

# Clase Citoesqueleto y Movimiento Celular I

Filamentos de Actina

Dra. Alejandra Alvarez

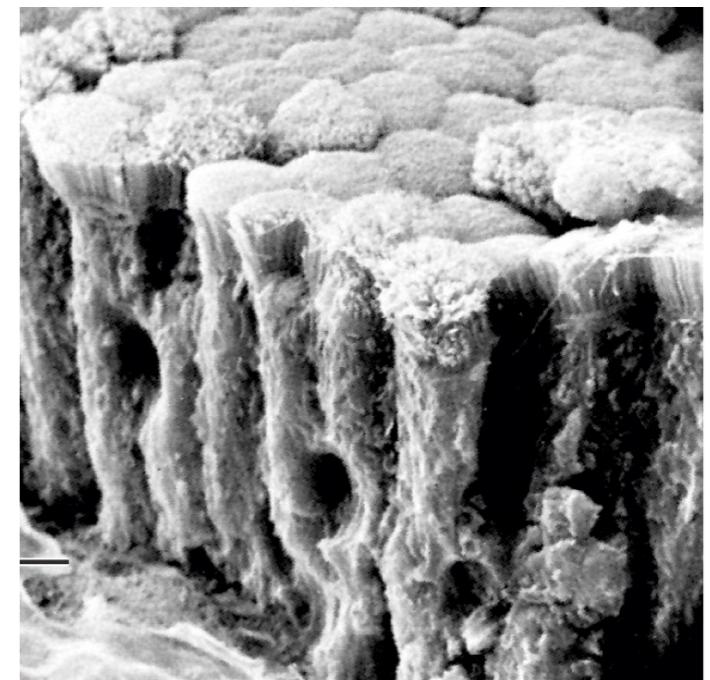
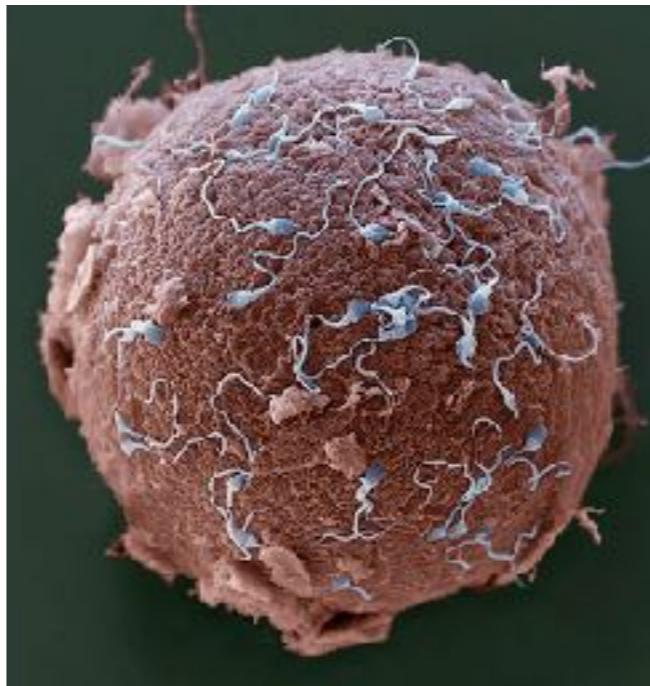
## **Contenidos:**

- **Aspectos Generales del Citoesqueleto**
- **Filamentos Intermedios**
- **Microfilamentos o Filamentos de Actina**
- **Proteínas Asociadas a Actina**
- **Microtúbulos**
- **Transporte microtubular**

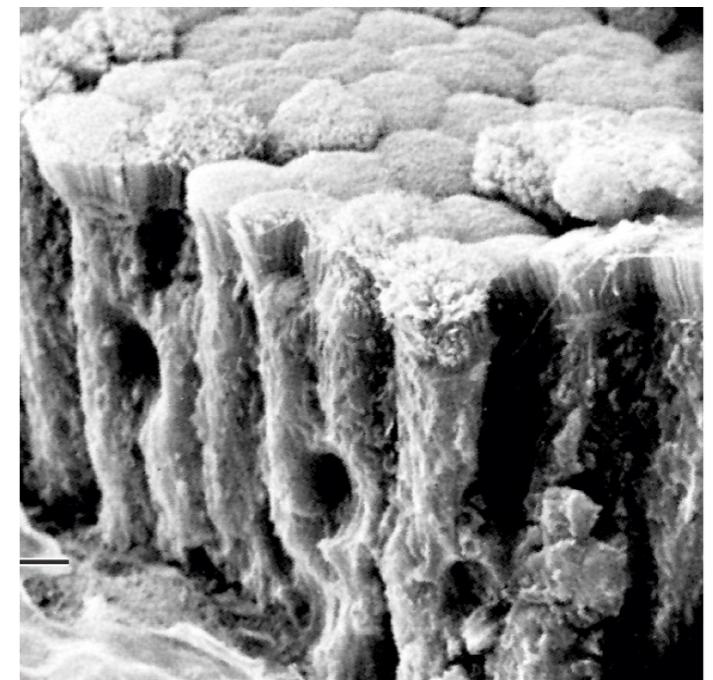
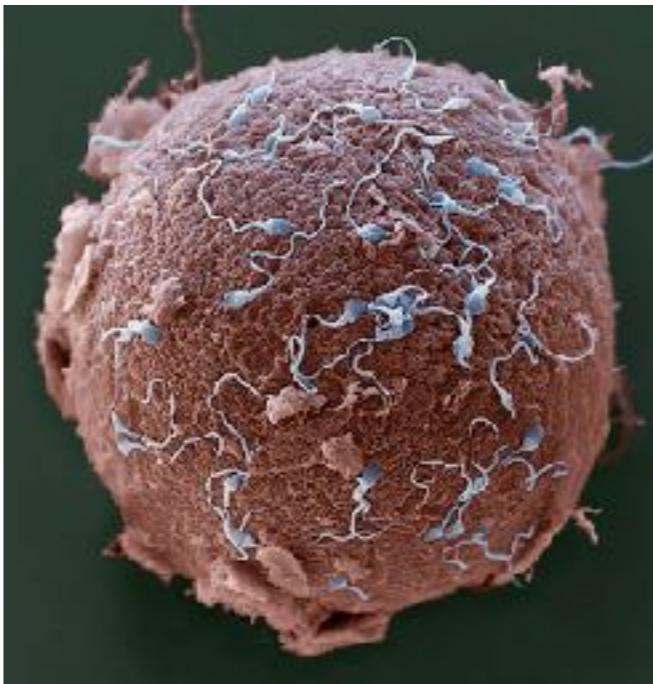
# Objetivos de aprendizaje:

- Conocer los tres tipos de filamentos del citoesqueleto
- Conocer las propiedades de los filamentos intermedios y su rol en la mantención de la estructura celular
- Conocer las propiedades de los filamentos de actina
- Entender las bases moleculares de la dinámica de los filamentos de actina
- Conocer las proteínas reguladoras de los filamentos de actina
- Entender las bases del movimiento de las células

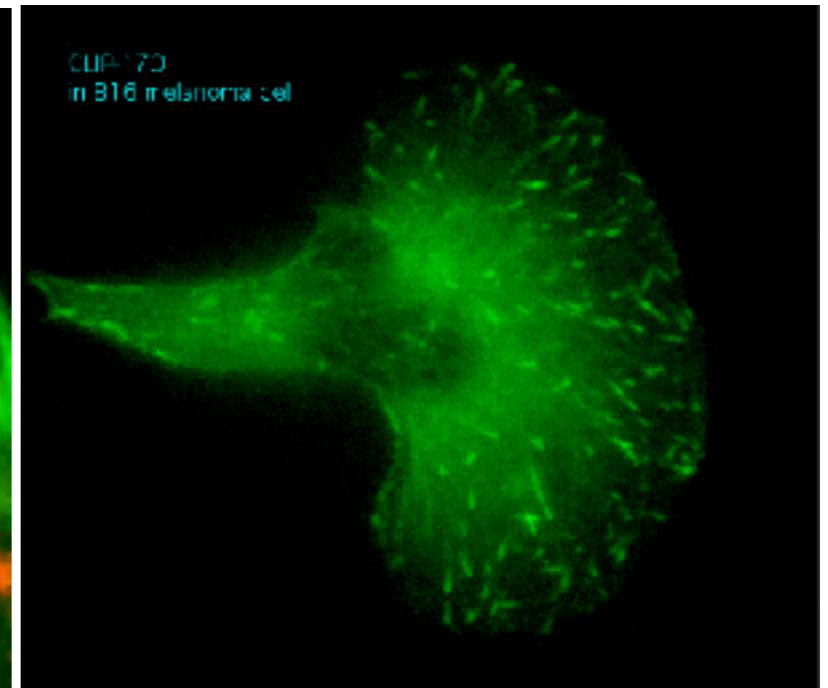
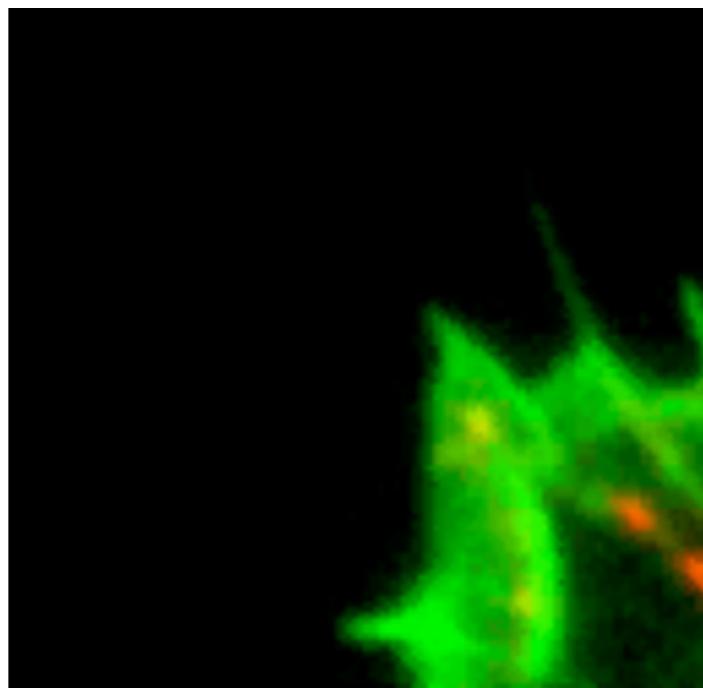
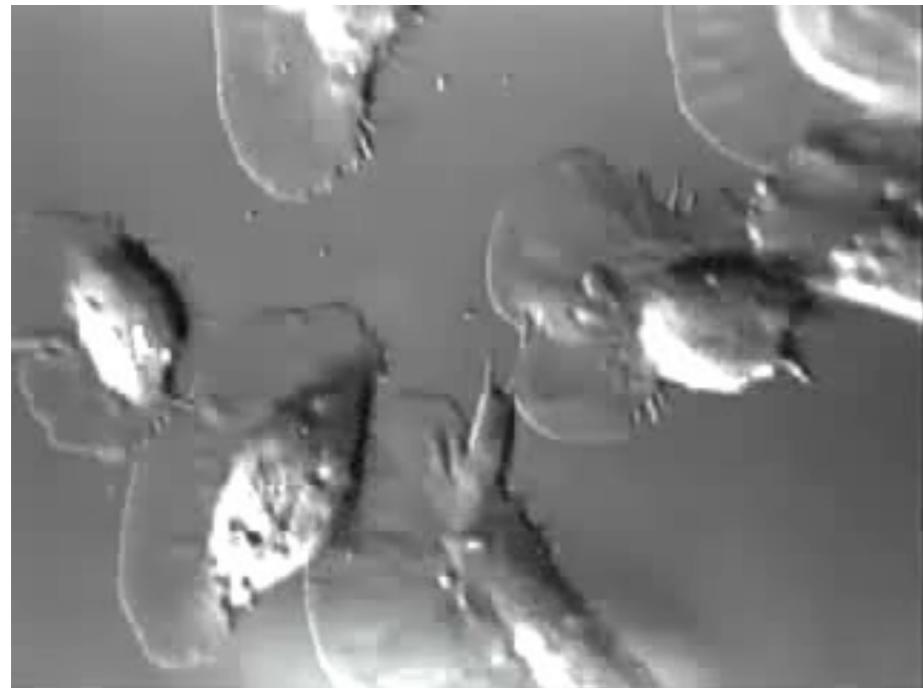
# organización de estructuras estables



## organización de estructuras estables

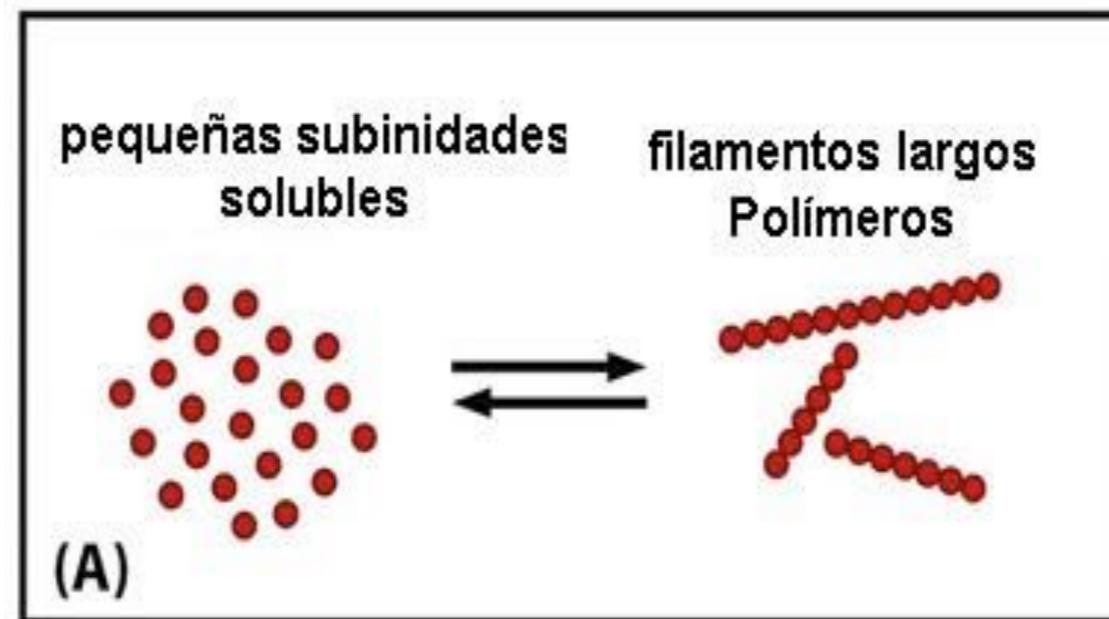
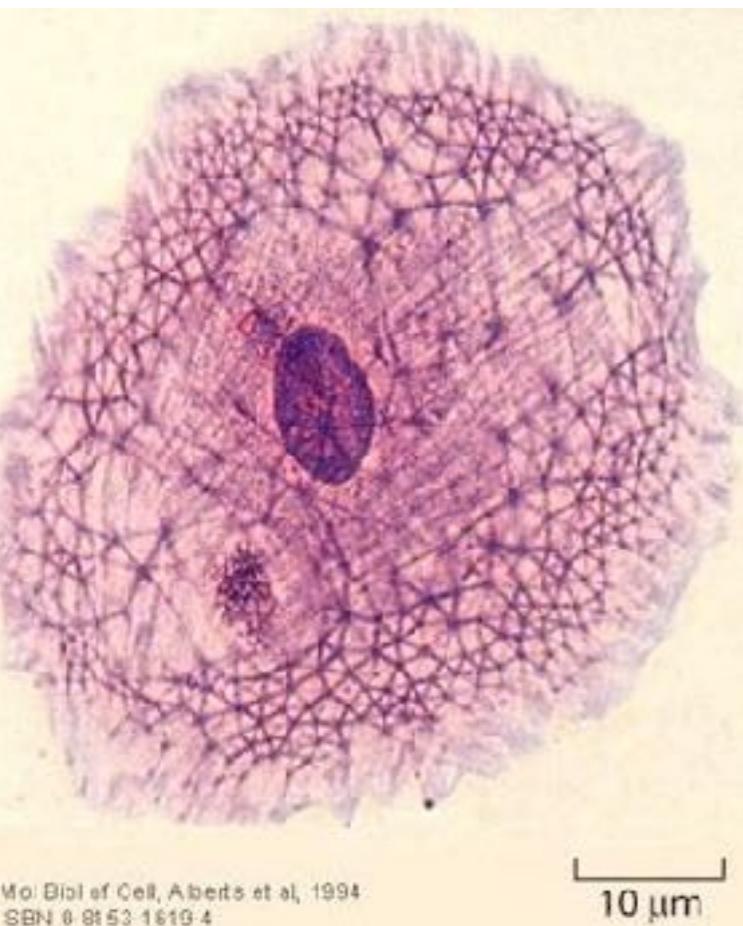


## organización de estructuras dinámicas

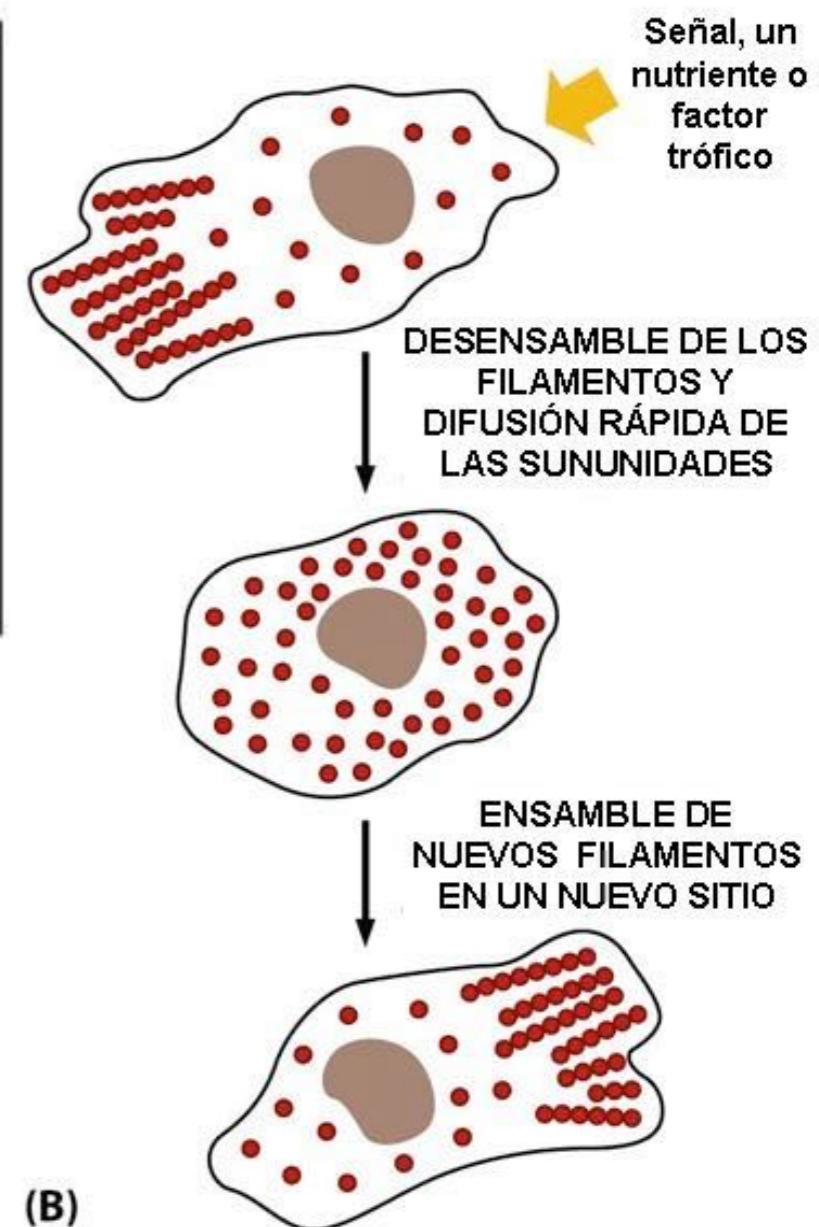


# El citoesqueleto

Es una red compleja de filamentos proteicos que se extiende a través del citoplasma



Los filamentos del citoesqueleto se forman por asociación no-covalente de subunidades.

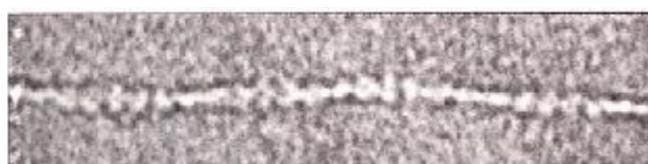


# Tres tipos de filamentos proteicos, compuestos a partir de monómeros, conforman el citoesqueleto:

localización  
estructura  
subunidad

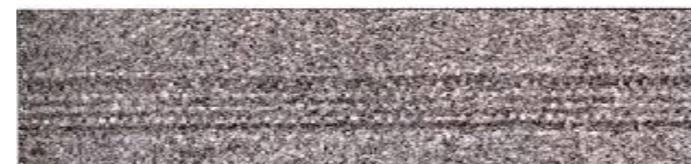
Microfilamentos o  
Filamentos de Actina

Actina



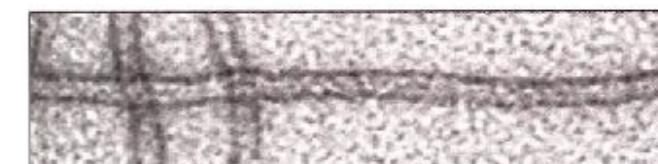
Microtúbulos

Dímeros de  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina

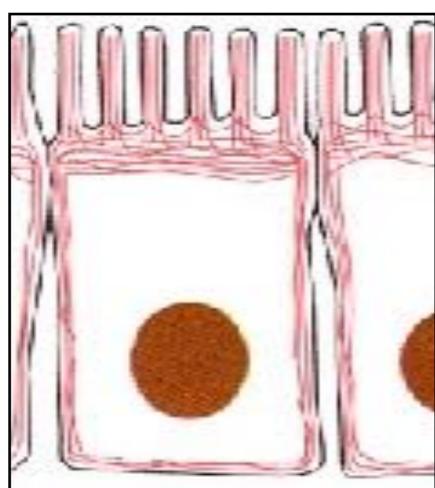


Filamentos  
Intermedios

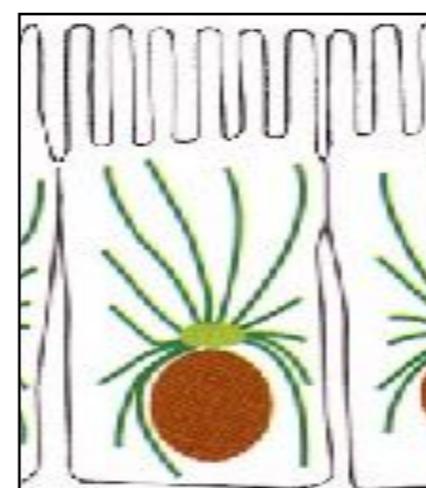
Varios



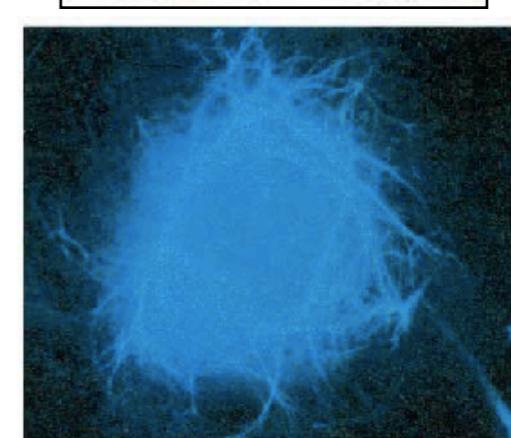
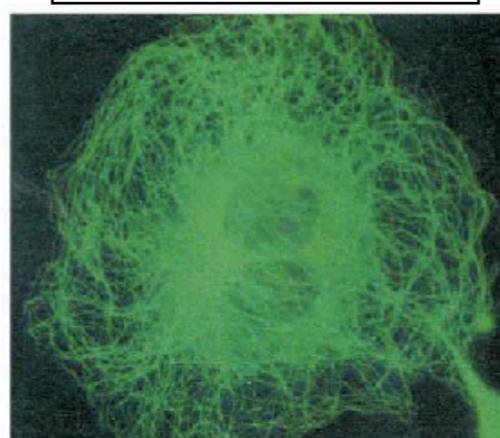
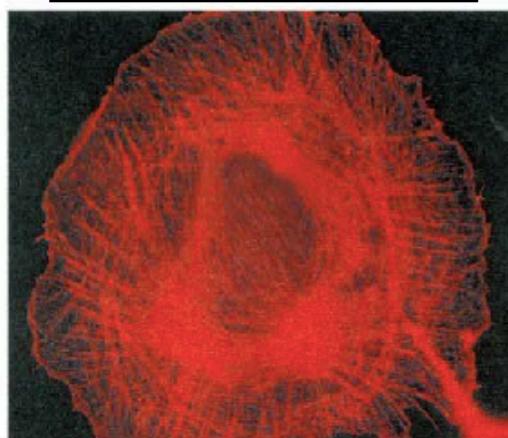
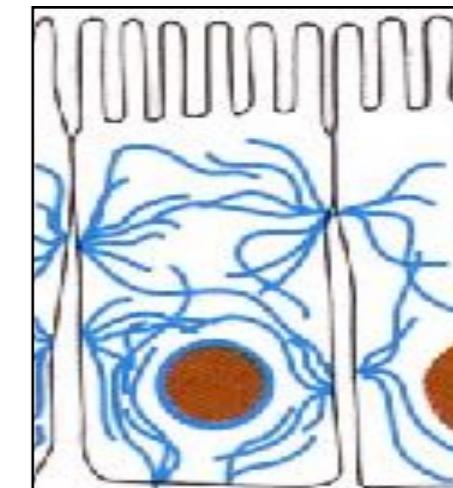
7-9 nm  $\downarrow$



25 nm  $\uparrow$



10 nm  $\downarrow$



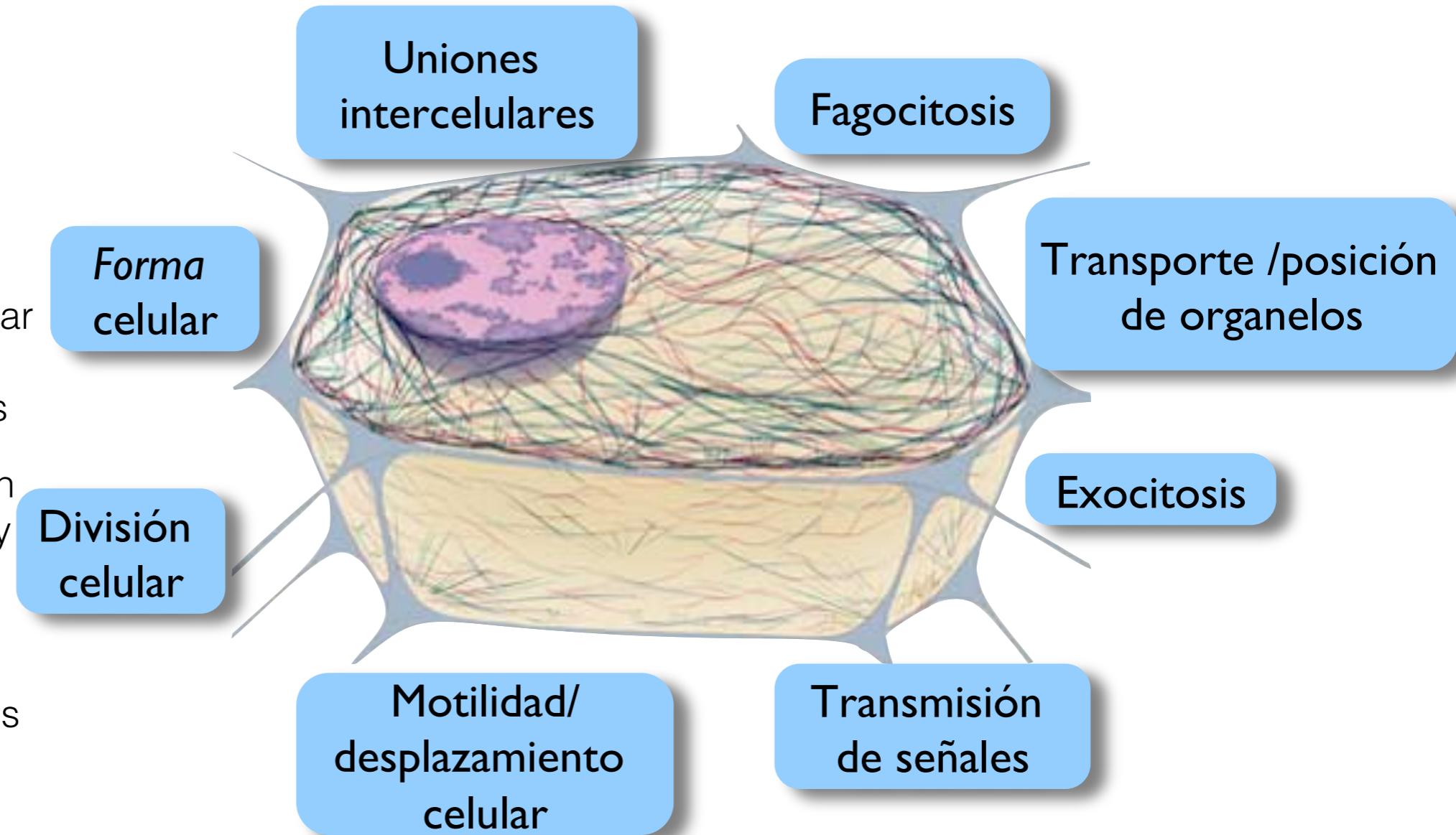
Los filamentos cambian continuamente su **distribución y longitud**

(filamentos de actina>microtúbulos>filamentos intermedios)

# Funciones del Citoesqueleto

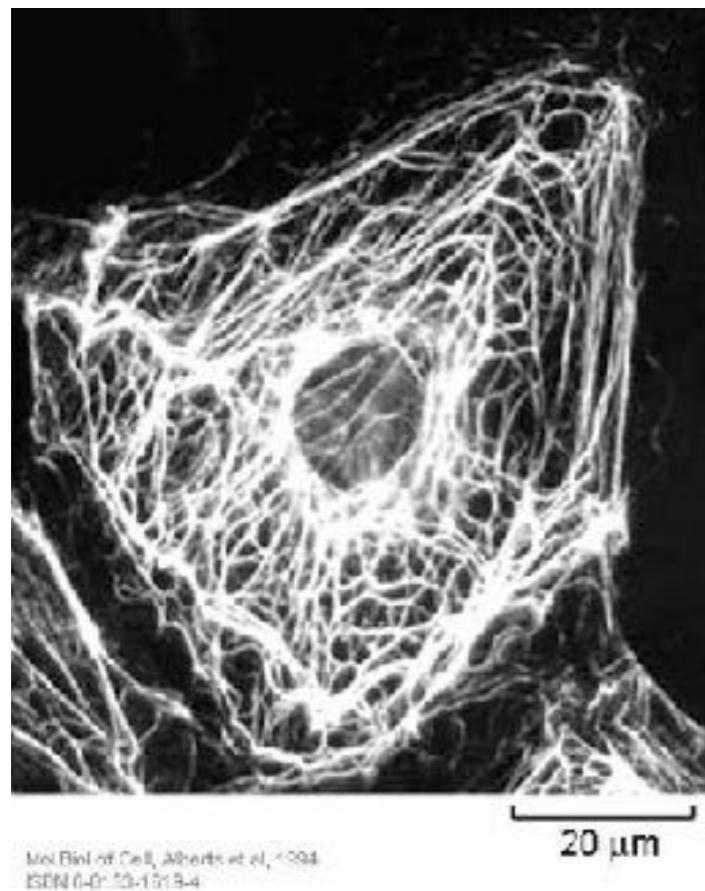
El citoesqueleto participa en múltiples funciones en las células eucariontes

- Permite a las células eucariontes adoptar diversas formas
- Permite a las células llevar a cabo movimientos coordinados y dirigidos
- Controla la organización espacial de organelos y complejos proteicos dentro del citoplasma celular y permite la comunicación entre ellos

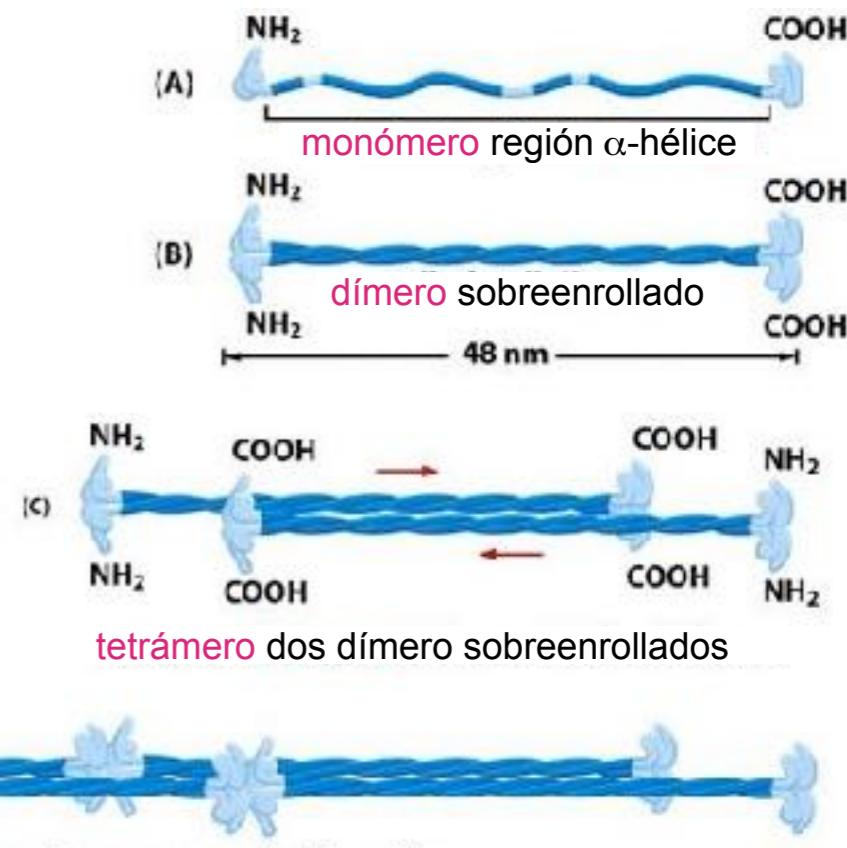
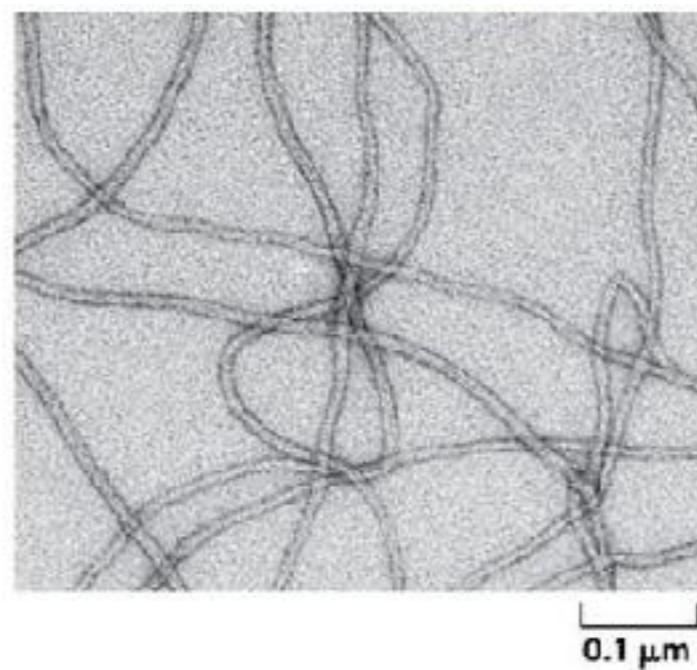


**Las bacterias no tienen un citoesqueleto complejo. Debe haber sido un factor crucial en la evolución**

# Filamentos Intermedios



## Modelo de asociación de filamentos intermedios (FI)

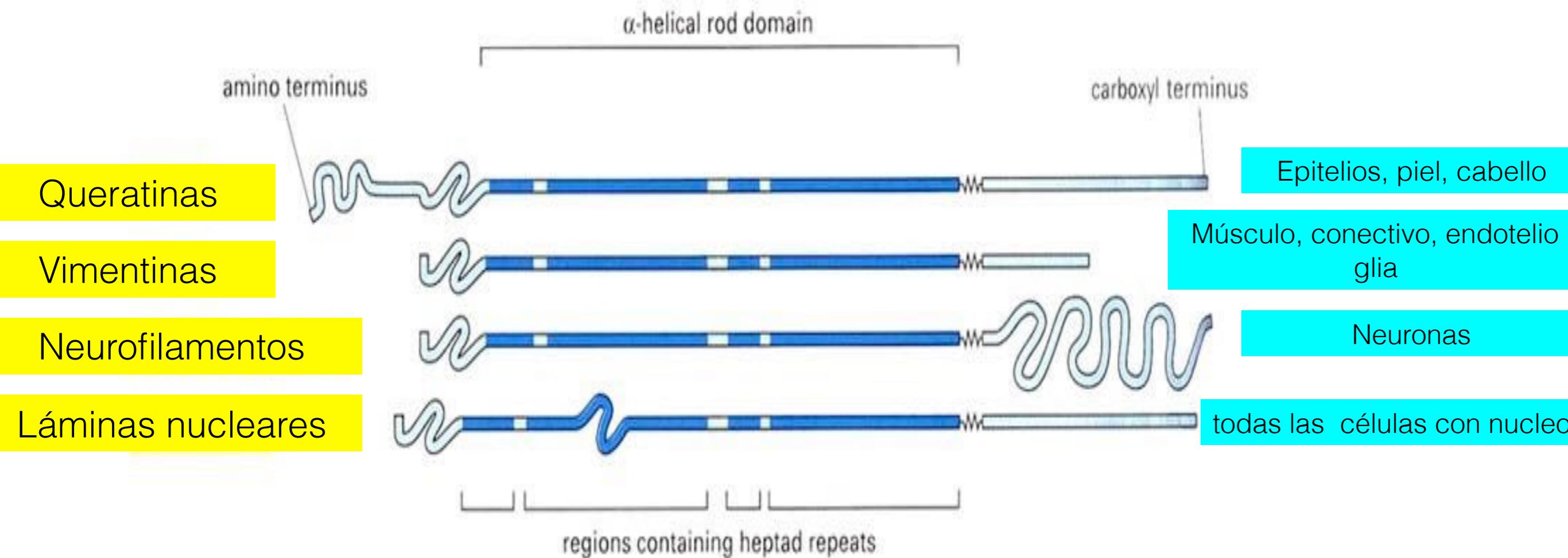


• Asociación lateral (se regula por fosforilación)

- Son fibras proteicas de gran resistencia
- Son como cuerdas enrolladas de 8 a 10 nm de diámetro (intermedio entre microfilamentos y microtúbulos)
- Forman una red alrededor del núcleo, que se extiende hacia la periferia
- Formados por proteínas fibrosas (no globulares) con monómeros de alto peso molecular

# Distintos tipos de Filamentos intermedios (FI)

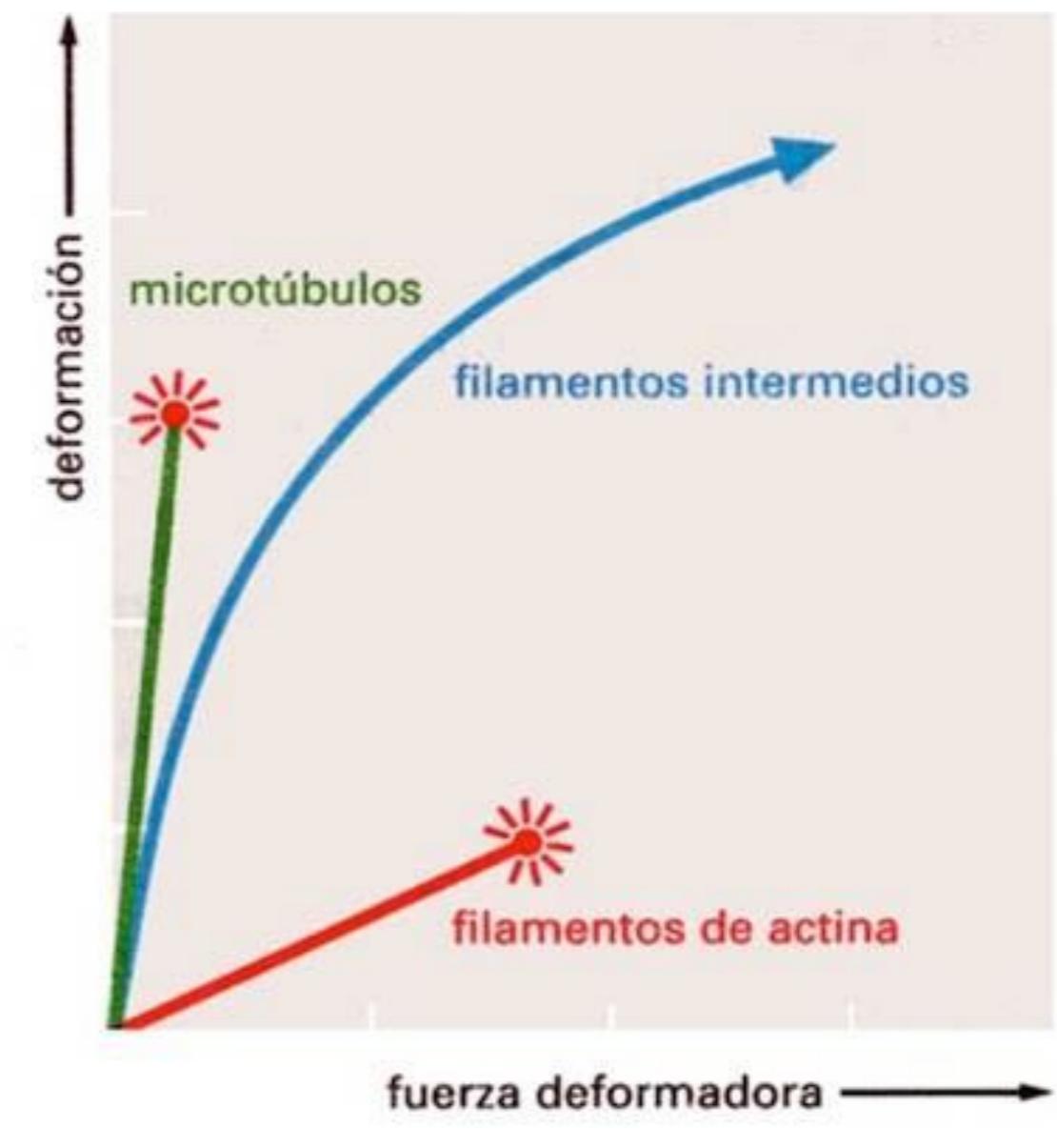
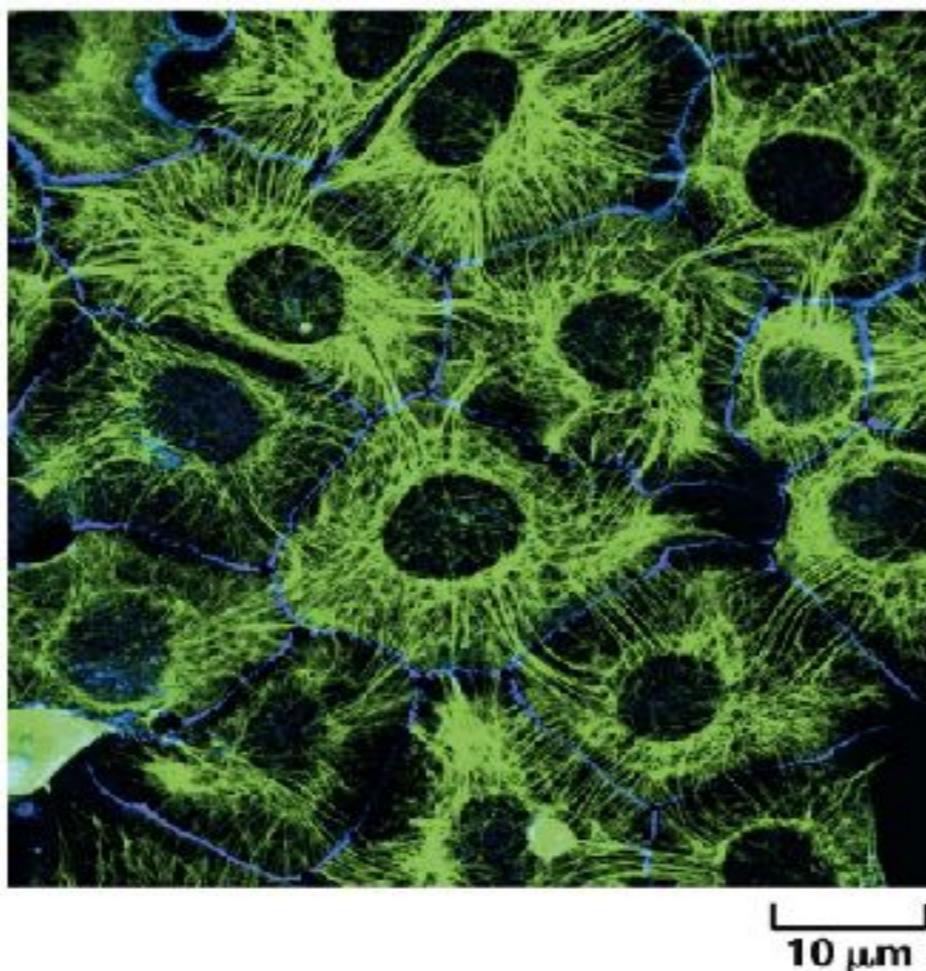
- Se expresan **distintos tipos de monómeros** dependiendo del tipo celular



- Un dominio central de ~310 aminoácidos de estructura  $\alpha$ -hélice
- Los dominios amino y carboxilo terminal varían en tamaño y secuencia
- Presentan repeticiones de siete aminoácidos en la región central

# La principal función de los FI es la mantención de la forma e integridad de las células y tejidos

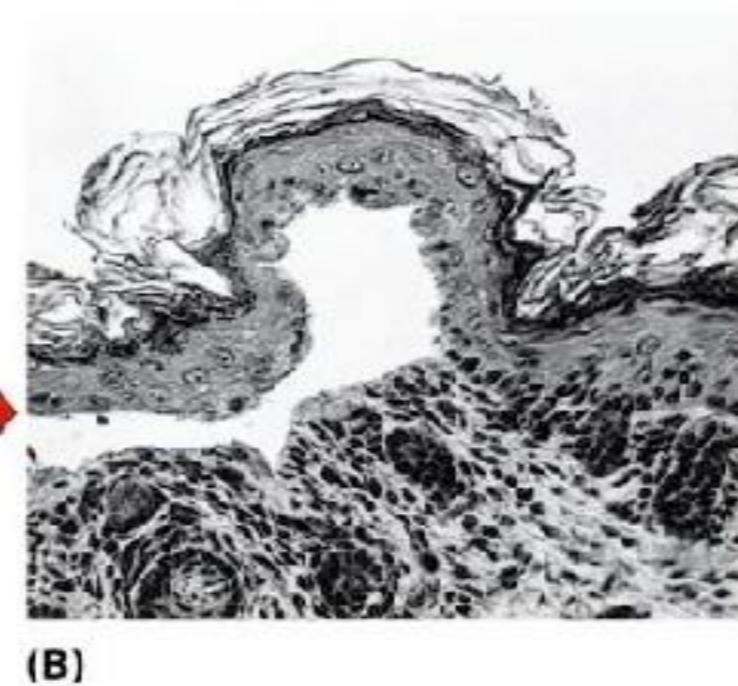
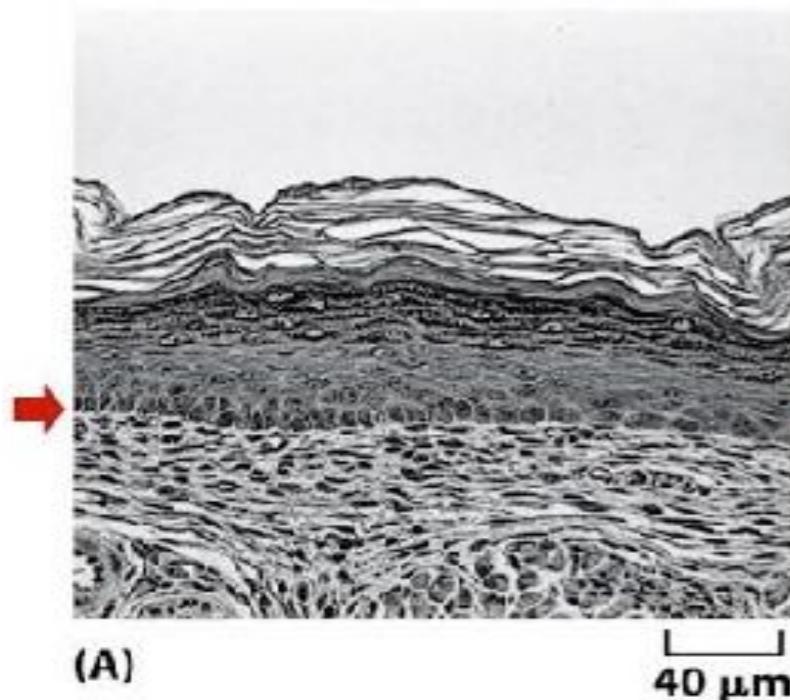
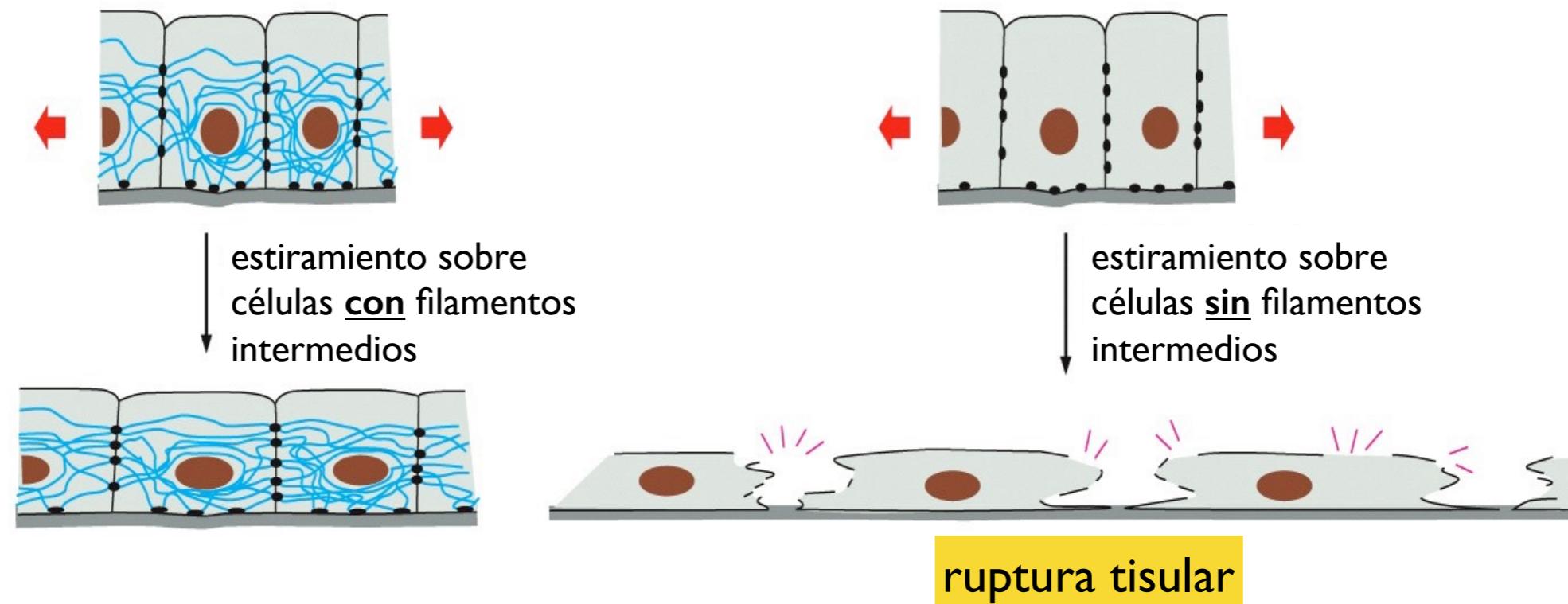
## Tipo I: Queratinas - Keratinas



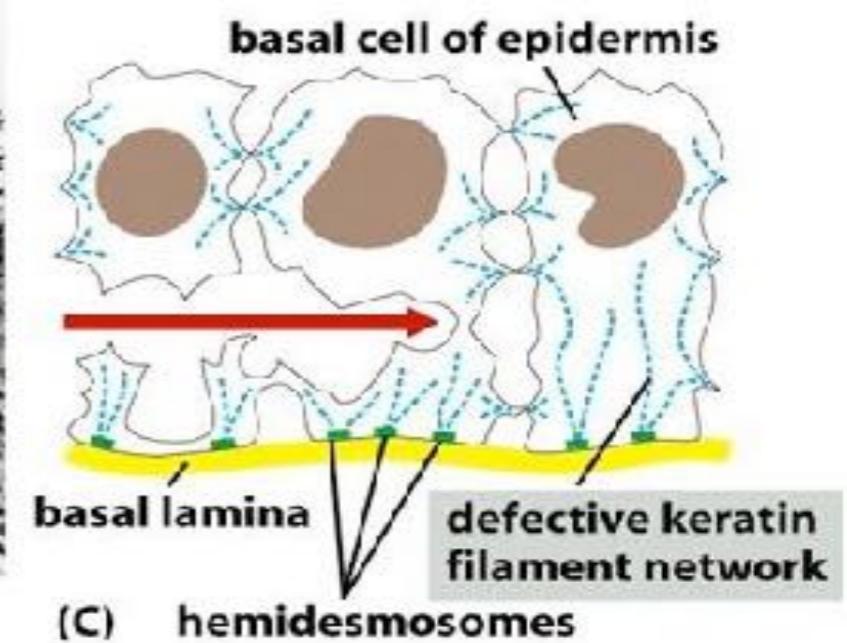
- **Función más importante:** forma, estructura y estabilidad de las células
- **Son los menos dinámicos**

Los filamentos intermedios son altamente resistentes a la tensión  
Se deforman fácilmente y no se rompen  
Son importantes en células sujetas a tensión (epiteliales) y también en neuronas y células musculares

# Los filamentos intermedios mantienen la estabilidad de los tejidos



epidermolysis bullosa simplex  
Falla en citokeratinas



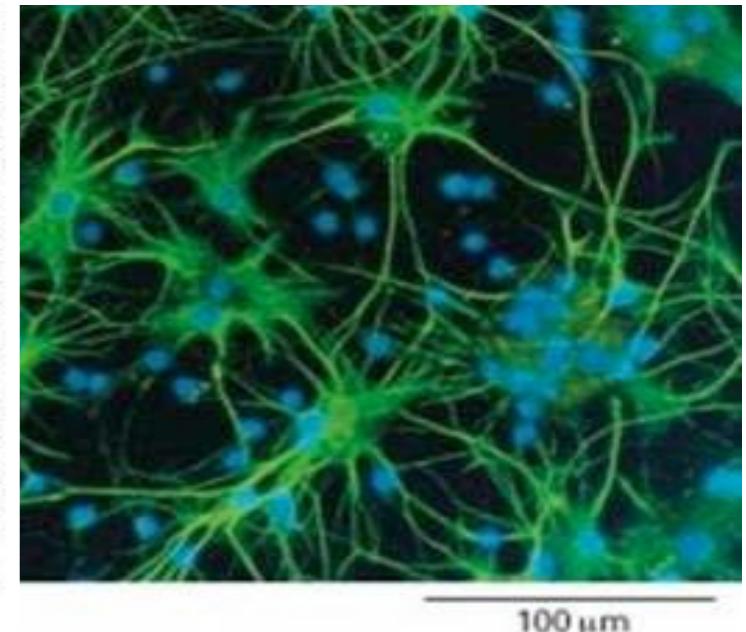
## Tipo II: Familia de las vimentinas

Vimentinas (fibroblastos, vasos sanguíneos, glóbulos blancos, células en cultivo y endotelio)

Desminas (músculo liso y estriado)

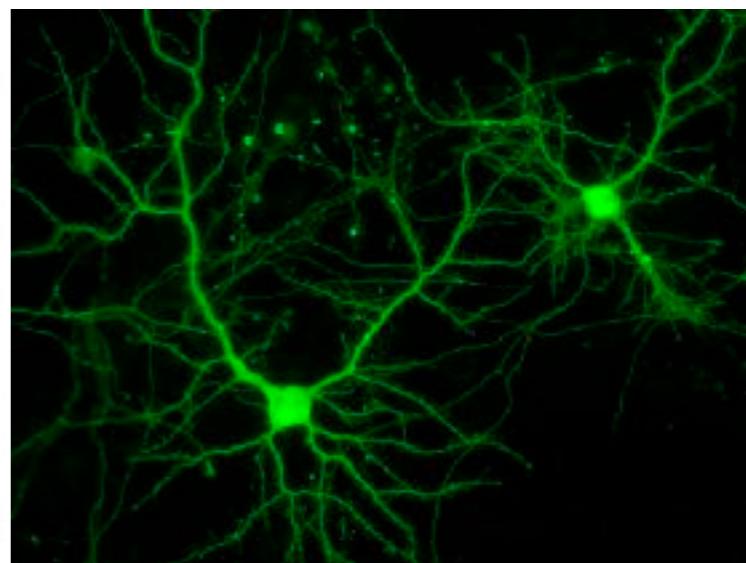
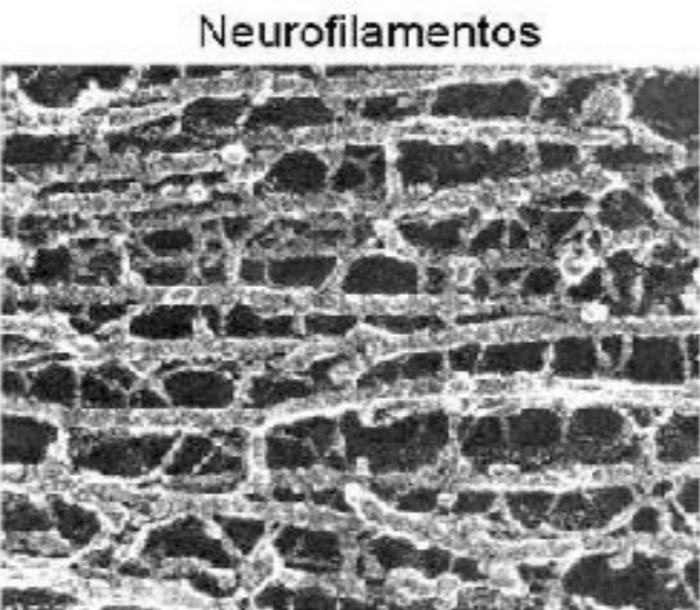
Proteína glial acídica (astrocitos, células de Schwann)

Forman homo y hetero- dímeros

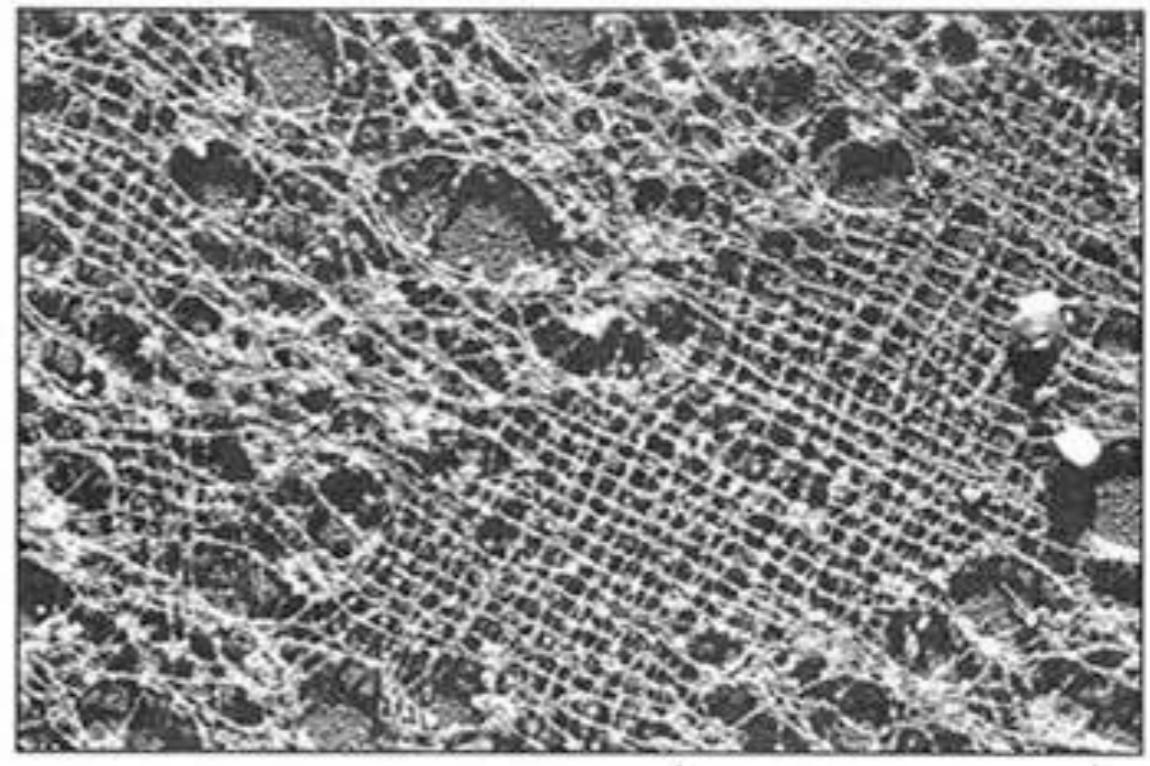
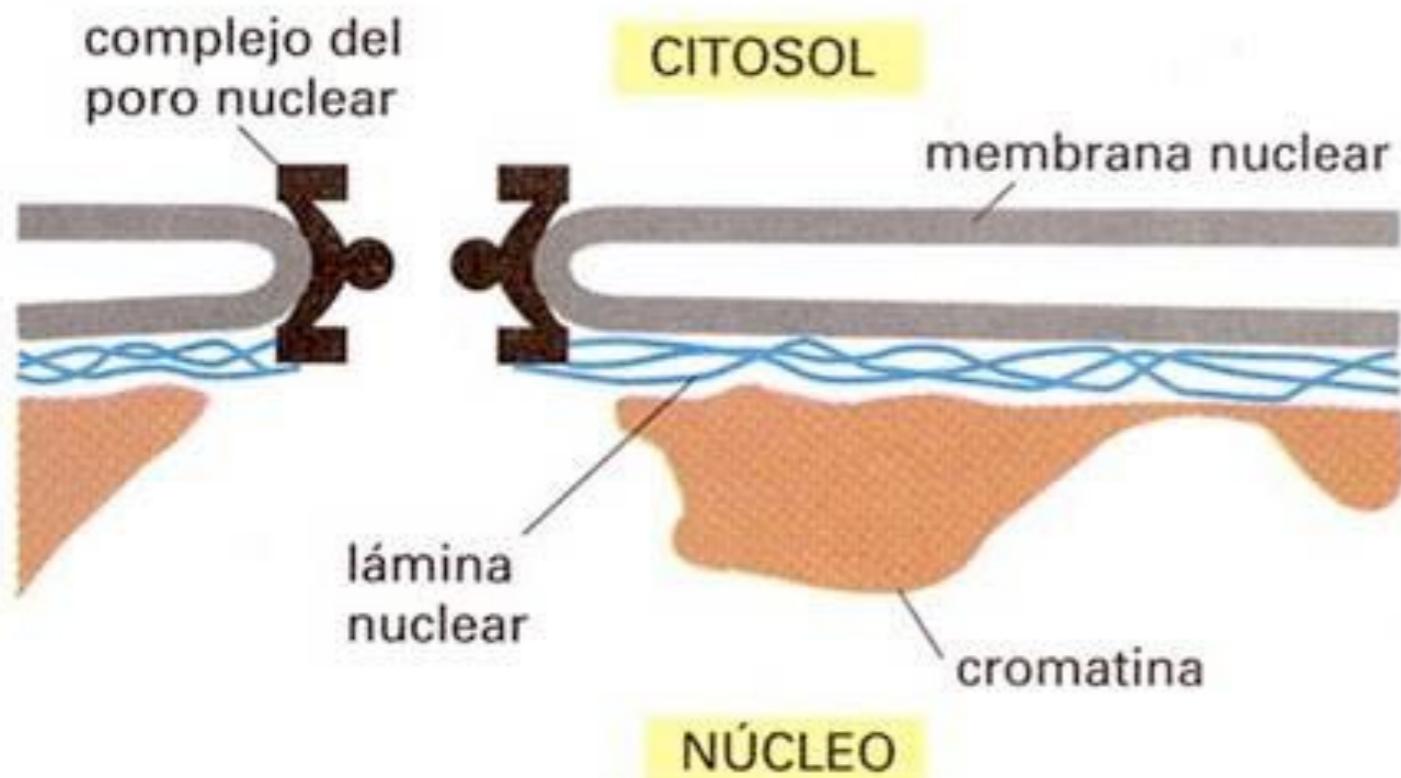


## Tipo III: Neurofilamentos

Los NF presentan numerosos puentes (esto es muy importante para dar estabilidad al largo y fino axón)



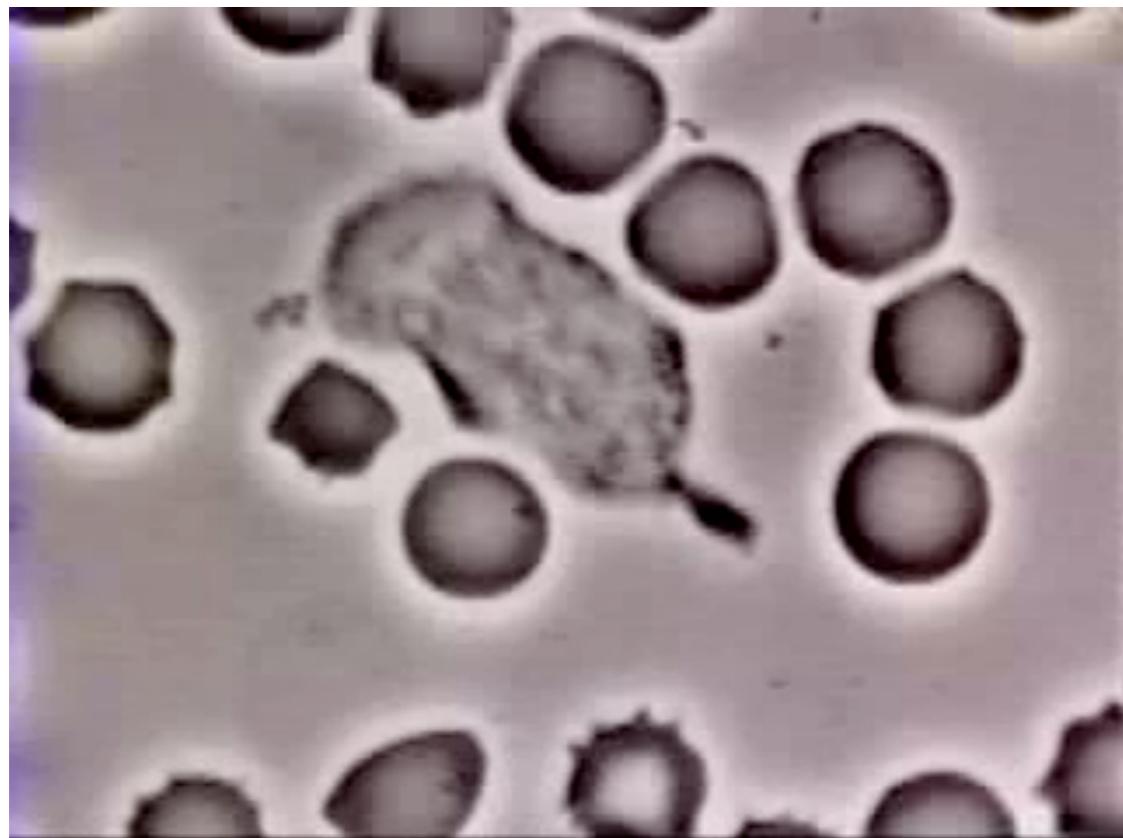
## Tipo IV: Láminas nucleares



- Están en todas las células con núcleo
- Forman una red proteica bajo la membrana nuclear
- La red es dinámica y se disocia en la mitosis
- Su dissociación se regula por fosforilación

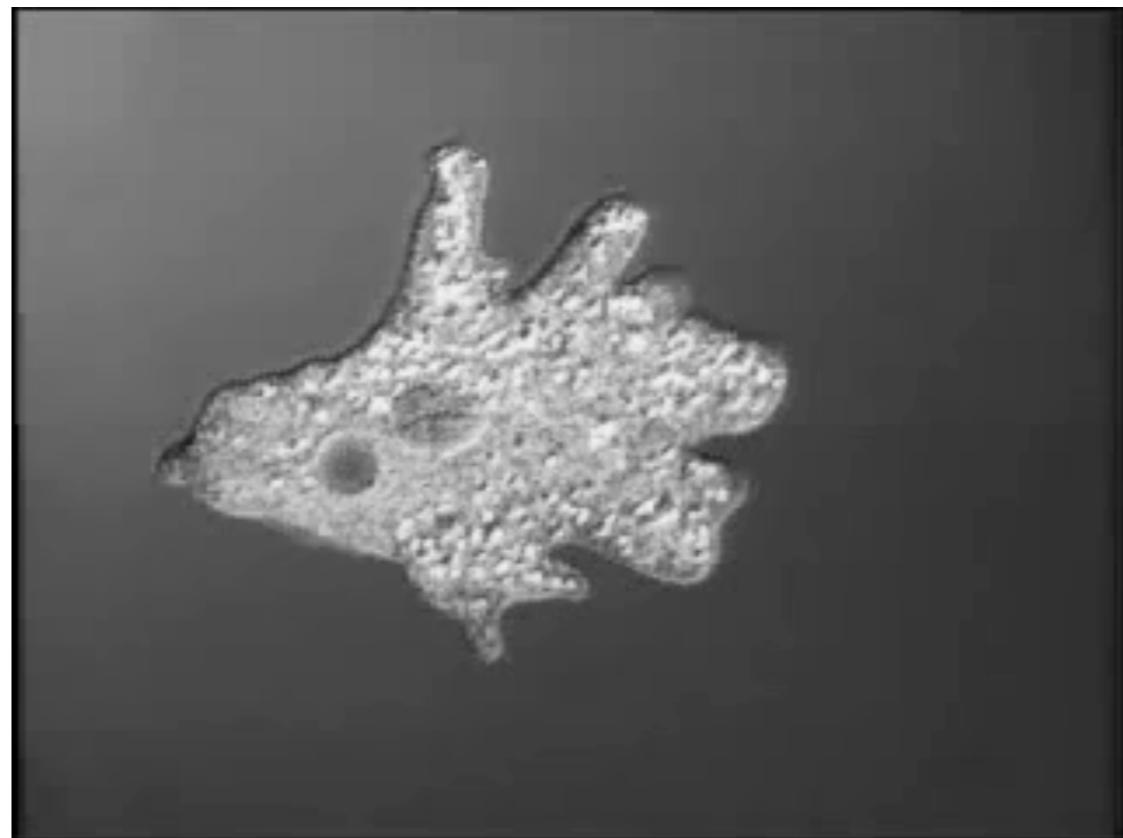
# Los filamentos de actina son dinámicos

Neutrófilo que caza una bacteria



un poquito mas rápido  
David Rogers 1950

Ameba en busca comida

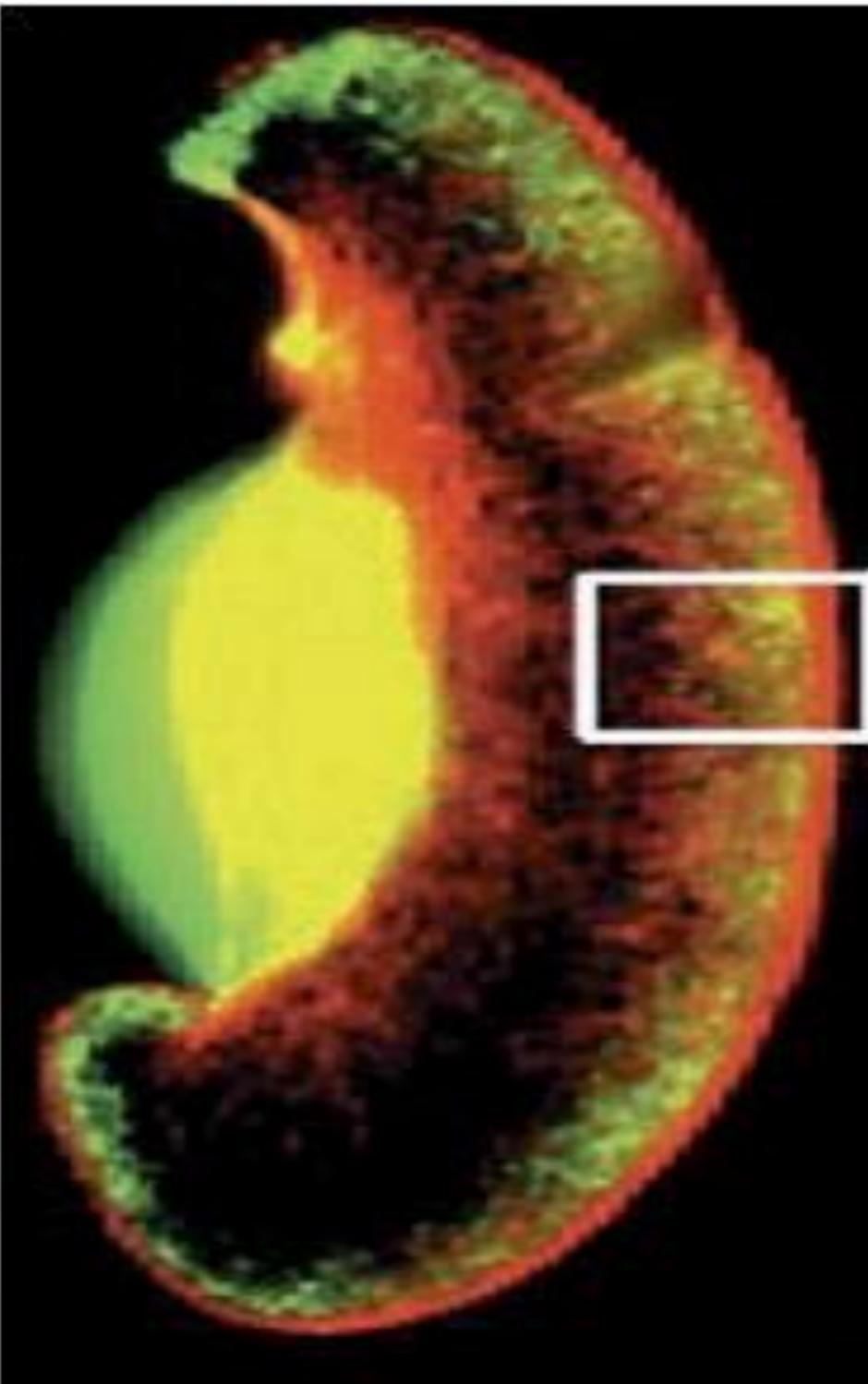


30 veces mas rápido

La dinámica de los filamentos de actina genera la fuerza para el movimiento celular

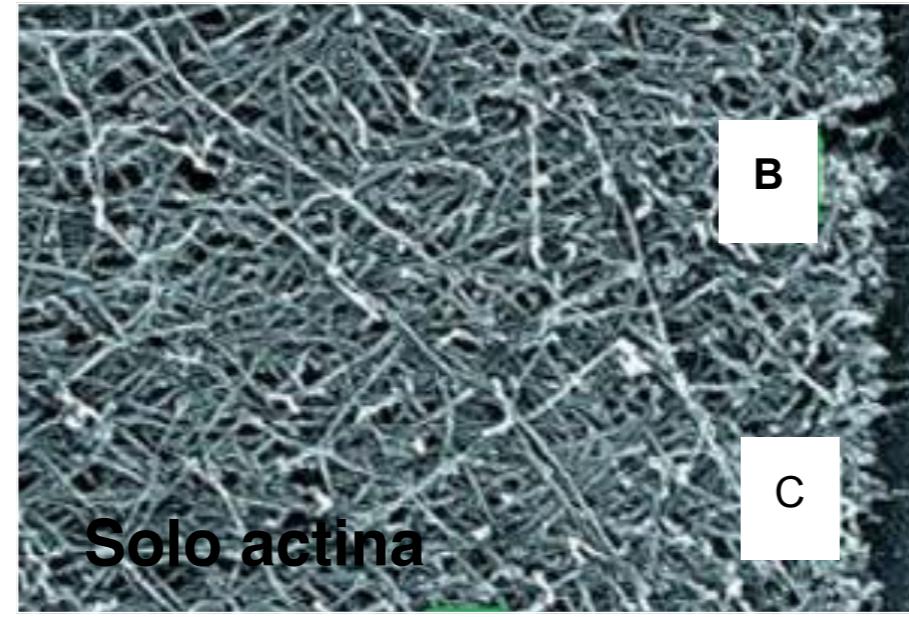
la maquinaria de la movilidad de las células se ha conservado por 2.000 millones de años

# La actina se ensambla el borde de una célula en movimiento

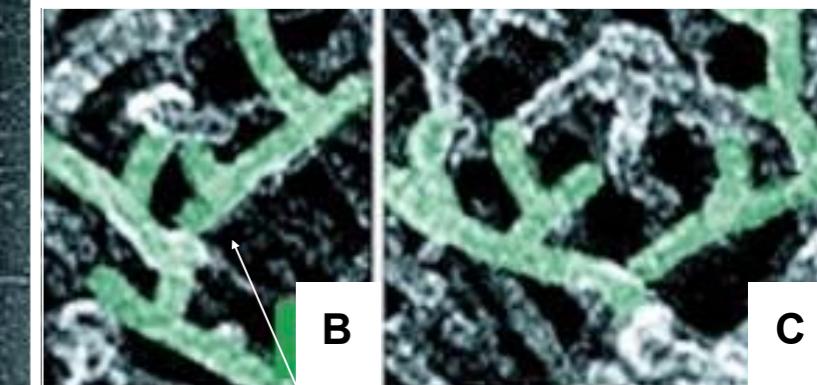


20  $\mu\text{m}$

Borde de avance del Lamellopodio (Borde Líder)



Svitkina & Borisy 1999 JBC



Red densa de filamentos ramificados y conectados

# Microfilamentos o Filamentos de Actina

Formados por monómeros de actina, en una hélice empacada de 8 nm de ancho

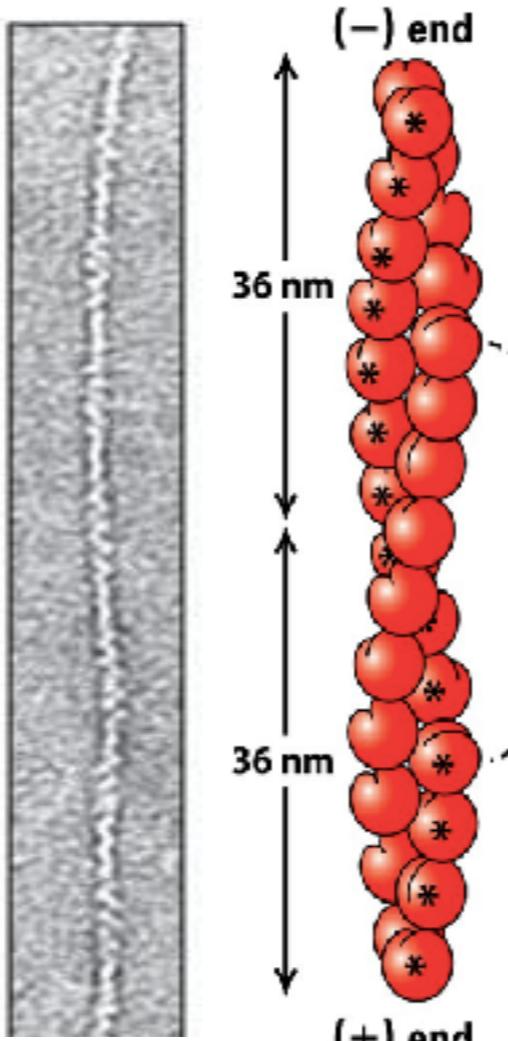
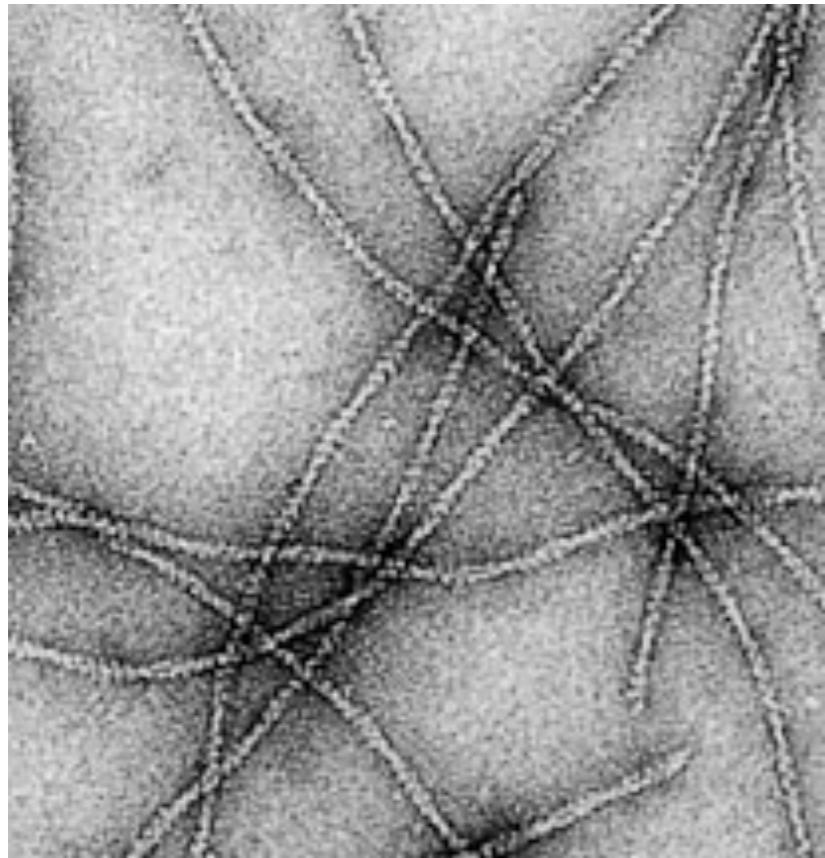


Figure 17-5b  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

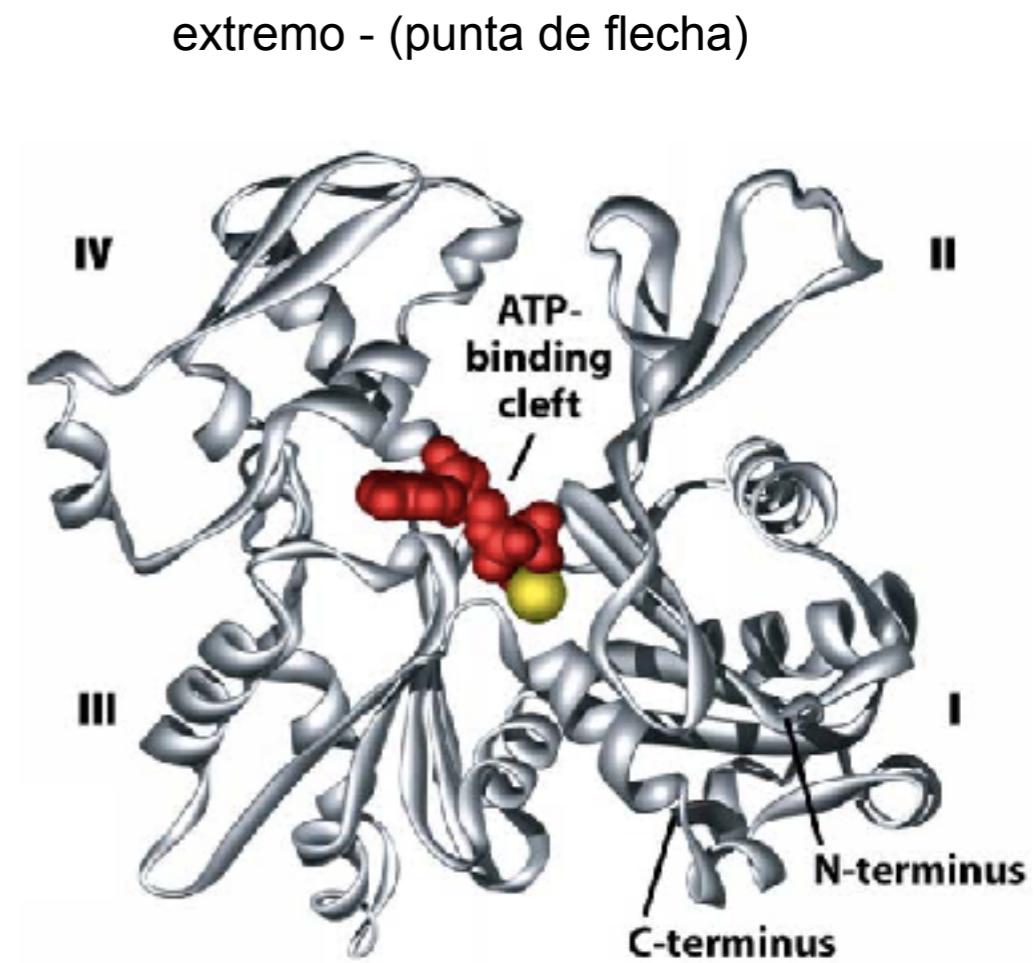


Figure 17-5a  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## Funciones:

Constituyen una red bajo la membrana plasmática que:

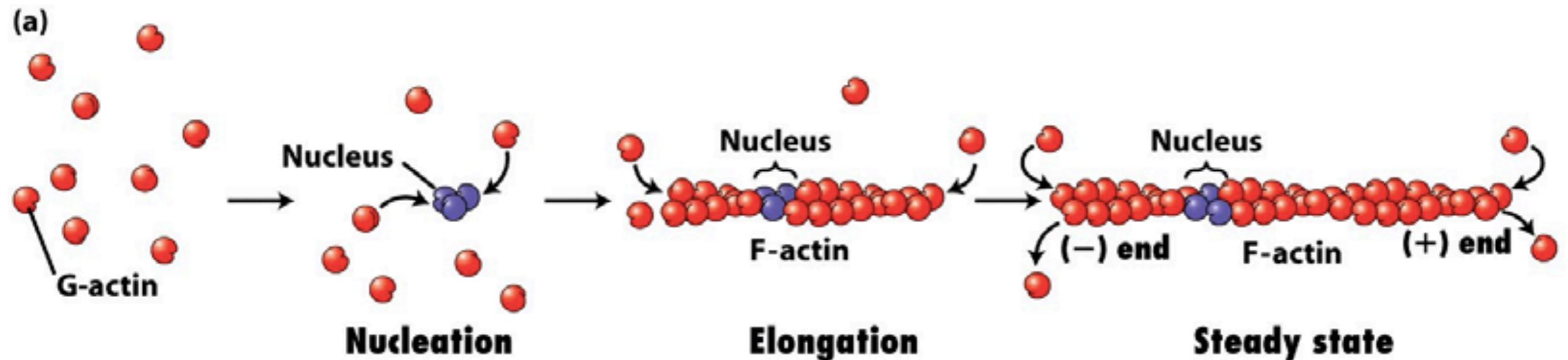
Da fuerza mecánica a la superficie celular

Permite el cambio de forma celular

Permite el movimiento

- La actina G (globular): es una proteína muy conservada de 43 kD de forma bilobulada.
- La hendidura entre los lóbulos sirve como un sitio de unión para ATP.
- La actina G polimeriza en estructuras helicoidales (actina F o filamentos de actina)

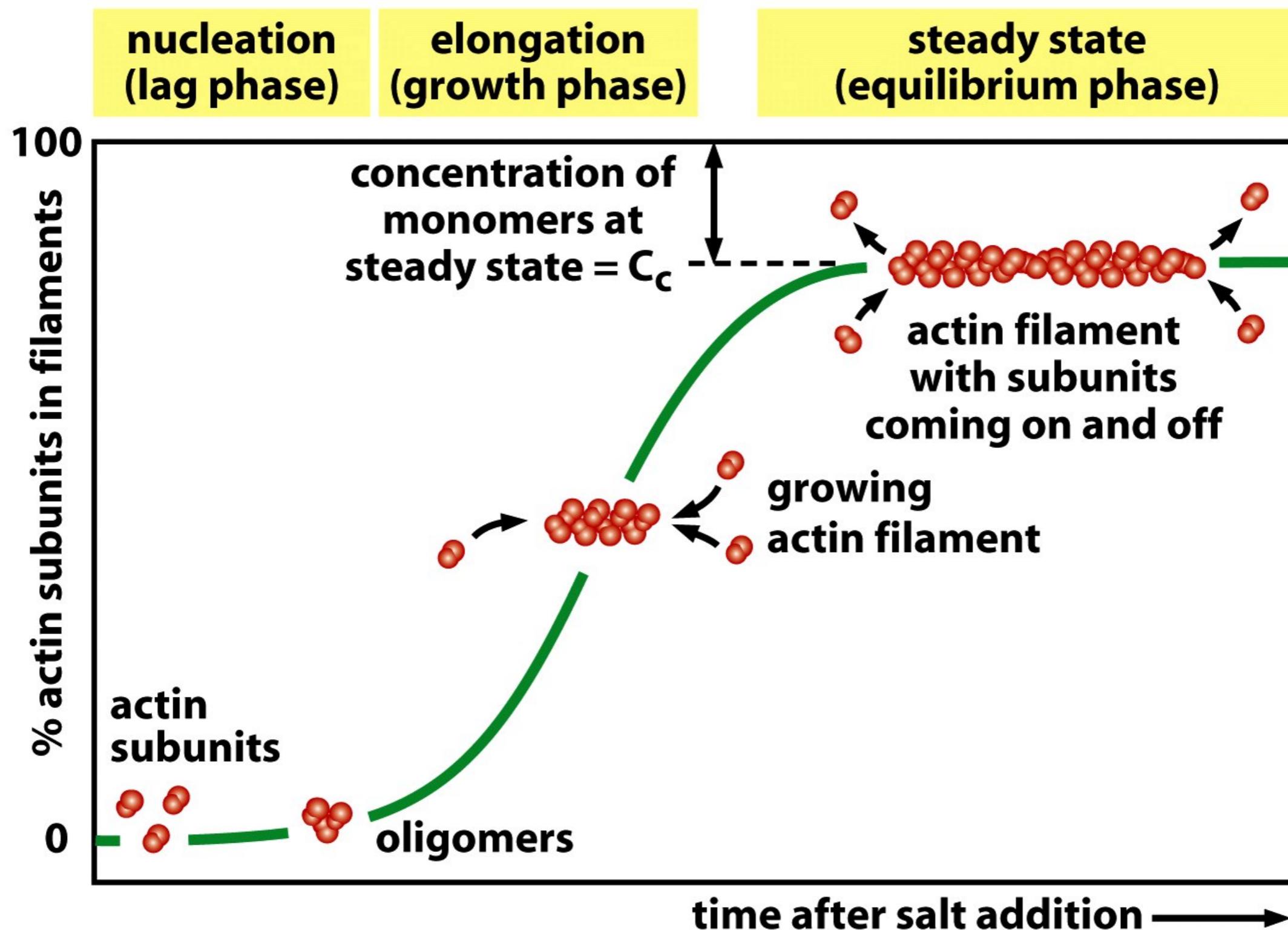
# Los microfilamentos se forman por polimerización de monómeros de actina



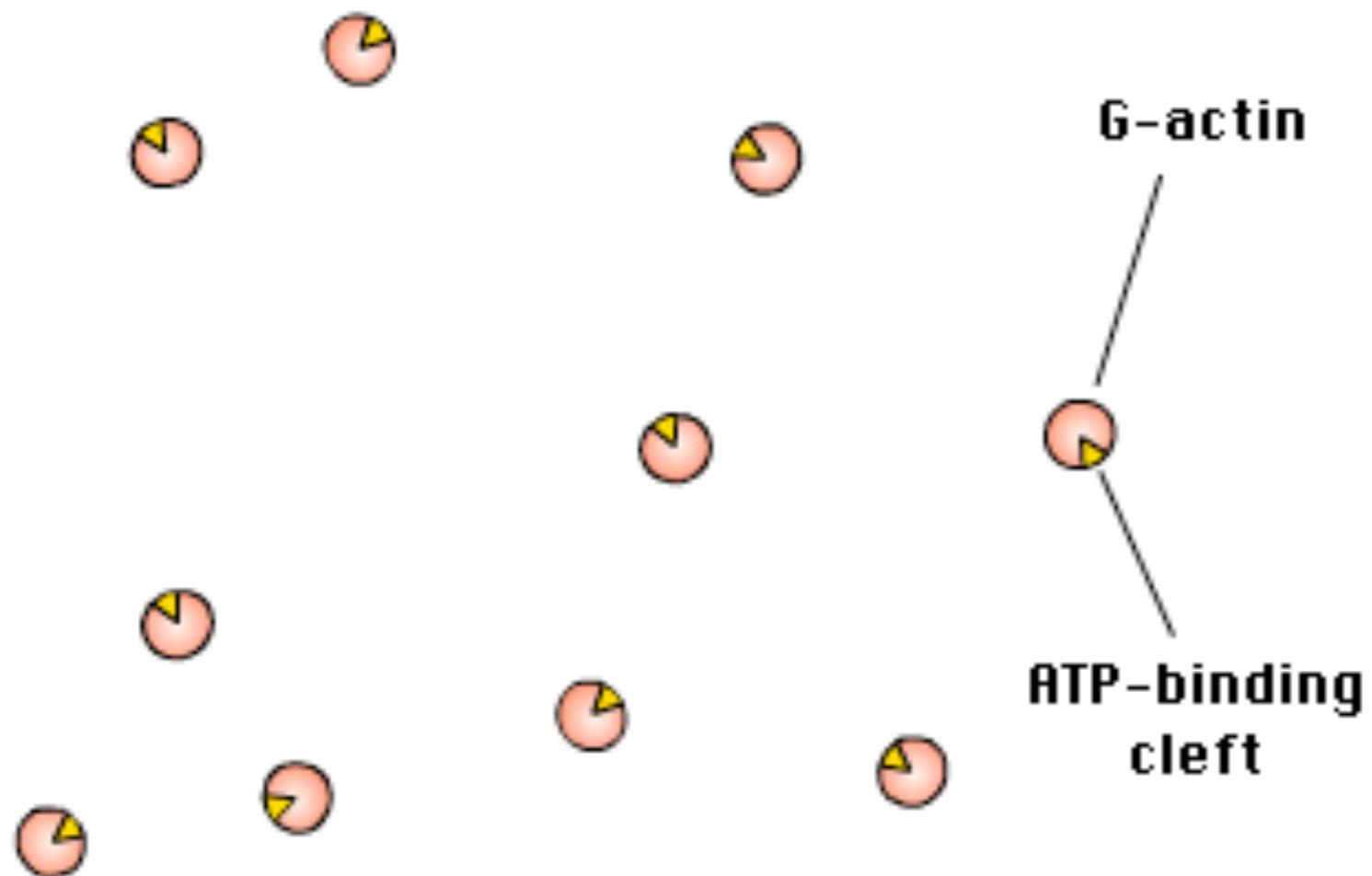
**Los extremos menos crecen más lentamente que los más**

- Los Microfilamentos se forman por Polimerización de Monómeros de Actina
- En condiciones existentes *in vivo* (concentración de actina G suficientemente alta).
- En presencia de ATP, aproximadamente 100 mM de sal y un pH casi neutro) G-actina polimeriza en estructuras helicoidales (F-actina o actina fibrilar) de tal manera que la hendidura de un monómero G toca la parte posterior de la siguiente creando un filamento con polaridad.

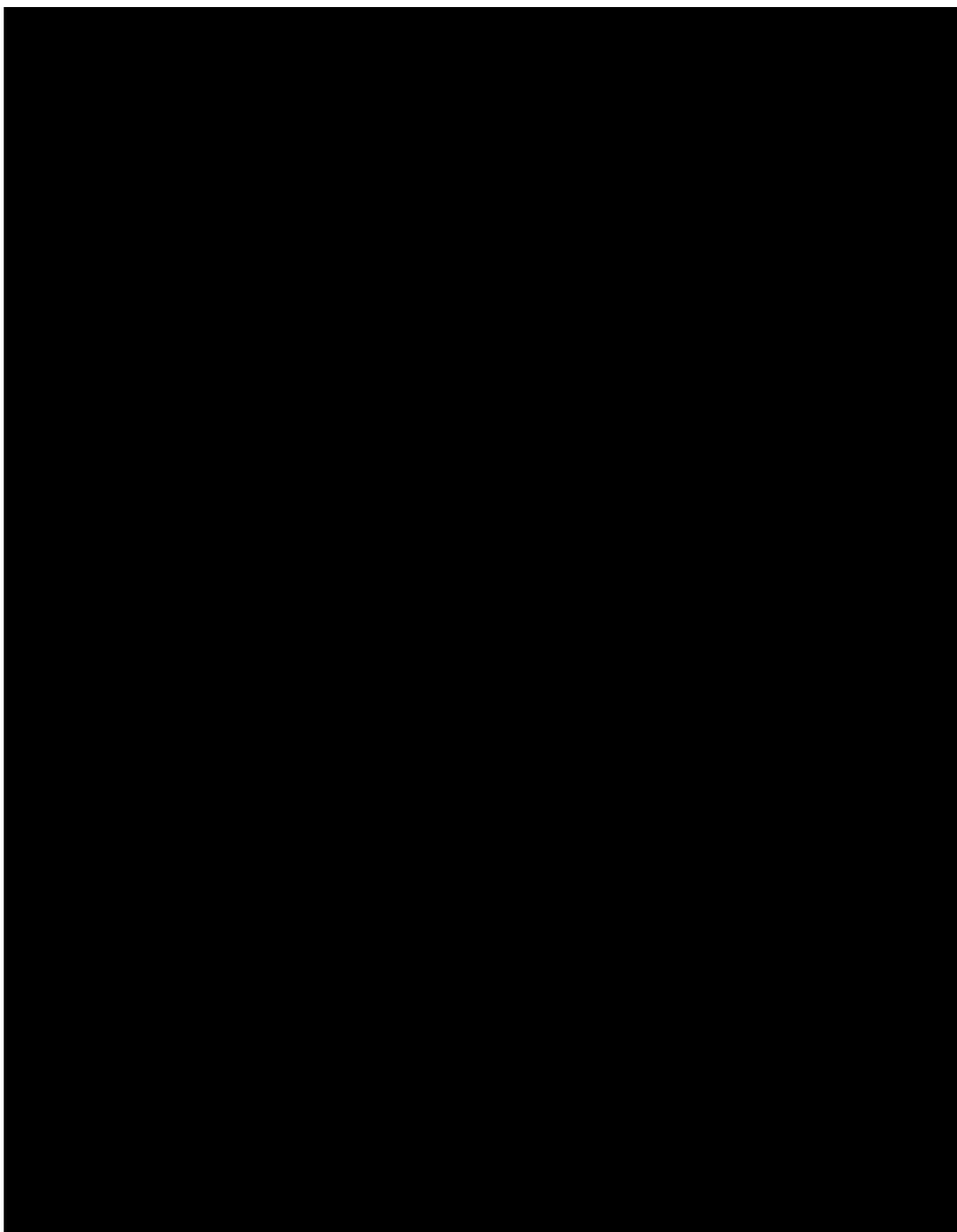
# La polimerización dependiente de núcleo



**Cada extremo del filamento de actina presenta una concentración crítica o umbral**



**Los filamentos de actina permiten el movimiento celular y además generan y mantiene la polaridad de las células**



# El treadmilling

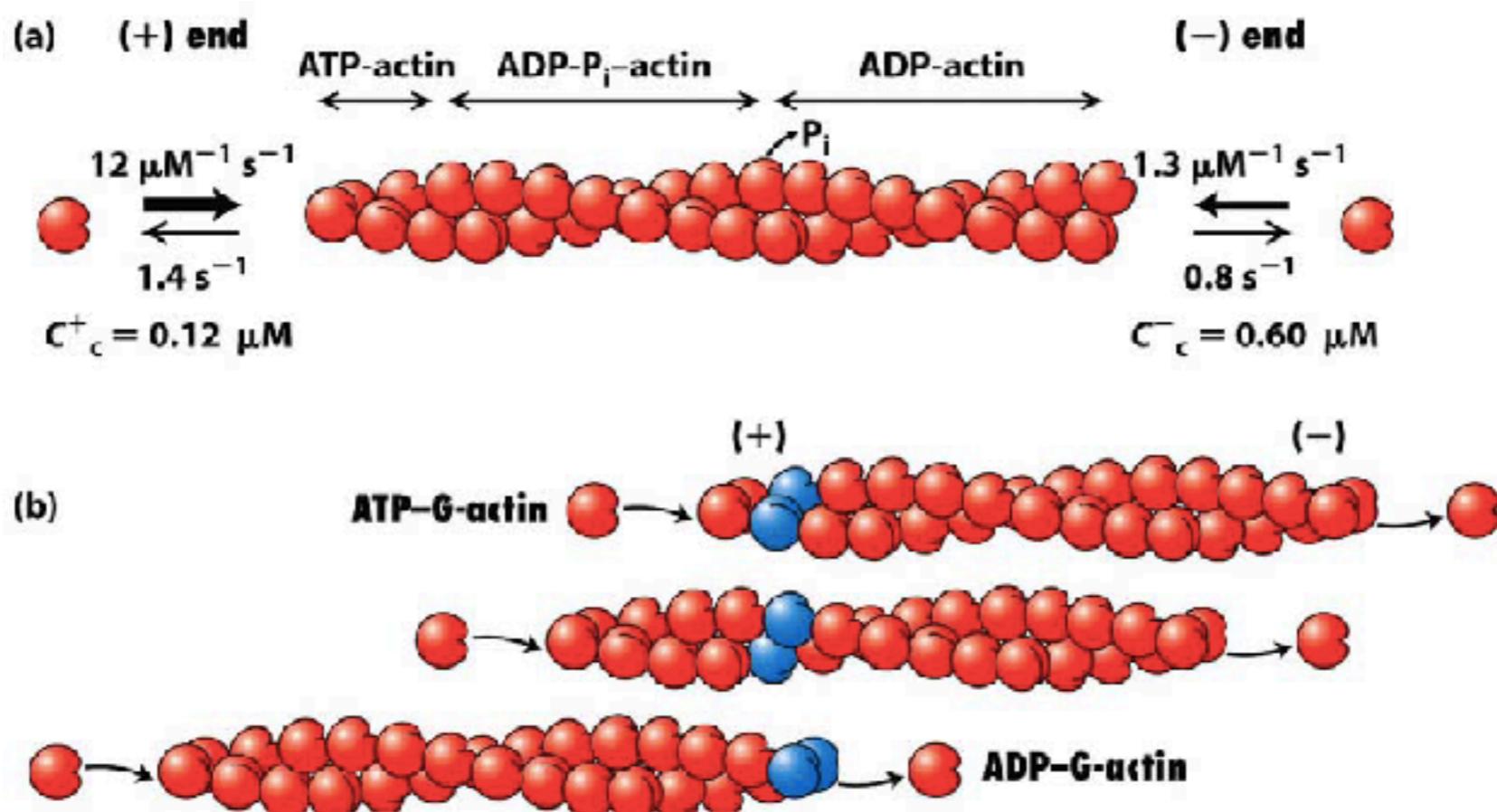
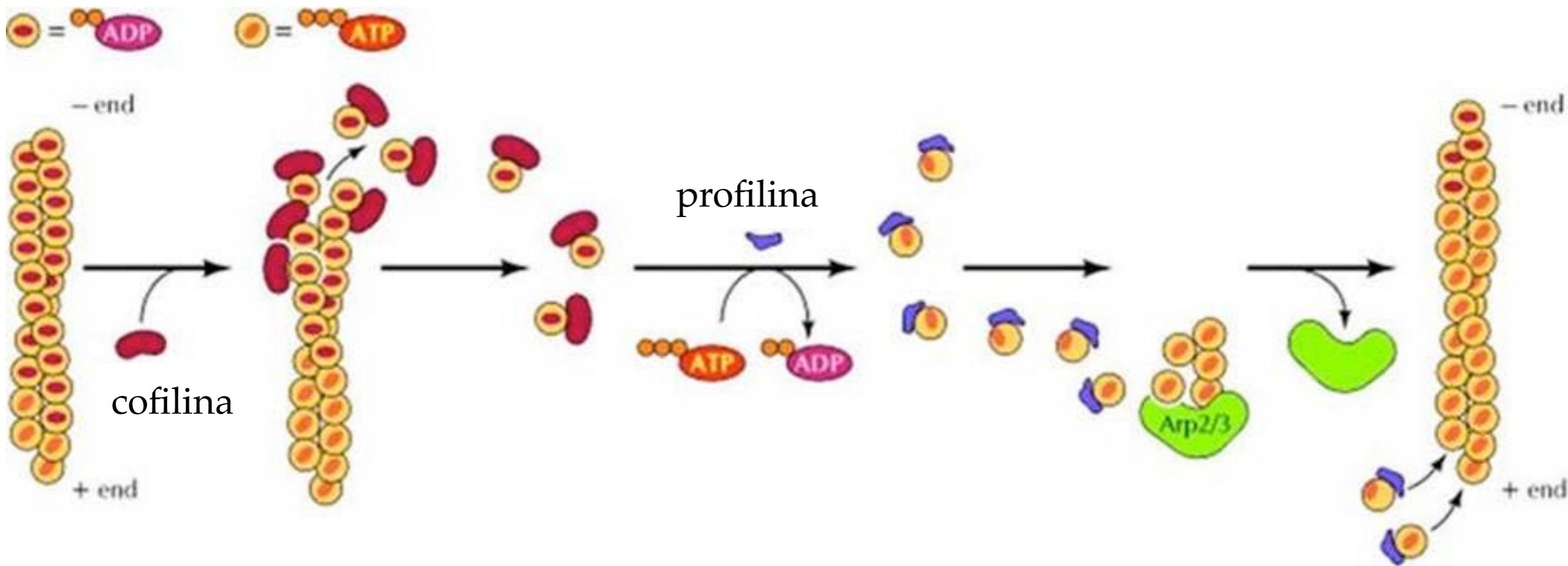


Figure 17-10  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

**El filamento de actina exhibe treadmilling o efecto rotatorio in vitro cuando se alcanza el estado estacionario, la concentración de G-actina está entre  $C^+$  y  $C^-$  y en presencia de ATP.**

# Reguladores de la Polimerización



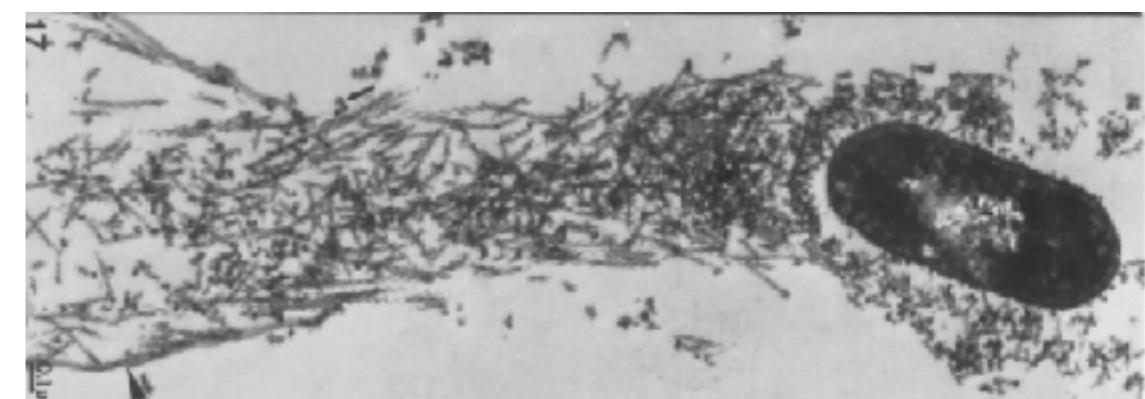
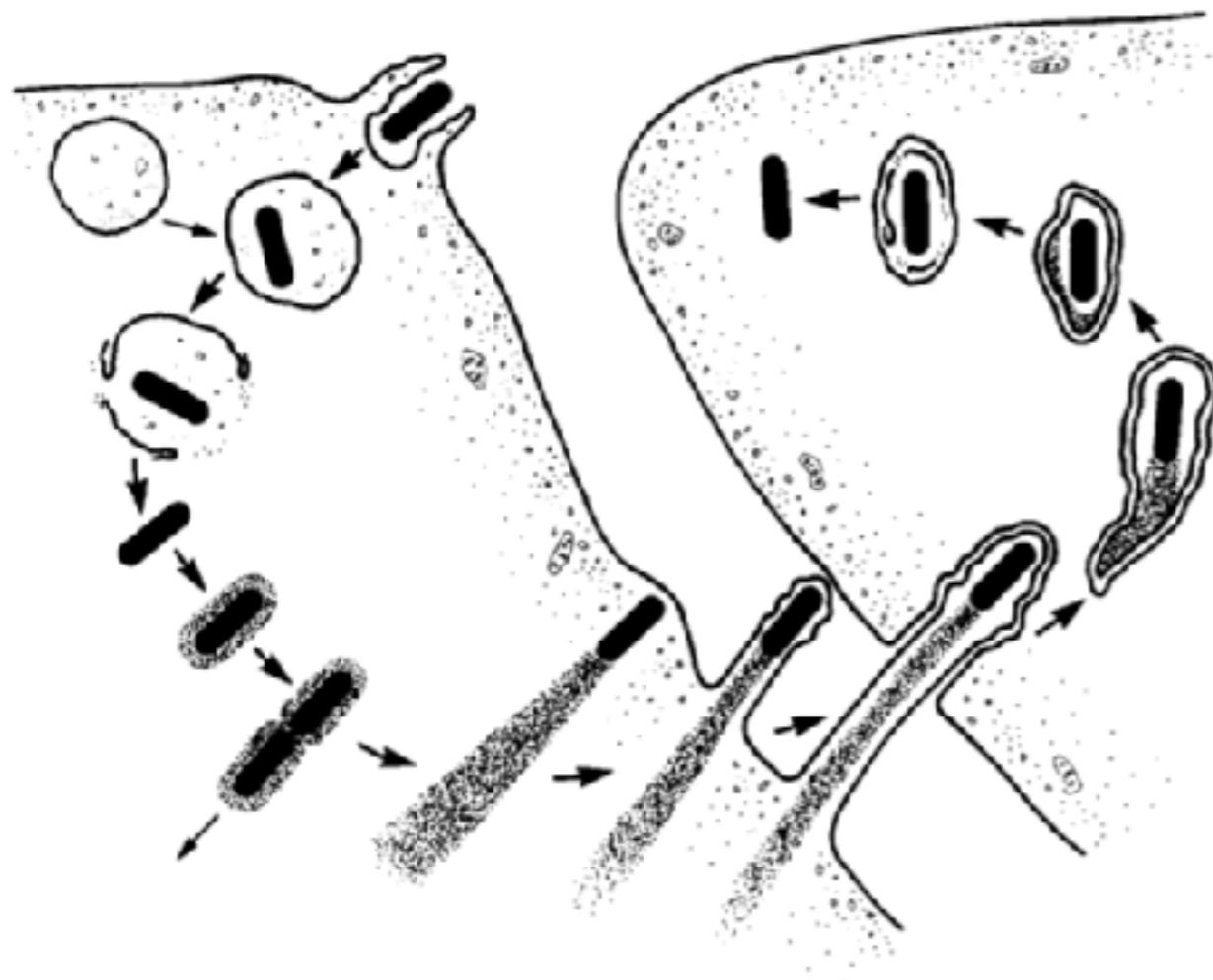
Cofilina desensambla filamentos de actina  
Profilina estabiliza filamentos y favorece su formación

# **Proteínas accesorias regulan los FA**

# Actin Filaments and the Growth, Movement, and Spread of the Intracellular Bacterial Parasite, *Listeria monocytogenes*

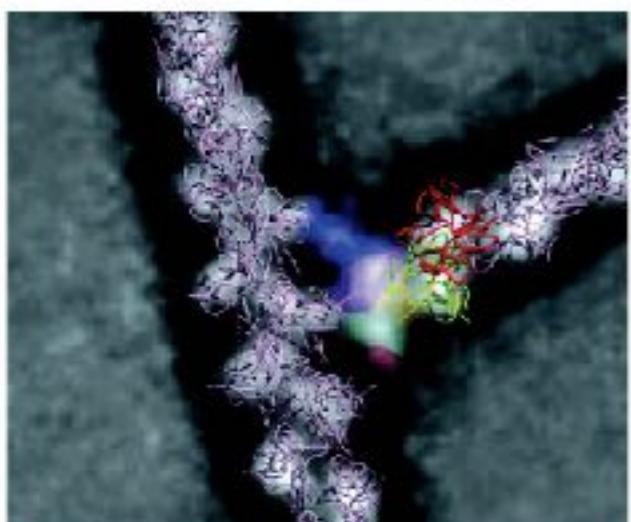
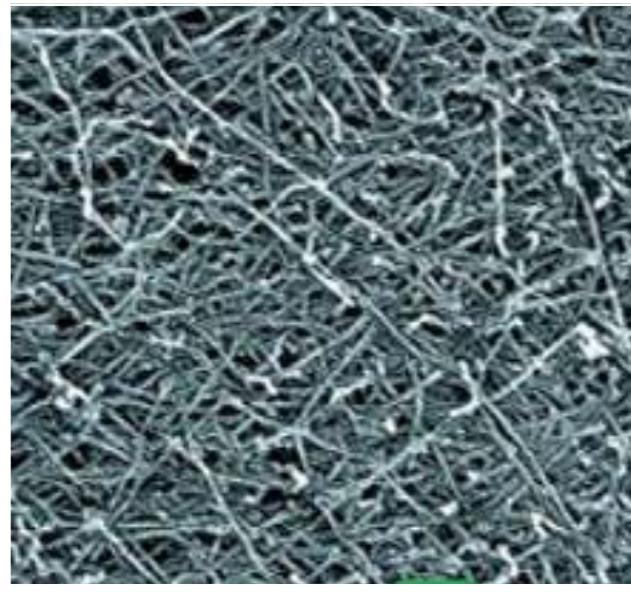
Lewis G. Tilney\* and Daniel A. Portnoy†

\*Department of Biology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104-6018; and †Department of Microbiology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104-6076

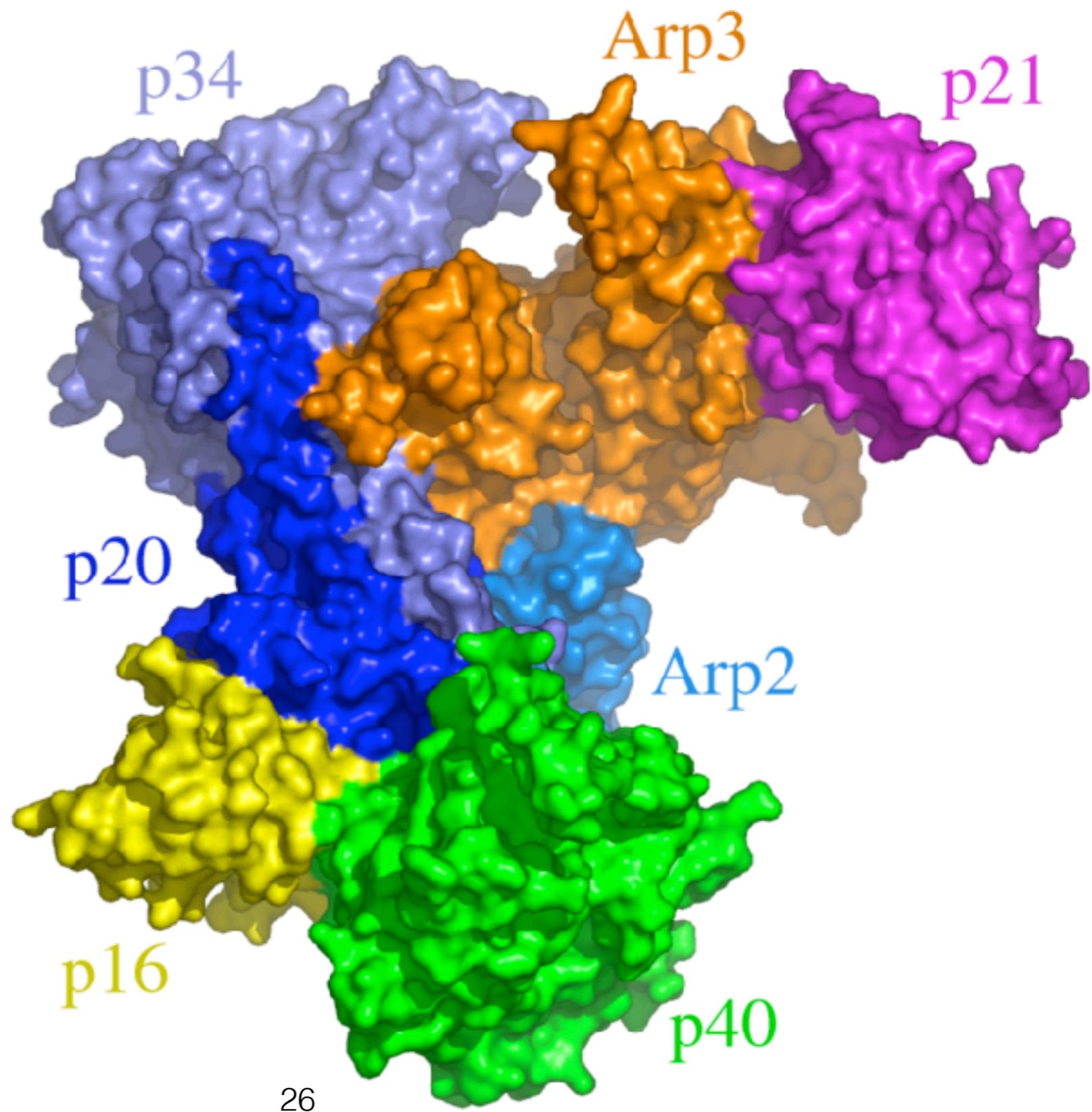


**Las colas de los cometas empujan las Listeria**

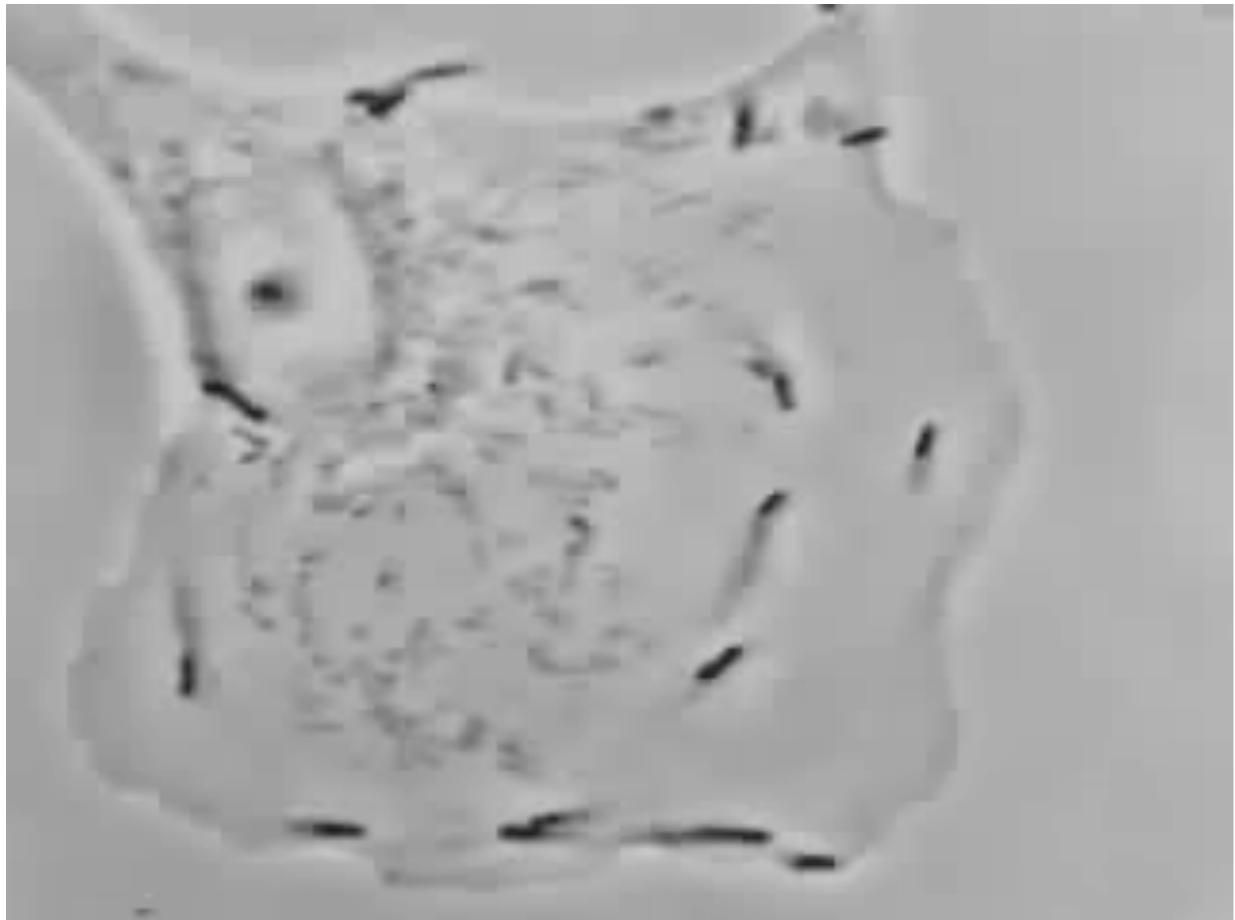
# LAS PROTEÍNAS ARP2/3



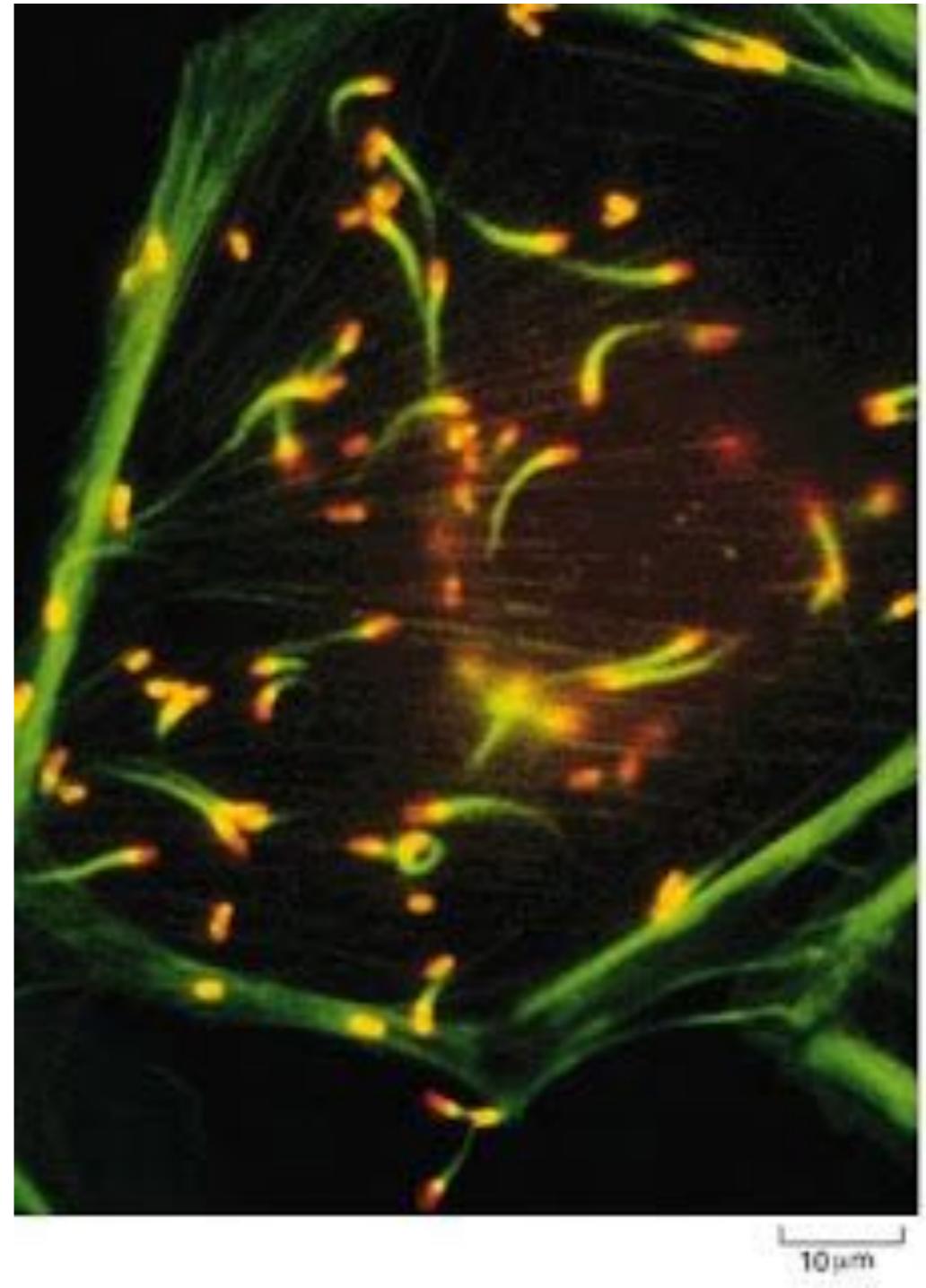
10 nm



# La fuerza depende de muchos filamentos polimerizando

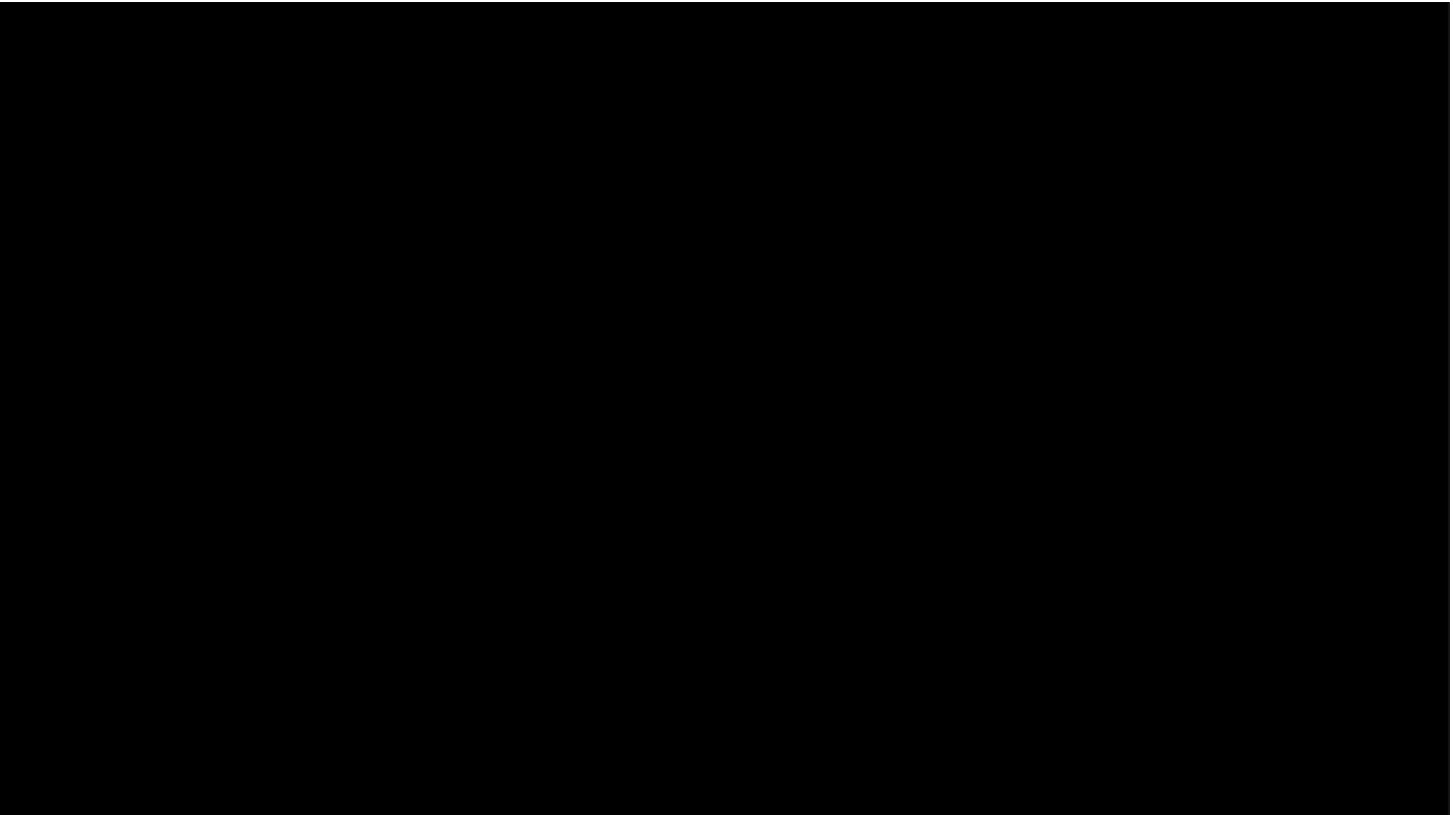


Las proteínas de superficie de la bacteria causan la polimerización de los filamentos de actina

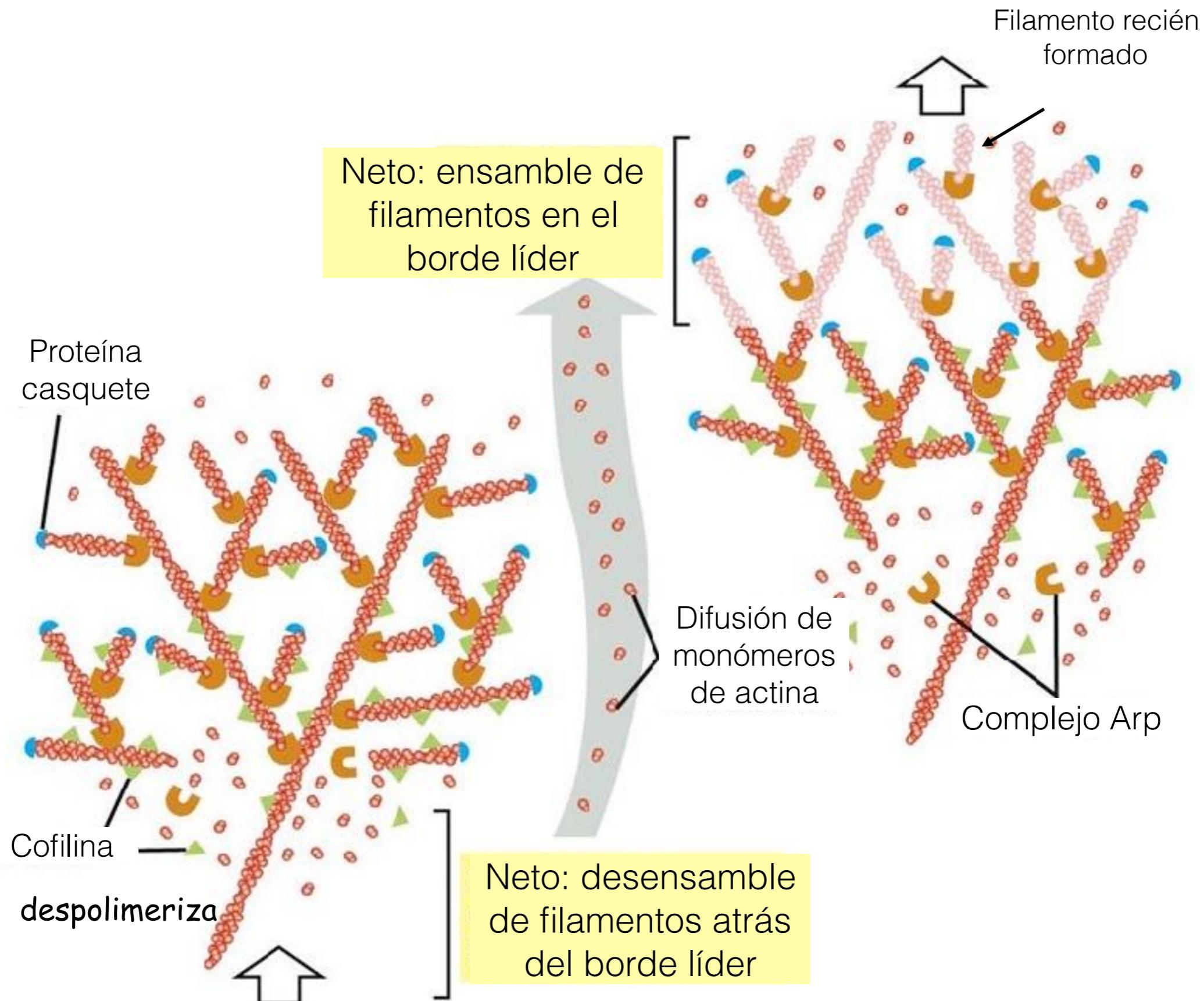


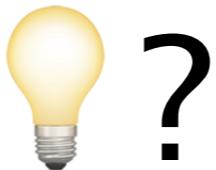
El movimiento es muy rápido 70-100 km/h

# **Los complejos Arp2/3 inician un nuevo filamento**



# El ensamble de la malla de actina empuja hacia delante el borde activo del Lamelipodio



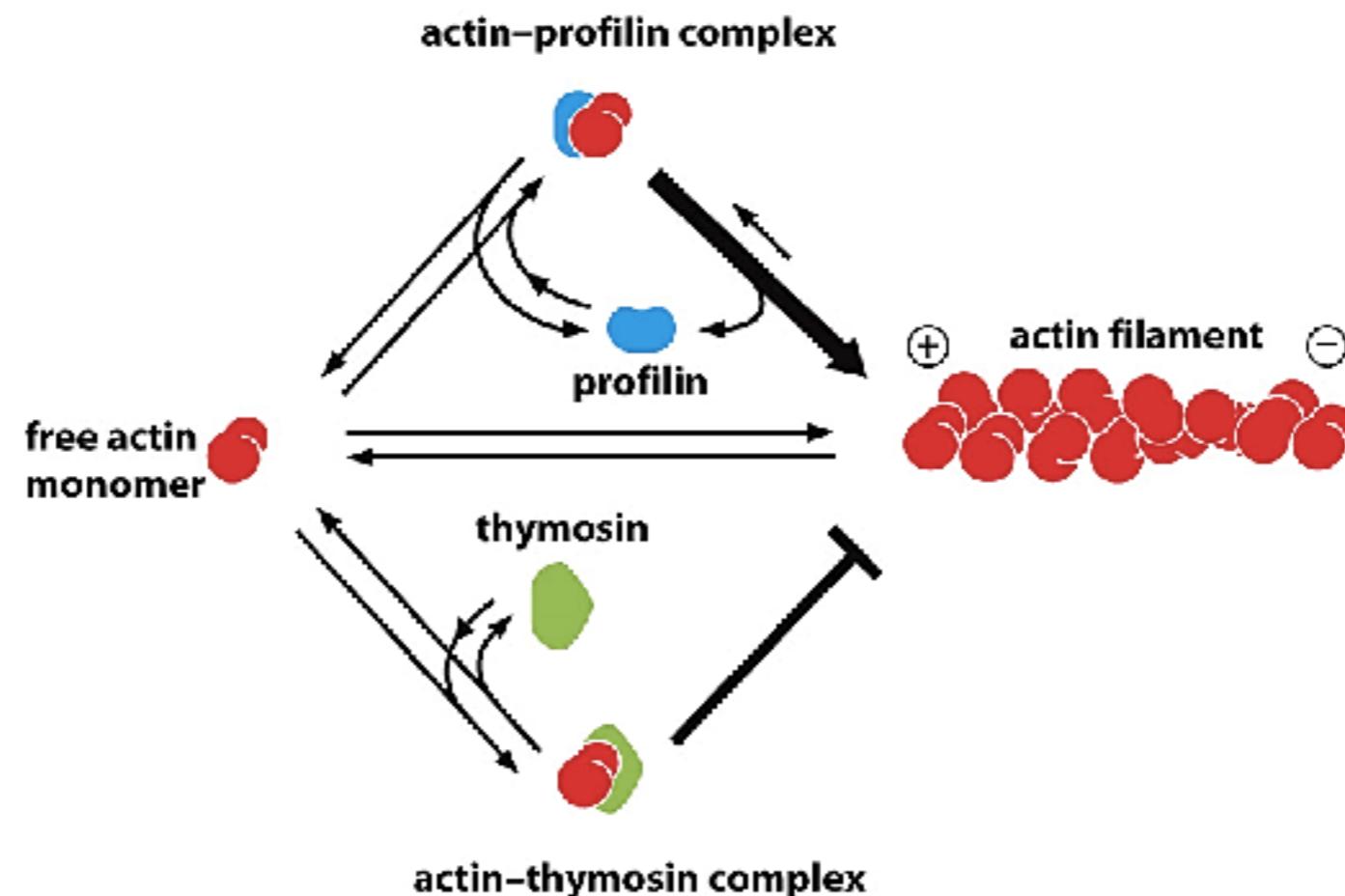


La concentración critica del extremo mas Cr+ es de 0,12 uM mientras la concentración Critica del extremo menos Cr- = 0,6 uM. Que pasara con en los extremos cuando la concentración de actina-ATP es 0,9 uM?.

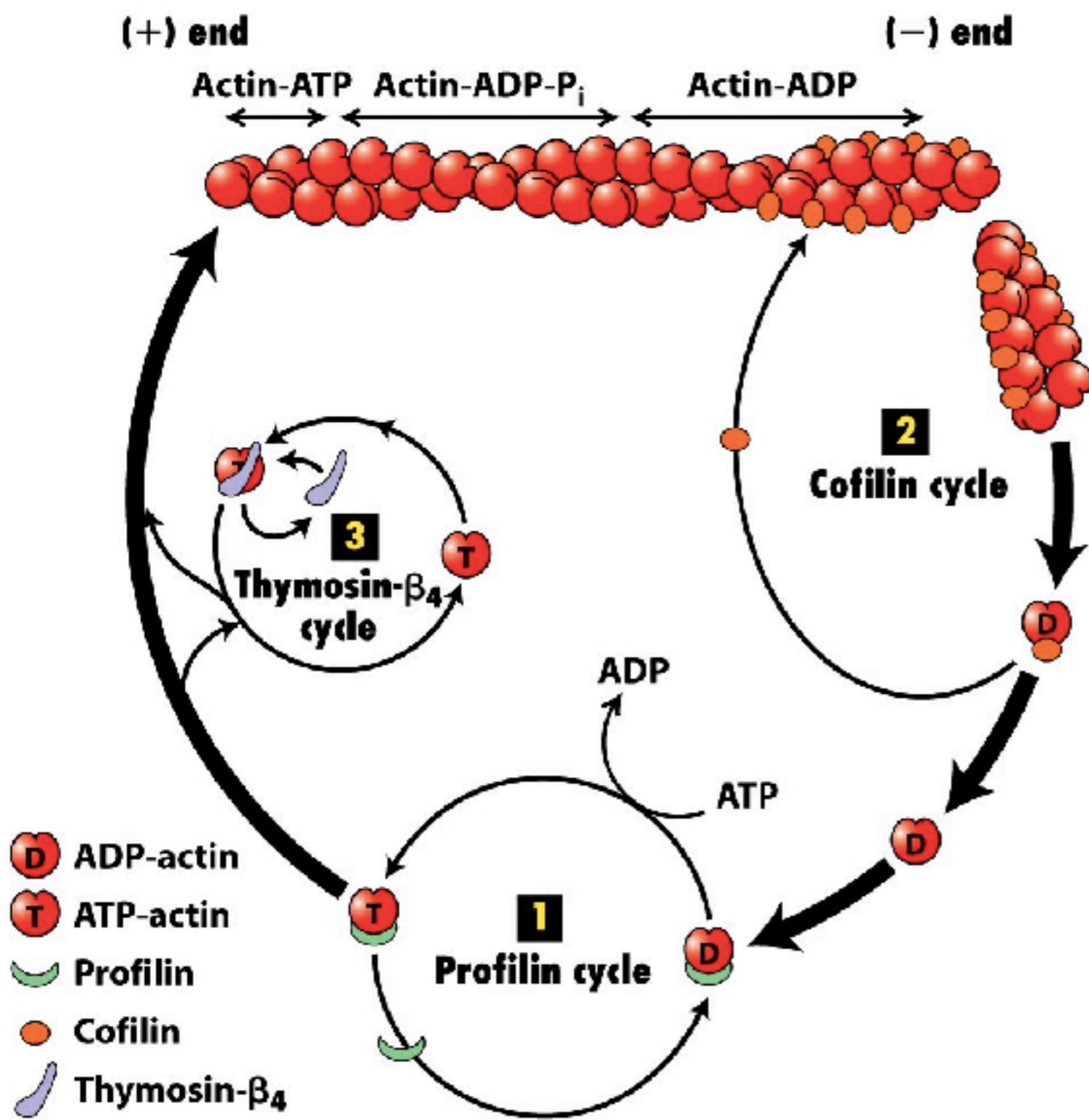
- a) el extremo + crece
- b) el extremo - se desarma
- c) ambos extremos crecen ✓
- d) el extremo - se desarma

Timosina b4 es una proteína que une G-actina-ATP y la secuestra. funciona como un tampón para G-actina-ATP. Que ocurre cuando la concentración de Timosina b4 baja mucho?

- a) todos flamentos de actina tienen ATP
- b) los filamentos de actina no crecen por el extemo +
- c) los filamentos de actina crecen por el extemo + ✓
- d) la G-actina tiene ADP



# El treadmilling



In vivo el Treadmilling de la Actina es controlado por proteínas de unión a la actina auxiliares:

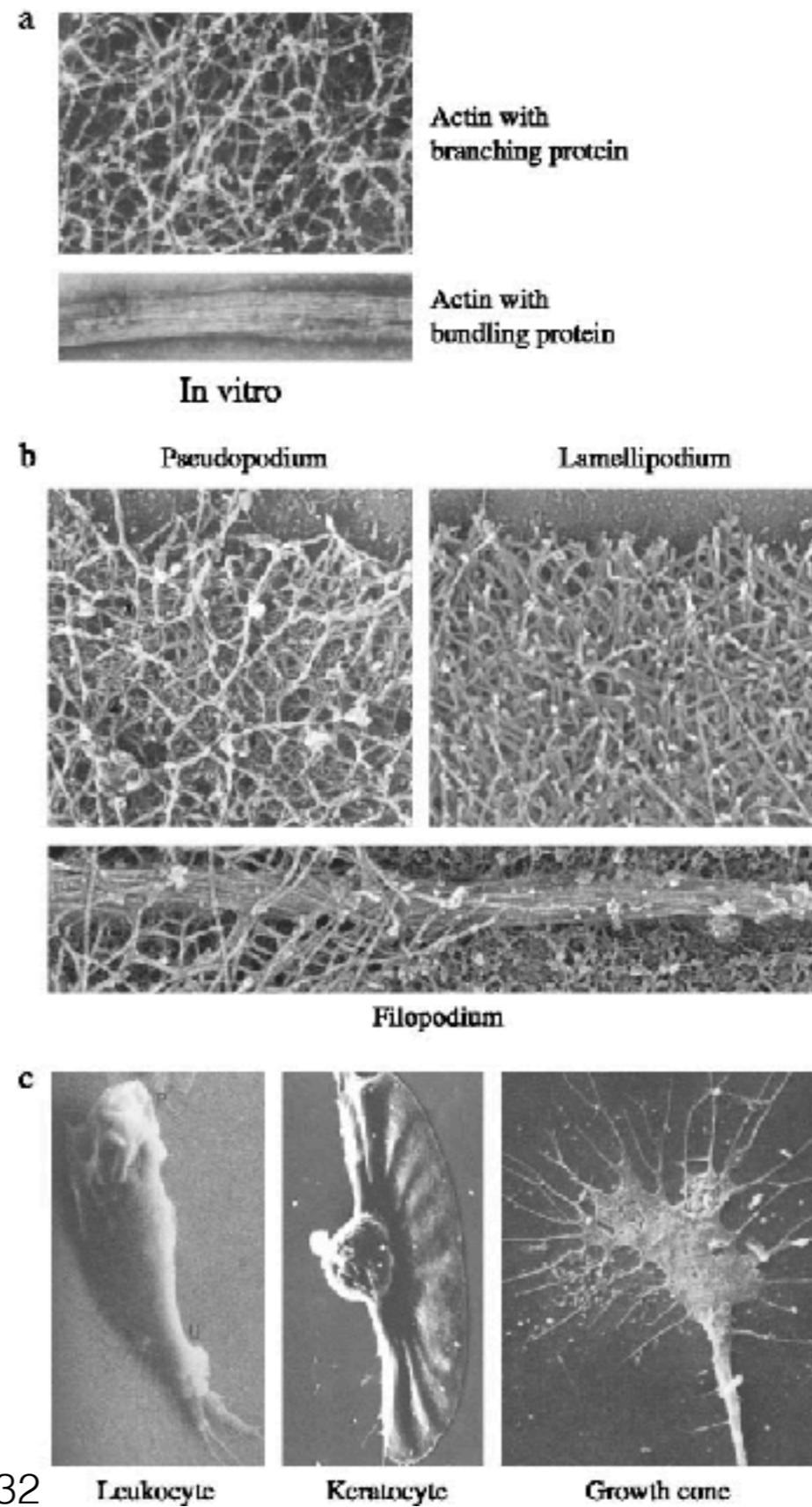
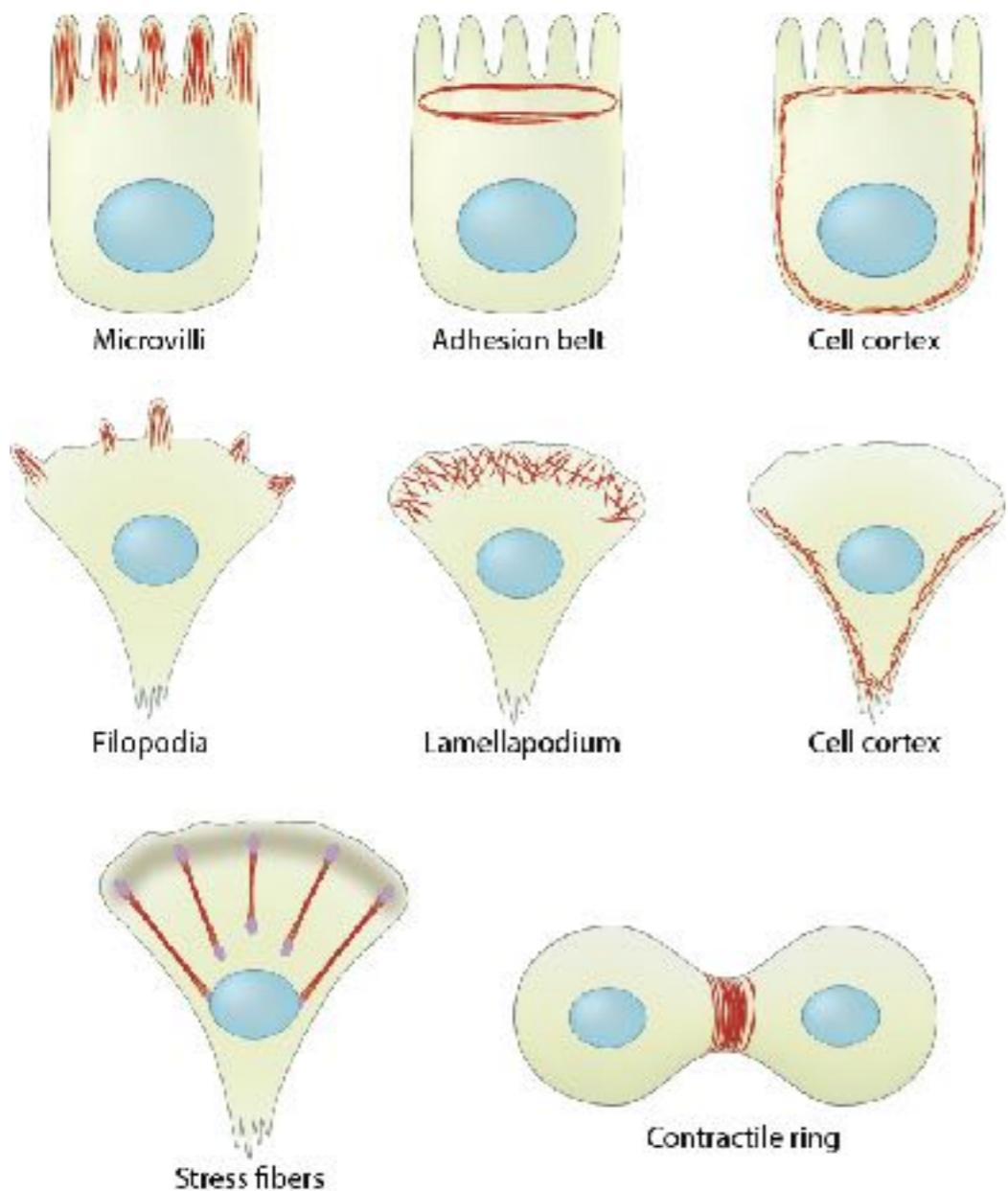
La cofilina desestabiliza la actina-ADP al unirse a la Actina-ADP en el extremo (-) de la superficie del filamento causando el filamento que contiene actina-ADP se rompa.

Profilina es un factor de intercambio de ADP a ATP y acelera la conversión de actina G de ADP a ATP.

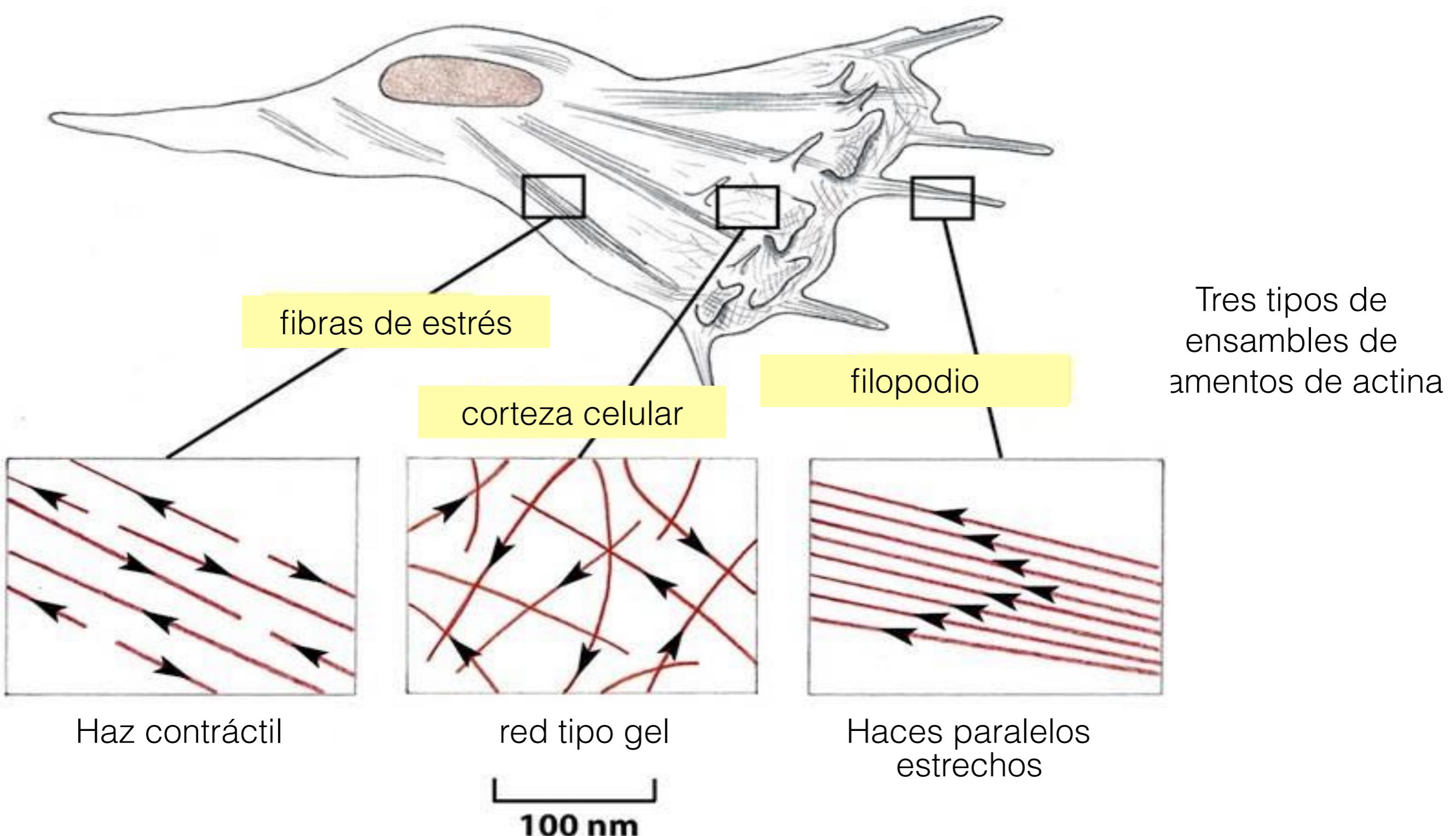
Timosina el secuestrador de G-actina-ATP previene su polimerización. Funciona como un tampón aumentando la concentración de actina no polimerizada.

Figure 17-11  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

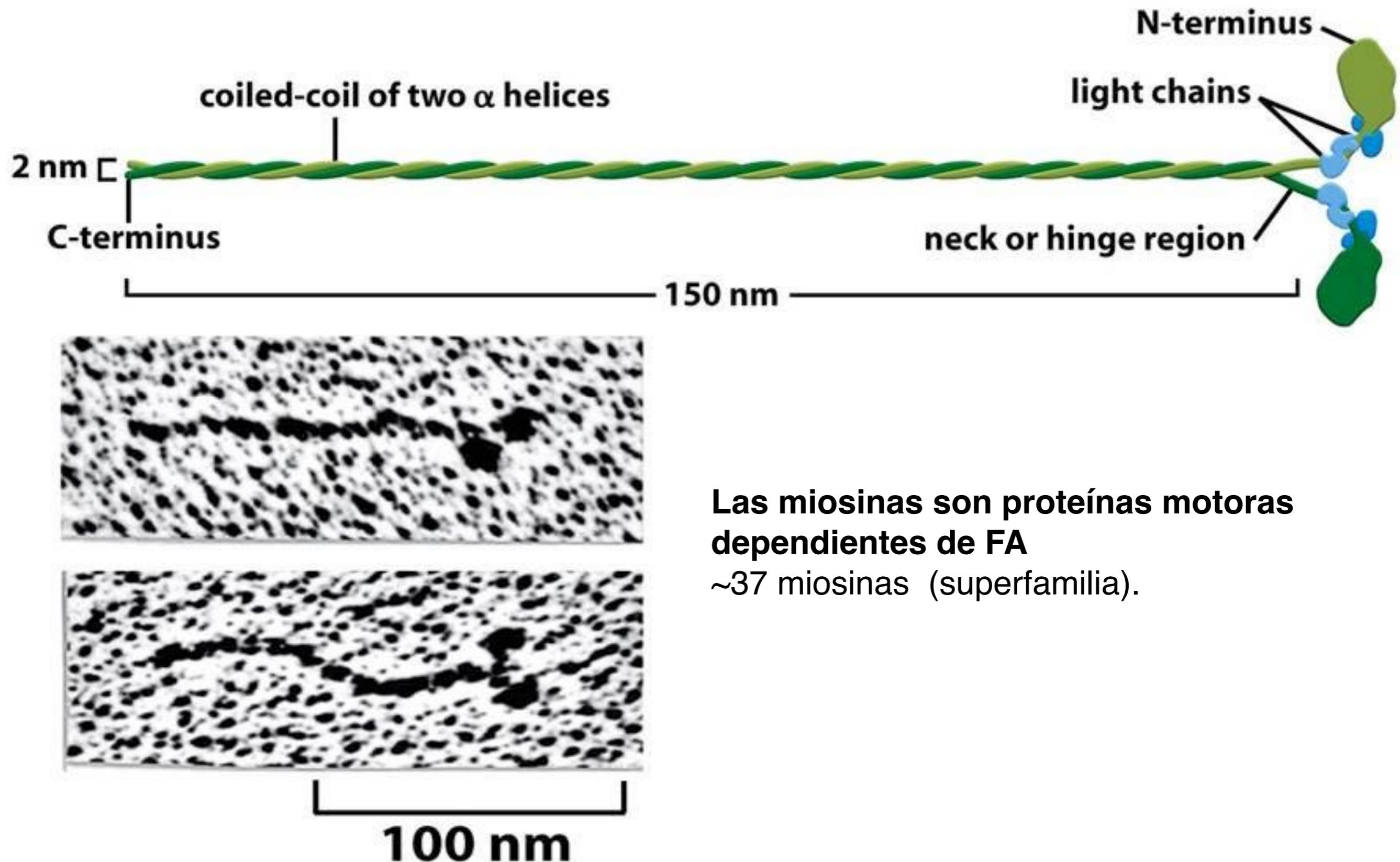
# Así en las células los filamentos de actina pueden organizar en distintas formas



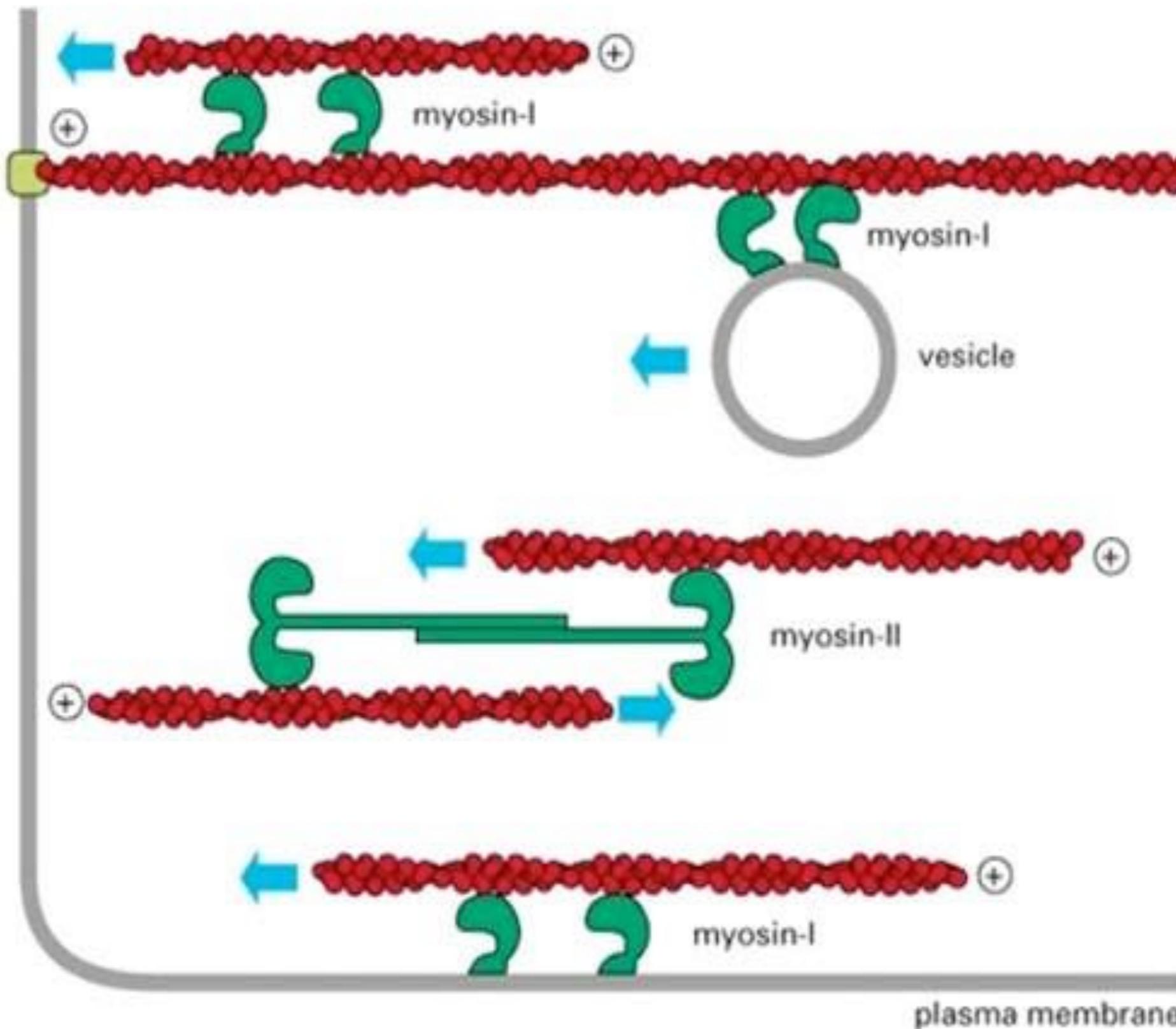
# Las células que migran presentan cambios en la red de filamentos de actina cortical



# Miosina es otras de las proteínas asociadas al citoesqueleto de actina



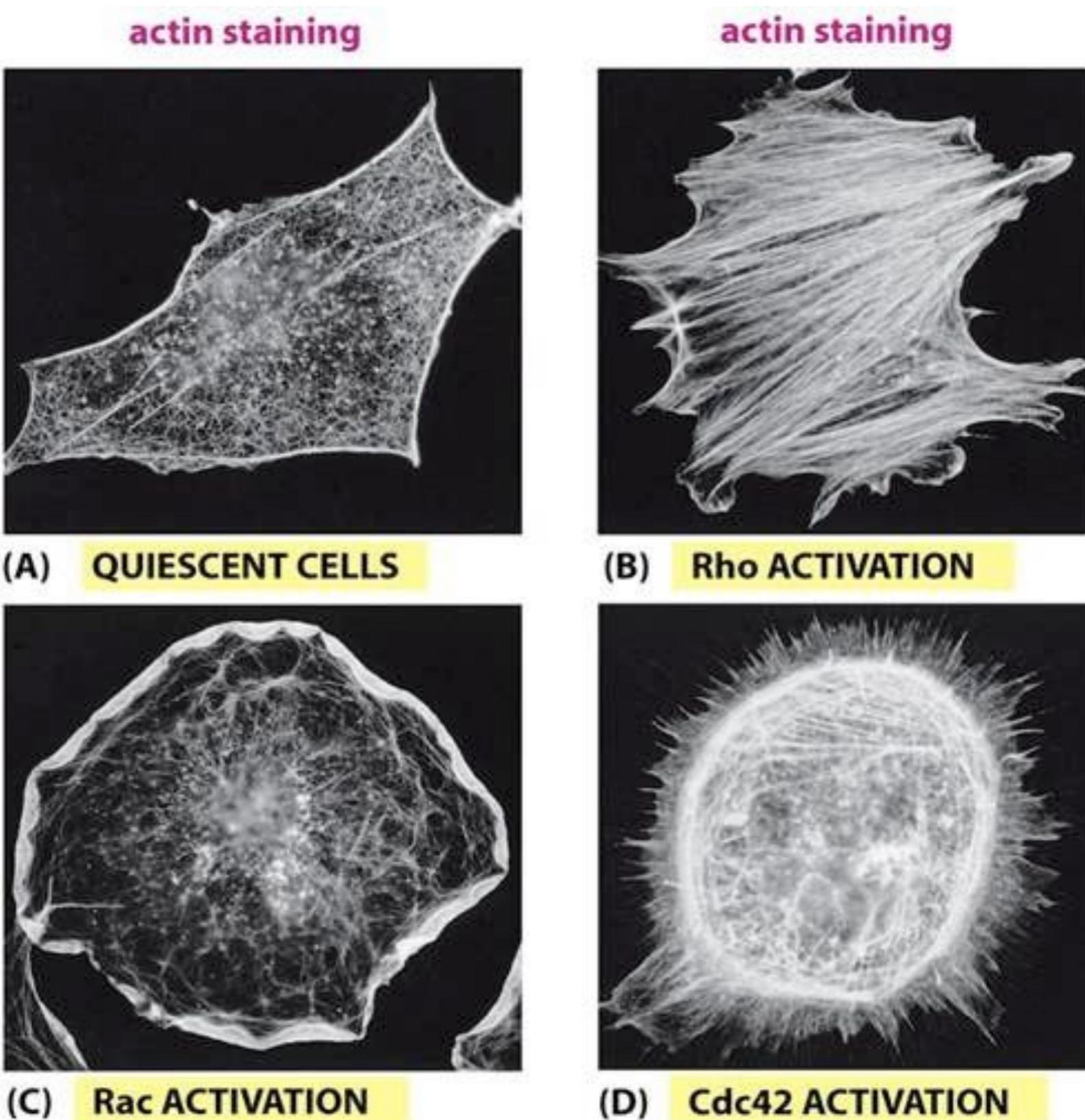
# Roles de miosina-I y miosina-II en una célula eucariótica



Las “cabezas” de miosinas se asocian a microfilamentos y tienen actividad ATPasa. generalmente, desplazamiento hacia extremo (+) de microfilamentos.

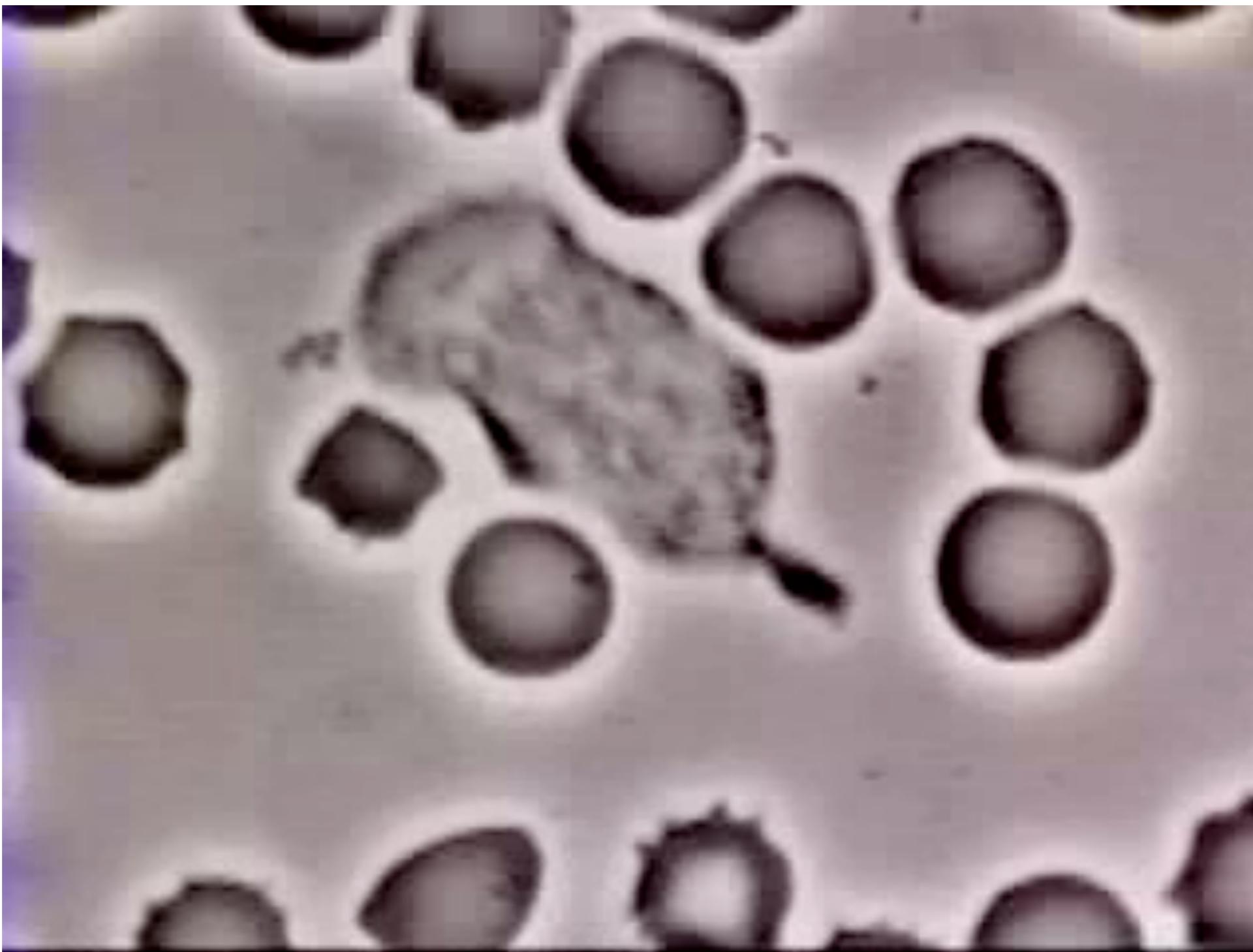
Participa en el movimiento de organelos y la reestructuración de las redes durante el movimiento

# Las proteínas GTPasas afectan la organización de los filamentos de actina

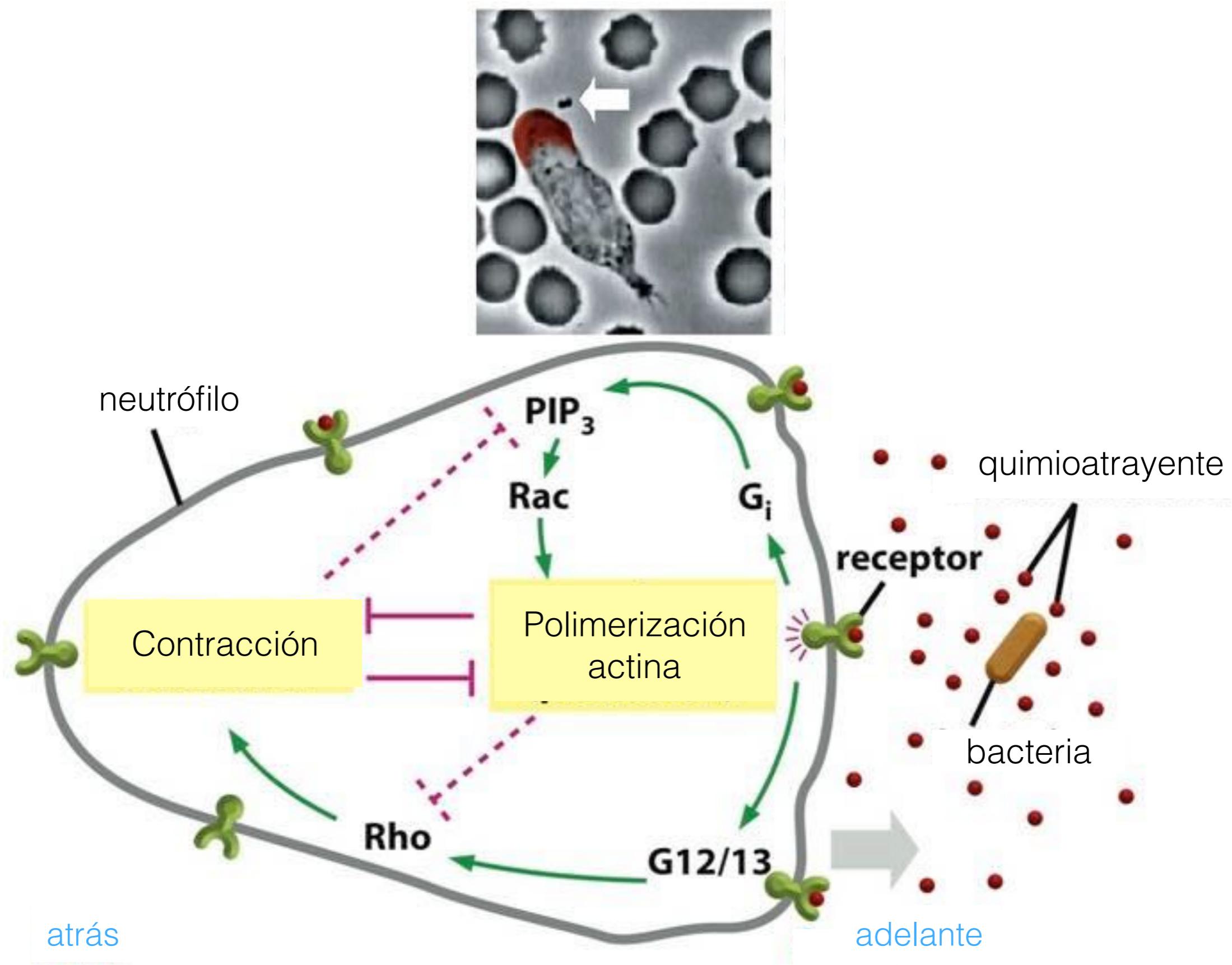


20  $\mu\text{m}$

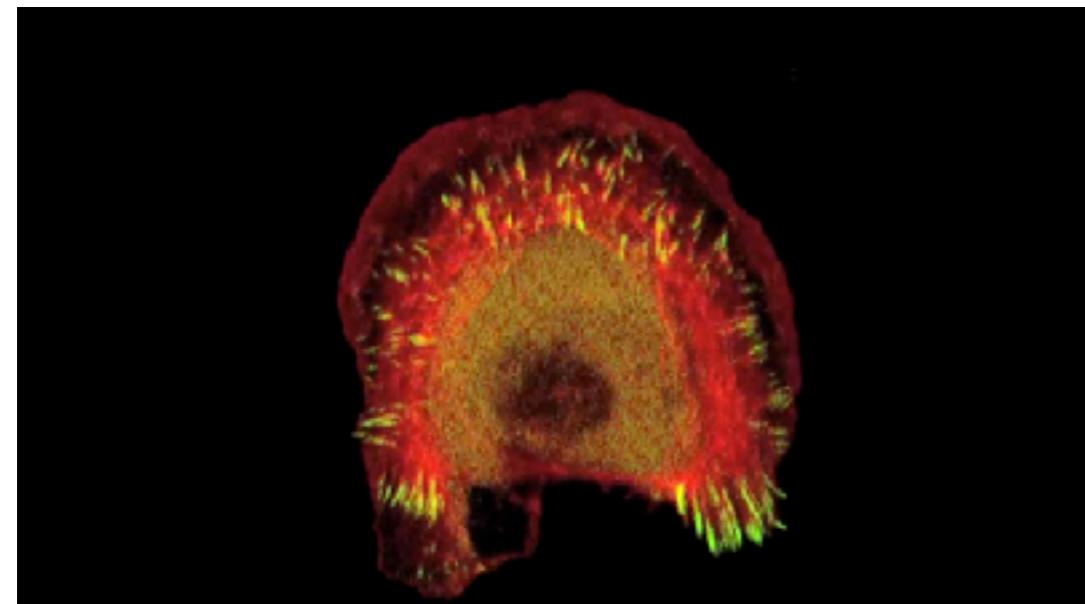
# Vías de transducción de señal regulan la organización y dinámica del citoesqueleto



# Vías de transducción de señal regulan la organización y dinámica del citoesqueleto



# Para avanzar se requiere adhesión: los contactos focales



c)

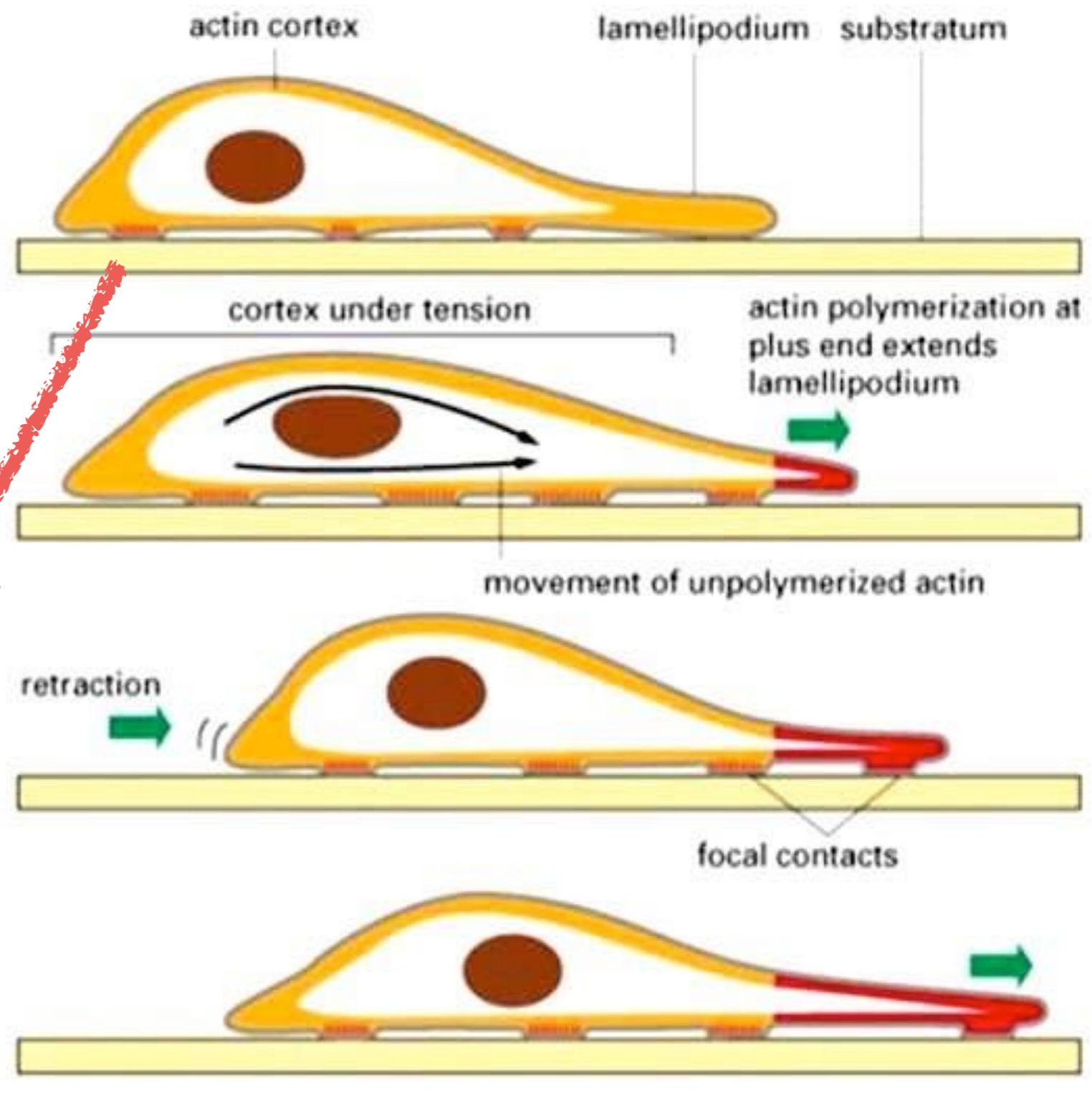
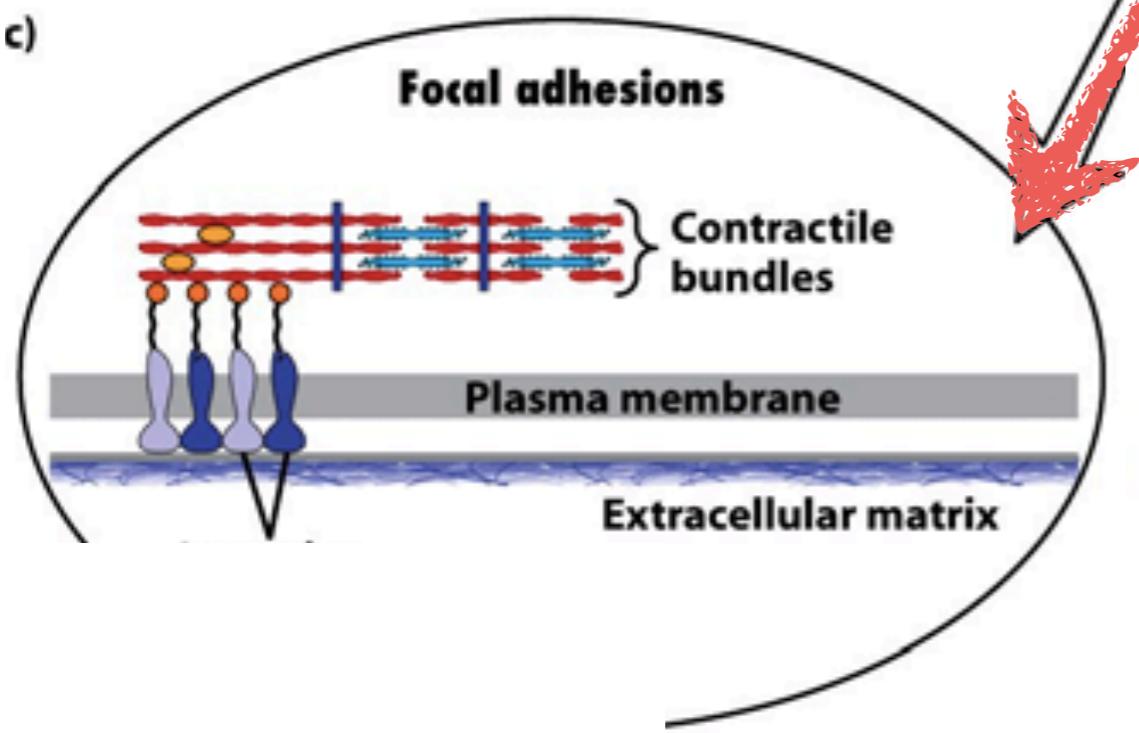
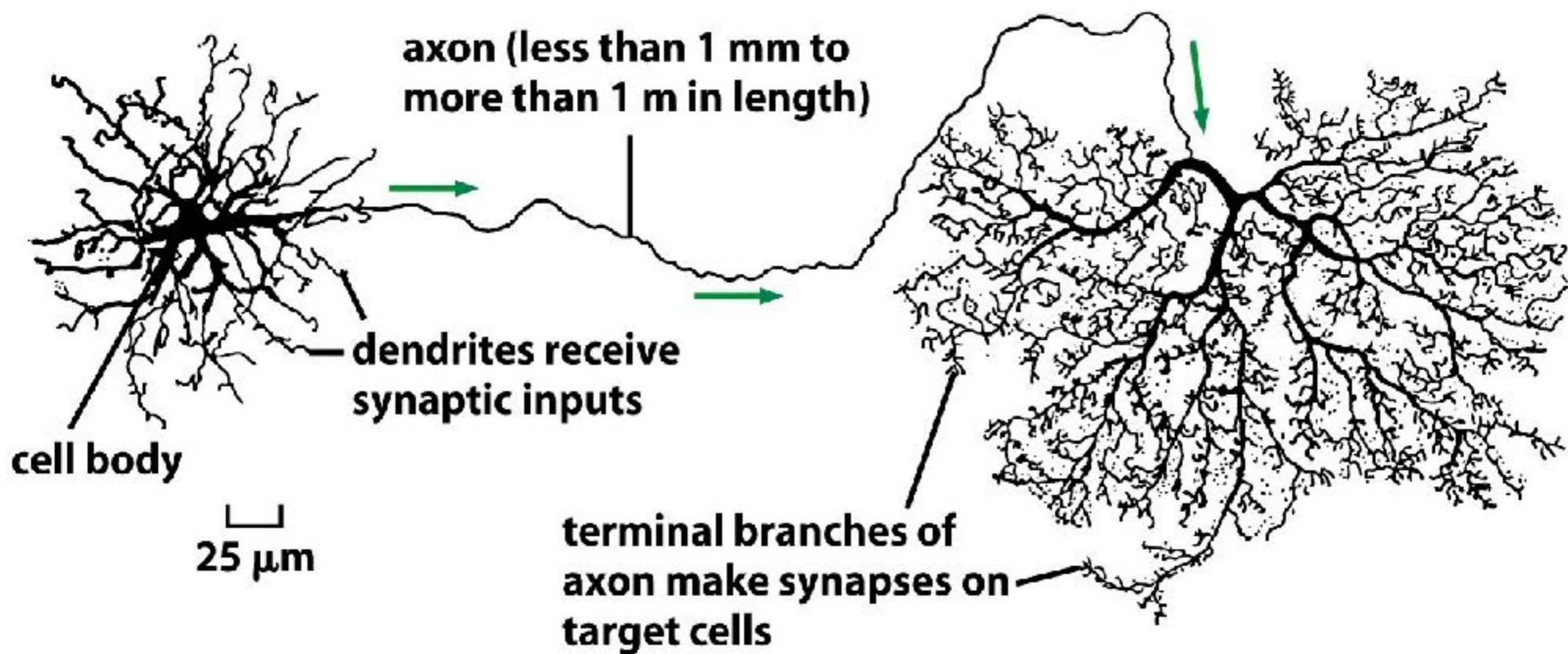
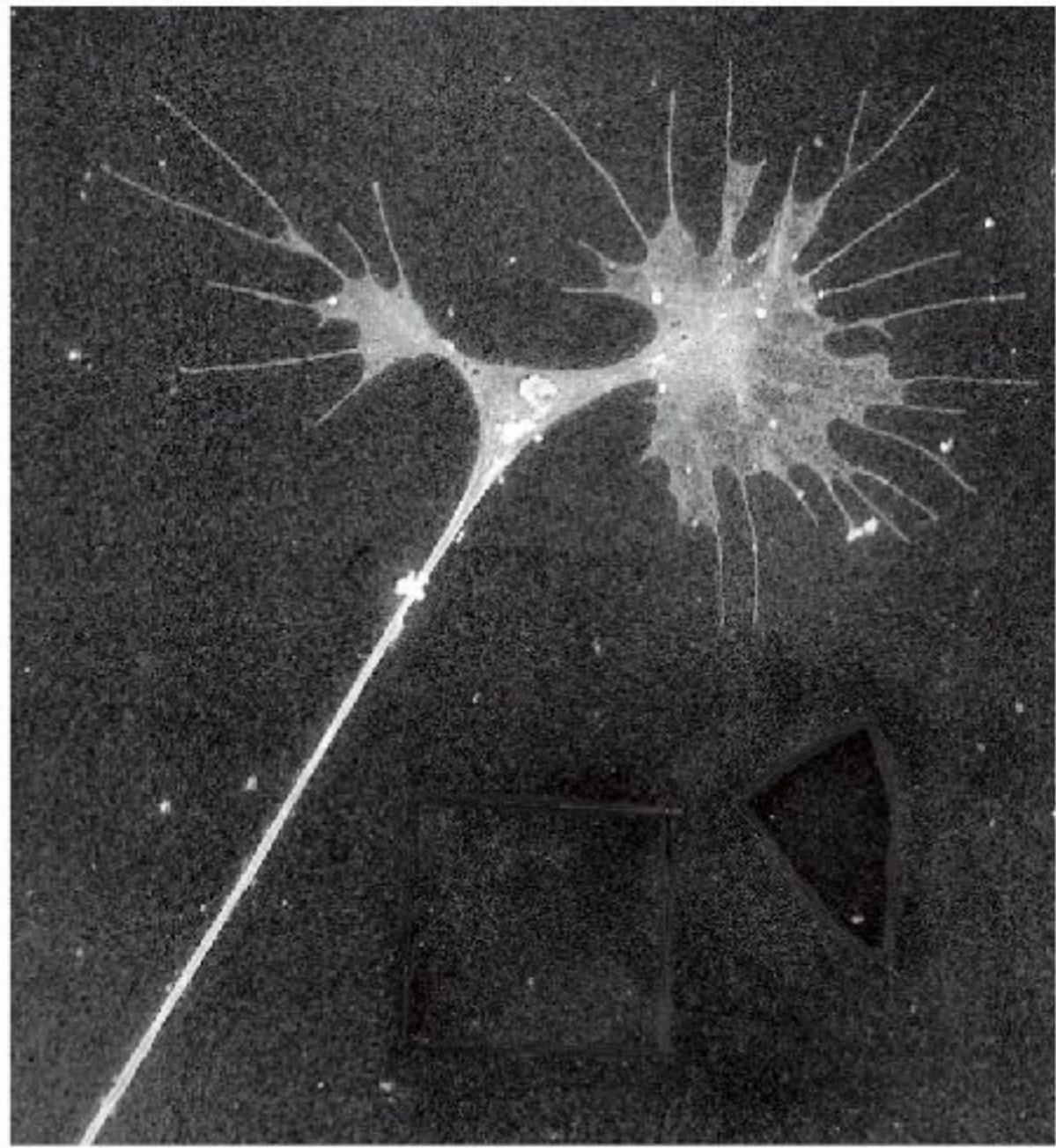


figure 17-39  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W.H. Freeman and Company

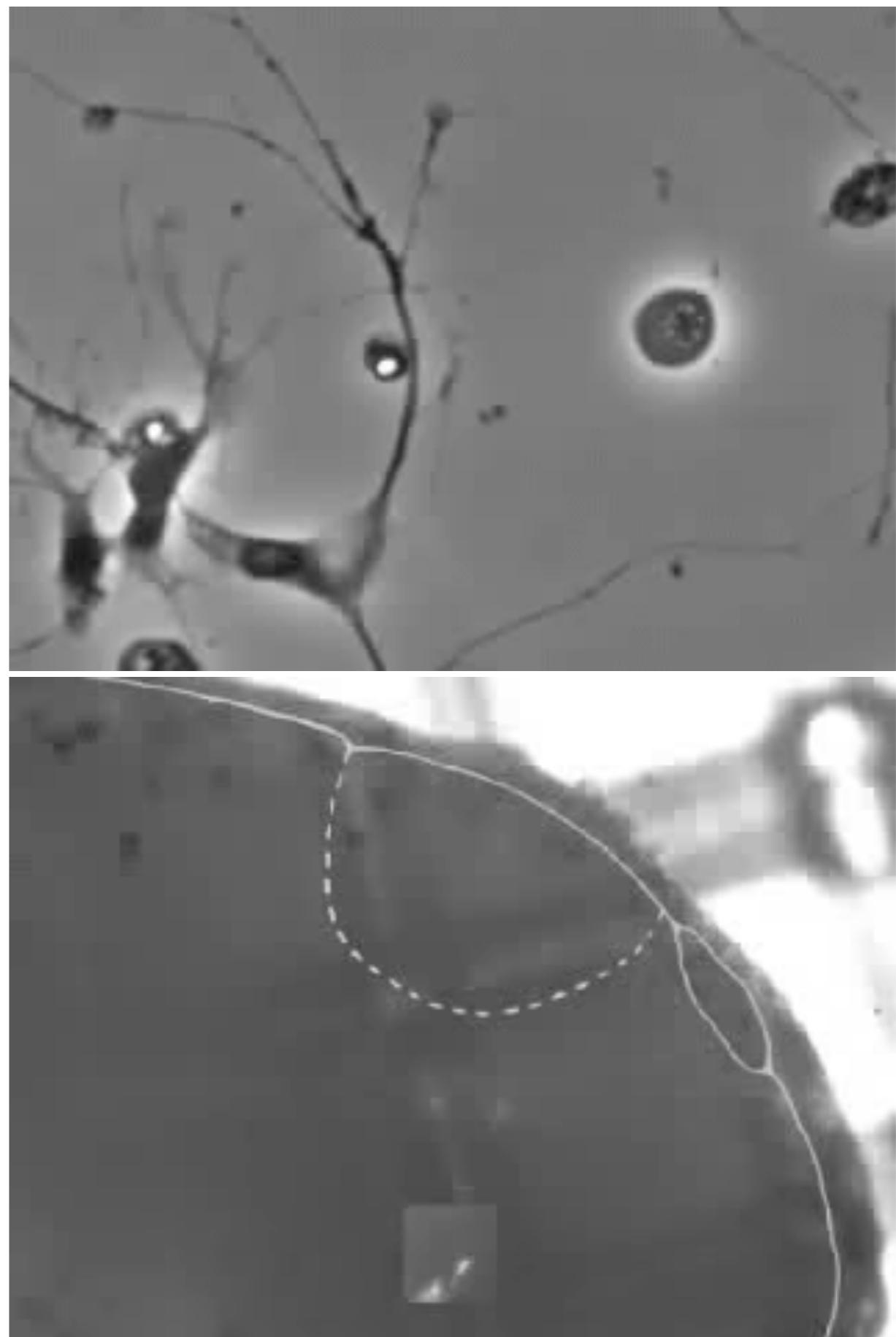


# El cono de crecimiento en las neuronas

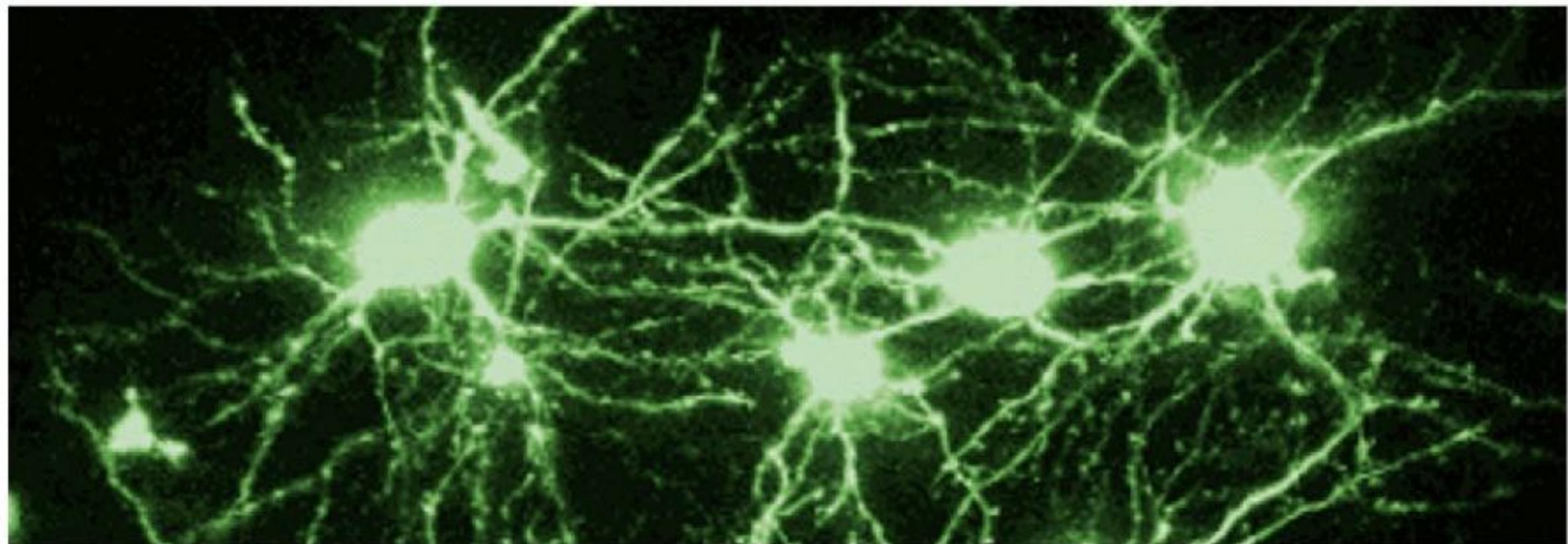


(A)

10  $\mu\text{m}$



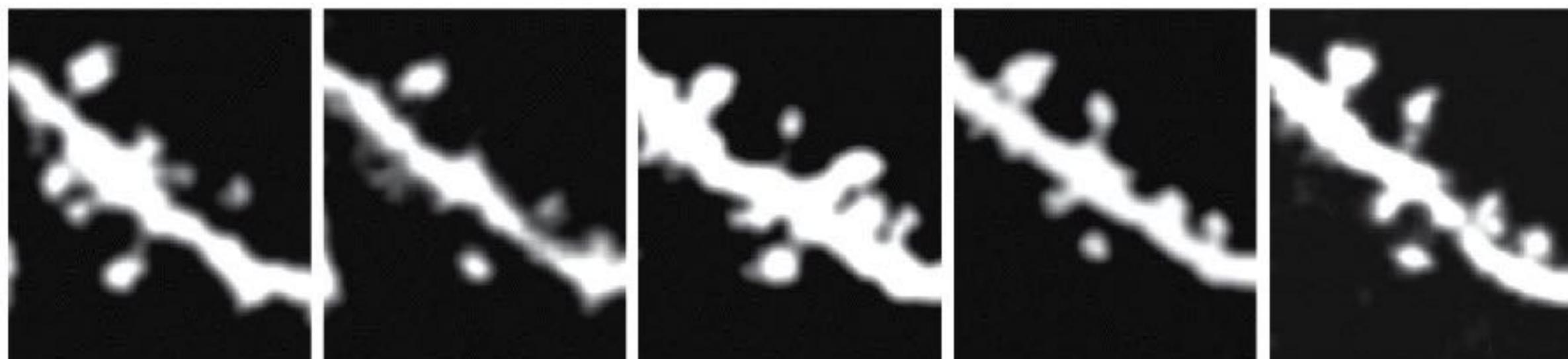
# Espinas dendríticas



(A)

A horizontal scale bar consisting of two short black lines with a gap between them, representing 50 micrometers.

50  $\mu\text{m}$



(B)

0

20

40

60

A horizontal scale bar consisting of two short black lines with a gap between them, representing 10 micrometers.

10  $\mu\text{m}$

time in mins

# Los FA se organizan en distintas estructuras

Los FA se organizan en distintas estructuras mediante un conjunto diverso de proteínas de unión

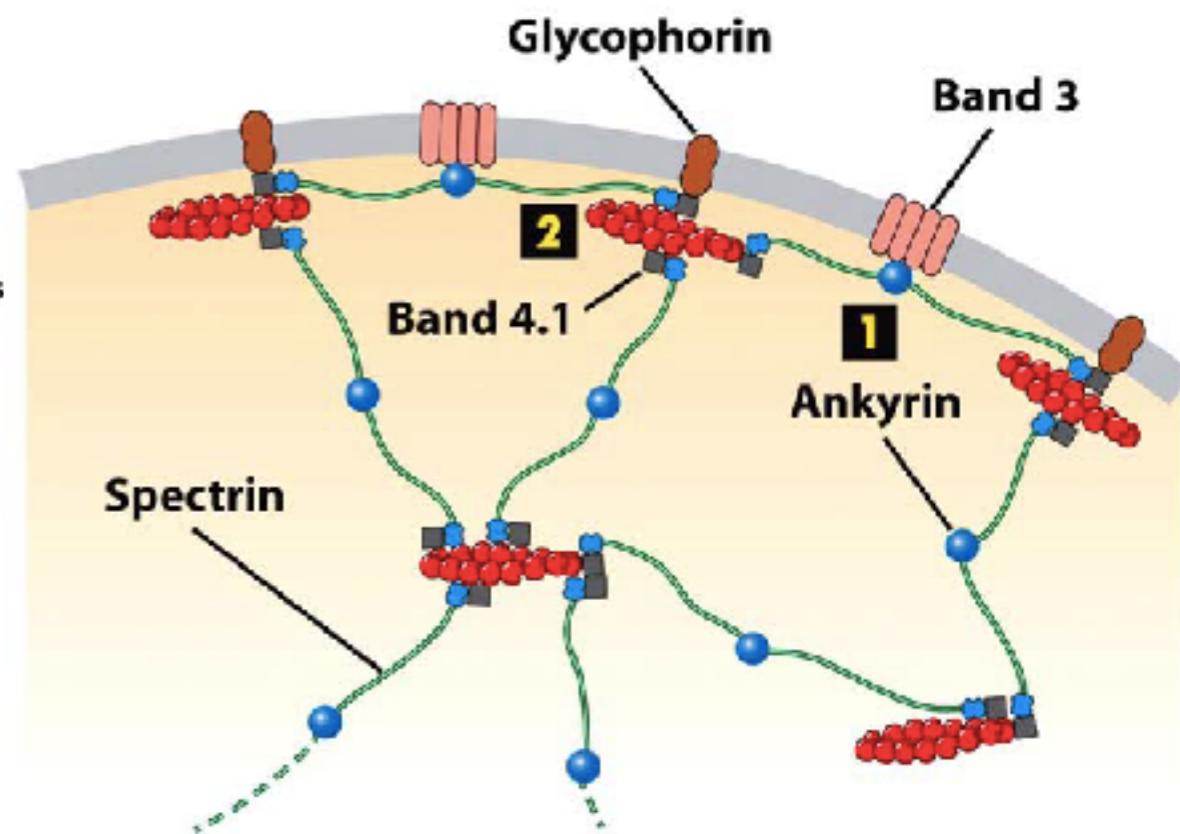
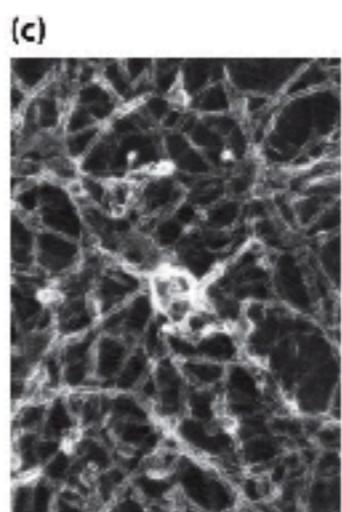
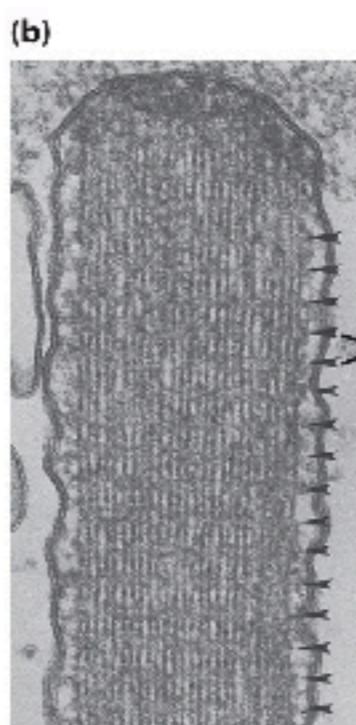
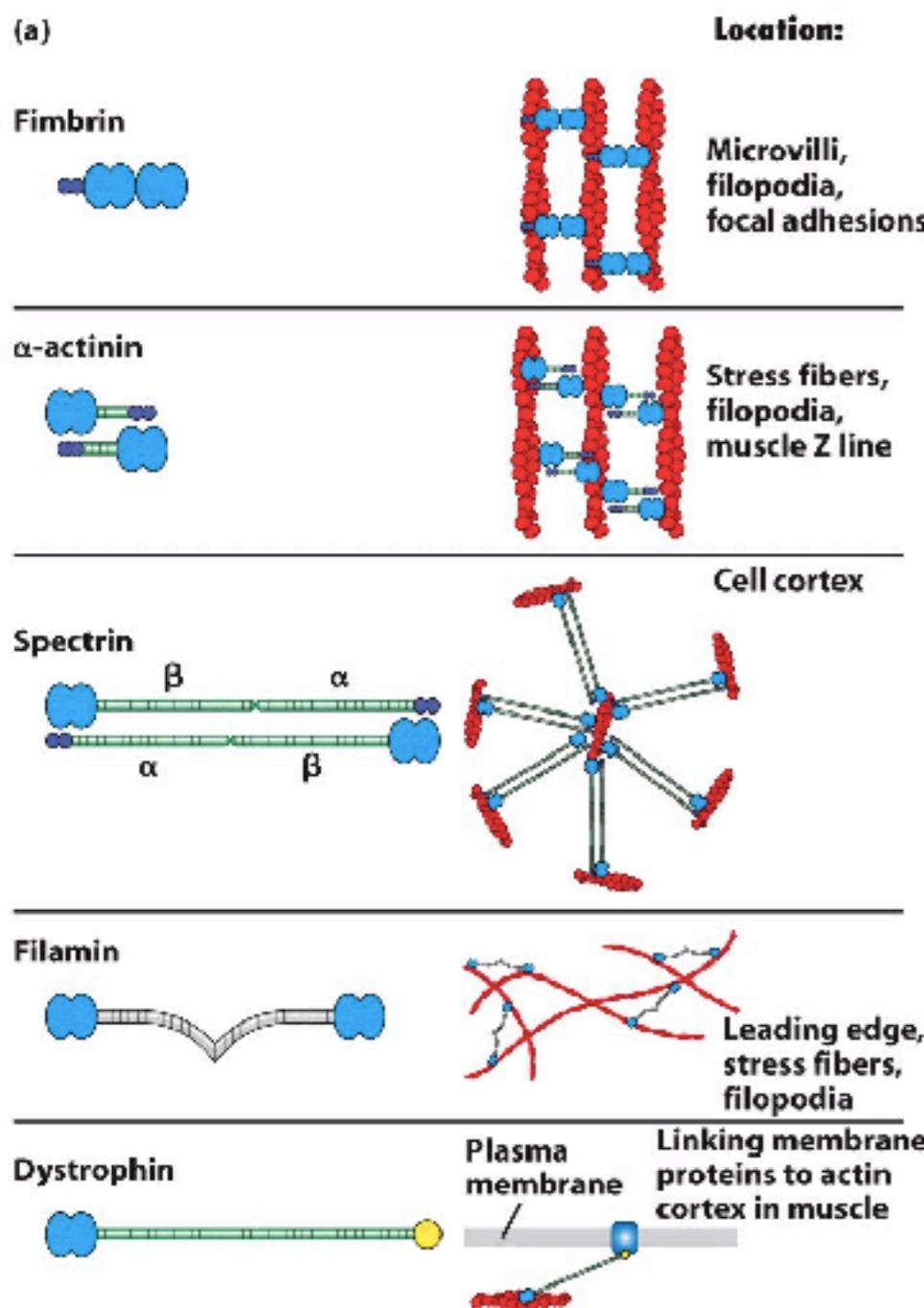


Figure 17-19b  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

**Corteza Celular:** Arreglos de microfilamentos. unidos por la espectrina. La espectrina se asocia a la membrana a través de ankyrin y transportador de bicarbonato(Banda 3) y la proteína de la banda 4.1y glicoforina C.

**Para estudiar:**

**Palabras claves:**

filamentos de actina, microtúbulos, filamentos intermedios, lámina nuclear, keratina, corteza celular o esqueleto subcortical, treadmilling o circulación de subunidades, elongación, núcleo, semilla, oligómero, estado estacionario, polaridad, filopodio, lamelopodio, borde líder, haz contráctil, actino-miosina.

**Conceptos claves revisados:**

Los filamentos intermedios, su principal función dar resistencia y estabilidad de células y tejidos.

Dinámica de los filamentos de actina, efecto circulatorio de monómeros y organización de filamentos.

El movimiento celular depende de la dinámica y re-estructuración de los filamentos de actina.

# Puedes estudiar en:



- **Mol Biol of the Cell. Alberts et al. 3<sup>a</sup> Ed. Selección de Cap 16**
- **Mol Biol of the Cell. Alberts et al. 5<sup>a</sup> Ed. Selección de Cap 16**

# PROTEÍNAS ASOCIADAS A ACTINA

