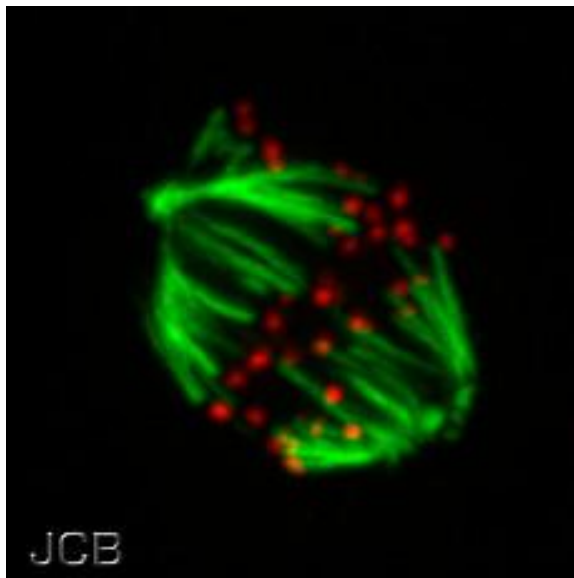


15

MIKROTUBULUAK



Mikrotubuluek animalia-zelularen itxura eragiten dute. Hori agerian geratzen da zelula zatiketan dagoenean: sare mikrotubularra desantolatu egiten da, eta, ondorioz, zelulak ohiko itxura galtzen du (biribil bihurtzen da) (iturria: flickr/[TheJCB](#)).

Ugaltzen denean, zelula eukariotoak kromosomak banatu behar ditu bi zelula umeetan, mitosian deritzon prozesuan: lan hori mikrotubuluek egiten dute. Mikrotubuluak, beraz, funtsezko osagaiak dira zelula eukarioto guztietan. Izan ere, segur aski zitoeskeleto mikrotubulularren agerpena ezinbestekoa izan da zelula eukariotoaren garapen ebolutiborako. Kromosoma mitotikoak garraiatzeaz gainera, mikrotubuluek balio dute organulu eta beste egitura zitoplasmatikoek kokatze espezifikoak eskuratzeko. Izan ere, mikrotubuluak zitoplasma osoa zeharkatzen duten errepede moduan ikus daitezke...baina oso errepede bereziak: sortu bezain pronto desegin daitezkeenak. Mikrotubuluak oso dinamikoak badira ere, egitura zelularrik luzeenak sortzeko gai dira: espermatozoidearen flageloa edo neuronen axoiak, hain zuzen ere, mikrotubuluz osatuta daude.

Mikrotubuluak, zelula-barrunbearen antolatzaile nagusiak: nukleoa eta organuluaren kokapena eragiten dute

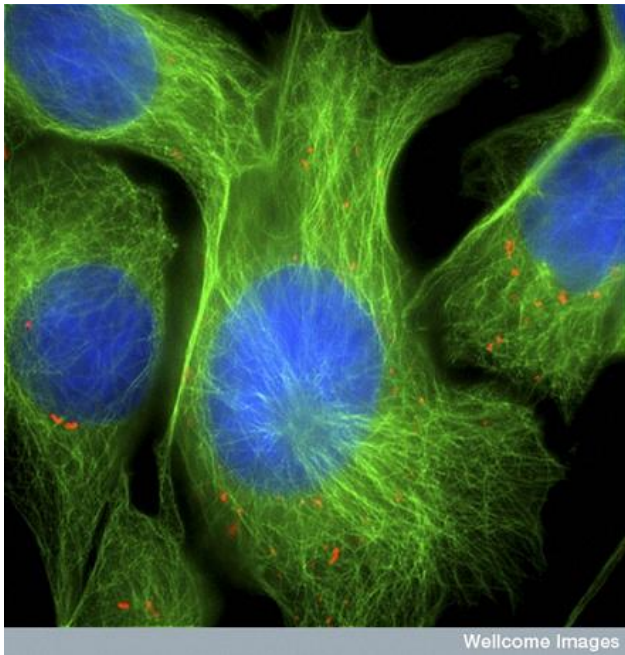
Mikrotubuluak zelularen zitoplasma osoan zehar hedatzen dira, gehienetan nukleotik periferiarantz, eta zelularen itxura eragiten dute (15-1 irudia). Mikrotubulu zitoplasmatiko gehienak gune nagusi batetik sortzen dira. Askotan, zelularen erdialdea eta non kokatzen den nukleoa gune horrek baldintzatzen ditu. Zenbaitetan, mikrotubuluaren luzera eta orientazioa ez da uniformea, eta horrela zelularen polarizazioa ere eragiten dute. Horretaz gain, mikrotubuluei esker, mitokondrio, erretikulu endoplasmatikoa, Golgi aparatua edo peroxisoma eta endosomen kokapena eskuratzen da. Bestalde, errepede moduan jokatzen dute, haietan zehar zitoplasmako hainbat egitura desplazatu egin baitezke: axoiaren bukaeran metatzen diren eta neurotransmisorez beteta dauden besikulak edo melanina gordetzen dituztenak mikrotubuluetan zehar desplazatzen dira.

Mikrotubuluak zitoeskeletoaren pirurik lodienak dira, eta isolaturik egon daitezke zitoplasmaren (mikrotubulu zitoplasmatikoak). Beste kasu batzuetan, mikrotubuluak elkartu egiten dira egitura espezifikoak osatzeko: zelula ziliatuen zilioak (trakea estaltzen dituztenak, esaterako) edo espermatozoidearen flageloa, funtsean, mikrotubuluz osatuta daude. Bereziki garrantzitsua da ehoardatz mitotikoa, mitosian eraikitzen den egitura mikrotubularra: mikrotubuluek makina molekular moduan jokatzen dute, haien lana kromosomak mugitzea baita. Zatiketa amaitu ondoren, zitoplasma osoa berantolatu behar da; eta horretaz ere mikrotubuluak arduratzen dira: ehoardatza desagertu ondoren, sare zitoplasmatiko berria eraikitzen da, eta, horrekin batera, organuluaren kokapena eta itxura berreskuratzen da.

Mikrotubuluak eraikitzeko erabiltzen diren unitateak: tubulina, GTPa jarduera duen dimero zitosolikoa

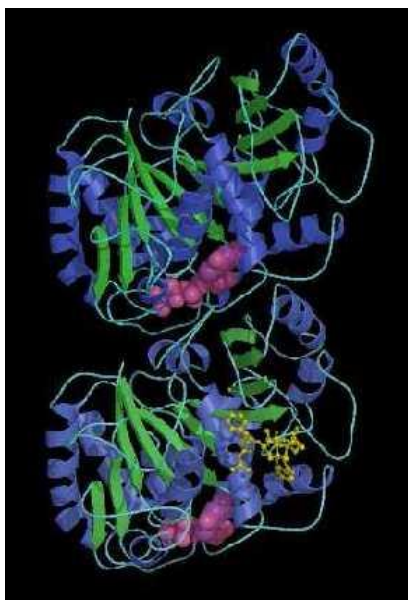
Tubulina oso molekula ugaria da zelula eukarioto guztietan. Tubulina heterodimero bat da, bakoitza bi polipeptido globularrez osatua: α -tubulina eta β -tubulina. α -tubulinak GTP molekula bat dauka lotuta, baina nukleotidoa ez da inoiz hidrolizatzen (GTPa molekulararen barruan geratzen delako). β -tubulinak, ordea, GTPa edo GDPa lotua izan dezake. Mikrotubuluaren azpiunitatea, beraz, aktina bezala, egitura asimetrikoa da (15-2 irudia).

Tubulinaren homologoak prokariotoetan ere aurkitu dira. Ezagunena **FtsZ proteina** da. Proteina horren eginkizuna bakterio-zelula bitan zatitzea da: polimerizatzen denean, eraztun bat sortzen du zelularen ekuatorean, eta, despolimerizatzean, zelula erdibitzen da. Dakigun bezala, egitura hori aktinaz eraikitzen da eukariotoetan. Bitxia da



Wellcome Images

15-1 irudia. Mikrotubuluaren sarea markatzaile fluoreszente batez berdez tindatua (iturria: © MCR NIMR/Wellcome Images. Creative Commons by-nc-nd 2.0 UK).



15-2 irudia. Mikrotubuluaren unitateak: tubulina-dimeroak (iturria: Wikipedia).

aktina eta tubulinaren homologoen funtzioak kontrakoak izatea.

Mikrotubuluak egitura zilindriko eta zurrunak dira

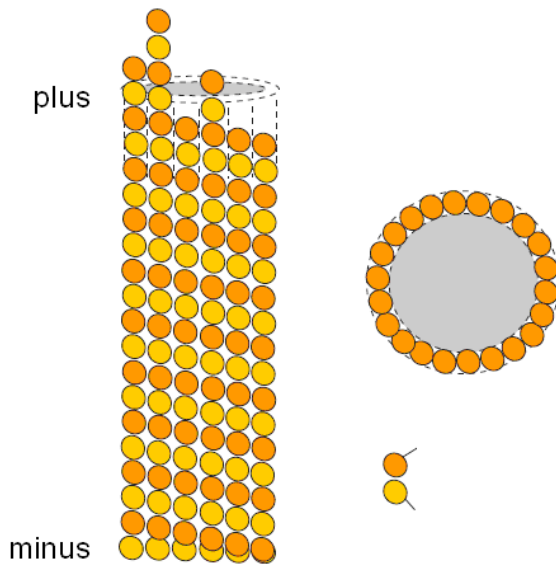
Mikrotubuluak egitura luzeak, zuzenak eta zurrunak dira; diametroz pirurik lodienak dira (25 nm). Mikroskopia elektronikoaren bidez aztertzen badira, agerian geratzen da egitura zilindrikoak direla. Zilindro edo hodi horren periferian 13 monomero bereizten dira. Longitudinalki ikusita, mikrotubulua paraleloan kokatutako hamahiru protopiru linealez osatuta dago: protopiru bakoitzean, txandaka, α -tubulina eta β -tubulina azpiunitateak daude. Alboan dauden bi protopiruren azpiunitateak apur bat desplazaturik ikusten dira; hori dela eta, kanpotik ikusita ematen du espiral moduan kokaturik daudela unitateak. Tubulina-monomeroen arteko loturak ez-kobalenteak dira, baina oso sendoak. Loturak bata bestearen atzean dauden tubulinaren artean eraikitzen dira, eta aldameneko protopiruen artean ere bai. Dirudienez, antolaketa hori oso egokia da konpresio-indarrak jasateko.

Tubulina-monomeroak beti gehitzen dira orientazio berarekin: alde distalean β -tubulina geratzen da beti. Horren ondorioz, mikrotubuluak egitura polarizatuak izango dira, hau da, mikrotubuluaren bi muturrak desberdinak dira: β -tubulina plus muturrean azaltzen da; α -tubulina, minus muturrean. Jarraian ikusiko dugunez, mikrotubuluaren plus muturra oso aktiboa da, eta, askotan, hainbat proteinarekin asoziatu egon daiteke.

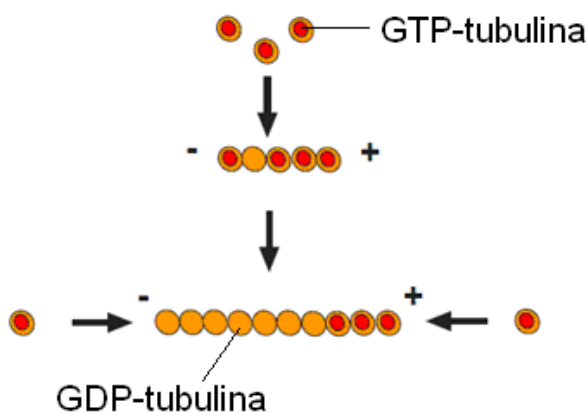
Mikrotubuluek eta aktina-piruek polimerizazio-eredu berari jarraitzen diote

Tubulina-monomeroak elkartu egiten dira mikrotubuluak sortzeko. Polimerizazioa *in vitro* egiten denean, prozesuan hiru fase bereizten dira, aktinaren kasuan bezala: nukleazioa (fase motela), hazkuntza-fasea (azkarra) eta oreka-fasea (sartzen eta galtzen diren monomeroen kopurua berdina denean). Era berean, GTP-monomeroak hazten ari den mikrotubuluari baino ez zaizkio gehitzen, eta polimerizazio-tasa tubulinaren kontzentrazioak eragiten du.

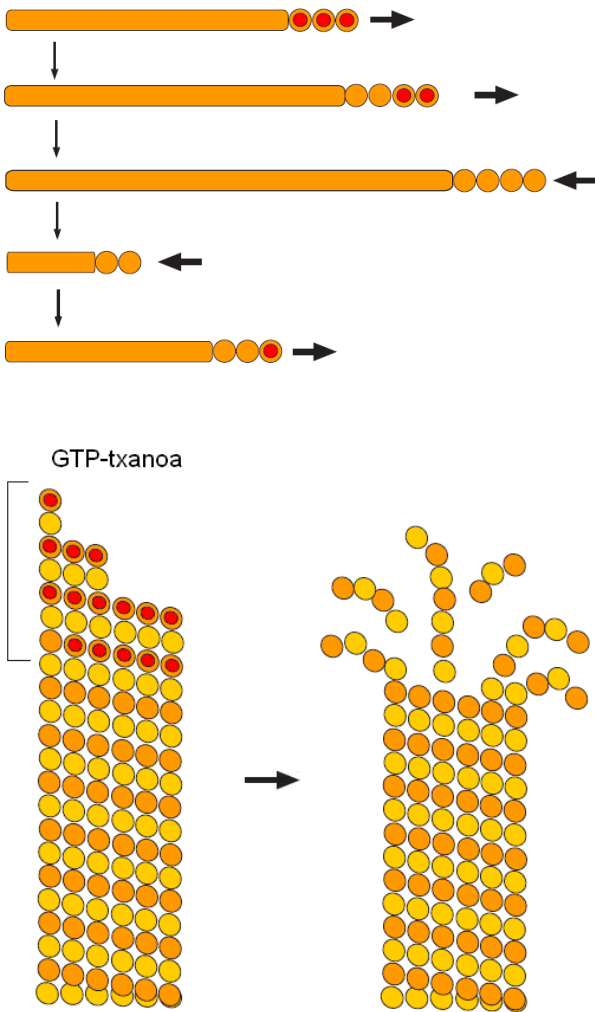
Behin mikrotubuluaren barruan, GTParen hidrolisia gertatzen da β -tubulinan; hori dela eta, mikrotubuluaren barruan dauden monomeroek GDPa izaten dute (15-4 irudia). Monomeroak piruaren bi muturretan gehitu daitezke, baina piruaren hazkuntza azkarrago doa plus muturrean minus muturrean baino. Dena den, zelularen barruan mikrotubuluaren minus muturrak egitura espezifikoetan ainguratuta daude, eta polimerizazioa, funtsean, plus muturrean gertatzen da.



15-3 irudia. Mikrotubuluaren egitura.



15-4 irudia. Mikrotubuluaren polimerizazioa. Sartzen diren monomeroak: GTP-tubulina.



15-5 irudia. Tubulinaren GTParen hidrolisia eta mikrotubuluen despolimerizazioa.

15-6 irudia. [Map proteinen jardura \(iturria: NCBI\).](#)

Plus muturreko GTP-txanoa galduz gero, mikrotubulua berehala desantolatzen da

Hazten ari den mikrotubuluaren azken monomeroek GTPa dute; eremu horri GTP-txano (GTP cap) deritzo, eta funtsezkoa da mikrotubuluaren portaera ulertzeko.

Tubulinaren kontzentrazioa jaisten denean, polimerizazio-abiadura ere jaisten da, eta azken monomeroetan GTParen hidrolisia gertatuko da; ondorioz, GTP-txanoa galtzen da. Egoera horretan, alde batetik monomeroen arteko loturak ahulago bihurtzen dira (mikrotubuluaren barruan). Gainera, libre dagoen tubulinarekiko afinitatea txikiagoa izango da (mikrotubuluaren muturrean). Horrek guztiak mikrotubuluaren despolimerizazioa ekartzen du. Prozesua bereziki azkarra da, aktinazko piruen despolimerizazioa baino azkarragoa. Mikrotubulua, beraz, bat-batean txikitzen da, baina jarraian polimerizatzen hasten da berriro. Izan ere, zelularen barruan sortzen diren mikrotubulu berriak oso egitura dinamikoak dira, eta etengabe txikitzen eta hazten ari dira. Joera horri **ez-egonkortasun dinamiko** deritzo.

Droga antitumoralek eragina mikrotubuluen portaeran oinarritzen da

Egoera dinamiko hori funtsezkoa da mikrotubuluen zenbait funtzio betetzeko; esate baterako, **ehoardatz mitotikoak** kromosomen banaketa egin ahal izateko. Ehoardatz mitotikoak nahitaez egitura dinamikoa izan behar du: mikrotubuluen polimerizazioak eta despolimerizazioak etengabe gertatzen ari dira, eta, blokeatzen badira, mitosia ere eteten da.

Oso ezagunak diren droga antimitotikoek ekintza-mekanismo hori azaltzen dute: **koltzizina** tubulina bahitzen du, eta polimerizazioa galarazten du; **taxolak**, ordea, mikrotubuluen despolimerizazioa blokeatzen du. Bi kasuetan, ondorioak antzekoak dira: mitosia blokeatzen da, eta zelulak hiltzen dira. Droga horiek, beraz, minbiziaren tratamenduan erabiltzen dira, biziki ugaltzen diren zelulak deuseztatzeko.

Mikrotubuluen polimerizazioa kontrolatzen duten proteina garrantzitsu batzuk plus muturrean kokatzen dira

Ezegonkortasun dinamikoa mikrotubuluen berezko ezaugarria bada ere, zelulak kontrola dezake mikrotubuluen polimerizazio-tasa eta, oro har, baita mikrotubuluen luzea eta portaera ere. Horretarako, proteina laguntzaileak erabiltzen dira; proteina-multzo horiei **mikrotubuluei asoziatutako proteina** edo **MAP proteina** deritze (15-6 irudia).

Proteina horietako batzuek mikrotubuluen despolimerizazioa edo mikrotubuluak laburragoak izatea eragiten dute. **Estathminak** tubulina-monomeroak bahitzen dituen, polimerizazio-tasa jaisten da. Bestalde, **kataninak**

(katana = ezpata) mikrotubuluak erditik mozten ditu; ondorioz, mutur berriak agertzen dira, baina GDP-muturrak dira, oso ez-egonkorak, eta piruak desantolatzen dira.

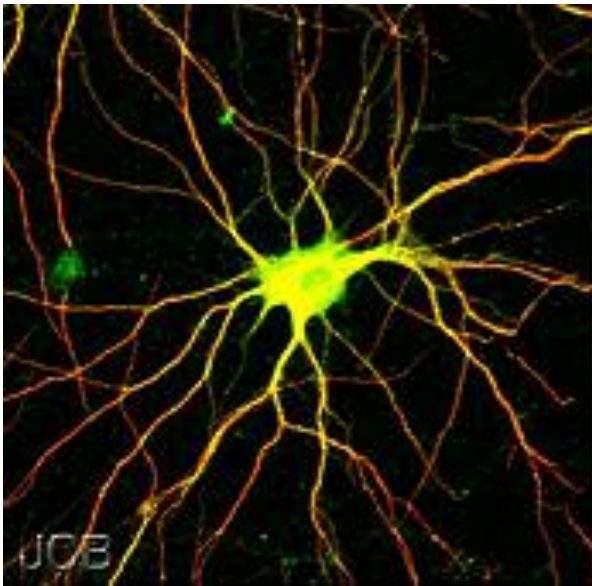
Oso garrantzitsuak dira mikrotubuluaren plus muturrarekin asoziatzen diren MAP proteinak. **Katastrofina**, esaterako, piruaren plus muturrari lotzen zaio, eta despolimerizazioa eragiten du. Beste batzuk, ordea, plus muturra babesten dute. Horretarako, batzuetan, mikrotubuluaren plus muturra lotzen dute beste elementu zelular batekin; adibidez, mikrotubuluak aktinazko kortex zelularrean ainguratzen direnean.

Mikrotubuluaren egonkortasuna lortzeko, MAP proteinak piruan zehar lotzen dira

Zenbaitetan, egitura mikrotubularra oso konplexua edo luzea denean (zilioak, flageloa, axoiak), plus muturra babestea ez da nahikoa mikrotubuluak egonkortzeko. Hori dela eta, beste estrategia batzuk erabiltzen dira.

Egonkortasuna lortzeko mekanismo bat tubulinaren aldaketa kobalenteak dira, azetilazioak esate baterako. Aldaketa kimiko horiek ez dira bat-batean gertatzen; aitzitik, progresiboki agertuz doaz mikrotubulu osoan zehar, nerbio-zelulen axoietan gertatzen den bezala. Aldaketa ugari metatzen direnean, mikrotubulu heldu bihurtu da.

Mikrotubuluaren heldutasun oraindik handiagoa lortzen da zenbait proteinarekin elkartu ondoren: MAP proteina horiek mikrotubuluaren zehar gehitzen dira ondoan dauden mikrotubuluak elkartuz; gainera, mikrotubuluaren osagai iraunkor bihurtu daitezke. MAP proteina horiek bereziki ugariak dira garunean, neuronetan, hain zuzen. Garunean bi mota nagusi identifikatu dira: **tau proteina** axoietan soilik aurkitzen da; **MAP-2** proteina, aldiz, dendritetan eta nerbio-zelularen gorputzean, baina inoiz ez axoietan. Oso paper garrantzitsua dute neuronaren funtzionamenduan: tau proteinen ekoizpena inhibituz gero, axoiak ez dira eraikitzen.

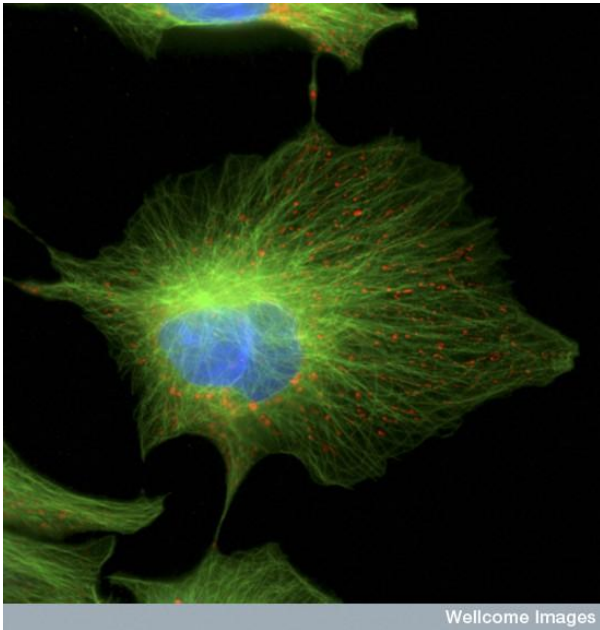


15-7 irudia. MAP proteinak neurona baten dendritetan (iturria: flickr/[TheJCB](#)).

Alzheimer gaixotasuna eta tau proteina

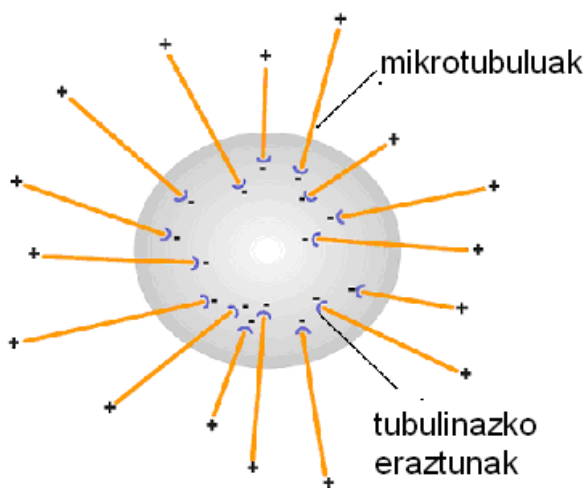
Alzheimer gaixotasuna (AG) pertsona adinekoen artean maizago agertzen den demenzia mota bat da. Sindrome honetan tau proteinak garrantzi handia izan dezake. Tau proteina nerbio-zelulen axoietan oso ugaria da, eta haren funtzioa mikrotubuluak egonkortzea da. Dirudienez, AGa duten gaixoen kasuan, tau proteinak, mikrotubuluetatik askatu ondoren, egitura helikoidal eta gero zuntz-agregatuak sortzen ditu. Horren ondorioz, mikrotubuluak desantolatu egiten dira, neuronaren garraio-sistema axoietan zehar hondatzen da eta, azkenik, neuronaren heriotza gertatuko da. Baina, zerk pizten du tau agregatuen eraketa? Azken ikerketen arabera, gertaera horren oinarria tau proteinaren hiperfosforilazioa da: zenbat eta fosfato talde gehiago izan, gero eta handiagoa izango da proteinaren eraldaketa. Erreakzio hori —hots, tau-aren fosforilazioa— zuzentzen duten kinasen blokeoa, beraz, estrategia terapeutiko berria izan liteke, aldaketa kimiko horiek galarazteko. Bestalde, Tau agregatuez gainera, b-amiloide agregatuak ere deskribatu egin dira AGan; horiek ere sindrome honen patologia zuzenean parte hartze dute. Ikerketa horien arabera, argi dago zein den haien arteko lotura: b-amiloideak tau proteina fosforilatzen duten kinasak aktibatzen ditu.

Mikrotubulu zitoplasmatiko gehienak gune bakar batetik sortzen dira



Zelularen barruan mikrotubuluen polimerizazioa ez da gertatzen edozein lekutan, zitoplasmaren gune espezifikoean baizik; gune horiei **mikrotubuluen zentro antolatzaile** deritze. Hori esperimentalki frogatu da mikrotubuluen desagertzea eragiten duten drogak erabiliz: koltzemidaz tratatuz gero, zelularen mikrotubulu guztiak despolimerizatzen dira; gero, droga ezabatu ondoren, mikrotubulu berriak agertzen hasten dira. Tubulina fluoreszentea gehitzen bada, mikrotubulu horiek ikusten dira; guztiak nukleoaren ondoan dagoen gune bakar batetik sortuak dira. Hortik periferiarantz hedatzen dira, norabide guztiei jarraituz. Hasieran, oraindik laburrak direnean, sortzen den egitura izar-itxura dauka, eta **aster** deritze.

Mikrotubuluen zentro antolatzaile nagusia **zentrosoma** da (15-8 irudia). Mikrotubulu zitoplasmatiko guztien minus muturrak zentrosoman sartuta eta babestuta daude; hori dela eta, monomeroak gehitzea (eta galtzea) batez ere plus muturrean gertatzen da. Baina, nolakoa da zentrosoma? Mikroskopia elektronikoan zentrosoma hodei ilun edo elektrodentso moduan ikusten da (zentrosomaren matrizea), non bi egitura bereizten diren: **zentrioloak**. Matrizearen konposizioa argi ez badago ere, tubulina berezi bat aurkitu da: **γ -tubulina**. γ -tubulina molekulek (eta beste osagai batzuek) eratzun-itxurako egiturak sortzen dituzte. γ -tubulinazko eratzunak funtsezkoak dira mikrotubulu berriak nukleatzeko: euskarri moduan jokatzen dute, non tubulina-monomeroak biltzen diren.



Hala ere, mikrotubulu zelular guztiak ez dira zentrosomatik sortzen. Periferian eraikitzen diren mikrotubuluak zentro antolatzaile periferikoetatik polimerizatzen dira. Zentro horiek **gorputz basalak** dira. Zelula ziliatueta, zilio bakoitza sortzeko, oinarrian gorputz basal batek egon behar du. Badirudi zentriolo bakar batez osatuta dagoela. Segur aski gorputz basalak zentrosomatik eratorriak dira.

Zentrioloak mikrotubuluz osaturiko zilindro txikiak dira

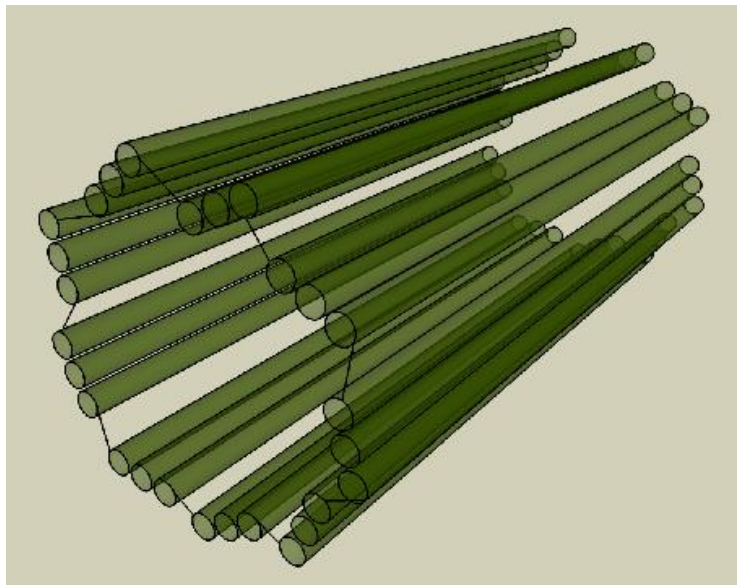
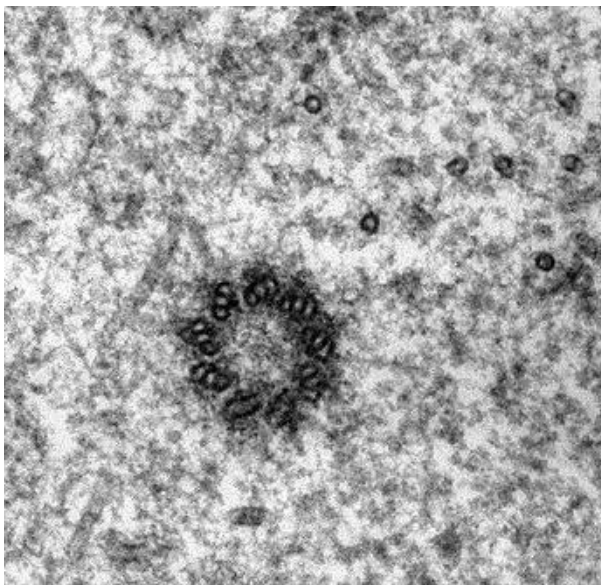
Zentrioloak egitura zilindrikoak dira, oso laburrak.. Zentrioloak mikrotubuluz osatuta daude. Mikrotubuluak paraleloki kokatzen dira, eta antolaketa hau dute: hiruak elkartuta daude, eta hirukoteak (bederatzi) zentrioloaren periferian kokatzen dira (15-9 irudia). Hirukote bakoitza osatzen duten mikrotubuluak ez dira osoak; aldiz, fusionatuta daude (bat osoa da, 13 protopiruz osatua; besteak, berriz, soilik 11 protopiruz osatuak dira).

Zentrosoman bi zentriolo daude, beti elkarzut kokatuak. Zentrosomaren ohiko osagaiak dira animalia-zeluletan, baina ez dira agertzen landare-zelulen zentrosoman; hori dela eta, ez

15-8 irudia. Zelularen zentrosoma eta mikrotubulu zitoplasmatikoak, fluoreszentsiaz ikusiak (iturria: Wellcome Images/MRC NIMR).

du ematen mikrotubulu zitoplasmatikoak nukleatzeko beharrezkoak direnik. Orduan, zein da zentrioloen funtzioa?.

Litekeena da zentrioloen funtzio nagusia zentrosomaren bikoizpena izatea. Prozesu horrek mitosian sartu baino lehen gertatu behar du. Mitoiaren aldian bi zentrosomak elkarrengandik banatzen dira; horrela sortzen dira zelularen bi poloak. Polo bakoitza mikrotubuluaren zentro antolatzailea da; beraz, bi poloen artean egitura mikrotubular berri bat antolatuko da: ehoardatz mitotikoa. Mekanismo ezezagun batez, zentrioloak bikoiztu egiten dira, zentriolo bakoitzetik beste zentriolo bat sortuz, eta, dirudienez, horrek zentrosomaren bikoizpena eragiten du.



15-9 irudia. Zentrioloa, mikrotubulu-hirukotez osatua (iturria: Wikipedia).

GAIA JORRATZEKO GALDERAK

- Zein da mikrotubuluen eginkizuna animalia-zeluletan?
- Zein da mikrotubuluen kokapen zitoplasmatikoa?
- Zein da mikrotubuluen antolaketa molekularra?
- Nolakoa da mikrotubuluen polimerizazio-prozesua?
- Zer proteinak kontrolatzen dute mikrotubuluen egonkortasuna?
- Zer egitura zelular eraikitzen dira mikrotubuluekin?
- Zer da zentrosoma?
- Zer dira gorputz basalak?
- Nolakoak dira zentrioloak, eta zertarako balio dute?