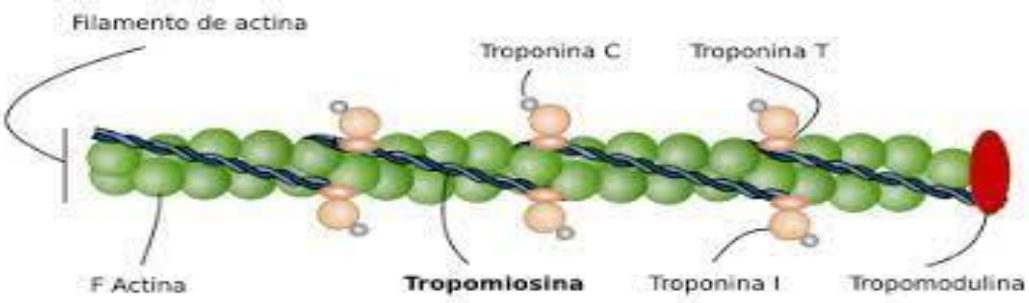
CONTRACCIÓN MUSCULAR

Debido a la estimulación nerviosa sobre la célula muscular, el calcio es liberado del retículo endoplasmático liso (sarcoplasma). Los iones Ca^{2+} liberados entran en contacto con los miofilamentos y se unen a la troponina C, lo que provoca un cambio en la configuración de las troponinas. La troponina T desplaza a la tropomiosina, a la que esta unida; y la troponina I libera el bloqueo de los sitios de unión de la actina con la miosina. Para que esta unión se produzca deben flexionarse las moléculas de miosina por la articulación entre ambas merosmiosinas (pesada y ligera). La meromiosina pesada se levanta y las cabezas de miosina se unen a la actina en el punto más cercano. Al continuarla flexión, las cabezas tiran de los filamentos de actina, acercándolos hacia la línea M. Como las cabezas de cada mitad del miofilamento grueso se orientan en sentidos opuestos, los miofilamentos delgados tienden a coincidir en el centro de la sarcomera. Este proceso requiere la hidrólisis del ATP por la miosina, y debe repetirse varias veces hasta que la sarcomera quede completamente contraída.

Tropomiosina: es una proteína helicoidal fibrosa, que rodea a la actina y se une a troponina

Troponina: tiene 3 proteínas unidas (subunidades)

- **Subunidad T:** troponina T -> se une a tropomiosina
- **Subunidad C:** troponina C -> se une al calcio (ca+)
- **Subunidad I**: troponina I -> es estructural

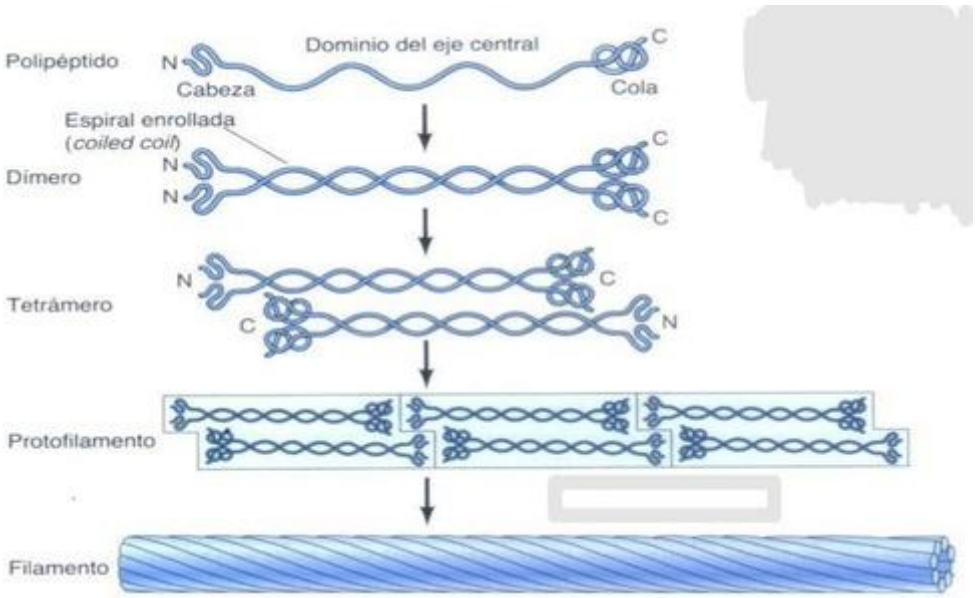




FILAMENTOS INTERMEDIOS

- Sus dimensiones (8-10 nm)
- Constituyen un grupo heterogéneo con cinco variedades principales; la mayoría de los tipos celulares presentan una o más de ellas.
- No participa directamente en los movimientos celulares y su función es citoestructural, dan soporte estructural a la membrana nuclear, proporcionan integridad estructural a las células y los tejidos y cumplen de barrera en la piel, el pelo y las uñas.
- Son los más resistentes, aunque se disuelven en urea.
- No son polares (no tiene extremo plus ni minus y pueden asociarse formando redes)
- No requiere la presencia de ATP ni de GTP para que los filamentos polimericen, ni de su ruptura para desarmarse.

Estructura:



1. **MONOMERO** (es polar: tiene un extremo carboxilo y extremo amino)
2. **DÍMERO** (es la unión de dos monómeros extremos C-C / A-A →sigue siendo polar)
3. **TETRÁMERO** (es la unión de dos dímeros = 4) la unión se da entre los extremos diferentes C-A / A-C, es decir, se anula las cargas: queda **APOLAR**
4. **PROTOFILAMENTO** (muchos tetrámeros se unen)
5. **PROTOFIBRILLA** (es la unión de dos protofilamentos)
6. **FILAMENTO INTERMEDIO** (la unión de muchos protofibrillas)

-La unidad de básica del filamento intermedio es el TETRÁMERO-

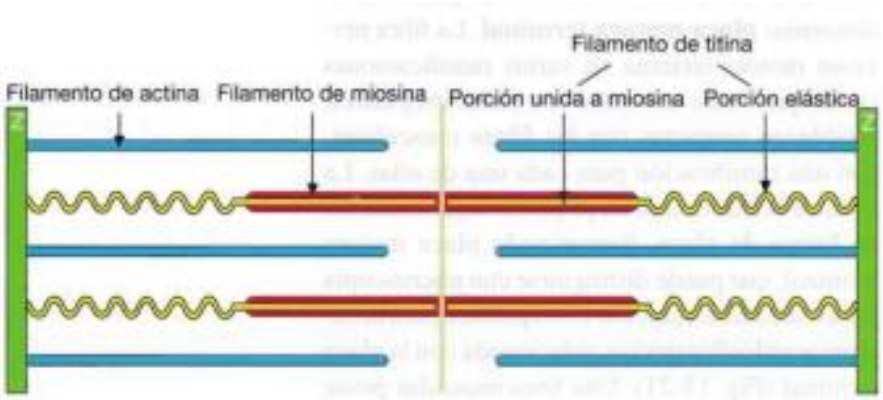


ANEXO DE MATERIAL DE CATEDRA:

BASE BIOMOECULAR DE LA CONTRACCION MUSCULAR

Los filamentos de actina están formados por una proteína globular llamada actina G que se polimeriza en dos cordones idénticos dando lugar a la formación de la actina F, que forman una hélice doble como dos cadenas de perlas.

Esta hélice doble representa la columna vertebral del filamento de actina. Mediante el "método de las puntas de flecha", se demuestra que los filamentos de actina poseen polaridad, con un extremo plus y otro minus. el extremo plus del filamento de actina se fija al disco Z y el extremo minus se orienta en dirección opuesta.



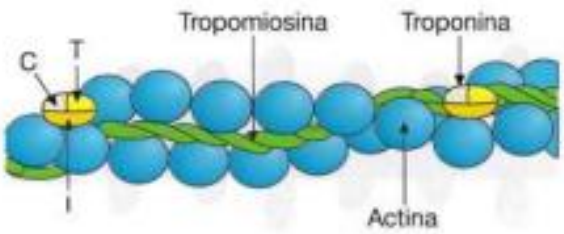


Fig. 13-17. Dibujo esquemático de la **configuración molecular propuesta para un filamento de actina**.

Las proteínas fijadoras de actina son Tropomodulina y Nebulina que regulan la longitud de los filamentos de actina. La Tropomodulina “sella” el extremo minus libre e impide la despolimerización. La Nebulina tiene una longitud proporcional al filamento de actina y se cree que funciona como patrón que establece el largo de alrededor de 1 µm, medida de todos los filamentos de actina.

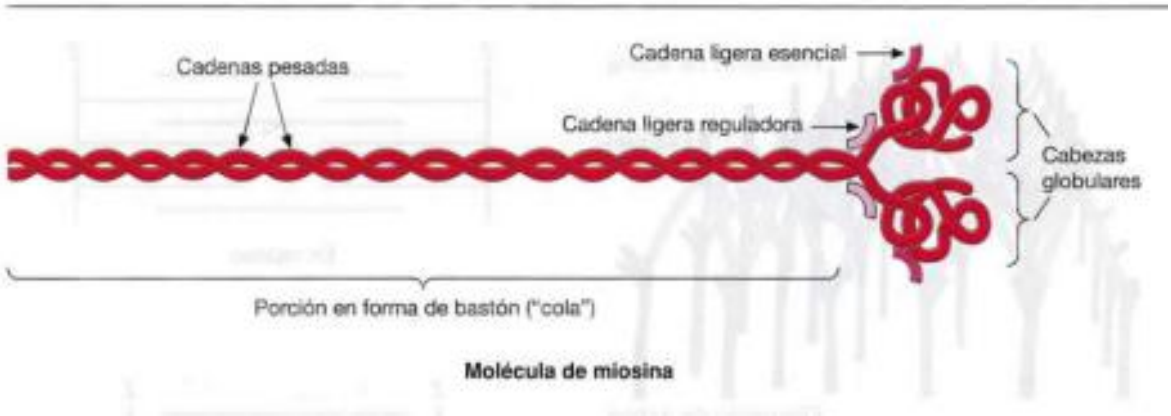
A los filamentos de actina se fijan dos proteínas de importancia para la regulación de la contracción.



- La Tropomodulina es una molécula proteica de 40 nm de longitud (compuesta por dos cadenas polipeptídicas enroscadas) ubicada en los surcos que hay entre los dos cordones del filamento de actina.
- La troponina es una proteína globular ubicada sobre un extremo de cada molécula de tropomiosina, a intervalos de 40 nm sore el filamento de actina. Esta se compone de tres polipéptidos:
  - → Troponina T fija todo el complejo de la troponina a a tropomiosina.
  - → Troponina I que se une a la actina por lo inhibe la unión de la actina a la miosina.
  - → Troponina C fija iones calcio.

Los filamentos de miosina están formados por la proteína miosina, compuesta por dos cadenas pesadas y cuatros cadenas ligeras o livianas. La molécula de miosina comprende una porción con forma de bastón o "cola", en la que las dos cadenas pesadas se enroscan para formar un espiral arrollada que confiere a la cola cierta rigidez. En el extremo de la cola, las dos cadenas pesadas se separan y cada una forma una cabeza de miosina globular. A cada cabeza de miosina se adosan dos cadenas ligeras, de las cuales se cree que la cadena ligera esencial tiene importancia estructural para estabilizar la cabeza de miosina, mientras que la cadena ligera reguladora es importante para la regulación de la contracción muscular.

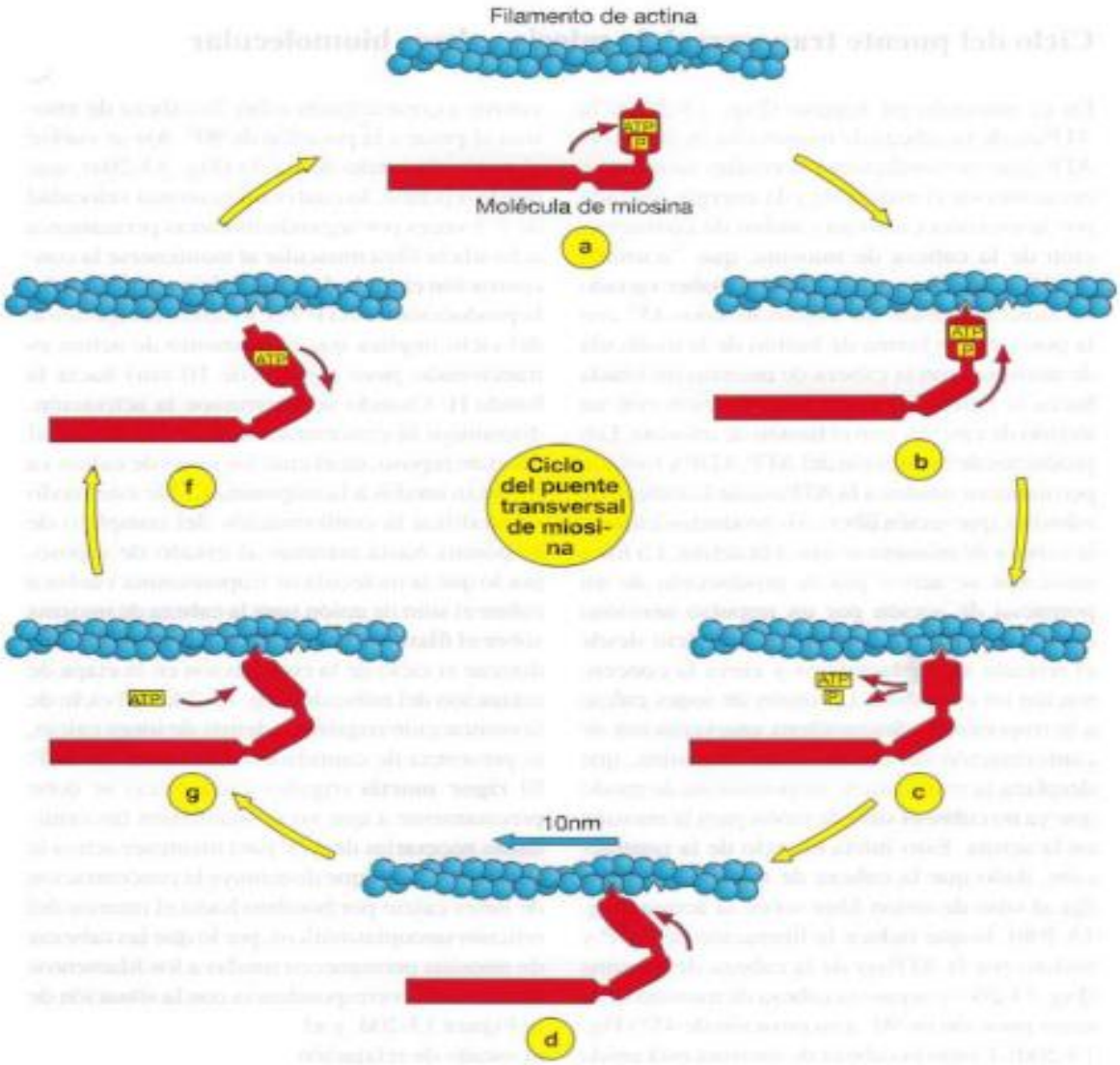
Cada una de las cabezas de miosina actúa como ATPasa. Además, cada una posee un sitio fijador de actina.



Molécula de miosina



Las moléculas de miosina son flexibles debido a la presencia de un “bisagra” en la porción con forma de bastón, correspondiente a la transición entre las meromiosinas ligera y pesada.



El deslizamiento de los filamentos de actina respecto de los de miosina durante la contracción tiene lugar debido a que la molécula de miosina recorre el denominado CICLO DEL PUENTE TRANSVERSAL DE MIOSINA, en el cual la cabeza de miosina se fija a la actina, tracciona del filamento de actina (por un cambio de conformación de la molécula de miosina) y después interrumpe la unión.

Al repetir este ciclo (de unión, tracción e interrupción de la unión) se desplaza (desliza) el filamento de actina a lo largo del filamento de miosina



en dirección a la banda H. la energía del proceso es producida por escisión de ATP, catalizada por la porción ATPasa de la cabeza de miosina.

UNIÓN NEUROMUSCULAR

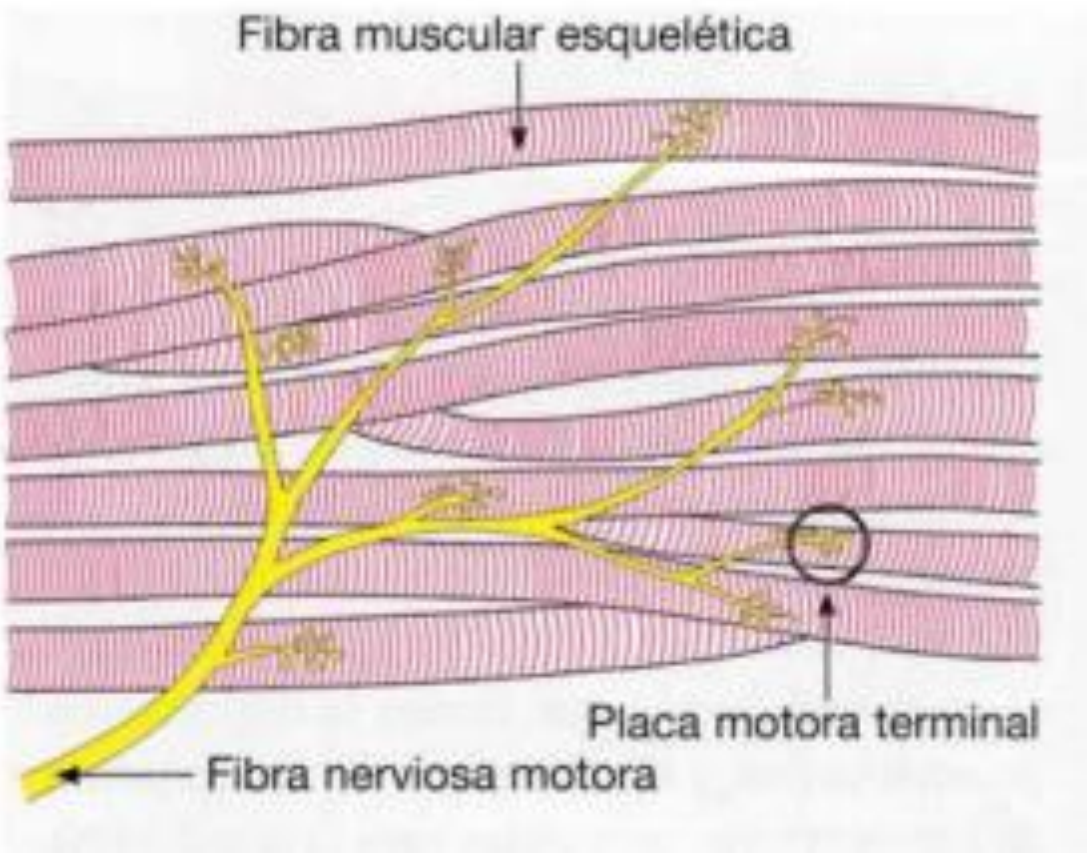
La zona de contacto entre una fibra nerviosa motora y una fibra de músculo esquelético se denomina PLACA MOTORA TERMIANAL. La fibra nerviosa motora termina en varias ramificaciones cortas que establecen contactos con las fibras musculares, con una ramificación para cada una de ellas. La zona de contacto crea un pequeño engrosamiento en forma de placa denominado placa motora terminal.

Una fibra muscular posee solo una placa motora terminal, localizada cerca del centro lineal de la fibra. En la superficie de la fibra muscular se encuentran cavidades denominadas criptas sinápticas primarias, también hay una serie de hendiduras estrechas en la fibra muscular las criptas sinápticas secundarias.

as vesículas sinápticas contienen acetilcolina, que actúa como sustancia neurotransmisora para la propagación del estímulo nervioso desde el axón al sarcolema. El potencial de acción que llega a la placa motora terminal libera acetilcolina por exocitosis de las vesículas hacia la hendidura sináptica, donde las moléculas de acetilcolina se unen a receptores de acetilcolina (de tipo nicotínico) localizados sobre la membrana postsináptica (sarcolema). La unión de la acetilcolina con el receptor produce un aumento rápido, pero de corta duración, de la permeabilidad para los iones sodio, por lo que la membrana postsináptica se despolariza como punto de inicio de un potencial de acción que se difunde por todo el sarcolema.

El receptor de acetilcolina es un canal iónico para sodio activado por neurotransmisor. La acetilcolina es degradada al cabo de unos pocos milisegundos por la enzima acetilcolinesterasa, localizada en la lámina externa (lámina basal) de la membrana postsináptica. Un único impulso nervioso libera la cantidad exacta de acetilcolina necesaria para producir un potencial de acción en el sarcolema que, a través de los túbulos T, induce la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplasmático y así una única contracción de la fibra muscular.




Fibra muscular esquelética
Placa motora terminal
Fibra nerviosa motora