

FUNCIONES NOVEDOSAS DE LOS LÍPIDOS NUCLEARES

Iliana Herrera¹, Eduardo Rodríguez Correa²,
Alberto Vázquez Salazar³, Manuel Alejandro Semán Senderos²

¹Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; ²Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular; ³Departamento de Neuropatología Molecular, Instituto de Fisiología Celular

La idea de que los lípidos y sus metabolitos regulan un mosaico de funciones celulares no es novedosa, sin embargo, estas funciones tradicionalmente se relacionaron con los lípidos que componen la membrana plasmática, por lo que en procesos como la transducción de señales, aquellos que forman la membrana de los organelos celulares tomaron un rol secundario.

A inicios de la década de los 90, diferentes estudios demostraron la presencia de un metabolismo lipídico similar al observado en membrana plasmática en el núcleo. Esto, junto con otras observaciones, llevó a pensar que las novedosas funciones de estas moléculas no eran privativas a su localización celular.

Estas observaciones han sentado una línea de investigación latente con más preguntas que respuestas, pero que ha logrado acumular evidencia suficiente para postular a sus primeros candidatos como moduladores de funciones nucleares y celulares.

La vía del PI es el sistema de transducción de señales mediado por lípidos más estudiado en la membrana plasmática. El modelo propuesto desde principios de los 80 es el siguiente: el fosfatidilinositol (PI) una vez que ha sido fosforilado en las posiciones 4 y 5 del inositol (PIP₂), es hidrolizado por la fosfolipasa C (PLC), esto genera inositol trifosfato (IP₃) que activa canales de Ca⁺² en el retículo endoplásmico, y diacilglicerol (DAG) que junto al aumento de Ca⁺² citosólico activan a la proteína cinasa C (PKC), una cinasa con variadas funciones dentro de la célula. Esta vía fue el primer sistema descrito para señalización nuclear, en este caso tanto la PLC como la PKC translocan al núcleo para llevar a cabo sus funciones.

Los primeros experimentos que demostraron la presencia de metabolismo lipídico en el núcleo se realizaron al estimular células con diferentes factores de crecimiento, como el "insulin-like growth factor-1" (IGF-1), fue por esto que se buscó un

cambio en la concentración del DAG y del IP₃ durante diferentes etapas del ciclo celular.

Se observó que existe un incremento de DAG en el periodo de transición hacia la división celular. Interesantemente, esto no sólo correlaciona con la translocación de la PKC al núcleo; sino que, si se inhibe la PLC nuclear, no hay progresión del ciclo celular.

Ambos resultados indican una participación vital de la vía del PI sobre el control del ciclo celular. La evidencia apunta a que esto se debe a los blancos nucleares de la PKC, en particular la laminina B, que en su estado fosforilado está involucrada en la desintegración de la envoltura nuclear y de manera indirecta la proteína del retinoblastoma, cuya activación es vital para que exista división celular, además de la acción del Ca⁺², movilizado por el IP₃, que tiene un efecto sobre la regulación de la expresión génica y otros procesos nucleares.

Aunque la acción del Ca⁺² está clara, el mecanismo de movilización plantea varias preguntas ya que aunque el núcleo y el citoplasma son espacios topológicamente equivalentes los incrementos en la concentración de este ion no son homogéneos, esto indica la existencia de un proceso de movilización con especificidad nuclear, sin embargo todavía no existe evidencia clara sobre qué regula el proceso o qué proteínas están involucradas.

Interesantemente el PIP₂ nuclear sin acción de la PLC también regula varios procesos, pues se le ha encontrado unido a la histona H1, e *in vitro* previene la inhibición de la transcripción asociada con esta histona; por otra parte ha sido propuesto como relevante en el splicing de mRNA, ya que coimmunoprecipita con el complejo que lleva a cabo el proceso.

Otra adición de la vía de señalización nuclear del PI es que los derivados polifosforilados del IP₃ (IP₄, IP₅, IP₆) son relevantes en la exportación del mRNA al citosol y en la remodelación de la cromatina.

Estos sistemas son revisados extensivamente en referencia 1.

Otros lípidos

Un avance particularmente emocionante en el campo fue la descripción reciente de que metabolitos de esfingolípidos, en particular la esfingosina-1-fosfato (S1P), son inhibidores endógenos de complejos de desacetilasas de histonas (HDAC's). Esto tiene un gran impacto sobre la regulación de una gran cantidad de genes manteniéndolos transcripcionalmente activos (2).

Regulación de los lípidos nucleares


La regulación de los procesos que se han descrito es de alta relevancia debido al tipo de funciones celulares en los que están involucrados; los estudios en los que se utilizaron factores de crecimiento para estimular estos procesos propusieron a la vía de las MAPK/ERK cinasas como la reguladora principal, pues es una vía activada por los receptores membranales de varios factores de crecimiento y regula, entre otros procesos, la división celular.

Estudios tanto en la vía del PI como en la de la S1P observaron una disminución considerable en la concentración de metabolitos nucleares al utilizar inhibidores de las MAPK/ERK cinasas, se propone para la vía del PI que esto se debe a que estas cinasas fosforilan a la PLC y esto le permite ser trasladada al núcleo. Aunque el mecanismo para la S1P se desconoce, no sería sorprendente hallar un mecanismo similar.

Figura 1. Diferentes funciones de los lípidos nucleares. Las funciones de los lípidos nucleares son reguladas por las cinasas MAPK/ERK ("mitogen activated protein kinase") que fosforilan a la PLC (fosfolipasa C), ésta entra al núcleo donde sintetiza DAG (diacilglicerol) e IP₃ (inositol trifosfato); el DAG activa a la PKC (proteína cinasa c) que, a su vez, fosforila a la laminina B y activa de manera indirecta a la pRb (proteína del retinoblastoma). Por otra parte, el IP₃ (inositol trifosfato) puede movilizar Ca²⁺ al interior del núcleo o ser sustrato de consecuentes fosforilaciones para convertirse en IP₄, IP₅ ó IP₆, involucrados en la exportación de mRNA y remodelación de cromatina. En el caso de la esfingomielina, se procesa para dar esfingosina que después se fosforila creando S-1-P (esfingosina-1-fosfato) que inhibe a los complejos de desacetilasas de histonas. P: Fosfato

Conclusiones y Perspectivas

En resumen, los lípidos nucleares parecen ser candidatos interesantes implicados en la regulación de variados procesos como la regulación epigenética, la división celular y el metabolismo del RNA, lo que indica que estos lípidos pueden ser indispensables para la fisiología celular (Fig. 1).

Se están desarrollando nuevas hipótesis sobre las funciones de los lípidos nucleares y la comunicación entre núcleo y citoplasma, lo que ofrece una oportunidad para responder incógnitas en varios campos de la biología celular. Si lo que hemos aprendido es un indicio de lo que está por venir, es muy probable que los lípidos nucleares sean parte central de las respuestas. 

Referencias

1. Irvine RF (2003) Nuclear Lipid Signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 4 (5):349-360
2. Hait NC, Allegood J, Maceyka M, Strub GM, Harikumar KB, Singh SK, Luo C, Marmorstein R, Kordula T, Milstien S, Spiegel S (2009) Regulation of histone acetylation in the nucleus by sphingosine-1-phosphate. *Science* 325:1254-1257

