

1. GAIA: ZELULEN BIOLOGIAREN KONTZEPTU ETA HISTORIA

Biologiak 3 oinarri ditu:

- Darwin (1859) - Eboluzioaren teoria
- Mendel (1865) - Herentziaren teoria (Genetika)
- Schwann (1839) - Zelulen teoria (Zitologia)

Biziaren oinarriak aztertzerako garaian, beharrezkoa zen zelulen azterketa baimendu zezakeen tresneria asmatzea. Ikusi ezin dena ezin denez aztertu, mikroskopia asmatu zuten. Robert Hookek (1635-1703) aztertu zituen lehenik zelulak, hauek zuhaitzetako kortxoan gelditzen ziren zuloak baitziren.

Bestalde, Leeuwenhoek, lupa baten bidez, lehenengoz deskribatu zuen espermatozoide bat, hau da, zelula bizi bat.

Taxonomia

Taxonomiaren aitzindari nagusia *Linnaeus* izan zen (1707-1778). Bioaniztasuna ordenatzen saiatu zen sailkapen baten bidez. Ordena burutzeko, bioaniztasuna kontserbatu eta gorde egin behar denez, museoak sortu zituzten. *Lamarck*-ek (1744-1829) aldiz, animalia ornogabeak aztertu zituen, eta ornogabeen aniztasun handiena itsasoan (gune intermarealean) dagoenez, honengandik gertu sortu ziren gaur egun aitzindari diren museo natural gehienak.

Cuvier (1769-1832) historia naturaleko museoan irakasle izan zen, eta Normandian itsasoa ezagutu zuen. Gune intermarealean hasi zituen bere ikerkuntzak, eta itsasoko ugaztunetan aditu bihurtu zen. Bestalde, arkeologia eta anatomia konparatuaren aita dela esaten da.

Behin kontserbazioa buruturik, taldekapenak egin behar dira. Horretarako, **konparaketaren** bidez ahaidetasunak behatu ditzakegunez, taldekapenak burutu ditzakegu. Lan honetan, *Johannes Muller* aitzindarietako bat da.

Egiturak maila mikroskopikoan (mikroskopia konparatua) behatu behar direla esan zuen *Johannes Muller*-ek. Hau, beste hainbat aitzindarien irakasle izan zen. Honen iritziz, lan egokiak burutzeko bioaniztasun ugari dagoen lekuetara joan behar zen. Itsasoan ikerketa ugari burutu zituen, espedizio bidez. Aurkitutako organismoak etengabe ordenatzen jardun zuten, eta ezagutza horrek boterea ematen zienez herrialdeei, espedizio naturalista-militar gisa ezagutzen dira.

Teoria zelularra

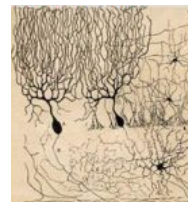
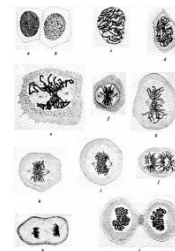
1. Zelula, organismo guztien unitate estrukturala da
2. Zelulak 3 osagai nagusi ditu: mintza, gorputza eta nukleoa (hau horrela izanik, zelula eukariotikoak azaltzen dira, eta prokariotoak baztertzen)

- Izaki asko zelulanitzak dira, eta izaki zelulanitzetan zelula bakoitzari bizi bikoitza dagokio: zelula berarena eta izakian integratua izatearena.
- Berezko sorpena baztertu, eta zelula bakoitza beste zelula batetik eratorriak direla esaten da "Omnis cell e cellula" . 1858. urtean plazaratu zuen, R. Virchowek



Teoria zelularren hedapenarekin batera, lehen mekanismo zelularren azalpena hasten da:

- Mitosiaren osteko zatiketa zelularra (*Fleming*) animali eta landareetan (9 fase bereiztu), 1882. kromatina hitza erabili.
- Meiosiaren deskribapena *Van Beneden* 1883
- Zelularen berezitasunean eta egituren azterketari, **Zitologia** izena jartzen zaio (*Hertwig* 1892). Zitologiaren tresna nagusia mikroskopia da.
- Nerbio sistemaren zelulartasuna plazaratu zen (Ramon y



Cajal)

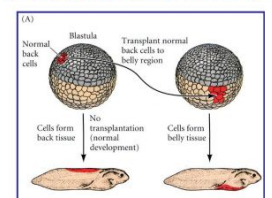
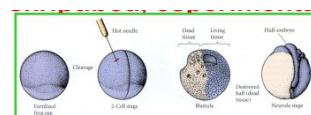
Zitologia (eta histologia): zelulak elkartzean osatzen diren ehunen azterketa. Zientzia deskriptiboa da, teknika morfologikoak erabiltzen ditu (tresna mikroskopia da).

Enbriologia klasikoa zientzia deskriptiboa da, teknika morfologikoak erabiliz, eta garapenean zehar gertatzen diren organismoen aldaketak ikertzen ditu (tresna mikroskopia)

Zitologiaren eztandaekin batera Stazione Zoologica Anton Dohrn Napoli ireki zen. Hau aitzindaria da gaur egun ere, eta bertan hainbat teknologia berri aplikatu ziren, hala nola: Zeiss mikroskopiaok, *Abbek* asmatutako lehen objektibo apokromatikoak edo *Jungek* asmatutako ebakiak egiteko mikrotomoak.



Aurrerago, azterketa deskriptiboetatik zelularen funtzioa aztertzeraz igarotzen gara, zelula eukariotikoan erreakzio kimikoak konpartimentu berezietan gertatzen zirela behatu baitzuten. Zitologiari biokimika eta zelulen funtzioa



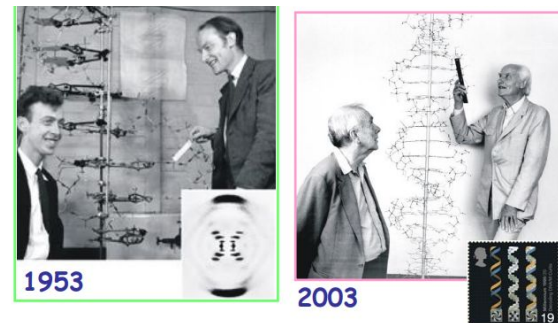
gehitzean, zelulen biologia osatu zuten. Ondoren, garapen biologia batu zitzaion, gaur egungo zelulen biologia osatuz. Horrela, zelulen funtzioa garapenean zehar aztertzen da, izan ere, zelulak izaera, funtzioa eta morfologia aldatuz doaz.

Herentzia Mendeliarraren eta Genetikaren hastapenak

Zelulen azterketak burutzeko, eredu biologikoak erabili izan zituzten. Adibidez, *Thomas Morgan*, genetikariak, *Drosophila melanogaster* edo ozpin euliak erabili zituen herentzia mendeliarra frogatzeko, hauen ugalketa azkarra zelako. Bestalde, *Theodor Boveri*-k enbriologia eta kromosomen azterketarako itsas trikuak erabili zituen. Gaur egun ere, itsas trikuetan ikerketa adar ugari oinarritzen dira. Hauetaz gain, badaude beste zenbait eredu biologiko:

- Itsas trikuak, itsas-barea
- Sagua
- *Drosophila*
- *Caenorhabditis elegans*
- *Xenopus laevis*
- Zebra arraina
- Zelulen kultiboak

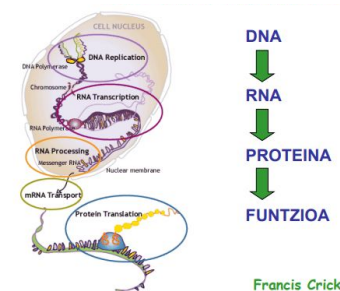
DNA-ren lehenengo egitura *Watson eta Crickek* aurkeztu zuten, eta bertan, DNA harizpi bikoitzez osaturik zegoela proposatzen zuten, hauek osagarriak eta antiparaleloak zirelarik. Eredua, hauek aurkeztu bazuten ere, irudia *Rosalind Franklin*-ek eginikoa da.



Watson eta Crickek, DNA-ren eredu aurkeztearekin batera, DNA proteina bilakatzerainoko bidea azaltzen saiatu ziren. Horretan, bitarteko molekula bat zegoela susmatzen zen, eta hain zuzen ere, RNA zela uste zuten. Hau horrela izanik, hainbat zientzilarirekin batera, “The RNA TIE club” osatu zuten, eta bertan, bakoitzak aminoazido bat hartu zuen.

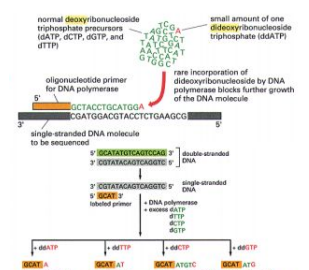
Beranduago, *Nirenber*, *Khorana* eta *Holleye*-k, **kode genetiko**a deskribitu zuten. Bertan, DNAREN alfabetoa 3 nukleotido taldeetan irakurtzen zela azaldu zuten: **Kodonetan**.

Puntu honetan, DNA-ren funtzioa molekularki aztertzeko gai ziren → Biologia molekularren dogma zentrala.



Francis Crick 1958 eta 1970

Sangerren dideoxy metodoa



DNA-ren sekuentziaziorako teknikak oso garrantzitsuak izan ziren. Honek, espezie ezberdinetan DNA sekuentziazteko aukera ematen zuen, mikroskopia deskriptibotik, erreakzio biokimikoen ikerketara eta teknika molekularretara igarotzea ahalbidetzen baitzuen.

Glza-genoma

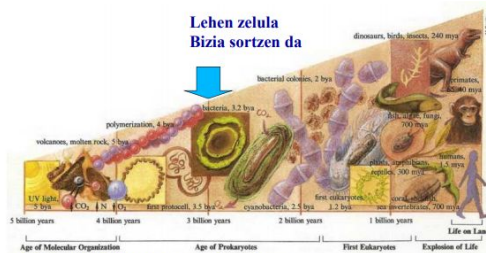
Giza genoma, aldi berean (2001) bi aldizkaritan argitaratu zen: *Science* (pribatua) eta *Nature* (publikoa). Horrek zelulen biologia molekularren azterketa bultzatu zuen, hainbat espezie sekuentziazte, funtzio zelularrak ezagutu ditzakegulako.

Gaur egungo zelulen biologia, zelularen funtzio eta funtzionamenduaren ikerketa molekularren (garapenean zehar) oinarritzen da.

2. GAIA: BIZIAREN SORRERA ETA ZELULEN EBOLUZIOA

Biziaren bide ebolutiboak

Lehen zelulak, duela 4 bilioi (4 mila milioi) urte sortu zirela frogatu da, hainbat fosil aurkitu baitira duela 4 bilioi (3,7 bilioi) urteko arroketan Groenlandian.



Eboluzioa, izaki bizidunak nola aldatzen diren azaltzen duen teoria da, ez du ezer esaten biziaren sorreraren inguruan. Aldaketak, hautespen natural eta hautespen sexual izeneko mekanismoen bidez gertatzen dira. Biziaren sorrera azaltzeko, 3 hipotesi plazaratu dira: kreationismoa, panspermia eta exogenesia, eta abiogenesia

Biziaren sorrera

- Kreationismoa: Gizateria, bizia, Lurra eta Unibertsoa izaki sobrenatural baten sorkuntza direla defenditzen duen "sinesmen" erlijiosoa.
- Diseinu Inteligentea: (1980-ak): "Zenbait gauza Unibertsoan eta izaki bizidunetan horren dira konplexu/perfektuak hobekien azal daitezkeela inteligentziaz hornitutako norbaitek sortu baditu, eta ez helbururik ez duen hautespen naturalaren bitartez".

Sinesmenaren zuhaitzetik zientziaren zuhaitzera.

- Panspermia: "*Biziaren sorrera asteroideek ekarritako monomeroetan oinarritu zen*". Lurra jo duten asteroideetan, aminoazidoak aurkitu dira (kanpo espazioan PAHak eta bestelako molekula organikoak aurkitu dira)

- Exogenesia: “asteroideek zelulak ekarri zituzten”
- Abiogenesia: bizia erreazio kimikoen ondorioz sortu zela azaltzen da. Berezko sorrera 3 zientzilari desberdinek frogatu zuten ez zela existitzen, berez, abiogenesia ez zela zuzena azaldu zuten.
- Biogenesia: abiogenesia bazterturik, biogenesiak hartu zuen lehentasuna.

Abiogenesia

Abiogenesiak dioenez, bizia erreazio kimikoen ondorioz sortu zen. Bestalde, berezko sortzapenaren ideia baztertu zuten 3 zientzialariek:

- *Francesco Redí* (1626)
- *Lazaro Spallanzani* (1729)
- *Louis Pasteur* (1861), guztiz baztertu

Ondoren, biogenesiak hartu zuen lehentasuna, bizia bakarrik bizitik etor zitekeela azalduz. Bestalde, biziaren unitatea zelula zela azpimarratu zuten.

Bizia lehenbizikoz nola sortu zen azaltzeko, gaur egungo abiogenesia, duela 4 bilioi urtetako Lurraren baldintzetan oinarritzen da. Momentu horretan, gailentzen ziren baldintzak honakoak ziren: Lurra aberatsa zen energian (UV, bolkanok, ekaitzak, irradiazioa) eta atmosfera erreduzitzailea zen (O₂-rik ez). Bestalde, asteroideen azken jasa handiak orain dela 4-3,8 bilioi urte amaitu zirela eta, suposatzen da, asteroideen talkak amaitutakoan sortuko zela gaur egungo biziaren aitzindaria.

Ikerketekin jarraituz, biziaren presentzia Lurrean orain dela 3,8 bilioi urtekoa dela estimatu da, Groenlandian aurkitutako arroka batzuei esker (C13n aberatsak, izaki bizidunak C12 nahiago dute). Hipotesi hau 2016an frogatu zen.

Abiogenesian bizia pausoz pauso gertatu zela planteatzen da, kimika inorganikoaren legeak jarraituz:

1. Biziaren **monomeroak** (aminoazidoak), molekula organikoak, sortu ziren. Hauek, molekula inorganikoetatik eratorriak izango dira.
2. Biziaren **polimeroak** (makromolekulak) sortzen dira. Hauek, proteinak, azido nukleikoak, lipidoak eta karbohidratoak dira. Monomeroetatik eratorriak.
3. Lehen **zelularen** (biziaren unitatea) sorrera, polimero eta monomero desberdinen enanblaiaz. Zelula beraren kopiak sortzeko eta eboluzionatzeko gai izan behar da.

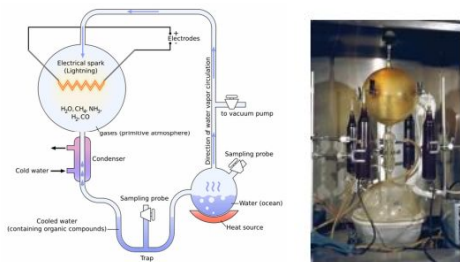
Eboluzio molekularra eta metabolismoaren sorrera: MOLEKULA BIOLOGIKOEN SORRERA

Abiogenesian oinarrituta, hainbat zientzialarik molekula biologikoen sorreran ikertzen jardun zuten:

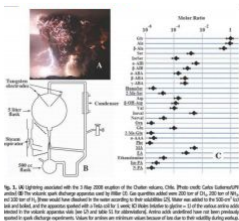
Darwin (1871), Haldane eta Oparin (XX): molekula organikoak salda primordial batean sortu zirela azaldu zuten.

Wöhler: Urearen sintesi kimikoa (Wöhler sintesia) burutu zuen, artifizialki sintetizatutako lehen molekula organikoa eratuz (1828)

Stanley Miller-en esperimentua (1953): matraze batean, orain dela 4 bilioi urteko Lur gaztearen atmosfera berreraiki zuen (beroa eta energia elektrikoa ezarriz, metano, hidrogeno, amoniako eta uraren gainean). Hau 6 astez eduki zuen lanean, eta matrazea guztiz zikindu zitzaion. Depositua aztertuz, D- eta L aminoazidoak (glizina, alanina, azido glutamikoa eta aspartikoa), azido formikoa, azido laktikoa, urea... Agertu zirela behatu zuen, eta horrekin frogatu zuen, entzimarik gabe izaki bizidunetan beharrezkoak diren molekulak ekoitzi daitezkeela.



Beste esperimentu batean, sumendi bateko baldintzak erreplikatzeko saiatu zen. Horietako ezaugarri bat, trumoa izan zen. Momentuko baliabide murrizak zirela eta, ikerketa ez zen guztiz osatua izan. Geroago, bere hodiak berriro aztertzerakoan, 22 aminoazido eta beste zenbait molekula organiko aurkitu zituzten. Beraz, frogatu zuten sumendi baldintzetan biomolekulak eratu zitezkeela.



Joan Oró

Ikerlari kataluniar hau, NASA-ko partaidea izan zen, eta panspermiaren aitzindarietako bat bezala ezagutzen da.

Honek, Miller-en esperimentua berregin zuen, baina azido zianhidrikoa gehituz. Kasu honetan, purinak lortu zituen (adenina). Beste esperimentu batean, formaldehidoa gehituz, erribosa eta desoxierribosa lortu zituen. Beraz, aminoazidoak, purinak, erribosa eta desoxierribosa molekula inorganikoetatik eratorri zitezkeela frogatu zuen.

Ikerketa hauekin frogatu zen makromolekula organikoak direla bizia eraikitzen duten blokeak:

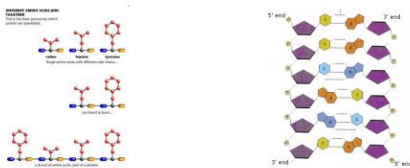
- Katalisia: proteinek
- Informazioa, azido nukleikoak, karbohidratoak

- Ugaldur: azido nukleikoak
- Muga/egitura: proteinak/lipidoak, karbohidratoak

Baina honekin ez dago dena argituta, izan ere, ez dago garbi nola sortu ziren makromolekulak eta zein makromolekulekin hasi zen bizia.

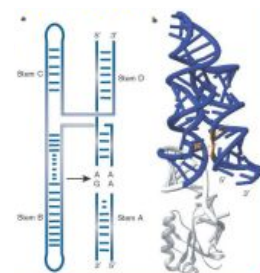
Informazio heredagarria eta autokatalisia, hau da, gaur egungo DNA eta proteinak (polimeroak) aztertzeke, bi bide jarraitu zituzten:

- Aminoazidoen polimerizazioa ura eliminatuz lor daiteke: lurrunketa, buztinen gaineko adsortzioa, lehorketa, izozketa. Horrela, inorganikoki lotura peptidikoa sor dezakete. Adibidez, karbonilo sulfuroa, gas bolkanikoa oso ohikoa, gai da lotura peptidikoa eratzeko.
- Nukleotidoen polimerizaziorako, beharrezkoa da polifostato eta nukleosidoen beroketa/UV errezagoa baita erribosa-base nitrogenatuaren arteko lotura burutzea.



Hemen ere, gatazka bat sortzen da. Izan ere, ez da erraza jakitea zer sortu zen lehenago, informazioa ala katalisia. Gaur egun uste denez, lehenengo informazioa garraiatzeko gaitasuna izango zen, baina katalizatzeke gaitasunarekin batera. Hipotesi honetara heltzeko, hau da, lehenik RNA sortu zela pentsatzeko, hainbat irizpide ezagutu ziren:

- Autokopiatu eratzeko posibilitatea: polinukleotidoek (DNA eta RNA) beraien sekuentzien kopiatu eratzeko bidera dezakete (baseak osagarritasunez parekatuz).
- RNA molekulek beraien kopiatu sortarazten dituzte, baina akatsak pila daitezke RNA molekula berriak sortuz. Honek, molekulen eboluzioa ahalbidetzen du.
- Uste da, RNA izango zela lehenengoa, badaudelako katalizatzaile modura aritu daitezkeen RNA molekulak: **erribozimak**



Erribozimak (informazioa + katalisia)

Nukleotido bat, ahalmen katalizatzailea daukana. Adibidez, P erribonukleasa tRNA-etatik prekurtsore bat ebakitzen duen RNA molekula da, ugaztunetan RNA polimerasa III-ren laguntzailea dena (honen bidez tRNA heldua lortzen da). Bestalde,, erribosometan rRNA-k peptidil transferasa jarduera burutzen du.

Beraz, erribozimak jarduera entzimatikoa duen RNA molekulak dira eta 3 gaitasun dituela esaten da:

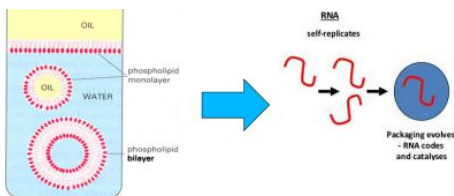
1. Informazioa barneratu eta barreiatzeko ahalmena
2. Eboluzionatzeko ahalmena
3. Katalisirako ahalmena

Laborategian hainbat eta hainbat molekula ekoiztu dira funtzio bera duten eta informazio garraioa burutzen dutenak.

Biziaren mugak

Izaki biziek muga bat dute, eta zelulek mintza dute. Aurreikus daiteke Lurrean egongo ziren lipido anfiatikoen uretango elkarketaz, protomintz lipidikoak sortaraziko zirela. Hauek RNA polinukleotidoak (EZIN "OUT") eta nukleotidoak ("IN") barneratuz.

Adibidez, zelula batean, kanpo gune urtsu bat, eta barne gune urtsu bat ditugu. Disolbatuta dauden RNA molekulak barneratuta gelditzen badira, euren kopiak sortarazteko ingurune egokiagoa izango denez, egitura hori faboratua izango da.



RNA molekulak mintzetan barneraturik

- RNA molekulen polimerizazioa erraztuko da
- Kopiak fidelagoak, egiturak egonkorragoak eta irauteko faboratuak
- Katalisia baldintza mesedegarriagoetan gertatuko da.
- Konpetentziaz hasteko gaitasuna
- Zatitzeko gaitasuna

Hasierako protobizitza edo bizigaia, RNA mundu batean oinarritu zatekeen, beraz **Progenotea** edo zelulen aitzindaria sortuz. RNA, bere mintz batez inguratuz.



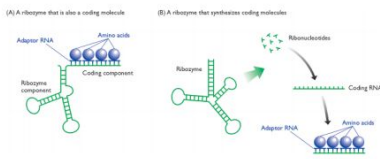
RNA-tik proteinetara

Proteinak 20 aa-z eratuak dira, eta aldiz erribozimak 4nukleotidoz, beraz, proteinek egitura desberdin gehiago sortaraz ditzakete, eta erreakzio mota ezberdinak katalizatu ditzakete:

- Erreakzio kimiko gehiagoren katalisian aritzeko
- Egiturako funtzioak bete ditzakete (mintz lipidikoetan tarteka daitezke).
- **Kode genetiko** baten garapena beharrezkoa da. Kode genetiko egoki bat eratzeak, sintesi proteiko bat hobetzea esan nahi du, eta horrek faboratu egingo du.

Bi alternatiba proteinak ekoiztuko dituen lehenengo RNA molekula **kodetzailerik** azaltzeko:

1. Molekula kodetzailerik bat den erribosoma batetik abiatuta. Kasu honetan, erribosomaren parte batek aminoazidoen arteko lotura peptidikoa burutko du. (A)
2. Molekula kodetzailerikak sintetizatzen dituen erribosoma batetik abiatuta. Kasu honetan erribosomak lotura bultzatuko du. (B)

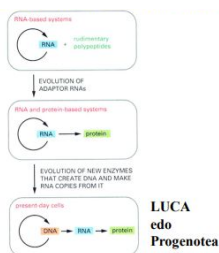


Gerora, DNA-k RNA-ren papera hartuko zukeen Informazio garraioan RNA-k bitartekari papera hartuz:

- Polinukleotido luzeagoak era ditzake
- RNA baino egonkorragoa da
- Harizpi bikoitzak eratuz auto-erreplikapenerako bidea ematen du, eta beraz ugalketa erraztue.

RNA-k berez proteinen ekoizpenaz arduratuko ziren, eta DNA informazio garraioaz.

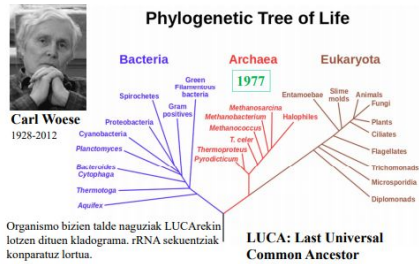
Monomeroa → RNA molekulak → Mintzez inguratu (**Progenotea**) → RNA **kode genetiko** → Proteinen ekoizpena → Katalisi ahalmena emendatu, egitura funtzioa → Bigeruza lipidikoa proteolipidiko bilakatu (elkartrukea ahalbidetu) → DNA informazio garraioaz eta RNA bitartekaria = **LUCA**



Zelula prokariotoen eboluzioa → lehenengo zelula, lehen biziduna

Carl Woese-k **Archaea** erreinua deskubritu zuen, izaki bizidun guztietan aman komunika diren molekula batzuk konparatuz. Organismo bizidun ezberdinak RNA erribosomikoa hartu

zuen, 16S RNA eta 18SRNA organismo guztietan daudenez, konparatu eta taldekapenak egin daitezke. Erreinu denen oinarrian, **LUCA** dago.



LUCA-ren ezaugarriak

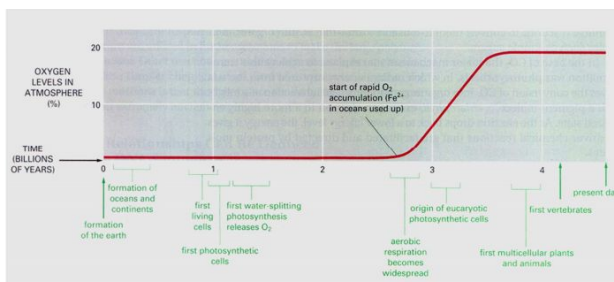
- DNAn oinarritutako informazioa (Kode genetikoa).
 - 4 nukleotido
 - 3 nukleotidotako kodoiak.
 - DNA helika bikoitza eta DNA polimerasa.
- Kode genetikoa harizpi bakarreko RNA bitartez adierazi
- Proteinen ekoizpenean erribosomak dihardute, eta bakarrik 20 aa erabili
- ATP energia iturri bitartekaria.
- Ehunka entzima energia ekoizteko.
- Zitoplasma urtsua bigeruz lipidoproteikoz osaturiko mintzez inguratua.
- Na²⁺ kontzentrazio txikia barruan eta K⁺ altua, eta hori bermatzeko ioi-punpak .
- Zelula osagai guztiak bikoiztuz biderkatzen zen, gero zelula zatituz.

Zelula prokariotikoen eboluzioa (lehenengo zelula eta biziduna)

- Zelula prokariotikoa izan zen sortarazitako lehen zelula. Horren baitan, eubakterioak izan ziren lehenak eta arkeobakterioak geroago, eukariotikoetara hurbilduz. Hauek eboluzio metabolikoa nozituko zuten.
- Hasieran zelulak hasiko ziran prebiotikoki sintetizaturiko molekulak erabiliz (heterotrofo anaerobioak). Atmosfera erreduzitzailea eta oxigeno murrizta.
- Lurraren txoko eta substratu desberdin guztiak ustiatuz bide metaboliko guztiak sortuko ziren. Uste da bide metaboliko zaharrena **glikolisia** izango zela.
- Lehengaiak agortzean, eboluzioak molekula organiko erabilgarriak sintetizatzen ziren zelulak faboratuko zituen (CO₂ eta N₂ atmosferatik erabili). Honek, autotrofo anaerobioak agertzea ahalbidetu zuen.
- Prokarioto batzuk, eguzkitiko energiaren baliatzen hasiko ziren CO₂ a erabiltzeko: autotrofo fotosintetizatzaileak (gaur egungo zianobakterioak)
- Fotosintesian uraren erabileraz O₂ sortarazten da, eta atmosfera erreduzitzailea oxidatzaile bilakatu zen.
 - O₂ askea atmosferan %21-raino igo.

- O₂ oso erreaktiboa (toxikoa). Oxigenoa detoxifikatzeko mekanismo bat garatzeko beharra.
- Bakterio batzuk O₂ -az baliatu ziren, beraien erreazio metabolikoetarako arnasketa aerobioa sortaraziz eta elikadurarako **heterotrofo aerobio** bihurtuz.
 - Metabolismo aerobioan O₂-a konposatuak andeatzeko erabili, (glukosa O₂-aren presentzian CO₂ eta H₂O eman ATP ekoiztuz).

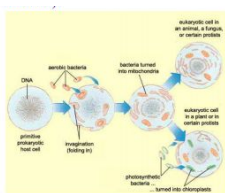
Lehenengo zelulak duela 3,7 bilioi sortu ziren, eta zelula fotosintetizatzaileak oso azkar sortu ziren ondoren. Hasieran, atmosferako oxigeno kontzentrazioa nulua zen, eta ondoren alga fotosintetizatzaileak oxigenoa ekoizten hasi zenez, izaki aerobioak agertu ziren. Oxigenoa pilatzen hasi zenean, zelula eukariotoaren sorrera kokatu genezake, seguraski fotosintetikoak. Beraz, denbora esparru luze bat dugu historian, 2.5 bilioi urtekoa, prokariotoen eboluzio metabolikoa eman zena.



Zelula eukariotikoen sorrera

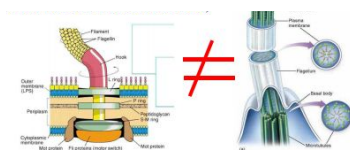
Plazaratzen da orain dela 2-1.5 bilioi urte sortu zela. Horretarako, hainbat teoria daude:

1. Teoria endosinbiotikoa (Lynn Margulis, 1967): 3 prozesu sinbiogeniko eman ziren jarraian, endozitosi prozesuak hain zuzen ere. Endozitatuko hori, sinbiosian galdituko zela uste da, eta 3 pausutan eman zela esaten da:

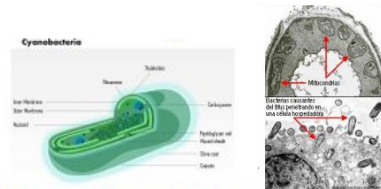


1938-2011

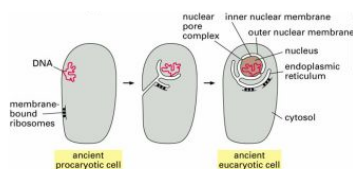
- Nukleoaren eta zitoskeletoaren sorrera. Egitura hauek soilik zelula eukariotoetan daude. Sufrea erabiliko zukeen arkeobakterio batek bakterio igerilari bat eskuratuko zukeen, eta barneratutakoan, ez denez liseritzen, bi mintzez inguratu eta nukleoa sortuko litzateke. Hau, gaur egun nahiko baztertuta dago, bakterioen flageloen dauden proteina eta egiturak oso ezberdinak direlako gure zitoskeletoarekin alderatuz. Monomoeroak batean flagelinazkoak, eta bestean tubulinazkoak adibidez.



- Organismo anaerobio honek bakterio aerobio bat irentsi zuen, eta hau sinbiosian mantendu zen. Gaur egun ezagutzen dugun **mitokondrioen** aitzindaria izango zen. Adibidez, mitokondrioak mintz bikoitza dauka. Barne mintz mitokondrialean, elektroikate garraiatzaileko proteinak ditugu, eta hauek protoien gradiente bat erabiltzen dutenez, oso mintz iragazkaitza da. Aldiz, kanpo mintza oso iragazkorra da, proteina batzuei esker, adibidez, porinak. Bestalde, mitokondrioetan DNA daukagu, eta hau zirkularra da, barne mintz mitokondrialari loturik. Mitokondrioetan bestalde, prokariotoen antzerako erribosomak ditugu, proteinak ekoizteko. Eukariotoetan transkripzioa hasteko metionina dugu, eta prokarioto nahiz mitokondrioetan formil metionina.
- Organismo honek zianobakterio bat irentsi zuen, eta gaur egungo kloroplastoen aitzindaria sortuko zen. Hau, hiru aldiz gertatuko zen, alga berdeak, arreak eta gorriak ezagutzen direlako. Honen frogak, mitokondrioaren antzekoak dira, baina kasu honetan, kloroplastoak 3 mintz ditu, zianobakterioaren endozitosis baieztatzen duena.



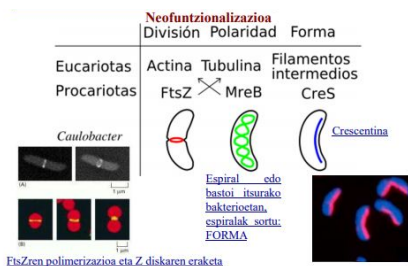
2. Teoria autogenoa. Nukleoaren sorrera azaltzen du, barne mintz sistema osoaren ekoizpena azalduz. Hau, mintz plasmatikoen inbaginazioan oinarritzen da. Inbaginazioa ematen denez, mintzari itsatsitako material genetikoa barneratu daiteke, eta hau mintzetik deslotzean, barne konpartimentu bat eratzen da bi mintzez eratua. Berari lotuta, barne mintz sistema egongo da. Honekin frogatzen da nola ematen den erretikulu endoplasmatiko, golgi, lisosoma, gaineztadua eta peroxisomen agerpena. Modu berean, exozitosisa garatuko zen, barnean geratutako mintz egiturak exozitosisa abiatu dezaketelako. Zelula eukariotiko bati egitura aldatzea, zitoeskeleto bidez lortzen da, baita besikula bat garraiatua izatea, endozitosisa gertatzea; beraz, zitoeskeletoa frogatu behar da.



3. Hipotesi fagotrofikoa (Cavalier-Smith, 1970). Zelula eukariotikoak bere mintza tolesteko gaitasuna eskuratu behar duenez, horma zelularren galera, eta zitoeskeletoren eskurapena behar ditu. Honek baimenduko zukeen mitokondrio eta kloroplastoek garatuko zituzten endosinbionteen sarrera eta baita autotrofiaren sorrera. **Neumura** izeneko bakterio Gram (-) aitzindari batek bere pareta zelularra galdu zuen, eta honek arkeoen sorrera ahalbidetu zuen, bakterioekiko ezberdina dena ("pareta berridunak"). Arkeo batzuk, eukariotoen sorrerari emango zioten bidea. Zelula batek pareta galtzean, funtzio kohesionatzailea galtzen du, ez daukalako sostengurik. Estructura emateko, zitoeskeletoa

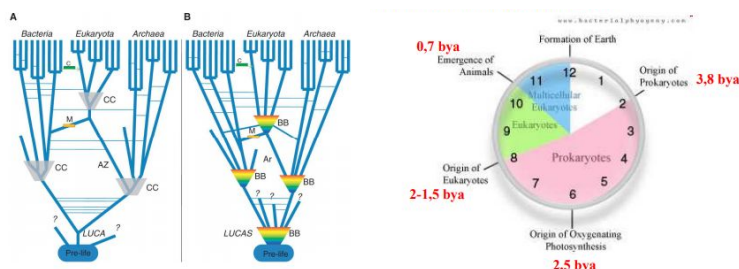
sortu beharra dago, eta gaur egun teknika molekularrekin, proteinen egitura eta sekuentzia aztertzeko gaitasuna daukagu, eta behatu da gaur egungo proteinen aitzindaria egon daitekeela bakterioetan. Proteinak beste proteina batekin konparatzerakoan, aminoazidoen sekuentzia aztertu behar dugu. Horrela, hainbat antzekotasun aurkitu dira:

- Aktina-ren jatorrian. MreB proteinaren sekuentzia aztertuz, ikusi da aktinaren oso antzekoa dela, eta baita egitura tertziarioa ere. Polimerizatzeko, biek ATP behar dute.
- Miosina-ren jatorria: bakterio Gram negatiboek MukB erabiltzen dute kromosomaren segregazioarako eta Gram (+)-ek SMC. Motore molekular hauek miosina bihurtuko ziran, eta aktinarekin batera eukariotoen eraztun uzkurkorra sortu.
- Tubulina-ren jatorria: bakterio gehienek eta arkeo batzuek FtsZ dute, bakterioen zatiketa binarioarako Z diska eratzen duena. GTP erabili portein honen polimerizazioan.
- Proposatzen da gaur egungo zelulen aitzindariak direla. Bestalde, badaude gaur egungo piru ertainen aitzindariak izan zitezkeenak ere.



Hiru teoriak sustatuz gero, zelula prokariotikoetatik abiatuz zelula eukariotikoraino heltzeko pausoak ezagutu ditzakegu. Gaur egun proposatzen den bideak 2 adar alternatibo ditu:

Kimika inorganikotik monomeroak eskuratzen dira, eta hortik LUCA. Proposatzen da, LUCA bakarra edo desberdinak egon zitezkeela. Lehenik bakterioak, gero arkeoak, eta bien baturaz, gaur egungo eukariotikoak.



3. GAIA: GENOMAREN EBOLUZIOA ETA EGITURA

3.1 Genomaren egitura eta antolakuntza

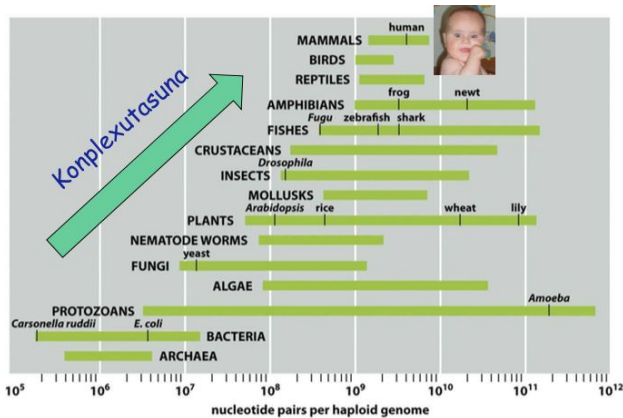
Genoma eukariotikoaren egitura eta C balioaren paradoxa

C balioak espezie baten genoma haploidean dagoen DNA kopurua adierazten du, konstantea dena. Oro har, eukariotoen balioa altuagoa da birus eta bakterioena baino. Erreinu bakoitzaren barruan ordea, bizidunen konplexutasuna eta genomaren tamaina ez dira proportzionalak. Taldeen baitan aldakortasun handia dago. Hau da, eboluzioak C balioen handitzea faboratu duen arren, filogenetikoki gazteagoak diren espezie guztiek ez dituzte genoma handiagoak.

Giza genoma haploideak 3.300 milioi bp ditu (3.3 bilioi bp edo 3,3 Gbp sistema anglosajoiean). Zelula batek 2 m DNA izanik, Gizakian 2 bilioi zelulek 4 bilioi m DNA izango dute. 100.000 bira Lurraren inguruan.

Landare espezie gehienek adibidez, genoma handiagoa dute. Ameben genoma ere ikaragarri handia da.

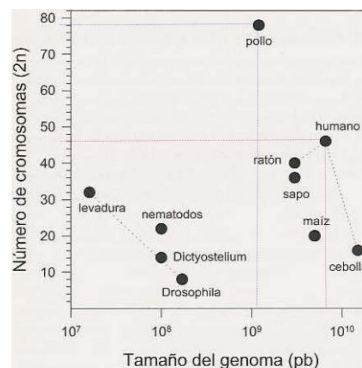
Tetraodon nigroviridis da ornodunen artean genoma txikiena duen espeziea. Oro har, arrain pulmonatuek oso genoma handiak dituzte, eta gehienak oraindik sekuentziatu gabe daude.



Organism	Genome size (base pairs)	Notes
Virus, Bacteriophage MS2	3,569	First sequenced RNA-genome
Virus, Phage Φ -X174	5,386	First sequenced DNA-genome
Bacterium, <i>Haemophilus influenzae</i>	1,830,000	First genome of living organism, 1995
Bacterium, <i>E. coli</i>	4,000,000	
Amoeba, <i>Amoeba dubia</i>	670,000,000,000	Largest known genome 670 GB
Plant, <i>Arabidopsis thaliana</i>	157,000,000	First plant genome sequenced, 2000
Plant, <i>Genlisea margaretae</i>	63,400,000	Smallest flowering plant genome, 2006
Yeast, <i>S. cerevisiae</i>	20,000,000	
Fungus, <i>Aspergillus nidulans</i>	30,000,000	
Nematode, <i>Caenorhabditis elegans</i>	98,000,000	First multicellular animal genome, 1998
Insect, <i>D. melanogaster</i>	130,000,000	
Insect, <i>Apis mellifera</i>	1,770,000,000	
Fish, <i>Tetraodon nigroviridis</i>	385,000,000	Smallest vertebrate genome known
Mammal, <i>Homo sapiens</i>	3,200,000,000	3,2 GB
Fish, <i>Protopterus aethiopicus</i>	130,000,000,000	Largest vertebrate genome known 130 GB

Eukariotoen genoma

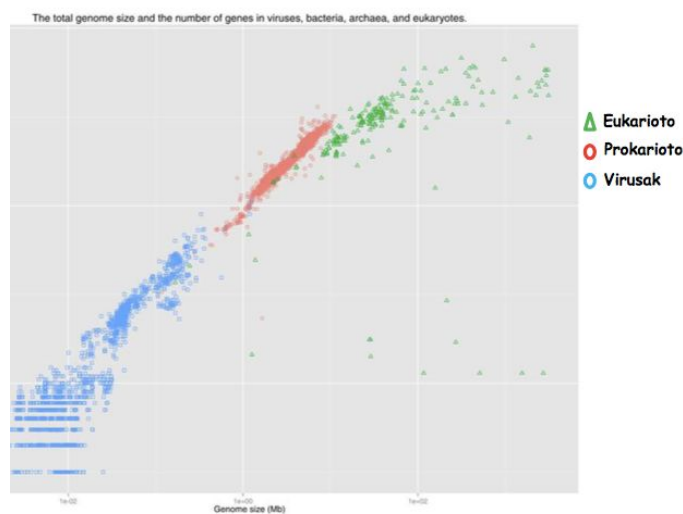
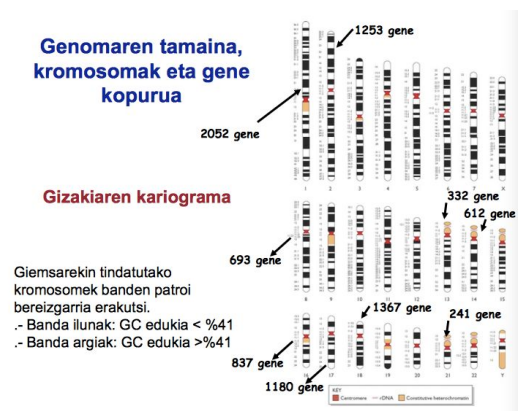
Eukariotoen artean ez dago korrelaziorik genomaren tamaina eta kromosoma kopuruaren artean. Gizakiak oiloak baino genoma handiagoa du eta gizakiak 46 kromosoma ditu eta oiloak 78. Gizaki eta bestelako tximino antropomorfoek antzeko genoma kantitatea dute, baina tximinoek 23 kromosoma autosomiko bikote dituzte eta guk 22.



Gizakiaren kariograman kromosomak handienetik txikienera ordenatzen dira. X eta Y kromosomen artean tamaina aldaketa handia dago; X kromosomak 600-800 gene bitartean ditu eta Y kromosomak aldiz 60ta gutxi. Hortaz, X eta Y kromosomen arteko birkonbinazioa ematea ezinezkoa da, honek eboluzioan Y kromosoma txikitzea dakarrelarik. Espezie batzuetan iada ez da Y kromosomarik ageri eta uste da gizakiak ere milioi urte batzuk barru galdu egingo duela. Dena den Y kromosoma galtzeak ez dakar arren desagertzea, arraren ezaugarriak daramatzan Srl genea beste kromosoma batera transferituko baita.

Giemsaz tindatutako kromosometan banda patroia bereziak ageri dira. Banda ilunek GC proportzio baxua erakusten dute (<41%) eta banda argiek proportzio altua (>41%).

Ikusi da, DNA kopuruaren handitzea ez dela nahitaezkoa eukariotoen garapen eta desberdintze ebolutiborako. Konplexutasuna gene kopuruaren emendioarekin lotuta dago. Ugaztunok adibidez, seinalizazio garraio eta erregulazioan parte hartzen duten gene gehiago ditugu. Kromosoma bakteriarrek aldiz konplexutasuna baino abiadura (efizientzia) faboratzen dute. Abiadura bikoizpena azkarra dutenez genoma tamaina optimizatzea (txikiagoa) eragiten du. Gogoratu prokariotoetan transkripzioa eta itzulpena batera ematen direla.



Genomaren tamaina vs Gene kopurua

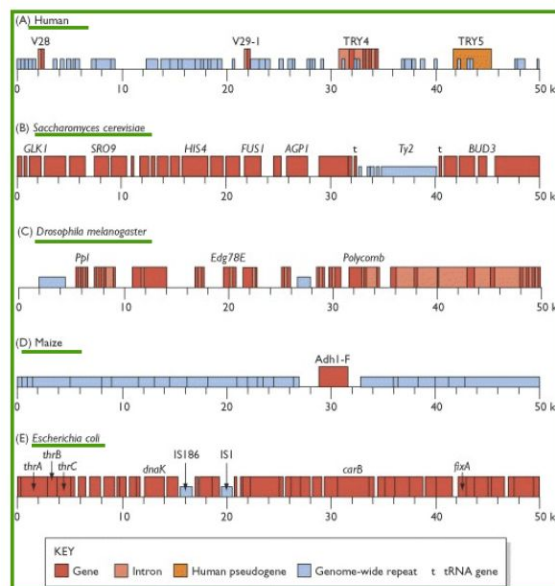
Prokariotoen genoma

Kromosoma bakterianoa kromosoma bakarra da, DNA bikateaduna. Proteina ez histonikoei esker superkiribilkatzen da eta transkribapen eta itzulpena aldeberakoak dira. DNA ia guztia kodetzailea da (%98).

Prokarioto gehienek 1000-4000 gene bitartean dituzte, esan bezala, hautespen naturalak ugalketa abiadura eta tamaina txikia lehenetsi dituelako. DNA gutxi, DNA eraentzaile oso eskasa eta genoma oso konpaktatua dute, operonetan antolatua.

Eboluzioan zehar ezinbestekoak diren 200 gene kontserbatu dira, bizirauteko funtsezko geneak kontsideratzen direnak eta prokarioto naiz eukariotoetan aurki ditzakegunak. Hortaz, eukariotoetan bakarrik dauden geneak gerora eboluzioan sortarazitakoak dira (genomaren eboluzioarekin lotu).

Irudian: 50kb-ko genomaren gunea alderatua. Genomarik optimoena *E.coli*-rena litzateke, genoma konpaktatuena baitu, ia dena informazio baliagarria da. Gizakiak gene errepikakor eta DNA tartekatzaile asko du, gene gutxi eta gutxi hauek zatikatuak (gune ez kodetzaile-intron asko) ageri dira.



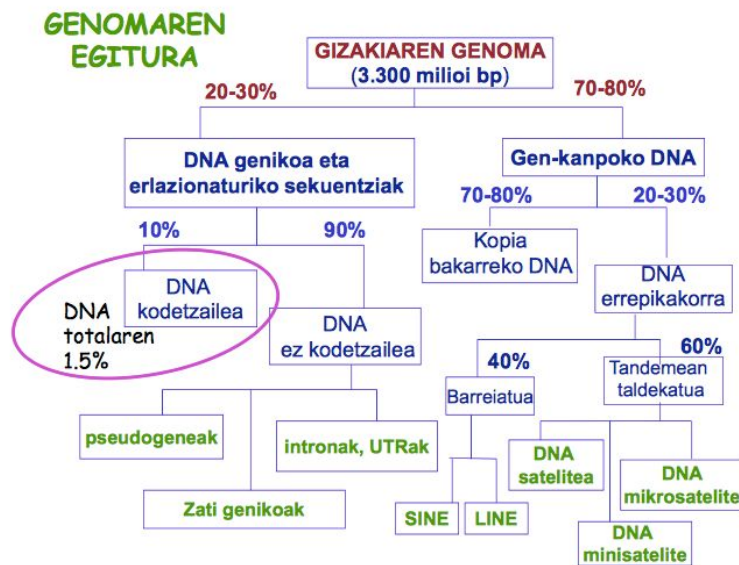
Giza genoma

Giza genoma sekuentziatzen bi proiektu egon ziren. Hau da, 2001-ean Human Genome Project (AEB, pribatua) eta Celera Corporation (Britainia Handia, publikoa) erakundeek giza genomaren lehenengo zirriborroa batera aurkeztu zuten. Orduz geroztik hainbat ugaztunen genomak sekuentziatu dira eta konparaketak burutu. Egun, milioi bat gizakiren genoma sekuentziatu da. 1000 dolarrengatik posible da gure genoma sekuentziatzea.

Genomen liburutegia: ENSEMBL

ENSEMBL Metazooen genoma sekuentziatuen datu basea da. Konparaketak burutu daitezke bertan. Animalien genomen zehaztasun filogenetikoetan gene kopuru handienak genoma txikietan optimizatu daitezkeela ikusi dezakegu (gizakian kasu).

Genomaren egitura



Geneak, polipeptidoak kodetzen dituzten DNA guztiak dira eta DNA ez-errepikakorra osatzen dute..

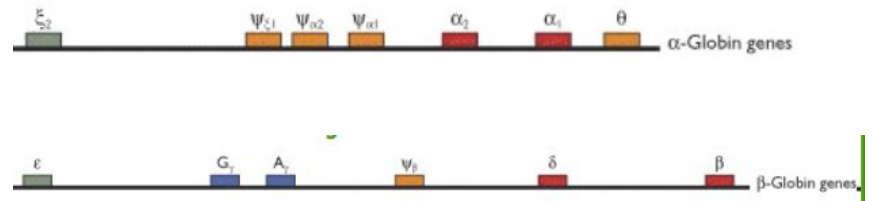
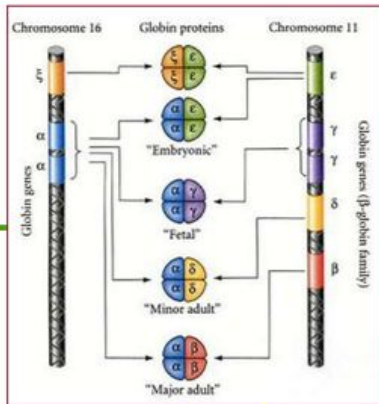
Salbuespena histonen geneak dira, kodetzaileak dira baina genoman *tandem*-ean errepikatuta ageri dira.

- Genoma haploidean kopia bakarra egonik, gene bakoitzak kokapen zehatz bat, locus bat duela esaten da.
- Gene batzuk familian/superfamilian sailka daitezke (gene horiek bata bestearen alboan taldekatuak edo gune ezberdinetan barreiatuak egon daitezke) , normalean bikoizpenez edo dibergentziaz eraten dira.
 - ❖ Sekuentzia-homologia altuko familiak: aktina, miosina, kolagenoak, tubulinak, integrinak... Eskualde estruktural komunak eraten dituzte (domeinuak)
 - ❖ Sekuentzia-homologia gutxiko superfamiliak: egituraren antzekotasuna eta erlazio funtzional handia izaten dutenak.

DNA erribosomiko eukariotikoa ere tandem errepikaz osatua dago (operon bat osatzen dute) 18 sRNA, 5.8 sRNA eta 28 sRNA kodetzen dituenak. rDNA-k beste gene bat du 5 sRNA lortzeko. Kasu honetan geneak ez du polipeptidorik sintetizatzen.

Familia genikoak. Globinen superfamilia

Hemoglobinak adibidez, 4 subunitate ditu baina hauek bi superfamiliatan banatzen dira α eta β . α familiako geneen klusterra 16.kromosoman kokatzen da eta 3 gene eta 4 pseudogenez osatua dago. β familiako klusterra 11.kromosoman kokatzen da eta 5 genek osatzen dute. Familia bien artean homologia dago baina inoiz ez azpitalde bereko geneen artean dagoena bezain beste.



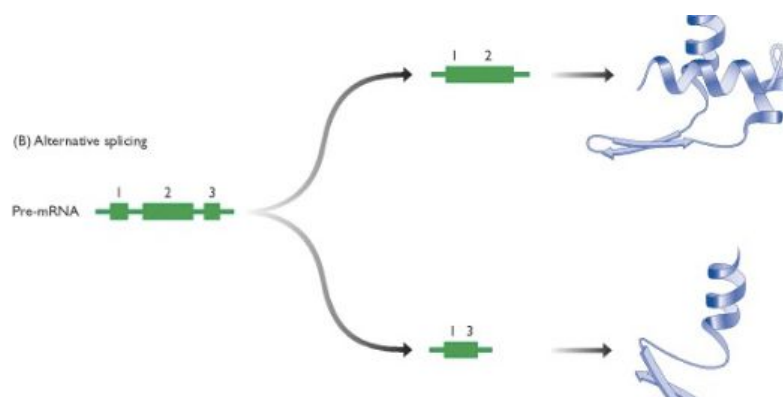
Gorritz: Gene helduak Laranja: Pseudogeneak Berdez: Gene enbrionarioak Urdinez: Gene fetalak

Gene familia bakoitzak bi intron ditu leku berberetan kokatuak. Exonak oso kontserbatuak daude baina intronak ez. Sekuentziaren %5 baino ez da kodetzailea. Sekuentziaren %84 DNA intergeniko ez errepikakorrean osatua dago.

Moztitsasketa alternatiboa edo alternative splicing

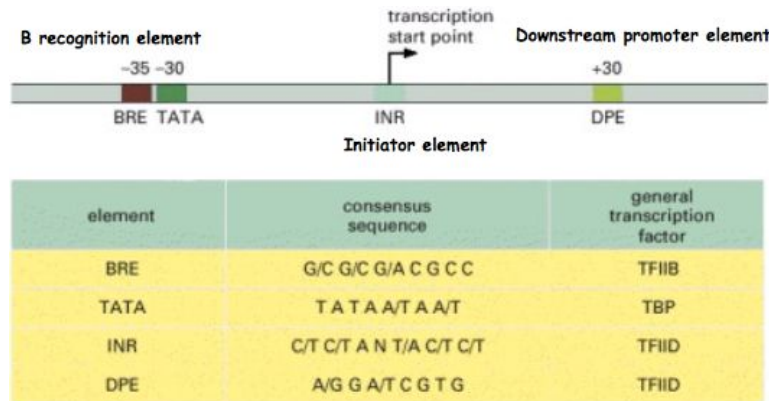
RNAm transkrito primario batetik, RNAm heldu bat baino gehiago lortzea ahalbidetzen du, eta hortaz, funtzio ezberdineko proteinak kodetzea. Batez ere eukariotoetan gertatzen da.

S/o Giza geneak adibidez, 35 exoi ditu eta horietatik 8 hautazkoak dira. Hau da, konbinazio ezberdinak osatuz ager daitezke s/o mRNA ezberdinak eratuz.



Transkribapenaren hasiera-guneak eukariotoetan

II RNA polimerasa ez da gai DNA harizpiaren gainean zuzenean transkribatzen hasteko. Proteina konplexu bat behar du, transkripzio faktore orokorra deritzona. Transkripzio faktoreak proteinak dira baina funtzio entzimatikorik gabeak, beraien lana transkripzio elementuak ezagutzea da eta beraz, TF hauek promotorera lotu behar dira transkripzioa hasi baino lehen. Edozein estimulorekiko erantzunean mintzeko hartzaileek jasotako seinalea ur-jauzi bidez garraiatuko da eta TF-ak izango dira azken hartzaileak. Transkripzio faktore bakoitzak bere sekuentzia kontsentsua du, eta sekuentzia hauei elementu deritze.



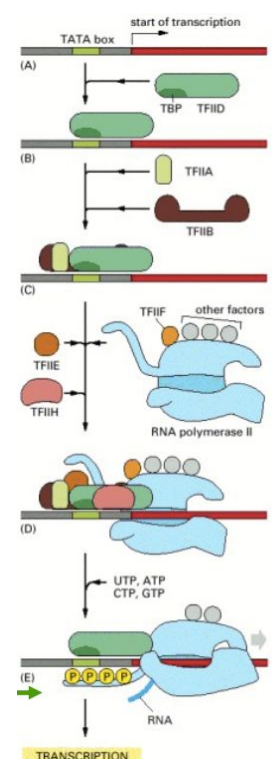
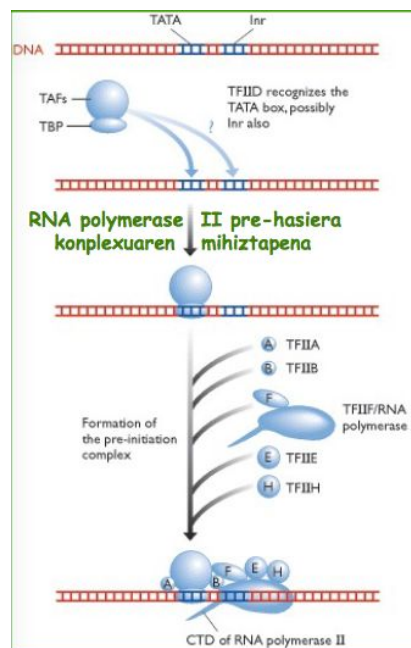
Gehienetan lau elementuetatik 2 edo 3 nahikoak dira transkribapena hasteko. Eragile komuna TATA kutxa izaten da. DPE kutxak aldiz transkribatutako eskualdeetan kokatzen dira.

Lehenik, TFIID faktorea edo TBP-ari (transcription binding protein-domeinua) asoziatutako faktorea, TATA kutxara lotzen da. Ondoren gainontzeko transkripzio faktoreak batzen joango dira. Azkenik, RNA polimerasaren azpiunitate handiko C domeinu terminalak fosforilatu behar du polimerasak promotorea utzi eta transkribatzen hasteko.

Transkribapenaren hasierak proteina eragileak behar ditu

Transkribapena hasteko beharrezkoak dira eragile edo enhancer-ak. Erantzun elementuak enhancer-arekiko espezifikoak izaten dira. Metalekiko, estrogenoekiko, hipoxiarekiko... erantzun elementuak adibidez. Enhancer-ak DNA-ren konformazio aldaketa bat eragingo du transkribapena emendatuz.

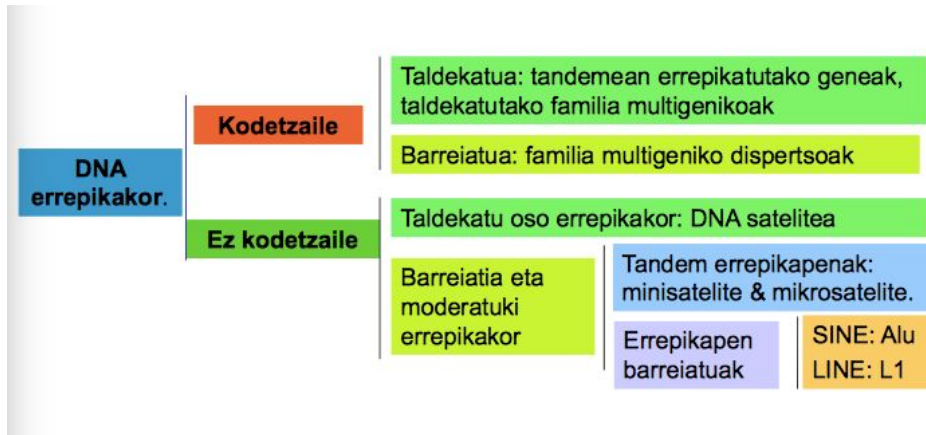
Transkribapen faktoreak DNA sekuentzia laburretara batzen dira. Gune eukariotiko batek proteina eragile asko izan ohi ditu,



eta denen artean transkribapen patroia finkatzen dute.

Transkribapenaren hasierak proteina eragilearen presentzia behar du, eragile edo enhancer bat. RNA polimerasa erakarri/urrundu dezakete, bitartekariakpromotorearen gainera lagundu edo kromatinaren itxuraldatzeak eragin (kanpo eragileen efektuaren mende beti).

Genomaren egitura eta antolakuntza

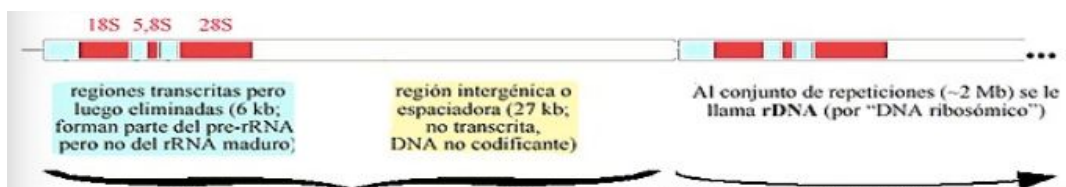


DNA erreplikakor kodetzailearen adibideak

- Taldekatua: Tandemean erreplikaturiko histonen familia multigenikoa, gizakian 1 kromosoman kokatzen dena. Oinarrizko unitateak (5,8kb) 5 transkribapen unitate independente ditu eta unitate erreplikaturik doa tandemean, 10-40 aldiz ugaztunongan eta ehundaka aldiz zenbait espezieetan.



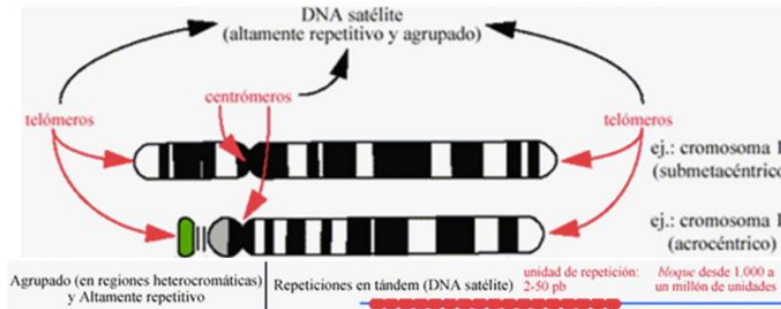
- Barreiatua: rRNA-ren familia genikoa 45 sRNA geneak eta DNA tartekatzaileak osatzen dute. 45sRNA erribosomaren azpiunitate txiki eta handiaren guneak batera hartuta lortzen dugun unitatea da. Unitatearen tandem erreplikak eratzen dira, gizakiok 200 erreplika dauzkagu, 5 kromosoma akrozentrikoetan banatuak.



DNA erreplikakor ez kodetzailearen adibideak

- Taldekatu oso errepikakorra: DNA sateliteak osatzen du gehienbat. Gune heterokromatinikoetan, hau da, telomero eta zentromeroetan aurkituko dugu. Bi puntuak garrantzi handikoak dira zatiketa zelularrean. Mikrotubuluak zentromerora atxikituko dira anafasean eta telomeroek kromosoma babesten dute txikitu ez dadin. Oso errepikakorra da 5.000 kb arteko luzera hartu dezake. DNA telomerikoan TTA/GGGG unitatea 1.000-2.000 aldiz errepikatua dago.

Gune laburragoek (20 kb gehienez) DNA minisateliteak osatzen dituzte, errepikaturiko unitateak 10-65 bp luzera dute eta 100-3000 errepikapen.



- Barreiatua eta moderatuki errepikakorra. Elementu geniko mugikorak edo transposonak izaten dira. Geneen artean edo intronetan kokatu daitezke. Bi mota bereizten dira errepikapenaren tamainaren arabera.

SINE-ak: 100-500bp eta ez du generik barnebiltzen.

LINE-ak: 500 bp-tik gora, 2 gene barneratzen ditu. Alderantzizko transkriptasa bidez intsertatuak.

Espezie batetik bestera oso aldakorak izaten dira. Gizakian bi familia nagusi bereizten ditugu Alu (SINE) eta L1 (LINE). Alu sekuentziak 1.200.000 aldiz errepikaturik daude giza genomak, L1 aldiz 600.000 aldiz

Genomen eboluzioa

Bakterioek 1.000-5.000 gene dituzten bitartean, ornodunek 20.000-40.000 inguru dituzte. Horrek, eboluzioan zehar geneen kopurua aldatu egin dela adierazten digu, gene berrien sorkuntza eman dela hain zuzen ere. Hauek izan dira genomen hazkuntzan eta gene edukien aldaketarako mekanismoak; geneen transferentzia horizontala (HGT), hibridazioa eta introgresioa, geneen bikoizpena eta genomen bikoizpena.

Geneen transferentzia horizontala (HGT): Espezie batek beste espezie batengandik geneak lortzen dituztenean (transferentzia bertikalak aldiz gurasoek seme-alabei, hau da, espezie bereko ondorengoei geneak pasatzean datza). Transferentzia geniko laterala gametoei jasan behar dute hurrengo belaunaldietara pasatu ahal izateko; larruazaleko zelula batean transferentzia eman ezkerreko adibidez, indibiduoak gene berri bat edukiko du baina berau hiltzean ez du hurrengo belaunaldietara pasatuko ezaugarri edo informazio

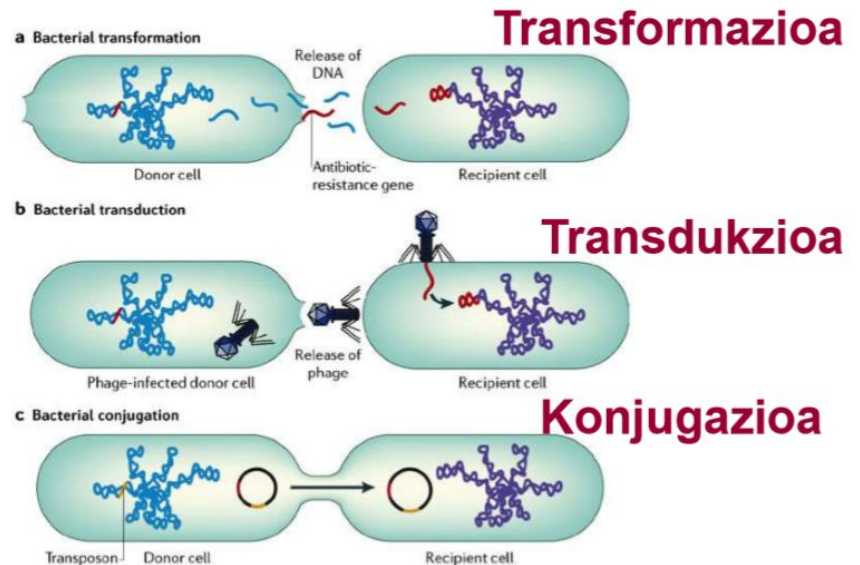
“berri” hori. Transferentzia horizontala edo laterala bakterioetan (prokariotoetan) hiru mekanismo desberdinen bitartez eman daiteke; konjugazio, transdukzioa edota transformazio bitartez.

Konjugazioa: Pili sexualen bidez zubi zitoplasmaticoak eratzen dituzte eta hauen bitartez, plasmidoetan gene desberdinak transportatu ditzazkete bakterio batetik bestera.

Transdukzioa:

Bakteriofagoak zelula hostalari batean sartu eta bertan erreproduzitu egiten dute haien burua gerora beste zelula batera joateko. Posible da zelula ostalariaren geneak hartzea eta ostalaritik atera ostean beste zelula bat infektatzean, ostalari berriaren genomatik ostalari zaharraren geneak txertatzea.

Transformazioa: Bakterio bat hiltzen denean, bere DNA zatitu egiten da eta ingurunean disolbatu geratzen da. Bakterio kompetente bat baldin badago (DNA inguruneatik hartu dezakeena) gene berri batzuk hartu ditzazke.



Adibideak:

Alga arreetan alginatoa agertzen da. Flavobacterium-ek, alginatoa metabolizatzeko operonak dauzkate, eta itsas proteobakterioek HGT bitartez bakterio hauengandik lortu dituzte operona alginolitikoak. Aldi berean itsas proteobakterio hauengandik, Japoniarren hesteetako mikrobiotan dauden bacteroides bakterioek operon hortiek lortu dituzte. Modu honetan, guk ez bezala, japoniarrek alga gorrietan agertzen den alginatoa metabolizatu dezakete. Kontuz! kasu hau bakterio-bakterio tranferentziaren adibidea da, ez dago gizakiaren eragina momentu batean ere ez!

Sinbiosian bizi diren organismoetan (bat bestearen barnean), bi genoma daude elkarrekin bizitzen, gene lateralaren transferentziak eman daitezkeelarik. Molusku batzuetan ikusi da adibidez, algekin sinbiosian bizitzeak eragina izan duela haien genomatan, algen genomaren zati bat beraienean txertaturik daukatelako (*Elysia chlorotica* - *Vaucheria litorea*). Intsektu askok ere, bakterioetatik detoxifikazio geneak lortu dituzte.

Adibide gehiago:

Errotifero Bdelloideak milioika urteetan ugalketa sexualaren bitartez aurrera egin du. Genomaren %10-a bakterio, landare zein onddoetatik sortutako HGT bitartez sortua duelarik. Modu honetan, konposatu toxikoak degradatzeko ahalmena, baliabideak eskuratzeko gaitasuna, funtzio antioxidatzaileak eta lehorketaren aurkako jasankortasuna irabazi dute aurrera egin ahal izateko.

Ciona intestinalis-en (itsas azpian bizi den animalia) exoskeletoa zelulosazkoa da eta metazooa izanik zelulosa ekoitzu ahal du arrazoi bakarragatik; tunikatuen geneetatik tranferentzia eman baita, modu honetan zelulosa sintasa eskuratuz.

Ornodun-ornodun tranferentzian, arrainak kokatu daitezke, arrain espezieen artean izoztearen aurkako proteinak pasatzen baitira Alaskako uretan.

Espezie ahizpen arteko hibridazioa da (genomen introgresioa): Espezie ahizpak, haien hartean ugalduz, gene berriak lortze dituzte ebolutiboki aurrera egin ahal izateko.

Adibide moduan arrainak erabili daitezke; itsaso baltikoa ingurune ia guztiz geza da eta bertan arrain espezie bat bizi da itsaso baltikotik haratago bizi ez dena. Itsaso baltikotik haratago, ura gazia da, eta bertan espezie ahizpa bat bizi da. Bi itsasoen mugan, hibridazio gune bat egongo da non bi arrain espezieak elkarrekin ugalduko diren eta hibridazio gertatuko da. Hibridazio honek arrain espezie bati ebolutiboki lagundu eta bi ingurunetan bizirauteko ezaugarria emango dio.

Giza espeziean ere horrelako adibide bat eman zen duela urte batzuk; garai batean, gure espeziea (*homo sapiens*) espezie ahizpa batekin, neandertalekin, bizi izan zen eta elkarrekin ugaltzearen ondorioz hibridazioak eman ziren. Horrenbestez, gaur egun gure genomaren ehuneko zehatz bat (indibiduo bakoitzean aldatzen da), neandertalen genomaren zati bat dago.

Geneen bikoizpena: Geneen kopuru emendatzeko estrategia eraginkorrena da. Genoma osoa, gene bakar bat edo talde baten bikoizpena eman daiteke.

Geneen bikoizpenak, eta gene bikoiztu hauetan eboluzioan zehar emandako mutazioek gene berriak sortzea ekarri du. Funtzio garrantzitsu bat duen gene batean zorizko mutazio bat ematen bada oso aukera gutxi daude mutazioaren ondorioz sorturiko gene berri horren funtzioak mutazioa pairatu baino lehen zuen funtzioa baino hobea edo arrakastatsuago suertatzeko. Horretarako, geneen bikoizpenak egongo lirarteke; gene originala eta erreplikatuak izango ditugu. Erreplikatuak, mutazioak pairatu ahal izango ditu arrakastarekin (funtzioa hobetuz) edota porrotarekin (funtzio eskasago bat lortuz, kasu gehienetan gertatuko dena), baina, gertatzen dena gertatzen dela, berdin izango da, zeren gene originala egongo da mutazioak pairatuko ez dituen eta hasierako funtzio garrantzitsua bete ahal izango duena.

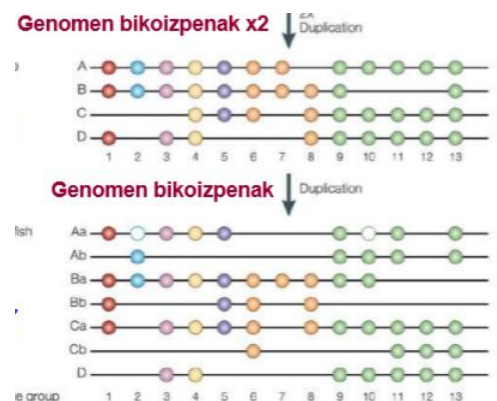
Neofuntzionalizazioa: Bikoiztutako kopia batek, gene aitzindariaren funtzioa gordetzen du eta beste kopiak funtzio berria hartzen du, ebolutiboki faboratua.

Azpifuntzionalizazioa: Gene aitzindariaren funtzioa bi kopien artean banatzen da, bi kopiek funtzio osagarriak izango dituzte.

Izatez, ugaztun guztiak dikromatikoak dira (2 gene dituzte). Hala ere, gu trikromatikoak gara, eboluzioan, gene horietako bat bikoiztu egin baitzen eta modu honetan, uhin luzeera desberdinak hartuz eta nahastuz milaka eta milaka kolore ikusi ditzazkegu. Koloreak ikustea eragiten diguten 3 genetako 2 (beste genea 7. Kromosoman dago) X kromosoma sexualean kokatzen dira, bertan kokatzen den gene bat (kolore gorria ikustea ahalbidetzen ziguna) izan zelarik bikoiztu zena eta ezaugarri trikromatikoak eman ziguna; emakumeek bi X kromosoma dituztenez oso zaila da daltonikok izatea, bi aleloak mutaturik izan behar baitituzte. Gizonek aldiz, X kromosoma bakarra daukatenez, mutazioa gertatu ezkeroko daltonikoak bihurtuko dira. Mundu berriko tximino emeak trikromatikoak dira ere.

Arrainek genoma handiagoa daukate duplikazio extra bat pairatu dutelako eboluzioan zehar, autoploidizazioaren eragina da. I eta II profaseen arteko akats baten ondorioz kromosoma homologoen bikoteek ez dira nukleo desberdinetan banatzen eta gametoa diploidea izango da, triploidiak emanez eta genoma kopurua handituz.

Hox-klusterrak ornodunetan agertzen den gene-konplexu bat da, hau da, hainbat genez osaturiko egitura bat. Kromosoma jakin batean orden zehatz batean (bata bestearen atzean) kokatzen dira gene hauek. Hox-kluster hauen parte diren geneak izaki desberdinetan konparatuz ikusi daiteke geneen bikoizpena eman dela. Bikoizketa eman ostean kluster batzuetako geneak posible da eboluzioan zehar desagertu izanak, baina, posible da ere kluster osoa desagertu izana. Lehenengo irudian ikusi dezakegu adibidez, C Hox-klusterreko kolore gorriko, urdineko, larroko edota laranjeko geneak desagertu direla. Bigarren irudian aldiz ikusten dugu, duplikazioa eman denean D klusterraren kopia desagertu egin dela bere osotasunean.



Bikoizpena emanda, hasiera batean bikoiztutako genea bere gene kopiaren ondoan geratzen da kromosoma berean. Baina, gerora, transposaketa, translokazio edo inbertsio prozesuen bitartez, geneak urrundu egiten dira elkarrengandik, dibergentziari hasiera emanez. Mugimendu hau, birkonbinaketa genetikoak ezin du konpondu eta dibertsifikaziorako aukera ematen du.

Alfa globinak eta beta globinak mioglobinetatik bikoizketaz banatu ziren. Bikoizketa ematean beta globina beste kromosoma batera mugitu zen eta bertan familia barneko bikoizketak eman ziren. Aldi berean alfaren familiaren bikoizketa eman zen baina kromosoma desberdinean.

Bikoizpen baten ondorioz sortarazitako geneak, gene **homologoak** dira. Gene arbaso bakar batetik eratorritako baina espezializazio bat pairatu dutenak eta ondorioz espezie

desberdinetan topatu daitezkeenak gene **ortologoak** izango dira. Gene arbaso bakar batetik eratorritako eta duplikatutako espezie berean dauden bi gene, gene **paralogoak** izango dira.

Gene berrien eraketa:

Bikoizpena eta gero, gene bikoiztuan aldaketak emanez gene berrien eraketa emango da; gene bikoiztuaren domeinuen bikoizketen bitartez edota domeinuen leku aldaketa bitartez (translokazioz) adibidez.

Hala ere estrategia eraginkorrena gene bikoiztuan mutazioak ematea da. Akatsen erreplikapenak edo mutagenoen presentziak mutazio puntualak (nukleotido bat beste baten ordean) edota nukleotidoen delezioa edo insertzioak sortzen dituzte

Genomaren eboluzioa emateko eraginkorra den beste faktore bat meiosis da; meiosiaren bitartez, aldakortasun genetiko emendatu egiten baita sorizko kromosomen konbinaketatik ($2^{23} = 8.4 \times 10^6$ gameto desberdin) eta birkonbinaketa genetikoarengatik. Gameto desberdin guztietan, meiosis birkonbinaketak gune desberdinetan ematen dira, bariabilitate gametikoak ikaragarri handia izatera bultzatuz.

Genoma minimoa: *Mycoplasma genitalium* (J.C. Venter zientzialariak, mikroorganismo honen genomarekin lan egin zuen; geneak banan banan isiltzen joan zen bizirako zeintzuk ziren behar beharrezkoak ikusteko) genoma txikiena duen izakia da eta izaki honeri, *Haemophilus influenzae* eta *Escherichia coli* mikroorganismoak jarraitzen diote. Hiru izaki hauen geneak konparatu ziren eta ikusi zen, 239 gene konpartitzen zituztela elkarrekin, ondorioztatuz gene kopuru hori dela bizia sostengatzeko beharrezkoak dena.

Azken urteetako frogak: izaki txikiaren genoma, bakterio bati txertatu zaio eta izaki hori bakterio horretan sortu (sintetikoki bizia sortzea lortu da).

4.GAIA: ZELULEN ARTEKO KOMUNIKAZIOA

Organismo batean, izaki zelulanitzetan, koordinazio logiko bat eman daiten zelulak beraien artean komunikatzea behar beharrezkoa da; Hazkuntza eta garapenerako, zelulen desberdintzapenerako eta baita zelula beraren metabolismo modu egoki batean emateko ehun eta organo desberdinetan.

Zelula guztiak behintzat aldamenekoekin komunikatzen dira. Baina zelula batzuen funtzioa seinalizazioa da, eta hainbat zelula desberdinekin komunitatea lortzen dute. Hauek, zelula endokrino eta nerbio zelulak (neuroendokrinoak) dira.

Organismo zelulabakarretan komunikazioa konjugazio sexuala gertatzean ematen da soilik, gainontzean ez baitaude komunikazio seinalizazioaren beharrik.

Seinalizazio mekanismoetan erabiltzen diren molekulak honako hauek izan daitezke: proteinak, peptido txikiak, aminoazidoak, nukleotidoak, esteroideak, erretinoideak, gantz-azidoen eratorriak eta gas disolbatuak (NO; CO). Guztiak exozitosiz, jariapen besikuletan jariatzen dira, gasak eta eikosanoideak izan ezik.

Seinale molekula batek seinalizazio prozesu bat baino gehiago agindu dezake; adibidez, hipotalamoan ekoizten den kisspeptina molekulak, gure kasuan, piztu egiten gaitu neurotransmisore gisa jokatuz eta gonadetan aldiz, hormona parakrino gisa jokatzen du. Antzeko gauza bat gertatzen da epinefrina molekularekin ere, neurotransmisore gisa jokatzen du seinalizazio parakrinoan baina hormona gisa jokatzen du seinalizazio endokrinoan.

Seinalizazio motak:

- Endokrinoa: Zelula espezializatuek hormonak odolera jariatzen dituzte itu zeluletara seinalea heldu daiten, hauek urrun baitaude. Abiadura geldoan ematen den seinalea da eta denbora luzez mantenduko dena.
- Parakrinoa: Matrize extrazelularrera neurotransmisoreak edota garapena erregulatzen duten molekulak jariatzen dira. Eragina hurbilekoa da, itu-zeulak hurbil baitaude (eragin lokala).
- Autokrinoa: Hazkuntza faktoreak eta eikosanoideak jariatzen dira eta zelula berean eta/edo aldamenean dauden zelula mota bertsuetan eragina daukate. Gure garapenean zehar oso garrantzitsua izango da seinalizazio mota hau
- Kontaktuaren menpekkoa: Mintzari loturiko molekulak, odol antigenoak adibidez
- Sinaptikoa: Nerbio zelulen bitartean ematen den seinale oso azkarra da. Seinaleak kinada elektriko gisa bidaiatzen du neuronaren axonean zehar eta axon-bukaeran neuronak, neurotransmisorea sinapsi-gunera jariatzen du, kontaktua gune sinaptikoan emango delarik.

Seinalizazio endokrinoan selektibotasuna itu zelulen hartzaillearen menpekkoa den bitartean, sinaptikoan selektibotasuna itu zelulen hurbiltasunaren eta motaren menpekkoa da.

Hormonen hartzailleak lotugaiekiko afinitate handiagoa neurotransmisoreen hartzailleak baino, hormonak medioan diluituagoak egoten baitira. Honez gain, esan beharra dago, hormonek distantzia batera, astiro eta epe luzean jarduten dutela eta neurotransmisoreek aldiz, lokalki, arin eta epe laburretan.

Lehen, seinale molekula batek seinalizazio prozesu bat baino gehiago agindu ditzakela esan dugu baina, posible da ere molekula bakarrak, erantzun posible asko eragitea zegun eta ze zeluletan kokatzen den; adibidez, azetilkolinak muskulu eskeletikoaren zelula bateko hartzailleei lotzean, uzkurketa emango da, aldiz, listu guruinetako zeluletan, azetilkolinak sekrezio prozesua martxan jartzen du.

Nahiz eta seinale molekula asko dauden, bi talde nagusitan bereiziko ditugu:

- Hidrofiliko edo polarrak: neurtotransmisorea guztiak (gune sinaptikoan jariatzen direnak), matrize extrazelularrera jariatzen diren lokalki jarduten dutenak eta hormona gehienak sartzen dira hemen. Gainazaleko hartzaileak (hartzaile extrazelularrak) behar dituzte ezin baitute mintza zeharkatu. Eragin azkarrekoak.
- Lipofilikoak: Hormona esteroideoak, hormona tiroideak, erretinoideak eta D bitamina. Odolera jariatzen dira baina garraio proteinak behar dituzte garraiatuak izan ahal izateko. Zitosolean edo nukloaren barneko hartzaileetara lotzen dira (hartzaile intrazelularrak) zelula barnera sartzen baitira. Epe luzeko eragina daukate, ordua-egunak.

Salbuespena, eikosoenoideak dira. Lipidoen eratorriak eta hortaz lipofilikoak dira, baina gainazaleko hartzaileekin lotzen dira, ez baitute zelularen mintza zeharkatzen.

HARTZAILERIK GABEKO SEINALE MOLEKULAK

Hartzailerik gabeko seinale molekularak gasak dira, oxido nitrikoa (NO) eta karbono monoxidoa (CO) alegia. Mintza difusioz sinplez zeharkatzen dute eta zuzenean eragina dute entzima baten gainean.

Oxido nitrikoa argininatik sortzen da eta oxido nitriko sintasak ekoizten du. Eragin lokala (aldameneko zelulan eragin) eta epe laburrekoa dauka, berehala degradatzen baita nitrito eta nitratoan.

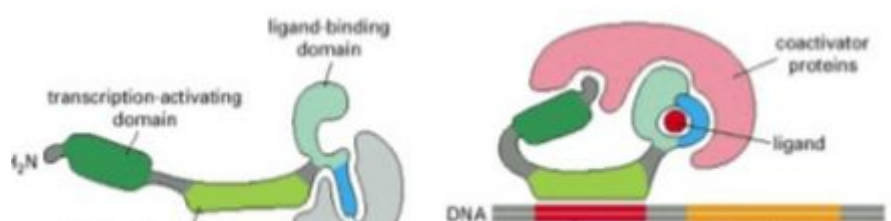
Itu zeluletan, oxido nitrikoak burdina aktibatu eta ondorioz guanilato ziklasa aktibatu egiten da. Guanilato ziklasak GMP-aren sintesia eragiten du eta GMP honek muskulu leunaren erlaxapena eragiten du. Muskulu leuna erlaxatzean odol hodiak dilatatu eta odola sartzen da zakila tentetuz adibidez. Biagrak GMP maila altu mantentzen du muskulu leunaren erlaxapena emateko etab.

Karbono monoxidoa hemoxigenasek ekoizten dute nerbio zeluletan. CO-k aldameneko itu zeluletan guanilato ziklasa aktibatzen du GMP-aren maila intrazelularra igoaraziz (basodilatazioa, antiproliferazioa). Erantzun immunean ere, gure organismoak gas hau erabiltzen du.

HARTZAILE INTRAZELULARRAK

Hartzaile nuklearrak ere deitzen dira (nahiz eta batzuk zitosolean egon) guztiek nukleo barnean eragina baitute. Hartzaile nuklearren superfamiliaren barnean sailkatzen dira, eta denak transkribapen faktoreak dira, hau da, lotugai kimikoa atxikitzean, genomaren sekuentzia espezifikoetara lotzen dira, itu geneen espresioa emanez.

Hartzaile guzti hauean, 3 domeinu desberdinu daitezke; hormona lotzeko gunea, DNA lotzeko gunea eta azkenik gene-espresioa eragiteko gunea. Hartzaileen artean aldatzen den domeinua, hormona lotzeko



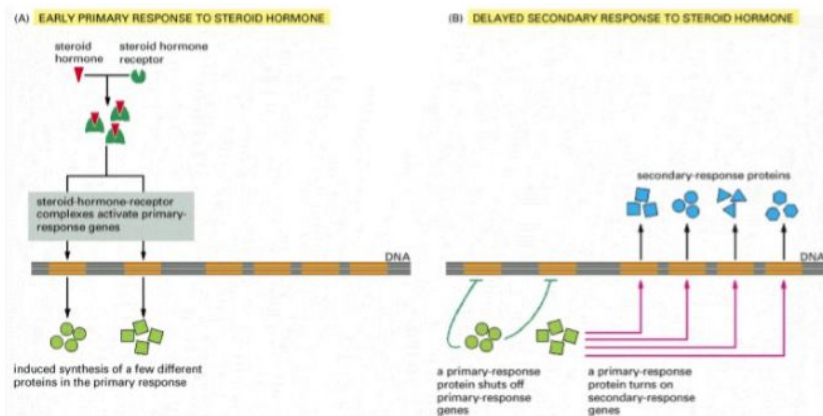
gunea da. Normalean DNA lotura gunea inaktibo egoten da proteina inhibitzaile bati esker; hormona hartzailera lotzean proteina hau askatu eta DNA lotura gunea DNA lotzeko gai bihurtzen da.

Hartzaile hauetara atxikitzen diren lotugaiak;

- Hormona esteroideoak: Kolesteroletik eratorritako molekula txikiak dira, organoen hazkuntzan, desberdintzapenean eta ugal prozesuetan parte hartzen dutenak (estradiola, testosterona, progesterona...)
- Hormona tiroideoak: Tirosinaren eratorriak dira, glukosa, gantz-azido zein proteinen metabolismoan parte hartzen dute (tiroxina, triiodotironina)
- Erretinoideak: A bitaminaren eratorriak. Zelulen proliferazioaren, desberdintzapenaren eta heriotzaren erregulazioaz arduratzen da.

Hartzaile hauek, bi abiaduratako erantzuna sortzen dituzte;

- Erantzun primario azkarra: Hormonak hartzailera lotzean, gene gutxi batzuk aktibatzen dituzte eta gene hauek erantzun primarioa emango duten proteina batzuk sintetizatuko dituzte produktu gisa
- Erantzun sekundario atzeratua: Lortutako produktuek, beste gene batzuk aktibatu eta gene berri hauek erantzun sekundarioa emango duten proteinak sintetizatuko dituzte.



ZELULAREN GAINAZALEKO HARTZAILEAK

Seinale molekula hidrofiliiko guztiek erabili, baita eikosanoideek ere, nahiz eta azken hauek lipofilikoak izan.

Eikosanoideak (prostaziklinak, prostaglandinak, tronboxanoak...) azido arakidonikoaren eratorriak dira eta bitartekari kimiko lokal (ez da odolera isurtzen, matrize extrazelularra baizik) moduan jokatzen dute seinalizazio parakrino eta autokrinoan. Beste zenbait hormonon eragina modulatzeko gai da ere; muskulu leunaren uzkurketa, plaketen batuketa, hantura prozesua, sukarra eta mina.

Emakumeek hilerokoa daukatenean aspirina ezin izaten dute hartu edo behintzat ez da komenigarria izaten honakoagatik; egia da aspirinak mina kentzeko balio duela, ziklooxigenasa inhibitzen baitu, modu honetan prostaglandinaren sorrera ekidinez eta ez lukete minik nabarituko (prostaglandina baita min sentrazioa eragiten duena). Baina, prostaglandinari esker plaketen batuketa ematen da baita ere, hortaz, aspirinaren presentziak odol asko galtzeak ekarriko luke.

Kanpo hartzaileak ditugunez, kanpo seinalea barne seinale bihurtu behar da, zelulan erantzun bat eragiteko; lotugaia lotzeak, hartzailearen konformazio-aldaketa eragiten du eta honek zelularen barneko erantzun mekanismoak pizten ditu, seinale transdukzioa alegia. Seinale transdukzioaren esaten diogu kanpo seinalea barne seinale bihurtzeari.

Seinale transdukzio honek, zelularen barneko entzimak eta proteinak fosforilatzea dakar eta fosforilazio prozesu honek erreakzio turusta bat. Ondorioz, zelulan, entzimak aktibatu/inhibitu egiten dira eta geneak gainespresatu/espresioa erreprimitu daiteke.

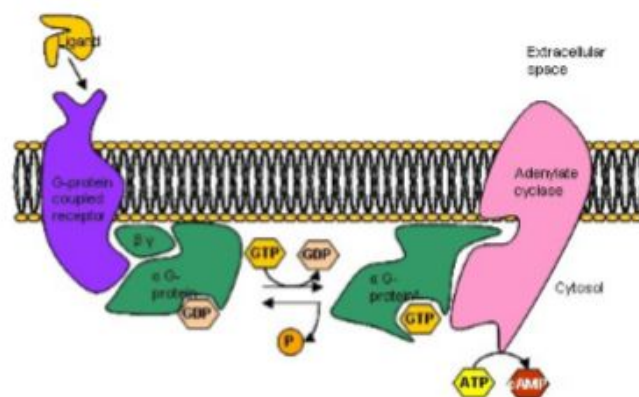
Nahiz eta seinale molekula berbera hartzaile berberari lotu, zelula mota desberdinetan erantzun zelular desberdinak edukiko ditugu. Are gehiago, seinale molekula berbera hartzaile berberari lotzen bazaio nahiz eta zelula mota berdinean egon, garapen fase desberdinetan erantzun zelularra aldatzen joango da.

3 hartzaile/mekanismo mota desberdin ikusiko ditugu:

- Ioi-kanalei loturiko hartzaileak
- G proteinei loturiko hartzaileak (Erabiliena da, lotugaien dibertsitate handiari erantzuna eman mekanismo honen bitartez).
- Entzimei loturiko hartzaileak

G proteinei loturikoak

Seinale molekula hartzailera iristean (hartzaile mintza 7 aldiz zeharkatzen duen transmintza proteina da) G proteina aktibatu egiten da eta modu ez zuzenean, bitartekari gisa jokatu, mintz plasmatikoa loturiko beste iturri proteina baten jardura erregulatuko du, erregulatua izango den proteina ioi kanal bat edota entzima bat izango delarik. Iru proteina honen aktibazioak zelula barneko bitartekari baten (bigarren mezulariak) edo gehiagoren kontzentrazioa aldatuko ditu, fosforilazio turrusta bat eraginez.

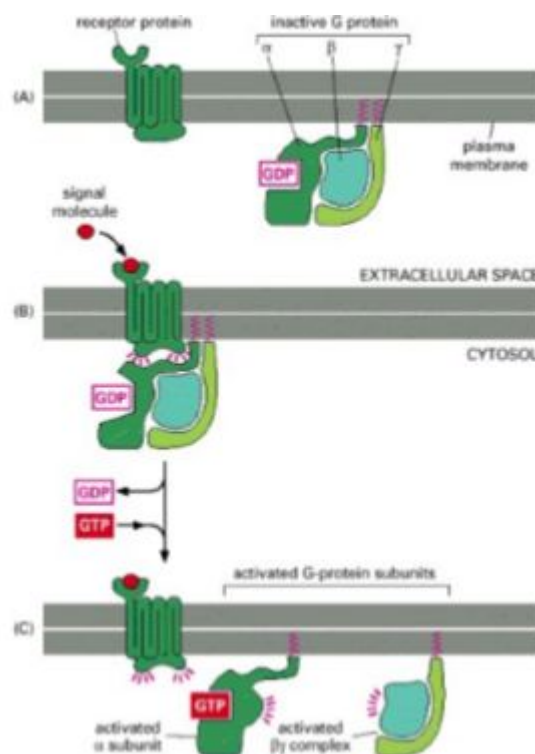


G proteinak heterotrimerikoak dira (alfa, beta eta gamma), GTPasa jarduera duena. Alfa eta gamma azpiunitateek gantz azido talde bat loturik daukate, horrek mintzera txertaturik egotera baimenduko diolarik G proteinari.

Lotugairik ez dagoenean (egoera kitzikatugabea), alfa azpiunitateak GDP loturik dauka eta ondorioz inaktiboa da. Lotugaia lotzean (egoera kitzikatua), GDP-a askatu eta GTP-a bere leku berean atxikitzen da egitura trimerikoa aktibatuz. GTP-aren atxikimenduak egitura trimerikoa bi osagai desberdinetan banatzea ekarriko du; alde batetik alfa azpiunitate aktibatua edukiko dugu eta bestetik beta eta gamma azpiunitateak loturik.

Alfa azpiunitatea aktibatuz dagoela (aske dago), itu proteinarekin (entzima edo ioi-kanalekin) interakzionatu dezake; honekin lotzean, alfa azpiunitatearen GTPasa jarduera emendatu egingo da azpiunitatea inaktibatuz eta hortaz G proteina konplexuaren inaktibazioa ekarriko da.

G proteinen eraginez, zehazki alfa azpiunitatearen eraginez, bigarren mezularien mezua aktibatu/inaktibatu egingo da (AMP ziklikoa, Ca, glizerofosfolipidoen eta esfingolipidoen eratorriak).



G-proteinen azpiunitate mota desberdinak daude, hiruren konbinaketa desberdinek G proteinak eratzen direlarik eta ondorioz molekula desberdin nahikotxorekin elkarkidetzeko ahalmena sortuz, lotugaia dibertsitate handiari erantzuna emanez.

Bigarren mezulariak

G-proteinen eraginez bigarren mezulariak ekoiztuko dira itu zelularen barnean, eta bigarren mezulari hauek izango dira mezua transmititu eta anplifikatuko dutenak zelula barnean.

AMP ziklikoa

Adenilato ziklasa transmintz proteina bat da, ATP-tik abiatuta AMP ziklikoaren sorrera katalizatzen duena. Zelula kanpoko lotugaia hartzaileari lotutakoan, G proteina alfa azpiunitateak adenilato ziklasa aktibatu (Gs) edo inhibituko (Gi) du, AMP ziklikoaren emendioa edota jaitziera ekarriko du.

Hainbat bidezidor desberdin kontrolatzen ditu eta hormona desberdin askori ematen dio erantzuna; nahiz eta hartzailera berdina izan ehun guztietako zeluletan, zegun eta ze zelulan kokaturik gauden, erantzuna oso desberdina izango da.

6 adenilato ziklasa desberdin aurkitu genitazake ugaztunetan, guztiak Gs lotutakoan aktibitzen direlarik

AMP zikliko maila kontrolatu ahal izateko, nukleotido zikliko fosfodiesterasa entzima egongo da.

Honako hau da AMP ziklikoaren sintesiaren porzesua itu zeluletan;

BIGARREN MEZULARIAK

- AMPz-ren sintesia

- 1.- **Hormona lotu** gainazaleko hartzailera.
- 2.- Hartzailera aldatu konformazioa eta lotu **G-proteina (Gs proteina)**.
- 3.- Gs-proteina aldatu konformazioa eta **GTP-k GDP** desplazatu, **Gs-proteina** konplexuaren disoziazioa bultzatuz.

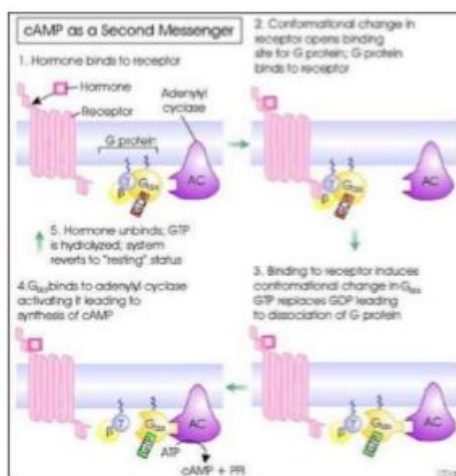
4.- Ga azpiunitateak **adenilato ziklasa**

lotu berau aktibatuz eta estimulatuz

AMPz-ren sintesia.

- 5.- GTP GDPra hidrolizatu GDP emanez eta Gs-proteina konplexua egoera originalera bueltatu.

AMPz-aren sintesia kitzikatua kanpo lotugaia gainazaleko hartzailera lotuta mantendu bitartean.



Toxinen

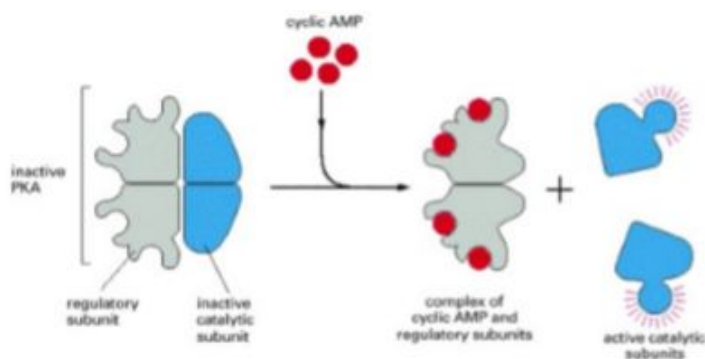
eragina AMP ziklikoarekiko

Kolera toxinak GTP-a alfa azpiunitatea mantendu egiten du (alfa azpiunitatea ez da kapaza GTPa hidrolizatzeko) G proteina aktibo mantenduz eta hortaz adenilato ziklasaren etengabe egongo da aktibaturik AMP ziklikoaren kontzentrazioa emendatuz etengabe. Ondorioz, hestearen zelula eitelialeetan Cl eta uraren galera (beherakoa) agertuko da gure gorputzean.

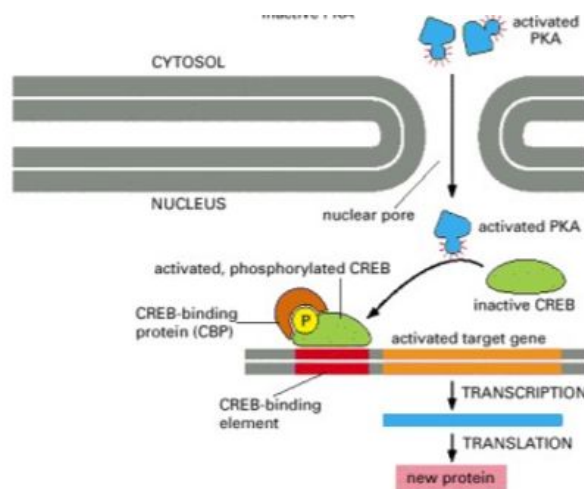
Pertussis toxinak kontrako efektua eragiten du; toxina honek alfa azpiunitatea GDP-ari lotuta mantentzen du eta hortaz azpiunitateak ezin izango ditu itu proteinak erregulatu

AMP ziklikoaren eragina proteinetan

AMP ziklikoa igotzean A kinasa (PKA) aktibatu eta honek proteinen serina eta treonina jakinak fosforilatuko ditu fosforilazio turrusta baten bitartez. Proteinen fosforilazioak proteinaren funtzioak aldatzen ditu, aktibatuz edo inaktibatuz. PKA-ren susbstratuak desberdinak dira zelula desberdinetan, beraz, AMP ziklikoaren eragina desberdina da itu zelula desberdinetan.



AMP ziklikoak ez du soilik proteinen fosforilazioa eragiten, proteinen transkribapenean aldaketak eragin ditzazke, lehen ez zeunden proteinak sortuz eta beste batzuk desagertaraziz. AMP ziklikoak erregulatutako geneek CREB izeneko AMP ziklikoaren menpeko erantzun elementuak dituzte beraien promotoretan; CREB ezagutzeko proteina gene-erregulatzailerik espezifiko bat egongo da, CREB-lotura proteina alegia. AMP zikliko kontzentrazio intrazelular altuak, PKA aktiboak (fosforilatuak) CREB fosforilatzea ekarriko du serina baten, beraz aktibatuz eta transkribapenari hasiera emanez.



Serina/treonina fosfoproteina fosfatasek AMP ziklikoaren bitartez fosforilaturiko proteinak defosforilatzen dituzte. Ugaztunetan 4 mota fosfatasa daude eta proteina desberdinen gainean eragiten dute.

Kaltzioa

Zitoplasmako kaltzio maila oso baxua da, Erretikulu endoplasmatikoko, mitokondrioko eta matrize extrazelularreko mailak aldiz altuak dira. Hau mintz plasmatikoa kaltzio ioiekiko oso iragazkaitza delako gertatzen da; horretarako, kaltzio punpak egongo dira ATPasa funtziodunak kaltzio ioiak zitosoletik ateratzeko helburuarekin. Honez gain, EE-an eta mitokondrioak kaltzio punpak ere egongo dira.

Kaltzioa kontzentrazio desberdintasun horrek kaltzio ioietan oinarritutako seinalizazio zelularra ahalbidetzen du eta kanal bereziak egongo dira barnealdera kaltzioa garraiatzeko:

- Boltajearen menpeko Ca-kanalak: Mintz plasmatikoa, mintzaren despolarizazioa gertatzean erantzun
- Inositol trifosfatoaren (IP3) menpeko Ca-kanalak: Erretikulu endoplasmatikoa

- Rynodine hartzaileak: Muskulu zeluletako erretikulu sarkoplasmatikoan

Kaltzio intrazelularraren kontzentrazio mailak igoarazi egiten dira G-proteinen menpeko bi mekanismo hauen bitartez:

- G proteina batzuek (G_c) kaltzio kanalak aktibatu eta ondorioz zabaldu egiten dituzte mintz plasmatikoa. Neuronetan gertatzen da adibidez.
- G_q-proteinek C-beta fosfolipasa aktibatzen du eta honek kaltzio gordailu intrazelularretatik zitostolera askatzen du

Kaltzio ioiak mota askotako erantzunetan parte hartzen du: garraio mekanismoak, ioien iragazkortasuna, mintzen fusio prozesuak, zitoeskeletoaren uzkurketan. Kaltzioak hainbat proteina aktibatu ditzazke eta honek erantzun asko ematera bultzatzen du.

Kaltzio kontzentrazioaren igoerak, C-kinasa (PKC, kaltzioaren menpeko serina/treonina proteina-kinasa) aktibatzen du (AMPz PKA aktibatzen zuen moduan), eta horrek fosforilazio turrusta bat ekarriko du (PKC-k proteina desberdinen serinak eta treoninak fosforilatuko ditu). Diazilglicerola garrantzitsua izango da, PKCren guztizko aktibazioa ahalbidetuko baitu

Zitostolera askatzen diren kaltzio ioiak kaltzioak lotzen dituzten proteina espezifikoetara lotzen dira, hala nola troponina C-ra (muskulu eskeletikoan) edo kalmadulinara, kaltzioa batzen zaionean hau da aktibo dagoenean, beste proteina batzuegan eragiten duena Ca-ATP-asan (ATPren hidrolisiz kaltzioa kanporatu) eta CaM-kinasan.

Ca/kalmodulina-menpeko proteina kinasek (CaM-kinasek), kaltzioaren eragin gehienetan bitartekari gisa jokatzen dute, fosforilazio prozesuetan parte hartuz. CaM-kinasa desberdinak daude:

- Miosinaren kate arinaren kinasa: Muskulu leunaren uzkurketan eragin
- Fosforilasa kinasa: Glukogenoaren apurketaz arduratzen da muskulu eskeletikoan
- CaM-kinasa multifuntzionalak: Itu desberdin asko fosforilatzeko gai

Kaltzio eta AMPz-aren interakzioak:

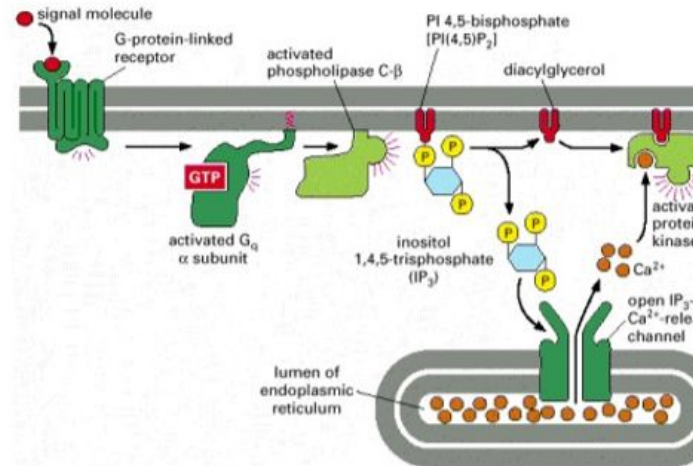
Kaltzioaren menpe AMP ziklikoa degradatzen da, CaM-kinasek adibidez fosfodiesterasak modulatu. Alderantziz ere, AMP ziklikoak kaltzioaren bidezidorrean eragiten du; A kinasak kaltzio kanalak, kaltzio punpak eta CaM-kinasa fosforila ditzazke.

Hortaz, ondoriozta dezakegu, AMP zikliko eta kaltzio mailekin jolastu ezker, seinale mekanismo finak lortu ditzazkegula.

Glizerofosfolipidoen metabolitoak (garrantzi gutxiagoko bigarren mezularia)

Diazilglizerol (DAG), inositol trifosfato (IP3), azido fosfatidiko eta azido arakidonikoen metabolismotik metabolitoak lortu daitezke.

- Fosfatidilinositola adibidez, metabolito bat da; alde zitostolikoari begira dagoen glizerofosfolipido bat da. Lotugaiak gainazal hartzailean lotzean, Gq proteina aktibatzen da eta honek C-beta fosfolipasa aktibatzen du. C-beta fosfolipasak mintzeko fosfatidilinositola apurtu eta inositol trifosfatoa (IP3) eta diazilglizerola (DAG) sortzen dira. IP3 hidrosolugarria denez, zitostolean zehar garraiatzen da, DAG-a aldiz liposolugarria da, hortaz mintzean geratzen da.



IP3-k erretikulu endoplasmatikoko kaltzio kanalak aktibatzen ditu (zabaldu) egiten ditu eta honek kaltzioa zitostolera sartzea baimentzen du.

Kaltzioaren eragina zitostolean; proteina kinasa C kaltzioan lotzen denean, mugitu egiten da mintz plasmatikora. Mintz plasmatikokoan diazilglizerola daukagunez, honen bitartez proteina kinasa C guztiz aktibatzen da. Hau garrantzitsua da, zeren proteina kinasa C fosforilatzeak mintz plasmatikokoaren azpiko proteinak fosforilatzea ekarriko baitu.

IP3-a erregulatzeko fosfatasa espezifiko batzuk egongo dira IP3-a defosforilatuko dutenak. Honez gain, IP3 molekula gutxi batzuk IP4 bihurtuko dira erantzun geldo baina iraunkor bat sortzeko eta kaltzioa organulu intrazelularretara barneratuko da kaltzioa zitostoletik ingurune extrazelularrera kanporatu daitekeen moduan Ca-punpen bitartez.

Esfingolipidoen eratorriak (garrantzi gutxiagoko bigarren mezularia)

Nerbio-ehunean ohikoak dira, seinale transmisioan eta zelulen ezagupenean dihardutelarik.

Bigarren mezulari gisa jokatzeko duten esfingolipidoen eratorriak honako hauek dira: zeramidak, esfingosina, esfingosina-1-fosfatoa, esfingosilfosforilkolina eta di- eta tri-metilesfingosina. Mekanismo ez oso ulertua erabiltzen dute.

Zeramidek hainbat proteina kinasa eta proteina fosfatasa aktibatzen dituzte, zelularen apoptosia erregulatu eta antiapoptotikoak diren molekulak inhibitzeaz gainera. Esfingosina bitartean, zelularen biziraupenerako beharrezkoa den elementua da, hazkuntza zelularrean eragiten baitu.

G-PROTEINEI LOTURIKO HARTZAILEAK ETA IOI-KANALAK ZELULA SENTSORIALETAN

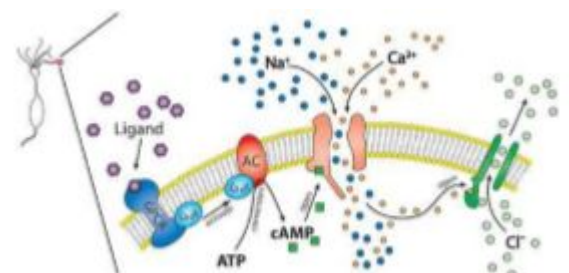
Organismoa ingurunearekin (kanpo medioarekin) nola komunikatzen den jakiteko, zelula sentorialeki erregulatu behar diegu, kanpotik datozkigun seinaleak zelula sentorialekin eskuratzen baititugu. Zelula sentorialak (beheko taulakoak adibidez), zelula neuroepitelial inerbatuak dira; seinalea hartu eta gero, seinalea kinada elektriko bihurtzen dute, mezua zelularen gune apikaletik alde basalera garraiatuz eta azkenik nerbio-sistamararte.

- a- **Zelula Fotohartzaileak** (begi-erretinako kono eta makila zelulak)
- b- **Zelula Kemohartzaileak** (usaimen eta dastamen zelulak)
- c- **Zelula Mekanohartzaileak** (entzumeneko barne belarriko ile zelulak)
- d- **Zelula Termohartzaileak** (T° aldaketekiko sentikorrek diren larruazaleko zelulak)
- e- **Zelula Elektrohartzaileak** (seinale elektrikoak, neuronak)

Usaimena

Usaimen pituitarioran zelula sentorial neuroepitelialak edukiko ditugu; hauek, zelula neuroepitelial guztien moduan polaritate bat daukate, goiko partetik gune apikaletik seinalea sartu edo hartu egiten da eta beheko partetik gune basaletik seinalea atera egiten da. Hortaz, kanpo seinaleekiko hartzaileak eduki behar ditugu, mintz potentzialaren aldaketa bat sortuko dutenak eta nerbio sistemarekin loturik egongo direnak, nerbio sistema zentralera seinalea igorri ahal izateko. Laburki esanda, usaimen molekulak usaimen epiteliora heldu eta nerbio sistemara igortzen da seinalea.

Gune apikalean mikrobiloskak egongo dira, azalera emendatuz eta hortaz hartzaile gehiago egoteko aukera emendatuz. Gune basala bitartean inerbaturik egongo da nerbio sistemarekin. Zilioetan dauden hartzaileak G-proteinen bitartez (Golf proteina) jarduten dute. Usaimenean erabiltzen den bigarren mezularia AMP ziklikoa da eta kasuren batean IP3-a.

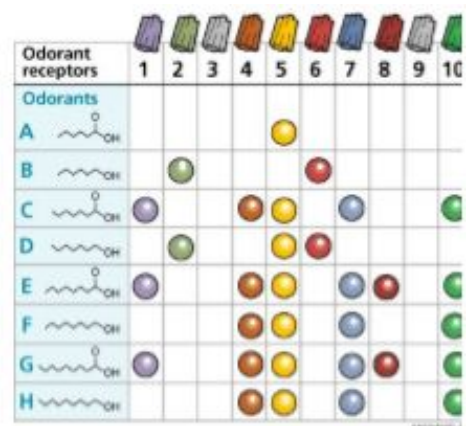


AMPz kontzentrazioak gora egitean sodio kanalak zabaldu eta sodioa eta kaltzioa sartuko dira, hortaz mintza despolarizatu egiten da, gune basalerarte doa despolarizazio hori eta gune basalean erantzuna nerbio sistemara igortzen da seinalea.

Bi molekula ezberdin:

- Feromonak: Organo bomerobasalean daude hauen hartzailleak. Molekula honen lotzeak IP3 bidea aktibatzea ekarriko du eta ondorioz kaltzioa barneratzea, mintzaren despolarizazioa etab.
- Molekula usaintsuak: Usaimen epitelioan daude hauen hartzailleak. Molekula hauen lotzeak AMPz-aren bidea aktibatzea ekarriko du eta ondorioz kaltzioa barneratzea, mintzaren despolarizazioa etab.

10.000 usain baino gehiago desberdinu ditzazke gizaki batek. Ugaztunok 1000 gene ditugu usaimen hartzailleak kodetzen dituztenak (genomaren %4, usaimen molekulak eskuratzeko helburuarekin hortaz). Zelula bakoitzak usaimen molekula bat edo talde bat atxiki dezake bakarrik, usaimen zelula bat usaimen-hartzaille bat hortaz.



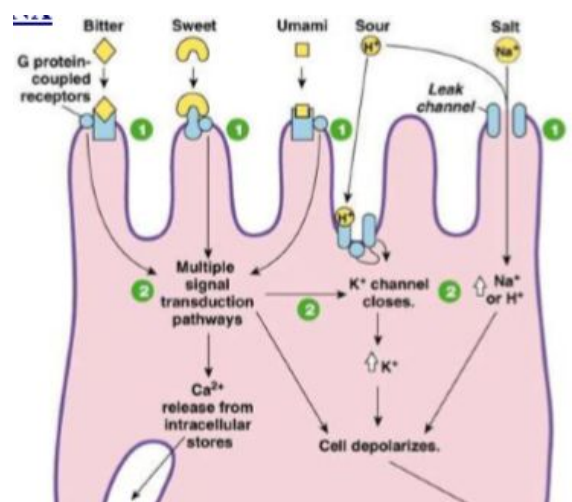
Usaimen molekula bat hartzaille batera baino gehiagora lotu daiteke, baina hartzailleak molekula batzuekiko espezifikoagoak izango dira beste batzuekiko baino (espezifikotasun desberdintasun hau talde bereko molekulen artean emango delarik).

Dastamena

Zapore desberdinak, dastamen hartzailleak dituzten zelulen bitartez dastatzen ditugu. Zelula hauek dastamen papiletan pilatzen dira eta papila hauek dastamen desberdinak (gazia, garratza, gozoa, mikatza eta umami) detektatzeko helburuarekin dastamen zelula desberdinez eraturik (garratza dastamen zelulak, gozo dastamen zelulak..) daude eta mingain osoan zehar sakabanaturik aurkitzen dira proportzio desberdinetan. Dastamen papila bakoitzak 50-100 dastamen-zelula ditu 5 dastamen-moten ordezkariekin eta papila bakoitzak poro bat du mihiaren gainazalera zabaltzen dena, aho barneko molekulak zelula hartzailleengana ailegatzea ahalbidetuz.

Dastamen zelula bakoitzak hartzailleak ditu alde apikalean:

- Gozo, mikatz eta umami dastamen zelulek G proteinei loturiko hartzailleak. Kaltzio kontzentrazioaren aldaketa sortu eta hortaz despolarizazioa sortu.



- Gazi eta garratz dastamen zelulek ioi kanalen bidezkoa; dastamen zelula gazietan sodioaren barneraketa bermatzen da eta dastamen zelula garratzetan aldiz protoien barneraketa bermatzen da.

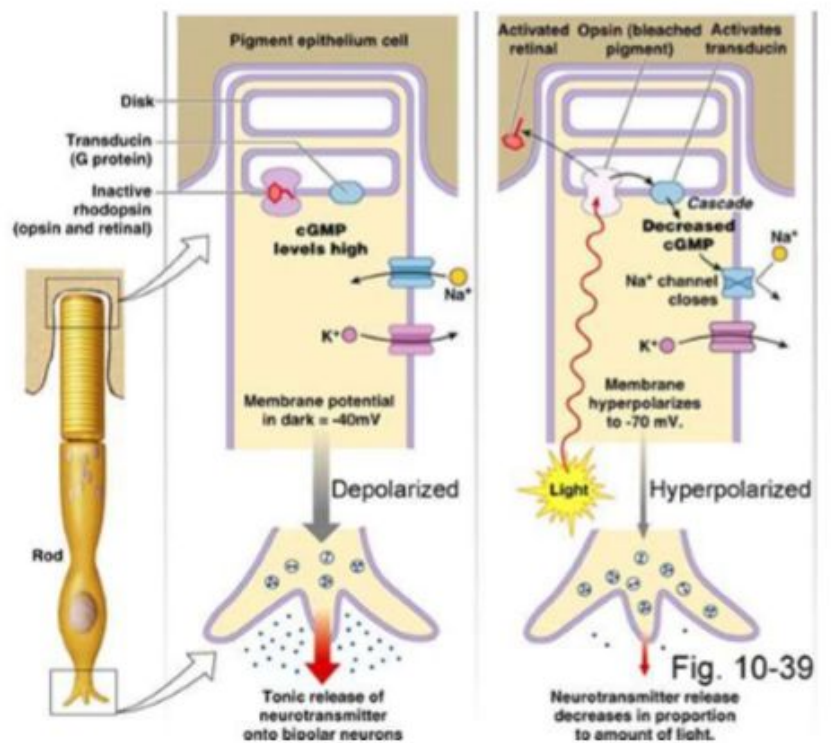
Ikusmena

Begietan, zelula fohartzailleak ditugu, makilak eta konoak alegia. Makiletan 1000 mintz disko inguru ditugu eta hauetan transmintz proteinak aurkituko ditugu, G proteina (Gt edo transduzina) loturiko fohartzailleak alegia, errodopsina (hartzaile fotosentikor bat) izenekoak.

Konoek uhin luzeera desberdineko argi espektroak detekta ditzazkete, modu honetan hainbat kolore pertsibitu ditzakegularik. 3 mota desberdinetako kono zelulak eta pigmentu-hartzaile ditugu; gorria berdea eta urdina.

Makilei esker iluntasunean "ikus" dezakegu, honako hau da makiletan ematen den prozesua; fotoiak (argiak) errodopsinan erasaten du, hortaz, errodopsinak argia zurgatzean kobalentekei lotuta duten kromoforoa isomerazioz opsinan bilakatuko da eta aktibatuko da. Opsinak Gt edo transduzina deritzon G proteina aktibatuko du eta honek aldi berean GMPz fosfodiesterasa aktibatuko du GMPz-a hidrolizatu ahal izateko. GMPz-aren kontzentrazioaren beherakadak, mintz plasmatikoko Na kanalak iztea ekarriko du, zelula hiperpolarizatuz. Hiperpolarizazioak neurotransmisoreen jariatzea murriztea ekarriko du. Neurotransmisoreek erretinako neurona sinaptikoak inhibitu argiak neurona postsinaptikoak inhibiziotik askatu. Iluntasunean GMP zikliko maila altua gure makilek fosfodiesterasarekin bajatu.

Hiperpolarizazioa begiak zabaltzean emango da (argiarekin), begiak itxita ditugunean mintza despolarizaturik dago (iluntasunean), hau da, iluntasunean makiletan neurotransmisoreak askatzen dira. Ezkerreko irudiak iluntasunean makilen funtzionamendua azaltzen du eta eskumakoak aldiz argitasunean makilen prozesua.



ENTZIMEI-LOTURIKO HARTZAILEAK:

Oso garrantzitsuak dira; zelulen hazkuntzan, proliferazioan, desberdintzapenean eta biziraupenean zerkusia. Zelulen mugimenduan eta forma aldaketekin (zitoskeletoa) parte hartu.

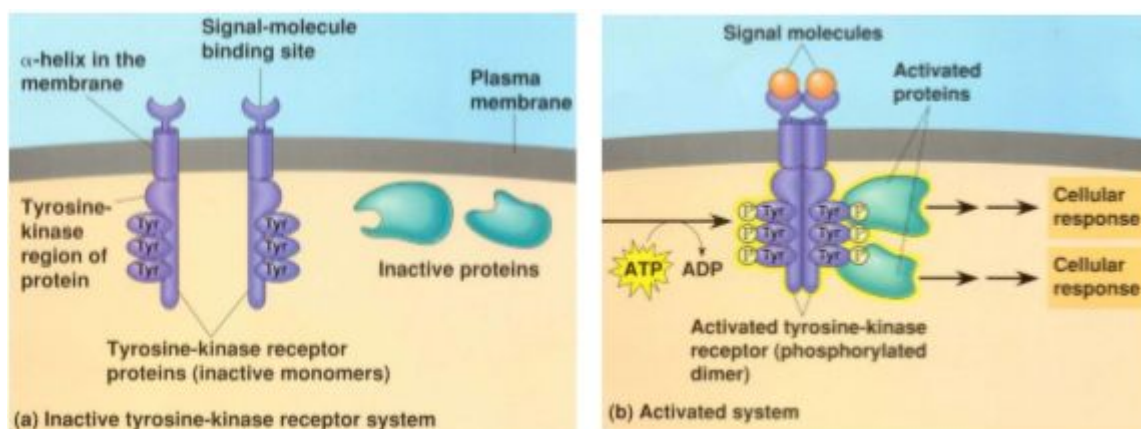
6 mota hartzaile:

- Tirosina kinasa hartzaileak (garrantzitsuenak garapenean): Proteina intrazelular gutxi batzuen tirosina espezifikoak fosforilatu.
- Tirosina-kinasei asoziatuak hartzaileak: Tirosina kinasa jardura duten proteina intrazelularrekin uztartuak.
- Tirosina fosfatasa hartzaileak: Proteina intrazelular jakinen tirosinetatik fosfato taldea kendu
- Serina/treonina kinasa hartzaileak: Serinak eta treoninak fosforilatu
- Guanilato ziklasa hartzaileak: Zuzenean GMPz-ren ekoizpena katalizatu zitosoan
- Histidina-kinasei asoziatuak hartzaileak: Kinasak bere burua fosforilatu histidina batean eta fosfato taldea bigarren seinale proteina intrazelular bati transferitu.

Tirosina kinasa hartzaileak

Zelulen garapenean garrantzitsuenak dira, hazkuntza faktore eta desberdintzapen faktoreen hartzaileak baitira. Mota honetako hainbat hartzaile daude baina denek amankomunean honako ezaugarri hauek dituzte; polipeptido bakarrez osatuak (insulinaren hartzailea 4 polipeptidoz osatua, salbuespena) daude eta guztietan alde zitosoan bat (tirosina jarduerarako) transmintz gune bat eta gune extrazelular bat agertzen da.

Hartzaileen aktibazioa: Lotugaia atxikitzean ATPren fosfato taldea, alde zitosoan dauden trirosinetara transferitzen da, hauek fosforilatzeko. Modu honetan hartzailea aktibatzen da eta hartzaileek beraien artean dimero edo oligomeroak eratzen dituzte, hartzaile aktibatuen berari lotu zaion beste monomeroa aktibatuko duelarik (autofosforilazioa). Dimero hauek proteinak lotzen dira eta proteina hauek aktibatzen dira erantzun zelular bat emateko prest.

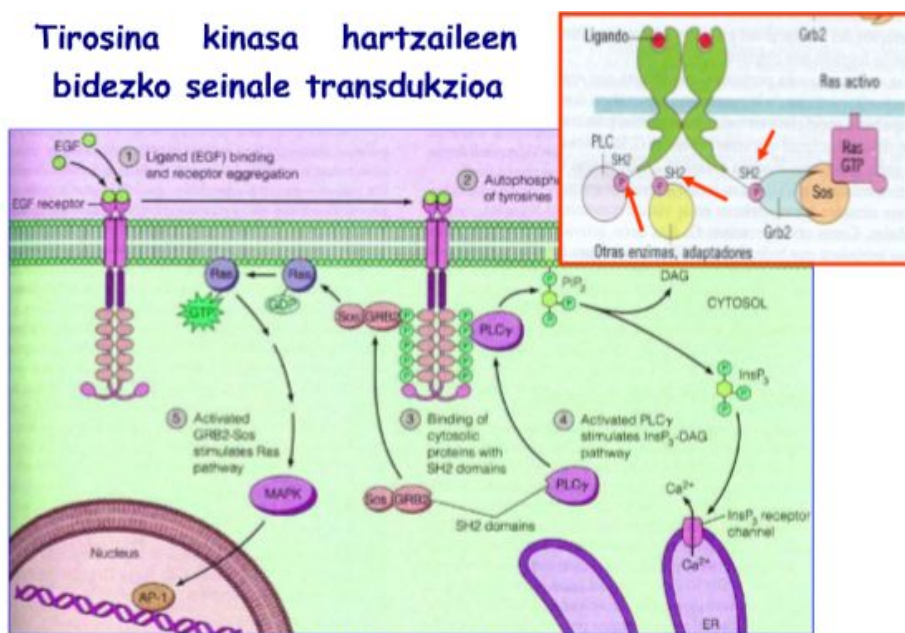


Ras bidezko seinaleen transdukzioa tirosina kinasa hartzaileen bitartez:

Ras proto-onkogeneak tirosina kinasa hartzaileen seinale-transdukzioan jarduten dute zelulen proliferazioa eta desberdintzapena erregulatuz (Ras proteinaren mutazioek badute zerikusia minbiziarekin). Ras proteinak GTPasa monomerikoak dira, superfamilia handi bateko kideak, eta kobalente lotutako farnesilo-taldea dute eta mintzetara ainguratzeko erabiltzen dituztenak (alde zitoplasmakoari).

Prozesua: Seinale-molekula tirosina-kinasa hartzaileari lotzean, hartzailearen kinasa-eremua aktibatu eta zenbait tirosina espezifiko autofosforilatuko dira. Autofosforilatutako tirosinei proteina batzuk lotuko zaizkie, eta proteina hauek fosforilatu eta aktibatu egiten dira. Fosforilatutako proteina bitartekari horiek "GRB" izeneko Ras proteinen aktibatzaileei lotzean (edo GRB-ak tirosinei loturik zuzenean), Ras proteinak aktibatu egingo dira. Ras proteinaren aktibazioa, Ras proteina aktibatzaileetan GDP-molekula GTP-molekularekin aldatzean emango da, aldaketa hori GRB proteinek ("Sos" adb) ahalbidetuko duelarik.

Tirosina kinasa hartzaileen bidezko seinale transdukzioa



Ras proteinaren inaktibazioa, GTPasa jardueraren aktibatzaileak diren "GAP" proteinen bidez gertatzen da. GAP proteinek zuzenean lotzen zaizkie Ras proteinei eta horrela GTPa hidrolisatu egingo da erantzun guztiari amaiera emanez.

Ras proteinaren aktibazioa epe motzekoa da eta GAP proteinez gain fosfatasek kontrolatzen (hauek kinasak defosforilatzen dituzte) dute.

Aktibaturiko Ras proteina batzuek, zitoplasmako serina/treonina kinasen fosforilaziorako bide ematen dute eta hauek fosforilazio egonkorragoak eragiten dituzte epe luzeko eraginak ekarriz. Hori dela eta MAP kinasak (Mitogen Activated Protein kinases) aktibatu egiten dira eta MAP kinasa hauek fosforilatutako tirosinak eta treoninak izango dituzte.

MAP kinasak transkribapen faktoreak aktibatuko dituzte (c-jun/c-fos) eta hauek zitosoletik nukleora mugituko dira eta itu geneen transkripzioa erregulatuko dute.

Tirosina kinasa hartzailen bidezidorrak AMPz eta IP3-renekin asoziatuak daude.

Ezberdintasunak G-protein-en eta tirosina kinasen bidezidorraren artean:

- GTPasa heterotrimerikoak (G-proteinak) vs monomerikoak (Ras proteinak).
- Gainazaleko hartzailak zuzenean G-proteinei lotuak vs tirosina kinasa hartzailak bitartekarien bitartez interaktuatu Ras proteinek.

6.GAIA: ZELULEN MUGIMENDUA

Zelula migratzaileak mugitzen dira bakarrik, desplazamendu bat burutzeko hain zuzen ere. Kasu gehienetan, atxikidurak, seinalizazioa eragingo du, ondoren mugimendua emateko.

Garapen enbrionarioan zehar oso garrantzitsua da, adibidez gastrulazioan, mesodermoa zelulen mugimenduaz sortuko da. Zaurien konponketan ere oso garrantzitsua da, hainbat zelula zauriaren lekura mugitu behar direlako.

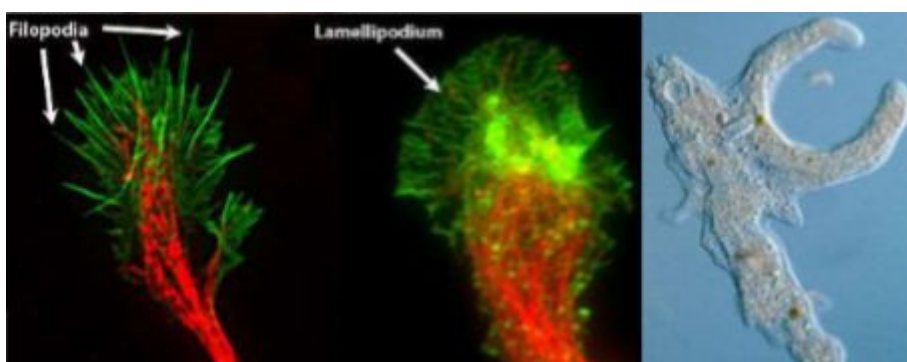
POLARITATEAREN SORRERA ZELULA MUGIKORRETAN

Zelulek mugitzeko, luzakin zitoplasmatikoak sortu behar dituzte. Hauek mugimendua norabide jakin batean jarri behar dute, hau da, polaritatea beharrezkoa da.

Filopodioak eta mikropuak orokorrean, hatz moduko luzakin zitoplasmatikoak dira 5-10 mikrometro (nahiz eta neurontean 50 mikrometrotara iritsi) luzeerakoak. Adarkapen horiek azalera handiagoa hartzen dutenean, lapelipodioa izena hartzen dute, uhin moduko hedapena izango dutelarik.

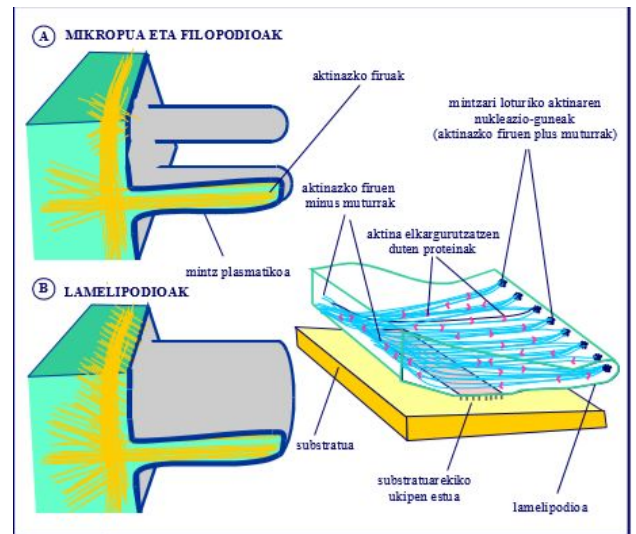
Neurri aldakorreko luzakinak aldiz, pseudopodoak izango dira, izaki zelulabakarren mugimenduari eta partikula handien fagozitosiarekin erlazionaturik dagoena. (argazkia)

Organismo zelulanitzetan ez dira pseudopodioak mugitzeko erabiltzen, soilik fagozitozirako erabiltzen dira. Organismo zelulabakarretan, aldiz, bai mugitzeko zein fagozitzeko erabiltzen dituzte.



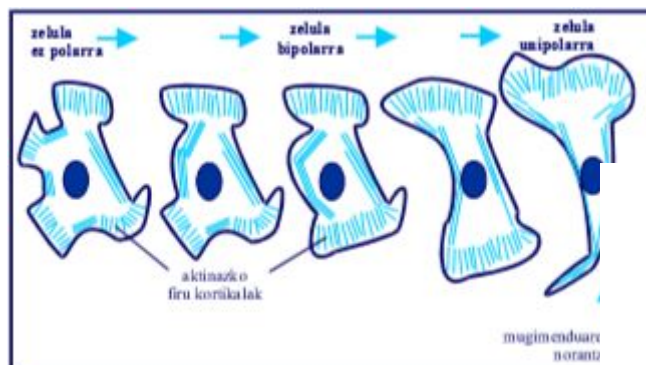
Zitoeskeletoko osagai garrantzitsu bat aktinazko piruak dira, goiko luzakin dinamiko horien ardatza hain zuzen ere. Aktinazko piru hauen kokapenak determinatuko du luzakin mota bat edo beste bat eratuko den:

- + aldea mintz plasmaticoari atxikituta dagoenean, - aldea kortikan eta piruak azau paralelotan agertzen direnean, mikropua eta filipioak eratuko dituzte.
- + aldea mintz plasmaticoari atxikituta dagoenean, - aldea kortikan eta piruak sare elkargurutzatueta agertzen direnean, lamelipodio eta pseudopodoak eratuko dituzte.



Zelula etengabe dago ingurunea arakutzen eta ingurunearen arabera erabakiko du polaritatea. Zelula mugi dadin, unipolar bihurtu beharko da noranzko zehatz batean mugitu ahal izateko.

Kultiboan mantendutako zeluletan, lamelipodioen arteko lehiaketa bat ematen da bakar bat menperatzaile bihurtu arte eta zelularen mugimenduaren norabidea mugatzen duen arte.



Mugimenduaren norantzan mugitzen den zelularen ertzari, ertz eramailea esaten zaio (lider funtzioa betetzen du) eta kontrari geratzen den ertzari aldiz, atzeko ertza. Neuronetan hazkuntza-konoz deritzo eta axonen bideen kokapena eta sinaptogenesia erregulatzen du. Ertz eramailea eta hazkuntza-konoz egitura sentzorialak ere badira, zelularen kanpo-inguruneke aldaketa lokalak ezagutu eta mugimenduaren norabidea determinatzeko espezializatuta baitaude.

Nola ezarri polaritatea:

- Kultbio medio homogoneoa: Lamelipodioak ezarriko dira eta zoriz erabakiko da ertz eramailea. Kultbio medioan ez dago aldaketarik, beraz, norabideak ez du axola
- Kultbio-medioko eremu batzuk besteak baino atxikikorragoak direnean, atxikikorragoa den eremuan zabaltzen den lamelipodia indar handiagoarekin atxikiko zaio substratuari ertz eramaile bihurtuz.
- Kultbio-medioan gradiente kimiotaktikoak daudenean, zelularen luzakinak substantziaren kontzentrazio-gradienteari erantzunez eratu.

Zelulen mugimenduaren norantza (Norantza in vivo, garapen enbrionarioan eta organismo helduetan)

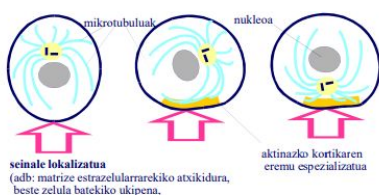
Zelulek luzapen zitoplasmatikoak eratzen dituzte. Bestalde, zelulak mugitzeko lehenik eta behin **lamelipodio** bat gailendu behar da, eta hori gertatzen den ertzari eramaile deritzo. Prozesu hau ezberdina izango da, hainbat faktoreren arabera:

1. Matrize estrazelularrean (ME) dauden mintzen osagaien arabera ematen da, gune batzuetan atxikikorragoa izango delako (**haptotaxia**).
2. Matrize estrazelularrean (ME) seinale kimiko barreiarriak izango dira, eta seinale hauek kontzentrazioaren alde edo kontra eraman daitezke (**kimiotaxia**).
3. **Ukipen bidezko mugimenduaren inhibizioak** ere eragiten du, izan ere, zelula batek beste zelula bat ukitzean, mugimendu hori inhibititu egiten da, hau da, zelula bat ez da mugituko beste zelula baten gainean
4. Nerbio zelulek sinapsian ekoizten dituzte eremu elektrikoetan mugitzea (**galbanotaxia**)

Zelularen kanpo-ingurunearen eragina

Zelulek kanpo medioa arakatzeko balio dute. Adibidez, zelulak kanpo-medioko seinaleak hartu eta seinale-transdukzioz zelularen zitoeskeletoaren gain eragin dezakete. Horrela, **lamelipodio** bat menperatzaile bihurtzen da eta zelula norabide batean mugitzen da.

Hau gertatzeko, seinale transdukzioaren bitartez aktinazko kortika berrantolatzen da lokalki, izan ere, erantzunean parte hartu duen mintz plasmatikora atxikiturik dago aktina gehien. Horrela, luzakin mugikorren eraketa ahalbidetzen da. Bestalde, seinaleak aktina berrantolatzean, normalean mikrotubuluak arrastaka eramaten ditu, zentriolotik ateraz, eta zelularen berrantolaketa ahalbidetuz. Zentrosoma nukleo eta mintz plasmatikokoaren azpian dagoen aktinaren tartera lekualdatzen da. Zentrosoma honen berkokapenak mikrotubuluaren sistema osoaren eta organuluaren antolaketa berria dakar, hau da, hasierako zelula apolarra, polar bihurtzen da. da.



Ikusten dugunez, zelulen mugimendurako beharrezkoak dira mikropiru eta mikrotubuluak, eta zelula mugitzean, mikropiru eta mikrotubuluak batera mugitzen dira, konektatuta daudelako. Hauen garrantzi erlatiboa ezberdina izango da zelularen arabera. Zelula migratzaileen polarizazioa eta luzakinen eraketa aktinaren menpekoa da, hau da, aktinazko zitoeskeletoak mugimendua mugatzen du.

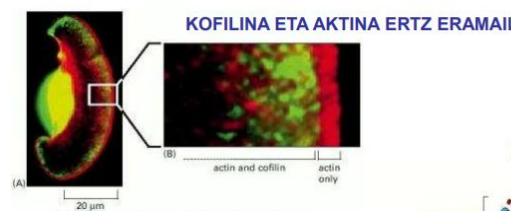
- Fibroblastoen mugimenduan MT-ek dute zeregin naugisa. Fibroblasto batek mugimendua norabide batetan hasten badu, aktinazko zitoeskeletoari esker izaten da, eta mugimendua gelditu egiten da mikrotubuluak desantolatzen badira.
 - **Kolkizinak** (MT-en despolimerizazioa sortarazten du), norantza zehatz batean gertatzen den migrazioa gelditzen du, eta fibroblastoak zoriaren arabera hedatzen ditu lamelipodioak
- Neutrofiloetan mikropiruak garrantzitsuagoak dira.
 - **Zitokalsinak** (aktinazko piruen + aldeari lotzen zaio) neutrofiloen mugimendua geldiarazi.
 - Kolkizinak ez du eraginik.
- Neuronen hazkuntza konoa sinapsi batean sartzen denean, biak dira beharrezkoak. Kasu honetan kokizina eta zitokalsinak inhibitzen dute luzapena

Zelulen mugimenduaren mekanismoak

Aktinazko kortika

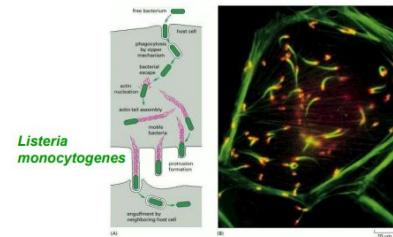
1. Aktinaren polimerizazio/despolimerizazioaren garrantzia. Aktinazko piruak zelularen kortikan metatzen dira, mintz plasmolikoaren azpian. Sare tridimentsional uniformeak eratzen dute proteina akzesorioen laguntzaz. Ertz eramailean beti, **MP-nukleazio guneak** izango ditugu, aktinazko piruen plus muturrak itsatsiko diren guneak, hain zuzen ere. Ertz eramailean beraz, aktinazko piruak luzaraztea baimentzen duen aktinaren polimerizazio etengabeaemango da. Bestalde, zelularen aktinazko kortika tentsiopean dago. Hemen, aktinazko piruak fragmentatzen dituzten proteinak (geltsolina edo kofilina) izagno ditugu, antolakuntza tridimentsional zurruna desegiten dutenak. Horrela, lamelipodio eramailea sortzea posible egiten dute.

Irudiaren azalpena → Zelula bat ikusten dugu, ertz eramailearekin. Gorriz markaturik aktina izango dugu, mintz plasmolikoaren azpian. Berdez markaturik, ofinina proteina izango dugu, aktinazko piruak despolimerizatzeko garrantzitsua dena. Aktinazko plus muturra mintz plasmolikoaren nukleazio gunean egongo da atxikituta, eta aldiz erdi-aldean kokaturiko minus muturretik askatzen dira.

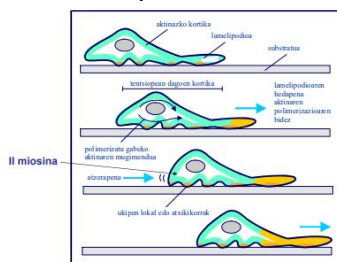


Mugimenduaren norabidean monomeroak irabazteak zelula luzatzea ahalbidetzen du. Aktinazko piruak tentsiopean izango ditugu, eta mugimendua ahalbidetzeko beharrezkoa den erlaxaziorako depolimerizazioa emateko ATP bat gastatzen da. Hau, polimerizazioa ematearekin batera gertatzen den ATParen hidrolisiaz eskuratzen da.

Listeria monocytogenes gure hesteko bakterio parasito bat da. Hau zelula barruan bizi da bertako baliabideak ustiatuz. Hauek bukatzean beste zelula batera sartzen da bere mintz plasmatikoko proteina baten bitartez. Honek ostalariaren aktina polimerizatzen du, mugimendua sortaraziz. Mintza jotzean, aktinaren polimerizazioak luzakin bat eratzen du, eta horrela aldameneko beste zelulekara sar daitezke.



2. Atxikiduraren garrantzia. Zelulak mintza luzatzen duenean garrantzitsua atxikidura da. Aktinazko lamelipodia atxikitzen ez bada atzerantza joango da. Atxikitzen denean, ukipen lokalen bitartez burutzen da lotura. Transmintz proteina bat (integrina), aktina eta fibronektina izango ditugu. Azken honen bitartez mantenduko da loturik. Behin atxikiturik, **tentsio kortikalak** egingo dute mugimendua.
3. Aktina/miosina moorearen garrantzia. Funtsezkoa da aktina/miosina elkarrekintza uzkurkorra. **I miosinak** uzkurdura sortarazten eragiten du ertz eramaileko lamelipodioan eta aldiz **II miosina** ertz atzelarian da garrantzitsua.



Ziklo endozitiko

Mikrotubuluaren funtzioa ziklo endozitikoaren bitartekoa da. Hau oso garrantzitsua da ertz eramailearen hedapenean. Exozitosiaren bitartean jariapen besikulak mintz plasmatikora itzultzen dira, bestela mintz plasmatikoa galdu egingo litzatekeelako endozitosiaz.

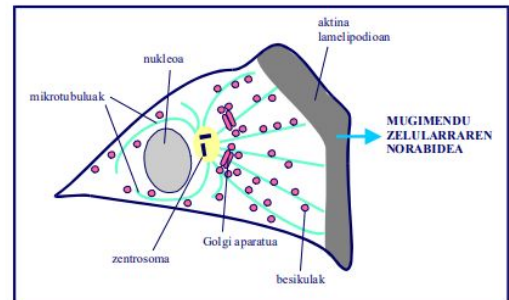
Endozitosia mintz azalera osoan zehar gertatzen da, baina mintzaren birziklapena ertz eramailearen norabidean gertatzen da batik bat, hau da, asimetrikoa da zelula polarizatu mugikorretan.

Honek, mintz fluxu neto bat sortzen du ertz eramailean, eta horrek mugimendua dakar ertz eramailearen norabidean. Besikulak mikrotubuluaren gainean mugitzen dira, beraz, hau da mikrotubuluaren funtzioa mugimenduan. Prozesu hau hein txikiagoan mikropiruek burutzen dute.

Kultiboan mantendutako bi zelula migratzailek elkarrekin topo egitean, "ukipen bidezko inhibizioa" (luzakin zelularren hedapen gelditzen du) ematen da. Gogoratu, soilik minibizi

zelulak ibiltzen direla bata bestearen gainera. Inhibizio hau, bi arrazoiengatik ematen da:

- Ukipen-lekuetan mintzaren birziklaia gelditzen delako
- Zitoeskeletoaren antolakuntzan aldaketak ematen direlako



Ziklo hau bestalde, neuronen **hazkuntza-konoaren luzapenean** ere oso garrantzitsua da. Jariapen besikulak batez ere hazkuntza-konoaren erpinaldeko MP-arekin fusionatuko dira.

Kimiotaxia

Zelulak, konposatu kimiko barreiarri baten gradienteari jarraituz edo gradientetik aldentuz, gidatzen du bere mugimendua. Hau da, zerbait onuragarria baldin bada, kontzentrazioaren alde bideratuko da, eta gauza kaltegarriak kontra.

Seinale-molekula kimiotaktikoak itu-zelulen gainazaleko hartzaileei lotzen zaizkie eta G proteina heterotrimeriko & monomerikoen bidez aktinazko kortikaren berrantolaketa eragiten dute, zelula norantza zehatz batean mugitzera behartuz. Mugitzen ari den zelula baten ertz eramailean beraz, seinale molekulu hartzaileak izango ditugu, eta hauek G proteinei loturik izango dira. Hauen bitartez seinale transdukzioa sortuko da, eta horrek aktinazko kortikaren berrantolaketa bideratuko du.

Kasu sinpleena, bakterioak: elikagaien kontzentrazio handienetarantz migratu eta konposatu toxikoetatik urrundu. Adibidez:

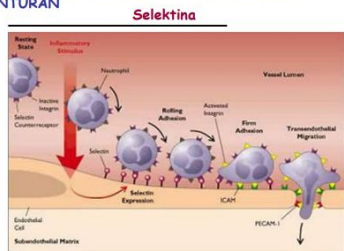
- **Neutrofiloek**, bakterioen proteinetatik eratorritako peptido N-formilatuekiko kimiotaxia agertzen dute. Neutrofilo hauek bizkar-muinean sortzen dira eta ondoren odolera pasatzen dira. Bertan, bihotz taupaden arabera mugitzen dira. Bakterio bat baldin badago, hauek kontzentrazio gradiente bat eragiten dute ekoizten duten peptido N-formilatuagatik.
 - Molekula hori neutrofiloen gainazaleko hartzaile espezifikoek lotu (G proteinei loturiko hartzaileak). Hartzaile-lotugai konplexua endozitatua izaten da berehala hartzailearen fosforilazioz.
 - Ondorengo seinale-transdukzioan fosfoinositolaren bidea pizten da eta horrek $[Ca^{2+}]_i$ -ren gorakada abiatzen du. Honek, C kinasa aktibatuko du (mintz plasmatikoa dagoen diazilglicerola behar du guztiz aktibatzeko) eta horrela geltsolina eta bere familiako proteinak aktibatzen dira. Horrela, aktinazko piruen berrantolaketa bitartez lokomozioa ahalbidetzen, bakterioak dauden gunera iristeko. Beraz, seinalea iristen zaionean bere zitoskeleto berrantolatzen du.
- Zaurien orbainketan aritzen diren zelulak, hazkuntze-faktoreek eraginda mugitzen dira. Hauek faktore kimiotaktiko gisa jarduten dute.
 - Plaketetatik eratorritako hazkuntza-faktoreak (PDGF), hazkuntza-faktore transformatzaileak (TGF): fibroblasto, makrofago eta muskulu leuneko zelulak

erakartzen dituzte zauriaren lekura. Medio estrazelularrean hazkuntza faktore hauen gradienteak daude, eta biderapena egiteko, hartzaileak behar dituzte.

- Tirosina-kinasa hartzaileen bidez ras bidea (farmesilo talde bat daukanez, mintz plasmatikoa egongo da) akibatzen da. Horrela, aktinazko piruen berrantolaketa ematen da.

Garapenean gertatzen diren zelulen migrazioak seinale kimiko zehatzeri erantzunez gertatzen dira ere.

LEUKOZITOEN ATXIKIDURA eta MIGRAZIOA HANTURAN



Integrina, Ig Superfamilia

6. GAIA

ZELULEN ARTEKO EZAGUPENA ETA ATXIKIDURA

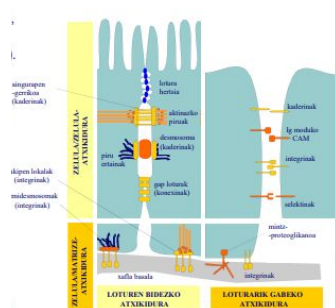
Transmintz proteina hauek, glikoproteinak dira. Zelulen arteko eta zelula- ME arteko atxikiduraren garrantzia:

- Z-Z eta Z-ME arteko elkarrekintzak ahalbidetzen dituzte: ehunen eraketa, seinaleen transmisioa, zelulen migrazioa...
- Funtsezkoak dira animalien zeluletan, garapen enbrionarioetan garrantzitsuak direlako. Garapen enbrionarioan, zelula batek aldameneko zelulak ezagutu behar ditu, ondoren, “Z-Z” eta “Z-ME” motako elkarrekintzen bidez ehunak eraiki ahal izateko.

Zelulen arteko ezagupena eta atxikidura, ehunarekiko espezifikoak izango dira. Beraz, atxikidura proteina batzuk behar dira, zelula bera bati atxikitu ahal izateko. Ehun-mota bereko zelulek elkar ezagutzeko eta selektiboki elkarren artean atxikitzeko gaitasuna agertzen dute

Atxikidura vs lotura

Atxikidurak ezberdinak izan daitezke, osatzen duten loturaren arabera. Alde batetik, atxikidura ahulak ditugu (afinitate gutxiak, behin-behinekoak) eta bestalde, atxikidura sendoak ditugu (aingurapenak, egonkorak). Ahulak garrantzitsuak dira mugimendu zelularrean eta aldiz sendoak ezinbestekoak dira ehunak eratzeko, adibidez, epitelio-ehunak. Ahulak ez dira ikusgarriak TME bidez, baina aldiz sendoak bai, zelularteko lotura espezializatuak eratzen dituztelako. Hauek, atxikidura egonkorak dira. Atxikiduraren aurretik zelulak elkar ezagutzen dira, eta atxikiduraren bitartez lotura sendoak eratzen dira. Hasierako eta bukaerako proteina motak berdinak dira, baina amaieran kopurua handitzen da, horregatik, TME-az ikusgarriak izango dira, atxikiduretako lotura ahuletan aldiz ez.



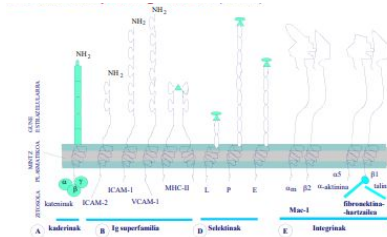
Atxikidura prozesuen protagonistak

- MP edo gainzala zelularreko glikoproteinak
- ME-ko osagaiak
- Zelularen zitoplasmako osagaiak, zitoeskeltoa batik bat.

Atxikiduran parte hartzen duten mintz-gainazaleko glikoproteinen familiak:

- Kaderinak (Z-Z)

- Selektinak (Z-Z)
- Immunoglobulinen superfamiliako glikoprotienak (Z-Z)
- Integrinak (Z-Z eta Z-ME)
- Mintz plasmaticoari asoziatutako proteoglikanoak (Z-ME) → Ez ditugu ikusiko



Kaderinak

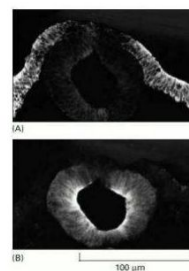
Glikoproteina homologoen familia dibertsoa da. (34 kaderina desberdin, bakoitza gene desberdin batek kodetuta). Ca-ren menpekoa den mekanismo baten bidez ornodunen ehunetako zelulen arteko atxikidura baimentzen dute. Ornodunen enbrioi goiztiarretan ehunarekiko espezifikoa den Z-Z motako atxikiduraren erantzule nagusiak izaten dira.

Kaderinen adierazpena zelula-motaren arabera da:

- N-kaderina (CDH2): nerbio-zeluletan oso garrantzitsua da eta horrek ematen dio izena. Muskulu-zeluletan eta begiko kristalinoko zeluletan ere jarduten dute.
- P-kaderina (CDH3): plazentako eta epidermiko zeluletan
- E-kaderina (CDH1): epitelio-zelula askok (adb, gibekeko zelulek)

Hiru kaderina-mota horiek bestelako ehunetan ere ager daitezke garapenean zeharreko momentu jakinetan. Zelula bat beste batekin atxikitzeko, kaderina hornidura bera izan behar dute biek. Ornodunen zelula ia guztietan kaderina-mota bat edo gehiago adierazten dira eta adierazitako kaderina-multzoa zelula-motaren ezaugarri espezifikoa da

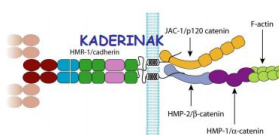
Irudian, kaderinen adierazpena ikus genezka garapen goiztiarrean zehar. Neurulazioan, hodi neurala sortzerakoan, E kaderinak ekoizten dituzten ektodermoko zelulak daude, epidermia (larruazala) osatuko dutenak. Tolesdura sortzen den gunean aldiz, N kaderinak jariatzen dituzten ektodermoko zelulak izango ditugu eta zelula hauek nerbio ehun bilakatuko dira, hodi neurala sortzen delako.



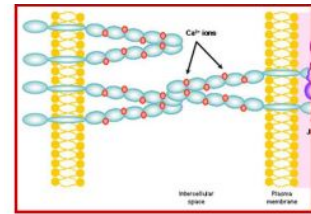
E-kaderina
(LARRUAZALA
SORTARAZIKO DUEN
EKTODERMOA)
NEURULAZIOA

N-kaderina
(HODI NEURALA SORTZEN ARI DEN
EKTODERMOA)

Kaderina gehienak mintza behin zeharkatzen duten transmintz-glikoproteinak izaten dira.



- Alde estrazelularra: handia da, eta 5 domeinu bereizten dira. Amino muturraren bitartez, beste zelula baten kaderinaren amino muturrarekin lotzen dira (gogoratu lotura homofilikoa dela, kaltzioaren menpekoa). Beste 4 domeinuak kaltzioarekiko lotura guneak dira. Matrize estrazelularrean kaltzio kontzentrazio handia dagoenez, normalean kaderinak aktibo daude eta horrek atxikipena ahalbidetuko du. EDTA agente kelanteak kaltzioa bahitzen du eta beraz kaderinak ezin dira atxikitu, anteratu egingo direlarik. Honek zelula arteko loturak apurtuko ditu, kultiboak egin ahal izateko.
- Alde zitoplasmatikoak: kaderinak zitoeskeltoarekin elkarrekintza daude
 - Aktinazko zitoeskeltoarekin (aingurapen gerrikoan)
 - Piru ertainekin (desmosometan)

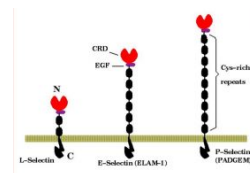


Selektinak

Lektina mota bat dira, eta hauek landare eta animalia zelulen karbohidratoei lotzen zaizkien gainazaleko proteinak dira. Selektinen bidezko atxikidura Ca-aren menpekoa. Amino-muturreko domeinua Ca-aren menpeko animalia lektinen (lektina-domeinua) homologoa

Zelula-mota espezifiko batzuetan adierazten dira soilik:

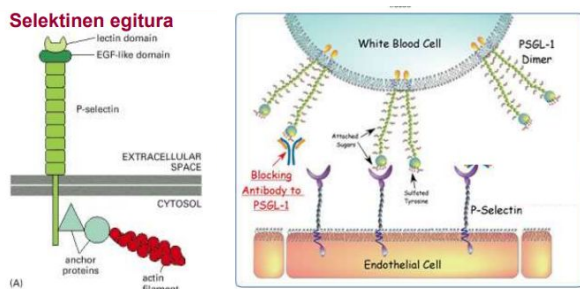
- Odoleko leukozitoak (L selektinak)
- Plaketak (P selektinak)
- Odol-hodi txikiak gaineztatzen dituzten endotelio-zelulak (E selektinak)



Zelula horien arteko atxikidura ahul trantsitorioak eragiten dituzte. Adb, odoleko leukozitoak endotelio-zelulekin lotzeko. Atxikidura sendagoa lortzeko, Ig-en superfamiliako proteinak & integrinak Selektinen lektina-domeinua zenbait zelulen gainazaleko glikoproteina eta glikolipidoetan agertzen den oligosakarido espezifiko bati lotzen zaio (**atxikidura heterofilikoa**).



Selektina, proteina edo lipido bati atxikituta dagoen karbohidrato bati lotzen zaio. Honek bere amino muturrean lektina domeinu bat izango du. Ondoren hazkuntza faktore bat izango dugu. Alde zitosoan zitoeskeltoari atxikiturik egongo dira. Guztiek sekuentzia basikoa (goiko irudiko sekuentzia) atxikitzen dute. Adibidez, endotelio zelula batean E selektinak atxikitzen dira eta horiek leukozitoetan dauden karbohidratoetara atxikitzen dira.

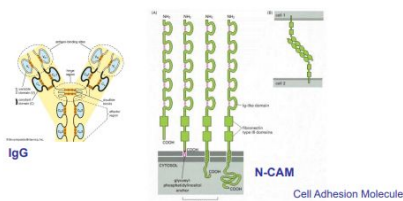


Immunoglobulinen superfamiliako glikoproteinak (CAM)

Antigorputzen ezaugarri den “immunoglobulina-domeinu” bakar bat edo gehiago agertzen dute.

- Ig-domeinua: 60-100 aa-ko egitura trinkoa, begizta-itxurakoa, eta begiztaren bi muturretan zisteina bat dago, eta euren artean disulfuro-zubiak egitura egonkortzen dute

Hauek atxikidura bideratu dezakete kaltzioa kontutan hartu gabe. **N-CAM**-ak nerbio eta glia-zelulen gainazalean adierazten dira. Hau oso garrantzitsua da garapen enbrionarioaren momentu kritiko batzuetan, beste zenbait zelula-motetan ere. N-CAM-ei dagokionez, 20 forma ezagutzen dira, eta denen mRNAk gene bakar batetik eratorriak dira, moztitsasketa alternatiboaren bidez. N-CAM guztien alde estrazelularrean 5 Ig-domeinu agertzen dira eta bestalde, fibronektina atxikitze domeinua ere erakus dezakete. N-CAM gehienek mintz plasmatikoa behin zeharkatzen dute. Zelula barneko aldeak seinalizazio zelularrean edota zitoskeletorekiko loturan parte hartzen du. Hala ere, badaude mintza zeharkatzen ez duten N-CAM formak (glikosilfosfatidilinositol-aingurapena) eta medio estrazelularrera jariatzen diren formak ere badira.



Molekula hauek funtsezkoak dira ornodunen garapenean eta baita ehun helduetako zelulen arteko atxikiduran ere. Zelula askok bi motatako atxikidura-molekulak adierazten dituzte:

- Kaderinak: zelulak elkarrekin sendoki uztartu
- Ig superfamiliako molekulak atxikidura horren eraentze fina

Zelulen arteko atxikidura **homofilikoa** izan daiteke (adb N-CAM) edo **heterofilikoa**: “zelularteko atxikidura-molekulak” edo I-CAM (Intercellular Adhesion Molecules).

- I-CAM molekulak endotelio-zelula aktibatuetan adierazi eta leukozitoen gainazalean agertzen diren integrinei lotzen zaizkie, bi zelula moten arteko atxikidura sendoa eraginez.

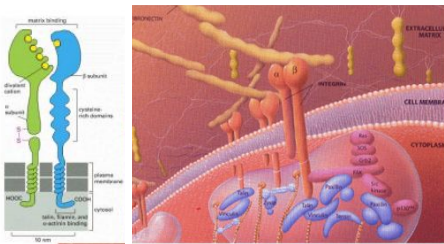
Integrinak

Z-Z eta Z-ME atxikiduran parte hartzen duten mintz-proteina homologoen superfamilia handia. **Katioi dibalenteen** menpeko atxikidura ematen da. Katioien funtzioari dagokionez, integrina eta bere lotugaiaren arteko loturaren afinitatea eta espezifitatea eraentzea izango da. Hau da, I-CAM eta integrina loturretan espezifitatea bermatzea ahalbidetuko du.

Atxikidura beti da heterofilikoa:

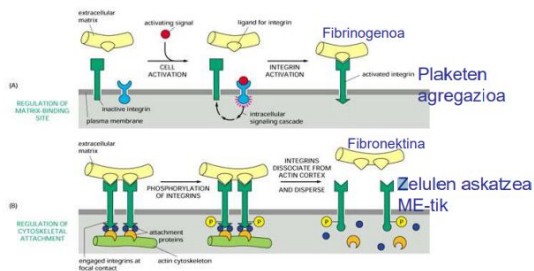
- Z-Z atxikidura: integrina eta Ig superfamiliako proteinen artekoa
- Z-ME atxikidura: : integrina eta MEko proteinen artekoa (adb, ukipen lokaletan fibronektinarekin eta hemidesmosometan lamininarekin) “mintz plasmaticoari asoziatutako proteoglikanoak” elkarlanean aritzen dira integrinekin Z-ME atxikiduratan.

Heterodimeroak dira: α eta β motako azpiunitateak ez kobalentez asoziatuak . Gutxienez α azpiunitatearen 17 mota eta β -ren 9 mota. Azpiunitate biak mintza behin zeharkatzen duten polipeptido glikosilatuak dira eta biak ezinbestekoak atxikidura gerta dadin. α azpiunitatean kokatzen dira katioi dibalenteekiko lotura-guneak (Ca^{++} , Mg^{++} edo Mn^{++} -arekikoak, integrinaren arabera) eta beraz, katioi dibalenteak beti dute eragina α azpiunitatean. Honek integrinaren loturen espezifitatea bermatzen du eta beti alde zitoplasmikoan integrina zitoeskeletoarekin uztarturik egongo da.



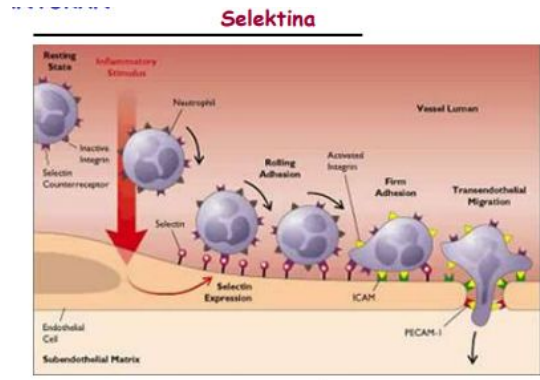
Integrinen jardura fosforilazio(desfosforilazio zikloen menpe dago. Fosforilatzean, desatxikitu, borobildu eta zatitzeko ahalmena izango dute. Hori hainbat ehunetan gertatzen da, hala nola, epitelioko zelula bat aldameneko zelulekin atxikiturik egonik, zatitu ahal izateko lehenik eta behin desatxikitu egin behar da. Beste adibide bat, fibronektinaren hartzailea den integrinarena da. Honen zati zitoplasmatikoko serina-hondar baten fosforilazioak fibronektina eta integrinaren arteko lotura ekiditen du, horrela, zelulak borobildu, substratuarekiko atxikidura galdu eta mitosian sartzen dira.

Plaketek ezin dituzte etengabe euren fibronektinak aktibo euki, koagulazioak eratuko lirartekeelako. Horretarako, aktibazio seinaleak dizute. Seinale hau iristean integrinen aktibazioa ematen da, eta hauek fibrinogenoaren hartzaileak izanik, fibronektinak aktibatuko dira, plaketen agregazioa emanez. Hau gelditzeko, integrinak fosforilatzen dira, eta beraz hauek minz estrazelularretik banatzen dira, fibronektina eta integrinen lotura apurtuz. Horrela, ez da odolaren koagulaziorik emango.



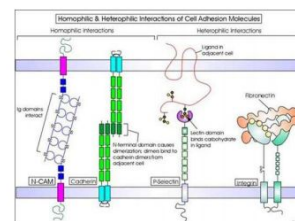
Integrinen bidezko Z-Z atxikidurak: $\beta 2$ motako azpiunitateak dituzten integrinak

Odol hodi batean makrofago bat bihotz taupaden mugimenduz mugitzen da. Zauri bat egitean, bakterio bat sartzen da, eta honek antigenoak sortzen ditu, barreiarriak izango direlarik. Bakteriotik urruntzean, antigeno kantitate txikiagoa izango da. Endotelio zeluletan ez dago selektinarik adierazirik. Bakterioa sartzean aldiz, hauek adierazi egiten dira eta makrofagoa integrinetara atxikitzen da (leukozitoen gainazaleko oligosakarido espezifikoak ezagutzen dituzte), bere abiadura motelduz. Selektinen bitarteko atxikidura ahul horrek, leukozitoen gainazaleko integrinak aktibatzea eragiten du, eta endotelioan kokatzen diran I-CAM proteinak adierazten dira, hauek lotura sendoa osatuko dutelarik. Honi esker, makrofagoaren zitoeskelearen egitura guztiz aldatzen da eta lamelipodioak eratzen dira, ertz eramaile bilakatuko delarik. Bertako integrinak aktibo daudenez, superfamiliako beste glikoproteina batzuekin lotzen da. Honek ahalbidetuko du zaurira heltzera eta bakterioa irenstea.



Laburpen irudia

1. Kaderinak (Z-Z)
2. Selektinak (Z-Z)
3. Immunoglobulinen superfamiliako glikoproteinak
4. Integrinak (Z-Z eta Z-ME)



(Z-Z)

7. GAIA

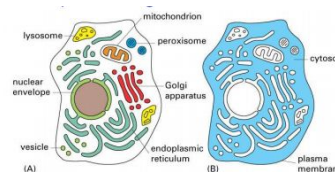
ORGANULUEN BIOGENESIA

PROTEINEN SINTESIA ETA GARRAIOA

Organuluaren biogenesis organulu berri baten eraketa da, kaltetatutako organuluak ordezkatzeko, eta baita mitosirako prestaketarako ere gehiago behar direlako. Azken kasuan, organulu berruko konposaketa ere bikoiztu egin behar da, bi zelula alaba ekoizten direlako.

Biogenesis organulua dagoenean soilik gertatzen da, hau da, ez da *de novo* gertatzen. Organulak zelula eukariotikoen mintzez mugaturiko konpartimentu intrazelular espezializatuak dira. Hauek, nukleoa eta organulu zitoplasmatikoak behar dituzte. Hau horrela izanda erribosomak ez dira organuluak, ez baitaude mintzez inguratuta

Mintz-konpartimentu bakoitzak bere proteina-hornidura propioa du, adibidez, mitokondrioaren matrizean Krebs ziklorako entzimak daude. Honek esan nahi du, banaketa-sistema konplexuak behar direla proteina espezifikoaren garraiorako, adibidez, mitokondrioko entzimak zitosoan sintetizatzen dira eta hauek ondoren mitokondrioko zitosolera garraiatzen dira.



Proteina guztien sintesia zitosoan hasten da beti, eta ondoren proteina batzuetan sintesia EEP-an bukatu dadin seinale bat bideratzen da. Topologikoki bi gune bereizten dira:

- Barnealdea = zitosola. Zerbait endozitatzean, kanpoaldea barnealdean gelditzen da.
- Kanpoaldea = gainontzeko guztia

Proteinen tolespena eta mihiztapena

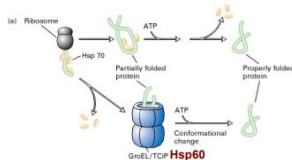
Proteinen tolespena eta destolespenerako, **xaperoi molekularrak** beharrezkoak dira, akatsak konpontzen baitituzte. Hauek proteina zaindariak izango dira, laguntzaileak. Zitosola gune urtsu bat da, eta proteinetan aminoazido hidrofobiko eta hidrofilikoa ditugu. Tolespena emateko, aminoazido hidrofobikoak ezkututzen dituzte, hidrofilikoa agerian utziz. Xaperoiek proteina ez tolestuen alde hidrofobikoak uztartzeko gaitasuna dute, proteinen agregazioa inhibitzen baitu horrela. Gerta daiteke zenbait kasutan gune hidrofobikoak atxikituz proteinen agregazioak ematea, baina xaperoiak gai dira agregazioak apurtzeko. Azkenik, kate polipeptidikoak egonkortzen dituzte, tolespen desegokioak ekidinez.

Proteina bat zitotolean ekoiztuta dagoelarik, mitokondrioaren matrizerara garraiatu behar bada, eta horretarako mitokondrioaren bi mintzak zeharkatu behar ditu. Hauek destolestuta askoz ere hobeto zeharkatuko dituzte, eta beraz, xaperoien funtzioa garraio hauetan laguntzea izango da, proteinak destolesturik mantenduz. Bestalde, kate polipeptidikoek elkarrekintzak ekiditen dituzte. 2 proteina zaindarien famili nagusik parte hartzen dute. bakoitzaren ordezkariak zelualren konpartimendu ezberdinetan egongo direlarik: zitotolean, EE, mitokondrioan...

HSP (Heat Shock Protein). Bero talka bat ematean, proteinak desnaturalizatu egiten dira euren tolespena galduz. Bere tolespena berreskuratzeko, xaperoiak beharrezkoak dira. Beraz, bero talka baten aurrean xaperoien kopurua emendatzen da, eta horrela deskubritu zirenez, izen hau jaso zuten. Garraio prozesuetan hauek dihardute:

- **Hsp70** eta **Hsp90** mota (handiak = xaperonak). ATP bitartez aminoazido kate berria lotzeko gai dira eta behin loturik, tolestu gabe mantentzen dute. Horretarako aa hidrofobikoak ezagutzen dituzte. Proteinak trafikoa erregulatzen dute, hauek bideratuz. Mitokondrioan sartu gabe mantentzen dituzte destolestuta. Zitotolean kokatzen dira. Adibidez kostrak, izaki bentonikoak dira, eta beraz gune intermarealean bizi dira, aireari esposaturik. Hemen, bero talka oso fuertek pairatzen dituzte, eta beraz, hauen genomak gene hauek bikoizturik daude.
- **Hsp60** mota (txikiak = xaperoninak): partzialki tolestuta dauden proteina heldugabeak ezagutzen dituzte, beraien tolespen-prozesua osatzea ahalbidetuz. Normalean hauek egitura handiago bat egiten dute, kupel itxurako egitura bat eratuz. Proteinak barrura sartzen dira eta tolespenean laguntzen dute. Garraio bidearen TRANS aldean kokatzen dira (edo itugunean). Gaizki tolestutako proteinak konponduko dituzten ATP gastatuz.

Prozesu laboruta: proteina bat zitotolean sintetizatzen da eta Hsp70 ak lotzen dira. Hauek proteina destolestu gabe mantentzen dute itu organora heldu arte. Bertan, Hsp60 ak egongo dira, eta hauek egitura handiago bat eratzen dute, kupel formakoa, proteinaren tolespen egokia baimenduko dutelarik.



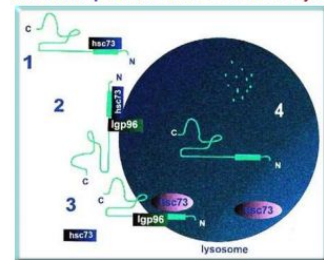
Proteinak berziklaia

Proteinak bere biziraupena mugatuta dute, eta hau sekuentzia aminoazidiko batek mugatzen du: **iraupen-seinaleak**. Gure zelulek, beti dute proteina kopuru antzekoa, proteinak sintetizatzen eta deuseztatzen ari direlarik. Proteina ezberdinek, **ordezkapen-erregimen** ezberdina dute, proteina-mota batetik bestera, zein egoera fisiologiko desberdinetan.

Iraupen luzeko proteinak

Beraien funtzioa egunetan zehar betetzen duten proteinak dira. Normalean lisosometan degradatzen dira, bi bide jarraituz:

- Zitosolikoak edo nukleokoak ez diren proteina terminal gehienak garraio besikularraren bitartez iristen dira lisosomara.
- Zitosoleko edo nukleikoak aldiz, iraupen seinale bat dute: "LysPhe-Glu-Arg-Gln". Normalean proteinaren barnealdean kokatzen dira, baina zahartzean tolesdura galtzen da, eta sekuentzia hau agerian gelditzen da. Horrela, HSP batek ezagutzen du sekuentzia, eta destolespena ematen da, lisosomen mintzean zehar translokaturiko delarik. Barnealdean, hidrolasek liseritzen dute, espezifikotasunik gabe.



Iraupen motzeko proteinak

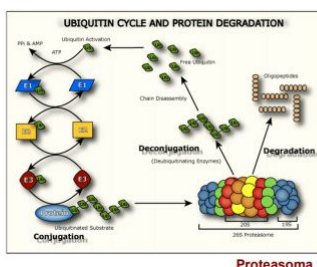
Minutuak irauten dituzte. Gehienean **proteasometan** degradatzen dira, eta horretarako ubiquitinatu behar dira. Ubikutinak atxikitzean, proteosoman degradatzen dira.

- Bide metabolikoen abiadura erabakitzen duten entzimak. Adibidez, peroxisometan gertatzen den B-oxidazioko entzimak.
- Zelulen zatiketa eta hazkuntza kontrolatzen dutenak. Hemen garrantzitsuak ziklinak dira.
- Proteina anormalak (oker tolestuak edo tolestugabeak, aa-sekuentzia okerrekoak, gene-mutazioen ekoizkinak, aldaketa kimikoak jasan dituztenak...)

Iraupen motzeko proteinak **iraupen-seinale espezifikoak** dauzkate:

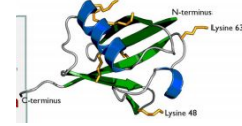
- Amino-muturrean aminoazido basiko ugari, edo proteinaren barnean Pro/Glu/Ser/Thr-etan aberatsak den sekuentzia (PEST sekuentzia). Honen iraupen motzeko proteina gisa identifikatzen du proteina bat.
- Amino-muturreko azken aminoazidoa, Met, Ser, Thr, Ala, Val, Cys, Gly edo Pro (aa egonkortzaileak) ez den beste edozein.

Konplexu ubikoiunitinatzailea konplexu entzimanitza da, 3 entzimez osatuta dago (E1-ek proteina hartu, E2-k konjugatu, E3-k lotura kobalentea eratu) eta ubikuituna gehiago txerutzen du. Proteina honen lisina hondar batean ubikuitina molekula bat eransten du. Proteina poliubikuitinatu egiten da.

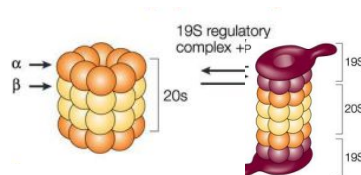


Proteasoma

- ❖ **Ubikuitina** proteina txikia da (76 aa). Lehenengo ubikuitinari beste batzuk gehitzen zaizkio ubikuitina kateak eratzen direlarik. Eratutako ubikuitina-kateak, proteina terminalak identifikatzen ditu, proteina/ubikuitina konplexua proteasomara abiaraziz. Bertan, proteina degradatu egiten da.



Proteasoma konplexu entzimanitz eta zilindriko bat da. 26 s ditu, erribosomaren azpiunitate handiaren tamainu antzekoa du beraz. Bertan, peptidasa ezberdinak daude, proteina ezberdinak degradatzeko. Hala ere, ubikuitina ez dute degradatzen, eta berrerabili egin daiteke, beraz, endopeptidasa-jarduera agertzen du. Bakterioetatik gizakietara oso kontserbatua mantendu da. Bertan, endopeptidasek ubikuitina-katea ezagutzen dute, asoziatutako proteina andeatzen dutelarik. Proteasomak zelula eukariotiko guztietan daude, bai zitosolean eta bai nukleoan. pH neutroan lan egiten dute. Proteinaren degradazioa ez da beti osoa (peptido antigenikoak eratu), zati txikietan degradatzen du. Sortarazten diren peptidoak nahiko luzeak izan daitezke, antigenikoak direlarik.



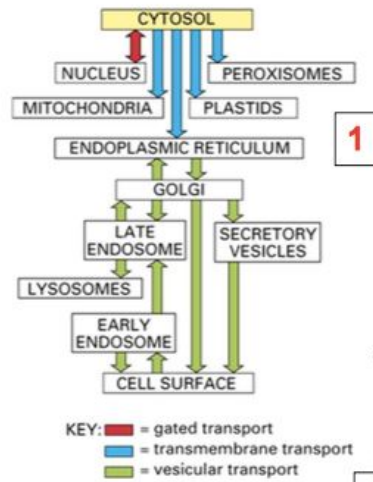
- ❖ **Kalpainak** kaltzioaren menpeko proteasa zitosolikoak dira, pH neutroan dihardutenak eta funtzio erregulatuak eta ez lizeritatuak daukatenak. Kaltzioaren kontzentrazioak gora egitean, kaltzioak kalpaina aktibatzen eta honek zenbait proteina ubikuitinatu gabe degradatzen ditu.

Hiru biogenesi-eredu desberdin daude

1. Nukleoa: Proteinak zitosolean ekoiztu eta inportazioa poro nuklearretan zehar ematen denean.
2. Mitokondrio, kloroplasto eta peroxisomak: Organulu semiautonomoak dira, hau da, zenbait proteina organuluaren barruan ekoizten dira. Hala ere, zitosolean ekoiztutakoak translokazio sistemen bitartez inportatzen dira organuluetara. Ez daude beste mintz-konpartimenduekin erlazionatuta. Salbuespena peroxisomak dira, hauek beste

konpartimenduekin erlazionatzen dira ez baitute genoma propioirik (nahiz garai batean hori uste izan).

3. Bide endo eta exozitikoko organuluak: EE, GA, konpartimentu endo/lisosomikoak, jariapen besikulak sartzen dira hemen. (organuluaren barne matrizea kanpomedioari dagokioa). Proteinak EEn sintetizatu eta konpartimentu batetik bestera garraio besikular bidez garraiatzen dira. EE-n geratuko direnak mintzean zehar translokatzeko dira.



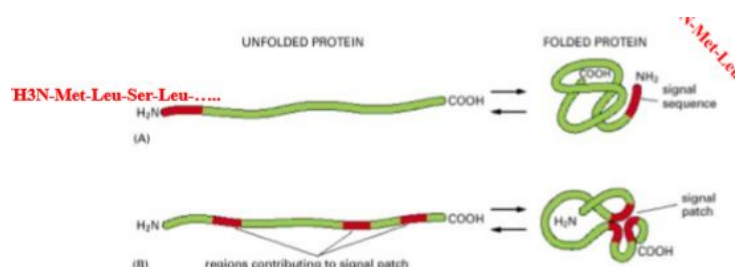
Proteinen sintesia zitosolean hasten da; zitosolean sintetizatzen diren proteinen erdiek, zitosoletik kanpora migratzen dute eta beste erdiak zitosolean geratuko dira (aske edota mintzari lotuak).

Proteinen ibilbideak eta helmugak aldeztu aurretik finkaturik egoten dira aminoazido sekuentzietan;

- Zitsolekoak ez diren proteina guztiek kokapen seinale bat edukiko dute dagokion konpartimentura abiaraziko duena.
- Zenbait zitsoleko proteinek mintzean txertatzeko seinalea dute, gantz-azido bat izan ohi dena (farnesilo, geranil-geraniloa etab.) entzima zitosolikoek gehitua.
- Proteina guztiek iraupen seinalea edukiko dute, hau da, seinale hau izango da proteinari "bizia" mugatuko diona. Proteina hori noiz degradatu seinale horrek jakingo du.

Bi modutako kokapen-seinaleak daude:

- Kokapen seinale peptidoa: aminoazidoen sekuentzia jarrai bat da.



- Kokapen-seinale korapiloa: proteinaren egitura bat da, proteina tolestugabeak banaturik agertzen diren aminoazido sekuentziak, proteina tolestean korapilo moduko egitura bat osatzen dutena.

Zenbait organuluekiko kokapen-seinaleak (ez dira aminoazido sekuentziak ikasi behar):

- Nukleoganako inportazioa (barnera sartzeko): Proteinek aa basikoak eduki behar dituzte
- Nukleotik exportazioa (kanpora ateratzeko): Proteinek aminoazido hidrofobikoak eduki behar dituzte
- Inportazioa mitokondriona: Aminoazido konkretu batzuk amino muturrean agertu behar dira
- Inportazioa peroxisomara: Bi sekuentzia posiblerekin barnera sartu daitezke; Ser-Lys-Leu karboxilo muturrean agertuta (ikasi) edota amino muturrean aminoazido sekuentzia konkretu bat
- Inportazioa erretikulu endoplasmatikora: Amino muturrean aminoazido konkretu batzuk
- Golgi aparatutik EERA joateko: Aminoazido konkretu batzuk karboxilo muturrean

Organulu desberdinen biogenesisia

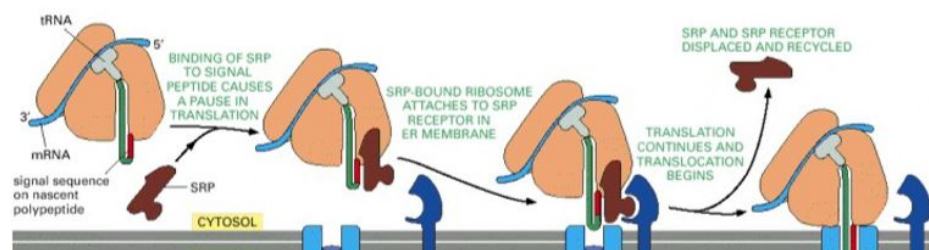
Organuluen biogenesisia ezin da de novo gertatu, hau da, organuluen osagaiez gain (lipidoak, proteinak) organulu “zaharra” beharrezkoa da biogenesisia gerta dadin. Hortaz, zelula baten EE guztia kenduta zelulak ezingo luke EE berria sortu.

Horregatik, zelulak zatitu aurretik, organuluak bikoiztu egiten dira, lehenik osagai berriak barneratuz eta modu honetan haziz eta azkenik zatituz. Gauzak horrela zelula-alaba bakoitzak organuluen herentzia jasotzen dute, informazio epigenetikoa (genomaren gainetik dagoen informazioa).

Organuluak hazteko lipidoak eta proteinak sartu behar dira eta horrenbestez, proteinak organuluetara translokazioz inportatu behar dira. Mekanismo orokorra honako hau da;

Lehenik, normalean amino muturrean doan seinale espezifiko (proteina ze organulutan doan esango duena) proteina batek ezagutu behar du eta ondoren proteina hori CIS aldean sistema hartzailean egongo den hartzaile proteinarekin lotuko da translokazio sistema martxan jarritz. Translokazioa gertatu dadin energia (ATP) agortzen duen proteina-motore bat egongo da eta horrekin batera tolespen mekanismo bat edukiko dugu, translokaturiko proteinentzat. Translokazioa proteinaren sintesia bukatzen den heinean joango da ematen

CIS aldean sistema hartzailea eta translokazio sistema edukiko ditugu eta TRANS aldean proteina-motorea eta tolespen mekanismoa



MITOKONDRIOAREN BIOGENESIA

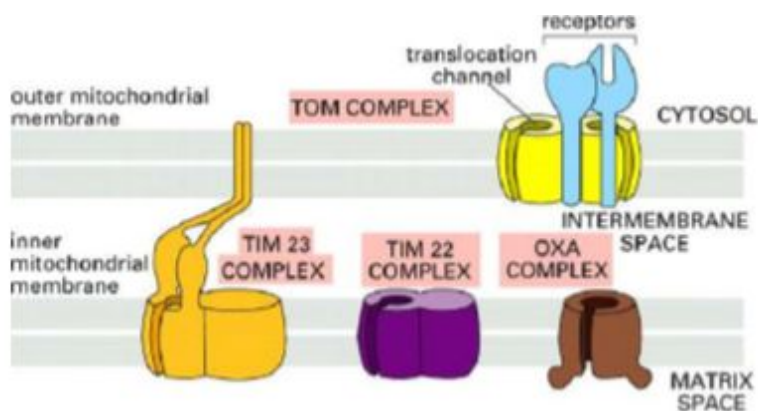
Mitokondrio berriak zaharren zatiketaz sortzen dira, gainontzeko organuluaren moduan. Bi fase desberdintzen dira:

- Hazkuntza: Organuluaren osagaien sintesia (lipidoak, proteinak, DNA) eta dagozkien azpi-konpartimentuetara garraiatzea.
- Zatiketa edo fisioa: Zatiketa-prozesuaren hasieran, barne-mintza matrizerantz inbagnetuko da mintzen arteko fusioa gertatu arte eta gero prozesu bera gertatuko da kanpo-mintzarekin, azkenean organulua bitan zatitu arte.

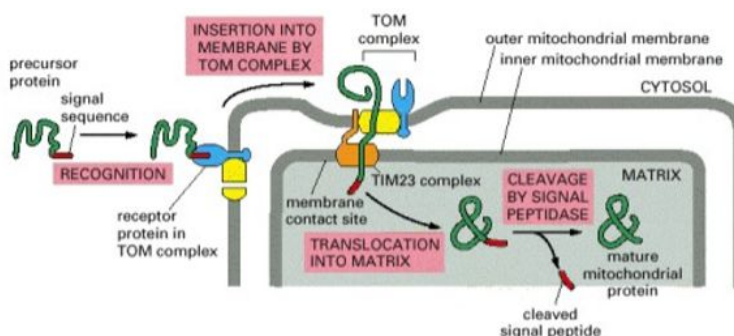
Mitokondrio baten ekoizpenerako genoma mitokondrialaren eta genoma nuklearraren beharra dago; genoma mitokondrialaren geneak matrizean transkribatzen dira, hortaz proteinak (13 proteina) ez dira translokatu behar, bai ordea genoma nuklearraren geneek transkribaturiko proteinak (proteina gehienak: DNA eta RNA polimerasa, Krebs zikloko entzima guztiak, barne mintzeko proteina gehienak..).

Mitokondrion doazen proteina guztiek matrizerantzko garraioa duen kokapen seinalea (amino muturrean 20-80 aminoazido alfa helize anfitipikoa eratzen) edukiko dute gutxienez; mitokondrioaren mintzean mintz hartzaile bat egongo da translokazio sistema batekin uztartua (TOM, TIM, OXA). Translokazioa protoi gradiente batek eta ATP-aren gastuak ahalbidetuko du. Behin proteina barneratu dela endopeptidasa batek proteina matrizean geratzea ahalbidetuko du kokapen seinalea moztuz.

TOM konplexuan 9 proteina aurkituko ditugu, batzuk proteina hartzaileak egongo dira eta beste batzuk poro bat osatuko dute translokazioa emateko. TIM konplexuan ez da proteina hartzaile egongo baina bai poroa osatzen duten proteinak. OXA konplexuaren bitartez, matrizean ekoizten diren proteinak (genoma mitokondrialaren menpe dauden proteinek alegia) eta baita mitokondrioaren kanpotik TOM eta TIM konplexuetatik pasatzen diren proteina batzuk ere barne mintzean txertaturik geratzen dira.

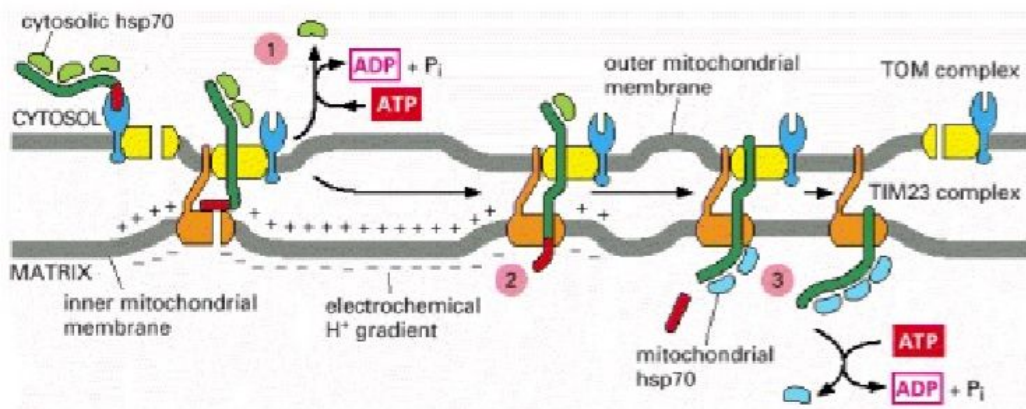


Matrizerara doazen proteinen inportazio prozesua: Proteina zitosolean sintetizatzean, amino muturrean seinale peptidoa edukiko

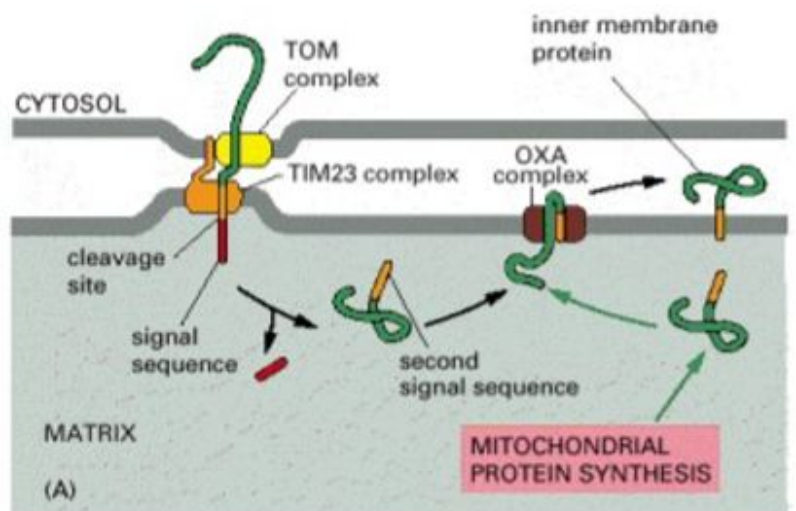


du eta kanpo mintz miokondriolaraino garraiatua izango da. Bertan, TOM konplexuko hartzaileek seinale peptidoa ezagutu eta proteina barneratzen hasiko da bi mintzeko kontaktu gunetik (TOM eta TIM uztarturiko gunetatik). Proteina behin matrizean dagoela, peptidasa batek seinale peptidoa moztu dio eta bertan geratuko da.

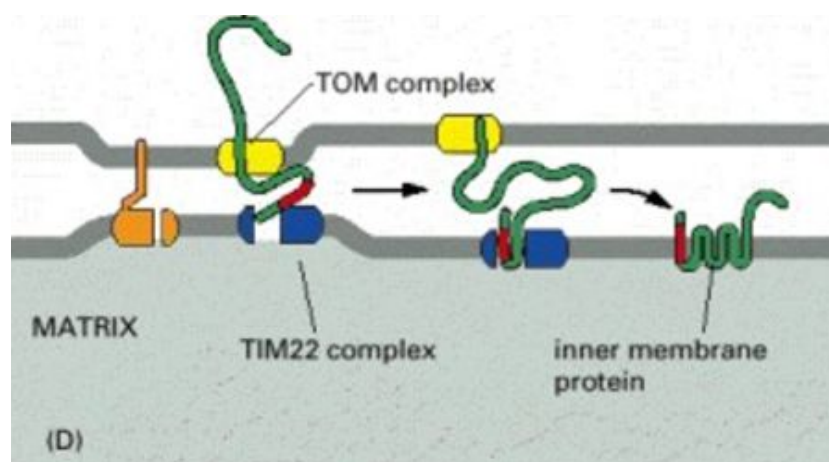
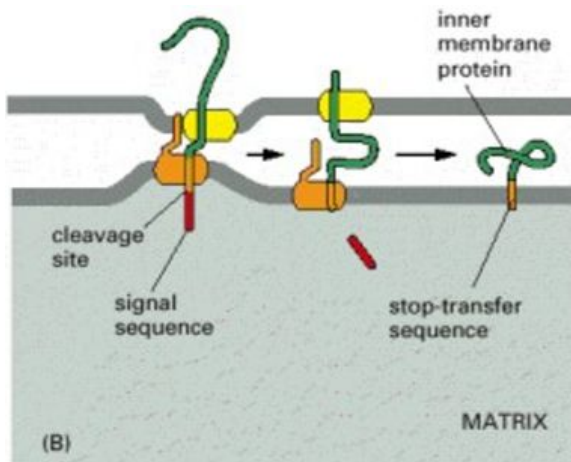
Proteinak, translokazio prozesua pairatu aurretik, txaperonei (hsp70) uztarturik egongo dira, hauek, proteina ez tolestea berrmatuko baitute translokazioa emateko. Proteina translokatur eta ondorioz barneratzen doan heinean, txaperonak gehituko zaizkio ere proteina tolestu ez daiten eta behin proteina guztiz barneratu denean txaperonak ATP-asa jardura bitartez kenduko dira ATPa gastatuz. Txaperonen ausentzian proteinak tolesteko gaitasuna izango du berriz ere. ATP-asa prozesu honez gain, protoi gradiente bat beharrezkoa da translokazioa emateko.



Barne mintz mitokondrialeko proteinen prozesua: Proteina hauek matrizera seinale peptidoa izateaz gain, bigarren seinale peptido oso hidrofobiko bat edukiko dute. Matrizeko proteinen mekanismo bera erabiltzen dute barneratuak izateko azkenengo pausu biak aldatuta; proteina matrizera sartu bezain azkar amino muturreko lehenengo seinale peptidoa moztu egiten da eta seinale peptido hidrofoboarekin soilik geratzen da proteina. OXA konplexura joan eta honen bitartez barne mintz mitokondrialean txertaturik geratuko da.

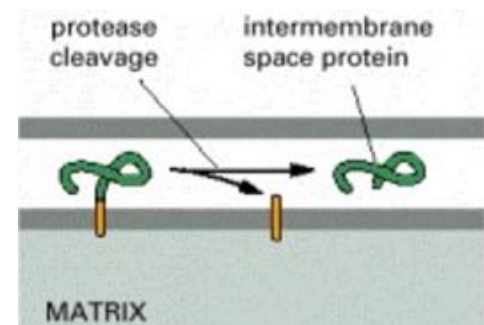


Barne mintz mitokondrialeko proteina batzuk TOM eta TIM konplexuaz baliatuko dira barne mintzean kokatzeko. Proteinak mintza aldi baten edo hainbat aldiz gurutzatzeko aukera dauka, azken kasu honetan TOM eta TIM konplexuen desakoplamenduak bultzatuta.



Mintzen arteko guneko proteinak lehenik barne mintzean kokatzen dira eta seinale peptidoa moztean, mintzen arteko gunean kokatzen dira seinale peptidoa barne mintzean utzirik.

Kanpo-mintzera garraiatu behar diren proteinak (adib: porina, proteina prokariotikoa, endosimbiosiararen aldeko beste froga bat) lehen kokapen seinale anfipatikoaz gain, bigarren aingurapen-seinale hidrofoboago bat daramate (ATP-a beharrezkoa da, baina ez H⁺-en gradiente elektroimikoa). Porina bezalako proteinen hartzailerek sistema TIM konplexutik desakoplatzen dute.



Lipidoen bereganatzea

Mitokondrioetako lipido gehienak EE-an sintetizatzen dira. Zitosolean fosfolipidoen proteina garraiatzaileen bidez garraiatzen dira. Kanpo mintz mitokondrialaren garraiatzen dira, barneko mintzera garraiatzeko mintzen arteko kontaktua beharrezkoa da, kontaktu lekuetan.

Mitokondrioetako lipidoen biosintesian fosfatidilserinaren deskarboxilazioa ematen da fosfatidiletanolamina lortzeko. Kardiolipina (lipidoen %20, mitokondrio espezifikoa) eta difosfatidilglizerola ere sintetizatzen dira.

KLOROPLASTOEN BIOGENESIA

Mitokondrioen kasuan bezala, kloroplasto amatik datoz, hazi eta zatitu egiten dira. Horretarako lipido eta proteina berriak eskuratuko dituzte.

Antzekotasunak mitokondrioarekiko

- Garraioa itzulpenaren ostean
- Energia erabiltzen den prozesu bat da
- Kokapen seinale anfiptikoa erabiltzen da amino muturrean. Translokazioaren ostean erazten da.
- Proteinak tolestu gabe garraiatzen dira
- Translokazioa mintzen arteko kontaktu guneetan ematen da.

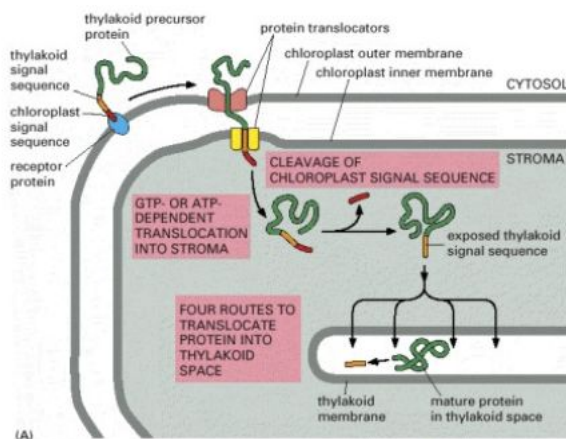
Ezberdintasunak mitokondrioarekiko

- Kloroplastoek ez dute protoi gradienterik behar proteinak translokatzeko.
- Tilakoideenganako proteinen garraiorako bi kokapen seinale beharrezko:
 - Seinale anfiptikoa estromako peptidasa batek erazua, bigarren kokapen-seinale bat agerian utziz proteina tilakoidearen mintzera edo matrizerara zuzentzen dena.
- Kloroplastoek beraien lipido gehienak ekoizten dituzte

Irudian: estromara garraiatuak diren proteinak, amino muturrean seinale anfiptiko bat dute eta hauek proteina estromara garraiatzen dute toc/tic konplexuen (inner/outer translocon complexes) bidez (GTP edo ATP menpekora izan daiteke). Proteina estromara sartzean endopeptidasa batek moztu eta bere konformazio egokia lortzeko hsp60 txaperoia erabiliko da.

Tilakoideen matrizerara translokatzeko diren proteinek beste bide bat jarraitzen dute. Proteina guztiz tolestua da tilakoide barnera sartzen dena eta proteina tolestuta garraiatzeak translokazio sistema bereziak behar ditu.

Barne kanpo mintzera bideratutako proteinek mitokondrioko mekanismo bera jarraitzen dute.



PEROXISOMEN BIOGENESIA

Peroxisomen matrizeko proteinak polisoma askeetan sintetizatu eta gero organulura garraiatzen dira. Bi kokapen seinale dituzte:

- PTS-1 seinalea: karboxilo muturrean dago, oso laburra da SKL (serina-lisina-leuzina).
- PTS-2 seinalea: 9 aminoazidoen sekuentzia amino muturrean, tiolasa bat.

Mintzeko proteina asko polisoma askeetan (erribosoma askeetan) sintetizatu eta gero peroxisomen mintzera garraiatzen dira. Proteina tolestean seinale korapiloa sortzen dute. Egitura berezi bat zeinak proteina peroxisomaren mintzean kokatu behar dela esaten duen.

Peroxinak peroxisomen biogenesirako beharrezko diren proteinak identifikatzen ditu. Bere funtzioa hartzaile izatearena da.

Proteina gutxi batzuk ez dute PTSrik. PTS-1 edo PTS-2-dun beste proteina batzuekin elkartuz eratzen dituzte oligomeroak.

Peroxisomako proteinen inportazioa

Tolestuta edota oligomerizatuta inporta daitezke. Bi mekanismo posibleren bidez:

- Proteina tolestu edo multimerizatuak konplexu translokatzaila erabiliz
- Mintz inbaginazioz

Adb: katalasaren inportazioa

Katalasa 4 oligopeptido berdinez osatua dago, hau da, tetrameroa da eta burdina (hemo) dauka talde prostetiko gisa. Katalasak SKL sekuentzia dauka. Proteinaren garraioa tolestuta eta oligomerizatuta egiten da (talde prostetikoa atxikituta duelarik). *Hsp* sistemarekiko menpekotasunik ez du (proteina tolestuta garraiatzen delako) baina sistema garraiatzaile baten beharra dauka.

PEX 5-ek PTS1-ak identifikatu eta sistema guztia matrizean sartzen da. PEX 5 berziklatu egiten da. PTS2-rako mekanismo bera izango da, baina hartzailea Pex7 izanda. Katalasaren konplexuko oligopeptido bakoitzak 56 Da, hortaz, konplexuak pixu handia hartzen du.

Honek bi aukera ematen dizkigu:

- Poro nuklearraren antzeko sistema bat garatzea
- Mintz inbaginazioa

Oraindik ere ez da ezaguna bi aukeren artean zein betetzen den.

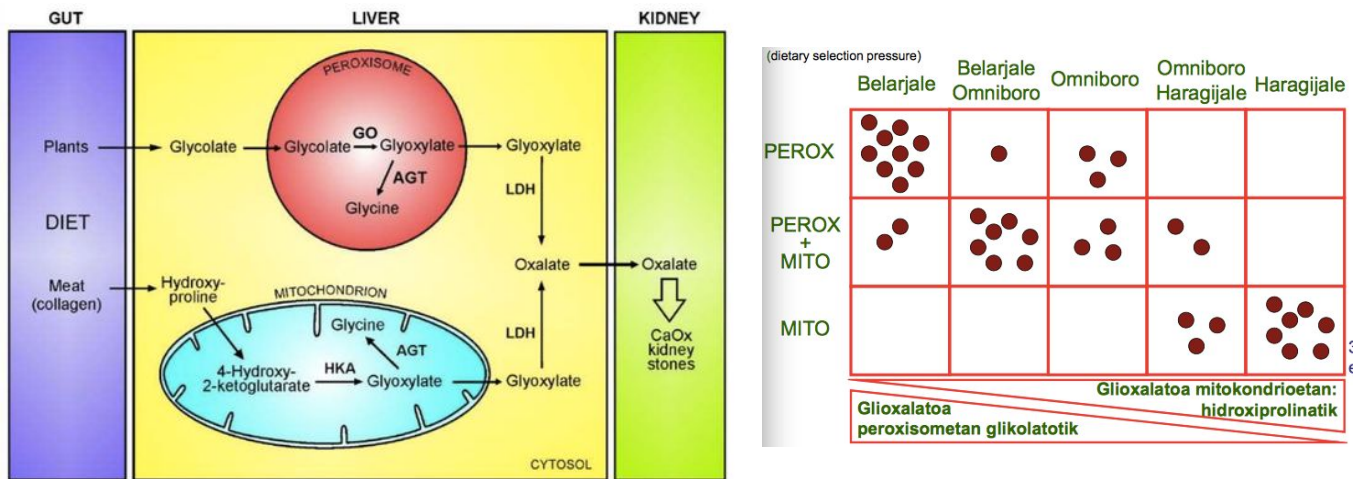
Proteinen konpartimentalizazioaren garrantzia (AGT entzimaren banaketa)

AGT-ak Alanina eta Glioxilatotik, pirubatoa eta glizina ematen ditu transaminazioz. Erreakzio hau beharrezkoa da oxalatoan deriba dezaketen substantziak (glikolatoa, zetoglutaratoa...) metatu ez daitezen, eta harriak sortu ez daitezen giltzurrunean.

Gure dietaren arabera ordea transaminazioa puntu batean edo bestean izango da beharrezko. Belarjaleek glikolatoa bideratzen dute peroxisometara (glikolato oxidasa bidez glioxilato bihurtuko da) eta beraz AGT bertan kokatuko da.

Haragijaleek aldiz, hidroxiprolina ekoizten dute eta hau mitokondriora bideratzen da. AGT entzima bertan kokatuko da.

35 espezie ugaztunetan egindako analisietan ikusi da AGT-ren kokapena dietaren araberakoa dela. Izaki belarjaleetan bereziki peroxisometan eta haragijaleetan bereziki mitokondrioetan aurkitu da. Onmiboroetan detoxifikazioa bi organuletan ematen da eta entzima bietan aurkituko dugu.



Nola da posible entzima bera bi organuletara joatea?

Espezie batzuk moztitsasketa alternatiboa bidez, seinale peptidikoa amino muturrarekin edo gabe sintetizatzen dute. Honek peroxisoma edo mitokondriora, beharrezko arabera bideratzea ahalbidetzen du.

Biogenesi eredu mixtoa

Peroxisomen mintzeko lipidoak eta zenbait mintz-proteina EE-tik sortzen dira besikulazioz edo kimaketa bidez eta besikula hutsak sortzen dituzte. Sortutako besikulak PTS-dun matrizeko proteinak eta mintz proteinak (traslokazio proteinak) inportatzen dituzte. Besikulak beraien artean fusionatzean peroxisoma helduak sortzen dira.

Peroxisomen proliferazioa zenbait konposaturen presentzian

Saguaren gibelean katalasa markatuta dago. Bigarren kasuan ftalato esposaketa egoeretara tratatu da (plastikoan agertzen den konposatua, kutsatzaile oso ohikoa). Ftalatoak peroxisomen emendioa dakar, lehen aipatutako prozesuen bidez.

NUKLEOAREN BIOGENESIA

Gaineztadura nuklearrak konpartimentu nuklearra mugatzen du. Bertan barne mintz nuklearra (kromosomen eta xafila/lamina nuklearraren aingurapen lekuak) eta kanpo mintz nuklearra (erretikulu endoplasmaticoarekin jarraia) bereizten dira.

Gaineztadura nuklearra poro nuklearrek zeharkatzen dute eta bertan garraioa ematen da bi norabideetan.

Poron nuklearrek ultrastruktura erraldoia dute, 100 proteina baino gehiagok osatua. Kanal urtsu bat mugatzen dute, molekula hidrosolgarri txikiak modu ez-selektiboan garraiatuko dira. Baina, kanale hauetan zeharkako proteinek, RNA-k eta konplexu makromolekularrek kokapen seinale bat behar dute porotik zehar garraiatzeko.

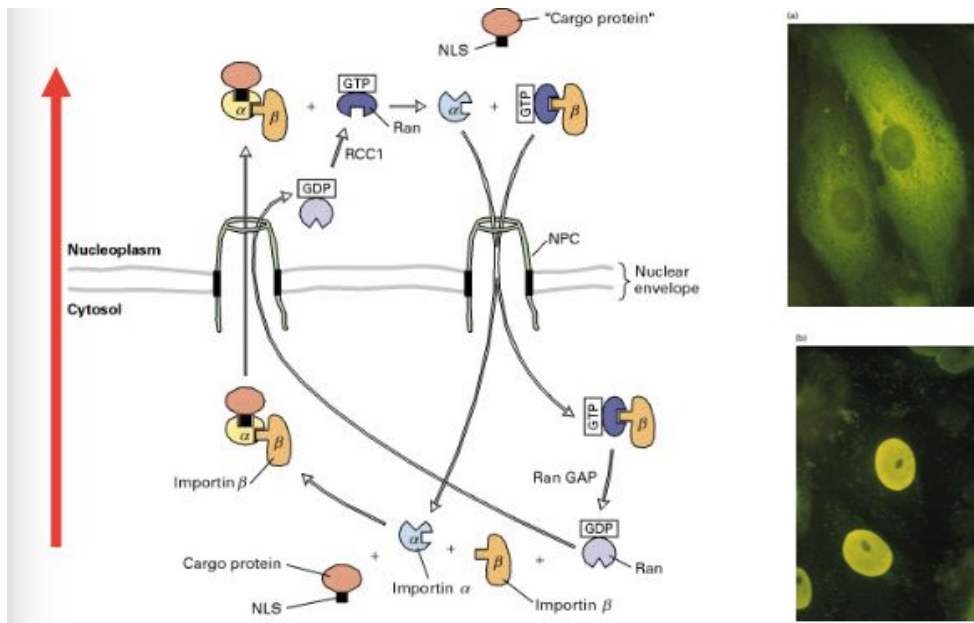
Kokapen seinale bat nukleorako eta beste bat nukleotik ateratzeko.

- Nukleoganako inportazio seinalea (Lys, Pro aberatsa)
- Nukleotik exportatzeko seinalea (Leu, Ala aberatsa)

Nukleoan dauden proteinak zitosolean sintetizatzen dira. Proteina baten sintesia markatzekotan zitosolean aurkituko dugu (demagun rna polimerasa). Hau poro nuklearrean zehar gertatzen da eta horretarako proteinak inportazio seinale bat behar du. Inportinak arduratuko dira hortaz, beti dimerizatuak agertuko dira (alfa eta beta azpiunitateak). Hauek proteina atxikitu eta garraioa emango dela bermatzen dute. Nukleora garraiatuko den proteina askatzeko, GTP menpeko proteina batek (ran, zama proteina. GTP-asa monomeriko bat da, ras proteinen superfamiliakoa) azpiunitateak askatzen ditu. Ondorioz garraitu behar den proteina nukleoan geratzen da. Ondoren ran eta inportina proteinak zitosol norabidean garraiatzen dira. Prozesuan ran proteinak gtp hidrolizatzen du gdp emanez. Proteinak zitosolean tolestu eta tolestuta garraiatzen dira. Nukleoan ez da seinale peptidoa moztu (peroxisometan bezala).

Proteinen inportazioaren behaketa:

Demagun, proteina kimeriko bat sortarazi dela (T antigenoa). Sekuentzia lisina arginina aberatsa gehitu zaio. T antigenoak sekuentzia hori duenean zelularen nukleoan kokatzen da. Sekuentzian triptofano bat interkalatu eta seinalea apurtzen da proteina ia ez da nukleoan kontzentratuko eta zitosolen barreiatuta aurkituko dugu.



- Gef proteinak (GTP exchange factors, GTP lekuz aldatzen dute).
- Ziklo zelularrean mitosia eman aurretik nukleoak proteinak inkorporatu behar ditu, histonak adibidez.
- Edozein organismotan rRNA da RNA motarik ugariena.

8.GAIA: GARRAIO BESIKULARRA

Mintz egitura orokorraren laburpena: osagaiak eta funtzioak

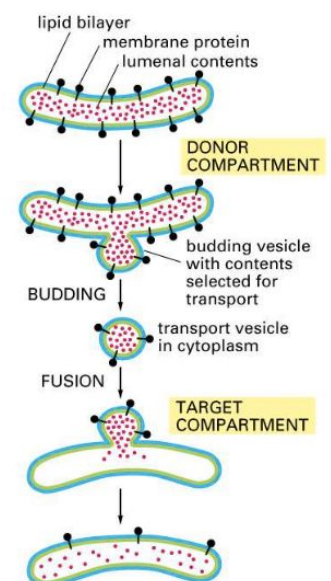
Garraio besikularrean eginiko deskribapenengatik Nobel Saria irabazi zuten 2013-an. Bi bide bereizten dira:

- Bide endozitikoa: Endosoma izango da sailkapen konpartimentu nagusia.
- Bide exozitikoan: Trans-Gogi bilbea konpartimentu nagusia. Berreskurapena emango da

George Paladek bide exozitikoa deskribatu zuen.

Garraio besikulen seinalizazio eta sailkatze mekanismoak

Mintza inbagnetzeko beharreak da sorrera mekanismo bat konpartimentu emailean. Gero mintz hori sailkatu beharra dago seinalizazio espezifiko bidez, zitoeskeletoak hartuko du parte sailkapenean. Sailkapenaren ondoren garraio selektibo bat eman behar da. Beharrezkoa da besikulak lisosomara joan behar duela jakitea eta ez mitokondriora (nahiz norabide berean izan). GTP/GDP-k markatuko du norabidea. Azkenik garraio besikulen eta itu mintzen arteko fusioa emango da.



Garraio besikulen sorrerarako mekanismoak eta besikula motak

Besikulak jatorrizko konpartimentutatik sinetizatzen dira, proteinez gaineztatutako besikula gisa. Besikulen gaineztadura da, funtsean, beraien sorrera ahalbidetzen duena eta 3 mota bereizten dira:

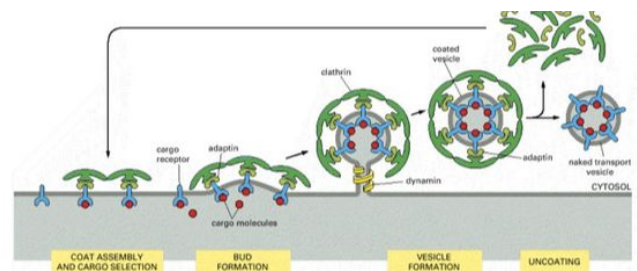
- Klatrinaz gaineztatutakoak
- Kabeolinaz gaineztatutakoak
- Koatmeroz gaineztatuak (COP I eta COP II)

Bakoitzak garraio mota bat aginduko du. Adibidez, EER-tik ateratzen diren besikulak koantomeroak dira, eta cis-Golgi bilbera bideratzen dute.

Klatrinaz gaineztaturiko besikulak

Endozitosi besikula gehienak eta trans-golgi bilbean sorteraziko batzuk (endosoma berantirra bideratutakoak), hartzaille berezietara lotu eta elementuak garraiatzen dituzte (garraio selektiboa da). Hartzailleek matrize extrazelularrean edo trans-golgi bilbearen argi-aldean garraiatu beharreko molekulak lotzen dituzte. Besikulak sotuko dituzten guneetan metatuko dira hartzailleak (botxo endozitikoak eratuko dituzte). Hartzailleen gune intrazelularrera konplexu proteiko zitoplasmatico bidez asoziatzen dira (lotura itzulgarriak dira); seinale peptido endozitikoak izango dituzte asoziatuak.

Lisosomen hidrolasa azidoen garraioa adibidez, honela burutzen da. EE-n sortu eta Golgin M6P (manosa 6 fosfato) gehitzen zaio, molekula hau beharrezkoa da hartzailleak lotu daitezkeen. M6P hartzailleak klatrinara asoziatuko dira. Klatrinazko monomeroak erreklutatzen diren proteina adaptadore bat, adaptina, izango dugu. Klatrina monomeroek besikula inguratzean, botxo gaineztadura eratzen da. Besikula askatzeko dinaminak hartuko du parte.



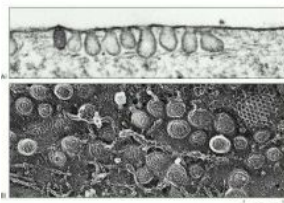
- Klatrina: 3 kate polipeptidiko handi eta 3 arinez osatua. 3 hankatako egitura eratzen du, indar mekaniko handia eragin dezakeena. Botxo gaineztaduran paper aktibo eta nahitaezkoa du. Inbaginazioa klatrina lotu heinean ematen da, besikularen askapena/ kimaketa eman arte.
- Adaptinak (konplexu heterotetramerikoak). Klatrinaz gaineztatutako mintz plasmaticoko botxoetan AP2 konplexua izango dugu eta trans-golgi bilbeoetan AP1 konplexua. Erreklutamenturako seinalea (4 Aa) edo seinale peptido endozitikoak ezagutzen dute.

Botxoko hartzailen erreklutamendua eraentzen dute, mintz hartzailen alde zitoplasmatikora lotuz.

- Dinamina: Besikulen kimaketa GTPasa monomeriko handi (ez da RAN eta RAS superfamiliakoa) honen bitartekoa da. Dinamina lotzean eraztun batetan ensanblatzen da ;botxoaren lepoaren inguruan. GTP hidrolisiak dinaminaren konformazioan aldaketak eragin eta kimaketa sortzen du. Dinaminak besikula bi mintz zati asko gerturatu eta fosfolipido elkartrukea emango da bertan besikula eratzeko.

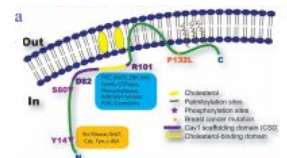
Kabeolinaz gaineztaturako besikulak

Zenbait endozitosi besikula eta TGNko zenbait besikula izaten dira. Kabeolak mintzaren inbaginazio txikiak dira (50-80 nm), eta kabeolinaz gaineztaturik daude. Kabeolak sintetizatzen diren mintzeko gunean, glikoesfingolipido, fosfatidilinositol eta kolesterolean aberatsak dira. Gune horiei, **Lipid rafts** deritze. Hor, zenbait hartzaille metatzen dira, lipid rafts-ei atxikiturik daudelarik. Gune horietan ere, kabeolina proteinak egoten dira. Irudian, TEM bidez, kabeolen egitura ikusten da, kabeolina proteinez inguratutik.



Palade-k deskribatuak 1953an

Kabeolina mota ezberdinak daude (cav1, cav2, cav3) eta hauek ez dira transmintz proteinak, proteina integralak baizik. Ez dute mintza guztiz zeharkatzen, epimintza zeharkatzen dute. Mintzean txertatzen dira palmitolito familiko gantz azido baten bidez.

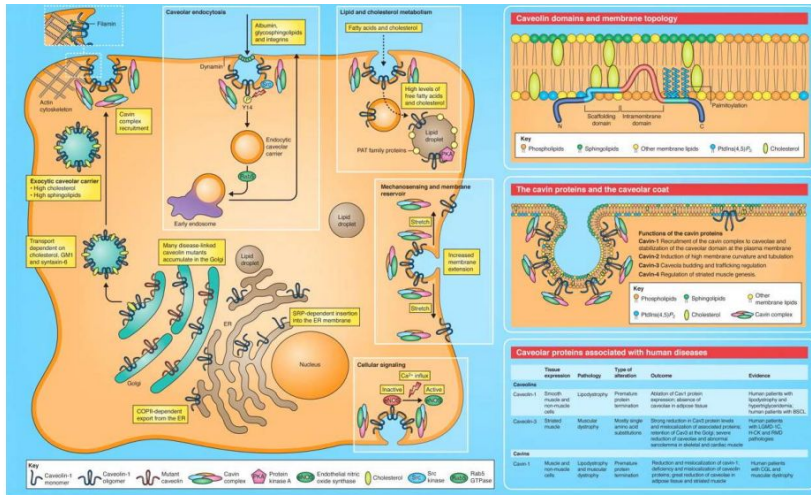


Endotelio zelulak, zelula adipotsuak, fibroblastoak eta muskulu leuneko zelulak kabeolatan aberatsak dira. Beraiek zenbait hartzaille espezifikoaren bidezko endozitosisia bideratzen dute, hala nola, azido folikoaren endozitosisia bideratzen dute.

Bestalde, kabeolek traszitosian parte hartzen dute endotelio eta epitelio zeluletan. Gainera, garrantzitsuak dira lipidoen (kolesterolaren metabolismoan) zelulen seinalizazioan, mekanosentikortasunean...

Alde zitოსolikoan kabeinak izaten dituzte, eta kabeina eta kabeolinen bidez gaineztadura eratzen da. Hau garrantzitsua da mintzen inbaginaziorako. Klitrinaren homologoak dira funtzioaren ikuspegitik. Kabeolinak, funtzioaren ikuspegitik adaptinaren homologoak dira. Hauek, kabeinak mihizatzen dituzte. Adibidez, prozesu honen bitartez, mintzetik kolesterola zeluletara bideratzen da. Zeluletan, gantz tantetara bideratzen da, eta horrela kolesterolaren

metabolismoa bermatzen da. Bestalde, seinale garraioak ere bideratu ditzakete zelularen alde batetik bestera, eta beste hainbat mugimendu.



Koatomeroz gaineztaturiko besikulak

Koatomero (COP) ek bide exozitikoan dihardute, jariapen besikulak TGBtik koatomeroz jariatzen baitira. EEtik Golgi aparatutako garraioan eta golgi aparatutik EE-rako garraioan ere parte hartzen dute. Bestalde golgi aparatuan CIS golgi bilbera iristen dira besikulak eta hauen bidez burutzen da TRANS-erako garraioa ere. Atzeranzko garraioa ere koatomeroz burutzen da. Azkenik, endosoma goiztiar eta berantiarren arteko besikulak ere izaten dira. Beraz, koatomeroek ia garraio guztietan parte hartzen dute.

Koatomeroa egitura multiproteiko konplexua da, COP (coat protein) azpiunitate desberdinez eratua dagoelarik. COP motak:

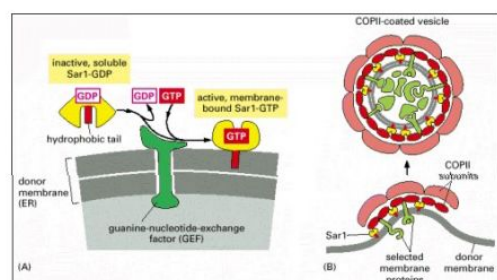
- COP II: besikulen garraioa EEtik Golgira (4 azpiunitate)
- COP I: besikulen garraioa Golgitik EEra (berziklaia), Golgi zisternen artean eta mintz plasmatikora, endosoma goiztiar eta berantiarren artean (7 azpiunitate)

Koatomero eta klatrina konplexuen arteko ezberdintasunak:

- Klatrina automihiztazailea da, eta aldiz koatomeroa GTP-aren bitartez mihiztatzen da.
- Bestalde, klatrinak besikulak eratu eta gero desmihiztatzen dira. Aldiz, koatomeroak itu organuluarekin aingurapena gertatu eta gero desmihiztatzen dira.

Proteinen mihiztadura

Oso prozesu espezifiko da. Proteina berezi bat behar da, GTP-ren menpeko mihiztadura burutzen duena. COPII proteinen kasuan erabiltzen diren proteinak ARF-ak izaten dira eta aldiz COPII

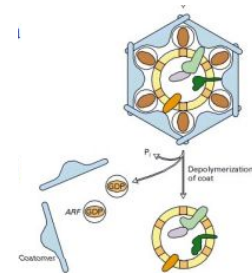


kasuan, SAR1 (gure kasuan SAR1A). ARF eta SAR1 proteinak GTPasa monomerikoak dira eta GTP loturik dutenean aktiboak dira, aldiz GDP-rekin inaktiboak. Adibidean, mintz egitura batean, koatmero bat ekoizten da, COPII proteinez inguraturik. Bestalde, GEF proteinak izango ditugu (GDP hartzen dute, eta GTPrekin ordezkatu) eta baita proteina zitostolikoak ere (SAR1 kasu honetan, ARF ere izan zitekeen). GDP txertatzean talde hidrofobiko bat agertzen da amino muturrean, miristoilo taldeko gantz azido bat. Hau agerian gelditzen da GDP a GEF-i pasatzen zaiolako. Horrela SAR1-en funtzioak COPII proteinak gerturatzea izango da, hau da, klathrinaz gaineztaturiko besikulan adaptinak egiten zuena. Erakartzean, mintzaren tolestura eragingo du.

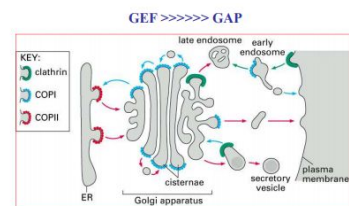
COPI-en kasua: ARF proteina izango dugu zitosolean. Mintz emailan GEF,ak GTP ematen dio ARF-i, miristoilo taldea adieraziz. Hau, mintzean txerutzen da, COPI proteinak erakarritz. Hauek, mintzaren inbaginazioa eratzen dute, eta ondorioz, COPI proteinaz gaineztatuiko besikula bat eratzen da. Hau hartzaileei asozioatrik dago, eta beraz besikulak zenbait proteina garraiatzen ditu.

Desmihiztapena

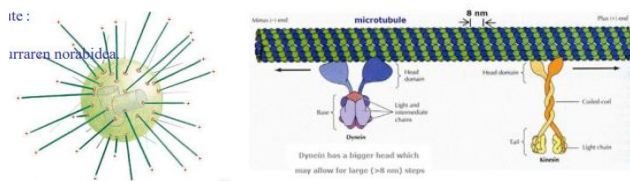
Ezberdina da. Gaineztaturiko besikula itu zelulara iritsi behar da, eta bertan GAP proteinak daude. ARF proteinaren GTP asa jarduera aktibatzen du. Hau gertatzean GDP izango du lotuta, eta beraz, zitostolera doa, miristoilo taldea izkutatzen delako eta horrela askatu egiten da. ARF askatzean gaineztadura ere askatu egiten da, besikula biluzirik izanik.



Beraz, koatmeroz gaineztaturiko besikulen garraioa GEF-etik GAP-era izan behar da (mihiztatu, gaineztaduraren sorrera → desmihiztatu, gaineztaduraren ezabapena, mintzaren fusioa). Norabide hori jarraitzeko, mikrotubuluak erabiltzen dira. Zelularen erdigunean, golgi aparatua dago, zentrosoman. Bertatik, kanporantzko bide bat dago (zelularen periferiara) mikrotubuluek aginduta. Hauek beti derrigorrezko elementuak izango dira organuluaren arteko komunikazio, eta endozitosi nahiz exozitosi prozesuak bideratzeko. Zentrosoman mikrotubuluak txertatzen dira minus muturretik, eta plus muturrak zelularen kortikarantz doaz (exozitosiz, minus → plus, eta endozitosiz plus → minus). Garraioa burutzeko kinesina eta dineina izeneko proteinak erabiltzen dira, hauek ATP gastatuz besikulen garraioa burutzen dutelarik.



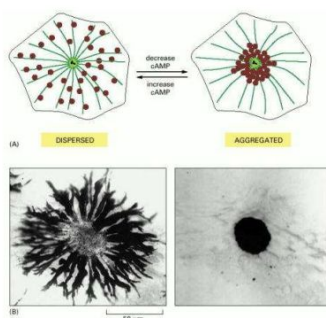
- Kinesinak + muturrerantz
- Dineinak - muturrerantz.



MTen desensablaia

MTen desensablaiaz Atik mintz plasmatikora eta GAtik EErako proteinen garraioa gelditzen da. Eragin txikiagoa izango du proteinen garraioan EEtik GARA eta GAtik zelularen mintz basalera.

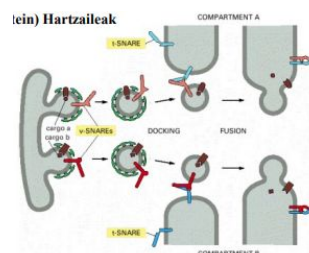
Arrainen melanozitoetan melanosomak daude. Arrainak oso argiak edo oso ilunak izan daitezke. Melanosomak zelula guztian barreiatuak badaude, kolore argia eskuratzen da. Aldiz, kontzentratzen badira, puntu bat osatzen da kolorea ilunduz.



Espezifikotasuna ezartzeko, (puntu batetik bestera egin behar da, zuzenean igaro gabe) proteina gehiago behar dira. Proteina horiek, Rab proteinak dira. Hauek, hastapeneko garraio besikulen muilaketa finkatzen dute. Bestalde, SNARE proteinak behar dituzte. Hauek, mintzaren fusioarentzako beharrezkoak diren proteinak erakartzen dituzte.

- vSNARE: mintz emailean (besikulan)
- tSNARE: itu mintzean

Garraioa beti v → t izango da, espezifikotasunez (Rab proteina izango da espezifikotasuna ezartzeko bitartekaria). Konpartimentu honetan, tSNARE eta Rab efektore bat izango ditugu eta bestean vSNARE eta Rab proteina espezifikoko bat. Espezifikoko honek bere Rab efektorea ezagutuko du. Mintz egitura osoan zehar Rab proteina espezifikokoak izango ditugu.



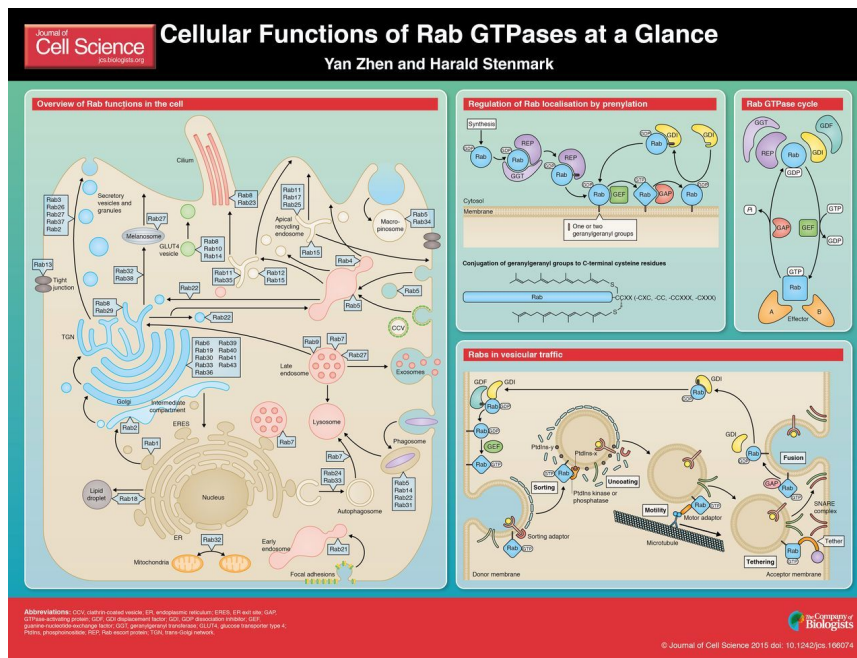
Hau egiazkoa da edozein besikula garraio sistamarako.

GTP-lotura proteina eraentzaileak

ARF proteinekin batera, Rab proteinen familia besikulen sailkapen espezifikoan parte hartu. Rab proteinak GTPasa monomerikoak dira (ere).

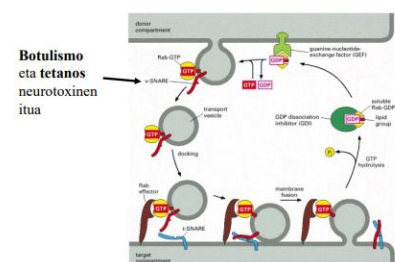
PROTEINA	ORGANULUA
Rab1	EE eta Golgi konplexua
Rab2	<i>cis</i> Golgi bilbea
Rab3A	Sinapsi-besikulak, jariapen-bikorrak
Rab4	Endosoma goiztiarrak
Rab5A	Mintz plasmatikoa, klatrinaz-gaineztutako besikulak
Rab5C	Endosoma goiztiarrak
Rab6	Tarteko eta <i>trans</i> Golgi zisternak
Rab7	Endosoma berantiarrak
Rab8	Jariapen besikulak (basolaterala)
Rab9	Endosoma berantiarrak, <i>trans</i> Golgi bilbea

Irudian, garraio sistema eta konpartimentu guztiak agertzen dira:



Espezifikotasuna koatmeroz, klatrinaz eta kabeolinaz gaineztaturiko besikuletan ematen da. Rab proteinak zitosolean dagoenean GDP izaten du. GEF proteina batez GDPa GTPaz aldatzen da, eta aldaketa konformazional batez talde lipidikoa agerian gelditzen da, Rab mintzera atxikitzea ahalbidetuz. Irudian, Rab-22 kasuan ikus daiteke. 3. irudian, besikula ezberdinen kasua izan genezake, kimaketa eta gero, Rab proteinak itu zelulako mintz hartzailean efektore espezifiko bat izango du. Ondoren, Rab-ek GTP hidrolizatuko du, eta v-SNAREak t-SNARE ezagutuko du, garraio-besikula itu-organulura espezifikoki ainguratuz. Beraz, garraio-besikula eta itu-organuluaren arteko fusioa emango da. Amaitzeko Rab proteina disoziatu eta birziklatu egingo da.

Irudi sinpleago batetan, Rab roteina izango dugu zitosolean GDP loturik dagoela. GEF proteina batek GTP emango dio Rab-i, eta horrela mintzera atxikitzen da v-SNARE batekin. Irudian ez dago gaineztaturarik, baina koatmero bat izango



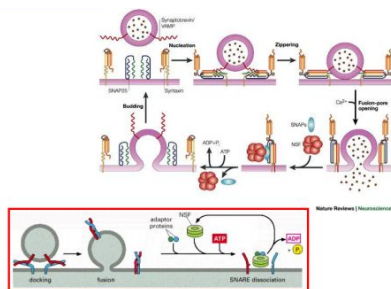
balitz, bere itu zelulara iristean, gaineztadura galdu egingo luke, Rab proteinak bere GTPasa jarduera aktibatuko duelarik. Mintza agerian gelditzean, Rab efektore bat izango dugu. v- SNARE eta t-SNARE ezagutu eta fusionatu egingo dira, mintzak atxikituz. Ondoren, GTP desatxikitu egiten da.

Beraz, ARF -en funtzioa koatmeroaren kasuan, gaineztadurarako COP proteinen erakarpena izango da, hauen mintzaren inbaginazioa burutko dutelarik. Rab proteinen funtzioa aldiz, GTPasa monomerikoak izateaz gain, garraioa espezifikoak burutzea izango da.

Garraio-besikulan fusioa

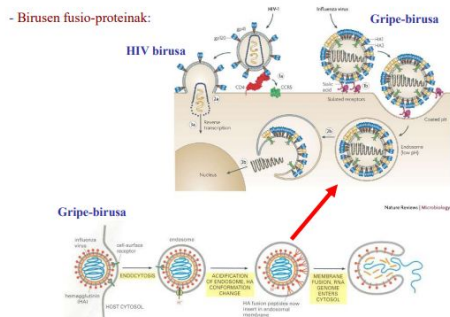
Fusioa aingurapenaren ondoren ematen da. Horretarako mintzen fusioan fusio-proteina espezializatuak daude, kaltzio eta energiaren menpekoak izanik. Koatmeroz gaineztatutako besikulek ATP eta GTPren, azy-CoAren eta beste proteina osagarrien menpe daude.

- NSF eta SNAP proteinak mintzen eta zitostolaren artean mugitzen dira. NSF ATPasa bat da. Fusio makinaria aktibatzen du ATP gastuz. Irudian, besikula bat (Rab proteina kendu da sinplifikatzeko), v-SNARE, t-SNARE (synaptorreina) ditugu. Besikula mintzera heltzean SNARE-ak elkartu egiten dira, eta hauetan SNAP proteina atxikitzen da. Horrek bermatzen du besikula guztiz mintzera gerturatzeko dela (kontaktuan jartzen dira), ura kanporatuz. Gune hidrofobikoa eratzen da, eta hor fosfolipidoak mintz batetik bestera salto egin dezakete. Beraz, fusioa ematen da, eta SNARE-ak desatxikitzen dira. SNAP proteinak NSF faktorea atxikitzen du, eta ATP gastuz askatzen dira SNARE-ak. v-SNARE-a berziklatu egin daiteke.



Fusio guztietan SNAP eta NSF motako proteinek parte hartzen dute. Hala noa, ernalkuntzan obozito eta espermatozoideen mintzen fusioan. Bestalde, fusio-proteina birikoak (fusio-proteina hidrofobikoak) birusa eta itu zelulararen arteko fusioan ere dihardute.

- Gripearren birusa endozitatua da. Beraz, birusaren mintza eta endosomaren mintza izango ditugu. Material genetikoa zitostolera heltzeko, beharrezkoa da bi mintzak fusionatzea. Endozitosiaren ondoren, endosoma berantirra joan behar dira. Hor hidrolasa azidoak egongo dira, eta hauek bi mintzen fusioa ahalbidetzen dute, material genetikokoaren askapena ahalbidetuz.



9. GAIA

ZIKLO ZELULARRAREN ERAENKETA

ZIKLO ZELULARRA

Teoria zelularren 3. printzipioan zelula bizi oro beste zelula batetik eratorria zela esaten zen. Hau da, zelula berri guztiak aurretiko zeluletatik sortzen direla. Hau, R. Virchow zientzialariak plazaratu zuen 1858 urtean.

- ❖ **Ziklo zelularra:** gertakuntzen sekuentzia ordenatua da non zelula batek bere osagaiak bikoizten dituen eta bi zelula alabetan zatitzen den. Horrekin batera DNA bikoiztu behar da

Ziklo zelularren helburuak:

- Organismo zelulabakarretan: indibiduo berriaren sorrera
- Zelulanitzetan: indibiduoaren garapena, berriztapen zelularra (galtzen diren zelulak ordezkatzeko) eta gametoen sintesia izango dira. Egia esan berriztapen zelularra eta gametoen sintesia gauza bera da.

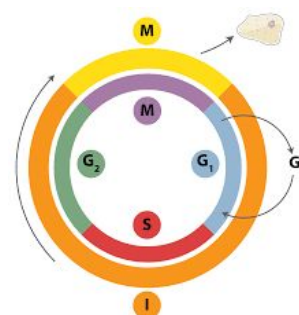
Berriztapen zelularra: segunduko hainbat milioi zelulen berriztapena du helburu (gizakian 25 milioi segunduko 2 milioi odol zelulak izaten dira).

Ezaugarriak

- Aldakortasuna: organismo desberdinen artean eta organismo bereko zelula-moten artean (noiz, non eta zein baldintzapetan gertatu).
- Prozesu unibertsalak: edozein ziklo zelularretan DNA-ren erreplikapena, organuluaren bikoizketa eta kromosomen eta organuluaren banaketa egokia bi zelula alabetan eman behar da.
- Zehazki kontrolatutako prozesua da.

ZIKLO ZELULARRAREN FASEAK (24 orduren gainean)

Interfasea: zelularen bizian gertatzen den guztia M fasera sartzeko. Beraz, metabolismo guztia (elikagaiak eskuratzea, organuluak eta DNA bikoiztea...) 24 orduren bueltan ematen da.



- G_1 : Hazkuntza fasea. 11 orduko iraupena izaten du baino luzeagoa ere izan daiteke.
- G_0 : Zaitzen ez diren zelulak (ziklotik at). Kasu batzuetan zelula batzuk fase honetan egoten direnean zerbait gertatu behar izaten da zelula fasez pasatzeko.
- S: DNA sintesia ematen da, bikoizketa. (8 ordu, aldakorra izan daiteke)
- G_2 : Bitarteko fasea. Hazkuntza eta kontrol fasea izaten da (4 ordu)

M fasea (ordu 1)

- Mitosia: material genetikoaren banaketa eta nukleoaren zatiketa
- Zitokinesia: zelularen zatiketa

Prozesu hau beti ordenean gertatzen da, ez dago atzera bueltarik.

Interfasea

G_1 fasea

Fase luzea da, luzera aldakorrarekin. Bi kontrol-puntu ditu:

- Errestrikzio-puntua
- G_1 -eko DNA-ren gaineko kaltearen kontrol-puntua. Edozein mutazio duen zelularen zatitzea ekiditeko beharrezkoa.

G_0 fasea

Mitosian sartuko ez diren zelula desberdintzatuen egoera izango da. Adibidez, neurona motoreak fase honetan kokatzen dira, oso desberdintzatutako daudelako. Hala ere, badaude desberdintzatutako zelulak zatitu daitezkeenak. Hau gertatzeko hala ere ingurumen-egoera faboragarriak eman behar dira, bestela, fase honetan sartzen dira.

Orduak, egunak edo organismoaren biziraupen osoa iraun dezake. Hala ere, ez da atsedean fase bat, jarduera ugari egon daiteke. Estimulu egokien aurrean, zelula berriz ere G_1 fasean sar daiteke ziklora bueltatuz.

S fasea

DNA, histonen eta beraien mRNA-ren sintesirako prozesua da. Hau soilik behin gertatzen da ziklo zelularrean zehar. Badaude mekanismoak DNA behin bakarrik bikoizten dela ziurtatzeko, hau da, poliploidismoak ekiditeko mekanismoak.

G_2 fasea

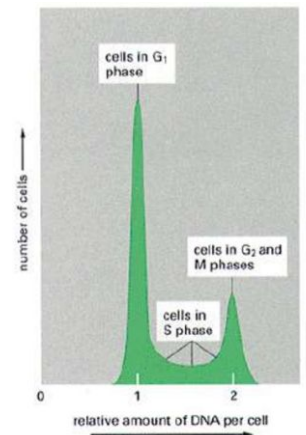
DNAREN egiturari berrikustapen bat egiten zaio S fasean eman den bikoizketa egokia izan dela ziurtatzeko. DNA kontrol-puntu bat dago. Mitosirako prestatze fasea da beraz, G_2 -ren DNAREN gaineko kaltearen kontrol puntua

Mtiosia → M fasea

Kromatida ahizpen banaketa eta zitoplasmaren zatiketa ematen da bi zelula alabetan. Kromosmak ondo lerrotatzen direla ziurtatzeko, metafaseko-kontrol puntua dago.

Ziklo zelularren ikerketa teknikak:

- Autorradiografia: timidina tritiatua badago, timidinaren imprimaketa batetaz, markaturik dauden nukleoetan bikoizketa eman dela jakin dezake
- BrdU immunohistokimika: Nukleo desberdinak ikusten ditugu irudian. Animaliarik BrdU ordu batez eman zaio, eta denbora tarte horretan, zelula batzuk zatitu dira DNA bikoiztu ondoren. Horretarako Timidina behar dute, baina horren ordez BrdU jarri dugunez, hau hartuko dute bere DNAn txertatuz. Hau identifikatuko duen antigorputz tintatu bat bertara atxikitzen da, eta zelula bat zatitzean koloreztatuturik agertuko dira. Beraz guk ikusten ditugunak S fasea igaro duten zelulak izango dira.
- Fluxu zitometria: Zelulak guzuzen espezifikoki batetik pasatzerakoan, zelula hauen DNA kopurua detektaturik geratuko da, modu honetan, zelula bakoitza ziklo zelularren zein fasean dagoen jakiten da eta baita zelula horiek osatzen duten ehun jakin horren proliferazio tasa.



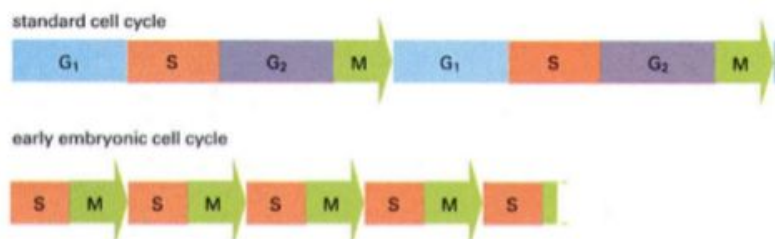
Zatiketa ahalmenaren arabera zelulen sailkapena:

- Espezializazio estruktural eta morfologiko handia duten zelulek, ez dute zatitzeko gaitasunik edo oso murriztua dute. Desberdintzapenaren ondoren, G0 fasean sartu eta bertan mantentzen dira. Batzuk ez dira berain bizitza osoan zehar zatituko (eritrozitoak (nukleo gabeko zelulak gizakien kasuan) espermatozoideak, obozitoak, neuronak....)
- Normalean zatitzen ez direnak, zelula desberdintzatutak dira, eta kanpo kinada egokia heltzean zatitu egiten dira (hepatozitoak, linfozitoak)
- Indize mitotiko altua duten zelulak, zelula germinalak, zelula germinalak, hosi-zelulak, epitelio-zelula batzuk, zurtoin eta sustraietako meristemo-zelulak landareetan

Ondorioz, zenbat eta desberdintzapen maila altuago izan zatitzeko ahalmen txikiagoa izango dute zelulek

Ikerketarako modelo zelular motak:

- Legamiak: Ikerketarako abantailak dituzten bizidunak dira; analisi genetikoak eta mutazioak egitea erraza da eta nahiko azkar zatitzen dira unizelularren diren heinean.
- Animalien enbrioak eta obozitoak: Obozitoak tamaina handiko zelulak dira, errez manipulatu dira. Hauek ernaltzean enbrioaren zelulak berehala hasten dute mitosia sinkronikoki. Honez gain, obozitoek ziklo azkarrak betetzen dituzte ez baitaude G1 fasean (G1



fasean zelula hazi egiten da baina obozitoaren kasuan zelula handia denez ez du G1 fasearen beharrik)

Ziklo zelularren kontrola

Ziklo zelularren kontrol puntu nagusiak DNAREN bikoizketa hasiera (G1-S) eta mitosiaren hasieran (G2-M) daude.

1970. hamarkadan eginiko fusio esperimentua: ziklo zelularreko fase desberdinetako zelula hartu zituzten eta elkarrekin fusionatu.

- G1 faseko zelula eta S faseko zelula fusionatzean, G1 zelulak (interfaseko nukleoduna) DNA bikoizketa hasten zuen.
- G1 faseko zelula eta M faseko zelula fusionatzean, G1 zelula DNA kondentsatzen hasten zen.
- G2 edo S faseko zelula eta M faseko zelula fusionatzean, G2 edo S zelula DNA kondentsatzen hasten zen.

Hortaz faseen arteko trantsizioak nolabaiteko agente kitzikatzailen menpe egon behar zirela ondorioztatu zuten (ziklinak eta CDK ikusiko dugun bezala).

Ziklo zelularren kontrol sistema:

- Ziklikoki jarduten duen sistema biokimikoa, zenbait proteinataldez osatuta.
- Proteina horiek prozesu sekuentzialak koordinatzeko eta eragiteko interakzionatzen dute.
- Ziklo zelularra kontrolatzen duten proteinak eboluzioan zehar mantendu dira.

3 tipo hauek (Hartwell, Nurse eta Hunt) deskubritu zuten ziklo zelularreko kontrolerako proteina sistema (ziklina-CDK). Hunt-ek zehazki animalietan lehenengo ziklina aurkitu zuen nahiz eta beste ziklina guztiak ere berak aurkitu.

- **Ziklinak:** Zikloan zehar kontzentrazioak modu aldakorrean aldatzen dira.
- **Ziklinen menpeko proteina kinasak (CDK proteinak):** Fosforilazio prozesuen bitartez zikloko prozesuak erregulatzen dituzte. Ziklinetan ez bezala, kontzentrazioa nahiko egonkorra mantentzen dute zikloan zehar. Kontzentrazioa nahiko konstantea bai baina ez ordea beraien jardura; momentu batzuetan aktibatuz (ziklinen menpe) egongo dira eta beste momentu batzuetan nahiz eta beraien presentzia egon

inaktibatuturik egongo dira. Legamietan CDK bakarra ziklina desberdinei lotuk zaion bitartean, ornodunetan CDK desberdinak 4 ziklina desberdinetara lotuko dira

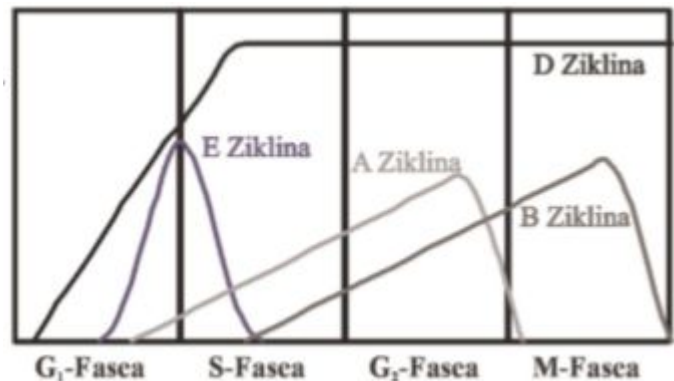
Kontrol puntuak:

- G1 fasearen amaieran, kontrol puntu nagusia dago, hasiera edo errestrikzio puntua izenez ezagutzen dena eta CDK eta ziklinen menpekoa izango dena. Zelularen tamaina egokia eta ingurunea egokia dela kontrolatzen da bertan
- G2-M trantsizioiko kontrol puntuan, DNA ondo erreplikatu dela, ingurunea egokia dela eta zelulak tamaina egokia daukela kontrolatzen da. Kontrol puntu hau ere CDK eta ziklinen menpekoa da
- Mitosia gertatzen ari denean, kontrol puntu bat dago non kromosomak ardatz mitotikoan lerrotatuta daudela kontrolatzen den. Kontrol puntu hau ere CDK eta ziklinen menpekoa da.



Animali guztietan 4 ziklina mota daude, CDK desberdinekin konplexuak eratuko dituztenak:

- G1 zikloan zehar D ziklina garrantzitsua: G1 errestrikzio-puntua gainditzen lagundu
- G1/S saltoan E ziklina garrantzitsua: G1 fasearen bukaeran CDK-ei lotu eta DNAREN sintesia induzitu
- S zikloan zehar A ziklina garrantzitsua: S fasean zehar CDK-ei lotu (DNAREN erreplikaziorako beharrezkoa)
- M zikloko ziklina B ziklina garrantzitsua: Mitosia induzitu



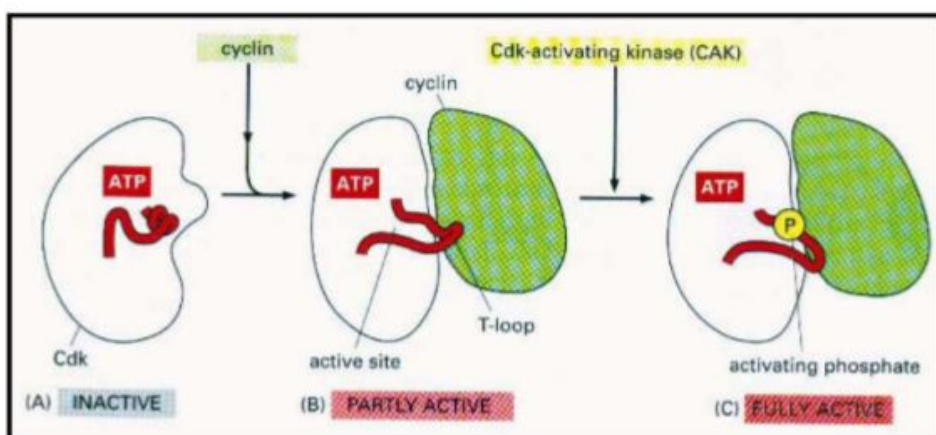
CDK-Ziklina konplexu bakoitzak proteina talde desberdinak fosforilatu eta efektu desberdinak eragingo dituzte zikloaren momentu desberdinetan

TABLE 17-1 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates and Budding Yeast

CYCLIN-CDK COMPLEX	VERTEBRATES		BUDDING YEAST	
	CYCLIN	CDK PARTNER	CYCLIN	CDK PARTNER
G ₁ -Cdk	cyclin D*	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1**
G ₁ /S-Cdk	cyclin E	Cdk2	Cln1, 2	Cdk1
S-Cdk	cyclin A	Cdk2	Clb5, 6	Cdk1
M-Cdk	cyclin B	Cdk1**	Clb1, 2, 3, 4	Cdk1

CDK jardueraren erregulazioa

CDK bat aktibatzen duen ziklina bat eta CDK aktibazio kinasa (CAK) behar dira; CDKren gene aktiboak begizta ateratzen du, begizta horren bitartez ziklina lotu egingo da eta azkenik, CAK-k gene aktibo horretako treonina bat fosforilatuz ziklina-CDK konplexua guztiz aktibatzen du.

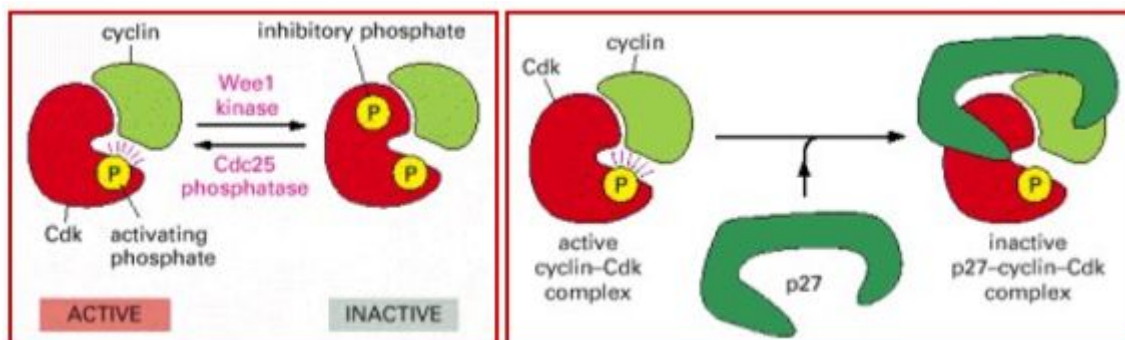


Ziklinen kontzentrazioa 2 mekanismoren bidez erregulatzen da; alde batetik ziklinen apurketa egongo da eta bestetik hauen ekoizpena egongo da transkripzio geniko bitartez.

CDKren proteina inhibitzaileak:

Wee1 kinasak CDK-ren bigarren aminoazido bat fosforilatzen du, konplexuaren inhibizioa ekarriz. Cdc25 fosfatasak atzerako prozesua burutuko du Wee1-ek fosforilaturiko aminoazidoa desfosforilatuz eta berriro ere konplexua aktibo bihurtuz. Wee1 proteinak zelularen tamainaren arabera lan egiten du; zelularen tamaina handi/egokiak wee1 gutxiago ekoiztea ekarriko duelarik (zelularen tamaina txikiak wee1 ekoiztea ekarri, inhibizioa bultzatzeko).

Honez gain, lotura inhibitzaile bitartezko proteina inhibitzaileak daude, ziklina-CDK konplexu aktiboari lotzean, konplexua inaktibatuko dutenak.



Zelan hasten da prozesua?

Zelula kanpoko estimulu bat beharrezkoa da G1 fasetik S fasera pasatzeko (G1 fasean denbora asko egon ezker G0 fasean sartzen dira zelulak). Kanpo kinada hori aktibatzen edo sortzeko, 2 mekanismo egongo dira: matrize estrazelularrekiko atxikidura (integriren bitartez, hauen lotura apurketak seinalizazio prozesu bat eragin kinasak aktibatuz) edo hazkuntza faktoreen eragina (tirosina kinasak hartzailearen bitartez eta RAS-en bitartez MAP kinasak aktibatuz).

Map kinasak aktibatutako transkribapen faktoreak (c-Jun eta c-Fos, adierazpen goiztiarreko geneak), zenbait proteinen transkribapena eragiten dute, hala nola D ziklinarena eta baita CDK4 eta CDK6-arena (CDK4-ziklina D eta CDK6-ziklina D eratzeko), hasierako prozesu honetan behar beharrezkoak direnak G1 errestrikzio puntua igarotzeko.

Zelula batek G1 amaierako errestrikzio puntua gainditzen badu, ziklo zelularra betetzera behartuta dago, ez dago atzera bueltarik. Gainera, zikloak aurrera egingo du kanpo kinada gehiagoren beharrik gabe. Lehen esan dugun bezala, lehenengo pausu hori gainditzeko D ziklina (CDK4/6) beharrezkoa da baina baita E2F transkribapen faktorearen aktibazioa.

E2F faktoreak, inaktibo mantentzen dira erretinoblastoma proteinari lotuta daudenean; CDK4/6-D ziklina konplexuek E2F faktorea hiperfosforilatu eta ondorioz aktibatuz egiten dute G1 faseren amaieran. Transkribapen faktore honen aktibazioak, E ziklina eta CDK2-ren transkribapena ematea ekarriko du eta honek, atzera bueltarik gabeko puntua gainditzea, S faserako sarrera erraztea dakarna. Ondoriozta dezakegu hortaz D ziklinak E ziklinaren ekoizpena dakarrela.

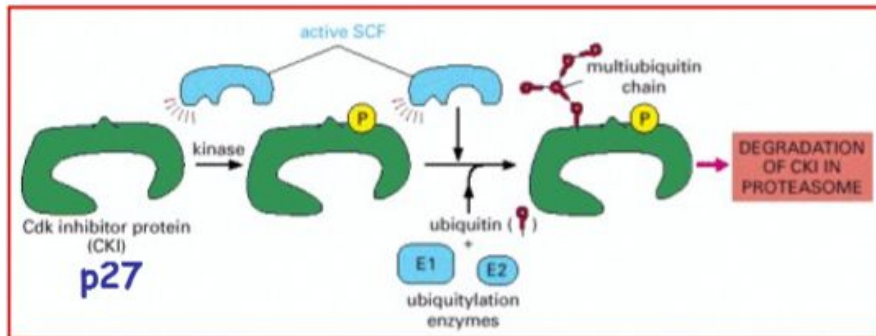
Esan dugun bezala, D ziklina CDK4/6 eta E ziklina CDK2 konplexuek, zelula S fasera igarotzeko beharrezkoak dira, zelula S faserako prestatuko dute alegia:

- S faseko A ziklinaren adierazpena kitzikatuz
- S faseko A ziklina-CDK2 konplexuaren proteina inhibitzaileak fosforilatuz
- DNA bikoizpenerako beharrezkoak diren entzimen sintesia eraentzen dituzten transkribapen faktoreak fosforilatuz.

Zelan pasatu S fasera?

E eta D ziklinen degradaketa eman beharra dago SCF (ubikuitina ligasa) faktorearen eskutik. Horrez gain, S faseko hasiera konplexuen inhibitzaileak degradatu beharko dira ere SCF faktorearen bitartez.

SCF faktore honek, leku espezifikoetan fosforilaturiko proteinak ubikuitinatzen ditu. Behin ubikuitinaturik daudela, degradazio prozesua ematen da proteasomatan.



Behin prozesu horiek emanda S fase hasieran CDK2-A ziklina beharrezkoa da, DNA bikoizpena S fasean eman ahal izateko.

G1 goiztiarlean zehar ORC erreplikapen hasiera faktorea desfosforilaturik dago, eta hortaz erreplikapen hasiera gunetara asoziatzeko gai da. ORC bertara atxikitzean Mcm atxikitu daiteke, pre-erreplikapen konplexua (pre-RC) sortuko dutelarik (S fasera sartzeko prest). Errestrikzio gunea pasatzean, S fasean, A ziklinak CDK2 aktibatzen eta CDK2-A ziklina konplexuak preRC fosforilatu egiten du eta fosforilazio honek, helikasa gisa diharduen Mcm proteina aktibatzea ekarriko du DNAREN bikoizpena abiarazteko.

CDK-S eta CDK-M konplexuek erreplikapen hasiera faktoreak (ORC) fosforilaturik mantentzen dute, modu honetan ezin daitezke erreplikapen hasiera gunetara asoziatu eta ondorioz ezin dezakete pre-RC konplexua eratu. Mekanismo honen bitartez, erreplikapen-hasiera bakoitza guneko bakoitza zikloan zehar bakarrik behin aktibatzen dela bermatzen da.

G2-M trantsizioa

MPF-ren (Mitosis-Promoting Factor) edo beste modu batera esanda, CDK1-B ziklinaren aktibazioz mitosis hasikoda (hasieran CDK1-A ziklina konplexuaren laguntzarekin).

CDK1B (MPF) ziklinaren eragina M fasean (prozesu guztiak fosforilazio prozesuen bidez kontrolatuko direlarik):

- Kromatinaren kondentsazioa
- Mikrotubuluaren desoreka emendioa
- Gaineztadura nuklearraren desmihiztapena

- Kromosomen lerrokatzea

Gaineztadura nuklearraren desmiztapena:

MPF-k (CDK1-A ziklina kasu honetan bakarrik) fosforilatu egiten ditu nukleoko laminan dauden lamina proteinak. Hauek fosforilatzean gaineztadura nuklearra desantolatu egiten da, kromosomak kanpo medioan aske geratuz. A ziklina nukleoan egotea behartzen du honek, lamina proteinak nukleo barnean kokaturik baitaude. Hortaz garraiatua izan behar da zitosoletik nukleo barnera.

Mikrotubuluaren desorekaren emendapena:

MPF-k MAP proteinak (katastrofina) fosforilatzen ditu eta horrek mikrotubuluaren dinamismoaren emendioa ekarriko du, polimerizazio-despolimerizazio trantsizioak emendatuko direlarik.

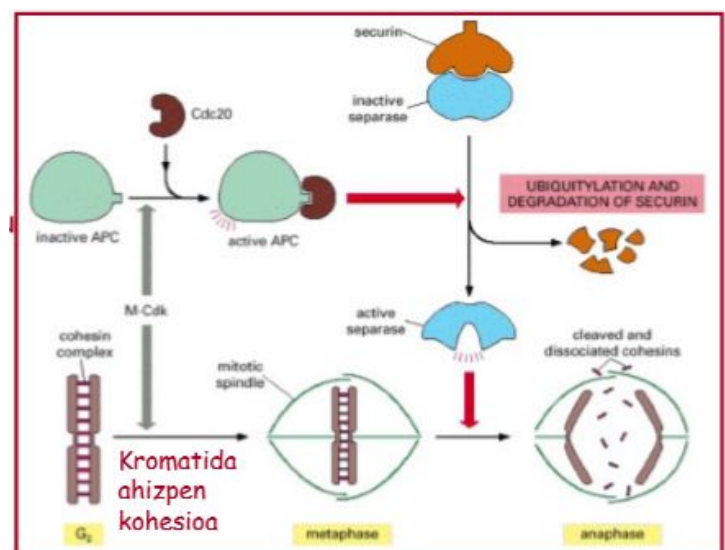
Kromosomen kondentsazioa:

DNA-n SARs/MARs guneak daude eta gune horietan zenbait proteina atxikitu egiten dira, kondentsinak hain zuzen ere. MPF-k kondentsinak fosforilatu egiten ditu eta horrek gune horietara atxikitzea ekarriko die, kromosomen kondentsazioari hasiera emanez (profase goiztiarrean eman hau). Metafasean, kromosomak guztiz kondentsaturik edukiko ditugu, hortik "kromosoma metafisiko" izena.

Bestetik, kohesinek kromatina ahizpak batera egotea ahalbidetuko dute.

Metafase-anafase trantsizioa:

Anafasera igarotzeko, separasen bitartez, kohesinen degradazioa eman behar da. Separasak normalean, sekurina proteina inhibitzaileei atxikituta egoten dira, modu honetan inaktibo mantenduz. MPF-ren bitartez, APC (ubikuitina ligasa bat) konplexuaren aktibazioa ematen da (APC fosforilatzen du) eta APCri Cdc20 faktorea atxikitzen zaio. Cdc20 faktorea APC konplexuari batzean, sekurina ubikuitinazioa emango da eta horrekin batera sekurinarene degradazioa. Sekurina degradatzean separasak aktibatuko egingo dira kohesinen degradazioa eman ahal izateko eta



modu honetan kromatina ahizpen banaketa baimenduz.

Zitokinesia:

MPF-ren inaktibaketak, miosina desfosforilatzea (zikloan zehar fosforilaturik egongo da) eta ondorioz aktibatzea ekarriko du, zitokinesia baimenduz (eraztun uzkurkorra uzkurto egingo da, zelula ama bi zelula alabatan banatuz)

Kontrol puntuak:

G1-S kontrol puntua garrantzitsuena da. Honez gain, G2 amaieran eta mitosian egongo dira.

Kontrol puntuak honako hau betetzen dela ziurtatzeko daude:

- Zelulak masa nahikoa duela S fasea hasi aurretik (G1-S)
- DNA-n kalterik ez dagoela (guztietan)
- Bikoiztutako DNAren osotasuna M fasean sartu aurretik (G2)
- Kromosomen lerrokaperen egokia ardatz mitotikoan (M)

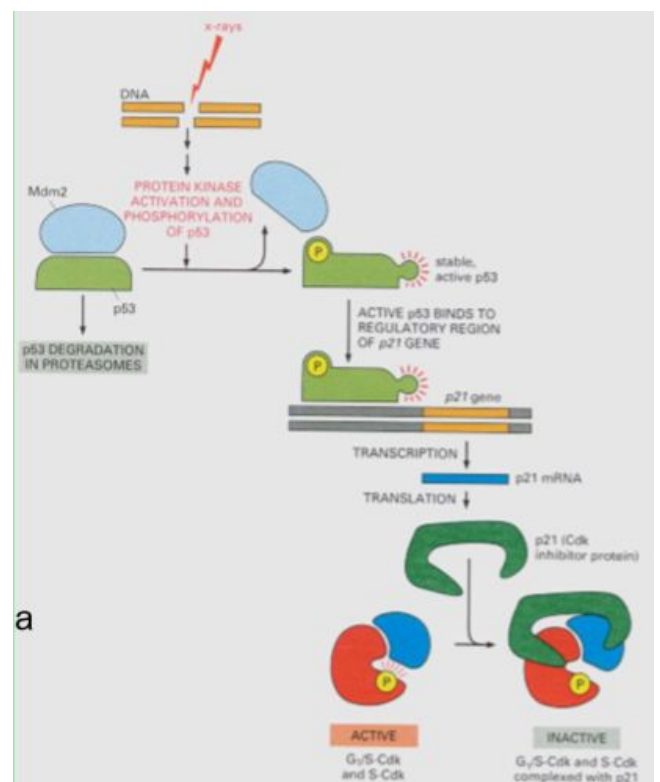
Baldintza horiek ez betetzekotan zelulen zikloa gelditu egiten da.

Zelularen zikloaren progresioaren kontrolerako mekanismoak:

- CDK-ziklina konplexuaren jardueraren inhibizioa (wee1, p21, p27)
- DNA bikoizpen makinariaren geldipena
- Zikloaren progresioan beharrezkoak diren geneen transkribapena oztopatu

P53 proteinak, G1 eta G2 kontrol puntuak erregulatzen ditu. Baldintza normalean, p53 kontzentrazio txikietan aurkitzen da; zelula guztiek p53 ekoizten dute, baina, konstitutiboki Mdm2 proteinarekin (ubikuitinatzen du) batzen da beraz degradatuz eta hortaz kontzentrazio bajeetan mantentzen da p53 proteina. DNA-n kalte bat dagoenean aldiz, p53 fosforilatu egiten da eta Mdm2 proteinatik askatu egiten da, p53 aktibo bihurtuz.

P53-ren funtzio nagusietariko bat transkribapen faktore bat izatea da; p21-en transkribapena aktibatzen du, p21 proteinak G1 faseko Cdk-ziklina



konplexuaren jarduera oztopatuko duelarik, zelularen zikloa geldituz.

G1 fasea gelditzeaz gain, G2 fasea ere gelditu dezake 14-3-3 proteinaren ekoizpena aginduz eta berau aktibatuz. Proteina hau, Cdk1-B ziklinarekin asoziatu egiten da G2-M trantsizioa geldituz.

P53k ere GADD45 aktibatu dezake eta honek zuzenean PCNA (Proliferation Cell Nuklear Antigen) aktibatzen du, DNAREN konponketa emateko zikloa gelditzen den bitartean alegia.

Tumoreen %50 inguru p53 genearen mutazioek adierazten dute; mutazioa ez da nahikoa minbizia garatzeko baina zelulak oztopo gutxiago aurkitzen ditu bere hazkunderako.

Ondorioz, p53 tumore gene ezabatzailea da, bere funtzioa DNAREN kalteen aurrean zikloan zeharreko progresioa geldiaraztea da.

- Ziklo zelularra gelditu
- DNA konponketa mekanismoak agindu (konponketa arrakastatsua ez izatekotan apoptosia abiarazten du).

10.GAIA: ZELULEN DESBERDINTZAPENA

Kontzeptu batzuk:

Determinazioa: Zelula batek desberdintzapen patu espezifiko bat jarraitzeko erabakia hartzen duenean garapen enbrionario goiztiarrean zehar, nahiz eta ezberdintasun morfologiko nabaririk ez gertatu, bakarrik molekulariki nabari daiteke. Determinazioa desberdintzapena baino lehen ematen da

Desberdintzapena: Determinaturiko zelula bat modu egonkorrean morfologikoki eta funtzionalki espezializaturiko zelula bihurtzeko prozesua

Determinazioa VS Desberdintzapena

Zelula batzuk determinatuak daude enbrioiaren aurreko/atzeko zelulak izateko. Ornodunok gonokoristikoak gara (arrak eta emeak); zelula primordial germinalak zelula ez desberdintzatuak dira, bi desberdintzapen bide hartu ditzazketenak, oboziotak edo espermatozoideak sortzeko bideak alegia. Garapenean zehar leku jakin batera migratu egiten dute seinalizazio eta mugimendu mekanismoen bitartez, bertan metatuko direlarik. Zelula hauek ez daude desberdintzatuak baina determinatuak daude, gametoak eratuko

baitituzte (ez dituzte linfoziotak, ezta neuronak, ezta hepatozitoak eratuko). Gainera zehazki, sexualki determinatuak daude, zelula hauek XY edo XX kromosomak edukiko baitituzte.

Potentzialitatea: Beste zelula mota batzuk ekoizteko zelula batek duen gaitasuna. Oso desberdintzuriko zelulek potentzialitate baxua edukiko dute, adibidez, hepatozito bat zatitzean hepatozito bat ekoiztuko da. Zigoto batek aldiz, potentzialitate osoa edukiko du, totipotentea izango da alegia.

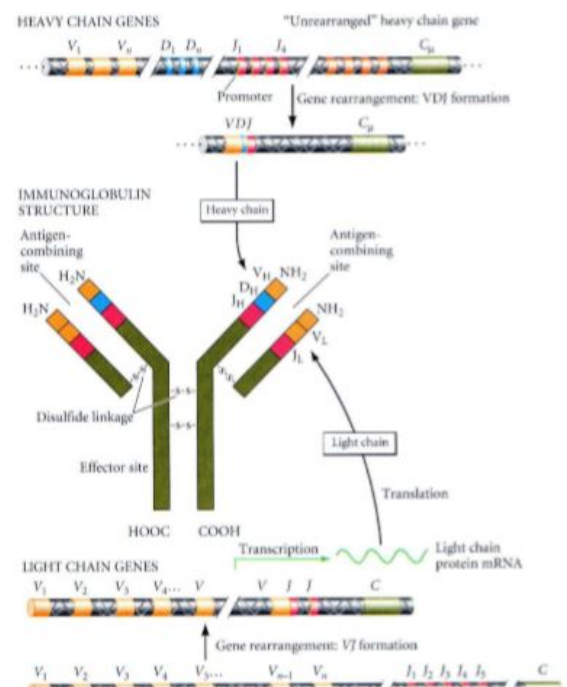
Zelula mota bat beste batekiko desberdina da adierazten diren gene eta ondorioz proteina espezifiko multzoei esker, genomaren espresio diferentziala sortuz modu honetan. Alde batetik, gene edota proteina konstitutiboak (housekeeping) edukiko ditugu, zelula guztietan agertzen diren eta behar beharrezkoak direnak izango dira eta bestetik, gene edota proteina zelula motarekiko espezifikoak direnak, funtzio espezifikoak beteko dituztenak.

Hau da, indibiduo bereko zelula guztiek informazio genetiko berdina dute (genomaren ekibalentzia), gene adierazpen desberdintasunak (genomaren espresio diferentziala) eragiten du zelula desberdinak agertzea.

Horrekin jarraituz, hesteko epitelio zelula bat zelula desberdintzatua da, baina zelula horren nukleoa totipotentea da, bertan, informazioa baitago organismo oso baten garapena abiarazteko.

Genomaren ekibalentziaren salbuespenak:

- Geneen ezabaketa selektiboa (ez da ohikoena): Adibidez eritrozitoetan gertatzen da (nukleoa galdu). Obozito eta espermatozoidetan material genetikoaren erdia galdu (haploideak dira).
- Geneen anplifikazio diferentziala: Arrainen obozitoetan adibidez eta baita *Drosophila*-ren listu guruinetako zeluletan kromosoma politenikoak agertzen dira, material genetiko gehiago egotea ekarriz listu guruinetako zeluletan beste zeluletan baino.
- Itzulezinezko geneen berrantolaketa: B linfzitoetan gertatzen da (B linfzito helduek beste zelulek baino DNA gutxiago). Dakigunez B linfzitoek antigorputzak sortzen dituzte. Irudian kolore berdea duen atala alde konstantea da eta kolore desberdinetako eremua, aldagarria. Badakigu, B linfzito bakoitzak antigorputz bakarra ekoizten duela, baina zergatik? DNAREN berrantolaketagatik; Exoi batzuk alde aldagarria sortzeko daude eta linfzito bakoitzean exoi horietan DNA berrantolaketa zehatz bat ematen da, exoiaren zati batzuk galduz eta horrek antigorputz zehatz bakarra sortzea eraginez. Gainontzeko zelula guztiek DNA zati guzti horiek kontserbatzen



dituzte ez baita DNAREN berrantolaketarik ematen.

Geneen espresio diferentziala maila desberdinetan erregulatu daiteke:

- Transkripzionala: Gene bat transkribatu bai ala ez
- Prozesaketa mailan: Moztizazketa alternatiboa, mRNA desberdinak gene bakoitzarentzat
- Itzulpen mailan: mRNA bat zenbat eta nola itzuliko den ezartzen duten mekanismoak
- Itzulpen ostean: Proteinen bizi iraupena

Espresioa VS Transkribapena

- Espresioa: DNA ==> mRNA ==> Proteina ==> Jarduera
- Transkribapena: DNA ==> mRNA

Geneen espresio diferentzialerako mekanismoak

Zelulen determinazioa bi prozesuren bidez ematen da. Zelulak determinatzeko garapen enbrionario goiztiarrean emango beharko dira bi prozesu hauek, alternatiboki edo bietako bat gailentzen delarik.

- Determinazio zitoplasmatikoa: Enbrioi goiztiarreko zeluletimosian gertatzen den zitoplasmaren banaketa asimetrikoan oinarrituta dago. Molekula guztiak zelula alaba batera igaroko dira eta beste zelula alaban ez da molekularik transferituko. Molekulek desberdintzapen bide bat finkatuko dute.
- Indukzio enbrionarioa: Zelulen arteko elkar-emanek sortzen dute diferentziazioa. Kontaktu zelularraren baitako desberdintzapena da, kasu honetan zitoplasma kanpoko interakzioek eragingo dute.

Determinazio zitoplasmatikoa

Ernalduriko arrautzaren zitoplasmaren heterogenizitateak markatuko du. Determinazio zitoplasmatikodun espeziek mosaiko arrautzak dituztela esaten da, eta ondoriozko garpaen mosaiko bat.

Lakainetan zehar blastomero bakoitzak bere patua mugatuko duten molekula desberdinak jasotzen ditu, morfogenoak deritzenak. Normalean transkribapen faktoreak edo hazkuntza eta identifikazio faktoreak izaten dira. Transkribapen faktore jakin batek A genearen transkripzioa eragiten badu, A genea garatuko du zelula horrek eta besteak ez. Morfogeno hauen kokapen zitoplasmatikoaren garrantzia aldakorra da espeziearen arabera:

1. Molusku eta tunikatuetan oso garrantzitsua: zitoeskeletoak mugatzen du morfogenoen banaketa eta blastomero bakoitza determinatua mantentzen du garapenaren hasieratik.

2. Ugaztunetan ez dira garrantzitsuak, blastomeroak simetrikoak direlako eta baliokideak. Indukzio enbrionario bidezko garapena izango dugu.
3. Anfibioak bitartekoak dira. Parte bat determinazio zitoplasmatiko bidez eta bestea indukzio enbrionarioz.

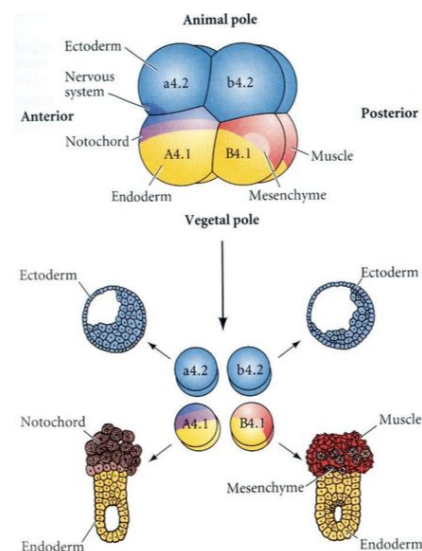
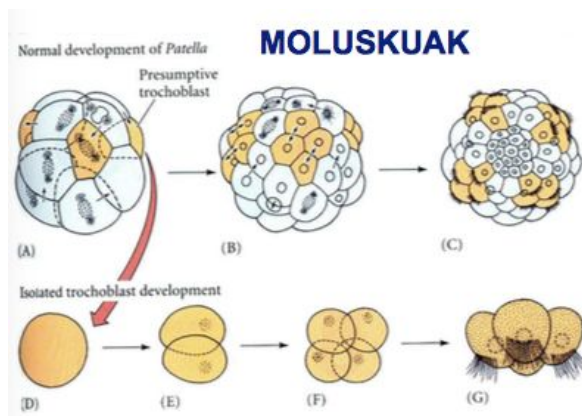
Mosaiko arrautzaren garapen eredu. Wilhem Roux-ek 1888an igelaren bi zelula egoera aztertu zituen. Adatxaren bidez, blastomeroak eraldatu zituen, blastomero horietatik bat ezeztatu eta zelula bakarra utzi zuen garapenean. Zelula bakar honen jarraipenak enbrio erdia sortu zela konturatu zen (determinazio zitoplasmatikoaren ondorio).

Gaizki eginiko esperimentu batean oinarritua dago, igelak ez baitu determinazio zitoplasmatikorik soilik tunikatu eta moluskuek. Bigarren enbrioia bideragarri ez izatea erabilitako tekniken ondorio izan zen, dena den mekanismo hau jarraitzen duten ornogabeak ulertzeko balio izan zuen.

Determinazio zitoplasmatikoa molusku eta tunikatuetan

Moluskuetan adibidez trokoblasto zelulak, ziliatuak dira. Zitoplasman diferentziazio prozesu bat ematen da ziliazioa eragiten duena. Trokoblasto hauek isolatzeokotan ziliazioa independenteki emango litzateke.

Tunikatuetan aldiz blastomeroak morfologikoki eta funtzionalki berdinak dira, baina barruan badaude molekular diferentziazio patua zein den determinatzen dutenak.

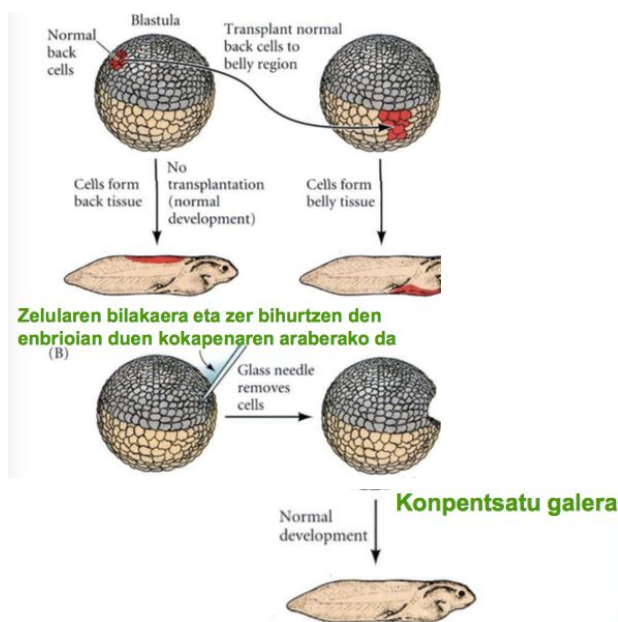


Indukzio enbrionarioa

Morfogeneon kokapen zitoplasmatikoa horren garrantzitsua ez den kasuetan, zelulen determinazioa zelula-zelula interakzioen menpekoa da. Enbrio goiztiarretik blastomero bat erauzteokotan, bestelakoek beraien patua aldatzen dute galera konpentsatuz. Garapen erregulatua dugula esaten da, eta arrautza ere eraentzailea da.

Indukzio enbrionarioa Hans Driesch-ek aurkitu zuen itsas trikuetan, Roux-en esperimenterekin errepikatzen saiatuz. Itsas-trikuaren blastomeroak banandu eta isolatzean, bakoitzak pluteus larba osoa ematen zuela egiaztatu zuen (2 zeluletako enbrioietan, eta baita 4 eta 8 zeluletakoetan). Blastomeroak isolatu egiten zituen eta blastomero bakoitzaren garapena baimendu. Ikusi zuen blastomero bakoitza gai dela itsas larba oso bat emateko. Blastomero bakoitzak indibiduo oso bat garatzeko gaitasuna du, eta hau gakoa da biki identikoak lortzeko. Bikien kasuan, espermatozoidere eta obozito bakarretik, blastomero bi banatzen dira eta bakoitzak bere garapen bidea jarraitzen du. Desberdintzapen zitoplasmatikoz ezinezkoa da fenomeno hau ematea.

Esan bezala, Driesch-ek koriona kendu eta irabiatuz, blastomero isolamendua burutzen zuen. Zelularen bilakaera aztertu zuen enbrioian zuten kokapenaren arabera. Ikusi zuen zelularen garapena enbrioian zuten posizioaren arabera zela, zelularen etorkizuna beste zelulekin duen interakzioaren arabera delako. Gainera, zelulak kentzean, gainontzeko zelulek erregulazio eta konpentsazio gaitasuna dutela ohartu zen.



Armadilloan adibidez, ernakultza ondoren, 4 zelulako enbrioia sortzen da eta blastomero hauetako bakoitza independenteki garatzen da 4 indibiduo klon jaioko direlarik. Indukzio bidez soilik eman daitekeen prozesua da. Ondorioz, blastomero bakoitzak bere garapena eraentzeko gaitasuna agertzen du.

Indukzio enbrionarioa

Indukzioa zelulek jariatutako molekula barreiarrietan oinarritzen da (Indukzioa gertatzeko ez da zelulen arteko kontakturik behar; gertu egotearekin nahikoa da). Molekula barreiarri

horietako asko hazkuntza-faktoreak dira mintz hartzaileei lotzen zaizkienak seinalearen transdukzioa burutuz eta honek geneen espresio diferentziala eragiten du. Horrela diferentziazioa lortzen da.

Proteina solugarriak izanik gradienteak sortzen dituzte eta eragina kontzentrazioaren menpekoa da. Kontzentrazioaren araberako faktore bat izanik, eragina hurbiltasuneko zeluletan emango da. Baina, zelula gutxi batzuen arteko elkarrekintzak zelula mota desberdin asko sor ditzake.

Klasikoki 2 indukzio mota bereizten dira garapenean, gertatzen diren garaiaren araberakoak

- Indukzio primarioa: enbrioaren garapen goiztiarrean zeharreko elkarrekintzak. Spemann eta Hilde-ren antolatzaileak markatzen dute. Blastoporoaren transplantea burutu zuten bi ikertzaile izan ziren. 1935ean medikuntza nobel saria irabazi zuen Spemann-ek enbrioaren garapenerako antolatzailearen eragina aurkitzeagatik hain zuzen. Gastrula batetik bestera antolatzailea pasatzean bigarren notokorda, hodi neural eta azkenerako beste indibiduo bat sortzen zen. Hortaz, antolatzaileko zelula horiek (arroxez) gai dira indukzio enbrionarioa bultzatzeko.
- Indukzio sekundarioa: organogenesiaren zehar gertatutako elkarrekintzak dira. Zelula guztiak ez dira seinale kitzikagarriei erantzuteko gai ahalmen honi kompetentzia deritzo. Ahalmen kompetentzia beharrezkoa da, hau da ondoko zelulak seinalearekiko hartzaileak izan behar dituzte, hartzailerik gabe (kompetentziarik gabe) ez dira desberdinduko. Zelula edo ehun baten kompetentzia garapenaren zehar alda daiteke, hartzaileak irabaz ditzake edo ez.

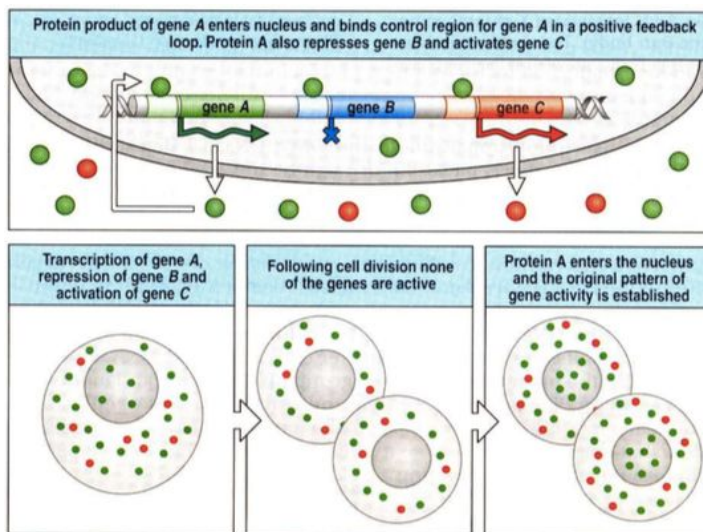
Garapen prozesuan zelula baten transferentzia burutuz beste puntu batean, ispilu efektu bat sortzen dugu. Guztiak diferentziazio eta hazkuntza faktoreek modulatuak. Mekanismo honen bidez egitura analogoak sortzen dira espezie ezberdinetan.

Zelularen oroimena

Desberdintzapena berritu beharra dago zatiketa bakoitzan, hepatozito alabak jakin dadin hepatozito bezela garatu behar dela. Hau oroimenaren bidez burutzen da, zatiketa zelular bakoitzean desberdintzapena mantentzeko funtsezkoa da. Hau da, eskuratutako berezitasunak egonkortzeko eta zelula alabei transferitzeko inongo aldaketarik gabe. Hau burutzeko bi mekanismo nagusi daude.

- Memoria zitoplasmatikoa: Badaude proteina batzuk beraien gene propioen transkripzio prozesua eraendu dezaketenak, eta zelua mota horrekiko espezifikoak direnak. Honek feedback positibo bat eragingo du.

Irudian zelula bat ikus dezakegu eta bere bereizketa adierazitako geneen baitakoa da. A proteinak, A genea transkribatzea eragiten du eta B genea inhibititu. A genea nukleoan ere kokatzen da transkribapen faktore bat delako (bertara sartzen da transkripzioa eraentzeko). Zelula alabak zatitzean heredatu egiten dute geneen transkribapen diferentziala eraentzen duen proteinaren genea. Derrigorrean transkribapen faktoreak atera egin beharko dira, zitoplasma baita heredatzen dena.

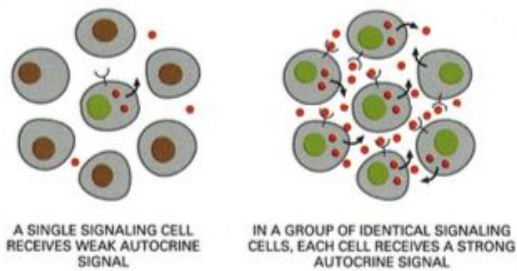


Adb: Muskuluaren desberdintzapena eragiten duten MyoD familiako proteina moigenikoak (MyoD, Myf5, MRF4 eta miogenina). Hauek denek mskuluaren espezifikoak diren aktina eta miosina geneen espresioa aktibatzen dute. Familiako proteina bat transkribatzean, proteina horrek beraren eta familiako beste proteinen geneak aktibatzen ditu.

- Memoria autokrinoa

Oroimen zitoplasmakoaren aldaera bat izango litzateke. Bitartekariak medio extrazelularrera jariatuta eta zelulak horrekiko hartzaileak dituzenez erantzun egingo du. Bitartekariak beren zelularen zein berarekin kontaktuan dauden zelulen gainazalarekin harremanetan jarriko dira, sintesia aktibatuz.

Jariatzen diren produktuen eragina aldameneko zeluletan islatzen da giro estrazelular amankomun batean (kooperazioa). Zeluletako bat isolaturik geratzen bada determinazioa galtzen du, eta aldiz zelula berri bat txertatzean honek taldeko beste osagaien gisara jokatuko du.



- Memoria nuklearra: espresatu behar diren geneen aukeraketa definitzen duten kromatinaren gaineko eraldaketa heredagarriak dira. Kromatinan gertatzen diren aldaketa hauek DNA-ren espresioa modulatzeko dute, eta zelularen desberdintzapena determinatzen. Hortaz, gene espresioan emandako aldaketa hauek oroitu behar ditu zelulak, zelula alabak ere desberdintzatuta mantentzeko.

Aldaketa epigenetikoak

DNA aldaera ezberdinen agerpenaren ondorio ez diren genomaren aldaketak dira, mitotikoki eta meiotikoki heredagarriak direnak.

Mekanismo epigenetikoak

DNA-ren paketatze maila kontrolatuz geneen espresio-eraketan dihardute.

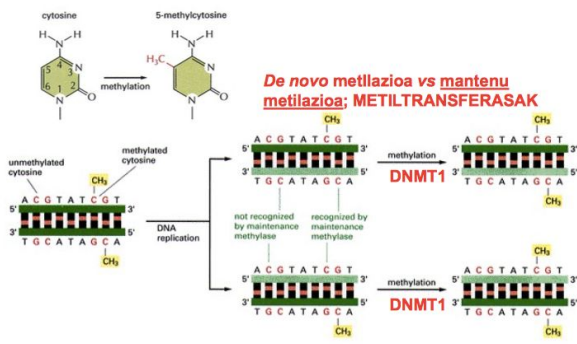
- DNA metilazioa
- Histonen eta histonen aldaeren modifikazioak azetilazioz. Histona azetiltransferasek katalizatuak. Azetilazioa transkripzio maila altuagoarekin lotzen da.
- mikroRNA atxikitzea: geneen espresioa erregulatzen duten RNA monokatenario laburrak. Animalien 3'UTR-aren osagarri ez osoak dira, eta mRNA-ren itzulpena inhibitzen dute.

DNA metilazioa

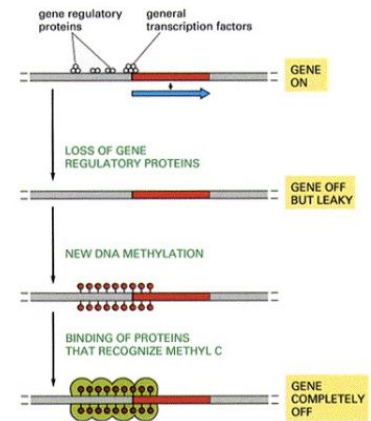
Metilo baten gehiketa da, Citosinaren 5. posizioan, metilo honen gehiketak ez du baseen arteko ezagupenean inongo eraginik. Hau da, metilatutako Citosina batek berdin berdin eratuko ditu hidrogeno zubiak guanina batekin.

GC sekuentzietan sortzen dira metilazioak, eta harizpi osagarriak ere sekuentzia bera duenez (GC/CG), metilatua izango da hau ere mantenu metilasa baten bidez. DNA amatiarraren metilazio-patroiak moldearena egiten du, gero DNA harizpi alaba metilatzerako

orduan. Hau da, DNA harizpi berriaren sintesian metilazio patroia bera mantenduko da, heredentzia bermatzen da bikoizpen ostean.



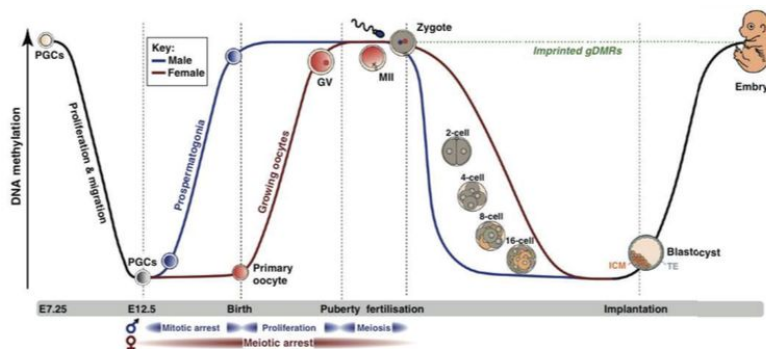
DNA, batik bat, transkribatzen ez diren lekuetan aurkitzen da metilatua, proteinen loturak gune hauetan DNAREN kondentsaketa sortzen du. Gune hipometilatuek aldiz transkribapen tasa oso baxukoak. Gene hipometilatuek aldiz transkribapen tasa baxua izango dute. Metilazio mailak egun asko aztertzen dira minbiziaren ikerketan, ikusi baita tumorearen agerpenarekin zenbait proteinen transkribapen tasa asko igotzen dela.



Berprogramaketa epigenetikoa ernalkuntza eta gero

Garapen enbrionarioan zelulen desberdintzapen mailarekin batera geneen metilazio patroia ere aldatzen doa.

Oozito eta espermatozitoak oso desberdinduta dauden zelulak dira; eta oraindik ere gehiago desberdinduko dira espermatozoiden eta obuluen emateko. Ernalketan eraturiko zigotoak, nahiz totipotentea izan metilazio tasa handia du. Hortaz, garapenean zelula mota guztiak emango baditu beharrezkoa da metilazio maila galtzen joatea. Ikusi da, blastozisto garaia dela desberdintzapen gutxieneko puntua enbrioian, puntu horretatik aurrera enbrionarioaren garapenean zehar metilazio diferentziala emango da.



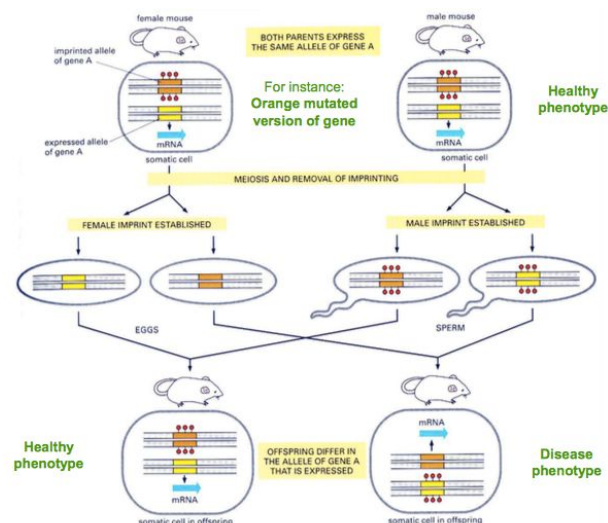
Inpronta genetikoa

Zenbait gene aleloren espresioa amarengandik edo aitarengandik heredatuak izatearen menpe egon daiteke. Gametoaren eraketa bitartean gene hauek metilazioen bitartez markatzen dira, arrautza edo esperman barneraturik izango direnaren arabera. Gene hauetan ez dute eraginik ernalkuntzan zehar gertatutako desmetilazioek.

Inprontak diploide izateak mutazio errezesiboekiko dakarren babesa ezabatzen du.

Insulinaren hazkuntza faktorearen (Igf-2) kopia aitatiarra soilik transkribatzen da adibidez. Hala aitaren kopia mutaturik duten saguak nanoak edo ipotxak dira eta amaren kopia mutaturik dutenak aldiz normalak. Amaren Igf-2 genean hipermetilaturik mantentzen da eta beraz ez da transkribatzen.

Irudian kromosoma homologo pareak ditugu saguaren zelula somatikoetan. Goiko kromosoma aitarengandik heredatua izan da eta behekoa amarengandik. Aitaren kopiak inpronta du, bere espresioa galarazita dago. Meiosis eta hozi zelulen eraketa ondoren, obozitoetako aleloek ez dute inprontarik izango, espermatozitoek aldiz bi aleloak inprontatuak izango dituzte. Hurrengo belaunaldian bi inpronta patroia ezberdin hereda daitezke, eta indibiduo bakoitzean espresatzen den genea ezberdina da. Hortaz, inprontak diferentzia fenotipikoak sortu ditzake, sekuentzian aldaketarik eman ez den arren.



*Inpronta genikoaren ondoriozko metilazio patroien aldaketa hozi zelula mailan emango da beti.

X kromosomaren inaktibazioa

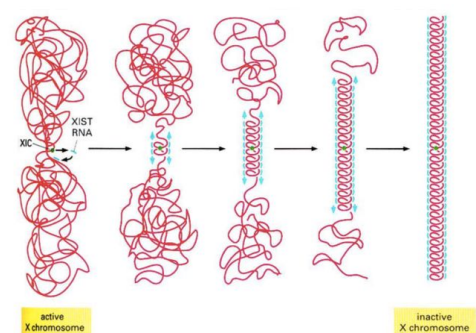
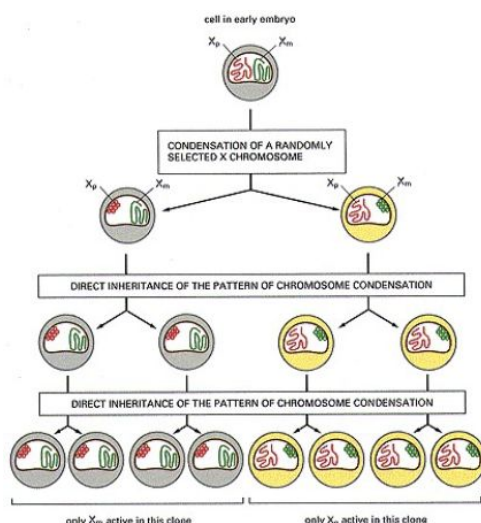
Ugaztun espezieetan X kromosoma bikoitzaren dosia letala da. Hortaz, garapen goiztiarrean zehar, emeetan, zelula bakoitzean kromosometatik bat (zoriz) superkondentsatu egiten da (heterokromatina forma hartzen du). Barr goputza deritzen egitura sortzen dira nukleoan, mintz nuklearretik gertu (argi mikroskopiaz detektagarriak metafasean).

Inaktibazioa egonkorra da, DNA-ren bikoizpen zikloetan transmititzen da bakarrik eta atzera egiten du oogenesisian zehar (homologo bakarra izango dugulako kasu honetan eta aktibo egon behar du). Inaktibazioa kromosoma erdian, X inactivation centre (XIC) deritzon gunean hasten da, eta kromosoma osoan zehar barreiatzen da. XIC heterokromatinaren sorrera bultzatzen duen gune erregulatzailatzat kontsidera dezakegu.

XIC geneak Xist (X inactivation system transcript) RNA ez-itzulgarria kodetzen du. RNA hau kobalentekei XIC-era lotuko da eta funtsezkoa da XIC puntutik modu bidirekzionaletan heterokromatina zabaltzen joateko .

Honez gain, ikusi da, X kromosoma inaktibatutak hipoazetilazio eta metilazioak jasaten dituela histonetan eta metilazioak DNA-n. Aldaketa kimiko guzti hauek transkripzioa galarazten dute.

Zelula bakoitzean inaktibazioa zorizkoa izateak mosaiko ereduak sortzen ditu. Katu emeen azal kolorea kasu.

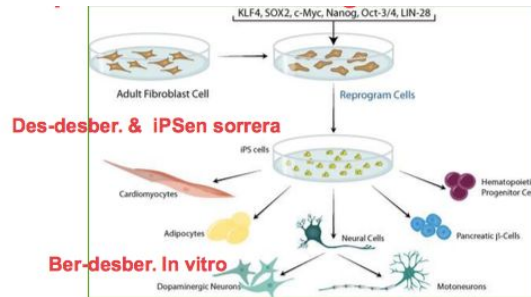
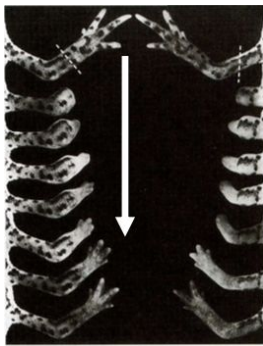


Des- eta Trans- Desberdintzapena

Zelula batek bere egoera desberdintzatua galtzea eta tenporalki enbrioi berezitasunak berreskuratzea ahalbidetzen duten ez-ohiko gertaerak dira. Zenbait animaliaren ehun

berreraiketan behatu da. Egun erabilpen handia ikusi zaio medikuntza erregeneratiboan. 2006-an Yamanakak, zelula helduetatik iPS edo induced pluripotent stem cell-ak lortu zituen, transkripzio faktore espezifikoak erabiliz. 2012an Nobel Saria irabazi zuen.

Anfibioen hanka eta luzakinen birsorkuntzan adibidez, anputazioa muga puntuetan, zelulak des-desberdintzatzen direla ikusi da. Blastema erregeneratiboak sortzen dira, hauek maila altuan proliferatu daitezke eta luzakin berriak sortu ditzakete.



Trans-desberdintzapena aldiz, zelula leinuaren berprogramaketa bat da, zelula desberdintzatu bat beste zelula desberdintzatu mota batean bihurtzen da baina tarteko egoera pluripotenterik eskuratu gabe.

Ikusi da zelula batzuk agente kimiko bidez kultibo baldintzak aldatzean, trans-desberdintzatu daitezkeela. Uhandreen enbrioien erretinako epitelio pigmentatuen zelulak lenteko zelulak bihurtu dira in-vitro.

Turritopsis dohrni edo marmoka hilezkorra: Marmokaren zelula helduetan transdesberdintzapena eman daiteke polipo egoerara bueltatzerako orduan. Garapen egoeran atzera egiten du, hortaz ez du zahartze zelularrik izaten eta espeziea etengabe bizitzen da.

11.GAIA: MORFOGENESIA

Aro kanbrikoak (leherketa kanbrikoan) gaur ezagutzen ditugun animalia gorputz eredu desberdinak sortu zituen.

Animalia bilaterio garapen eredu guztietan lehenik zein den atzeko partea eta zein aurrekoa zehazten da. Honekin esan nahi dena da, erle baten gorputz ereduaren garapena gizaki baten gorputzaren garapena bezala ematen dela bere osotasunean.

Enbrioi garaian gure gorputzeko atalak (burua, bi beso, bi hanka) zehazturik geratzen dira eta hori garapen mekanismo batzuen bidez ematen dira. Garapen-mekanismo basikoak

animali bilaterioetan ia guztiz berdinak dira eta espezieen artean elkar truka daitezkeen proteina ortologoak menpekoak dira.

Adibidez, proteina ortologoak *Drosophila* eta saguan berdin berdin funtzionatzen dutela konprobatu zuten zerebeloaren garapena ikertuz (zerebeloa saguaren proteinarekin eta *Drosophilaren*arekin berdin berdin garatzen zen)

Animalien gorputza gunek desberdinetan banaturik dago; burua, gorputza eta gorputz adarra (buztana kasu batzutan agertuko delarik). Animalia desberdinetan, elementu anatomiko desberdinak gunek hauetan kokatzen joango dira, animalia **gorputz eredu** zehaztuz. Gorputz eredu, garapen enbrionarioan zehar zehazten da, garapen goiztiarrean zehazki, zelulen desberdintzapenaren aurretik

Garapen goiztiarrean 3 ardatz nagusiak eratuko dira (morfogenesiaren lehen pausoa) eta hauek izango dira gorputz eredu definituko dutenak:

- Aurre-atze: Ardatz erreferentea da, lehenengo ezartzen dena eta beste bi ardatzak honen menpe ezarriko dira (egitura enbrionarioaren eraketarako behar beharrezko ardatza da)
- Dortso-bentrala
- Zentro-lateralak

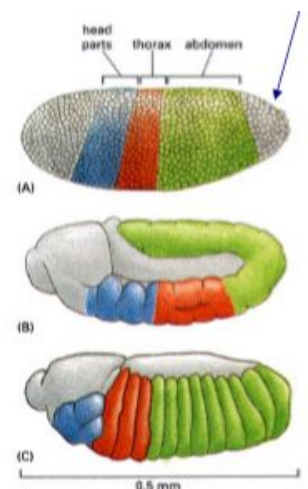
Ardatz hauen eraketa genetikoki erregulatua dago, ez da zoriz ematen.

Gorputz-ereduaren ikerketan *Drosophila melanogaster* izan da protagonista nagusia.

Gorputza 3 gunetan banaturik dauka: burua, toraxa eta abdomena ditu. Bere gorputzean lakain desberdinak bereizten dira; buruan 4 (ahoa, begiak eta antenak bereizten dira). Toraxean 3; T1 (2 hanka), T2 (2 hanka eta 2 hego) eta T3 (2 hanka eta 2 alterio) bereizten dira. Azkenik, abdomenean 9 lakain bereizten dira.

Lakainak, anatomikoki mugaturiko gunek dira, hau da, gunek desberdintzatuta, aurretik determinaturik zeudenak. Determinaturiko gunek horiei paralakainak esaten zaie, lakainekin gainjartzen diren gunek dira eta gene-espresio patroiez mugaturik daude.

Hasiera batean, gunek determinatu egiten dira (burua..) eta enbrionarioaren garapena aurrera doan heinean, lakainak desberdintzatzen joaten dira eremu bakoitzean.



Enbrioiaren gune desberdinak (aurre-atze, dorso-bentral..) zehazteko gene kontserbatu batzuk daudela ezaguna da; gene hauek proteinak eratzen dituzte, morfogenoak alegia (morfogenesis eragiten duten proteinak).

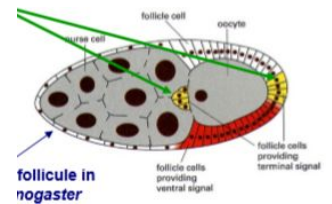
Gorputz ereduaren eraketa erregulatzen duten bi gene talde bereizten dira:

- Eragin amatiarreko geneak edo arrautzaren polaritate geneak: Aurre-atze eta dorso-bentral ardatzak definitzen dituzte, gune terminalak zehazteaz gain.
- Gene zigotikoak: Modu berean bi taldetan sailkatzen dira
 - Lakainketa geneak: 3 familiatan bereiztu
 - Gene homeotikoak: Lakain bakoitzaren identitatea espezifikatzen dute. Adibidez: lakain honetan gibela, lakain honetan hankak etab.

Gene talde guzti hauek kaskada gisa funtzionatzen dute; lehenik eragin amatiarreko geneek transkribapena ematen da, ondoren hauek gene zigotikoena (lakainketa geneena) eragingo dute eta azkenik azken hauek gene zigotikoekin jarraituz, gene homeotikoena.

Arrautzaren polaritate-geneak

Gure amak, ernalketa eman aurretik, obozito bakoitzean, soilik bere genoma erabiliz, aurre-atze, bentral-dorsal eta gune terminalak zehazturik izten ditu, zelula folikularren arteko harremanaren arabera.

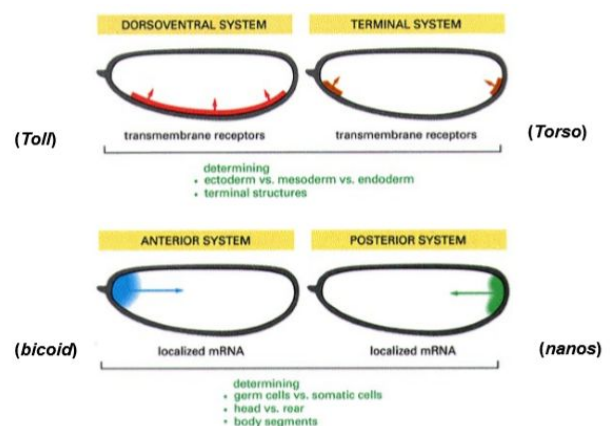


Aurre-atze ardatza molekula-sistema desberdinek mugatzen dute:

- Atze-sistema
- Aurre-sistema
- Sistema terminala

Amak, obozitoaren aurrealdea zein den zehazteko **bikoide** genea espresatzen du, bikoide geneak kodetzen duen mRNA obozitoaren aurrealdea izango den gunean metatuz. Atzealdea zehazteko **nanos** genea espresatzen du, nanos geneak kodetzen duen mRNA atzeko partean metatuz.

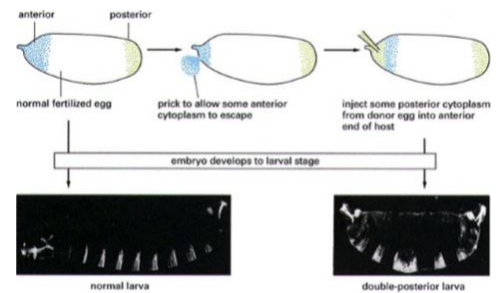
Arrautzaren ardatz dorso-bentrala, etorkizuneko gune bentralaren azpian dauden zelula folikularrek ekoizturiko proteina batek definitzen du, **Toll** transmintz hartzailea aktibatzen duen proteina, honek aldi berean **Dorsal** proteina erregulatuko duen



Gune terminal biak, **Torso** hartzailaren aktibazioaren bitartez egongo dira finkatuak

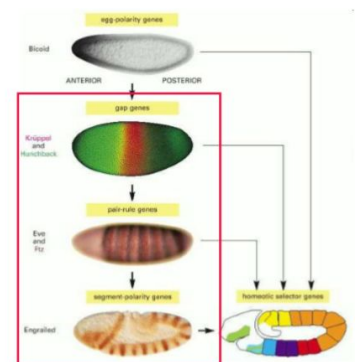
Zelan ikertu zuten? Mutazioak erabiliz. Amaren gene zehatz bat mutatu egiten zuten (nanos, bicoid..) eta enbrioiaren polaritatea aztertuz ikusi zuten ze genek eragiten zuten polaritatean.

Aurrealdean zehazten duten mRNA-k atera ezkerre eta atzealdean zehazten dutenak aurrealdean sartu, atzeko parte bi dituen enbrioi bat sortarazten dela ikusi zuten, nanos-ek atzeko egitura sortzea eragiten baitu. Alderantziz egin ezkerre 2 burudun enbrioi bat sortuko litzateke.



Lakainketa geneak

Behin aurrealdean eta atzealdean zehaztuta, Nanos eta Bicos geneek, lakainketa geneen lehenengo geneen transkribapena eragiten dute eta hauek hurrengo lakainketa geneena eta horrela gene homeotikoetara heldu arte (gene guztien transkribapena turusta bat izango balitz moduan emango da, denek gene homeotikoengan eragingo dutelarik).



Lakainketa geneak enbrioiaren geneak dira eta gehienek transkribapen faktoreak erregulatzen dituzte. Lakainketa geneak mutaturik baldin badaude ez du eraginik izango enbrioiaren polaritatean (atze-aurre) baina bai ordea lakain-kopuruan.

Tarteko geneak, erregela bikoitiko geneak eta lakain polaritateko geneak aurkitu genitazke lakainketa geneen artean; tarteko geneak mutaturik egon ezkerre, tarte handi bat faltako litzateke enbrioiari. Erregela bikoitiko geneak mutaturik egon ezkerre ordea, lakain bakoiti guztiak edo bakoiti guztiak faltako lirateke (gene zehatz bat lakain bakoitietan agertu eta beste gene zehatz bat bakoitietan) eta azkenik lakain polaritateko geneak mutaturik egon ezkerre, lakain bakoitzean aurreko eta atzeko parteak (polaritatea) txarto ezarrita egongo litzateke (lakain bakoitzaren barnean aurrealdean eta atzealdean ezartzen dira gene hauek, mutaturik egon ezkerre desordena).

Aurre-atze ardatzean gene desberdinen kontzentrazio desberdinak. Honek eragiten du enbrioiari lakain desberdinetan zatitzea.

Gene homeotikoak:

Gene hauek, lakain bakoitzean ze egitura anatomiko ekoiztu behar den adierazten dute, mutaturik egoten badira, egiturak behar ez luketen lekuetan zehazten dira. Adibidez, bithorax mutante batean, mutanteak hegoak sortu ditzazke alterioak beharrean edota

mutanteak hankak leku desegokian ekoiztu ditzazke. Hala ere, gene hauek nahiz eta mutaturik egon, ez dute lakain kopuruan eragiten, ezta enbrioia-aren polaritatean ere.

Gene hauek kloosterretan kokatzen dira (bata bestearen atzean) eta Hox konplexua eratzen dute; *Drosophila melanogaster*-en konplexu hau bi konplexutan banatzen da adibidez.

- Bithorax konplexua: Abdomen eta torax lakainen arteko ezberdintasunak mugatu
- Antenapedia konplexua: Burua eta torax lakainen arteko ezberdintasunak mugatu

Transkribapen faktoreak kodetzen dituzte; DNA atxikitzen dute gene jakinetan eta gene horien transkribapena burutzen da. Domeinu hori genean homeobox izena hartzen du eta homeodomeinua izena hartzen du behin proteina transkribatutakoan. Proteina hauek beste transkribapen faktoreen funtzioa eta beraien geneen transkribapena erregulatzen dute.

Drosophila melanogaster-en gene espresio homeotikoa:

Gene homeotikoak kloster batean antolatuta agertzen dira, Hox klusterrean alegia. Lehen esan bezala 2 konplexu bereizten dira, antenapedia konplexua eta bithorax konplexua. 8 gene homeotikoz eraturik dago klusterra (ez dira izenak jakin behar).

Lakainketa prozesua gerta ostean (14 lakain eratu), labial lehenengo lakainaren aurreko aldean espresatzen da, deformed lehenengo lakainaren atzealdean, sex 2,3 eta 4.en lakainetan etab. Horrenbestez, gene homeotikoak, posizioarekiko ordenaturik daudela ikusi genezake, Hox klusterreko aurrealdeko geneak aurrealdeko lakainetan adierazten direlarik.

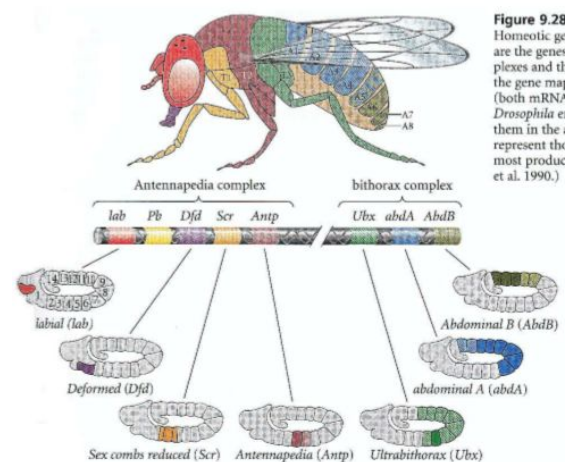


Figure 9.28 Homeotic genes are the gene clusters and the gene mRNA (both mRNA) in the *Drosophila* embryo; they represent the most products (et al. 1990.)

Gene homeotikoak transkribapen faktoreak dira, organo eta ehunen eskemaren formakuntzan diharduten beste gene talde batzuk aktibatzearen arduradunak hain zuzen ere.

Adibidez: antenapedia genea toraxeko 2. lakainean espresatzen da. Antenapedia geneak transkribaturiko proteinak homothorax eta eyeless geneen kitzikatzaileak lotu eta erreprimitzen ditu (hauek antena eta begien eraketarako transkribapen faktoreak kodetzeaz arduratzen dira). Hortaz, antenapedia funtzioa toraxeko bigarren lakainean begien eta antenen formakuntzan eragina izan beharko luketen geneak ezabatzea da. Ondorioz, antenapedia genea mutatua egongo balitz, ez litzateke antenapedia proteina ekoiztuko eta buruaz gain beste lekuetan begiak ekoiztuko lirateke.

Geneen kontserbazioa

Gene guzti hauen homologoak aurkitu izan dira ikertu izan diren animalietan (knidarioetatik hasita ugaztunetaraino).

Gene hauek beti konplexuetan asoziatuak ikusiko ditugu. Animalietan geneen bikoizpena bitan eman denez, saguan zein gizakia aztertzean, 4 Hox konpelxu (HoxA, HoxB, HoxC eta HoxD) daudela ikusiko dugu bakoitza kromosoma batean (1-2-4). Arrainetan bikoizpen extra bat eman dela badakigu hortaz 8 kluster desberdin ikusi ditzazkegu (batzuetan kluster bat galdu dutelarik).

12.GAIA: ZELULEN BERRIZTAPENA

Zelulak, enbrioia ren garapenean zehar desberdintzatu eta dagokien lekuan ezartzen dira. Gerora, enbrioia ren hazkuntzan zehar, zelulak proliferatu egiten dira, egoera desberdintzatu a eta memoria zelularra mantenduz.

Organismo batek etengabeko hazkundera (arrainak, krustazeoak, elefanteak) izan dezake edo tamaina egokian gelditu (elefanteak ez diren ugaztunak eta hegaztiak). Kasu bietan zelulen proliferazioa beharrezkoa da, zelulak hil egiten direlako eta hauek horrenbestez ordezkatuak izan behar dira.

Organismo helduetako ehunak horrelakoak izan daitezke:

- Zelula egonkordunak
- Zelula desberdintzatu en zatiketaren bitartez berriztatzen direnak
- Erlatiboki zelula ez-desberdintzatu en zatiketaren bitartez berriztatzen direnak

Zelula iraunkorrek dituzten ehunak

Enbrioia ren garapenean zehar zelulen kopuru zehatz bat ekoizten da bizi helduan zehar mantentzen dena eta galtzekotan ordezkatu ezin daitezkeenak. Mota honetako adibidek dira nerbio-ehuneko zelula gehienak, bihotzeko muskulu-zelulak eta begiko lenteko zelulak. Nahiz eta zelula hauek ez berriztatu, beraien osagaiak berriztatuak izaten dira; neuronek galdutako axoi eta dendritak berriztatzen dituzte adibidez eta bihotzeko zelulek proteina osagarriak 2 astean behin guztiz berriztatzen dituzte. Zelula hauen biziraupena organismo berarena da, organismoa hiltzean, zelulak hil egiten direlarik?

Erretinako zelula ftohartzaileak

Oso espezializatutako neuronak dituzte, konoak eta makilak. Proteina ftohartzaileak, erredopsinak, etengabe berriztatzen dira. Makiletan berriztatze hau direkzionalki antolatua dago eta ikusi da, saguetan, 10 egunetan proteina guztiak eta barneraturik daudeneko

mintzak berriztzen direla. Prozesu amaieran proteinak eta mintzak fagozitosi bidez pigmentaturiko epitelioan deuseztatzen dira.

Irudian ikusten da nola ftohartzailak interneurona bidez zelula ganglionarretara lotzen diren, seinalea bidaltzeko.

Ile zelulak

Estereozilioak dituzten entzumen zelulak, Corti organoan kokatzen dira. Soinuaren bibrazioaren aurrean seinale elektrikoa sortzen dute. Zelula hauen suntsipenak, gaixotasun edo gehiegizko zarataren erruz, gortasun iraunkorra sortzen du. Zelulek estereozilioak dituzte eta hauek matrize estrazelularrak (plaka tektoriala) gaineztatzen ditu. Epitelioak mintz basiliarra eratzen du, hau bi fluido geruzen artean kokatzen da eta soinu bibrazioak mintz basiliarra mugiarazten du. Gainontzeko ornodunetan aldameneko zelulen proliferazioz ordezkatzeko dira.

Salbuespen bezela begietako lentea dugu. Lentearen erdiko gunean, zelulak enbrio garaitik kontserbatzen dira.

Zelula ez iraunkorrak dituzten ehunak

Berriztapen tasa ehun desberdinetan aldatzen doa. Heste mehean hozi zelulen bidezko berriztapenak astebete baino gutxiago irauten du. Areako zelulak aldiz, oso espezializatuak dira eta berriztapenak urtebete baino gehiago irauten du.

Berriztapen tasa ehun espezifikoa izan arren, estimulu egokien bidez molda daiteke. Gibelen birsorkuntzarako honela jarduten duteadibidez.

1. *Zelulen berriztapena zelula espezializatuen bidez:*

a. Gibela

Hepatozitoak heste-epitelio arbaso batetik eratortzen dira. Berriztapen tasa baxuko zelulak dira baina tasa oso erregulaturik dute; zatiketa zelular eta heriotzaren arteko oreka dago. Hepatektomia edo suntsimen kimiko partzialen bidezko tratamenduek hepatozitoen bikoizpen tasa azkarra sortzen dute.

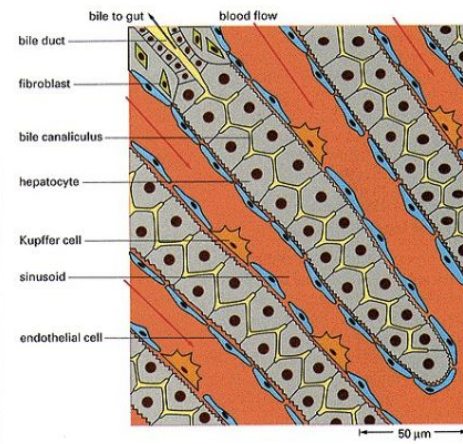
Hala, saguaren gibeledako $\frac{2}{3}$ -ak suntsituz, tamaina normala bi asteetan berreskura daiteke. Bikoizpen tasa emendatzeko faktore nagusietakoa "hepatozitoen hazkuntza faktorea" da.

Egoera patologikoan, hepatomegalia edo gibelaren gehiegizko hazkuntza ematen denean, tratamendurako erabiltzen diren farmakoek (fenobarbital), zelulen heriotza areagotzen dute tamaina normala berreskuratzeko.

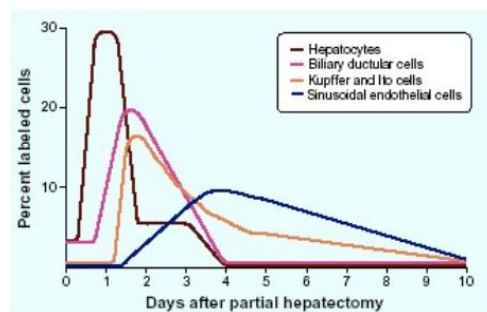
Badintza normaletan, hepatozito zelula kopuru jakin bat mantendu dezakegu, eta gibeledako gainontzeko zelula motekin orekan mantentzen dira.

Hepatozitoek egitura antolatua hartzen dute gibelean. Odol-hodietatik bereizteko geruza endotelial fin batek inguratzen ditu eta trtekatuta, makrofagoen funtzioa duten Kupffer zelulak ageri dira. Endotelioko zuloek odol eta hepatozitoen arteko substantzia trukea

ahalbidetzen du. Hepatozitoek bilis-a jariatzeko kanaleak osatzen dituzte; gero hau digestio hodira pasako delarik.



DNAREN sintesiaren kinetika deskribatuz, posible da ehun bateko zelulen berriztapen tasa determinatzea. Grafikoan gibelego zelula desberdinen datuak ageri dira, hepatektomiaren ostean.



b. Endotelio-zelulak

Odol hodiak estaltzen dituzte. Gorputzaren atal guztietan zehar sakabanatzeko eta berrantolatzekeo gai dira, eta honi esker ehunen hazkuntza eta bermoldaketa posible da. Zatitzeko zein migratzeko aukera dute helduen sistema baskularrean, eta protesi plastikoaren barneko gainazalak estali ditzakete (kirurgia baskularra).

Zelulak normalean odol-kapilare batetik 50-100 μm-ko distantzia maximora egon behar dute; 100-200 μm baita distantzia maximoa gasen eta gaien difusio egokirako.

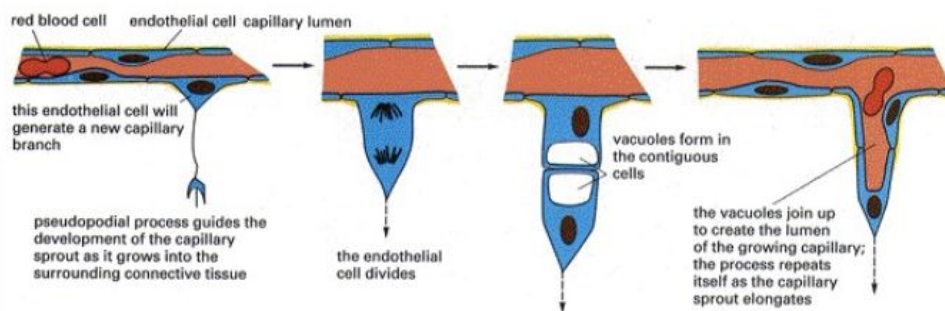
Baldintza normaletan berriztapen tasa baxua dutela ikusi da, baina biziraupen tasa ertaina da hilabete/urteetakoak izatera irits daitekeelarik. Seinale espezifikoei erantzunez hodi berrien sorrera ematen da jada existitzen diren hodi txikietatik abiatuta. Mekanismo honi angiogenesisia deritzo (odol hodian sintesia iada badauden odol hodieetatik abiatuta).

Angiogenesisirako pausoak

- Endotelioko zelulak hazi egiten dira eta pseudopodoak garatzen dituzte
- Zelulek adarkadura solido bat sortzen dute gerora zabaldu eta hodi bat sortuko duena.
- Beste kapilare bat aurkitu arte luzatzen dira, bertara lotu eta odola igaroko da.

Anoxia egoeretan HIF-1 faktore erregulatzaileraren kontzentrazioa igotzen da eta kapilareen eraketa kitzikatzen da. Zauriek eta zoldurek ere kapilare eraketa kitzikatzen dute; seinale honek zauriak eratu bitartean iraungo du.

Angiogenesisia faktore mugatzailea da tumore-hazkuntzan. Hau da, zenbait hazkuntza faktoreek tumoreetako kapilarren hazkuntza induzitzen dute, eta kapilar hauen eraketa beharrezkoa da tumorearen hazkuntzarako. Metastasi fasean ere angiogenesisi prozesuak ematen dira.



Esan bezala, endotelio zelula inbaditzaileak odola behar duen ehunak ekoizturiko seinale bati erantzun behar dio. Hazkuntza faktore garrantzitsua endotelio baskularreko HF (VEGF) da, zeinen transkribapena HIF-1-ren menpe dagoen. VEGF-k selektiboki jarduten du endotelio-zelulen gainean (beste faktore batzuk ere eragiten dute angiogenesisia baina ez dira endotelio zeluletarako espezifikoak).

Fibroblastoen HF -k ere angiogenesisia kitzikatu eta aldameneko zelula motengan eragina sortzen du.

Badaude ere angiogenesisia ekidin dezaketen faktoreak (apoptosia induzitzen dutenak endotelio zeluletan).

Gibelean bezalaxe, egoera normalean, hodietako zelula kopurua orekatua mantentzen da biziraupen seinaleei esker.

Irudian endotelioak inbaditzen duen ehunaren seinalizazio-bidezidorra ikusten dugu. Hipoxia egoeran HIF-1 faktore erregulatzaileraren kontzentrazioa igotzen da. HIF-ak VEGF genearen transkripzioa estimulatzen du. VEGF proteina ehunean zehar barreiatzen da eta inguruko endotelio zeluletan eragiten du. Erantzun gisa zelulek proteasak jariatzen dituzte kapilarearen lamina basala digeritzeko, seinaleruntz migratzen dute, zelula proliferazioa ematen da, antolaketa eta diferentziazioa.

Oxigeno kontzentrazioa nahikoa denean HIF-1 tasa jetsiko da (proteina ubikuitinazioz degradatzen da) eta ez da VEGF gehiagorik sintetizatzen.

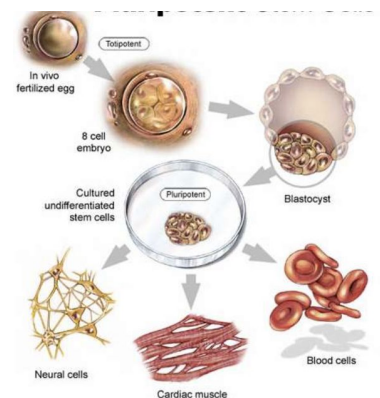
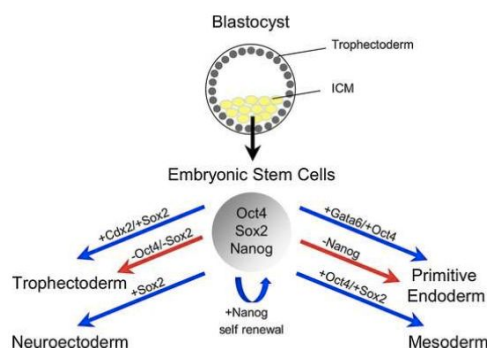
Hoji zelulen bidezko berriztapena

Hoji zelula guztiz desberdinu gabeko zelulak dira. Mugarik gabe zatitu daitezke animaliaireen bizian zehar. Zatitzean zelula bakoitza hozi zelula gisa gelditu daiteke edo desberdintzapen terminalerako bidea hasi.

Hoji zelulak beharrezkoak dira beraien kabuz zatitzen ez diren zelula desberdintzatuak ordezkatzeko. Desberdintzapeneko azken fasea ez da bateragarria zatiketarekin, hau da, zelulak zenbat eta desberdintzatuago egon zatitzeko joera txikiago izango dute.

Horregatik, hozi zelulen funtzioa ez da desberdintzapena, desberdintzatuak diren zelulak ekoiztea baizik. Morfologikoki bereizteko zailak izaten dira (ez dute berezitasunik). Desberdintzapen maila ezberdinak izan ditzakete:

- Multipotentek:
- Unipotentek: emaitza zelula desberdintzatu bat bakarria izaten da.
- Pluripotentek: Zelula desberdintzatu mota asko sor ditzake, hiru orri enbrionarioko zeluletan desberdintzako gaitasuna du. Blastozistoko Barne Zelula Masan (ICM edo inner cell mass) zelulak hozi zelula pluripotentek dira. Blastozelean kokatzen dira eta trofoblastoak inguratzen ditu.



Ikusi da transkribapen faktore egokiak erabiliz zelula helduak birprogramatu daitekeela pluripotente bihurtzeko. Hozi-zelula pluripotenteen indukzioz giza enbrionaren hozi zelulen linea zelular bat eratzen da. Zelula hauek (iPS zelulak) zatitzeko gaitasun ikaragarria dute eta gorputzeko edozein atal eratzeko gaitasuna dute. Medikuntza erregeneratiboan aplikagarria den teknika da.

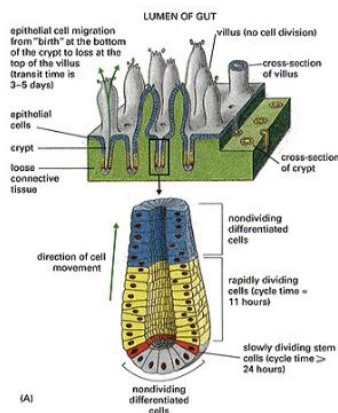
Hoji zelula unipotenteak

a. Barrabila

Ugaztunen barrabiletan hozi zelula unipotenteak daude, zelulak gai dira espermatidak eta gerora espermatozoideak emateko. Obulutegian aldiz ez da zelula unipotenterik. Emeak izango dituen obozito guztiekin jaiotzen gara (bi pare milioi) eta horietatik 400-500 mila erabiltzen ditugu. Arrainetan aldiz, obulutegiko hozi zelulak unipotenteak dira, oogoniak eratzen dituzte, gai direnak guztiz ezberdintzatzeko.

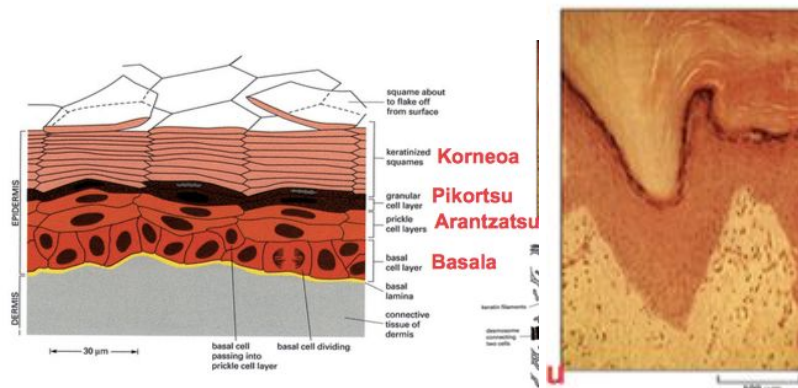
b. Hestea

Heste-biloxkak estaltzen dituen epitelio bakuna da, lumenaren eta kripten norabidean adarkatzen dena. Hoji zelulak kripten azpialdean kokatzen dira. Irudian, ikusten dugu nola hozi zelulak kriptetan babesten diren, gero gorantz migratuko dute eta migratu ahala ezberdinduko dira hesteko lumenean hiltzen diren zelulak ordezkatzeko. Hoji zelula unipotenteak dira, heste epitelioko zelula xurgatzaileak soilik ematen dituztelako.



c. Epidermisa (Larruazala gure organorik handiena da eta hilabetean behin aldatzen dugu, bereziki gauean)

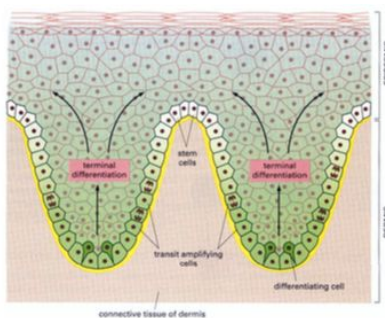
Bertan ere hozi zelula unipotenteak ditugu. Epitelio zelula keratinizatua da. Keratinitozitoak geruza ezberdinetan antolatzen dira, morfologia ezberdinarekin bakoitzean. Geruza basalean hozi zelula epidermikoak izango ditugu, zelula horiek, mitosiz, galdutako zelulak ordezkatzeko dituzte. Zatitzean zelula batzuk geruza basalean geldituko dira eta beste batzuk geruza arantzatsura migratuko dute. Hortik, geruza pikortsura. Hemen organuluak eta nukleoa galtzen hasten dira (iada ez dute sintesirako gaitasunik); hala geruza korneoko zelula bihurtzen dira.



Geruza basaleko hozi zelulen zatitze tasa; zelulen lodieraren arabera da. Kanpo geruzak desagertzean zatitze abiadura emendatu egiten da. Aldiz, hipertrofia iragankorra eta gero, zatitze abiadura geldotzen da, berezko lodierara itzuliz.

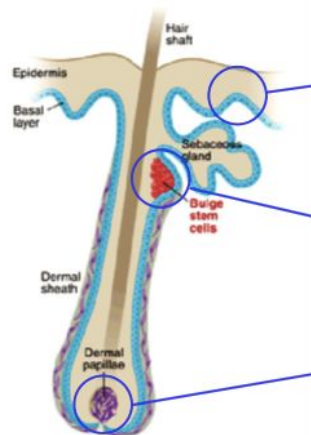
Keratinozitoak kultibopean hormona eta hazkuntza faktoreen barietate handi batekiko erantzuten du. HF epoteliala (EGF); mitogeniko garrantzitsu bat dela frogatu da in-vitro baina oraindik in-vivo ugaritze mekanismoak ez daude ondo ulertuak. Uste da erritmo zirkadianoek eragin dezaketela hazkuntza faktore hauen espresioan.

Geruza basaleko zelulen artean aurkituko ditugu etengabe zatitzen diren hozi zelulen eta trantsitorioki zatitzen direnen populazio bat. Populazio hauek integrinaren β -1 azpiunitatearen adierazpen diferentzialak bereizten ditu.



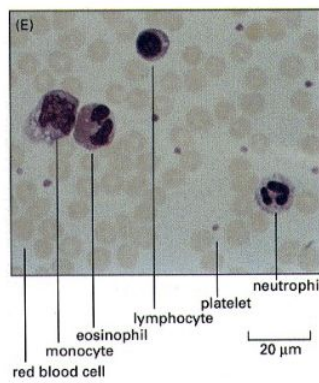
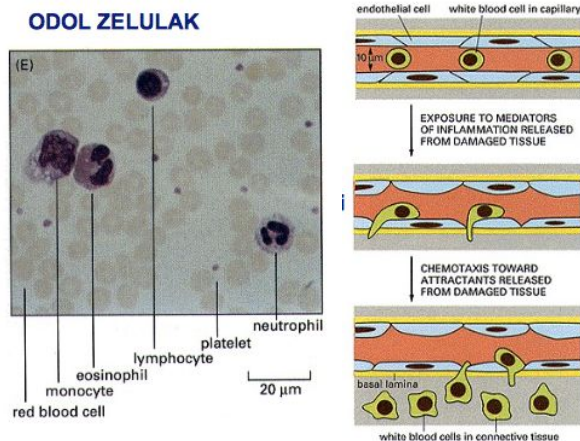
Hoji zelulak xafla basalera integrina bidez atxikitzen dira. Hoji zelulak zatitu eta migratzeko beraz, lehenik desatxikitze prozesu bat eman behar da. Gero, hozi zelulen ordezkapen eta garraioa behetik gora emango da. Tartean hozi zelula erreserborio batzuk eratzen dira eta determinazio prozesu bat eman behar da melanozito bihurtzeko. Dena den erreserborio hauek ez dute zatitzeko gaitasuna galtzen, horregatik hozi zelulen zatitze ahalmena ikaragarri handia da.

Dermiaren zeharbaki batean, gune interfolikularreko keratinozitoez gain, beste hozi zelula unipotente batzuk aurkitu ditzakegu. Ite folikuluko hozi zelulek (HSFC) ilearen eta guruin serotsuaren erregenerazioan parte hartzen dute. Aldiz, azaleko zelulen hozi zelulak (SKP) deritzenak izango lirateke, gandor neuronaletik eratorriak, eta multipotentek.



d. Odol-zelulak

Odolean funtzio desberdinak dituzten zelulak daude : O₂ -ren garraioa, antigorputzen ekoizpena, ...Odol zelulak odolean garraiatuak dira baina beraien funtzioa beste ehunen batean (itu-gunea) burutu dezakete. Adibidez. Leukozitoek odol fluxua utzi dezakete eta endotelioa zeharkatuz hantua beste ehun batean hasi. Leukozitoen ekoizpena hanturan sortutako erantzunen seinaleek aktibatuko dute. Horretarako odol zelulek migratu beharra dute eta muturreko desberdintzapen prozesuak gauzatu.



Odol zelula guztiak bizkar muinean sortzen dira, hosi zelula hematopietiko (multipotente) batetik. Gero, muineko zelula-mota bakoitzeko ekoizpena modu independentean eraendua dago, egoera aldakorren aurrean erantzunez: zoldura mota desberdinak, jaisten diren O₂ mailak, ...

Odol zelula mota bakoitzaren sintesiaren eraenketa, zelula espezifikoa da. Bakterio batzuen presentziak, neutrofilo emendioa sortzen du. Protozoo eta bizkarroi batzuek eosinofiloena...

13. Minbizia

13.1 Minbiziaren Biologia

Tumore zeluletan dauden kalte nabariak

Minbizi zelulen berezitasun nagusia, kazkuntzaren eraenketa galdu duten zelulak izatea da. Kultiboan zelula normalak monokapa gisa hazten dira, baina minbizi zelulek erregulazio hau galtzen dute eta zelulen taldekapenak edo geruzak sortzen dira.

- Aldaketa kromosomikoak: minbizi zelulak aneuploideak dira, kromosomen kontrol puntuak galtzen dituzte.
- Aldaketa morfologikoak: Zitoeskeleto murriztua eta desantolatua aurkezten dute.
- Zelularen gainazaleko eraldaketak: proteina edo tumore espezifikoak diren antigenoak aurkezten dituzte. Antigorputz bidezko terapiari erabiltzen da ezaugarri hau.
- Atxikidura murriztua dute; bai substratuarekiko eta bai zelulen artean. Integrinen adierazpen tasa baxua da; eta ondorioz xafra basalerako atxikidura jeisten da. Gap loturak galtzen dituzte, hortaz hedatzeko gaitasun handiagoa lortzen dute, oro har, minbizi zelulak asko mugitzen dira. Masa tumoraletik atera eta metastasia pairatzeko aukera gehiago dituzte. Metastasi egoeran zelulen zitoeskeletoa erabt desantolatua ageri da.
- Zelulen seinalizaziotik desatxikituak daude. Hazkuntza faktore gutxiago behar dituzte beraien proliferaziorako.
- Zatitzeko mugagabeko ahalmena dute. Normalean ziklina D-ren aktibazioa beharrezkoa da zelula G1 faseetik S-ra pasatzeko, tumore zelulak ordea edozein seinaleren aurrean zatitzen dira.

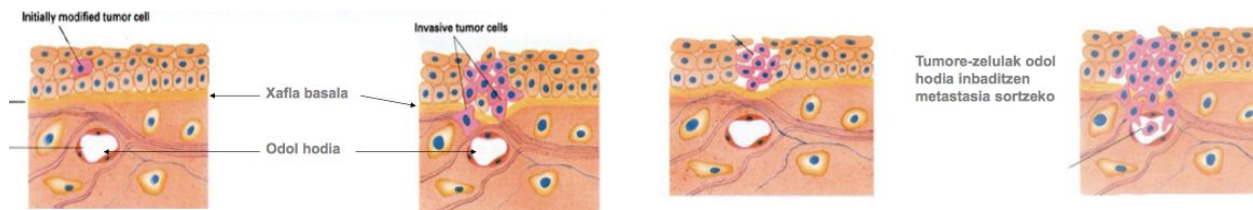
Tumoreak: Onberak eta gaiztoak

Tumore onberak: Sortzen lehenengoak dira. Zelulek proliferazio kontrola galtzen dute baina modu fokalizatuan. Zelula hauek oraindik, migrazio gaitasun mugatua izaten dute, hortaz, azkenerako apoptosi bidez erregulatuak izan daitezke eta ez dute zertan tumore gaizto bihurtu.

Tumore gaiztoak: Hainbat DNA aldaketa kaltegarriren metaketen ondorio dira. Mikroskopioan behatzerakoan, zelula hauen nukleo/zitoplasma proportzioa handia da. Nukleolo nabariak agertzen dituzte eta mitosi tasa altua da. Zelulek desberidintzapen maila galtzen dute. Ehunaren arkitektura desantolatua geratzen da. Gibeletan minbizian adibidez, hepatozitoetan bereizgarria den antolaketa geruzatua, guztiz galtzen da. Odol hodiedetan zehar, ehun berrietara migratzeko gaitasuna dute eta hauek kolonizatzea (metastasia). Gibeletan zelula epitelial batek biriketako epitelioa hartu dezake eta bertan hazi. Oso odolzetatuak ageri dira, odol hodiedetan zehar garraiatu eta ehun berriak kolonizatzea gaitasuna dute eta (metastasia). Hala, gibeletan tumore zelula epitelial batek, biriketako epitelioa kolonizatu dezake eta bertan hazi.

Tumore zelulen inbasioa odol-hodian

Minbizia monoklonala da, hau da hasiera batean zelula bakarrean metatzen dira kalteak. Zelula horrek ingurukoak kaltetu ditzake, eta inbasiboak diren tumore zelula multzo bat sortu. Xafila basalean zehar, ehun konektibora iritsi eta odol hodiak har ditzakete metastasia sortzeko.



13.2 Minbiziaren eragileak

DNA kalteak

Kartzinogeno kimiko edo agente fisikoen eraginez ematen dira. Agente hauek mutazioak sortzen dituzte zoriz, eta itu geneak hartzen badituzte, hazkuntza deskontrolatua eragin daiteke. Gerta daiteke gene kaltetu hauek heredatzea.

Konposatu guztiek aldaketak eragiten dituzte genometan, beraz konposatu mutagenikoak dira. Konposatu batzuk zuzenean dira mutageniko, eta beste batzuk entzimen jardunaz aktibatu eta orduan bihurtzen dira mutageniko.

Irudian ikus dezakegu nola agente mutagenikoek DNA kalteak eragiten dituzten, baina zelulak berak badituela kalte hauen konponketarako mekanismoak.

Agente mutagenikoa

X izpiak (akilazioak)

DNA kaltea

Baserik gabeko gunea
Kate baten apurketa

Erreparazio mekanismoa

Base eszisio bidezko konponketa (BER)

UV argia (hidrokarburo polizikliko aromatikoa)

DNA aduktuak

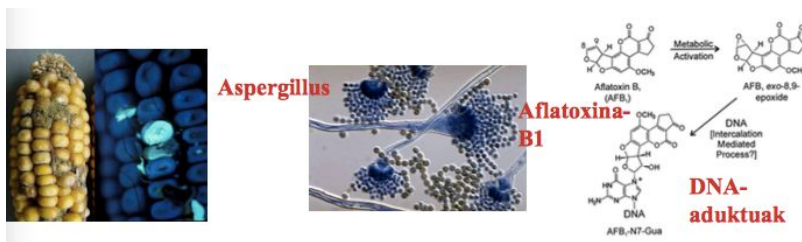
Nukleotido eszisio konponketa " (NER)

Akatsak erreplikazioan

Base desparekaketa
Insertzio/delezioak

Mismatch repair edo MMR

Guztiek ziklo zelularrean aldaketak eragingo dituzte; bertan parte hartzen duten proteinen transkripzioa eta erreplikazioa edo kromosomen segregazioa ondo emango ez delako.



Minbiziaren etiologia biral eta parasitikoak

Birusak lotura dute gizakiaren minbizi mota batzuetan. Zeulen transformaketan eragiten dute, zelularen hazkuntzaren eraiketan diharduten prozesu normaletan inferituz. Badaude minbiziarekin loturiko RNA biriko espezifikokoak. Zelulen zikloa erregulatzen duten molekuletan eragiten dute (p53 eta RAS-en eragitea ohikoa da). Birus hauek ziklo zelularreko proteina batera atxikiko den beste proteina bat sintetizatzen dute.

Minbizia sortzen duten birus tipikoak:

Cancer	Parasite or Virus	Year Accepted
Cholangioma liver cancers	Opisthorchid trematodes	1970
Bladder Cancer	Schistosome trematodes	1970
Burkitt's lymphoma	Epstein-Barr & Plasmodium falciparum	1975
Adult T cell leukaemia	T lymphotropic virus	1980
Cervical Cancer	Papilloma virus (HPV)	1985
Nasopharyngeal cancer	Epstein-Barr virus (EBV)	1990
Liver Cancer	Hepatitis B & C viruses	1995
Kaposi's sarcoma	Human herpes virus	1995
Stomach cancer	Helicobacter pylori	2000
Oropharyngeal cancer	HPV	2005

13.3 Minbiziaren genetika

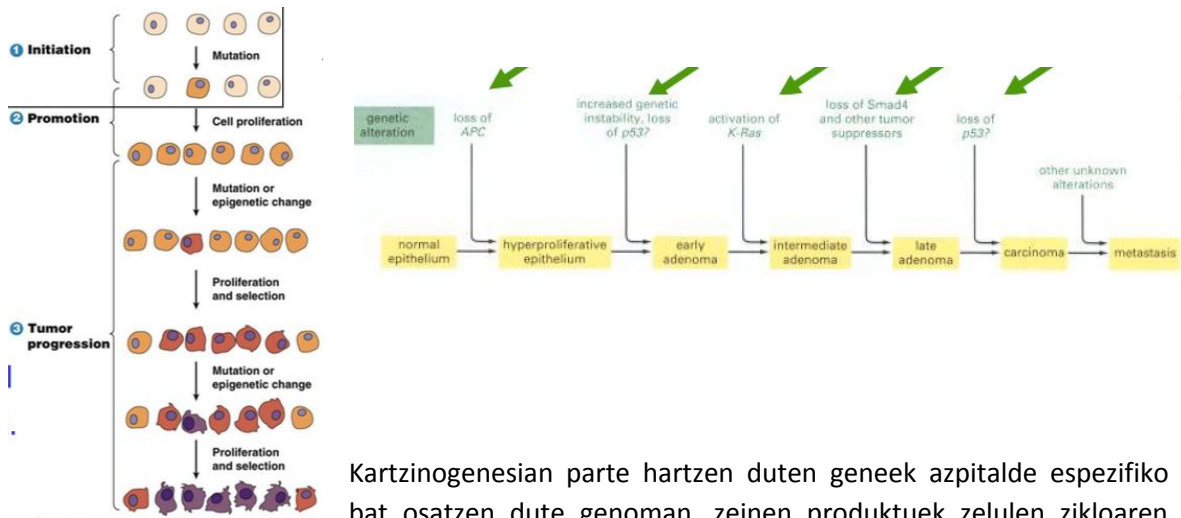
Tumoreek jatorri mononukleala dute, zelula bakar baten kontrol gabeko ugalketaren (eraldaketa) ondorio dira. Zelula hori litzake minbiziaren hozi-zelula. Normalean, transformaturiko zelula gehienek ez dute minbizirik garatzen, transformazio gaiztoa fase-anitzeko gertaera delako. Tumore poliklonalen bidez ematen da, hau da, kalteak zelula batean baino gehiagotan pilatu behar dira.

Lehenengo fasean tumore onberak garatuko dira:

Tumoreen hastapena: Zelularen zikloan parte hartzen duen gene baten mutazioaren ondorio.

Tumorearen promozioa: prozesu sekuentziala da, normalean tumore onberetan, promozi fasean (trantsitorioa) zelulak hil egiten dira eta ez da minbizi gaiztorik eratzten. Zatiketa abiadura azkartzean

kalte sekuentzialak metatuz doaz; zelulak zikloaren kontrola galtzen du, DNA-n kalteak ematen dira eta atxikidura ahalmena galtzen da. Atxikidura galtzeak zelulari proliferatzen hasteko gaitasuna ematen dio.



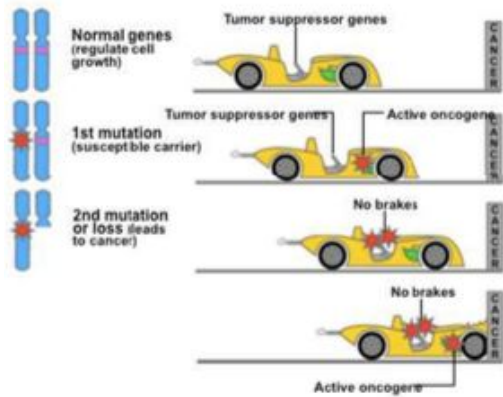
Kartzinogenesisian parte hartzen duten geneek azpitalde espezifiko bat osatzen dute genomak, zeinen produktuek zelulen zikloaren progresioan, DNA kalteen konponketan eta alboko zelulekiko atxikiduran diharduten. Gene batzuek tumore mota askoren formakuntzan inplikaturik daude (p53 eta RAS) baina beste batzuk oso lokalizatuak, tumore oso espezifikoaren formakuntzan dihardute (APC-a kolonean). Ikusi da, gene batzuk kartzinogenesi fase goiztiarrean eraldatzen direla eta beste batzuk gehiago fase berantiarretan.

Gene tumore ezabatzaileak eta onkogeneak

- Gene tumore ezabatzaileak: zelularen hazkuntza mugatu eta zelulen transformazioa oztopatzen duten proteinak kodetzen ditu. Mutazi errezesiboak dira, alaele biek egon behar dute mutaturik.
- (proto)onkogeneak: hazkuntza zelularra bultzatzen duten proteinak kodetzen dituzte. Ziklina protonkogenea da, ziklina mutatuak bere funtzioa galtzen du erregulazioan eta hazkuntza zelularra hiperestimulatzen da. Mutazioak dominanteak dira.

Tumore baten garapenak aldaketa genetiko baten baino gehiagoren garapena behar du. Onkogene bat aktibaturik egon ezean, gene tumore ezabatzaile bateko mutazioak ez du eraginik izango. Bestetik, onkogeneen eragina gene tumore ezabatzaileen bidez ekidin daiteke. Guztira, minbizi nahiko gauza inprobablea da, tumore baten proliferazioa emateko bi gauza eman behar baitira. Gene ezabatzaile baten mutazioa bi aleloetan eta bestea protonkogene batean.

Minbizi tasa adinarekin emendatzen da. Zahartzen garen heinean ziklo zeularraren erregulazioa galtzen delako. Zenbat eta zelula gehiago izan aukera gehiago ditugu minbizi izateko.



Gene tumore ezabatzaileak: Rb edo erretinoblastoma

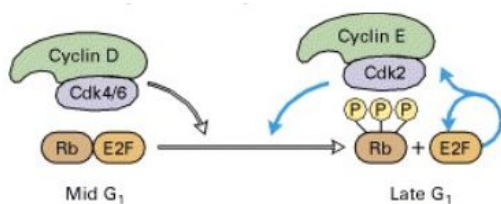
Erretina tumorean aurkituriko genea. Intzidentzia familiar handiko minbizia da, izan ere, genearen aleloetariko bat eraldatua heredatzen da. Alelo mutatua jasotzen duten %90-ak minbizia garatzen du.

Rb genearen eraldaketak (bular, prostata eta biriki tumoreetan eragiten du). Frogatu da esperimentalki plasmido bat sartuz Rb osasuntsuarekin, minbizi zelulak erreskatatzen direla. Honek erakusten digu Rb-ren garrantzia zenbatekoa den, genearen funtzioaren galerak esangarriki parte hartzen du tumorigenesian.

Rb proteinaren funtzio zelularren zikloaren eraiketan:

G1 eta S faseen arteko pausua erregulatzen du (eta behin S fasean sartuta zelula zatitu egingo da). DNA-ren bikoizpena aktibatzeke faktore garrantzitsua da E2F. Fosforilatu gabeko Rb proteinak E2F-rekin interakzionatzen du DNA-ra lotu ez dadin. Cdk bidez Rb fosforilatzean, konformazioz aldatu eta E2F askatzen du. DNA lotu daiteke eta bikoizpena abiarazi.

Rb proteina mutatuak ezin du E2F jardura erregulatu. Ikusi da adenobirusek, papiloma birusek eta SV40-ak Rb atxikitzen duten proteinak sintetizatzen dituztela eta ziklinen sintesia areagotu, honek E2F-ren kontrola galtzea eragiten du (eragina berbera da).

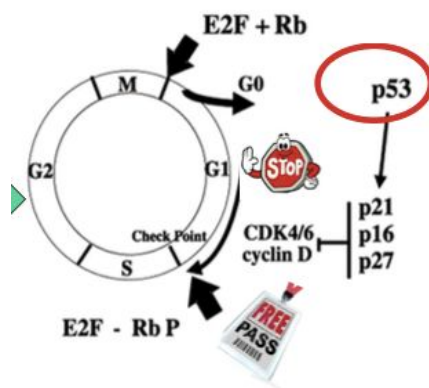


Gene tumore ezabatzaileak: p53

p53-ak ziklo zelularra gelditzen du. Giza minbiziaren %50-ean p53 genearen kopia bietan mutazio puntualak daudela ikusi da. Li-Fraumei sindromean aurkitu zen lehenengoz. Sindrome honek alelo ez funtzional bat heredatzen du zelulan eta bigarren aleloa mutatzean sindromeak leuzemia edo bularreko minbiza eragin dezake. p53 mutazioak dituzten tumoreak oso inbaditzaileak dira, metastasikoak eta erasokorrak.

Jarduera mekanismoa: G1-etik S-rako fasea eraentzen du.

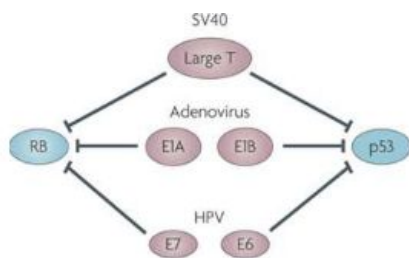
p53 p21-en transkribapen faktorea da, eta p21-ek G1 faseetik S-rako pausuan erregulatzen duen Cdk inhibitzen du. Erregulazio puntu bat da zelularen DNA kaltetua dagoenean zelularen hazkuntza inhibitzeko. Promozioan, p53-ko kalteak zelula proliferazioaren sustatzaileak dira.



Ikusi da p53-k apoptosira zuzendu dezakeela zelula DNA kalteak konpondu ezin direnean. p53 knockout saguen linfzitoak erradiaziopean jarriz, zelulek DNA kalteak nozitzen eta pilatzen dituzte baina ez dute apoptosirik abiarazten.

Kimioterapia eta erradioterapian: DNA kalteak sortzen dituzte zatitzen ari diren zelulatan, honek p53 aktibatzen duelarik eta zelula apoptosira bultzarazi. p53 mutatuak duten tumore zelulek aldiz, erresistentzia erakusten dute kimioterapia eta erradiazioarekiko, erantzun apoptotikoa ezin baita kitzikatu.

Hemen ere HPV eta SV40 birus txikien proteinak p53-ra lotzeko eta inaktibatzeke gai dira.



Uninhibited E2f transactivates many genes and as part of a cellular fail-safe mechanism, it activates p53 inducing apoptosis. To circumvent this limiting viral replication the small DNA tumour viruses have evolved proteins (Large T, E1B, E6) that bind and inactivate p53.

Tumore askotan ikusi da bai Rb zein p53 inaktibo daudela, tumore zelula hauek ez dute G1-->S -rako inolako kontrolirik, ez dute apoptosirik pairatzen eta etengabe hazten dira.

BRCA geneak

Bular minbizien %5a familiarki heredatuak dira. (30 urteren azpitik diagnostikaturiko %25a baino gehiago). Identifikaturiko geneak: brca1 eta brca2 dira. Brca1 geneak zerikusia du ere obolutegiko minbizia garatzeko posibilitateekin.

Brca1 eta brca2-k DNA konponketarako beharrezkoak diren transkribapen-faktoreak kodetzen dituzte.

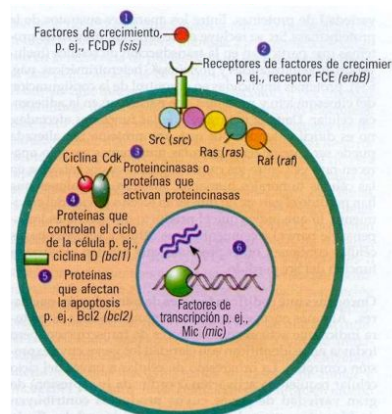
p53-ak induzitutako DNA konponketan parte hartzen dute. Parekatze ez-homologoak, checkpoint-ak...erregulatzen dituzte.

BRAC analisia: BRAC1 eta 2 geneetan sortu daitezkeen mutazio guztiak aztertzen dituen test-a da. Angelina Joli-k bularreko basektomia gauzatu zuen test hau egin ondoren, bularreko minbiziaren proliferazioa ekiditeko. Giza geneen patentea guztiz debekatua dago, kasu honez geroztik. Dena den, gaixotasunen etiologia gene bakarreko alterazioa baino konplexuagoa da.

ONKOGENEAK

Proto-onkogeneak zelularen hazkuntzan diharduten proteinak dira, hau da, zelularen zikloari STOP esan beharrean, aurrera esaten dutenak. Kodetzen duten proteinaren arabera taldekatzen dira:

- Hazkuntza faktoreak eta beraien hartzaileak (1 & 2). Gerta daiteke minbizi kasu batean hazkuntza faktoreen ekoizpena etengabe ematea. Bestalde, gerta daiteke hartzailearen mutazio bat ematea, beraz, hau etengabe aktibo izanik, etengabe ekoizi dezake mitosirako seinalea. Bestalde, hartzaile kopuruaren emendioa gerta daiteke. Azkenik, posible da seinalizazio bidea etengabe aktibatuta mantentzea.
- Zitoplasmako proteina-kinasak (3). Proteina kinasa hauek mitosirako kinada ekoizten dute, eta hauen mutazioz etengabe aktibo daude.
- Zelulen zikloa erregulatzen dituzten proteinak (4). Adibidez, gure ziklinek erregulazioa burutzen dute, eta gerta daiteke mutazioz etengabe aktibo egotea.
- Apoptosian eragiten dituzten faktoreak (5). DNA-n kalte bat baldin badago eta ezin bada konpondu, zelula apoptosira bideratu behar da. Hauek mutatu gero, ezin da apoptosia gertatu.
- Zenbait transkripzio faktore (6)

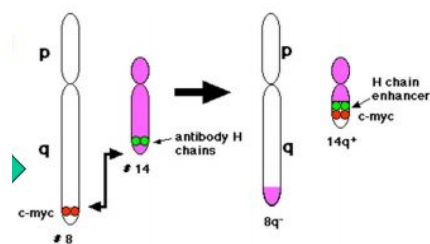


Transkribapen-faktoreak

Zelula proto-onkogeneek 4 faktore ekoizten dituzte. Horietako bat, **Myc** proto-onkogenea da, eta hau oso garrantzitsua da G_0 fasetik ateratzetako, honek kodeturiko proteina, G_0 fasetik ateratzeko kitzikatutako zeluletan ekoizturiko lehenengo proteinen artean dagoelako. **Myc** inhibituz gero, zelulak fase horretan mantentzen dira. **Myc** giza-tumoreetan gehien aurkitzen den onkogenetarikoa bat da. Honen bidez, gai gara gene genomaren %15a transkribatzeko, beraz, espektru handiko transkribapen faktore bat da.

Gehiegizko espresioa korrelazionatuta dago gehiegizko zelulen hazkuntzarekin, eta gaindi dezake Rb edo p53-ek ezarritako murrizketa (proteina hauek dira zelulen zatiketa geldiarazten dutenak).

Myc onkogene bilakatzeko, hainbat mutazio bidezko geneen translokazioa eman behar da. Horrela, linfzitoek ekoizten dituzten antigortputzen ondoan kokatzen da Myc proto-onkogenea. Linfzitoen gene promotorea aktibatu eta antigortputzak ekoizterakoan, alboan Myc genea dagoenez, honen ekoizpena ere emendatu egiten da, eta beraz, transkripzio faktore honen genoma asko transkribatzen da eta honek ziklo zelularra aktibatzea eragiten du. Myc birus batean deskubritu zen baina honen ortologo bat organismo zelulanitzetan dago, eta guk daukaguna **c-myc** da.



14. GAIA

ZAHARTZAPENA

ZELULEN ZAHARTZAPENA

Organismo guztiek ez dute biziraupen bera. Gure biziraupena gutxi gora behera 100 urtekoa da, baina ezberdina da organismoetan zehar. Balea batean ikusi zenez, 211 urtez bizi izan zela uste da. Groenlandiako marrazo batek alidz, 400 urte baino gehiago zituela ikusi da. Marmoka baten kasuan, hau hilezkortzat jo da.

Gure zelulak ere zahartu egiten dira. Gure zeluletan zahartzapena maila molekularrean maila ezberdinetan bereizi daiteke. Zahartzen diren heinean, mutazio puntual kopuru handia handitzen da. Efizientzia entzimatikoa txikiagoa da. Bestalde, DNA-ren konponketa mekanismoen efizientzia txikia da, hau da, DNA konpontzeko ditugun entzimen efizientzia txikiagoa da. DNA ezin badugu konpondu, p53 aktibatzen da, eta ziklo zelularra gelditzen da. Maila molekularrean, p21, p16, p53 eta Rb gain-espresatzen dira.

Fenotipo zelular seneszentea (zahartua): Lisosoma kopuru altuagoa, Golgi aparatu handiagoa, EEan bakuoloen agerpena eta mikropiruen kopuru altuagoa ikusten dugu. Zelula seneszenteen populazioek, zelula nukleoanitz gehiago agertzen dituzte, bestalde, ziklo zelularra luzatu egiten da G1 fasea luzatzen delako. Hazkuntza faktoreak emanda ere, ez dute mitosirik pairatzen, G1 fasean daudelako, hau da, mitogenoekiko sentikortasunik ez dute.

DNA konpondu ezin den kasuetan, zahartzapena areagotzen da, gaixoaren bizi-iraupena laburtuz.

Hayflick limitea

Leonard Hayflick-ek giza fibroblastoak kultiboan zelula-emailearen adinaren arabera zatitze-kopuru maximoa erakutsi zuen. Hau da, hartutako fibroblastoak fetu garaian hartuz gero, hauek 60-80 aldiz zatitzen zirela ikusi zuten (mitosirako-ahalmen handia). Izaki gazte bat hartuz, hauek 20-40 aldiz zatitzen zirela ikusi zuen. Aldiz, helduak hartuz gero, hauek 10-20 aldiz zatitzen ziren. Beraz, zahartzen goazen eran gure zelulen zatitze ahalmena gutxitzen doa, muga batera arte:

Hayflick limitea.

Ez dago kontsentsuzko teoriarik zelulen zahartzapenaren arrazoiak. Teoria nagusiak zelulen zahartzapena azaltzeko:

- Estres oxidatiboa
- Telomeroen laburketa

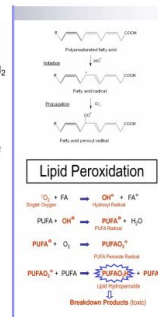
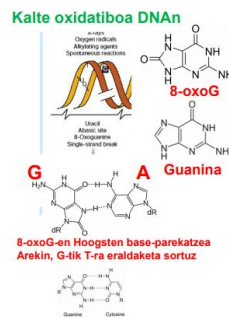
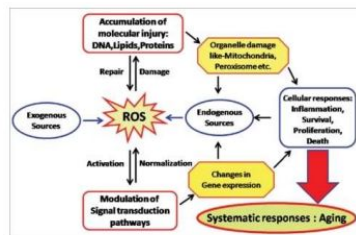
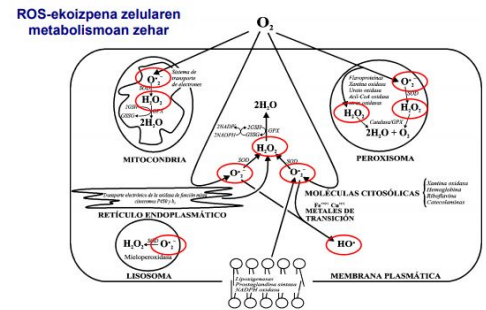
ESTRES OXIDATIBOA

Gure zelulen metabolismo normalean, mitokondrioek oxigenoa erabiltzen dute. Honen bidez, oxigeno erradikal askeak sintetizatzen dira (ROS), sasi-ekoizkin gisa. Zelula batzuk bakterioei aurre egiteko ekoizten dituzte molekula hauek. Bestalde, gure obuluak ernalduta ostean ur peroxidoa

sortzen du, babes geruza gisa. Erradikalak, beraien kanpo orbitaletan e⁻ bat edo gehiago parekatugabe duten molekulak dira. ROS, O₂-aren erredukzio forma partzialak dira:

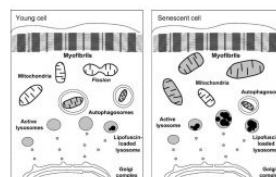
- Superoxido erradikala (O₂⁻)
- Hidrogeno peroxidoa (H₂O₂)
- Hidroxilo erradikala (OH)
- H₂O (metabolismo energetikora loturiko O₂ gehienn patua)

Guk hauek peroxisometan ekoiztu ditzakegu, baita mitokondrio, lisosoma, erretikulu endoplasmatico, zitosolean... hau da, konpartimentu ugaritan ekoiztu ditzakegu. ROS hauek, oso erreaktiboak dira, eta lipidoekin, proteinekin eta DNA-rekin erreakzionatu dezakete. Lipidoekin erreakzionatzen dutenean **peroxilazio lipidikoa** sortarazten dute. Adibidez, lipido poli-asetugabeen oxidazioz eraturiko lipido erradikalak mintzen egitura eta funtzioan kalteak eragiten dituzte. Bestalde, proteinetan, entzimen inaktibazioa izango litzateke garrantzitsuena. DNA kalteen arten aldiz, baseen eraldaketa, harizpi-apurketak... eragin ditzakete.



Gure jardunaren egoera normalean, ROS hauek metatzen dijoazte, eta kalteak sortarazten dituzte. Estres oxidatiboa zahartzapenerako defendatzen duen teoriak, esaten dute adinarekin estres oxidatiboaren bidez zelulen funtzioaren galera ematen dela.

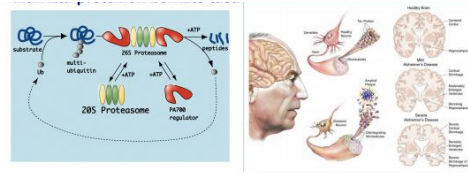
- ❖ Lipofuszinak: oxidaturiko proteinen eta lipidoen metaketak dira. Mitokondrioen (ROS-en ekoizpenaren arduran nagusia) autofagozitosia da lipofuszinaren iturri nagusia.



Proteolisia

Zahartzapena zelularen ahalmen proteolitikoaren murrizketarekin lotuta dago, eta horregatik ematen dira gaixotasun degeneratibo asko, hala nola, Alzheimerra. Lisosoma eta proteasomotan dute jatorria, eta hauek kaltetuz, zahartzapenean zehar handitu egiten dira ubiquitinaturiko proteinen

metaketa. Kasu batzuetan nerbio sistema zentrolean metatzen dira eta horrek eragiten ditu gaixotasunak. Berriztatze-tasa murrizten dute.



Oxidazioaren aurkako defentsa

Entzima antioxidatzaileak

- Superoxido Dismutasa (Cu,Zn-SOD, Mn-SOD):
 - $2O_2^- \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- Katalasa:
 - $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
- Glutation Peroxidasa (GPX): ur peroxidoaren degradazioan
 - $2GSH + ROOH \text{ (lipido peroxidoa)} \rightarrow ROH \text{ (alkohola)} + H_2O + GSSG \rightarrow \text{(Glutation erreduktasa) } GSH$
 - $2GSH + 2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + GSSG$

Molekula antioxidatzaileak, erradikal askei atxikitzen dira.

- A, C, E bitaminak
- Glutathiona (GSH), azido urikoa
- Karotenoak
- ...

Zahartzaroaren aurka hobereana txakolintxo (egunero pixka bat txabales!)

ROS-ek eragindako kaltea, ROS-ekoizpen eta gaitasun antioxidatzailearen arteko balantzearen ondorioa da. Zahartzaroan, oreka hori galdu eta ROS-en kalteak sortarazteko gaitasuna gailentzen da.

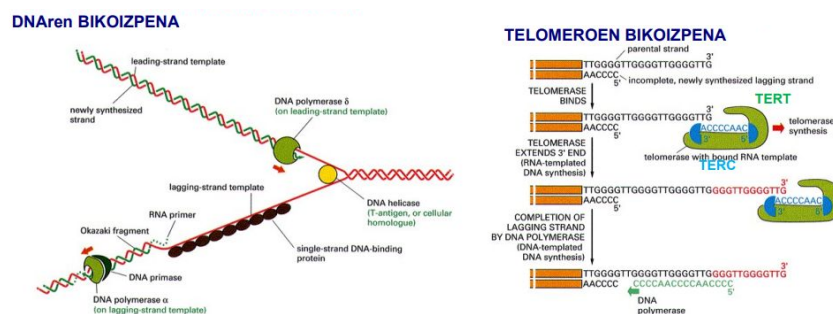
Bestalde, xenobiotikoen metabolismoa eta erradiazioa inoizatzaileak ROS ekoizpena emenda dezakete, beraz, kanpo inguruneke aldaketek ere badute eragina. Makromolekulen gaineko kalte oxidatzailearen maila, esponentzialki emendatzen da adinarekin (espezie desberdinetako ehun desberdinetan). Mitokondrioetako superoxido eta H_2O_2 -ren ekoizpena bereziki adinarekin lotuta dago

TELOMEROAK

Proteinekin asoziatutako DNA sekuentzia errepikakorrak dira, kromosoma ertzetan daudenak (gure DNA molekulak linealak dira, beraz, ertzak dituzte). Gure telomeroen sekuentziak, TTAGGG izaten dira. Hauen funtzio nagusiak, kromosomak egonkortu eta beraien fusioa ekiditea dira, kromosoma amaieren bikoizpena baimentzearekin batera.

Luzera zelula somatikoaren kromosomatan aldakorra da (6-12 kb) adin eta zelula-motaren arabera, gure ziklo zelularrean zehar, zelula zatiketa bakoitzeko muturretako 50-100 base pare galtzen direlako. Hau da, denok ditugu asko zatitzen diren zelulak, nahiz zatitzen ez direnak. Zatitzen ez diren zelulak, adibidez neuronak, jatorrizko luzera izango dute, aldiz, adibidez hesteetako zelulak laburragoak izango dira, hilabetero zatitzen direlako. Beraz, esaten da telomeroak erloju mitotiko gisa jarduten dutela, momentu batean katea motzegia izango delako zatitzen jarraitzeko.

Kromosomen muturra ezin daiteke bikoiztu hasle bat behar dugulako, eta ez dagoelako hau txertatzeko lekurik. Hale ere, badugu entzima bat honi aurre egiteko, **telomerasa**. Telomerasa, alderantzizko transkriptasa (TERT) jarduera duen erribonukleoproteina da, sekuentziaren molde batekin (TERC). Telomerasak induzitzen du baita ere kromosomen ertzak babesten dituen estaldura proteikoaren sintesia



Beraz, telomerasak sekuentzia entzima honek transkriptasa bidez DNA-ren kopia bat burutzea ahalbidetzen du, luzatuz. Hau horrela izanik hasle bat sintetizatzeke eta beste parte bat bikoizteke nahikoa leku izango dugu. Beraz, telomerasa baldin badaukagu, nola da posible gure katea laburtzea?

Tetrahya termophila, "hilezkorra" den espezie da, Elizabeth H. Blackburn-ek sintetizatu zuena. Giza fibroblastoak eta bestelako zelula somatikoek ez dute telomerasarik espresatzen eta horregatik, telomeroak laburtu egiten dira ziklo zelular bakoitzean. Puntu batean, gehiegizko laburketaz estaldura proteikoa matxuratzen da, eta honek DNA kalteak eragiten ditu. Horrela, p53 aktibatu eta zelularen zikloa gelditzen da. Hau, eboluzioan zehar zelularen zatiketa kontrolatzeko mekanismo bat izan da, urteen poderioz metatuko mutazioak direla eta ez mutatzeko gaitasuna erakutsi dute. p53-ren funtzioa aldatu eta blokeatzekotan, zelula jarraitu egingo dute zatitzen nahiz eta telomeroak laburtzen jarraitu.

Kuriositate moduan, Hela zelulak laborategietan gehien erabiltzen diren tumore zelulak dira.

Tumore zelula gaiztoek telomerasa espresatzen dute (zelula hauetan zatiketa kopurua ez dago mugaturik). Tumore gene ezabatzaileek aldiz, telomerasaren espresioa inhibitzen dute eta onkogeneek telomerasa aktibatu egiten dute.

Tumore zelula onberek ez dute telomerasarik, hazkuntza ahalmena mugatua dutelarik. Zelula onbera hauek tumore zelula gaizto bihurtzen dira, telomerasaren espresioa ematen denean.

Telomerasa zelula germinala, hozi zelula eta hazkuntza fase transitorioan dauden zeluletan (hozi zeluletatik eratortzen diren mitosi ahalmena duten zeluletan) espresatzen da bereziki. Zelula guzti hauetan nahiz eta askotan zatitu, telomeroak luze mantentzen dira.

Laborategietan sarritan, zelulak telomerizatu egiten dira zahartzapen prozesua inhibitu ahal izateko. Baina, zelulen telomerizazio honek, zelulek beraiek, ziklo zelularren kontrola galtzen dute eta minbizia sortzen dituzte.

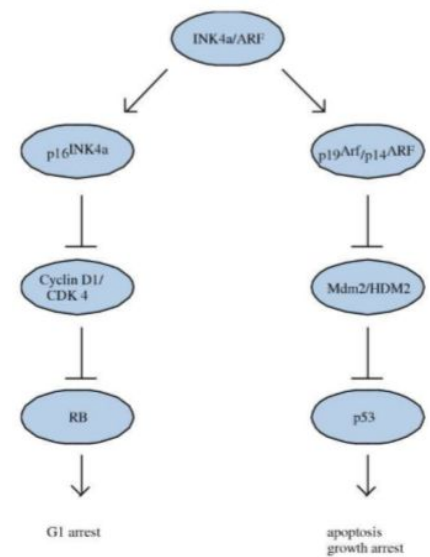
INK4a/ARF lokusa:

Lokus honek, INK4a eta ARF transkripzio faktoreen bitartez, gene desberdinak kodetzen dituzte p15, p16, p18 eta p19 proteinak sortzeko.

Sorturiko p16INK4a proteinak CDK4 eta CDK6 inhibitzea ekartzen du, ziklo zelularra G1 fasean geldiaraztea ekarriz.

Sorturiko p19Arf/p14ARF proteinak, p53-ren egonkortasuna erregulatzen du MDM2 proteina inaktibatuz. MDM2 inaktibatzean, p53 aktibatu egingo da eta ziklo zelularra stop egingo du, zelula apoptosira bideratuz.

Gene hauek oso maila baxuetan espresatzen dira ehun gazte gehienetan, hau da, p16INK4a eta p19Arf/p14ARF gutxi ekoizten da. Baina, nagusitzean gene hauen espresioa gehiago aktibatu egiten da eta ARF eta p16ren presentzia handiagoa da, zelulen zatiketa inhibitzerara eramanez.



15.GAIA: ZELULEN HERIOTZA

Zelulak apoptosis (zelularen heriotza programatua) edo nekrosis hil daitezke. Morfologikoki eta molekulariki oso desberdinak dira bi bideak; apoptosian zelularen zatitze bat ematen den bitartean, nekrosian, kontrolik gabeko leherketa bat ematen. Autofagositozia, zelularen heriotz programatutzat ere kontsideratzen da, zelularen edukiak liseritu egiten dira eta hau eman ostean zelula hil egiten da. Gure organismoan, zelularen heriotz mota hau, ez da beste bi moduak bezain besterainoko arrunta.

Zelulak ingurumen aldakor batean bizi dira eta ingurumen horretara egokitu behar dira beraien geneen adierazpena kontrolatuz, geneen adierazpen diferentziala ingurumeneko aldaketei egokitzeko mekanismorik garrantzitsuena izango delarik. Ingurumen aldakor horretan ematen diren aldaketak bortitzak baldin badira, kalte zelularra agertuko da eta horrek patologia sorraraziko du.

Kasu honetan, zelulak aldaketei erantzuteko gaiz ez badira, heriotza edo neoplasia gertatu daitezke. Neoplasiaren kasuan, zelulak bere ziklo zelularreko kontrola galdu eta minbizia sortuko du.

Heriotzaren kasuan, kaltea itzulezina edo ez-selektiboa denean nekrosia emango da eta aldiz, kaltea modu selektiboan (zelularen gune edo osagai batean) eragiten badu, apoptosia emango da.

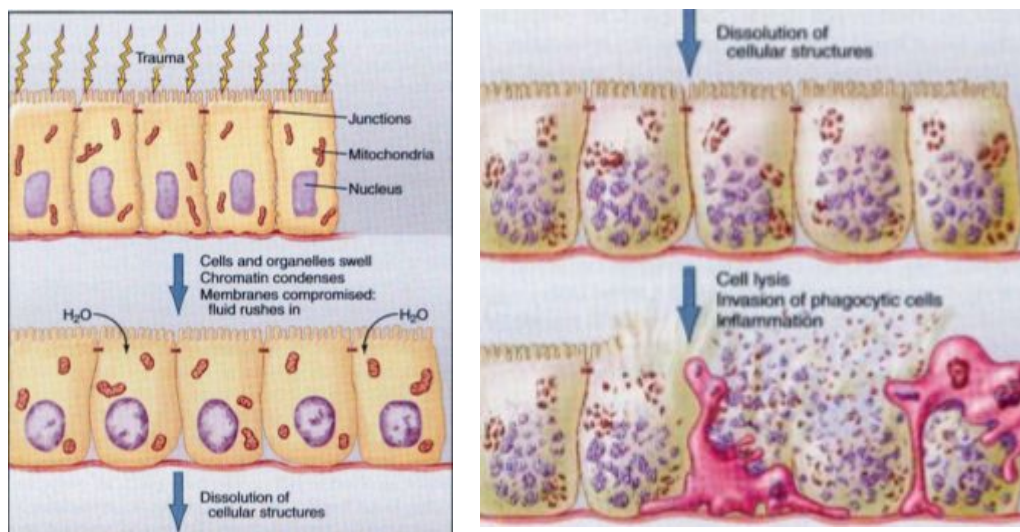
Nekrosia

Zelularen hainbat egituretan eragiten du azkenean zelulak estanda egin arte.

Lehenik, nukleo kromatina metatuz kondentsatu egiten piknosia emanaz eta nukleo piknotikoa sortuz. Nukleo hau ondoren, zatitu egingo da, kariolisia emango da, nukleoaren lisia hain zuzen ere.

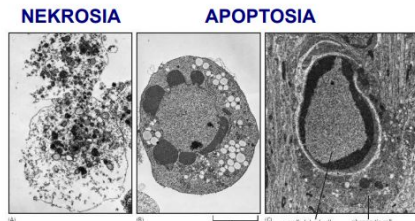
Mintzean, ATP-ren ekoizpena murriztu egiten da eta horrek ioien eta uraren balantzea modu egokian ondo ez mantentzea ekartzen du. Zelula orokorrean puztu egiten da; mitokondrioak kondentsatu ostean puztu egiten dira aldaketa ioinikoak direla eta. Erretikulu endoplasmatikoa ere ioi zein ur-fluxuen alterazioak direla eta puztu egiten da. Azkenik, lisosomak ere puztu egiten dira (eztanda egitean hidrolasa azidoak askatuko dituztelarik).

Egitura desberdinen puzketa eman ostean, zelularen mintza ere puztu egingo da eta azkenik, zelula lehertu egiten da. Leherketaren ondorioz, aldameneko zeluletara zelula hilaren hondakinak iritsiko dira eta horrek, hantura erantzuna eragingo du, gune hori garbitzeko helburua duten makrofagoentzako seinalea hain zuzen ere.



Motak:

- Koagulazio bitarteko nekrosia: Odoletapenik eta ondorioz oxigenorik ez dagoenean proteina desnaturalizatu egiten dira eta nekrosia ematen da.
- Nekrosi kolikuatiboa: Bakterioek sortutako lesioek hidrolasen jardura bultzatu eta nekrosia gertatzen da.



Sydney

Brenner, familia oso txiro batean jaio zen, baina zientzialari oso garrantzitsu bihurtu zen. Hauek, *C. elegans*-ekin lan egin zuen. Zizare honetan, 959 zelula daude, kontaturik daudelarik. Bestalde, badakigu bere garapenean zehar zelula bakoitzaren patua zein den. Garapenean zehar, 1090 zelula somatiko eskuratzen dira, eta momentu batean, 131 zelula apoptosiz hil egiten dira, amaierako 959 eskuratu arte. Beraz, badakigu zein zelula hiltzen diren apoptosiz. Hau, apoptosiaren kontrol molekularra aztertzeko erabilgarria suertatu da.



Apoptosiaren erregulazioa zelan ematen zen aurkitu zuten 3 zientzialariak: Brenner, Horvitz eta Sulston

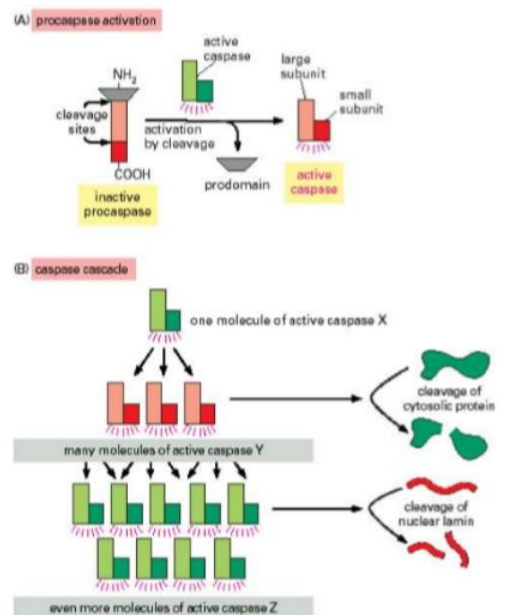
Laborategian ikerketa egiteko *C. elegans* patataren nematodoa erabili zuten. Gehienak hermafroditoak dira eta 959 zelula dituzte zehazki, zelula bakoitza nondik datorren zehazturik dagoelarik. Garapenean zehar 1090 zelula somatiko sortzen dira hermafrodito bakoitzean, horietatik 131 zelula apoptosira bideratzen direlarik.

Apoptosis hilko den zelula txikitu egingo da zelulen arteko loturak galdu baitira. Mintzean, bigeruz lipidikoaren asimetria galdu egingo da eta nukleoko kromatina kondentsatu egingo. Azkenik, zelularen zatiketa emango da, mintzez inguratutako gorputz apoptotikoen sorrera emango delarik, hauen barnean nukleo, mitokondrio eta bestelako organuluaren zatiak egongo direlarik. Gorputz apoptotiko hauek, aldameneko zelulen zein makrofagoen bitartez fagozitatuko dira, honek, entzima hidrolitikoaren galera eta osagaien berziklapena baimenduko duelarik.

Apoptosiak bi fase nagusi edukiko ditu:

- Latentzia fasea: Iraupen luzeeneko fasea da (aldakorra, orduak-egunak), prokaspasak kaspasak bihurtzen direneko aldia.
- Ejekuzio fasea: Aldaketa morfologiko eta fisiologikoak emango direneko fase azkarra (ordu 1 gutxi gora behera) eta makrofagoek egiturak fagozitatuz liseriketa emango den aldia.

Apoptosia, prozesu proteolitiko bat da, kaspasen menpeko prozesua hain zuzen ere. Kaspasek beraien gune aktiboan duten zisteinarekin, proteina gako batzuk (gaineztadura nuklearreko proteinak eta DNAsak inaktibatzen dituzten proteinak) apurtu ditzazkete azido aspartikoak dauden lekuetan. Kaspasak zelula guztietan sintetizatzen dira, baina aitzindari inaktibo (prokaspasa) gisa sintetizatzen dira eta beste kaspasa batzuen jardura dela eta (aktibazio ur-jauzi proteolitikoa) aktibatu egiten dira. Lehenik, prokaspasa baten aktibazioa ematen da prokaspasaren prozesamendu proteolitikoarekin eta behin prokaspasa kaspasan bilakaturik, ur-jauzi aktibazioa gertatuko da.

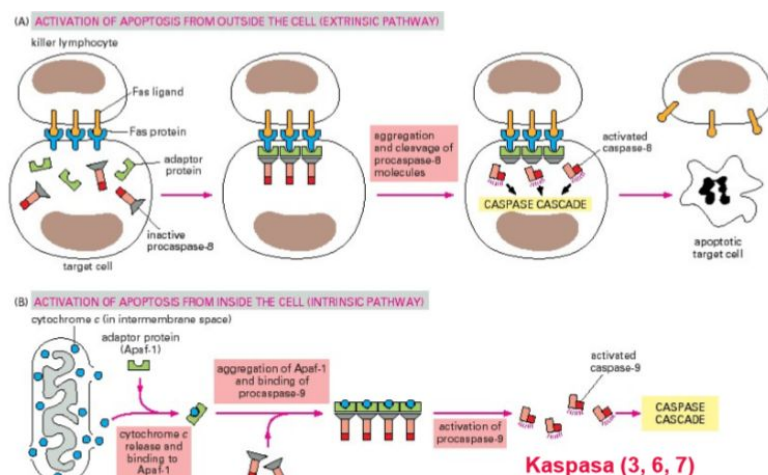


Bi kaspasa mota ditugu; kaspasa hasleak eta kaspasa ejekutazaileak. Hasleak amino muturraz, azpiunitate handiaz eta azpiunitate txikiz osaturik daude eta ejekutazaileak aldiz azpiunitate handiz ta azpiunitate txikiz soilik. Kaspasak, dimero giza elkartzen direnean prozesamendu proteolitikoa jasaten dute, (kaspasa hasleek amino muturra galduko dutelarik) eta aktibaturik geratuko dira. Kaspasa guztiek tetramero gisa lan egiten dute.

Aktibazioa, proteina adaptadore batzuen laguntzaz ematen da, zenbait prokaspasa espezifikoak (prokaspasa hasleak) lotzen dituzte agregatuak eratzen dituztelarik.

Aktibazio hori modu desberdinetan induzitu daiteke:

- Zelularen kanpoaldetik: Zelularen gainazalean dauden “heriotzaren hartzailak” aktibatzen badira (Fas proteina hartzailak). Kanpo zelula batek (natural killerrak) hil egingo den zelulan hartzailak hauek aktibatzean, prokaspasa 8 haslearen amino muturra proteina adaptadorearekin batera lotu egingo da eta modu honetan kaspasa bihurtu (aktibo). Jarraian, kaspasa 8 honek ur-jauzia sortuko du zelula apoptosira eramanez.
- Zelularen barnealdetik: Mitokondrioaren bidea da. Mitokondrioaren mintzak c zitokromoa askatzen du eta proteina adaptadorearekin batzen da eta modu honetan prokaspasa 9 haslea batu ahal



izango da. Prokaspasa, batu bezain azkar kaspasa bihurtu eta ondorioz aktibatu egingo da eta ur jauzia eragingo du

P53-k erregulatzen dituen proteinen artean Bcl2 familiako proteinak (Bad, Bax, Bak, Bcl-2, Bcl-X) daude. Proteinak hauek mitokondrioaren kanpo mintza desegonkortu (c zitokromoa kanporatu ahal izateko eta zelula apoptosira bideratzeko) edo egonkortu (apoptosia inhibitzen dute, c-zitokromoaren askapena blokeatuz) egiten dute. Bcl-2 eta Bcl-X proteina egonkortzaileak dira eta Bad, Bax eta Bak aldiz desegonkortzaileak.

IAP familiako proteinak ere, apoptosi inhibitzaileak dira, prokaspasetara lotzen dira hauen aktibazioa ekiditeko edota kaspasetara lotzen dira beraien jarduera eteteko. Kontrara, Smac/Diablo proteinek, apoptosia bultzatzen dute IAP familiako proteinak inhibituz.