

25 DE MAYO DE 2001

## Observando la síntesis de proteínas en neuronas vivas

Basándose en datos de muchos experimentos, durante las dos últimas décadas, los neurocientíficos han establecido la tesis de que las dendritas fibras finas que salen de las neuronas pueden sintetizar proteínas. Si las dendritas pueden sintetizar proteínas, también pueden tener la capacidad de modular la fuerza de conexión entre las neuronas y, en última instancia, influir sobre actividades neuronales, como el aprendizaje y la memoria.

En un artículo de investigación publicado en el número de mayo de 2001, de la revista *Neuron*, la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes Erin M. Schuman y sus colegas en el Instituto de Tecnología de California describen una nueva técnica que les ha permitido demostrar que la síntesis proteica se lleva a cabo en dendritas intactas. La técnica se basa en una molécula reportera construida por Schuman y sus colegas, Girish Aakalu, Bryan Smith, Nhien Nguyen y Changan Jiang. Cuando se introduce la molécula en las neuronas, ésta emite un resplandor que indica si se está llevando a cabo la síntesis proteica.

Las imágenes producidas por el equipo de Schuman demuestran que la síntesis de proteínas tiene lugar localmente en las dendritas. “Existía evidencia previa de que la maquinaria de síntesis de proteínas estaba presente en las dendritas”, dijo Schuman. “Esos resultados eran fascinantes porque implicaban que las dendritas tenían la capacidad de hacer sus propias proteínas”.

La idea de que las dendritas debieran ser capaces de sintetizar proteínas tenía sentido para Schuman y los demás, porque era más económica y eficiente. “Es como la diferencia entre un tipo de transporte centralizado y uno distribuido”, dijo. “En el caso del transporte central, se necesita un número enorme de camiones que conduzcan por toda la ciudad, movilizando cargas desde una fábrica central. Pero en el caso del transporte distribuido, se tiene centros de distribución múltiples que abastecen a poblaciones locales, con mucho menos transporte involucrado”.

Estudios anteriores indicaban que fragmentos de dendritas tenían la capacidad de sintetizar proteínas. Schuman y sus colegas creían que la visualización de la síntesis local de proteínas en neuronas vivas, proporcionaría una imagen más precisa que la que se tenía en ese momento.

Los científicos iniciaron la labor de crear un reportero de la síntesis proteica, flanqueando al gen para una proteína fluorescente verde con dos segmentos de un gen para una enzima llamada quinasa II-a dependiente de calcio/calmodulina (CAMKII- a). Con la inclusión de CAMKII- a, los investigadores se aseguraron que podrían dirigir a su reportero de la síntesis proteica hacia las dendritas.

En una serie de experimentos, los científicos insertaron al reportero de la síntesis proteica en cultivo de neuronas de rata, y luego activaron la síntesis de proteínas utilizando un factor de crecimiento llamado BDNF. Al realizar el procesamiento de imágenes de las neuronas a través del tiempo, demostraron que la proteína fluorescente verde se expresaba en las dendritas después del tratamiento con BDNFprueba inequívoca de que estaba ocurriendo la síntesis de proteínas. Yendo un paso más lejos, los investigadores demostraron que podían hacer que la fluorescencia desapareciera si trataban a las neuronas con una droga que bloqueaba la síntesis proteica.

Schuman y sus colegas también estudiaron si las proteínas sintetizadas en el cuerpo principal de la célula, llamado soma, podrían difundirse hacia las dendritas. “El soma es una fuente de proteínas potencialmente mayor que las espinas dendríticas, así que teníamos que demostrar convincentemente que no había manera de que la señal que observábamos en las dendritas proviniera del soma”. Los investigadores aislaron las dendritas cortándolas de las neuronas. Las dendritas aisladas también presentaron síntesis proteica.

Entonces, el grupo de Schuman creó una versión del reportero que anclaba la proteína fluorescente a la membrana celular. Cuando utilizaron un láser para “fotoblanquear” los cuerpos de las células con el fin de eliminar cualquier proteína fluorescente, aún así observaron una prominente señal fluorescente en los procesos. Esto también indicó que la síntesis proteica estaba llevándose a cabo en las dendritas.

Fue fascinante, dijo Schuman, que las regiones principales en las que ocurría la síntesis proteica fueran observadas en las dendritas. Al seguir la localización de la señal fluorescente a lo largo del tiempo, los investigadores pudieron ver que estas regiones principales fluctuaban constantemente en el mismo lugar en las dendritas. “El atractivo principal de la síntesis local de proteínas es que permitiría que las sinapsis tengan la capacidad de realizar cambios sinápticos específicos, lo que es una propiedad clave de los sistemas de almacenamiento de información”, dijo Schuman. “La observación de esas regiones principales es consistente con esta idea porque sugiere que existen puntos localizados de síntesis proteica que se encuentran cerca de las sinapsis y que pueden proporcionar nuevas proteínas a sus sinapsis asociadas”.

Actualmente, Schuman y sus colegas están aplicando su sistema reportero de síntesis proteica a secciones de cerebro más complejas y a ratones intactos. “En los animales intactos, estamos explorando la función de la síntesis de proteínas en el procesamiento de información y en el comportamiento animal”, dijo Schuman. “Por ejemplo, en el hipocampo, la estructura del cerebro que estudiamos, la mayoría de las neuronas vecinas no parece tener

semejanzas funcionales, si se registran las señales de sus cuerpos celulares. Las neuronas vecinas parecen responder a distintas clases de estímulos. Pero utilizando este reportero de la síntesis proteica, podríamos descubrir dominios funcionales similares en las dendritas de estas células diferentes, que no veríamos si sólo estuviéramos registrando sus cuerpos celulares”, dijo.