

OCCHIO AL TOPO

Preciso e puntuale: il servizio postale delle cellule

I problemi di trasporto possono portare a malattie come il diabete o l'Alzheimer

Chiunque scriva una lettera e desideri che arrivi alla sua destinazione, deve inserirla in una busta, scriverci sopra l'indirizzo e il mittente e incollarci un francobollo. Un principio simile viene applicato nel microcosmo della cellula, poiché vengono spedite costantemente troppe lettere e pacchi. Naturalmente il servizio postale delle cellule non opera attraverso buste o pacchi postali. Il contenuto che deve essere inviato da un'altra parte all'interno o all'esterno di una cellula viene trasportato in piccoli contenitori racchiusi da una membrana che noi chiamiamo «vescicole». Per assicurarci che il carico venga consegnato in modo sicuro, queste vescicole sono fornite anche di etichette con il corrispondente indirizzo. Ma se qualcosa non funziona durante il trasporto, possono manifestarsi malattie come il diabete o l'Alzheimer.

Randy Schekman, James Rothman e Thomas Südhof

Il carico prezioso, che possono essere anticorpi, ormoni o neurotrasmettitori, non deve solo arrivare al posto giusto ma anche essere consegnato al momento giusto. A livello cellulare, errori anche dell'ordine di qualche nanometro o millisecondo possono avere conseguenze letali. I ricercatori americani Randy Schekman, James Rothman e il ricercatore americano di origini tedesche Thomas Südhof hanno dato un contributo cruciale alla nostra conoscenza dei meccanismi e dei protagonisti attivi nel sistema di trasporto cellulare, meccanismo che era completamente sconosciuto 30 anni fa. Per questo brillante risultato dal punto di vista scientifico è stato loro conferito il Premio Nobel per la Medicina lo scorso dicembre.

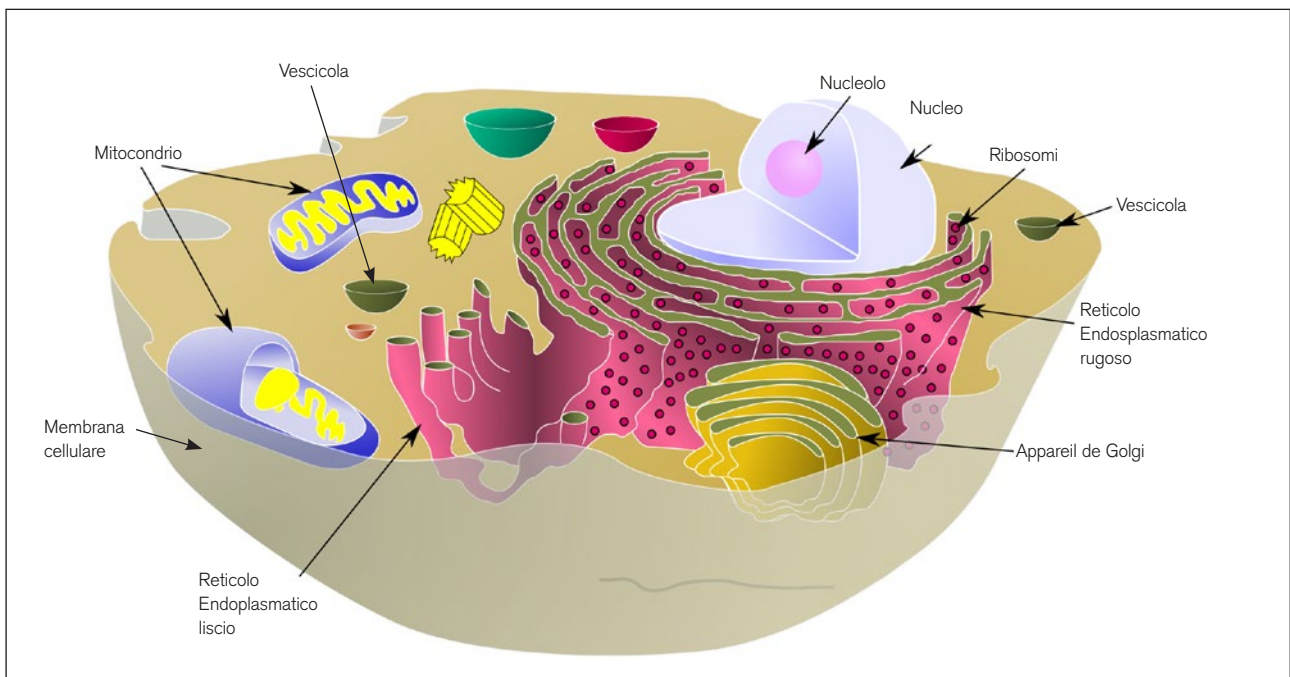


Fig. 1 La cellula con le sue componenti
Source: <http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/11n/bs11-4n.htm>

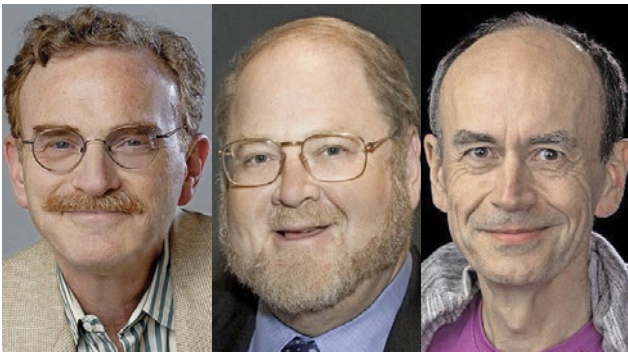


Fig. 2 Randy Schekman, James Rothman e Thomas Südhof assieme su <http://www.badische-zeitung.de/panorama/medizin-nobelpreis-fuer-drei-zellforscher--75935525.html>

I principi base del sistema di trasporto decifrati

Anne Spang, biochimica al Biozentrum dell'Università di Basilea, ha lavorato nel laboratorio di uno dei ricercatori premiati col Nobel, Randy Schekman, alla University of California durante il suo postdottorato fino alla fine del 1990. L'obiettivo a quei tempi era quello di stabilire quali molecole erano attivamente coinvolte nel sistema di trasporto. «All'inizio li abbiamo lavorati solamente in provetta, per esempio in vitro, e abbiamo purificato le membrane per simulare i meccanismi e provare a capire come le vescicole si formavano e come avvenisse la fusione con la membrana target», afferma Spang.

In questo modo hanno decifrato i principi base del meccanismo di trasporto. «Se vuoi studiare come viene regolato il trasporto delle vescicole, hai bisogno di cellule intere. Se vuoi sapere come il tutto funziona all'interno degli organi, hai bisogno di modelli animali», continua Spang. Il team della biochimica a Basilea utilizza, per esempio, il nematode *Caenorhabditis elegans*. Questo verme offre un buon modello di come il trasporto delle vescicole funzioni nei vari

organi, spiega Spang. Il suo Team sta analizzando nello specifico i vari passaggi del trasporto nelle singole cellule. In tal senso, per esempio, dopo essere state prodotte dal cosiddetto reticolo endoplasmatico (ER), le proteine vengono trasportate in un organello chiamato apparato del Golgi e successivamente vengono distribuite all'interno della cellula o portate all'esterno della stessa. Tutto questo avviene attraverso vescicole che vengono trasportate da un posto all'altro. Queste vescicole ripiene si staccano da un punto di partenza, viaggiano per la distanza necessaria secondo le istruzioni fornite loro e si fondono successivamente con la membrana dell'organello bersaglio. Qui il contenuto delle vescicole viene nuovamente rilasciato. Ora, le vescicole non sono strutture monouso: vengono utilizzate diverse volte. «Il processo è simile a quello dell'uso delle bottiglie di latte. Queste vengono riempite di latte e restituite al produttore, il quale le riempie nuovamente» spiega Anne Spang.

Controllo di qualità da parte del reticolo endoplasmatico (ER)

Il suo team si occupa in particolare dei percorsi di «ritorno al produttore». Grazie al trasporto inverso infatti il prezioso materiale di impacchettamento può essere riciclato. Le nuove proteine prodotte si spostano all'interno delle vescicole ma successivamente ritornano anche al reticolo endoplasmatico (ER) per andare incontro ad una specie di «controllo di qualità». Qui le cellule controllano se la struttura tridimensionale delle proteine che devono essere trasportate è corretta, chiarisce Spang. Se non lo è, la proteina non può svolgere la sua funzione in modo appropriato. Nella mucoviscidosi (fibrosi cistica), per esempio, una

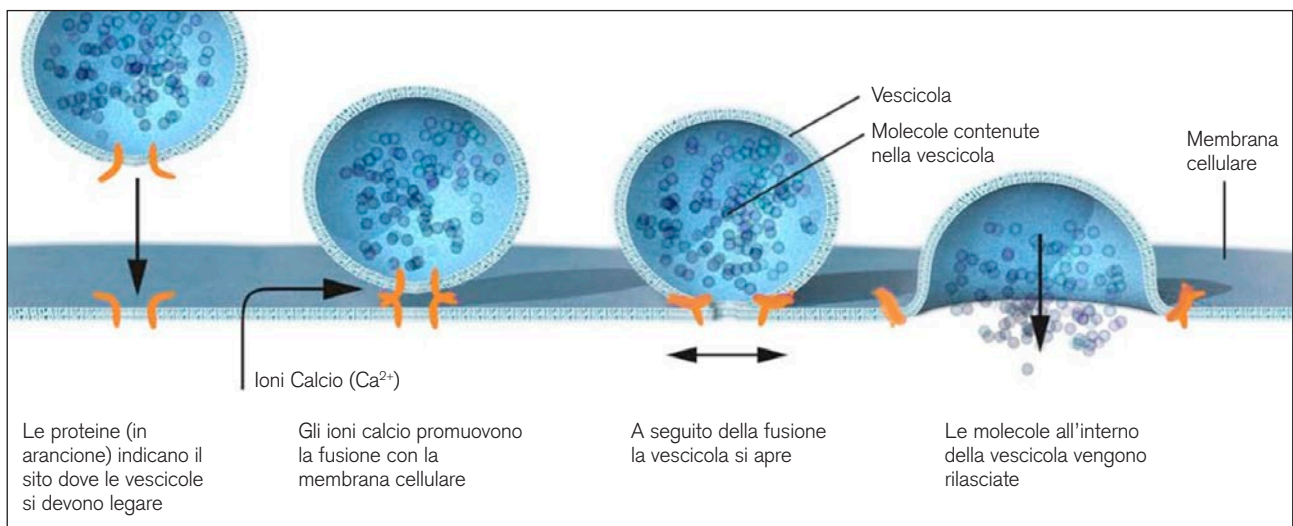


Fig. 3 Principe de base du système de transport
Source: Tagesanzeiger du 8 octobre 2013/Comité Nobel

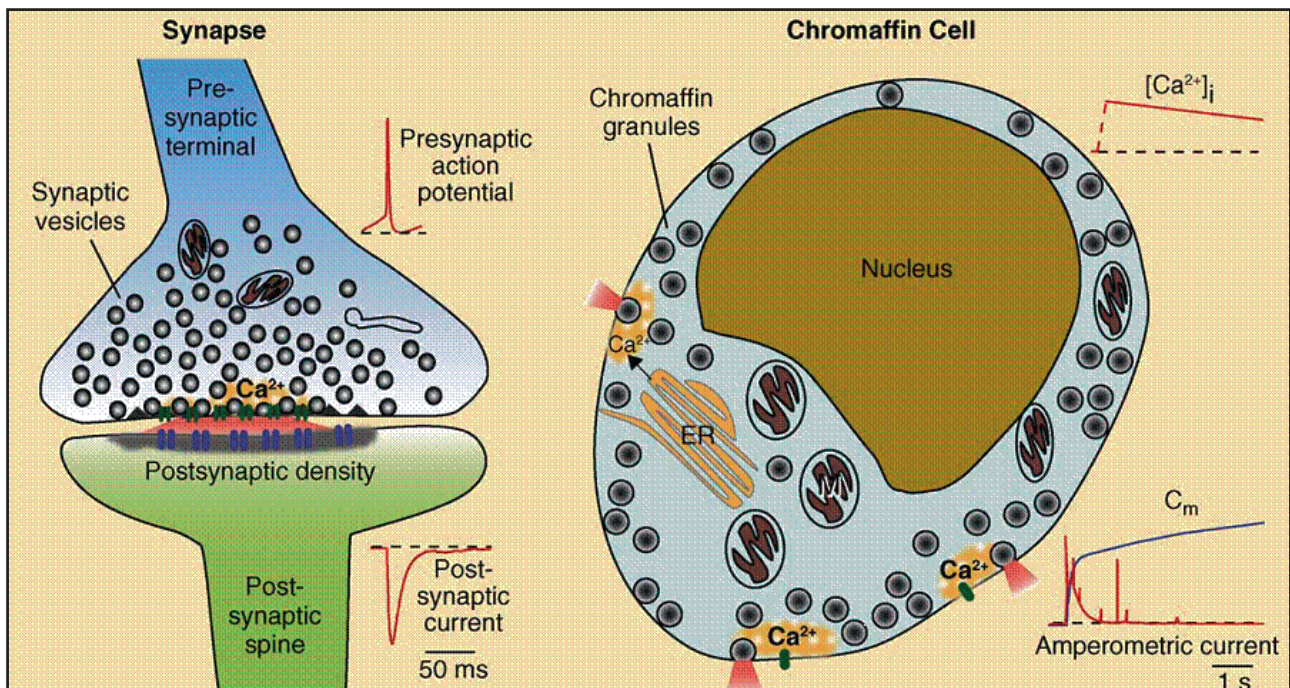


Fig. 4 A sinistra: La sinapsi è la struttura basilare della rete neurale; nel bottone presinaptico vengono stipate vescicole che contengono neurotrasmettitori, che servono far passare un segnale da un neurone all'altro; quando un potenziale d'azione arriva al terminale presinaptico, gli ioni Ca^{2+} vengono rilasciati e aiutano le vescicole a fondersi con bottone presinaptico e rilasciando il neurotrasmettitore contenuto nello spazio sinaptico; questo meccanismo attiva la sinapsi, così che si possa rilevare una corrente post-sinaptica, che indica il passaggio del segnale.

A destra: Una cellula endocrina, dove le vescicole contenenti ormoni sono stipate nell'intero citoplasma della cellula; mentre nel terminale presinaptico è necessario un potenziale d'azione per stimolare il rilascio di ioni Ca^{2+} e quindi delle vescicole, all'interno delle cellule endocrine vi è un rilascio di Ca^{2+} attraverso stimolazione o liberazione di Ca^{2+} , evento che genera una corrente più lenta rispetto alle sinapsi; un rilascio lento di ormoni è una conseguenza naturale di questo meccanismo.

Source: www.sciencedirect.com, Cell biology of Ca^{2+} -triggered exocytosis, Zhipin P. Pang and Thomas C. Südhof

proteina importante per la costituzione del canale del cloro, canale che si trova sulla superficie delle cellule, è ripiegata in modo errato e rimane bloccata nell'ER. «Una domanda interessante in questo caso è se possano essere sviluppate terapie che eliminino l'errore di ripiegamento, così che la proteina fondamentale del canale venga trasportata alla sua destinazione» dice Spang.

Il trasporto di informazioni nei neuroni

Il riciclo delle vescicole di trasporto avviene anche in un'altra parte del corpo, vale a dire all'estremità dei nervi, ossia le sinapsi. «La sinapsi è il più importante mezzo di comunicazione tra i neuroni» dice Jürgen Klingauf dall'istituto di Fisica Medica e Biofisica dell'università di Münster, dove si occupa delle cosiddette membrane presinaptiche. Si tratta dell'interlocutore, per così dire, nella cooperazione che sta alla base della trasmissione dell'informazione tra neuroni. Quando un neurone trasmette, rilascia vescicole verso la membrana presinaptica che contengono sostanze messaggere note come neurotrasmettitori. La produzione delle componenti della vescicola avviene nel soma

del neurone, in particolare nel reticolo endoplasmatico. In seguito le vescicole migrano verso le estremità dei nervi dove, se necessario, si fondono con la membrana cellulare e rilasciano il neurotrasmettore nello spazio sinaptico.

Il riciclo delle componenti della vescicola

L'importanza del riciclo delle componenti della vescicola diventa chiara quando si considera la lunghezza dei neuroni, come nel caso dei neuroni presenti nel midollo spinale. Il soma dei neuroni - e perciò il sito di produzione delle vescicole - si trova ad una distanza superiore di un metro dall'estremità del nervo che stimola la contrazione di un muscolo del piede, per esempio. «La sinapsi non può aspettare ore in attesa che le vescicole compiano il loro percorso, prima di arrivare finalmente alla loro destinazione» afferma Klingauf. E per questo motivo, spiega, esiste un meccanismo di riciclo direttamente sulla membrana presinaptica che cattura le preziose proteine che costituiscono le vescicole e le riciclano.

Questo apparato è programmato per lavorare per lunghi periodi, chiarisce il biofisico. «Se si verificano

continuamente piccoli errori a questo livello, ci saranno conseguenze negative, magari non nell'immediato, ma certamente a lungo termine». In questo contesto Klingauf parla della proteina alfa-sinucleina, che si trova a livello di presinapsi e che probabilmente è coinvolta nel riciclo delle vescicole. Studi recenti hanno mostrato come abbia un ruolo cruciale nella patogenesi del morbo di Parkinson. Ma per studiare il funzionamento e quindi il malfunzionamento dei processi coinvolti a questo livello, i modelli semplici non sono sufficienti. «Se vogliamo comprendere cosa succede nel cervello umano, dobbiamo necessariamente fare studi su un modello di mammifero», dice Klingauf.

I processi devono essere anche studiati nel modello animale

Gli studi sulle culture cellulari e sui modelli animali sono anche importanti per la ricerca delle cause del morbo di Alzheimer. Lawrence Rajendran dal centro per le Neuroscienze all'Università di Zurigo sta studiando se questa malattia sia dovuta ad un disturbo nei processi di trasporto cellulare. Tutte le molecole coinvolte nello sviluppo della malattia sono proteine di membrana che sono dislocate dalle cellule all'interno delle vescicole. Se gli enzimi coinvolti sono attivi nella regione sbagliata della cellula, questo può provocare l'accumulo delle proteine in depositi, ossia le placche di amiloide che sono responsabili della morte dei neuroni. Esperimenti nel topo hanno mostrato che l'attività alterata degli enzimi può essere inibita ancor meglio se la sostanza attiva dal punto di vista terapeutico agisce in modo selettivo sulle vescicole di una cellula, visto che in precedenza gli stessi ricercatori hanno fornito loro un'etichetta con il corrispondente indirizzo.

Sarebbe ideale se potessimo comprendere i complicati meccanismi del corpo umano senza stressanti esperimenti sugli animali.

Sfortunatamente oggi non è ancora possibile. Ma il dilemma rimarrà per lungo tempo: la ricerca di base senza esperimenti sugli animali vorrebbe dire abbandonare ogni progresso medico. Mice Times si pone l'obiettivo di spiegare il perché e per questo motivo racconta storie di successi medici che sono stati possibili solo grazie alla sperimentazione animale.

INFORMAZIONI EDITORIALI

Redattori:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Autore: Dr. Ulrike Gebhardt

Redazione: Astrid Kugler, direttore amministrativo