

PROYECTO UNAM

Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

Cátedra Extraordinaria Juan Rulfo

El Instituto de Investigaciones Filológicas y la Coordinación de Humanidades de la UNAM invitan a la "Cátedra Extraordinaria Juan Rulfo: Lenguajes y Mundos", que se realizará del 29 de septiembre al 1 de octubre en el Aula Magna de dicho instituto y en el Auditorio de la citada coordinación. Más informes en el teléfono 56-22-74-94 y en <http://www.iifilologicas.unam.mx/>



Este neurotransmisor es fundamental para la regulación de la conducta, las emociones, el sueño, el apetito y el deseo sexual

ESTUDIAN NEURONAS DE SANGUIJUELA PARA ENTENDER LA LIBERACIÓN DE LA SEROTONINA

Fernando Guzmán Aguilar

Combinando enfoques de las neurociencias y las ciencias exactas —física, matemáticas y computación—, un grupo de investigadores y estudiantes de la UNAM explora los mecanismos finos de la liberación de la serotonina, neurotransmisor fundamental para la regulación de la conducta, las emociones, el sueño, el apetito y el deseo sexual.

La llegada de un impulso eléctrico a los sitios de conexión entre las neuronas ocasiona la liberación de neurotransmisores químicos. Esta liberación ocurre mediante la fusión de vesículas llenas de neurotransmisores con la membrana de las neuronas, lo que da lugar al vaciamiento del neurotransmisor hacia el espacio extracelular.

Además, la serotonina y otros neurotransmisores pueden liberarse de varios sitios de las neuronas y alcanzar puntos distantes, con lo que las respuestas de conjuntos enteros de neuronas cambian por periodos largos.

El estudio cuantitativo "Dinámica de la fusión de vesículas durante la exocitosis de serotonina" forma parte de un proyecto multidisciplinario que coordina el doctor Francisco Fernández de Miguel en el Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional.

Guillermo Ramírez Santiago y sus estudiantes del Instituto de Física de la UNAM han analizado los datos experimentales del laboratorio de Fernández de Miguel, usando modelos de difusión molecular para entender la liberación de la serotonina en células del sistema nervioso de la sanguijuela, un invertebrado cuyo sistema nervioso ha sido estudiado por los anatomistas desde el siglo XIX y cuya función neurológica ha sido investigada intensamente por los neurofisiólogos desde 1960.

Mecanismos finos

Del estudio de las neuronas de la sanguijuela se ha generado la mayor cantidad del conocimiento sobre los mecanismos finos de la liberación de la serotonina.

Los modelos que ha desarrollado el grupo de Ramírez Santiago consideran que la serotonina puede salir de las vesículas por difusión, advección o electro-difusión.

"En los humanos, 90% de la serotonina está en el tracto gastrointestinal; el resto se sintetiza en neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso. Entre sus funciones se encuentran la regulación de la conducta, el estado emocional, el sueño, el apetito y el deseo sexual. En particular, la depresión se ha asociado a niveles bajos de serotonina en el sistema nervioso", dice Ramírez Santiago.

¿Por qué los investigadores universitarios usan neuronas de sanguijuela? 1) Porque su fisiología es muy similar a la de las neuronas de los humanos. 2) Porque el sistema nervioso de la sanguijuela tiene pocas neuronas de gran tamaño, lo que las hace muy accesibles a la experimentación científica. 3) Porque de las 400 neuronas que hay en cada uno de los 21 ganglios intermedios que conforman el sistema nervioso de la sanguijuela, siete son neuronas serotoninérgicas, y casi todas han sido identificadas por su forma, su función, su posición, sus conexiones y su contribución a la conducta. 4) Porque, en contraste, los mamíferos tienen alrededor de 400 mil neuronas que secretan serotonina, según la especie.

Exocitosis

"La exocitosis es un proceso de transducción celular que ocurre en todas las células eucariotas. En respuesta a ciertos estímulos, la membrana de la vesícula y la de la célula se funden y producen un poro por donde se inicia la liberación del contenido de la vesícula hacia el exterior de la membrana celular. Las vesículas están llenas de neurotransmisores, péptidos u hormonas", explica Ramírez Santiago.

¿Cómo ocurre la exocitosis de la serotonina? Las neuronas de la sanguijuela se excitan mediante la aplicación de un estímulo eléctrico que da lugar a la liberación de la serotonina contenida en las vesículas.

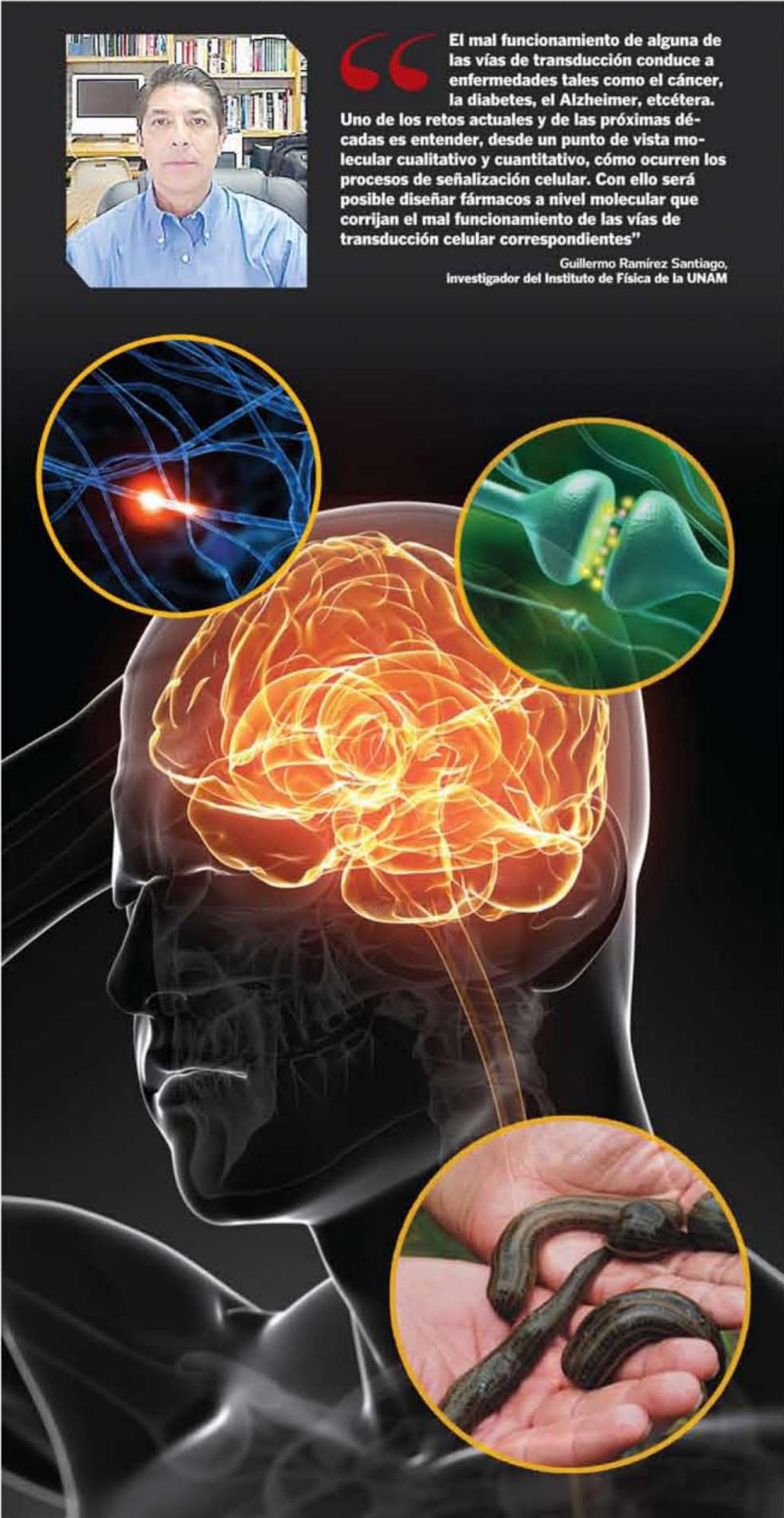
Cada vesícula contiene un quantum del neurotransmisor formado por aproximadamente 90 mil molé-



El mal funcionamiento de alguna de las vías de transducción conduce a enfermedades tales como el cáncer, la diabetes, el Alzheimer, etcétera.

Uno de los retos actuales y de las próximas décadas es entender, desde un punto de vista molecular cualitativo y cuantitativo, cómo ocurren los procesos de señalización celular. Con ello será posible diseñar fármacos a nivel molecular que corrijan el mal funcionamiento de las vías de transducción celular correspondientes"

Guillermo Ramírez Santiago, Investigador del Instituto de Física de la UNAM



NEUROTRANSMISOR. La serotonina se libera en el cerebro

culas. Pero, bajo ciertas circunstancias, hay una liberación total del contenido; y bajo otras, sólo una liberación parcial. ¿Por qué ocurre esto? Se espera responder a esta pregunta con los estudios que está realizando el grupo interdisciplinario de la Universidad Nacional.

Una vez que ocurre la exocitosis, cada vesícula se recicla, es decir, regresa al interior de la célula para nuevamente llenarse de serotonina, dando lugar a un proceso cíclico.

Es posible detectar la liberación de la serotonina, haciendo uso de una de sus propiedades químicas: la oxidación. En condiciones experimentales se puede favorecer la oxidación de la serotonina, durante la cual se liberan cuatro electrones por molécula.

Así, la oxidación del conjunto de moléculas de la serotonina liberada produce una corriente eléctrica cuya intensidad es del orden de pico-amperes (10^{-9} amperes). Esta corriente se detecta con un electro-

do de carbono localizado a una distancia relativamente corta —del orden de 40 nanómetros— de la boca exterior del poro.

"En el laboratorio se registra la corriente eléctrica en respuesta a la estimulación y se cuantifica el número de moléculas que contiene cada vesícula. La forma de la corriente eléctrica como función del tiempo contiene información de la dinámica molecular de la formación del poro de fusión. Ajustando los datos experimentales a un modelo empírico de la corriente eléctrica como función del tiempo se pueden definir las condiciones de frontera del flujo de serotonina", indica Ramírez Santiago.

Con estas condiciones de frontera del flujo de serotonina se resuelven las ecuaciones de transporte, cuyas soluciones deben ajustarse a los datos experimentales, poniendo a prueba si el proceso se puede describir por difusión, advección o electro-difusión. De esta manera, las soluciones de las ecuaciones del

modelo permiten describir la dinámica de apertura del poro y cuantificar su área.

Los resultados sugieren que el área del poro es de unos cuantos nanómetros cuadrados y que tiene tres modos de operación. Los dos ya conocidos: en el que el poro se abre y la vesícula se fusiona completamente, y en el que el poro se abre y cierra rápidamente; y el que descubrieron los universitarios: en el que el poro permanece abierto y permite la liberación de todo el contenido de serotonina de la vesícula.

"Con este tercer modo de operación se logra una transmisión más lenta que la que se había descrito anteriormente. Suponemos que este tercer modo de operación es útil en la transmisión lenta de la información en el sistema nervioso, como aquella que regula las emociones. Esto representa un avance importante, ya que es la primera vez que se realiza este tipo de análisis con ecuaciones de transporte molecular."

GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DE LA UNAM

Instituto de Fisiología Celular

Doctor Francisco Fernández de Miguel (coordinador)
Montserrat Guerrero Cercos (diseño y realización de los experimentos).
Estudiante de doctorado en Ciencias Biomédicas por la UNAM

Instituto de Física

Doctor Guillermo Ramírez Santiago (supervisor)
Alejandro Martínez Valencia (desarrollo del modelo teórico y análisis de datos y resultados).
Estudiante de la maestría en Ciencias Físicas por la UNAM
Israel Salinas Hernández (desarrollo de las simulaciones numéricas).
Estudiante de licenciatura en Física en la Facultad de Ciencias de la UNAM

Facultad de Medicina

Doctor Leonardo Rodríguez Sosa (discusión de los procesos biológicos)

Objetivos

Uno de los objetivos de la investigación de los científicos universitarios es identificar el mecanismo molecular por el que ocurre la apertura del poro, pues no se sabe si en él intervienen proteínas o lípidos.

"Se espera que los modelos de transporte permitan entender con cierto detalle las circunstancias bajo las cuales se libera el contenido total o parcial de las vesículas, o bien, si existe más de un tipo de vesículas", comenta Ramírez Santiago.

El pasado 27 de junio se publicó en la revista *Frontiers in Cellular Neuroscience* una nota editorial en la que se comenta la importancia, en el contexto de las neurociencias, que tienen los resultados y conclusiones presentados en el artículo "Exocytosis of serotonin from the neuronal soma is sustained by a serotonin and calcium-dependent feedback loop", escrito por Fernández de Miguel y sus colaboradores, y publicado en la misma revista.

"En este artículo se demuestra que la exocitosis de la serotonina de la soma neuronal obedece a un ciclo de retro-alimentación calcio-serotonina. Es decir, la serotonina extracelular liberada eleva la cantidad de calcio intracelular y éste, a su vez, induce más exocitosis de serotonina. Se espera que estos resultados contribuyan a entender la base de la neurotransmisión paracrina, una forma de señalización célula-célula en la que una célula produce una señal para inducir cambios en el comportamiento de las células vecinas", dice Ramírez Santiago.

El objetivo a largo plazo de este proyecto en el que participan los institutos de Fisiología Celular y de Física, y la Facultad de Medicina de la UNAM, es comprender mejor los procesos moleculares involucrados en la liberación de la serotonina, para generar conocimiento que permita diseñar fármacos más eficientes; así como las bases moleculares de la exocitosis.

El cuerpo humano es un sistema complejo en el que las células que forman los tejidos y órganos se comunican entre sí mediante señales bioquímicas y eléctricas que básicamente consisten en una transportación de moléculas que define complejas vías de intercomunicación celular.

Por ejemplo, la insulina se libera mediante un proceso de exocitosis, debido al influjo del calcio extracelular como respuesta a concentraciones elevadas de glucosa.

"El mal funcionamiento de alguna de las vías de transducción conduce a enfermedades tales como el cáncer, la diabetes, el Alzheimer, etcétera. Uno de los retos actuales y de las próximas décadas es entender, desde un punto de vista molecular cualitativo y cuantitativo, cómo ocurren los procesos de señalización celular. Con ello será posible diseñar fármacos a nivel molecular que corrijan el mal funcionamiento de las vías de transducción celular correspondientes", finaliza Ramírez Santiago.

Más información relacionada con este tema, en el siguiente correo electrónico: memo@fisica.unam.mx