

17 DE ENERO DE 02

Identifican componente del andamiaje de las células nerviosas

Unos investigadores han descubierto un componente molecular importante del andamiaje que sostiene y controla la liberación de sustancias químicas involucradas en la transmisión de señales entre las células nerviosas. El descubrimiento brinda nuevas vías para entender cómo se controlan en las células nerviosas los pequeños sacos que contienen a los neurotransmisores.

Mediante estudios con ratones, los científicos determinaron que la proteína del andamiaje, llamada RIM, ayuda a controlar los cambios en la señalización nerviosa que permiten el establecimiento de vías nerviosas dedicadas al aprendizaje y la memoria.

Los investigadores publicaron sus resultados en dos artículos en el número del 17 de enero de 2002, de la revista *Nature*. El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Thomas C. Südhof](#), del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern y Robert C. Malenka de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, condujeron los equipos de investigación.

"Pero el descubrimiento de que RIM1 es un componente central, si es que no es *el* componente central del andamiaje, representa un paso muy importante."

- **Thomas C. Südhof**

Según Südhof, el objetivo era entender la estructura y función de una región neuronal llamada "zona activa", a partir de la cual las vesículas sinápticas envían las señales mediadas por los neurotransmisores a través de la sinapsis, que es la unión entre las neuronas.

Dentro de la zona activa, las señales provenientes de la célula nerviosa que realiza la transmisión hacen que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana celular y liberen su contenido de neurotransmisores, mediante un

proceso llamado exocitosis. Los investigadores habían identificado previamente algunos de los componentes proteicos del andamiaje, pero seguía siendo un gran misterio cómo funcionaban las proteínas en conjunción.

“Trabajos realizados por nuestro laboratorio y por otros habían demostrado que una proteína llamada Munc-13 es un componente esencial de la zona activa, y que es requerida para la preparación de las vesículas sinápticas que van a experimentar exocitosis, aunque el porqué no es claro”, dijo. “También se sabía que Munc-13 se une a RIM que a su vez se une a otra proteína llamada Rab3a, que también es un regulador importante de la exocitosis”.

Para saber más sobre la función de RIM1, los investigadores produjeron ratones knock-out que carecían de la forma más abundante de RIM, llamada RIM1 α , y estudiaron el efecto que tenía la pérdida de esa proteína en la transmisión de las señales nerviosas. Los ratones knock-out sobrevivieron, pero los científicos observaron que los animales no podían cuidar a sus crías.

“El comportamiento más complicado que realizan los ratones enjaulados es el de criar a su progenie”, dijo Südhof. “Por lo tanto, aunque no lo hemos probado, sospechamos que las anormalidades en este comportamiento de crianza indican que estos ratones knock-out tienen deterioros cognitivos, debido a una transmisión sináptica carente de regulación”.

Los análisis bioquímicos de las proteínas sinápticas revelaron que había una disminución considerable en la expresión de Munc-13; no obstante, las sinapsis parecían bioquímica y estructuralmente normales. “Esto significa que haga lo que haga la proteína RIM, no es esencial para la formación de la sinapsis y no es necesaria para hacer que la sinapsis parezca normal”, dijo Südhof.

Para entender la función de las proteínas RIM en la zona activa, los investigadores buscaron otras proteínas de la zona activa que interactuaran con RIM1 α . Su búsqueda identificó a varias proteínas que interactúan con RIM1 α , incluyendo a la proteína α -liprina, adaptador importante que se une a las enzimas presentes en la zona activa.

Cuando los investigadores estudiaron el funcionamiento electrofisiológico de las sinapsis en los ratones knock-out, encontraron que la pérdida de RIM1 α causaba anormalidades en la plasticidad de la sinapsis es decir, en la capacidad de regular la fuerza de sus respuestas, como ocurre en el aprendizaje y la memoria. Estas anormalidades incluían la alteración de la plasticidad a corto plazo manifestada por una capacidad deteriorada para cambiar la fuerza sináptica cuando los animales son sometidos a impulsos estimulatorios apareados. Los investigadores también observaron que la anulación de RIM1 α suprimía una forma de plasticidad, llamada potenciación a largo plazo (PLP), que es el mecanismo clave que subyace al aprendizaje y la memoria. Específicamente, los ratones knock-out carecían de una forma

particular de PLP, llamada PLP por fibra musgosa, la cual depende del aumento a largo plazo de la señalización por neurotransmisores entre la región presináptica y postsináptica.

Estos resultados revelan que RIM1 α desempeña una función importante en la zona activa, dijo Südhof. “Creo que ésta es la primera vez que se ha desarrollado un modelo que aúna los resultados bioquímicos y fisiológicos obtenidos en animales mutantes, que indican que una proteína particular, RIM1 α , tiene una función central, ya que agrupa distintos componentes de la zona activa en una unidad funcional e integra las señales intracelulares que regulan la liberación de neurotransmisores”, dijo. Acentuó que sin embargo, los descubrimientos sólo representan el inicio de investigaciones adicionales sobre los detalles de la estructura y función de la zona activa.

“Lo que continúa siendo totalmente confuso, por ejemplo, es cómo funciona la PLP por fibra musgosa”, se preguntó. “¿Cuál es el mecanismo físico que incrementa la liberación de neurotransmisores en esta forma de PLP? No tenemos la respuesta en este trabajo, pero esperamos poder clarificarla en algún momento mediante investigaciones adicionales. Pero el descubrimiento de que RIM1 es un componente central, si es que no es *el* componente central del andamiaje, representa un paso muy importante hacia la comprensión de este interrogante, así como de muchos otros interrogantes con respecto a la regulación de la liberación de neurotransmisores”, dijo Südhof.