

16 DE DICIEMBRE DE 1999

## Aprendiendo cómo un diminuto motor celular impulsa su movimiento

Los investigadores han mostrado por primera vez cómo las maquinarias motoras más pequeñas del mundo generan el movimiento necesario para transportar su carga química por toda de la célula. El descubrimiento de cómo un componente diminuto de la proteína motora quinesina impulsa su movimiento representa un entendimiento importante de uno de los aspectos esenciales de la biología.

"Todas las células son agitadas con un movimiento interno, que involucra transporte de materiales desde un lugar de la célula a otro", dijo el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Ronald Vale, de la Universidad de California, San Francisco. "Es como el tráfico de mercancías en una ciudad. Esas mercancías incluyen cromosomas durante la división celular y transporte de membranas o proteínas dentro de las células".

"Los motores de quinesinas responsables para este transporte son las maquinarias motoras más pequeñas del mundo, incluso las más pequeñas en el mundo de las proteínas", dijo. "Entonces, además de su importancia biológica, es excitante entender cómo estas máquinas tan compactas-muchos órdenes de magnitud más pequeñas que cualquier otra máquina que los humanos hayan producido-han desarrollado esa habilidad para generar moción".

Básicamente la proteína quinesina se une con otra quinesina para formar un transbordador de dos moléculas que mueve la carga celular a lo largo de rieles compuestos por filamentos infinitesimales llamados microtúbulos que entrecruzan el interior celular.

En el número del 16 de diciembre de 1999 de la revista *Nature*, Vale y sus colegas describen cómo analizaron el movimiento de moléculas individuales de quinesinas, precisando finalmente la porción de la proteína quinesina que es responsable de generar el movimiento.

El análisis de los investigadores mostró que una minúscula pieza de la proteína quinesina llamada "conector del cuello" que se endurece abruptamente como Velcro® cerrando la cremallera, cuando la molécula proveedora de energía ATP se une a quinesina. Este endurecimiento tira al conector del cuello hacia delante y provee la fuerza mecánica que pone a la molécula quinesina en movimiento a lo largo de los rieles de microtúbulos. El

descubrimiento de que el movimiento es generado por el conector del cuello, el cual es compuesto por sólo 15 aminoácidos, también ayudó a los científicos a entender cómo dos moléculas de quinesina unidas coordinan sus movimientos a lo largo del microtúbulo, dijo Vale.

"El motor de quinesina camina a lo largo del microtúbulo como una persona camina a lo largo de un sendero de piedras en un charco de agua", dijo Vale. "Así como una persona tiene que pasar de una piedra a la otra, sólo existen ciertos puntos donde la molécula de quinesina puede unirse a un microtúbulo. Básicamente el conector del cuello cierra la cremallera y tira a su compañero retrasado hacia adelante hasta el próximo sitio de unión, como balanceando la pierna retrasada hacia la próxima piedra en el charco".

De acuerdo a Vale, la quinesina unida da paso tras paso a lo largo del microtúbulo, coordinando el ciclo de la molécula de ATP, primero sobre una quinesina, luego sobre su compañera-con los ATPs uniéndose alternativamente, liberando su energía y desuniéndose como productos consumidos.

Vale y sus colegas usaron varias técnicas analíticas, cada una de las cuales cubrió un aspecto diferente del mecanismo de movimiento de la quinesina. Para empezar sus experimentos, los científicos crearon moléculas de quinesina que incluían puntos específicos de unión para varias moléculas marcadoras que podrían ayudar a revelar cómo el conector del cuello se mueve. Para obtener "fotos" de las moléculas que llevaban marcadores en estadios específicos, los científicos trataron las quinesinas con versiones alteradas de ATP, llamadas análogos, que "congelaron" a las quinesinas en distintos estados de actividad.

Por ejemplo, en un experimento, los científicos unieron una partícula de oro al conector del cuello y utilizaron microscopía electrónica (llevada a cabo por Ron Milligan en el Instituto de Investigación Scripps) para obtener imágenes de la quinesina en diferentes estados. Esas imágenes revelaron que en ausencia de análogos del ATP, el conector del cuello pudo pivotar ya sea hacia delante o hacia atrás, pero la unión de un análogo del ATP inmovilizó la pieza de proteína en la posición hacia adelante. Sin embargo, luego de que la quinesina liberó el análogo del ATP, el conector del cuello se volvió nuevamente móvil.

Otro experimento crítico utilizando moléculas mutantes de quinesina mostró que el movimiento del conector del cuello fue necesario para el movimiento de quinesina a lo largo del microtúbulo. "Estudiamos dos mutantes que están pegadas en el sitio de unión del ATP", dijo Vale. "Sin embargo, una de esas mutantes puede dar sólo paso a lo largo del microtúbulo y la otra no. Predijimos que si el movimiento del conector del cuello era realmente necesario para que la quinesina diera un paso, entonces deberíamos ver tal movimiento en la mutante que puede dar ese paso, pero no en la que no puede hacerlo. Y eso fue lo que vimos muy claramente".

De acuerdo a Vale, el entendimiento básico de cómo trabajan los motores de quinesina podría conducir a terapias médicas que ya sea inhiban o estimulen

la actividad de quinesina.

"Los humanos tal vez tengan 50 clases diferentes de estos motores de quinesina y si entendemos cómo trabajan, podríamos ser capaces de inhibir selectivamente a aquellos involucrados en la segregación de cromosomas durante la mitosis", dijo Vale. "Dado que las células cancerígenas están dividiéndose constantemente, tales inhibidores podrían tener aplicación como agentes quimioterapéuticos para el cáncer".

"También existen indicios de que ciertas enfermedades neurodegenerativas pueden resultar de deficiencias en el transporte relacionadas a quinesinas. En tales casos, una terapia que estimule el sistema de transporte podría ser efectiva en el tratamiento".