

05 DE JUNIO DE 2003

Mecanismo de toque y huida gobierna el mundo interior de las neuronas

Las neuronas transmiten señales químicas en un efímero proceso de “toque y huida”, que en gran parte determina la velocidad de descarga de las neuronas, según indican nuevos estudios de investigadores del Instituto Médico Howard Hughes.

La transferencia de información entre las células nerviosas ocurre cuando sustancias químicas llamadas neurotransmisores se liberan en la sinapsis, que es la unión entre las neuronas. Los impulsos eléctricos de la neurona hacen que minúsculas vesículas cargadas con neurotransmisores se muevan al extremo de la terminal nerviosa, donde son liberadas.

"El avance que hemos logrado es el de idear una forma para obtener imágenes de vesículas individuales de modo tal que podemos medir el transcurso de tiempo en el que se llevan a cabo los eventos de una sola vesícula."

— **Charles F. Stevens**

En un artículo publicado en el número del 5 de junio de 2003, de la revista *Nature*, el investigador del HHMI, Charles F. Stevens y Sunil Gandhi, ambos en el Instituto Salk, informaron que han diseñado una técnica que les permite visualizar las vesículas individuales después de que han liberado su contenido. Los investigadores dijeron que los nuevos resultados son significativos porque responden interrogantes sobre el índice con el que las vesículas sinápticas se pueden reciclar. Este índice determina cuánta información pueden transmitir las células nerviosas.

Stevens y Gandhi han identificado tres formas distintas mediante las cuales una vesícula usada puede ser recuperada de la superficie de la célula nerviosa una vez que ha liberado su contenido. La forma más rápida, llamada modo de “toque y huida”, lleva menos de un segundo; el modo más lento llamado “compensatorio” lleva hasta 21 segundos; y el modo “atascado” deja a la vesícula atascada en la superficie hasta que el siguiente impulso nervioso activa su recuperación.

Según Stevens, los resultados más recientes resuelven viejos interrogantes sobre la forma en la que ocurre la recuperación de la vesícula. Las imágenes iniciales de microscopía electrónica de las vesículas de las sinapsis fueron interpretadas como el modelo de toque y huida o como un modelo en el que la vesícula se incorpora completamente en la membrana celular, para ser llevada nuevamente hacia el interior de la célula.

“El avance que hemos logrado es el de idear una forma para obtener imágenes de vesículas individuales de modo tal que podemos medir el transcurso de tiempo en el que se llevan a cabo los eventos de una sola vesícula y podemos contestar inmediatamente estos interrogantes”, dijo Stevens.

La técnica de grabación óptica ideada por Stevens y Gandhi involucra la modificación genética de un gen para que un tipo de proteína vesicular incorpore una forma especial de proteína fluorescente verde. Esta proteína fluorescente modificada, desarrollada por otros investigadores, no emite luz fluorescente bajo las condiciones ácidas normalmente presentes en las vesículas completamente cargadas con neurotransmisores. Sin embargo, cuando la vesícula libera su carga, el interior se vuelve menos ácido y la vesícula brilla con un color verde intenso.

De este modo, dijo Stevens, al lograr imágenes de las vesículas individuales en cultivos celulares de neuronas, ahora es posible detectar cómo y cuándo las vesículas liberan su contenido en la membrana sináptica.

“Una de las observaciones de menor importancia que hicimos fue que las vesículas pueden volver a acidificarse en menos de la mitad de un segundo”, dijo Stevens. “También observamos que las proteínas de la vesícula se mantienen juntas, de modo que cuando se vuelve a incorporar una vesícula de la membrana, las mismas proteínas todavía están ahí, aún si la vesícula ha estado fusionada con la membrana por un largo tiempo.

“Y la tercera cosa que fue sorprendente es que todas las vesículas de las distintas preparaciones tienen básicamente el mismo número de estas moléculas proteicas marcadas”, dijo Stevens. “Esto significa que están saturadas o que existe un cierto mecanismo para contar las proteínas”.

Las principales observaciones de sus estudios, dijo Stevens, son que existen tres modos de liberación y de recuperación de las vesículas de la membrana. “A uno se lo puede llamar clásico, cuando la vesícula se abre al mundo exterior, se mantiene abierta por cerca de ocho segundos y después se la vuelve a incorporar mediante periodos aleatorios que van hasta doce o catorce segundos”, dijo. Este descubrimiento confirma teorías anteriores sobre los modos de reciclaje de vesículas, dijo.

“Sin embargo, si a veces la vesícula no podía volver a ser internalizada para ser utilizada nuevamente por cerca de catorce o quince segundos, a veces se quedaba atascada allí”, dijo Stevens. En este modo “atascado”, la vesícula continuaba estando atascada hasta que otro impulso nervioso la hacía volver al interior de la neurona para ser reciclada. Probablemente, el atascamiento

ocurre porque el reciclaje vesicular depende de alguna manera del nivel de calcio de la célula nerviosa, que aumenta de forma rápida durante un impulso nervioso, y luego baja, dijo Stevens.

“El tercer modo de reciclaje que observamos fue el modo de toque y huida que sucedía muy rápidamente, en menos de la mitad de un segundo”, dijo Stevens. “Además, demostramos de forma experimental que en este modo había un `poro de fusión' formado donde la vesícula entraba en contacto con la membrana”, dijo.

Stevens y Gandhi también encontraron que las vesículas parecen ajustar su modo de reciclaje en base a la probabilidad de que una sinapsis dada active la liberación del contenido de una vesícula. Es más probable que las vesículas en sinapsis con una probabilidad baja de liberación utilicen el modo rápido de toque y huida, dijo, mientras que aquellas vesículas en una sinapsis de alta probabilidad utilizan el modo compensatorio más lento.

Mediante estudios futuros se intentará determinar cuáles son las moléculas responsables del reciclaje y el modo en el que se forman estructuras tales como el poro de fusión. Los investigadores también explorarán la función del calcio en el reciclaje, así como las ventajas para la célula nerviosa de usar el modo de reciclaje de toque y huída.