

INTRODUCCIÓN

Las neuronas son la unidad funcional básica del Sistema Nervioso y constan de tres partes: soma o cuerpo celular, dendritas y axón donde también se incluye la terminación axónica. Durante la sinapsis al núcleo se producen una serie de cambios en la expresión génica, los cambios serán más o menos significativos según la duración. Existen mecanismos para transmitir las señales desde la sinapsis al núcleo. Estas señales pueden transmitirse por señalización electroquímica (en milisegundos) o canales de calcio (segundos), estas señales son muy rápidas, en cambio, las señales pueden transmitirse al núcleo por translocación de proteínas de señalización (en minutos u horas), esta translocación es más lenta lo que implica un mayor número de cambios en la expresión génica. Nos centraremos en las proteínas de señalización que llevan a cabo la translocación y en la comunicación de sinapsis, tanto post-sináptica como pre-sináptica, al núcleo durante la plasticidad sináptica.

DESARROLLO

Mecanismos de comunicación de sinapsis a núcleo

El mecanismo de señalización electroquímica desde la sinapsis al núcleo ocurre cuando la estimulación glutamatergica genera potenciales de acción que despolarizan a toda la neurona, abriendo canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L, haciendo posible una regulación de la expresión génica. Las señales electroquímicas son muy rápidas.

El segundo mecanismo es la propagación de canales de calcio, este también es bastante rápido. El mecanismo se basa en la entrada sináptica de calcio, estimulando los receptores acoplados a proteínas G, estos, a su vez, crean moléculas de trifosfato de inositol (IP3). El IP3 activa su receptor en RE liberando el calcio al interior, el calcio puede actuar como segundo mensajero y difundirse en el núcleo.

Por último, el mecanismo basado en la translocación de proteínas de señalización. Es un mecanismo más lento, mediado por la difusión, el transporte activo de proteínas y los endosomas de señalización. Al ser un mecanismo más lento da pie a que se den más cambios en la expresión génica.

La existencia de varios mecanismos de señalización permite a la neurona realizar la combinación espaciotemporal de la estimulación sináptica, con un patrón apropiado de expresión del gen.

Señalización desde el compartimentos post-sináptico al núcleo

Ha sido demostrado que numerosas proteínas obedecen a la traslocación sináptica al núcleo dependiente, con la importación de la expresión génica y la plasticidad sináptica.

Jacob es una proteína que se define como aglutinante de caldendrina, se somete a una translocación de sinapsis a núcleo después de la activación del receptor NMDA sináptico o extrasináptico. Cuando se activa el receptor NMDA sináptico, Jacob es fosforilado por el MAP Kinase ERK1/2 en un transporte regulado de proteínas de señalización de la sinapsis al núcleo Herbst y Martin 79.

La importación se asocia con la cola citoplasmática del receptor NMDA y se libera de forma dependiente de la actividad, lo que permite unir y transportar carga después de la estimulación. En el núcleo, Jacob ya fosforilado, activa el factor de transcripción CREB y promueve la expresión génica relacionada con la plasticidad

Curiosamente, Jacob también se traslada al núcleo después de la activación del extrasináptico NMDARs. Con la expresión nuclear no fosforilada Jacob provoca el cierre del CREB y la muerte celular.

Jacob es un ejemplo de cómo el estado de fosforilación de una proteína de señalización sinaptonuclear puede tener importantes consecuencias funcionales en el núcleo.

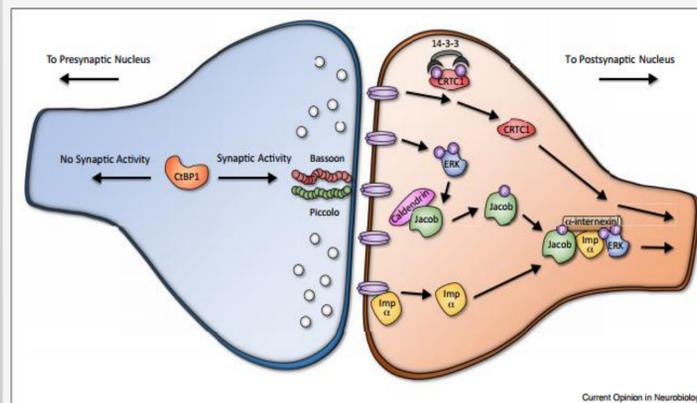


Figura 1. Proteínas de señalización que translocan desde el compartimento pre-sináptico o el post-sináptico al núcleo

Señalización desde el compartimentos post-sináptico al núcleo

Dentro de la señalización, se conoce menos sobre el compartimento presináptico. En investigaciones recientes se demostró que el co-represor transcripcional CtBP1 se somete a una actividad dependiente del transbordador desde el compartimento presináptico al núcleo.

En neuronas silenciadas, el CtBP1 coloca al núcleo donde funciona como transcripción. Sin embargo, durante la actividad neuronal, el CtBP1 se retiene en el compartimento presináptico mediante la interacción con las proteínas Bassoon y Piccolo. Esta localización presináptica del CtBP1 alivia al núcleo de la actividad del co-represor, permitiendo la regulación de genes dependientes de la actividad. La señalización CtBP1 proporciona un lento mecanismo de comunicación sinapsis a núcleo.

Es en el núcleo durante la facilitación a largo plazo inducida por 5-HT de neuronas sensoriales, donde se fosforilan las transcripciones importantes para la plasticidad duradera. La comunicación entre el axón y el núcleo ha sido más amplia en el contexto del desarrollo neuronal, las enfermedades, y las lesiones. Durante el desarrollo, el transporte retrógrado actúa para promover la supervivencia neuronal, y la formación de circuitos.

¿Tipo-específico de la célula y la sinapsis tipo-específico de señalización al núcleo?

Las interneuronas son neuronas multipolares, se localizan en el Sistema Nervioso Central y cuya función es analizar la información sensorial y almacenar parte de ella. Estas neuronas conectan neuronas aferentes (sensitivas) con las eferentes (motoras) en los tractos nerviosos.

Las interneuronas inhibitorias tienen un papel inhibitorio y usan como neurotransmisores el ácido gamma-aminobutírico y la glicina. Emplean una lanzadera γ CaMKI para la translocación de Ca^{2+} /CaM durante la comunicación superficie-núcleo dependiente de la actividad. En cambio, las neuronas excitatorias utilizan la lanzadera γ CaMKII. Ambas lanzaderas, γ CaMKI y γ CaMKII se activan por el calcio siendo una señalización electroquímica en lugar de una activación a nivel local de proteínas de señalización en la sinapsis.

Las proteínas Jacob y CRTC1, mencionadas anteriormente, translocan en las neuronas excitatorias pero no en las interneuronas inhibitorias, y CREB solo va a actuar como un mensajero desde el axón al núcleo en el desarrollo de neuronas DRG (neuronas del Ganglio de la Raíz Dorsal). En cambio, las quinasas y fosfatasa, proteínas señalizadores, pueden modificar las proteínas del sustrato localmente en la sinapsis y, además, realizar la señalización de largo alcance al núcleo, participando en la plasticidad por el transporte de estas dos enzimas desde la sinapsis inhibitoria hacia el núcleo, lo que implica un periodo de tiempo más largo.

CONCLUSIÓN

✓El transporte de proteínas al núcleo tiene mecanismos de señalización muy específicos y únicos.

✓El transporte de estas proteínas puede ser muy rápido, como es la señalización electroquímica o los canales de calcio, haciendo que los cambios en la expresión génica sean muy rápidos y por lo tanto menos efectivos.

✓En cambio, si la translocación es más lenta el viaje de las proteínas es más largo, lo que da pie a un mayor número de modificaciones y, como consecuencia proporcionando cambios más significativos en la expresión génica, mejorando la plasticidad neuronal.