

10 DE MARZO DE 2003

Receptores de feromonas necesitan chaperonas

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) y sus colegas han descubierto que moléculas chaperonas son requeridas para guiar a los receptores de las feromonas hacia la superficie de las neuronas sensoriales donde se los necesita para traducir señales químicas.

En un giro interesante, los investigadores encontraron que las moléculas chaperonas pertenecen a una familia de proteínas, llamada complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés), que desempeña una función importante en el sistema inmune. Los investigadores especulan que además de ser moléculas chaperonas, las proteínas MHC podrían modular activamente la respuesta animal a las feromonas. La modulación de la actividad de las feromonas podría ayudar al reconocimiento de otros animales.

"Esta asociación abre todo tipo de posibilidades sobre el mecanismo de detección de feromonas."

— **Catherine Dulac**

Los estudios con ratones agregan un nivel de complejidad novedosa e inesperada al proceso de detección de feromonas, escribieron los investigadores en un artículo publicado en el número del 7 de marzo de 2003, de la revista *Cell*. El artículo fue publicado en Internet el 4 de marzo de 2003. Los resultados también sugieren que aunque las moléculas chaperonas son de una clase distinta, igualmente pueden ser importantes en relación con los receptores olfativos y gustativos.

Las investigadoras del HHMI Catherine Dulac, de la Universidad de Harvard y Kirsten Fischer Lindahl, del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern condujeron a los equipos de investigación que colaboraron en la realización de los estudios.

El sistema de comunicación de feromonas, que se encuentra en una amplia gama de mamíferos, involucra la detección de sustancias odoríferas químicas liberadas por los animales. La detección de feromonas ocurre en una estructura especializada, llamada el órgano vomeronasal (OVN). Aunque el

OVN reside en la cavidad nasal, el sistema sensorial de feromonas es distinto del sentido del olfato, al igual que los receptores químicos involucrados. En los animales que poseen un sistema sensorial basado en feromonas como ratones, perros, gatos y elefantes el sistema gobierna toda una gama de comportamientos preprogramados genéticamente de apareamiento, jerarquización social, maternidad y defensa territorial.

Según Dulac, el desentrañar la complejidad del sistema de feromonas ha sido una tarea desalentadora para los investigadores. Por ejemplo, si se compara el número de receptores, que oscila entre doscientos y cuatrocientos, y el número de comportamientos que activan, que llegan hasta una docena, existe una gran discrepancia, dijo. Por lo tanto, se puede postular que hay centenares de comportamientos que todavía no han sido descritos o lo que es más probable, un comportamiento dado involucra la activación de múltiples receptores.

Para comenzar a ordenar las funciones de la multiplicidad de receptores para feromonas, Dulac y sus colegas decidieron estudiar una subpoblación de neuronas sensoriales en el OVN. Los investigadores sabían que podían distinguir a las neuronas que expresaban una familia de receptores, llamadas V2R, de otra familia, llamada V1R, así que utilizaron una técnica llamada examen genético diferencial de substracción de bibliotecas de ADNc de una célula para comparar a los genes que se activan en las neuronas que llevan los dos tipos distintos de receptores de feromonas.

Sus comparaciones así como la secuenciación de los genes descubiertos y de las búsquedas en las bases de datos genéticas proveyeron evidencias de que dos familias de genes MHC, llamados M1 y M10 fueron activadas preferentemente en esas neuronas, dijo Dulac. El descubrimiento fue sorprendente porque las proteínas MHC funcionan comúnmente en la superficie de células inmunes para presentar las proteínas extrañas al sistema inmune con el fin de activar la destrucción de patógenos invasores. Las proteínas M10 encontradas en el OVN eran diferentes en estructura y obviamente en la función de otras moléculas semejantes.

Los equipos de investigación de Dulac y de Fischer Lindahl se propusieron explorar la estructura y la función de las proteínas MHC tipo M10 que producían los genes. Sus estudios revelaron que los genes MHC eran expresados exclusivamente en el OVN y no en ningún otro tejido. Y dentro del OVN, eran expresados sólo en neuronas del OVN positivas para V2R. Los investigadores observaron que cada tipo de receptor V2R aparentemente tenía un tipo específico de proteína M10 asociado a él.

Por lo tanto, encontramos que hay una población de neuronas en las cuales cada neurona sólo expresa el gen para un tipo de receptor de feromonas, dijo Dulac. También pudieron demostrar que estas neuronas individuales sólo expresan un tipo de gen M10. Esto nos dijo que había un cierto tipo de lógica en esa asociación.

Estudios adicionales demostraron que el gen M10 sólo estaba activado después del nacimiento, lo que sugirió que M10 sólo funciona en la detección de feromonas en el animal adulto. Los investigadores demostraron que las proteínas M10, al igual que las proteínas receptoras de feromonas, estaban localizadas en las extremidades de las neuronas, llamadas dendritas, donde se realiza la recepción química.

Sus estudios demostraron que la proteína M10, así como una molécula accesoria, beta2 microglobulina, que acompaña a tales proteínas M10, interactuaba directamente con la molécula receptora de feromonas. Finalmente, encontraron que la proteína M10 y su molécula accesoria eran necesarias para que el receptor de feromonas alcanzara la superficie de la neurona.

Los investigadores también exploraron los efectos de la anulación de la molécula M10 accesoria clave, beta2 microglobulina, en ratones. Encontraron que los ratones machos knock-out para beta2 microglobulina carecían de receptores V2R en sus OVN y tampoco presentaban el comportamiento agresivo normal hacia otros machos.

Según Dulac, los resultados de los científicos demuestran que M10 desempeña una función de chaperona que es crucial para los receptores de las feromonas, pero puede ser que tenga una función moduladora. El hecho de que el receptor necesite de M10 para ir a la superficie, no prueba que ésta sea la función exclusiva de la proteína, dijo. Sabemos que cada vez que los investigadores han descrito una asociación entre un receptor particular y otra molécula en la superficie de la célula, siempre se ha dado el caso de que la especificidad del receptor original se modifica. Así que hemos encontrado a los nuevos jugadores moleculares, si se quiere, en el juego de la detección de feromonas.

Dulac dijo que la molécula MHC recientemente descubierta podría tener implicaciones importantes para la comprensión del sistema de feromonas. Esta asociación abre todo tipo de posibilidades sobre el mecanismo de detección de feromonas, porque sabemos que un animal puede modular su comportamiento según el sexo de otro animal, de su origen genético y de los elementos que conforman la identidad de un animal.

El descubrimiento de moléculas chaperonas en el sistema de feromonas podría servir para entender la maquinaria molecular implicada en el olfato y el gusto, dijo Dulac. Los investigadores sabían que, en cultivos de células, los receptores olfatorios y gustativos parecían requerir de moléculas adicionales para alcanzar las superficies celulares. Esa observación hace alusión a la necesidad de moléculas chaperonas, aún por descubrir, para estos receptores, así como también para la clase de receptores de feromonas que expresan V1R, dijo.