

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Especial Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2013 Del tráfico de membrana a la comunicación neuronal



José A. Esteban
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)

Biografía Resumen

José A. Esteban se licenció en Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid en 1988, y obtuvo el título de Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid en 1993. A continuación realizó estancias postdoctorales en Estados Unidos, en la Universidad de Vermont y en Cold Spring Harbor Laboratory (Nueva York). Fue en esta institución donde se inició en el estudio de los mecanismos de comunicación neuronal y su plasticidad basada en procesos de transporte de membrana. En 2002 inició su grupo de investigación propio en la Universidad de Michigan (EEUU), donde profundizó en estos trabajos y contribuyó a la identificación de la maquinaria molecular que dirige y transporta los receptores de neurotransmisor en las neuronas. En 2008 volvió a España, donde ahora dirige el grupo de "Mecanismos moleculares y celulares de la plasticidad sináptica" en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", de Madrid.

Cada célula es una pequeña fábrica que produce y exporta distintas sustancias. Estos cargamentos se empaquetan en pequeños compartimentos de membrana llamados vesículas, que son luego transportados por el interior de la célula para llegar al lugar correcto en el momento adecuado. El trabajo de Schekman, Rothman y Südhof sobre este proceso ha merecido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2013.

Summary

Every cell is a little factory that produces and releases different substances. This cargo is packed in small membrane compartments called vesicles, which are then transported within the cell to reach the right place at the correct moment. The work of Schekman, Rothman and Südhof on this process has deserved the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2013.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina del año 2013 ha estado dedicado a un problema biológico fundamental: ¿cómo se transportan y distribuyen las distintas sustancias y cargamentos en el interior de la célula y las destinadas a ser liberadas al exterior? Todas las células contienen un complejo sistema de transporte interno, cuya existencia ya era conocida desde los trabajos pioneros de George Palade en los años 1960 (1), (Premio Nobel en 1974). Sin embargo, sólo en los últimos 20 años se ha conseguido un conocimiento razonablemente completo de su organización y regulación interna, en gran medida gracias a las investigaciones de Randy Schekman, James Rothman y Thomas Südhof, galardonados en 2013 con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

Randy Schekman realizó casi todo su trabajo en la Universidad de California, en Berkeley. Su aproximación al problema del transporte intracelular fue fundamentalmente genética. Para ello utilizó un organismo cuya manipulación genética es relativamente sencilla, como es la levadura cervecera. Schekman estudió mutantes en los que el sistema de transporte era defectuoso, dando lugar a "atascos" en el tráfico intracelular. A continuación, aisló los genes cuya mutación producía los defectos de transporte, y generó un mapa anatómico y funcional, en el que distintos genes controlan pasos específicos en el transporte de membrana entre distintos compartimentos en el interior de la célula (2). Esta cartografía diseñada sobre la célula de levadura es esencialmente la que se utiliza hoy en día para entender el funcionamiento interno de células tan dispares como las neuronas o las células secretoras de insulina en el páncreas.

James Rothman realizó la mayor parte de sus investigaciones relacionadas con este Premio Nobel en la Universidad de Stanford. Su trabajo consistió fundamentalmente en la disección bioquímica del proceso de fusión de membrana. Este proceso es extremadamente específico, para evitar la mezcla de cargamentos en los compartimentos incorrectos y el caos intracelular. Rothman descubrió una serie de proteínas que se anclan específicamente en distintas vesículas o en la superficie

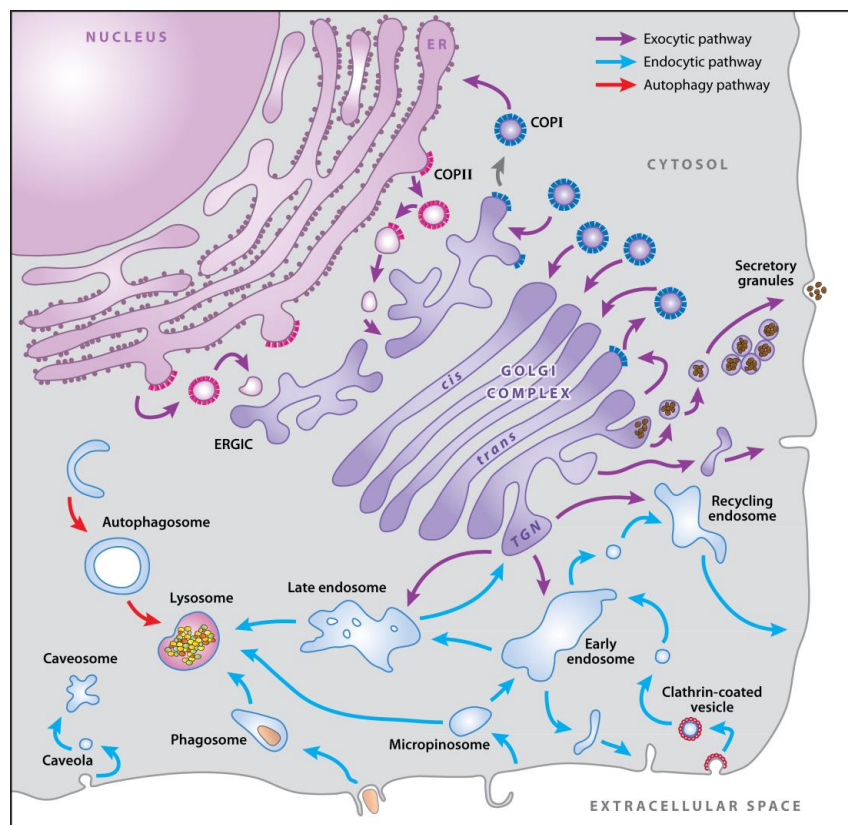
de la célula, y fuerzan la fusión de las membranas en los sitios adecuados. Para ello empleó técnicas de fraccionamiento y purificación de distintos compartimentos de membrana en células de mamífero. De esta forma, por primera vez, se identificaron componentes de la maquinaria molecular que ejecuta el transporte y la fusión de las membranas (3). Thomas Südhof realizó la mayor parte de su trabajo de investigación en la Universidad de Texas Southwestern, en EEUU. Sus investigaciones están encaminadas a entender estos mecanismos en una de las células más evolucionadas y especializadas que se conocen, como son las neuronas en el cerebro. Aquí el proceso que se estudió fue la liberación de neurotransmisor, que permite la comunicación de una neurona a otra. Las vesículas que contienen los neurotransmisores permanecen inmóviles hasta la llegada del estímulo nervioso (potencial de acción), que dispara la fusión de la vesícula con la membrana sináptica en tiempos inferiores a un milisegundo (4). Esta precisión y rapidez son fundamentales para la comunicación nerviosa. Una de las contribuciones fundamentales del laboratorio de Thomas Südhof ha sido la identificación de una serie de proteínas en las vesículas de neurotransmisor que unen Ca^{2+} y actúan como sensores que detectan la llegada del impulso nervioso y disparan con gran rapidez la fusión de membrana (5). Además, estas investigaciones supusieron un cambio conceptual, al descubrir que la fusión de membrana podía ocurrir de forma regulada, en respuesta a estímulos determinados. Ahora se sabe que éste no es sólo el caso de las neuronas, sino también el de la mayor

parte de las células endocrinas, del sistema inmune y otros tipos celulares.

En conclusión, estos estudios nos han llevado en dos direcciones complementarias. Por un lado, nos han permitido entender los mecanismos básicos del transporte intracelular de membrana, que operan en todas las células eucariotas y son fundamentales para su organización interna y correcto funcionamiento. Por otro lado, nos han ofrecido un ejemplo de cómo estos mecanismos pueden adaptarse a los requerimientos específicos de distintos tipos celulares, como es el caso de la liberación de neurotransmisor en las neuronas.

Referencias

1. Palade GE. The organization of living matter. Proc Natl Acad Sci U S A. 52:613-34, 1964.
2. Schekman R. Genetic and biochemical analysis of vesicular traffic in yeast. Curr Opin Cell Biol. 4:587-92, 1992.
3. Waters MG, Griff IC, Rothman JE. Proteins involved in vesicular transport and membrane fusion. Curr Opin Cell Biol. 3:615-20, 1991.
4. Südhof TC. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. Neuron 80:675-90, 2013.
5. Pang ZP, Südhof TC. Cell biology of Ca^{2+} -triggered exocytosis. Curr Opin Cell Biol. 22:496-505, 2010.
6. De Matteis MA, Vicinanza M, Venditti R, Wilson C. Cellular assays for drug discovery in genetic disorders of intracellular trafficking. Annu Rev Genomics Hum Genet. 14:159-90, 2013.



Pie de figura. Esquema representativo de las distintas rutas de transporte intracelular de membrana. Extraído de (6).