

24 DE JULIO DE 2005

Control de la sinapsis 49 proteínas a la vez

En las redes exquisitamente reguladas del cerebro, centenares de canales, receptores y otras proteínas especializadas funcionan conjuntamente en el control de la comunicación en las sinapsis, o uniones entre las neuronas. Trabajando con ratones, unos científicos han encontrado que una sola molécula, conocida como Nova, ayuda a controlar la producción de un gran conjunto de estas proteínas especializadas y muy relacionadas.

Las 49 proteínas reguladas por Nova desempeñan una cierta función en la sinapsis -ya sea son receptores de neurotransmisores, canales de iones, moléculas de adherencia y proteínas de andamiaje- o en la guía del desarrollo de axones, que son proyecciones largas que salen del cuerpo de las células nerviosas. Según indican los investigadores, la función de Nova en el control de la producción de estas proteínas relacionadas representa un medio por el cual todo el conjunto puede regularse como un grupo.

"Lo que encontramos es que Nova regula una porción muy refinada y restringida de la biología, y la regula de forma muy escalonada y complicada."

— Robert B. Darnell

“Lo que encontramos es que Nova regula una porción muy refinada y restringida de la biología, y la regula de forma muy escalonada y complicada”, dijo Robert B. Darnell, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Rockefeller y autor senior del estudio. Los colegas de Darnell, en Rockefeller, y científicos de la Universidad de Amsterdam, de Affymetrix, Inc., y del Instituto Nacional del Cáncer también contribuyeron al trabajo, que fue publicado en el número de agosto de la revista *Nature Genetics*. Como todas las células del cuerpo, las células cerebrales dependen del mismo conjunto limitado de genes -aproximadamente entre 20.000 y 30.000- como molde para la clase única de proteínas que necesitan para realizar su función. Una forma en la que las células alcanzan esta diversidad es modificando las moléculas de ARN mensajero -material intermediario en la conversión de gen a proteína-. Las moléculas reguladoras como Nova supervisan los procesos de corte y pegado

de ARN -que consiste en incluir o excluir distintos pedazos de ARN en un proceso conocido como maduración por corte y empalme alternativa- para producir distintas proteínas a partir del mismo gen. Hace varios años, Darnell y sus colegas descubrieron que Nova es un componente clave de la regulación de la maduración por corte y empalme alternativa de moléculas de ARN en el cerebro. El equipo identificó inicialmente a Nova porque era el blanco de un ataque autoinmune que tiene lugar en un trastorno neurológico poco común conocido como ataxia mioclónica opsoclónica paraneoplástica, que causa la pérdida progresiva del control motor. Investigación adicional reveló que la proteína, que sólo se encuentra en el cerebro, se unía a las moléculas de ARN y regulaba su maduración por corte y empalme.

Estaba claro que Nova no era necesaria para toda la maduración por corte y empalme alternativa que ocurría en el cerebro, pero que en cambio estaba involucrada en la maduración por corte y empalme de sólo un conjunto específico de moléculas de ARN. “Lo que queríamos preguntar era: ¿existe una coherencia funcional entre las dianas de Nova?”, dijo Jernej Ule, estudiante postdoctoral del laboratorio de Darnell que es el primer autor del estudio. La evidencia preliminar sugirió que sí había coherencia -de los 10 genes conocidos que son dianas de Nova, la mayoría produjo proteínas con una función en la sinapsis-. Sin embargo, sólo un examen genético realizado a nivel de todo el genoma en busca de blancos de Nova se los aseguraría. Para centrarse en los productos genéticos específicos que regula Nova, los investigadores utilizaron tecnología de microarreglos, que se utiliza típicamente para medir diferencias en niveles de expresión génica. Para este estudio, el equipo utilizó un microarreglo nuevo diseñado especialmente para detectar variaciones en la maduración por corte y empalme de genes. La maquinaria de maduración por corte y empalme de una célula, conocida como espliceosoma, puede cortar una molécula de ARN sólo en ciertos lugares, o uniones de maduración por corte y empalme -lo que significa que existe una colección finita de secuencias de ARN que podrían existir donde se vuelven a unir esas uniones-. El equipo utilizó un microarreglo de Affymetrix que fue creado específicamente para detectar la maduración por corte y empalme alternativa de más de 8.000 formas de proteínas alternativas producidas a partir de aproximadamente 3.000 genes de ratón.

Al comparar las moléculas de ARN que se encuentran en regiones específicas del cerebro con las que se encuentran en partes del sistema inmune, los investigadores encontraron más de 570 genes cuyos productos tenían maduración por corte y empalme diferente en el cerebro. Los investigadores entonces utilizaron el microarreglo para comparar la forma en la que maduraban los genes en los cerebros de ratones normales y de ratones que carecían de Nova. Encontraron 49 transcritos que maduraban por corte y empalme de forma diferente en ausencia de Nova, y confirmaron cada uno de éstos con estudios bioquímicos. Centrándose en una región definida del cerebro, la neocorteza, los científicos encontraron que Nova contribuía al siete por ciento de la maduración por corte y empalme específica del cerebro que ocurría allí. Dado que los investigadores sabían que el control de Nova sobre la maduración por corte y empalme se centraba en un subconjunto pequeño del grupo total de genes que maduran alternativamente en el cerebro,

se propusieron investigar si estos genes compartían una función común. “Encontramos que los genes sinápticos que son dianas de Nova están representados ampliamente de una forma increíblemente significativa. Casi no encontramos ninguna otra función. La clase de coherencia que obtuvimos no tiene precedentes”, dijo Ule. Encontraron que el 85 por ciento de los genes regulados por Nova estaban involucrados en la comunicación sináptica y el 20 por ciento estaban involucrados en el proceso de guía del axón hasta la diana apropiada en el cerebro durante el desarrollo. En cambio, el conjunto total de genes que experimentan maduración por corte y empalme específica de tejidos en el cerebro incluye “un poco de todo”, dijo Darnell. No sólo las dianas de Nova comparten funciones similares, dijeron los investigadores, sino que la mayoría de esas proteínas interactúan entre sí. “Esto significa que al regular una proteína -Nova-”, dijo Darnell, “lo que se está regulando es la calidad de las proteínas y la calidad de las interacciones entre proteínas que ocurren en la sinapsis”. “Cualquier regulación a través de Nova podría afectar la función de estos genes de una manera muy coherente”, observó Ule. Todavía no se sabe la forma en la que Nova está regulada, pero el laboratorio ha comenzado a investigar este interrogante, así como también bajo qué condiciones podría ser importante la regulación de Nova. Los investigadores dicen que debido a sus acciones en las proteínas sinápticas, Nova podría tener una función en procesos normales tales como la memoria, aunque la comprensión de su regulación podría ser de importancia para trastornos neurológicos que involucran la sinapsis, como la epilepsia.