

# Herencia y memoria: ¿un nuevo rol para los priones?

Andrés Jagua Gualdrón\*  
Vladimir Ávila Ávila, MD<sup>†</sup>

## Resumen

Los priones causan las encefalopatías espongiformes en mamíferos y humanos. Los agregados de proteínas presentes en estas entidades son similares a las de otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que bajo circunstancias específicas los priones podrían participar de muchos procesos biológicos. En organismos del reino fungi los priones actúan como elementos genéticos para la herencia de fenotipos ante condiciones medio ambientales adversas; un modelo en *Aplysia* muestra que podrían existir proteínas de características similares a los priones en organismos superiores cumpliendo funciones en los procesos de formación de la memoria como la CPEB (Proteína de unión al elemento de poliadenilación). ¿Pueden los priones en realidad participar en los procesos biológicos? Aquí revisamos algunos detalles de las enfermedades causadas por priones en el hombre, los priones como elementos genéticos y la importancia de la capacidad de los priones para guardar información en los procesos de la memoria. [Jagua A, Ávila V. *Herencia y memoria: ¿un nuevo rol para los priones?* MedUNAB 2008; 11: 28-36].

**Palabras clave:** Priones, hongos, herencia, memoria, potenciación a largo plazo, proteína CPEB, traducción del ARNm.

## Summary

Prions are the etiologic agents of spongiform encephalopathies in mammals and human. Protein aggregations present in these pathological entities are the same that other neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease. However recent studies suggest that under specific conditions prions could participate in many biological processes. In fungi prions act as genetic elements for phenotypic inheritance under adverse environment; an *Aplysia* model shows that prion-like proteins in other organisms like CPEB could have functions in memory formation. Can prion participate in biological processes really? Here, we review some details of prion disease, prion as genetic elements and the relevance of their ability for save information on memory formation. [Jagua A, Ávila V. *Hereditary and memory: a new rol for prions?* MedUNAB 2008; 11:28-36].

**Key words:** prions, fungi, heredity, memory, long term potentiation, CPEB protein, mRNA translation.

\* Estudiante, Programa de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Centro de Estudios en Neurociencias, Fundación Creavida, Bogotá, Colombia.  
<sup>†</sup> Docente Auxiliar, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Sr. Jagua Gualdrón, Carrera 30 # 22-44, torre 1, apartamento 606, Bogotá, Colombia. E-mail: [ajaguag@unal.edu.co](mailto:ajaguag@unal.edu.co)

Artículo recibido: 28 de junio de 2007; aceptado: 29 de enero de 2008.

## Introducción

El concepto de prión fue inicialmente acuñado para designar al agente etiológico infeccioso de las encefalopatías espongiformes de los mamíferos, una clase de enfermedades neurodegenerativas. A la luz de los conocimientos actuales, además, el término prión debe ser ampliado para incluir a los agregados proteicos en determinadas conformaciones capaces de comportarse como mecanismos de la herencia presentes en seres del reino fungi.

La naturaleza de este agente infeccioso permaneció oscura durante muchos años. Los intensos trabajos de investigación (D. Carleton Gajdusek y Stanley B Prusiner ganaron el Premio Nóbel en 1976 y 1997, respectivamente, por sus trabajos sobre los priones) permitieron establecer que no se trataba de virus lentos, como en principio se creía, sino de proteínas (prión: partícula proteinacea infecciosa) carentes de información genética codificada por medio de ácidos nucleicos.<sup>1,2</sup>

El concepto emergente de prión puso en entre dicho dos de los dogmas centrales de la biología molecular. El primero, que los ácidos nucleicos eran los soportes moleculares de la información heredable; y segundo, que las proteínas adquieren una única conformación y plegado favorecido energéticamente. Esto constituyó una verdadera revolución científica.<sup>3</sup>

Los priones observados en las encefalopatías espongiformes forman agregados amiloides polimórficos de la proteína PrP.<sup>4</sup> Otros priones han sido identificados en levaduras actuando como elementos genéticos basados en proteínas capaces de transmitir información estructural.<sup>5</sup> Esos priones adoptan diversos estados funcionales, polimórficos que se propagan por reacciones en cadena que inducen la transformación al nuevo estado conformacional de proteínas en su “estado nativo”.<sup>6,7</sup>

Algunas proteínas en otros organismos podrían tener comportamientos similares a los priones. Las proteínas de comportamiento similar a los priones son candidatas a participar de procesos biológicos que requieren estabilidad durante períodos largos de tiempo como la memoria inmunológica y la potenciación a largo plazo del incremento de la eficacia sináptica sustrato molecular de la capacidad de almacenar información por largos períodos de tiempo, o en funciones relacionadas con la regulación y procesamiento de la información genética.

En esta revisión presentamos en primer lugar detalles de los priones en las encefalopatías espongiformes, luego abordaremos a los priones presentes en organismos del reino fungi y finalmente algunas palabras sobre los posibles roles de los priones en los procesos de formación de memoria a largo plazo.

## Los priones en la enfermedad

Los priones causan devastadoras enfermedades neurológicas como el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la insomnia fatal familiar, la insomnia fatal esporádica y la nueva variante del Creutzfeldt-Jakob (nvCJD).<sup>8</sup> Las encefalopatías espongiformes se caracterizan por la presencia de neuronas vacuoladas y agregados proteicos sin ninguna evidencia de inflamación o respuesta inmune. El proceso patológico comienza cuando la proteína anormal PrP<sup>sc</sup> entra en contacto con la PrP<sup>c</sup> normal. Algunos polimorfismos de la PrP han sido relacionados en casos familiares y esporádicos.

Un modelo en ratones transgénicos ha demostrado que la PrP<sup>c</sup> es suficiente para la formación espontánea de priones sin necesidad de ningún agente exógeno.<sup>9</sup> Adicionalmente el consumo de carnes de animales que padecen la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) ha sido relacionada con la aparición de casos atípicos en adultos jóvenes humanos (nvCJD) reconocidos en el Reino Unido y Francia; un modelo en ratones llevado a cabo por Bruce y colaboradores demuestra que la nvCJD es causada por el mismo agente de la EEB, sus características la hacen diferente de la forma esporádica aunque las propiedades de la transmisión podrían también relacionarse con ciertos factores genéticos del huésped que controlan el tiempo de progresión de la enfermedad.<sup>10</sup> Una vez ha ingresado el prión al organismo este parece ser transportado al sistema nervioso central por la células M, las células dendríticas foliculares, otros linajes hematopoyéticos y los linfocitos B. El prión puede asumir diferentes “tensiones” que resultan en distintos períodos de incubación, distintas alteraciones funcionales y distintos perfiles de lesión en las entidades patológicas. Es decir, la PrP<sup>sc</sup> codifica la información necesaria para inducir la transformación de la PrP<sup>c</sup> y su agregación con un perfil y forma determinados.<sup>11,12</sup>

El llamado fenómeno de la barrera de especies, definido como el aumento en el tiempo del período de incubación cuando la transmisión se da entre seres de diferentes especies, se relaciona con las diferentes secuencias de la PrP y es dependiente de la “tensión” del prión.<sup>5</sup>

La PrP<sup>c</sup> es una proteína de superficie unida al glicofosfatidilinositol expresada en neuronas y otros tipos celulares en regiones como el CA1 del hipocampo. La función de la PrP<sup>c</sup> es aún objeto de controversia. En un estudio con ratones adultos Knockout (KO) para el gen de la PrP<sup>c</sup> comparados con ratones adultos normales Steele y cols, muestran que esta participa en la diferenciación de las neuronas, su expresión aumenta con la maduración de la neurona y aumenta la proliferación celular en regiones neurogénicas.<sup>13</sup> Por otra parte, Coitinho y colaboradores estudiando ratones PrPc<sup>-/-</sup> (KO) y ratones normales a quienes administraron IgG anti-PrP<sup>c</sup> encontraron alteraciones de la memoria a corto y largo plazo y en

actividades de exploración en campo abierto.<sup>14</sup> La PrP<sup>c</sup> también parece cumplir funciones antiapoptóticas.<sup>15</sup> En humanos Papassotiropoulos y colaboradores encontraron que ciertos polimorfismos simples de nucleótidos (SNP) se asocian no sólo a una mayor tendencia de la PrP<sup>c</sup> a adoptar conformaciones autopropagantes, sino también a efectos positivos sobre la formación de la memoria a largo plazo.<sup>16</sup>

La PrP<sup>sc</sup> forma agregados amiloides con un alto contenido de  $\beta$ -láminas. Estos agregados son similares a los observados en otras enfermedades y serán revisados más adelante.

## Priones: elementos genéticos basados en proteínas

Desde hace más de una década el concepto de prión se ha extendido para explicar el comportamiento de elementos genéticos no mendelianos ([PSI+], [URE3]) encontrados en *Saccharomyces cerevisiae* organismos del reino fungi. Los priones en levaduras y otros organismos del reino fungi actúan en la herencia de rasgos fenotípicos que se transmiten de “madre a hijo” de generación en generación.<sup>17,18</sup>

El prión [PSI+] es la forma alternativa de la proteína sup35 homóloga del eRF3, un factor de terminación de la traducción en eucariotas. [PSI+] es el prión más estudiado y muchos de los conocimientos disponibles en la actualidad se basan en su estudio. [PSI+] dispara un incremento en la terminación sin sentido que conduce a la pérdida de la fidelidad en la terminación de la traducción y por tanto se generan proteínas con un extremo C-terminal más largo. El fenotipo asociado a este prión es reversible, dominante en un organismo diploide y muestra una segregación no mendeliana en híbridos.<sup>19,20</sup>

Otro prión que ha sido identificado es el [URE3], forma inactiva de la proteína Ure2 (Ure2P). Ure2P en la presencia de una fuente apropiada de nitrógeno reprime la expresión de una permeasa que permite la entrada del metabolito ureidosuccinato a la célula, es decir, en un medio con concentraciones deficientes del metabolito la forma priónica [URE3] disminuye la actividad represora de la expresión de la permeasa y por tanto aumenta la entrada del metabolito. Las propiedades genéticas del [URE3] son similares a las de [PSI+]-dominante, segregación no mendeliana, se propaga solo a células que expresan Ure2P. Los priones [PIN+] y [ $\beta$ ] de las proteínas Rnq1p de función desconocida y la proteasa vacuolar PrB, respectivamente, han sido también descritos.<sup>18</sup>

El [Het-S] es otro prión identificado en *Podospora anserina*. [Het-S] es la forma de prión de la proteína Het-S que controla el fenómeno de autorreconocimiento del heterocarión en individuos filamentosos del reino fungi; cuando una cepa [Het-S] se fusiona con una que no lo contiene se produce la muerte celular.<sup>20</sup> Llama la atención que la forma de prión de la proteína cumple una función

(recuerde que [PSI+] y [URE3] son formas inactivas de sus proteínas).

Estos priones pueden autopropagar su conformación a las formas “nativas” de las proteínas (como la sup35 y la Ure2p) libres en el citoplasma de las células y desde allí pueden ser heredadas a las células hijas: mecanismos con propiedades epigenéticas.<sup>21</sup>

## El dominio formador de prión

Tanto Sup35 como Ure2p poseen en su extremo N-terminal una secuencia de entre 1 a 89 residuos de aminoácidos que es suficiente y necesaria para la autopropagación y agregación de sus priones. El Dominio Formador de Prion (DFP) contiene una región rica en los aminoácidos polares glutamina (Q) y asparragina (N) que le confieren gran flexibilidad conformacional y una región con repeticiones de oligopeptido (RO).<sup>22</sup> La región poli Q/N, que actúa como elemento de agregación, es la base para encontrar nuevos candidatos a formar priones, muchas proteínas similares han sido encontradas en eucariotas aunque pocas de ellas han mostrado la capacidad de formar priones.<sup>23</sup> Es posible que otros factores como el nivel de expresión celular de la proteína, su localización, así como la forma en cómo se disponen los residuos polares y la manera en cómo interactúan con otros aminoácidos determinen la estabilidad del prión.<sup>24</sup> La región de poli Q/N (elemento de agregación) podría ser el mayor determinante del fenómeno de la barrera de especies. La RO del DFP es necesaria para la infectividad y propagación del prión (elemento de propagación).<sup>25</sup>

Los DFP en organismos del reino fungi son divergentes aunque tanto la región de poli Q/N y la RO se mantienen en las proteínas homólogas en el extremo N-terminal, algunos estudios han mostrado que los DFP de algunas proteínas han sido sometidos a presión de selección evolutiva. Su conservación sugiere que posiblemente la presencia del DFP confiere una ventaja adaptativa.<sup>26</sup> Por ejemplo, el DFP de la Ure2p facilita la función reguladora del nitrógeno por estabilización de la molécula y su interacción con otros factores.<sup>27</sup>

## Agregación y formación del amiloide infeccioso en los priones

Los priones fungi forman agregados de fibrillas amiloides,<sup>20</sup> estos son agregados de proteínas filamentosas con un alto contenido de  $\beta$ -láminas que interactúan entre sí adoptando conformaciones de difícil digestión enzimática.<sup>28, 29</sup> Varias enfermedades humanas están asociadas a la formación de agregados similares como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la degeneración corticobasal y la enfermedad de Kennedy, entre otras.<sup>30</sup> Sin embargo no todos los amiloides son infecciosos; es probable que la ausencia de alguna parte del DFP impida su infectividad.

Serio y colaboradores han propuesto que las regiones N-terminal (Poli Q/N) y media (RO) contienen la información conformacional para "sembrar" núcleos desde donde se da la conversión conformacional de proteínas en su estado nativo.<sup>31</sup> La conversión conformacional de NM (región N-terminal y media) es la responsable de la herencia epigenética de un nuevo estado conformacional. Primero debe ocurrir la oligomerización del NM para formar los núcleos, proceso que es dependiente de las concentraciones de oligómero. Una vez una cantidad suficiente de fibras se ha "sembrado", ocurre una interacción entre el NM y los núcleos, proceso limitado de dos maneras: en el proceso de unión de proteínas solubles a la "semilla-núcleo" o durante la transformación conformacional iniciada por el núcleo. Posteriormente ocurre la conversión conformacional de los depósitos de NM en el agregado amiloide.<sup>32</sup>

Aunque la composición de la secuencia de aminoácidos es un factor importante para determinar la habilidad de formar priones, los detalles de la secuencia primaria también juegan un papel importante en la capacidad de propagación de los agregados amiloides; en otras palabras, la disposición de los residuos de aminoácidos otorga a la molécula la capacidad de infectar.<sup>33</sup>

Se ha reportado que no todos los agregados amiloides formados desde el dominio de prión de HET-s de *Podospora anserina* se comportan como priones. A pH determinados no sólo se generan agregados amiloides de morfología distinta sino también se altera su infectividad; esto refuerza la idea que la "tensión" del prión y pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos son determinantes para la transmisibilidad y estabilidad del prión.<sup>34</sup>

Las RO, ausentes en las proteínas que forman amiloides no infecciosos, son indispensables para la propagación del prión: son el punto clave en la interacción de los priones con las proteínas chaperonas "guardianas" del plegado de las proteínas. La Hsp104 (proteínas de choque térmico de la familia de las adenosina trifosfatasa asociadas con diversas actividades) cataliza la adquisición de una conformación autorreplicante en reacciones que no requieren la producción de oligómeros nuevos sino el "sembrado" de núcleos (oligómeros) desde las fibras preformadas;<sup>35</sup> a bajas concentraciones de Hsp104 se produce la pérdida de la capacidad de propagación del prión por la imposibilidad de sembrar nuevos núcleos.<sup>36</sup> Las chaperonas "cortan" los agregados de mayor extensión formando los núcleos necesarios para la propagación del prión. El efecto de las chaperonas sobre la formación de los priones es objeto actual de estudio y podría permitir el desarrollo de tratamientos para las enfermedades causadas por priones.

## ¿Por qué existen los priones en organismos del reino fungi?

La conservación evolutiva de los priones así como la formación de los agregados amiloides han intrigado a la

comunidad científica en los últimos años. Zhang y colaboradores han mostrado la capacidad de pequeños péptidos con estructuras secundarias similares a  $\beta$ -láminas de formar espontáneamente membranas.<sup>37</sup> Es posible que en estadios tempranos, durante el origen de la vida, los amiloides y más tarde los priones hayan favorecido mecanismos trascendentales para la evolución hacia organismos más complejos.<sup>38</sup>

Jensen y colaboradores analizaron 23 alelos de cepas de *S. cerevisiae* para definir las características genéticas de proteínas capaces de formar priones; ellos encontraron que la región NM de la proteína Sup35 está ampliamente conservada.<sup>39</sup> ¿Para qué conservar el DFP a lo largo del proceso evolutivo? Eaglestone y colaboradores han tratado de encontrar una explicación para este fenómeno. Se sometió a estrés ambiental a colonias de *S. cerevisiae* para observar el comportamiento de cepas con fenotipo [PSI+]-inducido comparadas con cepas [psi-]. El [PSI+] no afecta el crecimiento; al contrario, estas cepas muestran mayor tolerancia a aumentos de la temperatura y condiciones químicas desfavorables.<sup>40</sup>

Los defectos en la terminación de la traducción en levaduras [PSI+] dirigen la aparición de proteínas con el extremo C-terminal más largo. La presencia de estas proteínas "aberrantes" podría inducir la activación y el incremento de las proteínas del estrés (proteínas de choque térmico-Hsp) que explicarían la tolerancia al estrés medio ambiental reportado en el estudio de Eaglestone. Otra posibilidad es que estas proteínas adopten conformaciones en las que sin perder su función se hagan menos susceptibles al estrés. En el estudio de Eaglestone también se evidencia que el fenotipo asociado a [PSI+] es fácilmente reversible; esto permitiría que se dé el paso de un fenotipo [PSI+] a uno [psi-] (en un tiempo relativamente corto) cuando las condiciones del ambiente hayan cambiado.

Dado que en la propagación de los priones están implicadas las proteínas chaperonas como la Hsp104, Hsp40 y Hsp 70 es probable que el balance de las chaperonas regule la presencia del prión bajo condiciones favorables y de estrés.<sup>41</sup>

Los priones y en particular el [PSI+] son un rápido mecanismo de interruptor fenotípico. Los interruptores fenotípicos se encuentran con alta frecuencia en muchos organismos de la misma especie (seleccionados positivamente por selección natural) y por su reversibilidad y efectos sobre el funcionamiento celular hacen de ellos mecanismos adaptativos ante un medio ambiente cambiante.<sup>42</sup> True y Lindquist compararon el crecimiento de células [PSI+] y [psi-] en diferentes medios (favorables y de estrés). Las células [PSI+] muestran marcadas diferencias de comportamiento en los medios de crecimiento y en la forma de las colonias. El [PSI+] se comporta como un codificador de información genética silente capaz de producir fenotipos en el marco de un ambiente fluctuante

para el cual el interruptor fenotípico constituye una verdadera ventaja adaptativa.<sup>43</sup>

Los priones, al parecer, podrían contribuir a aumentar la diversidad genética. Una de las formas de generar nuevas secuencias que codifiquen información genética es la remoción de codones de terminación, la inclusión de 3'UTRs (Región no traducida tres prima) en los genes es uno de los mecanismos para lograrlo. Un estudio reciente, llevado a cabo por Giacomelli y cols, sugiere que el [PSI+] actuando como capacitor evolutivo puede facilitar esta incorporación.<sup>44</sup> Sin embargo, y contrario a estos hallazgos, Nakayashiki y colaboradores han reportado que los priones se comportan como enfermedades de las levaduras.<sup>45</sup>

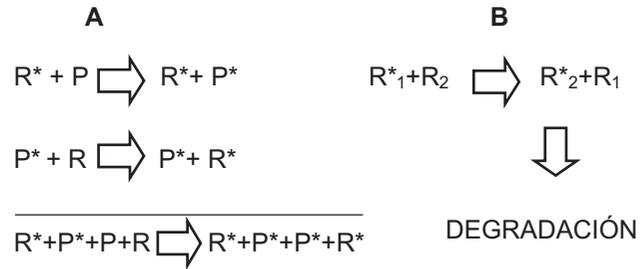
## Trasladando los priones a las sinapsis

Como se revisó anteriormente, la capacidad de autorreplicación de información conformacional permite a los priones funcionar como elementos capaces de transmitir fenotipos, actuar como capacitores evolutivos que se silencian en el marco de un fenotipo óptimo y codificar memoria molecular.<sup>46</sup>

Los priones de hecho podrían participar en la “memoria de la vida” (persistencia de información en la célula de manera independiente del ADN) en algoritmos de procesos biológicos codificados bajo un álgebra molecular compleja.<sup>47</sup> y su plasticidad funcional podría ser importante en ciertos procesos biológicos.<sup>48</sup>

La formación de la memoria es un proceso gradual y complejo que requiere de la síntesis de proteínas (consolidación); existen también procesos de reconsolidación, extinción y olvido.<sup>49</sup> Si bien es actualmente aceptado que la síntesis de proteínas es esencial para la formación de la memoria a largo plazo, aún no se comprende del todo cómo esta memoria puede conservarse en el contexto del constante recambio de proteínas. Indiscutiblemente la capacidad de autoperpetuación y de codificar la memoria molecular convierte a los priones en ideales candidatos para participar de los procesos de la memoria a largo plazo.

A nivel de las sinapsis ocurren reacciones que guardan información (reacciones mnemogénicas) relacionadas generalmente con el control del flujo de calcio a través de las sinapsis y con la activación de proteínas asociadas a este como la CaMKII. Las reacciones mnemogénicas tienen lugar en las sinapsis de una manera específica (es decir debe activarse sólo la sinapsis indicada) y proteínas similares a priones podrían jugar un rol en su inducción y mantenimiento (figura 1).<sup>50</sup>



**Figura 1. Reacciones mnemogénicas.** En la parte A puede observarse una reacción en la que la molécula activa ( $R^*$ ) al interactuar con una segunda inactiva ( $P$ ) logra inducir su estado conformacional activo. En la parte B una molécula activa “vieja” ( $R^*_1$ ) actúa sobre otra ( $R_2$ ) induce su transformación conformacional a una forma activa ( $R^*_2$ ) y la molécula antigua es degradada. Los priones a través de un mecanismo similar podrían mantener la memoria a largo plazo en medio del proceso de recambio de proteínas.

Una molécula activa -que podría ser un prión- ( $R^*$ ,  $P^*$  en la figura) tiene la capacidad de transmitir la información necesaria para la activación de una segunda molécula inactiva ( $R$ ,  $P$ ). Como resultado un mecanismo de amplificación que podría significar un aumento en los niveles de expresión de receptores para neurotransmisores y/o de proteínas necesarias para la potenciación a largo plazo, o un incremento de los niveles de proteínas funcionalmente activas.

La formación de la memoria y su potenciación a largo plazo en el hipocampo y la neocorteza incluyen la síntesis de nuevas proteínas (receptores, proteínas transductoras de la señal, proteínas del citoesqueleto, proteínas reguladoras)<sup>51,52</sup> y las reacciones mnemogénicas soportadas por priones (el concepto de prión debe entonces ampliarse a partículas capaces de cumplir estas funciones) podrían mantener la memoria a largo plazo.

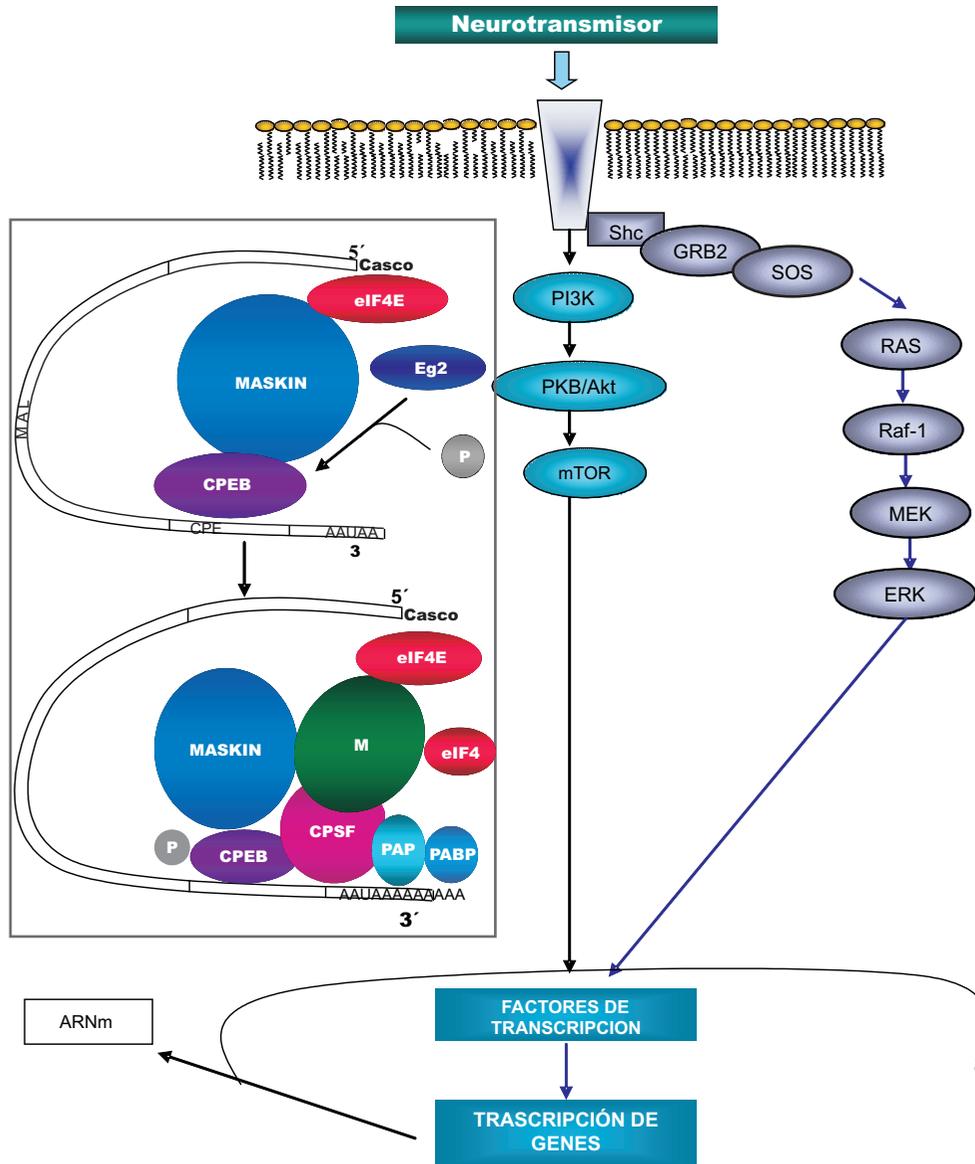
Una posibilidad es que un prión que codifica una característica específica dentro de la información que está siendo memorizada (por ejemplo contiene la información necesaria para garantizar la transcripción de proteínas que aumentan la eficacia sináptica) perdure durante períodos prolongados de tiempo bien sea porque este es “resistente” a la acción proteolítica o bien porque el prión constantemente se autorreplica y los “priones hijos” reemplazan a los priones viejos que son degradados entonces por la maquinaria proteolítica.

Precisamente Si, Lindquist y Kandel han mostrado que algunas proteínas en *Aplysia* (un molusco) podrían tener características de priones. Ellos encontraron que algunas isoformas de la ApCPEB (proteína de unión al elemento de poliadenilación de la *Aplysia*) involucradas en el proceso de facilitación de la plasticidad sináptica a largo plazo poseen

dominios similares al de los priones de los fungi; este dominio abarca entre 65 y 250 residuos de aminoácidos con un alto contenido de asparragina y glutamina en el extremo N-terminal. La CPEB en su forma activa (priónica) puede adoptar diferentes patrones funcionales interconvertibles y heredables.<sup>53</sup>

La CPEB (proteína de unión al elemento de poliadenilación) actúa en la regulación de la traducción del

ARNm a nivel de las sinapsis. Luego de la inducción de la potenciación a largo plazo en la sinapsis activa, se produce un incremento en los niveles de expresión de la CPEB que es trasladada desde el núcleo hasta la neurita. La CPEB posee un motivo de unión al ARNm específico de secuencia y un dedo de zinc. La liberación del neurotransmisor desde la terminal presináptica activa rutas como la de las MAP quinasa (por mitógenos) o la PI3K/Akt/mTOR que aumentan la expresión de esta proteína; ver figura 2.



**Figura 2. Modelo simplificado del control traduccional por la CPEB.** Con la liberación del neurotransmisor desde la terminal presináptica se produce la inducción de la expresión de la proteína CPEB. En las sinapsis la CPEB es activada por la Eg2 (una quinasa), entonces recluta la CPSF, este une a la PAP que elonga el tallo de PoliA. A este tallo ahora se une la PABP que puede unir a su vez una metiltransferasa (M) y a la eIF4G dirigiendo el proceso de traducción. CPEB: Proteína de unión al elemento de poliadenilación, CPE: Elemento de poliadenilación. CPSF: Factor específico de poliadenilación y clivaje. PAP: polimerasa de poliA. PABP: proteína de unión a PoliA; ARNm: ARN mensajero.

Tras la señal activadora una proteína quinasa (Eg2-observaciones hechas en *Xenopus laevis* una especie de rana usada en la investigación en genética, en invertebrados podría ser otra proteína quinasa MAPK) fosforila a la CPEB en la serina 174; la CPEB se encuentra unida al elemento de poliadenilación citoplasmático-CPE (secuencia consenso UUUUUUUUU) en el extremo 3'UTR cerca de la señal de poliadenilación AAUAAA-señal de poliadenilación. Fosforilada aumenta su afinidad por el CPSF (Factor específico de poliadenilación y clivaje) une a la región AAUAAA del 3'UTR del ARNm y resulta la PAP (polimerasa de poliadenilación) que a continuación elonga el tallo de poli A (nucleótidos de adenina). La PAP también puede reclutar una metiltransferasa (M) que catalizaría una 2'-O-metilación específica del "casco" presente en el extremo 5'. Con la elongación del tallo de poli A ocurre su unión con la PABP (proteína de unión a Poli A) que interactúa con la eIF4G que entonces, por tener mayor afinidad por la eIF4E, desplaza a la proteína MASKIN que se encontraba unida a ésta y a la CPEB. Estos eventos dirigen el proceso de traducción del ARNm trascendental en la síntesis de proteínas.<sup>54-56</sup>

La CPEB en *Aplysia* regula la síntesis de proteínas de manera sinapsis específica estabilizando los procesos de facilitación a largo plazo.<sup>57</sup> Adicionalmente, This, Si y Kandel han demostrado la expresión de CPEB en hipocampo de ratones (homólogas a las isoformas humanas), contiene secuencias de reconocimiento para la PKA (proteína quinasa A) y la CAMKII (calcio-calmodulina) y son expresadas de manera distinta en el tiempo luego de tareas de aprendizaje; los patrones de expresión de las distintas isoformas de la mCPEB en el CA3/CA1 del hipocampo y giro dentado podrían significar una regulación diferencial de aspectos específicos de la síntesis local de proteínas y por tanto aspectos distintos de la información que está siendo procesada.<sup>58</sup>

Sin embargo, de no ser regulada la reacción autoperpetuante haría perder la fidelidad de la especificidad sináptica y pondría en riesgo la viabilidad misma de la neurona. Por un lado proteínas chaperonas podrían ser las reguladoras de la cantidad del prión presente en la sinapsis y fuera de ella. La CPEB activa (en su forma de prión) podría permanecer físicamente (por ejemplo una barrera electromagnética) secuestrada en la neurita, de escapar podría desencadenar reacciones en otros lugares de la neurona que harían perder la fidelidad de la información. Otro mecanismo posible es que fuera de las neuritas estas proteínas permanezcan inactivas.<sup>59,60</sup>

Estos hallazgos abren horizontes apasionantes para el entendimiento de los sistemas biológicos y el diseño de novedosas opciones terapéuticas. Sin embargo quedan aún por resolver muchas preguntas: ¿Son los priones piezas importantes dentro de los procesos de nuestras mentes? ¿Cómo se induce la conformación de prión en la neurona? ¿Cómo interactúan con otras redes neuronales?

## Conclusiones

A partir de las descripciones hechas anteriormente es posible postular a los priones no sólo como agentes causantes de enfermedades neurodegenerativas funestas para los hombres sino también como importantes mediadores de procesos trascendentales para la evolución y funcionamiento de los seres vivos. Existen evidencias sólidas en el reino fungi<sup>20</sup> y comienzan a encontrarse en "organismos superiores".<sup>53</sup>

No es de extrañar que hace millones de años, cuando la vida era incipiente y "el caos comenzaba a organizarse", los priones hubieran actuado como mecanismos trascendentales dentro de los eventos que suscitaron la aparición de los primeros seres vivos y su posterior organización en sistemas biológicos complejos. En ese orden de ideas y dado que los priones son capacitores evolutivos y codificadores de memoria molecular, debieron ser incluidos durante el juego evolutivo en procura de la vida.

Los modelos de priones en *S. cerevisiae* y otras levaduras, además de constituir un impresionante avance en el entendimiento de cómo funciona la vida, son también una herramienta en la comprensión de los agregados amiloides comunes en las encefalopatías espongiiformes y otras enfermedades neurodegenerativas como el mal de Alzheimer, una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en todo el mundo y cuya incidencia aumentará de la mano con el incremento de la expectativa de vida.

El entendimiento de los mecanismos de agregación permitirá desarrollar diversas aproximaciones terapéuticas (fármacos, terapia génica, inducción de enzimas, nanomedicina) para estas enfermedades. Más aún, será posible mejorar el comportamiento farmacológico de los agentes químicos empleados actualmente en medicina, al aplicar los conocimientos obtenidos desde los priones mejorando aspectos como el tiempo que dura el fármaco activo en el organismo, disminuyendo su toxicidad o aumentando su afinidad por el blanco.

Por otra parte, existen ya evidencias de los posibles papeles de los priones dentro de los procesos biológicos. Los priones en el reino fungi cumplen funciones de adaptación a ambiente hostiles. Esto probablemente se logra por la convergencia de varios hechos a saber: inducción de la traducción de proteínas con un extremo C-terminal más largo, menos sensibles al estrés; inducción de conformaciones alternativas de las proteínas; aumento de los niveles de proteínas chaperonas que controlan el plegado de las proteínas y las protegen del estrés. Otra función de los priones es la de condensador evolutivo: facilita la incorporación de regiones 3'UTR dentro de los genes.

En el hombre la proteína CPEB implicada en la regulación de la traducción del ARNm ha sido caracterizada como una proteína con propiedades similares a los priones. Es posible

que proteínas como la CPEB se inserten en una compleja red molecular para codificar los aspectos de la vida en nuestras neuronas. De hecho, es probable que proteínas-priones hagan parte de la “Internet” que conecta nuestras células en una forma armónica y organizada.

Seguramente existen proteínas similares en una gran variedad de linajes celulares actuando en reacciones mnemogénicas que se dan para configurar la “memoria de la vida” dentro de la célula.

## Agradecimientos

Agradecemos a nuestro compañero David Alejandro García por leer el manuscrito, sus críticas y sugerencias en procura de lograr un trabajo escrito con la pluma de la imaginación científica.

## Referencias

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. Philadelphia: Elsevier, 5 ed, 2005: 691-5.
- Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:13363-83.
- Bussard AE. A scientific revolution? The prion anomaly may challenge the central dogma of molecular biology. EMBO Rep 2005; 6:691-4.
- Saupe SJ, Supattapone S. What makes a good prion? Conference on prion biology. EMBO Rep 2006; 7:254-8.
- Wickner RB. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae*. Science 1994; 264:566-9.
- Krishnan R, Lindquist SL. Structural insights into a yeast prion illuminate nucleation and strain diversity. Nature 2005; 435:765-72.
- Roberts BT, Wickner RB. Heritable activity: a prion that propagates by covalent autoactivation. Genes Dev 2003; 17:2083-7.
- Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. J Clin Invest 2004; 114:153-60.
- Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO. Synthetic mammalian prions. Science 2004; 305:673-6.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. Nature 1997; 389:498-501.
- Aguzzi A, Wissmann C. Prion research: the next frontiers. Nature 1997; 389:795-8.
- Collinge J. Molecular neurology of prion disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:906-19.
- Steele AD, Emsley JG, Ozdinler PH. Prion protein (PrP<sup>c</sup>) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:3416-21.
- Coitinho AS, Roesler R, Martins VR. Cellular prion protein ablation impairs behavior as a function of age. Neuroreport 2003; 14:1375-9.
- Martins VR, Brentani RR. The biology of the cellular prion protein. Neurochem Int 2002; 41:353-5.
- Papassotiropoulos A, Wollmer MA, Aguzzi A. Cellular prion protein ablation impairs behavior as a function of age. Neuroreport. Hum Mol Genet 2005; 14:2241-6.
- Tuite MF. Cell biology: the strain of being a prion. Nature 2004; 428:265-7.
- Uptain SM, Lindquist S. Prions as protein-based genetic elements. Annu Rev Microbiol 2002; 56:703-41.
- Li L, Lindquist S. Creating a protein-based element of inheritance. Science 2000; 287:661-4.
- Benkemoun L, Saupe SJ. Prion proteins as genetic material in fungi. Fungal Genet Biol 2006; 43:789-803.
- Osherovich LZ, Weissman JS. The utility of prions. Dev Cell 2002; 2:143-51.
- Scheibel T, Lindquist SL. The role of conformational flexibility in prion propagation and maintenance for Sup35p. Nat Struct Biol 2001; 8:958-62.
- Michelitsch MD, Weissman JS. A census of glutamine/asparagine-rich regions: implications for their conserved function and the prediction of novel prions. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:11910-5.
- Ross ED, Baxa U, Wickner RB. Scrambled prion domains form prions and amyloid. Mol Cell Biol 2004; 24:7206-13.
- Osherovich LZ, Cox BS, Tuite MF, Weissman JS. Dissection and design of yeast prions. PLoS Biol 2004; 2:E86.
- Wickner RB, Taylor KL, Edskes HK, Maddelein ML. Prions: portable prion domains. Curr Biol 2000; 10:R335-7.
- Shewmaker F, Mull L, Nakayashiki T, et al. Ure2p function is enhanced by its prion domain in *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics 2007; 176:1557-65.
- Petkova AT, Leapman RD, Guo Z. Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils. Science 2005; 307:262-5.
- Perutz MF, Johnson T, Suzuki M, Finch JT. Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:5355-8.
- Temussi PA, Masino L, Pastore A. From Alzheimer to Huntington: why is a structural understanding so difficult? EMBO J 2003; 22:355-61.
- Serio TR, Cashikar AG, Kowal AS. Nucleated conformational conversion and the replication of conformational information by a prion determinant. Science 2000; 289:1317-21.
- Scheibel T, Bloom J, Lindquist SL. The elongation of yeast prion fibers involves separable steps of association and conversion. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:2287-92.
- Ross ED, Edskes HK, Terry MJ, Wickner RB. Primary sequence independence for prion formation. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:12825-30.
- Sabaté R, Baxa U, Benkemoun L, Sánchez de Groot N, et al. Prion and non-prion amyloids of the HET-s prion forming domain. J Mol Biol 2007; 370:768-83.
- Shorter J, Lindquist S. Hsp104 catalyzes formation and elimination of self-replicating Sup35 prion conformers. Science 2004; 304:1793-7.
- Chernoff YO. Replication vehicles of protein-based inheritance. Trends Biotechnol 2004; 22:549-52.

37. Zhang S, Holmes T, Lockshin C, Rich A. Spontaneous assembly of a self-complementary oligopeptide to form a stable macroscopic membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:3334-8.
38. Chernoff YO. Amyloidogenic domains, prions and structural inheritance: rudiments of early life or recent acquisition? *Curr Opin Chem Biol* 2004; 8:665-71.
39. Jensen MA, True HL, Chernoff YO, Lindquist S. Molecular population genetics and evolution of a prion-like protein in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 2001; 159:527-35.
40. Eaglestone SS, Cox BS, Tuite MF. Translation termination efficiency can be regulated in *Saccharomyces cerevisiae* by environmental stress through a prion-mediated mechanism. *EMBO J* 1999; 18:1974-81.
41. Chernoff YO. Stress and prions: lessons from the yeast model. *FEBS Lett* 2007; 581:3695-701.
42. Malagnac F, Silar P. Non-Mendelian determinants of morphology in fungi. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6:641-5.
43. True HL, Lindquist SL. A yeast prion provides a mechanism for genetic variation and phenotypic diversity. *Nature* 2000; 407:477-83.
44. Giacomelli MG, Hancock AS, Masel J. The conversion of 3'UTRs into coding regions. *Mol Biol Evol* 2007; 24:457-64.
45. Nakayashiki T, Kurtzman CP, Edskes HK, Wickner RB. Yeast prions [URE3] and [PSI+] are diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:10575-80.
46. Shorter J, Lindquist S. Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nat Rev Genet* 2005; 6:435-50.
47. Bentolila S. "Live memory" of the cell, the other hereditary memory of living systems. *Biosystems* 2005; 80:251-61.
48. Tompa P, Friedrich P. Prion Proteins as memory molecules: an hypothesis. *Neuroscience* 1998; 86:1037-43.
49. Sweatt JD. Mechanism of memory. San Diego: Elsevier, 1 ed, 2003.
50. Roberson ED, Sweatt JD. A biochemical blueprint for long-term memory. *Learn Mem* 1999; 6:381-8.
51. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 2004; 84:87-136.
52. Bear MF. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:13453-9.
53. Si K, Lindquist S, Kandel ER. A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell* 2003; 115: 879-91.
54. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore P, Darnell J. Molecular cell biology. New York: WHFreeman, 5 ed, 2003:493-531.
55. Mendez R, Richter JD. Translational control by CPEB: a means to the end. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:521-9.
56. Worley P. Making proteins at the synapse: activity-regulated translation and CPEB. *Neuron* 1998; 21:936-8.
57. Si K, Giustetto M, Etkin A. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in aplysia. *Cell* 2003; 115:893-904.
58. Theis M, Si K, Kandel ER. Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:9602-7.
59. Levenson JM, Sweatt JD. Translating prions at the synapse. *Nat Cell Biol* 2004; 6:184-7.
60. Darnell RB. Memory, synaptic translation, and... prions? *Cell* 2003; 115:767-8.