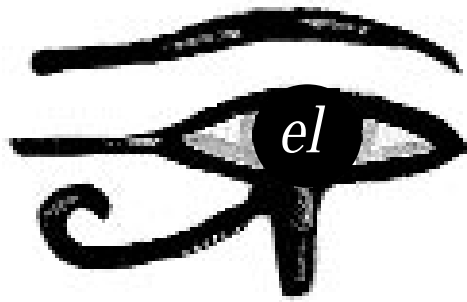


Una mirada al interior de las células



citoesqueleto

Al comparar los billones de células que constituyen el organismo humano con organismos como plantas, hongos y parásitos, todos, a pesar de la gran diversidad que existe entre ellos, presentan componentes intracelulares que se integran de tal manera que forman un armazón al interior de las células: el citoesqueleto. Éste funciona de forma semejante al esqueleto de los animales, ya que permite que las células y los organismos adopten diversas formas, alcancen ciertos tamaños y tengan la capacidad de realizar movimientos, entre otras funciones.

La constitución del citoesqueleto recae en una compleja red tridimensional de fibras proteicas, las cuales, vistas a través del microscopio electrónico, presentan formas

organizadas de ramilletes o redes finas. La estructuración en el interior de una célula, vista por medio de un microscopio de baja resolución, parece adquirir una conformación semejante a un cuerpo geodésico; organización geométrica que podría asegurar la estabilidad y flexibilidad que la célula requiere. Tres tipos de proteínas filamentosas conforman el citoesqueleto: los microfilamentos de actina polimerizada o filamentosos, los microtúbulos y los filamentos intermedios. Estas proteínas, al actuar entre ellas, y debido a las propiedades que presentan, permiten que las células se estructuren y efectúen diversas funciones.

Hasta hace unos diez años, con la observación en una sola dimensión y con la resolución que las técnicas de

Laura González Malerva y Javier Hernández Ambrosio



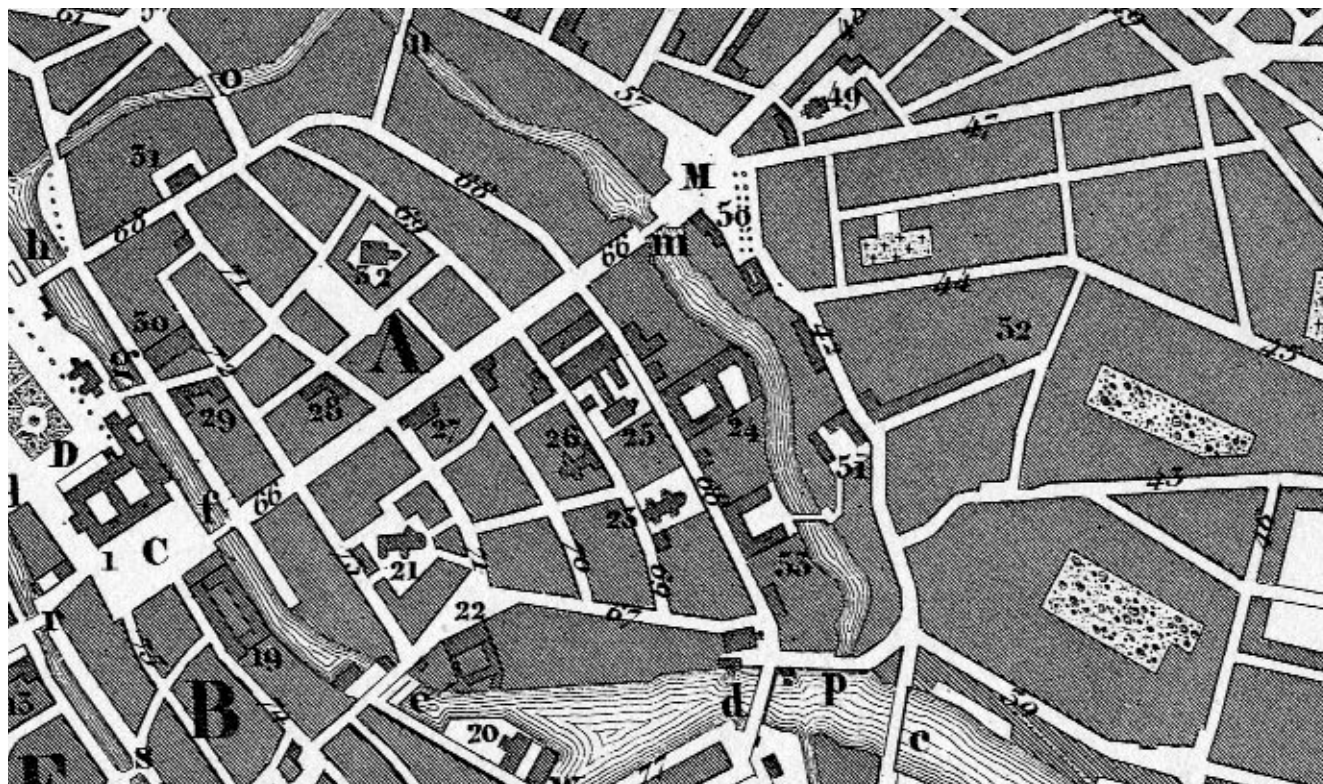
microscopía ofrecían entonces, no existía forma de evaluar la participación de los componentes del citoesqueleto en la dinámica celular aun cuando estos ya estaban siendo identificados y localizados. La integración actual de los estudios bioquímicos, inmunoquímicos, de biología celular y de localización con tecnología moderna, está redefiniendo no sólo la importancia biológica del citoesqueleto y sus componentes, sino también su dinámica y estructuración. La conjunción e integración de los conocimientos ya generados y los que se obtienen día a día revelan que el armazón celular es una entidad sumamente compleja, dinámica y heterogénea y que cada uno de sus componentes actúa de manera precisa y oportuna.

Su estudio

Una de las técnicas más evolucionadas, pues permite la observación de la composición intracelular desde diferentes ángulos, formas de observación y niveles de profundidad, es la microscopía de luz, cuando se le combina con la videofilmación de alta resolución y con el empleo de marcadores fluorescentes (tabla 1b) se logran observaciones en tiempo real de la distribución o redistribución de varios componentes del citoesqueleto o de otras mo-

léculas que participan durante el ensamblaje del mismo: como en la serie de eventos que suceden posteriormente a la microinyección de células (tabla 1c), en la comparación de observaciones de una misma región celular definida tanto en microscopía de luz como electrónica (tabla 1d), en la recuperación de imágenes en varios planos de observación para evaluar la participación de diversos componentes en fenómenos celulares como la mitosis y en la distribución espacial de dichos componentes durante diferentes fases celulares (tabla 1e). Actualmente, con las observaciones obtenidas, el procesamiento por computadora permite realizar animaciones útiles en la enseñanza didáctica de fenómenos intracelulares (tabla 1f).

Junto con la inmunología, la biología celular ha hecho avances notables en la identificación, localización, distribución y redistribución de diferentes componentes del citoesqueleto a través del uso de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos marcados, lo que permite su visualización por microscopía de fluorescencia (tabla 1e). Los anticuerpos mencionados no sólo han sido útiles para estos fines, sino que también se han empleado en el aislamiento de moléculas accesorias consideradas importantes para el funcionamiento de las proteínas del citoesqueleto.





La biología molecular ha tenido un papel importante para determinar la composición de los genes que codifican a las proteínas contráctiles y, aunque de forma indirecta, en algunos casos ha permitido proponer la funcionalidad de éstas. Se han realizado cambios a nivel genómico, con base en predicciones, que han originado variaciones en la funcionalidad de las proteínas motoras; como sucedió en las larvas de la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) en las que estos cambios afectan su capacidad motriz (tabla 1g). El conocimiento de la composición de los genes y la posibilidad de efectuar cambios efectivos de tipo correctivo son de gran potencial para la terapia génica, como en el caso de cardiomiopatías, en las que intervienen proteínas del citoesqueleto.

De forma complementaria a lo que se ha logrado con la biología molecular, la bioquímica clásica ha permitido determinar la función exacta de las proteínas del citoesqueleto y la interacción con el medio que las rodea, sin embargo esto no ha sido suficiente debido a las limitaciones de las técnicas utilizadas. Con la introducción de un conjunto de tecnologías de punta, como el análisis proteómico, se esperan conocer otros componentes intracelulares, así como su integración y funcionalidad dentro del citoesqueleto.

Algunas funciones

El citosol, que se encuentra en el interior de la célula, tiene propiedades de viscosidad y elasticidad que dependen del tipo de célula, lo cual se refleja en la composición del citoesqueleto. Estas propiedades podrían permitir que la malla tridimensional que se forma en la célula mantenga estables a los componentes intracelulares, los cuales, de otra forma, podrían ir de un sitio a otro dentro del citoplasma haciendo menos eficiente su funcionalidad. La observación de esta malla por microscopía electrónica muestra la forma en que algunos organelos se encuentran insertados en ella. Los componentes que participan en la transmisión de señales, que van del exterior hacia el interior de las células, se ordenan como una especie de bloques intracelulares agrupados por debajo de la membrana citoplasmática hasta la membrana nuclear, posiblemente sujetos a los filamentos de las redes del citoesqueleto, lo cual favorece su asociación y modificación durante el paso de las señales. Al parecer, los bloques se reestructuran en el sitio en el que se encuentran y forman una especie de túnel que garantiza su óptimo funcionamiento como enzimas participantes en la transducción de señales intracelulares.

Tipo de estudio	Sitio en la red
a) El citoesqueleto en procesos infecciosos	cmgm.stanford.edu/theriot/movies.htm www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/9900068Xh.htm
b) Tipos de microscopía	www.itg.uiuc.edu/technology/atlas/microscopy/
c) Dinámica de organización de actina	www.fmi.ch/members/andrew.matus/video.actin.dynamics.htm
d) Videomicroscopía aplicada y comparada con microscopía de luz y electrónica	www.borisylab.nwu.edu/pages/supplemental/arp.html
e) Estructuras celulares vistas al microscopio de fluorescencia	www.itg.uiuc.edu/technology/atlas/structures/ www.itg.uiuc.edu/technology/atlas/microscopy/fluorescence.htm www.geocities.com/CapeCanaveral/5229/g_gallery.htm
f) Videos, imágenes, digitalizaciones y animaciones	www.cellsalive.com
g) Efecto de una mutación en el desplazamiento de un organismo	www.proweb.org/kinesin/WTKHClarvae.html
h) Leucocitos	www.geocities.com/CapeCanaveral/Hangar/1962/page3.html www.uni-wh.de/de/nawi/institut/immualt/members/gerd.htm
i) Ensamblaje de actina por computadora	nessie.bch.ed.ac.uk/PAUL/ACTIN/
j) Interacción entre microtúbulos y filamentos intermedios	www.borisylab.nwu.edu/pages/supplemental/plectin.cover.html

Tabla 1. Sitios en la red relacionados con el citoesqueleto

El citoesqueleto tiene la apariencia de un gel más o menos viscoso debido a su densidad, es decir, a su contenido de agua, propiedad que le permite a las células mantener un continuo movimiento intracelular. Este gel presenta determinada elasticidad, por lo que una célula recupera su tamaño original después de haber sido sometida a una presión externa. Tal como sucede con los glóbulos rojos cuando ingresan a los capilares sanguíneos, estas células pueden deformarse al introducirse por un espacio de diámetro menor al suyo, sin llegar a romperse. De igual forma, puesto que atraviesan el estrecho espacio que se produce entre dos células endoteliales para llegar al sitio donde se encuentra el patógeno, células como los leucocitos se deforman durante el fenómeno de transmigración o bien cuando se desplazan a través de los tejidos (tabla 1h).

La compleja red de filamentos que las proteínas del citoesqueleto forman es estática en algunos casos y en otros es altamente dinámica, lo cual depende de la funcionalidad y de la morfología de la célula; éstos son aspectos que la célula adapta dependiendo del sitio en el que se encuentra. Por ejemplo, mientras que las células musculares generalmente son largas y llevan a cabo con-

tinuos movimientos que favorecen los fenómenos de contracción y relajación del sistema muscular (tabla 1f), las células neuronales presentan un axón largo característico, mediante el cual logran la conexión continua con células semejantes, por lo que éste es muy dinámico y sufre continuos procesos de elongación y retracción. En el interior de las células hay un continuo ir y venir de componentes intracelulares, lo cual se realiza bajo microambientes específicos; estos eventos son muy dinámicos y las células los realizan con fines de supervivencia, adaptación al medio, desarrollo y diferenciación celular. Para sobrevivir, las células introducen y expulsan sustancias a través de sus membranas mediante fenómenos de internalización o de excreción que requieren continuos movimientos de vesículas, éstas se desplazan sobre largos filamentos de actina polimerizada gracias al impulso que les brindan motores biológicos como las miosinas. Durante la división celular, los cromosomas se desplazan usando a los microtúbulos como rieles. Independientemente de donde se lleven a cabo los movimientos intracelulares, éstos son cuidadosamente controlados y se efectúan en el momento y lugar adecuados.

Su composición

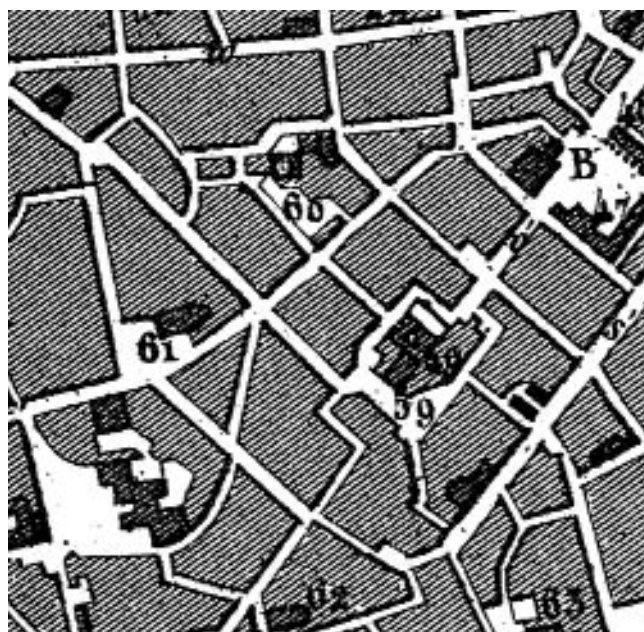
La constitución del citoesqueleto recae básicamente en tres tipos de proteínas: los filamentos de actina, que miden de siete a nueve nm de diámetro, los microtúbulos de aproximadamente 24 nm y los filamentos intermedios de diez nm aproximadamente. Estas proteínas fibrosas forman largos filamentos o polímeros, los cuales están constituidos y ordenados por la asociación no covalente de subunidades proteicas pequeñas denominadas monómeros. La forma en la que se une cada uno de los monómeros favorece el desarrollo de estructuras geométricas perfectas, lo cual permite que los largos filamentos sean susceptibles de sufrir deformaciones y reestructuraciones, lo que a su vez proporciona al citoesqueleto propiedades sólidas y maleables al mismo tiempo que influyen en la forma y movimientos de las células. Los filamentos se forman o desintegran continuamente y de forma diferenciada. Por ejemplo, la actina polimerizada, considerada como el arquetipo de las proteínas del citoesqueleto, forma polímeros que sufren cambios por la adición o eliminación de monómeros; la adición de varios monómeros provoca que las membranas celulares sufran prolongaciones que inducen el movimiento celular o el contacto con otras células (tabla 1i). Hay casos en que las estructuras que se forman son más rígidas porque el intercambio de monómeros en los filamentos es menos frecuente, por lo que las células presentan una morfología aparentemente rígida. En el caso de los filamentos intermedios, éstos corresponden a una familia de proteínas que varían de un tipo de célula a otro; actualmente se conocen seis tipos diferentes que dependen de la secuencia de aminoácidos que los componen, por lo que son irregulares y flexibles. Los microtúbulos, a diferencia de los filamentos intermedios, son relativamente gruesos e inflexibles y están formados por monómeros de tubulina que dominan los movimientos intracelulares.

Por medio de la bioquímica y la genética tradicional se ha descubierto que los monómeros de algunos componentes del citoesqueleto presentan variaciones entre ellos, mismas que producen diferentes propiedades biológicas en los polímeros. Actualmente se sabe que existen seis tipos o isoformas en actina de mamíferos, aproximadamente seis variantes de tubulinas de vertebrados y 31 tipos diferentes de filamentos intermedios. En los casos de la mayor parte de las isoformas se conoce su origen en el genoma: algunas están codificadas por genes

múltiples, otras por un solo gen y en el caso de estas últimas su existencia se debe a que suceden modificaciones de tipo postraduccional. Junto con la variación de los componentes de los filamentos, otras proteínas accesorias al citoesqueleto han sido ampliamente caracterizadas: proteínas como las miosinas, los motores biológicos del citoesqueleto, pertenecen a una superfamilia de 17 familias y cada una de éstas tiene diferentes actividades biológicas. Adicionalmente, en organismos procariontes se han encontrado proteínas semejantes a la actina denominadas Arp (del inglés *actin related proteins*) y se piensa que éstas desarrollan funciones semejantes a la actina; sin embargo, esto no ha sido explorado ampliamente.

La interacción de las proteínas

La fuerza y estabilidad que requiere la estructura del citoesqueleto, así como la coordinación con la que se efectúan los movimientos celulares, no se basa sólo en la interacción de los filamentos proteicos mencionados, sino también en la presencia de proteínas accesorias, las cuales generalmente participan como puentes de unión entre los filamentos y entre éstos y otras partes de la célula. Otras proteínas que componen al citoesqueleto, a diferencia de las que ya se han mencionado, participan en actividades de tipo bioquímico en las que el metabolismo energético está involucrado; a éstas proteínas accesorias se les ha denominado motores biológicos, ya que por su in-



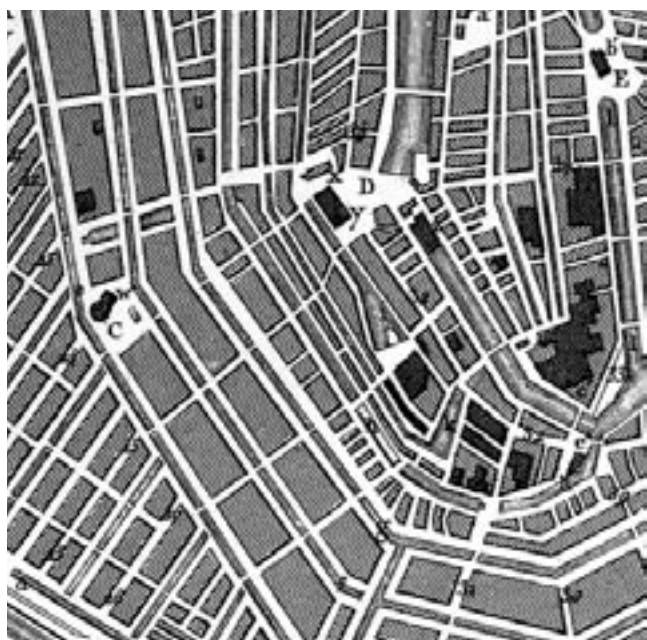
teracción con los filamentos favorecen que éstos se muevan o empujen a los organelos celulares para que se desplacen sobre los polímeros. La regulación de la actividad celular que favorece el cambio de forma, la respuesta ante un estímulo o el desplazamiento, está dirigida por sistemas de regulación específicos constituidos por proteínas accesorias y regulatorias, además de los motores biológicos mencionados anteriormente. Algunas proteínas regulatorias como la profilina y la gelsolina influyen directamente en la polimerización o despolimerización de los filamentos de actina; en el caso de los microtúbulos, proteínas accesorias como Tau y MAP4 los estabilizan, mientras que otras los desestabilizan, lo que hace que estas proteínas participen en la regulación de la longitud de

tes en patógenos intracelulares como bacterias o virus, mismos que les permiten sobrevivir dentro de las células hospedadoras y producir su patogenicidad.

La interacción de las proteínas del citoesqueleto, las accesorias, las regulatorias y las sustancias que participan en la señalización intracelular, permite que la célula se mantenga activa y dinámica.

Hacia dónde van los estudios

Es claro que los avances actuales en el conocimiento del citoesqueleto son impresionantes y que la tecnología que ha sido desarrollada para su estudio es muy sofisticada. Sin embargo, ayudados por las tecnologías actuales




los filamentos. El ensamblaje y la organización de los filamentos intermedios está ligado al de la actina y los microtúbulos por medio de proteínas accesorias como la plectina, que sirve de puente entre los microtúbulos y los filamentos intermedios (tabla 1j). Poco se conoce del ensamblaje de los filamentos intermedios y de las proteínas que controlan la unión de monómeros; sin embargo, se sabe que algunas cinasas y fosfatasa influyen en el equilibrio entre los monómeros y los polímeros. Estos sistemas de regulación de la integración de los componentes del citoesqueleto no sólo son necesarios para las células, sino que también se han encontrado sistemas semejan-

tes y futuras, se necesita conocer más del ensamblaje y la dinámica del citoesqueleto. Posiblemente la atención se centrará en conocer más sobre su distribución y funcionalidad, ya que muchas afecciones podrían ser curadas gracias a las posibilidades de tratamiento con terapia génica y el desarrollo de fármacos dirigidos a las proteínas específicas. En otros casos la detección de componentes del citoesqueleto podría funcionar como monitor de enfermedades, como lo patentado en los diagnósticos de daño al corazón o de isquemia cerebral basados en estas informaciones. Con estos avances se podrían encontrar explicaciones de dónde se localizan, cuál es su influencia real

en la organización celular y qué fenómenos de señalización extra e intracelular intervienen para que se lleven a cabo cambios en la motilidad o reestructuración celular de un organismo. Los estudios en los años subsiguientes comenzarán a descubrir las vías de señalización y las proteínas de entrecruzamiento que median las interacciones tan complejas que existen entre los tres sistemas de proteínas que integran el citoesqueleto. Además, nuevas investigaciones surgirán, las cuales darán a conocer qué otras proteínas de regulación intervienen para controlar el ensamblaje y desensamblaje de monómeros de cada uno de los filamentos. Aunque ya se tiene un avance importante en el estudio del citoesqueleto, aún se desconoce cual es su reorganización frente a situaciones de desarrollo o de estrés celular, como sucede con células cancerosas o las relacionadas con procesos infecciosos.

Por ejemplo, durante una infección intracelular, los citoesqueletos de los organismos patógenos y los de las células que son afectadas sufren modificaciones o alteraciones que favorecen el ingreso del patógeno o la supervivencia de las células. Protozoarios como *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii* ingresan a sus células hospederas sin destruirlas, estableciéndose dentro de ellas; bacterias extracelulares como *Shigella flexnerii* o intracelulares como *Listeria monocitogenes* y el virus de la *Vaccinia* manipulan y regulan la polimerización de los microfilamentos y los microtúbulos, lo cual genera una modificación del citoesqueleto intracelular que facilita su supervivencia dentro o fuera de la célula (tabla 1a). *Listeria monocitogenes* y *Vaccinia* son microorganismos que se desplazan en el interior de las células que infectan gracias al empuje que

produce la reestructuración continua de los filamentos de actina, lo cual crea estructuras semejantes a colas de cometas. En otros parásitos que presentan diferentes estadios de desarrollo, como en el caso de *Taenia solium* (cisticercos y tenias), se cree que modifican su citoesqueleto en función de la etapa de desarrollo en que se encuentran y del sitio que infectan, gracias a lo cual se adaptan y sobreviven en su hospedero.

Debido a las reestructuraciones del citoesqueleto que los agentes patógenos inducen, en la comunidad científica se ha despertado interés por conocer qué componentes del citoesqueleto son afectados y cómo participan en la reorganización del mismo, ya que durante el tratamiento de ciertas afecciones algunos de estos componentes son blanco de fármacos. En el caso de varios de estos fármacos, aunque se sabe que afectan de alguna manera al citoesqueleto de los parásitos, aún se desconoce su verdadero mecanismo de acción. Por ejemplo, el praziquantel es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades parasitarias como la esquistosomiasis, la teniosis y la cisticercosis debido a que causa un incremento en la permeabilidad de los iones de calcio (Ca^{2+}) que afecta las superficies parasitarias, lo cual altera el citoesqueleto y produce la parálisis de los parásitos, condición que favorece una fuerte respuesta inmunológica del hospedero, quien termina por expulsarlos o destruirlos. Enfermedades no infecciosas, como los procesos cancerosos, también han sido tratadas con fármacos como la colchicina y el taxol, los cuales alteran la dinámica de los microtúbulos y producen un efecto antimitótico que eventualmente lleva a la muerte celular. 



Laura González Malerva, J. Hernández Ambrosio
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean manifestar su agradecimiento al apoyo de DGPA-UNAM (proyecto IN203900). Laura González es becaria de CONACYT (130114) y de DGEF. A la

Biól. Olivia Reynoso y la OFB Mayra Cruz por sus aportaciones en la revisión y discusión. Este escrito formó parte del tópico selecto "Citoesqueleto de parásitos", impartido en el Doctorado en Ciencias Biomédicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bray, D. 2001. *The cytoskeleton. Cell Movements from molecules to motility*, 2a ed. Garland Publishing, USA.
Lodish, H., A. Berk, L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore y J. Darnell. 1999. *Molecular Cell Biology*, 4a. ed.

Pollard, T. 2001. "Genomics, the cytoskeleton and motility", en *Nature*, núm. 15, pp. 409-410.

Pollard, T. 2000. "Reflections on a quarter century of research on contractile systems", en *Trends in Biological Sciences*, núm. 25, pp. 607-611.

Ingber, Donald E. 1998. "The architecture of life", en *Scientific American*, vol. 278, núm. 1, pp. 48-57.

IMÁGENES

Traza de distintas ciudades de Europa, grabados s. XIX.