

Unidad III

Clase 22

Citoesqueleto y Movimiento Celular II

Microtúbulos

Dra. Alejandra Alvarez

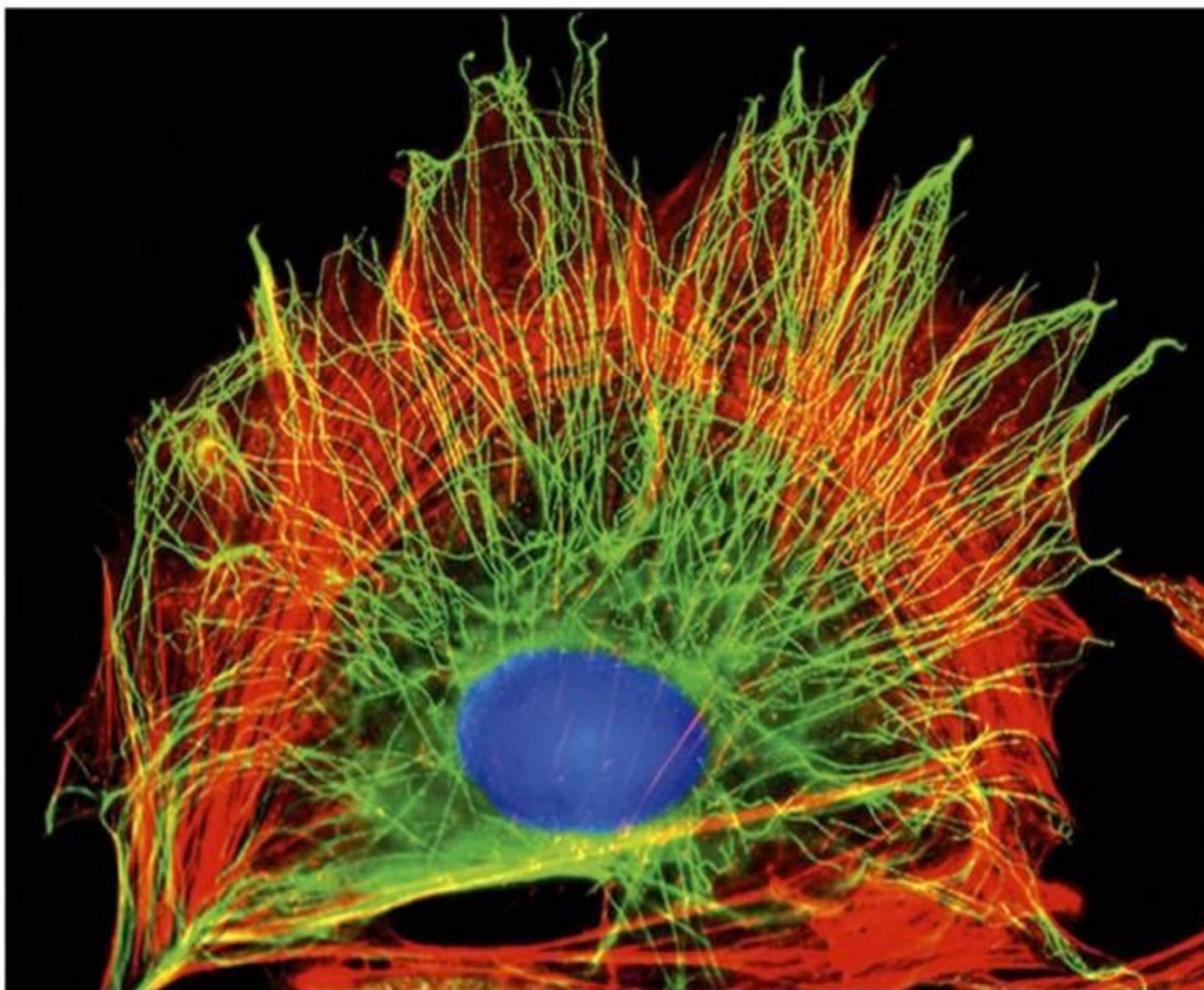
Contenidos:

- **Aspectos Generales del Citoesqueleto**
- **Filamentos Intermedios**
- **Microfilamentos o Filamentos de Actina**
- **Proteínas Asociadas a Actina**
- **Microtúbulos**
- **Transporte microtubular**

Objetivos de aprendizaje:

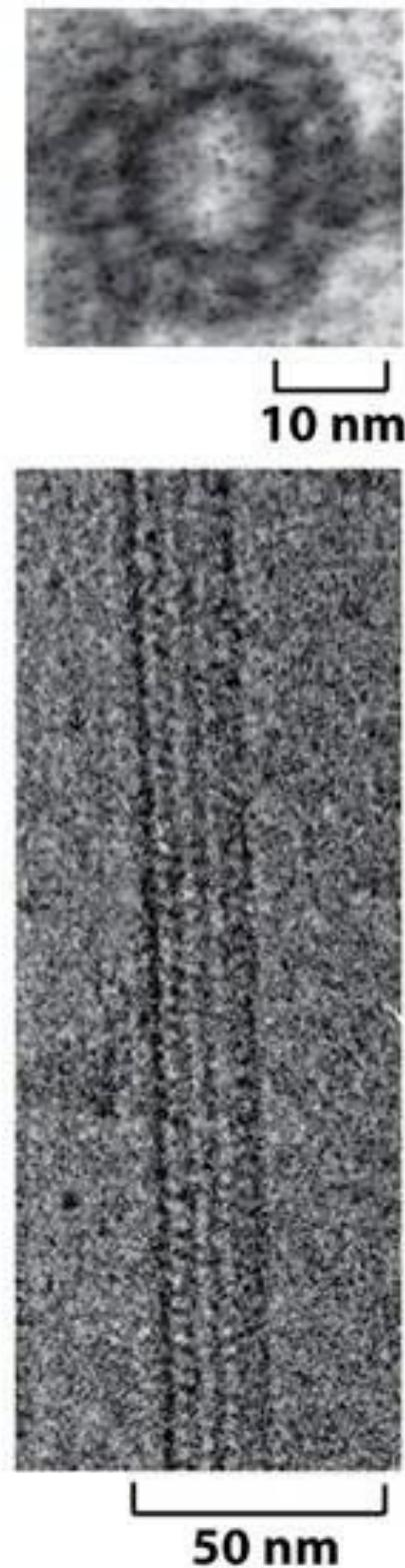
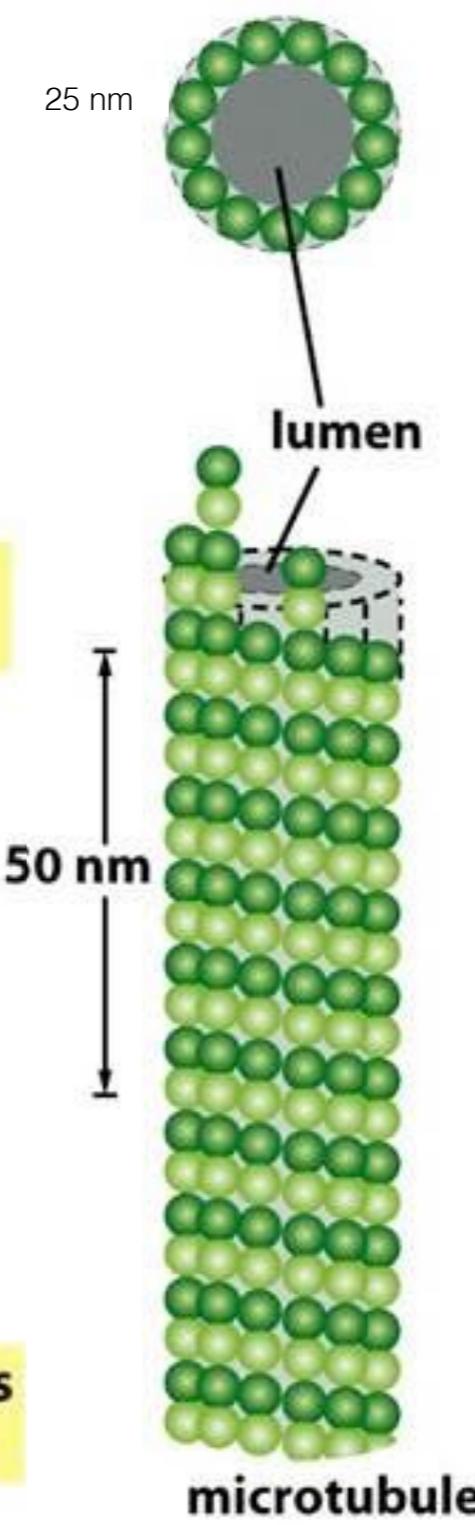
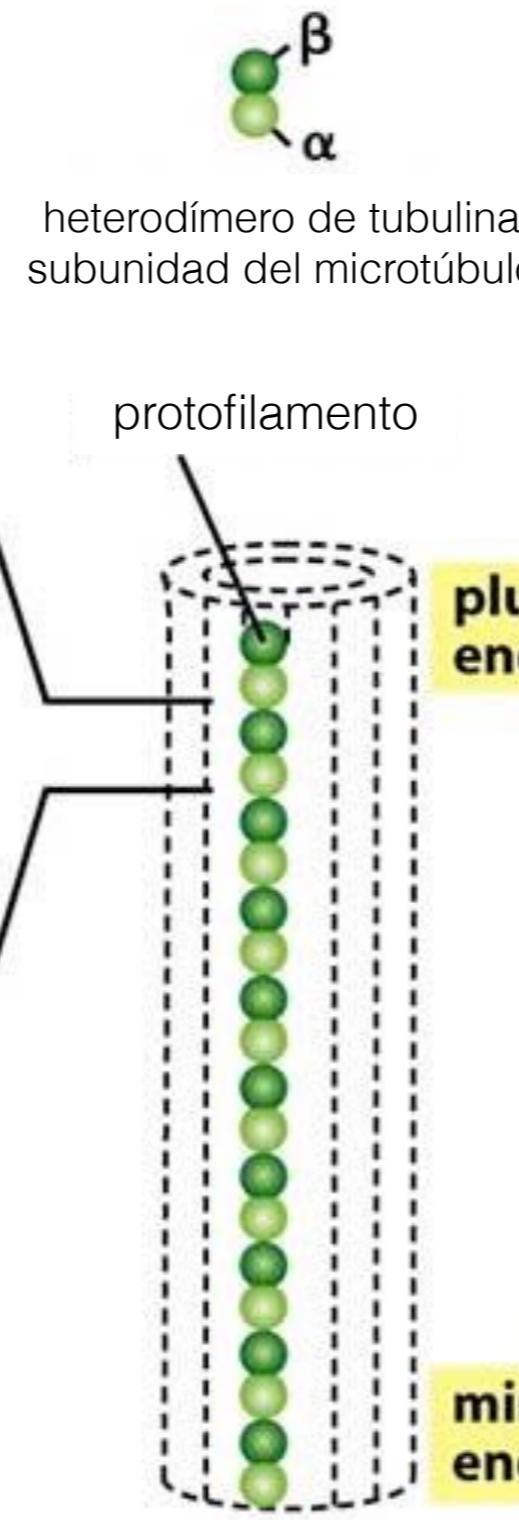
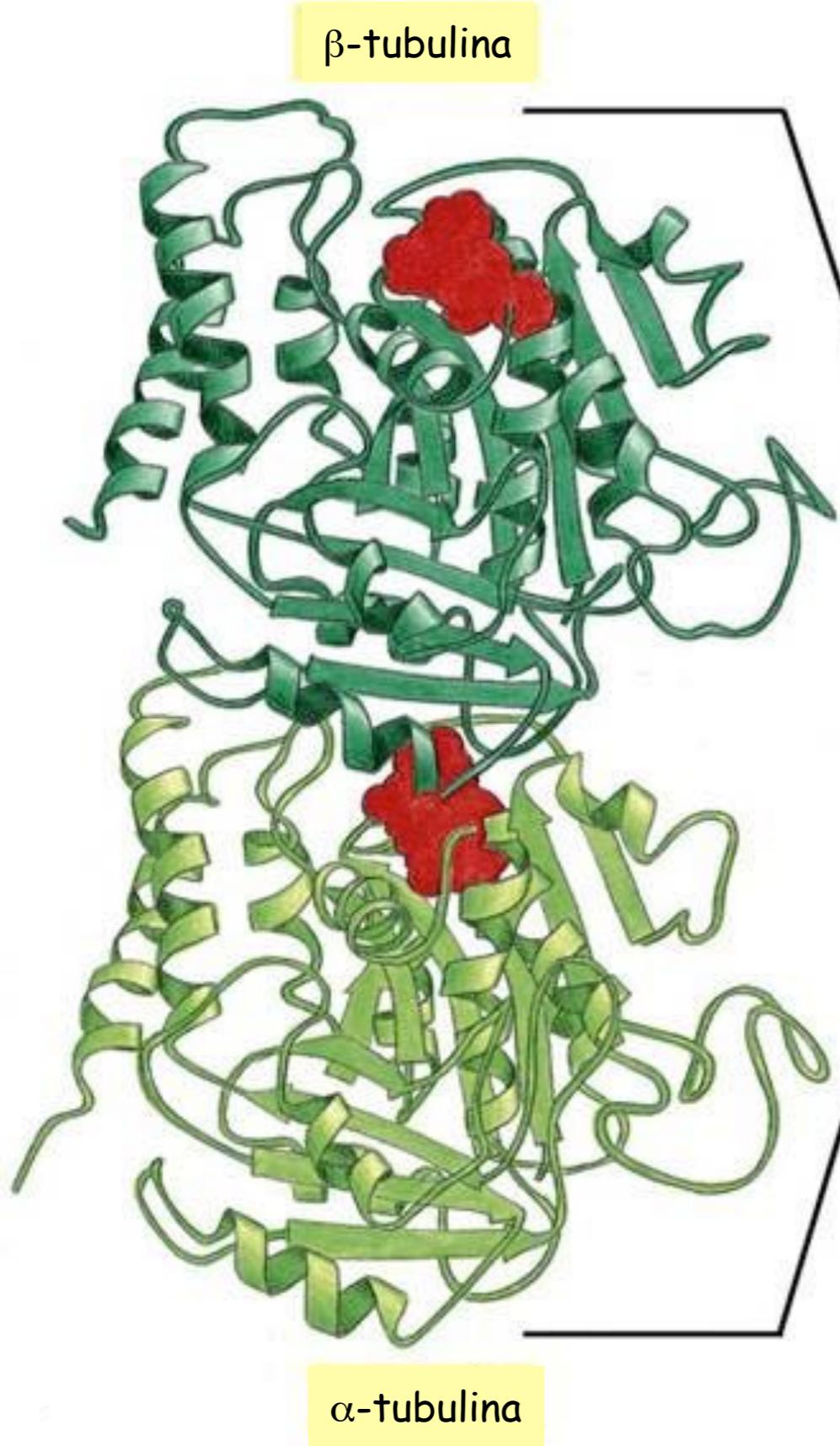
- Conocer las propiedades de los microtúbulos
- Entender la inestabilidad dinámica de los microtúbulos
- Conocer las proteínas reguladoras de los MTs
- Entender los motores microtubulares
- Entender la importancia del transporte por MTs en neuronas

Microtúbulos



10 μm

Microtúbulos



Polimerización de tubulina en Microtúbulos

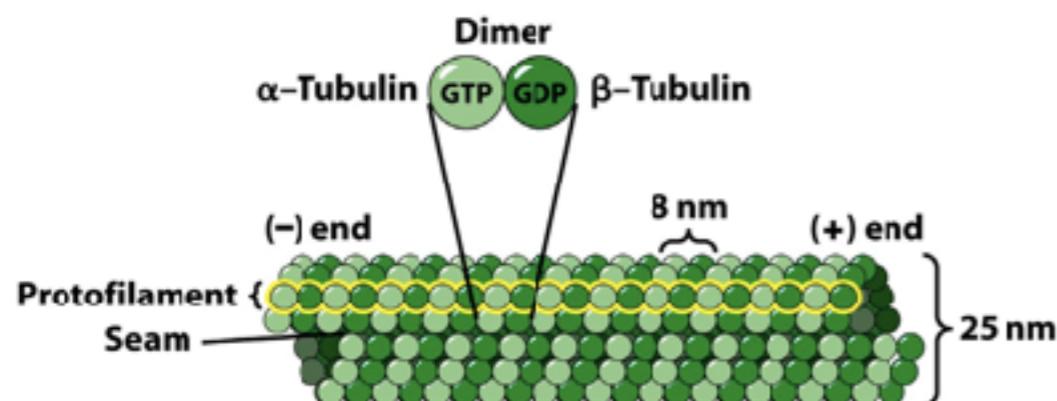


Figure 18-3b
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Los MT se forman por **polimerización de dímeros de tubulina**

El proceso también se controla con la **unión de nucleótidos (GTP)**

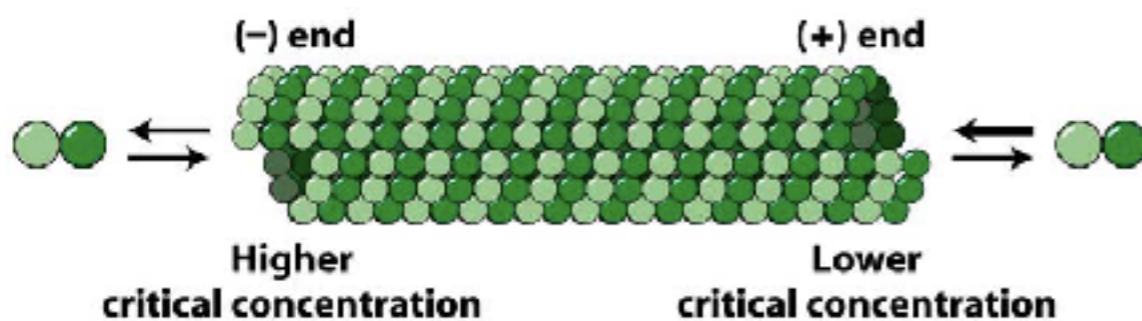
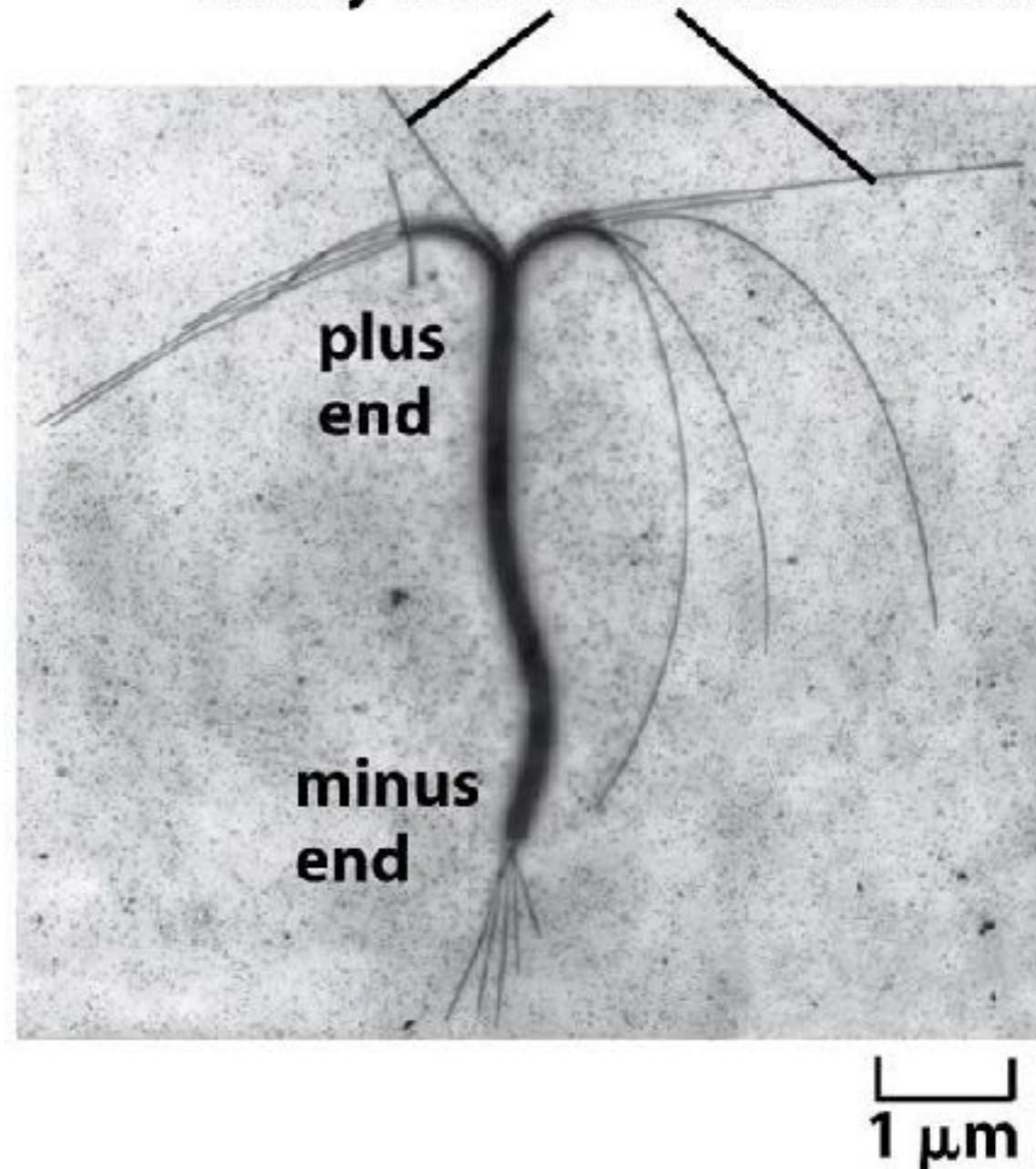
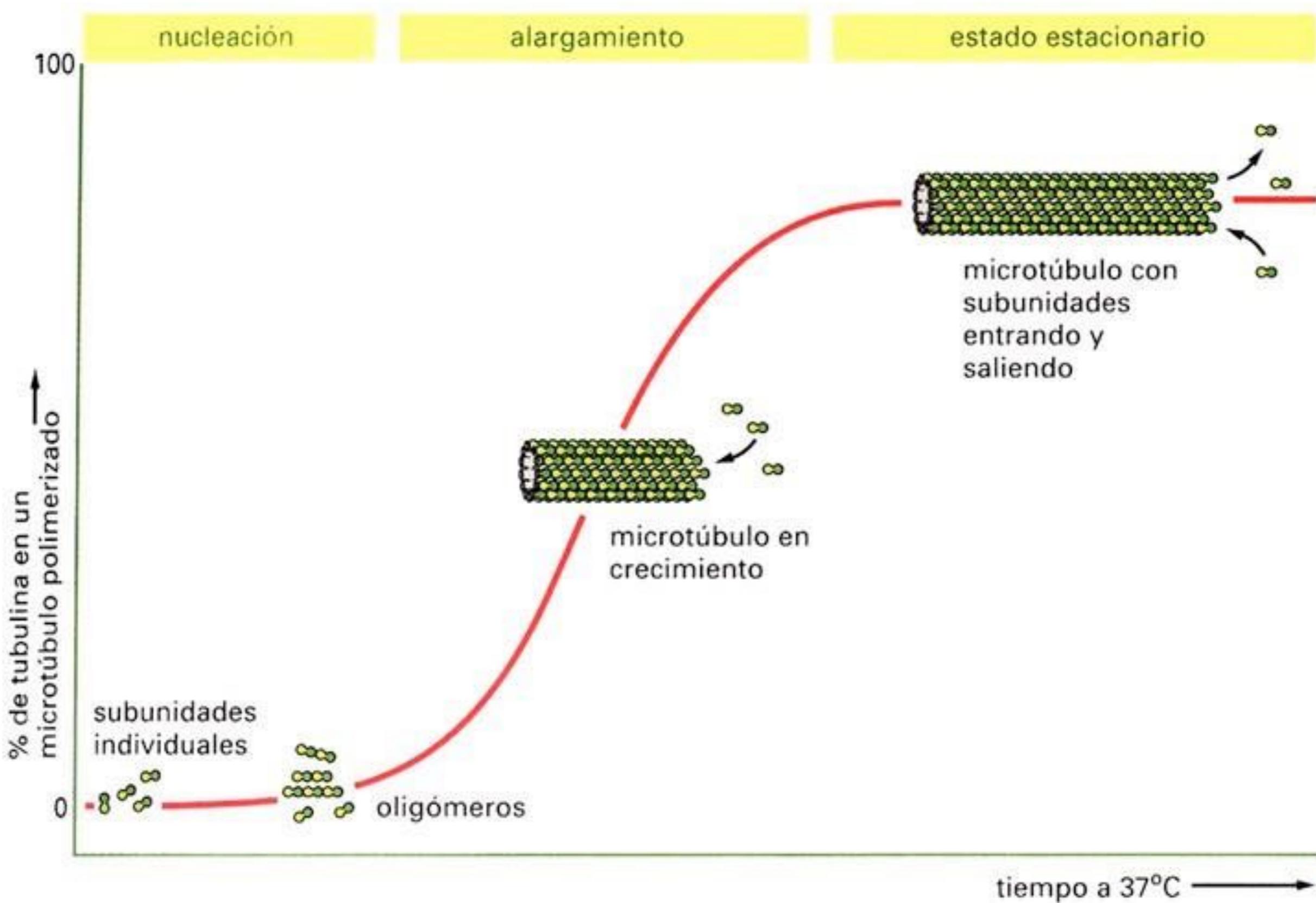


Figure 18-8b
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

**Polaridad de los MT:
newly formed microtubules**



Polimerización de tubulina



Los MT crecen de los anillos de γ -tubulina en el centrosoma (MTOC)

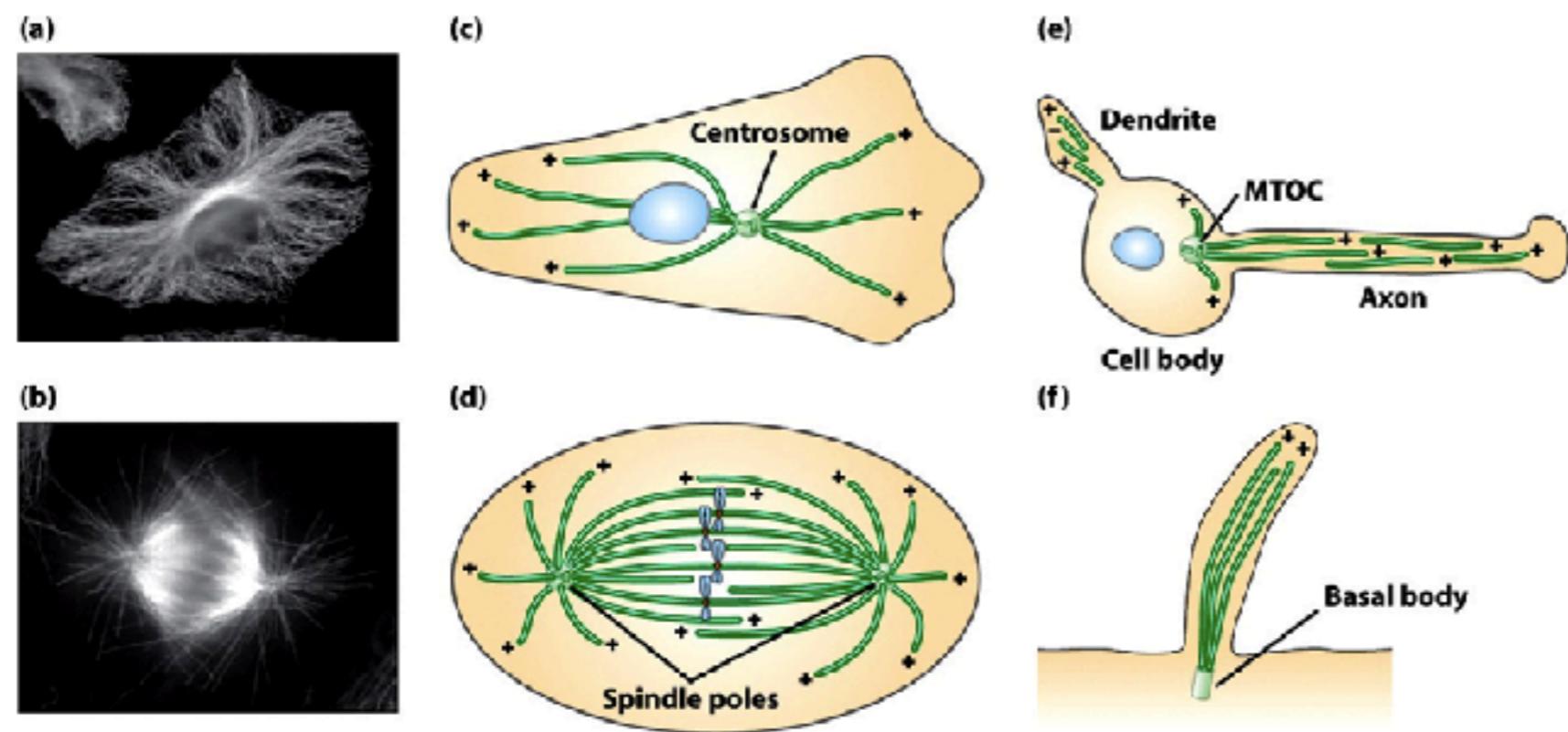


Figure 18-5
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

- En la célula los microtúbulos son nucleados en estructuras conocidas como centros organizadores de microtúbulos (MTOC) con el extremo (-) del MT anclado en el MTOC.
- En las células interfásicas, el MTOC se conoce como un centrosoma, ubicado cerca del núcleo.
- En las células mitóticas hay dos MTOC que forman polos de huso mitótico
- En células en interfase y neuronas los microtúbulos se utilizan como vías férreas para el transporte de vesículas y orgánulos.
- En las células mitóticas los MT mueven los cromosomas hacia MTOCs.

Hay algunas variaciones en el número de proto-filamentos en el microtúbulo (MT).

Algunos MT pueden contener 11 o 15 filamentos pero la mayoría microtúbulos en la célula son singletes que contiene 13 filamentos.

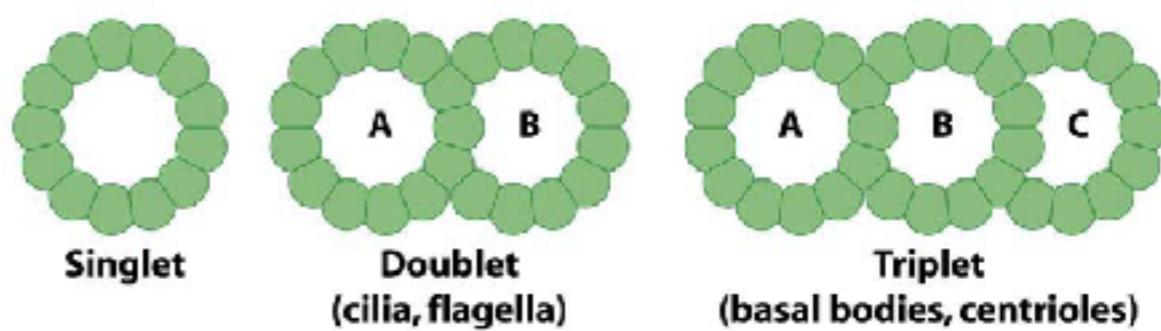


Figure 18-6
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Los MT crecen de los anillos de γ -tubulina en el centrosoma (MTOC)

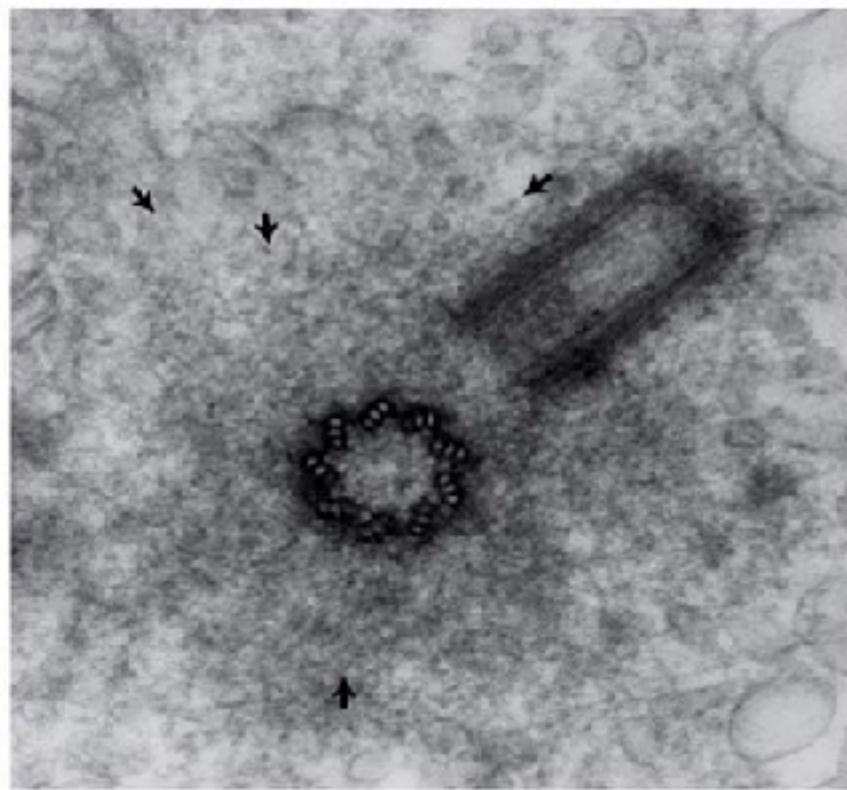


Figure 18-5a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

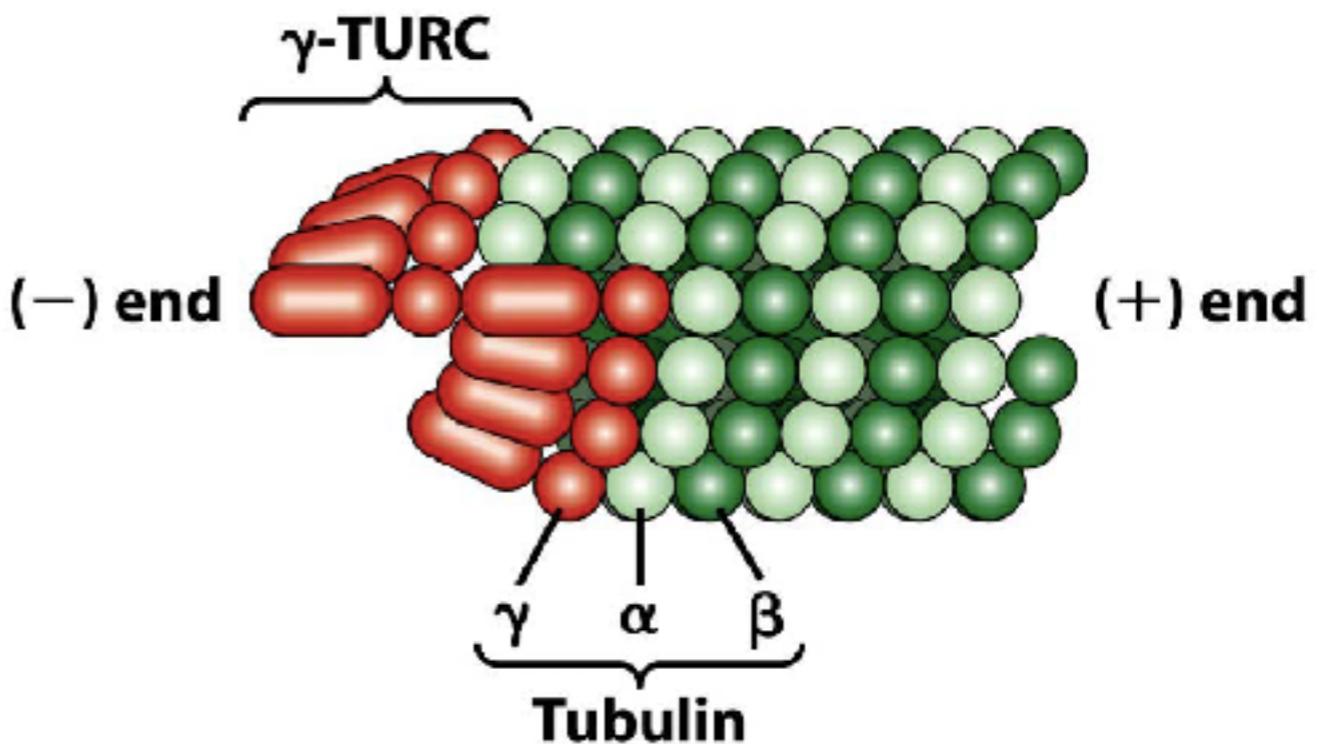


Figure 18-7b
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

En animales los Centrosomas (MTOC) consisten en un par de centrioles cilíndricos dispuestos ortogonalmente rodeados de material pericentriolar.

Los centrioles tienen aproximadamente 0.5 um de largo y 0.2 um de diámetro.

Son estructuras altamente organizadas y estables

Un centriolo consiste en nueve juegos de microtúbulos triples.

Los factores en el material pericentriolar es instrumental para iniciar nucleación de microtúbulos.

El principal γ -tubulina del complejo del anillo la complejo que actúa como plantilla por unir dímeros de tubulina por su extremo (+)

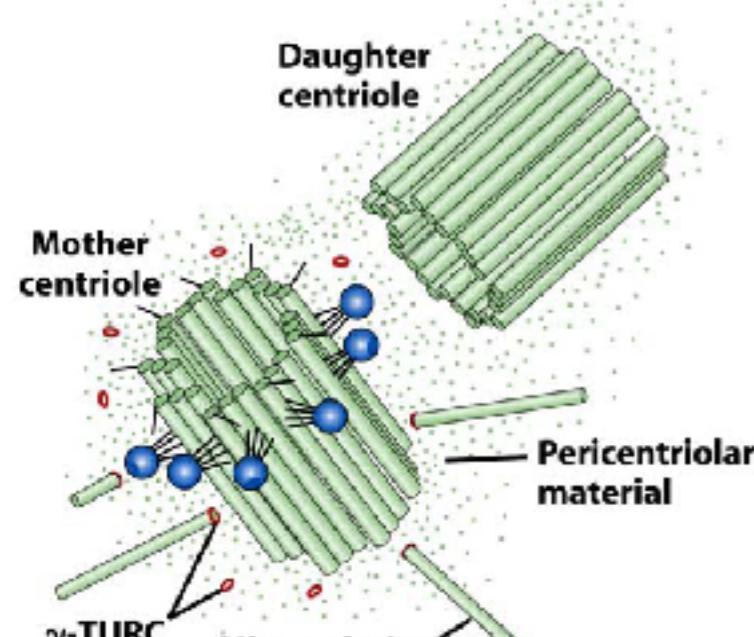
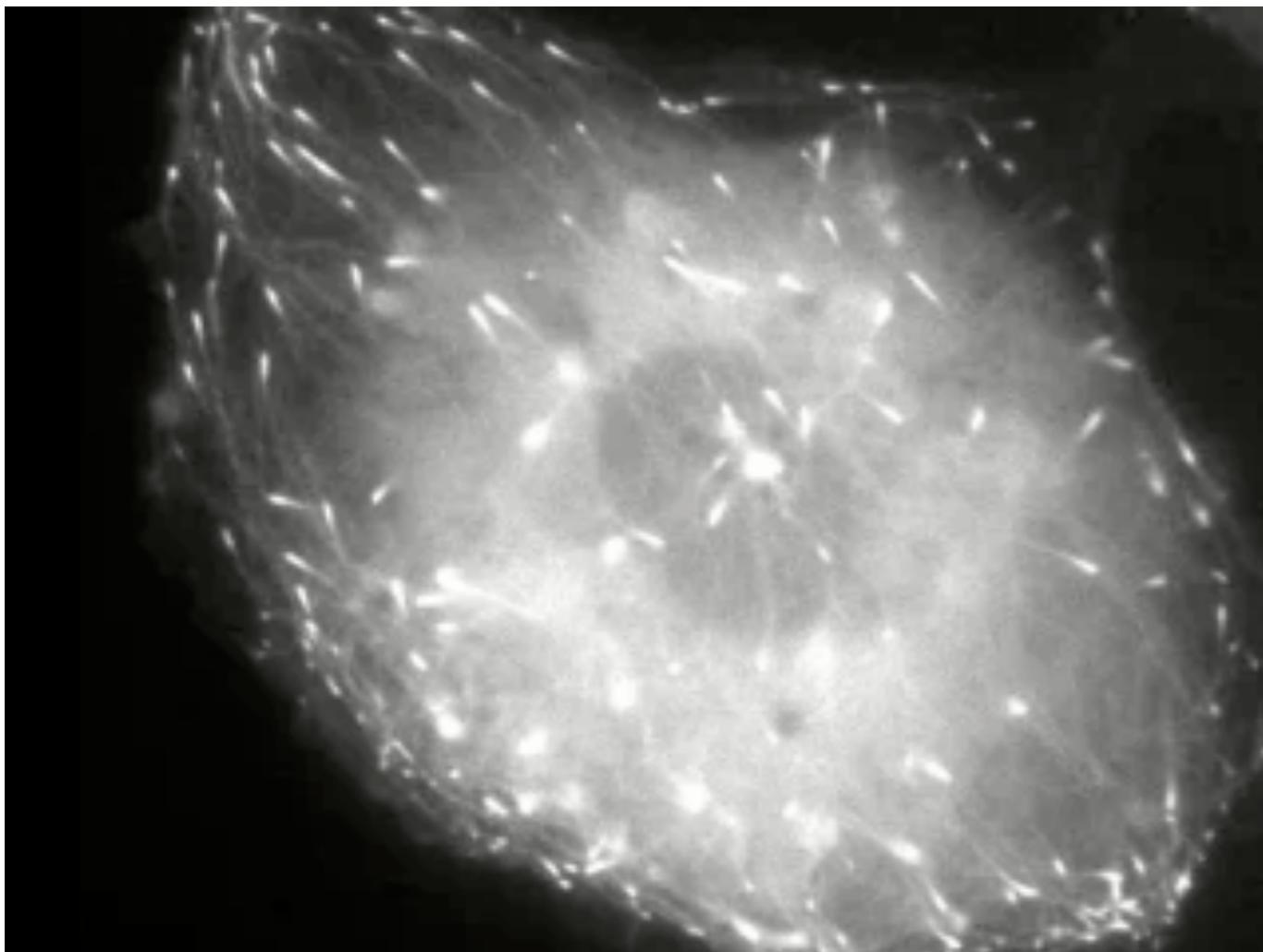


Figure 18-6b
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

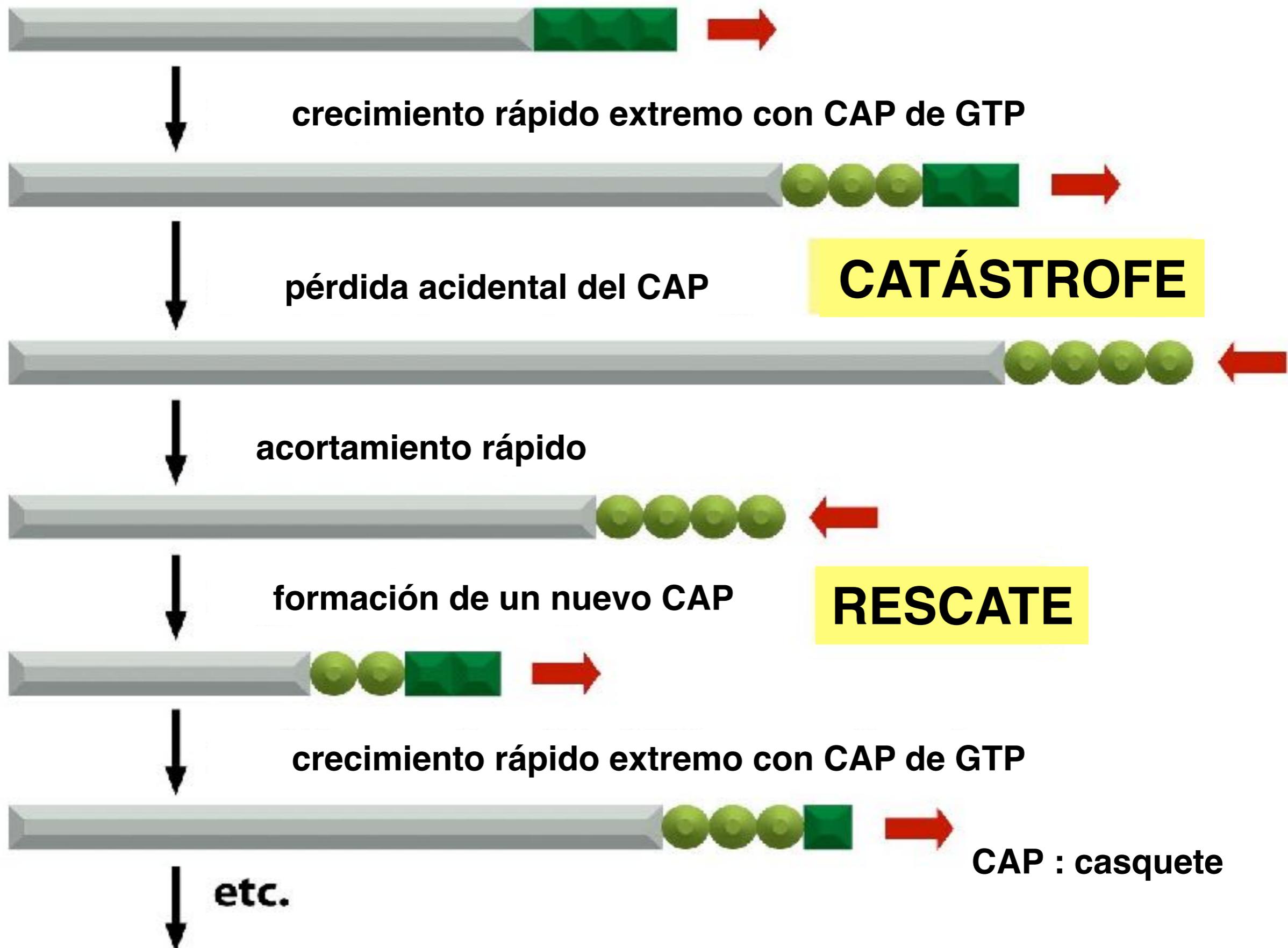
Los microtúbulos son dinámicos

Inestabilidad dinámica predomina en microtúbulos

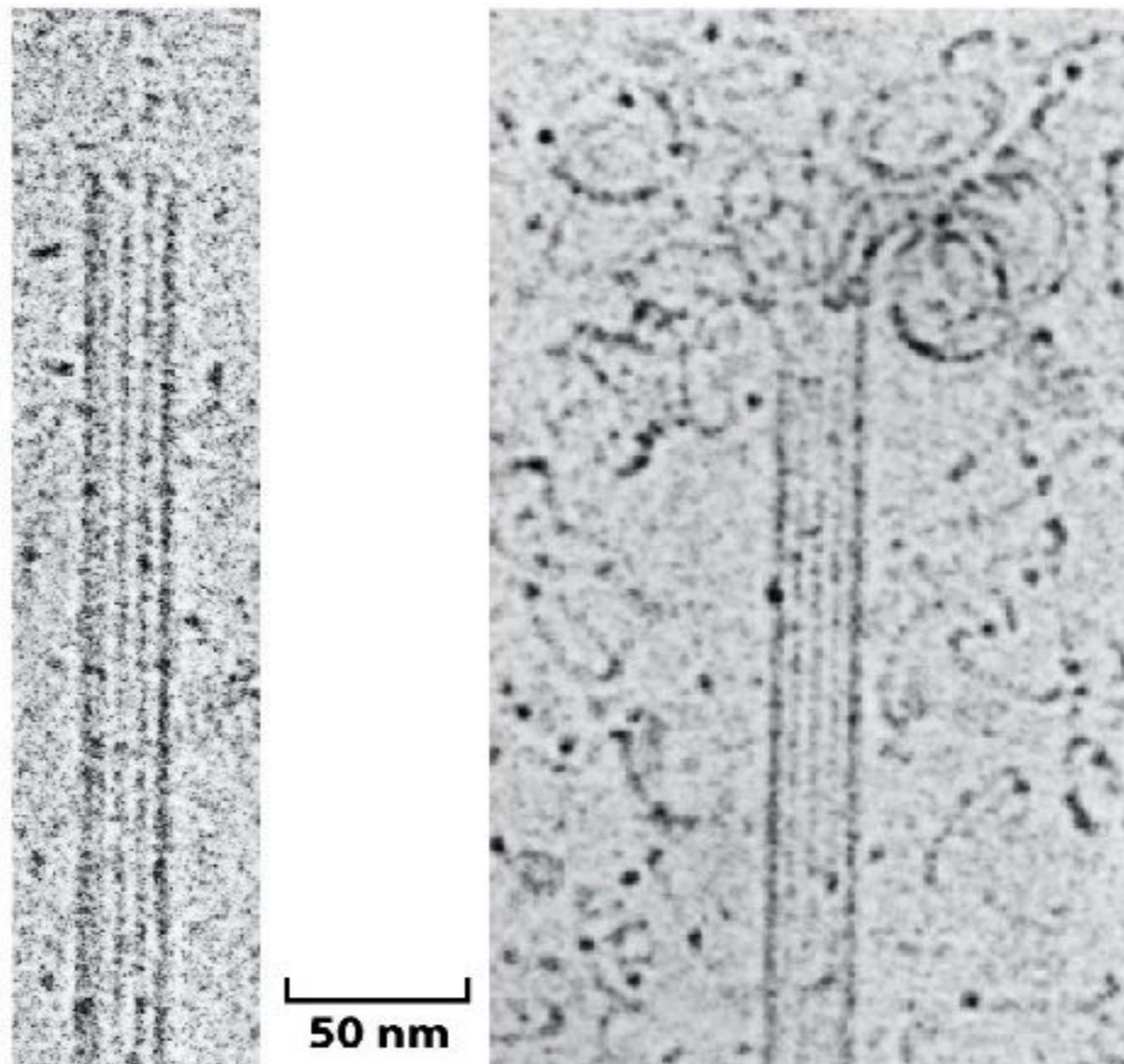
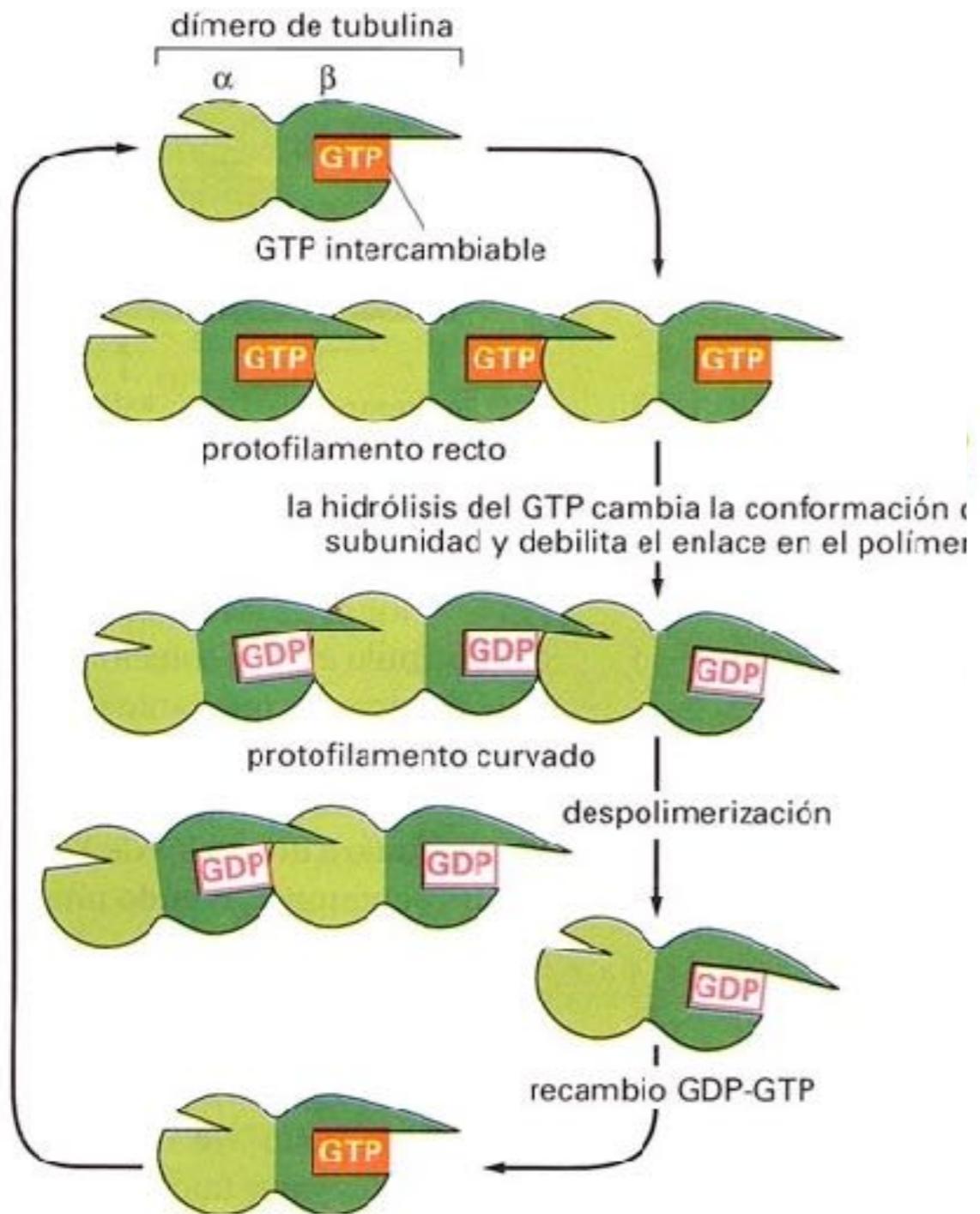


Ciclos de crecimiento y acortamiento o catástrofe

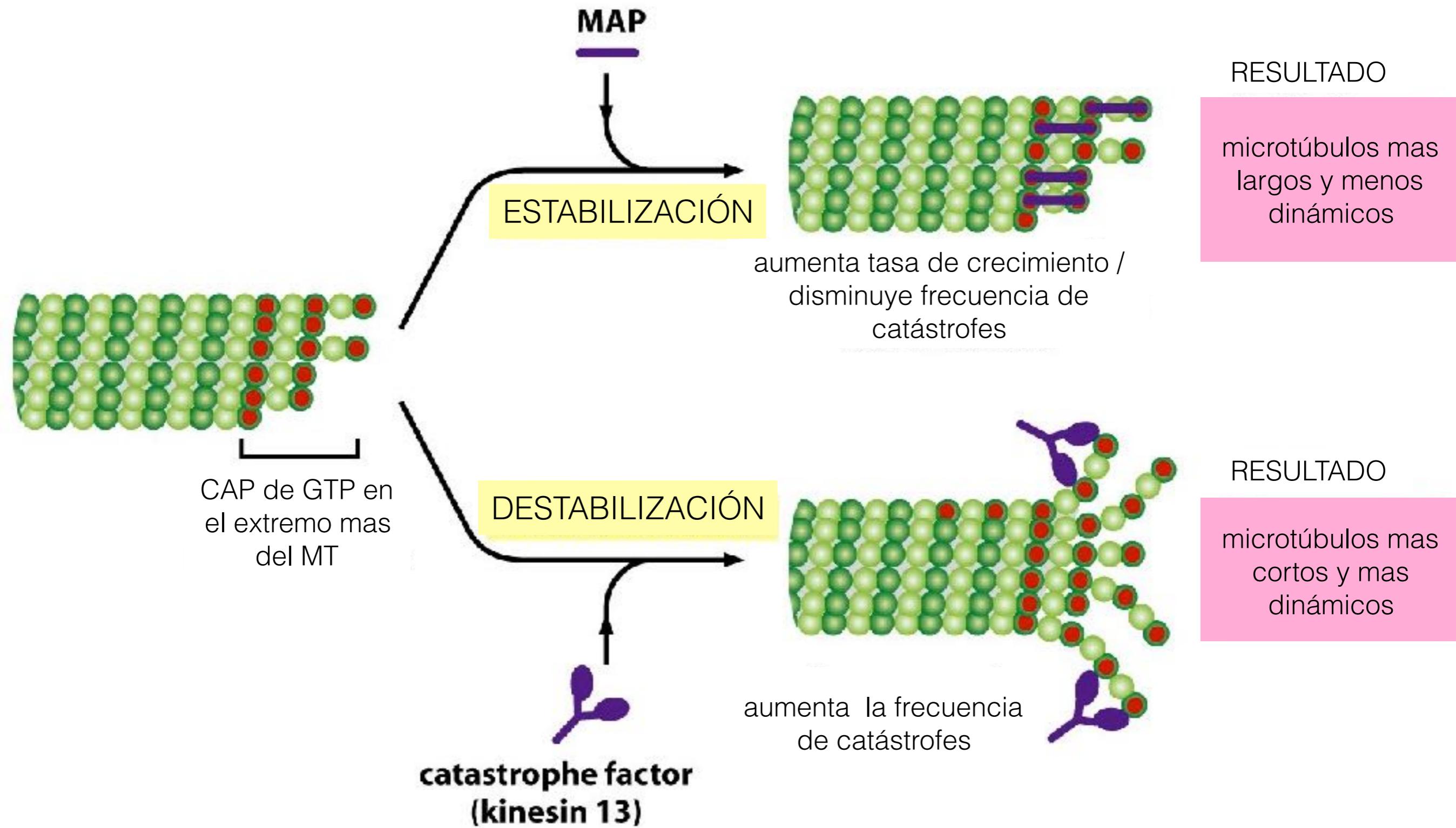
Ciclos de crecimiento y acortamiento de los MTs



La inestabilidad dinámica de los MTs está dada por la hidrólisis de GTP

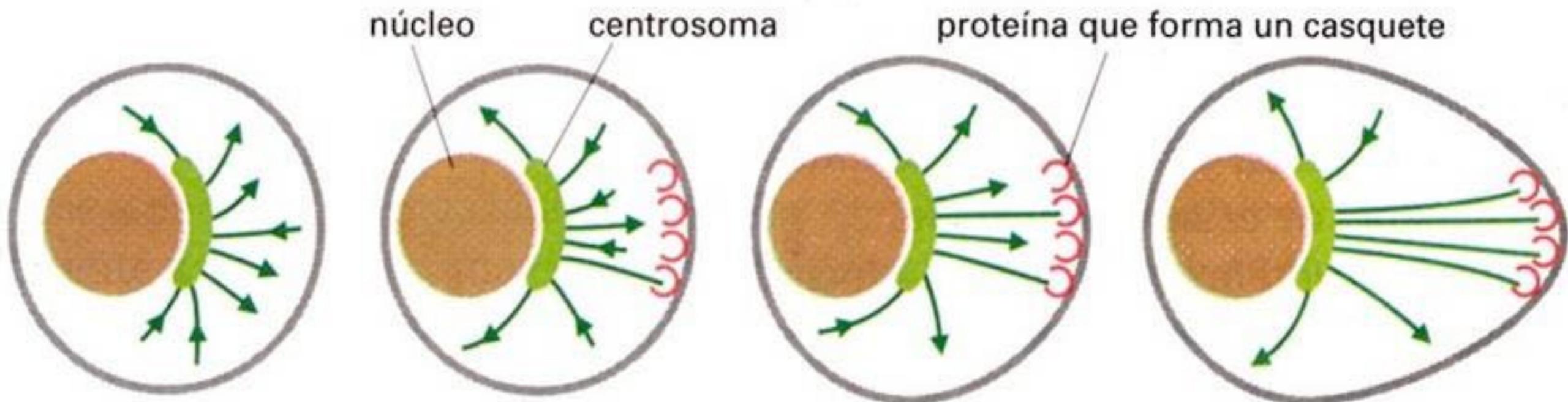


Distintas proteínas regulan la dinámica de los MTs

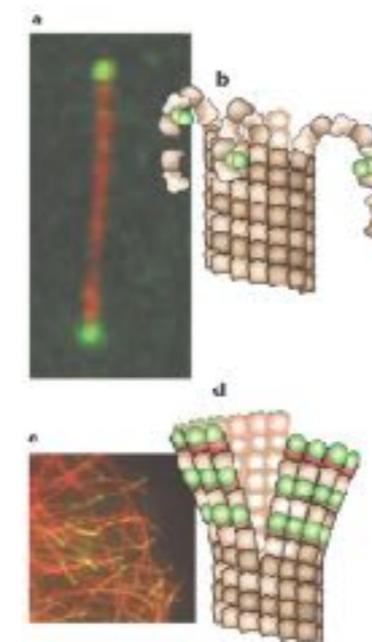
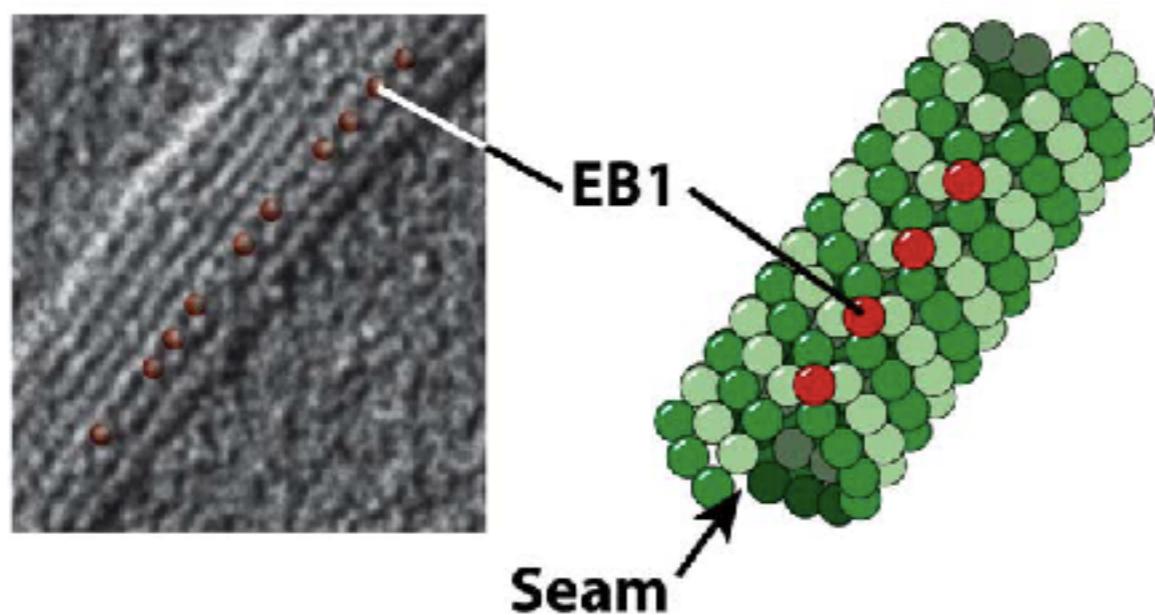


Proteínas en la membrana plasmática estabilizan los MTs

Estabilización de los extremos más



TIP-MAPs:



Biol Mol de la Cel, Alberts et al, 2002
ISBN 84-282-1011-X

Figure 18-13-B
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

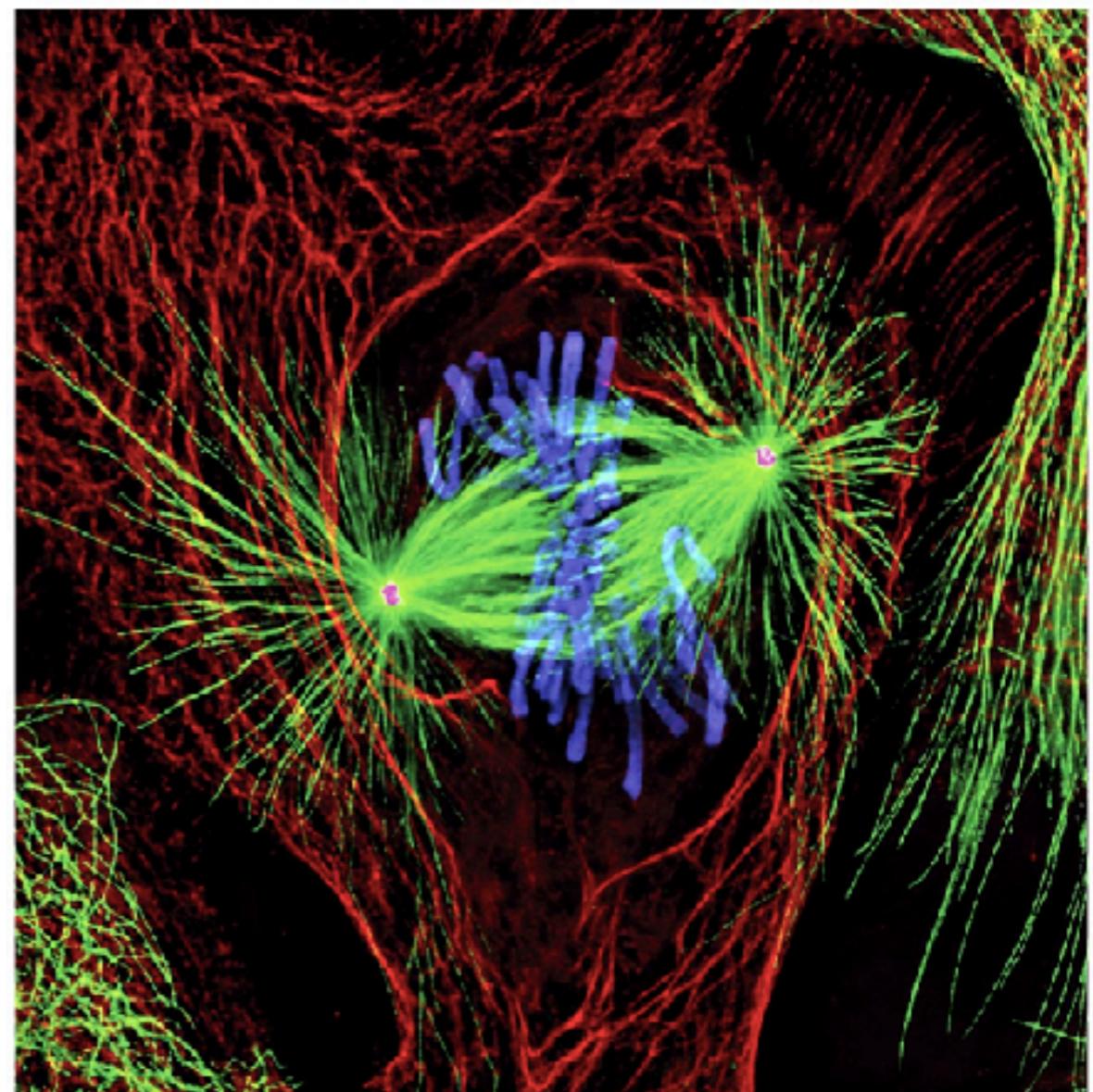
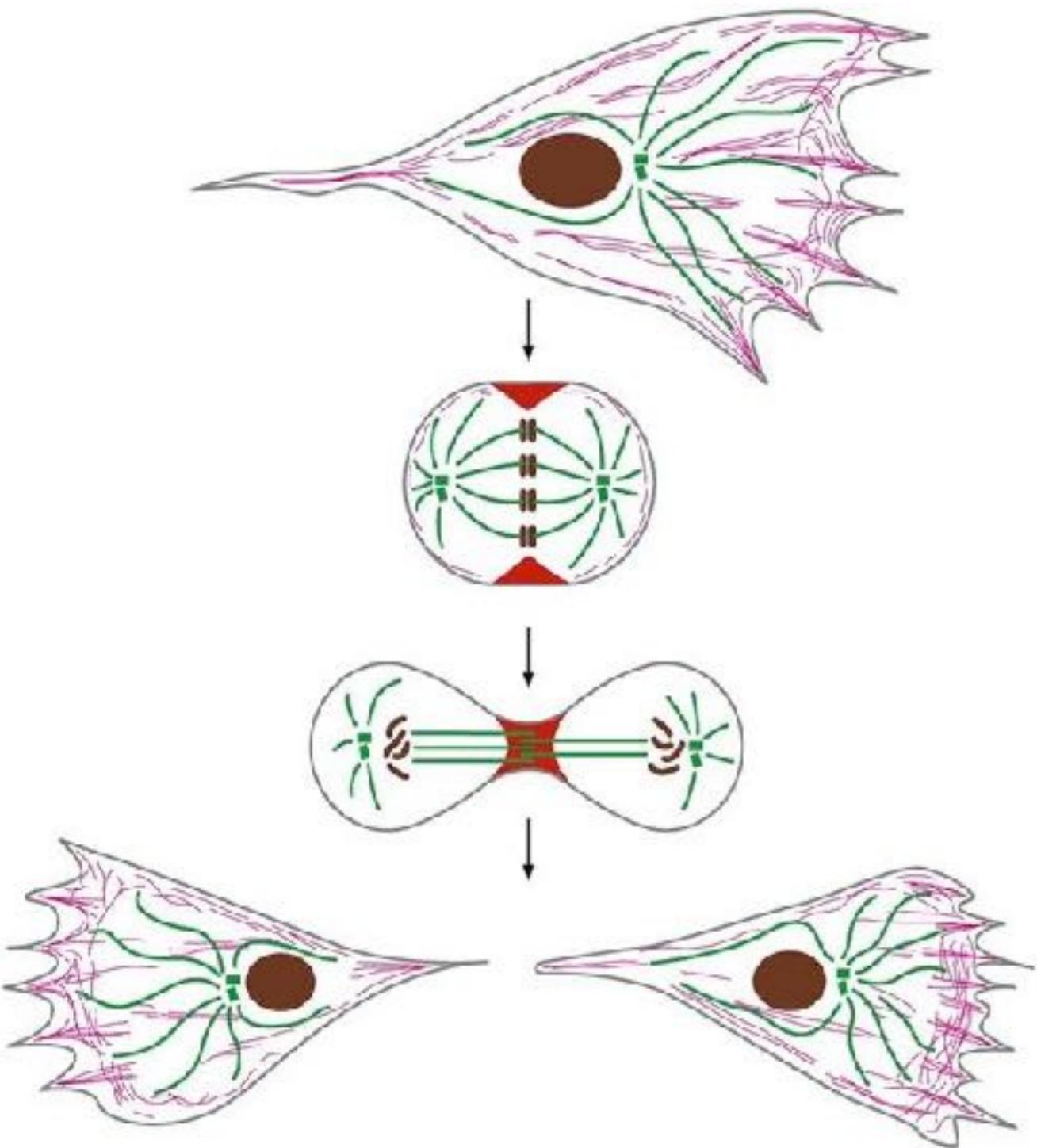
Los + TIPs se unen al extremo (+) y lo estabilizan disminuyendo la frecuencia de rescate.
La + TIP proteína EB se une cerca del extremo (+)

BIO 141c

TABLE 20-1 Proteins That Modulate Microtubule (MT) Dynamics

| Protein | MW | Location | Function |
|---|----------------------------------|--|--|
| MICROTUBULE-STABILIZING PROTEINS | | | |
| MAP1 | 250,000–300,000 (heavy chain) | Dendrites and axons; non-neuronal cells | Assembles and stabilizes MTs |
| MAP2 | 42,000 and 200,000 | Dendrites | Assembles and cross-links MTs to one another and to intermediate filaments |
| MAP4 | 210,000 | Most cell types | Stabilizes MTs |
| Tau | 55,000–62,000 | Dendrites and axons | Assembles, stabilizes, and cross-links MTs |
| CLIP170 | 170,000 | Most cell types | Cross-links MTs to endosomes and chromosomes |
| MICROTUBULE-DESTABILIZING PROTEINS | | | |
| Katanin | 84,000 | Most cell types | Microtubule severing |
| Op18 (stathmin) | 18,000 | Most cell types | Binds tubulin dimers |

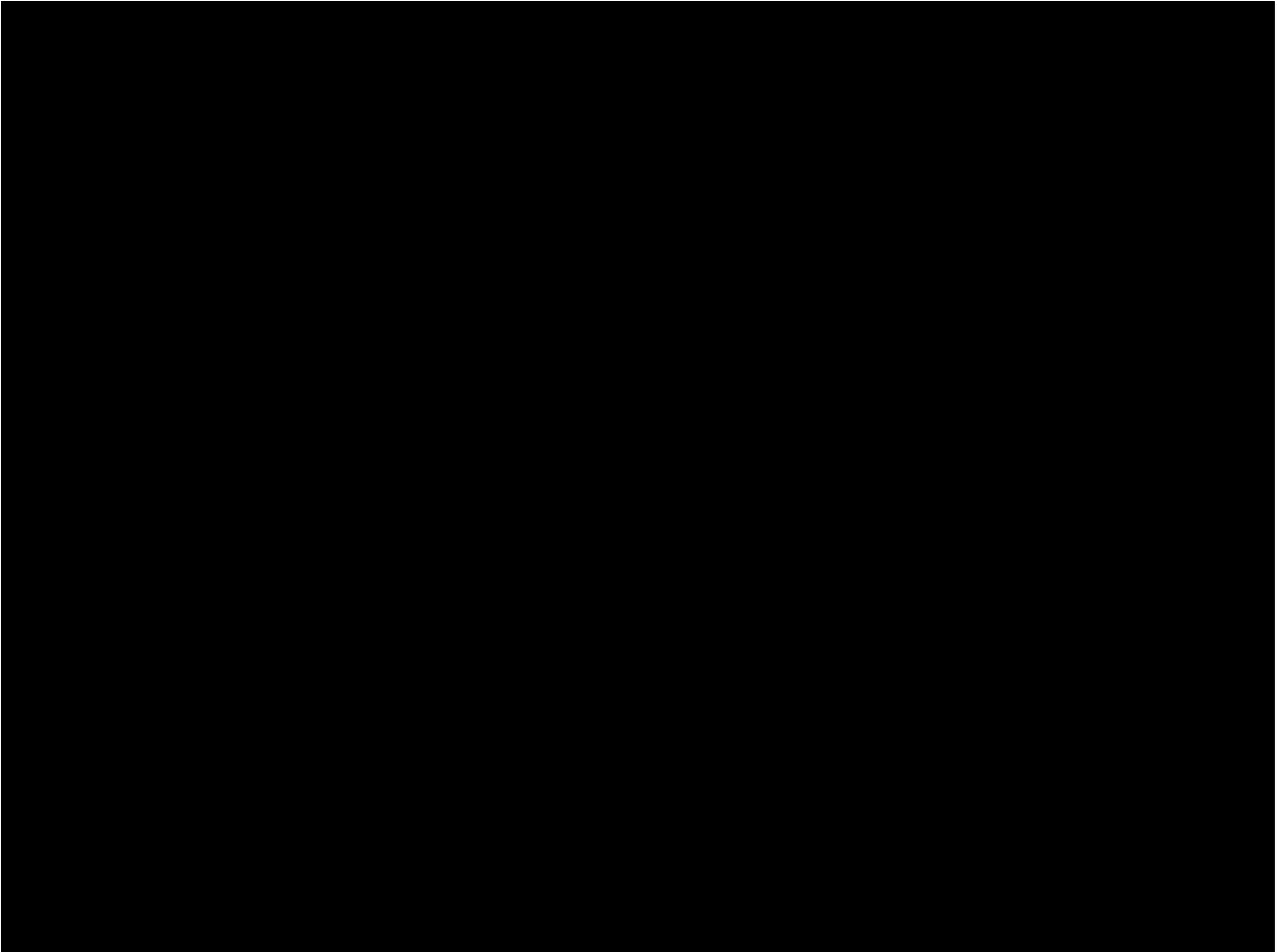
Los MTs participan en Mitosis



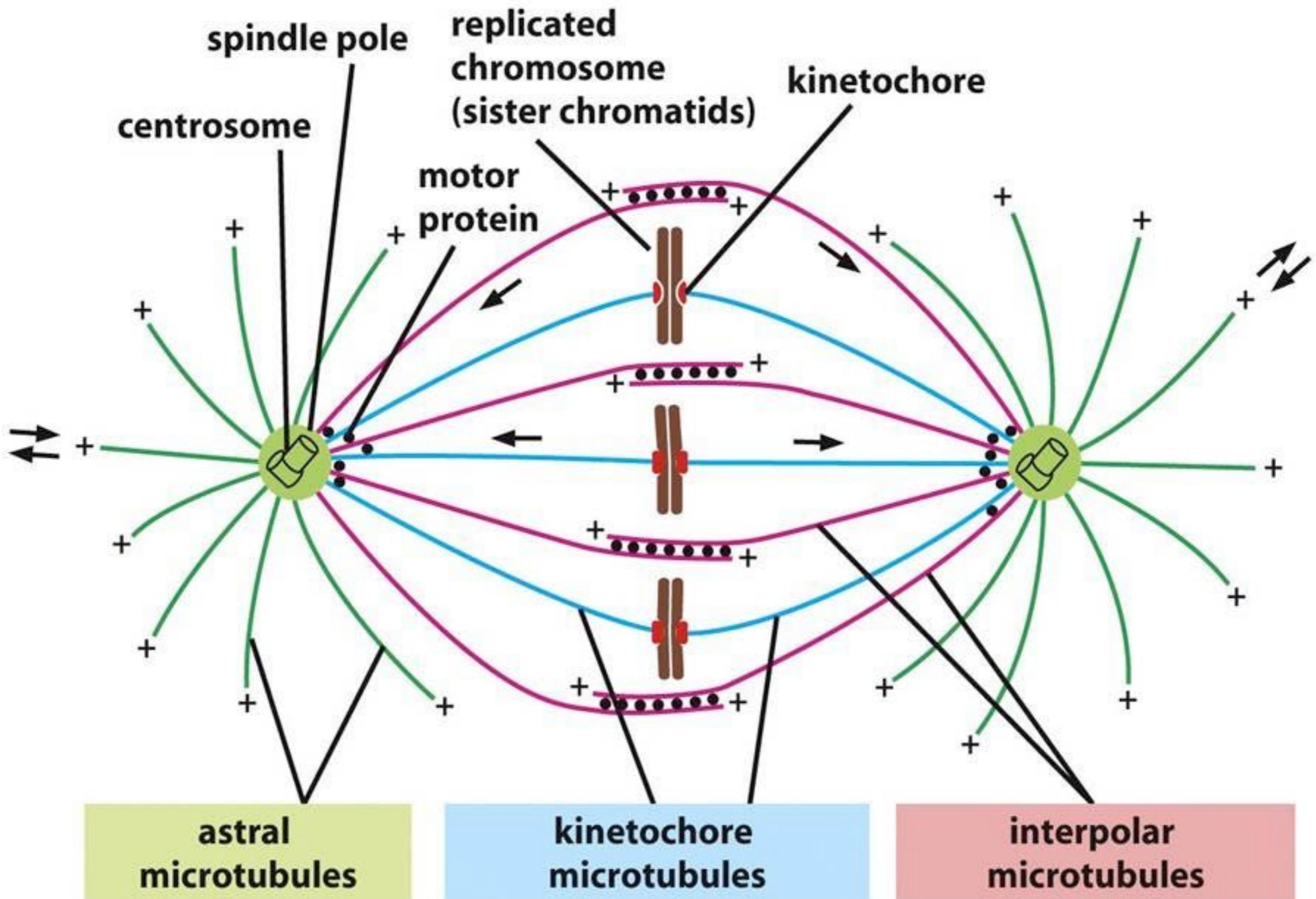
Chapter 18 Opener
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2006 W.H.Freeman and Company

Mitosis: EMBRIONES

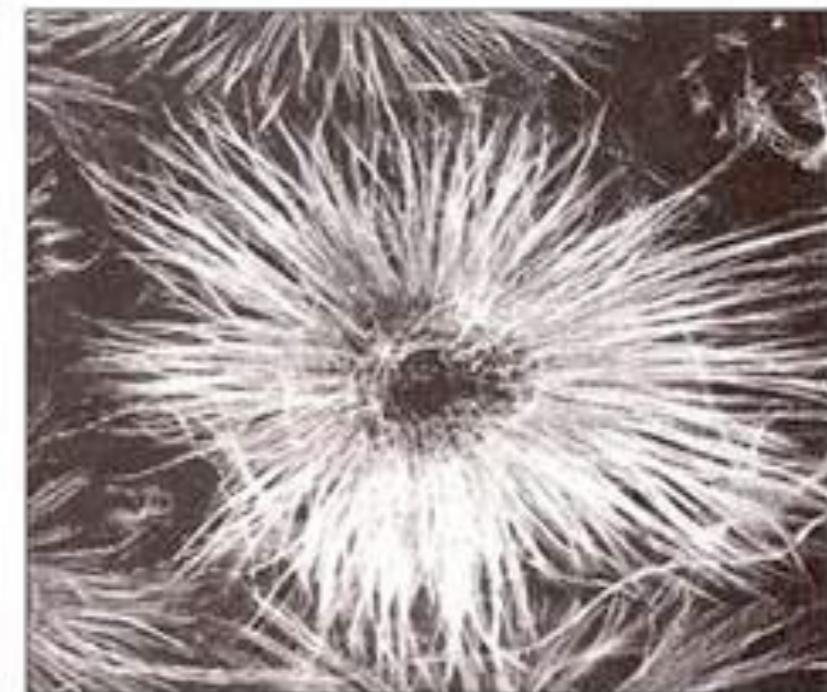
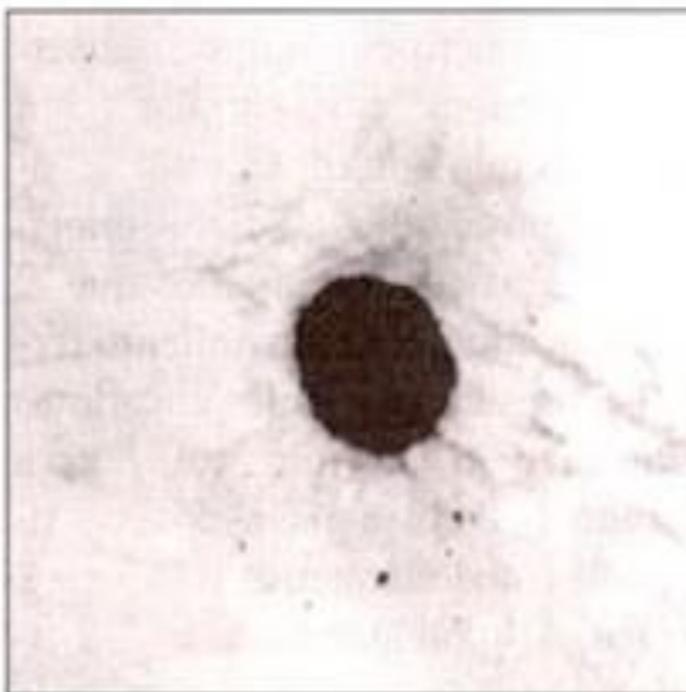
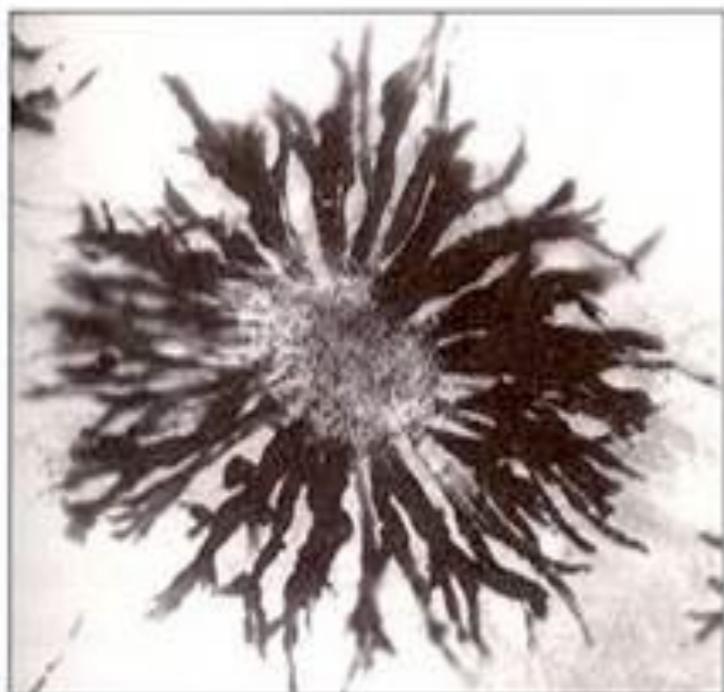
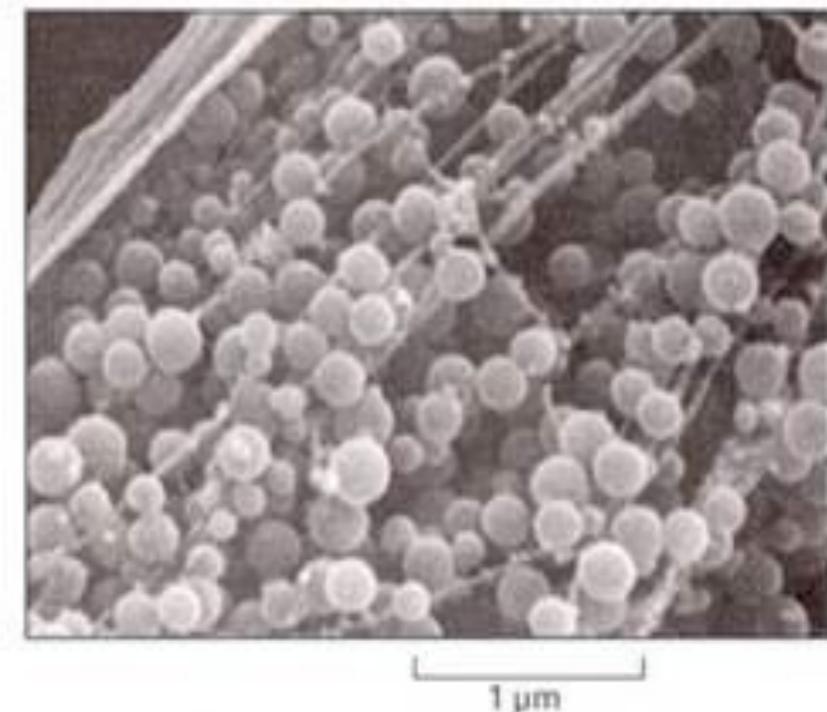
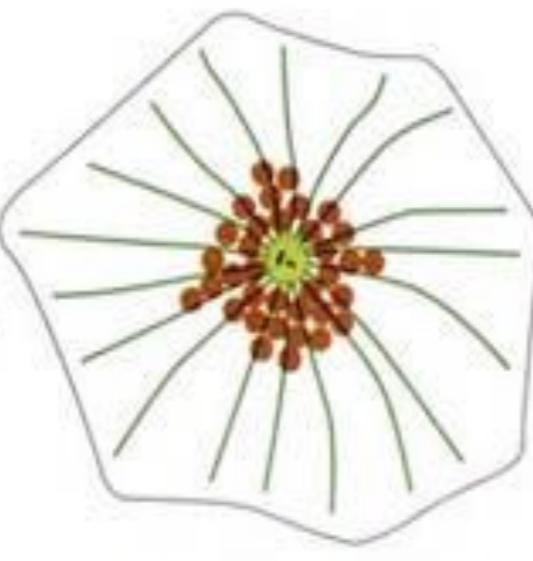
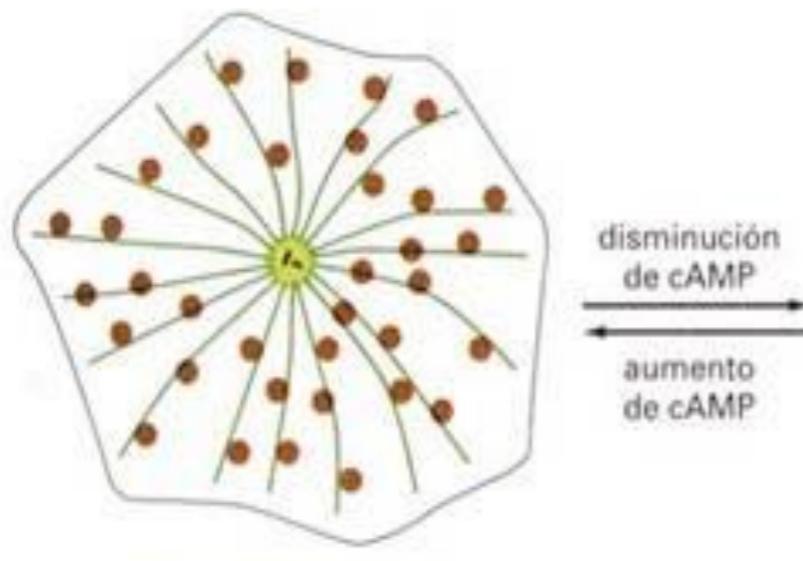
Xenopus laevis



EL HUSO MITÓTICO

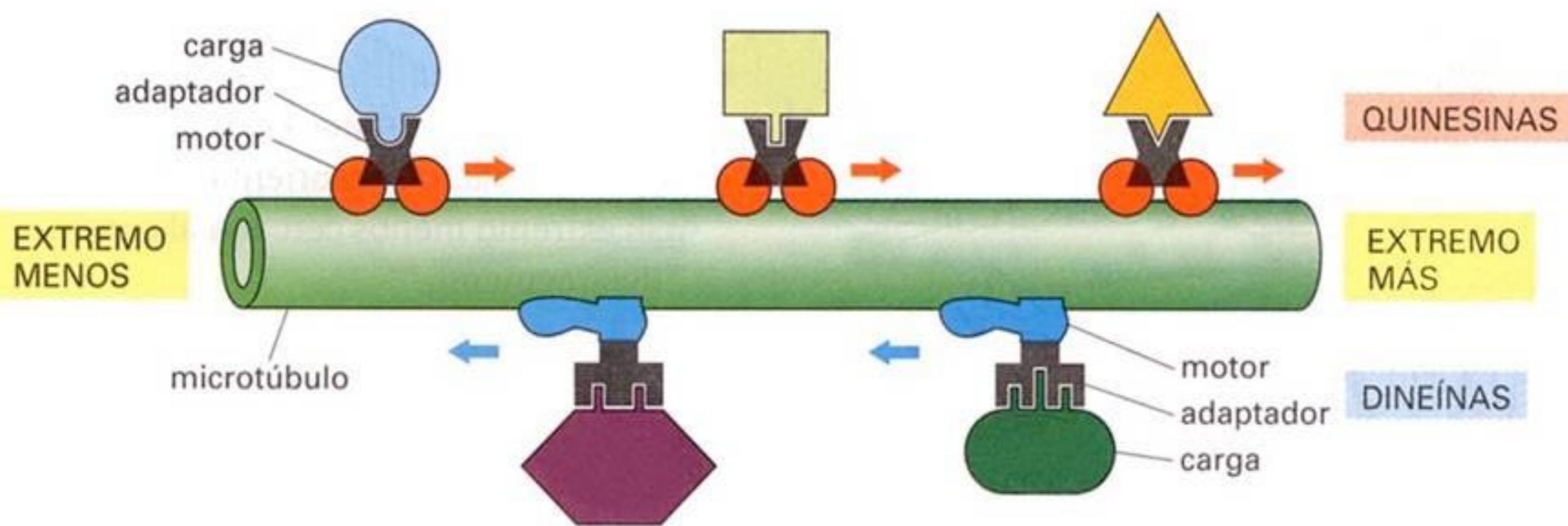


Los microtúbulos transportan vesículas



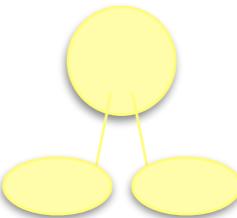
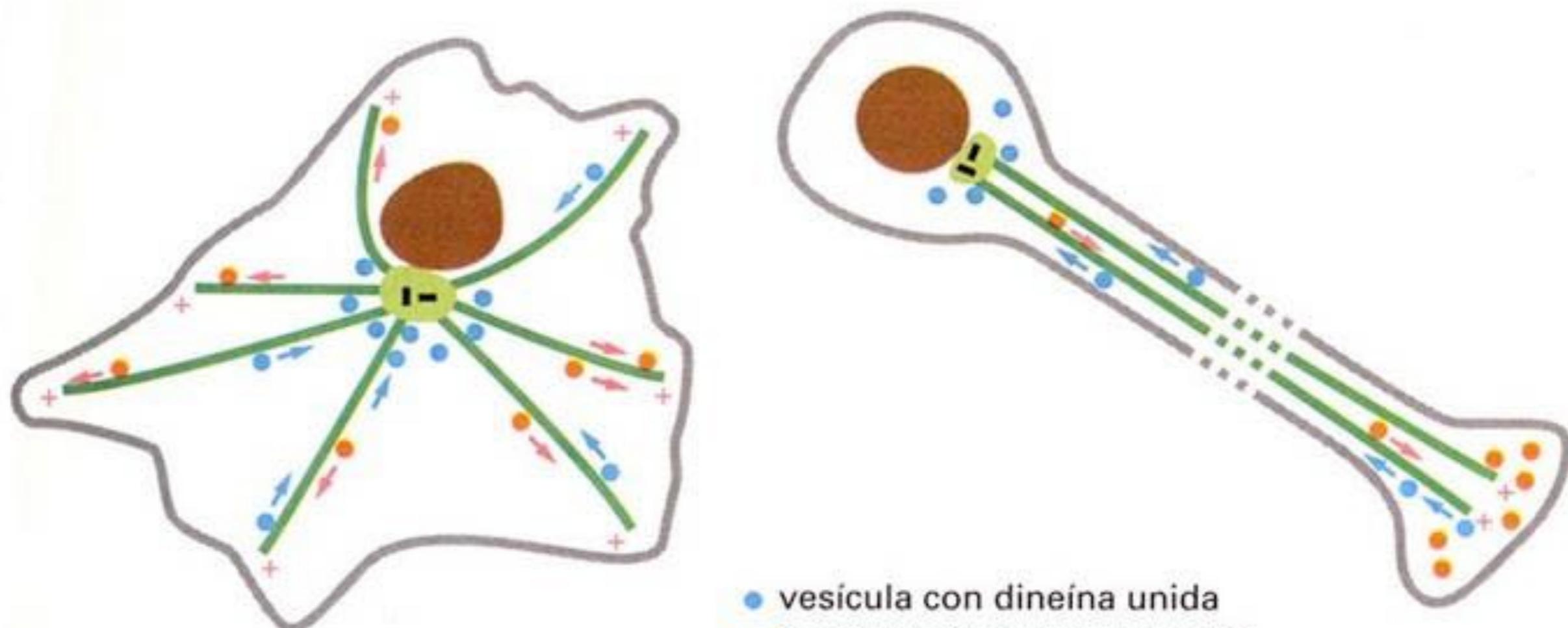
La organización y distribución de organelos requiere de la red de microtúbulos y proteínas motores microtubulares

Kinesina y Dineína



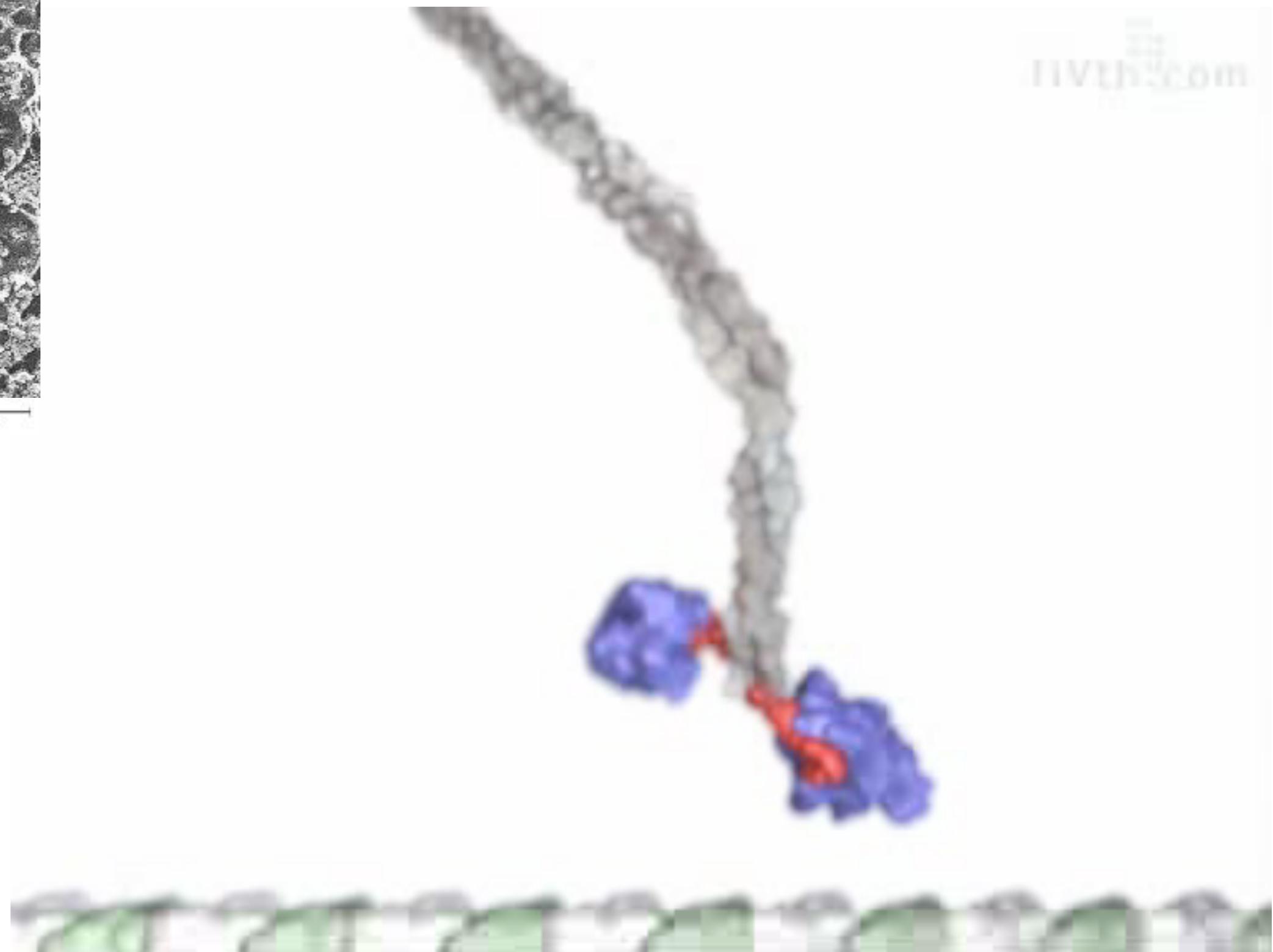
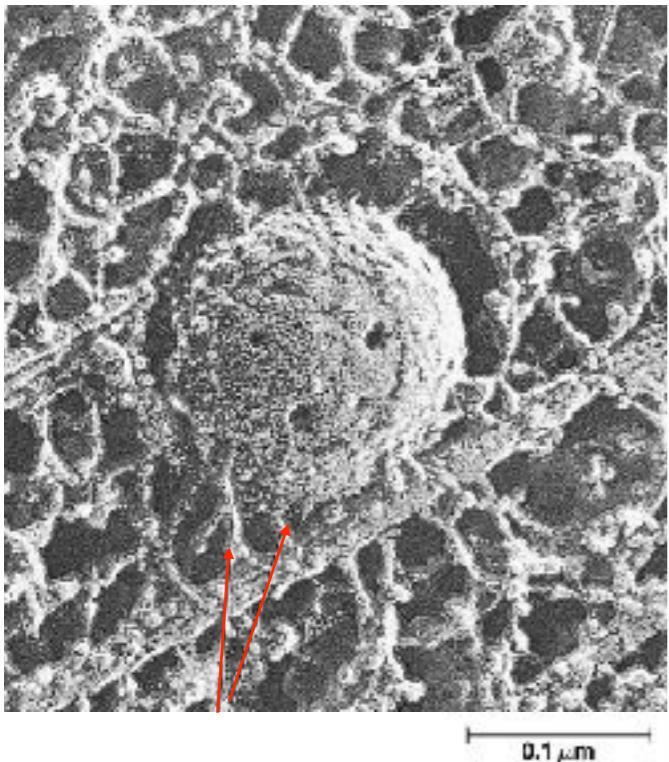
Kinesina es un motor anterógrado
va hacia los extremos +

Dineína es un motor retrógrado
va hacia los extremos -

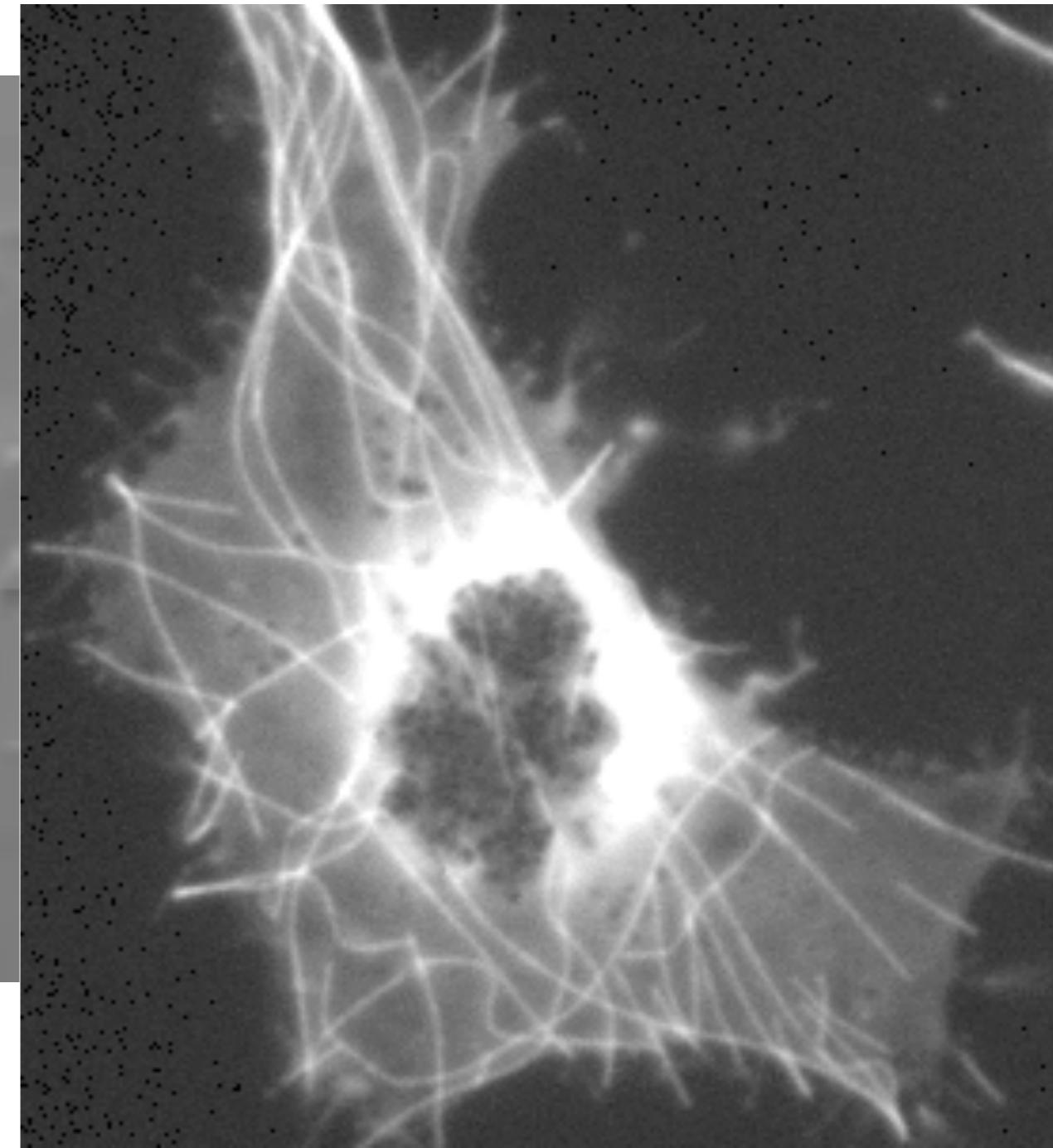


La Kinesina viajando por el MT

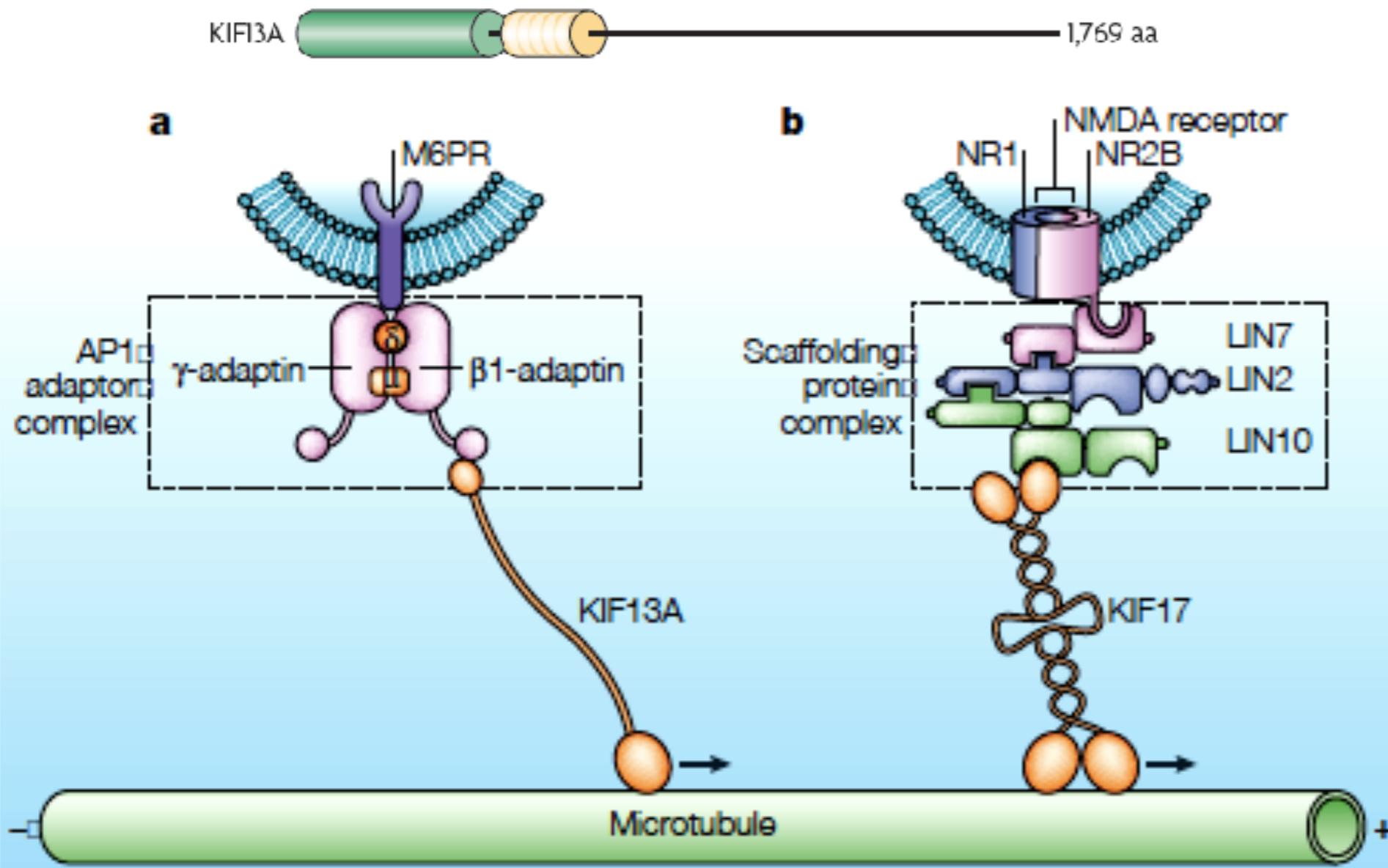
Las proteínas motoras utilizan ATP para moverse en una dirección



LOS ORGANELOS VIAJAN POR LOS MTs

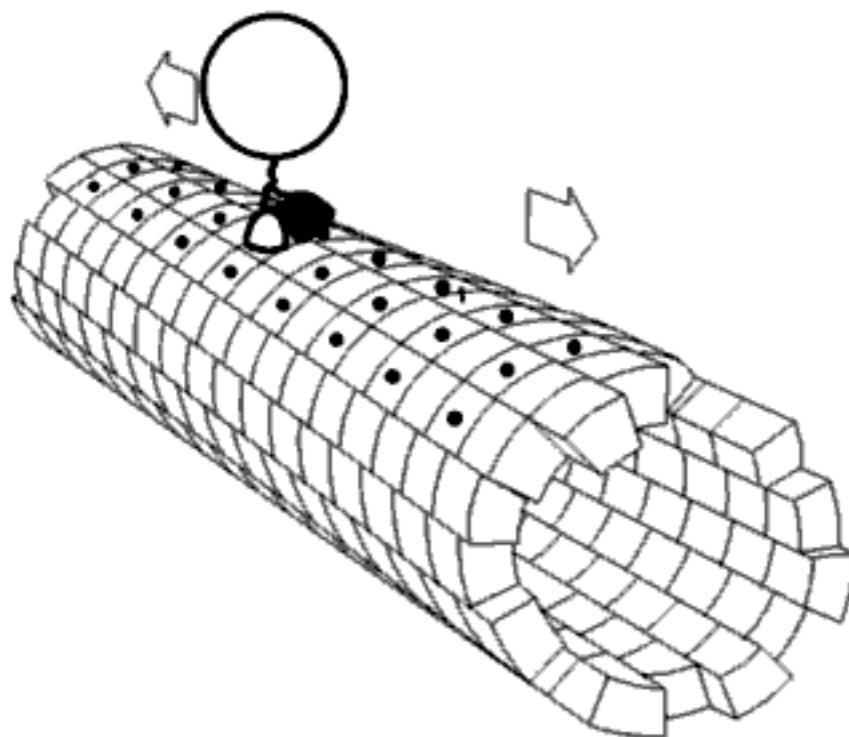
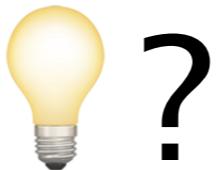


Unión de las vesículas a los motores



- Los motores kinesinas se pueden unir a las vesículas transportadas directamente a las proteínas adaptadoras de cubierta como KIF13 (Kin 3) que se une al adaptador AP1.

Figure 4 | Kinesin superfamily proteins (KIFs) bind to cargoes through adaptor or



Esta kinesina es muy activa, caminando sobre este MT de 60 um se demoró solo 20 segundos. La velocidad de esta kinesina es:

- a) 60 um/seg
- b) 15 um/seg
- c) 3 um/seg ✓
- d) 0,3 um/seg

Cada paso que da avanza 80A° (que es un dímero de α y β tubulina) gasta un ATP. Cuantos ATP consumió la kinesina al avanzar por este MT

- a) 80
- b) 60
- c) 75 ✓
- d) 20

Las Kinesinas se mueven a velocidades de entre 0,5 -3 um/seg (25 cm/día)

Dineina es un motor microtubular que avanza hacia el extremo menos

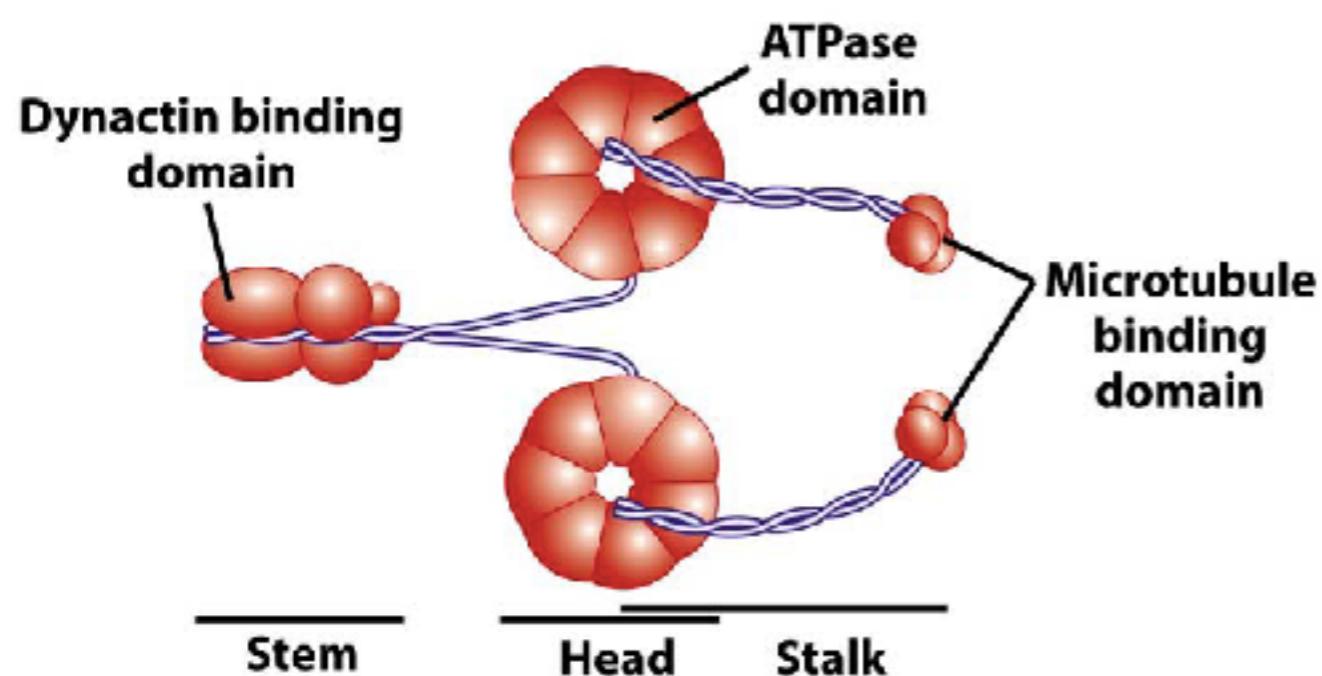


Figure 18-24
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

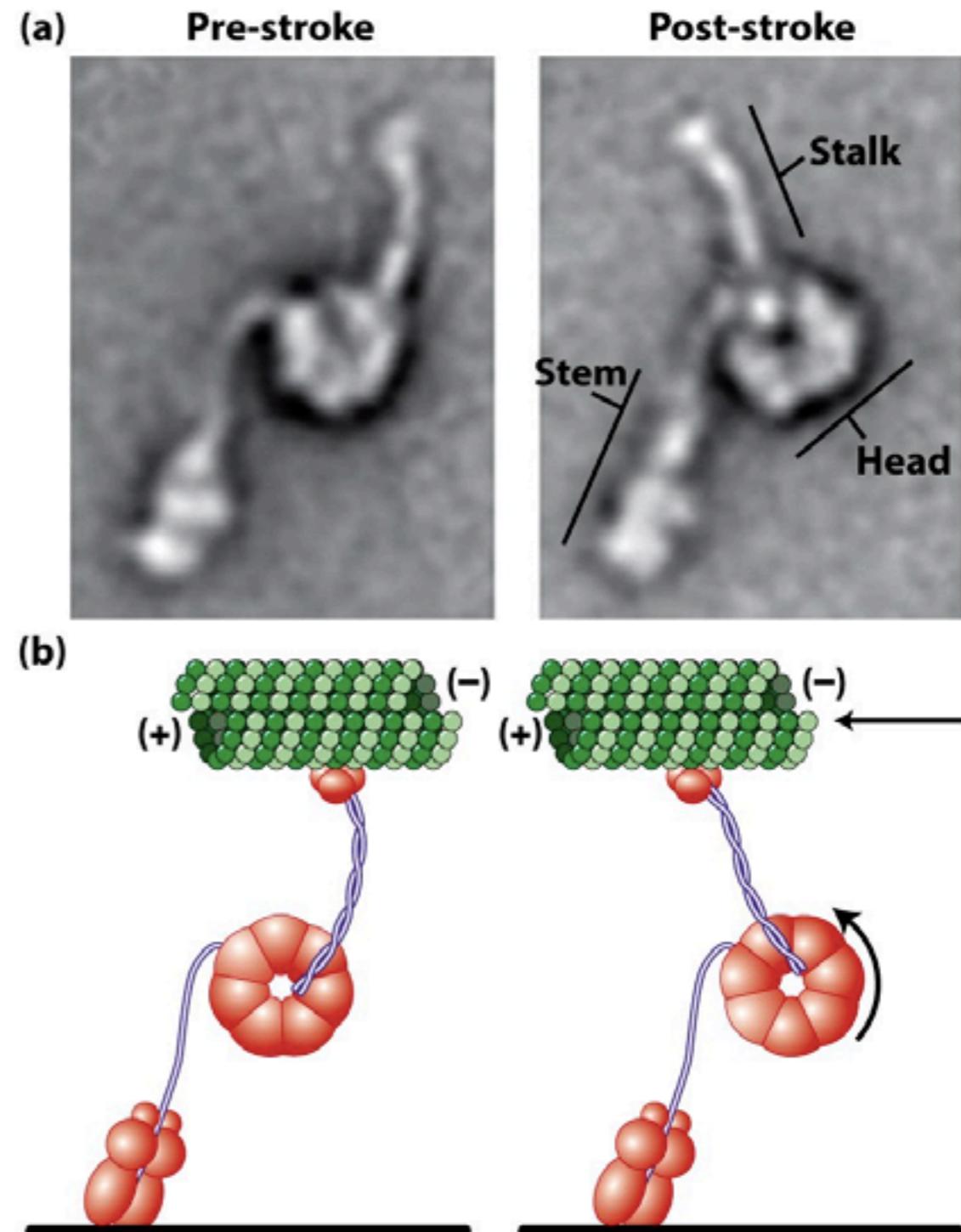
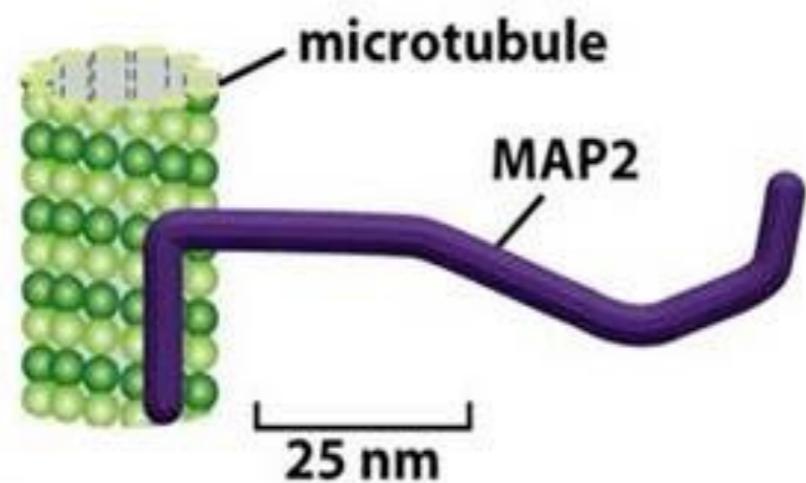


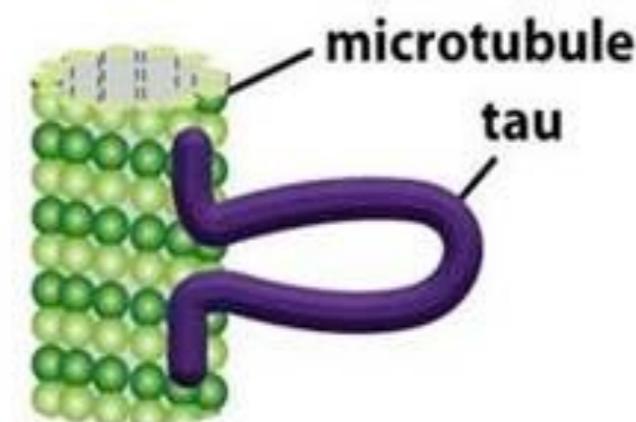
Figure 18-25
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Los MTs de las neuronas son muy estables

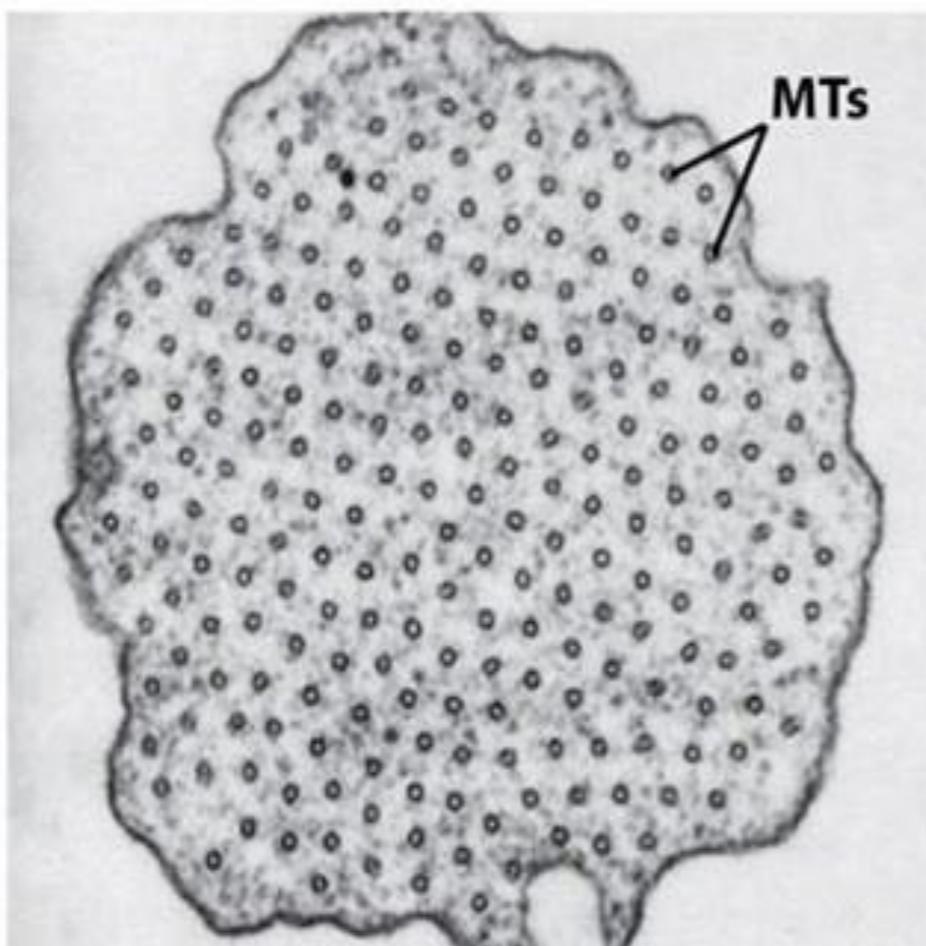
Las MAPs: proteínas asociadas a microtúbulos



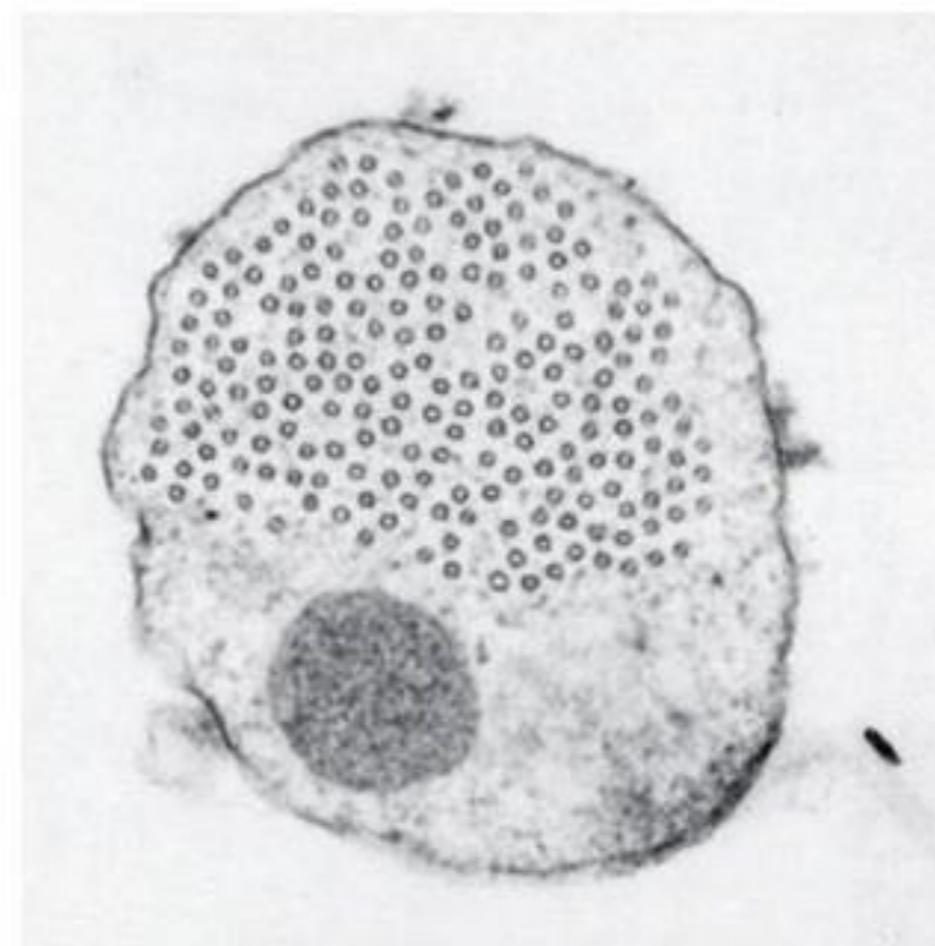
(A)



(B)

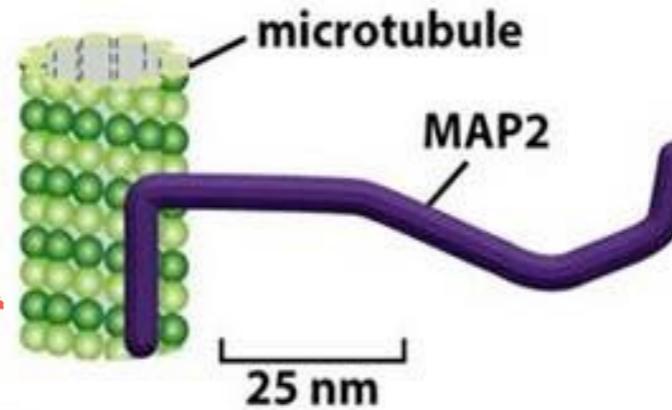
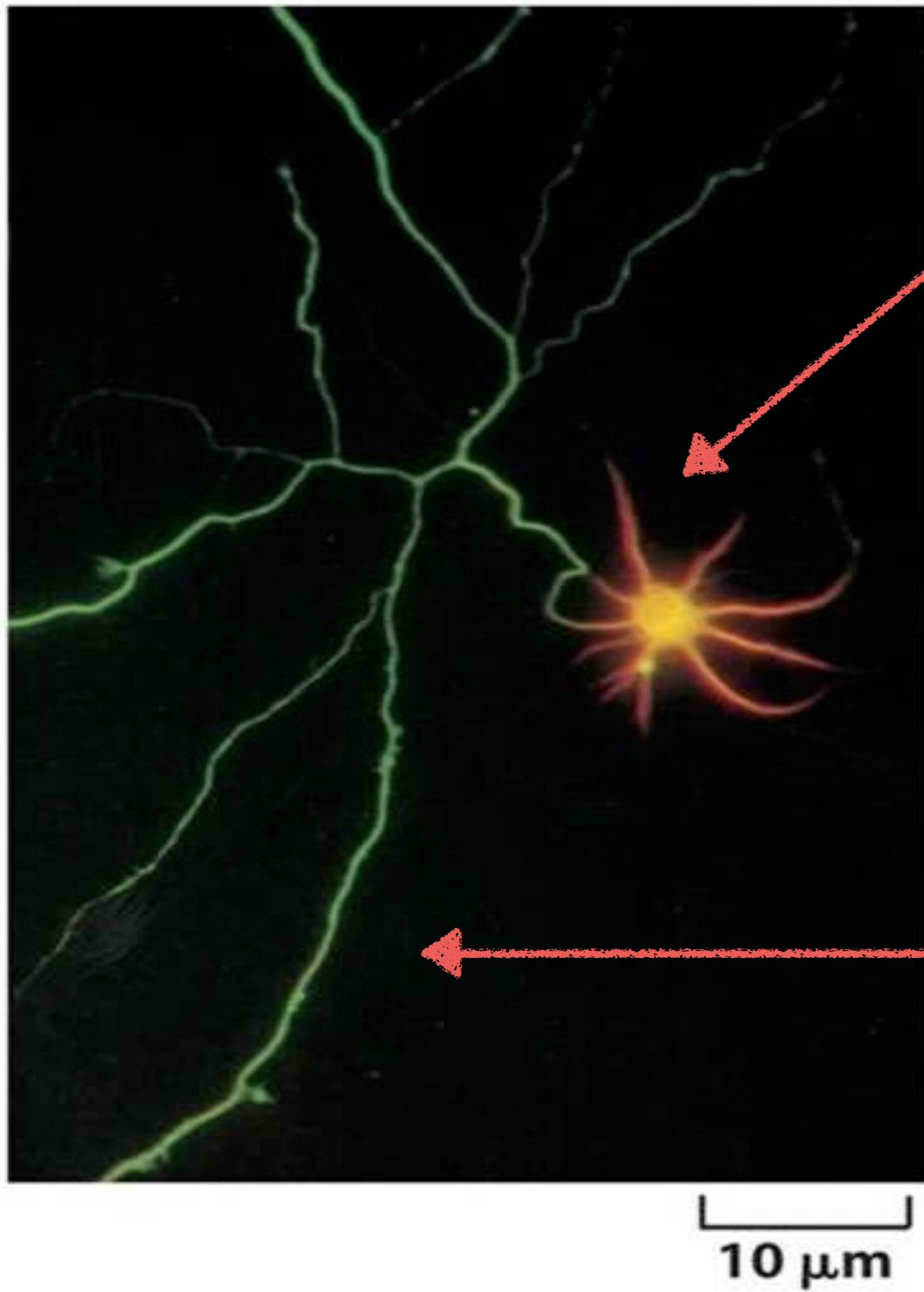


(C)



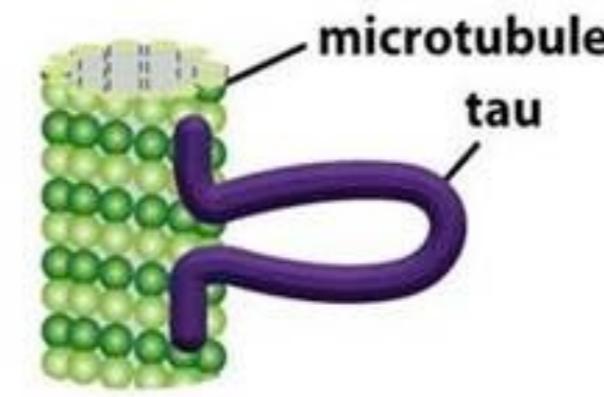
(D)

300 nm



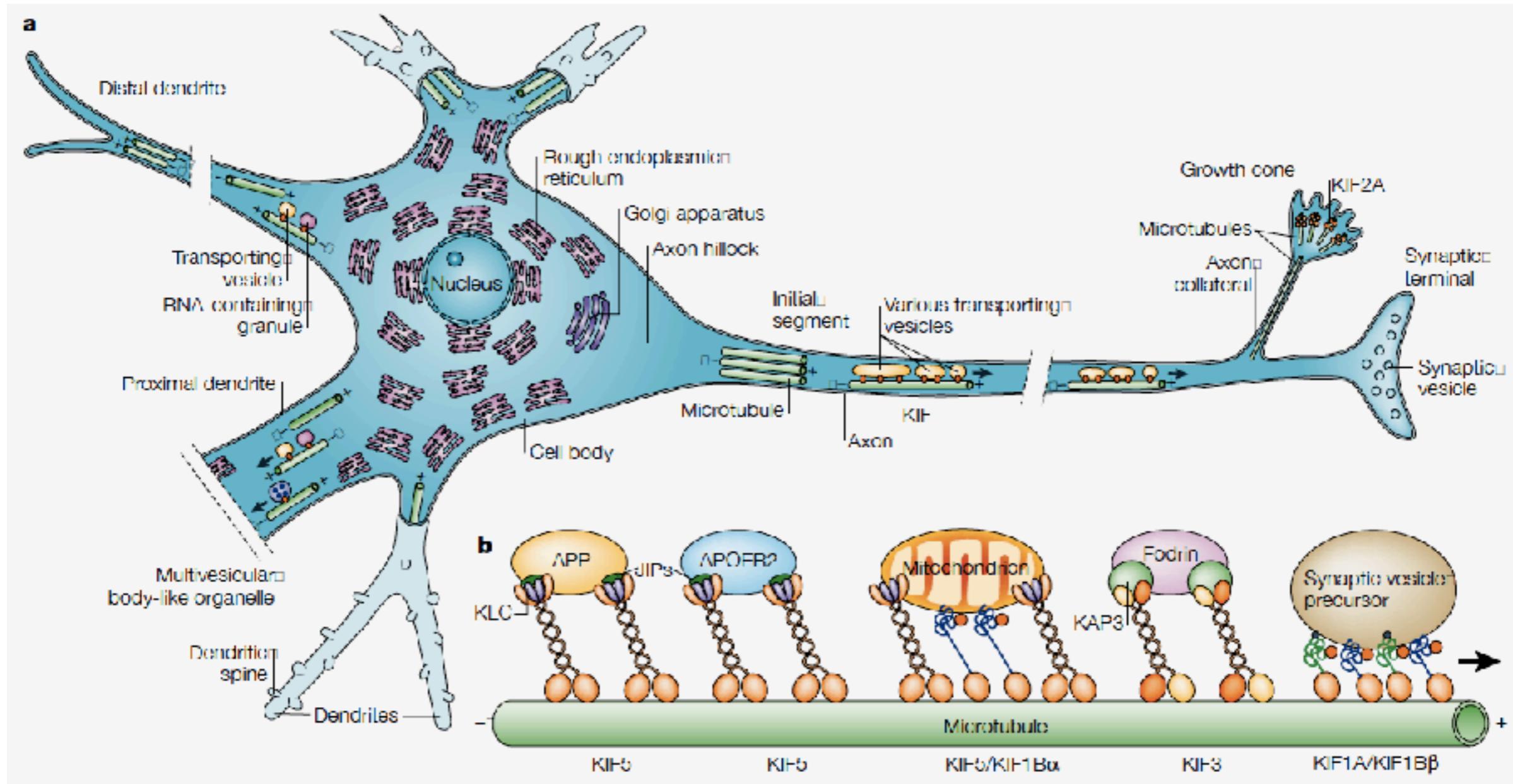
(A)

**Las neuronas un modelo
de transporte dependiente
de MTs**



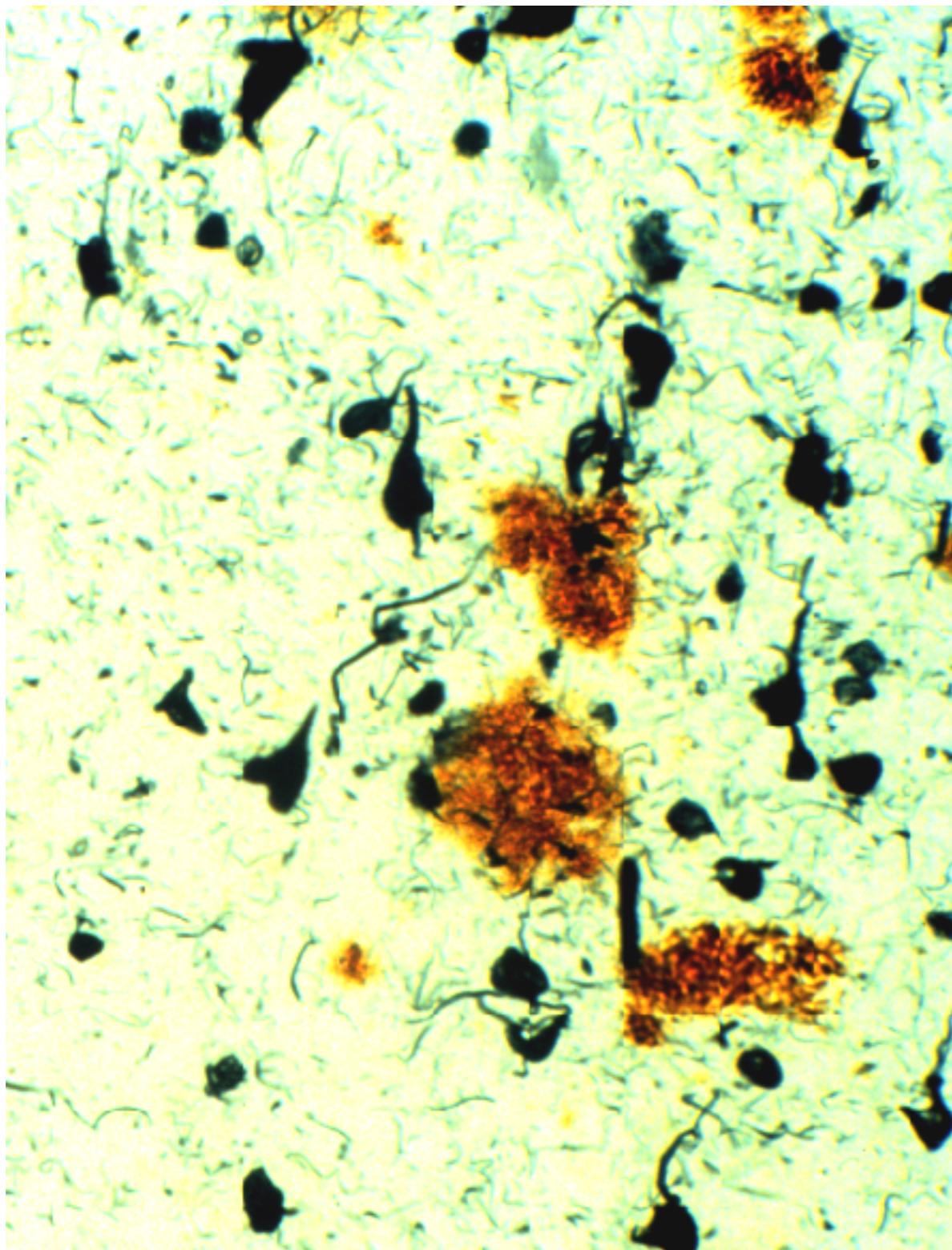
(B)

Transporte dependiente de kinesina en el axón



- La movilidad de las mitocondrias en las neuronas está regulada por Ca⁺² +: KIF5 transporta mitocondrias utilizando el Complejo de Milton-Miro como adaptador.

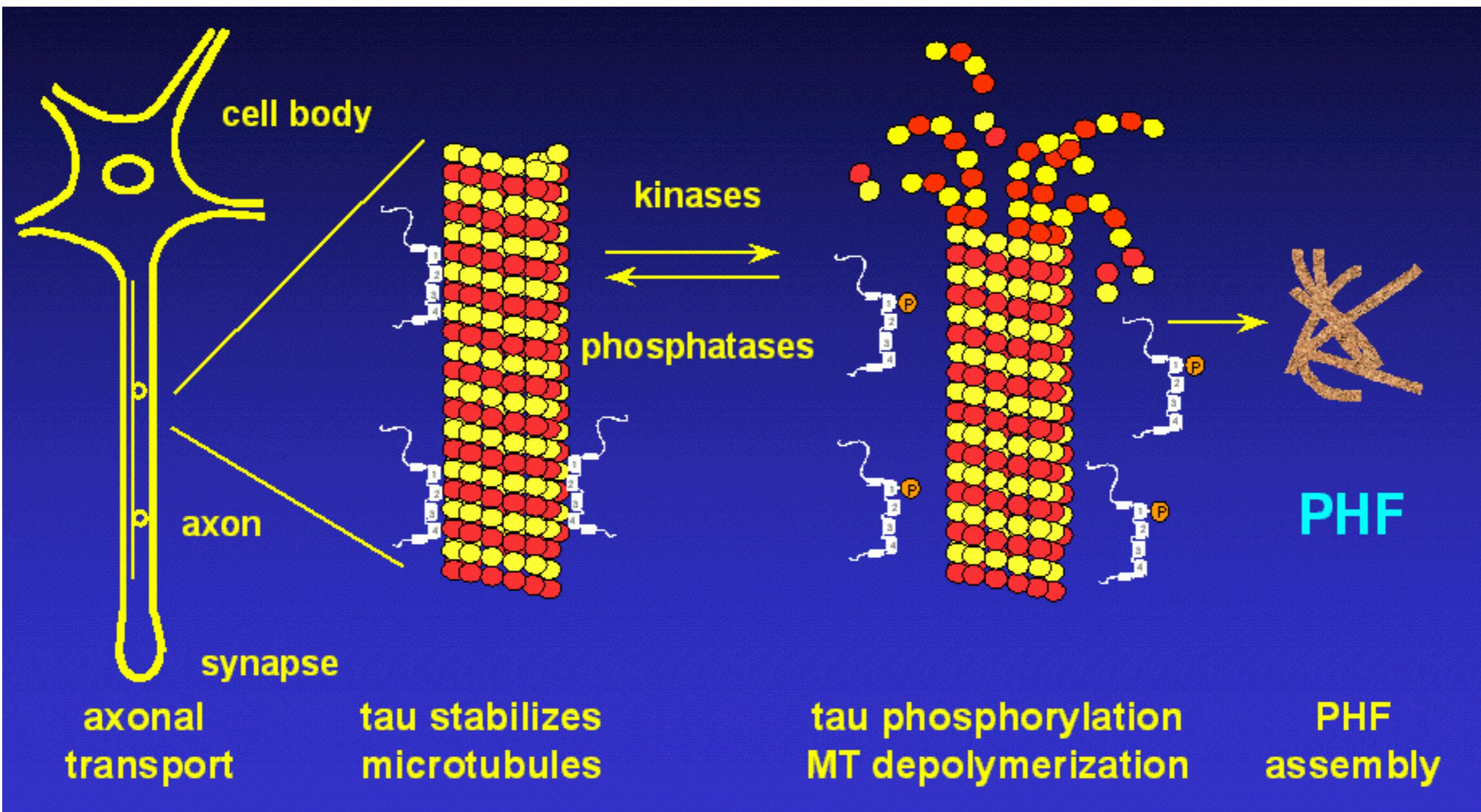
Características histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer



Las placas seniles están compuestas por agregados de fibras del péptido β -amilode

Los ovillos neurofibrilares están compuestos por la proteína tau hiperfosforilada

Posibles mecanismos por los cuales la τ -P podría relacionarse a muerte o disfunción neuronal



1º La FTDP-17 es una enfermedad neurodegenerativa distinta al Alzheimer

2º El ratón nulo para tau es viable y normal

Table 16–2 Drugs That Affect Actin Filaments and Microtubules

| ACTIN-SPECIFIC DRUGS | |
|---------------------------------|---|
| Phalloidin | binds and stabilizes filaments |
| Cytochalasin | caps filament plus ends |
| Swinholide | severs filaments |
| Latrunculin | binds subunits and prevents their polymerization |
| MICROTUBULE-SPECIFIC DRUGS | |
| Taxol | binds and stabilizes microtubules |
| Colchicine, colcemid | binds subunits and prevents their polymerization |
| Vinblastine, vincristine | binds subunits and prevents their polymerization |
| Nocodazole | binds subunits and prevents their polymerization |

Puedes estudiar en:



- **Mol Biol of the Cell. Alberts et al. 3^a Ed. Selección de Cap 16**
- **Mol Biol of the Cell. Alberts et al. 5^a Ed. Selección de Cap 16**

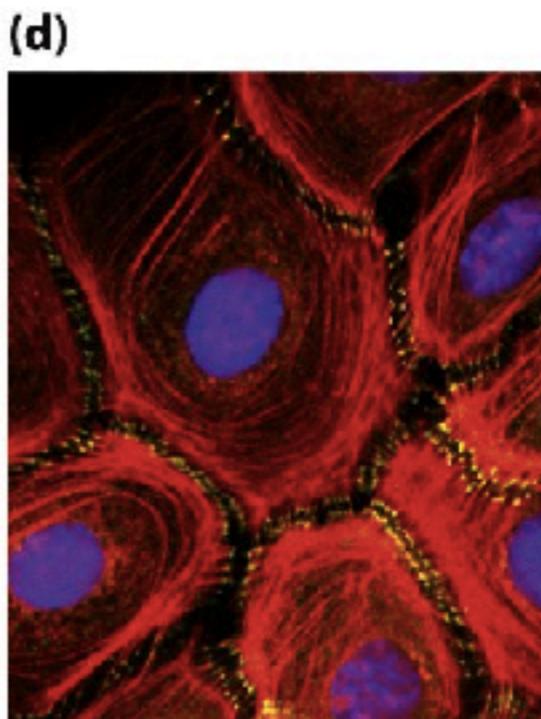
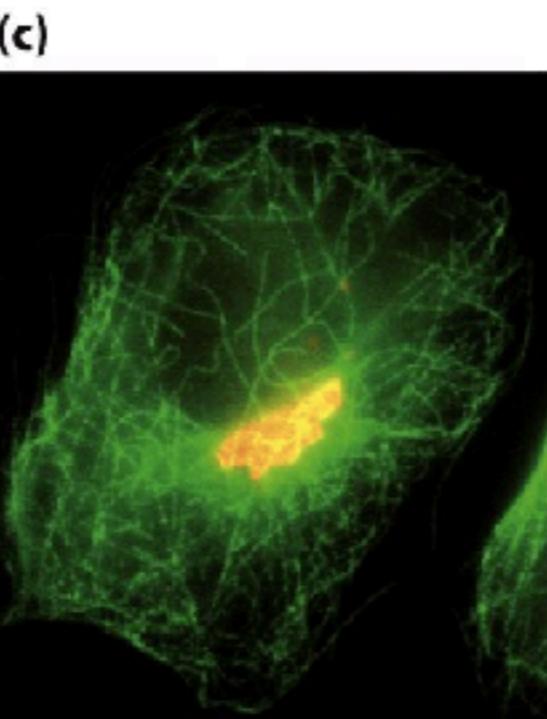
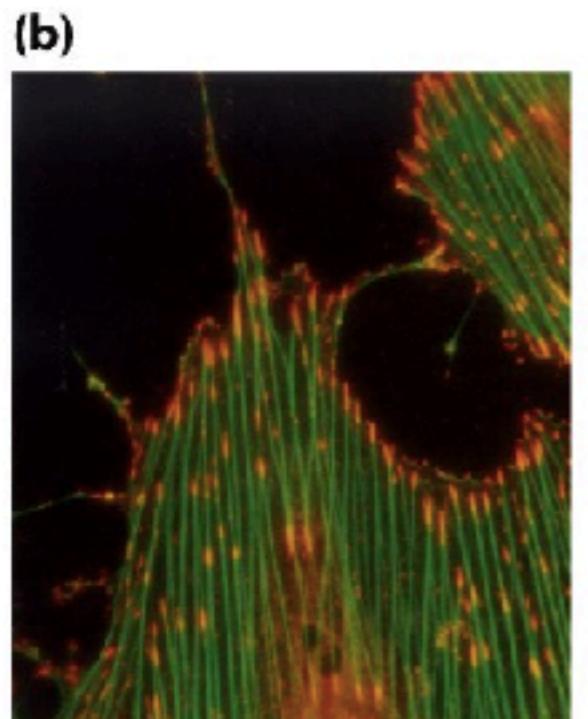
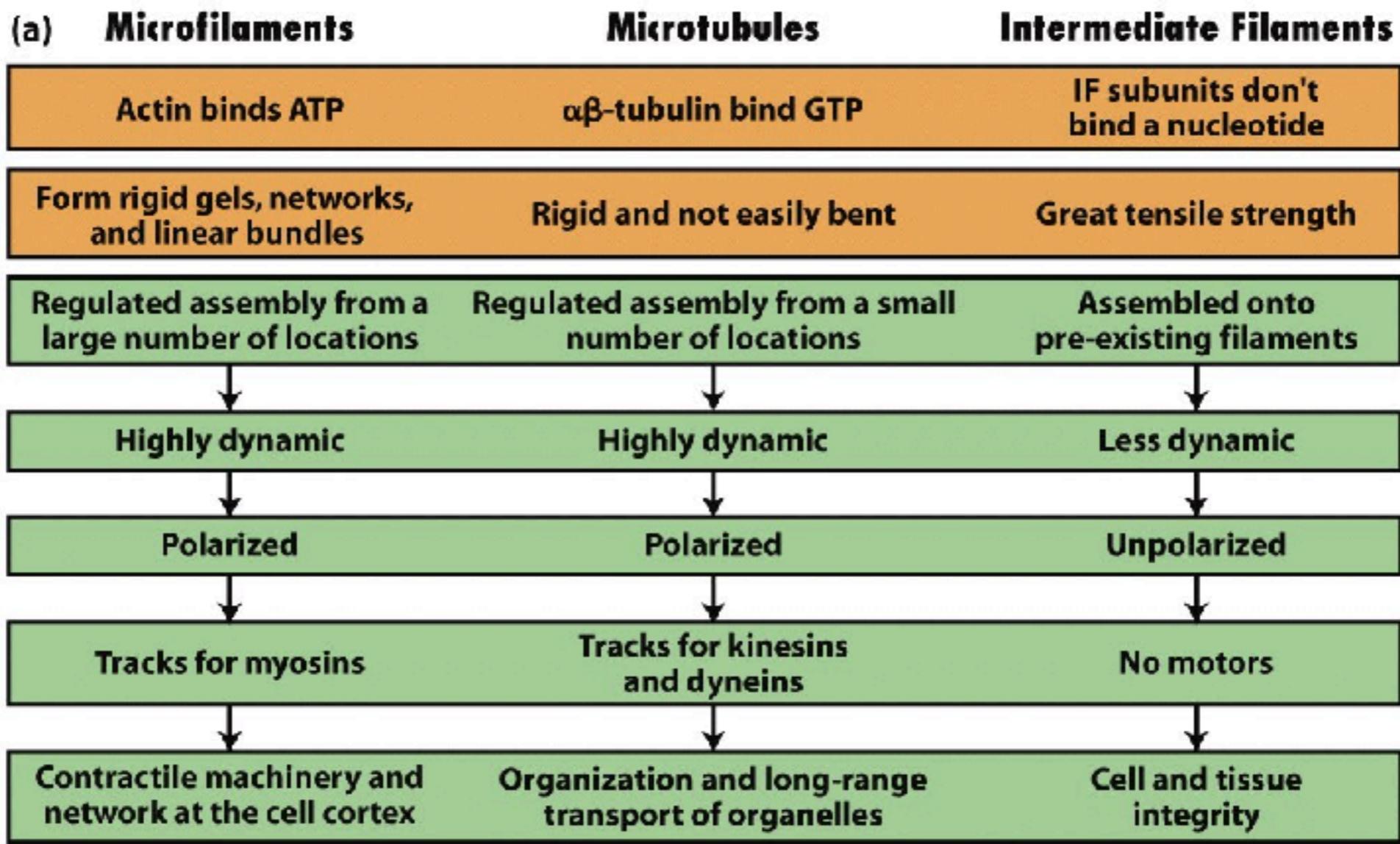


Figure 18-1
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

Table 15-1 Properties of Microtubules, Microfilaments, and Intermediate Filaments

| | Microtubules | Microfilaments | Intermediate Filaments |
|-----------|--|--|---|
| Structure | Hollow tube with a wall consisting of 13 protofilaments | Two intertwined chains of F-actin | Eight protofilaments joined end-to-end with staggered overlaps |
| Diameter | Outer: 25 nm Inner: 15 nm | 7 nm | 8–12 nm |
| Monomers | α -tubulin β -tubulin | G-actin | Several proteins; see Table 15–5 |
| Polarity | (+), (−) ends | (+), (−) ends | no known polarity |
| Functions | Axonemal: Cell motility Cytoplasmic: Organization and maintenance of animal cell shape Chromosome movements Disposition and movement of organelles | Muscle contraction Amoeboid movement Cell locomotion Cytoplasmic streaming Cell division Maintenance of animal cell shape | Structural support Maintenance of animal cell shape Formation of nuclear lamina and scaffolding Strengthening of nerve cell axons (NF protein) Keeping muscle fibers in register (desmin) |

Para estudiar:

Palabras claves:

filamentos de actina, microtúbulos, filamentos intermedios, corteza, celular, centrosoma, treadmilling o circulación de subunidades, inestabilidad dinámica, elongación, núcleo, semilla, oligómero, estado estacionario, catástrofe, centrosoma, MTOC, filopodio, lamelopodio, borde líder, haz contráctil, actino-miosina, flagelo, lámina nuclear, queratina, polaridad, sarcómero, motor microtubular, kinesina, dineína.

Conceptos claves revisados:

Los filamentos intermedios, su principal función dar resistencia y estabilidad de células y tejidos.

Dinámica de los filamentos de actina, efecto circulatorio de monómeros y organización de filamentos.

Microtúbulos y inestabilidad dinámica y su rol en el transporte dependiente de motores microtubulares

Movimientos de Flagelos

Contracción muscular

