

21 DE SEPTIEMBRE DE 2001

Investigadores encuentran una enzima crucial para la preservación de los recuerdos

Utilizando una técnica para eliminar la función de una enzima en una región restringida del cerebro de ratón que está relacionada con la memoria, unos investigadores han demostrado que la enzima es importante para establecer las memorias a largo plazo.

Según los investigadores, sus experimentos que demostraron que los defectos en una vía de señalización bioquímica clave eran los responsables de la incapacidad de los animales para mejorar su memoria a largo plazo, en una serie de pruebas de laberintos constituyen una metodología poderosa para descubrir las moléculas involucradas en el aprendizaje y la memoria.

"Creemos que estudios adicionales en los que se utilice esta técnica, permitirán que disequemos en mayor detalle las funciones e interacciones diferenciales de estas vías de transducción de señales, y cómo contribuyen a este complejo mecanismo de establecimiento de la memoria."

— Susumu Tonegawa

En un artículo publicado en el número del 21 de septiembre de 2001, de la revista *Cell*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Susumu Tonegawa y sus colegas en el Instituto de Tecnología de Massachusetts y en el Instituto Vollum, publicaron que la eliminación de la enzima quinasa dependiente de calcio y calmodulina (CaMKIV) en los prosencéfalos de ratones, tenía efectos profundos sobre las vías de señalización del cerebro y en el comportamiento de aprendizaje.

Los científicos comenzaron sus estudios con el fin de esclarecer la función de la enzima en la potenciación a largo plazo tardía (PLP-T), proceso por el cual las memorias duraderas se establecen a través de un mecanismo de genes activadores que accionan la síntesis proteica. Esta síntesis proteica, a su vez, altera las sinapsis conexiones entre las neuronas y graba a fuego las vías de la

memoria permanente.

“Anteriormente, se había implicado a la CaMKIV en las vías de memoria a largo plazo, pero en los estudios anteriores se provocaba la inactivación global de la enzima en todo el animal”, dijo Tonegawa. “Tales knock-outs dieron resultados inconsistentes porque afectaban a todo el cerebro durante su desarrollo. Decidimos utilizar una técnica para inhibir la proteína sólo en el prosencéfalo, que está más involucrado en las funciones cerebrales superiores”.

Tonegawa dijo que otros grupos de investigación habían intentado inactivar una proteína llamada CREB, que está involucrada en la regulación de la transcripción génica de la PLP-T, y que se creía era activada por la CaMKIV. Los resultados de estos estudios no eran concluyentes, dijo Tonegawa, porque parecían existir múltiples formas de CREB que podían compensar cualquier inactivación.

Tonegawa y sus colegas utilizaron una técnica genética que les permitió substituir la CaMKIV normal por una enzima mutante “dominante negativa”, que sería producida solamente en los prosencéfalos de los ratones. Las enzimas dominantes negativas tienen todas las características de la enzima funcional como la capacidad de unirse normalmente a otras moléculas pero carecen de la capacidad de realizar una reacción enzimática apropiada.

Los científicos primero estudiaron los detalles moleculares de la ausencia de la actividad de la CaMKIV en secciones de cerebro de ratones transgénicos. Descubrieron que el nivel basal de actividad de la CaMKIV en los cerebros de estos ratones era normal, pero cuando se agregaron productos químicos que simulaban las condiciones de actividad neuronal, como ocurre en la formación de la memoria, la función de la enzima fue perceptiblemente inferior. Los estudios de los cortes de cerebro también revelaron que la activación de CREB por fosforilación también estaba suprimida en los ratones transgénicos, sugiriendo de forma enfática que la CaMKIV tiene una función en la activación normal de CREB, que resulta de la actividad neuronal.

Los experimentos con las secciones de cerebro también revelaron que la transmisión de los impulsos nervios en los ratones transgénicos era normal, excepto bajo condiciones que simulaban la PLP-T dependiente de la síntesis proteica.

“Estos resultados nos indicaron la función de la CaMKIV en el tipo de PLP-T dependiente de síntesis proteica”, enfatizó Tonegawa. “Esto es muy importante, dado que en el pasado se han publicado estudios que implicaban a otra enzima, llamada proteína quinasa A, en la PLP-T. Sin embargo, esa enzima no era específica del tipo de PLP-T dependiente de la síntesis proteica”.

Con claras evidencias fisiológicas que habían interrumpido específicamente la vía de la CaMKIV, los investigadores luego probaron la eficiencia con la que los ratones transgénicos podían establecer los recuerdos de un laberinto

de agua. Se colocó a los ratones en una piscina de agua que estaba cubierta por bolitas flotantes que escondían una plataforma ubicada justo debajo de la superficie, y que los ratones tenían que encontrar. Inicialmente, los ratones transgénicos aprendieron la tarea tan bien como los ratones normales, pero a medida que el entrenamiento continuó, se hicieron significativamente menos capaces de encontrar la plataforma.

“De este modo, a pesar de que estos ratones tienen una capacidad normal para adquirir memorias, tienen problemas para convertir esas memorias en una forma a largo plazo”, dijo Tonegawa. Sin embargo, hizo notar que los experimentos con laberintos presentan problemas de interpretación. “Este entrenamiento tiene lugar durante un período de dos semanas, así que los procesos de adquisición y establecimiento de la memoria están superpuestos”, dijo Tonegawa. “De este modo, es difícil saber si el déficit está principalmente en la fase de adquisición o en la de establecimiento”.

En un conjunto de experimentos adicionales, los científicos compararon la capacidad de animales normales y transgénicos de adquirir y establecer la memoria que está involucrada en la asociación de un electrochoque suave en las patas de los ratones con el lugar específico de la cámara en la que se administra el electrochoque. En estos experimentos, la adquisición de la memoria se puede separar más claramente del establecimiento de la misma, dijo Tonegawa. Estos experimentos demostraron que los ratones deficientes en CaMKIV podían aprender a asociar los electrochoques con el lugar de la cámara, pero presentaban dificultades para convertir tales recuerdos en recuerdos duraderos, dijo Tonegawa.

“De estas pruebas concluimos que la vía de la CaMKIV estaba implicada principalmente en el establecimiento de la memoria y en la retención”, dijo.

Tonegawa enfatizó que el establecimiento de la memoria en los animales transgénicos no se extinguía completamente, sugiriendo que pueden haber vías de señalización paralelas involucradas en el establecimiento, o que puede haber habido una inactivación incompleta de la actividad de CaMKIV.

“Sin embargo, creemos que estudios adicionales en los que se utilice esta técnica permitirán que disequemos en mayor detalle las funciones e interacciones diferenciales de estas vías de transducción de señales, y cómo contribuyen a este complejo mecanismo de establecimiento de la memoria”, dijo. “También queremos saber qué genes se encuentran activados en este proceso y cómo los productos de estos genes ayudan a establecer estos cambios a largo plazo en la fuerza de las sinapsis”.