

16 DE JUNIO DE 2000

Un receptor que guía las conexiones nerviosas del cerebro presenta una diversidad extraordinaria

Los investigadores han identificado un nuevo receptor que guía a los axones, que se encuentra en las extremidades de las neuronas en crecimiento y que puede existir en más de 38.000 formas levemente diferentes.

La diversidad sin precedente de proteínas derivadas de este único gen puede ofrecer un indicio importante de que un código básico dirige el preciso patrón de conexiones de trillones de neuronas en el cerebro.

"El intentar entender los errores que pueden ocurrir en el guiado de los axones en el sistema visual de la mosca adulta es como intentar comprender qué sucedió en un choque en cadena en una autopista."

— S. Lawrence Zipursky

En un artículo en el número de junio de 2000 de *Cell*, investigadores en los laboratorios del investigador del HHMI, S. Lawrence Zipursky, en la Universidad de California, en Los Angeles (UCLA), y Jack Dixon en la Universidad de Michigan, informan que la proteína Dscam de *Drosophila* es un receptor que guía a los axones. Dscam es la versión en mosca de la proteína humana DSCAM (molécula de adhesión celular del síndrome de Down). Los receptores que guían a los axones se encuentran en la membrana de los axones, que son las proyecciones de las neuronas que son dirigidas hacia sus blancos en el sistema nervioso central y en el periférico, por medio de señales de atracción y de repulsión.

Después de que Zipursky y sus colegas en UCLA, Dietmar Schmucker, James C. Clemens, Huidy Shu y Jian Xiao demostraron que Dscam es un receptor que guía a los axones, realizaron detallados análisis genéticos moleculares de Dscam. Sus estudios demostraron que el ARN mensajero de Dscam es procesado de manera tal que puede producir un número enorme de proteínas levemente diferentes. Por los cálculos de los investigadores, la maduración por corte y empalme alternativa del ARN mensajero de Dscam

podría generar más de 38.000 variantes o isoformas de la proteína. "Todas estas proteínas tendrían la misma estructura global, pero tendrían distintas secuencias de aminoácidos en algunos de sus dominios", dijo Zipursky. Los experimentos iniciales del grupo de Zipursky indican que, de hecho, una gran cantidad de estas isoformas de Dscam se encuentra presente en embriones de mosca.

"Estos resultados nos sorprendieron completamente", dijo Zipursky. "Aparecieron como caídos del cielo. Esta es una diversidad espectacular. Aunque estamos en una primera etapa de exploración de este fenómeno, el mismo sugiere que estas moléculas relacionadas pueden proporcionar una cierta clase de código por el cual las neuronas alcanzan su extraordinaria especificidad".

Zipursky y sus colegas emprendieron sus estudios inicialmente con el intento de refinar la caracterización que habían hecho de las vías de señalización internas que dirigen a los axones hacia su destino apropiado. Estudios anteriores del equipo habían revelado que la proteína Dock actúa como un adaptador dentro del axón, que liga una proteína de señalización llamada Pak a un receptor desconocido en la membrana del axón. Pak, a su vez, genera las señales que controlan la maquinaria de la movilidad en el axón en extensión.

Para procurar identificar al receptor desconocido, Clemens, mientras era estudiante graduado en el laboratorio de Dixon, en la Universidad de Michigan, inició una búsqueda de proteínas que se unían a Dock en una localización diferente a la que ocupaba Pak. Encontró una proteína que se adecuaba a los criterios de la búsqueda. Un análisis adicional reveló que la proteína de *Drosophila* era similar a una proteína humana de función desconocida, DSCAM, que se pensaba que desempeñaba una función en las anomalías en el desarrollo del cerebro que están ligadas al síndrome de Down. Debido a la semejanza entre las dos proteínas, el grupo de Zipursky llamó a la proteína de la mosca recientemente identificada, Dscam, aunque Zipursky acentúa que cualquier inferencia de los estudios en mosca para el síndrome humano de Down es "muy poco clara".

Otros estudios en Dscam demostraron que ésta interaccionaba físicamente con Dock, dentro de la célula, y que era un componente funcional de la vía que guía a los axones de *Drosophila*.

En un estudio semejante, Schmucker, que es un asociado al HHMI, exploró los efectos del malfuncionamiento de Dscam en las neuronas en crecimiento presentes en el nervio de Bolwig, un órgano sensorial fácil de estudiar, que se encuentra en larvas de mosca.

"El nervio de Bolwig es una estructura increíblemente simple para estudiar el guiado de los axones, ya que sólo tiene doce neuronas en un solo manojito", explicó Zipursky. "En contraste, el sistema visual de la mosca adulta tiene ochocientos manojos distintos, todos creciendo hacia el interior del cerebro. El intentar entender los errores que pueden ocurrir en el guiado de los axones en tal sistema, es como intentar comprender qué sucedió en un choque en cadena en una autopista".

Los estudios de Schmucker demostraron que las formas mutantes de Dscam en el nervio de Bolwig interrumpen el guiado del axón y hacen que los axones alcancen blancos erróneos de una forma significativa.

La mayor sorpresa fue cuando los investigadores comenzaron a buscar versiones alternativas de Dscam. No encontraron ninguna evidencia de variabilidad en el segmento de la proteína Dscam que se ancla en el interior de la célula. Sin embargo, encontraron una considerable variabilidad en el segmento de la molécula que se extiende afuera de la célula.

"No estábamos preparados para eso", dijo Zipursky. "Afortunadamente, justo cuando estábamos descubriendo estas formas múltiples de ADNc, la secuencia completa de esa región del genoma de la mosca estuvo disponible, así que en unos pocos días pudimos aclarar el origen de las formas múltiples".

Utilizando los datos del Proyecto de Secuenciación de *Drosophila*, los científicos analizaron las diferentes regiones del gen Dscam y encontraron que tenía el potencial para expresar más de 38.000 versiones de Dscam.

En un pequeño estudio de 50 ADNc elegidos aleatoriamente, 49 resultaron ser diferentes, indicando que tales versiones alternativas de Dscam son utilizadas probablemente en el cerebro de la mosca en desarrollo.

Según Zipursky, investigaciones adicionales pueden revelar cómo tal diversidad masiva de los receptores que guían a los axones, pueden ayudar en el establecimiento del patrón de conexiones nerviosas del cerebro de la mosca de la fruta.

"Las preguntas importantes que quedan por contestar comprenden si estas formas diferentes están expresadas en neuronas diferentes o si, tal vez, están expresadas en las mismas neuronas pero en distintos momentos, y si tienen funciones distintas", dijo. "Todavía no sabemos la respuesta a esas preguntas". Zipursky también acentuó que dado que no se había encontrado ninguna diversidad comparable en los receptores que guían a los axones en seres humanos u otros mamíferos, investigaciones adicionales serán necesarias para que los resultados obtenidos en moscas lleguen a extenderse a otros organismos.