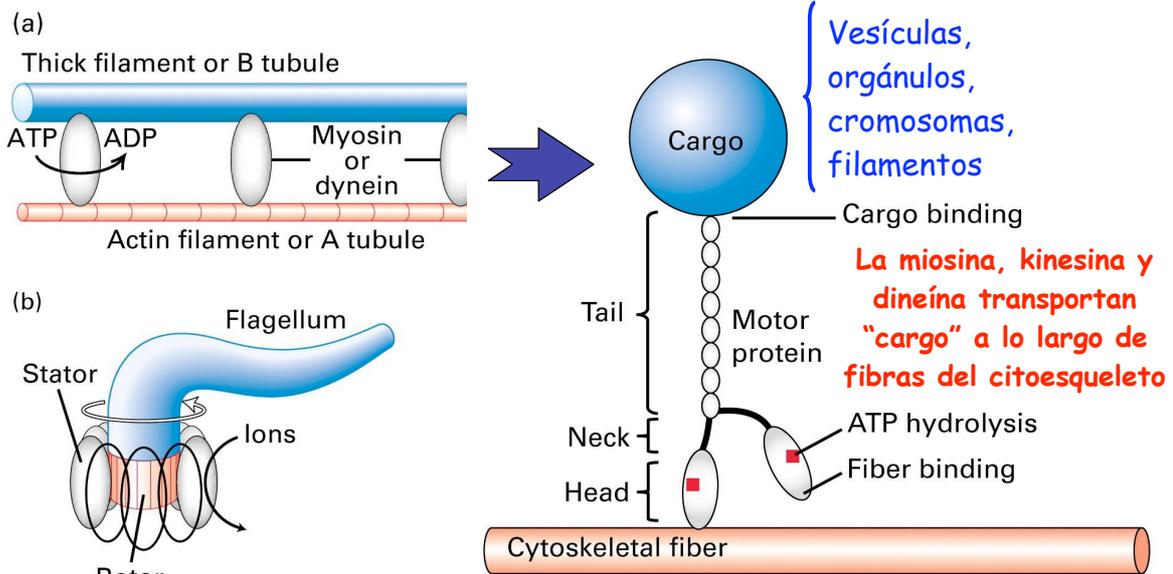


MOTORES MOLECULARES

- Proteínas que transforman la energía química del ATP en energía cinética
- La viscosidad del citosol hace imposible que los materiales lleguen a 1 sitio por simple difusión----> necesidad de transportadores

Existen motores lineales y rotatorios:



Mecanismo general de los motores moleculares

- Funcionan en "pasos" discretos: convierten los cambios estructurales provocados por la hidrólisis del ATP en un movimiento dirigido.
- Estos "pasos" se corresponden a cambios entre 2 estados conformacionales de alta y baja afinidad por el filamento en función de si están unidos a ATP o ADP-->
- Ello permite que se UNAN, EMPUJEN Y LIBEREN el filamento.

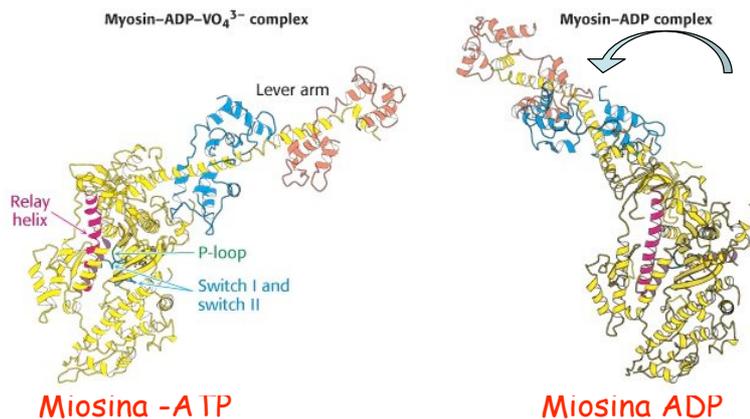
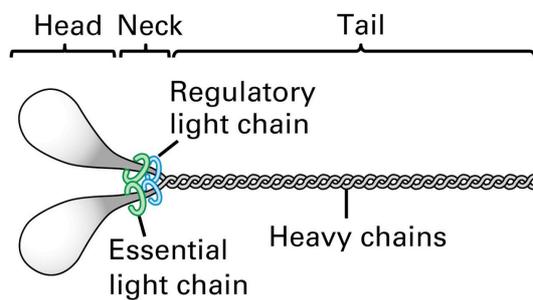


TABLE 34.1 Effect of nucleotide binding on protein affinity

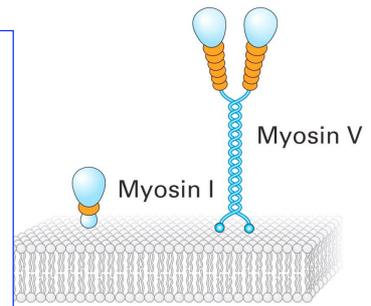
Protein	Bound to	
	NTP	NDP
Myosin (ATP or ADP) Affinity for actin	Low	High
Kinesin (ATP or ADP) Affinity for microtubules	High	Low
Heterotrimeric G protein (α subunit) (GTP or GDP) Affinity for $\beta\gamma$ dimer	Low	High
Affinity for effectors	High	Low

Dominios estructurales de motores moleculares: dominio ATPasa y estructuras adicionales.

(a) Myosin II (muscular)



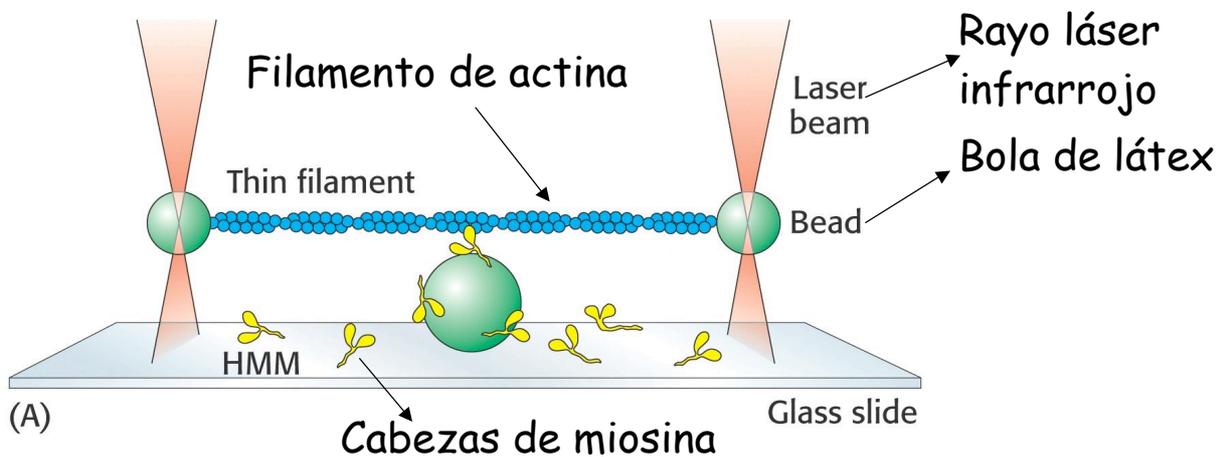
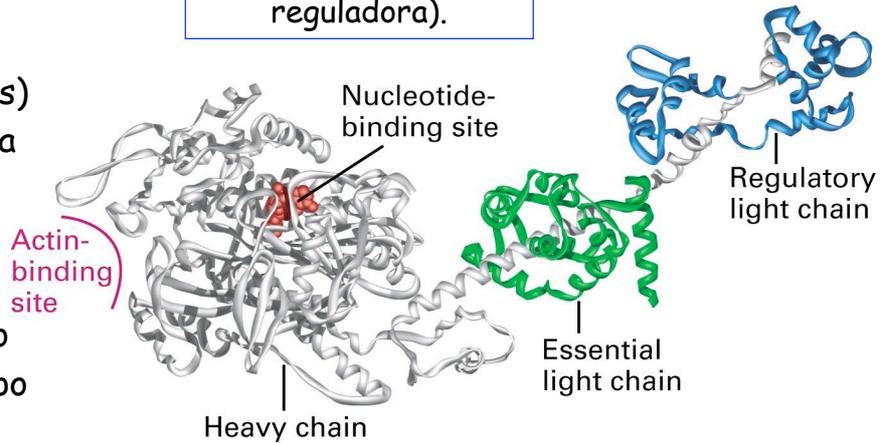
Miosinas: constan de una o dos cadenas pesadas (de función estructural) y algunas de cadenas ligeras (de función reguladora).



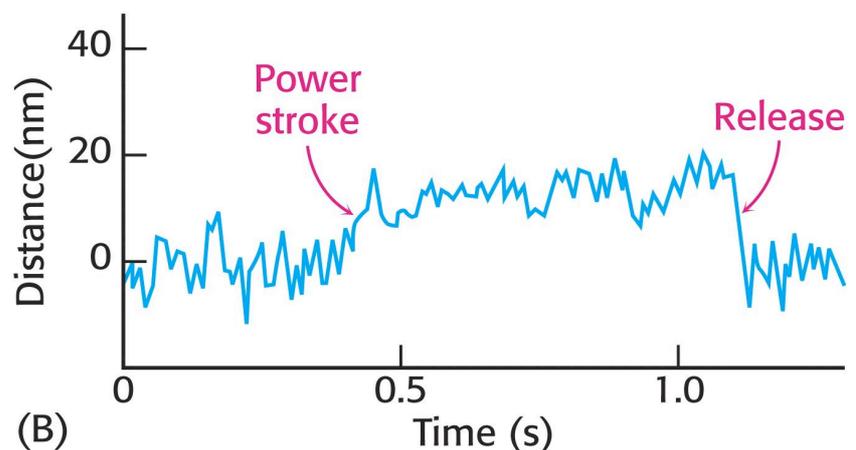
• **CABEZA(S):** ATPasa(s) dependientes de actina

• **CUELLO:** asociado a cadenas ligeras

• **COLA:** se une al cargo (específico de cada tipo de miosina)



Las pinzas ópticas permiten medir la actuación de una sola molécula motora.

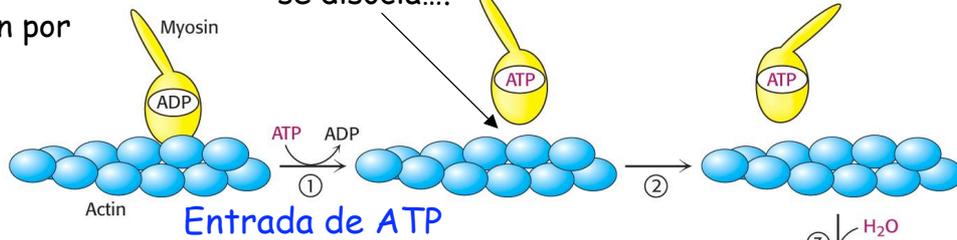


Ciclo del movimiento producido por la miosina II a lo largo de microfilamentos de actina

La miosina unida a ADP es muy afín por actina.

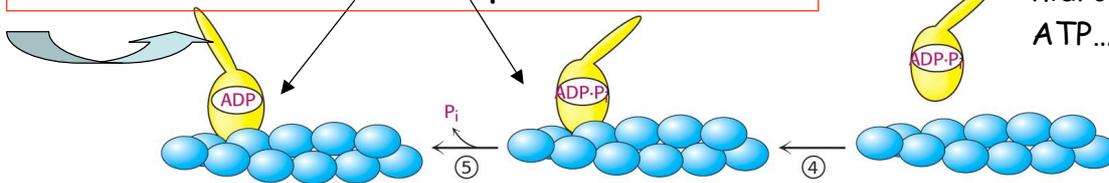
Unida a ATP la miosina se disocia....

y se reorienta.



Liberación del fosfato=paso adelante

La hidrólisis del ATP...

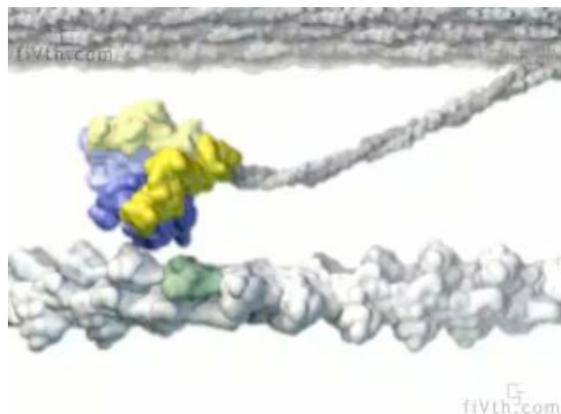


Al liberarse el Pi, reorienta de nuevo la cabeza empujando el filamento

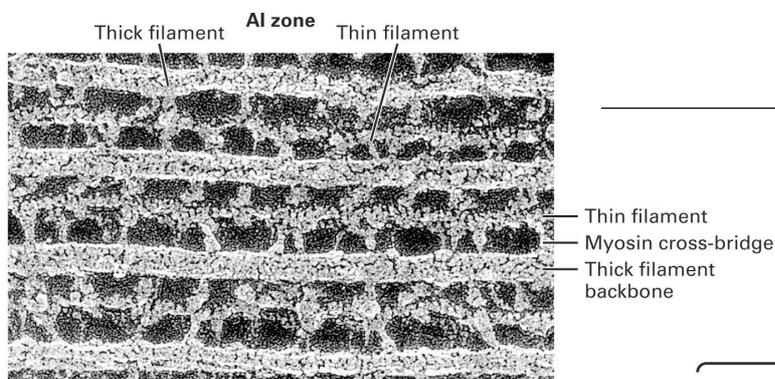
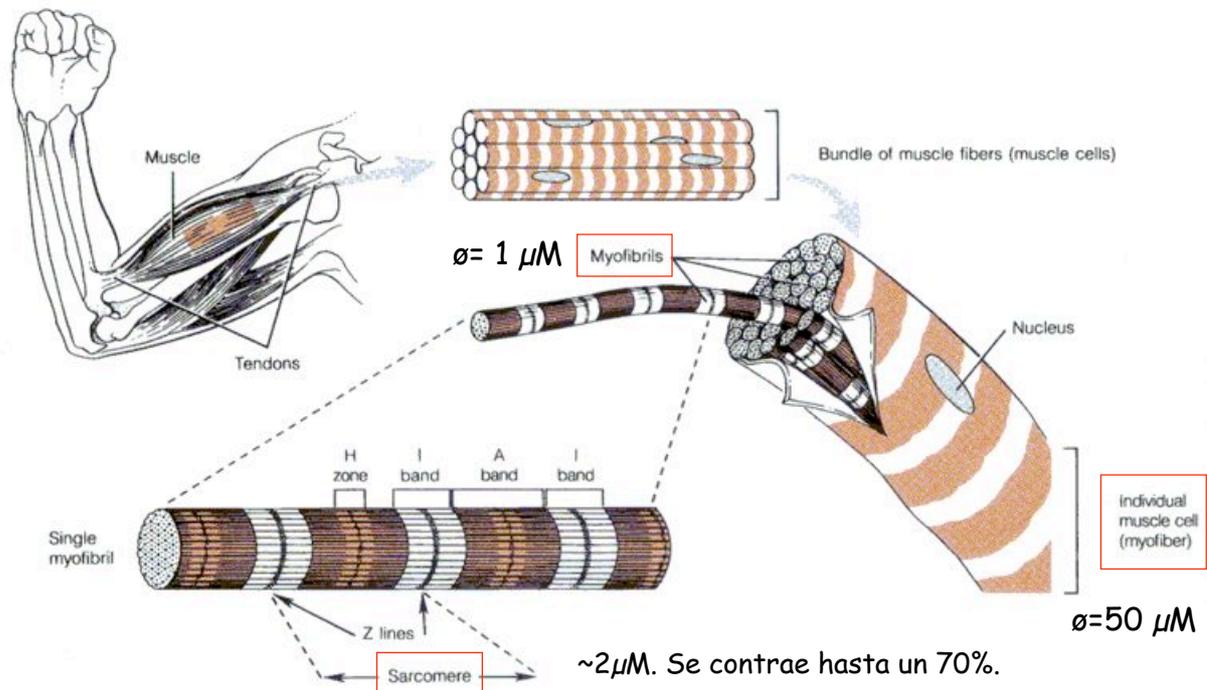
y se une de nuevo al microfilamento en un lugar más adelantado

...hace que la cabeza de miosina recupere la afinidad por actina,

Mecanismo de acción de la miosina muscular.

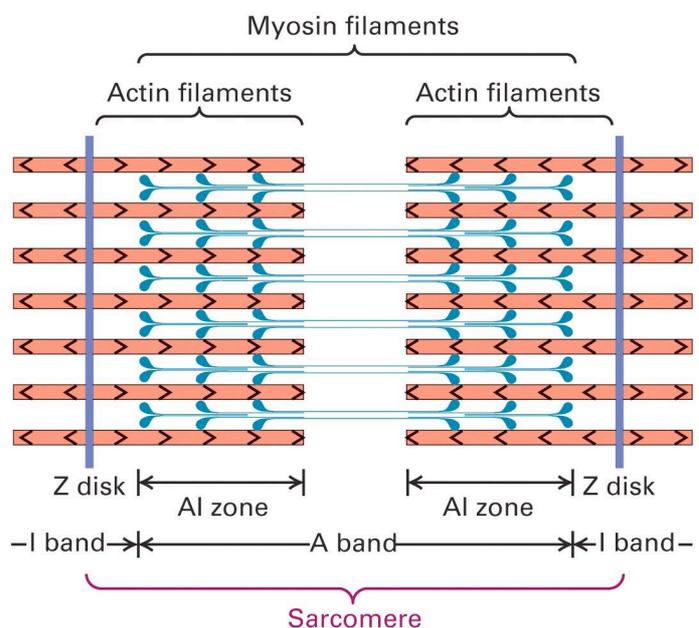


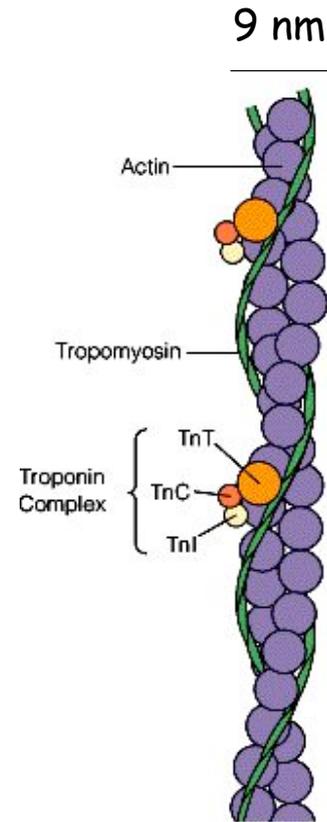
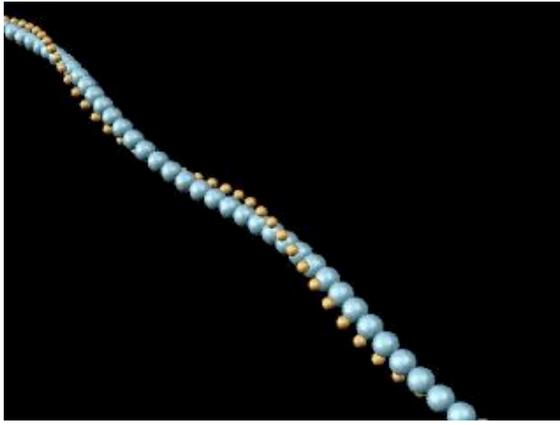
Estructura anatómica del músculo y sus células ("fibras" musculares)



Microfotografía electrónica de un corte de una fibra muscular

En el interior de las células musculares los filamentos gruesos y finos están intercalados en una estructura que se llama **SARCÓMERO**.





Los filamentos "finos" de las células ("fibras") musculares se componen de ACTINA, tropomiosina y del complejo de proteínas llamado "troponina" que le dan a la acto-miosina la capacidad de ser regulada por Ca^{2+}

15nm

Los filamentos gruesos de los sarcómeros musculares se componen de miosina II.

Myosin II heads

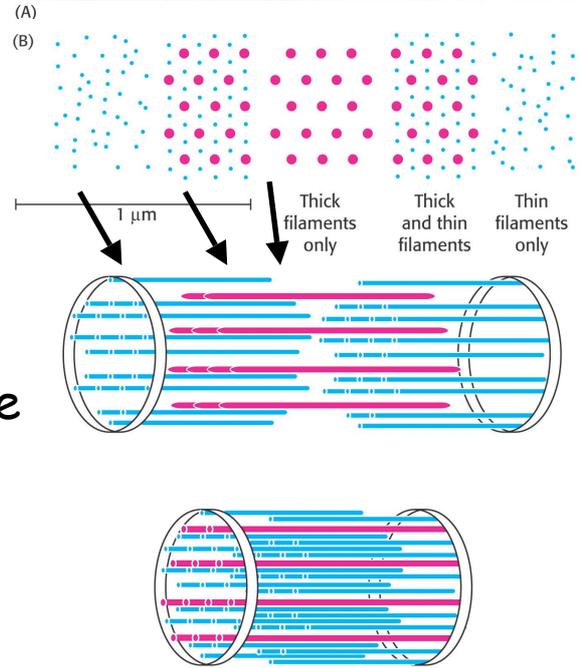
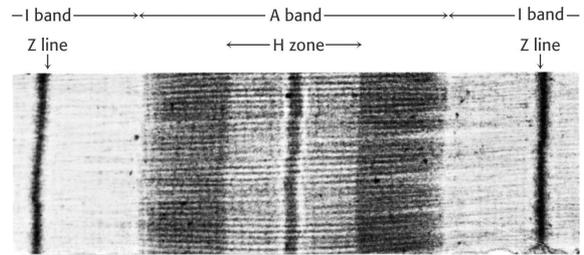
Myosin II tails

Bare zone

160 nm

325 nm

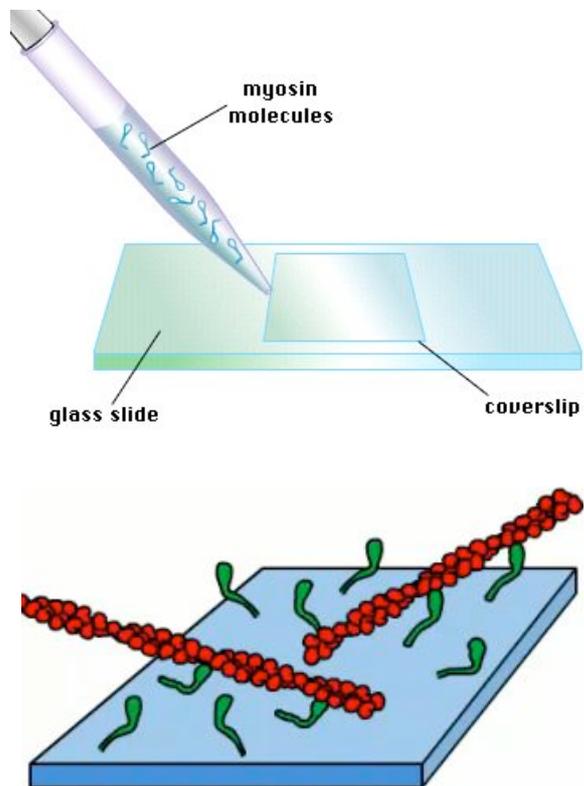
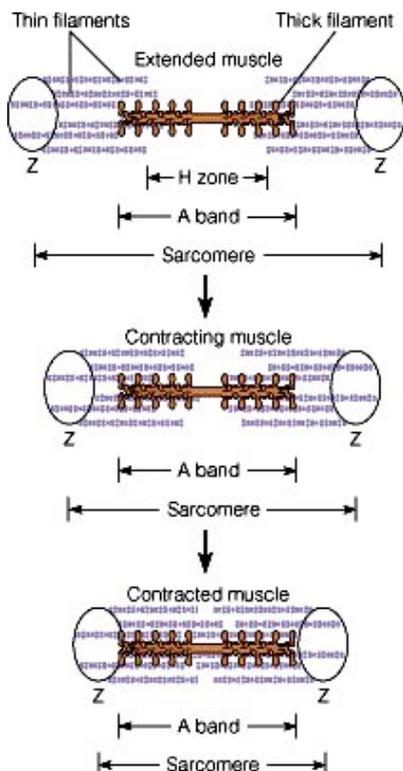
Estructura morfológica de los sarcómeros musculares.



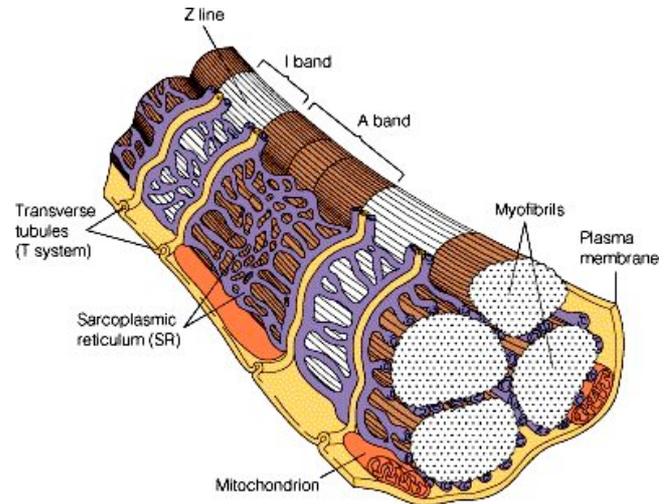
MODELO DEL FILAMENTO DESLIZANTE:

DESGLIZANTE: La contracción muscular se basa en el movimiento de los filamentos finos de actina que se desplazan a lo largo de los filamentos gruesos (de miosina) que "tiran" de ellos.

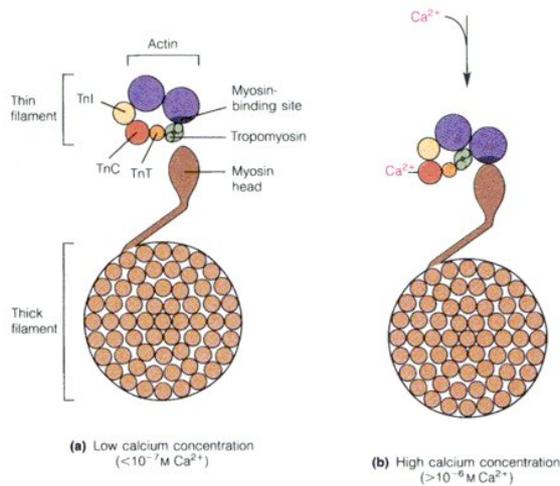
Movimiento de microfilamentos sobre películas de miosina in vitro



La liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico es el mecanismo que dispara la contracción muscular



A concentraciones bajas de Ca^{2+} la tropomiosina bloquea el contacto de las cabezas de miosina con la actina. A concentraciones altas de Ca^{2+} el complejo troponina cambia su conformación y desplaza a la tropomiosina permitiendo la unión de miosina con actina.



Estructura molecular de la kinesina

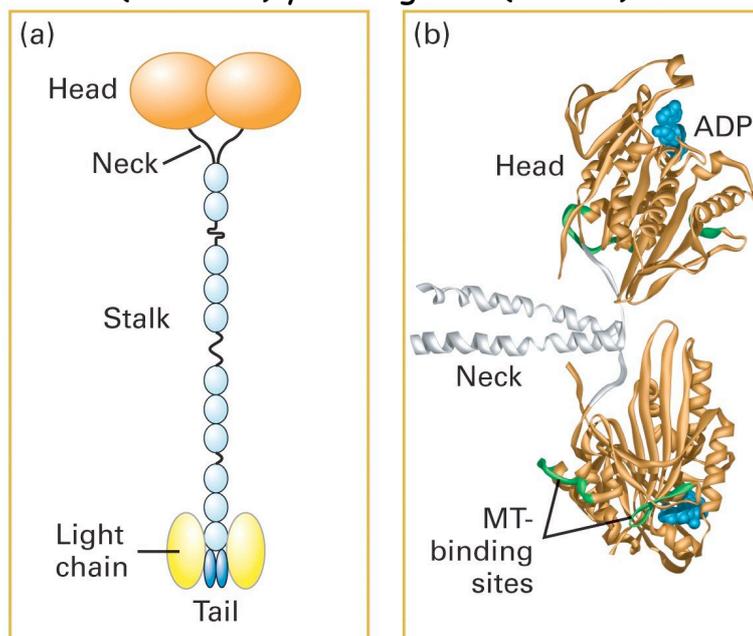
Dímero de dos cadenas pesadas (120 kDa) y dos ligeras (65kDa)

CABEZA: une ATP y tiene actividad motora.

CUELLO: Hélice α , es flexible (el de la miosina es rígido).

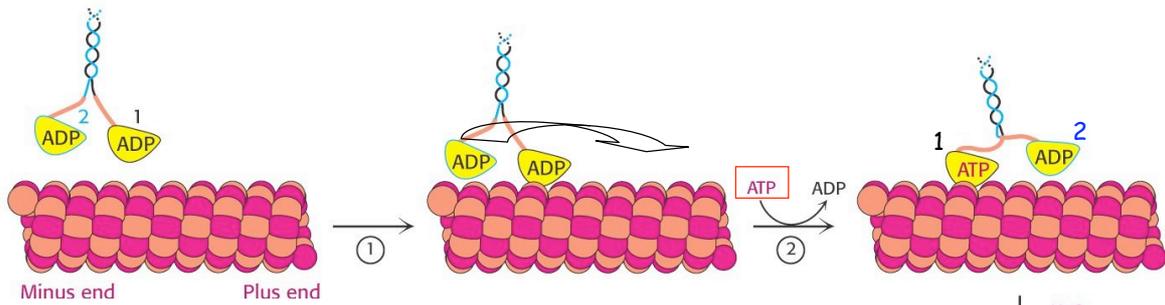
TALLO: largo, central

COLA: dominios globulares que unen el "carga" y llevan asociadas las cadenas ligeras.

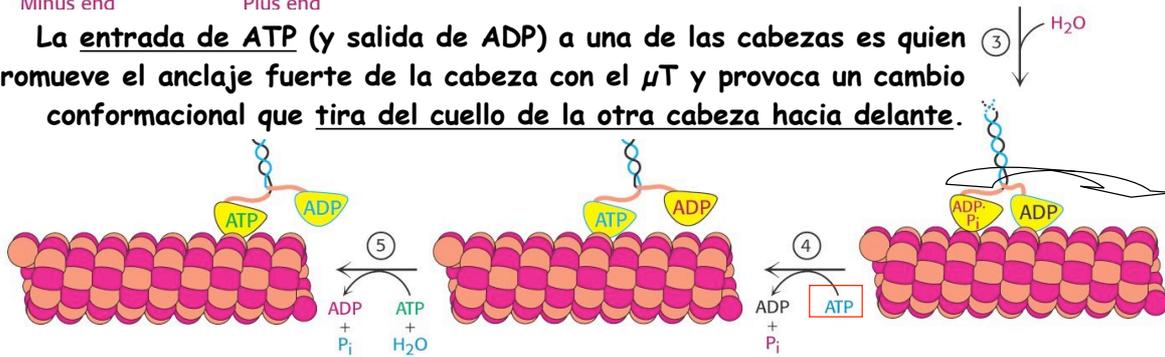


LAS KINESINAS SE UNEN A MICROTUBULOS

Movimiento de la kinesina a lo largo de un microtúbulo



La entrada de ATP (y salida de ADP) a una de las cabezas es quien promueve el anclaje fuerte de la cabeza con el μ T y provoca un cambio conformacional que tira del cuello de la otra cabeza hacia delante.

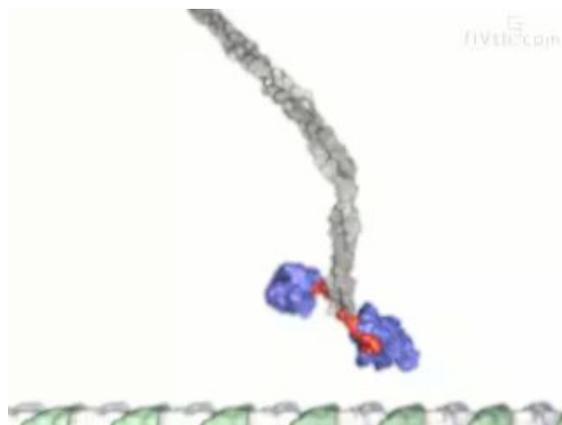


Su cuello es flexible (el de miosina es rígido)

La unión del ATP provoca:

- 1.- un aumento de su afinidad por el μ T (en la miosina, el ATP produce su disociación de la actina)
- 2.- que el cuello se una firmemente a la cabeza lo cual lanza a la otra cabeza hacia delante

Mecanismo molecular del movimiento de la kinesina



Movimiento de la kinesina a lo largo de un microtúbulo

La TRAMPA OPTICA permitió determinar:

1.- $F = 6$ pNewtons:

-SUFICIENTE PARA MOVER 1 VESICULA A TRAVES DEL CITOPLASMA VISCOZO

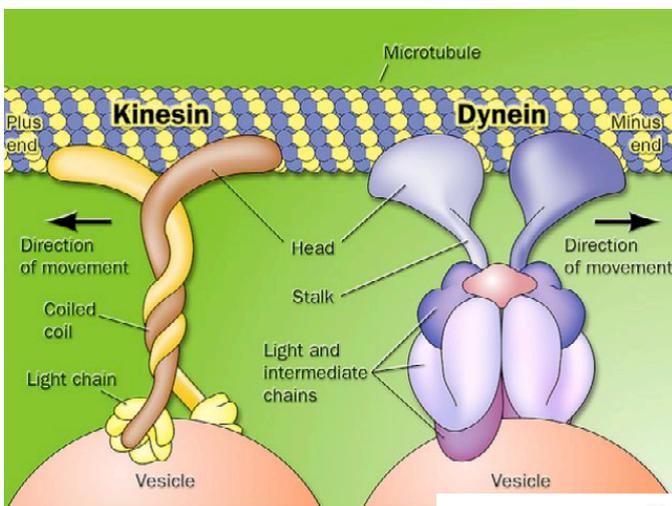
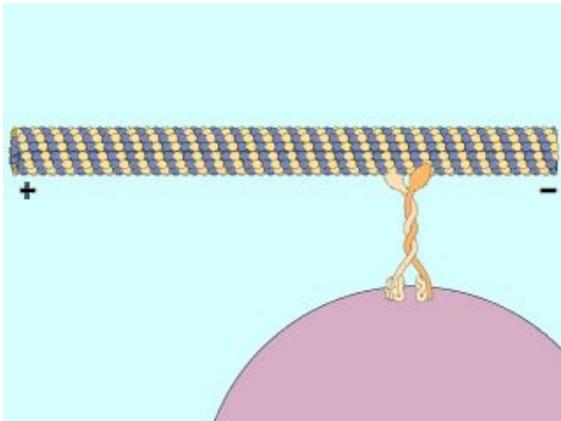
2.-PASO DE 80 Å

-unión a 1 dímerno de tubulina por paso (8nm)

3.- MUY PROCESIVA: se une a 1 solo filamento durante mucho tiempo (alguna de sus cabezas siempre permanece unida)---> puede viajar una distancia larga eficientemente (COMO MEDIA DA UNOS 100 "PASOS" ANTES DE DISOCIARSE).

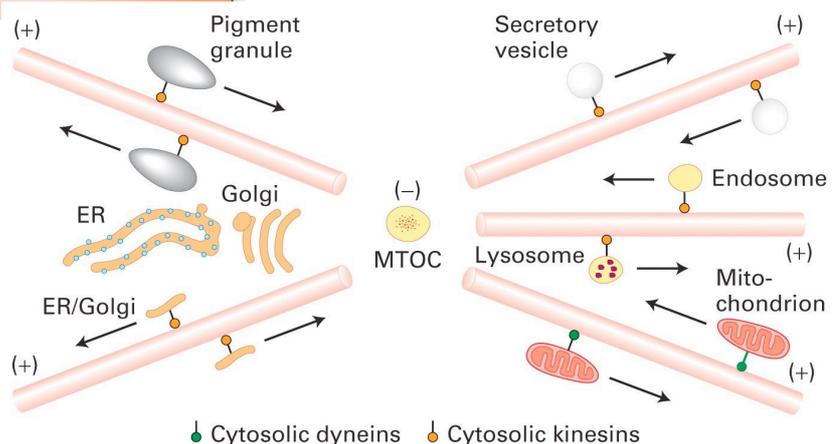
Se mueve como máximo a unos 640 nm/sg (la miosina podría teóricamente hasta unos 8.000 nm/sg gracias a que hay muchas cabezas de muchas moléculas realizando el movimiento a la vez). La kinesina es una sola molécula que no se despegas -->la miosina ha evolucionado para tener un movimiento RAPIDO y la kinesina LENTO pero SEGURO.

4.- "Caminan" hacia el polo (+) de los μT : realizan el transporte "anterógrado" de orgánulos, etc



Dineínas citósólicas

median el transporte "retrógrado" hacia el polo (-) del μT



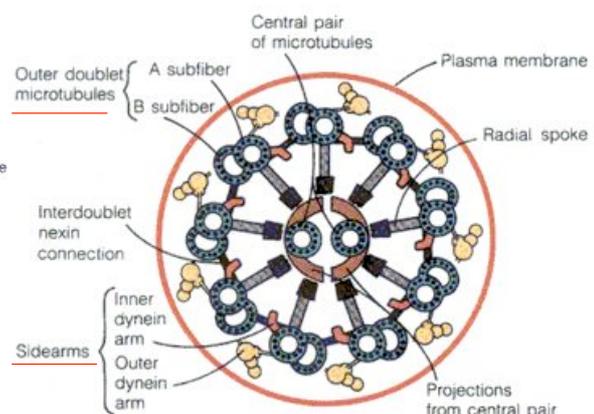
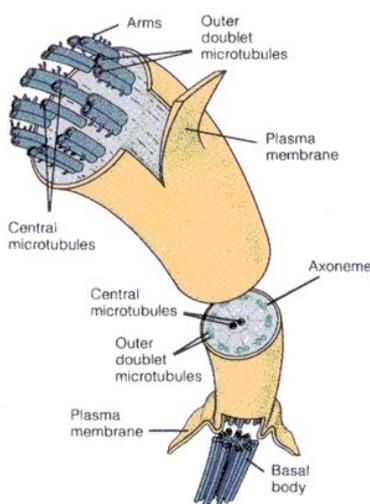
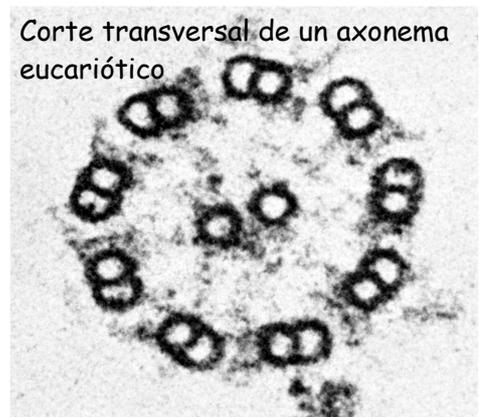
Vesículas en movimiento a lo largo de un microtúbulo



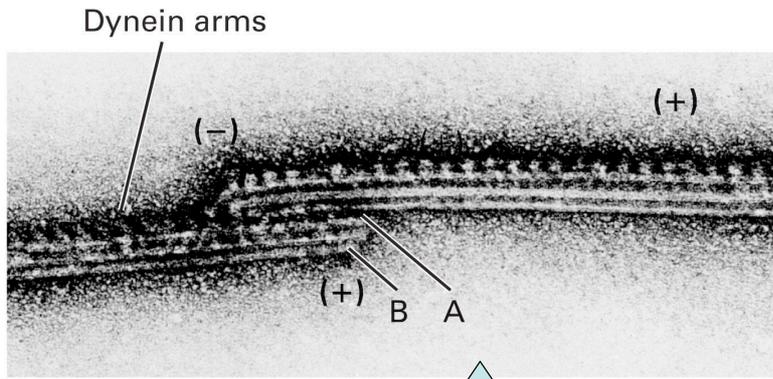
La velocidad de transporte puede llegar a 250mm / día, aunque hay partículas que se mueven muy lentamente a <1mm/día.

Muchas células son impulsadas por cilios y flagelos. Estos se componen de una estructura llamada axonema con una distribución 9+2 de μT y unos brazos de dineína axonemal todo ello recubierto de una prolongación de la Mb plasmática y conectado por un "cuerpo basal" de anclaje al interior de la célula (axonema).

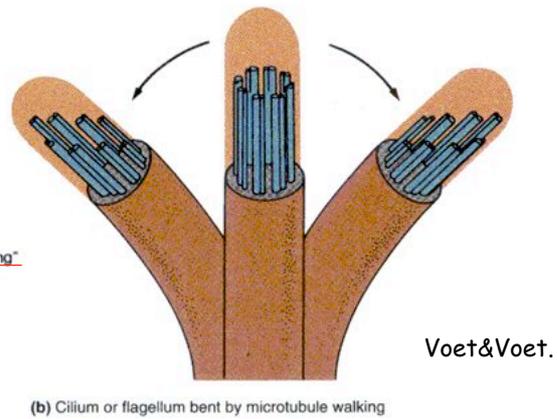
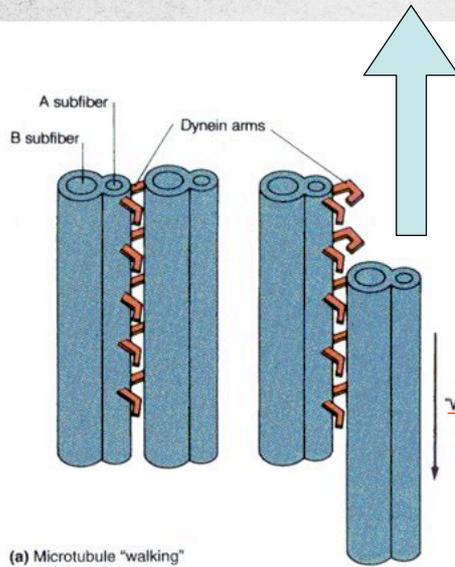
Corte transversal de un axonema eucariótico



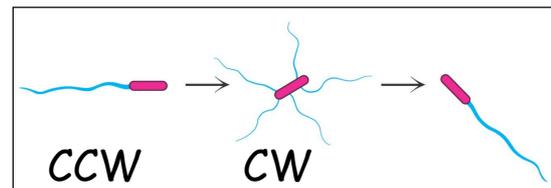
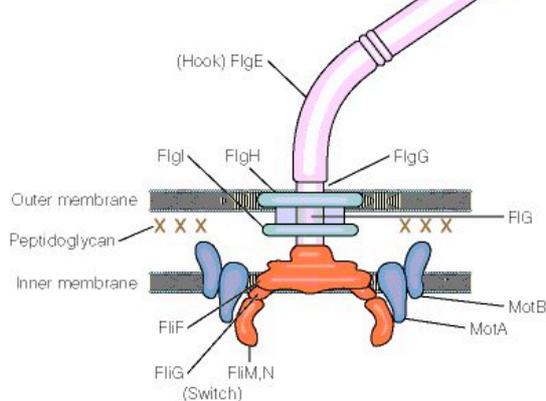
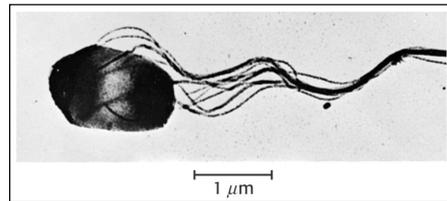
(b)



La flexión de cilios y flagelos se consigue mediante el deslizamiento de los μT uno sobre otro en un movimiento "telescópico".

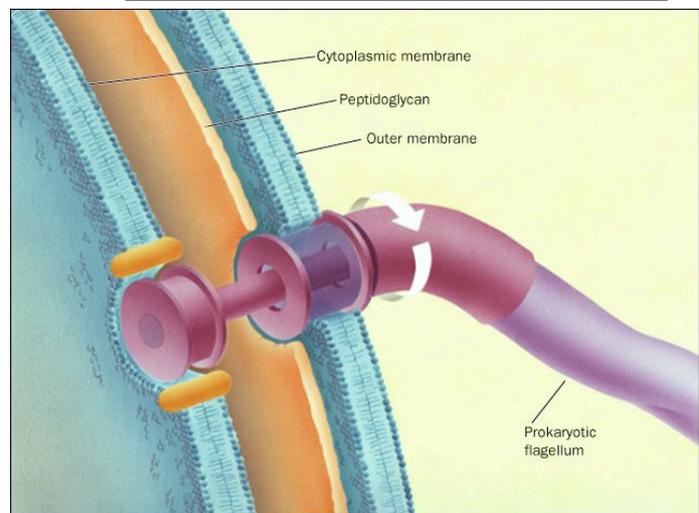


Los flagelos bacterianos se componen de flagelina y de un motor en su base

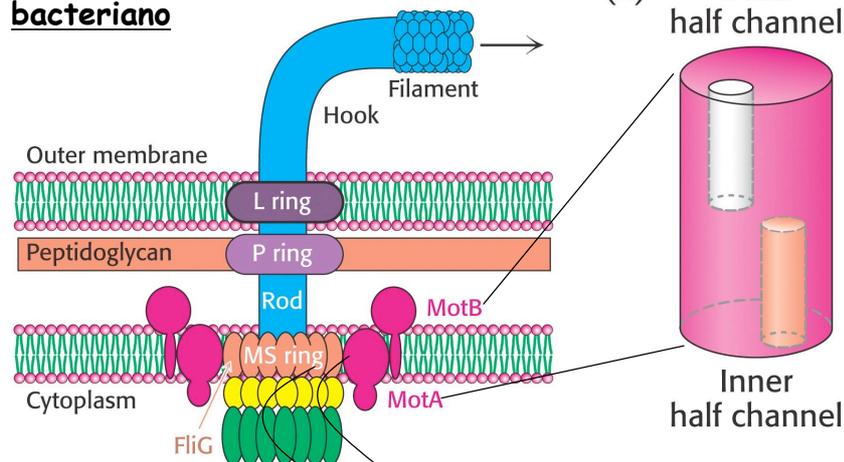


El motor se inserta en la membrana y tiene partes móviles (claras) y partes fijas (oscuras).

El interruptor (switch) puede cambiar el sentido de movimiento del motor.



Estructura del motor de un flagelo bacteriano



La fuerza motriz de un flagelo bacteriano se basa en el gradiente de protones que existe a través de la membrana plasmática y no depende de la hidrólisis de ATP.

Gira a unas 60 rps y requiere el paso de 1000 H⁺ por revolución

MATHEWS, STRYER

Resumen de la clase

- Los motores moleculares pueden transportar vesículas, moléculas y orgánulos de un sitio a otro de la célula de manera dirigida gracias a que pueden avanzar sobre fibras del citoesqueleto celular y vencer la viscosidad citosol.
- Algunos contienen una cabeza con actividad ATPasa que tiene 2 estados conformacionales: ATP o ADP, un cuello y una cola que suele transportar materiales diversos.
- Las miosinas se unen a actina. Pueden formar filamentos de muchas moléculas de miosina entrelazadas (filamentos musculares gruesos) que se unen a microfilamentos (finos).
- La miosina II (muscular) contrae las unidades morfológicas del músculo (sarcómeros) mediante su desplazamiento a lo largo de los microfilamentos de actina. La liberación de Ca²⁺ por el retículo sarcoplásmico es el mecanismo que dispara la contracción muscular. El Ca²⁺ se une a proteínas que recubren los filamentos de actina cambiando su conformación y desbloqueando así su asociación con el motor miosina (lo que inicia la contracción).
- Las quinesinas caminan a lo largo de microtúbulos con un paso de un dímero de tubulina (8nm) por ciclo de hidrólisis de ATP. Son más lentas que las miosinas pero más procesivas (se separan del μ T con menos probabilidad). Caminan hacia el polo (+) de los μ T (transporte anterógrado) llevando diferentes materiales celulares a zonas alejadas del núcleo.
- Las dineínas citosólicas son motores que median el transporte retrógrado (hacia el polo -), y las dineínas axonemales realizan un movimiento telescópico de unos μ T sobre otros dentro del axonema de cilios y flagelos eucarióticos que sirven para impulsar a las células.
- Los flagelos bacterianos se mueven mediante un motor molecular rotatorio en la membrana que utiliza el paso de protones a favor de gradiente para hacer girar la estructura exterior.

Bibliografía

- Stryer: 6ª ed: capítulo único sobre motores molec.
- Mathews & Van Holde 3ed: contracción muscular, flagelos bacterianos.
- Voet & Voet 2ed: flagelos bacterianos y eucariotas ("telescoping"), contracción muscular.
- Lehninger 3ed: mecanismo molecular de miosina y kinesina.
- Lodish 5ed: funciones biológicas de otras miosinas, y kinesinas, transporte axonal, cilios y flagelos: ver videos y animaciones en su página web.
- Garrett & Grisham (pdf en la web): hay tb. 1 capítulo entero sobre motores moleculares

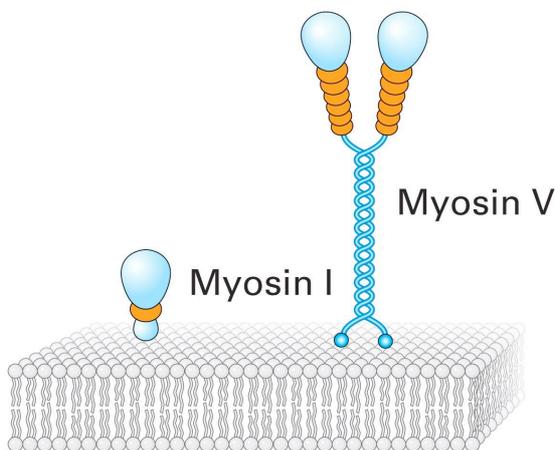
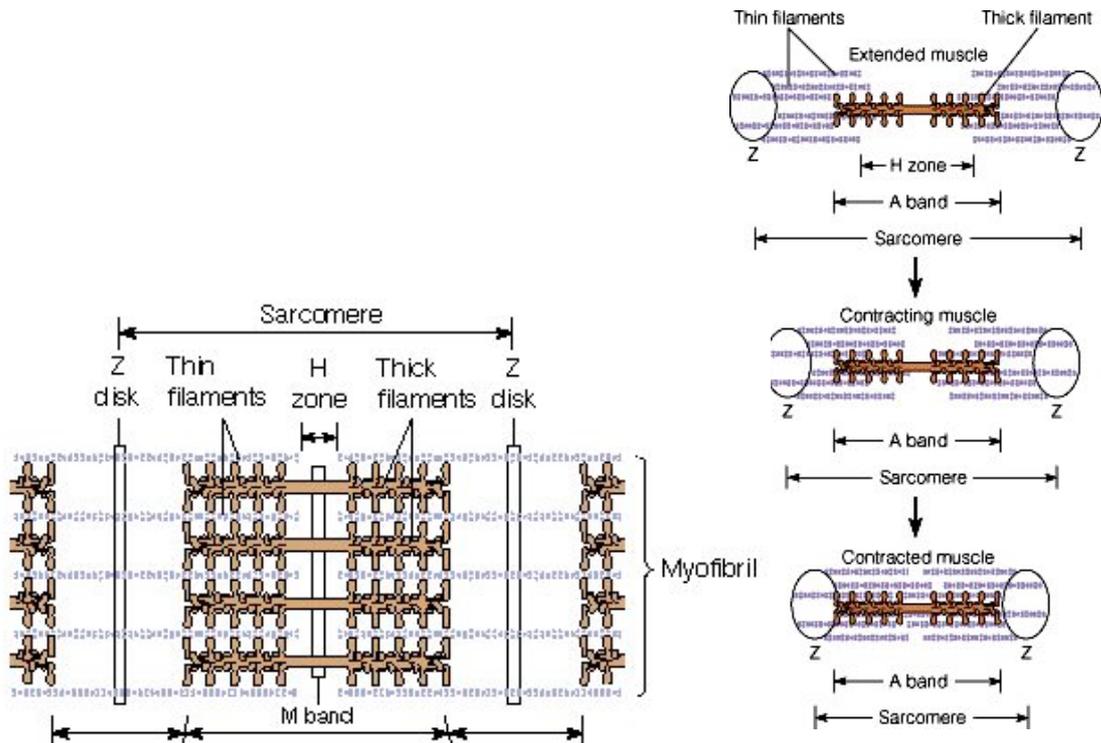
TIPOS DE MOTORES MOLECULARES

TABLE 20-2 Functional Classes of Microtubule Motor Proteins

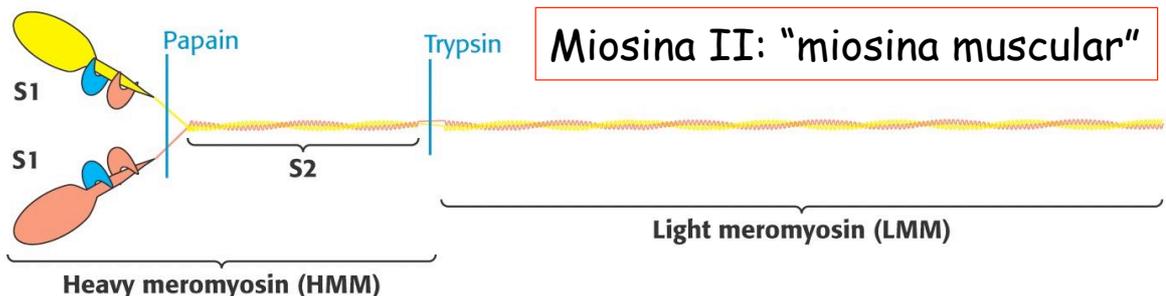
Class	Common Members	Cargo	Direction of Movement*
Cytosolic motors	Kinesins (I, KIFIA, KIFIB)	Cytosolic vesicles/organelles	(+)
	Cytosolic dynein	Cytosolic vesicles/organelles	(-)
	Kinesin II	Cytosolic vesicles/organelles	(+)
Mitotic motors	Kinesin BimC (bipolar)	Spindle and astral MTs	(+)
	Chromokinesins	Chromosomes (arms)	(+)
	MCAK	Kinetochores	(+)
	CENP-E	Kinetochores	(+)
	Kinesin Ncd	Spindle and astral MTs	(-)
	Cytosolic dynein	Kinetochores, centrosomes, cell cortex near spindle poles	(-)
Axonemal motors	Outer-arm and inner-arm dyneins†	Doublet microtubules in cilia and flagella	(-)

*Movement of motor protein toward the (+) end or (-) end of microtubules.

† Outer-arm dyneins have three heavy chains, and inner-arm dyneins have two heavy chains.



La cola de las miosinas I, V, VI y XI se une a la Mb plasmática o a Mbs de orgánulos intracelulares. Las colas de la miosina II forman estructuras de coiled-coil y se entrecruzan entre sí en dímeros



Miosina II: "miosina muscular"