

**Hugh E. Huxley: cambiando el paradigma de la contracción muscular, desde dentro**  
**[Hugh E. Huxley: changing from inside the paradigm of muscle contraction]**

**Adolfo Aracil**

Universidad Miguel Hernández de Elche

Desde un punto de vista físico se puede entender la fibra muscular como un motor, es decir, un sistema capaz de transformar la energía química en energía mecánica, que se utiliza para realizar un trabajo. Por lo tanto, para entender cómo ocurre dicho proceso de transformación es necesario conocer la ultraestructura de la fibra muscular. Esta es, sin duda, la principal aportación al acervo científico del recientemente fallecido Hugh Emor Huxley (1924-2013).

Huxley se graduó en Física en el *Christ's College de Cambridge*, tras ver interrumpidos temporalmente sus estudios por su dedicación como operario de radar de la *Royal Air Force* entre 1943 y 1947, durante la Segunda Guerra Mundial (Pollard y Goldman, 2013; Spudich, 2013). Tras su graduación se incorporó como el primer estudiante de doctorado a una unidad de nueva creación del *Medical Research Council*, el "Laboratorio de Biología Molecular", dirigida por Max Perutz y John Kendrew, siendo este último el director de sus tesis doctoral, que fue defendida en 1952 (Spudich, 2013). El uso de las técnicas de difracción de rayos X, que permitían el estudio en niveles de resolución inalcanzables con las técnicas microscópicas del momento, y su aplicación a la descripción de la ultraestructura muscular, fueron el objeto de su tesis doctoral, para el desarrollo de la cual diseñó y construyó sus propios instrumentos. El esclarecimiento de los aspectos estructurales implicados en la contracción muscular se convirtió desde entonces en la pregunta central de su biografía científica.

La aportación central de Huxley, la demostración de que el citoesqueleto contráctil de las fibras musculares estriadas estaba formado por dos tipos de filamentos proteicos separados entre sí y dispuestos en una doble distribución hexagonal (Hanson y Huxley, 1953; Huxley y Hanson, 1954; Huxley, 1957), fue posible utilizando la microscopía electrónica, que en aquellos momentos comenzaba su desarrollo. Con esa finalidad, Huxley se desplazó para realizar un postdoctorado al MIT (Huxley, 2008; Spudich, 2013), donde coincidiría con Jane Hanson, con quien compartiría sus trabajos principales (Hanson y Huxley, 1953; Huxley y Hanson, 1954) y de quien siempre habló desde el afecto personal y el respeto científico "*inter pares*" (Bennett, 2004; Huxley, 2004, 2008).

La hipótesis de Hanson y Huxley (Hanson y Huxley, 1953) supuso un cambio de paradigma en toda regla. Hasta ese momento imperaba la visión de Albert Szent-Gyorgy (Szent-Gyorgyi, 1948), quien consideraba el aparato contráctil de la fibra muscular como formado por un conglomerado de actina y miosina ("actomiosina") que se creía que sufría una transición de fase dependiente del ATP (Huxley, 2000; Huxley, 2008; Pollard y Goldman, 2013; Spudich, 2013). De hecho, según cuenta el propio Huxley, su nueva hipótesis fue muy criticada desde por O.F. Schmitt, el director del departamento correspondiente del MIT en el que trabajaba -quien lo tachó de excesivamente especulativo-, hasta por el propio Szent-Gyorgy (Huxley, 2008). Esta nueva hipótesis obligaba a cuestionarse cómo podrían interactuar estos dos conjuntos de filamentos entre sí para conseguir generar fuerza. Dos cosas parecían necesarias para ello: a) que los filamentos de desplazasen unos respecto de otros, sin cambios en su longitud, generando así tensión en los extremos de la fibra muscular, y acortando ésta; y b) algún mecanismo motriz que permitiese dicho desplazamiento, acoplado a la transformación de energía química.

La demostración del primero de ellos -lo que se denominó el mecanismo de los "filamentos deslizantes"- se obtuvo independientemente por Huxley y Hanson (Huxley y Hanson, 1954) usando microscopía de fase en miofibrillas aisladas, y por Andrew F. Huxley -que no guardaba parentesco con el autor objeto de este texto- y Ralph Niederggerke (Huxley y Niederggerke, 1954) mediante microscopía de interferencia en fibras musculares intactas, comparando las longitudes de las diferentes partes del sarcómero en músculos contraídos y relajados. Según cuenta el propio Huxley (Huxley, 2008), tras convenir ambos autores que habían llegado independientemente a la misma conclusión, contactaron con la revista *Nature* para comentar el caso y, de hecho, la revista publicó los dos artículos en orden correlativo. Sin embargo, el orden en el que se publicaron -el de fibras musculares intactas precediendo al de miofibrillas- pareció molestar a Huxley, quien consideró que con ello su trabajo parecía quedar como complementario (Huxley, 2008).

La hipótesis de los filamentos deslizantes precisaba, además, explicar cómo los filamentos gruesos se desplazan sobre los finos durante la contracción muscular de manera regulada por la activación eléctrica del sacolema. Huxley contribuyó al esclarecimiento de la primera de dichas cuestiones, comprobando la existencia de puntos de unión de la miosina a la actina (Amos, Huxley, Holmes, Goody, y Taylor, 1982; Haselgrove, Stewart, y Huxley, 1976; Huxley, 1957). Las demostraciones de la existencia estructural de lo que se denominaron “puentes cruzados” parecía encajar bien con los estudios funcionales que sugerían la existencia de “sitios activos”, generadores de fuerza, con funcionamiento cíclico, en las zonas de superposición de ambos filamentos, propuestos por Andrew Huxley (Huxley, 1957). El conjunto de ambas observaciones, estructurales y funcionales, permitió generar el modelo básico de la contracción muscular vigente en nuestros días. Además de contribuir a aclarar la estructura de los filamentos de la miofibrillas, Huxley también contribuyó a esclarecer la ultraestructura de la unión neuromuscular (Birks, Huxley, y Katz, 1960) y la estructura del sistema de túbulos T de los que demostró que eran prolongaciones del sarcolema que se invaginaban hacia el interior de la estructura de la fibra muscular (Huxley, 1964).

De manera complementaria e independiente, el grupo de *Seturo Ebashi* identificaba en esa misma época el incremento de la concentración citosólica de  $Ca^{2+}$  como el mecanismo desencadenante de la contracción muscular (Ebashi y Ebashi, 1962), y, unos años más tarde, a la troponina como la proteína sarcomérica “sensora” de los niveles de  $Ca^{2+}$  citosólico, y, por ende, la disparadora de la interacción entre la actina y la miosina (Ebashi, Ebashi, y Kodama, 1967). Posteriormente, Endo y cols (Endo, Tanaka, y Ogawa, 1970) propendrían que la liberación de  $Ca^{2+}$  desde el retículo sarcoplásmico estaba inducida por la entrada inicial de  $Ca^{2+}$  extracelular a través de canales iónicos voltaje-dependientes presentes en el sacolema de los túbulos T, mecanismo denominado “liberación de calcio inducida por calcio”, o “entrada capacitativa de calcio”. Todo ello permitió reconstruir el conjunto de procesos que ocurren, de manera regulada, desde la activación eléctrica del sacolema hasta la interacción física de las cabezas de la miosina sobre la actina en el sarcómero, sobre alguno de cuyos detalles aún se discute actualmente.

El cambio de concepción sobre la ultraestructura sarcomérica, derivada de todos estos estudios, fue igualmente el germen para que, en estudios posteriores, se pudieran correlacionar las propiedades contráctiles de las fibras musculares con diferentes isoformas de la miosina (Bárány, 1967; Close, 1967), y, por extensión, la identificación de diferentes tipos de fibras musculares (Lowry y col., 1978; Peter, Barnard, Edgerton, Gillespie, y Stempel, 1972), así como el efecto del ejercicio sobre cada una de ellas (Ingjer, 1979; Riedy y col., 1984).

Por su contribución a la visión contemporánea de la contracción muscular, Huxley fue reconocido con múltiples distinciones (Spudich, 2013), de las que quizá su elección con 36 años como el miembro más joven de la *Royal Society*, en 1960, y la *Copley Medal* de dicha institución -que le fue otorgada décadas más tarde-, sean, posiblemente, los más significativos.

## Referencias

- Amos, L. A.; Huxley, H. E.; Holmes, K. C.; Goody, R. S., & Taylor, K. A. (1982). Structural evidence that myosin heads may interact with two sites on F-actin. *Nature*, 299(5882), 467–9. <http://dx.doi.org/10.1038/299467a0>
- Bárány, M. (1967). ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. *The Journal of General Physiology*, 50(6), Suppl:197–218. <http://dx.doi.org/10.1085/jgp.50.6.197>
- Bennett, P. M. (2004). Jean Hanson--a woman to emulate: leading research into the molecular basis of contractility in muscle. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 25(6), 451–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s10974-004-3867-1>
- Birks, R.; Huxley, H. E., & Katz, B. (1960). The fine structure of the neuromuscular junction of the frog. *The Journal of Physiology*, 150, 134–44.
- Close, R. (1967). Properties of motor units in fast and slow skeletal muscles of the rat. *The Journal of Physiology*, 193(1), 45–55.
- Ebashi, F., & Ebashi, S. (1962). Removal of calcium and relaxation in actomyosin systems. *Nature*, 194, 378–9. <http://dx.doi.org/10.1038/194378a0>
- Ebashi, S.; Ebashi, F., & Kodama, A. (1967). Troponin as the  $Ca^{++}$ -receptive protein in the contractile system. *Journal of Biochemistry*, 62(1), 137–8.
- Endo, M.; Tanaka, M., & Ogawa, Y. (1970). Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature*, 228(5266), 34–6. <http://dx.doi.org/10.1038/228034a0>
- Hanson, J., & Huxley, H. E. (1953). Structural basis of the cross-striations in muscle. *Nature*, 172(4377), 530–2. <http://dx.doi.org/10.1038/172530b0>
- Haselgrove, J. C., Stewart, M., & Huxley, H. E. (1976). Cross-bridge movement during muscle contraction. *Nature*, 261(5561), 606–8. <http://dx.doi.org/10.1038/261606a0>
- Huxley, A. F. (1957). Muscle structure and theories of contraction. *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry*, 7, 255–318.

- Huxley, A. F. (2000). Cross-bridge action: present views, prospects, and unknowns. *Journal of Biomechanics*, 33(10), 1189–1195.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9290\(00\)00060-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9290(00)00060-9)
- Huxley, A. F., & Niedergerke, R. (1954). Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature*, 173(4412), 971–3.  
<http://dx.doi.org/10.1038/173971a0>
- Huxley, H. E. (1957). The double array of filaments in cross-striated muscle. *The Journal of Cell Biology*, 3(5), 631–648.  
<http://dx.doi.org/10.1083/jcb.3.5.631>
- Huxley, H. E. (1964). Evidence for continuity between the central elements of the triads and extracellular space in frog sartorius muscle. *Nature*, 202, 1067–71.  
<http://dx.doi.org/10.1038/2021067b0>
- Huxley, H. E. (2004). Jean Hanson's legacy. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 25(6), 443–5.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10974-004-1766-0>
- Huxley, H. E. (2008). Memories of early work on muscle contraction and regulation in the 1950's and 1960's. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 369(1), 34–42.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.11.130>
- Huxley, H. E., & Hanson, J. (1954). Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*, 173(4412), 973–6.
- Ingjer, F. (1979). Effects of endurance training on muscle fibre ATP-ase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. *The Journal of Physiology*, 294(1), 419–432.
- Lowry, C. V.; Kimmey, J. S.; Felder, S.; Chi, M. M.; Kaiser, K. K.; Passonneau, P. N., & Lowry, O. H. (1978). Enzyme patterns in single human muscle fibers. *The Journal of Biological Chemistry*, 253(22), 8269–8277.
- Peter, J. B.; Barnard, R. J.; Edgerton, V. R.; Gillespie, C. A., & Stempel, K. E. (1972). Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochemistry*, 11(14), 2627–2633.  
<http://dx.doi.org/10.1021/bi00764a013>
- Pollard, T. D., & Goldman, Y. E. (2013). Remembrance of Hugh E. Huxley, a founder of our field. *Cytoskeleton (Hoboken, N.J.)*, 70(9), 471–5.  
<http://dx.doi.org/10.1002/cm.21141>
- Riedy, M.; Matoba, H.; Vøllestad, N. K.; Oakley, C. R.; Blank, S.; Hermansen, L., & Gollnick, P. D. (1984). Influence of exercise on the fiber composition of skeletal muscle. *Histochemistry*, 80(6), 553–7.
- Spudich, J. (2013). Memories of Hugh E. Huxley (1924–2013). *Molecular Biology of the Cell*, 24(18), 2769–71.  
<http://dx.doi.org/10.1091/mbc.E13-08-0454>
- Szent-Gyorgyi, A. (1948). Thermodynamic theory of the contraction of actomyosin. *The Biological Bulletin*, 95(2), 285.