

24 DE AGOSTO DE 2005

Arañas ayudan a científicos a descubrir cómo se relajan los músculos

Mediante la utilización de tejido muscular de tarántulas, un becario internacional de investigación del HHMI y sus colegas han resuelto la estructura detallada y la disposición de los minúsculos motores moleculares que controlan el movimiento. Su trabajo, que aprovecha una nueva técnica para visualizar tejidos en su estado natural, proporciona nuevas pistas sobre la base molecular de la relajación muscular y quizás también sobre su activación.

“Hemos resuelto la estructura del conjunto de minúsculos motores que forman nuestros músculos y hemos descubierto la forma en la que se desactivan”, dijo Raúl Padrón, becario internacional de investigación del HHMI en el Departamento de Biología Estructural en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas o IVIC, en Caracas, Venezuela.

"La resolución de la estructura del estado relajado nos permitirá investigar la forma en la que se activan estos filamentos cuando son activados."

— Raúl A. Padrón

Los resultados han sido publicados en el número del 25 de agosto de 2005, de la revista *Nature*.

Padrón y sus colegas centraron sus estudios en el músculo estriado -tipo de músculo que controla el movimiento esquelético y las contracciones cardíacas-. Los músculos estriados están formados por células cilíndricas largas llamadas fibras musculares. Dentro de las fibras, millones de unidades conocidas como sarcómeros dan lugar al movimiento de los músculos esqueléticos. Los sarcómeros están compuestos principalmente de filamentos gruesos de miosina, proteína más común de las células musculares, que es la responsable de sus características elásticas y contráctiles. Los filamentos gruesos están dispuestos de forma paralela a los filamentos finos de otra proteína muscular, la actina. Cuando los filamentos de actina y de miosina se

deslizan entre sí, el músculo se contrae o se relaja.

El estudio de Padrón se centró en la miosina larga y con forma de bastón que se encuentra en los filamentos gruesos. Las cabezas de estos bastones de miosina se proyectan hacia el exterior del filamento grueso para conectarse con los filamentos de actina y moverlos durante la contracción muscular.

Los estudios estructurales fueron realizados utilizando el músculo estriado de tarántula, que el equipo ha estado estudiando desde los años 80. Los músculos estriados de las arañas grandes y peludas contienen filamentos que están particularmente bien ordenados, lo que hace que sea más fácil estudiar su estructura que la de los filamentos más desorganizados que se encuentran en el músculo estriado de vertebrados, explicó Padrón.

Padrón y Lorenzo Alamo, del IVIC, se asociaron con Roger Craig, John Woodhead y Fa-Qing Zhao, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, para utilizar criomicroscopía electrónica con el objetivo de responder preguntas sobre la estructura del filamento grueso, preguntas que no se podían contestar con las técnicas existentes de microscopía electrónica.

La microscopía electrónica estándar requiere de la deshidratación y teñido de una muestra de tejido, lo que modifica la estructura del espécimen y distorsiona su forma. La criomicroscopía electrónica evita estos problemas dado que la muestra se congela rápidamente. Gracias a la utilización de la nueva técnica, los investigadores pudieron ver la estructura del tejido muscular que más se asemeja a su estructura en el cuerpo, en comparación con lo que había sido posible anteriormente.

Llevó varios años refinar las técnicas requeridas para preservar los filamentos musculares gruesos en su estado relajado. Incluso entonces, los investigadores se enfrentaron a dificultades matemáticas para calcular el mapa tridimensional de los filamentos. En 2004, gracias a la utilización de una nueva metodología que Edward Egelman, del Centro de Ciencias de Salud de la Universidad de Virginia, había desarrollado para crear el mapa, pronto obtuvieron su estructura. “La nueva reconstrucción fue muy detallada; a todos nos sorprendió el nivel de detalle que mostró”, dijo Padrón.

La estructura proporciona nuevos detalles que son cruciales. Una disposición torcida y simétrica de las cabezas de miosina esparcidas alrededor de la circunferencia del filamento rodea una columna compuesta de 12 hebras paralelas o subfilamentos. “Ésta es la primera vez que se observa claramente la estructura de la columna en cualquier reconstrucción de filamento grueso”, escribieron los investigadores.

“La estructura revela cómo las hélices de las cabezas de miosina se forman y se mantienen y cómo los filamentos se desactivan debido a interacciones entre las cabezas de miosina”, explicó Padrón. “También abre el camino hacia la comprensión de la forma en la que se activan los filamentos gruesos”.

Los detalles de su modelo permitieron que los investigadores explicaran cómo, en los músculos relajados, las cabezas de cada molécula de miosina no pueden interactuar con actina dado que interactúan entre sí. Ellos sugieren que cuando se activa el músculo se rompen las uniones entre las cabezas de miosina. Esto libera a cada cabeza para que interactúe con la actina y para que provoque la contracción muscular.

“Nos hemos centrado en el músculo relajado para comprender la estructura de filamentos gruesos cuando no están involucrados en la contracción, pero que en cambio están completamente ordenados -estado más favorable para comprender su estructura-,” dijo Padrón. “La resolución de la estructura del estado relajado nos permitirá investigar la forma en la que se activan estos filamentos cuando son activados”.

Los científicos se sorprendieron al encontrar que la estructura atómica de las moléculas de miosina aisladas del músculo liso de vertebrados -tipo de músculo que se encuentra en el tracto digestivo, en la vejiga, en las arterias y en las venas- se asemejaba mucho al filamento de miosina del músculo estriado de invertebrados. El grupo de investigación de Kenneth Taylor, en la Universidad del Estado de Florida publicó la estructura atómica de las moléculas de miosina del músculo liso.

Padrón dijo que la semejanza sugiere que la estructura en la que las cabezas interactúan podría ser común para la miosina en estado de relajación de los músculos lisos y estriados, y entre distintas especies. “Este modelo se puede aplicar a todo el reino animal y a todos los tipos de músculos, y eso es interesante”, comentó.

Padrón dijo que espera aplicar la investigación a las enfermedades musculares que surgen del malfuncionamiento de los interruptores de activación y desactivación de los músculos. Una de esas enfermedades es la cardiomiopatía hipertrófica, en la cual la pared del ventrículo izquierdo del corazón se agranda, lo que puede causar muerte súbita. Está causada por mutaciones en ciertos genes que codifican para varias proteínas musculares -algunas de las cuales se relacionan específicamente con la miosina que estudia Padrón-.