

I Nobel per la Medicina 2013: i processi di trasporto intracellulare

Angelo Messina

Riassunto

Il premio Nobel 2013 onora tre scienziati che hanno risolto il mistero di come le cellule organizzano il loro sistema di trasporto. Ogni cellula è una fabbrica che produce ed esporta molecole. Per esempio *l'insulina* è prodotta e liberata nel sangue e molecole che producono segnali chiamate *neurotrasmettitori* sono veicolate da una cellula nervosa ad un'altra. Queste molecole sono trasportate all'interno della cellula in piccoli contenitori chiamati *vescicole*. I tre laureati Nobel *Randy Schekman*, *James Rothman* e *Thomas Südhof* rispettivamente hanno scoperto i principi molecolari che governano i meccanismi con cui questo cargo cellulare sia consegnato nel posto giusto al momento giusto nella cellula.

Randy Schekman ha scoperto un set di geni la cui attivazione è richiesta per il traffico vescicolare, James Rothman ha risolto il problema del macchinario proteico che induce le vescicole a fondersi con il bersaglio per permettere il trasferimento del cargo proteico e Thomas Südhof ha rivelato come i segnali istruiscano le vescicole a liberare il loro cargo con precisione.

Con le loro scoperte Randy Schekman e Südhof hanno rivelato il preciso sistema di controllo per il trasporto e la consegna del cargo cellulare. Disturbi in questo sistema hanno effetti deleteri e contribuiscono a condizioni patologiche quali le malattie neurologiche, il diabete e i disordini immunologici.

Come il cargo è trasportato all'interno della cellula

In un grande porto molto trafficato sono necessari dei sistemi che assicurino che un cargo specifico sia caricato per una corretta destinazione al tempo giusto. La cellula con i suoi differenti compartimenti chiamati organuli fa fronte a problemi simili: Le cellule producono molecole quali gli ormoni, neurotrasmettitori, citochine ed enzimi che devono essere trasmessi in altri posti all'interno della cellula o esportati all'esterno della cellula all'esatto momento giusto. Tempestività e localizzazione sono tutto!

Le vescicole delle piccole bolle in miniatura delimitate da membrane biologiche trasferiscono il cargo tra gli organuli o si fondono con le membrane esterne della cellula per liberare il loro cargo all'esterno. Questo fenomeno è della massima importanza poiché innesca l'attivazione nervea nel caso di *trasmettitori* o controlla il metabolismo nel caso di ormoni. Le vescicole come fanno a sapere dove e quando *consegnare il loro cargo?*

La congestione del traffico rivela i controllori genetici

Randy Schekman da giovane scienziato fu affascinato da come la cellula organizza il proprio sistema di trasporto e negli anni 70 decise di studiarne le basi genetiche usando i lieviti come modello sperimentale. In uno screening genetico egli identificò delle cellule di lievito con macchinario di trasporto difettoso riproducendo così una situazione somigliante a un sistema di trasporto pubblico non molto bene pianificato. Le vescicole erano accumulate in certe parti della cellula e Schekman scoprì che la causa di questa congestione era dovuta a cause genetiche dipendenti da geni mutati. Randy Schekman identificò tre classi di geni che controllano differenti aspetti del sistema di trasporto cellulare con ciò producendo nuove intuizioni per il macchinario ben regolato che media il trasporto vescicolare nelle cellule.

Attracco con precisione

James Rothman è stato intrigato dalla natura del sistema di trasporto cellulare. Infatti mentre studiava il trasporto vescicolare nelle cellule di mammiferi negli anni 80 e 90 Rothman scoprì che un complesso proteico permette alle vescicole di contattare e fondersi con le loro membrane bersaglio. Nel processo di fusione le proteine delle vescicole e delle membrane bersaglio aderiscono l'una all'altra come i lati di una chiusura lampo. Il fatto che vi siano molte di queste proteine e che esse si leghino solo in una specifica

combinazione assicura che il cargo è consegnato solo a una precisa destinazione (localizzazione). Lo stesso principio è in azione all'interno della cellula e quando le vescicole si legano sulla membrana esterna cellulare per liberarvi il proprio contenuto. Si è rivelato così che alcuni dei geni che Schekman ha scoperto nei lieviti codificano delle proteine che corrispondono a quelle di Rothman identificate nei mammiferi svelando così la presenza di una origine evolutiva antica del sistema di trasporto.

Collettivamente essi hanno mappato i componenti critici del macchinario del trasporto cellulare.

La sincronizzazione è tutto

Thomas Südhof era interessato a come le cellule nervose comunicano con le altre nel cervello. Le molecole segnale o neurotrasmettitori sono liberati dalle vescicole che si fondono con le membrane esterne delle cellule nervose usando il macchinario scoperto da Rothman e Schenkman. Ma queste vescicole permettono di liberare il loro contenuto solo quando la cellula nervosa invia il segnale alla cellula vicina. Tuttavia come è questa liberazione controllata in tale precisa maniera? Si sa che gli ioni calcio sono coinvolti in questo processo e Südhof negli anni 90 cominciò le sue ricerche sulle proteine calcio dipendenti delle cellule nervose. Pertanto, egli identificò il macchinario molecolare che risponde ad un afflusso di ioni calcio e dirige le proteine vescicolari vicine a legarsi rapidamente alla membrana esterna della cellula nervosa. La chiusura lampo (zipper) si apre e le sostanze segnale sono liberate. La scoperta di Südhof spiegava così come si otteneva la precisione temporale e come il contenuto delle vescicole può essere liberato su comando

Il trasporto vescicolare fa luce nei processi patologici

I tre premiati Nobel hanno scoperto un processo fondamentale nella fisiologia cellulare. Queste scoperte hanno avuto un impatto maggiore nella nostra comprensione di come il cargo cellulare sia disponibile con perfetta sincronizzazione e precisione dentro e fuori della cellula. Il trasporto vescicolare e la fusione delle membrane operano con gli stessi principi generali in organismi differenti come i lieviti o l'uomo. Il sistema è essenziale per una varietà di processi fisiologici in cui la fusione delle vescicole deve essere controllata andando dai segnali del cervello alla liberazione di ormoni e citochine immunitarie. Difetti di trasporto vescicolare si manifestano in una grande varietà di malattie incluse un elevato numero di disordini neurologici e immunologici, come pure nel diabete. Senza questa meravigliosa e perfetta organizzazione la cellula potrebbe cadere nel caos.

Bibliografia essenziale

Novick P, **Schekman R**: Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:1858-1862.

Balch WE, Dunphy WG, Braell WA, **Rothman JE**: Reconstitution of the transport of protein between successive compartments of the Golgi measured by the coupled incorporation of N-acetylglucosamine. Cell 1984; 39:405-416.

Kaiser CA, **Schekman R**: Distinct sets of SEC genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway. Cell 1990; 61:723-733.

Perin MS, Fried VA, Mignery GA, Jahn R, **Südhof TC**: Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C. Nature 1990; 345:260-263.

Sollner T, Whiteheart W, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempst P, **Rothman JE**: SNAP receptor implicated in vesicle targeting and fusion. Nature 1993; 362:318-324.

Hata Y, Slaughter CA, **Südhof TC**: Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin. Nature 1993; 366:347-351.