

19 DE SEPTIEMBRE DE 2002

Estructura revela detalles de los transportadores de carga de la célula

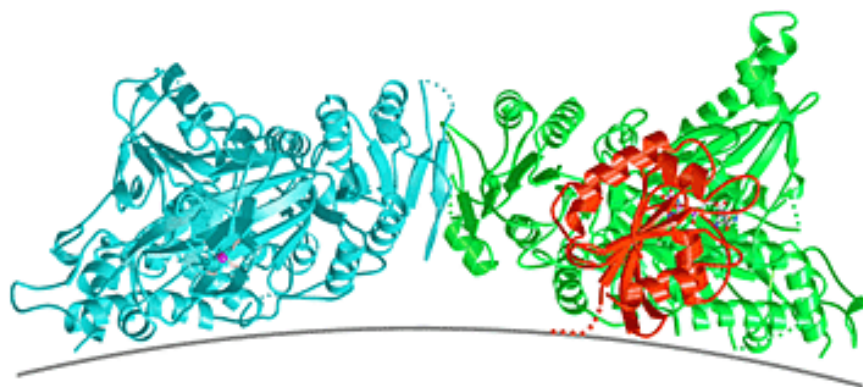


Image Title: Imagen del complejo de plegación... - Laboratorio Goldberg

Usando cristalografía de rayos X, unos investigadores han producido las primeras imágenes de un gran complejo molecular que ayuda a formar y a cargar las pequeñas vesículas con forma de burbujas que transportan las proteínas recién formadas en la célula. La comprensión de la gemación de vesículas es uno de los requisitos previos para entender cómo las proteínas y otras moléculas se dirigen a sus destinos correctos en la célula.

En un artículo publicado en el número del 19 de septiembre de 2002, de la revista *Nature*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Jonathan Goldberg, Xiping Bi y Richard Corpina, del Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering revelan la arquitectura intrincada del complejo de plegación, que es un sistema de proteínas que participa en la formación de vesículas en el retículo endoplasmático de la célula (RE). El complejo de plegación de vesículas es el componente que activa una cubierta proteica llamada COPII, que toma una sección de la membrana del RE, la aprisiona para formar la vesícula y empaqueta la carga de proteínas que será transportada.

La estructura revelada por Bi, Corpina y Goldberg es una contribución importante a la comprensión de la formación de vesículas proceso clave para el transporte de las proteínas recientemente formadas, dijo el investigador del HHMI, Randy Schekman, un pionero en los estudios de vesículas en la Universidad de California, Berkeley. Clarifica detalladamente el mecanismo por el cual el complejo central de la cubierta de proteínas COPII se ensambla en la membrana del RE para iniciar el proceso de captura de carga de la membrana y gemación de vesículas. Schekman y James Rothman, del Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering, trabajando independientemente, ha identificado muchos de los detalles fundamentales del transporte y secreción de proteínas.

Goldberg dijo que el complejo pregemación de vesículas era considerado una estructura importante que se debía resolver, debido a la función de COPII en el transporte de proteínas. Lo que hace única a la cubierta de COPII es que en sus proteínas se codifica mucha de la información que le indica cómo dirigirse al retículo endoplasmático y qué carga tomar del mismo, dijo Goldberg. Además, COPII selecciona la maquinaria de fusión apropiada, para asegurarse de que la vesícula se fusione con su blanco correcto, estructura llamada complejo de Golgi.

Para comprender el proceso de formación y de transporte de vesículas en términos moleculares, se debe comenzar con el evento inicial con el complejo de pregemación de componentes múltiples, dijo Goldberg. Tuvimos que conseguir una imagen estructural clara de la partícula intacta para poder comprender el primer evento involucrado en la gemación, que comienza con el proceso de selección de la carga proteica, dijo.

Bi, Corpina y Goldberg produjeron cristales del complejo entero y analizaron las estructuras de las proteínas usando cristalografía de rayos X. Sus estudios revelaron cómo funciona cada uno de los componentes del complejo: un componente llamado Sar1 inicia el proceso de gemación anclándose en la membrana del RE. Sar1 logra esta hazaña cambiando su forma mediante una reacción química llamada unión de GTP.

Este cambio de forma también permite que Sar1-GTP reclute a un segundo componente llamado Sec23/24, que se une para formar el complejo de pregemación, Sec23/24-Sar1. La estructura producida por Goldberg y sus colegas revela cómo el cambio de forma de Sar1 le permite a Sec23/24 reconocer a Sar1 y unírsele.

Los científicos descubrieron que el complejo pregemación tiene una superficie cóncava que abraza a la membrana del RE, de acuerdo con la forma esférica que la vesícula asumirá en última instancia. Según Schekman, la estructura revela el mecanismo por el cual el complejo se ancla a la membrana del RE y cómo su curvatura podría impartir la curvatura a la membrana; y al hacerlo inicia el cambio de la forma que acompaña a la gemación de vesículas.

El grupo de Goldberg también identificó la parte del complejo que mira hacia afuera de la membrana del RE, que incluye a los componentes que atraen a

otra molécula que se une, o polimeriza, a la cubierta, aprisionando la vesícula de la membrana del RE como un molde. La nueva estructura sugiere el mecanismo por el cual se desarma la capa, en efecto, mediante la rotura del molde alrededor de la vesícula, y la liberación de la carga de proteínas que se liberará en el lugar correcto de la célula.

Ahora que han resuelto la estructura del complejo de plegamiento, Goldberg y sus colegas pueden comenzar a responder otra pregunta central ¿cómo saben las vesículas qué proteínas llevar como carga? .

Sospechamos y es un modelo que Randy Schekman propuso hace varios años que la cubierta de COPII selecciona muchas de las proteínas directamente, dijo Goldberg. A medida que exploremos la estructura de la cubierta, sospecho que veremos muchas hendiduras en los sitios de unión en los cuales la carga específica se puede insertar y, de este modo, entrar a la vesícula. Así que nuestra próxima tarea es buscar esas hendiduras.