

Cartas al Editor

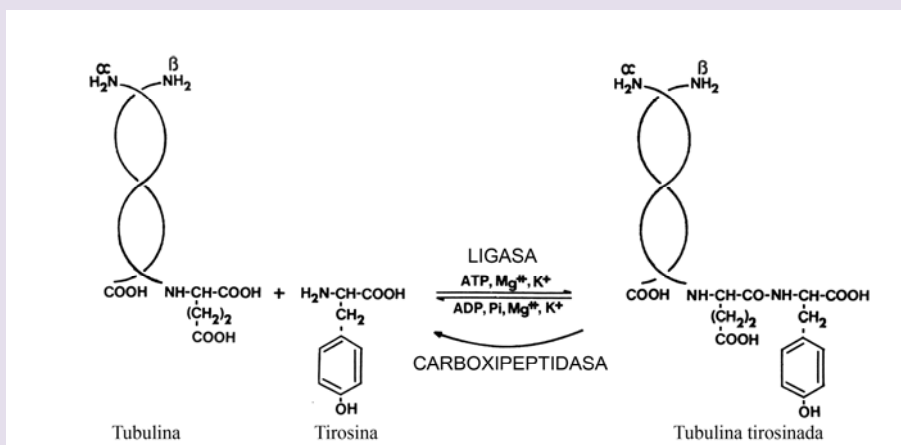
## Alfa-Tubulina y un Ciclo que no deja de sorprender

Por **Mauricio Galiano y Gastón Bisig**

Profesores auxiliares del Departamento de Química Biológica-CIQUIBIC, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

**$\alpha$**  - y  $\beta$ -Tubulina son proteínas que se asocian entre sí formando heterodímeros llamados "tubulina", proteína ésta que es el principal constituyente de los microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras filamentosas que junto a filamentos intermedios y microfilamentos de actina conforman el "citoesqueleto" de una célula. Los microtúbulos participan activamente en diferentes procesos celulares como división celular, transporte de sustancias dentro de la célula, migración y diferenciación.

Estos conceptos son el resultado de la inspiración fructífera y el trabajo constante de miles de científicos y estudiantes alrededor del mundo desde principios del siglo pasado. Recientemente, en un breve comentario publicado en la revista *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [1], se realizó una reseña sobre uno de los procesos biológicos que involucran a  $\alpha$ -tubulina y que fueron descubiertos y descritos en nuestra Universidad (Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Biológica) por el grupo de investigación dirigido por los Dres. Héctor S. Barra y Ranwel Caputto a comienzo de la década del 70. Estos investigadores encontraron que la subunidad alfa de tubulina es aceptora (en su extremo carboxílico) de un residuo del aminoácido tirosina [2]. Esta reacción, denominada "tirosinación" de la Tubulina, es llevada a cabo por una enzima que se denominó Tubulina-Tirosina Ligasa (TTL). El mismo grupo de investigación determinó que ese residuo de tirosina podía ser removido de manera específica por la acción de otra enzima a la que se denominó Tubulina carboxipeptidasa (TCP) [3], en una reacción denominada de "detirosinación" de Tubulina. Tomadas en conjunto estas dos reacciones se conocen en la actualidad como "Ciclo de Tirosinación/Detirosinación de la tubulina" [4] (Esquema).



Esquema del ciclo de Tirosinación/detirosinación de alfa tubulina adaptado de Barra et al., 1988 (4).

En estudios posteriores se determinó que la acción continuada de la TCP sobre la tubulina que ya perdió su residuo tirosina es capaz de liberar también, el penúltimo aminoácido carboxilo terminal, generando una nueva variante de alfa-tubulina denominada tubulina delta-2 (debido a que le faltan 2 aminoácidos en su extremo carboxilo)[5-7].

El desarrollo de anticuerpos específicos para cada una de las variantes de  $\alpha$ -tubulina, permitió caracterizar que el citoesqueleto de microtúbulos de una célula puede estar conformado por distintas subpoblaciones de microtúbulos, los cuales se encuentran enriquecidos en una u otra variante de  $\alpha$ -tubulina. Estas variaciones en los tipos de tubulina suelen asociarse a su vez a diferencias en el dinamismo y estabilidad de estos microtúbulos [4] (Figura 1).

Es destacable el hecho de que este descubrimiento realizado en nuestra Universidad fue el inicio de una intensa y excitante investigación en laboratorios de todo el mundo. Dado que la tubulina es la principal proteína que forma a los microtúbulos y éstos participan en las importantes funciones celulares, la dilucidación de la función de la tirosinación/detirosinación de tubulina es un tema de investigación recurrente relacionado a enfermedades tales como cáncer (ya que los microtúbulos participan en la división celular) y enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, Parkinson y otras (dada la participación de los microtúbulos en el transporte intracelular de sustancias, que se encuentra alterado en dichas enfermedades).

Evidentemente, descubrimientos como el mencionado para  $\alpha$ -tubulina y la primera descripción de una de sus modificaciones post-traduccionales es uno de tantos ejemplos, donde un simple hallazgo científico evoluciona con sucesivos estudios hacia un mejor entendimiento de un fenómeno, en este caso biológico. Este es uno de los motores que moviliza a quienes trabajamos en los laboratorios de investigación de esta Facultad. Sin embargo, lo curioso y atractivo del ciclo de Tirosinación/Detirosinación de  $\alpha$ -tubulina es que a más de 30 años de haber sido descrito, hay aspectos del mismo que aun continúan siendo un misterio. Con el avance de las técnicas de biología molecular y el desarrollo de animales mutantes, en los últimos años se han determinado aspectos moleculares que son importantes para el conocimiento de las funciones biológicas que podrían asignarse a este ciclo. Los adelantos más significativos se obtuvieron a partir del secuenciado genómico de la enzima TTL y posteriores estudios sobre la misma [8, 9]. Por otra parte, resulta muy llamativo que aun hoy, con el conocimiento de genomas completos para diversos organismos, no se ha logrado determinar fehacientemente la secuencia genómica que codifica para la enzima TCP. La determinación de la misma sin dudas permitirá avanzar hacia una mejor comprensión de estas modificaciones que de manera cíclica van transformando a  $\alpha$ -tubulina.

Muchos investigadores se formaron en el Departamento de Química Biológica realizando su trabajo de Tesis Doctoral sobre este tema en particular. Sin llegar a hacer una lista completa cabe mencionar a quienes fueron los pioneros: Dr. Julio A. Rodríguez, Dr. Carlos A. Arce, Dra. Marta E. Hallak, y Dr. Carlos E. Argaraña (Figura 2). Humildemente, nos sumamos con esta breve reseña al reconocimiento de la comunidad científica internacional a tan peculiar descubrimiento.

### Referencias Bibliográficas:

1. Janke, C., *Mysterious modification of tubulin*, in *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013.
2. Arce, C.A., et al., *Incorporation of L-tyrosine, L-phenylalanine and L-3,4-dihydroxyphenylalanine as single units into rat brain tubulin*. *Eur J Biochem*, 1975. **59**(1): p. 145-9.
3. Hallak, M.E., et al., *Release of tyrosine from tyrosinated tubulin. Some common factors that affect this process and the assembly of tubulin*. *FEBS Lett*, 1977. **73**(2): p. 147-50.
4. Barra, H.S., C.A. Arce, and C.E. Argarana, *Posttranslational tyrosination/detyrosination of tubulin*. *Mol Neurobiol*, 1988. **2**(2): p. 133-53.
5. Barra, H.S., C.A. Arce, and R. Caputto, *Total tubulin and its aminoacylated and non-aminoacylated forms during the development of rat brain*. *Eur J Biochem*, 1980. **109**(2): p. 439-46.
6. Paturle-Lafanechere, L., et al., *Characterization of a major brain tubulin variant which cannot be tyrosinated*. *Biochemistry*, 1991. **30**(43): p. 10523-8.
7. Paturle, L., et al., *Complete separation of tyrosinated, detyrosinated, and nontyrosinatable brain tubulin subpopulations using affinity chromatography*. *Biochemistry*, 1989. **28**(6): p. 2698-704.
8. Valenzuela, P., et al., *Nucleotide and corresponding amino acid sequences encoded by alpha and beta tubulin mRNAs*. *Nature*, 1981. **289**(5799): p. 650-5.
9. Erck, C., et al., *A vital role of tubulin-tyrosine-ligase for neuronal organization*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102** (22):7853-8.



**Figura 1:** Inmunofluorescencia de células CHO (derivadas de ovario de hámster chino) empleando anticuerpos específicos, anti-tubulina tirosinada (verde - panel izquierda), anti-tubulina detirosinada (rojo - panel central) y superposición de ambas imágenes (panel derecha). Se aprecia la presencia de ambas subpoblaciones de microtúbulos, con mayor abundancia de microtúbulos tirosinados, característico en este tipo celular (barra escala: 10  $\mu$ m).



**Figura 2:** En la imagen los doctores Carlos Arce, Marta Hallak, Ranwel Caputto y Héctor Barra, junto a Luis Federico Leloir durante la reunión conjunta de PAABS y SAIB de 1977 en La Falda, Córdoba.