

23 DE SEPTIEMBRE DE 04

Molécula lipídica tiene una función clave en la neurotransmisión

Nuevos estudios indican que un tipo específico de molécula lipídica tiene una función clave en el control del comportamiento de vesículas que almacenan neurotransmisores dentro de las neuronas. Los neurotransmisores son los mensajeros químicos que liberan las neuronas para comunicarse entre sí.

La identificación de una función reguladora de la molécula, fosfatidilinositol bifosfato 4,5, o PtdIns(4,5) P₂, brinda una nueva forma de ver el funcionamiento de la maquinaria que produce y recicla las vesículas sinápticas.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Pietro De Camilli, publicaron sus resultados en el número del 23 de septiembre de 2004, de la revista *Nature*. De Camilli, el investigador del HHMI Richard Flavell, Reiko Fitzsimonds y sus colegas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale realizaron los estudios en colaboración con Timothy A. Ryan e investigadores de la Facultad de Medicina Weill de la Universidad de Cornell.

"Se está percibiendo cada vez más que la química de lípidos es importante para la dinámica de la membrana, en este caso en un área especializada de la sinapsis."

- Pietro De Camilli

Las vesículas sinápticas se cargan inicialmente con moléculas neurotransmisoras en el interior de las neuronas. Entonces secretan su carga en las sinapsis -uniones entre las neuronas-. En la sinapsis, las vesículas experimentan un proceso llamado exocitosis, en el cual se fusionan con la membrana plasmática sináptica y descargan sus neurotransmisores. Luego, son reincorporadas al interior de la neurona mediante el proceso de endocitosis.

Según De Camilli, había evidencias indirectas, obtenidas utilizando estudios de sistemas libres de células, estudios farmacológicos y de transfección, de que PtdIns(4,5)P₂ desempeñaba una función en el control de este proceso. Sin embargo, no había suficiente evidencia genética para establecer que esta molécula lipídica desempeñaba una función reguladora en la fusión de la vesícula sináptica y en la recuperación endocítica.

“Pensamos que este artículo apoya de forma concluyente la hipótesis de que PtdIns(4,5)P₂ tiene una función importante en la exocitosis, al menos en parte mediante su unión a proteínas de la maquinaria exocítica, y en la endocitosis por medio de su unión a las adaptadoras clatrina”, dijo.

En sus experimentos, De Camilli y sus colegas anularon el gen que codifica para una enzima que produce PtdIns(4,5)P₂ en ratones. Cuando eliminaron esta enzima, llamada quinasa PIP gama de tipo 1, observaron niveles muy reducidos de PtdIns(4,5)P₂ en el cerebro y una deficiencia en la secreción de neurotransmisores. Los ratones que carecían de ambas copias del gen murieron poco después de nacer.

Luego, estudiaron la transmisión sináptica en cultivos de neuronas de estos ratones neonatales, y por lo tanto deficientes en PtdIns(4,5)P₂, y encontraron un grupo de vesículas de reciclaje más pequeño y una población menor de vesículas preparadas para la fusión. Los investigadores, entonces, estudiaron la influencia de PtdIns(4,5)P₂ en la velocidad de reciclaje de vesículas después de la fusión. Utilizaron un indicador fluorescente para seguir el proceso por el cual las vesículas vacías se internalizaban y después se volvían a utilizar en otra ronda de secreción, y descubrieron que las células que carecían de PtdIns(4,5)P₂ tenían un reciclaje retrasado.

Para estudiar endocitosis en mayor detalle, también transfectaron cultivos de neuronas con una proteína quimérica que se dirige a la membrana vesicular sináptica y que fluoresce de forma brillante cuando el lumen de las vesículas está expuesto a condiciones de acidez baja, lo que sucede durante la exocitosis. Cuando la proteína se encuentra dentro de las vesículas, donde las condiciones son ácidas, exhibe fluorescencia muy débil. Este experimento permitió que los científicos supervisaran la apertura y el cierre de las vesículas durante los procesos de exocitosis y endocitosis. Los experimentos revelaron que las neuronas que carecían de PtdIns(4,5)P₂ presentaban una disminución en la endocitosis con respecto a la exocitosis cuando se las estimulaba eléctricamente para activar la liberación de neurotransmisores. Estudios adicionales de microscopía electrónica que utilizaron indicadores endocíticos revelaron que tales neuronas también presentaban una endocitosis dependiente de clatrina disminuida.

Según De Camilli, los estudios de la función de PtdIns(4,5)P₂ representan el comienzo de la exploración de la función reguladora de la clase de lípidos llamados fosfoinositósidos en el tráfico de membranas dentro de las neuronas. La fosforilación reversible de sus anillos de inositol los convierte en reguladores poderosos de interacciones entre la doble membrana y los

módulos proteicos que se encuentran en el citosol. “Esta área está comenzando”, dijo. “Aunque se ha aprendido mucho sobre los fosfoinositósidos y el tráfico de membranas en otros sistemas, todavía sabemos muy poco sobre la función reguladora de los fosfoinositósidos en la fisiología sináptica. Hemos comenzado a explorar la función de $\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$, pero también quisiéramos explorar el papel de otros fosfoinositósidos”.

Estudios básicos tales como los conducidos por De Camilli y sus colegas podrían llevar a pistas sobre enfermedades que involucran el metabolismo anormal de fosfoinositósidos. Por ejemplo, las personas con el síndrome de Down tienen una copia adicional del gen que codifica para sinaptotagmina 1, enzima que se encuentra enriquecida en el cerebro y que degrada a $\text{PtdIns}(4,5)\text{P}_2$; y pacientes con el síndrome de Lowe, que también tienen retraso mental, carecen de otra enzima que degrada a $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$. Entre otras enfermedades que pueden resultar del metabolismo anormal de los fosfoinositósidos se incluyen el cáncer y la diabetes.

“En general, este trabajo ayuda a enfatizar la función del metabolismo de los lípidos de membrana en la regulación de los procesos de la misma”, dijo De Camilli. “Típicamente, los estudios de los procesos de membranas se centran en la función de las proteínas, considerando tradicionalmente a los lípidos especialmente como componentes estructurales. Pero se está percibiendo cada vez más que la química de lípidos es importante para la dinámica de la membrana, en este caso en un área especializada de la sinapsis”, dijo. “Avances realizados en el campo de la biología de los lípidos pueden ofrecer nuevos blancos de ataque para la intervención terapéutica en enfermedades humanas”.