Regulación génica-apoptosis vía p38 en procesos de neuroexcitotoxicidad

Segura Torres JE,[1,2] Flores Soto ME,[1] Román Ramos F [2]

RESUMEN

En diversos estudios se ha demostrado que el GMS induce dos tipos de muerte celular: una muerte rápida de tipo necrótico, lo cual produce la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y GABA (en edad posnatal), esto a su vez desencadena un segundo tipo de muerte celular por apoptosis (muerte retardada), que eventualmente conduce a la activación de la vía MAPKs. De las cuales se conocen tres principales vías que son: ERK, JNK y p38. Éstas promueven la activación de genes tempranos, que bajo condiciones de estrés producen alteraciones en los perfiles de los factores de trascripción, y por lo tanto, alteraciones en la expresión génica. Por lo tanto, es importante conocer la participación de la vía p38, en neuroexcitotoxicidad, lo que puede asociarse con posibles cambios en los niveles de expresión de genes tempranos que se relacionan con el proceso de muerte celular apoptótica; la identificación de estos genes responsables (participantes) en el proceso de muerte celular puede contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir la neuroexcitotoxicidad, fenómeno común en diversas enfermedades neurodegenerativas crónicas.

Palabras clave: *GMS, genes, neuroexcitotoxicidad, muerte celular, apoptosis.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 55-68

Genic apoptosis regulation via p38 in neurotoxicity processes

ABSTRACT

A lot of studies have show that GMS induces two kinds of cellular death: a fast death of necrotic kind which produces the liberation of excitatory neurotransmitters like Glutamate and GABA (at postnatal age), this provokes a second kind of cellular death by apoptosis (slow dead), that eventually produces the activation of the MAPKs pathway, which are: ERK, JNK and p38. These promote the activation of early gen that under conditions of stress produce alterations in the profiles of transcription factors; therefore, alterations in the genic expression. Nevertheless, it is important to know the participation of the p38 pathway, in neurototoxicity; which could be associated with possible changes in the levels of expression of early genes correlationated with the apoptotic process of neuronal death; throughout the identification of these responsible genes (participant) in the process of neuronal death; they could contribute to the design of new therapeutic strategies to prevent the neuroexcitotoxicity common phenomenon in different chronical neurodegenerative diseases.

Key words: *GMS, genes, neurototoxicity, cellular death, apoptosis.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 55-68

INTRODUCCIÓN

La Fundación Mexicana para la Salud considera a las enfermedades neurodegenerativas y/o neurosiquiátricas como el cuarto problema de característica discapacitante.

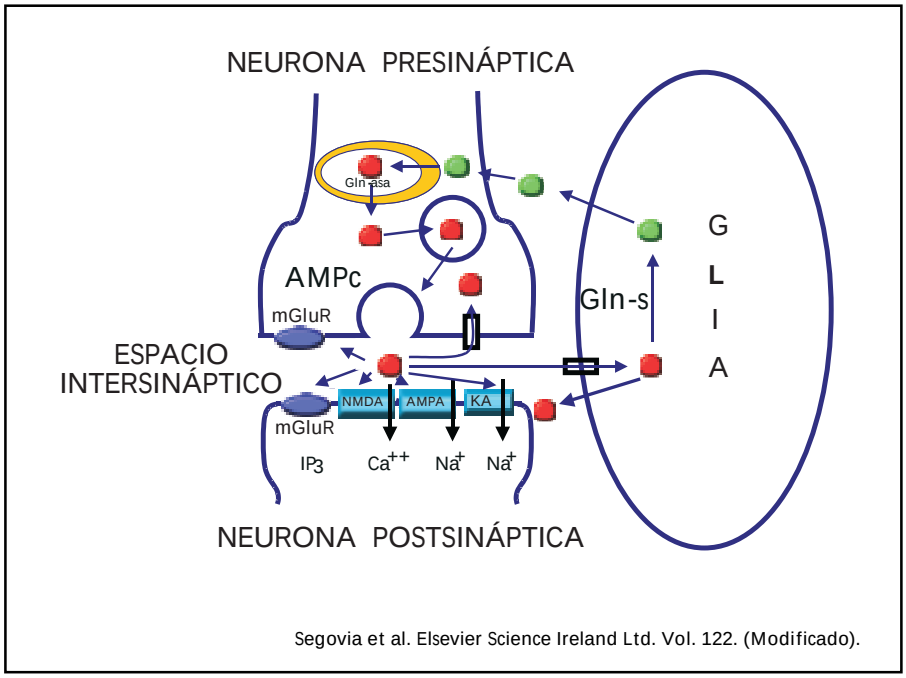
Estas neurodegeneraciones patológicas están reguladas por una excesiva activación de los receptores ionotrópicos activados por Glu, fenómeno propuesto originalmente por Olney, como la "hipótesis de excitotoxicidad".

En diversos estudios se ha demostrado que el GMS induce dos tipos de muerte celular: una muerte rápida de tipo necrótico, y otra de tipo apoptótico (retardada), hecho en el que participan las MAPKs. De las cuales se conocen tres principales vías que son: ERK, JNK y p38, que bajo condiciones de estrés promueven la fosforilación de factores de trascripción (cambios en la expresión génica), y proteínas que intervienen en la estabilidad del RNAm (AREBPs). La vía p38 participa principalmente en el proceso de muerte celular por excitotoxicidad.

Es importante conocer la participación de la vía p38, que se asocia con posibles cambios en los niveles de expresión génica de las familias que se relacionan con el proceso de muerte celular apoptótica. La identificación de estos genes responsables (participantes) en el proceso de muerte celular, puede contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir la neuroexcitotoxicidad.

1. *Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular, División de Neurociencias, CIBO, IMSS.*
2. *Laboratorio de Química Orgánica, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías.*

Correspondencia:
José Elías Segura Torres.
Correo electrónico: qfb_seguratorres@hotmail.com



Segovia et al. Elsevier Science Ireland Ltd. Vol. 122. (Modificado).

Figura 1. Síntesis y metabolismo del Glu en el SNC. La propagación del impulso nervioso hacia la terminal axónica, promueve la liberación del Glu a través de un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de Ca++, mediante un proceso de exocitosis. El Glu se remueve del espacio intersináptico por dos procesos: a) por captura a la terminal presináptica, a través del transportador de aminoácidos excitatorios-1 (T1AAE) de alta afinidad, dependiente de Na+ (esta dependencia es absoluta ya que se requiere de dos iones de Na+ por cada molécula de Glu), b) por las células gliales, que capturan el Glu del espacio intersináptico, a través del transportador-1 de glutamato (t-Glu) y una vez dentro lo convierten en glutamina (Gln) por acción de la Gln sintetasa (Gln-s). Las células gliales secretan la Gln y se captura por las neuronas glutamatérgicas, donde la glutaminasa (Gln-asa) en la mitocondria la convierte nuevamente a Glu.[2,3]

Tabla 1
Clasificación de los receptores a glutamato.
Se dividen en dos tipos:
los receptores metabotrópicos que promueven la activación de segundos mensajeros vía proteínas G (corresponden a una sola cadena proteica que atraviesa siete veces la membrana, se han clonado ocho subunidades que van de mGluR1-mGluR8), y los ionotrópicos (son pentámeros proteicos formados por la combinación de sus diferentes subunidades: NMDA [NR1M, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D NR3], [GLUR1, GLUR2, GLUR3 y GLUR4], y [KA GLUR5, GLUR6, GLUR7, KA1 y KA2]) que están acoplados a un canal iónico y su activación permite la entrada de diversos iones, principalmente Ca++, Na+, así como la salida de K+[2,4]

Receptores de glutamato						
Tipo de receptor	Ionotrópicos			Metabotrópicos		
Familia de genes:	NMDA	AMPA	KAINATO	Clase-I	Clase-II	Clase-III
Subunidades	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D NR3	GLUR1 GLUR2 GLUR3 GLUR4	GLUR5 GLUR6 GLUR7 KA1 KA2	 mGLUR1 mGLUR5	 mGLUR2 mGLUR3	 mGLUR4 mGLUR6 mGLUR7 mGLUR8
Segundos mensajeros	$\uparrow Ca^{++}$	$\uparrow Ca^{++}/\uparrow Na^{+}\uparrow Na^{+}$		$\uparrow IP_3$	$\downarrow$AMPc	$\downarrow$AMPc

Dingledine et. al. Basic Naurochemistry. (Modificado).

NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA

Ácido L-glutámico

El ácido L-glutámico (Glu) es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central (SNC).[1] Es un aminoácido no esencial (no atraviesa la barrera hematoencefálica). Por lo tanto, se sintetiza en la mitocondria de la neurona presináptica, a partir de glucosa y varios precursores. El Glu, que se sintetiza en la mitocondria, se libera hacia el citoplasma donde se acumula en vesículas sinápticas por un proceso dependiente de Mg^{++}/ATP.[2]

La propagación del impulso nervioso hacia la terminal axónica, promueve la liberación del Glu a través de un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de Ca^{++}, mediante un proceso de exocitosis.[3]

El Glu se remueve del espacio intersináptico por dos procesos:

1. Por captura a la terminal presináptica, a través del transportador de aminoácidos excitatorios-1 (T1AAE) de alta afinidad, dependiente de Na^{+} (esta dependencia es absoluta ya que se requiere de dos iones de Na^{+} por cada molécula de Glu).
2. Por las células gliales, que capturan el Glu del espacio intersináptico a través del transportador-1 de glutamato (T-1Glu), y una vez dentro lo convierten en glutamina (Gln) por acción de la Gln sintetasa (Gln-s). Las células gliales secretan la Gln y se captura por las neuronas glutamatérgicas, donde la glutaminasa (Gln-asa) en la mitocondria la convierte nuevamente a Glu (Figura 1).[2]

Receptores específicos: metabotrópicos e ionotrópicos

El efecto excitatorio del Glu es a través de receptores específicos, los cuales se dividen en dos tipos: los receptores metabotrópicos (mGluRs) que promueven la activación de segundos mensajeros vía proteínas G, y los ionotrópicos que están acoplados a un canal iónico y su activación permite la entrada de diversos iones, principalmente Ca^{++}, Na^{+}, así como la salida de K^{+} (Tabla 1).[4-5]

Los mGluRs corresponden a una sola cadena proteica que atraviesa siete veces la membrana, hasta la fecha se han clonado ocho subunidades que van de mGluR1 – mGluR8, se agrupan en tres diferentes clases:

1. Según la base de la secuencia homóloga en sus aminoácidos (70% de homología entre los miembros de cada clase y 45% de homología entre cada clase).
2. En respuesta a sus agonistas.
3. La vía de señalización de segundos mensajeros (Tabla 1).[2]

La activación de la clase I (mGluR1 y mGluR5) produce la activación de la fosfolipasa C específica para fosfoinositol (PI-PLC) que contribuye a la formación de inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3), segundo mensajero que promueve la liberación de Ca^{++} de almacenes intracelulares, y de diacilglicerol (DAG), que junto con altas concentraciones de Ca^{++} promueve la activación de la proteína cinasa C (PKC); la activación de la clase II (mGluR2 y mGluR3) y probablemente la clase III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) promueven la inhibición de la adenilciclasa (AMPc).[2,6] Los mGluRs (mGluR1, mGluR4, mGluR5 y mGluR7) pueden modificarse por procesos transcripcionales, como la edición del ARNm que produce cambios importantes en la función de los receptores.[2]

Los receptores ionotrópicos se dividen de acuerdo con la afinidad de sus agonistas específicos en: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) y ácido kaínico (KA) (Tabla 1).[2] Los receptores ionotrópicos son heterómeros constituidos por diferentes subunidades, las cuales le confieren al receptor diferentes propiedades fisiológicas y farmacológicas.[7] Cada subunidad está constituida por una proteína, la cual presenta una extensa región amino-terminal y cuatro dominios transmembranales (TMI, TMII, TMIII y TMIV).[7]

Los receptores NMDA (R-NMDA) son pentámeros proteicos[7] formados por combinaciones de las subunidades: NMDAR1 (NR1), NMDAR2 (NR2) y NMDAR3A (NR3A),[2] que forman un canal iónico principalmente permeable a Ca^{++} (Tabla 1).[7] Las ocho versiones de la subunidad NR1 pueden clasificarse en dos grupos: las subunidades que presentan un dominio de 21 aminoácidos en la región amino-terminal codificada por el exón 5 del gen (NR1 "b" o NR1 e-h), y las subunidades que no lo presentan (NR1 "a" o a-d).[4] A su vez, la subunidad (NR2) se presenta en cuatro subtipos que son NR2A-D.[4,8]

La activación del R-NMDA requiere de la unión simultánea de dos diferentes agonistas, el Glu y la glicina (Gli), por esta razón se les refiere como coagonistas del R-NMDA.[2] Sin embargo, en el SNC la concentración de Gli en el medio extracelular (1mM) es suficiente para que el Glu sea el único activador de este tipo de receptor.[2]

También posee otras características importantes como son: su alta permeabilidad a Ca^{++}, bloqueo por Mg^{++} extracelular (el cual es sensible a voltaje, ya que cuando se despolariza la membrana celular se reduce la afinidad del sitio de unión por el Mg^{++}, y el bloqueo se elimina), y además la presencia de múltiples sitios de regulación farmacológica, incluyendo sitios de unión para poliaminas, Zn^{++} y H^{+}.[2]

Los homómeros de la subunidad NR2 no generan receptores funcionales, por lo cual sólo se les considera como moduladores, y los homómeros de la subunidad NR1 dan como resultado canales que, aunque son activados por Glu o NMDA (en presencia de glicina) y además, de bloquearse con Mg^{++} de manera dependiente de voltaje, presentan corrientes de muy baja amplitud con respecto a los receptores formados por la combinación de subunidades NR1-NR2.[4]

Estudios electrofisiológicos demuestran que los canales de las subunidades recombinantes NR1-NR2C y NR1-NRD son poco sensibles al bloqueo por Mg^{++} y se inactivan lentamente, en cambio, los recombinantes NR1-NR2A y NR1-NR2B son altamente sensibles a este bloqueo y su inactivación es rápida.[4]

En el cerebro de rata la subunidad NR1 se expresa desde la etapa embrionaria hasta la edad adulta, en tanto que las subunidades NR2A y NR2C, se comienzan a expresar abundantemente hasta después del nacimiento; las subunidades NR2B y NR2D se conoce que se expresan predominantemente durante la etapa embrionaria, sin embargo, la subunidad NR2D también se expresa moderadamente durante el desarrollo posnatal.[9,10]

Una característica distintiva del R-NMDA en la subunidad NR1, en comparación con las de los receptores AMPA/KA, es la presencia de un residuo de asparginina (aminoácido presente en la posición Q582 de la subunidad NR1) en lugar de Gln en el dominio TMII (inmerso en la membrana a manera de horquilla), que le confiere la permeabilidad al Ca^{++}, sensibilidad al bloqueo por Mg^{++} y determina las características funcionales del receptor.[7] Los receptores AMPA son pentámeros proteicos formados por combinaciones de las subunidades GluR1-4, que forman un canal iónico permeable a Na^+ y K^+ (Tabla 1); sin embargo, recientemente se ha puesto de manifiesto que aquellos receptores AMPA que no incluyen la subunidad GluR2 en su estructura son altamente permeables a Ca^{++}, esto debido a la presencia de un residuo de arginina (R) (aminoácido presente en la posición R586 de la subunidad GluR2) en el TMII, que al contrario, en las subunidades GluR1, GluR3 y GluR4 presentan un residuo de glutamina (Q) (aminoácido presente en la posición Q582 de la proteína de la subunidad GluR1).[7]

Los receptores a Kainato son heterómeros proteicos formados por combinaciones de las subunidades denominadas GluR5, GluR6 y GluR7, en combinación con KA1 y KA2, que forman un canal iónico permeable a Na^+ y K^+ (Tabla 1); estas subunidades le confieren una afinidad diferencial por el ácido kaínico.[7]

NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA

Ácido γ-aminobutírico

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC.[11]

El primer paso en la formación de GABA es la transaminación del α-cetoglutarato (formado del metabolismo de la glucosa en el ciclo de Krebs) por

Tabla 2
Clasificación de los receptores a GABA.
Los receptores GABAA,
son pentámeros constituidos por la
combinación de las siguientes subunidades α1-3, β1-4, γ1-3, δ y ρ,
las cuales forman un canal iónico permeable a Cl^-.
Los receptores GABAB son heterodímeros, constituidos de dos subunidades homólogas:
GB1 y GB2 que promueven la inhibición de
potenciales postsinápticos vía proteínas G (activación de canales de K+)[12]

	Receptores a GABA	
Tipo de receptor	Ionotrópicos	Metabotrópicos
Familia de genes	$GABA_A$	$GABA_B$
Subunidades	α_{1-3} β_{1-4} γ_{1-3} δ ρ	GB1 GB2
Segundos mensajeros	$\uparrow Cl^-$	$\uparrow K^+$

Dingledine et al. Basic neurochemistry. (Modificado).

la GABA α-oxoglutarato transaminasa (GABA-T) para formar Glu, la glutámico descarboxilasa (GAD_{65}, GAD_{67}) cataliza la descarboxilación del Glu para formar GABA.[11]

El GABA se metaboliza por GABA-T para formar un semialdehído succínico (para conservar disponible el suplemento de GABA, esta transaminación generalmente ocurre cuando el α-cetoglutarato está en disposición de aceptar el grupo amino removido de GABA), el semialdehído succínico puede ser oxidado por la semialdehído succínico deshidrogenasa (SSADH) a ácido succínico, para ingresar al ciclo de Krebs.[11]

La propagación del impulso nervioso hacia la terminal axónica, promueve la liberación de GABA a través de un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de Ca^{++}, mediante un proceso de exocitosis.[3]

El GABA se remueve del espacio intersináptico por dos procesos:

1. Por captura a la terminal presináptica, a través del transportador de GABA, dependiente de Na^{+} y Cl^{-}.
2. Por las células gliales, que capturan el GABA del espacio intersináptico a través del transportador de GABA, y una vez dentro lo convierten en semialdehído succínico por acción de la GABA-T para ingresar al ciclo de Krebs (no puede ser sintetizado GABA en glía debido a su falta de GAD).[11]

Receptores específicos: $GABA_A$ y $GABA_B$

El efecto inhibitorio del GABA es a través de receptores específicos, los cuales se dividen en dos tipos: el receptor $GABA_B$ que promueve la inhibición de potenciales postsinápticos vía proteínas G (activación de canales de K^{+}), y disminución en la liberación de neurotransmisores (inhibición de la actividad de los canales de Ca^{++} dependientes de voltaje) y el receptor $GABA_A$ formado por un canal iónico permeable a Cl^{-}.[12]

Los receptores $GABA_B$ son heterodímeros, constituidos de dos subunidades homólogas: GB1 y GB2, sólo los heterodímeros son funcionales y su activación además permite la inhibición de la adenilciclasa (Tabla 2).[12]

Los receptores $GABA_A$, son pentámeros constituidos por la combinación de las siguientes subunidades: α_{1-3}, $\beta_{1-4,}$ γ_{1-3}, δ y ρ, cada subunidad está constituida por cuatro dominios transmembranales (TMI, TMII, TMIII yT MIV) y presentan entre 20 y 30% de identidad entre clases y un 70% entre isoformas (Tabla 2).[11]

Ácido L-glutámico y ácido γ-aminobutírico en la primera semana de edad posnatal

En el desarrollo del SNC (primera semana de edad posnatal), la liberación simultánea de GABA y Glu permite la despolarización de la neurona postsináptica (carente de receptores AMPA/KA), permitiendo la posibilidad de responder al Glu por la acción despolarizante que presentan los receptores $GABA_A$ durante el desarrollo, lo cual permite alcanzar el potencial de acción de los receptores NMDA (Tabla 3).[13]

MECANISMOS DE EXCITOTOXICIDAD

Hipótesis de excitotoxicidad

La hipótesis de la muerte neuronal inducida por una excesiva liberación de Glu, se propuso original-

Tabla 3
Ácido L-glutámico y ácido γ-aminobutírico en la primera semana de edad posnatal. En el desarrollo del SNC (primera semana) la liberación simultánea de GABA y Glu permite la despolarización de la neurona postsináptica[13]

Receptores a glutamato y GABA (primera semana de edad posnatal)		
Tipo de receptor	Ionotrópicos	Ionotrópicos
Familia de genes:	$GABA_A$	NMDA
Subunidades	α_{1-3} β_{1-4} γ_{1-3} δ ρ,	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D NR3
Segundos mensajeros	$\uparrow Ca^{++}$	$\uparrow Ca^{++}$

Gutiérrez R. Progress in neurobiology. (Modificado).

mente por Olney, como la "hipótesis de excitotoxicidad".[14]

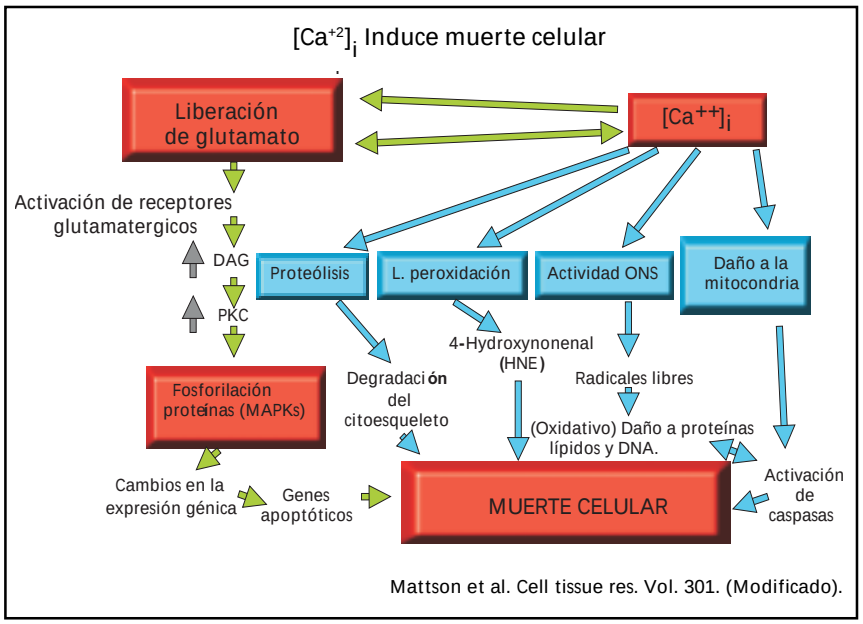
Excitotoxicidad y estados patológicos del SNC

Este fenómeno se asocia con diversos estados patológicos del SNC, entre los que se incluyen: la epilepsia,[15] hipoxia/isquemia y trauma,[16,17]

Además, se le implica en padecimientos crónico- neurodegenerativos, tales como: la enfermedad de Hungtington, Alzheimer y el Parkinson.[16,17]

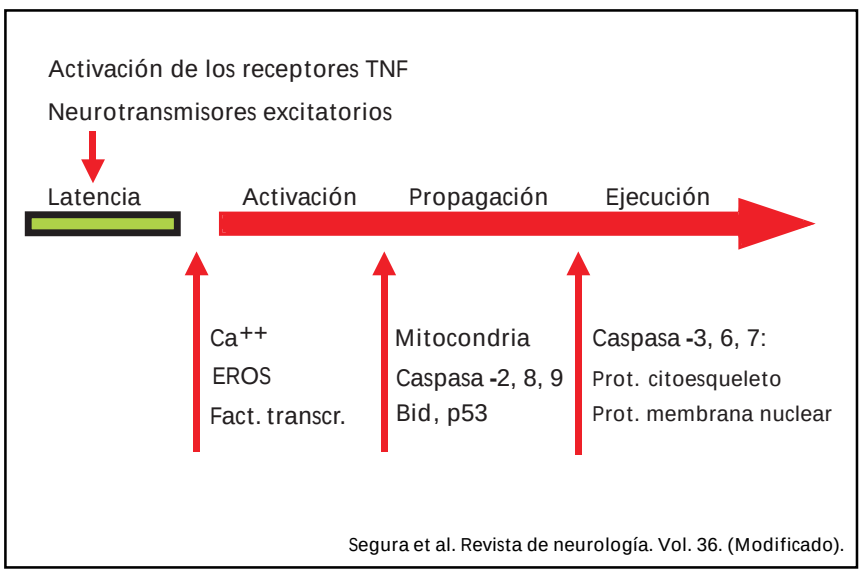
Estas neurodegeneraciones patológicas se regulan por una excesiva activación de los receptores ionotrópicos activados por Glu, lo cual altera las concentraciones intracelulares de iones (Ca^{++} y Na^{+}), pH, fosforilación de proteínas y el metabolismo energético.[18] Una elevación de Ca^{++} intracelular debida a la activación de los receptores a Glu, promueve la lipoperoxidación (LP) de la membrana citoplasmática, del retículo endoplásmico (RE) y de la membrana mitocondrial.[19] Esta LP se induce por la producción de óxido nítrico (ON) y el radical superóxido (O_2^-), los cuales forman peroxinitritos y éste a su vez origina la LP; también se genera 4-hidroxinonenal (HNE) cuando los lípidos de las membranas son peroxidados, éste se une a los transportadores de membrana y canales iónicos alterando sus actividades (Figura 2).[19]

La LP induce daño en la bomba Na^{+} / K^{+} ATPasa, transportadores de glucosa y transportadores de Glu,



Mattson et al. Cell tissue res. Vol. 301. (Modificado).

Figura 2. Un aumento en la liberación de glutamato produce un incremento intracelular de Ca++, lo cual desencadena la activación de varios mecanismos intracelulares relacionados con la muerte celular: lipoperoxidación, activación de diferentes enzimas dependientes de Ca++ como: proteasas, nucleasas y fosfolipasas, las cuales subsecuentemente llevan a las células a entrar en un proceso de muerte celular por apoptosis.[17,21] Además, se ha correlacionado la excitotoxicidad mediada por Glu, con la activación de las MAPKs (Kawasaki, 1996).



Segura et al. Revista de neurología. Vol. 36. (Modificado).

Figura 3. Fases de la apoptosis. En los procesos apoptóticos se pueden distinguir tres fases: activación, propagación y ejecución, que en ocasiones, se preceden por un periodo de latencia, de extensión variable. La fase de latencia suele mediarse por señales extracelulares, como la unión de neurotransmisores excitatorios a su receptor en el SNC. La fase de activación, ya intracelular, se media por segundos mensajeros, como el Ca++, las especies reactivas del oxígeno y factores de trascripción. La fase de propagación es mediada por el comienzo de un daño mitocondrial debido a la activación de varias proteínas apoptóticas, y aumento en la concentración de Ca++ intracelular. Finalmente, en la etapa de ejecución, la célula activa procesos de degradación en los que participan proteasas y ADNasas. Entre las dos últimas etapas se sitúa a la mitocondria como organelo clave en el punto de no retorno.[22]

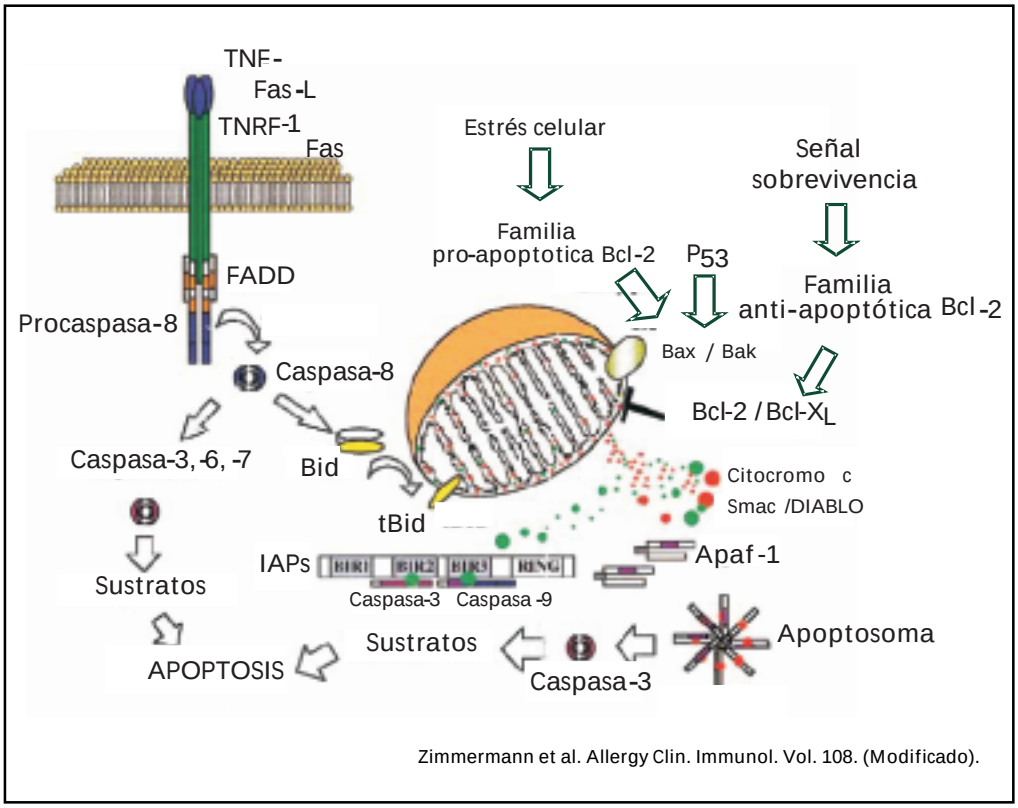


Figura 4. Vías apoptóticas en SNC. Diversas evidencias sugieren que el flujo de Ca++ a través de la mitocondria es el evento central que coordina la fase efectora de la AP.[21] El citocromo c es un componente necesario en la activación del programa apoptótico, lo que sugiere que la mitocondria participa en la AP por la liberación del citocromo c al citosol.[18] El programa genético de muerte ocurre a través de la formación de un apoptosoma (el cual consiste de citocromo c, factor de proteasa activador de AP-1 (Apaf-1), y procaspasa-9), dependiente de ATP o dATP en la célula. Además de la activación del programa genético de muerte mitocondrial por la activación de receptores a citocinas (Fas-L activa la caspasa 8, la cual a su vez activa al gen proapoptótico Bid), o directamente sobre sus diferentes sustratos caspasa 3, 6 y 7.[23]

con una consecuente despolarización de la membrana y una excesiva activación de los receptores a Glu, lo cual produce excitotoxicidad celular.[19] También perturba la homeostasis iónica en el RE y mitocondria, comprometiendo su importante función en el secuestro de Ca^{++}.[19,20]

Por lo tanto, un incremento en la liberación de Ca^{++} mitocondrial por oxidantes activa diferentes enzimas dependientes de Ca^{++}, como proteasas, nucleasas y fosfolipasas, las cuales subsecuentemente llevan a las células a entrar en un proceso de muerte celular por apoptosis (AP) (Figura 2). Sobre la base de estos argumentos anteriores, se puede observar la estrecha relación que existe entre la homeostasis del Ca^{++} y la sobrevivencia celular.[21]

APOPTOSIS

En los procesos apoptóticos se pueden distinguir tres fases: activación, propagación y ejecución, que en ocasiones, se preceden por un periodo de latencia, de extensión variable.[22]

La fase de latencia suele mediarse por señales extracelulares, como la unión de neurotransmisores excitatorios a su receptor en el SNC. [22]

La fase de activación, ya intracelular, se media por segundos mensajeros, como el Ca^{++}, las especies reactivas del oxígeno (ERO) y factores de trascripción.[22] La fase de propagación es mediada por el comienzo de un daño mitocondrial debido a la activación de varias proteínas apoptóticas, y a un aumento en la concentración de Ca^{++} intracelular. [22]

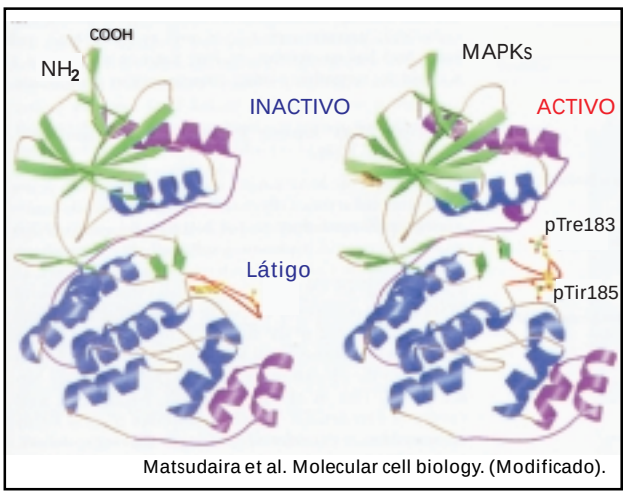


Figura 5. MAPK (p38). Todas las MAPKs contienen la secuencia de aminoácidos Treonina-X-Tirosina (sus residuos Treonina-Tirosina son fosforilados, lo cual da origen a la forma activa), donde X difiere en cada isoforma: para la p38 una glicina.[27]

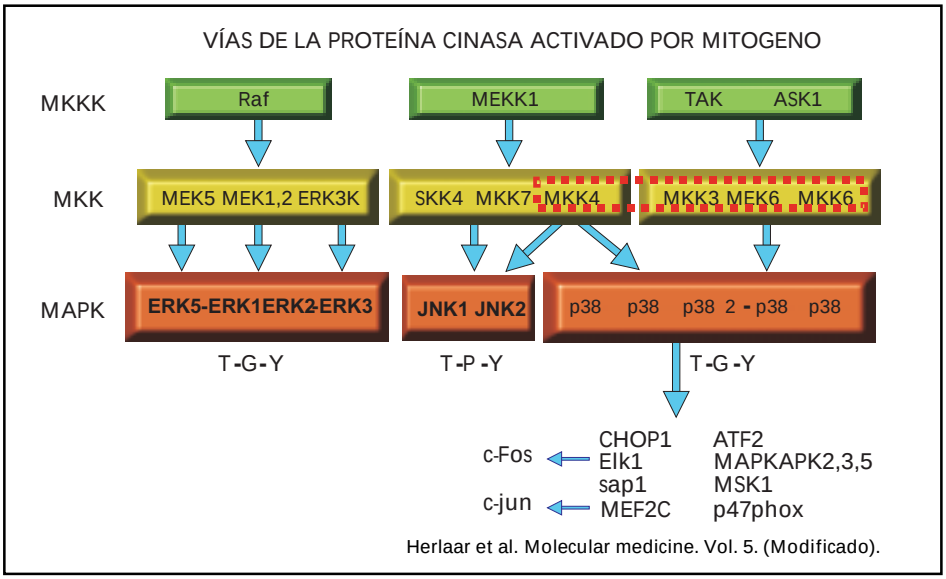


Figura 6. Cascada de señalización de las MAPKs. Una característica común de todos los grupos de MAPK es la fosforilación de los residuos de treonina y tirosina por una MAPK cinasa cinasa, (MAPKKK) es una cinasa serina-treonina que recibe señales de activación de un receptor de membrana y que al fosforilarse activa su sustrato que es una MAPK cinasa (MAPKK), esta cinasa es doblemente específica con la capacidad de fosforilar residuos de treonina y tirosina en su proteína sustrato, una MAPK, la cual fosforila (forma activa).

Finalmente, en la etapa de ejecución, la célula activa procesos de degradación en los que participan proteasas y ADNasas.[22] Entre las dos últimas etapas se sitúa a la mitocondria como organelo clave en el punto de no retorno (Figura 3).[22]

Diversas evidencias sugieren que el flujo de Ca^{++} a través de la mitocondria, es el evento central que coordina la fase efectora de la AP.[21] El citocromo c es un componente necesario en la activación del programa apoptótico, lo que sugiere que la mitocondria participa en la AP por la liberación del citocromo c al citosol.[18]

El programa genético de muerte ocurre a través de la formación de un apoptosoma (el cual consiste de citocromo c, factor de proteasa activador de AP-1 [Apaf-1], y procaspasa-9), dependiente de ATP o dATP en la célula (Figura 4).[23] Así como alteraciones en el RE son suficientes para inducir AP, también un aumento de IP_3 exacerba la toxicidad por Glu (debido a que el RE presenta receptores a IP_3, lo cual produce una liberación de Ca^{++} de almacenes intracelulares).[20]

MAPKs

La vía de señalización que utilizan las células eucarióticas es la de las mitógeno activado protein Kinasas (MAPKs), para la transducción de señales extracelulares a respuestas intracelulares.[24] Se conocen tres principales vías de las MAPKs:

1. Proteína cinasa regulada por señal extracelular [ERK (p42/44)] que se asocia con la diferenciación celular.
2. Cinasa c-Jun NH_2-terminal [JNK(p46/54)] asociada a estrés celular, inflamación y AP.
3. p38 cinasa activada por mitogeno (p38).[24,25]

Una característica común de todos los grupos de MAPK es la fosforilación de los residuos de treonina y tirosina por una MAPK cinasa cinasa (MAPKK$\alpha/\gamma/\delta$), es una cinasa serina-treonina que recibe señales de activación de un receptor de membrana y que al fosforilarse activa su sustrato que es una MAPK cinasa (MAPKK); esta cinasa es doblemente específica con la capacidad de fosforilar residuos de treonina y tirosina en su proteína sustrato, una MAPK, la cual fosforila (forma activa), (Figura 5), otras proteínas citoplásmicas que actúan sobre el núcleo donde pueden regular la actividad de factores de transcripción, que controlan la expresión de genes.[26]

Todas las MAPKs contienen la secuencia de aminoácidos Treonina-X-Tirosina, donde X difiere en cada isoforma: para las ERK corresponde un ácido glutámico, para las JNK una prolina y para la p38 una glicina (Figura 6).[27-28] Este residuo se localiza en un asa de activación cercana al sitio de unión del sustrato y del ATP, esto lleva a un incremento o disminución en la expresión de ciertos genes blanco con una consecuente respuesta biológica.[29]

p38

La p38 es uno de los miembros más importantes de la familia de las MAPKs en el control de la respuesta inflamatoria, se reconoce como la MAPK que se activa en respuesta de estrés fisiológico, lipolisacáridos (LPS), estrés osmótico y exposición a luz ultravioleta.[25,30]

p38 presenta por lo menos por cuatro isoformas (Tabla 4), p38α (también conocida como proteína cinasa activada por estrés 2 [SAPK2]), p38β, p38γ, (también conocidas como SAPK3) y p38δ. La familia de la p38 puede ser dividida en dos grupos, la p38$\alpha/\beta/\beta2$ y la p38γ/δ, basándose en su habilidad para responder a diferentes estímulos.[24,31]

Tabla 4
Isoformas de la MAPK p38

Isoforma MAPK p38	Nombres alternativos	% Homología con p38α	Previo a la activación de la p38	Sustratos
p38α	RK, SAPK2a, CSBP, XMpk2, Mxi2, p38, P40	100	MKK3, MKK4, MKK6, MKK6b, MEK6	ATF2, MAPKAPK2, 3, 5, Sap-1a, CHOP1, Elk1, MEF2C, MSK1, MBP, PRAK, p47^{phox}, MNK1.
p38β (372aa)	SAPK2b	74	MKK6	ATF2, Elk1, MAPKAPK2,3.
p38β2 (364aa)	P38-2	72	MEK6	ATF2, MAPKAPK2, 3, PRAK, Sap-1a.
p38γ (367aa)	SAPK3, ERK6	60	MKK3, MKK6	ATF2, Elk1, Sap-1a, MBP, stathmin.
p38δ	SAPK4	60	MKK6, MKK3	ATF2, Elk1, Sap-1, MBP, stathmin.

Tabla 5
Módulo de activación de la vía p38

Estímulo	Estrés
MAPKKK	PAK
MAPKK	MKK3 Y MKK6
MAPK	p38α, p38β, p38γ y p38δ
Factores de transcripción	MAPKAP cinasa, ATF-2, CHOP1, Elk1, Max, MEF2C
Efecto	Apoptosis

La expresión de cada isoforma en varios tejidos es diferente; p38α se expresa en altos niveles en leucocitos y médula ósea, p38δ se expresa en corazón y cerebro, p38γ y p38δ se expresan principalmente en el músculo esquelético.[25,32]

Las isoformas son activadas por una doble fosforilación en sus residuos Thr^{180} y Tyr^{182} por una cascada de proteínas cinasas,[25] dentro de las cuales están involucradas las MAPKs cinasas: MKK3 y MKK6,[33] siendo el primer paso de la vía la activación de una GTPasa (MAPKKK), vía el cambio de un GDP por GTP.[33]

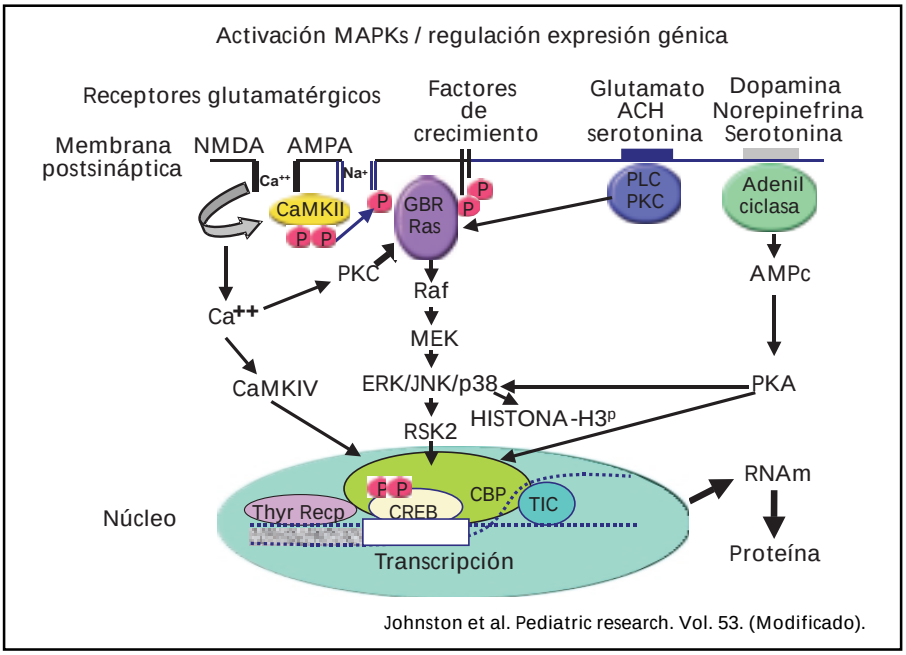
Las MAPKKK-MAPKK previas a la activación de las MAPK dependen de la isoforma y del tipo celular; MKK3 es muy abundante en leucocitos y múltiples estudios demuestran un papel importante para MKK3 en respuestas proinflamatorias y expresión de citocinas; el LPS activa selectivamente p38α vía MKK3 y no MKK4 o MKK6; MKK6 es un activador más común de p38α/β/β2/γ/δ ya que MKK3 sólo activa p38α/γ/δ.[25] Se asigna esta especificidad de las cinasas por sus sustratos (previa activación de las MAPK), en parte a la presencia de unas proteínas de andamiaje o anclaje que coordinan la unión del complejo MAPKKK-MAPKK-MAPK, siendo reconocido este multicomponente como el mecanismo en la regulación de las señales de transducción.[33] Los blancos de la p38 incluyen otras proteínas cinasas como la MAPK activada por proteína cinasa 2 (MAPKAPK2), MAPK activada por proteína cinasa 3 (MAPKAPK3), MAPK activada por proteína cinasa 5 (MAPKAPK5), MnK1/2, MSK1/RSK-B, y factores de transcripción como CREB, ATF-1, ATF-2, CHOP1, p47 phox, Elk1, MEFC2 y MBP (Tabla 5).[24]

Regulación génica por MAPKs

Parte de las funciones de las MAPKs son la regulación de la expresión génica (regula positivamente la activación de varios factores de transcripción),[34] y estar involucradas en el control postranscripcional de la expresión génica; por lo tanto, no sólo sirven como caminos de señalización entre la membrana plasmática y proteínas nucleares que controlan la expresión génica, sino que conservan las funciones de amplificar e integrar varias señales en un complejo control de la expresión génica.[35]

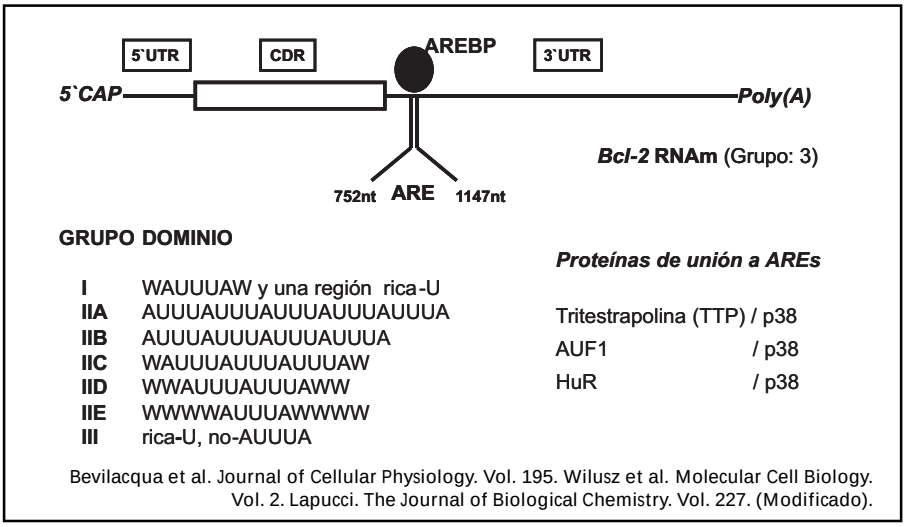
Regulación génica vía p38

La vía p38 regula la expresión génica en dos niveles:



Johnston et al. Pediatric research. Vol. 53. (Modificado).

Figura 7. Mecanismos participantes en la regulación transcripcional vía MAPKs (p38). La p38 interviene en la activación de la maquinaria de transcripción activando sus diferentes sustratos (RSK2) y fosforilación de la H3 (lo cual produce una desestabilidad en el ADN, aumentando la transcripción) regulando la expresión génica.



GRUPO DOMINIO

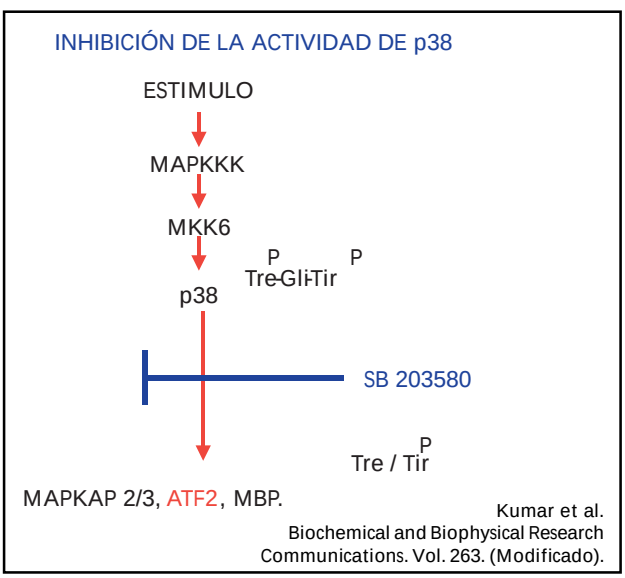
I	WAUUUAW y una región rica-U
IIA	AUUUAUUUAUUUAUUUAUUUA
IIB	AUUUAUUUAUUUAUUUA
IIC	WAUUUAUUUAUUUAW
IID	WWAUUUAUUUAWW
IIE	WWWWAUUUAWWWW
III	rica-U, no-AUUUA

Proteínas de unión a AREs

Tritestrapolina (TTP)	/ p38
AUF1	/ p38
HuR	/ p38

Bevilacqua et al. Journal of Cellular Physiology. Vol. 195. Wilusz et al. Molecular Cell Biology. Vol. 2. Lapucci. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 227. (Modificado).

Figura 8. Regulación postranscripcional de Bcl-2 vía p38. CDR (región codificante), 5' UTR (región 5' no codifícate) y 3' UTR (región 3' no codifícate). Los dominios pertenecientes a las AUREs son pentámeros (AUUUA), los cuales se encuentran en la región 3' no codifícate (3'UTR) y se localizan en grupos que van desde la unión de cinco pentámeros hasta la presencia de uno solo.[40] La estabilidad de los genes que presentan AUREs está dada por el tipo de proteína de unión a AREBs (AREBs: familia AUF-1, familia HuR, familia Hsp70), la cual proporciona estabilidad o desestabilización del ARNm, vía fosforilación de p38.[41]



Kumar et al. Biochemical and Biophysical Research Communications. Vol. 263. (Modificado).

Figura 9. Representación esquemática de la inhibición de p38. Diferentes estímulos a través de proteínas intermediarias activan a diferentes MAPKKK, y ésta a su vez a la MKK6 (MAPKK). Ésta en su momento activa a la vía p38 (MAPK) (fosforilada en su sitio treonina 180 y la tirosina 182), y la p38 a su vez fosforila a sus sustratos MAPKAPK K2/3 y ATF2/MBP en sus residuos de serina y treonina. La actividad de la MAPK p38 se inhibe por el SB203580, pero no su activación.[49]

1. A nivel transcripcional.
   a) A través de la activación de varios factores de trascripción, los cuales están estrechamente relacionados con los elementos reguladores en los promotores de sus genes blanco.[36]
   b) Por la fosforilación-acetilación de la histona H3.[37] En donde la p38 interviene en la fosforilación de la H3 (Ser 10 – 28), lo cual produce una modificación en la cromatina, de manera concomitante con la inducción génica,[38] además de que existe una estrecha asociación entre la fosforilación y la acetilación H3 (Lys – 14) en diferentes modelos (Figura 7).[37,38]

2. A nivel postranscripcional (Clark, 2003) determinando la vida media de algunos elementos ricos en adenina/uracilo (AUREs) de los genes.[39]

Los dominios pertenecientes a las AUREs son pentámeros (AUUUA), los cuales se encuentran en la región 3' no codifícate (3'UTR) y se localizan en grupos que van desde la unión de cinco pentámeros hasta la presencia de uno solo.[40]

La estabilidad de los genes que presentan AUREs está dada por el tipo de proteína de unión, AREBs (AREBs: familia AUF-1, familia HuR, familia Hsp70), la cual proporciona estabilidad o desestabilización del ARNm, vía fosforilación de p38 (Figura 8).[41,42]

Generación de apoptosis vía p38 por excitotoxicidad en SNC

Olney, al buscar la relación entre la excitotoxicidad y AP, realizó un estudio en el cual inducía hipoxia/isquemia (H/I) mediante la oclusión unilateral de la arteria carótida, en ratas de siete días, seguida por un periodo global de H.[14]

Con esto concluyó que el primer efecto directo en la neurodegeneración se lleva a cabo por un mecanismo de excitotoxicidad, que se regula por Glu y donde la neurodegeneración secundaria e indirecta es resultado de un proceso apoptótico,[14] que a su vez se regula por cascadas de señalización intracelular que aún en la actualidad no se han descrito claramente.

Existen evidencias que apoyan el papel fundamental de las JNK/p38 (SAPK: proteínas cinasas activadas por estrés) en el proceso de muerte celular por excitotoxicidad;[43] como describe Mukherjee[44] en su estudio *in vitro*, donde utilizó un fosfolípido bioactivo (FAP: factor activador-plaquetario) que aumenta la liberación de Glu, generada por la activación del receptor NMDA (debido a que es un mensajero retrógrado en la potenciación a largo-plazo). Este trabajo, por lo tanto, identifica la activación del receptor NMDA a través de FAP, que tiene como consecuencia la activación de las SAPK y conduce a la muerte neuronal en hipocampo.

Otro trabajo que apoya la participación de la vía p38 en la excitotoxicidad mediada por Glu, es el estudio que realizó Kawasaki (1996), en el que se evaluó la actividad de p38 bajo la administración de Glu en células cerebelares en cultivo. En este trabajo se observó un incremento de la actividad de la p38 que se asoció a la administración del Glu, y esta activación de p38 fue dependiente de Ca^{++} extracelular y su nivel de activación se correlacionó con el grado de AP en células granulares maduras tratadas con Glu.

Son diversos los modelos que relacionan la actividad de p38 con la muerte celular por apoptosis. Willaime[45,46] demostró *in vitro* que p38 y JNK/c-Jun actúan en paralelo al inducir la muerte en neuronas por ceramida; de manera similar, Namgung[47] comprobó *in vitro* que la vía p38 y la vía JNK3 inducen la muerte celular en neuronas cerebelares, en un modelo de excitotoxicidad inducido por arsénico. Finalmente, Yamagishi[48] fundamentó que ocurre una muerte por apoptosis en neuronas cerebelares vía p38/c-Jun, en un modelo de cambio de osmolaridad de K^+ (26 mM K^+ a 5 mM K^+).

Inhibidores específicos de la vía p38

Los compuestos piridinilimidazoles son los inhibidores específicos de la vía p38, dentro de los cuales el principal es el SB203580, el cual inhibe la actividad de la vía p38 pero no su activación (Figura 9).[49]

El SB203580 actúa por unión competitiva al sitio de ATP. Después de la fosforilación de los residuos de treonina 180 y tirosina 182 por la kinasa MKK6, la MAPK p38 se activa y ocasiona que el ATP se una a su sitio de acción. Sin embargo, la presencia del SB203580 no tiene efecto sobre la activación de la p38 pero sí sobre la fosforilación de estos residuos, por lo tanto, la continua presencia del inhibidor bloquea la habilidad de la p38 en fosforilar sus siguientes sustratos.[49]

Regulación génica vía p38

Los factores de trascripción tienen un papel clave en la regulación de la proliferación celular, progresión del ciclo celular y la apoptosis. Los miembros de la familia ATF/CREB participan en responder señales del medio extracelular y mantener la homeostasis celular. Por ejemplo, ATF2 y ATF3 se implican en el control transcripcional de genes que responden al estrés.[50] La MAPK p38 fosforila directamente ATF-2 en sus residuos de Tre 69, Tre 71 y Ser 90, lo que ocasiona la estimulación de su capacidad transactivadora.[51]

Resultados en nuestro laboratorio indican que la p38 se fosforila y activa durante el proceso de excitotoxicidad, pues el sustrato ATF2 se fosforila por la vía p38. La fosforilación de ATF2 se detectó por Western Blot y éste fue altamente fosforilado en el grupo de GMS a los ocho días de edad posnatal. En adición se demostró cuándo el SB203580 inhibe la fosforilación de ATF2, observando que su expresión disminuye a la dosis de 0.42 µg/g, lo que confirma que el SB203580 suprime la activación de esta vía.[52] Resultados similares se observaron en un modelo de daño cerebral traumático, el cual involucra diversos procesos de excitotoxicidad, donde después del trauma los niveles de ATF2 aumentaron significativamente, y la efectividad del SB203580 se demostró al ver que el estado de fosforilación del sustrato ATF2 se inhibió con dosis micromolares de éste.[53] De igual manera Yamagishi[48] demostró que ATF2 se fosforila y causa apoptosis en un modelo de bajo potasio, efectos que son inhibidos por el SB203580, confirmando la participación de la vía p38.

La actividad de p38 bajo este modelo se correlaciona con la muerte neuronal necrótica o apoptótica como se demostró en el estudio de Rivera.[52] De manera similar, nuestros resultados indican que en la corteza cerebral (Fr1), CA1 y CA3 se incrementó el grado de necrosis en el grupo tratado con GMS. Por otro lado, se observó que en el grupo de SB203580 + GMS se muestra un efecto de inhibición en el grado de necrosis, lo cual determina que la vía p38 participa en este tipo de muerte neuronal. Así como también lo demostró Rivera,[52] en este modelo de excitotoxicidad, efectos que son inhibidos por el SB203580. Esto demuestra que el tipo de muerte neuronal que se observa principalmente a los ocho días es una muerte necrótica o apoptótica tardía, debido al efecto tan agresivo del GMS en este modelo, correlacionando estos datos con lo planteado por Olney "el primer efecto directo en la neurodegeneración, se lleva a cabo por un mecanismo de excitotoxicidad; que se regula por Glu y donde la neurodegeneración secundaria e indirecta es resultado de un proceso apoptótico"; en nuestro laboratorio resultados previos muestran un incremento en el grado de apoptosis (TUNEL) en corteza cerebral a los 10 días.[52]

Esto produce diferentes cambios en la expresión génica así como lo muestra Rivera,[52] (NR1, NR2A, NR2C, NR2D, GluR1, GluR2 y NRSF) y Chaparro[54] (TNF-α, IL-1β, IL-6), con un efecto protector al usar el inhibidor SB203580.[52,54] Lo cual demuestra la participación de la vía p38 en la regulación génica durante un proceso de neurodegeneración (apoptosis) por excitotoxicidad.

REFERENCIAS

1. *Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter. A critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. Neuroscience 1993; 56: 539-55.*
2. *Dingledine R, McBain CJ. Glutamate and aspartate. In Siegel JG, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (Eds). Basic neurochemistry. Lippincott-Raven Press, PH; 1999, pp. 315-33.*
3. *Südhof T. Intracellular trafficking. In Siegel GJ, Agranoff BW, Uhler ME (Eds.). Basic neurochemistry. Philadelphia: Lippincott Raven Press; 1999, pp. 174-88.*
4. *Rodríguez A, López AM. Características farmacológicas de las subunidades de los receptores del glutamato del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Salud Mental 1997; 20: 39-47.*
5. *Ozawa SO, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. Prog Neurobiol 1998; 54: 581-618.*
6. *Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. Pharmacol Ther 1999; 81: 163-221.*
7. *Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. Progress in Neurobiology 1998; 54: 369-415.*
8. *Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptors subunits: diversity, development and disease. Curr Opin Neurobiol 2001; 11: 327-35.*
9. *Feldmeyer D, Cull Candy S. Functional consequences of changes in NMDA receptor subunit expression during development. Journal of Neurocitology 1996; 25: 857-67.*
10. *Takai H, Katayama K, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K. Distribution of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in the developing rat brain. Exp Mol Pathol 2003; 75: 89-94.*
11. *Olsen RW, DeLorey TM. GABA and glycine. In Siegel JG, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (Eds). Basic neurochemistry. Lippincott-Raven Press, PH; 1999, pp. 315-33.*
12. *Mitrovic MM, Nung Jan Y, Yeh Jan L. Ligand-induced signal transduction within hweterodimeric $GABA_B$ receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001; 987: 14643-8.*
13. *Gutiérrez R. The GABAergic phenotype of the "glutamatergic" granule cells of the dentate gyrus. Progress in Neurobiology 2003; 71: 337-58.*
14. *Olney JW. New insights and new issues in developmental neurotoxicology. Neuro Toxicology 2003; 23: 659-68.*
15. *Lapouble E, Montecot C, Sevestre A, Pichon J. Phosphinothricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. Brain Research 2002; 6: 46-52.*
16. *Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. Life Sciences 2001; 69: 369-81.*
17. *Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. Nature 2000a; 1: 120-307.*
18. *Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieberand FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebralischemia, and target*

deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. Brain Research Bulletin 1998; 1: 281-309.
19. Mattson MP, Culmsee C, Zai FY. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. Springer-Verlag 2000b; 30: 173-87.
20. Mattson MP, LaFerla FM, Chan SL, Leissring MA, Shepel PN, Geiger JD. Calcium signaling in the ER: its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neuroscience 2000c; 23: 222-9.
21. Chakrabort T, Das S, Mondal M, Roychoudhury S, Chakrabortis S. Oxidant, mitochondria and calcium: an overview. Cellular Signaling 1999; 11: 77-85.
22. Segura T, Galindo MF, Rallo-Gutiérrez B, Ceña V, Jordán J. Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas. Rev Neurol 2003; 36: 1047-57.
23. Zimmermann KC, Bonzon C, Green DR. The machinery of programmed cell death. Pharmacology & Therapeutics 2001; 92: 57-70.
24. Herlaar E, Brown Z. p38 MAPK signalling cascades in inflammatory disease. Molecular Medicine Today 1999; 5: 439-47.
25. Arbabi S, Maier RV. Mitogen-activated protein kinases. Critic Care Medical; 1: S74-9.
26. Hagemann C, Blank JL. The ups and downs of MEK kinase interactions. Cellular Signaling 2001; 13: 863-75.
27. Seger R, Krebs EG. The MAPK signaling cascade. FASEB J 1995; 9: 726-35.
28. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. Cell 2000; 103: 239-52.
29. Gum RJ, McLaughlin MM, Kumar S, Wang Z, Bower MJ, Lee JC, Adams JL, Livi GP, Goldsmith EJ, Young PR. Acquisition of sensitivity of stress-activated protein kinases to the p38 inhibitor, SB 203580, by alteration of one or more amino acids within the ATP binding pocket. The Journal of Biological Chemistry 1998; 273: 15605-10.
30. Shapiro L, Dinarello CA. Osmotic regulation of cytoline sintesis in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 12230-4.
31. Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. Cell Research 2005; 15: 11-8.
32. Obata T, Brown GE, Yaffe MB. MAP kinase pathways activated by stress: The p38 MAPK pathway. Crit Care Med 2000; 28: 334-40.
33. Garrintong TP, Johnson GL. Organization and regulation of mitogen-activaded protein kinase signalling pathways. Current Opinion in Cell Biology 1999; 11: 211-8.
34. Schaeffer HJ, Weber MJ. Mitogen-activated protein kinases messages from ubiquitous messengers. Molecular and Cellular Biologya 1999; 19: 2435-44.
35. Su B, Karin M. Mitogen-activated protein kinase cascades and regulation of gene expresión. Current Opinion in Immunology 1996; 8: 402-11.
36. Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway activation and fuction. Cellular Signalling 2000; 12: 1-13.
37. Li J, Gorospe M, Hutter D, Barnes J, Keyse SM, Liu Y. Transcriptional induction of MKP-1 in response to stress is associated with histone H3 phosphorylation-acetylation. Molecular and Cellular Biology 2001; 21: 8213-24.
38. Clayton AL, Mahadevan LC. MAP kinase-mediated phosphoacetylation of histone H3 and inducible gene regulation. FEBS Letters 2003; 546: 51-8.
39. Frevel MAE, Bakheet T, Silva AM, Hissong JG, Khabar KSA, Williams BRG. p38 mitogen-activated protein kinase-dependent and independent signaling of mRNA stability of AU-Rich element-containing transcripts. Molecular and Cellular Biology 2003; 23: 425-36.
40. Bakheet T, Frevel M, Williams BRG, Greer W, Khabar KSA. ARED: human AU-rich element an unexpectedly diverse functional repertoire of encoded proteins. Nucleic Acids Research 2001; 29: 246-54.
41. Bevilacqua A, Ceriani MC, Capaccioli S, Nicolin A. Post-transcriptional regulation of gene expression by degradation of messenger RNAs. Journal of Cellular Physiology 2003; 195: 356-72.
42. Dean JLE, Sully G, Clark AR, Saklatvala J. The involvement of AU-rich element-binding proteins in p38 mitogen-activated protein kinase pathway-mediated mRNA stabilisation. Cell Signal 2004; 16: 1113-21.
43. Chen RW, Qin ZH, Ren M, Kanai H, Chalecka-Franaszek E, Leeds P, Chuang DM. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection. J Neurochem 2003; 84: 566-75.
44. Mukherjee PK, DeCoster MA, Campbell FZ, Davis RJ, Bazan NG. Glutamate receptor aignaling interplay modulates stress-sensitive mitogen-activaded protein kinases and neuronal cell death. The Journal of Biological Chemistry 1998; 5: 6493-8.
45. Willaime-Morawek S, Brami-Cherrier K, Mariani J, Caboche J, Brugg B. c-Jun N-terminal kinases/c-Jun and p38 pathways cooperate in ceramide-induced neuronal apoptosis. Neuroscience 2003; 119: 387-97.
46. Willaime S, Vanhoutte P, Caboche J, Lemaigre-Dubreuil Y, Mariani J, Brugg B. Ceramide-induced apoptosis in cortical neurons is mediated by an increase in p38 phosphorylation and not by the decrease in ERK phosphorylation. Eur J Neurosci 2001; 13: 2037-46.
47. Namgung U, Zhengui X. Arsenic induces apoptosis in rat cerebellar neurons via activation of JNK3 and p38 MAP kinases. Toxicology and Applied Pharmacology 2001; 174: 130-8.
48. Yamagishi S, Yamada M, Ishikawa Y, Matsumoto T, Ikeuchi, Hatanaka H. p38 Mitogen-activated protein kinase regulates low potassium-induced c-Jun phosphorylation and apoptosis in cultured cerebellar granule neurons. The Journal of Biological Chemistry 2001; 16: 5129-33.
49. Kumar S, Jiang MS, Adams JL, Lee JC. Pyridinylimidazole compound SB 203580 inhibits the activity but not the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999; 263: 825-31.
50. Persengiev SP, Green MR. The role of ATF/CREB family members in cell growth, survival and apoptosis 2003; 8(3): 225-8.
51. Sano Y, Harada J, Tashiro S, Gotoh-Mandeville R, Maekawa T, Ishii S. ATF-2 is a common nuclear target of smad and TAK1 pathways in transforming growth factor-beta signaling. J Biol Chem 1999; 26; 274(13): 8949-57.

52. Rivera MC, Segura JE, Feria A, Armendáriz J, Beas-Zarate C. NMDA and AMPA receptor expression and cortical neuronal death are associated with p38 in glutamate-induced excitotoxicity in vivo. Journal of Neuroscience Research 2004; 76: 678-87.
53. Mori T, Wang X, Jung JC, Sumii T, Singhal AB, Fini ME, Dixon CE, Alessandrini A, Lo EH. Mitogen-activated protein kinase inhibition in traumatic brain injury: in vitro and in vivo effects. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22(4): 444-52.
54. Chaparro V, Rivera MC, Flores ME, Gómez U, Beas C. Proinflammatory cytokines and apoptosis following glutamate-induced excitotoxicity mediated by p38 MAPK in the hippocampus of neonatal rats. J Neuroimmunol 2005; 165(1-2): 53-62.