

Queratinas

PARTE I: EL CITOESQUELETO

Keratins. Part I: the cytoskeleton

Arturo Saettone-León*

RESUMEN

El citoesqueleto celular constituye lo que en los vertebrados viene a ser los “huesos y músculos”, formando un armazón proteico desplegable en el citosol que cumple una función similar. Existen tres tipos de estructuras filamentosas: los microfilamentos, los microtúbulos y los filamentos intermedios; algunos agregan además la red microtrabecular. Se describe de manera sucinta y panorámica cada una de estas estructuras filamentosas tanto en su composición, organización y formación, así como en las funciones que cumplen. Esta parte está orientada a ser una especie de introducción a la parte II en la que se tratará después y más detalladamente un componente muy importante, sobre todo para los dermatólogos: las queratinas.

PALABRAS CLAVE: citoesqueleto, microfilamentos, microtúbulos, filamentos intermedios, proteínas asociadas.

Dermatol Peru 2021; 31 (1): 13-28

ABSTRACT

The cellular cytoskeleton constitutes what in vertebrates comes to be the "bones and muscles", forming a deployable protein framework in the cytosol that fulfills a similar function. There are three types of filamentous structures: microfilaments, microtubules, and intermediate filaments; some also add the microtrabecular network. Each of these filamentous structures is described in a succinct and panoramic way in their composition, organization and formation, as well as in the functions they fulfill.

This part is intended to be a kind of introduction to part II in which a very important component will be discussed later and in more detail, especially for dermatologists: keratins.

KEY WORDS: cytoskeleton, microfilaments, microtubules, intermediate filaments, associated proteins.

La queratina constituye la principal proteína de la capa córnea de la epidermis, cuyas células, los corneocitos, son el producto final de la diferenciación de los queratinocitos, los cuales han perdido su núcleo y el resto de sus organelas y vienen a ser células muertas ocupadas por queratina compacta. La capa córnea cumple uno de los roles más importantes de la piel. El queratinocito, que es la célula más numerosa e importante de la epidermis, significa célula de queratina. La queratina es pues un constituyente esencial de la epidermis. La queratina es una proteína que forma parte del citoesqueleto. La queratina es uno de los tipos de un grupo de estructuras que conforman los filamentos intermedios; los que junto con los microfilamentos y los microtúbulos constituyen el citoesqueleto de las células.

Así como los vertebrados poseen un sistema orgánico de sostén, el esqueleto, las células eucariotas tiene un sistema similar, un armazón proteico desplegable en el citosol que cumple una función análoga: el citoesqueleto. Son como “los huesos y los músculos” de las células, dándoles forma, movimientos y organización interna. No son un conjunto de estructuras estáticas sino un complejo dinámico que

* Práctica privada clínicas Maison de Santé, Vesalio, Limatambo
Ex dermatólogo de la Clínica Ramon Castilla del IPSS.

brinda soporte o experimenta cambios rápidos en estructura y disposición¹⁻⁵. El citoesqueleto determina la forma, la polaridad funcional y la organización interna³.

Tres tipos de estructuras filamentosas formadas por polímeros de subunidades proteínicas unidas mediante enlaces débiles no covalentes componen el citoesqueleto: los microfilamentos, los microtúbulos y los filamentos intermedios¹⁻⁴. Algunos agregan además la red microtrabecular¹.

Los microfilamentos (filamentos de actina) son los de inferior diámetro (7 a 8 nm). Son sólidos, ramificados, interaccionan con miosina y otras proteínas celulares; intervienen en los procesos de la motilidad y contractilidad celular y en los movimientos intracelulares. Son polímeros de la proteína actina que se organizan en haces y redes por proteínas ligadoras de actina-miosina; son importantes en la organización de la membrana plasmática y en dar forma a estructuras de superficie como las microvellosidades. Pueden funcionar por si mismos o como pistas para las miosinas, proteínas motoras que usan ATP³.

Los microtúbulos, los de mayor diámetro (25 nm), son estructuras largas, huecas, no ramificadas, compuestas por subunidades proteicas de tubulina; intervienen en el transporte intracelular, en movimientos de cilios y flagelos y en los movimientos de los cromosomas, y dan soporte a la célula. Se extienden a través de las células proporcionando el entramado para las organelas y también dan la estructura del huso mitótico. Utilizan las proteínas motoras cinesina y dineína y también ATP³.

Los filamentos intermedios (FI) tienen un diámetro intermedio entre los dos anteriores (10 a 12 nm). Son los más estables y resistentes, semejantes a cuerdas, carecen de polaridad y actividad enzimática. Brindan soporte estructural a la membrana nuclear, soporte e integridad estructural a las células y funciones de barrera a la piel, pelos y uñas. No son utilizados como pistas para proteínas motoras³.

La red microtrabecular es parte de la “materia básica” del citoplasma. Está formada por una proteína similar a la actina de 3 a 6 nm, pero se desconoce su composición molecular precisa y su existencia real está en discusión. Forma una fina malla tridimensional en el citoplasma y da soporte e interconexión a diversas organelas citoplasmáticas¹. Tabla 1. Figura N° 1.

Además de estas estructuras filamentosas hay tres tipos de proteínas accesorias^{1,4}:

- a) Reguladoras. - Controlan el nacimiento, alargamiento, acortamiento y eliminación de los filamentos.
- b) Ligadoras. - Conectan a los filamentos entre sí o con otros componentes de la célula.
- c) Motoras. - La “citomusculatura” de la célula. Responsables del traslado de macromoléculas, organelas, motilidad y contracción celular.

Las funciones de estas estructuras se resumen en²

- 1) Dar soporte estructural a la célula, lo que determina su forma y resistencia a la deformación.

Tabla 1. Propiedades de los microtúbulos, filamentos intermedios y filamentos de actina.

	Microtubulos	Filamentos intermedios	Filamentos de actina
▲ Subunidades incorporadas en el polímero	Heterodímero GTP-alfabetatubulina	-70 proteínas diferentes, probablemente incorporadas como tetrámeros	Monómeros de ATP-actina
▲ Sitio preferencial de la incorporación	Extremo + (Betatubulina)	Interno	Extremo + (púas)
▲ Polaridad	Sí	No	Sí
▲ Actividad enzimática	GTPasa	Ninguna	ATPasa
▲ Proteínas motoras	Cinesinas, dineínas	Ninguna	Miosinas
▲ Grupo principal de proteínas asociadas	MAP	Plaquinas	Proteínas de unión con actina
▲ Estructura	Tubo rígido, hueco, inextensible	Filamento resistente, flexible y extensible	Filamento helicoidal flexible e inextensible
▲ Dimensiones	Diámetro externo de 25 nm	10-12 nm diam.	8 nm diam.
▲ Distribución	Todos los eucariotas	Animales	Todos los eucariotas
▲ Funciones principales	Soporte, transporte intracelular, organización celular	Soporte estructural, resistencia mecánica	Motilidad, contractilidad, transporte intracelular
▲ Distribución subcelular	Citoplasma	Citoplasma + núcleo	Citoplasma

Iwasa J, Marshall W. El Citoesqueleto y la motilidad celular. En: KARP Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. México; Mc Graw Hill Interamericana editores; 8ª. Ed. 2018 p 310⁽²⁾



Figura N° 1. Representación esquemática de los filamentos que conforman el citoesqueleto.

- 2) Fija la posición de las organelas dentro de las células.
- 3) Forma una especie de rieles intracelulares que dirigen el movimiento de materiales y organelas dentro de las células.
- 4) Son generadores de fuerzas para los movimientos celulares.
- 5) Constituyen un componente esencial en la división celular, contribuyendo a la separación de los cromosomas

durante la mitosis y la meiosis; y de la división de la célula madre en dos células hijas durante la citoquinesis. Figura N° 2.

A continuación, y a manera de introducción, se hará la descripción sucinta y panorámica de los tres tipos de estructuras filamentosas que constituyen el citoesqueleto y la “citomusculatura” de las células eucarióticas, dejando para una segunda parte la descripción pormenorizada de la estructura y funciones de las queratinas.

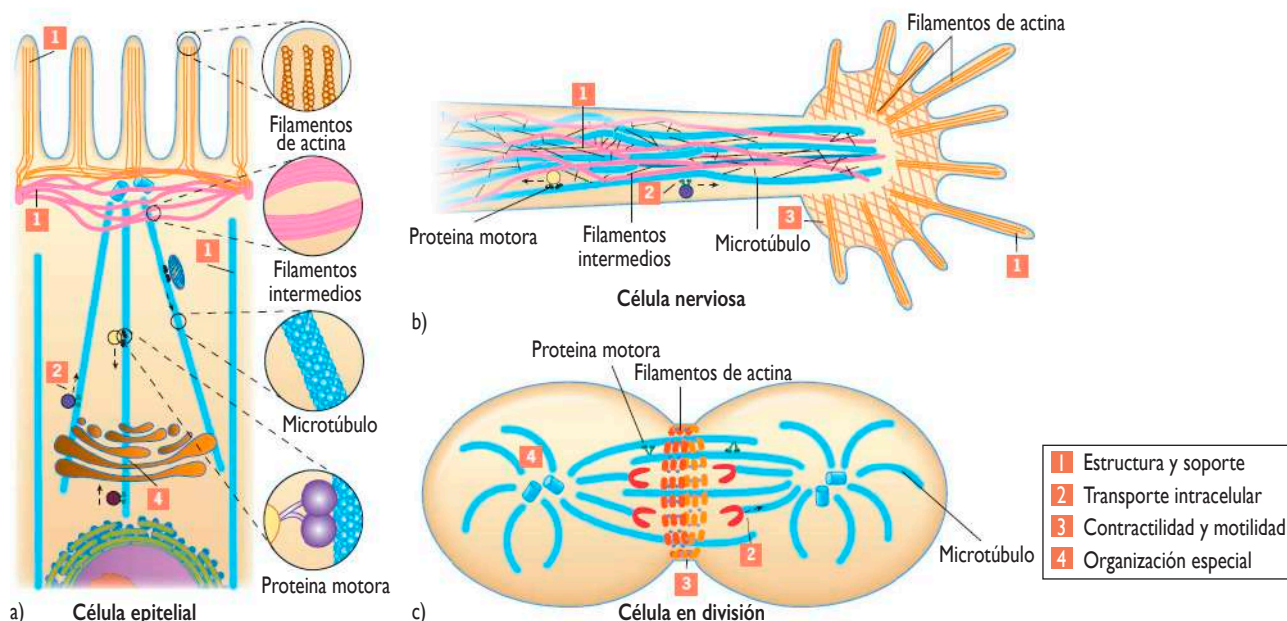


Figura N° 2. Los microtúbulos del epitelio y neuronas dan soporte y transporte de organelas; mientras que en la célula en división forman el huso mitótico. Los filamentos intermedios dan soporte estructural tanto a la célula epitelial como a la célula nerviosa. Los microfilamentos soportan las microvellosidades de la célula epitelial y forman parte de la maquinaria móvil comprometida en la elongación neuronal y división celular-

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El Citoesqueleto y la motilidad celular. En: KARP Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. México; Mc Graw Hill Interamericana editores; 8ª. Ed. 2018 p 311²

Los Microfilamentos están presentes en la mayoría de las células eucarióticas tanto animales como vegetales; en algunas células son abundantes como en las musculares, nerviosas y epiteliales (principalmente en epitelios escamosos estratificados)¹. En las células musculares constituyen el 10% del peso proteico de la célula y en el resto de células del 1 al 5%³. La migración de las células pigmentarias durante la etapa embrionaria, la motilidad de los glóbulos blancos en su patrullaje por el organismo, la migración de las células epiteliales para cerrar una herida y el crecimiento del axón son ejemplos donde están involucrados los microfilamentos de actina, que además participan en los movimientos intracelulares. También juegan rol importante en la determinación de la forma celular y brindan soporte estructural a diversos tipos de proyecciones celulares². En el citoplasma celular se les encuentra aislados individualmente o agrupados en: a) filamentos de 5 a 15 nm de diámetro; b) fibrillas (haces de filamentos de aproximadamente 0.2 μm de diámetro); y c) fibras constituidas de haces de fibrillas observables con el microscopio de luz¹.

De acuerdo con su distribución dentro de la célula se clasifican en⁴: a) corticales, cuando se ubican por debajo de la membrana plasmática; y b) transcelulares, atravesando el citoplasma en todas direcciones. Se pueden ensamblar en una amplia variedad de estructuras en la célula, de cuya diversidad dependen diferentes funciones (Figura N° 3). Pueden disponerse formando el núcleo de las microvellosidades; pegadas a la cara interna de la membrana plasmática constituyendo el denominado cortex

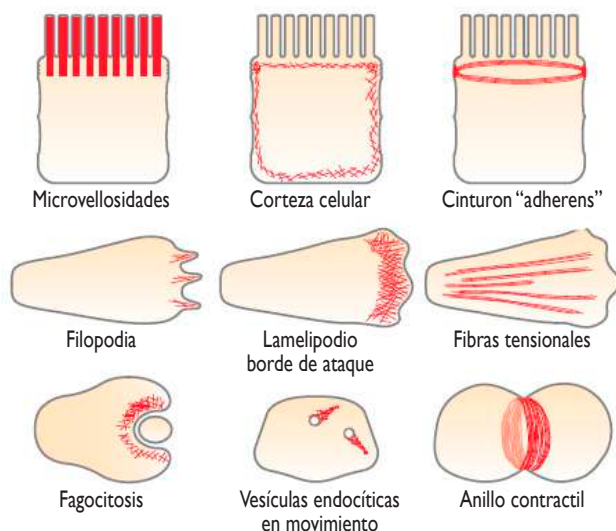


Figura N° 3. Adaptado de: Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology. New York: WH Freeman MacMillan Learning; 8th Edition; 2016, p 779³

celular y brindándole soporte y organización; asimismo, en las células epiteliales forma una banda o cinturón contráctil asociados a las uniones “adherens” de las células; se les encuentra en el borde de ataque de los lamelipodios en las células migrantes así como en los filopodios; asimismo forman fibras contráctiles tensionales en células en movimiento; algunas células como los macrófagos usan microfilamentos contráctiles para engullir e internalizar patógenos para su subsecuente destrucción y el ensamblaje de los microfilamentos proporcionan la fuerza para el movimiento de vesículas endocíticas³.

El microfilamento tiene un diámetro de 5 a 7 nm formado de un solo tipo de polipéptido, la actina, que es una proteína globular de 41 800 daltones y de 375 aminoácidos (actina G) que se asocia a un Ca²⁺ (que estabiliza la conformación globular) y a una molécula de ATP (cuyo fosfato terminal se hidroliza cuando la actina G se polimeriza y se convierte en actina F); los filamentos de actina están constituidos por dos cadenas de actina globular de 4 nm enrollados en hélice cuyos extremos son diferentes y por lo tanto poseen polaridad y crecen añadiendo monómeros a uno de sus extremos; y aunque pueden generar fuerza por sí mismos, generalmente lo hacen cuando interactúan con la proteína miosina. Figura N° 4.

Las subunidades de actina en un filamento están todas orientadas en una misma dirección y por lo tanto el filamento como un todo exhibe polaridad y consecuentemente un extremo difiere del otro; uno de ellos denominado como más (+) es donde se agregan las subunidades y el otro denominado menos (-) es donde se disocian las subunidades. El citoesqueleto actínico no es estático y el ensamblaje y disociación generan fuerzas que ocasionan

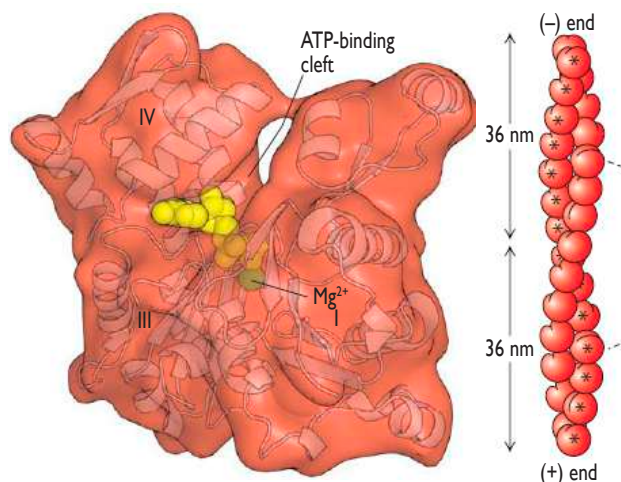


Figura N° 4. Adaptado de: Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology. New York: WH Freeman MacMillan Learning; 8th Edition; 2016, p 780³

cambios en la forma celular o dirigen movimientos intracelulares; la polimerización y despolimerización es ayudada por una serie de proteínas de unión de actinas. Este proceso tiene tres fases: inicialmente la nucleación, en la cual subunidades de G actina se combinan en un oligómero de dos a tres subunidades y que funcionan como semilla o núcleo para la siguiente fase que es la de elongación en la cual se van agregando subunidades en ambos extremos hasta que se alcanza la fase estable. Figura N° 5.

Profilina, cofilina, timosin- β_4 , CapZ, tropomodulina, gelsolina son algunas proteínas reguladores del proceso de ensamblaje y desensamblaje de las actinas. Además, dos clases de proteínas nucleadoras de actina son la familia de las proteínas formina y el complejo Arp 2/3; la primera lleva al ensamblaje de filamentos largos de actina y la segunda a la formación redes ramificadas.

La proteína ligadora fodrina unen los filamentos entre sí y a la membrana plasmática y es similar a la espectrina que se encuentra en las membranas de las microvellosidades y en el citoesqueleto del eritrocito, y que a su vez se conecta con proteínas integrales de la membrana por medio de otra proteína ligadora, la anquirina⁴. Asimismo, los filamentos de actina que constituyen el cinturón adhesivo, “adherens”, se conectan a proteínas de la membrana plasmática llamadas cadherinas por medio de las proteínas ligadoras placoglobina, catenina, α -actinina y vinculina; los filamentos, las cadherinas y las mencionadas proteínas ligadoras forman el cinturón adherens⁴. Figura N° 6.

La polaridad se detecta cuando interactúan con la cadena pesada de la miosina, provocando cambios conformacionales en ella, que permiten que se desplacen sobre los filamentos de actina generando movimiento. En el músculo esquelético la actina constituye los llamados filamentos finos de los sarcómeros; en organismos unicelulares y en células no musculares se disponen en redes finas y haces involucrados en las motilidad y mantenimiento de la forma celular. Los filopodios y microespiculas, proyecciones de la superficie celular, se forman y retraen por polimerización

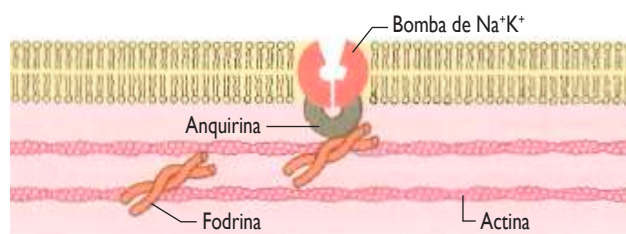


Figura N° 6. Cinturón adherens: actina y proteínas ligadoras

Del Libro De Robertis E, Hib J. Fundamentos de Biología Molecular y Celular de De Robertis. El Citoesqueleto. Forma y Motilidad.. Buenos Aires: El Ateneo 4a. Edición; 2004, p 94⁴

y despolimerización de la actina. En las microvellosidades forman una red mantenida por interacción con proteínas como la fimbrina y la vellosina. Debajo de la membrana plasmática se organizan en forma de red, entrelazándose con diversas proteínas que les confieren estabilidad, dando soporte mecánico a la superficie celular. Los diversos tipos de actinas, en diferentes células, son producto de la transcripción de genes diferentes pero relacionados entre sí; se han identificado hasta 6 genes de actina¹. Cada uno de estos genes codifica una isoforma diferente de la proteína que han sido clasificadas en tres grupos basados en su carga total: α actinas, β actinas y γ actinas, con diferentes funciones ya que las α actinas están asociadas a varias estructuras contráctiles, las β actinas a la corteza celular y las γ actinas a los filamentos de las fibras tensoras.

Las miosinas, que interactúan con las actinas como se dijo más arriba, son filamentos gruesos de 15 nm de diámetro; son de dos tipos I y II; fueron descritas inicialmente en el músculo esquelético. Las miosinas se dividen en convencionales (Tipo II) y no convencionales (Tipos I y de III a XVIII)². La de tipo II, (Figura N° 7) que se encuentra principalmente en el tejido muscular, tiene una cola larga cilíndrica unida a dos cabezas globulares, las cuales se unen al filamento de actina, hidrolizan ATP y cambian su conformación generando fuerza². Está formada por 6 polipéptidos; 2 cadenas pesadas y dos pares de cadenas

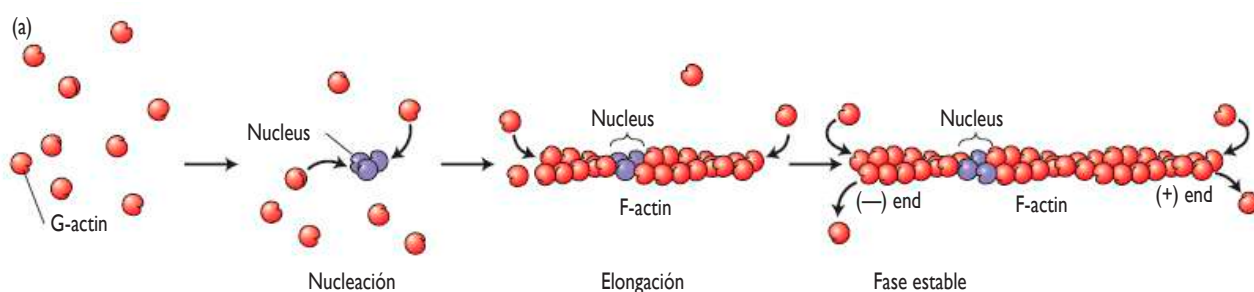


Figura N° 5. Adaptado de: Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology. New York: WH Freeman MacMillan Learning; 8th Edition; 2016, p 782³

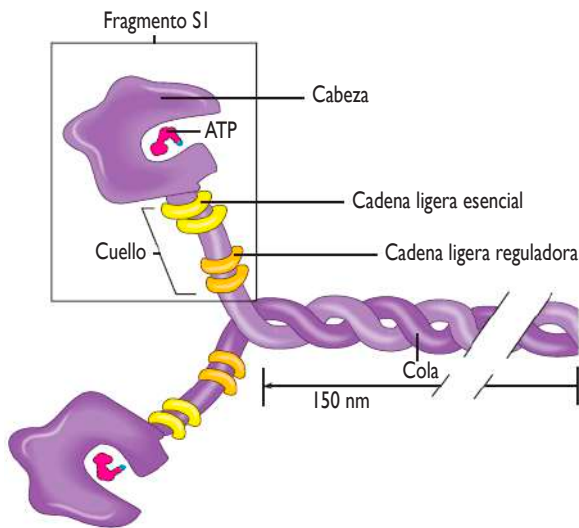


Figura N° 7. Dibujo esquemático de una molécula de miosina II de una masa de 520,000 daltones. Posee un par de cadenas pesadas (en púrpura) y dos pares de cadenas ligeras.

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 342².

ligeras. Las cabezas o extremos globulares de las cadenas pesadas se asocian a los filamentos de actina para producir la contracción del sarcómero. De manera muy simplificada se puede decir que la contracción del músculo estriado se debe a deslizamiento de actina hacia el centro del sarcómero (la unidad contráctil de la miofibrilla) por interacción con la miosina II, que es considerada un motor celular. Las miosinas I son más pequeñas, constando de una cadena pesada y una o dos ligeras. Se unen a la actina por un lado y a la membrana plasmática por el otro y probablemente participan en el transporte de vesículas a los diferentes dominios de la membrana plasmática. En las células no musculares se activan por los niveles de AMPc a través de mecanismos de señalización que liberan Ca_2 . A diferencia de las de las células musculares que dependen de impulsos nerviosos, la contracción depende de fosforilaciones dependientes de calcio y una cinasa específica¹. La actina dota de movilidad a las células en su conjunto o a ciertas partes de la célula, asimismo está involucrada en ciertos movimientos intracelulares (Figura N° 8).

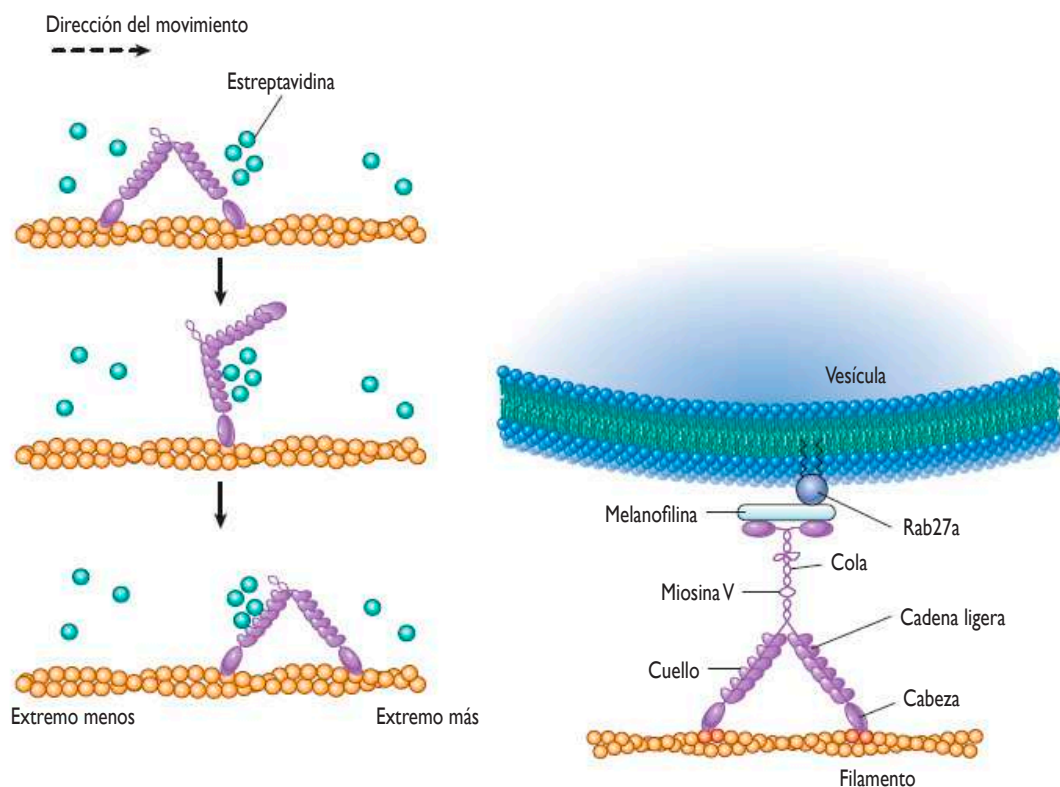


Figura N° 8. A la derecha representación esquemática de una Miosina no convencional (Miosina V) dimérica completa, incluyendo sus numerosas cadenas ligeras y las cabezas unidas a un filamento de actina y su cola unida a una vesícula intracelular; Rab27a y melanofilina son adaptadores que unen los extremos globulares de la cola a la vesícula. A la izquierda se grafica la dirección del movimiento de la miosina sobre la fibra de actina.

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 343².

Además de estas actividades descritas, los filamentos de actina se disponen en la corteza celular e impulsan a las células a gatear como amebas, a lo largo de un sustrato (Figura N° 9). El área de la corteza de una célula es una región muy activa de la célula en relación con ingestión de materiales extracelulares, extensión de procesos durante los movimientos celulares o constricción de una célula animal en dos células durante la división celular y todos ellos son dependientes del ensamblaje de los filamentos de actina. La actividad de los filamentos de actina en células no musculares es múltiple e incluyen citoquinesis, fagocitosis, transmisión citoplásmica, tráfico de vesículas, activación de plaquetas sanguíneas, movimientos laterales de proteínas integrales dentro de las membranas, interacciones célula-sustrato, locomoción celular, crecimiento axonal y cambios en la forma celular. La motilidad y la contractilidad son dos de las actividades importantes de las células dependiendo de proteínas que

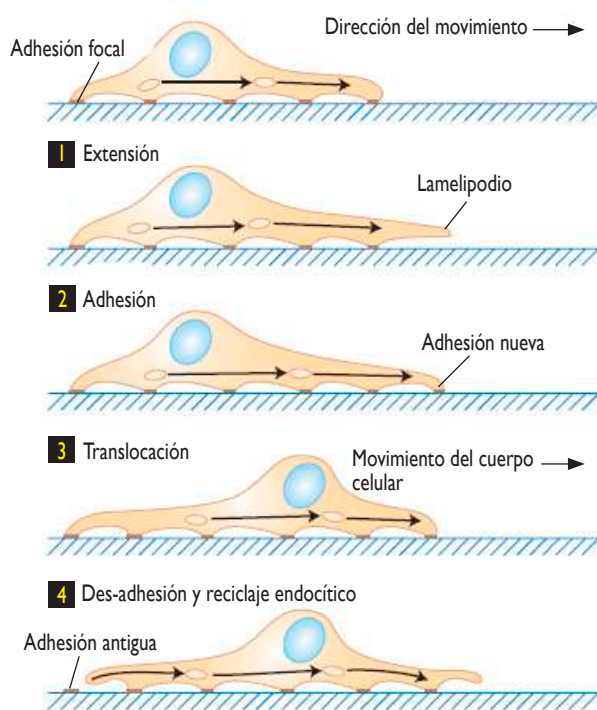


Figura N° 9. Pasos de la locomoción celular. El movimiento se inicia con la extensión de uno o más lamelipodios del borde de ataque celular (paso 1); algunos lamelipodios se adhieren al sustrato mediante adhesiones focales (paso 2). Luego, la mayor parte del citoplasma en el cuerpo celular fluye hacia adelante debido a la contracción en la parte posterior de la célula (paso 3). El borde de salida de la célula permanece adherido al sustrato hasta que la cola finalmente se desprende y se retrae en el cuerpo celular. Durante este ciclo basado en el citoesqueleto, el ciclo endocítico internaliza la membrana y las integrinas en la parte posterior de la célula y los transporta al frente de ella (flechas) para su reutilización y formar nuevas adhesiones.

Adaptado de: Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology. New York: WH Freeman MacMillan Learning; 8th Edition; 2016, p 812³

se disponen en configuraciones más lábiles, transitorias, menos ordenadas; por ejemplo, arrastramiento sobre un sustrato y crecimiento axónico. En el primer caso la célula adopta una forma celular denominada lamelipodio (cuya fuerza depende de polimerización de filamentos de actina) y dependen de interacción de actina y miosina. También pueden formarse microespigas y filopodios².

Los microtúbulos se encuentran en casi la totalidad de células eucarióticas de animales y vegetales. Son estructuras cilíndricas, semirrígidas, alargadas, no bifurcadas de diámetro uniforme. Se encuentran en el citoesqueleto, en el huso mitótico, los centriolos y el núcleo de cilios y flagelos².

De acuerdo con su localización se clasifican en⁴: a) citoplasmáticos, en el citoplasma de las células en interfase; b) mitóticos, correspondientes a las fibras del huso mitótico; c) ciliares, en el eje de los cilios; d) centriolares, en cuerpos basales y centriolos.

Constan de 13 subunidades globulares integrando la pared de 5 nm de espesor; cada microtúbulo tiene 24 nm de diámetro, con un centro de menor densidad de 15 nm. Están conformados por una proteína dimérica, la tubulina de 120 000 daltones, formada a su vez de dos polipéptidos: α tubulina y β tubulina que se ensamblan para constituir los protofilamentos de tubulina y cuyas isoformas derivan de modificaciones postraduccionales (destirosinación o fosforilación); las isoformas destirosinadas se asocian al aparato de Golgi. Un tercer polipéptido, la γ tubulina se asocia al centrómero y se le atribuye ser el núcleo de polimerización de las tubulinas α y β . Figura N° 10 .

Asociadas a los microtúbulos se hallan un conjunto de proteínas que se han denominado Proteínas Asociadas a Microtúbulos (MAP por su siglas en inglés) y tienen un dominio que se une a la zona lateral del microtúbulo y otro que sobresale como una cola; algunas actúan como puentes cruzados que conectan los microtúbulos entre sí, manteniendo así su alineación paralela; las MAP aumentan la estabilidad de los microtúbulos y promueven su ensamblaje y esta actividad de unión se controla mediante la adición y eliminación de grupos fosfatos. Figura N° 11.

A un nivel anormalmente alto de fosforilación de una MAP reguladora denominada tau, que inhibe la despolimerización de las tubulinas además de establecer puentes entre microtúbulos contiguos para estabilizarlos, se atribuye el probable desarrollo de la enfermedad de Alzheimer; lo que sí está ya fehacientemente comprobado es que es la causa de un proceso neurodegenerativo llamado demencia frontoparietal, así como del parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17. El hecho de que las mutaciones en el tau pueden causar tal demencia demuestra que este tau es

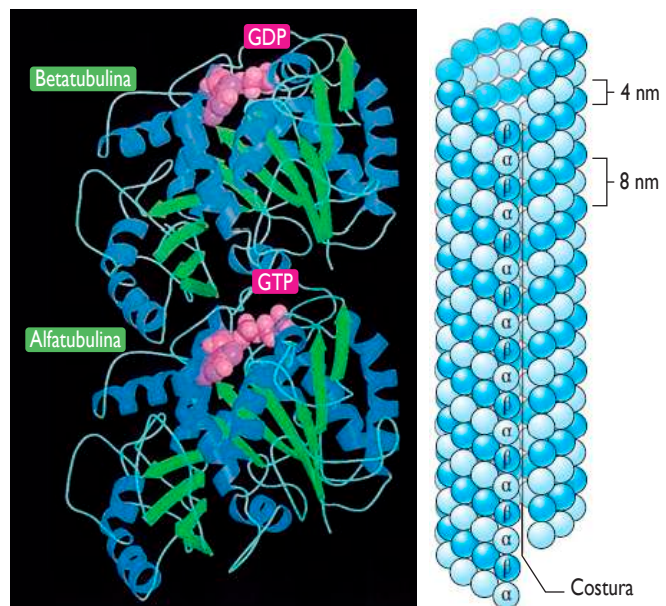
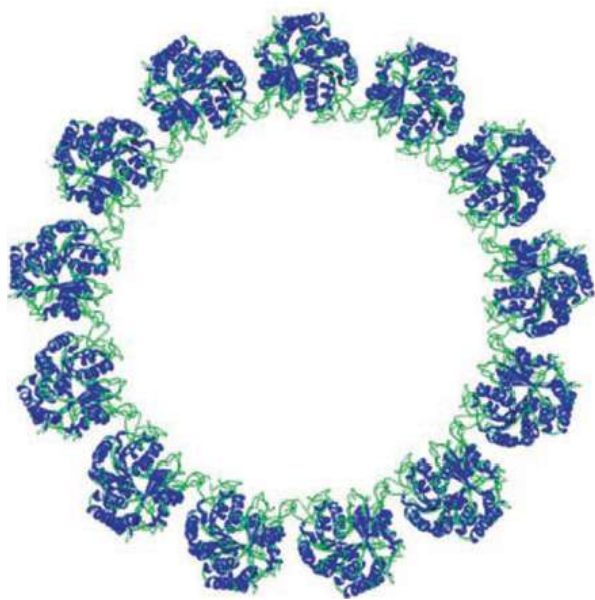


Figura N° 10. A la izquierda: sección transversal de un microtúbulo con 13 subunidades dispuestas dentro de la pared del túbulo. Al centro: modelo de estructura tridimensional del heterodímero de alfa-beta-tubulina, la subunidad alfa lleva un GTP que no se hidroliza y no se intercambia, la subunidad beta lleva un GDP que se intercambia por un GTP antes del ensamblaje en un polímero. A la derecha: diagrama de una sección longitudinal de un microtúbulo cuya pared consta de 13 protofilamentos heterodiméricos apilados de cabeza a cola; los protofilamentos están escalonados formando una matriz helicoidal interrumpiéndose la hélice donde las subunidades alfa y beta hacen contactos laterales, produciendo una "costura" a lo largo del microtúbulo.

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 312².

tóxico para las neuronas, contribuyendo así a reforzar su papel en la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas².

No son estructuras estables ya que se ensamblan y disgregan rápidamente. La polimerización depende de la hidrólisis

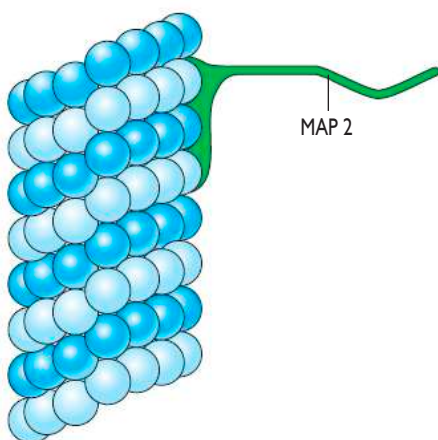


Figura N° 11. Molécula MAP 2 que se adosa a tres sitios de subunidades de tubulina y la cola se proyecta hacia afuera para interactuar con otros componentes celulares.

Del Libro: Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. 6ª. Edición. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2010, p 313².

del GTP (guanosín trifosfato), de una concentración crítica del dímero de tubulina en el citoplasma y de un centro organizador de microtúbulos o centrosoma a partir del cual se produce el ensamblaje; el extremo cercano al centrosoma crece más lento y se conoce como menos (-), el que crece más rápido es el distal o más (+). Los microtúbulos se desarrollan a partir de la matriz centrosómica. Para ello, unas pocas tubulinas (provenientes del depósito de tubulinas libres que se encuentran en el citosol) concurren a la matriz centrosómica y se nuclean (se polimerizan). Este núcleo constituye el primer esbozo del microtúbulo y se forma por influencia del complejo proteico de γ -tubulinas, que promueve el ensamblaje de las primeras 13 tubulinas del extremo (-)⁴. En el citoplasma los microtúbulos que forman el huso de las células en mitosis son desensamblados fácilmente, mientras los que forman los axostilos, flagelos, cilios y centriolos, donde se agrupan en pares o en tripletes, son relativamente más estables y más difícilmente desensamblados. Además de su participación en la mitosis celular, intervienen en el desarrollo y mantenimiento de la forma celular, así como del mantenimiento y posicionamiento de los organelos como el aparato de Golgi, y movimientos y disposición de algunos otros organelos; del transporte intracelular de moléculas, desplazamiento de centriolos y cromosomas durante la mitosis y movimiento

de cilios y flagelos; asimismo juegan papel importante en el transporte axonal tanto anterógrado como retrógrado. También se asocian a otras proteínas motoras celulares como cinesina y dineína que al unirse a los dímeros de tubulina permiten el movimiento de moléculas sobre los microtúbulos o el desplazamiento entre ellos, como durante el movimiento flagelar¹.

Las proteínas motoras de las células convierten ATP en energía mecánica para movilizar cargamentos celulares y materiales; se agrupan en tres amplias superfamilias: la miosina (que se desplazan a lo largo de los filamentos de actina, como ya se expuso más arriba) y las cinesinas y dineínas, que se mueven a lo largo de los microtúbulos, no habiendo proteínas motoras que se desplacen por los filamentos intermedios. Las cinesinas cuando están cargadas con el material a transportar se deslizan hacia el extremo (+) y son las responsables del movimiento de vesículas derivadas del Retículo Endoplásmico, endosomas, lisosomas y gránulos secretorios; también del transporte anterógrado axonal. Figura N° 12. Las dineínas citoplásmicas son moléculas enormes, con una masa molecular de aproximadamente 1.5 millones de daltones, que se deslizan hacia el extremo (-) y cuya función está asociada a la movilización de las mitocondrias durante la mitosis, al posicionamiento de centrosoma y complejo de Golgi y movimiento de organelas, vesículas y partículas a través del citoplasma². La dineína citoplásmica se mueve a lo largo del microtúbulo hacia el extremo menos positivo en oposición a la mayoría de las cinesinas y requiere de un adaptador intermedio a la carga a movilizar, la proteína dinactina. Figura N° 13.

Resumiendo³, las cinesinas y las dineínas son las proteínas motoras asociadas a los microtúbulos. La cinesina es una proteína motora dependiente de ATP del extremo + del microtúbulo; consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras que se asocian a la carga; funcionan tanto en la interfase como en la célula mitótica transportando organelas; son unos eficientes procesadores motores ya que coordinan la hidrólisis del ATP entre sus dos cabezas, ya que una siempre queda adherida al microtúbulo. Las dineínas son motores dependientes de ATP que se dirigen al extremo - del microtúbulo que se asocian a complejo dinactina y adaptadoras de carga para su transporte.

Las neuronas tienen otra proteína motora ligada a los microtúbulos, la dinamina que tiene actividad de GTPasa- El ensamblaje de los microtúbulos se efectúa en lugares específicos de la célula, en estructuras especializadas denominadas Centros Organizadores de Microtúbulos (MTOC) siendo el más estudiado el centrosoma, estructura

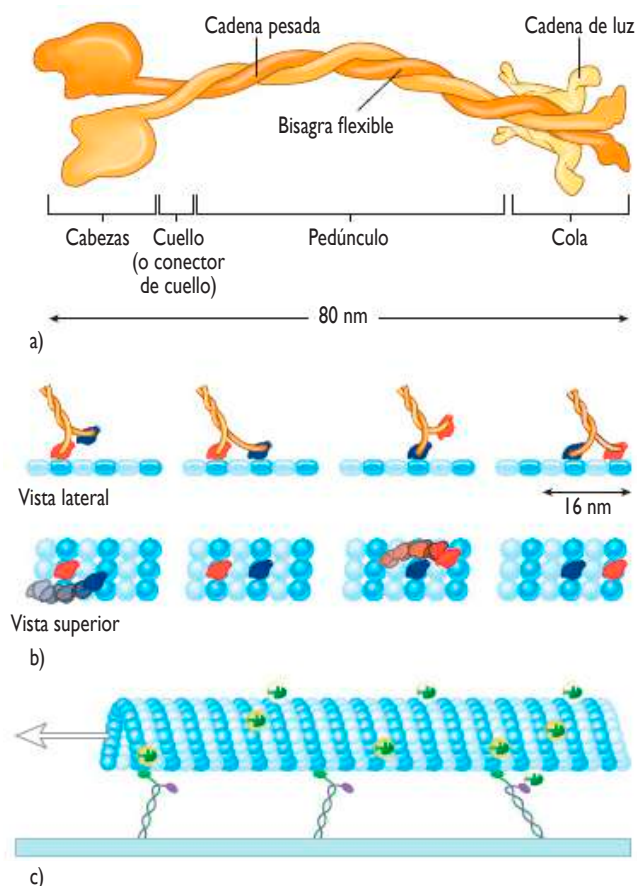


Figura N° 12. Estructura de molécula de cinesina-I **a)** dos cadenas pesadas asociadas; los cabezales generadores de fuerza se unen al microtúbulo y la cola a la carga que transportan. **b)** Diagrama de cinesina que se mueve a lo largo de trayectoria microtubular, las dos cabezas realizan movimientos equivalentes pero alternos como una persona al caminar. **c)** esquema de ensayo de motilidad in vitro.

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 316².

compleja formada por dos centriolos en forma de barril y material pericentriolar amorfo. Otros MTOC son los cuerpos basales, en la base de un cilio o flagelo. Contienen gammatubulina, sustancia clave en el ensamblaje de los microtúbulos formados por alfa-tubulina.

La red microtrabecular, como se mencionó anteriormente, consistiría en una fina y compleja malla dispuesta tridimensionalmente en la matriz citoplásmica, sujetando e interconectando a los diversos organelos citoplásmicos. Sus unidades se han denominado microtrabéculas, con 3 a 6 nm de diámetro, extendiéndose por todo el citoplasma, terminando debajo de la membrana plasmática. Su naturaleza química y su existencia real es un tema controversial y se sugiere la posibilidad que estén compuestas de una proteína semejante a la actina.

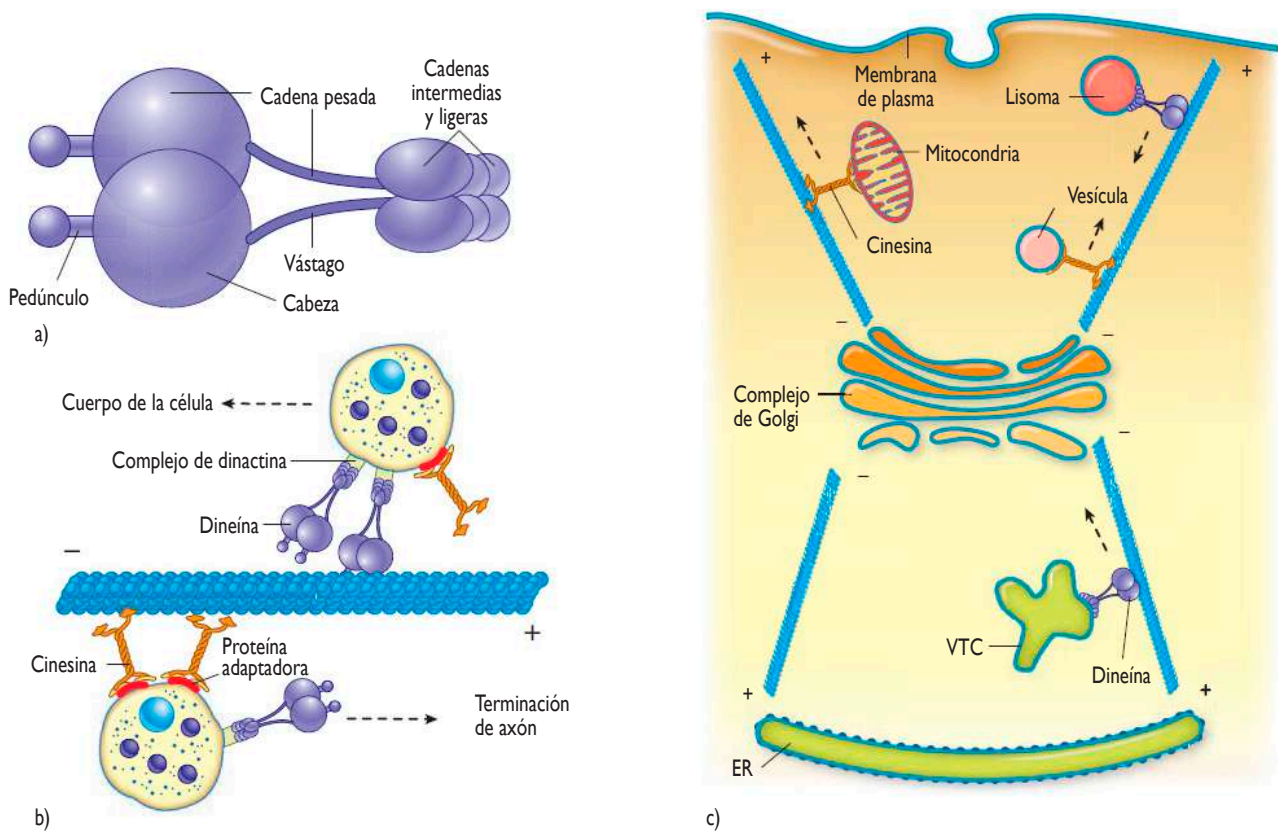


Figura N° 13. Dineína citoplásmica y transporte de organelos por proteínas motoras de seguimiento de microtúbulos. **a)** Estructura de una molécula de dineína citoplásmica. **b)** Diagrama esquemático de dos vesículas que se mueven en direcciones opuestas a lo largo del mismo microtúbulo, una potenciada por kinesina que se mueve hacia el extremo más de la pista y la otra por dineína citoplásmica que se mueve hacia el extremo menos. **c)** Ilustración esquemática del transporte de vesículas mediado por kinesina, dineína, grupos vesiculares tubulares (VTC, vesicular-tubular clusters) y organelos en una célula cultivada no polarizada.

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 318².

Los Filamentos Intermedios (FI), al cual pertenecen las queratinas, son sólidos, no ramificados, de 8 a 10 nm de diámetro y presentes solo en células animales (no se les encuentra en vegetales ni hongos). Son fuertes, flexibles, como cuerdas; poseen una composición química heterogénea y son codificadas por aproximadamente 70 genes. Son 10 veces más abundantes que los microfilamentos o microtúbulos y no participan en la motilidad celular. Son los componentes más estables del citoesqueleto y también los más insolubles². Tienen propiedades únicas que los diferencian de los microfilamentos y microtúbulos³: bioquímicamente mucho más heterogéneos; gran fuerza tensional; carecen de polaridad y no se unen a nucleótidos; sin actividad motora; más estables; y no están presentes en todas las células eucarióticas (los hongos y plantas carecen de ellos y los insectos solo expresan láminas).

Los FI están codificados por al menos 70 genes diferentes constituidos por alrededor de al menos 50 diferentes

proteínas con un PM que va de 40 000 a 200 000 Daltones. Son muy estables y sus subunidades no se fijan a nucleótidos. Su ensamblaje no requiere hidrólisis de GTP o ADP. Son polímeros lineales cuyos monómeros son proteínas con estructura de α hélice fibrosa a diferencia de la actina y microtúbulos que están formados de proteínas globulares.

Se han descrito cinco tipos de FI¹:

Tipos I y II que corresponden a las queratinas básicas y ácidas respectivamente, encontradas en las células epiteliales.

Tipo III, al cual pertenecen la vimentina, en las células mesenquimatosas; la desmina, en las células musculares; la proteína ácida fibrilar, en las células de la glía; y la periferina en las células nerviosas periféricas.

Tipo IV, los neurofilamentos (NF-L, NF-M, NF-H e internexina) y la nestina en células neuroendoteliales.

Tipo V, las láminas nucleares A, B y C.

En una misma célula pueden coexistir diferentes tipos de filamentos intermedios. En cuanto a su función, por mucho tiempo se consideró que era de tipo mecánico (integradores del espacio intracelular, dar soporte a diversos componentes celulares, modificación de la forma celular); asociándose a la membrana plasmática en los desmosomas de las células epiteliales; las queratinas desempeñan también papel protector en la piel y epitelios que recubren la pared intestinal y bronquial; son necesarios en diversas etapas de la embriogénesis, en la organización nuclear, en la replicación del ADN, en el ensamblaje de la envoltura nuclear, en el transporte del colesterol y en la migración celular. Son los filamentos más estables e insolubles del citoesqueleto.

1- Queratinas.- Tipos I y II Son las principales proteínas estructurales de las células epiteliales (epidermis, hepatocitos, acinos pancreáticos, etc.). Codificadas por alrededor de 50 genes. Fijan la envoltura nuclear en el centro de la célula y el borde externo mediante conexiones con placas de desmosomas y hemidesmosomas; constituyen el andamiaje para la organización y absorción de la tensión mecánica. Son de dos tipos a) queratinas ácidas, compuestos de 28 polipéptidos y b) queratinas básicas con 26 polipéptidos. Se asocian generando heteropolímeros. Hay 10 isoformas en epitelios “duros” (uñas, pelos, lana) que son ricas en cisteínas que al ser oxidadas forman puentes disulfuro fortaleciendo la proteína³ y 20 “blandos” o citoqueratinas en células epiteliales. Las citoqueratinas ácidas tienen un PM entre 55 y 57 K Da y las básicas entre 65 y 67 K Da. Su proteína ligadora es la filagrina que las conecta donde se entrecruzan.

2- Proteínas tipo III.

- a) Vimentina.- Son las de más amplia distribución. Filamentos localizados en las células mesenquimales, de aspecto ondulado, formados por homo y heteropolímeros cuyos monómeros son de 57 K Da; localizadas en las células embrionarias y en células de origen mesodérmico (fibroblastos, células endoteliales, células sanguíneas). Sostienen las membranas celulares y mantienen el núcleo y las organelas en lugar definido. Su proteína ligadora es la plectina.
- b) Desmina.- Formada por homo y heteropolímeros cuyos monómeros son de 53 K Da. Está localizada en el citoplasma de todas las células musculares (tanto lisas como estriadas). En las células musculares lisas enlaza los llamados “cuerpos densos” citoplasmáticos, a los cuales las miofibrillas contráctiles también se fijan, a la membrana plasmática previniendo el sobre estiramiento y se ligan también a los filamentos de actina; en las células musculares estriadas se ligan a las miofibrillas por sus lados rodeando el sarcómero; mientras en las células musculares cardíacas se ligan además a los desmosomas de los discos intercelulares. Se ligan entre sí mediante la proteína ligadora sinamina. Son responsables de la estabilización del sarcómero del músculo en contracción.
- c) Proteína ácida fibrilar glial.- Se le encuentra en el citosol de las células gliales perineuronales, en los astrocitos, algunas células de Schwann, pero los oligodendrocitos carecen de ella. Pueden ser homo y heteropolímeros cuyos monómeros son de 50 K Da.

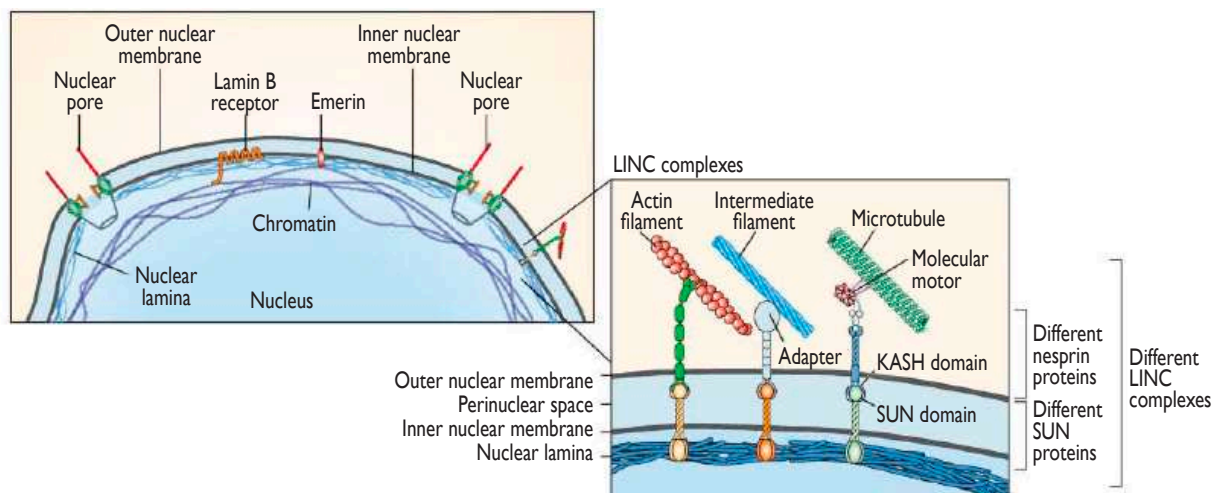


Figura N° 14. La lámina nuclear está unida a la cromatina y a través de complejos LINC al citoesqueleto.

Diagrama de parte de un núcleo, que muestra la asociación de la lámina nuclear con cromatina y, a través de las dos membranas del núcleo con el citoesqueleto. A la derecha, diversos enlaces denominados complejos LINC fijan los laminofilamentos a través de las dos membranas nucleares al citoesqueleto.

Del Libro : Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology, New York: WH Freeman MacMillan Learning; 8th Edition; 2016, p 866³.

Tabla 2. Principales clases de filamentos intermedios en mamíferos.

Proteína IF	Tipo de secuencia	Distribución de tejido primario
▲ Queratina (ácida) (28 polipéptidos diferentes)	I	Epitelios
▲ Queratina (básica) (26 polipéptidos diferentes)	II	Epitelios
▲ Vimentina	III	Células mesenquimales
▲ Desmina	III	Músculo
▲ Proteína ácida fibrilar Glial (GFAP, glial fibrillary acidic protein)	III	Astrocitos
▲ Periferina	III	Neuronas periféricas
▲ Proteínas neurofilamentosas		Neuronas de nervios
NF-L	IV	centrales y periféricos
NF-M	IV	
NF-H	IV	
▲ Nestin	IV	Neuroepitelia
▲ Proteínas de láminas		Todos los tipos de células
Lámina A	V	(sobres nucleares)
Lámina B	V	
Lámina C	V	

d) Periferina.- Son homo y heteropolímeros de 57 K Da y se localizan en las neuronas periféricas.

3- Proteínas tipo IV - Neurofilamentos.- Son elementos estructurales de las neuronas (incluidos dendritas y axones); convierten el axoplasma en un gel altamente resistente y estructurado. Son heteropolímeros

compuestos de 3 polipéptidos: NF-L, NF-M y NF-H de 62, 102 y 110 K Da. Son los responsables del crecimiento radial del axón, ya que a mayor diámetro mayor velocidad de conducción.

La nestina es una proteína que se expresa en las células que se están dividiendo en etapas precoces del desarrollo del SNC, sistema nervioso periférico y otros tejidos.

4- Las proteínas V. Las láminas o laminofilamentos.- Localizados en la cara interna de la membrana nuclear y formados por tres tipos de homopolímeros (A, B y C; de 70, 67 y 67 K Da respectivamente), son los responsables de la forma y resistencia de la envoltura nuclear. Forman una malla aplanada situada entre la envoltura nuclear y la cromatina. Son las progenitoras de todo el resto de filamentos intermedios ya sea por duplicación o mutación genética. Contienen las regiones helicoidales características de los filamentos intermedios que se necesita para la dimerización, pero también tienen una secuencia de localización nuclear que los dirige al núcleo, así como a un pliegue conservado similar a inmunoglobulina³. Para dar rigidez se asocian a la cromatina por un lado y al citoesqueleto por el otro; evidencia reciente sugiere que juegan un rol en la organización del genoma y en la reparación del ADN. Son desensamblados reversiblemente por fosforilación durante la mitosis.

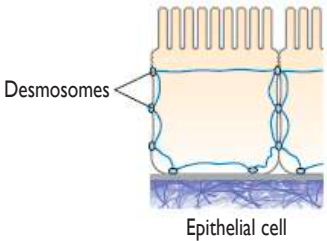
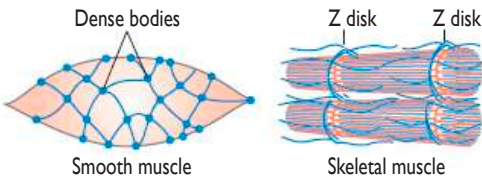
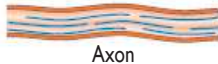

Class	Protein	Distribution	Proposed Function	
I	Acidic keratins	Epithelial cells	Tissue strength and integrity	
II	Basic keratins	Epithelial cells		
III	Demin, GFAP, vimentin	Muscle, glial cells, mesenchymal cells	Sarcomere organization, integrity	
IV	Neurofilaments (NFL, NFM, and NFH)	Neurons	Axon organization	
V	Lamins	Nucleus	Nuclear structure and organization	

Figura N° 15. Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology. New York:WH Freeman MacMillan Learning; 8th Edition; 2016, p 864³.

Estructura de los FI

El monómero de todos los FI tiene un dominio α helicoidal central cilíndrico, de longitud semejante y secuencia homóloga de aminoácidos, a ambos extremos presentan dominios globulares de tamaño y secuencia variable. La región α helicoidal central consta de aproximadamente 310 aminoácidos formada por secuencias sucesivas idénticas de siete aminoácidos que forman 4 hélices largas separadas por tres regiones espaciadoras no helicoidales, flanqueadas por los dominios globulares N y C terminales.

Cada monómero de proteína de filamento intermedio tiene una región α -helicoidal central larga, el dominio cilíndrico, flanqueado por un dominio de cabeza (amino-terminal) y otro de cola (carboxi-terminal) de estructura más flexible y variable. El dominio cilíndrico central α -helicoidal tiene una longitud de entre 300-330 (generalmente alrededor de 310) aminoácidos y está dividido en cuatro subdominios (1A, 1B, 2A, 2B) por tres secuencias enlazadoras (L1, L12, L2). También suele haber una discontinuidad reconocible en la hélice llamada "tartamudeo" (S en el diagrama) que puede alterar localmente el carácter de la hélice. El dominio de los cilindros de las proteínas laminares (tipo V) es ligeramente más largo. Los subdominios α -helicoidales se componen de unidades repetidas de heptadas secuenciales que contienen residuos hidrófobos en la primera y cuarta posiciones de cada siete residuos. Esto da una tira hidrofóbica para el cilindro helicoidal de cada dominio de varilla α -helicoidal monomérica enrollada, lo que determina la tendencia a dimerizarse como una espiral enrollada. La formación de esta estructura de varilla extendida es fundamental para la naturaleza y función de todas las proteínas de filamento intermedio in vivo e in vitro. Los dominios de cabeza (N-terminal) y cola (C-terminal) no helicoidales suelen estar formados por tres regiones distinguibles. Estos incluyen: E1 (cabeza) y E2 (cola), los subdominios extremos que están muy cargados; V1 (cabeza) y V2 (cola) son dominios variables que contienen motivos de secuencia repetida suelta, a menudo similares en proteínas expresadas en sitios de tejido similares, y H1 (cabeza) y H2 (cola) son

tramos "hipervariables" que a menudo contienen sitios diana de fosforilación. Figura N° 16.

El dominio N es importante en el ensamblaje de estas estructuras (aunque las queratinas pueden ensamblarse incluso en su ausencia); el dominio C parece afectar la organización de los filamentos en la célula.

Alguno FI son homopolímeros, otros heteropolímeros y otros pueden ser de ambas clases. Algunos, pero no las queratinas, pueden asociarse a otros FI.

Ensamblaje de los FI (Figura N° 18)

- 1) Dos monómeros interactúan en forma espontánea cuando sus cilindros helicoidales alfa se envuelven uno alrededor del otro para formar un dímero de alrededor de 45 nm de largo, paralelos entre sí y con la misma orientación, por lo tanto, con polaridad (un extremo carboxilo y otro aminoterminal) formando un dímero.
- 2) Dos dímeros se alinean lado a lado en forma escalonada, con sus extremos amino y carboxilo en sentidos opuestos, antiparalelos, formando un tetrámero carente por lo tanto de polaridad.
- 3) Ocho tetrámeros se relacionan entre sí en disposición lateral para formar un filamento que tiene una unidad de largo (más o menos 60 nm).
- 4) Estas unidades se relacionan entre sí en forma términoterminal para formar el filamento intermedio muy largo, que carece también de polaridad.

El ensamblaje no requiere de ATP ni GTP; es controlado por fosforilación proteica, proteasas específicas y proteínas asociadas que las modelan como epinermia en las células mesenquimales, filagrina en la epidermis, filensina en las células lenticulares y paranemina y sinemina en las células musculares y las de origen fibroblástico.

A pesar de ser más estable que los microtúbulos y los microfilamentos, sus proteínas se intercambian con el citoesqueleto. Las nuevas subunidades no se agregan en los extremos, como en los microfilamentos y microtúbulos, si no en el interior del filamento. Durante la mitosis el

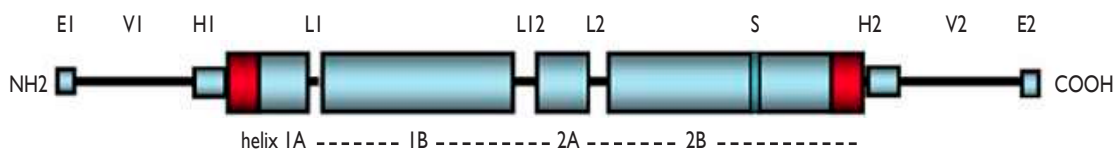


Figura N° 16. Diagrama de la estructura del dominio de la proteína del filamento intermedio. Dominio cilíndrico etiquetado debajo; motivos de contorno de hélice coloreados en rojo.

En: <http://www.interfil.org/intro.php> Human Intermediate Filament Database

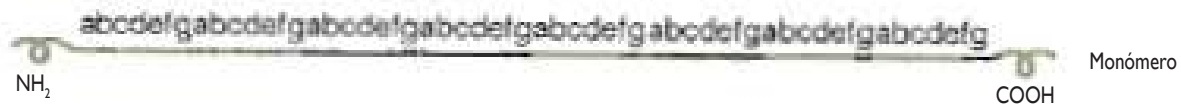


Figura N° 17.

De Robertis E, Hib J. Fundamentos de Biología Molecular y Celular de Robertis. El Citoesqueleto. Forma y Motilidad. 4a. Edición. Buenos Aires: El Ateneo; 2004, p 78.

desensamblaje de los laminofilamentos lleva al desarmado de la envoltura nuclear en fase temprana de la mitosis; este desensamblaje se produce por fosforilación de Cdc 2 (amina dependiente de ciclinas), y al final de la mitosis la eliminación de estos fosfatos mediante fosfatasas específicas lleva a reensamblaje de los laminofilamentos.

Las Proteínas Asociadas a FI (PAFI) (FAP en inglés) establecen enlaces cruzados entre los FI para organizarlos en haces o retículos, y también con otras estructuras celulares, incluidas las membranas plasmáticas. Las plaquitas son responsables de la unión con microtúbulos y microfilamentos (la plectina es una plaquita). En las queratinas la adhesión intercelular y a la membrana basal se hace por medio de dos tipos de estructuras de unión y anclaje: desmosomas y hemidesmosomas (los cuales serán descritas en la sección II). En la epidermis los FI de queratina están unidos por enlaces cruzados de filagrina y anclados en los extremos a los desmosomas. Como se dijo anteriormente, en la diferenciación de los queratinocitos, las células mueren, pero los filamentos de queratina permanecen intactos y son estructuras esenciales de la capa córnea cuya integridad es primordial. Si bien antes se consideraba que los FI solo tenían una función mecánica (soporte a diversos componentes celulares, modificación de la forma celular, organización de la matriz citoplasmática, protección de piel, epitelios intestinales y bronquiales) también juegan un rol importante en la embriogénesis, la organización nuclear, la replicación del ADN, ensamblaje de la envoltura nuclear, regulación del calibre axonal, transporte de colesterol, proliferación y migración celular¹⁻⁴.

Algo importante a tener en cuenta es que los filamentos que constituyen el citoesqueleto no actúan independientes uno de otro si no que frecuentemente interactúan entre ellos para efectuar las funciones que conocemos. Algunos ejemplos de esta cooperación serán mencionados a continuación:

El hecho de que durante la mitosis la formación del huso mitótico por los microtúbulos determina el sitio de la formación del anillo contráctil basado en microfilamentos es un ejemplo de interacción entre dos tipos de filamentos.

Los microfilamentos y los microtúbulos cooperan en el transporte de los melanosomas; éstos son transportados a

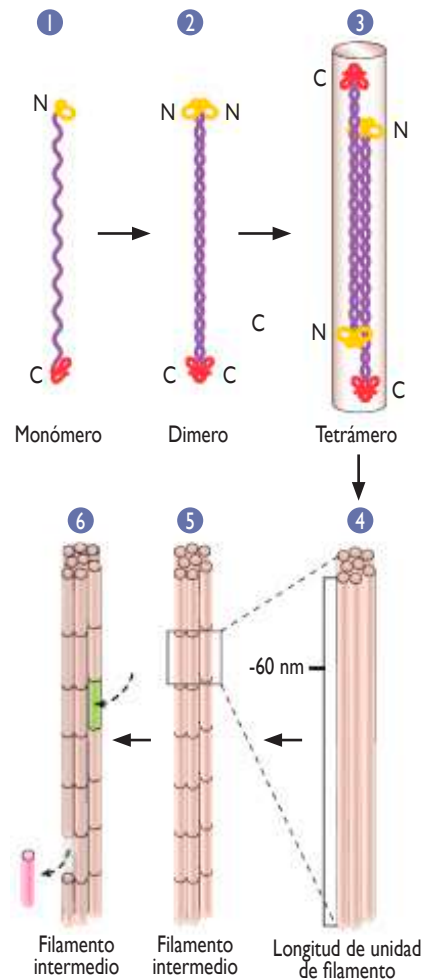


Figura N° 18. Un modelo de conjunto y arquitectura de los filamentos intermedios. Cada monómero tiene un par de dominios terminales globulares (rojo o amarillo) separados por una larga región alfa-helicoidal (paso 1).

Los pares de monómeros se asocian en orientación paralela con sus extremos alineados para formar dímeros (paso 2). Dependiendo del tipo de filamento intermedio, los dímeros pueden estar compuestos de monómeros idénticos (homodímeros) o monómeros no idénticos (heterodímeros). Los dímeros a su vez se asocian de forma antiparalela y escalonada para formar tetrámeros (paso 3), que se piensa que son la subunidad básica en el ensamblaje de los filamentos intermedios. En el modelo que se muestra aquí, 8 tetrámeros se asocian lateralmente para formar una longitud unitaria del filamento intermedio (paso 4). A continuación, se forman filamentos intermedios altamente alargados a partir de la asociación de extremo a extremo de estas longitudes de unidad (paso 5). Una vez formados, los filamentos intermedios experimentan un proceso de remodelación dinámica que se cree que implica la intercalación de longitudes unitarias de filamento en el cuerpo de un filamento existente (paso 6).

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 336².

las extensiones dendríticas de los melanocitos y mediante posterior exocitosis alcanzar las células epiteliales que rodean a las extensiones dendríticas; el transporte a la periferia celular es mediada por un miembro de la familia de las cinesinas a lo largo del microtúbulo, en la periferia un microfilamento y miosina V se encargan de llevarlas y prepararlas para la exocitosis. Asimismo, durante la

migración celular los microfilamentos y lo microtúbulos coordinan para el éxito del movimiento. También el avance de los conos de crecimiento axónico neural es coordinado por estas dos clases de filamentos del citoesqueleto.

En la Figura N° 19 se tiene una representación esquemática de los filamentos intermedios en una célula epitelial a manera de resumen general.

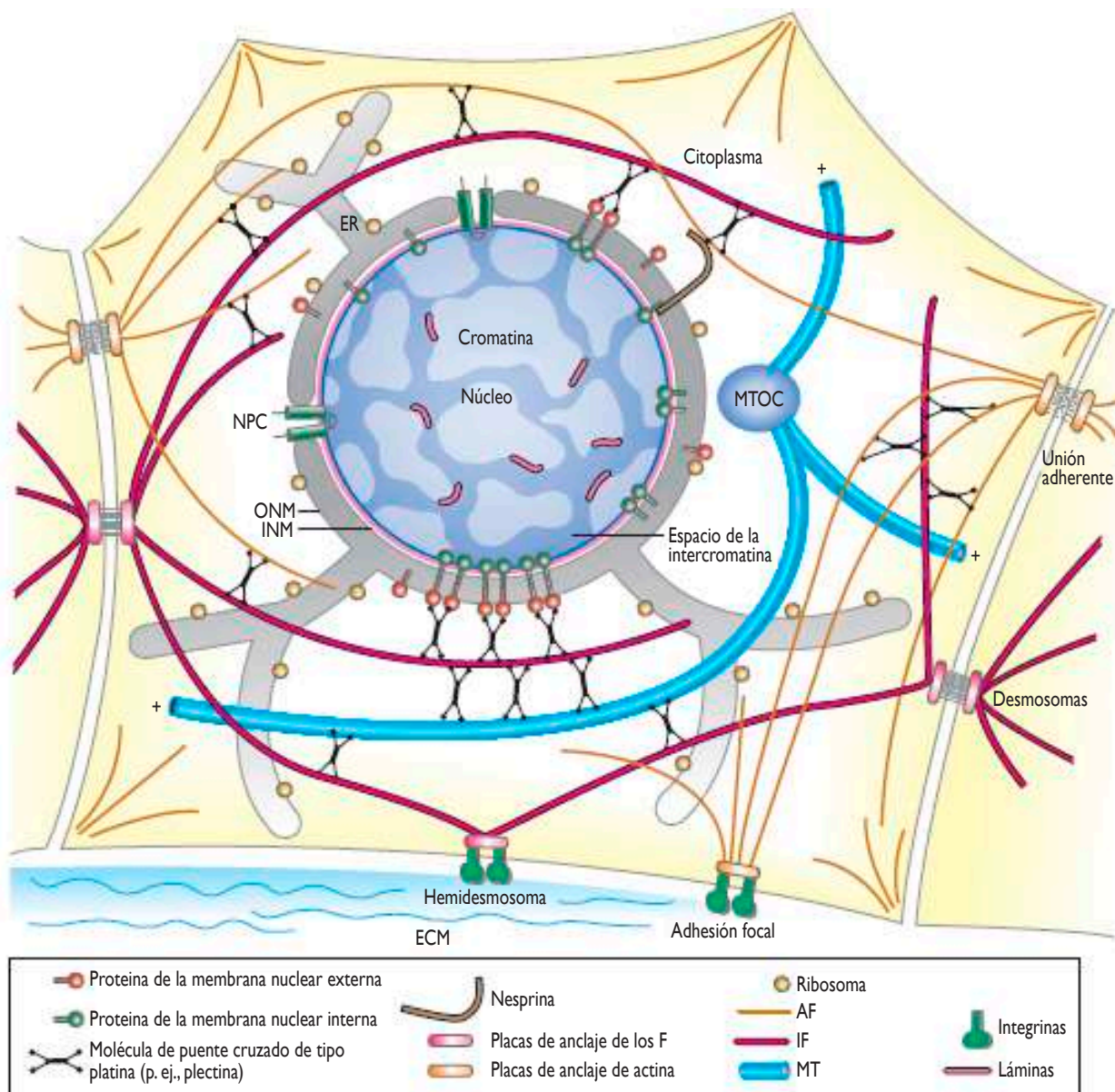


Figura N° 19. La organización de filamentos intermedios (IF) dentro de una célula epitelial. **a)** En este dibujo esquemático, se ve que las IF irradian a través de la célula, estando ancladas tanto en la superficie externa del núcleo como en la superficie interna de la membrana plasmática. Las conexiones al núcleo se realizan a través de proteínas que atraviesan las membranas de la envoltura nuclear y la membrana plasmática a través de sitios especializados de adhesión, como desmosomas y hemidesmosomas. También se ve que los IF están interconectados con los otros dos tipos de fibras del citoesqueleto. Las conexiones a microtúbulos (MT, *microtubules*) y filamentos de actina (AF, *actin filaments*) están hechas principalmente por miembros de la familia de proteínas plaquinas, como la molécula de plectina dimérica que se muestra en la figura 9-41. **b)** Distribución de filamentos intermedios que contienen queratina en células de piel cultivadas (queratinocitos). Se ve que los filamentos forman una red similar a una cápsula alrededor del núcleo y también se extienden a la periferia de la célula.

Del Libro Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular. Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición 2018, p 337².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benitez G, Gonzales A, Meza I. El Citoesqueleto. En: Jimenez L, Merchant H. Biología Celular y Molecular. Mexico: Pearson Educación; 2003, p 273-93.
2. Iwasa J, Marshall W. El citoesqueleto y la motilidad celular. En: Karp G. Biología Celular y Molecular: Conceptos y Experimentos. Mexico; Mc Graw Hill Interamericana Editores; 8ª. Edición. 2018, p 309-365
3. Lodish H, Berk A, Kaiser C et al. Molecular cell Biology. New York: WH Freeman MacMillan Learning. 8th Edition; 2016 p 775-871
4. De Robertis E, Hib J. Fundamentos de Biología Molecular y Celular de Robertis. El Citoesqueleto. Forma y Motilidad. Buenos Aires: Edit. El Ateneo, 4a. Edición; 2004, p 77-108
5. <http://www.interfil.org/intro.php> Human Intermediate Filament Database

Correspondencia: Dr. Arturo Saettone León
Email: arturosaettone@yahoo.com

Recibido: 12-03-2021
Aceptado: 24-03-2021

Diversidad de formas farmacéuticas de uso tópico y uso oral

