

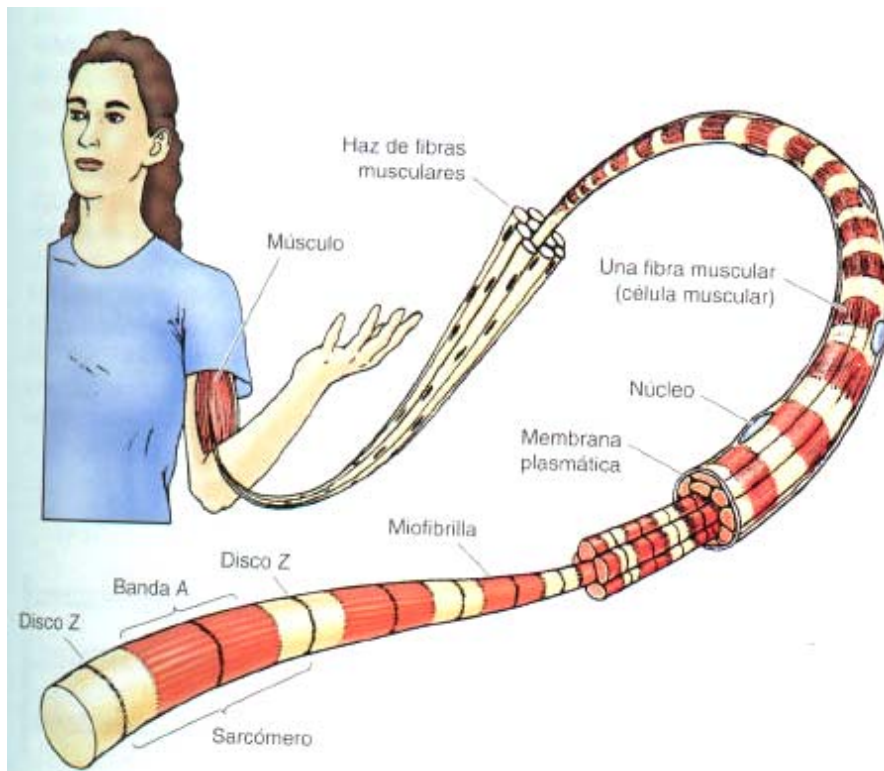
## **Actina, miosina y movimiento celular**

Los filamentos de actina, generalmente asociados con la **miosina**, son los responsables de muchos tipos de movimientos celulares. La miosina es el prototipo de **motor molecular**, una proteína que convierte energía química en forma de ATP en energía mecánica, generando de esta manera fuerza y movimiento. El tipo de movimiento más sorprendente es la contracción muscular, que ha proporcionado el modelo para comprender las interacciones actina-miosina y la actividad motora de las moléculas de miosina. Sin embargo, las interacciones entre la actina y la miosina son las responsables no sólo de la contracción muscular sino también de diversos tipos de movimientos de las células no musculares, incluyendo la división celular, por lo que estas interacciones desempeñan un papel central en la biología celular. Más aun, el citoesqueleto de actina es el responsable del movimiento de arrastre de las células a lo largo de una superficie, que parece que está dirigido directamente por la polimerización de la actina así como por interacciones actina-miosina.

### ***Contracción muscular***

Las células musculares están altamente especializadas en una única tarea, la contracción, y es esta especialización en su estructura y función lo que convierte al músculo en el prototipo para el estudio del movimiento a nivel molecular y celular. Existen tres tipos distintos de células musculares en los vertebrados: músculo esquelético, responsable de todos los movimientos voluntarios; músculo cardíaco, que bombea la sangre desde el corazón; y músculo liso, responsable de los movimientos involuntarios de órganos tales como el estómago, intestino, útero, y vasos sanguíneos. Tanto en el músculo esquelético como en el músculo cardíaco, los elementos contráctiles del citoesqueleto aparecen en estructuras altamente organizadas que dan lugar al patrón característico de estriaciones transversales. La caracterización de estas estructuras en el músculo esquelético es lo que nos ha permitido comprender la contracción muscular, y otros movimientos celulares basados en la actina, a nivel molecular.

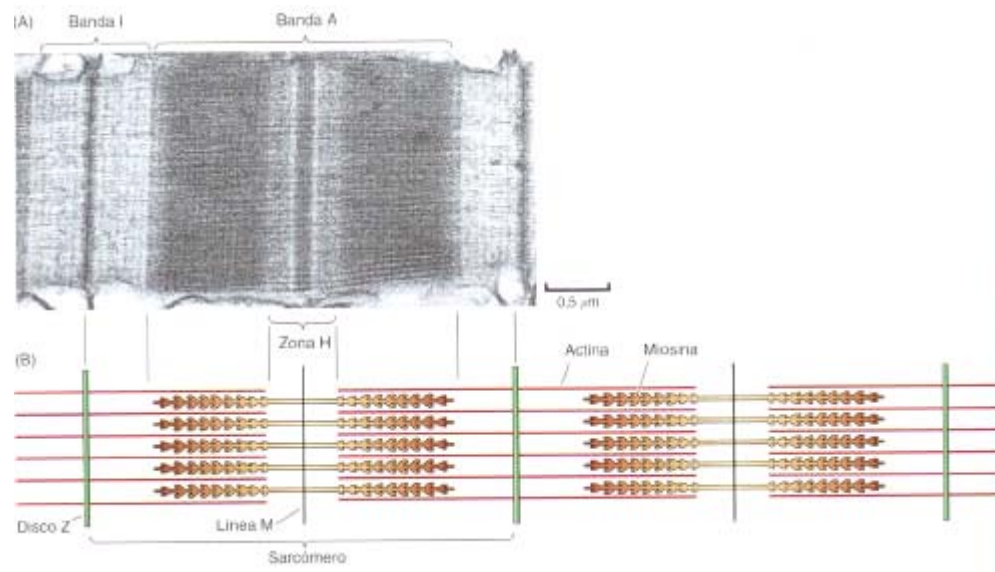
Los músculos esqueléticos son haces de **fibras musculares**, que son células individuales grandes (de aproximadamente  $50\mu\text{m}$  de diámetro y varios centímetros de longitud) formadas por la fusión de muchas células individuales durante el desarrollo (Fig. 11.18). La mayor parte del citoplasma está constituido por **miofibrillas**, que son haces cilíndricos de dos tipos de filamentos: filamentos gruesos de miosina (aproximadamente de  $15\text{nm}$  de diámetro) y filamentos delgados de actina (alrededor de  $7\text{nm}$  de diámetro). Cada miofibrilla se estructura a modo de una cadena de unidades contráctiles llamadas sarcómeros, que son los responsables de la apariencia estriada de los músculos cardíaco y esquelético



*Fig. 11.18:* **Estructura de las células musculares.**

Los músculos se componen de haces de células individuales largas (llamadas fibras musculares) que se forman por fusión celular y que contienen múltiples núcleos. Cada fibra muscular contiene muchas miofibrillas, que a su vez son haces de filamentos de actina y miosina organizados en una cadena de unidades repetidas llamados sarcómeros

Los sarcómeros (que miden aproximadamente 2,3 $\mu\text{m}$  de longitud) constan de varias regiones diferenciadas, discernibles por microscopía electrónica, lo que permitió revelar el mecanismo de la contracción muscular (Fig. 11.19). Los extremos de cada sarcómero vienen delimitados por el disco Z. Dentro de cada sarcómero alternan bandas oscuras (llamadas bandas A porque son *anisótropas* cuando se observan con luz polarizada) con bandas claras (llamadas bandas I por ser *isótropas*). Estas bandas se corresponden con la presencia o ausencia de filamentos de miosina. Las bandas I solamente contienen filamentos delgados (de actina), mientras que las bandas A contienen filamentos gruesos (de miosina). Los filamentos de miosina y actina se solapan en regiones periféricas de la banda A, mientras que una región intermedia (llamada zona H) contiene sólo miosina. Los filamentos de actina se unen por sus extremos, “más” al disco Z, que contiene la proteína de entrecruzamiento  $\alpha$ -actinina. Los filamentos de miosina se unen en la zona media del sarcómero, la línea M.



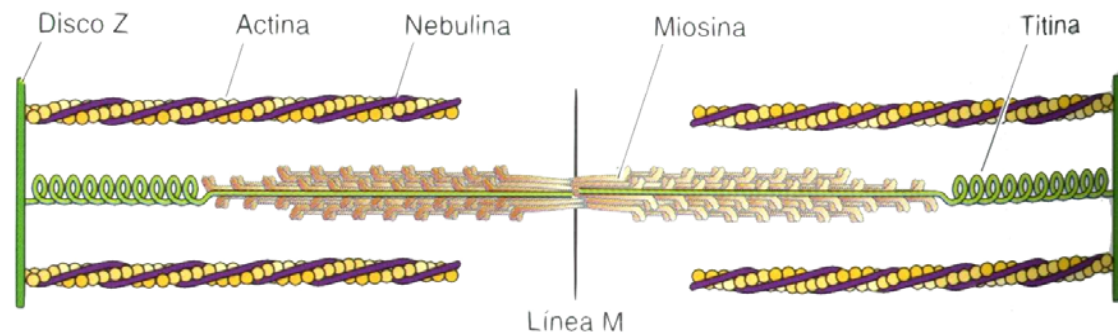
**Figura 11.19: Estructura del sarcómero.**

(A) Micrografía electrónica de un sarcómero.

(B) Diagrama mostrando la organización de un filamento de actina (delgados) y miosina (grosos) en las regiones indicadas.

(A. Frank A. Pepe/ Biological Photo Service)

Otras dos proteínas (**titina** y **nebulina**) también contribuyen a la estructura y estabilidad del sarcómero (Fig.11.20). La titina es una proteína extremadamente grande (3.000kDa), y se extienden moléculas individuales de titina desde la línea M hasta el disco Z. Estas largas moléculas de titina se cree que actúan como muelles que mantienen los filamentos de miosina centrados en el sarcómero y mantienen la tensión de reposo que permite al músculo retraerse si se extiende en exceso. Los filamentos de nebulina están asociados con la actina y se piensa que regulan el ensamblaje de los filamentos de actina actuando como reglas que determinan su longitud.

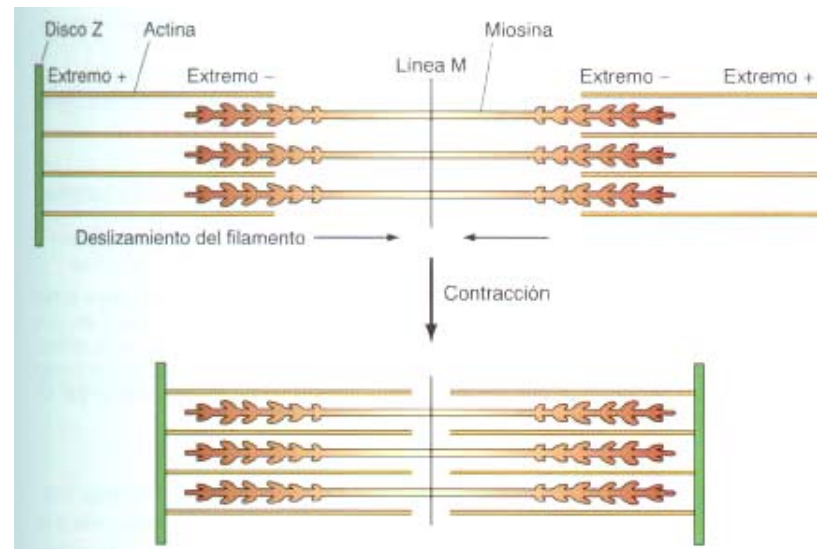


*Fig. 11.20: Titina y nebulina.*

Las moléculas de nebulina se extienden desde el disco Z hasta la línea M y actúan como muelles que mantienen los filamentos de centrados en el sarcómero. Las moléculas de nebulina se extienden desde el disco Z y se piensa que determina la longitud de los filamentos de actina asociados.

La base para comprender la contracción muscular es el **modelo de deslizamiento de los filamentos**, propuesto por primera vez en 1954 por Andrew Huxley y Ralph Niedergerke y por Hugh Huxley y Jean Hanson (Fig. 11.21). Durante la contracción muscular, cada sarcómero se encoge, acercando los discos Z. La amplitud de la banda A no varía, pero tanto las bandas I como la zona H casi desaparecen por completo. Estos cambios se explican porque los filamentos

de actina y miosina se deslizan uno sobre otro, por lo que los filamentos de actina ocupan la banda A y la zona H. Por lo tanto, la contracción muscular se debe a la interacción entre los filamentos de actina y miosina que genera el movimiento relativo de uno respecto al otro. La base molecular de esta interacción es la unión de la miosina a los filamentos de actina, lo que permite a la miosina funcionar como un motor que dirige el deslizamiento de los filamentos.

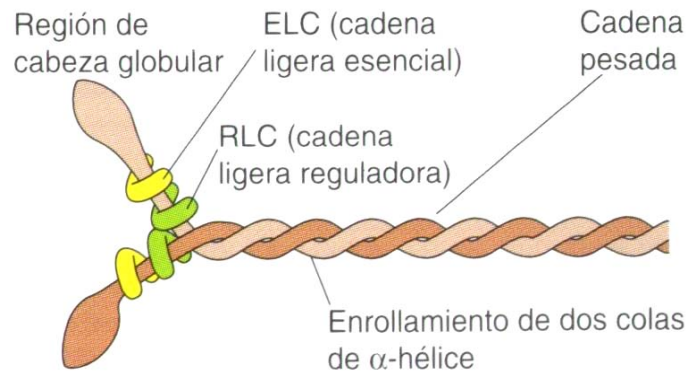


*Fig. 11.21: Modelo de deslizamiento de los filamentos de la contracción muscular.*

Los filamentos de actina se deslizan sobre los filamentos de miosina hacia la zona media del sarcómero. El resultado es el acortamiento del sarcómero sin ningún cambio en la longitud de los filamentos.

El tipo de miosina presente en el músculo (**miosina II**) es una proteína muy grande (aproximadamente 500kDa) constituida por dos cadenas pesadas idénticas (alrededor de 200kDa cada una) y dos pares de cadenas ligeras (alrededor de 20kDa cada una) (Fig. 11.22). Cada cadena pesada consta de una cabeza globular y de una cola larga en  $\alpha$ -hélice. Las colas en  $\alpha$ -

hélice de dos cadenas pesadas se enrollan una alrededor de la otra en una estructura de espiral enrollada (*coiled-coil*) para formar un dímero, y dos cadenas ligeras se asocian con el cuello de cada región de la cabeza para formar la molécula completa de miosina II.

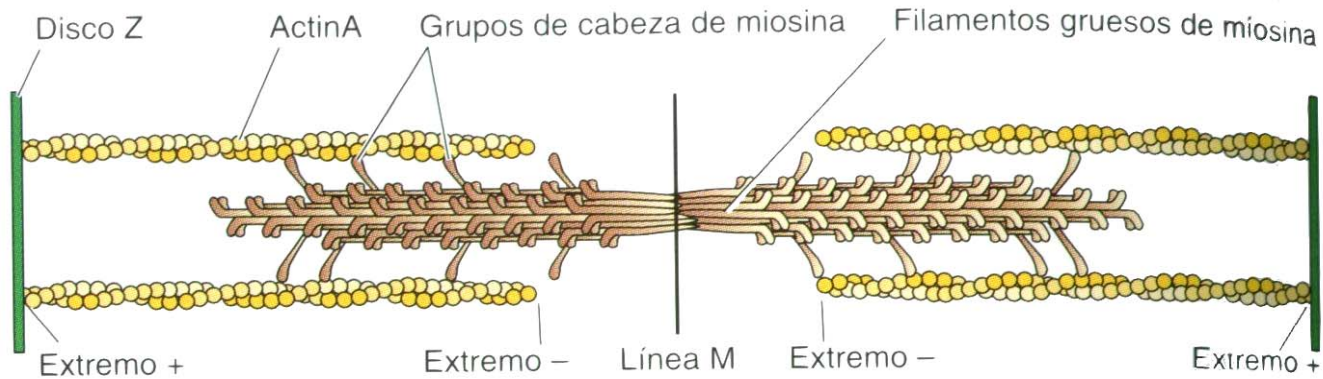


**Figura 11.22: Miosina II**

La molécula de miosina II consta de dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras denominadas cadenas ligeras esenciales y reguladoras). Las cadenas pesadas tienen regiones de cabeza globular y colas largas en  $\alpha$ -hélice, que se enrollan una alrededor de la otra para formar dímeros.

Los filamentos gruesos del músculo están constituidos por varios cientos de moléculas de miosina, unidas por interacciones entre sus colas, en una disposición paralela escalonada (Fig. 11.23). Las cabezas globulares de miosina se unen a la actina, formando puentes cruzados entre los filamentos gruesos y delgados. Es importante señalar que la orientación de las moléculas de miosina de los filamentos gruesos se invierte a partir de la línea M del sarcómero. De igual forma, la polaridad de los filamentos de actina (los cuales se unen a los discos Z por sus extremos "más") se invierte a partir de la línea M, por lo que la orientación relativa de los filamentos de actina y miosina es la misma en ambas mitades del sarcómero. Como se verá más adelante, la actividad motora de la miosina mueve sus grupos de cabeza a lo largo del filamento de actina en la dirección del extremo "más". Este movimiento desliza los filamentos de actina desde ambos

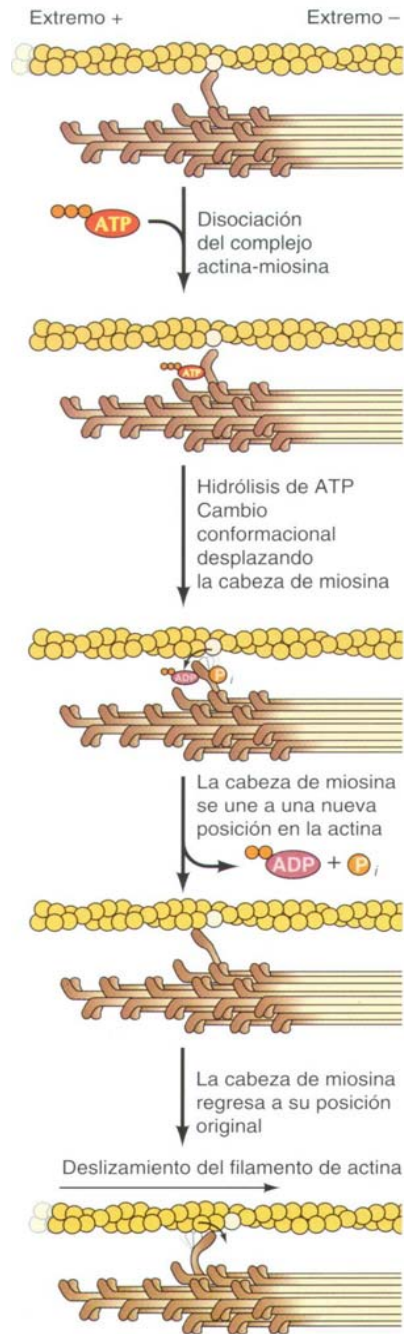
lados del sarcómero hacia la línea M, lo que acorta el sarcómero y tiene como resultado en la contracción muscular.



**Figura 11.23: Organización de los filamentos gruesos de miosina.**

Los filamentos gruesos están constituidos por varios cientos de moléculas de miosina III en una formación escalonada. Las cabezas globulares de miosina se unen a la actina, formando puentes cruzados de entre los filamentos de actina y de miosina. La orientación de los filamentos de actina y miosina se invierte a partir de la línea M, por lo que su polaridad relativa es igual en ambos lados del sarcómero

Además de unirse a la actina, las cabezas de miosina fijan e hidrolizan ATP, el cual proporciona la energía para dirigir el deslizamiento de los filamentos. Esta transformación de energía química en movimiento se realiza mediante cambios en la forma de la miosina debidos a la unión del ATP. El modelo comúnmente aceptado (el modelo de vaivén o balanceo del puente cruzado) es que la hidrólisis de ATP provoca repetidos ciclos de interacción entre las cabezas de miosina y la actina. Durante cada ciclo, los cambios conformacionales en la miosina conducen al movimiento de las cabezas de miosina a lo largo de los filamentos de actina.



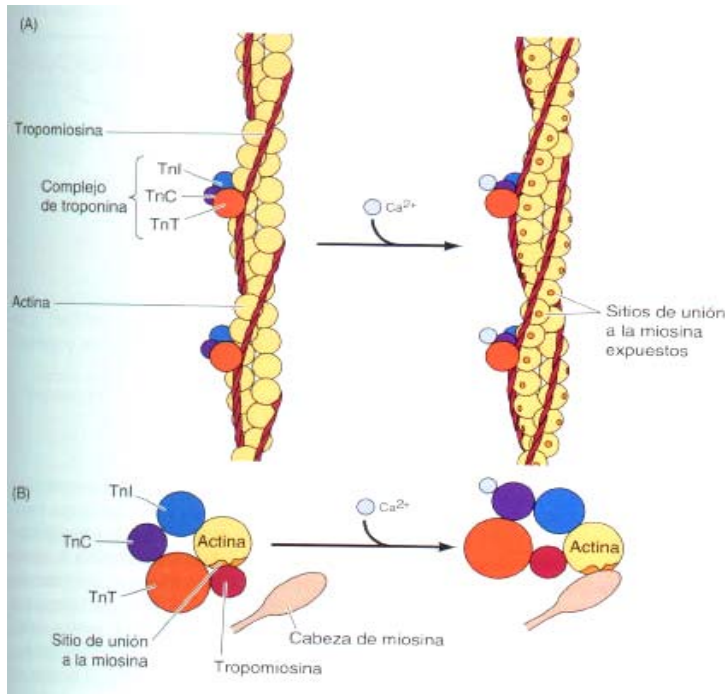
**Fig. 11.24: Modelo para la actuación de la miosina.**

La unión de ATP disocia la miosina de la actina. Entonces la hidrólisis del ATP produce un cambio conformacional que desplaza al grupo de cabeza de la miosina. A esto le sigue la unión de la cabeza de miosina en una nueva posición sobre el filamento de actina y la liberación de ADP y P<sub>i</sub>. El regreso de la cabeza a su conformación original dirige el deslizamiento del filamento de actina.



Aunque los mecanismos moleculares no están todavía completamente dilucidados, se ha proporcionado un modelo plausible de la actividad de la miosina a partir de estudios *in vitro* del movimiento de la miosina a lo largo de filamentos de actina (un sistema desarrollado por James Spudich y Michael Sheetz) y a partir de la determinación de la estructura tridimensional de la miosina por Iván Rayment y sus colaboradores (Fig. 11.24). El ciclo comienza con la miosina (en ausencia de ATP) unida fuertemente a la actina. La unión de ATP disocia el complejo miosina-actina y la hidrólisis del ATP induce un cambio conformacional en la miosina. Este cambio afecta a la región del cuello de la miosina que une las cadenas ligeras (véase Fig. 11.22), que actúa como un brazo de palanca desplazando la cabeza de miosina aproximadamente 5nm. Los productos de la hidrólisis (ADP y P) permanecen unidos a la cabeza de miosina, diciéndose que está en posición "ladeada". La cabeza de miosina se vuelve a unir al filamento de actina en una nueva posición, produciéndose la liberación de ADP y P<sub>i</sub> y disparando el "golpe de potencia", por el cual la cabeza de miosina retorna a su conformación inicial, deslizando de esa manera los filamentos de actina hacia la línea M del sarcómero.

La contracción del músculo esquelético es disparada por impulsos nerviosos que estimulan la liberación de Ca<sup>2+</sup> desde el **retículo sarcoplásmico**, una red especializada de membranas internas, similar al retículo endoplasmático, que almacena una elevada concentración de iones Ca<sup>2+</sup>. La liberación del Ca<sup>2+</sup>, desde el retículo sarcoplásmico incrementa la concentración de Ca<sup>2+</sup> en el citosol desde, aproximadamente, 10<sup>-7</sup> a 10<sup>-5</sup>M. El aumento de la concentración de Ca<sup>2+</sup> es la señal para la contracción muscular, interviniendo dos proteínas accesorias unidas a los filamentos de actina: la **tropomiosina** y la **troponina** (Fig.11.25). La tropomiosina es una proteína fibrosa que se une a lo largo del surco de los filamentos de actina. En el músculo estriado, cada molécula de tropomiosina se une a la troponina, la cual es un complejo de tres polipéptidos: troponina C (de unión a Ca<sup>2+</sup>), troponina I (inhibidora), y troponina T (de unión a la tropomiosina). Cuando la concentración de Ca<sup>2+</sup> es baja, el complejo de las troponinas con la tropomiosina bloquea la interacción de la actina y la miosina, por lo que el músculo no se contrae. A altas concentraciones, la unión del Ca<sup>2+</sup> a la troponina C altera la disposición del complejo, retirando la inhibición y permitiendo que se produzca la contracción.



**Fig. 11.25: Asociación de la tropomiosina y la troponinas a los filamentos de actina.**

(A) La tropomiosina se une longitudinalmente a lo largo de los filamentos de actina, en el músculo estriado, se asocia con un complejo de tres troponinas troponina I (Tn I) troponina C (Tn C) y troponina T (Tn T). En ausencia de  $Ca^{2+}$ , el complejo de tropomiosina-troponina bloquea la fijación de la miosina a la actina. La unión de  $Ca^{2+}$  a la Tn C altera la disposición del complejo retirando la inhibición y permitiendo que la contracción tenga lugar.

(B) Vista en sección transversa.

Tomado y modificado de  
COOPER G. M.: *La célula* (2ª edición-2002) – Editorial Marban