

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Proteínas motoras del citoesqueleto

Jose Manuel Andreu
Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC



Biografía

Jose Manuel Andreu (Valencia, 1949) estudió Biología Fundamental en la Universidad Complutense. Realizó su Tesis Doctoral (1976) con Emilio Muñoz en la Unidad de Biomembranas del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC (CIB), junto con una estancia en el Max-Planck-Institut de Freiburg (RFA), investigando la arquitectura molecular de la ATPasa/F1 bacteriana transductora de energía. A partir de 1978 trabajó como postdoctoral con Serge Timasheff en su laboratorio de Bioquímica Física del Department of Biochemistry, Brandeis University, USA, en las interacciones de tubulina con drogas antimitóticas. De vuelta al CIB (1981) constituyó un grupo de trabajo sobre proteínas del citoesqueleto. Este laboratorio desentrañó los mecanismos de ensamblaje de microtúbulos inducidos por taxol y otras drogas antitumorales. Ha desarrollado nuevas herramientas biofísicas y biológicas. Más recientemente, ha enfocado su actividad a la estructura, ensamblaje y evolución de las proteínas homólogas de tubulina del citoesqueleto bacteriano. Sus principales intereses científicos se centran en los mecanismos estructurales de activación funcional de las tubulinas y en la modulación de la proteína de división celular FtsZ por pequeñas moléculas con actividad antibacteriana (<http://www.cib.csic.es/tubulina>)

Resumen

El Premio Lasker en Investigación Médica Básica 2012 para Michael Sheetz, James Spudich y Ronald Vale es un reconocimiento a sus descubrimientos sobre las proteínas motoras miosina y quinesina. Las proteínas motoras son máquinas moleculares que hacen que los músculos se contraigan, llevan a cabo el transporte intracelular y permiten que las células se muevan y se dividan, transformando energía química en trabajo mecánico al desplazarse sobre filamentos de proteínas del citoesqueleto.

Summary

The 2012 Lasker Basic Medical Research Award to Michael Sheetz, James Spudich and Ronald Vale honors their early discoveries on the motor proteins myosin and kinesin. Motor proteins are molecular machines that make muscles contract, carry out intracellular transport, and are essential for cell motility and cell division. They transform chemical energy from ATP into mechanical work, sliding along cytoskeletal protein filaments.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Las redes de filamentos formadas por las proteínas del citoesqueleto permiten a las células adoptar una variedad de formas, segregar sus cromosomas, dividirse, organizar el citoplasma y llevar a cabo movimientos coordinados. Entre éstas, las proteínas de las familias de actina y de tubulina son capaces de auto-ensamblar formando los filamentos de actina y los microtúbulos respectivamente. Ambos son estructuras polares y dinámicas capaces de producir motilidad incluso sin la asistencia de otras proteínas, por lo que se les ha denominado filamentos citomotrices (1). Además, sobre estos filamentos, como si fueran raíles, se mueven las proteínas motoras de las familias de la miosina, quinesina y dineína, un tipo de motores moleculares que convierten la energía química de la hidrólisis del ATP en trabajo mecánico. Las proteínas que forman filamentos citomotrices se encuentran tanto en procariotas como en eucariotas, mientras que las proteínas motoras aparecieron en las células eucariotas.

Los descubrimientos clásicos del mecanismo de la contracción muscular, el ensamblaje de filamentos de actina purificada, la formación reversible del huso mitótico y la ultraestructura de los cilios y flagelos, precedieron a los de las fibras del citoesqueleto. Los microtúbulos citoplásmicos, los filamentos de actina, y los filamentos de diámetro intermedio se visualizaron posteriormente mediante microscopía electrónica.

Durante los primeros años 70 se consiguió reproducir el ensamblaje de microtúbulos *in vitro* a partir de tubulina purificada. En esos años también se visualizaron mediante microscopía de fluorescencia los filamentos de actina y los microtúbulos en prácticamente todas las células eucarióticas, así como los filamentos intermedios de diversos tejidos (vimentina, queratina, neurofilamentos). Durante los años 80 asistimos a una explosión de investigación en las diversas áreas del citoesqueleto tal como se conocen actualmente, incluyendo la dinámica de los microtúbulos y microfilamentos, las numerosas proteínas asociadas a actina y a microtúbulos, la organización del huso mitótico, las interacciones de los microtúbulos con drogas antitumorales así como aspectos patológicos, y los descubrimientos de la quinesina y la dineína citoplásmica. Sin embargo, las estructuras atómicas de actina y tubulina no se resolvieron hasta 1990

y 1998 respectivamente. Por otra parte, la visualización de proteínas fusionadas a proteína fluorescente verde mediante microscopía óptica permitió poner de manifiesto la organización subcelular de las bacterias durante los 90. Estos estudios, junto con las estructuras atómicas de la proteína de división celular bacteriana FtsZ (homóloga de tubulina), MreB (2001, homóloga de actina) y otras proteínas citomotrices, han revelado la existencia del citoesqueleto bacteriano.

Los descubrimientos de James Spudich (2), Michael Sheetz (3), y Ronald Vale (4) sobre cómo las proteínas motoras transforman energía química en movimiento comenzaron hace treinta años. Sheetz y Spudich (1982) observaron el movimiento de pequeñas bolas recubiertas de miosina añadidas sobre los filamentos orientados de actina de células abiertas del alga *Nitella*. Pocos años después Kron y Spudich consiguieron producir el movimiento de filamentos fluorescentes de actina purificada sobre una superficie recubierta de la proteína motora miosina al añadir ATP. Este experimento pionero de biología sintética dio origen a los ensayos posteriores de motilidad *in vitro* con muchos otros motores moleculares utilizando pinzas ópticas. También en los 80, Robert Allen, Scott Brady y sus colegas habían observado el transporte de vesículas citoplásmicas sobre filamentos en el citoplasma extruido de axón gigante de calamar, utilizando los avances del primero en videomicroscopía de contraste interferencial, que producían unas películas espectaculares para la época. Bruce Schnapp y Tom Reese demostraron que esos filamentos del axón no eran de actomiosina, sino microtúbulos. Ronald Vale y Michael Sheetz consiguieron reconstituir el transporte de vesículas *in vitro*. A continuación demostraron que el motor podía adsorberse a superficies y producir el movimiento de microtúbulos, o adsorberse a bolas que se deslizaban sobre microtúbulos. Utilizando esos ensayos purificaron dicho motor, descubriendo una nueva proteína motora que llamaron quinesina, que se mueve hacia el extremo positivo de los microtúbulos. Posteriormente, Robert Vallee demostró que el movimiento en sentido opuesto hacia el extremo negativo de los microtúbulos lo produce la dineína citoplásmica.

El interés por el conocimiento básico de los procesos biológicos, la combinación de abordajes multidisciplinares y las oportunidades que condujeron a los descubrimientos de Spudich, Sheetz, Vale (2-4) y otros investigadores en esa época constituyen una gran lección. Estos descubrimientos dieron paso a avances que continúan en la actualidad revelando las estructuras atómicas de estas proteínas motoras y sus mecanismos de generar movimiento (figura) pero esa es ya otra historia...que quizás reciba otro premio.

Referencias

- 1) Löwe J, Amos, LA 2009. Evolution of cytomotive filaments: the cytoskeleton from prokaryotes to eukaryotes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41, 323–329.
- 2) Spudich JA (2012). One path to understanding energy transduction in biological systems. *Nat. Medicine* 18, viii-xii.

- 3) Sheetz MP (2012). Following nature's challenges. *Nat. Medicine* 18, xiii-xv.
- 4) Vale RD (2012). How lucky can one be? A perspective from a young scientist at the right place and the right time. *Nat. Medicine* 18, xvi-xviii.

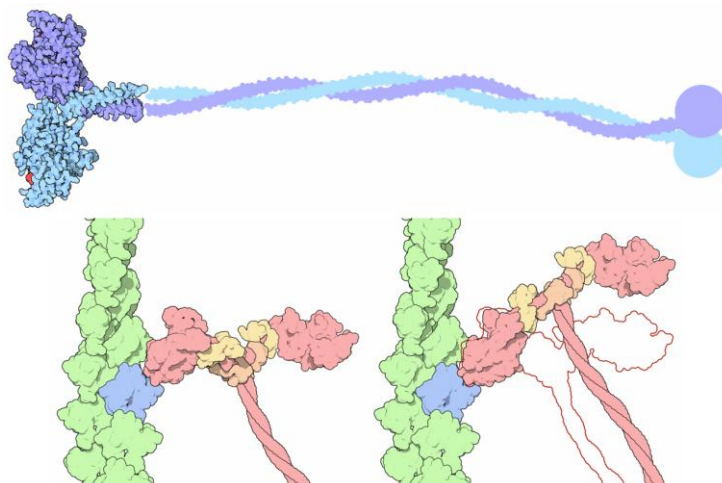


Figura. Modelo molecular de quinesina (arriba), mostrando los dos dominios motores conectados a un esquema del tallo y a los dominios de unión a la carga a transportar. Los modelos de miosina (debajo) ilustran el movimiento de sus cabezas motoras sobre un filamento de actina, que se produce al liberarse el fosfato inorgánico después de la hidrólisis del ATP. Figuras reproducidas de los artículos "Molecule of the month" por David S. Goodsell en el RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>).