

Plasticidad neuronal y síntesis de proteínas: las bases moleculares de la memoria

Ernesto Griego^{1*}

¹ Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, NY, USA

* Dirección para correspondencia: ernesto.griegomelo@einsteinmed.edu

¿Te has preguntado cómo se forma una memoria? ¿Qué ocurre en nuestro cerebro cada vez que aprendemos o recordamos algo? En este mismo instante, mientras tus ojos recorren estas palabras, algo profundo ocurre en tu cerebro. No en un sentido metafórico, sino real, biológico, eléctrico. Una coreografía silenciosa de neuronas, sinapsis y moléculas que trabajan al unísono, no solo para que captes letras y palabras, sino para que las comprendas, interpretes y relaciones con ideas que ya tenías. Sin embargo, hay algo aún más fascinante: en algún rincón de tu cerebro empieza a tejerse la posibilidad de que estas palabras regresen a tu memoria dentro de semanas, meses o, con un poco de suerte, años. Esta maravilla cotidiana representa uno de los campos de estudio más fascinantes de la neurociencia.

Plasticidad neuronal y memoria

Durante décadas, hemos sabido que la memoria y el aprendizaje residen en el cerebro. Sin embargo, un acertijo que sigue sin resolverse completamente es cómo

se forman y representan físicamente nuestras memorias en el cerebro. La formación de la memoria es un proceso complejo en el que intervienen diversas regiones del cerebro, y para el cual la capacidad plástica de las neuronas es esencial. Pero ¿a qué nos referimos con "capacidad plástica" del cerebro? En términos sencillos, significa que nuestro cerebro posee la capacidad de cambiar, tanto a nivel estructural como funcional. Es decir, el cerebro puede modificarse a sí mismo en respuesta a cambios en el medio interno y externo, así como a experiencias. Esa capacidad es lo que conocemos como plasticidad neuronal. Hay distintas formas de plasticidad neuronal, siendo la plasticidad funcional o sináptica la que nos ocupará en este ensayo.

La plasticidad sináptica es un proceso fundamental que, se ha sugerido, juega un papel central en los mecanismos celulares que subyacen a la formación de memorias, y su unidad operativa central es la sinapsis. La sinapsis, más allá de ser el espacio de comunicación entre una neurona y otra, comprende un conjunto de estructuras (como la glía y la matriz extracelular) que interactúan de forma altamente dinámica. Este dinamismo o plasticidad permite que la comunicación entre neuronas se debilite (depresión sináptica) o fortalezca (potenciación sináptica), a corto plazo (milisegundos, segundos o minutos) o largo plazo (horas, días o años), lo cual es crucial para el procesamiento y almacenamiento de información en el cerebro. La plasticidad sináptica es un mecanismo complejo en el cual, por una parte, la neurona presináptica (encargada de transmitir la señal) puede ajustar la cantidad de neurotransmisor que libera, y por otra, la neurona

postsináptica (receptora del mensaje) puede regular su sensibilidad a esa señal, ya sea aumentando o disminuyendo la cantidad o las propiedades de sus receptores de membrana. Para que esos cambios se mantengan a largo plazo y puedan sustentar funciones tan complejas como la formación de la memoria, se requiere el remodelado de la sinapsis y, para ello, la síntesis de materiales específicos. Estos materiales son, en esencia, proteínas: receptores, enzimas, complejos moleculares de andamiaje, etc. Si el aprendizaje implica una reorganización de las sinapsis, entonces las neuronas deben ser capaces de producir proteínas de forma rápida y eficaz. En este contexto, uno de los hallazgos más importantes de la neurociencia actual es que tanto las dendritas como los axones pueden sintetizar proteínas localmente, en procesos que no dependen de la actividad que ocurre en el soma celular (Steward y Schuman, 2001).

La idea central que se examinará en este artículo es que la síntesis local de proteínas es un mecanismo molecular fundamental para la plasticidad sináptica a largo plazo, el aprendizaje y la formación de memorias, cuyo papel podría ser convertir una señal pasajera en un cambio estructural y funcional duradero (la plasticidad sináptica), dando así una "representación física" a la memoria.

Aspectos básicos de la comunicación y plasticidad sináptica

Todas las funciones de nuestro cerebro, desde percibir nuestro entorno y codificar nuestra ubicación espacial y temporal, hasta recordar, olvidar, aprender y sentir

emociones, dependen de la comunicación sináptica entre neuronas. La comunicación sináptica es un proceso electroquímico sofisticado y muy bien regulado. Cuando una neurona presináptica se activa, se genera un potencial de acción que viaja hasta el extremo o terminal de su axón, donde desencadena la liberación de neurotransmisores. Estos mensajeros cruzan la hendidura sináptica y se unen a receptores específicos en la membrana de la neurona postsináptica. Dependiendo del tipo de receptor, se abrirán determinados canales iónicos, generando una señal eléctrica en la neurona postsináptica. Es decir, la señal puede despolarizar (excitar) o hiperpolarizar (inhibir) a la neurona postsináptica. En el caso de una sinapsis excitadora, si la señal es suficientemente fuerte, la neurona postsináptica podría despolarizarse hasta disparar un potencial de acción, propagando así la información a la siguiente neurona. Este sistema de comunicación es dinámico y permite adaptaciones complejas a diferentes escalas temporales, y recibe genéricamente el nombre de plasticidad sináptica. La forma de plasticidad sináptica más estudiada es la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés). No obstante, la plasticidad sináptica es bidireccional, lo que significa que la comunicación neuronal puede potenciarse o deprimirse. La contraparte de la LTP es la depresión a largo plazo (LTD).

Desde su descubrimiento en la década de 1970 por el neurocientífico británico Timothy Bliss (Bliss y Lømo, 1973), la LTP se ha establecido como el principal sustrato neurobiológico para procesos de gran complejidad como la memoria y el aprendizaje. No obstante, la relación causal entre la LTP y la función

mnemónica permanece en la actualidad como un debate intenso en la comunidad científica.

Mecanismos de la plasticidad sináptica

La LTP puede ocurrir tanto a nivel postsináptico (en las dendritas) como a nivel presináptico (en los axones). La estructura, función y propiedades plásticas de dendritas y axones están determinadas por el proteoma local, es decir, el conjunto de proteínas presente en cada compartimento subcelular. Las proteínas enriquecidas en las especializaciones postsinápticas, como las espinas dendríticas, difieren de aquellas presentes en las especializaciones presinápticas. Por ejemplo, las espinas dendríticas expresan abundantemente las proteínas que son cruciales para el andamiaje intracelular y el anclaje de receptores necesarios para la expresión de plasticidad sináptica y estructural postsináptica. Sin embargo, a nivel presináptico, se requieren otras proteínas esenciales para el empaquetamiento y liberación del neurotransmisor, así como para la expresión de procesos plásticos. Adicionalmente, hay proteínas que son importantes para distintas formas de plasticidad estructural y funcional en ambos compartimentos, siendo el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) el ejemplo más emblemático.

Resulta imperativo considerar que los mecanismos que subyacen a la plasticidad sináptica a largo plazo son altamente diversos y no se comprenden del

todo. En general, los mecanismos que subyacen a la plasticidad postsináptica normalmente involucran la activación de receptores de glutamato tipo NMDA, los cuales permiten la entrada de calcio al interior celular, lo que a su vez conduce a la activación de vías de señalización importantes para el tráfico de proteínas, la activación de enzimas, así como para la regulación de programas transcripcionales y de síntesis de proteínas (Sheng y Kim, 2002). Estos procesos conducen a un cambio en la expresión de receptores de glutamato tipo AMPA en la membrana postsináptica. Según si hay aumento o disminución en el número de receptores, hablamos de potenciación o depresión sináptica, respectivamente (Figura 1). Por otro lado, la plasticidad sináptica a largo plazo que ocurre a nivel presináptico implica un cambio sostenido en la probabilidad de liberación del neurotransmisor (Castillo, 2012) (Figura 1). Los mecanismos específicos que median este incremento en la probabilidad de liberación dependen de la sinapsis en cuestión, aunque, en general, se conocen menos que los mecanismos que gobiernan la plasticidad postsináptica. Sin embargo, algo que sí sabemos es que ambas formas de plasticidad a largo plazo implican la remodelación de la sinapsis. También sabemos que para remodelar algo se necesitan materiales. Y en este caso, esos "materiales" son esencialmente proteínas. Lo que nos conduce a una pregunta crítica: ¿cómo provee la neurona estas proteínas nuevas exactamente en el lugar y en el momento en que se necesitan? La respuesta la encontramos en un proceso celular ubicuo, pero que en neuronas adquiere una importancia y regulación exquisita: la síntesis local de proteínas.

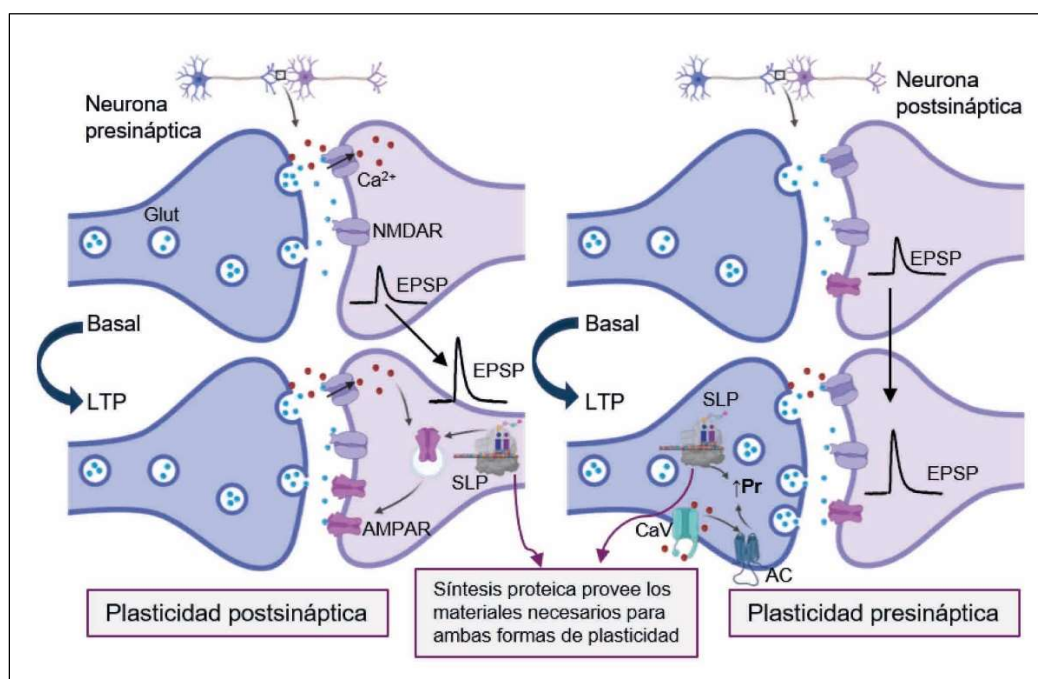


Figura 1. Mecanismos de plasticidad sináptica. Izquierda: El mecanismo mejor estudiado de plasticidad postsináptica implica la activación de receptores NMDA en el compartimento postsináptico, mediante los cuales entra calcio al interior celular. El incremento intracelular de calcio es necesario para distintas vías de señalización y la eventual síntesis y tráfico de receptores tipo AMPA hacia la membrana. La síntesis local de proteínas permite que los componentes moleculares necesarios para estos procesos estén disponibles. Derecha: La plasticidad presináptica, por otro lado, implica un aumento en la probabilidad de liberación (Pr) del neurotransmisor mediante mecanismos que requieren la activación de canales de calcio operados por voltaje (CaV) y enzimas como la adenilato ciclasa (AC) y la proteína cinasa A (PKA). En esta forma de plasticidad, la síntesis local de proteínas parece ser un requisito esencial. Glut: glutamato, NMDAR: receptores tipo NMDA, AMPAR: receptores tipo AMPA, EPSP: potencial postsináptico excitador, SLP: síntesis local de proteínas.

Síntesis local de proteínas y plasticidad sináptica

Durante décadas, un dogma de la neurobiología celular sostuvo que la síntesis de proteínas ocurría fundamentalmente en el soma neuronal y que estas proteínas

debían ser transportadas a los sitios distantes donde se necesitaban. Contrario a este pensamiento que prevaleció por décadas, ahora sabemos que tanto axones como dendritas poseen la maquinaria molecular para sintetizar proteínas.

Investigaciones realizadas por múltiples grupos alrededor del mundo, incluidos los liderados por Oswald Steward, Erin Schuman, Eric Klann, Christine Holt, Pablo E. Castillo y otros, revolucionaron este paradigma al demostrar que la maquinaria de síntesis proteica está presente en dendritas y axones, es funcional y responde a patrones de actividad sináptica (para consulta, revisar Tang y Schuman, 2002; Castillo *et al.*, 2023). Imágenes obtenidas por microscopía de alta resolución y microscopía electrónica han revelado la presencia de ribosomas (pequeñas fábricas moleculares en el interior celular donde ocurre la síntesis proteica) tanto en dendritas como en terminales presinápticas. Además, se ha demostrado la presencia de ARN mensajero (ARNm, la receta que le indica al ribosoma cual proteína construir) y proteínas recién sintetizadas tanto en espinas dendríticas como en axones maduros.

En este punto, es incuestionable que la síntesis de proteínas ocurre en los diferentes compartimentos de la neurona. Sin embargo, la historia no termina ahí. En los últimos años, se ha consolidado un cuerpo de evidencia que demuestra que distintas formas de plasticidad sináptica a largo plazo, como la LTP, requieren síntesis local de proteínas (Monday *et al.*, 2022; Costa-Mattioli *et al.*, 2009). Estos hallazgos han cambiado radicalmente nuestra comprensión de la plasticidad neuronal y sus mecanismos fundamentales: las sinapsis funcionan como unidades

de fabricación autónomas, capaces de responder a distintos patrones de actividad para sintetizar sus proteínas de forma rápida, eficiente y altamente regulada.

Los primeros estudios sobre síntesis de proteínas fuera del soma neuronal mostraron evidencia anatómica, mediante microscopía electrónica, de que existen polirribosomas (complejos de varios ribosomas) en la base de las espinas dendríticas (Steward y Levy, 1982). Después, se demostró que las neuronas transportan activamente ARNm específicos para ciertas proteínas desde el núcleo hasta las dendritas. Estas moléculas de ARNm, que codifican proteínas cruciales para la función y plasticidad postsináptica, se mantienen en un estado reprimido por proteínas reguladoras, a menudo cerca de las espinas dendríticas en complejos llamados gránulos de ribonucleoproteínas. Los gránulos de ribonucleoproteínas funcionan como centros de almacenamiento, transporte, modificación y degradación de moléculas de ARNm dentro de la célula. Funcionan de forma similar a pequeñas bodegas, protegiendo la receta (ARNm) hasta que la célula necesite usarla para sintetizar las proteínas. Cuando una señal sináptica con ciertas características (repetitiva o muy intensa) llega a la dendrita, libera la maquinaria de síntesis proteica de su estado reprimido, iniciando así la síntesis local de las proteínas requeridas para mantener los cambios estructurales y funcionales a largo plazo. Este tipo de actividad neuronal ocurre, por ejemplo, durante experiencias en las que nos exponemos a un ambiente novedoso o en cuando aprendemos algo, como una canción o manejar un auto. El cerebro registra la novedad y comienza el proceso para preservar esa memoria a través del remodelado de los circuitos neuronales

(para lo cual se requiere la plasticidad neuronal y síntesis de proteínas). Es fascinante que, una situación tan cotidiana como aprenderse una canción o una dirección, desencadene esta serie de eventos tan exquisitamente complejos en nuestro cerebro. Procesos que recién comenzamos a entender.

La existencia de síntesis proteica en axones inmaduros también se demostró en la década de 1980 (Steward y Ribak, 1986). Sin embargo, tomó varias décadas demostrar la existencia de ribosomas activos en terminales presinápticas de axones maduros. Más importante aún, estudios recientes finalmente permitieron identificar que diferentes patrones de actividad sináptica pueden activar la síntesis de proteínas a nivel axonal, permitiendo así que procesos plásticos a largo plazo ocurran en las terminales presinápticas. A partir de estos estudios, se pudo vincular la síntesis local de proteínas en el axón con formas presinápticas de plasticidad a largo plazo, en las cuales hay un incremento o disminución sostenida de la liberación del neurotransmisor. Experimentos en curso en nuestro laboratorio, usando inhibidores de síntesis de proteínas genéticamente codificados y expresados específicamente en terminales presinápticas del hipocampo de roedores, sugieren que la síntesis local de proteínas presináptica es fundamental para procesos plásticos en el giro dentado, una región crucial para la memoria y el aprendizaje. Sin embargo, queda un largo camino por recorrer para identificar las proteínas presinápticas sintetizadas localmente en respuesta a la actividad y las experiencias, así como durante procesos patológicos.

Conclusiones

La memoria implica una alteración física y duradera en los circuitos de nuestro cerebro que comienza con procesos de plasticidad sináptica (aunque no se limita a ellos). Sin embargo, este cambio inicial es transitorio. Para que una experiencia se consolide en una memoria estable, se requiere un remodelado en los circuitos del cerebro. La síntesis proteica podría ser el eslabón molecular indispensable que convierte un fenómeno electroquímico pasajero en un cambio físico duradero (la representación neuronal de la memoria), generando una huella de nuestra historia en la arquitectura misma de nuestro cerebro.

Referencias

Steward O and Schuman EM (2001). Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annual Review of Neuroscience* 24(1):299-325.

Bliss TV and Lømo T (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology* 232(2):331-356.

Sheng M and Kim MJ (2002). Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 298(5594):776-780.

Castillo PE (2012). Presynaptic LTP and LTD of excitatory and inhibitory synapses. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4(2):a005728.

Tang SJ and Schuman EM (2002). Protein synthesis in the dendrite. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 357(1420):521-529.

Castillo PE, Jung H, Klann E and Riccio A (2023). Presynaptic protein synthesis in brain function and disease. *Journal of Neuroscience* 43(45):7483-7488.

Monday HR, Kharod SC, Yoon YJ *et al.* (2022). Presynaptic FMRP and local protein synthesis support structural and functional plasticity of glutamatergic axon terminals. *Neuron* 110(16):2588-2606.

Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E and Sonenberg N (2009). Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron* 61(1):10-26.

Steward O and Levy WB (1982). Preferential localization of polyribosomes under the base of dendritic spines in granule cells of the dentate gyrus. *Journal of Neuroscience* 2(3):284-291.

Steward O and Ribak CE (1986). Polyribosomes associated with synaptic specializations on axon initial segments: localization of protein-synthetic machinery at inhibitory synapses. *Journal of Neuroscience* 6(10):3079-3085.

Manuscrito aceptado