

24 DE JULIO DE 2005

Estructura proteica muestra cómo los transportadores regulan las sinapsis

Gracias a la determinación de la estructura de una proteína involucrada en la modulación de las señales eléctricas que se envían de una célula nerviosa a otra, científicos han resuelto, con gran detalle, un mecanismo que participa en el movimiento de productos químicos importantes en el cerebro.

El nuevo descubrimiento, publicado el 24 de julio de 2005, en la edición en Internet de la revista *Nature*, podría ser importante en el futuro para tratar la depresión, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y otras enfermedades que se producen cuando el flujo de los neurotransmisores químicos del cerebro se reduce o se deteriora de alguna forma.

"Los transportadores son importantes porque terminan la transducción de señales en las sinapsis al capturar los neurotransmisores. Actúan como aspiradoras de sinapsis."

— Eric Gouaux

El nuevo trabajo, realizado por un equipo de científicos conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Eric Gouaux, revela la estructura cristalina de un homólogo procariota de los transportadores de neurotransmisores, proteínas que despejan a las sinapsis -uniones críticas entre las células cerebrales- de los productos químicos que facilitan la transmisión de las señales eléctricas que el cerebro envía rutinariamente de célula a célula.

“Los transportadores son importantes porque terminan la transducción de señales en las sinapsis al capturar los neurotransmisores”, dijo Gouaux, quien se encuentra en la Universidad de Columbia. “Actúan como aspiradoras de sinapsis”.

En el nuevo estudio, Gouaux y su equipo resolvieron la estructura cristalina tridimensional del homólogo a un transportador de neurotransmisores de una bacteria conocida como *Aquifex aeolicus*, microbio que prospera en vertientes del mar profundo que se encuentran a altas temperaturas. El transportador encontrado en la bacteria es, en muchos aspectos importantes,

similar a los transportadores que se encuentran en los cerebros de organismos superiores, incluso en seres humanos. En seres humanos, estos transportadores neuronales son blancos de ataque de drogas importantes y su disfunción está asociada a enfermedades tales como la depresión, la epilepsia y el Parkinson. También son blancos de ataque de drogas ilícitas, tales como la cocaína y las anfetaminas.

“En seres humanos, las drogas ejercen sus actividades claves en estos transportadores”, dijo Gouaux.

Gouaux y sus colegas Atsuko Yamashita, Satinder K. Singh, Toshimitsu Kawate y Yan Jin resolvieron la estructura del transportador bacteriano utilizando cristalografía de rayos X, técnica capaz de revelar la estructura tridimensional de proteínas en gran detalle. Al conocer la disposición de los átomos que componen la molécula transportadora, se puede discernir las características funcionales de la proteína para entender la forma en la que regula las sinapsis.

“Una de las cosas que hemos aprendido de la estructura es el lugar donde el transportador se une específicamente al sodio”, notó Gouaux. Ese descubrimiento, dijo, es importante porque muestra la forma en la que el transportador se asocia a los iones de sodio, átomos cargados, que se encuentran en la proximidad de las células nerviosas.

Las células nerviosas se comunican entre sí a velocidades altísimas, enviando impulsos eléctricos que codifican información que hace que las células realicen sus funciones diarias. Esas señales eléctricas se convierten en energía química cuando salen de la célula transmisora y se transforman nuevamente en energía eléctrica cuando pasan a la célula receptora mediante la sinapsis. Los transportadores tienen una función crítica porque ayudan a regular las señales eléctricas y a limpiar los neurotransmisores químicos de las sinapsis en un parpadeo de ojos.

Al investigar en profundidad la forma en la que funciona el transportador bacteriano, Gouaux y su equipo no sólo han establecido los detalles de un elemento clave en el flujo sináptico de información en el cerebro, sino que han guiado la comprensión de la forma en la que clases enteras de transportadores realizan sus funciones biológicas.

“Hasta este momento, no se tenía esencialmente ninguna información a nivel atómico sobre cómo ocurría esta actividad”, explicó Gouaux. “La idea de la forma en la que ocurre el acoplamiento y donde se encuentran estos sitios es un avance general importante”.

Agregó que el trabajo podría ayudar mucho a los científicos a determinar la forma en la que los transportadores nerviosos especifican los neurotransmisores químicos en los seres humanos. “Podemos extrapolar este trabajo a las proteínas humanas”.

Por ejemplo, la disfunción del transportador puede amplificar y complicar los efectos de la enfermedad de Parkinson. “Dado que estos transportadores

mueven la dopamina, pueden contribuir a los síntomas del Parkinson”, dijo Gouaux.

Gouaux cree, sin embargo, que la posibilidad clínica más importante del nuevo trabajo tendrá que ver con el tratamiento de la depresión. La depresión está asociada a niveles bajos del neurotransmisor serotonina en la célula receptora, y drogas que regulan el transporte de serotonina se han utilizado para tratar la depresión exitosamente.

“Actualmente, no se conoce el aspecto del transportador de serotonina humano”, según dice Gouaux. “Este trabajo proporciona un molde en el cual se podría modelar un transportador de serotonina humano”.

Tal modelo permitiría el desarrollo de drogas nuevas que servirían para regular los niveles de serotonina y aliviarían los síntomas de la depresión, entre los que se encuentran alteraciones en el humor, la emoción, el sueño y el apetito. La enfermedad afecta a 17 millones de personas sólo en los Estados Unidos.

Dado que sólo existen dos clases de transportadores nerviosos, es posible utilizar la estructura recientemente resuelta del transportador de *Aquifex aeolicus* para comprender los detalles de otros transportadores humanos importantes, dijo Gouaux.

“No sólo se podría intentar modelar el transportador de serotonina humano, sino otros también. El mismo sistema se utiliza una y otra vez en el sistema nervioso humano”.