

66

CAPÍTULO

Tejido muscular

Las células presentan diversos tipos de movimiento: de traslación, rotación, asimilación, secreción, contracción y elongación; sus cilios y flagelos también tienen movimiento, así como el material genético durante la división celular. Todos estos movimientos están muy relacionados con el citoesqueleto, que está compuesto fundamentalmente por diferentes tipos de filamentos, entre los que se encuentran los finos (de actina), los gruesos (de miosina), los intermedios y los microtúbulos. Durante la división celular estos últimos intervienen tanto en el movimiento de los cilios y flagelos, como en el de los cromosomas.

El desplazamiento y la fagocitosis dependen fundamentalmente de los filamentos de actina, los cuales, junto con los de miosina, intervienen en la contracción muscular. En este capítulo trataremos principalmente este tipo de movimiento.

En el organismo humano existen diversos tipos de tejidos contráctiles y las células que lo forman no son las mismas en todos ellos. El tejido muscular estriado o esquelético (músculo voluntario) es un sincitio; sus células se forman por la unión de varios mioblastos, que son las células embrionarias precursoras de este tejido, y debido a ello se caracterizan por poseer varios núcleos en el mismo citoplasma. Una vez especializada, esta célula no se volverá a dividir durante toda la vida del individuo; sin embargo, cada célula del músculo cardíaco o del músculo liso posee un solo núcleo.

Una característica común de las células de los músculos esquelético y cardíaco es que presentan estriaciones transversales, debido a la organización particular de los filamentos responsables del movimiento contráctil. Por otro lado, las células del músculo liso y las mioepiteliales, a pesar de contar también con los mismos tipos de proteínas que forman los filamentos de los tejidos cardíaco y estriado, no poseen estriaciones transversales porque en ellos los filamentos están menos organizados y se disponen de manera diferente. El músculo cardíaco, además, posee como una característica distintiva una disposición especial de las fibras conectivas de colágena y elastina que rodean a estas células.

En este capítulo se tratará primero la composición de la célula muscular estriada y se describirá la estructura y función de los componentes celulares, así como de las proteínas especiales que la forman. Luego, se verá la interacción entre estas proteínas y cómo se logra el movimiento.

Al final del capítulo se describirán muy brevemente algunos aspectos distintivos del tejido muscular cardíaco y del liso, así como también los aspectos del movimiento en otras células no musculares.

Células del tejido muscular estriado

La unidad componente del tejido muscular es la célula o fibra muscular, también denominada **miocito**. Ésta tiene de 10 a 100 μm de diámetro, y de varios milímetros a centímetros de largo. Como se origina de la fusión de distintas células embrionarias, los mioblastos, contiene varios núcleos y una gran cantidad de mitocondrias (**sarcosomas**). La membrana plasmática (**sarcolema**) delimita el **sarcoplasma** (citoplasma de la célula muscular).

En el organismo humano se pueden distinguir 2 tipos extremos de músculos voluntarios, que dependen de las células que los forman. Unos miocitos son más rojos en su coloración y más abundantes en los músculos de contracción fuerte y de respuesta rápida, pero se fatigan enseguida; otros, los más pálidos, están presentes en los músculos de respuesta lenta que no ejercen mucha fuerza, pero sí pueden mantenerse contraídos mucho tiempo. Entre estos 2 extremos se encuentran muchos tipos intermedios que dependen de la proporción de cada uno de estos tipos de célula (tabla 66.1).

Tabla 66.1. Características de las células del tejido muscular rojo y blanco

	Fibras rápidas	Fibras lentas
Coloración	Más rojas	Más pálidas
Contenido de mioglobina	Mayor	Menor
Fortaleza de la contracción	Fuerte	No tan fuerte
Respuesta	Inmediata	Más lenta
Fatiga	Más rápida	Más lenta

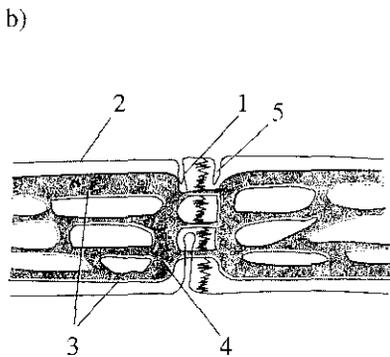
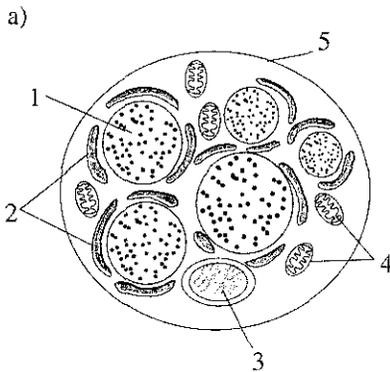


Fig. 66.1. Esquema del retículo sarcoplasmático: a) corte transversal de una fibra muscular en la que se observan: 1) miofibrillas (sólo se presentan 5 de las miles que puede contener una fibra muscular), 2) tubos longitudinales del retículo sarcoplasmático, 3) núcleo celular, 4) mitocondrias y 5) membrana plasmática; b) corte longitudinal en el que se observan: 1) unión del retículo sarcoplasmático de sarcómeros vecinas, 2) membrana plasmática, 3) tubos longitudinales que se anastomosan, 4) cisternas y 5) tubos en T.

Los miocitos contienen las mismas proteínas estructurales y funcionales que se encuentran en cualquier célula eucariota, así como los otros componentes que forman parte de los diferentes organelos y de los distintos procesos bioquímicos que van a tener lugar en esta célula, en especial aquéllos que brindan energía.

Lo que más caracteriza a esta célula es la abundancia de miofilamentos organizados en forma de **miofibrillas**. Cada célula puede contener de cientos a miles de miofibrillas y cada una tiene de 1 a 2 μm de diámetro. Las miofibrillas están formadas por filamentos especializados en la contracción, éstos, a su vez, están compuestos por proteínas, de las cuales las más importantes son la **miosina** y la **actina**. Algo más de la mitad (del 60 al 70 %) de todas las proteínas del músculo pertenecen a la miosina y del 20 al 25 %, a la actina.

Además de las miofibrillas, el retículo sarcoplasmático es otra de las estructuras especializadas de la célula muscular (Fig. 66.1 a).

Retículo sarcoplasmático

El retículo sarcoplasmático es una especialización del retículo endoplasmático liso de la célula muscular. Fue descubierto en 1902 por *Veratti*, pero no se le concedió ninguna importancia hasta su posterior observación en las fotografías del microscopio electrónico en 1953. En éstas podemos ver 2 porciones diferentes: unos tubos longitudinales, que corren paralelos a las miofibrillas, las rodean y se unen entre sí, y una cisterna terminal a ambos lados de la sarcómera.

Los retículos sarcoplasmáticos de sarcómeros vecinas tienen continuidad entre sí. Es un sistema de endomembranas muy extenso, de 2 m^2/g de tejido (Fig. 66.1 a y b).

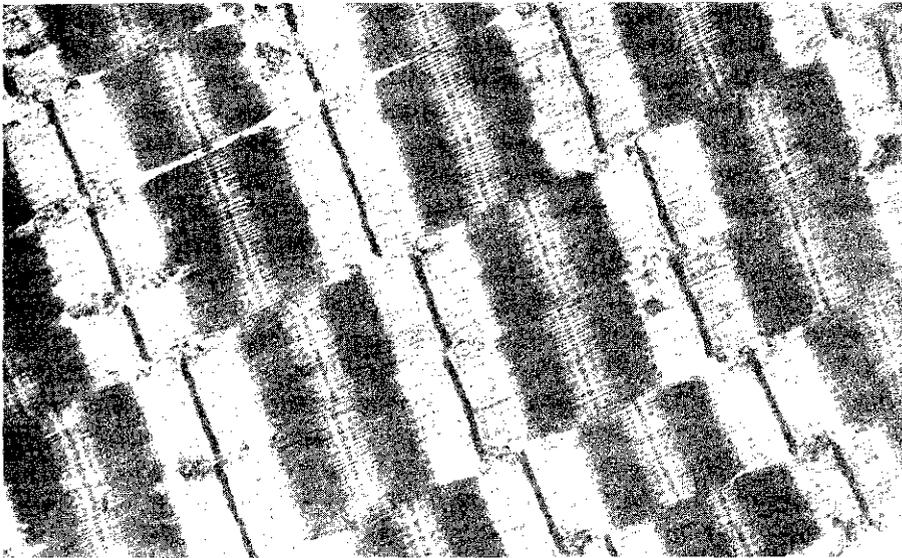
Este sistema vacuolar almacena iones de calcio y cuando éstos se liberan al citoplasma son los que inician el proceso de la contracción. La liberación ocurre cuando la despolarización del sarcolema es transmitida al retículo sarcoplasmático.

El sarcolema no tiene continuidad con el retículo sarcoplasmático, pero sus membranas se encuentran muy próximas entre sí y no sólo en la superficie de la fibra muscular, ya que el sarcolema tiene proyecciones en forma de tubos transversales (los tubos T), que penetran a nivel de los límites de cada sarcómera y así alcanzan todo el espesor de la fibra muscular (Fig. 66.1 b).

La membrana de este sistema posee una proporción de proteínas a lípidos igual a 2:1. Del 80 al 90 % de toda esta proteína la constituye la bomba de recaptura de calcio, que se describirá más adelante. Con la entrada y salida del Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático podrían generarse potenciales de membrana para este ion, pero estos trasposos se compensan al salir y entrar otros iones como el Na^+ , K^+ , Cl^- , fosfato y oxalato.

Estructura de las miofibrillas y sarcómeras

Las miofibrillas son unos elementos cilíndricos de 1 a 2 μm de diámetro, que se extienden desde un extremo de la célula al otro. Ellas están compuestas por unidades llamadas **sarcómeras** que -unidas cabeza con cola- recorren la longitud completa de la célula muscular. Cada una de las sarcómeras está compuesta, entre otros componentes, por filamentos gruesos y finos: son los filamentos de miosina y actina respectivamente, los cuales se tratarán más adelante. Ellos le dan el aspecto característico a la fibra muscular cuando ésta se observa al microscopio: la de tener bandas o estrias transversales (Fig. 66.2).



Fuente: Stryer L.: Bioquímica (edición en español), Editorial Reverté, S.A., 1982.

Fig. 66.2. Fotografía al microscopio electrónico de un corte longitudinal de un músculo esquelético. Se observan las estriaciones transversales (las bandas claras y oscuras).

El tamaño de cada sarcómera es de 2,5 μm de largo y, vistas al microscopio óptico, las bandas transversales que se observan en la fibra muscular se deben a la existencia de estas mismas bandas en esa unidad. A grandes rasgos se observan bandas claras y oscuras transversales, a todo lo largo de la fibra muscular; a su vez, dichas bandas poseen otras estrias más finas que se aprecian cuando estas estructuras se observan con mayor detenimiento y a aumentos mayores.

Las bandas oscuras, también llamadas bandas A, se corresponden con la zona central de cada sarcómera, y las claras, llamadas bandas I, se corresponden con los 2 extremos de las sarcómeras adyacentes. En el centro de la banda I se observa la llamada línea o banda Z, que es la unión entre las sarcómeras contiguas. La banda A posee en su centro una parte más clara: la zona H, que está centrada, además, por otra estriación, la línea M (Fig. 66.3).

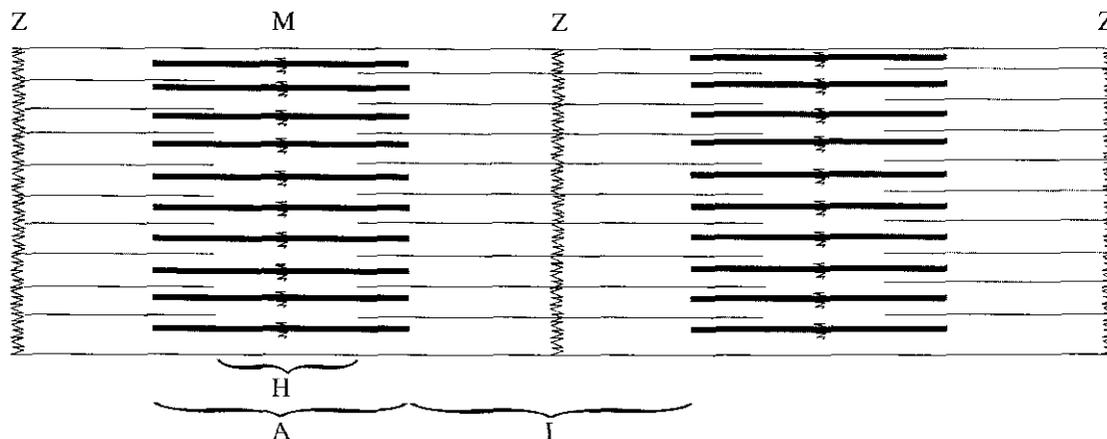


Fig. 66.3. Esquema de 2 sarcómeras: de línea Z a línea Z hay 2,5 μm ; banda A: zonas oscuras; banda I: zonas claras; zonas H: porción central de la banda A, centrada por la línea M.

Si realizamos cortes transversales de la sarcómera a diferentes niveles, observamos la disposición regular que adoptan ambos tipos de filamentos en su espesor. Un corte transversal a la miofibrilla, a nivel de la banda H y a ambos lados de la línea M, muestra los cortes transversales de los filamentos gruesos, dispuestos en filas, y si tomamos como centro a cualquiera de ellos, los otros filamentos lo rodean en forma de hexágono (Fig. 66.4a).

Un corte transversal a nivel de la banda A, a ambos lados de la zona H, muestra cómo se alternan los cortes transversales de los filamentos finos y gruesos. Los gruesos tienen la misma disposición anterior, pues son la continuación de esos mismos filamentos, pero en este caso cada uno de ellos está rodeado por filamentos finos, de tal manera que a su vez estos últimos le forman una figura hexagonal a su alrededor (Fig. 66.4b). Otro corte, transversal también, a nivel de la banda I y a ambos lados de la línea Z, nos muestra solamente los cortes de los filamentos finos en su misma disposición anterior, pero dejando en su centro el espacio vacío, correspondiente al filamento grueso (Fig. 66.4c).

Los filamentos gruesos tienen 1,5 μm de largo por 15 nm de diámetro y atraviesan toda la longitud de la banda A. Están compuestos por la proteína miosina, pero en la línea M también hay otras proteínas, entre ellas las proteínas M y C, que parecen mantener en posición a los filamentos gruesos. En cada lado, el filamento de miosina se fija por el extremo a la línea Z por la proteína tintín. Ésta parece formar como un muelle que controla la longitud del filamento, y mantiene, además, su posición en la sarcómera.

Los filamentos finos tienen 1 μm de largo por 8 nm de ancho; se extienden desde la línea Z hasta aproximadamente el centro de la banda A (no se encuentran en la zona H), por lo tanto, a lo largo de la banda I corren solos y se interdigitan con los gruesos en una parte de la banda A. Estos filamentos están compuestos por la proteína actina.

Otras proteínas se encuentran adosadas a ellos en toda su longitud; se trata de las proteínas reguladoras: la tropomiosina y la troponina. Una proteína, la nebulina, fija los filamentos finos a la línea Z y parece recorrer al filamento fino en toda su longitud.

Experimentos realizados con el empleo de anticuerpos antinebulina marcan al filamento fino a todo lo largo y marcan también a la línea Z. Rodeando a los filamentos y también en esta zona Z se encuentran la alfa y beta actininas, la desmina y la vimentina. Estas proteínas parecen mantener el espaciado de los filamentos de actina, en particular la desmina, que es la que interviene en esta acción (Fig. 66.5).

En la década del 50, dos grupos de investigadores que trabajaban independientemente (el grupo de Andrew Huxley y R. Niedergerke, y el de Hugh Huxley y Jean Hanson) hicieron una serie de mediciones al estudiar músculos por difracción de rayos X, y microscopía óptica y electrónica. De estos estudios ellos

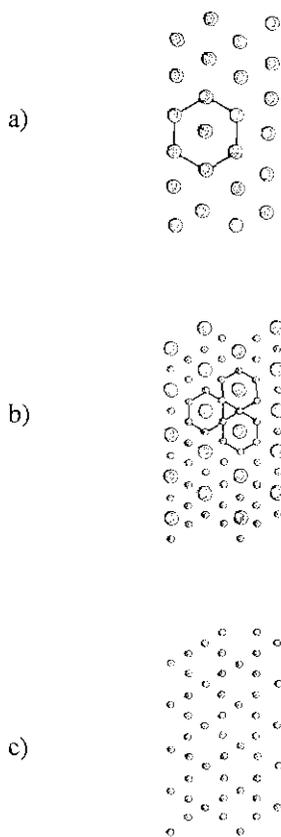


Fig. 66.4. Disposición de los filamentos gruesos y finos en cortes transversales a la sarcómera: a) filamentos gruesos a nivel de la banda H, a ambos lados de la línea M; b) filamentos finos y gruesos a nivel de la banda A, a ambos lados de la zona H; c) filamentos finos a nivel de la banda I, a ambos lados de la línea Z.

propusieron las bases del mecanismo de la **contracción muscular**; **observaron** que la longitud de los filamentos gruesos y finos era la misma, tanto en el músculo contraído, como en el que estaba en estado de relajación. Sin embargo, cuando el músculo se contraía, lo que se acertaba era la longitud de la sarcómera y la diferencia en su longitud se correspondía con el acortamiento que se producía en el músculo en **contracción**.

Un músculo se acorta aproximadamente hasta el **80 %** de su longitud original. Si posee **10 000 sarcómeras**, su largo total es de **25 cm**. Cuando se miden las sarcómeras en un músculo contraído, se observa que su tamaño se ha reducido también a una longitud correspondiente, y que ahora miden aproximadamente **2 µm**. Además, observaron cómo la longitud de la banda A no se modificaba y, en cambio, la banda I se acortaba. Estos datos sólo podían explicarse por la mayor o menor interdigitación entre ambos filamentos.

Concluyeron que la fuerza de la contracción se generaba por un proceso que producía el deslizamiento de un tipo de filamento sobre el otro (Fig. 66.6). El mecanismo molecular de cómo se produce este proceso se explicará más adelante.

Otros experimentos demostraron la dependencia de la contracción con la hidrólisis del ATP. Cuando se extraían las miofibrillas de un músculo y se añadía ATP en el medio de disolución, ellas mantenían su capacidad de contracción.

Estructura de los filamentos finos

Los filamentos de actina se extraen con KCl, a una concentración de **0,6 M**; están compuestos por la **polimerización de las moléculas de actina**. Se han encontrado **6 tipos de actinas** distintas en las diferentes especies, y éstas tienen altamente conservados sus **locus genéticos**, de tal modo que, en estudios *in vitro*, pueden intercambiarse las actinas de especies diversas, ya que las diferencias en cuanto a sus secuencias de aminoácidos son muy pocas y su función es la misma.

Los monómeros de actina reciben el nombre de **actina G** (que viene de globular); cuando éstos se polimerizan se llama **actina F** (que viene de filamento). La actina G tiene un peso molecular de **41,8 kD** (375 residuos de aminoácidos) y la molécula tiene un diámetro de **4 nm**. Esta molécula globular, bilobulada, no es simétrica. Posee sitios específicos por donde se une con otras moléculas de actina; otro sitio por donde se une al filamento grueso y, además, tiene sitios de unión para el calcio, el ATP y otras proteínas específicas que regulan la contracción. Al calcio se le atribuye la función de **estabilizar la forma globular**.

La polimerización trae como consecuencia la hidrólisis del ATP; el ADP permanece unido a cada uno de los monómeros. *In vitro*, la polimerización se logra sólo con aumentar la concentración salina del medio hasta un valor cercano al fisiológico y no requiere de la hidrólisis del ATP. *In vivo*, sí se hidroliza el ATP, lo que provoca, además, un aumento en la velocidad de la polimerización y el producto logrado es más estable.

La actina F es un filamento **duplex**. Dos hebras lineales, compuestas de actina G, se enrollan en forma de hélice derecha. Cada vuelta de la hélice está integrada por **13,5 moléculas de actina G**, con **36 nm** de longitud por vuelta y **7 nm** de diámetro (Fig. 66.7). Como las actinas G no son simétricas, el filamento que ellas forman posee polaridad.

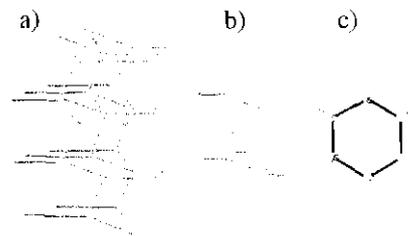
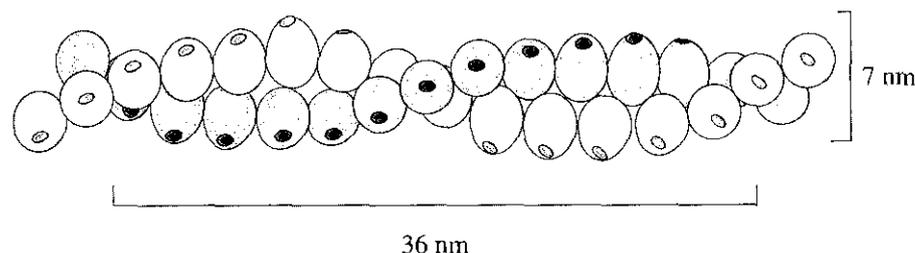


Fig. 66.5. Proteínas de la banda Z unen los filamentos finos entre sarcómeras contiguas. Un filamento de cada lado de la banda Z se une a 3 proteínas. Se representa en (a) a los filamentos finos de la sarcómera derecha en azul, los de la izquierda en verde y las proteínas de la propia banda en rojo. En (b) se ha representado, aislada del conjunto, la disposición hexagonal de las proteínas de la banda Z, y en (c) ésta se observa de frente.

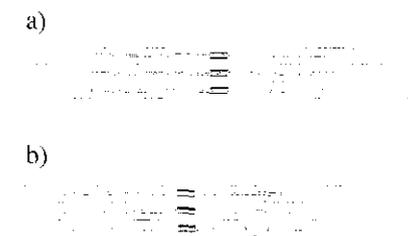


Fig. 66.6. Interdigitaciones que se producen durante la contracción entre los filamentos gruesos y finos: a) relación entre ambos filamentos en el músculo (o sarcómera) relajado; b) relación entre ambos filamentos en el músculo (o sarcómera) contraído. La diferencia entre ambas figuras radica en la mayor interdigitación entre los filamentos en la figura b.

Fig. 66.7. Actina F (filamento fino). Se observan las 2 cadenas formadas por la actina G, enrolladas en hélice. Se ha representado en cada monómero el sitio de unión con la miosina.

propusieron las bases del mecanismo de la **contracción muscular**; **observaron** que la longitud de los filamentos gruesos y finos era la misma, tanto en el músculo contraído, como en el que estaba en estado de relajación. Sin embargo, cuando el músculo se contraía, lo que se acertaba era la longitud de la sarcómera y la diferencia en su longitud se correspondía con el acortamiento que se producía en el músculo en **contracción**.

Un músculo se acorta aproximadamente hasta el **80 %** de su longitud original. Si posee **10 000 sarcómeras**, su largo total es de **25 cm**. Cuando se miden las sarcómeras en un músculo contraído, se observa que su tamaño se ha reducido también a una longitud correspondiente, y que ahora miden aproximadamente **2 µm**. Además, observaron cómo la longitud de la banda A no se modificaba y, en cambio, la banda I se acortaba. Estos datos sólo podían explicarse por la mayor o menor interdigitación entre ambos filamentos.

Concluyeron que la fuerza de la **contracción** se generaba por un proceso que producía el deslizamiento de un tipo de filamento sobre el otro (Fig. 66.6). El mecanismo molecular de cómo se produce este proceso se explicará más adelante.

Otros experimentos demostraron la dependencia de la **contracción** con la hidrólisis del ATP. Cuando se extraían las miofibrillas de un músculo y se añadía ATP en el medio de disolución, ellas mantenían su capacidad de **contracción**.

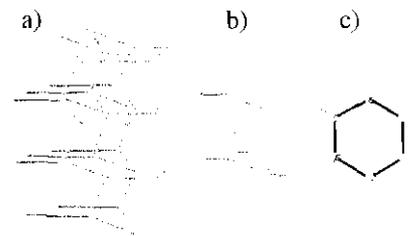


Fig. 66.5. Proteínas de la banda Z unen los filamentos finos entre sarcómeras contiguas. Un filamento de cada lado de la banda Z se une a 3 proteínas. Se representa en (a) a los filamentos finos de la sarcómera derecha en azul, los de la izquierda en verde y las proteínas de la propia banda en rojo. En (b) se ha representado, aislada del conjunto, la disposición hexagonal de las proteínas de la banda Z, y en (c) ésta se observa de frente.

Estructura de los filamentos finos

Los filamentos de actina se extraen con KCl, a una concentración de **0,6 M**; están compuestos por la **polimerización de las moléculas de actina**. Se han encontrado **6 tipos de actinas** distintas en las diferentes especies, y éstas tienen altamente conservados sus **locus genéticos**, de tal modo que, en estudios *in vitro*, pueden intercambiarse las actinas de especies diversas, ya que las diferencias en cuanto a sus secuencias de aminoácidos son muy pocas y su función es la misma.

Los monómeros de actina reciben el nombre de **actina G** (que viene de globular); cuando éstos se polimerizan se llama **actina F** (que viene de filamento). La actina G tiene un peso molecular de **41,8 kD** (375 residuos de aminoácidos) y la molécula tiene un diámetro de **4 nm**. Esta molécula globular, bilobulada, no es simétrica. Posee sitios específicos por donde se une con otras moléculas de actina; otro sitio por donde se une al filamento grueso y, además, tiene sitios de unión para el calcio, el ATP y otras proteínas específicas que regulan la **contracción**. Al calcio se le atribuye la función de **estabilizar la forma globular**.

La **polimerización** trae como consecuencia la hidrólisis del ATP; el ADP permanece unido a cada uno de los monómeros. *In vitro*, la polimerización se logra sólo con aumentar la concentración salina del medio hasta un valor cercano al fisiológico y no requiere de la hidrólisis del ATP. *In vivo*, sí se hidroliza el ATP, lo que provoca, además, un aumento en la velocidad de la **polimerización** y el producto logrado es más estable.

La actina F es un filamento **duplex**. Dos hebras lineales, compuestas de actina G, se enrollan en forma de **hélice derecha**. Cada vuelta de la hélice está integrada por **13,5 moléculas de actina G**, con **36 nm** de longitud por vuelta y **7 nm** de diámetro (Fig. 66.7). Como las actinas G no son simétricas, el filamento que ellas forman posee **polaridad**.

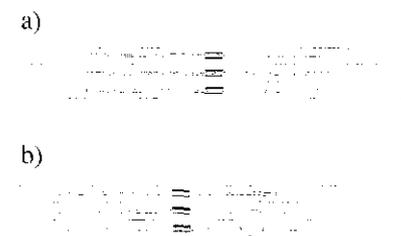
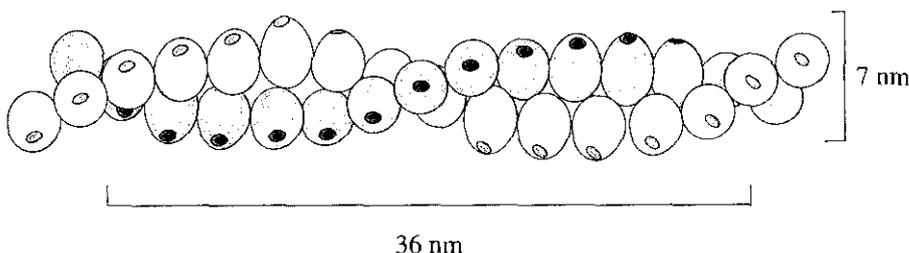


Fig. 66.6. Interdigitaciones que se producen durante la **contracción** entre los filamentos gruesos y finos: a) relación entre ambos filamentos en el músculo (o sarcómera) relajado; b) relación entre ambos filamentos en el músculo (o sarcómera) contraído. La diferencia entre ambas figuras radica en la mayor interdigitación entre los filamentos en la figura b.

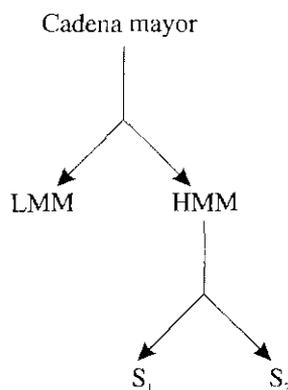
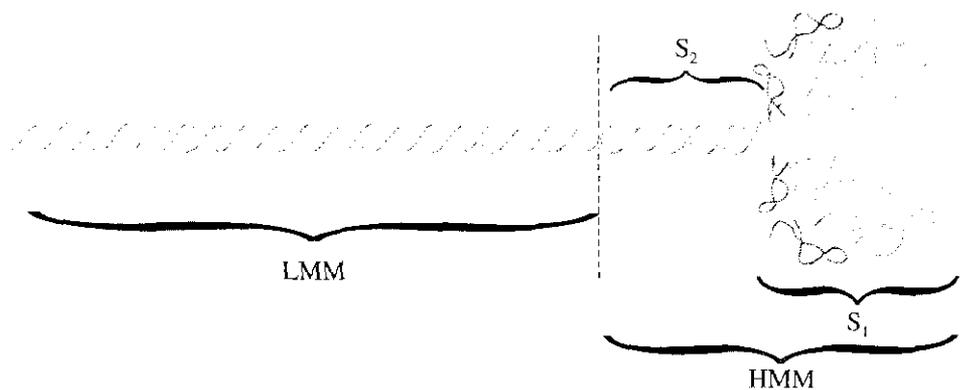
Fig. 66.7. Actina F (filamento fino). Se observan las 2 cadenas formadas por la actina G, enrolladas en hélice. Se ha representado en cada monómero el sitio de unión con la miosina.

Estructura de los filamentos gruesos

Los filamentos gruesos, formados por agregados de moléculas de miosina, se encuentran en las células musculares estriadas, intercalados entre los filamentos de actina F y unidos a ellos. Se pueden extraer de las células a una concentración salina de KCl 0,3 M, en la cual ellos son solubles. Su desagregación produce las moléculas de miosina, cuyo peso molecular es de 540 kD. El estudio de la secuencia aminoacídica de los monómeros de miosina de diferentes especies ha mostrado que los *locus* genéticos de éstos no se encuentran tan conservados como los de la actina.

El monómero es una molécula alargada que posee en uno de sus extremos 2 cabezas y está constituido por 6 unidades de proteínas. La separación de éstas se logra al tratar una solución de miosina con detergente o urea. Dos de estas unidades son cadenas pesadas, iguales entre sí, con un peso molecular de 230 kD cada una. Las otras 4 son ligeras; todas tienen pesos moleculares de aproximadamente 20 kD y son iguales entre sí, 2 a 2. Cada cadena pesada tiene una estructura espacial compleja; un extremo es lineal en alfa hélice y el otro es globular (Fig. 66.8).

Fig. 66.8. Molécula de miosina. Se observa en el extremo izquierdo su porción lineal formada por 2 cadenas enrolladas; a la derecha, sus 2 partes globulares (las cabezas con actividad de ATP hidrolasa). Otras 2 proteínas, las 2 cadenas menores, se relacionan con cada cabeza. También se señalan en el esquema las 4 porciones en las que se divide la molécula cuando es tratada con las enzimas tripsina y papaína.



En 1953, Andrew Szent-Gyorgi trató esta molécula con enzimas proteolíticas. Con la tripsina la separó en 2 porciones: la LMM (*light mero myosin*, mero miosina ligera) y la HMM (*heavy mero myosin*, mero miosina pesada). Luego, con la papaína trató a la HMM y obtuvo las porciones S_1 y S_2 como se observan en la columna izquierda.

La LMM se corresponde con el extremo alargado y enrollado en alfa hélice; la S_2 se corresponde con la parte de la alfa hélice que está más cercana a la cabeza y es la que forma el brazo móvil que la sostiene; la cabeza globular es la S_1 (Fig. 66.8).

La secuencia de aminoácidos de la LMM es semejante a las llamadas estructuras en hélices enrolladas. Siete residuos se repiten a todo lo largo de la alfa hélice. En las plazas 1 y 4 se concentran aminoácidos apolares, lo que hace que en toda su longitud aparezca una banda apolar que posibilita su asociación y enrollamiento con otra molécula semejante. Las 2 subunidades pesadas del monómero de miosina se enrollan por este extremo y forman la hélice izquierda.

En la cabeza (en la S_1) se hallan varios sitios de reconocimiento. Por una de sus caras, cercana al extremo, se encuentra la actividad ATPasa, descubierta en 1939 por Vladimir Engelhart y Militsa Lyubimova. Por la otra cara está el sitio de unión, en forma de canal para la actina. En la base de la S_1 se encuentran los sitios de unión para las cadenas ligeras, por donde ellas abrazan parcialmente a esta estructura. Ambas tienen homología estructural con la calmodulina; sin embargo, sólo una de ellas puede unirse al Ca^{2+} . Estas subunidades ligeras se fosforilan y parece que su grado de fosforilación modula la actividad ATPasa de la cabeza (sobre todo en el músculo liso).

A fuerza iónica y pH fisiológico las moléculas de miosina se ensamblan espontáneamente. Su agregación *in vitro* es diferente a la que ocurre *in vivo*, pues en estas últimas condiciones se forman filamentos mayores. La asociación de las moléculas de miosina produce el filamento grueso. Para arribar a este largo agregado molecular,

las colas de las moléculas, dirigidas hacia el centro del filamento, se adosan entre sí y las cabezas quedan hacia los extremos, en la superficie del filamento. En su centro se observa una zona despojada o libre de cabezas. Así quedan empaquetadas cientos de moléculas (Fig. 66.9). Esta estructura es semejante, a ambos lados de dicho filamento, a un tallo rodeado de yemas; este filamento también es polar y su polaridad es contraria hacia ambos extremos.

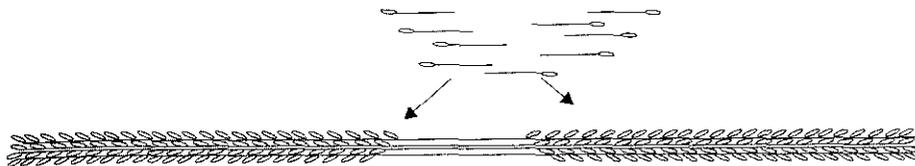


Fig. 66.9. Filamento grueso formado por un agregado de moléculas de miosina, las cuales se van uniendo hacia ambos extremos y las porciones lineales de las moléculas de miosina quedan hacia el centro y las cabezas hacia los extremos. El centro queda deshabitado de cabezas.

Las yemas que contienen la actividad ATPasa (ATPhidrolasa), interactúan con las moléculas de actina y vencen el espacio de 13 nm que queda entre ellas. El intervalo entre 2 contactos es de 7 nm y 2 contactos seguidos se encuentran en una línea, a lo largo del filamento, con un desplazamiento angular de 60 °C. Todos los puentes van describiendo una hélice que se completa cada 42 nm; en este intervalo el filamento grueso se une con 6 filamentos finos (Fig. 66.10).

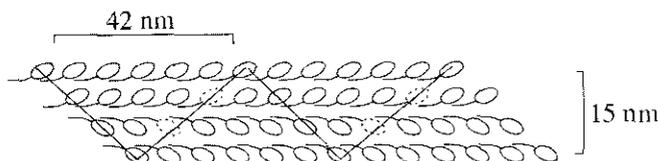


Fig. 66.10. Esquema hipotético de una pequeña parte de un extremo derecho de un filamento grueso. Se representa solamente una de las cabezas en cada molécula de miosina. Algunas se señalan en rojo para hacer notar el desplazamiento de 60°, en hélice, alrededor del eje central.

La contracción muscular se debe, precisamente, a este tipo de interacción entre ambos filamentos; ocurre en direcciones opuestas, a ambos extremos del filamento grueso y es la que produce la interdigitación entre ellos, lo que se verá con mayor detalle posteriormente.

La actividad ATPasa de la miosina es diferente en ausencia de las moléculas de actina. En estas circunstancias dicha actividad se encuentra muy disminuida, ya que la unión con el ATP y su hidrólisis es rápida, pero los productos (el ADP y Pi) demoran unos 30 s en liberarse del centro activo. Al encontrarse ambas presentes, actina y miosina, la liberación se favorece y entonces se observa cómo aumenta la actividad de la hidrólisis que ahora es de 5 a 10 ATP por segundo. El aumento que se produce es aproximadamente de 200 veces.

Otras proteínas involucradas en la contracción

Las proteínas involucradas en la contracción pueden verse en la tabla 66.2.

Algunas de estas proteínas son reguladoras de la contracción. En el surco que queda entre las 2 cadenas de la actina F se encuentra una proteína filamentosa: la **tropomiosina**. Es un heterodímero que forma una hélice enrollada, rígida, la cual cubre los sitios de unión de la actina con las yemas de la miosina, cuando el músculo está en reposo. Su regulación abarca una longitud de 7 actinas G.

Las tropomiosinas se unen cabeza con cola y a nivel de cada una de estas uniones se les asocia un complejo proteico: la **troponina**, que contiene 3 subunidades llamadas TnT, TnI y TnC. La primera, alargada, tiene un sitio de reconocimiento por donde se produce la unión de este complejo con la tropomiosina.

La TnI se une a la actina y es la causante de la inhibición de la contracción. La TnC, semejante en el 70 % a la calmodulina, se une a 4 iones de Ca^{2+} , y cuando esto ocurre impide la acción inhibitoria de la TnI y se produce la contracción. Como este complejo proteico se asocia sólo a uno de los extremos de la tropomiosina y ésta

Tabla 66.2. Proteínas involucradas en la contracción

Proteína	Peso molecular (kD)	Localización	Función
Actina G	42	Filamento fino	Monómero de los filamentos finos
Miosina	2 (200; 0,2 y 0,16)	Filamento grueso	Monómero de los filamentos gruesos. Actividad hidrolasa
Tropomiosina	2 (35)	Filamento fino	Abarca 7 monómeros de actina, a los que regula
Troponina	TnC=18; TnI=21 y TnT=37	Filamento fino	Regula la actividad inhibitoria de la tropomiosina
α -actinina	2 (95)	Línea Z	Une los filamentos gruesos a la línea Z
Desmina	50	Línea Z	Une los filamentos finos a la línea Z
Tintín	Aprox. 3 600	Línea Z y filamento grueso	Mantiene al filamento grueso centrado y unido a la línea Z y ¿controla su longitud?
Nebulina	Aprox. 800	Filamento fino y línea Z	Controla la longitud del filamento fino
Proteína C	150	Disco M	Participa en el ensamblaje de los filamentos gruesos
Proteína M	100	Disco M	Participa en el ensamblaje de los filamentos gruesos

abarca 7 actinas G, las diferentes troponinas quedan a 38,5 nm de intervalo en el filamento fino. Por este motivo se cree que un complejo tropomiosina-troponina regule todas esas unidades (Fig. 66.11).

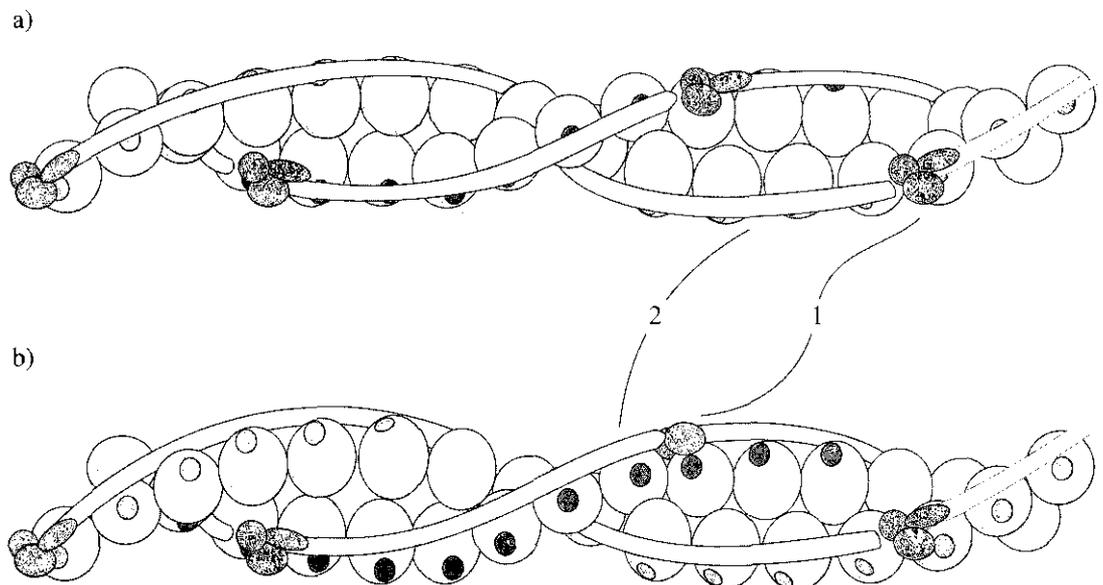


Fig. 66.11. Esquema del complejo tropomiosina-troponina, dispuesto en el filamento de actina F: 1) troponina y 2) tropomiosina; a) el complejo tropomiosina-troponina inhibe las 7 unidades de actina y no permite que se unan a la miosina, al cubrir sus sitios de unión con ésta; b) esquema de cómo podrían descubrirse los sitios de unión de la actina para la miosina, al desplazarse hacia el surco entre ambas cadenas de actina el complejo tropomiosina-troponina, al unirse al Ca^{2+} . Así se activaría la contracción.

Mecanismo de la contracción muscular

La contracción muscular y su regulación es el resultado de la interacción de todas las proteínas anteriormente mencionadas.

Los sucesos que ocurren en la contracción muscular se pueden subdividir en 4. Como criterio de clasificación nos basaremos en la localización y evolución de los eventos. Así, tendríamos primero los que ocurren en la placa motora; segundo, los que tienen lugar en el retículo sarcoplasmático; tercero, los que se producen en la miofibrilla y cuarto, los del sarcoplasma y los sarcosomas.

Eventos en la placa motora

La contracción muscular se inicia con la propagación del impulso nervioso, que viene por el nervio hasta su llegada a la terminal axónica en la **placa motora** (Fig. 66.12). La placa motora es la zona donde se produce la **sinapsis** entre el axón de la célula nerviosa con la fibra muscular.

La **despolarización** que llega a la terminal axónica origina cambios en la permeabilidad de los canales para el calcio, lo que provoca la entrada del Ca^{2+} al interior de la célula presináptica. Estos canales con compuerta (capítulo 64) se cierran automáticamente en segundos, luego de la entrada del Ca^{2+} . Este ion causa, a su vez, la polimerización de proteínas de la membrana, que cambian su conformación y abren unos canales por donde se libera la acetilcolina libre, y luego la que está contenida en las vesículas.

Normalmente, sin la llegada del estímulo nervioso, se están liberando 10 000 moléculas de acetilcolina (son las que contienen una sola vesícula), debido a la existencia de potenciales de placa terminales mínimos, que siempre están presentes. Sin embargo, la llegada del estímulo produce una liberación de 4×10^6 moléculas de acetilcolina.

No se conoce el mecanismo de la exocitosis de la vesícula de acetilcolina; no obstante, se pudiera producir de forma semejante al que se produce en el cerebro. En éste, una proteína, la **sinapsina**, presente en las membranas de dichas vesículas, se activa en dependencia de la Ca^{2+} -CM y de una proteína quinasa AMP_c dependiente. La activación de esta proteína favorece la fusión de las vesículas a la membrana para exocitarse de esta manera al espacio sináptico (Fig. 66.12).

La acetilcolina debe atravesar el espacio sináptico y unirse a su receptor, que se encuentra en la membrana de la fibra muscular. El receptor de la acetilcolina tiene 250 kD y lo forman 5 subunidades (capítulo 64). La más importante, la alfa, de 40 kD, es la que se une al neurotransmisor. Esta unión provoca la apertura del canal por donde penetran los iones Na^+ , en una cuantía que supera la salida de los iones K^+ . Debido a ello se despolariza la membrana, puesto que el gradiente del primer ion es mayor que el del segundo.

El cambio de voltaje cierra de inmediato este canal, que sólo permanece abierto durante 1 ms. Este receptor es un canal con compuerta sensible al voltaje, por donde también penetra una determinada cantidad de calcio, pero estas cantidades no son las suficientes para provocar la contracción en todas las sarcómeras del tejido muscular. Esta despolarización puntual provoca la apertura de otros canales de Na^+ circundantes, que también se cierran de inmediato.

La apertura de estos canales depende de los cambios de voltaje que se están produciendo, y de nuevo tiene lugar el paso de iones, los cuales provocan la despolimerización de esa zona y esto, a su vez, provoca la apertura de más canales, ahora algo más lejos del punto inicial. Así, esta despolarización se va propagando por todo el sarcolema, incluyendo a los tubos T en cada extremo de las sarcómeras. En milisegundos esta señal se transmite por todo el músculo.

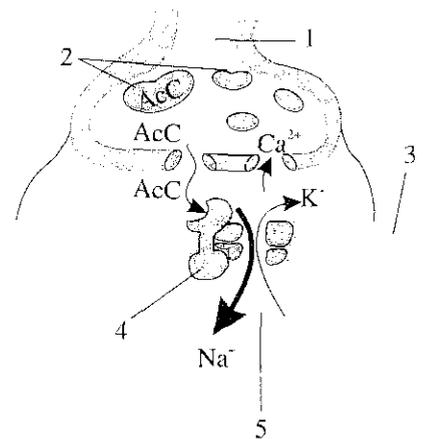


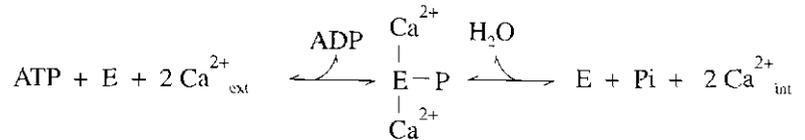
Fig. 66.12. Eventos a nivel de la placa motora: 1) terminal axónica, 2) vesículas de acetilcolina (AcC), 3) sarcolema, 4) receptor de AcC con su sitio de unión para este ligando y el canal de iones.

En esta etapa dichos procesos se revierten de la forma siguiente: una enzima presente en el espacio sináptico, la acetilcolinesterasa, hidroliza a la acetilcolina y la transforma en ácido acético y colina, los que vuelven, en parte, a penetrar en la terminal axónica. Allí, de nuevo, se forma el neurotransmisor, en un proceso catalizado por la colina acetiltransferasa. La despolarización se invierte nuevamente a nivel del sarcoplasma por la bomba ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependiente.

Eventos en el retículo sarcoplasmático

Por la contigüidad de ambas membranas (sarcolema y retículo sarcoplasmático), y por un mecanismo no bien conocido, la despolarización provoca la salida al citoplasma del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplasmático. Según una teoría, la propia despolarización produciría la apertura de los canales de calcio, pero otra teoría lo relaciona a la activación por la acetilcolina de la cascada de la fosfolipasa C (capítulo 59). Según ésta, el IP_3 sería el segundo mensajero que abriría los canales de Ca^{2+} . La concentración de este ion, que antes era de $10^{-6}\text{-}10^{-7}$ M, ahora es de 10^{-5} M. Este cambio de concentración desencadena la interacción entre los filamentos finos y gruesos.

En esta etapa, la reversión de esta liberación de calcio se produce por la recaptura, mediante un transportador presente en la membrana del retículo sarcoplasmático: la ATP hidrolasa Ca^{2+} dependiente:



Esta proteína transportadora tiene una sola cadena de 1 000 aminoácidos. Durante su acción, en la cual introduce 2 Ca^{2+} al espacio interno del retículo sarcoplasmático e hidroliza un ATP, ella se fosforila y desfosforila, al igual que lo hace la bomba ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependiente. Se ha calculado que cada una de esas bombas de calcio introducen 20 de esos iones por segundo lo que representa una eliminación de 200 nmol de calcio/g de tejido en 50 ms (Fig. 66.13).

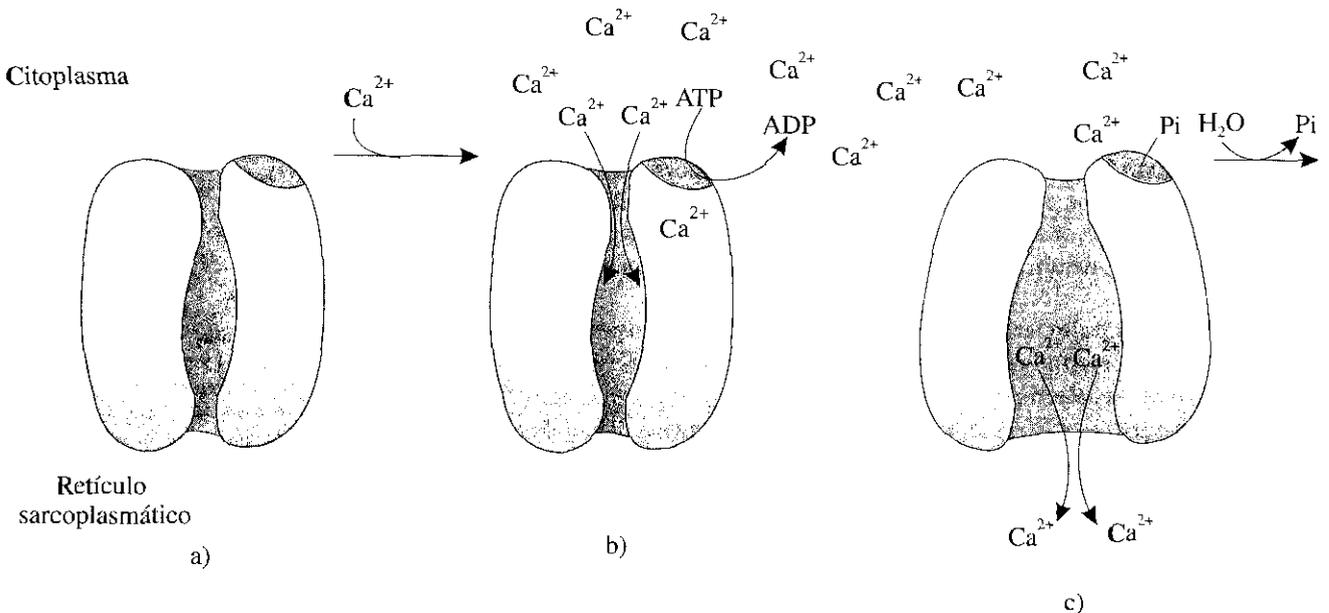


Fig. 66.13. Esquema de la bomba de calcio iónico del retículo sarcoplasmático: a) estado conformacional del transportador, cuando se encuentra desfosforilado; b) el aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citosol activa la fosforilación del transportador, al hidrolizarse el ATP; c) la fosforilación produce el cambio conformacional y se libera el Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplasmático.

En su acción requiere de Mg^{2+} y fosfolípidos. A concentraciones elevadas de calcio en el retículo sarcoplasmático se puede invertir la reacción y formar ATP. El calcio se almacena dentro de este espacio vacuolar, unido a la calsecuestrina, proteína de 44 kD, muy ácida, que posee más de 40 centros de unión para el Ca^{2+} .

Eventos en las miofibrillas

Escojamos para la explicación detallada de los sucesos que ocurren entre los filamentos finos y gruesos a una unión entre ellos (Fig. 66.14). En el músculo estriado el Ca^{2+} desempeña una función reguladora. En 1960, *Seturo Ebashi* demostró que el efecto de calcio estaba mediado por la troponina y la tropomiosina. *In vitro*, la actina y la miosina podían interactuar en presencia de ATP y su calcio; sin embargo, si se añadía troponina y tropomiosina, la interacción entre ellas no era posible, hasta que se añadiera Ca^{2+} .

En ausencia de calcio, la yema o cabeza de la miosina (S_1), que tiene unido en su centro activo al $ADP + P_i$, está separada del filamento de actina por la tropomiosina, y su brazo presenta un ángulo de 90° , con respecto al filamento fino. Al incrementarse el calcio en el citoplasma, éste se une a TnC, y se produce un cambio de conformación en la tropomiosina, la cual se desplaza al surco presente en la actina F, lo que pone al descubierto los sitios de unión de cada actina G para los sitios de reconocimiento en las S_1 . Esto permite la unión de ambos filamentos (Fig. 66.15).

Pero la S_1 unida al ADP y al P_i no tiene gran afinidad por la actina. Esta unión débil permite, primero, la liberación del P_i del centro activo, lo que aumenta la afinidad entre ambas proteínas y luego esta afinidad será aún mayor al liberarse el ADP . La separación de este último causa un violento cambio conformacional, que ocasiona la flexión de S_1 y S_2 , y queda ahora el ángulo de 45° con respecto al filamento fino. Este cambio se traduce en un deslizamiento del filamento delgado con respecto al grueso en unos 7,5 nm. Al mismo tiempo, este cambio provoca la unión de un nuevo ATP a la cabeza de miosina, y esta unión, a su vez, provoca la separación de ambos filamentos, pero ya la posición entre ellos no es la misma.

La S_1 se enfrenta ahora a un sitio en la actina que se encuentra más cercano al disco Z. Recomenzará el ciclo de nuevo al producirse la hidrólisis del ATP, y la S_1 , unida al ADP y al P_i podrá volver a unirse al próximo sitio en el filamento fino. Todo esto ocurre en ambos lados de la sarcómera, y a su vez en muchas interacciones actina-miosina. Así, los filamentos finos que se encuentran anclados en los discos Z, se van interdigitando entre los gruesos, en sentido contrario en ambos lados de la sarcómera, lo que provoca que ésta se acorte.

Aún no se tiene una certeza del número de puentes que se forman entre ambos filamentos. Un filamento grueso contiene aproximadamente 500 yemas. Se ha calculado que una yema interactúa con una actina 5 veces por segundo. En este modelo y en muchos de los que se describen, sólo se utiliza una de las cabezas contenidas en el extremo del brazo móvil. Parece que la contracción ocurre con la utilización de una sola de las cabezas, pero no puede excluirse un mecanismo que involucre la transición de la unión de una de las cabezas primero, y luego de la otra.

El reconocimiento actina-miosina parece producirse por interacciones iónicas. Existen residuos de lisina en la S_1 y residuos de ácido glutámico y ácido aspártico en la actina, pero no faltan las asociaciones estereoespecíficas en zonas hidrofóbicas de ambos sitios de reconocimiento.

La relajación se produce al disminuir nuevamente las concentraciones de calcio hasta los niveles iniciales. La tropomiosina, otra vez bajo el influjo de la TnI, vuelve a interferir en la interacción entre la actina y la miosina; los filamentos vuelven a deslizarse pasivamente, pero en sentido contrario, y la sarcómera adquiere de nuevo su longitud original. Ya en la relajación, algunos investigadores han descrito que la mayoría de las cabezas se encuentran unidas al ADP y al P_i , y los brazos en ángulos de 90° , separados

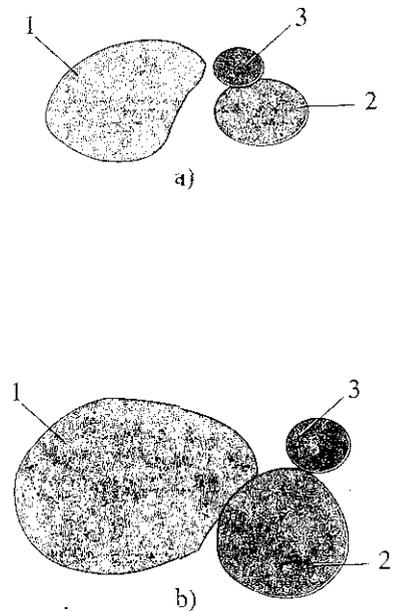


Fig. 66.14. Corte transversal de la disposición entre los filamentos de miosina (1), actina (2) y tropomiosina (3): a) en ausencia de calcio iónico, la tropomiosina entorpece la unión entre actinas y miosinas; b) el calcio causa un cambio conformacional, de modo que ahora se hace posible el reconocimiento entre los filamentos fino y grueso.

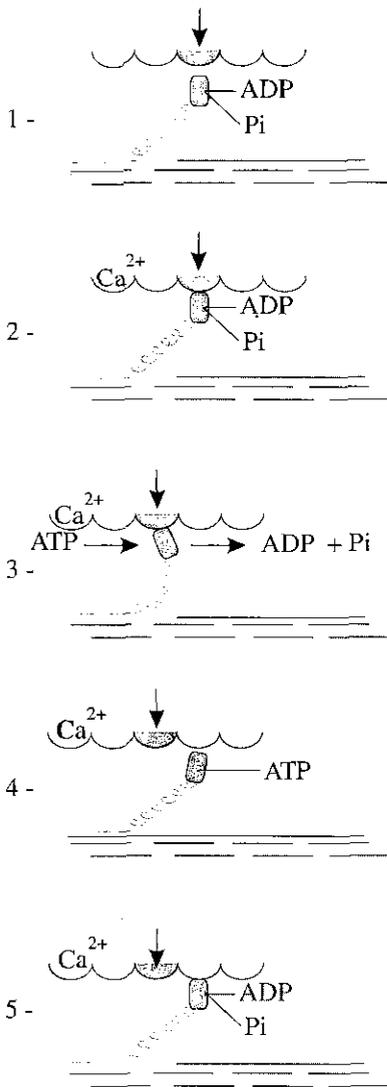


Fig. 66.15. Esquema del mecanismo de interacción de filamentos finos y gruesos durante la contracción. Se escoge una cabeza de miosina del filamento grueso y varios sitios de unión en el filamento fino para esquematizar el mecanismo del deslizamiento: 1) cabeza de miosina unida al ADP y al Pi (ambos filamentos están separados); 2) la miosina se une a la actina, al producirse un aumento del ion de calcio en el citoplasma; 3) al separarse del centro activo los productos de la hidrólisis del ATP, se dobla la cabeza y se produce el deslizamiento; 4) al unirse de nuevo un ATP, se separan; 5) al hidrolizarse el ATP se pueden unir de nuevo, pero a otro sitio de unión en la actina.

de la actina. Otros han observado que por una de las cabezas se enlaza a la actina, a un ángulo de 45°, pero por la otra se encuentra separada. Todavía otros resultados parecen sugerir, aunque éste parece ser el más probable, que en la relajación existen un sinnúmero de posiciones de las cabezas de miosina no unidas.

Eventos en el sarcoplasma y los sarcosomas. Aporte energético para la contracción

La hidrólisis del ATP aporta la energía inmediata que se utiliza en la contracción muscular. De toda la energía liberada, una parte se utiliza en este proceso y la otra se pierde como calor. Sin embargo, como ya se ha visto antes, los procesos biológicos son muy eficientes y económicos, si se les compara con las maquinarias fabricadas por el hombre. De toda la energía empleada por un automóvil se pierde del 80 al 90 % en forma de calor y sólo el resto se utiliza en la realización de trabajo mecánico. Como producto de la contracción sólo se pierde como calor del 30 al 40 %.

La cantidad de ATP que se encuentra en el sarcoplasma se agota rápidamente en fracciones de segundos, y aun cuando las cantidades de ATP consumidas por el músculo son grandes, no se notan cambios en sus niveles celulares, ni en los del ADP y el Pi, pues los mecanismos de reposición del ATP son muy eficientes. El ATP, en primera instancia, se repone a partir de los almacenes de creatina fosfato (0,5 %) del sarcoplasma, en una reacción catalizada por la creatina quinasa:



Durante el reposo vuelve a almacenarse este metabolito al invertirse esta reacción, cuando deja de consumirse ATP.

Las concentraciones de creatina-fosfato en un individuo son proporcionales a la cantidad de su masa muscular, y un tanto por ciento de la creatina-fosfato se descompone diariamente por un proceso no enzimático (Fig. 66.16).

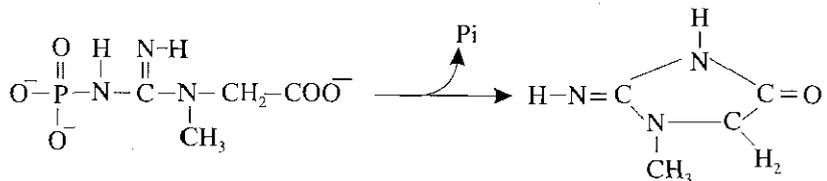


Fig. 66.16. Formación de creatinina. La creatinina se elimina por la orina y en un individuo, el total eliminado en las 24 h es casi una constante, pues se corresponde con su cantidad de masa muscular. Si se desea comprobar si una muestra de orina es de 24 h, basta determinar las concentraciones totales de creatinina en la muestra recogida.

Los almacenes de creatina-Pi duran poco, empieza a acumularse ADP y, de inmediato, comienza la formación de ATP al activarse los procesos catalíticos en el músculo: la glucogenólisis, la glucólisis, la beta oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria. Estos 3 últimos procesos ocurren en los sarcosomas (ver la jerarquización del metabolismo en el músculo en ejercicio en el capítulo 62).

Los depósitos musculares de glucógeno, cuya degradación es activada, representan aproximadamente del 1 al 2 % de la masa total de este órgano.

Otro proceso utilizado en el músculo, que aprovecha la energía contenida en el ADP, es el que lleva a cabo la enzima adenilato quinasa:



Estado de tétano

Se produce cuando las concentraciones de ATP descienden por debajo de 5 mM en el sarcoplasma. En este estado, ambas cabezas de la miosina se encuentran unidas al

filamento de actina y sin posibilidades de separarse. Se ha calculado que cuando aproximadamente la mitad de las cabezas de miosina están unidas, solamente las 2/7 partes de los sitios de actina están ocupados. Este estado a nivel molecular se traduce a nivel muscular en la imposibilidad de relajación del músculo.

Aspectos especiales del músculo cardíaco

La contracción en este tejido es muy similar a la del músculo estriado; sin embargo, en este órgano las contracciones no dependen de la voluntad, pues son espontáneas, aunque sobre ellas influye el sistema nervioso. El metabolismo de sus células es más aerobio. Los filamentos de los que depende la contracción también son filamentos finos de actina y los filamentos gruesos, de miosina; además, ocurre por el mismo mecanismo de deslizamiento entre estos filamentos. Al microscopio, el aspecto de este tejido es semejante al músculo voluntario, al observarse las estriaciones, y en él también se encuentran las sarcómeras.

Una particularidad del deslizamiento entre las fibras de actina y miosina en la fibra muscular cardíaca lo constituye el sobresolapamiento de los filamentos de actina, en el centro de la sarcómera, en la banda M (Fig. 66.17), lo que produce un determinado engrosamiento de la célula en la contracción y de nuevo regresa a su diámetro menor, al extenderse en la relajación.

Otra particularidad consiste en el mecanismo de extensión de la fibra muscular cardíaca durante la relajación. En los músculos esqueléticos, la propia unión de éstos a los huesos y la producción del movimiento contrario por la contracción de otros músculos son responsables, en parte, de su extensión. Se ha sugerido que gran parte de la responsabilidad del movimiento del músculo cardíaco se debe a las fibras colágenas y elásticas que rodean a las fibras musculares cardíacas.

Cada fibra muscular se encuentra encerrada en una malla de fibras colágenas, que la rodean en forma de hélices izquierdas y derechas (Fig. 66.18a). A su vez, las diferentes mallas que rodean a cada célula se encuentran conectadas entre sí, de tramo en tramo, por ramificaciones. Estas extensiones, como se observa en la figura, se extienden de una célula a otra y se tuercen sobre sí mismas.

Cuando ocurre la contracción, se produce el acortamiento y ensanchamiento de cada sarcómera y, por ende, de todo el músculo en su conjunto. En estas condiciones, la colágena -que es una fibra inelástica- se tensa. Los espacios dejados por la red, que tienen la forma de paralelogramos, se estrechan en la dirección de la fibra y se tuercen más las extensiones entre las células (Fig. 66.18 b). Al cesar la contracción y sobrevenir la relajación, la tensión creada en toda la red devuelve a la fibra muscular su longitud y ancho anteriores, lo que hace que los paralelogramos se anchen de nuevo en la dirección longitudinal de la fibra (Fig. 66.18 c). Asimismo, se ha observado, como componente del tejido muscular, a la elastina, que sí puede estirarse hasta 170 veces, sin perder su forma. Sin dudas, esta proteína también debe contribuir a la tensión y distensión de este tejido muscular. Se ha calculado que su número de contracciones, durante la vida de un individuo, es de tres billones de veces.

Aspectos especiales del músculo liso

Este tejido también se contrae sin la intervención de la voluntad del hombre. Se encuentra en las paredes del estómago, los intestinos y los vasos sanguíneos, entre otros. Sus células contienen un solo núcleo y al microscopio no se observan las estriaciones características de los músculos voluntario y cardíaco. No obstante, posee los mismos filamentos de actina y miosina que se extienden de extremo a extremo de estas células, las cuales tienen forma fusiforme. Como los filamentos no se disponen de manera regular, las estriaciones no se observan, al no coincidir en el mismo plano

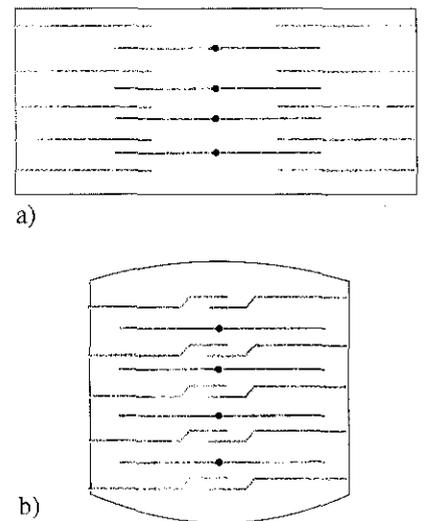


Fig. 66.17. Sobrelapamiento de los filamentos finos y gruesos en el músculo cardíaco: a) sarcómera en relajación y b) en contracción.

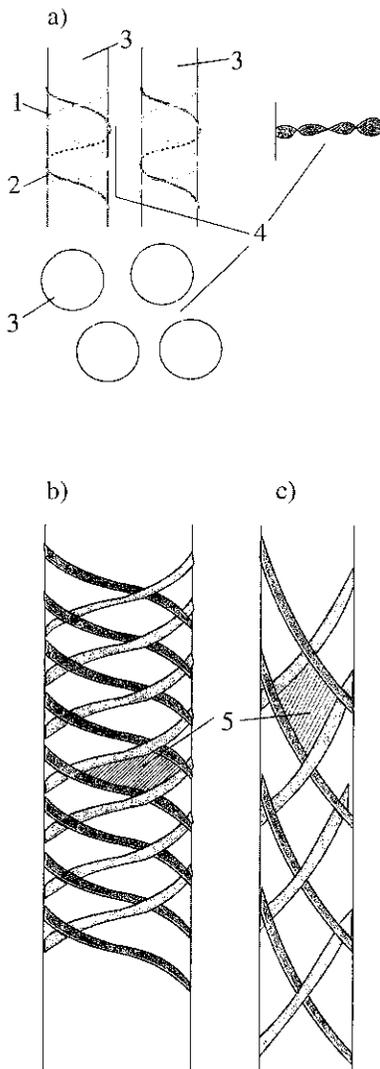


Fig. 66.18. Esquema de la disposición de las fibras colágenas que rodean las fibras del músculo cardíaco: a) se observan las hélices derechas (1) e izquierdas (2) de fibras colágenas que enrollan la fibra muscular cardíaca (3). También se ven los filamentos torcidos de colágena que unen las células entre sí (4); b) en contracción, se nota cómo se estrechan los paralelogramos (5) y c) cómo estos mismos se ensanchan en la relajación.

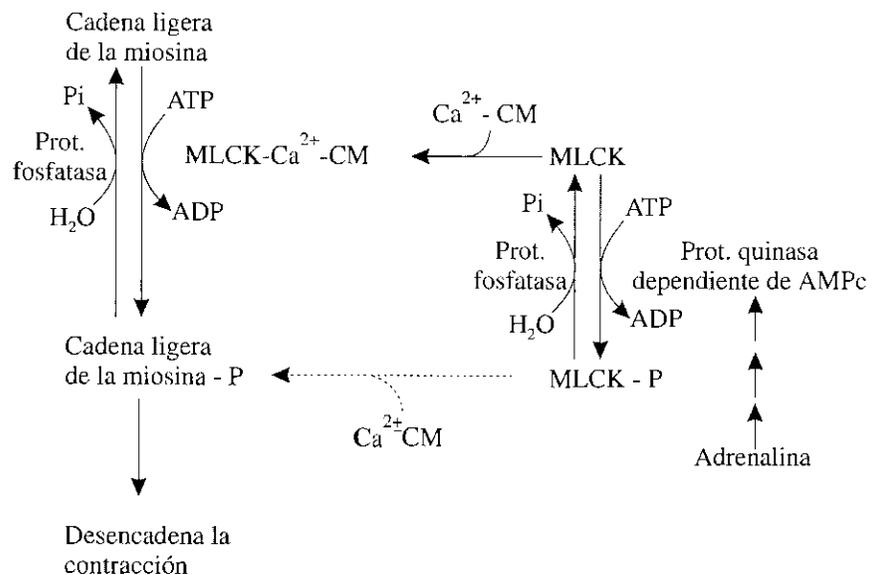
transversal los centros de los filamentos de miosina. La contracción en este tejido es más lenta y mantenida, y el gasto de ATP es, como promedio, 7 veces menor.

La estructura polimérica de los filamentos de actina F es semejante a la del músculo esquelético, pero la secuencia aminoacídica de la actina G varía algo. Sin embargo, no se han detectado diferencias funcionales importantes debidas a ellas.

La miosina también es diferente a la encontrada en el tejido muscular estriado, pero es la misma que se encuentra en el resto de las células no musculares. Los filamentos gruesos que se forman no tienen un patrón repetitivo regular. La función ATPásica de esta miosina difiere en cuanto a su actividad, es 10 veces menos activa y está regulada por los iones de calcio. La tropomiosina se halla unida a la actina, pero no contiene troponina; está regulada por un mecanismo covalente y sólo hay contracción si ella se encuentra en su forma activa (fosforilada).

La S_1 interactúa con la actina cuando una de sus cadenas ligeras está fosforilada en un residuo de serina. La fosforilación la lleva a cabo la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK, *miosin light chain kinase*), cuando ésta, a su vez, se une a la Ca^{2+} -CM que la activa y entonces puede fosforilar, pero, al mismo tiempo, la MLCK se puede fosforilar por una proteína quinasa dependiente de AMP_c. Ésta, fosforilada, tiene poca afinidad por la Ca^{2+} -CM y entonces ocurre la relajación del músculo liso.

Este mecanismo es el que provoca la broncodilatación en el asma, por la acción de la adrenalina:



El movimiento en otras células

Se ha encontrado que una gran cantidad de células también contienen actina y miosina, pero al parecer éstas no forman los mismos tipos de filamentos descritos; sin embargo, se sabe que intervienen en la mayoría de los diferentes tipos de movimiento existentes.

Normalmente, en las células no musculares existe una proporción mayor de actina que de miosina (alrededor de 10 veces). De todas las proteínas celulares, el 10 % corresponde a la actina. En general, estos filamentos se encuentran paralelos entre sí y en la dirección que toma el eje longitudinal de la célula, en dependencia del tejido del que forme parte. Éstas se observan bien en las microfotografías electrónicas y por microscopia de inmunofluorescencia. Por este último método se ha hallado, generalmente, la presencia de tropomiosina y de α -actinina, pero no la de troponina. Los movimientos celulares parecen estar regulados también por iones de Ca^{2+} y ATP. Es posible que la α -actinina una entre sí, de forma transversal, a los filamentos de la actina F.

Frente a determinados estímulos, muchos de los movimientos de las células se producen al formarse filamentos, a partir de los monómeros de las proteínas mencionadas; luego, cuando se produce el movimiento, desaparecen al desagregarse.

Vamos a describir brevemente cómo se produce el movimiento de las microvellosidades de las células que revisten la luz intestinal. Éstas tienen 1 μm de longitud y 0,1 μm de diámetro; una sola célula posee miles de estas microvellosidades. Debido a la gran cantidad de estas prolongaciones, se le ha llamado **borde de cepillo** al aspecto de esta superficie, cuando es observada en un corte al microscopio. Cada microvellosidad contiene un haz de microfilamentos que se unen en su extremo libre a la membrana plasmática de forma no conocida.

A lo largo de toda la microvellosidad se encuentran aproximadamente 40 filamentos de actina. Hacia el interior, los filamentos se reúnen en una especie de malla. La dirección de los filamentos es igual a la de una semisarcómera; la base de la microvellosidad se corresponde con la porción central de una sarcómera y el extremo de ella con la línea Z. Así, cuando se produce la contracción, la microvellosidad se hunde hacia la célula (Fig. 66.19). En la base de los filamentos también se han observado otros filamentos de miosina, semejantes a los del músculo con su doble direccionalidad. Cuando éstos interactúan con los de actina ocurre un acercamiento entre los filamentos vecinos.

Inhibidores de los movimientos celulares

Existen drogas que interfieren los movimientos celulares. La citocalasina B se une a uno de los extremos de los filamentos de actina e interfiere en el ensamblaje de éstos. A su vez, la faloidina evita su despolimerización. La colchicina, en cambio, bloquea la polimerización de los microtúbulos.

Distrofias musculares

Son enfermedades raras y prevalecen entre 5 a 40 por cada millón de habitantes; se caracterizan por debilidad muscular, atrofia y pérdida de los reflejos. Las 2 más comunes son la de Duchene (DMD) y la de Becker (BMD); se diferencian por la edad de comienzo de la enfermedad y su gravedad; ambas son recesivas y están ligadas al sexo (sólo los varones la padecen). El gen responsable es el de la distrofina; su proteína representa el 0,002 % de toda la proteína muscular y se asocia a la cara interna de la membrana plasmática de la célula muscular, donde, probablemente, ancla a proteínas como la ankirina y la espectrina del eritrocito.

Las mutaciones observadas en el gen son del tipo de las deleciones y duplicaciones. Los individuos con DMD no tienen distrofina detectable; las distrofinas de la BMD tienen tamaños alterados y son semifuncionales. La DMD se establece entre los 2 y 5 años, hay debilidad progresiva y mueren más o menos a los 20 años. La otra comienza entre los 5 y 10 años, su evolución es más benigna y a veces duran toda la vida.

Resumen

En el organismo encontramos diferentes tejidos contráctiles: el músculo estriado (también llamado esquelético o voluntario), el tejido muscular liso y el cardíaco. Las células del tejido muscular voluntario tienen estructuras características de este tejido; cada una presenta varios núcleos y haces de miofibrillas, que se componen, fundamentalmente, por 2 tipos de filamentos: los finos, compuestos por la proteína actina, y los gruesos, por miosina. Estos filamentos están organizados longitudinalmente en sarcómeras, y transversalmente están dispuestos de forma tan regular que le dan un aspecto estriado a este músculo.

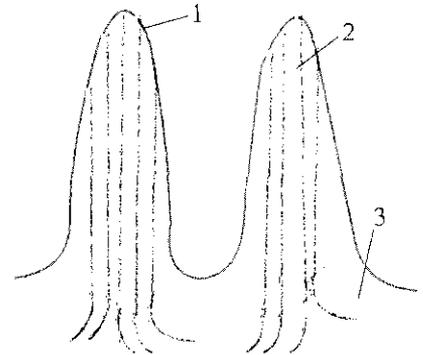


Fig.66.19. Representación de las microvellosidades del borde en cepillo de las células del epitelio intestinal: 1) microvellosidad, 2) filamento en corte longitudinal, 3) red de filamentos de la base.

Al microscopio óptico se observan bandas claras y oscuras, perpendiculares a las miofibrillas. Las bandas oscuras o bandas A se corresponden con la parte central de la sarcómera, y las claras o bandas I se corresponden con los extremos de aquélla. En las bandas I los filamentos finos (de actina) corren solos; en las bandas A se interdigitan los filamentos finos con los gruesos (de miosina), excepto en la región central de la sarcómera, donde sólo se encuentran los filamentos gruesos.

Otra estructura característica del músculo estriado es la organización del retículo endoplasmático liso, que rodea las miofibrillas como un guante. A su vez, el sarcolema posee invaginaciones que aseguran un contacto muy íntimo, a todo lo largo de la fibra muscular con el retículo sarcoplasmático: son los tubos T. En la estructura del retículo sarcoplasmático se almacena el ion calcio, elemento importante en la regulación de la contracción muscular.

Los filamentos finos y gruesos están dispuestos de forma tal que se interdigitan unos con otros. Los finos, dispuestos en 2 grupos, se encuentran anclados a ambos lados de la sarcómera y no se tocan en el centro de ésta; están constituidos por 2 largos polímeros de actina G y ambos se enrollan en hélice. Los gruesos quedan al centro de la sarcómera y por sus extremos se interdigitan con los finos.

Los filamentos gruesos son agregados de cientos de moléculas de miosina; cada una de ellas posee un extremo alargado y por el otro extremo forman una estructura globular. Dos de éstos se enrollan por el extremo alargado y quedan las 2 cabezas globulares en el mismo extremo. Al agregarse, las partes globulares o cabezas quedan en la superficie del filamento grueso y dirigidas a ambos extremos del agregado, mientras que las colas forman una porción desprovista de cabezas hacia el centro del filamento grueso.

Las cabezas de los filamentos gruesos hacen contacto con los finos y tienen la actividad ATPasa. La energía liberada por la hidrólisis del ATP en estas subunidades provoca cambios conformacionales que conducen a que ambos tipos de filamento se deslicen e interdigiten, de modo que la sarcómera se acorte. Al acortarse todas las sarcómeras componentes de un músculo, se produce la contracción de éste.

La regulación del proceso depende fundamentalmente de otras proteínas: la tropomiosina y la troponina, y del ion de calcio. A concentraciones de Ca^{2+} fisiológicas, la interacción entre ambos filamentos se encuentra inhibida. A causa de un estímulo que proviene de los nervios colinérgicos se produce la liberación de este ion (almacenado en el retículo sarcoplasmático). Éste se une a una de las subunidades de la troponina, lo que provoca cambios conformacionales que permiten la interacción entre los filamentos y, por ende, la contracción.

La energía inmediata para la contracción la aporta el ATP citoplasmático. También se almacena la energía en los enlaces fosfato, ricos en energía de la creatina-fosfato, que mediante una reacción reversible, catalizada por la creatina quinasa, transfiere la energía del enlace fosfato al ADP con formación de ATP, pero luego la glucogenólisis se activa, y la glucólisis y la beta oxidación de los ácidos grasos aportan sus productos a la respiración celular, la que produce la mayor parte de la energía para la contracción.

Los otros tejidos musculares son el cardíaco y el liso. Cada uno posee características propias, pero en esencia el mecanismo de la contracción muscular es el mismo.

Ejercicios

1. Haga un esquema de una sarcómera y señale en él las diferentes bandas y estriaciones.
2. Describa cómo está estructurado el filamento fino.
3. Describa cómo está estructurado el filamento grueso.
4. Señale los pasos que se producen entre una interacción de la S_1 con la actina y la siguiente interacción.
5. ¿Cómo se produce la relajación?