



# **Proteínas implicadas en la plasticidad sináptica: Arc/Arg3.1**

**Ana María Visiga Hernández**  
**Facultad de Farmacia**  
**Curso 2019-2020**



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA PLASTICIDAD  
SINÁPTICA: ARC/ARG 3.1”**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**ANA MARÍA VISIGA HERNÁNDEZ**

10 DE JULIO DE 2020  
FACULTAD DE FARMACIA  
SEVILLA

**GRADO EN FARMACIA**

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

TUTOR: MARTINIANO SANTIAGO PAVÓN

## 1. RESUMEN

---

El aprendizaje requiere la formación de nuevas redes neuronales y cambios en el citoesqueleto de las neuronas para que se almacene, primero como memoria a corto plazo y, con la repetición del mismo, pasar a memoria a largo plazo. Pero el cerebro solo acumula aquella información que le resulte útil y que, como hemos dicho anteriormente, repita a lo largo del tiempo, por lo que la que no lo haga, se elimina. Para ello existe un proceso denominado plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica es el proceso por el cual el cerebro es capaz de almacenar la memoria o de eliminar la información que no necesita, regulando así su homeostasia. Esto lo consigue gracias a dos mecanismos importantes, LTP y LTD.

Cuando las neuronas se activan a causa de recibir un estímulo, expresan genes tempranos (Immediate Early Genes, IEGs) que van a dar lugar a proteínas importantes relacionadas con la plasticidad como Arc. La expresión de esta proteína, sobre todo en las células granulares del hipocampo, es muy importante para el almacenamiento de la memoria a largo plazo, ya que ayuda a desarrollar el citoesqueleto de la red neuronal, y a la eliminación de la misma, por la endocitosis de los receptores AMPA. Gracias a estos procesos, podemos decir que esta proteína es importante para conseguir la homeostasis en el cerebro, llevado a cabo por la escala sináptica. La desregulación de la misma puede desarrollar unas series de enfermedades como Alzheimer, autismo, depresión, síndrome de Angelman, entre otros. Arc tiene una característica muy importante frente a otros genes tempranos y es que tiene una estructura en cápsida muy parecida a los virus, por lo que es capaz de transmitir su material genético de una neurona a otra gracias al autoensamblaje. Por lo tanto, podemos decir que su origen es vírico y que la transmisión de una neurona a otra se lleva a cabo como si de un virus se tratase. Todo esto hace que Arc sea una proteína muy interesante para su estudio y de la cual aún no tenemos conocimientos suficientes, siendo importantes para poder tratar enfermedades como las citadas anteriormente.

## Abreviaturas

AMPA: receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

Arc/Arg3.1: Proteína asociada al citoesqueleto (Activity-Regulated Cytoskeleton-associated protein/activity-regulated gene 3.1 protein homolog)

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro (brain-derived neurotrophic factor)

CaMKII: Calmodulina quinasa II dependiente de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$  /calmodulin-dependent protein kinase II)

eIF4E: Factor de iniciación eucariota 4E (Eukaryotic initiation factor 4E)

EJC: complejo de unión al exón (Exon junction complex)

ERK: proteína quinasa regulada por señales extracelulares (extracellular regulated kinase)

FMRP: proteína retraso mental frágil X (Fragile X Mental Retardation Protein)

Gag: poliproteínas virales de antígenos específicos de grupo (Group-specific antigen)

HFS: estímulo de alta frecuencia (High-frequency stimulation)

IEG: gen de expresión temprana (Immediate early gene)

LFS: estímulo baja frecuencia (Low-frequency stimulation)

LTD: potencial de larga acción (Long-term potentiation)

LTD: depresión de larga acción (Long-term depression)

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógeno (Mitogen-Activated Protein Kinases)

NMD: Nonsense mediated decay

NMDAR: receptor N-metil-D-aspartato (N-methyl-D-aspartate receptor)

PKA: proteína quinasa A (protein kinase A)

PRP: proteínas relacionadas con la plasticidad (plasticity-related proteins)

SARE: elemento de respuesta a la actividad sináptica (synaptic activity-responsive element)

SUMO: small ubiquitin-like modifier

# Índice

---

1. Resumen.....	2
2. Introducción .....	5
2.1. Algo de historia .....	5
2.2. ¿Cómo formamos estas estructuras neuronales? .....	6
2.3. Plasticidad sináptica .....	8
3. Objetivos .....	11
4. Metodología .....	12
5. Discusión .....	13
5.1. Importancia de Arc/Arg3.1.....	13
5.2. Proteína Arc/Arg3.1. Estructura .....	13
5.3. Regulación génica.....	14
5.3.1. Gen Arc/Arg3.1.....	14
5.3.2. Transcripción .....	14
5.3.3. Transporte hacia las dendritas .....	16
5.3.4. Traducción.....	17
5.4. Mecanismo de acción de Arc/arg3.1.....	18
5.4.1. Arc/Arg3.1 en el potencial de larga acción o LTP. Aumento de las espinas dendríticas.....	20
5.4.2. Arc/Arg3.1 en Depresión largo plazo o LTD. Debilitamiento de las espinas dendríticas. Endocitosis de los receptores AMPA.....	22
5.4.3. Plasticidad homeostática o escalado sináptico .....	23
5.5. Degradación por ubiquitinina-proteosoma .....	27
5.6. Arc en el núcleo.....	27
5.7. Transporte de ARNm encapsulado .....	27
5.8. Arc y enfermedades .....	28
5.8.1. Alzheimer .....	28
5.8.2. Epilepsias.....	30
5.8.3. Autismo .....	30
5.8.4. Síndrome del Angelman .....	30
6. Conclusiones.....	32
7. Bibliografía .....	33

## 2. INTRODUCCIÓN

---

El cerebro es la estructura más compleja del cuerpo humano, la cual consta de 100.000 millones de neuronas con infinitas conexiones y combinaciones entre ellas, siendo capaz de entender el medio externo y su propia existencia (Pascual-Garvi et al., 2004). Esto contrasta con lo que se había pensado durante mucho tiempo, que la capacidad de cambio del sistema nervioso era inexistente, pero gracias a investigaciones desarrolladas a lo largo de los años se ha comprobado que el cerebro puede modificar sus acciones en ciertas situaciones, no solo en la infancia, sino en la edad adulta e, incluso, cuando hay daño cerebral causado por enfermedades, como es el caso Alzheimer (Bayona et al., 2011; Horta et al., 2019).

### 2.1. ALGO DE HISTORIA

Estas modificaciones se han ido descubriendo con investigaciones a lo largo del tiempo. El primer registro en el que se podría aludir a este proceso es de un científico italiano llamado Ernesto Lugaro que, en 1906, acuñó el concepto de plasticidad cortical en el cual exponía que el paso de un impulso nervioso deja huella en la neurona. Sin embargo, ya antes en 1904 Santiago Ramón y Cajal en *Textura del sistema nervioso* argumentaba que la modificación del comportamiento debía tener una base anatómica en el cerebro, es decir, se debían crear nuevas ramificaciones y reforzar las ya existentes. En 1938 una neuróloga estadounidense, Margaret Kennard, llevó a cabo un experimento por el cual realizó lesiones quirúrgicas en la corteza motora de los monos, observando que en los primates más jóvenes, el déficit motor que estas generaban era menor. Poco después, en 1947, Hebb expuso una de las teorías más importantes y es que la experiencia conlleva una remodelación sináptica. Fue el primero en establecer el concepto de plasticidad cerebral o plasticidad hebbiana (Horta et al., 2019).

Se siguieron haciendo estudios donde se evidenciaba y se avalaba este postulado, pero suponían que estos cambios solo se desarrollaban a lo largo de la infancia, hasta que en 2005 Álvaro Pascual-Leone realizó un experimento. Se basó en vendar los ojos durante 5 días a una serie de voluntarios, mientras les mantenían ocupados leyendo braille y diferenciando tonos escuchados con auriculares. Los resultados obtenidos fueron muy interesantes, puesto que los cambios inducidos por el vendaje revelan la capacidad de plasticidad del cerebro en respuesta de cambios ambientales. Así, aunque las redes neuronales de la corteza visual disminuían, para poder hacer frente a los estímulos expuestos se modificaron otros procesos como el aumento de los auditivos o táctiles. Sin embargo, los cambios surgidos regresaban a la normalidad cuando se restauraba la entrada visual (Pascual-Leone et al., 2005).

La neuroplasticidad o plasticidad cerebral nos indica que el cerebro y, por lo tanto, nuestro sistema nervioso es flexible y se adapta a toda circunstancia que ocurre a lo largo de la vida, llevando a cabo, no solo modificaciones en sus propias conexiones, sino también en mecanismos biológicos y bioquímicos (Bayona et al., 2011). Los cambios son producidos por procesos fisiológicos que ocurren en nuestro cerebro y que se lleva a cabo de distintas formas, lo que nos hace pensar que hay distintos tipos de plasticidad cerebral; las químicas, llevadas a cabo por neurotransmisores, las sinápticas, que son los cambios producidos por las conexiones, y la neuroregeneración (Bear et al., 2016). Por lo tanto, estamos ante unas de las capacidades más importantes del cerebro, la capacidad de tomar conciencia sobre su existencia y de lo que le rodea, para adaptarse así al mundo. Gracias a esto podemos comprender los procesos de aprendizaje y rehabilitación. Además, la plasticidad sináptica, provoca que el cerebro puede adaptarse en un corto periodo de tiempo a nuevas condiciones mediante el cambio de las uniones entre sus neuronas y que, si esto se almacena pero no se repite, se elimina (Horta et al., 2019).

## **2.2. ¿CÓMO FORMAMOS ESTAS ESTRUCTURAS NEURONALES?**

Para entenderlos mejor, tenemos que tener una idea de cómo son y cómo se distribuyen las neuronas. Las neuronas están formadas por dendritas, soma y axón. El soma es el centro metabólico de la célula nerviosa, es donde se lleva a cabo la síntesis de ARN mensajero, ribosómico y de proteínas. El axón es originado al final del soma, a partir de lo que se conoce como cono axónico y es lo que conecta con las dendritas de otras neuronas. Por último, y más importante para nuestro estudio, las dendritas, que se ramifican dando la apariencia de árbol o arbusto, donde podemos observar, tanto ramas más distales, como pequeñas extensiones en forma de yemas. Estas se denominan espinas dendríticas, que es lo que realmente conecta a las neuronas, es decir, son lugares de contacto sináptico. Los únicos orgánulos que nos encontramos aquí son elementos del citoesqueleto, además de mitocondrias y algunos ribosomas libres importantes para la síntesis de proteínas como la que nos ocupa (Haines et al., 2013). Lo interesante de estas espinas es que no son estáticas, sino que su morfología cambia a lo largo de la edad adulta, reflejo de la plasticidad sináptica. Contienen la maquinaria postsináptica necesaria para la regulación del impulso nervioso; receptores de glutamato, proteínas de la densidad post-sináptica y el citoesqueleto de actina (Fregozo y Vega, 2012).

Y ¿Cómo se conectan estas neuronas y forman una red? Mediante las sinapsis, que se pueden generar de distintas maneras, las eléctricas, muy primitivas y que consiste en la transmisión directa de una corriente iónica de una neurona a otra cuando están a una distancia muy

pequeña; y las químicas, las cuales son las que suele utilizar el cerebro maduro. En este tipo, existe un espacio entre la membrana presináptica y postsináptica de mayor distancia denominado hendidura sináptica. En el axón de la neurona presináptica nos encontramos con unas series de vesículas llenas de neurotransmisores llamados gránulos de secreción. Cuando en esta neurona aumenta la concentración de  $Ca^{+2}$ , se genera un potencial de acción que hace que se liberen de estos gránulos los neurotransmisores por exocitosis a la hendidura sináptica. Estos llegan a la neurona postsináptica uniéndose a sus respectivos receptores, los cuales, pueden ser receptores asociados a canales iónicos o ionotrópicos y receptores asociados a proteínas G o metabotrópicos (figura 1) (Bear et al., 2016).

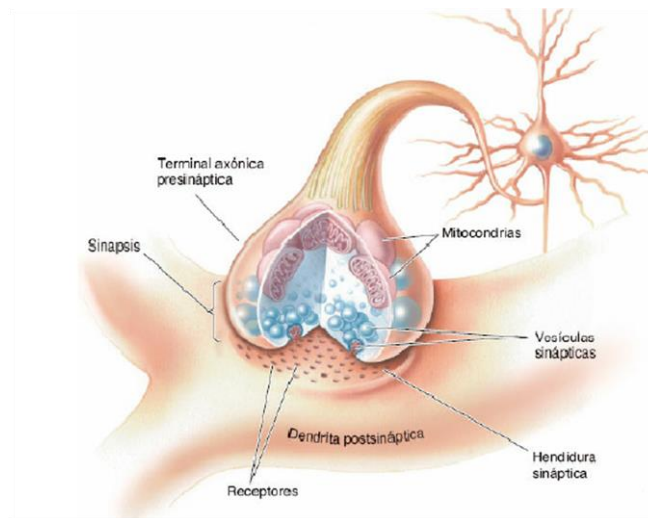


Figura 1. Sinapsis.

Fuente: Bear et al., 2016

La diferencia entre ambos receptores es que, en los primeros, al unirse el neurotransmisor, se induce un cambio conformacional, pasando de su estado cerrado a abierto y pudiendo ser atravesado por iones. En el segundo, el neurotransmisor se une al receptor, el cual activa a unas pequeñas proteínas, denominadas proteínas G, que se mueven por la cara intracelular de la membrana postsináptica activando a las proteínas efectoras. Es así como se consigue el intercambio de información entre las distintas neuronas (Bear et al., 2016). En el caso del glutamato, tenemos receptores ionotrópicos NMDA, AMPA y kainato, y en el caso de los metabotrópicos el más nos interesa es el mGluR1 (figura 2).



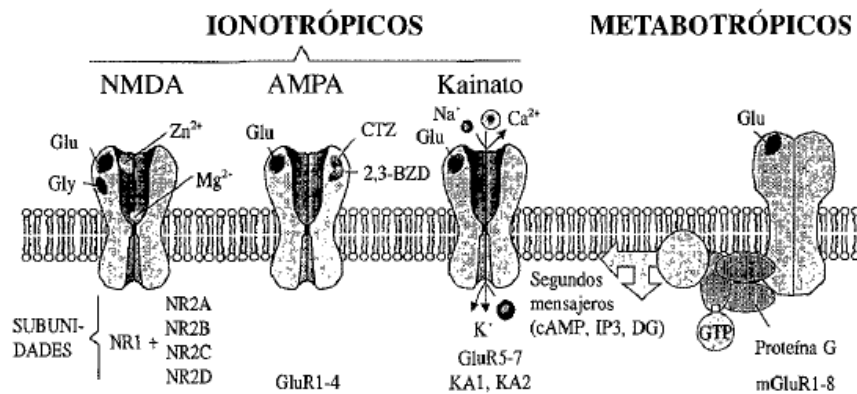


Figura 2. Receptores ionotrópicos y metabotrópicos del glutamato.

Fuente: ResearchGate.

### 2.3. PLASTICIDAD SINÁPTICA

Cuando se crean nuevas sinapsis, es decir, conexiones entre las neuronas, y se reconstruye el citoesqueleto neuronal debido a nuevos estímulos, se genera la plasticidad sináptica. Comienza cuando al cerebro le llegan nuevos conocimientos, información o estímulos. Esto es lo que se conoce como aprendizaje que forma redes más flexibles y móviles generando la memoria a corto plazo. Si este aprendizaje se repiten a lo largo del tiempo, se convierten en redes más estables y densas que son las que se encargan de la memoria a largo plazo (Valenzuela, 2013). Se distinguen dos tipos de memoria a largo plazo; la explícita que es la que adquirimos gracias al estudio de ciertos temas en las aulas o por experiencias personales y la implícita, que se construye de manera más lenta gracias a la repetición y se identifica más con acciones (Loubon y Franco, 2010).

Por lo tanto, la plasticidad se da como resultado del aprendizaje y de la experiencia. Así se sabe que mientras más gratificante sea la experiencia del aprendizaje mayor será la plasticidad. Además, a medida que se va aprendiendo y viviendo experiencias, no solo se lleva a cabo el fortalecimiento de las mismas, sino que puede ser que aquello que no utilizamos sea eliminado. Es a lo que se denomina poda sináptica. Esto se desarrolla mediante dos rutas moleculares cuyos procesos bioquímicos estudiaremos más adelante que son el potencial de larga acción (LTP) o la depresión a largo plazo (LTD) (Figura 3) (Horta et al., 2019).

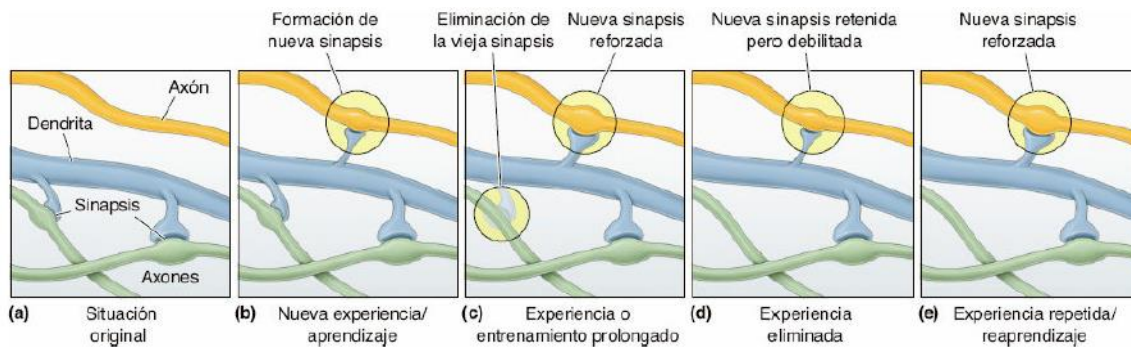


Figura 3: plasticidad sináptica. Se muestra cómo se almacena y elimina la información a través de las redes neuronales

Fuente: Bear et al., 2016

El potencial de larga acción o del inglés 'long-term potentiation' (LTP), se desarrolla en dos fases: la fase temprana o LTP precoz que dura de 1 a 3 horas y no requiere síntesis de proteínas (Goebel et al., 1986) y la LTP tardía que dura más de 4 horas y necesita la síntesis de novo de ARN y proteínas (Frey et al., 1996; Goebel et al., 1986). Para el almacenamiento de la información y, por consiguiente, el paso de la memoria a largo plazo, es necesario un fortalecimiento de las conexiones sinápticas de manera persistente, lo cual, se genera gracias a la síntesis de nuevas proteínas, es decir, se necesita llegar al LTP tardío (Loubon y Franco, 2010).

Al igual que la memoria, la plasticidad se divide en: a largo plazo, la cual dura horas y es la que juega un papel importante en el aprendizaje y memoria, siendo el mecanismo que lo lleva a cabo el LTP, la homeostática, para mantener niveles apropiados de excitabilidad y conectividad y a corto plazo, para integrar la información en el sistema nervioso central (SNC) por un periodo corto de tiempo y cuyo mecanismo lo asociamos a LTD (Horta et al., 2019).

La plasticidad homeostática, también denominado escalado sináptico, es un mecanismo muy importante en el cerebro ya que la plasticidad sináptica puede conducir a la inestabilidad de las respuestas neuronales (Bear et al., 2016), al tener un sistema de retroalimentación positiva. Esto quiere decir que, por ejemplo, tras la inducción de LTP, las sinapsis son más excitables y, por lo tanto, se reduce el umbral para que estas sinapsis experimenten una mayor potenciación, lo que conducirá a una excitación desbocada (Siddoway et al., 2014). Se necesita un proceso que evite llegar a ese punto, siendo este, la plasticidad homeostática.

La plasticidad es mayor en la infancia, ya que nacemos con un cerebro inmaduro, el cual, a medida que recibe estímulo, va desarrollando axones y dendritas que se van comunicando unas con otras y formando las redes neuronales. Se ha llegado a pensar que incluso el mero pensamiento puede provocar plasticidad (Horta et al., 2019), por lo que puede ayudar a

trastornos del aprendizaje como la dislexia o, incluso, en temas de neurorehabilitación, en enfermedades neurodegenerativas, como es el caso del Alzheimer (Bayona et al., 2011). Cuando hay un fallo o una pérdida de una función en el cerebro, se pone en marcha la plasticidad sináptica para compensar esos mecanismos perdidos. Se llevaría a cabo la reorganización de las redes funcionales permitiendo la recuperación después de algún daño. De este modo, el cerebro es capaz de buscar sus propias vías de reparación, con procesos como creación de nuevas sinapsis o sinaptogénesis o neurogénesis en el hipocampo. Por ello, es importante que en estos pacientes se realicen terapias cognitivas dependiendo del grado en el que estén para que así el cerebro pueda crear otras vías de funcionamiento y se mejore calidad de vida del paciente (Lubrini et al., 2018).

Una sola neurona hace uso de diversas formas de plasticidad (LTP, LTD y escalado sináptico) durante la formación de la memoria, la reconsolidación y el olvido. La pregunta es cómo se implementan las diferentes formas de plasticidad, pregunta que se resolvió con el descubrimiento de la proteína Arc (Nikolaienko et al., 2018).

Por lo tanto, en este trabajo queremos centrarnos en la manera en la que podemos mejorar la plasticidad y el almacenamiento de la memoria. Para ello, vamos a estudiar las proteínas que se generan durante todo este proceso y que son muy importantes para la consolidación de la memoria, ya que las mismas van a hacer que se pase de un LTP temprano a uno tardío. Más concretamente, nos vamos a centrar en 'activity regulated cytoskeleton-associated protein' (Arc), la cual está siendo estudiada por su capacidad de acoplar cambios en los patrones de la actividad neuronal optimizando, de este modo, el almacenamiento de la información en el sistema nervioso (Bramham et al., 2010).

### **3. OBJETIVOS**

---

Se procederá a realizar una revisión bibliográfica sobre el proceso de la plasticidad sináptica en nuestro cerebro, en base a una proteína conocida como Arc/Arg3.1. El objetivo de este estudio se basará en entender cómo se controla la cantidad de esta proteína, es decir, su regulación génica y eliminación, cómo influye la misma en el olvido o en el almacenamiento de recuerdos y en la homeostasis del cerebro, además de todos los procesos bioquímicos encaminados a ello. También realizaremos un estudio de las enfermedades en las que puede estar implicado un desajuste de la misma.

## 4. METODOLOGÍA

---

Para desarrollar la metodología tenemos que tener en cuenta que estamos ante un trabajo bibliográfico, lo que implica que únicamente nos vamos a basar en diferentes fuentes de información. Una vez que se desarrolló la elección del proyecto “Proteínas implicadas en la plasticidad sináptica” y desarrollar nuestros objetivos, para la elaboración de la revisión se buscó la información necesaria en varios sitios que nos aseguraran datos veraces:

Para la introducción se han utilizado varios libros, tales como “Principios de neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas” y “Neurociencias. Exploración del cerebro”. No solo para completar la introducción, sino también para concretar conceptos básicos. Gracias a ellos, he podido comprender los procesos de la plasticidad sináptica, lo cual, agilizó el proceso de entendimiento de las rutas bioquímicas que sigue nuestra proteína.

Bases de datos: las más utilizadas en este proyecto han sido Scienedirect y Pubmed. Estas dos bases de datos nos han dado información fiable y completa para poder desarrollar este trabajo. Gracias a las referencias de estos artículos, he podido acceder a otros que completaban datos que necesitaba para ampliar la discusión. Estos artículos me han ayudado a entender mejor como se desarrolla Arc en el cerebro y su función en la plasticidad sináptica.

Recursos electrónicos: he utilizado Google Scholar para encontrar otras fuentes de información que me ayudaran a completar dudas sobre esta proteína. Además, he consultado la plataforma FAMA de la Universidad de Sevilla, en recursos electrónicos, para buscar revistas en las que pude comprender mejor la actividad de Arc en la plasticidad sináptica y en algunas enfermedades

Es importante mencionar el uso de Mendeley como bases de datos para almacenar los artículos buscados y para la ayuda de las referencias y citas bibliográficas.

La búsqueda de información, se ha realizado mediante la introducción de palabras claves, tanto en inglés, como en español: Arc, LTP, LTD, Alzheimer, synaptic plasticity (plasticidad sináptica), Angelman síndrome (síndrome angelman), Fragile X síndrome, escala sináptica (synaptic scaling) etc.

## 5. DISCUSIÓN

---

### 5.1. IMPORTANCIA DE ARC/ARG3.1

Activity-Regulated Cytoskeleton-associated protein o Arc, también conocida como activity-regulated gene 3.1 protein homolog (Arg3.1) (Messaoudi et al., 2007), está asociada al citoesqueleto de nuestras células cerebrales, haciendo que, cuando hay un aprendizaje, ésta se sintetice, cambiando la distribución de las espinas, aumentando la densidad de las más finas, siendo una proteína importante para formar nueva memoria y olvidar la antigua (Korb y Finkbeiner, 2011). La podemos localizar en las dendritas o en el núcleo de la neurona postsináptica en zonas del cerebro como la corteza, amígdala, cuerpo estriado e hipocampo (Shepherd, 2018). Su principal característica y función más importante es que es un modulador de la plasticidad sináptica, es decir, es capaz de regular el LTP, LTD y escala sináptica para mantener la homeostasia del cerebro (Bramham et al., 2010; Kedrov et al., 2019; Korb y Finkbeiner, 2011; Messaoudi et al., 2007; Nikolaienko et al., 2018)

### 5.2. PROTEÍNA ARC/ARG3.1. ESTRUCTURA

Arc/Arg3.1 es una proteína multidominio flexible que existe en formas monoméricas, en estado abierto y cerrado, y oligoméricas, teniendo diferentes papeles en la plasticidad. En su forma monomérica, parece tener forma de pirámide (Figura 4A) siendo capaz de llevar a cabo autoasociaciones reversibles con otras proteínas formando grandes oligómeros solubles (Myrum et al., 2015). Presentan dos dominios globulares de carga opuesta y una región bisagra, que es la que lleva a cabo la interacción de estos dos dominios, los cuales son (Myrum et al., 2015):

- Dominio N-terminal, con residuos de aminoácidos de carácter básico, lo que puede promover la interacción con estructuras del citoesqueleto, para llevar a cabo la consolidación de la memoria, es decir, puede reconocer a otras proteínas como F-actina, uniéndose a ellas, y provocando el engrosamiento de las espinas dendríticas. Esto lo hace en su forma monomérica. (Figura 4B).
- Dominio C-terminal, con residuos de aminoácidos de carácter ácido, lo que facilita la realización de un proceso denominado autooligomerización. Es capaz de captar proteínas, lo que se cree que necesario para concentrarlas en subcompartimentos neuronales como las espinas dendríticas o dominios nucleares. Como sufre este proceso, la proteína pasa a su forma oligomérica (Figura 4C).

Algo interesante sobre su estructura, es que posee un sitio crítico de interacción proteica que puede ser exclusivo de los vertebrados superiores (Nikolaienko et al., 2018).

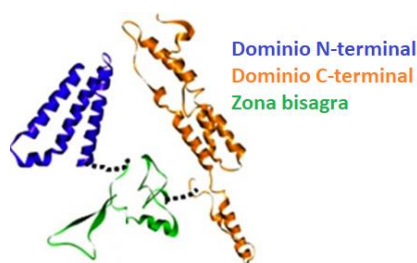


Figura 4A: Forma monomérica

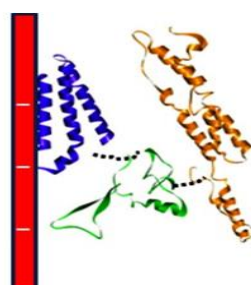


Figura 4B: Forma monomérica con N-terminal unido a F-actina

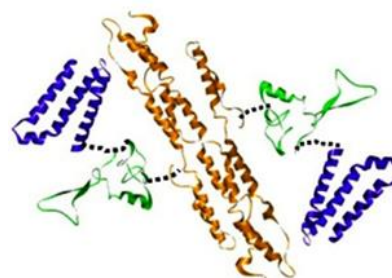


Figura 4C: Forma oligomérica. Unión a otras proteínas por C-terminal

Fuente: Modificación de Myrum et al., 2015

## 5.3. REGULACIÓN GÉNICA

### 5.3.1. Gen Arc/Arg3.1

El gen Arc/arg3.1 pertenece a la familia de genes tempranos inmediatos o IEGs, cuyo término es usado para describir a cualquier gen que se exprese a niveles bajos en condiciones de reposo, pero cuando hay una estimulación extracelular, su transcripción es inducida rápidamente (Carmichael y Henley, 2018; Okuno et al., 2018)

### 5.3.2. Transcripción

En la transcripción lo que queremos es conseguir, a partir de un gen, el ARNm para sintetizar nuestra proteína. Cuando tenemos nuestra secuencia de ADN, antes del gen que queremos transcribir nos encontramos con promotores a los que se van a unir factores generales de la transcripción y la ARN polimerasa y, en otras zonas del genoma, secuencias enhancers a las que se le unirán los factores de transcripción activadores como veremos más adelante. Una vez llevado a cabo esta unión, la ARN polimerasa sintetizará un nuevo ARNm (Bramham et al., 2010)

Por lo tanto, para que haya síntesis proteica, es necesario recurrir a la expresión de determinados genes que aseguren su síntesis. La estimulación nerviosa desencadena una serie de cascadas que activan a la proteína quinasa A (PKA) y a la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) que genera proteína quinasa reguladora extracelular (ERK) cuyo fin es que en el núcleo de la neurona se movilicen los factores de transcripción o reguladores positivos de la expresión de los genes de este proceso (Chéron, 2018).

En el promotor de Arc/Arg3.1 se localiza una región de 100 pares de bases necesarios para su expresión, ésta se denomina 'synaptic activity responsive element' (SARE) o elemento responsable de la actividad sináptica que consiste en un único sitio de unión para factores de transcripción como:

- Proteína de unión a elementos de respuesta al AMP cíclico o CREB. Este se une a una secuencia específica del ADN, lo que anteriormente hemos llamado secuencia enhancer, y que se denomina elemento de respuesta del AMP cíclico o CRE, el cual es capaz de regular la expresión de genes vecinos (Bear et al., 2016).
- Factor de respuesta en suero o SRF que se une a su secuencia enhancer denominada elemento de respuesta conservado de suero o SRE. Este factor es común en muchos promotores IEG (Carmichael y Henley, 2018).
- Factor potenciador de miocitos, o MEF2, que es un factor clave para la transcripción de Arc/Arg3.1 en respuesta a la estimulación sináptica (Carmichael y Henley, 2018).

Esta región es la que posibilita que, cuando hay una estimulación sináptica, se transcriba Arc/Arg3.1 de manera rápida en el hipocampo (Bramham et al., 2010). Que necesite tanto factores de transcripción y una zona característica para ellos, indica la actividad tan específica y controlada de la expresión de Arc/Arg3.1 (Carmichael y Henley, 2018)

Se han descubierto otros elementos importantes fuera de esta secuencia, como ZRE, que contribuyen casi tanto como SARE a la actividad sináptica y a la transcripción de Arc/Arg3.1 cuando ésta es inducida por BDNF (figura 5) (Pintchovski et al., 2009)

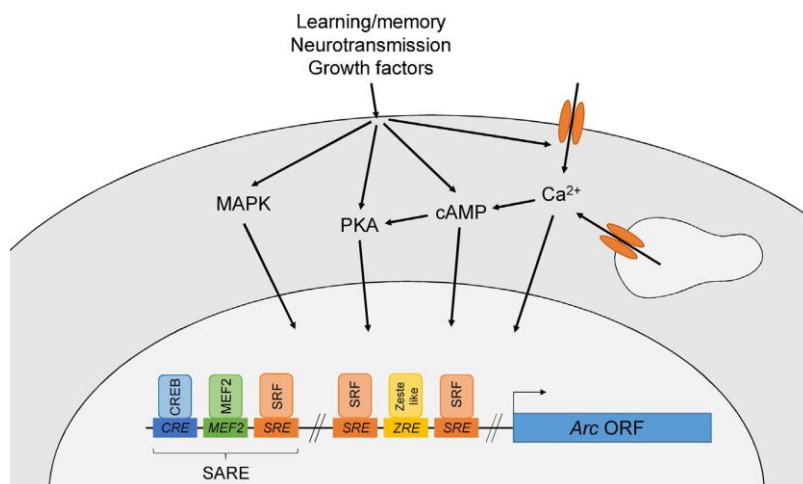


Figura 5. Control de la transcripción Arc/Arg3.1.

Fuente: Carmichael y Henley, 2018



La transcripción de Arc/Arg3.1 tiene dos características importantes; su rápida inducción y su reversibilidad. Gracias a la primera, la transcripción del ARNm de Arc/Arg3.1 se genera a los 30 minutos de la actividad sináptica y ,por la segunda, vuelve a sus niveles basales a las 4-8 horas posteriores a la estimulación. El tiempo que tarda depende de la zona del cerebro donde se genere. Estos cambios en la transcripción de Arc/Arg3.1, junto con su baja expresión basal y su corta vida media, permiten cambios rápidos en la disponibilidad de la proteína Arc/Arg3.1 para regular la plasticidad sináptica (Bramham et al., 2010; Carmichael y Henley, 2018; Korb y Finkbeiner, 2011)

El ARNm tiene varias regiones (Figura 6) (Bramham et al., 2010; Gao et al.,2008):

- En el 5'UTR nos encontramos con una secuencia llamada 'Internal Ribosomal Entry Site' (IRES) que permite la traducción de manera rápida en el caso de que fuese necesario
- Siguiendo esta secuencia nos encontramos con A2RE secuencia de 11 nucleótidos que reconoce como ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2 (hnRNP)
- Secuencia por la que se le va a unir el complejo de unión al exón central (ECJ) por la proteína eIF4AIII
- Un 3'UTR contiene dos secuencias encargadas de localizar a la proteína en la dendrita. Estos son DTE.



Figura 6: ARNm de Arc/Arg 3.1

Fuente: Modificación Bramham et al., 2010

### 5.3.3. Transporte hacia las dendritas

El ARNm que se sintetiza en el núcleo, pasa al citoplasma para su transporte a las dendritas, sin embargo, el proceso es desconocido (Gao et al.,2008), lo que sí se sabe, es que una vez en el citoplasma se inicia su transporte gracias a la formación de gránulos de ARNm o ribonucleoproteína mensajera. Este complejo va a estar formado por unas series de proteínas donde destacamos (Figura 7):

- Proteínas de transporte y formadoras del complejo como ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2 (hnRNP) que se une a la secuencia A2RE. Gracias a esta proteína se forma la ribonucleoproteína mensajera, a la que se unen otros factores (Giorgi et al., 2007)
- A los gránulos de ARNm se une a un complejo de unión al exón central (Giorgi et al., 2007). Es un complejo proteico que se ensambla con el ARNm por una secuencia que posee el mismo. El núcleo de ECJ comprende cuatro proteínas (Boehm y

Gehring, 2016), donde la que realmente nos importa es el factor de iniciación eucariótico 4AIII, ya que es la que se une a los gránulos y permite regular la traducción de ARNm en proteínas. Gracias a este se pueden unir proteínas de retraso mental X frágil (FMRP) (Giorgi et al., 2007) y otro complejo que veremos más adelante, pero que inhibe la traducción ya en las dendritas.

- Después se une FMRP y puromicina para inhibir la traducción (Kanai et al., 2004). FMRP funciona tanto como represor traduccional como proteína adaptadora, es decir, une Arc/Arg3.1 mRNP al complejo motor quinesina, seguido del acoplamiento a F-actina cuando llegan a las dendritas, provocando así, que se separe de este complejo motor y se pueda traducir (Davidovic et al., 2007; Heredia et al., 2004)

#### 5.3.4. Traducción

Una vez en las dendritas y acoplados en la F-actina, se traduce nuestra proteína. Sin embargo, la función neuronal adecuada y las formas de plasticidad sináptica dependen en gran medida del control preciso de la traducción de ARNm, particularmente en las dendritas. Para ello, tenemos un mecanismo de vigilancia que degrada los ARNm para evitar su traducción. Este complejo se denomina Nonsense-mediated RNA decay (NMD), el cual se une al ARNm gracias a que el ECJ capta a FMRP, que a su vez, permite la unión de NMD (Giorgi et al., 2007).

NMD tiene dos genes centrales son Upf1 y Upf2 (Vicente-Crespo y Palacios, 2012). El gen Upf1 es el que conduce a la degradación de ARN después de una sola ronda de traducción, limitando así la síntesis de Arc/Arg3.1, aunque se sabe que es posible más de una traducción de esta proteína (Bramham et al., 2010). Por lo tanto, la función de NMD sería la de frenar la síntesis de proteínas en células como las neuronas, que tienen que tener un control preciso de la expresión de proteínas (Figura 7) (Giorgi et al., 2007).

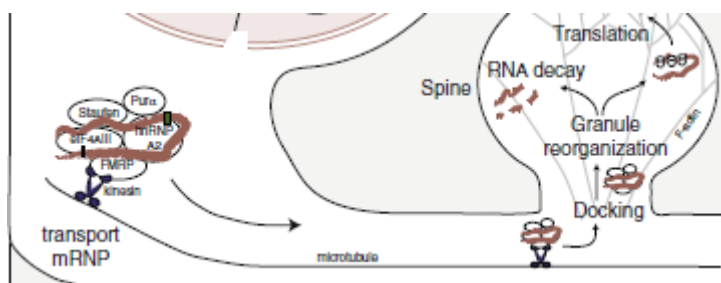


Figura 7: transporte y regulación de la traducción Arc/arg3.1  
Fuente: Modificación Bramham et al., 2010

Por otro lado, la traducción necesita la unión del ARNm a un ribosoma, que depende de la cooperación de numerosos factores de traducción, siendo uno de ellos, el factor de iniciación eucariota de traducción 4E (eIF4E), el cual promueve el reclutamiento del complejo de preiniciación 43S. La fosforilación de este factor por las rutas MAPK activadas anteriormente

mejoran la traducción de la proteína, mientras que la hiperfosforilación disminuye la misma (Richter y Sonenberg, 2005). Así la activación por estimulación neuronal conlleva una mayor fosforilación del factor eIF4E, aumentando la síntesis de nuestra proteína (Bramham et al., 2010).

Arc/Arg3.1 puede sufrir modificaciones postraduccionales. Así, podemos nombrar la adición postraducciona de una proteína llamada pequeño modificador similar a la ubiquitina (SUMO), el cual, se piensa que puede ser el mecanismo principal para regular la localización intracelular, interacciones proteicas, renovación y actividad de proteínas diana (Meulmeester y Melchior, 2008). Esta modificación, se lleva a cabo mediante una cascada de enzimas similares a las involucradas en la ubiquitinación y en mamíferos nos encontramos con tres tipos de proteínas que pueden formar el complejo; SUMO 1, SUMO 2 y SUMO 3, siendo la SUMO 1 la que nos interesa (Carmichael y Henley, 2018; Meulmeester y Melchior, 2008; Nair et al., 2017) ya que es la que se une a Arc/Arg3.1 y permite que se dirija hacia las dendritas y el citoesqueleto durante la consolidación de LTP (Nair et al., 2017).

#### **5.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE ARC/ARG3.1**

Arc/Arg 3.1 se sintetiza cuando el glutamato o el BDNF se une a varios de sus receptores, dando lugar a varios procesos de la plasticidad donde intervendrá la proteína (figura 8) (Mabb y Ehlers, 2018):

- El glutamato se puede unir a sus receptores ionotrópicos (AMPA y NMDA), produciendo tanto LTP como LTD (Bramham et al., 2010; Mabb y Ehlers, 2018).
- Cuando el glutamato se une a los receptores metabotrópicos del grupo 1 producen LTD (Carmichael y Henley, 2018; Mabb y Ehlers, 2018).
- El factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF se une a TkrB produce LTP (Bramham y Messaoudi, 2005; Mabb y Ehlers, 2018)

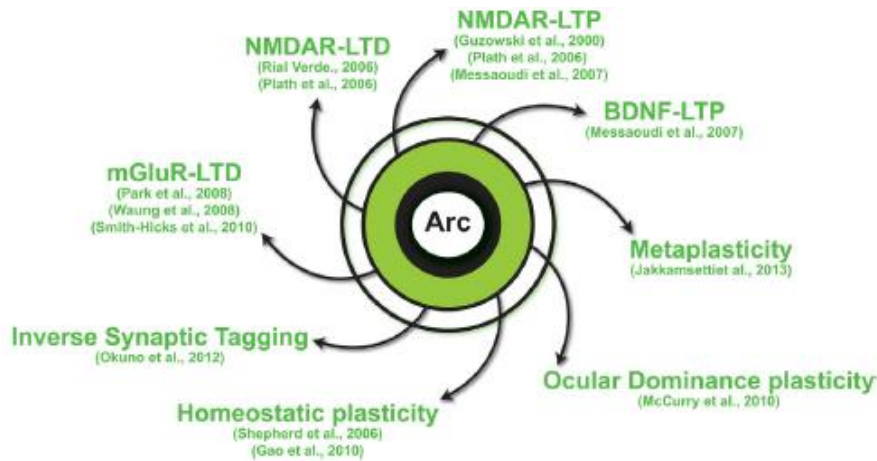


Figura 8: Acciones de Arc/Arg3.1 en la plasticidad sináptica dependiendo del receptor activado.

Fuente: (Mabb y Ehlers, 2018)

Arc/Arg3.1 participa en dos mecanismos fisiológicos fundamentales para el aprendizaje, la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD), descubiertas en primer lugar en el hipocampo ya que este es el que se encarga de almacenar la memoria (Chéron, 2018.) Además, estos procesos se han estudiado, sobre todo, en el hipocampo debido a que es una zona del cerebro con la cual se podían hacer estudios in vitro durante muchas horas. El hipocampo está formado por dos láminas situadas una encima de la otra, tenemos la circunvalación dentada y el asta de Ammon que se subdivide en 4 tipos de células, las que más nos interesan la CA1 y la CA3 (Bear et al., 2016).

La información entra al hipocampo por la corteza entorrinal, a partir de aquí la aferencia sigue 3 vías; la vía perforante, formada con unas series de axones que se conectan con las células granulosas de la circunvalación dentada. Las fibras musgosas que son los axones de las células granulosas, hacen sinapsis con las células piramidales de las células CA3. Por último, la vía colateral de Schaffer por la cual los axones de las células CA3 conectan con las células CA1 (Figura 9) (Loubon y Franco, 2010).

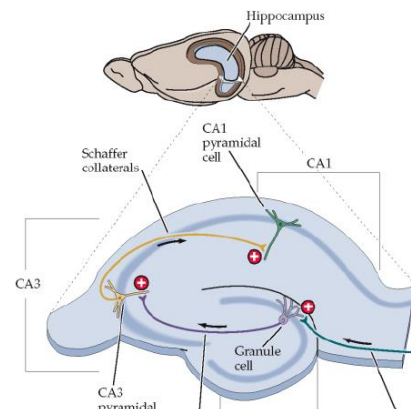


Figura 9. Entrada de información en el hipocampo.

Fuente: Loubon y Franco, 2010

Los niveles y la persistencia de la inducción de Arc/Arg3.1 parecen diferir según la región del cerebro y el tipo de célula. Por ejemplo, regiones diferentes del hipocampo, CA3 y CA1, mostraron una inducción de Arc/Arg3.1 diferente en respuesta a tareas de comportamiento (Kelly y Deadwyler, 2003).

#### 5.4.1. Arc/Arg3.1 en el potencial de larga acción o LTP. Aumento de las espinas dendríticas.

##### LTP

Una estimulación fuerte no es necesaria para que se origine el LTP. Es necesario, por una parte, que estas sean frecuentes (HFS) para que se sume unas a otras formando el primer requisito del LTP, asociatividad, el cual llevará al segundo, que es que en ese momento la neurona postsináptica esté despolarizada (cooperatividad). Así un estímulo fuerte podrá generar LTP, pero si no es frecuente decaerá en unas horas, es lo que se conoce como LTP temprano, el cual podrá eliminarse gracias al LTD. Sin embargo, si éste se produce por HFS durará mucho más tiempo y generará el LTP tardío (Bear et al., 2016).

La transmisión sináptica excitadora en el hipocampo está mediada por glutamato. Las células colaterales de Schaffer liberan este neurotransmisor, el cual, al liberarse, se une al receptor AMPA entrando  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en las neuronas CA1. Estas neuronas postsinápticas, también presentan receptores NMDA, sin embargo, están bloqueados por  $\text{Mg}^{2+}$ , ya que, a diferencia del anterior, son voltaje-dependientes, por lo que, para que se desbloquen, necesitan que se lleve a cabo la despolarización de la membrana postsináptica. La despolarización se consigue por la acumulación de  $\text{Na}^+$  gracias al flujo que crea el receptor AMPA. Cuando esto ocurre, se desplaza al  $\text{Mg}^{2+}$ , por lo que el  $\text{Ca}^{2+}$  podrá entrar en la neurona postsináptica a través de este canal. Se genera lo que se conoce como LTP precoz (Figura 10) (Loubon y Franco, 2010).

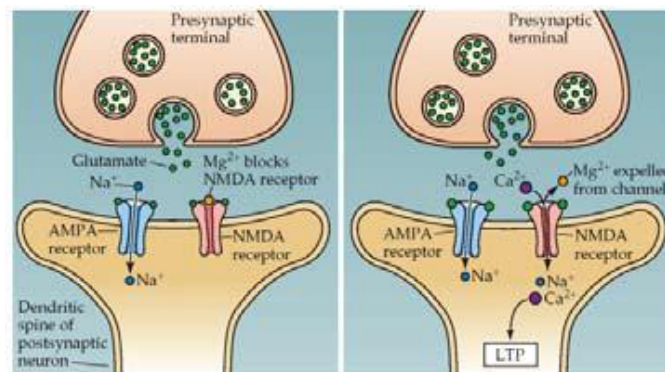


Figura 10: generación LTP.

Fuente: Loubon y Franco, 2010

Si la estimulación sigue, habrá un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  haciendo que, a su vez, se activen a unas series de cascadas de proteínas.

- Primero, calmodulina quinasa dependientes del calcio II (CAMKII). CAMKII tiene la capacidad de producir la exocitosis de los receptores AMPA, es decir, puede fosforilarlos

umentando su concentración en la membrana, incrementando la afinidad del glutamato por estos receptores y aumentando la fuerza del potencial. Así comienza el LTP tardío. (Matynia et al., 2002).

- CaMKII es capaz de convertir el ATP en AMP cíclico (AMPC), de manera que activan a PKA que es la encargada de activar una cascada de reacciones bioquímicas denominadas rutas MAPK (Chéron, 2018; Loubon y Franco, 2010). Estas cascadas constituyen una vía de la más importantes en la regulación celular como la diferenciación, la proliferación y la migración al activar señales de distintos tipos desde los receptores de membrana hasta los factores de transcripción nuclear, que serán los encargados de iniciar la transcripción de las proteínas como Arc/Arg3.1, la cual, cambiará el citoesqueleto de las conexiones sináptica y ayudará a almacenar la memoria. La estructura básica de esta vía está formada por tres quinasas RAF, MEK y ERK, donde se van fosforilando una a otra hasta llegar a la proteína quinasa reguladora extracelular que es la que se transloca al núcleo para activar a los factores de transcripción (Figura 11) (Zafon Obiols, 2009).

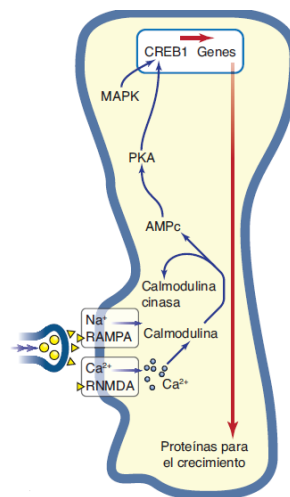


Figura 11: LTP tardío y síntesis de novo de proteínas

Fuente: Cherón, 2018

Así se produce la expresión de genes que codifican para proteínas relacionadas con la plasticidad (PRP), como es caso de la proteína que nos ocupa (Bello-Medina et al., 2019), tal y como hemos visto en otros apartados.

### Aumento de las espinas dendríticas.

Una vez traducida, si hay mucha actividad sináptica, Arc/Arg3.1 sufre una modificación postraducional en la que se le une una proteína SUMO. Esta es la que determina que se va a retener el aprendizaje, ya que forman un complejo con Debrina A que estabiliza la actina y

aumenta la transmisión glutaminérgica (Kedrov et al., 2019). La actina es una proteína que existe en su forma monomérica (G-actina) y polimérica (F-Actina). En las espinas están presentes ambas. La inducción de LTP y la unión de las distintas proteínas hacen que la relación cambie más hacia la F-actina incrementando el volumen de las espinas dendríticas (Fregozo y Vega, 2012). Es así como la unión de Arc/Arg 3.1, junto a otras proteínas, cambia el citoesqueleto de las sinapsis que se generan entre las distintas neuronas, fortaleciendo las espinas dendríticas más débiles o engrosando las fuertes (Korb y Finkbeiner, 2011).

Todo este proceso está regulado por una retroalimentación positiva ya que al interaccionar Arc/Arg3.1 con F-actina, ésta provoca la fosforilación de eIF4E, aumentando la traducción de la proteína (Bramham et al., 2010). Para mantener el LTP y exponerlo hacia otras neuronas, Arc/Arg3.1 gracias a su parecido a los retrovirus, es capaz de empaquetar su ARNm en cápsidas y transferirlo. Esto es lo que denominaremos como Arc/Arg3.1 exógeno. La capacidad del mismo aún no se conoce bien (Kedrov et al., 2019). Una vez que se ha consolidado el LTP, a las 6 horas de la estimulación sináptica, Ube3A (una enzima ubiquitina ligasa) se sintetiza y marca con ubiquitina a Arc/Arg 3.1 para su degradación. Así se consigue un mecanismo por el cual los niveles de la proteína vuelven a su estado basal después de una actividad prolongada (Korb y Finkbeiner, 2011). Se ha visto que puede existir una segunda oleada de Arc/Arg3.1 que puede ser necesaria para la consolidación de LTP (Bramham et al., 2010; Korb y Finkbeiner, 2011).

Para comprobar esto se han hecho estudios in vitro con ratones donde se vio que la densidad de las espinas disminuía con la interrupción de la síntesis Arc/Arg3.1. Además, en investigaciones con ratones KO (KnockOut, que son ratones a los cuales se les ha inactivado un gen, en este caso, el del Arc/Arg3.1) se ha visto que son capaces de aprender, pero no de consolidar ese aprendizaje. Estos ratones fueron sometidos a una serie de actividades y observaron que podían aprender y recordar en un corto periodo de tiempo, sin embargo, pasadas 24 horas no podían llevarlas a cabo (Korb y Finkbeiner, 2011).

#### **5.4.2. Arc/Arg3.1 en Depresión largo plazo o LTD. Debilitamiento de las espinas dendríticas. Endocitosis de los receptores AMPA.**

La plasticidad sináptica, no solo requiere que se genere potenciales de larga acción, también requiere que toda aquella información que no se use, se pueda eliminar. Así, el LTD puede hacer que se debiliten las espinas dendríticas. Si inducimos LTD, entonces la relación G-actina/F-actina se cambia hacia G-actina, disminuyendo los filamentos de actina y provocando la contracción de las espinas dendríticas (Fregozo y Vega, 2012).

Para ello, el LTD se puede generar por:

- El glutamato se une a los receptores del glutamato metabotrópicos del grupo 1 (mGluRs) (Carmichael y Henley, 2018)
- Estímulos débiles a baja frecuencia (LFS) en las células de Schaffer, induciendo una despolarización débil de CA1. En esta membrana los receptores NMDA estarán parcialmente bloqueados, por lo que entrará menos cantidad de calcio, y CaMKII estará en su forma inactiva, llevando a cabo la endocitosis de los receptores AMPA con la ayuda de Arc/Arg 3.1 (Bear et al.,2016; Wall y Corrêa, 2018).

Este tipo de receptores son heterodímeros formados por 4 subunidades donde nos importan la GluR1 y GluR2. Arc/Arg3.1 activa el complejo AP-2 y esta asociación, a su vez, se une a estas subunidades de los receptores AMPA. AP-2 permite iniciar la formación del complejo de clatrina, ya que es capaz de reclutar la misma a la membrana. Una vez que comienza a formarse la vesícula, la afinidad de Arc/Arg3.1 por AP-2 disminuye y se disocia este complejo. Es ahora cuando nuestra proteína se une a dinamina y endofilina y las sitúa en el lugar donde se encuentra la vesícula formada, para provocar la escisión de la misma. Por lo tanto, Arc/Arg3.1 y la vesícula endocítica con los receptores AMPA quedan libres para su reciclaje o degradación (Figura 13). Hay que tener en cuenta que dinamina y AP-2 se unen en la misma secuencia peptídica a Arc/Arg3.1, por eso es necesaria la disociación de nuestra proteína con AP-2 (Figura 16) (Wall y Corrêa, 2018).

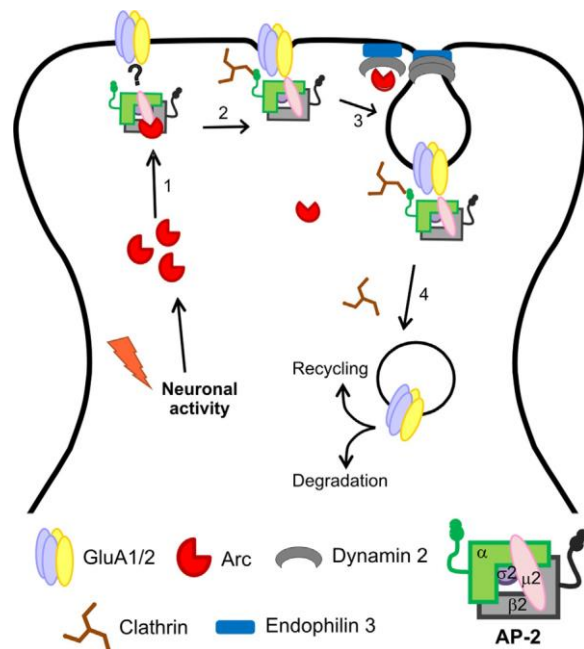


Figura 13: endocitosis de los receptores AMPA

Fuente: Wall y Corrêa, 2018

Podemos deducir que Arc/arg3.1 tiene una gran importancia en la plasticidad homeostática, ya que aquellos estímulos de baja frecuencia que generen un LTP temprano, pasarán a LTD por la endocitosis de AMPA.

#### 5.4.3. Plasticidad homeostática o escalado sináptico

Como sabemos, las conexiones entre las neuronas se modifican dependiendo de la actividad, así HFS conducen a fortalecer estas conexiones (LTP) y LFS conduce a su depresión (LTD). Sin embargo, esto sigue un circuito de retroalimentación positiva, lo cual quiere decir que si le llega a una dendrita un HFS que genera LTP tardío y, al mismo tiempo, a otras dendritas de la misma



neurona le llegan estímulos que generen LTP temprano, la fuerza del primero puede hacer que se baje el umbral, provocando que ambos estímulos terminen generando LTP tardío (Figura 12 A), provocando la sobreexcitabilidad de la neurona y enfermedades como la epilepsia. La plasticidad homeostática genera un circuito de retroalimentación negativa. Así la neurona postsináptica puede ajustar la fuerza de todas las aferencias que le llegan en mayor o menor medida para estabilizar el disparo (Figura 12B). Si se genera LTP en ambas dendritas de la neurona, tiene la capacidad de distinguir cual tiene que aumentar su potencial y cual disminuir gracias a la concentración de calcio. Si esta es alta, se llevará a cabo la agregación de receptores AMPA en la membrana y si es baja, se llevará a cabo su endocitosis. Podemos decir que el proceso se basa en pasar de LTP a LTD para mantener el equilibrio del cerebro, teniendo un gran protagonismo las PRP, entre ellas Arc/Arg3.1 (Siddoway et al., 2014; Turrigiano, 2008).

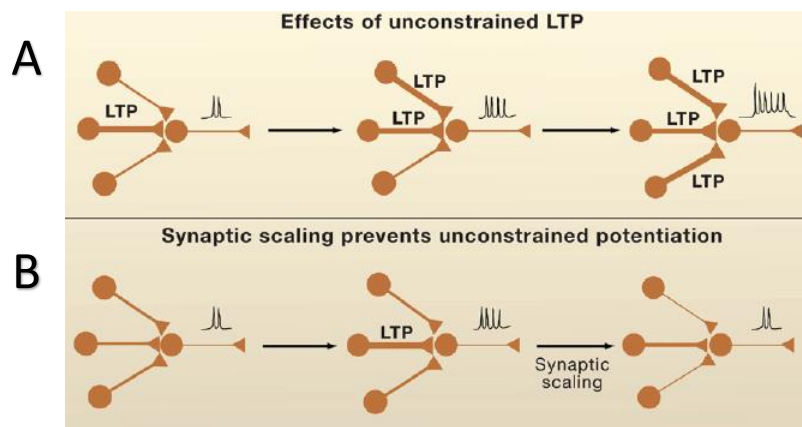


Figura 12 A: sobreexcitación de la neurona

Figura 12B: escalado sináptico

Fuente: Turrigiano, 2008

### Marcado sináptico directo

Cuando se genera LTP tardío, en el soma se sintetiza proteínas relacionadas con la plasticidad sináptica o PRP. Estas son capaces de ir hacia la dendrita que reciben tales estímulos, para desarrollar las funciones que tengan cada una en la plasticidad sináptica, como la formación y almacenamiento de la memoria o la introducción de nuevos receptores AMPA (López-Rojas et al., 2007). Como sabemos, nuestras neuronas tienen gran cantidad de dendritas y espinas dendríticas, por lo que, la cuestión es ¿cómo son capaces estas proteínas sintetizadas en el soma, ir hacia la dendrita que está sufriendo estos estímulos? Frey y Morris en 1997 determinan que esta selectividad se desarrolla al marcar las sinapsis estimuladas en una dendrita en concreto, siendo capaces, gracias a la misma, de capturar las proteínas vinculadas a la plasticidad sináptica, las cuales, se distribuyen, una vez sintetizada en el soma, a lo largo de las dendritas.

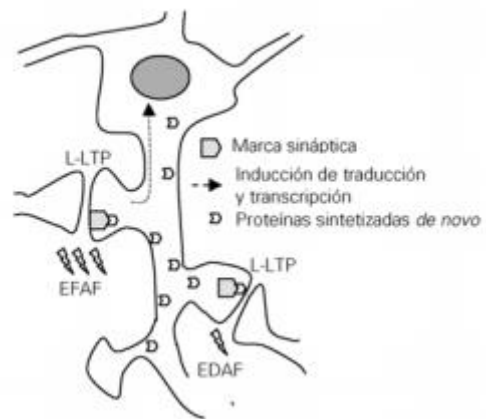


Figura 13: Marcado sináptico directo

Fuente: López-Rojas et al., 2007

### Marcado sináptico inverso

Okuno y sus colaboradores (2018) estudiando las distintas PRP en este proceso, observaron que Arc/Arg3.1 realizaban el mecanismo de manera contraria. Estas son capaces de detectar las sinapsis inactivas debido a que sufren un marcado que es capaz de capturarlas. Este marcado se lleva a cabo mediante CaMKII $\beta$ .

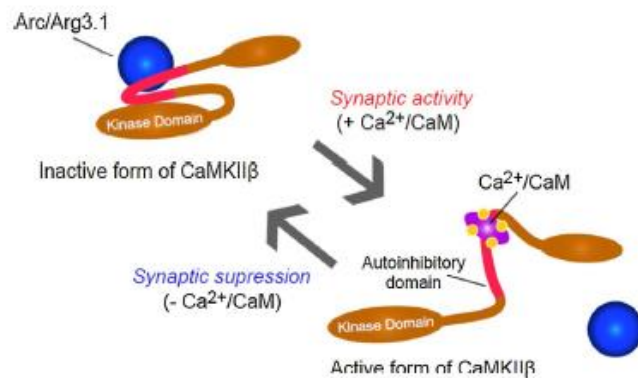


Figura 14: Captura de Arc/arg3.1 por CaMKII $\beta$

Fuente: Okuno et al 2018

CaMKII $\beta$  tiene dos dominios; uno inhibitorio y otro catalítico. Cuando a la neurona postsináptica no le llega estímulo, no entra calcio, por lo que CaMKII $\beta$  no se activa al no poder unirse al catión, y su dominio catalítico está enmascarado por su dominio autoinhibidor. Cuando llega un estímulo que provoque la entrada de calcio en la neurona, el dominio autoinhibidor se aleja del catalítico por lo que se activa su actividad quíntica y pasa a su forma activa. Por lo tanto, es una proteína que tiene dos isoformas, activa e inactiva,

las cuales tienen diferentes funciones bioquímicas y distinta afinidad por Arc/Arg3.1, siendo la forma inactiva la de mayor afinidad (Figura 14) (Okuno et al., 2018). Así Arc/Arg3.1 participa en los distintos mecanismos de la plasticidad (Figura 15):

- Si la neurona recibe HFS, se genera LTP tardío (sinapsis activas), es más probable que se active CaMKII $\beta$ , por lo que la interacción con la proteína está disminuida. Como resultado, Arc/Arg3.1 queda libre y puede moverse mejor por las dendritas, llevando a cabo el almacenamiento de la memoria por la modificación postraducional de marcado con la proteína SUMO. Además, gracias al marcado sináptico, CaMKII $\beta$  y otras PRP podrán llevar a cabo la exocitosis de los receptores AMPA para que se consolide el proceso.
- En contraste, cuando hay un LFS se genera un LTP temprano que pasará a LTD (sinapsis inactivas). Por lo que hay una mayor probabilidad de que CaMKII $\beta$  se encuentre en su forma inactiva, que al tener más afinidad por Arc/Arg3.1, la capta, y hace que se acumule donde las sinapsis son más débiles, promoviendo la eliminación de los receptores AMPA. Por lo tanto, Arc/Arg3.1 puede identificar aquellas sinapsis que la neurona inactiva, llevando a cabo la endocitosis de los receptores AMPA, evitando así la excitabilidad de la neurona.

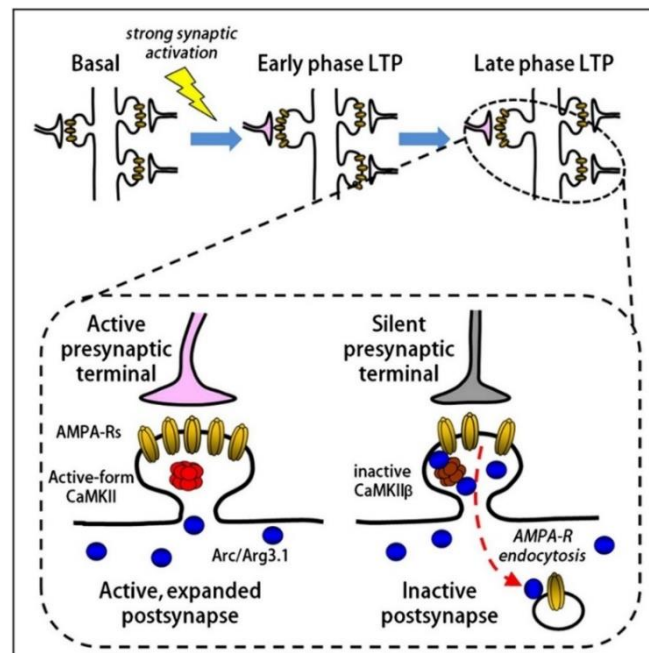


Figura 15: Marcado sináptico inverso

Fuente: Okuno et al., 2012

## **5.5. DEGRADACIÓN POR UBIQUITININA-PROTEOSOMA**

Hemos visto que Arc/Arg3.1 necesita estar muy regulada, por lo que tenemos que buscar un proceso por el cual pueda ser eliminada. Este va a ser la vía ubiquitina-proteosoma (Bramham et al., 2010).

¿Cómo funciona esta vía? Tanto en las neuronas, como en todas las células eucariotas, para eliminar una proteína es necesario el proteosoma 26S. Un requisito previo para que se realice el proceso, es la unión de la ubiquitina a la molécula a eliminar. En la mayoría de los casos, la unión de ubiquitina requiere una cascada enzimática que consiste en una enzima activadora de ubiquitina (E1), ubiquitina transportadora (E2) y una ubiquitina ligasa (E3), donde la ligasa E3 es la que tiene realmente la actividad, marcando a la proteína que va ser eliminada con varias ubiquitinas (Mabb y Ehlers, 2018).

En ratones donde se ha inactivado in vivo la ubiquitina ligasa Ube3A, aumentan los niveles de proteína de Arc/Arg3.1 endógeno, lo cual demuestra que lleva a cabo su eliminación (Carmichael y Henley, 2018).

## **5.6. ARC EN EL NÚCLEO**

No solo Arc/Arg3.1 puede llevar a cabo estas acciones, se cree que tiene otras muchas funciones, y una de las razones por las cuales se piensa esto es porque Arc/Arg3.1 también está enriquecido en el núcleo y no solo en las dendritas (Korb y Finkbeiner, 2011). En el núcleo de la neurona nos encontramos con cuerpos nucleares, donde cobra especial importancia en este caso, la proteína de la leucemia promielocítica (Bramham et al., 2010). Se sabe que Arc/Arg3.1 se une a este cuerpo nuclear para participar en el desarrollo del cerebro y regular muchas funciones nucleares, como la transcripción y la exportación de ARNm (Korb y Finkbeiner, 2011). Esta idea viene respaldada por la interacción que tiene, a su vez, nuestra proteína con una isoforma de espectrina nuclear (SpIV 5), la cual se asocia a PML y la matriz nuclear. Se necesita más investigaciones para saber con exactitud que función lleva a cabo nuestra proteína en el núcleo, sin embargo, estudios reciente muestra que pueden disminuir la transcripción de la subunidad 1 de los receptores AMPA (Nikolaienko et al., 2018).

## **5.7. TRANSPORTE DE ARNM ENCAPSULADO**

Se ha visto que Arc/Arg3.1 se puede autoensamblar en cápsidas similares a virus que encapsulan ARN, como es el caso del virus VIH. Arc/Arg3.1 se libera de las neuronas en vesículas extracelulares que median la transferencia del ARNm de Arc/Arg3.1 a otras células vecinas, donde puede experimentar directamente una traducción dependiente de la actividad. Este

transporte lo puede realizar ya que contienen poliproteínas virales de antígenos específicos de grupo (Gag), las cuales, son las mismas que poseen los retrovirus para formar su cápsidas y reproducirse en las células. Por lo tanto, Arc/Arg3.1 podría provenir de la familia de retrotransposones Ty3/gypsy, y podría tener las mismas funciones que las proteínas Gag codificadas por retrovirus y retrotransposones: autoensamblaje en cápsidas gracias a su estructura que permitía su autoensamblaje en oligómeros, encapsulación de ARN, liberación en vesículas extracelulares y transmisión intercelular de ARN. Estos hallazgos sugieren que los retroelementos Gag han sido reutilizados durante la evolución para mediar la comunicación intercelular en el sistema nervioso (Pastuzyn et al., 2018).

Aunque la acción de Arc/Arg 3.1 en la plasticidad sináptica ha podido ser estudiada en ratones, existe muy poca información sobre las funciones de su gen en otros modelos de organismos donde se podría estudiar esta característica de la proteína. Se ha estudiado en la proteína homóloga de Arc/Arg3.1, denominada dArc1, de las moscas del género *Drosophila*, que también forma este tipo de cápsula y media la transferencia de su ARNm al músculo, es decir, lleva a cabo una unión neuromuscular. Desempeña una función en las respuestas antes el estrés metabólico de la mosca, pero no afecta a la plasticidad sináptica, por lo que se necesitan más estudios para poder establecer la homología entre Arc/Arg3.1 y dArc1.

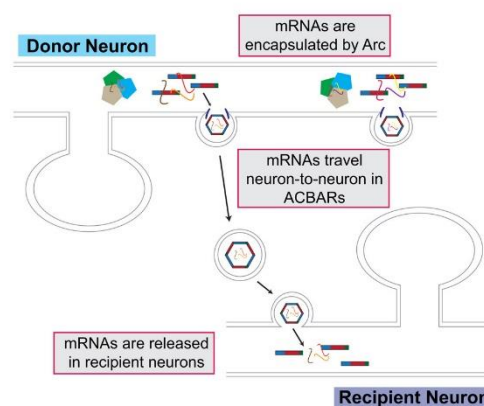


Figura 14: Transferencia del material genético dArc1

Fuente: Pastuzyn et al., 2018

Sin embargo, esto abre una gran línea de investigación. Si Arc/Arg3.1 se comportara igual que dArc1, no solo podríamos entender mejor la capacidad del cerebro para transmitir la información, sino que si esta proteína pudiera transmitir su material genético al citoplasma neuronal, ¿podría utilizarse como terapia génica? Arc/Arg3.1 puede encapsular tanto su ARNm como ARNm extraños altamente expresado, por lo que podrían ser utilizados como portadores de genes, ya que son menos inmunogénicos que con los vectores virales (Kedrov et al., 2019).

## 5.8. ARC Y ENFERMEDADES

### 5.8.1. Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa y multifactorial que se caracteriza por la degeneración de las neuronas en los ganglios basales, pérdida de sinapsis en el córtex cerebral

y el hipocampo y la presencia de estructuras denominadas ovillos neurofibrilares y placas seniles o amiloides (Lozoya, 2003).

- Los ovillos neurofibrilares se forma por una hiperfosforilación de las proteínas tau. Estas proteínas son capaces de unirse a los microtúbulos del citoesqueleto favoreciendo la plasticidad neuronal. Cuando su estructura cambia, hay más uniones de las normales con los microtúbulos por lo que se forma esos ovillos.
- Las placas seniles o amiloides se forman por la proteína amiloide (APP), la cual tiene una función desconocida en la plasticidad sináptica. Una mala formación de la misma conlleva a que su conformación cambie formando las placas. Esto produce el estrés oxidativo crónico que retroalimenta a las mismas y produce la pérdida de plasticidad y el deterioro cognitivo. La respuesta inmune ante este estrés, por las microglías, también favorece a la formación de las placas, además de que puede provocar la pérdida de las espinas dendríticas claves para la formación de la memoria.

La pérdida de sinapsis y degeneración neuronal, al final, conlleva una pérdida de la plasticidad sináptica y, con ello, la enfermedad (Bello-Medina et al., 2019).

Para ver cómo se desarrolla la enfermedad se hicieron estudios con ratones transgénicos. Se vio que en el Alzheimer la presencia de estas placas seniles y ovillos neurofibrilares hacen que se disminuya el LTP ya que la proteína tau hiperfosforilada genera una disfunción de los receptores NMDA que inhibe la excitabilidad de las neuronas CA1 del hipocampo, lo cual, caracteriza las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. Así se disminuye el complejo de cascadas de señalización y con ello Arc/Arg3.1. Esto concuerda con el hecho de que estos receptores son cruciales para la transcripción de esta proteína, disminuyendo su presencia en las dendritas que es donde juega un papel importante al polimerizar a la F-actina para el almacenaje de la memoria (Morin et al., 2016). Como Arc/Arg3.1 no estabiliza a F-actina, se comienzan a eliminar las espinas dendríticas. Además, al intervenir en la cascadas de reacciones bioquímicas donde intervienen las proteínas quinasas, disminuye CAMKII haciendo que el marcado sináptico no sea posible (Bello-Medina et al., 2019).

Las presenilinas son proteínas que forman el complejo  $\gamma$ -secretasa. La presenilina 1, es uno de los componentes más importantes del complejo y es una de las que lleva a cabo la escisión de la proteína precursora amiloide. En esta enfermedad, esta proteína está mutada provocando los péptidos  $\beta$ -amiloides patológicos y las placas amiloides. Arc/Arg3.1 se une a la misma, generando el procesamiento de la proteína precursora amiloide y promoviendo así la formación

y acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloides patológicos. Esto se traduce en una mayor pérdida de espinas dendríticas (Nikolaienko et al., 2018).

### **5.8.2. Epilepsias**

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por cambios en las conexiones eléctricas del cerebro que es lo que originan las convulsiones (Bear et al., 2016). Afecta a regiones de la amígdala y el hipocampo, concretamente a CA2 y CA4, siendo la última región la más vulnerable. Las crisis mal controladas pueden ocasionar trastornos permanentes y progresivos de la memoria y alteraciones emocionales (Dwyer, 2013). Por ello, Arc/Arg3.1 podría regular esta enfermedad por la modulación del escalado sináptico. Así, modelos de ratón KO Arc/Arg3.1 han reducido calbindina (células que llevan a cabo el transporte intracelular del calcio) y un aumento de neuropéptido Y (neurotransmisor no excitatorio) en el hipocampo, ya que al faltarle Arc/Arg3.1, no podría llevar a cabo el escalado sináptico dando lugar a epilepsia severa, es por ello que el cerebro realiza estos cambios para evitarlo (Korb y Finkbeiner, 2011).

### **5.8.3. Autismo**

El síndrome de X frágil es la causa más frecuente de discapacidad intelectual hereditaria, la cual se asocia a multitud de enfermedades. Se denomina así por la mutación en el gen de la proteína del retraso mental del X frágil o FMR1, lo cual hace que se acumule el ARNm de esta proteína lo que provoca toxicidad neuronal y, con ello, trastornos como el autismo.

No solo provoca la enfermedad la acumulación de su ARNm. Esta proteína tiene como principal función la de unirse al ARN para regular la traducción de algunos genes que son importantes para la plasticidad sináptica y la maduración dendrítica. La ausencia de FMRP lleva a diversas alteraciones en los sistemas neurotransmisores donde la principal es la desregulación de la vía del glutamato, ya que, debido a la pérdida de esta proteína, no se regulan las demás, y hay una sobreexpresión de las mismas como es en el caso de Arc/Arg3.1. Al aumentar la vía glutaminérgica, se aumenta la activación de la vía MAPK, aumentando más aun la traducción del ARNm de Arc/Arg3.1 (Pugin et al., 2017).

Por lo tanto, la causa principal de autismo sintomático, la pérdida del represor traduccional, FMRP, da como resultado una síntesis exagerada de Arc/Arg3.1 (Nikolaienko et al., 2018).

### **5.8.4. Síndrome del Angelman**

El síndrome de Angelman se caracteriza por epilepsias, retraso en el desarrollo y mental, ausencia del lenguaje, anomalías en el comportamiento y microcefalia (Sanchez, 2015). Este síndrome se da por la pérdida de Ube3A debido a una mutación en la enzima (Korb y Finkbeiner,

2011). Esta enzima es la encargada de eliminar Arc/Arg3.1 por la vía ubiquitina-proteosoma. Por lo tanto, esta enfermedad se asocia a la acumulación de Arc/Arg3.1, lo que provoca defectos en la neurotransmisión y la plasticidad, aunque no está claro si pueden estar involucrados otros mecanismos (Nikolaienko et al., 2018).



## 6. CONCLUSIONES

---

- Arc/Arg3.1 es un modulador de la plasticidad sináptica, ya que es el encargado de regular procesos como el LTP, LTD y escala sináptica para mantener la homeóstasis del cerebro. Esto lo puede realizar mediante el etiquetado sináptico inverso con la ayuda de CaMKII $\beta$ .
- Arc/Arg3.1 es capaz de almacenar nuevos recuerdos por aumentar la proporción de las espinas dendríticas, pero también puede hacer que se dé el olvido de los mismos mediante la disminución de los engrosamientos de esas redes. Lo realiza gracias a su interacción con F-actina.
- Arc/Arg3.1 es una proteína que está muy involucrada en trastornos mentales por lo que se debería desarrollar una mayor investigación en torno a ellos. Es importante que no haya ni un exceso, ni defecto de la misma, ya que podría originar trastornos como los vistos.
- Por último, por su capacidad de transferir su material genético por vesículas extracelulares, podría utilizarse en terapia génica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

Bayona EA, Prieto JB, León-sarmiento FE. Neuroplasticidad , Neuromodulación y Neurorrehabilitación : Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero Neuroplasticity , Neuromodulation , and Neurorehabilitation : Three different concepts , one only true goal. *Salud Uninorte*. 2011;27 (1):95-107.

Bear F.M, Connors W.B, Paradio A.M. Neurociencia. La exploración del cerebro. 4º ed. Barcelona: Walters Kluwer;2016.

Bello-Medina PC, González-Franco DA, Vargas-Rodríguez I, Díaz-Cintra S. Estrés oxidativo, respuesta inmune, plasticidad sináptica y cognición en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.06.002>.

Boehm V, Gehring NH. Exon Junction Complexes : Supervising the Gene Expression Assembly Line. *Trends Genet*. 2016;32(11):724-35. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.09.003>.

Bramham CR, Alme MN, Bittins M, Kuipers SD, Nair RR, Pai B, et al. The Arc of synaptic memory. *Exp Brain Res*. 2010;200:125-40. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1959-2>.

Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol*. 2005;76:99-125. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.003>.

Carmichael R.E., Henley JM. Transcriptional and post-translational regulation of Arc in synaptic plasticity. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;77:3-9.

Chéron G. Neurofisiología del movimiento . Oscilaciones neuronales y aprendizaje motor. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp*.2018;39(2):1-11. [https://doi.org/10.1016/S1293-2965\(18\)89812-7](https://doi.org/10.1016/S1293-2965(18)89812-7).

Davidovic L, Jaglin XH, Lepagnol-Bestel AM, Tremblay S, Simonneau M, Bardoni B, et al. The fragile X mental retardation protein is a molecular adaptor between the neurospecific KIF3C kinesin and dendritic RNA granules. *Hum Mol Genet*. 2007;16(24):3047-58. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm263>.

Dwyer T.M. Base electrónica de la función nerviosa. En: DRK edición. Principios de la neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ªed. Barcelona: Elsevier;2013.p 32-51.

Fregozo CS, Vega MIP. Participación de las proteínas de unión a la actina y vías de señalización asociadas a la formación y mantenimiento de las espinas dendríticas. *Neurología*. 2012;27(7):421-31. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.005>.

Frey U, Frey S, Schollmeier F, Krug M. Influence of actinomycin D , a RNA synthesis inhibitor , on long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. *Journal of Physiology*. 1996; 490(3):703-11.

Frey U, Morris RGM. Synaptic tagging and LTP. *Nature*.1997;385:533-6.

Gao Y, Tatavarty V, Korza G, Levin MK, Carson JH. Multiplexed dendritic targeting of alpha calcium calmodulindependent protein kinase II, neurogranin, and activity-regulated cytoskeleton-associated protein RNAs by the A2 pathway. *Mol Biol Cell*.2008; 19(5):2311–27

Giorgi C, Yeo GW, Stone ME, Katz DB, Burge C, Turrigiano G, et al. The EJC Factor eIF4AIII Modulates Synaptic Strength and Neuronal Protein Expression. *Cell*.2007;130:179-91. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.028>.

Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory-a molecular framework. *Nature*.1986;322(34):419-22.

Haines D.E, Raila F.E, Terrell A.C. Introducción a la estructura e imagen del sistema nervioso central. En: DRK edición. Principios de la neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ªed. Barcelona:Elsevier;2013.p 2-13

Haines D.E. Principios de neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. Barcelona: Elsevier;2013.

Heredia D, Jansen R, Lo M. mRNA localization and the cytoskeleton. *Current opinion in cell Biology*. 2004;16:80-5. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2003.11.002>.

Horta Rivero E.M, Jiménez de Castro P.D, Figuero Tirado C.M, Llaenes Mesa L. Plasticidad neuronal: un reto para las neurociencias. *Neuronal plasticity: a challenge for Neurociencias*. *Rev Progaleño*.2019;2(2):110-23. <http://www.revprogaleño.sld.cu/>

Kanai Y, Dohmae N, Hirokawa N. Kinesin Transports RNA. *Neuron* 2004;43:513-25. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.022>.

Kedrov A V., Durymanov M, Anokhin K V. The Arc gene: Retroviral heritage in cognitive functions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;99:275-81. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.006>.

Kelly MP, Deadwyler SA. Experience-Dependent Regulation of the Immediate-Early Gene Arc Differs across Brain Regions. *The Journal of Neurosciencie*. 2003;23 (16):6443-51.

Korb E, Finkbeiner S. Arc in synaptic plasticity: From gene to behavior. *Trends Neurosci*

2011;34(11):591-8. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.08.007>.

López-Rojas J, Almaguer-Melián W, Bergado-Rosado J.A. La 'marca sináptica' y la huella de la memoria. *Rev Neurol*. 2007;45(10):607-14.

Loubon CO, Franco JC. Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad neuronal. *Arch Med*.2010;6. <https://doi.org/10.3823/048>.

Lozoya Molina G. Implicaciones de la plasticidad cerebral en la enfermedad de Alzheimer [En Línea]. Madrid: Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid, 2003 [consultado 19 May 2020]. Disponible en: <https://elibro--net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/14337?page=3>

Lubrini G, Martín-Montes A, Díez-Ascaso O, Díez-Tejedor. Enfermedad cerebral, conectividad, plasticidad y terapia cognitiva. Una visión neurológica del trastorno mental. *Neurología*. 2018;33(3):187-91. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.005>.

Mabb AM, Ehlers MD. Arc ubiquitination in synaptic plasticity. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;77:10-6. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.009>.

Matynia A, Kushner SA, Silva AJ. GENETIC APPROACHES TO MOLECULAR AND CELLULAR COGNITION: A Focus on LTP and Learning and Memory. *Annu Rev Genet*.2002;687-720. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.36.062802.091007>.

Messaoudi E, Kanhema T, Soule J, Tiron A, Dageyte G, Silva B, et al. Sustained Arc / Arg3.1 Synthesis Controls Long-Term Potentiation Consolidation through Regulation of Local Actin Polymerization in the Dentate Gyrus In Vivo. *The Journal of Neuroscience*.2007;27(39):10445-55. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2883-07.2007>.

Meulmeester E, Melchior F. Sumo. *Nature*. 2008;452; 709-11

Morin J, Díaz-cintra S, Bermúdez-rattoni F, Delint-ramírez I. Neurochemistry International Decreased levels of NMDA but not AMPA receptors in the lipid-raft fraction of 3xTg-AD model of Alzheimer ' s disease: Relation to Arc / Arg3.1 protein expression. *Neurochem Int* 2016;100:159-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.09.013>.

Myrum C, Baumann A, Bustad J.H, Innselset Flydal M, Mariaule V, Alviral S, Cuellar J, Haavik J, Soulé J, Valpuesta JM, Márquez JA, Martínez A, Bramham R.C. Arc is a flexible modular protein capable of reversible self-oligomerization. 2015;468:145-58. <https://doi.org/10.1042/BJ20141446>.

Nair RR, Patil S, Tiron A, Kanhema T, Craig TJ. Dynamic Arc SUMOylation and Selective Interaction

with F-Actin-Binding Protein Drebrin A in LTP Consolidation In Vivo. *Frontiers in synaptic neuroscience*.2017;9(8):1-14. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2017.00008>.

Nikolaienko O, Patil S, Eriksen MS, Bramham CR. Arc protein: a flexible hub for synaptic plasticity and cognition. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;77:33-42. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.006>.

Okuno H, Akashi K, Ishii Y, Yagishita-Kyo N, Suzuki K, Nonaka M, Kawashima T, Fujii H, Takemoto-Kimura S, Abe M, Natsume R, Chowdhury S, Sakimura K, Worley P.F, Bito H. Inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKII $\beta$ . *Cell*.2012;149(4):886-898.

Okuno H, Minatohara K, Bito H. Seminars in Cell & Developmental Biology Inverse synaptic tagging : An inactive synapse-specific mechanism to capture activity-induced Arc / arg3 . 1 and to locally regulate spatial distribution of synaptic weights. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;77:43-50. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.025>.

Pascual-garvi JM, González-Ilanos F, Prieto-arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica : desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev Neurol*.2004;38(6):565-81.

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. the Plastic Human Brain Cortex. *Annu Rev Neurosci*.2005;28:377-401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>.

Pastuzyn ED, Day CE, Kearns RB, Kyrke-Smith M, Taibi A V., McCormick J, et al. The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer. *Cell*. 2018;172:275-88.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.024>.

Pintchovski SA, Peebles CL, Kim HJ, Verdin E, Finkbeiner S. The Serum Response Factor and a Putative Novel Transcription Factor Regulate Expression of the Immediate- Early Gene Arc / Arg3 . 1 in Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2009;29(5):1525-37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5575-08.2009>.

Pugin A, Faundes V, María LS, Curotto B, Aliaga S, Salas I, Soto P, Bravo P, Peña MI, Alliende MA. Aspectos clínicos , moleculares y farmacológicos en los trastornos asociados a gen 1 del retraso mental del X frágil. *Neurología*. 2017;32(4);241-52. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.009>.

Richter JD, Sonenberg N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins. *Nature*.2005;433:477-80. <https://doi.org/10.1038/nature03205>.

Sánchez García F.J. Análisis mediante MLPA de síndromes de

microdeleciones/microduplicaciones en pacientes con retraso mental[Tesis doctoral].Universidad de Sevilla;2015

Scientific. Figure on ResearchGate. Suplementación de glutamato, inicio de pubertad y metabolito sanguíneos en cabras: proteína total y urea.2013 [En línea][Consultado en 19 de Mayo 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-5-Los-receptores-del-glutamato-agrupados-en-dos-grandes-familias-Tomada-de\\_fig6\\_323119223](https://www.researchgate.net/figure/Figura-5-Los-receptores-del-glutamato-agrupados-en-dos-grandes-familias-Tomada-de_fig6_323119223)

Shepherd JD. Arc – An endogenous neuronal retrovirus? *Semin Cell Dev Biol.* 2018;77:73-8. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.029>.

Siddoway B, Hou H, Xia H. Molecular mechanisms of homeostatic synaptic downscaling. *Neuropharmacology* .2014;78:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.009>.

Turrigiano GG.Review The Self-Tuning Neuron: Synaptic Scaling of Excitatory Synapse.*Cell.*2008;135:422-35

Valenzuela Casanova SA. Análisis inmunohistoquímico de la expresión de la proteína Arc inducida por infección neuronal con Herpes Simplex Virus Tipo 1[Tesis de grado].Universidad Austral de Chile;2013.

Vicente-crespo M, Palacios IM. Nonsense-mediated mRNA decay and development : shoot the messenger to survive ? *Biochem Soc Trans.*2010;38(6):1500-5. <https://doi.org/10.1042/BST0381500.Nonsense-mediated>.

Wall MJ, Corrêa SAL. The mechanistic link between Arc/Arg3.1 expression and AMPA receptor endocytosis. *Semin Cell Dev Biol* 2018;77:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.005>.

Zafon C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinología y nutr.*2009;56:176-86