

## Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1999

### Las señales que dirigen el tránsito en las células

Durante la segunda década del siglo que termina, hemos sido testigos de avances espectaculares en el conocimiento de la unidad fundamental de los organismos vivos. Este progreso de la biología de las células fue impulsado por el desarrollo de técnicas que permitieron revelar sus más íntimos detalles estructurales y proponer la naturaleza de los mecanismos mediante los que llevan a cabo su función. Sin duda, uno de los temas dominantes en la investigación biológica contemporánea es la concepción acerca de la íntima unidad que existe entre la estructura y las funciones celulares.

En una célula típica, se encuentran alrededor de mil millones de moléculas de proteínas que intervienen en su estructura o bien llevan a cabo funciones específicas, como las enzimáticas. Esas proteínas están sometidas a un ciclo de renovación que hace que resulten reemplazadas aproximadamente una vez por mes. El problema se agrava porque, como lo han demostrado numerosos análisis estructurales, hay en el interior de las células diversos compartimientos que contienen proteínas diferentes. Cada uno de esos compartimientos está rodeado, a su vez, por membranas especializadas que suelen ser impermeables a las proteínas y que las contienen en su estructura.

¿Cómo "sabe" cada proteína sintetizada dentro de la célula si debe ser eliminada al exterior o si, en cambio, le corresponde permanecer dentro de ella? En este último caso, ¿cómo reconoce su destino entre los distintos compartimientos de la célula y cómo ingresa a ellos? Esos son los mecanismos que develó Günter Blobel, mediante sus estudios realizados durante los últimos 30 años y que acaban de ser reconocidos por el Instituto Karolinska de Estocolmo con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina correspondiente a 1999.

Blobel, nacido en 1936 en Waltherdorf, una localidad de la Silesia por entonces en territorio alemán y actualmente en Polonia, se graduó de médico en la Universidad de Tübingen, Alemania, de donde emigró en la década de 1960 a los Estados Unidos de América, país del que es ciudadano y en el que desarrolló su carrera científica. Inicialmente entrenado en oncología en la Universidad de Wisconsin, realizó su trabajo postdoctoral en la Universidad Rockefeller de Nueva York junto a George Palade, uno de los fundadores de la moderna biología celular, quien en 1974, también recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina junto con Albert Claude y Christian de Duve.

A fines de la década de 1960, trabajando en ese laboratorio junto con el científico argentino David Sabatini, actualmente jefe del Departamento de Biología Celular de la Universidad de Nueva York, postuló que la señal que dirige a las proteínas hacia su destino se encuentra en uno de los extremos de la molécula proteica. Ese trozo, el "péptido señal", constituye el "código postal" que permite a las proteínas encontrar su destino dentro de la célula o las ubica en la ruta que las encamina por un circuito que culmina con su exportación fuera de ella. Una serie de trabajos que ambos investigadores realizaron en colaboración, publicados en 1970, fueron los que establecieron las bases de los estudios ahora reconocidos con el Premio Nobel. Afirma Blobel: "Al comienzo fue sólo una atractiva idea: resultaba algo osado proponerla porque nada sugería la existencia de una secuencia señal. Pero fue lo más apropiado que se nos ocurrió". Un año más tarde, en la Universidad de Cambridge en Gran Bretaña, el grupo de César Milstein encontró los primeros indicios acerca de la existencia de secuencias señal en

una de las cadenas proteicas de los anticuerpos. Efectivamente, la proteína segregada al torrente sanguíneo era algo más corta que la que permanecía aún en el interior de las células, sugiriendo que en realidad una secuencia señal originalmente presente en la proteína había sido eliminada en el momento de la secreción.

Cuando se analizan esos trabajos iniciales, resulta llamativo el hecho de que la distinción no haya sido compartida por quien contribuyó en forma esencial a la postulación de la hipótesis. Se trata de David Sabatini, médico argentino graduado en la Universidad de Rosario en 1954 y, más tarde, colaborador de Eduardo de Robertis en la Facultad de Medicina de la UBA antes de establecerse en los EE.UU. Al igual que en el caso del premio Nobel otorgado en 1994 por el descubrimiento de las proteínas G, cuando no se citó el trabajo del argentino Lutz Birnbaumer, parece quedar relegada una contribución decisiva realizada por uno de nuestros compatriotas.

La importancia del aporte de Sabatini, mencionado junto con Blobel hasta en los libros de texto, quedó reconocida por el otorgamiento de la Medalla Wilson, premio que la Sociedad Americana de Biología Celular les concediera a ambos en 1986 por esos trabajos. En oportunidad de entregar la distinción, la prestigiosa bióloga Mary Lou Pardue señaló: "Tanto juntos como individualmente, David Sabatini y Günter Blobel han realizado contribuciones fundamentales a la comprensión de los mecanismos de una de las más importantes actividades del citoplasma, es decir, la distribución adecuada de las proteínas recién sintetizadas en el interior de las células para mantener su estructura compleja. . . Fue en base a los estudios que realizaron en forma conjunta que en 1971 propusieron la hipótesis de la señal"<sup>1, 2</sup>.

Resulta ilustrativo el relato que de esta colaboración ha realizado el propio David Sabatini al ser interrogado por agencias noticiosas internacionales acerca de la misma en oportunidad de otorgarse el Premio Nobel. Dice: "Creo que fue en 1967 cuando Günter llegó a Rockefeller luego de completar su doctorado con van Potter en Wisconsin para trabajar con George Palade, director de los laboratorios de biología celular. Fue él quien lo orientó hacia Phil Siekevitz, uno de sus más estrechos colaboradores. En ese entonces yo era profesor asistente y en mi propio laboratorio, vecino al de Siekevitz, se estaban estudiando las vinculaciones de los ribosomas que sintetizan las proteínas secretoras con las membranas del retículo endoplásmico, un tema que había comenzado a explorar en mi tesis de doctorado realizada bajo la dirección de Palade. Günter se manifestó muy interesado por este problema y estaba familiarizado con mis trabajos sobre el tema<sup>3, 4</sup>. En ellos, había demostrado que la cadena polipeptídica naciente en el ribosoma fijado en la membrana contribuye a su asociación con el mismo ribosoma, sugiriendo la existencia de limitaciones físicas, posiblemente un túnel en el ribosoma alineado con un canal a través de la membrana, que restringen la difusión de la cadena naciente y por lo tanto, inducen su descarga vectorial en la luz del retículo endoplásmico. Günter discutía frecuentemente estos trabajos conmigo y, luego de un corto período en el laboratorio de Siekevitz, decidió unirse a nuestro proyecto y se mudó a mi laboratorio. Establecimos una relación sumamente estimulante y productiva y algunos de los trabajos que publicamos entonces, demostraban claramente que el péptido naciente actúa como un eslabón entre el ribosoma que lo sintetiza y la membrana y que el extremo amino terminal del polipéptido está inmerso en la membrana<sup>5, 6, 7</sup>. Esos fueron los fundamentos de la hipótesis de la señal que formulamos conjuntamente, aunque no le dimos entonces ese nombre, lo que ocurrió algo más tarde". Prosigue Sabatini en las declaraciones que efectuó a la publicación británica *Nature*: "Recuerdo entre los momentos más felices de mi carrera científica las tardes en la Universidad Rockefeller a fines de los años sesenta y comienzo de los setenta, cuando ambos compartíamos horas frente a un pizarrón dibujando esquemas que permitieran explicar la especificidad de la síntesis de proteínas relacionada con el retículo endoplásmico. Por eso, una de mis mayores satisfacciones fue ver algunas de aquellas atractivas ideas originales, confirmadas por los elegantes y rigurosos experimentos que se llevaron a cabo en el laboratorio de Günter. Me encantó enterarme de que le había sido otorgado el Premio Nobel". Conociendo la historia de estos estudios, tal vez sorprenda el hecho de que esa distinción, que

puede ser discernida a un número de hasta tres científicos, no haya sido compartida en esta oportunidad como lo es con frecuencia.

A partir de un trabajo clásico<sup>8,9</sup> de 1975 en el que logró descifrar la primera secuencia señal, los estudios de Blobel, que desde entonces continúa como profesor en la Universidad Rockefeller, han permitido identificar en forma precisa y rigurosa los distintos componentes del mecanismo molecular mediante el que las proteínas son reconocidas por las membranas, el "sistema postal de la vida", así como la naturaleza de los canales que les franquean el paso a través de ellas y la forma en que estos canales operan. Como señala James Rothman, un biólogo celular colega de Blobel que trabaja en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, "las contribuciones de Blobel indicando que las proteínas codifican su propio destino dentro de la célula, fueron de naturaleza monumental. Más aún, el concepto parece tan obvio que la sensación de extrema simpleza que genera justificó la resistencia que enfrentó al comienzo. A menudo los biólogos no piensan que la naturaleza pueda ser tan sencilla...". En los últimos tiempos, el laboratorio de Blobel se ha ocupado de analizar el tráfico de moléculas a través de la membrana que separa al centro de control de la célula, su núcleo, del resto de la misma.

Los hallazgos que acaban de ser reconocidos con el Premio Nobel y que han valido a Blobel los más importantes premios científicos, abren un enorme campo de aplicación a la medicina, mencionado al concederse el premio. Ya se han identificado, en varias enfermedades, alteraciones en el mensaje que indica el destino de las proteínas y, el avance de la ingeniería genética ofrece la posibilidad de modificar terapéuticamente esas instrucciones de destino.

Sin embargo, es preciso advertir que quienes estudian estos problemas lo hacen respondiendo al ansia del hombre por conocer. No hace mucho, Blobel señaló, "si, como hoy se pretende, fuera posible anticipar lo que uno ha de hacer durante cinco años, seguramente el resultado no sería valioso. Lo que los científicos escriben y lo que hacen son cosas muy diferentes pues, a menudo, es preciso cambiar drásticamente". Oportuna observación para un tiempo en el que, como en otros campos de la sociedad, una burocracia abrumadora intenta controlar férreamente la actividad creadora del científico.

*Guillermo Jaim Etcheverry*

Departamento de Biología Celular e Histología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Blobel G, Sabatini DD. Ribosome-membrane interaction in eukaryotic cells. In: Biomembranes, Vol. 2, LA Mason (ed), New York: Plenum 1971, pp 193-5.
2. Sabatini DD, Blobel G, Nonomura Y, Adelman MR. Ribosome-membrane interaction: Structural aspects and functional implications. *Advances in Cytopharmacology* 1971; 1: 119-29.
3. Sabatini DD, Tashiro Y, Palade GE. On the attachment of ribosomes to microsomal membranes. *J MOI Biol* 1966; 19: 503-24.
4. Redman CM, Sabatini DD. Vectorial discharge of peptides released by puromycin from attached ribosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56: 608-15.
5. Blobel G, Sabatini DD. Controlled proteolysis of nascent polypeptides in rat liver cell fractions. I. Location of the polypeptides within ribosomes. *J Cell Biol* 1970; 45: 130-45.
6. Sabatini DD, Blobel G. Controlled proteolysis of nascent polypeptides in rat liver cell fractions. II. Location of the polypeptides in rough microsomes. *J Cell Biol* 1970; 45: 146-57.
7. Ribosome-membrane interaction. Nondestructive disassembly of rat liver rough microsomes into ribosomal and membranous components. *J Cell Biol* 1973; 56: 206-29.
8. Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol* 1975; 67: 835-51.
9. Blobel G, Dobberstein B. Transfer to proteins across membranes. II. Reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components. *J Cell Biol* 1975; 67: 852-62.