

15 DE JULIO DE 2005

Los neurotransmisores de la sinapsis se dispararían como una escopeta

Unos investigadores han construido un nuevo y detallado mapa de la superficie tridimensional de una sinapsis -unión entre las neuronas que es crítica para la comunicación en el cerebro y el sistema nervioso-. El “nanomapa”, que muestra pequeñas elevaciones y valles con una resolución de escala nanométrica, o de una mil millonésima de metro, ya ha resultado ser útil al cambiar la opinión de los científicos sobre el paisaje sináptico. Utilizando el mapa como guía, el equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Terrence Sejnowski, ha desarrollado una simulación computacional biológica exacta de la función sináptica. La simulación combina los mapas tridimensionales de microscopía electrónica con simulaciones computacionales y medidas fisiológicas de neuronas verdaderas. Su modelado *in silico* indica que la sinapsis podría comportarse más como una escopeta que como un rifle cuando se dispara los neurotransmisores involucrados en la comunicación neuronal. Los libros de texto describen a la sinapsis como el lugar desde el que se lanzan descargas de tipo rifle de neurotransmisores que salen de una región definida de la neurona emisora a otro blanco definido en la neurona receptora. En cambio, los nuevos datos sugieren que la sinapsis puede actuar como una escopeta, disparando explosiones de neurotransmisores que son liberados como perdigones para alcanzar a los receptores que se encuentran más allá de los sitios de recepción conocidos. Los investigadores dicen que ahora no tienen mucha idea de la forma en la que funciona la escopeta sináptica. La investigación fue publicada en el número del 15 de julio de 2005, de la revista *Science*. Sejnowski, quien se encuentra en el Instituto Salk, y sus colegas Darwin Berg y Mark Ellisman, ambos en la Universidad de California, en San Diego, condujeron el equipo de investigación, que también incluyó a coautores de la Universidad Carnegie Mellon y de la Universidad de Pittsburgh. En los estudios realizados en colaboración, Ellisman y sus colegas primero utilizaron tomografía de microscopía electrónica -el equivalente microscopista de una tomografía axial computarizada- para crear un mapa tridimensional detallado de la sinapsis de un ganglio ciliar de pollo. Este ganglio consiste en un grupo de neuronas que conectan el cerebro con el iris del ojo. En este ganglio se libera el neurotransmisor acetilcolina de vesículas de tipo saco a través de la sinapsis a dos tipos de receptores, llamados alfa 7 y alfa 3. Sejnowski y sus colegas transformaron su mapa en un modelo computacional funcional al incorporar los detalles fisiológicos de los sitios de liberación de los neurotransmisores y los receptores. Luego, los

investigadores compararon el comportamiento del modelo bajo diferentes escenarios con el comportamiento electrofisiológico de los ganglios reales medido en el laboratorio de Berg. Los resultados, dijo Sejnowski, proporcionan evidencias de un concepto diferente de sinapsis. “La imagen de este ganglio no es la de una sinapsis simple con un solo sitio de liberación, sino con múltiples sitios de liberación. Y muestra a receptores alfa 3 dentro de la región postsináptica, pero a los receptores alfa 7 fuera de esta región. Nuestro modelo mostró que si asumimos que el neurotransmisor sólo es liberado por las vesículas de las zonas activas, en donde todos piensan que se libera, se obtiene una mala similitud con las propiedades reales de la neurona. Pero si modelamos una liberación más amplia de neurotransmisores, donde se ubican estos receptores alfa 7, podemos simular las propiedades reales de la sinapsis de forma muy precisa”. Este tipo de distribución más amplia de neurotransmisores se llama liberación ectópica. “Sólo podemos estar seguros de los datos en este único tipo de neurona, el ganglio ciliar”, dijo Sejnowski. “Pero estamos seguros de que esta evidencia indica que existe un lanzamiento ectópico, y esto significa que no se puede realmente confiar en la opinión tradicional de un libro de texto -según la cual todas las vesículas se liberan en la zona activa- que se acepta actualmente”. La función de la liberación tipo escopeta de neurotransmisores es desconocida, dijo Sejnowski. “Simplemente no hay nada sólido que veamos en este momento”, dijo. “Se especula que la liberación ectópica representa un cierto tipo de derrame que las neuronas utilizan bajo ciertas circunstancias. O, podría ser un modo alternativo de neurotransmisión que las neuronas utilizan en distintos puntos de su ciclo vital”. Sejnowski y sus colegas han iniciado otros estudios utilizando su técnica de simulación para confirmar el mecanismo ectópico de liberación y para explorar sus posibles funciones. “Aunque estamos convencidos de que existe la liberación ectópica, siempre que se cuestiona un concepto aceptado, habrá duda y resistencia”, dijo Sejnowski. “Por lo tanto, continuaremos desarrollando este nuevo modelo de sinapsis para convencer a los que dudan, porque ésta es una forma muy diferente de considerar el modo en el que funciona la sinapsis”. Sejnowski dijo que él y sus colaboradores ampliarán su estudio a otros tipos de sinapsis que son más complejas y difíciles de estudiar.

En términos más generales, dijo Sejnowski, la nueva técnica de modelado tridimensional podría ser una herramienta poderosa para comprender enfermedades neurológicas, tales como la miastenia grave, trastorno común en el cual un defecto en la transmisión de impulsos nerviosos da lugar a la debilidad muscular. En esta y otras enfermedades neurológicas, “podría haber una anomalía a nivel del receptor, pero es imposible determinar claramente el problema con las técnicas existentes. Con nuestra técnica de modelado, podemos explorar la detallada geometría del tejido dañado y preguntarnos cuánto de esa anomalía es una consecuencia de la geometría misma”, dijo. “Una vez que hayamos determinado dónde se encuentra el verdadero problema, podremos utilizar el modelo como una herramienta fantástica para el descubrimiento de drogas. Les podremos decir a los que desarrollan drogas exactamente dónde está la anomalía y dónde deben enfocar los esfuerzos para descubrir drogas”.

"Continuaremos desarrollando este nuevo modelo de sinapsis para convencer a los que dudan, porque ésta es una forma muy diferente de considerar el modo en el que funciona la sinapsis."

— **Terrence J. Sejnowski**
