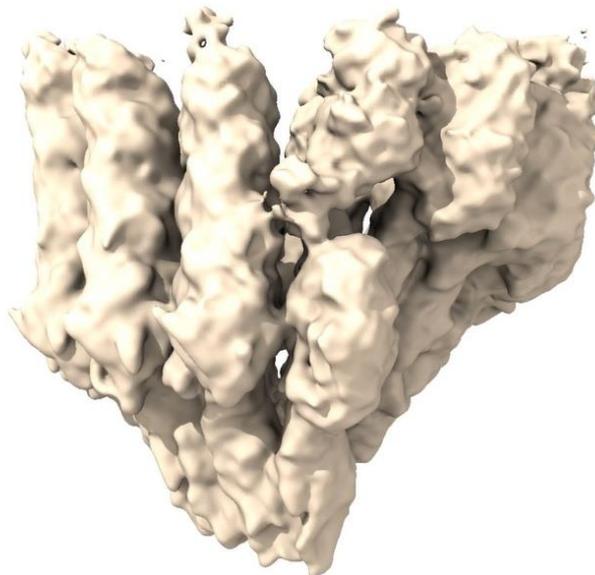




Barcelona, viernes 2 de febrero de 2023

## Primera ‘película’ a escala atómica de microtúbulos en construcción, un proceso clave para la división celular

- Investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG), el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y el IBMB-CSIC resuelven un problema clave para la biología: cómo las células humanas construyen sus microtúbulos
- En la división celular los microtúbulos funcionan como largas ‘sogas’ de nanómetros de grosor dentro de las células, que tiran de los cromosomas para que cada célula hija se quede con una copia del material genético
- El trabajo, publicado en ‘Science’, sienta las bases de futuros avances en el tratamiento de enfermedades que van desde el cáncer a los trastornos del neurodesarrollo



Primeras etapas de la construcción de microtúbulos. / Marina Serna (CNIO)

En nuestro organismo las células se dividen constantemente. Con cada división la información genética contenida en los cromosomas se duplica, y cada célula hija recibe una copia completa del material genético. Es un proceso sofisticado, un mecanismo de relojería que implica refinados y veloces cambios dentro de la célula. Para hacerlos posibles, la célula cuenta con los microtúbulos, estructuras diminutas con forma, efectivamente, de tubo. Hace tiempo que se busca entender cómo se forman.

Ahora, por primera vez, investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG), el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IBMB-CSIC) han logrado el equivalente a construir una película que muestra cómo las células humanas inician la formación de sus microtúbulos. Los hallazgos, [publicados en la revista \*Science\*](#), resuelven un problema planteado hace años y sientan así las bases de futuros avances en el tratamiento de enfermedades que van desde el cáncer a los trastornos del neurodesarrollo.

## Largas 'sogas' que ayudan a dividir los cromosomas

**Óscar Llorca**, director del programa de Biología Estructural del CNIO y coautor principal del trabajo, describe lo que ocurre en la célula cuando empieza la división celular: "Los cromosomas, una vez tienen la información genética duplicada, se colocan en el centro de la célula y esta, de manera extraordinaria, genera rápidamente desde sus dos extremos grandes tubos que enganchan a los cromosomas y tiran de cada una de las copias hacia los dos polos de la célula. Solo entonces es posible encapsular una copia de todo nuestro material genético en cada célula hija".

Las estructuras que se lanzan, "como largas sogas que alcanzan a los cromosomas para dividirlos", explica Llorca, son los microtúbulos. "Por eso decimos que los microtúbulos tienen un papel clave en la división celular. Necesitamos comprender muy bien los mecanismos que disparan la formación de estos microtúbulos, en el sitio y momento adecuados".

## También son las 'autopistas celulares'

Los microtúbulos son tubos de milésimas de milímetro de largo y nanómetros [millonésimas de milímetro] de diámetro. Además de ser claves para la división celular, actúan como *autopistas* para transportar componentes celulares entre zonas distintas de la célula. También son elementos estructurales que dan forma a la propia célula, entre otras tareas. Entender bien su formación tiene implicaciones para múltiples áreas de la biomedicina.

"Los microtúbulos son componentes críticos de las células. Aquí captamos cómo es su proceso de formación dentro de células humanas. Dado el papel fundamental de los microtúbulos en la biología celular, esto podría conducir en el futuro a nuevos enfoques terapéuticos para una amplia gama de trastornos", explica el profesor de investigación ICREA **Thomas Surrey**, investigador del CRG y co-autor principal del artículo en *Science*.

## Un anillo molecular que dispara la formación de microtúbulos

Las imágenes en alta resolución ahora obtenidas responden a una pregunta que lleva años en el aire: cómo empieza la formación de los microtúbulos en las primeras etapas de la división celular. Ahora se sabe que todo arranca cuando se cierra, formando un anillo, una compleja estructura formada por varias proteínas llamada gTuRC (se pronuncia 'gammaturc'). La forma de gTuRC, su estructura tridimensional, se descubrió hace pocos años, y sorprendió a los investigadores. Se esperaba que gTuRC fuera un anillo cerrado que actúa como molde base sobre el que se construye el microtúbulo; pero gTuRC se mostraba como una arandela abierta. Sus dimensiones y forma eran incompatibles con las de un molde de los microtúbulos.

El nuevo trabajo del CRG y el CNIO desvela el mecanismo por el que gTuRC se cierra en un anillo y se convierte efectivamente en un molde perfecto, capaz de lanzar la formación de los microtúbulos. El cierre de gTuRC se produce cuando se le engancha la primera pieza molecular de un microtúbulo. "Ese es el truco que usa la célula para cerrar gTuRC", explica Llorca. "En cuanto entra este primer ladrillo, una región de gTuRC es capaz de engancharlo y, a modo de un lazo, actúa como un herraje que tira del anillo hasta conseguir cerrarlo y lanzar el proceso".

Visualizar este proceso ha requerido purificar gTuRC de células humanas y reproducir el proceso de iniciación de los microtúbulos en el tubo de ensayo. Las muestras se han observado con crió-microscopios electrónicos y en el análisis de datos se ha empleado inteligencia artificial.

## Un millón de fotogramas de una película a escala atómica

Uno de los retos ha sido enfrentarse a la alta velocidad del proceso de construcción de los microtúbulos. El grupo del CRG consiguió ralentizarlo en el laboratorio, y además detener el crecimiento de los microtúbulos para poder analizar las etapas iniciales del proceso. "Teníamos que encontrar condiciones que nos permitieran obtener imágenes de más de un millón de microtúbulos en proceso de nucleación antes de que crecieran demasiado, y oscurecieran la acción de  $\gamma$ -TuRC. Lo logramos utilizando técnicas moleculares de nuestro laboratorio y congelando después las muestras de microtúbulos", explica **Cláudia Brito**, investigadora postdoctoral en el CRG y primera autora del estudio.

Los microtúbulos en construcción se observaron en la Plataforma de Criomicroscopía Electrónica del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC), situada en el Centro Conjunto de Microscopía Electrónica (JEMCA), dentro del Sincrotrón ALBA. "Se congelaron en una fina capa de hielo, preservando la forma natural de las moléculas implicadas", explica **Pablo Guerra**, responsable de esta Plataforma. Se determinaron así las mejores condiciones experimentales para observar microtúbulos en formación. Las mejores muestras congeladas se enviaron al BREM (Basque Resource for Electron Microscopy) para la toma de imágenes, y estas se transfirieron a Marina Serna y Oscar Llorca, en el CNIO, para su análisis y determinación de las estructuras tridimensionales a resolución atómica.

## Inteligencia artificial para el montaje

En la práctica, tener más de un millón de microtúbulos en distintas fases de crecimiento equivale a contar con muchos fotogramas de una película en alta resolución. *Solo* hay que ordenarlas de la manera correcta, para ver la película en marcha. Esa labor correspondió al equipo del CNIO, que recurrió para completarla a técnicas de inteligencia artificial. “Determinar la estructura tridimensional de los microtúbulos en crecimiento a partir de las imágenes del microscopio ha sido extraordinariamente complejo. Hemos necesitado múltiples herramientas de procesamiento digital de imagen”, explica **Marina Serna**, investigadora del CNIO.

Para Llorca, “el gran reto ha sido analizar a alta resolución las imágenes de un proceso dinámico, donde estábamos observando a la vez varias etapas. Esto ha sido posible gracias al uso de redes neurales, que nos han permitido ordenar toda esa complejidad”. El resultado son estructuras tridimensionales a resolución atómica que representan las distintas etapas de cómo se inicia la construcción de un microtúbulo, y de cómo el anillo de  $\gamma$ -TuRC se convierte en el molde que lanza la formación de los microtúbulos.

## Implicaciones para la salud

Como explica Llorca, “este hallazgo es relevante porque hemos abordado un mecanismo muy básico de la división celular, que no sabíamos cómo ocurría en los seres humanos”. Es un conocimiento básico para aprender a corregir los errores en el funcionamiento de los microtúbulos, que se asocian al cáncer, a trastornos del desarrollo neurológico y a otras afecciones que van desde los problemas respiratorios a las cardiopatías.

“Algunos de los fármacos utilizados hoy para tratar el cáncer impiden la formación o la dinámica de los microtúbulos”, dice Llorca. “Sin embargo, estos fármacos afectan a los microtúbulos indiscriminadamente, tanto en células de cáncer como en sanas, dando lugar a efectos secundarios. Conocer en detalle cómo se forman los microtúbulos puede contribuir al desarrollo de tratamientos más dirigidos que afecten la formación de microtúbulos y permitan avanzar en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades”.

## Siguiente paso: entender la regulación

Thomas Surrey, por su parte, explica los pasos siguientes en el conocimiento de los microtúbulos, que pasan por entender cómo se regula la formación: “El proceso de nucleación decide dónde están los microtúbulos en una célula y cuántos tiene. Es probable que los cambios conformacionales que observamos estén controlados por reguladores aún por descubrir en las células. En otros estudios se han descrito varios candidatos, pero su mecanismo de acción no está claro”.

Los próximos trabajos, “que aclaren cómo se unen los reguladores a  $\gamma$ -TuRC y cómo afectan a los cambios conformacionales durante la nucleación, podrían transformar nuestra comprensión del funcionamiento de los microtúbulos y, con el tiempo, ofrecer sitios alternativos a los que uno podría querer dirigirse para impedir que las células cancerosas sigan el ciclo celular”, concluye Surrey.

## Financiación

El trabajo realizado en el laboratorio de Surrey ha contado con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a la asociación EMBL, el Centro de Excelencia Severo Ochoa y el Programa CERCA de la Generalitat de Catalunya, así como del Instituto Francis Crick, que recibe su financiación básica de Cancer Research UK, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y el Wellcome Trust. T.S. Agradece también el apoyo del Consejo Europeo de Investigación y del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Cláudia Brito recibió el apoyo de EMBO y una beca Marie Curie.

El trabajo en el laboratorio de Llorca fue financiado por la Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; el laboratorio de Óscar Llorca también contó con el apoyo del Instituto Nacional de Salud Carlos III al CNIO. La Plataforma CryoEM IBMB-CSIC está apoyada por el proyecto (IU16-014045 (CRYO-TEM) de la Generalitat de Catalunya y por "ERDF A way of making Europe", de la Unión Europea.

**Transition of human  $\gamma$ -tubulin ring complex into a closed conformation during microtubule nucleation.**

*Science*. DOI: [dx.doi.org/10.1126/science.adk6160](https://doi.org/10.1126/science.adk6160)

**CSIC Comunicación**

[comunicacion@csic.es](mailto:comunicacion@csic.es)