

NCS-1 En la función neuronal

Julio C. Sánchez
Andrés M. García

Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Risaralda. Colombia

RESUMEN

NCS-1 es una proteína unidora de calcio, que regula el funcionamiento de otras proteínas, con las cuales interactúa a nivel molecular. Su expresión es amplia y no limitada a neuronas. Sus efectos incluyen la regulación de receptores, canales iónicos y enzimas que intervienen en múltiples funciones neuronales. NCS-1 regula la actividad del receptor D2 de dopamina y del receptor A2A de adenosina, ambos fundamentales en diversos procesos de comunicación que involucran control emocional y control de movimientos en varios circuitos. NCS-1 también regula la actividad del receptor de IP3, un canal de calcio intracelular fundamental en la regulación de la homeostasis de este ion, interactúa con IP kinasas, las cuales a su vez desencadenan cascadas de señalización intracelular y modula la actividad de canales de calcio presinápticos; todos estos efectos redundan en regulación de la liberación de neurotransmisores y por ende, de la plasticidad sináptica, lo cual ha sido probado en diversos modelos experimentales. NCS-1 también parece estar involucrada en la regulación de otros canales iónicos de calcio y de potasio que podrían influir en la homeostasis eléctrica de las neuronas y en la supervivencia neuronal a través de la regulación de vías proapoptóticas. Estos amplios efectos de NCS-1 motivan a profundizar la investigación en los mecanismos involucrados en la regulación que ejerce sobre sus proteínas blanco y en nuevos efectos que ayuden a entender el rol de esta proteína en diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Palabras clave: NCS-1, calcio, neuronas.

ABSTRACT

NCS-1 is a calcium-binding protein, which regulates the functioning of diverse proteins, with which interacts to a molecular level. Its expression is widespread and it is not limited to neurons. Its effects include the regulation of receptors, ion channels and enzymes, which intervene in multiple neuronal functions. NCS-1 regulates the functioning of D2 dopamine receptor and adenosine A2A receptor, both fundamental in diverse communication processes that involve emotional and movement control in a variety of neural circuits. NCS-1 also regulates the activity of IP₃ receptor, an intracellular calcium ion channel (which is crucial in the regulation of calcium homeostasis), interacts with the IP kinases, which trigger intracellular signaling cascades, and modulates the activity of presynaptic calcium channels. All these effects lead to the regulation of neurotransmitters release and thus, synaptic plasticity, which had been proved in diverse experimental models. NCS-1 also appears to be involved in the regulation of other calcium and potassium channels, which can influence the neuron electric homeostasis and survival through the modulation of proapoptotic pathways. These broad NCS-1 effects motivates further research of the specific mechanisms that are involved in the regulation that this protein exerts on its target proteins and in new effects that may help to understand the role of this protein in physiological and pathophysiological processes.

Keywords: NCS-1, calcium, neurons.

INTRODUCCIÓN

La señalización intracelular mediada por calcio (Ca²⁺) es fundamental para la regulación de un sinnúmero de procesos, tales como expresión génica, transporte de membrana y liberación de neurotransmisores. Más aun, el Ca²⁺ es fundamental en el control de los ciclos celulares, incluyendo diferenciación, desarrollo, crecimiento, supervivencia y muerte (1, 2). Las señales de Ca²⁺ son decodificadas por proteínas conocidas como sensores de Ca²⁺, las que sufren un cambio conformacional cuando se unen a este ion, lo cual les confiere la propiedad de interactuar con otras proteínas blanco y regular su función.

Entre los sensores de Ca²⁺ que tienen un papel funcional importante en neuronas se encuentran las sinaptotagminas, que regulan la liberación de neurotransmisores (3), la calmodulina, de expresión general en todas las células y que interviene en una gran diversidad de procesos, muchos de ellos mediados por la activación de kinasas específicas (CaMK) (4),

las proteínas CaBP (*Ca²⁺-binding proteins*), de expresión neuronal restringida y también con amplios efectos (5), y las proteínas NCS (*neuronal calcium sensors*)(6).

La proteína NCS-1 pertenece a esta última familia, la cual está constituida por proteínas que contienen 4 dominios *EF-hand*, sitios con alta afinidad por calcio (6). En el genoma humano se expresan 14 proteínas diferentes pertenecientes a la familia NCS, las cuales se agrupan en cinco subfamilias nombradas de la A a la E; todas ellas poseen una homología significativa (25 a 35%) con la calmodulina (7). NCS-1 es la única representante de la clase A y fue descubierta en neuronas de *Drosophila melanogaster*, en la cual fue nombrada inicialmente como frecuenina (8). Esta proteína posee un alto grado de conservación evolutiva, pues su homología con su análogo fúngico es del 59% (9); su expresión en todo tipo de neuronas es abundante (10-12), pero no es exclusiva de éstas, lo cual contradice su denominación, pues ha sido hallada en tejidos no neuronales tales como líneas celulares epiteliales, adipocitos, células neuroendocrinas y miocitos cardíacos, en los que cumple un importante papel funcional (13-15). NCS-1, como casi todas las proteínas NCS, se caracterizan por estar unidas a un grupo miristoil en su extremo aminoterminal, el cual es clave en la regulación de la proteína, pues modifica su conformación estructural y es fundamental para su asociación con las estructuras de la membrana plasmática (16, 17); sin embargo, esa asociación con la membrana parece no ser dependiente de calcio, como si ocurre con otras proteínas NCS, como la recoverina, perteneciente a la familia B (18); NCS-1 también puede asociarse a membranas internas, particularmente del aparato de Golgi, o encontrarse como proteína citoplásmica libre (19).

De sus cuatro dominios *EF-hand* (EF1-4), sólo se une calcio a tres de ellos a concentraciones fisiológicas (20) (Fig. 1). La unión de calcio en estos tres sitios es de alta afinidad y de naturaleza cooperativa, lo cual convierte a NCS-1 en un sensor altamente reactivo a pequeños cambios en las concentraciones citoplásmicas de este ion (16), en contraste con otros sensores de calcio, como la calmodulina, que requiere incrementos mayores. En condiciones basales, cuando el Ca^{2+} está a concentraciones por debajo de 100 nM, EF2 y EF3 están unidos a magnesio (Mg^{2+}), mientras que EF4 permanece libre, por su alta especificidad para Ca^{2+} . En este estado, la afinidad por Ca^{2+} es muy elevada, por lo que cualquier elevación de su concentración inducirá su unión. Cuando el Mg^{2+} está unido, la proteína adopta una configuración espacial que reduce la exposición de sus regiones hidrofóbicas, lo cual previene interacciones inespecíficas en ausencia de una señal mediada por la elevación de la concentración de Ca^{2+} citoplásmico. Cuando Ca^{2+} se incrementa, el Mg^{2+} es desplazado por Ca^{2+} en EF2 y EF3, mientras que EF4 es también ocupado por este ion (21); esta nueva conformación es necesaria para permitir la interacción con sus proteínas diana, las cuales son de diversos tipos e involucran receptores, enzimas y canales iónicos (Fig. 2).

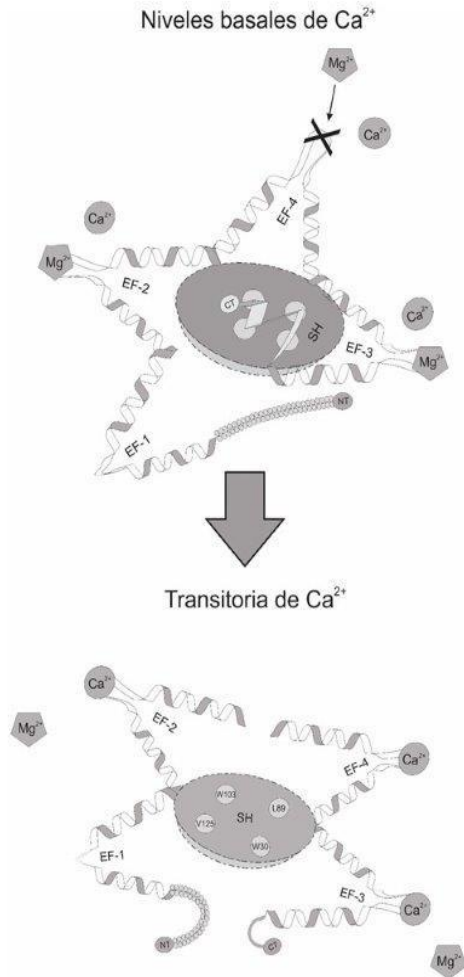


Fig. 1. Representación esquemática de la interacción de NCS-1 con Ca²⁺. A niveles basales de Ca²⁺ (parte superior de la figura), EF-2 y 3 se encuentran unidos a Mg²⁺; en este estado el extremo carboxiterminal de la proteína, ubicado cerca de EF-3, se repliega para cubrir los aminoácidos que corresponden a los sitios de unión del SH utilizados por la NCS-1 para acoplarse a sus proteínas blanco, también se observa la cadena miristoil unida al extremo aminoterminal, la cual es clave para el acople a la membrana plasmática. Cuando ocurre una elevación de la concentración de Ca²⁺, éste logra desplazar los iones de Mg²⁺ y se une a las EF-2, EF-3 y a EF-4 ocasionando un cambio conformacional desplazando el segmento carboxiloterminoal y exponiendo los sitios de unión en la SH para permitir que la NCS-1 logre acoplarse a sus proteínas blanco. CT: terminal carboxílica. NT: terminal amídica. W30, W103, L89, V125: aminoácidos específicos para la unión de proteínas blanco. SH: surco hidrofóbico.

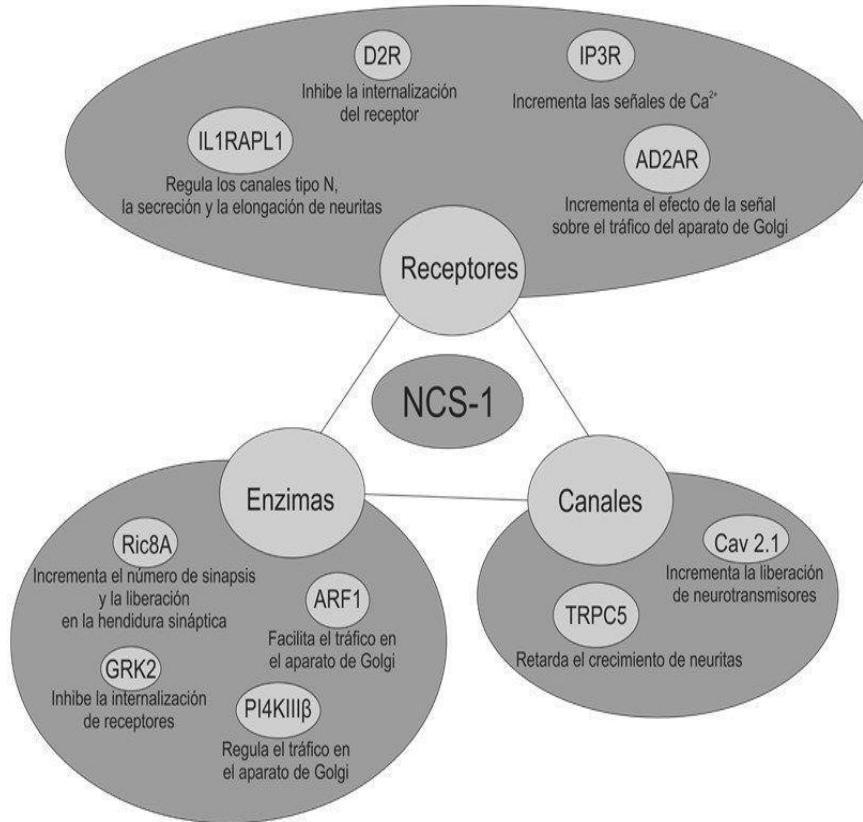


Fig. 2. Efectos funcionales de las interacciones entre NCS-1 y proteínas blanco. En el esquema se puede observar un resumen de las interacciones de NCS-1 con proteínas que tiene un efecto funcional demostrado en la fisiología neuronal. IP3R: Receptor de inositol trifosfato. D2R: receptor D2 dopaminérgico. GRK2: Kinasa acoplada a proteínas G-2. TRPC5: *Transient receptor potential cation channel C-5*. AD2AR: Receptor 2A de adenosina. PI4KIIIβ: Kinasa fosfatidil-inositol-4 tipo IIIβ. Cav 2.1: Canal de Ca²⁺ tipo P/Q. IL1RAPL1: *X-linked interleukin-1 receptor accessory protein-like 1*. ARF1: *ADP-ribosylation factor-1*.

INTERACCIÓN CON RECEPTORES DE DOPAMINA Y ADENOSINA

NCS-1 interactúa con proteínas acopladas a la membrana plasmática, tales como receptores de neurotransmisores y otras moléculas con efectos importantes en la señalización intracelular; un ejemplo de ello es su acción sobre receptores dopaminérgicos (22). La dopamina es un neurotransmisor clave para la señalización en el sistema nervioso central,

particularmente en las áreas que componen el sistema límbico reguladas por la dopamina liberada desde el área tegmental ventral (ATV) y en la transmisión sináptica necesaria para el adecuado control del sistema motor desde la sustancia negra compacta y desde allí, a los núcleos de la base. En condiciones biológicas, la dopamina se une al receptor D2 desencadenando una cascada de segundos mensajeros y subsecuentemente se activa la kinasa acoplada a receptores de proteína G (GRK, por sus siglas en inglés: *G-coupled receptor kinases*), la cual fosforila el receptor induciendo su endocitosis (23). NCS-1 interactúa con el receptor D2 a través de su terminal C y a través de esa interacción suprime la actividad de GRK, inhibiendo la internalización de los receptores y aumentando la disponibilidad de éstos en la membrana (22). Esta interacción depende de la unión de las alfa-hélices de la proteína blanco con la región *EF-1* (24), la cual no puede unir Ca^{2+} , pero es clave para el acople a la proteína blanco y facilita la unión de Ca^{2+} a la *EF-2*, el sitio de mayor afinidad por Ca^{2+} (25).

En ratones, la sobreexpresión de NCS-1 en el giro dentado estimula el desarrollo de memoria espacial, la conducta exploratoria y la plasticidad sináptica mediada por receptores dopaminérgicos (26), mientras que modelos animales *knockout* para NCS-1 exhiben un significativo incremento en comportamientos ansioso-depresivos (27) y una reducción de la motivación y la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, un área límbica de gran importancia en el control emocional (28). Estos efectos sobre el sistema dopaminérgico también se evidencian en el hecho de que NCS-1 se encuentra regulada positivamente en situaciones tales como las conductas adictivas (29) y la enfermedad de Parkinson (30), y parece hacer parte del efecto de los fármacos antipsicóticos en enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno autista, el trastorno afectivo bipolar y la esquizofrenia (31, 32).

Adicionalmente, NCS-1 interactúa con los receptores de adenosina, los que poseen gran relevancia en la liberación de otros neurotransmisores, (33) e incluso en la regulación del receptor D2 (34). La adenosina es un nucleósido que actúa sobre receptores acoplados a proteína G (GCR, por sus siglas en inglés: *G-coupled receptors*), los cuales tienen cuatro subtipos, distribuidos ampliamente en neuronas y en todos los tejidos (35). El receptor A_{2A} , el cual es de tipo G_s , activador de la proteinkinasa A (PKA), se expresa de manera abundante en los núcleos de la base (36); sin embargo, se ha descrito su presencia en otras regiones como el bulbo olfatorio y el hipocampo (37). La activación del receptor A_{2A} desencadena una interacción con otros GCR involucrados en neurotransmisión y neuromodulación (37). Un ejemplo de ello, es que puede contrarrestar la activación del receptor D2 (34). NCS-1 interactúa con el receptor A_{2A} , al parecer aumentando su tráfico en la membrana plasmática externa y del aparato de Golgi, modificando así los efectos de la activación de este receptor sobre el D2 y la activación de la vía de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés: *mitogen-activated protein kinases*), a partir de leves incrementos en las concentraciones de Ca^{2+} (38).

REGULACIÓN DEL RECEPTOR IP₃R Y ALTERACIONES RELACIONADAS

Existe evidencia acerca del acople y la regulación que ejerce NCS-1 sobre la función de receptor de inositol 3 fosfato (IP₃R) (39-41), un canal de calcio de la membrana del retículo endoplásmico, principal mediador de los flujos de calcio hacia el citoplasma estimulados por IP₃, un señalizador derivado de la membrana por acción de la proteína kinasa C (PKC), la que a su vez es activada por receptores de membrana, usualmente tipo GCR. NCS-1 interactúa con IP₃R, tanto *in vitro* como *in vivo* e incrementa la señal de calcio intracelular, en especial si la función de NCS-1 es potenciada (40). Esta interacción es incrementada por la presencia de paclitaxel y otros taxanos, agentes ampliamente empleados como anticancerígenos (39), incrementando los flujos de calcio desde el retículo endoplásmico y generando activación de proteasas citoplásmicas dependientes de este ion, como calpaínas y c-aspasas, las que pueden actuar sobre NCS-1, reduciendo su actividad; la consecuencia directa de este efecto es la alteración de la homeostasis del calcio, resultando en daño celular y generando la neurotoxicidad inducida por estos medicamentos, conducente a un cuadro de neuropatía periférica, que se constituye en la principal razón para la suspensión del tratamiento, con graves consecuencias para los pacientes (42). Dado que la inhibición de estas proteasas citoplásmicas protege contra el desarrollo de la neuropatía inducida por paclitaxel (43), este mecanismo es un blanco farmacológico potencial.

Dentro de las situaciones clínicas asociadas a alteraciones de la función del IP₃R y en las que potencialmente, podría estar involucrada NCS-1, se encuentran ataxia y convulsiones (44), enfermedad de Alzheimer (45), enfermedad de Huntington (46) e isquemia cerebral (47). Los trastornos de la señalización de la vía inositolfosfato (IP) también han sido asociados al trastorno afectivo bipolar y a la esquizofrenia (48, 49), y el litio, un agente regulador del ánimo, ampliamente utilizado para tratar pacientes con enfermedad bipolar, puede regular la actividad del IP₃R, y disminuir los incrementos de Ca²⁺ intracelular en neuronas en áreas del sistema nervioso central relacionadas con el afecto (40). Es interesante que el litio también puede prevenir la aparición de la neuropatía inducida por taxanos, por mecanismos relacionados con la regulación de la actividad del IP₃R (50).

REGULACIÓN DE FOSFOINOSITOL KINASAS (PIK)

Las PIK son una familia de enzimas que están implicadas en la activación de vías de transducción celular desencadenadas principalmente por factores de crecimiento y que regulan la proliferación y crecimiento celular y el tráfico intracelular (51). NCS-1 también interactúa con las IPK, particularmente con el fragmento de la fosfatidilinositol-4 kinasa 1 (Pik1) en hongos (52); NCS-1 está implicada en la translocación de Pik1 del citoplasma a la membrana plasmática y en su adecuada activación para interactuar con sus sustratos (19). También existe evidencia del efecto de NCS-1 sobre el homólogo mamífero de la Pik1, la PIK4β tipo III quien tiene un rol fundamental en regular el tráfico de sustancias a partir del

aparato de Golgi (53, 54) y posteriormente, la exocitosis de estas sustancias, especialmente en neuronas y otras células del sistema nervioso donde esta interacción regularía la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores (19, 55).

REGULACIÓN DE CANALES IÓNICOS

NCS-1 está involucrado en la modulación de la expresión y función de canales iónicos, particularmente de los activables por voltaje permeables a Ca^{2+} y K^+ . La sobreexpresión de NCS-1 incrementa la amplitud de las corrientes a través de canales de K^+ Kv4.2/4.3, lo cual puede ser causado por el incremento del tráfico de estos canales desde regiones perinucleares a la membrana plasmática, pero también afecta los tiempos de inactivación de este canal (56, 57).

En lo referente a canales de Ca^{2+} , la unión de NCS-1 a canales CaV2, responsables de las corrientes tipo P/Q, ha sido demostrada (58) y esta proteína reduce la inactivación de estos canales en neuronas de ganglio cervical (59) e inhibe tónicamente su activación en células cromafines (60). Adicionalmente, NCS-1 incrementa la amplitud de las corrientes a través de canales tipo N en la unión neuromuscular de la rana (61), aunque puede inhibir estas mismas corrientes en otros modelos (62, 63). NCS-1 también puede activar corrientes dependientes del canal TRPC5, otro tipo de canal de calcio no dependiente de voltaje involucrado en el crecimiento de neuritas, en células PC12 (64).

REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES Y PLASTICIDAD SINÁPTICA

La plasticidad a corto plazo es un proceso que ocurre en milisegundos y permite cambios bidireccionales incrementando la fuerza de la sinapsis incluyendo facilitación, potenciación posttetánica y depresión de la señal (65); este proceso es crucial para establecer el circuito neuronal necesario para procesamiento de la información y la codificación neuronal (66).

Desde su descripción inicial en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), se evidenció que la sobreexpresión de NCS-1 producía facilitación de la liberación de neurotransmisores (8). Evidencia posterior confirmó el efecto de NCS-1 en la función sináptica en diversos modelos: NCS-1 aumenta la exocitosis dependiente de Ca^{2+} en células derivadas de feocromocitoma (línea PC12) (13), aumenta la facilitación sináptica dependiente de actividad en las sinapsis del cáliz de Held (67) y mejora el aprendizaje y la memoria asociativa, procesos dependientes de plasticidad sináptica, en el nemátodo *Caenorhabditis elegans* (68). Adicionalmente, la sobreexpresión de esta proteína en la rana africana (*Xenopus laevis*) aumenta la transmisión espontánea y evocada en la unión neuromuscular (69). NCS-1 regula la plasticidad a corto plazo en neuronas hipocampales cultivadas de rata, activando procesos

de facilitación sináptica por incremento de reclutamiento de vesículas (70). NCS-1 también es clave en la estimulación de la depresión a largo plazo dependiente de receptores metabotróficos de glutamato (71, 72).

Los mecanismos a través de los cuales ocurren estos efectos de NCS-1 están relacionados con las acciones de esta proteína en el tráfico de vesículas secretoras, puesto que a sobreexpresión de NCS-1 aumenta la liberación de neurotransmisores, a partir de la disponibilidad de vesículas disponibles para exocitosis (73, 74), al parecer incrementando el número de contactos de estas vesículas con la membrana y facilitando el proceso de fusión de las membranas vesiculares con la membrana externa, como se evidencia por el hecho que la sobreexpresión de NCS-1 en modelos de sinapsis neuromusculares en cultivo inducen un aumento en el número y tamaño de los contactos sinápticos (61, 75) y en células neuroendocrinas incrementan el número de vesículas secretoras y la fusión de éstas con la membrana externa (73, 76, 77). Adicionalmente, NCS-1 puede regular la composición de ambas membranas, lo cual puede modificar la eficiencia de la fusión y además puede modular la función de los canales iónicos en la membrana presináptica (78) y los receptores involucrados en el proceso de regulación de la neurotransmisión (79); los efectos ya descritos de NCS-1 sobre las corrientes tipo P/Q, indispensables para determinar los incrementos transitorios de calcio que inician el proceso de neurotransmisión, son fundamentales en este proceso; por esta razón, la regulación de estos canales conduce a facilitación presináptica (59). Todos estos efectos de NCS-1 parecen estar mediados por PI4K (80), una PIK fundamental en la regulación del tráfico de vesículas, cuya relación funcional con NCS-1 está ampliamente documentada, como ya se describió antes.

FUNCIÓN EN LA SUPERVIVENCIA NEURONAL

Recientemente se ha encontrado evidencia de que NCS-1 puede estar mediando los mecanismos por los cuales ciertos factores tienen efectos antiapoptóticos, como es el caso del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, por sus siglas en inglés: **glia-derived neurotrophic factor**) (81). En neuronas motoras dorsales de nervio vago de rata con sobreexpresión de NCS-1 sometidas a hipoxia, el GDNF induce el aumento de NCS-1 y esto resulta en menor muerte celular en comparación con las neuronas control, mediante la activación las IPK (82), vía de señalización en la cual interviene NCS-1, como ya se mencionó. Adicionalmente se ha propuesto que NCS-1 podría tener un efecto directo sobre las c-aspasas, proteasas dependiente de Ca^{2+} activadas en la vía final común que conduce a la muerte celular, como análogo de otra familia de proteínas inhibitoras de la cascada apoptótica como lo son la proteína neuronal inhibitora de la apoptosis y los inhibidores de la apoptosis ligados al cromosoma X (83-85).

CONCLUSIÓN

NCS-1 es una proteína de gran importancia en la regulación de la función neuronal; toda la evidencia apunta a que interviene en la regulación de procesos básicos como la regulación de la señalización intracelular que conduce a la modulación del transporte de membrana y de la liberación de neurotransmisores. Es necesario profundizar en la investigación que nos permita comprender mejor el papel que NCS-1 cumple en todos estos procesos por la importancia que estos mecanismos pueden tener en neurotoxicidad y neuroprotección y por ende, para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de múltiples enfermedades y respuestas adversas a fármacos, así como para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berridge MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron*. 1998;21(1):13-26.
2. Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium--a life and death signal. *Nature*. 1998;395(6703):645-8.
3. Chapman ER. How does synaptotagmin trigger neurotransmitter release? *Annu Rev Biochem*. 2008;77:615-41.
4. Wayman GA, Lee YS, Tokumitsu H, Silva AJ, Soderling TR. Calmodulin-kinases: modulators of neuronal development and plasticity. *Neuron*. 2008;59(6):914-31.
5. Haeseleer F, Imanishi Y, Sokal I, Filipek S, Palczewski K. Calcium-binding proteins: intracellular sensors from the calmodulin superfamily. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(2):615-23.
6. Burgoyne RD. The neuronal calcium-sensor proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1742(1-3):59-68.
7. Ames JB, Lim S. Molecular structure and target recognition of neuronal calcium sensor proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(8):1205-13.
8. Pongs O, Lindemeier J, Zhu XR, Theil T, Engelkamp D, Krah-Jentgens I, et al. Frequentin--a novel calcium-binding protein that modulates synaptic efficacy in the *Drosophila* nervous system. *Neuron*. 1993;11(1):15-28.
9. Hendricks KB, Wang BQ, Schnieders EA, Thorner J. Yeast homologue of neuronal frequentin is a regulator of phosphatidylinositol-4-OH kinase. *Nat Cell Biol*. 1999;1(4):234-41.
10. Gierke P, Zhao C, Brackmann M, Linke B, Heinemann U, Braunewell KH. Expression analysis of members of the neuronal calcium sensor protein family: combining bioinformatics and Western blot analysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):38-43.
11. Pruunsild P, Timmusk T. Structure, alternative splicing, and expression of the human and mouse KCNIP gene family. *Genomics*. 2005;86(5):581-93.

12. Jinno S, Jeromin A, Kosaka T. Expression and possible role of neuronal calcium sensor-1 in the cerebellum. *Cerebellum*. 2004;3(2):83-8.
13. McFerran BW, Graham ME, Burgoyne RD. Neuronal Ca²⁺ sensor 1, the mammalian homologue of frequenin, is expressed in chromaffin and PC12 cells and regulates neurosecretion from dense-core granules. *J Biol Chem*. 1998;273(35):22768-72.
14. Mora S, Durham PL, Smith JR, Russo AF, Jeromin A, Pessin JE. NCS-1 inhibits insulin-stimulated GLUT4 translocation in 3T3L1 adipocytes through a phosphatidylinositol 4-kinase-dependent pathway. *J Biol Chem*. 2002;277(30):27494-500.
15. Nakamura TY, Wakabayashi S. Role of neuronal calcium sensor-1 in the cardiovascular system. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22(1):12-7.
16. Burgoyne RD, Weiss JL. The neuronal calcium sensor family of Ca²⁺-binding proteins. *Biochem J*. 2001;353(Pt 1):1-12.
17. O'Callaghan DW, Ivings L, Weiss JL, Ashby MC, Tepikin AV, Burgoyne RD. Differential use of myristoyl groups on neuronal calcium sensor proteins as a determinant of spatio-temporal aspects of Ca²⁺ signal transduction. *J Biol Chem*. 2002;277(16):14227-37.
18. O'Callaghan DW, Burgoyne RD. Identification of residues that determine the absence of a Ca(2+)/myristoyl switch in neuronal calcium sensor-1. *J Biol Chem*. 2004;279(14):14347-54.
19. Taverna E, Francolini M, Jeromin A, Hilfiker S, Roder J, Rosa P. Neuronal calcium sensor 1 and phosphatidylinositol 4-OH kinase beta interact in neuronal cells and are translocated to membranes during nucleotide-evoked exocytosis. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt 20):3909-22.
20. Bourne Y, Dannenberg J, Pollmann V, Marchot P, Pongs O. Immunocytochemical localization and crystal structure of human frequenin (neuronal calcium sensor 1). *J Biol Chem*. 2001;276(15):11949-55.
21. Aravind P, Chandra K, Reddy PP, Jeromin A, Chary KV, Sharma Y. Regulatory and structural EF-hand motifs of neuronal calcium sensor-1: Mg²⁺ modulates Ca²⁺ binding, Ca²⁺-induced conformational changes, and equilibrium unfolding transitions. *J Mol Biol*. 2008;376(4):1100-15.
22. Kabbani N, Negyessy L, Lin R, Goldman-Rakic P, Levenson R. Interaction with neuronal calcium sensor NCS-1 mediates desensitization of the D2 dopamine receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(19):8476-86.
23. Thanawala VJ, Kovoov A, Cerver J, Sharma M. Regulation of D2 dopamine receptors by G-protein coupled receptor kinase (GRK) and β -Arrestin. *The FASEB Journal*. 2010;24(1 Supplement):584.6-6.
24. Lian LY, Pandalaneni SR, Patel P, McCue HV, Haynes LP, Burgoyne RD. Characterisation of the interaction of the C-terminus of the dopamine D2 receptor with neuronal calcium sensor-1. *PLoS One*. 2011;6(11):e27779.

25. Woll MP, De Cotiis DA, Bewley MC, Tacelosky DM, Levenson R, Flanagan JM. Interaction between the D2 dopamine receptor and neuronal calcium sensor-1 analyzed by fluorescence anisotropy. *Biochemistry*. 2011;50(41):8780-91.
26. Saab BJ, Georgiou J, Nath A, Lee FJ, Wang M, Michalon A, et al. NCS-1 in the dentate gyrus promotes exploration, synaptic plasticity, and rapid acquisition of spatial memory. *Neuron*. 2009;63(5):643-56.
27. de Rezende VB, Rosa DV, Comim CM, Magno LA, Rodrigues AL, Vidigal P, et al. NCS-1 deficiency causes anxiety and depressive-like behavior with impaired non-aversive memory in mice. *Physiology & behavior*. 2014;130:91-8.
28. Ng E, Varaschin RK, Su P, Browne CJ, Hermainski J, Le Foll B, et al. Neuronal calcium sensor-1 deletion in the mouse decreases motivation and dopamine release in the nucleus accumbens. *Behavioural brain research*. 2016;301:213-25.
29. Multani PK, Clarke TK, Narasimhan S, Ambrose-Lanci L, Kampman KM, Pettinati HM, et al. Neuronal calcium sensor-1 and cocaine addiction: a genetic association study in African-Americans and European Americans. *Neuroscience letters*. 2012;531(1):46-51.
30. Dragicevic E, Poetschke C, Duda J, Schlaudraff F, Lammel S, Schieman J, et al. Cav1.3 channels control D2-autoreceptor responses via NCS-1 in substantia nigra dopamine neurons. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 8):2287-302.
31. Koh PO, Undie AS, Kabbani N, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(1):313-7.
32. Kabbani N, Levenson R. Antipsychotic-induced alterations in D2 dopamine receptor interacting proteins within the cortex. *Neuroreport*. 2006;17(3):299-301.
33. Brown RM, Short JL. Adenosine A2A receptors and their role in drug addiction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2008;60(11):1409-30.
34. Ferre S, Woods AS, Navarro G, Aymerich M, Lluís C, Franco R. Calcium-mediated modulation of the quaternary structure and function of adenosine A2A-dopamine D2 receptor heteromers. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(1):67-72.
35. Vu CB. Recent advances in the design and optimization of adenosine A2A receptor antagonists. *Current opinion in drug discovery & development*. 2005;8(4):458-68.
36. Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, Cunha RA, Ferre S. Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Progress in neurobiology*. 2007;83(5):277-92.
37. Sebastiao AM, Ribeiro JA. Tuning and fine-tuning of synapses with adenosine. *Current neuropharmacology*. 2009;7(3):180-94.
38. Navarro G, Hradsky J, Lluís C, Casado V, McCormick PJ, Kreutz MR, et al. NCS-1 associates with adenosine A(2A) receptors and modulates receptor function. *Front Mol Neurosci*. 2012;5:53.
39. Boehmerle W, Splittgerber U, Lazarus MB, McKenzie KM, Johnston DG, Austin DJ, et al. Paclitaxel induces calcium oscillations via an inositol 1,4,5-trisphosphate

- receptor and neuronal calcium sensor 1-dependent mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(48):18356-61.
40. Schlecker C, Boehmerle W, Jeromin A, DeGray B, Varshney A, Sharma Y, et al. Neuronal calcium sensor-1 enhancement of InsP3 receptor activity is inhibited by therapeutic levels of lithium. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1668-74.
 41. Kasri NN, Holmes AM, Bultynck G, Parys JB, Bootman MD, Rietdorf K, et al. Regulation of InsP3 receptor activity by neuronal Ca²⁺-binding proteins. *EMBO J*. 2004;23(2):312-21.
 42. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience letters*. 2015;596:90-107.
 43. Wang MS, Davis AA, Culver DG, Wang Q, Powers JC, Glass JD. Calpain inhibition protects against Taxol-induced sensory neuropathy. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 3):671-9.
 44. Matsumoto M, Nakagawa T, Inoue T, Nagata E, Tanaka K, Takano H, et al. Ataxia and epileptic seizures in mice lacking type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Nature*. 1996;379(6561):168-71.
 45. Haug LS, Ostvold AC, Cowburn RF, Garlind A, Winblad B, Bogdanovich N, et al. Decreased inositol (1,4,5)-trisphosphate receptor levels in Alzheimer's disease cerebral cortex: selectivity of changes and possible correlation to pathological severity. *Neurodegeneration : a journal for neurodegenerative disorders, neuroprotection, and neuroregeneration*. 1996;5(2):169-76.
 46. Tang TS, Tu H, Chan EY, Maximov A, Wang Z, Wellington CL, et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron*. 2003;39(2):227-39.
 47. Zhang SX, Zhang JP, Fletcher DL, Zoeller RT, Sun GY. In situ hybridization of mRNA expression for IP3 receptor and IP3-3-kinase in rat brain after transient focal cerebral ischemia. *Brain research Molecular brain research*. 1995;32(2):252-60.
 48. Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, Koyama T. Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in various psychiatric disorders: is it specific to bipolar disorder? *Journal of affective disorders*. 2001;64(2-3):291-6.
 49. Strunecka A, Ripova D. What can the investigation of phosphoinositide signaling system in platelets of schizophrenic patients tell us? *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 1999;61(1):1-5.
 50. Mo M, Erdelyi I, Szigeti-Buck K, Benbow JH, Ehrlich BE. Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by lithium pretreatment. *FASEB J*. 2012;26(11):4696-709.
 51. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*. 2002;296(5573):1655-7.

52. Strahl T, Huttner IG, Lusin JD, Osawa M, King D, Thorner J, et al. Structural insights into activation of phosphatidylinositol 4-kinase (Pik1) by yeast frequenin (Frq1). *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(42):30949-59.
53. Walch-Solimena C, Novick P. The yeast phosphatidylinositol-4-OH kinase pik1 regulates secretion at the Golgi. *Nature cell biology*. 1999;1(8):523-5.
54. De Matteis M, Godi A, Corda D. Phosphoinositides and the golgi complex. *Curr Opin Cell Biol*. 2002;14(4):434-47.
55. Pan CY, Jeromin A, Lundstrom K, Yoo SH, Roder J, Fox AP. Alterations in exocytosis induced by neuronal Ca²⁺ sensor-1 in bovine chromaffin cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(7):2427-33.
56. Guo W, Malin SA, Johns DC, Jeromin A, Nerbonne JM. Modulation of Kv4-encoded K(+) currents in the mammalian myocardium by neuronal calcium sensor-1. *J Biol Chem*. 2002;277(29):26436-43.
57. Nakamura TY, Pountney DJ, Ozaita A, Nandi S, Ueda S, Rudy B, et al. A role for frequenin, a Ca²⁺-binding protein, as a regulator of Kv4 K⁺-currents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12808-13.
58. Lian LY, Pandalaneni SR, Todd PA, Martin VM, Burgoyne RD, Haynes LP. Demonstration of binding of neuronal calcium sensor-1 to the cav2.1 p/q-type calcium channel. *Biochemistry*. 2014;53(38):6052-62.
59. Yan J, Leal K, Magupalli VG, Nanou E, Martinez GQ, Scheuer T, et al. Modulation of CaV2.1 channels by neuronal calcium sensor-1 induces short-term synaptic facilitation. *Mol Cell Neurosci*. 2014;63:124-31.
60. Weiss JL, Archer DA, Burgoyne RD. Neuronal Ca²⁺ sensor-1/frequenin functions in an autocrine pathway regulating Ca²⁺ channels in bovine adrenal chromaffin cells. *J Biol Chem*. 2000;275(51):40082-7.
61. Wang CY, Yang F, He X, Chow A, Du J, Russell JT, et al. Ca(2+) binding protein frequenin mediates GDNF-induced potentiation of Ca(2+) channels and transmitter release. *Neuron*. 2001;32(1):99-112.
62. Gambino F, Pavlowsky A, Begle A, Dupont JL, Bahi N, Courjaret R, et al. IL1-receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1), a protein involved in cognitive functions, regulates N-type Ca²⁺-channel and neurite elongation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(21):9063-8.
63. Hui K, Feng ZP. NCS-1 differentially regulates growth cone and somata calcium channels in *Lymnaea* neurons. *Eur J Neurosci*. 2008;27(3):631-43.
64. Hui H, McHugh D, Hannan M, Zeng F, Xu SZ, Khan SU, et al. Calcium-sensing mechanism in TRPC5 channels contributing to retardation of neurite outgrowth. *J Physiol*. 2006;572(Pt 1):165-72.

65. Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annual review of physiology*. 2002;64:355-405.
66. Rumsey CC, Abbott LF. Equalization of synaptic efficacy by activity- and timing-dependent synaptic plasticity. *Journal of neurophysiology*. 2004;91(5):2273-80.
67. Tsujimoto T, Jeromin A, Saitoh N, Roder JC, Takahashi T. Neuronal calcium sensor 1 and activity-dependent facilitation of P/Q-type calcium currents at presynaptic nerve terminals. *Science*. 2002;295(5563):2276-9.
68. Gomez M, De Castro E, Guarín E, Sasakura H, Kuhara A, Mori I, et al. Ca²⁺ signaling via the neuronal calcium sensor-1 regulates associative learning and memory in *C. elegans*. *Neuron*. 2001;30(1):241-8.
69. Olafsson P, Wang T, Lu B. Molecular cloning and functional characterization of the *Xenopus* Ca(2+)-binding protein frequenin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(17):8001-5.
70. Sippy T, Cruz-Martin A, Jeromin A, Schweizer FE. Acute changes in short-term plasticity at synapses with elevated levels of neuronal calcium sensor-1. *Nat Neurosci*. 2003;6(10):1031-8.
71. Jo J, Heon S, Kim MJ, Son GH, Park Y, Henley JM, et al. Metabotropic glutamate receptor-mediated LTD involves two interacting Ca(2+) sensors, NCS-1 and PICK1. *Neuron*. 2008;60(6):1095-111.
72. Amici M, Doherty A, Jo J, Jane D, Cho K, Collingridge G, et al. Neuronal calcium sensors and synaptic plasticity. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 6):1359-63.
73. Koizumi S, Rosa P, Willars GB, Challiss RA, Taverna E, Francolini M, et al. Mechanisms underlying the neuronal calcium sensor-1-evoked enhancement of exocytosis in PC12 cells. *J Biol Chem*. 2002;277(33):30315-24.
74. Scalettar BA, Rosa P, Taverna E, Francolini M, Tsuboi T, Terakawa S, et al. Neuronal calcium sensor-1 binds to regulated secretory organelles and functions in basal and stimulated exocytosis in PC12 cells. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt 11):2399-412.
75. Chen XL, Zhong ZG, Yokoyama S, Bark C, Meister B, Berggren PO, et al. Overexpression of rat neuronal calcium sensor-1 in rodent NG108-15 cells enhances synapse formation and transmission. *J Physiol*. 2001;532(Pt 3):649-59.
76. Guild SB, Murray AT, Wilson ML, Wiegand UK, Apps DK, Jin Y, et al. Overexpression of NCS-1 in AtT-20 cells affects ACTH secretion and storage. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;184(1-2):51-63.
77. Rajebhosale M, Greenwood S, Vidugiriene J, Jeromin A, Hilfiker S. Phosphatidylinositol 4-OH kinase is a downstream target of neuronal calcium sensor-1 in enhancing exocytosis in neuroendocrine cells. *J Biol Chem*. 2003;278(8):6075-84.
78. Weiss JL, Hui H, Burgoyne RD. Neuronal calcium sensor-1 regulation of calcium channels, secretion, and neuronal outgrowth. *Cellular and molecular neurobiology*. 2010;30(8):1283-92.

79. Hilfiker S. Neuronal calcium sensor-1: a multifunctional regulator of secretion. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 4):828-32.
80. Zheng Q, Bobich JA, Vidugiriene J, McFadden SC, Thomas F, Roder J, et al. Neuronal calcium sensor-1 facilitates neuronal exocytosis through phosphatidylinositol 4-kinase. *J Neurochem.* 2005;92(3):442-51.
81. Kirik D, Georgievska B, Bjorklund A. Localized striatal delivery of GDNF as a treatment for Parkinson disease. *Nat Neurosci.* 2004;7(2):105-10.
82. Nakamura TY, Jeromin A, Smith G, Kurushima H, Koga H, Nakabeppu Y, et al. Novel role of neuronal Ca²⁺ sensor-1 as a survival factor up-regulated in injured neurons. *J Cell Biol.* 2006;172(7):1081-91.
83. Perrelet D, Ferri A, Liston P, Muzzin P, Korneluk RG, Kato AC. IAPs are essential for GDNF-mediated neuroprotective effects in injured motor neurons in vivo. *Nat Cell Biol.* 2002;4(2):175-9.
84. Petrin D, Baker A, Coupland SG, Liston P, Narang M, Damji K, et al. Structural and functional protection of photoreceptors from MNU-induced retinal degeneration by the X-linked inhibitor of apoptosis. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2003;44(6):2757-63.
85. Liston P, Fong WG, Korneluk RG. The inhibitors of apoptosis: there is more to life than Bcl2. *Oncogene.* 2003;22(53):8568-80.

Recibido: 12/11/2017

Aprobado: 10/12/2017

Julio C. Sánchez, MD, PhD. Facultad Ciencias de la Salud Universidad Tecnológica de Pereira Pereira, Risaralda, Colombia. Tel: 57 6 3137127 jcsanchez@utp.edu.co