

07 DE SEPTIEMBRE DE 04

Molécula se despierta y mantiene conexiones neurales

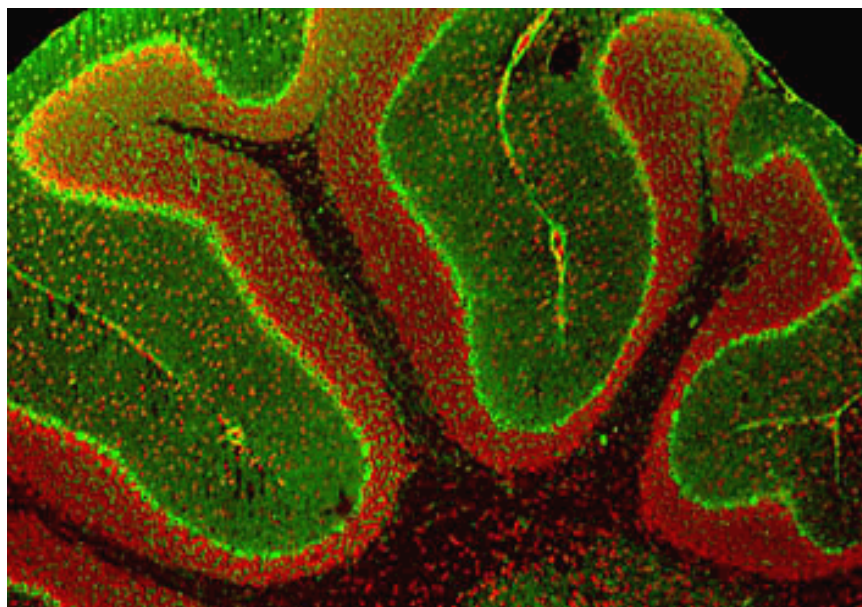


Image Title: Neurona cerebral en la cual el ADN se ha teñido de rojo y la proteína Dasm1, que controla el desarrollo de dendritas en mamíferos, se ha teñido de verde. Dasm1 se expresa de forma abundante en las dendritas de las neuronas, pero no en los axones. - Tapa, *PNAS*, 7 de septiembre, 2004. Copyright 2004, Academia Nacional de Ciencias, EE.UU.

Unos investigadores han descubierto una proteína que es clave en la regulación del crecimiento y la activación de las conexiones nerviosas del cerebro. La proteína funciona en el cerebro en desarrollo, donde controla la proyección de nuevas conexiones y estimula conexiones entre neuronas inmaduras que, de otra manera, son silenciosas. La proteína también podría funcionar en el cerebro maduro, donde podría desempeñar una función en la formación de la memoria.

Los investigadores publicaron el descubrimiento de la proteína, llamada arborización de dendritas y maduración de sinapsis 1, o Dasm1 (por sus siglas en inglés), en dos artículos publicados en el número del 7 de

septiembre de 2004, de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*. El equipo fue conducido por los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, Yuh Nung Jan y Lily Yeh Jan. El primer autor de ambos artículos fue Song-Hai Shi del laboratorio de los Jan, en la Universidad de California, en San Francisco.

Las espinas dendríticas son protuberancias con forma de hongo que se extienden desde la superficie del axón de una neurona. Las dendritas reciben señales químicas que consisten en neurotransmisores liberados por neuronas vecinas que activan impulsos nerviosos. El crecimiento de dendritas nuevas puede, por lo tanto, incrementar la conexión entre neuronas. Los cambios en la fuerza de las conexiones, conocidos como potenciación a largo plazo, permiten que el cerebro cree memorias.

"A pesar de que esperábamos que Dasm1 contribuyera en la arborización de las dendritas, fue bastante sorprendente encontrar que la reducción de su actividad causaba una disfunción en la maduración sináptica."

- Yuh Nung Jan

Al explorar el crecimiento y el desarrollo de las espinas dendríticas, Shi, los Jan y sus colegas primero identificaron un gen en la mosca de la fruta *Drosophila* que parece tener una función en la regulación del crecimiento de dendritas, o "arborización". Al comparar el gen de la mosca de la fruta con los genes contenidos en bases de datos de genomas de vertebrados, identificaron un homólogo similar en ratones, al cual llamaron Dasm1.

Sus estudios iniciales revelaron que el gen estaba altamente expresado en los cerebros de embriones de ratones. "Una razón importante por la que nos interesamos en esta molécula es que cuando utilizamos anticuerpos marcadores para observar la distribución de la proteína, vimos que ésta se encontraba principalmente en las dendritas y muy poco en los axones", dijo Yuh Nung Jan. "Si se observan áreas del hipocampo ricas en dendritas, se puede ver fácilmente que las mismas se encienden, mientras que en las áreas axonales hay poca evidencia de la presencia de esta proteína".

Cuando los investigadores bloquearon la actividad de la versión del gen *Dasm1* que se encuentra en ratas, encontraron que la arborización de las dendritas se reducía drásticamente en cultivos de células cerebrales.

Los investigadores también estudiaron los efectos de Dasm1 en la maduración de conexiones neuronales, o sinapsis. Las sinapsis recientemente

formadas e inmaduras son silenciosas, lo que quiere decir que carecen de un tipo de receptores llamados receptores AMPA, que reciben moléculas neurotransmisoras. Sin embargo, estas neuronas tienen otros receptores, llamados receptores NMDA, que están asociados con cambios a largo plazo en la fuerza de señalización neuronal. Durante la maduración, las dendritas adquieren receptores AMPA activos y no se sabía si este proceso dependía de Dasm1.

Shi, los Jan y sus colegas encontraron que el interferir con la función de Dasm1 disminuía drásticamente la función del receptor AMPA. Sus experimentos también revelaron que Dasm1 era responsable de "despertar" sinapsis silenciosas y de promover la maduración de las conexiones neuronales, proceso que depende del desarrollo de dendritas.

"A pesar de que esperábamos que Dasm1 contribuyera en la arborización de las dendritas, fue bastante sorprendente encontrar que la reducción de su actividad causaba una disfunción en la maduración sináptica", dijo Yuh Nung Jan.

Según Lily Yeh Jan, el descubrimiento de una sola molécula de control de la maduración y la arborización es significativo. "Se sabe que la razón entre los receptores AMPA y NMDA aumenta durante el desarrollo y también aumenta durante la potenciación a largo plazo", dijo. "Por lo tanto, la identificación que realizó Song-Hai de una molécula que probablemente sea importante para la arborización de la dendrita y también para el control de la maduración de la sinapsis es bastante importante".

A pesar de que la función de Dasm1 todavía no se conoce, dijo Lily Yeh Jan, la estructura de la proteína sugiere que es una molécula receptora. "La molécula Dasm1 tiene un dominio extracelular grande, un solo dominio de transmembrana y un dominio citoplásmico grande", dijo. "Eso es característico de las moléculas receptoras". Esto sugiere que, como otros receptores, Dasm1 se encuentra en la membrana celular, donde recibe señales químicas que activan procesos celulares.

Evidencia adicional de que Dasm1 es un receptor proviene de un experimento en el cual Shi trató neuronas con una molécula que imita a Dasm1, pero en la cual la porción de la molécula que se extiende hacia el interior de la célula se había substituido por un segmento de otra proteína -haciéndola incapaz de interactuar con los compañeros usuales de Dasm1 dentro de la célula-. Este tratamiento deterioró el crecimiento de la dendrita, "lo que sugiere que hay una vía de señalización dentro de la célula que es activada por Dasm1 que necesitamos explorar", dijo.

Los investigadores dicen que el siguiente paso es anular el gen *Dasm1* en ratones para ver si las observaciones que han hecho en tejidos aislados de cerebros y en cultivos de células se pueden extender al desarrollo neural *in vivo*.