

**ELS PREMIS NOBEL  
DE L'ANY 1999  
SOBRE EL  
PREMI NOBEL DE MEDICINA  
CONCEDIT A  
GÜNTER BLOBEL.  
A CÀRREC DE  
JOSÉ LUIS ROSA.  
DE LA UNIVERSITAT  
DE BARCELONA**

Des que al 1901 es va atorgar el primer Premi Nobel de Medicina al doctor Emil A. von Behring pels seus treballs d'immunització contra el tètanus i la diftèria, aquest premi anual s'ha convertit al llarg d'aquest segle en el guardó més prestigiós en el camp de les ciències biomèdiques. El passat 11 d'octubre l'Assemblea Nobel a l'Institut Karolinska de Suècia va comunicar la concessió d'aquest guardó al doctor Günter Blobel (Universitat de Rockefeller, Institut Mèdic Howard Hughes, Nova York) pel descobriment que «les proteïnes tenen senyals intrínsecs que governen el seu transport i localització en la cèl·lula».

#### BREU HISTORIAL ACADÈMIC I CIENTÍFIC

El doctor Blobel va néixer a Waltersdorf (Alemanya) el 21 de maig de 1936. Va realitzar els seus estudis de Medicina a la Universitat de Tübingen (Alemanya) i es va llicenciar l'any 1960. Després va marxar als Estats Units, on va fer el doctorat en Oncologia dirigit pel doctor van Potter a la Universitat de Wisconsin (Madison). L'any 1967, als trenta-un anys, va entrar al laboratori del doctor George Palade (Premi Nobel de Medicina l'any 1974 compartit amb Albert Claude i Christian de Duve pels seus estudis sobre l'estructura cel·lular i transport de proteïnes cap a l'exterior cel·lular) a la Universitat Rockefeller com a becari postdoctoral, i a partir d'aquesta data va continuar tota la carrera acadèmica i científica vinculat a aquesta universitat passant per les diferents categories: *Assistant Professor* (1969), *Associate Professor* (1973), *Professor* (1976), *Investigator* (1986, Institut Mèdic Howard Hughes) i *John D. Rockefeller Jr. Professor* (1992). El professor Günter Blobel és membre de nombroses societats científiques i ha participat i participa en l'elaboració de diferents revistes científiques com a revisor i editor. Durant la seva dilatada carrera científica ha estat guardonat amb prestigiosos premis científics com l'Albert Lasker (1993), el Ciba Drew (1995) o el King Faisal (1996) per enumerar alguns dels més recents previs al Nobel. La capacitat de treball del doc-

tor Blobel queda reflectida en els més de tres-cents articles que té publicats (una producció científica d'aproximadament nou articles per any) i alhora en la qualitat d'aquests treballs, perquè han estat publicats en les revistes de més prestigi en el camp de la biologia cel·lular.

#### LA HIPÒTESI DEL SENYAL

En una cèl·lula eucariota podem distingir aproximadament una dotzena de compartiments amb funcions específiques. Aquests compartiments o orgànuls estan rodejats per una membrana lipídica i, encara que les membranes són impermeables a les proteïnes, podem trobar-les formant part de les membranes i a l'interior dels compartiments. Essencialment, les proteïnes són sintetitzades pels ribosomes en només un compartiment cel·lular, el citoplasma (malgrat que unes quantes són sintetitzades en el mitoplasma dels mitocondris i en el cloroplasma dels cloroplasts) i, per tant, s'han de dirigir, un cop sintetitzades, a la membrana o compartiment específic on realitzen la seva funció. Com es produeix aquest procés?, com es dirigeix la proteïna a la seva localització correcta?, quins són els mecanismes involucrats en el transport de les proteïnes a l'interior dels orgànuls o en la seva integració a la membrana? Les respostes donades pel doctor Blobel a aquestes preguntes bàsiques li han permès d'obtenir el Premi Nobel.

Des de la seva incorporació al laboratori del també premiador doctor Palade, el doctor Blobel es va interessar en com les proteïnes acabades de sintetitzar, destinades a ser transportades a l'exterior cel·lular com les immunoglobulines, eren dirigides i translocaven a l'interior del reticle endoplasmàtic. Els seus estudis el van portar a formular el 1971, amb el doctor David Sabatini, la denominada *hipòtesi del senyal* (*signal hypothesis*). Van postular que la proteïna que s'havia de secretar devia contenir un senyal intrínsec que el dirigia a les membranes del reticle. Aquesta hipòtesi no es va poder demostrar fins a l'any 1975.

quan en una sèrie d'articles el grup del doctor Blobel va demostrar que aquest senyal era una seqüència d'aminoàcids curta (també denominat *pèptid senyal* o *seqüència senyal*) que formava part de la proteïna acabada de sintetitzar. La hipòtesi del senyal va resultar que era correcta i universal: se'n van trobar en cèl·lules de llevat, plantes o animals. A més, en col·laboració amb altres grups, ràpidament es va poder demostrar que senyals intrínsecs similars dirigien el transport de proteïnes a altres orgànuls intracel·lulars. Això el va portar a formular el 1980 uns principis generals per a dirigir les proteïnes al seu compartiment subcel·lular específic. Cada proteïna conté en la seva estructura la informació necessària per a especificar la seva correcta localització a la cèl·lula. Seqüències d'aminoàcids específiques (que denominà *senyals* o *seqüències topogèniques*) determinen si una proteïna passarà a través de la membrana d'un orgànel·lar, si es quedarà integrada a la membrana, o si serà dirigida cap a l'exterior cel·lular. Avui sabem que aquests senyals consisteixen en uns quants aminoàcids (generalment entre cinc i trenta) que estan presents en les proteïnes acabades de sintetitzar i que indiquen el seu compartiment i membrana de destí. Després d'ancorar-se i translocar-se, aquestes seqüències senyal són freqüentment, tot i que no sempre, eliminades al costat trans de la membrana per endopeptidases específiques de la seqüència senyal.

#### MECANISMES DE TRANSLOCACIÓ DE PROTEÏNES

Durant els últims vint anys, el grup del doctor Blobel s'ha dedicat a dissecar etapa per etapa els mecanismes involucrats en el transport i translocació a través de les membranes de les proteïnes que contenen seqüències topogèniques. Gràcies a aquests estudis i a les aportacions d'altres grups en coneixem almenys dos mecanismes. En el primer, la translocació es produeix a través d'uns canals que permeten el pas de les proteïnes (PCC, *protein conducting channels*). En aquest mecanisme, l'exemple més

estudiat del qual seria la translocació de proteïnes a través de la membrana del reticle endoplasmàtic, la seqüència senyal és inicialment reconeguda per una partícula o factor soluble que reconeix el senyal (SRP, *signal-recognition particle*). Aquest complex funciona com un lligand que és reconegut per un receptor en la membrana destí. Després de la unió al receptor, la seqüència senyal és alliberada i serveix a la vegada com un lligand per a obrir un canal (PCC) per a conduir la proteïna, que allhora permet la translocació a través de la membrana. A causa del diàmetre limitat del canal ( $\sim 2$  nm), la proteïna travessa el canal en una configuració desplegada mitjançant l'ajuda de proteïnes de plegament. Després de la translocació, el canal es tanca fins a ser obert per la seqüència senyal d'una altra proteïna quan és translocada. Aquest canal també permet la integració de proteïnes a la membrana. En aquests casos la proteïna, quan és integrada, fa servir una seqüència senyal per obrir el canal i translocar-s'hi a través fins que una altra seqüència (seqüència de parada) interactua amb el canal fent que es deturi la transferència i obrint-lo lateralment a la bicapa lipídica. Com a resultat, el segment de la cadena polipeptídica localitzada en el canal es desplaça a la membrana lipídica i integra la proteïna de membrana. D'aquesta manera, aquests canals conductors de proteïna tenen la capacitat de reconèixer seqüències senyal en la cadena polipeptídica que es transloca. Un mecanisme similar s'ha descrit per a proteïnes que es transloquen a través de les membranes de cloroplasts, mitocondris i peroxisomes.

El segon mecanisme, completament diferent al descrit anteriorment, es refereix a la translocació de proteïnes a través del complex del porus nuclear. Aquest complex enorme (s'estima en 125 milions Da) té forma circular ( $\sim 100$  nm de diàmetre) i es troba en l'embolcall nuclear. Aquest complex té una obertura o porus interior de 25 nm de diàmetre que permet el pas de proteïnes en una configuració no desplegada. A diferència del mecanisme anterior, aquest complex del porus nuclear no integra proteïnes en la membrana lipídica i permet un transport bidireccional i no limitat a proteïnes. Hi ha diferents tipus de seqüències

senyal que etiqueten les proteïnes que han de ser importades al nucli. Aquestes seqüències de senyal nuclear són reconegudes per unes proteïnes denominades *karioferines* o *importines*. El complex resultant pot ancorar-se en múltiples llocs d'unes fibres que es troben a ambdós costats del porus nuclear, cosa que permet la concentració de les proteïnes nuclears a prop del porus nuclear. Una proteïna de la família de Ras denominada *Ran* i diverses proteïnes que regulen l'activitat de Ran estan involucrades en l'alliberament del complex unit a les fibres i al seu pas a través del porus nuclear. L'exportació de proteïnes o nucleoproteïnes és mitjançada per la mateixa seqüència senyal que la importació i, tot i que presenta un mecanisme semblant, s'observen algunes asimetries en la funció de les proteïnes que regulen el transport (Ran i els seus moduladors) i la intervenció d'una família de proteïnes diferents a les importines denominades *exportines* però que tenen una funció similar.

#### 14

#### IMPORTÀNCIA D'AQUESTES INVESTIGACIONS

El descobriment que les proteïnes tenen senyals que governen el seu transport i localització en la cèl·lula ha tingut un gran impacte en la biologia cel·lular moderna. Quan una cèl·lula es divideix, s'han de sintetitzar grans quantitats de proteïnes i s'han de formar nous òrgànuls. Perquè la cèl·lula funcioni correctament, cada proteïna ha de dirigir-se a la seva localització específica. Les investigacions del doctor Blobel han contribuït a comprendre els mecanismes moleculars que regulen aquests processos. A més, el coneixement sobre els senyals topogènics ha permès la comprensió de molts altres mecanismes d'importància biomèdica (per exemple, la producció d'anticòsols, les infeccions víriques, etc.).

Les investigacions del doctor Blobel també han ajudat a explicar els mecanismes moleculars que estan al darrere d'algunes malalties genètiques. Si una seqüència senyal d'una proteïna és canviada, la proteïna pot anar a un lloc incorrecte dins de la

cèl·lula. Un exemple d'aquest tipus de malalties és la hiperoxalúria primària, que causa una acumulació de pedres al ronyó en persones molts joves. La seqüència senyal en l'enzim hepàtic al·lànina: glioxilat aminotransferasa el dirigeix normalment als peroxosomes. En els pacients amb aquesta malaltia el senyal és alterat i la proteïna és dirigida als mitocondris, cosa que produeix nivells molt elevats d'oxalat que s'eliminen per l'orina. Les sals d'oxalat són molt insolubles i formen pedres al ronyó. Altres exemples poden ser alguns casos d'hipercolesterolèmia familiar en què s'observa uns nivells molt elevats de colesterol a la sang a causa de deficiències en els senyals de transport; en la fibrosi quística, causada perquè les proteïnes no arriben a la seva destinació correcta, etc.

#### FUTURES APLICACIONS

En els propers anys podrem deduir l'estructura i els senyals topogènics de totes les proteïnes que codifica el genoma humà. Aquest coneixement incrementarà la nostra comprensió d'algunes malalties i podrà ser usat per al desenvolupament de noves estratègies terapèutiques, fet que tindrà una gran repercussió en el camp de la biotecnologia i la teràpia gènica. Actualment s'utilitzen els coneixements dels senyals topogènics per a la producció, usualment en bacteri, de proteïnes que usem com a fàrmacs, per exemple, la insulina, l'hormona de creixement, la eritropoetina o l'interferó. Altres proteïnes que podrien tenir una aplicació terapèutica, com per exemple els factors de creixement, han de ser sintetitzades en cèl·lules eucariotes (llevat, cèl·lules d'insecte, etc.) perquè siguin funcionals. Els gens responsables de codificar aquestes proteïnes es podran modificar amb seqüències senyal que permetin una producció elevada de la proteïna funcional en aquestes cèl·lules, les quals es convertiran en factories proteiques. A més, aquesta tecnologia es podrà utilitzar per al disseny de nous fàrmacs que siguin destinats a òrgans concrets, on corregiran un defecte específic.

