

12 DE FEBRERO DE 01

Análisis molecular muestra la complejidad del sistema de transporte de células mamíferas

La comparación del genoma humano con los genomas de otros organismos revela que el sistema celular encargado del transporte de proteínas es mucho más complejo en los seres humanos. Según los científicos que realizaron la comparación, su investigación sugiere que la compleja fisiología de los mamíferos se logra, en parte, gracias a una regulación finamente controlada del sistema de transporte.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard H. Scheller, publicaron el análisis en el número del 15 de febrero de 2001, de la revista *Nature*. El estudio es parte de una colección de artículos, publicados por *Nature*, que analizan la secuencia terminada del genoma humano. Entre los coautores de Scheller se encuentran sus colegas de la Universidad de Stanford, Jason B. Bock, Hugo T. Matern y Andrew A. Peden.

En sus análisis, los investigadores compararon los genes que codifican para componentes del sistema de transporte de levaduras, de la mosca de la fruta *Drosophila*, de los gusanos redondos *C. elegans* y de seres humanos.

"Aunque la complejidad del proceso básico de unión a las membranas ha aumentado sólo un poco cuando uno va desde organismos inferiores a mamíferos, las proteínas reguladoras han aumentado dramáticamente. Aunque esto no es una gran sorpresa, no es precisamente lo que yo hubiera predicho."

- Richard H. Scheller

En una entrevista sobre el artículo de *Nature*, Scheller explicó que todas las membranas y proteínas de secreción son sintetizadas inicialmente junto con los lípidos, en el retículo endoplasmático, y deben viajar a través de una serie de compartimientos rodeados por membranas hasta alcanzar su destino final en la célula. "Las células han desarrollado un sistema de transporte vesicular extremadamente notable, que le permite a estas proteínas viajar a través de los diferentes compartimientos", dijo Scheller.

El transporte vesicular involucra varios procesos, tales como la generación de vesículas- semejantes a burbujas- a partir de la membrana, el movimiento de las vesículas hacia el compartimiento de destino apropiado, la fusión de la vesícula con la membrana del compartimiento y la transferencia de su contenido. Las vesículas engloban su contenido al unirse con complejos de proteínas específicas, llamadas proteínas de cubierta, que se asocian con un compartimiento específico, dijo Scheller. "Así que, de alguna manera, el número de estos complejos de cubierta nos da una idea del número y tipo de vesículas que se pueden formar".

En su análisis comparativo, los científicos encontraron que el número de los complejos de cubierta aumentó sólo levemente al pasar de levaduras, moscas y gusanos a seres humanos. Pero encontraron que el número de las subunidades individuales de estos complejos creció significativamente en seres humanos.

"Esto indica que en lugar de desarrollar nuevos complejos de cubierta para sobrellevar la mayor complejidad del transporte, los mamíferos han utilizado un sistema modular donde la especificidad se puede alcanzar por medio de un intercambio de subunidades", escribieron los investigadores.

Los científicos también analizaron los genomas de los distintos organismos para determinar las diferencias en el número de unas proteínas relacionadas con el transporte, llamadas Rabs. Las proteínas Rabs desempeñan una función clave en la regulación del direccionamiento de las vesículas y en la unión de la vesícula con el compartimiento de destino. Gracias a la comparación, los científicos encontraron que el número de Rabs "aumentó de gran forma con respecto al número total de genes predichos".

Los científicos también compararon el número de proteínas SNAREs y Sec1, que están involucradas en la fusión de la vesícula con la membrana de su compartimiento de destino. "Encontramos dos resultados de particular interés", dijo Scheller. "El primero fue que en organismos inferiores tales como levaduras, había más proteínas SNAREs que proteínas Rabs, y que en *C. elegans* y *Drosophila*, se encuentra el mismo número de Rabs y SNAREs. Pero también encontramos que en mamíferos, hay muchas más proteínas Rabs que SNAREs.

"De este modo, aunque la complejidad del proceso básico de unión a las membranas ha aumentado sólo un poco cuando uno va desde organismos

inferiores a mamíferos, las proteínas reguladoras han aumentado dramáticamente. Aunque esto no es una gran sorpresa, no es precisamente lo que yo hubiera predicho", dijo Scheller.

Según Scheller, la complejidad del sistema nervioso mamífero representa un ejemplo de por qué el número creciente de proteínas Rabs podría ser importante. "Una de las proteínas Rabs parece ser importante en los eventos de transporte de membrana que modulan la fuerza de las conexiones entre neuronas. Pensamos que este es un proceso importante en el aprendizaje y la memoria, y obviamente el aprendizaje y la memoria no es algo que hagan las levaduras".

El estudio del genoma también les permitió a los científicos dividir por primera vez a las proteínas SNAREs en cuatro familias, cada una de las cuales contribuye con una proteína necesaria para formar la estructura que funde a las vesículas con las membranas dianas.

La comparación que realizaron los investigadores reveló un aumento de los genes Sec1 en mamíferos. Estos genes codifican para proteínas que son importantes como chaperonas de moléculas involucradas en la fusión de vesículas.

Los investigadores escribieron que el salto evolutivo en el número de proteínas de transporte "implica que los mamíferos orquestan las complejidades de la fisiología multicelular no sólo con una regulación más delicada, sino también con una especialización tejida específica de la maquinaria básica de transporte".

"Actualmente, el genoma es otro elemento de la caja de herramientas del biocientífico moderno", dijo Scheller. "Ahora que conocemos todas estas proteínas, podemos utilizar los genes para hacer estudios biológicos tendientes a comprender su funcionamiento en el transporte de membranas".