



El ion calcio como segundo mensajero en el desarrollo del sistema nervioso

Mauricio León-Iza y Ángel Zarain-Herzberg

Recibido: 02/09/2010 - Aceptado: 26/11/2010

RESUMEN

El ion Calcio (Ca^{2+}) tiene un papel muy importante como segundo mensajero en el desarrollo del sistema nervioso (SN). La formación del encéfalo es un proceso complejo que ocurre bajo la dirección de un programa génico predefinido y la influencia del medio ambiente. El cerebro se origina en la etapa embrionaria de una porción restringida del ectodermo primitivo, el ectodermo neural, del cual nacen los precursores neurales. Desde allí, estas células deben migrar hasta su destino final, proliferar, diferenciarse y establecer contactos específicos. Durante estos eventos, ellas y su descendencia censan una gran variedad de señales extracelulares, ante las cuales responden conforme a su programa génico para dar lugar a la morfogénesis del SN. En dicho proceso, el Ca^{2+} participa como segundo mensajero, dado que las señales mediadas por Ca^{2+} acoplan los eventos membranales generados por las señales extracelulares con las cascadas bioquímicas citoplásmicas y los programas de expresión génica nucleares requeridos para el neurodesarrollo. El estudio de la transducción de señales por medio del Ca^{2+} durante el desarrollo del SN ha sido fundamental para comprender los mecanismos moleculares y celulares por los cuales se forma el encéfalo y se producen alteraciones de dicho proceso. En este trabajo de revisión presentamos algunas evidencias del papel del Ca^{2+} en los principales hitos del neurodesarrollo, con el objetivo de proporcionar el conocimiento actual del tema en el desarrollo del sistema nervioso y las alteraciones de dicho proceso.

Palabras clave: calcio, inducción neural, neurogénesis, migración neuronal, navegación axonal, sinaptogénesis.

ABSTRACT

Calcium ion plays a very important role as second messenger during the development of the nervous system. The brain originates during the embryonic period from a restricted portion of the primitive ectoderm, the neural ectoderm, from which neural precursors are born. From there, these cells must migrate to their final destination, proliferate, differentiate and establish specific contacts. During such events, they and their progeny sense a broad variety of extracellular signals, to which they respond according to their genetic program in order to shape the nervous system. In such process, Ca^{2+} takes part as a second messenger, because Ca^{2+} signals couple extracellular signal-generated membrane events with the cytoplasmic biochemical pathways and nuclear gene expression programs required for neurodevelopment. The study of signal transduction through Ca^{2+} signals during nervous system development has been fundamental for the comprehension of the molecular and cellular processes involved in encephalon formation and in neurodevelopmental disorders. In the present work, we show some evidence about Ca^{2+} role during the most relevant neurodevelopment milestones, hoping to give a state of the art knowledge in the normal and pathologic nervous system development.

Key words: calcium, neural induction, neurogenesis, neuronal migration, axonal navigation, synaptogenesis.

Generalidades del papel del calcio como segundo mensajero

El ion calcio (Ca^{2+}) es una herramienta universal usada para la transducción de señales extracelulares al interior de las células. Esta función de segundo mensajero se debe a la existencia de una diferencia de tres órdenes de magnitud entre las concentraciones extracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_e$) y citoplasmática ($[\text{Ca}^{2+}]_c$) basal del ion. En oposición a una ($[\text{Ca}^{2+}]_e$) en rangos milimolares, las células mantienen una $[\text{Ca}^{2+}]_c$ basal de aproximadamente 100 nM, por medio del almacenamiento del ion en las vesículas y organelos intracelulares y su expulsión hacia el espacio extracelular. Para esto, las células poseen varios tipos de proteínas integrales de las membranas plasmática y vesiculares que bombean el ion en contra del gradiente de concentración por medio de la hidrólisis del ATP (como las PMCA y las SERCA)¹. Por otra parte, la concentración de Ca^{2+} en el interior del retículo endoplásmico ($[\text{Ca}^{2+}]_r$) puede llegar hasta valores de 0.5 a 1 mM².

Además de las proteínas que mantienen una $[\text{Ca}^{2+}]_c$ basal baja, las células también poseen proteínas integrales de membrana que funcionan como canales y que al abrirse permiten el paso del ion a favor de su gradiente de concentración. En condiciones basales, estos canales se encuentran cerrados y sólo se abren como consecuencia de cambios conformacionales generados por estímulos específicos, verbigracia, la unión de un ligando (como por ejemplo un neurotransmisor o una molécula de señalización extracelular), los cambios del voltaje de la membrana (como los producidos en la membrana neuronal por la despolarización ante la llegada de un potencial de acción), o el contacto con otra proteína³.

La entrada del Ca^{2+} a través de los canales de la membrana plasmática constituye la primera fuente por la cual el ion accede al citoplasma en respuesta a los estímulos. Una vez en el citoplasma, la velocidad de difusión del Ca^{2+} es muy baja porque el ion encuentra a su paso una gran cantidad de proteínas inmovilizadas --como Calmodulina (CaM), Calbindina y Parvalbúmina-- que lo atrapan con una alta afinidad por medio del dominio *mano EF*⁴. Esta característica les permite ejercer un efecto amortiguador ante los incrementos de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$, razón por la que también las denominan proteínas tampón. Es por estas proteínas que en primera instancia la señalización por el Ca^{2+} es muy limitada espacialmente y se forman "sitios calientes", que corresponden a elevaciones de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ de hasta 1 a 2 μM y circunscritas a nanómetros cúbicos, en la vecindad de la membrana plasmática⁵.

La segunda fuente de Ca^{2+} es la salida adicional del ion desde las reservas internas, principalmente el retículo endoplásmico, que es mediada por la activación de los receptores sensibles a rianodina y de los receptores de inositol trifosfato. Los primeros son especialmente importantes debido a que son activados por los iones de Ca^{2+} de los sitios calientes,

en un proceso denominado liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} ³. La apertura de las reservas internas amplifica los aumentos locales de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ y los convierte en cambios generalizados que se expanden en forma de ondas por el citoplasma.

De esta forma, se generan las señales de Ca^{2+} , que consisten en oscilaciones de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ alrededor de la concentración basal. Según su extensión, dichas fluctuaciones pueden ser locales o difusas; según su duración serán transitorias o prolongadas; según su frecuencia, rápidas o lentas; y según su intensidad, altas o bajas. Los puntos intermedios entre estos extremos generan una gran variedad de patrones espacio-temporales que como un código (intensidad y frecuencia), transmiten mensajes a sitios diferentes y distantes en la célula (como por ejemplo hasta el núcleo, para la regulación de la expresión génica)^{6,7}. Las señales de Ca^{2+} son percibidas por un grupo de proteínas que pertenecen a la familia de las proteínas con dominio *mano EF* y que se activan o inactivan tras la unión del ion. Se ha descrito que las proteínas de este grupo son sensibles a patrones específicos de oscilaciones de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ (como la Calmodulina). Dichas proteínas a su vez, interactúan con otro grupo de proteínas (quinasas y fosfatasa) que poseen la capacidad de fosforilar o desfosforilar a otras proteínas, modificando de esta forma las cascadas bioquímicas intracelulares, así como la maquinaria implicada en la regulación de la expresión génica. De tal suerte, el ion Ca^{2+} participa como segundo mensajero en la transducción de las señales al interior celular, gracias a la maquinaria molecular que la células poseen para la homeostasis del ion y la generación de las señales de Ca^{2+} . La especificidad de la dicha señalización se obtiene gracias a que para cada señal determinada que se transduce, se generan patrones de señales de Ca^{2+} típicos y precisos, que a su vez modifican la actividad de grupos de proteínas específicos y generan respuestas celulares particulares para cada señal^{6,7} (Figura 1).

El calcio como segundo mensajero en el desarrollo del sistema nervioso

La formación del sistema nervioso es un proceso complejo que ocurre bajo la dirección de un programa génico predefinido influido por el medio ambiente. El cerebro en desarrollo se origina de una porción restringida del ectodermo primitivo, el ectodermo neural, del cual nacen los precursores neurales. Desde allí, estas células deben migrar hasta su destino final, proliferar, diferenciarse y establecer contactos específicos. En el transcurso de estos eventos, los precursores neurales y su descendencia encuentran una gran variedad de señales extracelulares que deben censar y evaluar para generar respuestas que están preestablecidas en su programa génico. Como lo ejemplificaremos en la presente revisión, durante tales

eventos el Ca^{2+} juega un papel muy importante como segundo mensajero.

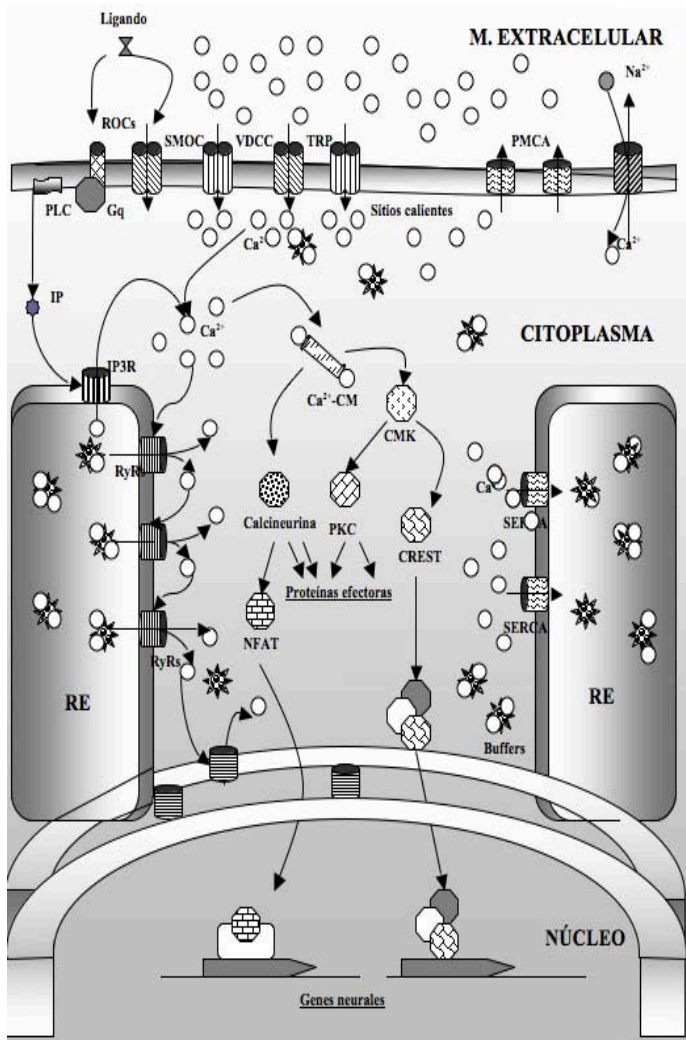


Figura 1. Principales herramientas moleculares usadas en el mantenimiento de la homeostasis celular del Ca^{2+} .

Participación del calcio en la inducción neural

El primer evento específico en el desarrollo del sistema nervioso (denominando inducción neural, neuralización o capacitancia) ocurre poco antes de la gastrulación y consiste en la toma de decisión por parte del ectodermo dorsal en convertirse en tejido nervioso en vez de epitelio. Dada la dificultad de hacer estos experimentos en especies superiores, el modelo mejor estudiado para este proceso es el anfibio *Xenopus laevis*⁸. Clásicamente se ha implicado a las señales antagónicas provenientes de los tejidos que rodean al ectodermo dorsal como las determinantes en esta elección. El programa génico para la neuralización se activa cuando las proteínas BMPs (del inglés: bone morphogenic

proteins), producidas por el ectodermo ventral y que inducen el desarrollo de epitelio, son bloqueadas por los inhibidores de las BMPs (noggin, chordin, follistatin y cerberus) y por el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, del inglés: fibroblast growth factor) que son producidas por el mesodermo dorsal⁹.

La evidencia demuestra que el Ca^{2+} juega un papel esencial como segundo mensajero en este hito del desarrollo del sistema nervioso. En primera instancia, se observó que al separar el polo embrionario del resto del embrión e incubarlo en medio de cultivo ocurría espontáneamente la inducción neural de forma dependiente a incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ ^{10,11}. Posteriormente se demostró que la señalización de las BMPs y del FGF es transducida al citoplasma por medio de dichos incrementos. Con respecto a los inhibidores de las BMPs, éstas estimulan directamente a los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L cuya apertura produce elevaciones de la $[Ca^{2+}]_c$. Estas elevaciones a su vez activan a las enzimas calcineurina y cinasa dependiente de calcio y calmodulina (CaMKII, del inglés: calcium-calmodulin dependent kinase). La primera desfosforila y bloquea componentes de la cascada de transducción proepitelial de las BMPs, como Smad1, y la segunda activa a los genes proneurales por medio del factor de transcripción CREB (del inglés: cAMP responsive element binding)¹² (Figura 2). Con estos incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ también se estimula la expresión del gen para la enzima arginina-N-metil-transferasa (*xprmt1b*), que metila las colas de las histonas e induce en el ectodermo dorsal la expresión de genes pro-neurales como *Zic3* y *XIPou2*^{13, 14}. Por su parte, el FGF activa a su receptor en los precursores neurales conduciendo a la activación de la enzima fosfolipasa C. Dicha enzima su vez activa a la proteína cinasa C, que fosforila y activa a los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L, reforzando así la señalización por Ca^{2+} ¹⁵.

La importancia del papel el Ca^{2+} como segundo mensajero en la inducción neural es resaltada por los efectos de perturbar experimentalmente la señalización por el ion. Por ejemplo, los agentes quelantes de Ca^{2+} y los inhibidores de los calcio dependientes de voltaje tipo L impiden la neuralización. Por el contrario, las xantinas o los estímulos eléctricos, que inducen fluctuaciones de $[Ca^{2+}]_c$ ectópicas en el epitelio no neural, hacen que este tejido adquiera un fenotipo neural.

Papel del calcio en la neurogénesis

El Ca^{2+} participa como segundo mensajero en la transducción de las señales que controlan la producción de neuronas y células gliales. Los neuroblastos del neuroepitelio son los primeros precursores de las poblaciones gliales y neuronales que tras la inducción neural deben crecer y proliferar para producir un gran número de células y así dar forma al sistema nervioso¹⁶. Ellos

expresan en su superficie a los receptores purinérgicos del tipo P2Y, que al ser activados por su ligando inducen la movilización del Ca^{2+} intracelular, estimulando la proliferación celular. El crecimiento y la proliferación celulares son mantenidos por un flujo de Ca^{2+} constante al citoplasma, a su vez regulado por la abundancia del ion en los reservorios intracelulares¹⁷. La inhibición de estos receptores por sus antagonistas impide tanto la movilización de Ca^{2+} como la proliferación de los neuroblastos, resultando en la producción de un menor número de neuronas y de células gliales¹⁸.

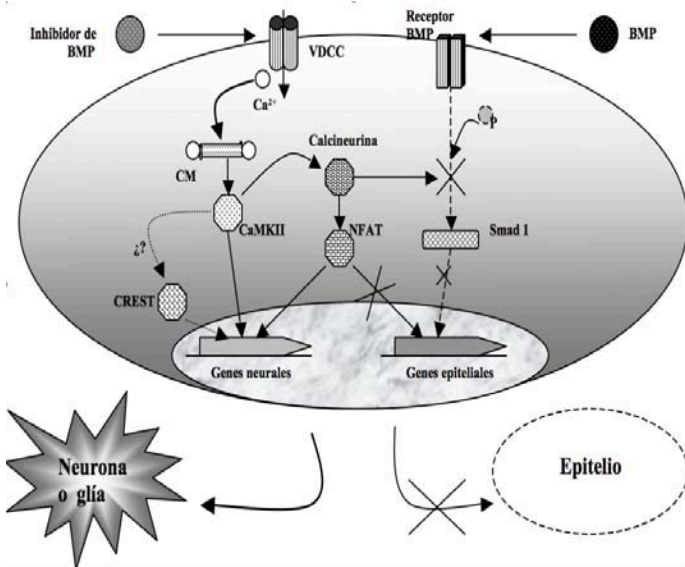


Figura 2. Transducción de la señal de los inhibidores de BMPs por medio de señales de Ca^{2+} para la inducción neural.

De forma similar, la señalización por Ca^{2+} participa en el control de la proliferación de las células gliales radiales derivadas de los neuroblastos y en la neurogénesis a partir de las mismas. Las células gliales radiales se encuentran transitoriamente en la zona de proliferación ventricular, durante el período de mayor producción neuronal embrionaria, y desde allí envían prolongaciones que se extienden por todo el espesor de la placa cortical¹⁹. Estas células asisten a las nuevas neuronas en su migración hacia la corteza cerebral en formación y además son precursoras de un gran porcentaje de neuronas glutamatérgicas corticales²⁰. Los grupos de células gliales radiales se comunican entre sí por medio de ondas de Ca^{2+} rítmicas y espontáneas. Un incremento en la $[Ca^{2+}]_c$ de una célula glial radial se transmite a las células adyacentes por la apertura de hemiconales de conexina y las induce a liberar adenosín-trifosfato (ATP, del inglés: adenosin tri-phosphate). Este nucleótido difunde a las membranas de las células gliales cercanas y activa sus receptores P2Y1, los cuales a su vez inducen la producción de inositol trifosfato.

Esta molécula a su vez estimula a las células para liberar Ca^{2+} desde sus reservas internas, el cual a su vez difunde por los canales de hemiconexina a las células gliales adyacentes, con lo que comienza nuevamente el ciclo. De esta forma se producen ondas de Ca^{2+} que se propagan por poblaciones de células gliales radiales. Tales ondas estimulan y son necesarias para la neurogénesis en el período embrionario de mayor producción neuronal (Figura 3)²¹.

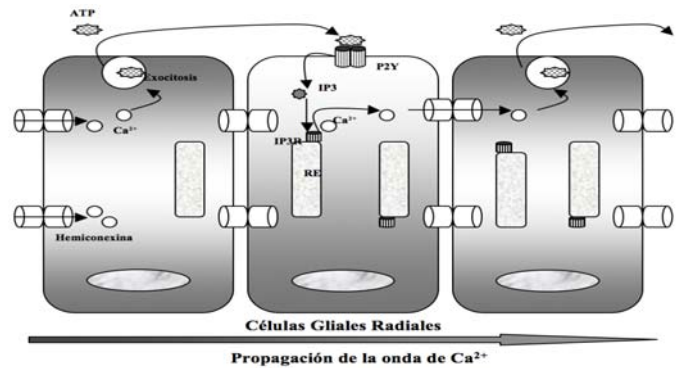


Figura 3. Generación y propagación de ondas de Ca^{2+} en poblaciones de células gliales radiales.

El papel del Ca^{2+} como segundo mensajero también es importante para la activación de factores de transcripción que regulan los programas génicos necesarios para el control de la proliferación celular durante la neurogénesis. Por ejemplo, la molécula señalizante netrina induce la activación del factor de transcripción NFATc4 (del inglés: nuclear factor of activated T cells) a través de elevaciones de la $[Ca^{2+}]_c$ percibidas por la enzima calcineurina. A su vez, el NFATc4 activo media la supervivencia de las células granulares durante la histogénesis de la corteza cerebelar²². Por otra parte, los incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ de los progenitores neurales median la activación del factor de transcripción MEF2C (del inglés: myocyte enhancing factor), el cual influye en la producción de neuronas y regula su diferenciación durante el desarrollo de la corteza cerebral²³.

Señalización por calcio en las neuronas en migración

El funcionamiento apropiado del sistema nervioso maduro depende de la correcta organización de su gran variedad de estructuras internas y de las múltiples conexiones altamente específicas que existen entre ellas. Este complejo nivel organizacional se alcanza gracias a un programa de desarrollo elegantemente ejecutado durante los períodos pre y post natales. Tras la neurogénesis, cada grupo neuronal específico debe encontrar su lugar definitivo en el encéfalo. Para esto, es necesario que las neuronas recién formadas inicien un largo recorrido hasta ocupar el sitio que les corresponde y este

proceso es regulado por la señalización del Ca^{2+} .

La regulación de la migración neuronal puede requerir la coordinación entre dos regiones distantes de la neurona ante una señal extracelular, y el papel del Ca^{2+} como segundo mensajero cumple esta función a la perfección. Por ejemplo, la señalización por Ca^{2+} coordina los cambios inducidos por la señal repulsiva de Slit-2 sobre la motilidad de dos regiones distantes de la misma, por medio de la regulación de la distribución celular de la enzima RhoA. Es así como la forma inactiva de RhoA se acumula en la parte frontal de la neurona en migración, pero cuando la neurona encuentra a Slit-2, se produce una onda de Ca^{2+} que se propaga desde el cono de crecimiento del proceso líder hasta el soma, en donde activa a RhoA. Al activarse, esta GTPasa cambia su distribución y estimula la regresión de la migración²⁴.

Para modular la migración neuronal y la navegación axonal, el Ca^{2+} actúa como segundo mensajero modificando la actividad de las maquinarias del citoesqueleto y de adhesión a la matriz extracelular. Este efecto lo logra por medio de las moléculas efectoras cuya función es regulada por el ion. La lista de tales moléculas es amplia y ha sido muy bien revisada por varios autores²⁵⁻²⁷. Por medio de estas moléculas, los incrementos en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ estimulan la migración neuronal mientras que los descensos en la misma la disminuyen. Por otra parte, los tipos específicos de canales permeables al Ca^{2+} tienen papeles determinados en la migración neuronal. Por ejemplo, el bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo N reduce la migración de las células granulares del cerebelo del ratón, mientras que la activación de los receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) la promueve²⁸. Así mismo, la migración de estas células depende de la generación de fluctuaciones en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ que son abolidas cuando arriban a su destino en la capa granular interna del cerebelo²⁸.

Papel del calcio en el crecimiento, motilidad y navegación axonales

Después de la última división mitótica, la neurona recién formada debe diferenciarse y desarrollar el fenotipo de neurona madura. Parte de este proceso implica la formación de varias prolongaciones citoplasmáticas delgadas, una de las cuales resulta favorecida y se convierte en el axón propiamente dicho, mientras el resto de ellas da lugar al árbol dendrítico. El crecimiento axonal se produce como consecuencia de la adición de nuevo material estructural en el extremo del axón y se ha implicado a tres factores de crecimiento en la estimulación de este proceso, éstos son: el FGF, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés: brain derived neurotrophic factor) y el factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés: nerve growth Factor).

El Ca^{2+} participa como segundo mensajero en el crecimiento axonal al transducir al citoplasma las señales de los factores de crecimiento antes mencionados, ya que al activar a sus respectivos receptores ellos inducen incrementos en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ que confluyen en la activación la enzima calcineurina y del factor de transcripción NFAT. Este último activa la expresión de genes estructurales necesarios para el crecimiento axonal. De esta forma, se postula que el Ca^{2+} juega un papel integrador como segundo mensajero de diversas señales durante este hito del desarrollo²⁹. Por otra parte, la señalización por Ca^{2+} se retroalimenta a sí misma positivamente, dado que el factor NFAT activo también induce la transcripción del gen que codifica para los receptores de inositol trifosfato del retículo endoplásmico. El aumento en la disponibilidad de receptores de inositol trifosfato genera aumentos aún mayores en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ en respuesta a factores de crecimiento y el mantenimiento de la activación sobre la enzima CaN y el factor NFAT²⁹.

En el extremo distal de axón en crecimiento se encuentra el cono de crecimiento axónico. Ésta es una estructura similar a una mano, siendo la palma la lamelipodia y los dedos los filopodios. Expresa un repertorio molecular que le permite evaluar constantemente el microambiente que atraviesa y procesar estas señales para decidir hacia qué dirección debe crecer. Estas decisiones afectan la remodelación del citoesqueleto de microtúbulos y de actina sobre los cuales crece el cono axónico y determinan la dirección hacia la cual se dirige el axón en crecimiento³⁰. Las proteínas contráctiles actina y miosina generan la fuerza para alargar el axón por medio de tracción al tomar como punto de apoyo la matriz extracelular a la que se anclan proteínas de adhesión transmembranales presentes en los filopodios del cono. Todos los componentes del cono axónico mencionados son regulados por una gran variedad de proteínas asociadas³¹, muchas de las cuales a su vez son sensibles a las fluctuaciones de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ ³². Por esta razón, el Ca^{2+} y los diferentes componentes de su cascada de señalización tienen un papel fundamental en la motilidad y la navegación del cono de crecimiento axónico.

El ion no solamente sirve como mediador de las proteínas contráctiles, razón por la que se requiere una $[\text{Ca}^{2+}]_c$ basal óptima para la funcionalidad del cono axónico, sino que también actúa como segundo mensajero de muchas señales solubles extracelulares que regulan la motilidad del mismo. Cada señal se traduce en un patrón espacio-temporal de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ específico que genera una respuesta determinada en el desarrollo de esta estructura. Es así como las señales generalizadas regulan su motilidad y crecimiento total. Por el contrario, las señales locales en uno de sus lados y cerca al lugar de la membrana por donde acceden los iones Ca^{2+} , le inducen motilidad asimétrica que se traduce en un cambio en la dirección del crecimiento axonal³².

Es así como las variaciones extremas en la $[Ca^{2+}]_c$ hacen que el cono de crecimiento se aleje, mientras que las fluctuaciones moderadas le atraen hacia la señal extracelular³³ (Figura 4).

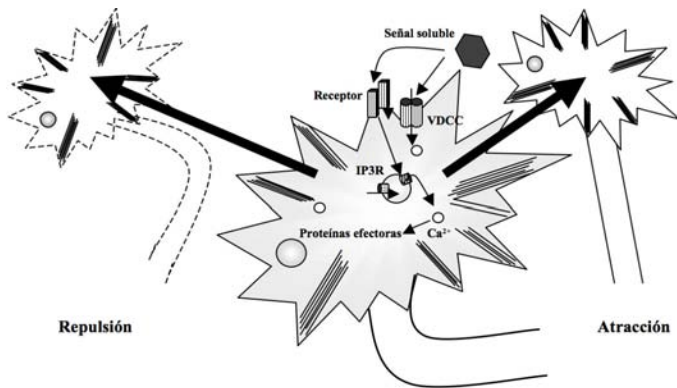


Figura 4. Generación de señales de Ca^{2+} en el cono de crecimiento axónico para generar su atracción o repulsión en respuesta a una señal soluble.

Como segundo mensajero, el Ca^{2+} acopla los eventos al nivel de la membrana del cono con la actividad de las enzimas cinasas y fosfatasas que controlan el crecimiento axonal y dendrítico. Por ejemplo, las señales solubles repelentes del cono de crecimiento inducen incrementos extremos en la $[Ca^{2+}]_c$ que tienen efectos sobre las enzimas calmodulina y calcineurina. La calmodulina se activa al unir el ion y activa a la cinasa de la cadena ligera de la miosina, que a su vez fosforila a su sustrato. Este cambio postraduccional modula la contractilidad de la actomiosina y genera la retracción del cono de crecimiento axonal³⁴. Mientras que la calmodulina es activada, la calcineurina es inhibida por las elevaciones globales de la $[Ca^{2+}]_c$, con lo que se impide la extensión de las neuritas³⁵. Las anteriores evidencias, ejemplifican cómo las características espaciales de la señalización por Ca^{2+} generan respuestas celulares específicas. Otro ejemplo de la participación del Ca^{2+} como segundo mensajero en la transducción de las señales extracelulares durante la navegación axonal es en la regulación de la atracción y extensión del cono de crecimiento por parte de BDNF, que genera incrementos de la $[Ca^{2+}]_c$ que activan a las Rho GTPasas (del inglés: guanosine tri-phosphatases) Rac y Cdc42³⁶.

Por otra parte, la magnitud de las señales del Ca^{2+} es un elemento importante en la codificación de las señales que son transducidas y en la generación de respuestas específicas. Por ejemplo, las variaciones grandes en la $[Ca^{2+}]_c$ activan a la isoforma β de la CaMK II, que regula a su vez el citoesqueleto de actina, mientras que las variaciones pequeñas en la concentración citoplásmica del ion activan a la isoforma α de dicha enzima, la cual regula la ramificación axonal^{35, 37}. De igual forma, las características temporales de las señales del Ca^{2+} son importantes. Los incrementos a largo plazo de la $[Ca^{2+}]_c$

inducidos por la señalización de la molécula Netrina-1, regulan el crecimiento axonal por medio de la generación de fluctuaciones en la concentración citoplásmica de otro segundo mensajero, el AMPc (del inglés: cyclic adenosin mono-phosphate)³⁸.

Aunque la percepción y transducción de señales al nivel del cono de crecimiento axónico se hace en una escala tiempo-espacio reducida, algunas de estas señales deben ser transducidas hasta el núcleo de la neurona en crecimiento para modificar la expresión génica, modular el crecimiento del axón y controlar la diferenciación neuronal a largo plazo. En este marco de referencia, el Ca^{2+} sirve como segundo mensajero para acoplar los eventos de la membrana del cono axónico con las cascadas bioquímicas del citoplasma del soma y con la maquinaria de regulación de la expresión génica del núcleo. Por ejemplo, la actividad eléctrica que llega al soma en forma de potenciales de acción induce la despolarización de la membrana, que a su vez estimula la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje y la generación de corrientes de entrada de Ca^{2+} . Dichas corrientes producen incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ que transducen las señales eléctricas al citoplasma activando a la enzima CaMKI, y ésta a su vez al núcleo, por medio de la activación por fosforilación del factor de transcripción CREB³⁹.

El Ca^{2+} también media como segundo mensajero la señalización por parte de moléculas solubles que se transmite desde regiones periféricas de la neurona hasta el núcleo para la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, los incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ transducen la señalización retrógrada positiva que las neurotrofinas (como FGF y NGF) ejercen sobre los axones de las neuronas periféricas en crecimiento. Esto último, por medio de la activación de la vía Ras/ERK que a su vez activa al factor CREB⁴⁰.

Papel del calcio en la sinaptogénesis

La formación de las sinapsis depende en gran parte de la organización del citoesqueleto, que como mencionamos anteriormente, a su vez es regulada por $[Ca^{2+}]_c$ ⁴¹. En la sinapsis, la proteína actina se encuentra concentrada en los terminales presinápticos en desarrollo, donde sirve para la fijación de las vesículas sinápticas, y también es un componente principal de las densidades postsinápticas, donde ancla a los receptores postsinápticos⁴². Además, esta proteína del citoesqueleto sirve de andamio para parte de las moléculas que inician y mantienen la unión entre las membranas pre y postsináptica, como la neurologina, nectina, cadherinas e integrinas⁴³. La reorganización del citoesqueleto también es necesaria para la maduración y el mantenimiento de las sinapsis recién formadas y este proceso es controlado por la señalización de la GTPasa Rho, el cual es regulado a su vez por las señales de Ca^{2+} ⁴⁴.

Por último, es importante mencionar que la señalización por Ca^{2+} juega un papel importante en las etapas finales de la sinaptogénesis, que se caracterizan por una sobreproducción de sinapsis, muchas de las cuales sufren extinción paulatina de no ser activadas por la experiencia. En este sentido, la señalización por Ca^{2+} es fundamental en el acoplamiento de la actividad neuronal y la regulación transcripcional en las neuronas en desarrollo. Por ejemplo, se demostró que tanto en el cerebelo como en el hipocampo la represión de la transcripción mediada por las proteínas MEF2 promueve la diferenciación sináptica, mientras que la inducción de la transcripción, por su parte, estimula la eliminación de sinapsis dependiente de la actividad eléctrica neuronal^{45, 46}.

CONCLUSIONES

Las células poseen un repertorio de herramientas para el mantenimiento de la homeostasis del ion Ca^{2+} que mantiene la concentración citoplásmica del ion hasta 3 órdenes de magnitud menor con respecto a la encontrada en el ambiente extracelular. Este gradiente sirve para la transmisión de las señales extracelulares hasta el interior de las células, dado que las desviaciones alrededor de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ en respuesta a dichas señales generan un código espacio-temporal que es interpretado por proteínas efectoras.

El Ca^{2+} juega un papel como segundo mensajero acoplando los eventos membranales producidos por las señales extracelulares con las cascadas bioquímicas citoplásmicas y los programas génicos del núcleo. Por otra parte, el desarrollo del Sistema Nervioso depende de la ejecución de un programa génico dirigido por una multitud de señales extracelulares que deben ser captadas, transducidas, evaluadas y ejecutadas por los precursores neurales. Las señales extracelulares que estimulan la inducción neural, como los inhibidores de las BMPs o el FGF, son transducidas al citoplasma por incrementos en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ que activan el programa génico proneural e inactivan el programa epitelial.

El Ca^{2+} participa como segundo mensajero en la transducción de señales que estimulan la proliferación celular en el neuroepitelio y la neurogénesis y en la activación de factores de transcripción que regulan dichos procesos. El Ca^{2+} también actúa como segundo mensajero en la migración neuronal y la navegación axonal, modificando la actividad de las maquinarias del citoesqueleto y de adhesión a la matriz extracelular.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos los valiosos comentarios de los doctores Mauricio

Díaz Muñoz (Instituto Neurobiología, UNAM) y Jaime Mas Oliva (Instituto de Fisiología Celular, UNAM) y del compañero Jorge Frago Medina. Este trabajo se realizó con el apoyo de una beca doctoral del CONACYT para M.L.I. y del proyecto PAPIIT-UNAM IN204410 y CONACYT No. 78750.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carafoli E. y Brini M. Calcium pumps: structural basis for and mechanism of calcium transmembrane transport. *Curr Opin Chem Biol* 2000; 4 (2): 152-61.
2. Berridge MJ. The endoplasmic reticulum: a multifunctional signaling organelle. *Cell Calcium* 2002; 32 (5-6): 235-49.
3. Berridge MJ, Bootman MD y Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4 (7): 517-29.
4. Capozzi F, Casadei F y Luchinat C. EF-hand protein dynamics and evolution of calcium signal transduction: an NMR view. *J Biol Inorg Chem* 2006; 11 (8): 949-62.
5. Rizzuto R y Pozzan T. Microdomains of intracellular Ca^{2+} : molecular determinants and functional consequences. *Physiol Rev* 2006; 86 (1): 369-408.
6. Uhlen P y Fritz N. Biochemistry of calcium oscillations. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396 (1): 28-32.
7. McAinsh MR y Pittman JK. Shaping the calcium signature. *New Phytol* 2009; 181 (2): 275-94.
8. Levine AJ. y Brivanlou AH. Proposal of a model of mammalian neural induction. *Dev Biol* 2007; 308 (2): 247-56.
9. Sasai Y, Lu B, Steinbeisser H y De Robertis EM. Regulation of neural induction by the Chd and Bmp-4 antagonistic patterning signals in *Xenopus*. *Nature* 1995; 377 (6551): 757.
10. Moreau M, Leclerc C, Gualandris-Parisot L y Duprat AM. Increased internal Ca^{2+} mediates neural induction in the amphibian embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (26): 12639-43.
11. Godsave SF y Slack JM. Clonal analysis of mesoderm induction in *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 1989; 134 (2): 486-90.
12. Leclerc C y cols. L-type calcium channel activation controls the in vivo transduction of the neuralizing signal in the amphibian embryos. *Mech Dev* 1997; 64 (1-2): 105-10.
13. Leclerc C, Lee M, Webb SE, Moreau M y Miller AL. Calcium transients triggered by planar signals induce the expression of ZIC3 gene during neural induction in *Xenopus*. *Dev Biol* 2003; 261 (2): 381-90.
14. Batut J, y cols. The Ca^{2+} -induced methyltransferase xPRMT1b controls neural fate in amphibian embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (42): 15128-33.
15. Gillespie LL, Paterno GD, Mahadevan LC y Slack JM. Intracellular signalling pathways involved in mesoderm induction by FGF. *Mech Dev* 1992; 38 (2): 99-107.
16. Gotz M y Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6 (10): 777-88.
17. Lipskaia L, Hulot JS y Lompre AM. Role of sarco/endoplasmic reticulum calcium content and calcium ATPase activity in the control of cell growth and proliferation. *Pflugers Arch* 2009; 457 (3): 673-85.
18. Lin JH y cols. Purinergic signaling regulates neural progenitor cell expansion and neurogenesis. *Dev Biol* 2007; 302 (1): 356-66.
19. Rakic P. Elusive radial glial cells: historical and evolutionary perspective. *Glia* 2003; 43 (1): 19-32.
20. Anthony TE, Klein C, Fishell G y Heintz N. Radial glia serve as neuronal progenitors in all regions of the central nervous system. *Neuron* 2004; 41 (6): 881-90.
21. Weissman TA, Riquelme PA, Ivic L, Flint AC y Kriegstein AR. Calcium

- waves propagate through radial glial cells and modulate proliferation in the developing neocortex. *Neuron* 2004; 43 (5): 647-61.
22. Benedito AB y cols. The transcription factor NFAT3 mediates neuronal survival. *J Biol Chem* 2005; 280 (4): 2818-25.
 23. Li H y cols. Transcription factor MEF2C influences neural stem/progenitor cell differentiation and maturation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (27): 9397-402.
 24. Guan CB, Xu HT, Jin M, Yuan XB y Poo MM. Long-range Ca²⁺ signaling from growth cone to soma mediates reversal of neuronal migration induced by slit-2. *Cell* 2007; 129 (2): 385-95.
 25. Gardel ML, Schneider IC, Aratyn-Schaus Y y Waterman CM. Mechanical Integration of Actin and Adhesion Dynamics in Cell Migration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 315-33.
 26. Pomorski P. [Calcium regulation of cell migration]. *Postepy Biochem* 2009; 55 (2): 163-70.
 27. Zheng JQ y Poo MM. Calcium signaling in neuronal motility. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 375-404.
 28. Komuro H y Kumada T. Ca²⁺ transients control CNS neuronal migration. *Cell Calcium* 2005; 37 (5): 387-93.
 29. Nguyen T y Di Giovanni S. NFAT signaling in neural development and axon growth. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26 (2): 141-5.
 30. Meyer G y Feldman EL. Signaling mechanisms that regulate actin-based motility processes in the nervous system. *J Neurochem* 2002; 83 (3): 490-503.
 31. Gomez TM y Zheng JQ. The molecular basis for calcium-dependent axon pathfinding. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7 (2): 115-25.
 32. Henley J y Poo MM. Guiding neuronal growth cones using Ca²⁺ signals. *Trends Cell Biol* 2004; 14 (6): 320-30.
 33. Gomez TM, Robles E, Poo M y Spitzer NC. Filopodial calcium transients promote substrate-dependent growth cone turning. *Science* 2001; 291 (5510): 1983-7.
 34. Schmidt JT, Morgan P, Dowell N y Leu B. Myosin light chain phosphorylation and growth cone motility. *J Neurobiol* 2002; 52 (3): 175-88.
 35. Wen Z, Guirland C, Ming GL y Zheng JQ. A CaMKII/calcineurin switch controls the direction of Ca(2+)-dependent growth cone guidance. *Neuron* 2004; 43 (6): 835-46.
 36. Dickson BJ. Rho GTPases in growth cone guidance. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11 (1): 103-10.
 37. Fink CC y cols. Selective regulation of neurite extension and synapse formation by the beta but not the alpha isoform of CaMKII. *Neuron* 2003; 39 (2): 283-97.
 38. Ming GL, Song HJ, Berninger B, Holt CE, Tessier-Lavigne M. y Poo M.M. cAMP-dependent growth cone guidance by netrin-1. *Neuron* 1997; 19 (6): 1225-35.
 39. Wayman GA y cols. Regulation of axonal extension and growth cone motility by calmodulin-dependent protein kinase I. *J Neurosci* 2004; 24 (15): 3786-94.
 40. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron* 2000; 25(1): 11-4.
 41. Michaelson K y Lohmann C. Calcium dynamics at developing synapses: mechanisms and functions. *Eur J Neurosci* 2010; 32 (2): 218-223.
 42. Cingolani LA y Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (5): 344-56.
 43. Zhang W y Benson DL. Development and molecular organization of dendritic spines and their synapses. *Hippocampus* 2000; 10 (5): 512-26.
 44. Zhang H, Webb DJ, Asmussen H, Niu S y Horwitz AF. A GIT1/PIX/Rac/PAK signaling module regulates spine morphogenesis and synapse formation through MLC. *J Neurosci* 2005; 25 (13): 3379-88.
 45. Flavell SW y Greenberg ME. Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 563-90.
 46. Shalizi A y cols. A calcium-regulated MEF2 sumoylation switch controls postsynaptic differentiation. *Science* 2006; 311 (5763): 1012-7.