

# Premi Nobel

## El transport cel·lular

Ismael Mingarro i Fernando Aniento, Universitat de València

El 2013, l'Acadèmia Nobel va guardonar amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina tres científics que han esbrinat com les cèl·lules organitzen els sistemes de transport. Cada cèl·lula es comporta com una fàbrica que produeix i exporta una gran varietat de molècules, que són transportades per l'interior cel·lular dins petites estructures lipídiques que anomenem *vesícules*. Els guardonats, Randy W. Schekman, James E. Rothman i Tomas C. Südhof, han descobert els principis moleculars que governen el transport i l'alliberament de les molècules transportades en el moment adequat i en la ubicació cel·lular precisa.

Com en un port de mercaderies on hi ha mecanismes que s'encarreguen d'embarcar els diferents productes a destinació i temps correctes, la cèl·lula, amb els seus distints compartiments (òrgànuls), s'enfronta a un problema semblant: lliurar les distintes molècules que produeix a l'òrgànul adequat, o exportar-les a l'exterior cel·lular en el moment just. Les molècules són transportades mitjançant vesícules de membrana d'uns òrgànuls a altres, o bé es fusionen amb la membrana externa de la cèl·lula per lliurar el seu contingut a l'exterior. Però, com saben les vesícules on i quan han de lliurar la seua càrrega?

El procés de transport inclou tres etapes: la formació de vesícules a partir d'un compartiment membranós (donador o d'origen), que inclou les molècules que cal transportar, el transport pel citoplasma, fins arribar al compartiment apropiat (acceptor o diana), i la fusió de les vesícules amb la membrana en arribar, per completar el procés. El transport de vesícules genera un problema conceptual: els òrgànuls d'origen i diana tenen una composició molecular característica, que en determina les funcions. Per tant, si el trànsit de membranes es fera de manera incontrolada es produiria un reordenament de les molècules dels compartiments implicats, cosa que comportaria una pèrdua de la identitat i, per tant, de les funcions; en definitiva, la mort de la cèl·lula. Per evitar-ho, hi ha dos principis fonamentals que regeixen el trànsit intracel·lular de membranes. D'una banda, la classificació molecular (*sorting*), quan les vesícules

trien la «càrrega» correcta i exclouen les molècules pròpies de l'òrgànul d'origen. D'una altra, l'adreçament de les vesícules (*targeting*), quan les vesícules es fusionen amb el compartiment diana correcte. Gràcies a aquests dos principis és possible mantenir la identitat diferencial dels òrgànuls cel·lulars tot i el flux constant de components de membrana.

La història dels premis comença el 1974. Tant Schekman com Rothman tenien clar que en el trànsit vesicular eren essencials les propietats de les membranes. Schekman va començar al seu laboratori de la Universitat de Califòrnia, a Berkeley, estudiant la secreció de proteïnes en *Saccharomyces cerevisiae*, el llevat del pa. Una decisió arriscada, perquè, tot i que hui els llevats constitueixen un sistema experimental molt popular, aleshores no estava clar que tingueren una via secretora i si, en cas de posseir-ne, podria reflectir el transport en cèl·lules humanes. Però es va adonar que els llevats secreten glicoproteïnes i que són molt manejables des del punt de vista genètic. Va identificar fins a vint-i-cinc gens diferents implicats en el procés de secreció, les mutacions dels quals produïen l'acumulació de proteïnes dins de les cèl·lules. I, amb l'agrupació fenotípica dels gens, va concloure que la maquinària encarregada del transport vesicular en la cèl·lula està regulada amb una elevada precisió.

Rothman va abordar el problema utilitzant aproximacions bioquímiques, assajos lliures de cèl·lules, però amb components de cèl·lules de mamífer. Amb aquestes aproximacions va descobrir el complex de proteïnes que possibilita la unió i la fusió de les vesícules amb les seues membranes diana. El fet que hi haja moltes d'aquestes proteïnes i que s'unisquen solament en unes combinacions específiques assegura que les molècules transportades siguin lliurades al lloc adequat. Curiosament, va resultar que el gens descoberts per Schekman en el llevat codifiquen les proteïnes homologues que va identificar Rothman en les cèl·lules de mamífers, cosa que suggereix un origen evolutiu evident per als sistemes de transport. Podem dir que Rothman i Schekman conjuntament havien elucidat la maqui-

nària fonamental per a l'adreçament i la fusió de vesícules, però faltava conèixer la regulació temporal del procés. Ja se sabia que la fusió de vesícules ha d'executar-se amb gran precisió en resposta a estímuls específics. Com ara en l'alliberament de neurotransmissors en el cervell o la secreció d'insulina en les cèl·lules  $\beta$  del pàncrees. En principi, la biofísica de la fusió de membranes és relativament simple; però, com aconseguen les cèl·lules lliurar la seua càrrega en el moment apropiat? I això és el que va tractar de resoldre Südhof.

Südhof estava interessat especialment en la connexió entre les neurones en el sistema nerviós, o entre les neurones i les cèl·lules musculars que han de respondre a un estímulo. Aquesta comunicació ocorre per mitjà de neurotransmissors, que se sintetitzen en les neurones i s'emmagatzemen a l'interior de milers de vesícules, les vesícules sinàptiques. Quan arriba el potencial d'acció, entra calci i es desencadena la fusió de les vesícules sinàptiques amb la membrana plasmàtica de l'axó de la cèl·lula presinàptica. El neurotransmissor s'allibera a la sinapsi i interacciona amb receptors en la membrana plasmàtica de la cèl·lula postsinàptica, que en aquest cas és la dendrita d'una altra neurona. El mateix passa quan la neurona ha de connectar amb una cèl·lula muscular. El laboratori de Südhof va buscar les proteïnes que detecten el calci en cèl·lules nervioses. Van identificar la maquinària molecular que respon a l'entrada d'ions calci i dirigeix ràpidament les proteïnes veïnes a unir vesícules a la membrana externa de les cèl·lules nervioses. Seguidament, les membranes es fusionen i s'alliberen els neurotransmissors.

Els descobriments fets pels guardonats han contribuït de manera decisiva a entendre de quina manera les molècules són transportades fins a localitzacions precises dins de la cèl·lula. Com hem vist, els processos de trànsit vesicular són essencials en nombrosos processos fisiològics, incloent-hi la comunicació entre les neurones en el cervell, la resposta immunitària o la producció i els efectes de les hormones. No és cap sorpresa que defectes en qualsevol d'aquests processos de trànsit vesicular estiguen associats amb malalties com ara la diabetis, el Parkinson o l'Alzheimer. Sense aquesta exquisida organització, la cèl·lula cauria en el caos més absolut. •

