Maria Clara Avendaño Monsalve y Soledad Funes

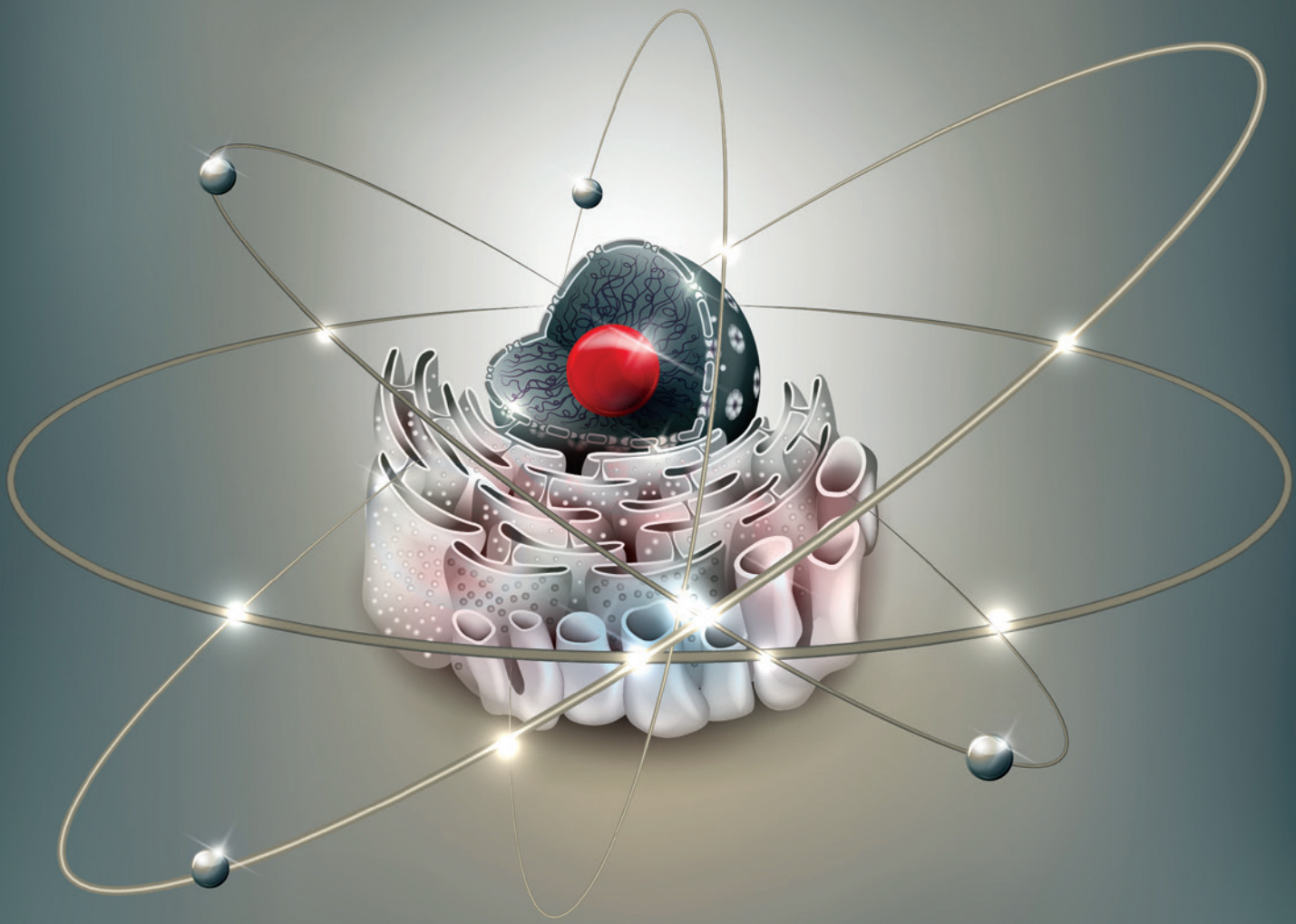
Los sistemas de transporte de proteínas en la célula: ¿metro o taxi?

Cada una de las proteínas celulares funciona en sitios específicos, por lo que los sistemas que las transportan al lugar donde llevan a cabo su tarea son complejos y requieren diversos factores para que el proceso sea exitoso. En este artículo hacemos una analogía entre una célula y una ciudad para explicar los diferentes medios de transporte que utilizan las proteínas dentro de la célula.

La célula es la unidad fundamental de la vida que conforma a todos los organismos. En la naturaleza podemos encontrar millones de células muy diferentes entre sí que se pueden clasificar en procariontes, como una bacteria, o eucariontes, como las levaduras o las células que componen nuestro cuerpo (léase el Recuadro 1). Ambos tipos celulares comparten muchas funciones; por ejemplo, todas son capaces de producir sus propias proteínas, las cuales son moléculas biológicas que participan en diferentes tareas, como respirar, moverse o procesar los alimentos para obtener nutrientes.

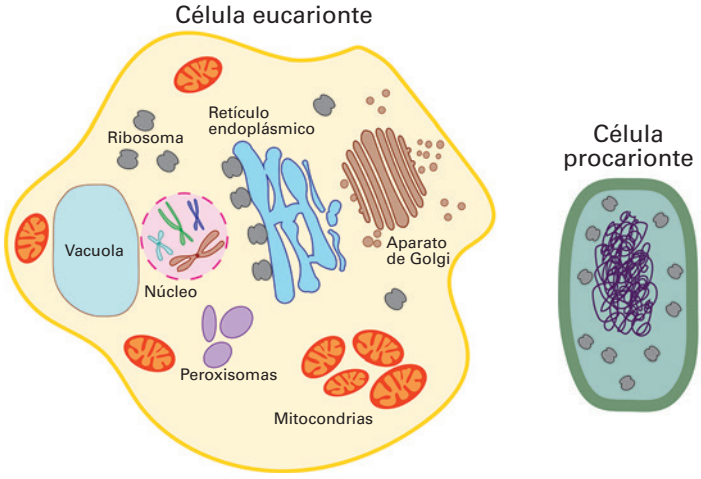
Se ha calculado que en una levadura existen 42 millones de proteínas (Ho y cols., 2018), por lo que uno de los desafíos más grandes que tiene la célula es identificar a cada una de ellas y transportarlas hasta el lugar específico dentro de los diferentes compartimentos u organelos donde deben llevar a cabo su función (léase el Recuadro 2). La gran pregunta es: ¿cómo sabe la proteína que debe dirigirse a un lugar específico en la célula?; o, dicho de otra manera, ¿cómo están organizados los sistemas de transporte de proteínas dentro de la célula?

Para responder estas preguntas, vamos a imaginar que las células eucariontes son como una gran ciudad dividida en vecindarios que corresponden a los organelos; esto es, lugares específicos donde se llevan a cabo los diferentes trabajos de la célula. Podríamos pensar en varios vecindarios: uno es donde se encuentran las fábricas que producen los insumos necesarios para que la célula se desarrolle; otro es el vecindario de los basureros, en el que partes de la célula que ya no funcionan



Recuadro 1.
Las células eucariontes y procariontes

Las células eucariontes tienen una organización interna compleja, ya que poseen organelos, los cuales son compartimentos delimitados por una membrana lipídica. Entre los organelos tenemos el núcleo, las mitocondrias, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los peroxisomas y, en el caso de las células vegetales, los cloroplastos; el espacio en donde se encuentran estos organelos se llama citoplasma. Por el contrario, las células procariontes son aquellas con una organización interna sencilla sin organelos, pero sí tienen zonas específicas que llevan a cabo ciertas funciones.



adecuadamente se degradan y reciclan; también está el vecindario donde se encuentran la terminal de autobuses y el aeropuerto, para que los productos de la célula sean enviados a otras células. Como en toda ciudad grande, en la célula también se requieren sistemas de transporte organizados y bien señalizados, para que cada proteína tome la vía adecuada que le permita llegar hasta donde tiene que hacer su trabajo.

En muchas ciudades del mundo, una forma muy rápida de llegar de un extremo a otro es usando el metro, para lo cual es muy importante escoger la línea correcta que se debe tomar. Sin embargo, en situaciones especiales, a veces resulta más práctico usar un taxi para llegar rápidamente a nuestro destino sin paradas intermedias. Lo mismo pasa en la célula, razón por la cual describiremos algunos de los sistemas de transporte más usados por las proteínas en las células eucariontes para explicar cómo son encaminadas a las diferentes rutas.

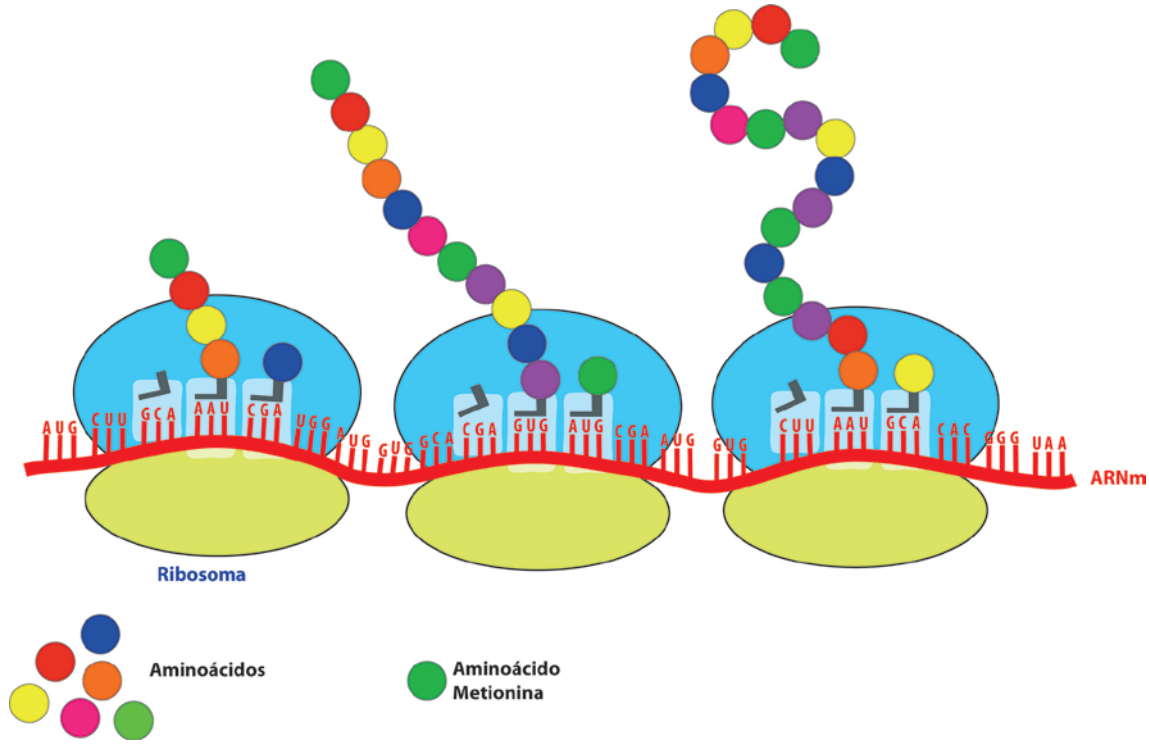
El viaje de una proteína comienza cuando el ribosoma termina su síntesis y ésta queda libre en el citoplasma; de ahí debe trasladarse al sitio en donde llevará a cabo su función. Este tipo de transporte se llama postraduccional, porque ocurre después de la traducción del material genético que da lugar a la proteína correspondiente. Si lo pensamos en el contexto de la ciudad, la proteína recién fabricada y liberada por el ribosoma toma una de las líneas del sistema del metro para llegar hasta su destino (véase la Figura 1*a*). Por otro lado, es importante mencionar que algunas proteínas requieren ser llevadas hasta su lugar de trabajo de forma inmediata y sin paradas intermedias; en este caso, el ribosoma se dirige hasta el destino final de la proteína y, allí mismo, ocurre la síntesis y la entrega instantánea de la proteína. Este mecanismo se llama cotraduccional, ya que, de forma análoga a lo sucede en la ciudad, las proteínas que siguen este modelo usan un taxi para llegar más rápido a su lugar de trabajo (véase la Figura 1*a*).

Los gafetes del transporte celular

Cada proteína tiene una secuencia señal que la guía dentro del sistema de transporte celular; estas marcas sirven como un gafete de identificación que le ayuda a ser reconocida por los diferentes sistemas de transporte. De esta forma, se evita que lleguen a lugares incorrectos o que se pierdan en las diversas rutas que existen (véase la Figura 1*b*). Estas señales funcionan de manera similar al gafete que se debe presentar para entrar al lugar de trabajo; por ejemplo, el personal bancario debe portar siempre un gafete para identificarse como trabajadores de ese banco, o bien los estudiantes de una universidad tienen una credencial que los identifica como parte de la comunidad universitaria. En el caso de las células, estos gafetes o señales sirven para que las proteínas elijan la ruta de transporte y, además, para que pue-

Recuadro 2.
¿Cómo se sintetizan las proteínas?

Las proteínas están formadas por unos compuestos llamados aminoácidos. El encargado de unir aminoácido por aminoácido es el ribosoma, una maquinaria compleja que, con la ayuda de un intérprete, llamado ARN de transferencia, es capaz de leer un código de tres letras que le indica cuál es el siguiente aminoácido en la cadena. Este código genético está formado por la combinación de cuatro bases nitrogenadas, representadas por las letras A (adenina), G (guanina), C (citosina) y U (uracilo). Diferentes combinaciones de estas cuatro bases forman el ARN mensajero, que es la molécula responsable de entregar el mensaje codificado que será traducido por el ribosoma; por esta razón, el proceso de síntesis de las proteínas también se llama traducción. Algo curioso es que las letras AUG marcan el inicio de la traducción: una vez que el ribosoma lee este triplete se mueve tres posiciones, y así lee el siguiente aminoácido, hasta completar la proteína.



dan entrar al organelo en donde deben desempeñar su función.

Dichas señales son variadas pero exclusivas para cada organelo en donde la proteína lleva a cabo su función. Los nombres y las características de las etiquetas serán descritas en cada uno de los casos que explicaremos más adelante. Una vez que la proteína llega a su destino, se encuentra con compuertas que están distribuidas a lo largo de la **membrana lipídica** de los organelos; en estas compuertas se revisa la señal y, en caso de que sea correcta, se permite el ingreso de la proteína al organelo. En algunas ocasiones, esta señal puede ser modificada después que la proteína entró, y en ese caso es removida para que adquiera su tamaño definitivo y pueda cumplir su función.

Membrana lipídica
Láminas de lípidos o ácidos grasos organizadas en forma de capas contrapuestas que rodean a los organelos de la célula.

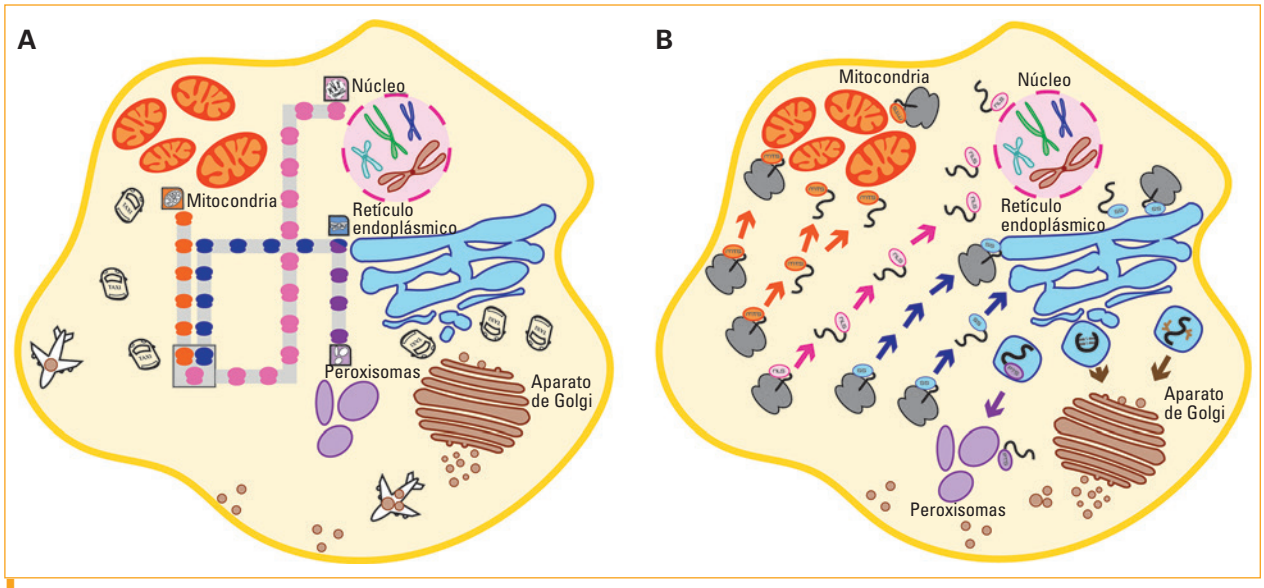


Figura 1. Las rutas de transporte de proteínas dentro de una célula se pueden comparar con los medios de transporte de una ciudad. *a)* Las proteínas de la mitocondria y del retículo endoplásmico usan el metro, la línea naranja o azul, respectivamente, o bien llegan en taxi. Por lo general, las proteínas del peroxisoma deben transbordar en el retículo endoplásmico para tomar la línea morada del metro. Por otro lado, el aparato de Golgi hace las veces de aeropuerto celular para que las proteínas lleguen hasta los lugares más alejados de la célula o incluso hasta otras células. *b)* Las proteínas contienen secuencias señal que son interpretadas y que determinan su localización celular. Las MTS (óvalos naranjas) identifican una proteína que debe ser llevada hasta las mitocondrias, las SS (óvalos azules) funcionan para el transporte al retículo endoplásmico, las PTS (óvalos morados) indican un destino peroxisomal, y las NLS (óvalos rosas) dirigen a las proteínas nucleares. Estas secuencias señal pueden ser leídas mientras las proteínas se encuentran en proceso de síntesis por los ribosomas (grises) o una vez que han sido liberadas en el citoplasma. Algunas de las proteínas que llegan al retículo endoplásmico son posteriormente transportadas en vesículas hasta los peroxisomas (si contienen una señal PTS), o hacia el aparato de Golgi después de haber sufrido modificaciones como la formación de enlaces disulfuro (indicados como S-S) o la adición de azúcares (ramificaciones cafés).

La mitocondria, el vecindario obrero de la célula

En las mitocondrias culmina la transformación de los alimentos y nutrientes para la producción de energía. Por esta razón puede considerarse como el barrio obrero de la ciudad. La energía de las células proviene del adenosín trifosfato (ATP), una molécula que es sintetizada por la maquinaria biológica al interior de las mitocondrias. Este proceso es similar a la generación de la energía en una central hidroeléctrica, en la cual el agua hace girar una turbina con tal potencia que es capaz de producir energía. Ésta es sin duda alguna la principal función de las mitocondrias; sin embargo, no es la única: estos organelos también se encargan de la degradación de algunos lípidos o grasas, aminoácidos y otros compuestos nitrogenados.

Así pues, todas las proteínas cuya función se encuentra relacionada con la mitocondria deben dirigirse a ella, y para esto deben portar su gafete o señal, denominada secuencia de localización mitocondrial (MTS), una hélice de aminoácidos presente en el extremo de la proteína (véase la Figura 1*b*, óvalos anaranjados). Portar esta identificación les permite subirse únicamente a la línea naranja del metro, que se dirige hacia la mitocondria.

No obstante, algunas de estas proteínas usan el transporte cotraduccional, o el taxi, ya que debido a sus características intrínsecas deben ser entregadas inmediatamente a los puntos de acceso de la membrana de la mitocondria. Estos puntos se llaman translocasa de la membrana externa mitocondrial (TOM) y funcionan de forma parecida a las puertas con lectores inteligentes que reconocen la señal o el gafete de las proteínas para dejarlas pasar. Por ejemplo, la proteína fumarasa, que participa en la degradación de nutrientes, debe ser sintetizada y transportada a la mitocondria; esta proteína es de las afortunadas que toma un taxi, llega directamente a los TOM y muestra su MTS para poder entrar al organelo.

El retículo endoplásmico, el centro de distribución de la ciudad

Podría decirse que el retículo endoplásmico es la central de distribución de la ciudad, donde se reúnen hasta un tercio de las proteínas de una célula; a él llegan proteínas que deben ser distribuidas a otros lugares. Una de las funciones del retículo endoplásmico es ser el punto de control de calidad y distribución, ya que antes de que las proteínas lleguen a su lugar de trabajo, deben ser modificadas mediante la adición de algunos azúcares o la formación de **enlaces disulfuro** que les permitan adquirir una estructura tridimensional particular. Estas modificaciones son esenciales para la función de cada proteína; es decir, si no se llevan a cabo, la proteína no puede trabajar de manera correcta. Adicionalmente, el retículo endoplásmico se encarga de la síntesis de lípidos, las moléculas de las cuales están hechas las membranas de las células.

Las proteínas de este organelo cuentan con una secuencia señal de localización del retículo endoplásmico (SS) (véase la Figura 1*b*, óvalos azules), la cual está formada por alrededor de 10 a 15 aminoácidos **hidrofóbicos**. De manera similar a lo que pasa en la mitocondria, las proteínas del retículo endoplásmico pueden seguir el sistema postraduccional, al usar la línea azul del metro, o el sistema cotraduccional, al elegir un taxi, que es en realidad el preferido de estas moléculas.

En el retículo endoplásmico existen dos tipos de puertas de acceso: si las proteínas llegan en metro, deben entrar por la puerta GET (maquinaria involucrada en el transporte entre el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico); si usaron taxi, deben ingresar por la puerta SEC (maquinaria involucrada en la vía de secreción). Ambas puertas tienen sensores que leen el gafete o la señal SS. Una vez que las proteínas entran al retículo endoplásmico y son modificadas, son empacadas en una "bolsita" membranal o vesícula, en donde serán transportadas hasta su destino; algunas llegarán al peroxisoma y otras al aparato de Golgi, como se explica a continuación.

El peroxisoma, un barrio sin sitio de taxis

El peroxisoma es el encargado del procesamiento o degradación de lípidos, así como también del metabolismo oxidativo de la célula. Este organelo ayuda a la eliminación de radicales libres que se producen en las reacciones celulares y que pueden generar un daño al organismo.

Las proteínas del peroxisoma son un caso particular en el sistema de transporte celular, ya que no existe evidencia de que utilicen taxi (el sistema cotraduccional), pero pueden transportarse por dos rutas distintas: la primera es llegar al retículo endoplásmico en la línea azul del metro y posteriormente dirigirse hacia el peroxisoma dentro de vesículas; la segunda, más directa, no requiere de la participación de ningún otro organelo.

Enlace disulfuro
Unión covalente entre dos átomos de azufre.

Las proteínas del peroxisoma también tienen una señal, llamada secuencia de localización peroxisomal (PTS), con 11 aminoácidos como mínimo y, de preferencia, con carga positiva (véase la Figura 1*b*, óvalos morados). Sin embargo, en el peroxisoma no hay puertas de acceso preexistentes; en cambio, hay sensores libres en el citoplasma que leen las señales PTS y ensamblan puertas transitorias en la membrana para que las proteínas puedan entrar.

Hidrofóbico
Compuesto o sustancia que no puede disolverse en agua.

El aparato de Golgi, el aeropuerto de la célula

Como pasa en muchas ciudades, la célula también tiene un aeropuerto para poder transportar a las proteínas que desempeñarán su función a las afueras, o incluso aquellas que deben llegar a otras células. Dicho aeropuerto se llama aparato de Golgi y su función es transportar por medio de vesículas a las proteínas que cumplen su función en la frontera de la célula o membrana plasmática. Como ejemplo de estas proteínas tenemos a todos los transportadores de azúcares, que permiten que este tipo de moléculas entren o salgan de la célula. Adicionalmente, el aparato de Golgi puede hacer modificaciones en las proteínas antes de ser empacadas y transportadas.

Hasta el momento no se han identificado señales especiales que guíen a las proteínas que salen de este organelo hacia su destino final. Es importante mencionar que antes de llegar al aparato de Golgi, éstas deben pasar por el retículo endoplásmico y, posteriormente, son llevadas hasta el aeropuerto por medio de vesículas.

Un ejemplo muy claro de lo anterior es el transporte de insulina en nuestro cuerpo. La insulina es una hormona sintetizada en las células del páncreas y es necesaria para el **metabolismo** de azúcares como la glucosa en casi todos los tejidos celulares. En las células del páncreas, la insulina es llevada hasta el retículo endoplásmico, en donde sufre modificaciones para posteriormente ser dirigida al aparato de Golgi, donde se empaqueta en pequeñas cantidades para enviarla al torrente sanguíneo y así ser distribuida a todos los tejidos del organismo.

Metabolismo
Serie de reacciones químicas que degradan o sintetizan moléculas dentro de una célula para obtener ATP.

El núcleo, centro de compilación de la información

El núcleo de la célula es una zona muy peculiar en donde se encuentra aislado y protegido el material genético; es decir, el ADN, que contiene toda la información que se necesita para la vida. El ADN se encuentra organizado en cromosomas, los cuales a su vez contienen genes que son la unidad básica de la información. El número de cromosomas es variable en los organismos; sin embargo, deben ser duplicados cada vez que hay un proceso de división celular. Por su parte, cada gen debe ser transcrito para formar un ARN mensajero, que a su vez es traducido por el ribosoma para producir la proteína correspondiente. Por lo tanto, se necesitan proteínas en el núcleo que se encarguen de estas funciones; es decir, que ayuden al mantenimiento, duplicación y procesamiento de la información contenida en el ADN.

Las proteínas llegan al núcleo siguiendo una ruta postraduccional, la línea rosada del metro. Adicionalmente, portan un gafete o señal que se denomina secuencia de localización nuclear (NLS), compuesta por una secuencia de 7 a 10 aminoácidos con carga positiva (véase la Figura 1*b*, óvalos rosas). Esta señal, contrario a lo que sucede en todos los casos descritos anteriormente, puede ocultarse para evitar que las proteínas ingresen al núcleo en el momento incorrecto.

Conclusión

En resumen, los sistemas de transporte de proteínas en la célula son muy complejos y apenas conocemos, con cierto detalle, los pasos que se necesitan para que una proteína llegue sin errores hasta el organelo en donde llevará a cabo su función. Una ma-

nera de asegurar la correcta entrega de las proteínas es mediante el uso de las señales únicas para cada organelo. Sin embargo, así como pasa en la vida diaria, en ocasiones las proteínas se pierden o los sistemas de transporte fallan; esto provoca que las proteínas lleguen a los organelos incorrectos o que nunca lleguen a su destino. Estas fallas activan sistemas de alarma que favorecen la síntesis de un tipo específico de proteínas, llamadas **chaperonas**, que ayudan a rescatar a las proteínas perdidas. Así pues, algunos de los procesos que llevan a cabo las células son muy similares a lo que vivimos en nuestra vida diaria; tal vez, la próxima vez que tomes el metro o un taxi, puedes pensar que algunas proteínas de tu cuerpo están usando el mismo medio de transporte que tú.

Maria Clara Avendaño Monsalve
Instituto de Fisiología Celular.
mavendano@ifc.unam.mx

Soledad Funes
Instituto de Fisiología Celular.
sfunes@ifc.unam.mx

Chaperona
Proteína que asiste la obtención o mantenimiento de la estructura tridimensional de otras proteínas.

Referencias específicas

Barlowe, C. y E. Miller (2013), "Secretory Protein Biogenesis and Traffic in the Early Secretory Pathway", *Genetics*, 193383-410.

Chacinska, A., C. Koehler, D. Milenkovic, T. Lithgow y N. Pfanner (2009), "Importing Mitochondrial Proteins: Machineries and Mechanisms", *Cell*, 138(4): 628-644.

Farré, J. C., S. Mahalingam, M. Proietto y S. Subramani (2018), "Peroxisome biogenesis, membrane contact sites, and quality control", *EMBO Reports*, 20: e46864.

Ho, B., A. Baryshnikova y G. Brown (2018), "Unification of Protein Abundance Datasets Yields a Quantitative *Saccharomyces cerevisiae* Proteome", *Cell Systems*, 6:192-205.

Miyamoto Y., Y. Yoneda y M. Oka (2018), "17-Protein Transport Between the Nucleus and Cytoplasm", en C. Lavelle y J. M. Victor (eds.), *Nuclear Architecture and Dynamics*, Cambridge, Academic Press, pp. 387-403.