

Capítulo 3

Los componentes del sistema nervioso

Daniel P. Cardinali

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ NEURONAS
- ▶ CÉLULAS DE LA GLÍA
- ▶ BIOLOGÍA CELULAR DE LA NEURONA
- ▶ TRANSPORTE AXOPLÁSMICO
- ▶ PROTEÍNAS FIBRILARES DEL CITOESQUELETO NEURONAL
- ▶ BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La información provista por los receptores especializados periféricos, en inmediata conexión con el medio ambiente, es analizada por el sistema nervioso central (SNC), descompuesta en componentes que son la base de las distintas percepciones, almacenándose algunas de estas percepciones en la memoria. El cerebro también contiene infinidad de programas motores para la coordinación de los posibles movimientos de múltiples grupos musculares corporales o la secreción endocrina, exocrina o paracrina de distintos tipos celulares. Las funciones citadas son realizadas por neuronas, y coordinadas mediante las conexiones entre ellas, o "sinapsis".

El cerebro humano adulto contiene aproximadamente 10^{11} neuronas, y por su forma se han caracterizado unos 1000 a 10 000 tipos neuronales diferentes. Un descubrimiento clave para el entendimiento de la función neuronal ha sido el verificar que células con las mismas propiedades básicas son, sin embargo, capaces de producir acciones muy distintas, debido a que están conectadas entre sí y con la periferia en diferentes formas. Es decir, la combinación de unos pocos principios elementales de organización da lugar a una extrema complejidad.

NEURONAS

En una neurona típica pueden identificarse morfológicamente 4 regiones:

- el cuerpo celular, llamado también soma o pericarión
- las dendritas
- el axón
- los terminales axónicos o sinápticos (Fig. 3.1)

La función de las neuronas consiste en generar señales eléctricas y, en algunos casos, señales humoraes, y en esta actividad cada una de las partes señaladas tiene un papel específico.

El cuerpo celular constituye el centro metabólico de la neurona y contiene 3 orgánulos fundamentales:

- núcleo celular, que en las neuronas, a diferencia de otras células, es de gran tamaño
- retículo endoplásmico, donde se sintetizan las proteínas de membrana y secretorias
- aparato de Golgi, donde se realiza el procesamiento de los componentes de membrana y secretorios

Las dendritas son arborizaciones del cuerpo celular que desempeñan el papel de principal zona receptora para la neurona. El axón, proceso tubular que puede alcanzar distancias considerables, actúa como la unidad conductiva de la neurona. Cuando los axones son gruesos están rodeados por una vaina aislante, la mielina, provista por las células de Schwann en la periferia y por la oligodendroglia en el SNC. La vaina de mielina es esencial para la con-

ducción de alta velocidad, y se halla interrumpida en los nervios periféricos, a intervalos regulares, por los nodos de Ranvier.

Los terminales axónicos o sinápticos constituyen los elementos de transmisión de la neurona. A través de ellos, una neurona contacta y transmite información a la zona receptiva de otra neurona, o de una célula efectora (p. ej., muscular).

La zona de contacto se llama sinapsis. Cuando se trata de una neurona, la zona postsináptica se ubica comúnmente en las dendritas y, menos frecuentemente, en el cuerpo neuronal o en las porciones iniciales o finales del axón.

En promedio, existen unos 10^{15} contactos sinápticos en el cerebro humano adulto (unas 10 000 terminaciones sinápticas por neurona, aunque el número de estas terminaciones varía notablemente de un tipo neuronal a otro).

Con base en el número de procesos originados en el cuerpo neuronal, las neuronas se clasifican en 3 grupos:

- unipolares
- bipolares
- multipolares

Las neuronas unipolares son características de los invertebrados y presentan un único proceso primario que da origen a varias ramas. Estas ramas desempeñan las funciones de axones o de dendritas. En los mamíferos, la neurona sensorial primaria de los ganglios de las raíces dorsales es una variante de la neurona unipolar, y se denomina pseudounipolar (Fig. 3.2).

Las neuronas bipolares dan origen a 2 procesos: uno periférico (dendrítico) y otro central (axonal). Las neuronas bipolares de la retina son un ejemplo de esta clase de neuronas.

Las neuronas multipolares son el tipo predominante en el SNC de los mamíferos. Presentan arborizaciones dendríticas y, en general, un solo axón; las arborizaciones dendríticas pueden emerger en todas las direcciones del cuerpo axonal. Son ejemplos de neuronas multipolares las células piramidales de la corteza cerebral, las motoneuronas espinales y las células de Purkinje del cerebelo (Fig. 3.2).

A partir de la longitud del axón, indicativa de la función que desempeñan, se distinguen dos tipos de neuronas:

- Neuronas de axón largo, o de tipo Golgi I, que median la información entre regiones cerebrales (p. ej., neuronas piramidales de proyección de la corteza cerebral), o que proveen un tono basal de excitación a amplias áreas cerebrales (p. ej., neuronas monoaminérgicas del tronco encefálico). La diferencia entre estos dos subgrupos de neuronas Golgi I es el grado de ramificación del axón. En las neuronas de proyección, las ramificaciones se limitan a pocas zonas cerebrales, mientras que en las neuronas monoaminérgicas presentan una profusa arborización "en telaraña", y conectan con numerosas áreas cerebrales.

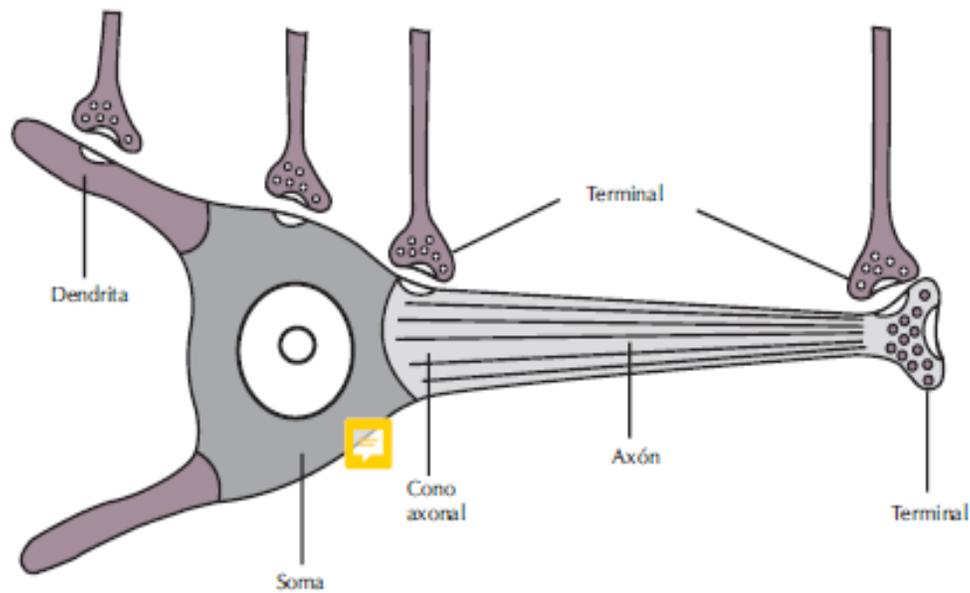


Figura 3.1. Neurona típica con las sinapsis que recibe. De izquierda a derecha: axodendrítica, axosomática, axoaxónica proximal y axoaxónica distal. Esta última es, en general, inhibitoria, y media la inhibición presináptica.

- Neuronas de axón corto, o de tipo Golgi II, que cumplen la función de interneuronas en circuitos locales.

CÉLULAS DE LA GLÍA

El tipo celular más abundante en el SNC está constituido por las células de la glía (Fig. 3.3). Su número excede 10-50 veces el de las neuronas y carecen de la propiedad de generar activamente señales eléctricas. Las células gliales participan en:

- Una función de soporte, semejante al papel del tejido conectivo en otros órganos.
- La función de eliminación de productos de desecho del metabolismo neuronal, o de restos celulares luego de la lesión o muerte celular.
- La provisión de vaina de mielina (Fig. 3.4).
- Una función de buffer espacial de K^+ y de captación de neurotransmisores (p. ej., GABA).
- Una función de guía para la migración neuronal durante el desarrollo.
- Una función de nutrición neuronal.
- Función en la regeneración neuronal. Éste es un campo de desarrollo muy reciente, basado en la identificación de células progenitoras (*stem cells*) de neuronas con características de gliales en varias regiones del SNC, como la corteza de asociación en primates. El concepto tradicional de que las neuronas no se regeneran es hoy controvertido.

Las células gliales se dividen en los siguientes grupos (Fig. 3.3):

- Macroglía, que comprende a los astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y endotelios. Es de origen ectodérmico.
- Microglía, que comprende los fagocitos, que son parte del sistema inmune. Es de origen mesodérmico.

Los astrocitos son responsables de las funciones gliales arriba mencionadas, salvo la de producir mielina, que es función de la oligodendroglía en el SNC y de la célula de Schwann en la periferia (Fig. 3.4). La síntesis de mielina por los oligodendrocitos está, sin embargo, bajo la regulación indirecta de los astrocitos, a través de una interacción de tipo paracrino. Aunque los oligodendrocitos y las células de Schwann están específicamente encargados de la producción de la vaina de mielina, difieren entre sí en varios aspectos funcionales.

Existen unas 400-500 células de Schwann para envolver el axón periférico de una neurona sensorial primaria del nervio femoral (de unos 0.5 metros de longitud, con distancia internodo de Ranvier de aproximadamente 1 mm). En cambio, la prolongación central de esa misma neurona sensorial está contenida, junto con otras semejantes, en un único oligodendrocito (Fig. 3.4). Otra diferencia es que los genes que participan en la síntesis de mielina en la célula de Schwann son activados por la presencia de axones, mientras que los de los oligodendrocitos lo son por la presencia de astrocitos.

Durante el proceso temprano de mielinización, las células de Schwann expresan una glucoproteína (MAG, *myelin-associated glycoprotein*) (sólo una parte minoritaria en la mielina madura), que se encuentra concentrada en la inmediata adyacencia de la membrana axonal. El MAG pertenece a una superfamilia de inmunoglobulinas impli-

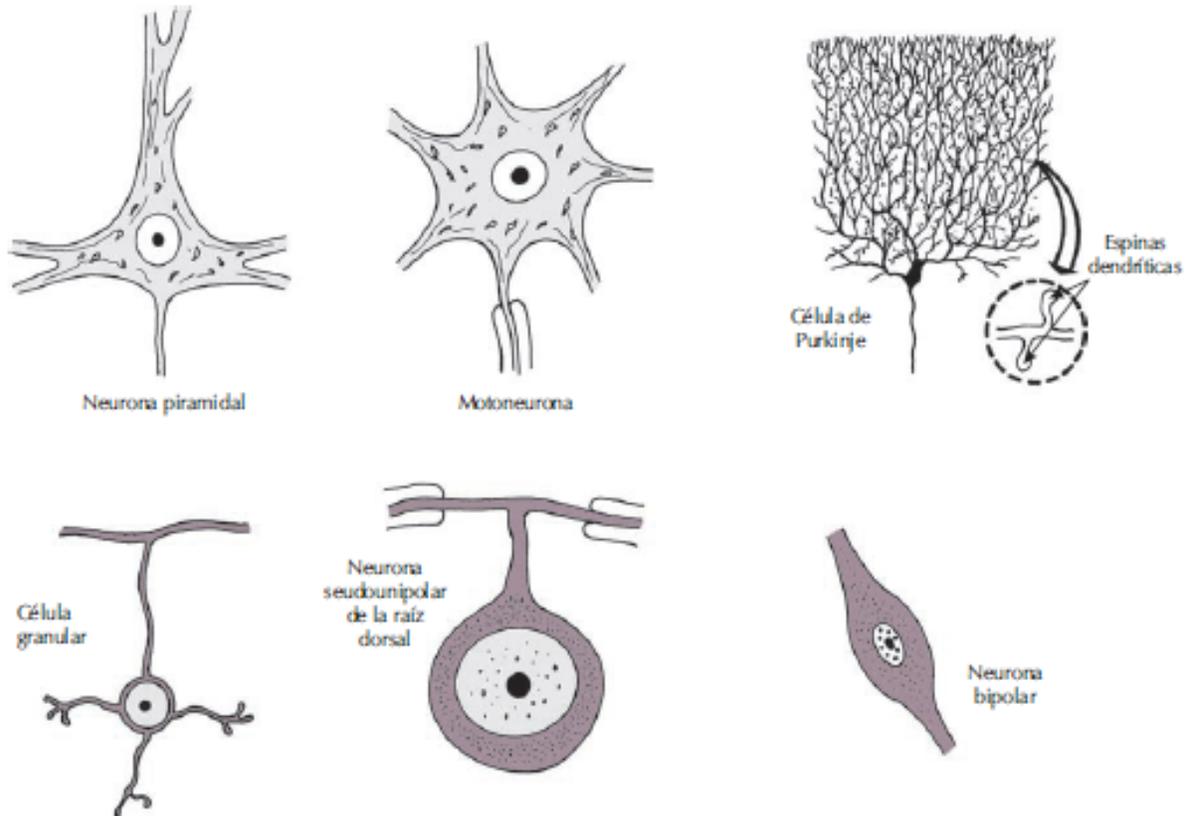


Figura 3.2. Tipos de neuronas en distintas áreas del sistema nervioso central.

cadadas en el reconocimiento celular; otros miembros son el antígeno mayor de histocompatibilidad, la proteína Po, los antígenos de superficie de los linfocitos T y las moléculas de adhesión de células neurales. La principal proteína en la mielina periférica madura es llamada "Po" y atraviesa la membrana celular de la célula de Schwann. Esta proteína pertenece a la superfamilia de proteínas de reconocimiento celular. Su función es la de interactuar con moléculas semejantes en el proceso de compactación de la mielina.

En la parte central de la mielina, que carece de Po, predomina un proteolípido (50% de la proteína presente). El resto de proteínas mielínicas, tanto en la parte central como en la periférica de la mielina, reciben el nombre de "proteína mielínica básica", un conjunto de al menos 7 proteínas derivadas de un mismo gen. Estas proteínas son muy antigénicas, e inyectadas a animales producen una respuesta autoinmunitaria de tipo celular ("encefalitis alérgica experimental"), modelo experimental de uso común en los estudios sobre la patogenia de la esclerosis múltiple humana.

La actividad neuronal, con la consiguiente acumulación de K^+ en el espacio extracelular, produce la despolarización de las células gliales; sin embargo, no hay pruebas definitivas de que los astrocitos participen en la generación de señales eléctricas. Al ser la membrana celular de la célula glial permeable en forma exclusiva al K^+ , este catión es captado con facilidad por los astrocitos, impi-

diéndose así una acumulación que resultaría peligrosa para la función neuronal (función de *buffer* espacial de K^+). Asimismo, y como los astrocitos están conectados entre sí a través de uniones estrechas, se forma un amplio sincitio funcional, que puede perder el K^+ ganado a nivel de una región del sincitio en otra.

Se ha verificado que la conductancia al K^+ difiere entre las distintas regiones del astrocito, siendo muy elevada en el pie vascular. En forma proporcional a la actividad neuronal, la concentración extracelular de K^+ puede variar entre 3 y 10 mM (normal: 2.5 mM), y el diámetro vascular aumenta en un 50% cuando se alcanza la concentración máxima. Al servir los pies vasculares de los astrocitos como *buffer* para el K^+ , proveen un mecanismo eficaz de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

En los últimos años se ha identificado prácticamente toda la gama de canales dependientes de voltaje presentes en las neuronas en células de la glía. Su función, sin embargo, no es conocida. Tanto los oligodendrocitos como los astrocitos expresan canales de K^+ ; sólo los astrocitos poseen canales de Na^+ . Se han identificado también distintos tipos de canales de calcio y aniónicos. Se ha propuesto que estos canales son transferidos al axón, aunque esta hipótesis no ha sido aún probada. La hipótesis más probable es que los canales sean operativos para los distintos procesos de "asistencia de la función neuronal" regulados por la glía.

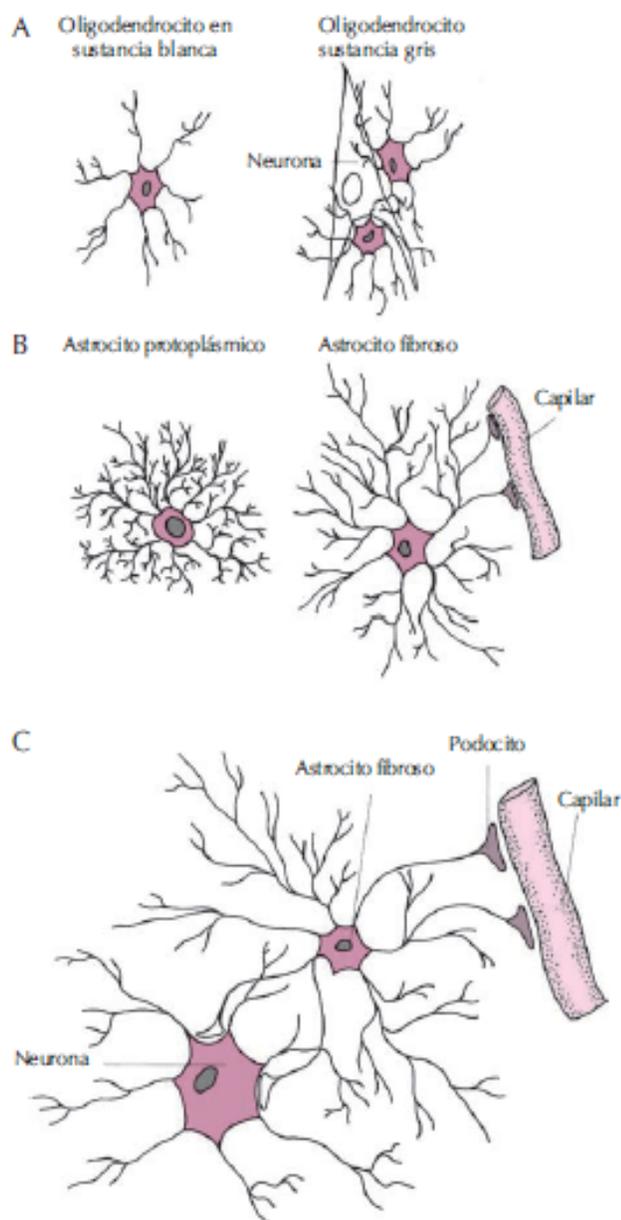


Figura 3.3. Existen dos tipos de macroglia en el sistema nervioso, los oligodendrocitos y los astrocitos. *A.* Los oligodendrocitos se encuentran tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. *B.* Los astrocitos son de forma estrellada pudiendo ser fibrosos o protoplásmicos. *C.* Los podocitos de un astrocito contactan tanto los capilares sanguíneos como las neuronas, por lo que se les atribuye un papel nutritivo.

BIOLOGÍA CELULAR DE LA NEURONA

Hemos mencionado que las formas neuronales son extremadamente variadas (unas 10 000). Esta diversidad citológica es el resultado del proceso embriológico conocido por el nombre de diferenciación. Cada célula diferenciada sintetiza sólo ciertas macromoléculas (enzimas, proteínas estructurales, componentes de membrana, productos de secreción), es decir, utiliza sólo una porción del material genético que contiene. En cierta manera, cada

célula diferenciada es el conjunto de macromoléculas que expresa. Muchos componentes de las neuronas son comunes a otras células y, por lo tanto, no son específicos. Otros componentes se encuentran sólo en las neuronas, o únicamente en ciertos grupos neuronales, y son entonces específicos. Es decir, cada neurona comprende un conjunto de macromoléculas específicas y no específicas.

Como ejemplo de lo antedicho mencionemos algunas diferencias y semejanzas entre los dos componentes neuronales del reflejo miotático. El reflejo miotático está mediado por una neurona sensorial primaria aferente (Ia), con su soma ubicado en los ganglios de las raíces dorsales, y dos prolongaciones: una periférica que termina en el huso muscular del músculo esquelético y una central hacia la médula espinal. El segundo componente neuronal de este reflejo es la motoneurona alfa ubicada en el asta anterior de la médula espinal, y sobre la cual establece sinapsis la prolongación central de la aferente primaria Ia.

La neurona sensorial primaria y la motoneurona alfa difieren entre sí en: a) su forma (seudounipolar en las aferentes primarias, multipolar en el caso de las motoneuronas alfa); b) en el tipo de conexiones que recibe (la información de entrada llega a la motoneurona por las dendritas en un 95%, y sólo 5% por el cuerpo neuronal; en el caso de las neuronas sensoriales, ello ocurre en uno de los extremos pseudounipolares); c) en el tipo de receptor presente en sus membranas celulares (sensible a la deformación celular producida por el estiramiento del músculo en las aferentes primarias; específicos para neurotransmisores como el glutamato, GABA y glicina en las motoneuronas alfa; d) en el transmisor que emplean (glutamato para las aferentes primarias, acetilcolina para las motoneuronas alfa).

Como semejanzas entre ambas neuronas pueden mencionarse, entre otras propiedades: a) similares canales de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} dependientes de voltaje en la membrana neuronal; b) tienen un idéntico mecanismo de intercambio Na-K (la bomba Na/K ATPasa); c) ambos tipos de neuronas presentan axones envueltos por una vaina de mielina.

Analizaremos a continuación algunos aspectos de la síntesis y distribución de las proteínas neuronales. La fracción de material genético expresada por el sistema nervioso es la mayor del organismo. Se calcula que unas 200 000 secuencias distintas de ARN mensajero son expresadas en el cerebro, lo que constituye unas 10-20 veces más que lo observado en el hígado o el riñón.

Con excepción de algunas pocas proteínas codificadas por el genoma mitocondrial, todas las especies de ARN mensajero en las neuronas tienen origen nuclear. Las neuronas sintetizan 3 clases de proteínas: 1) proteínas que se sintetizan en el citoplasma y permanecen en éste; 2) proteínas de síntesis citosólica, pero con destino final mitocondrial, nuclear o peroxisomal; 3) proteínas que se sintetizan en asociación con membranas y se distribuyen por medio de vesículas en distintas organelas.

Las proteínas citoplasmáticas o citosólicas constituyen la fracción más importante y comprenden: 1) elementos fibrilares del citoesqueleto (neurofilamentos, tubulina y actina, y proteínas asociadas, que en conjunto represen-

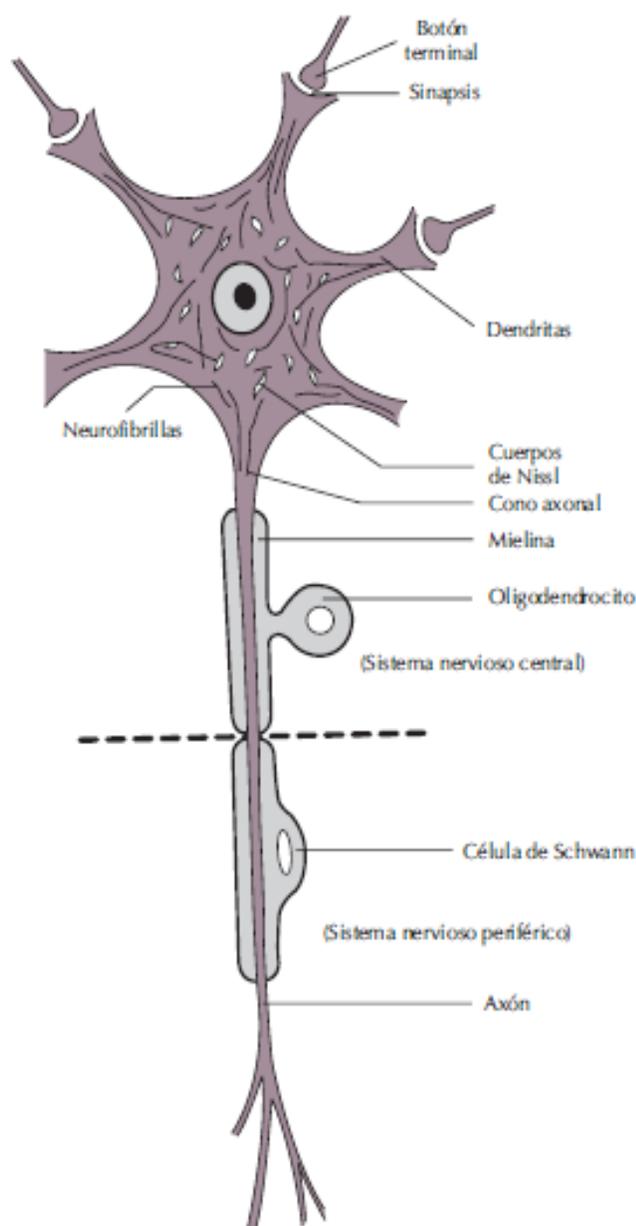


Figura 3.4. La célula de Schwann envuelve el axón periférico de una neurona sensorial primaria. La prolongación central de esa misma neurona sensorial está envuelta por un oligodendrocito.

tan un 20% de las proteínas neuronales); 2) enzimas del metabolismo intermedio. Son proteínas sintetizadas en los polisomas libres y producidas en su forma final, con muy poco procesamiento posterior; 3) las proteínas con destino mitocondrial, nuclear o peroxisomal también se sintetizan en polisomas libres, con inserción posterior en el sitio de destino, llamada transferencia post-traduccional.

Las proteínas de membrana y secretoras resultan de la acción de ARN mensajeros que forman polisomas asociados al retículo endoplásmico rugoso. La sustancia de Nissl basófila, típica de las neuronas, es el resultado de la tinción de este ARN mensajero. La cadena peptídica comienza a sintetizarse por el extremo N-terminal, y existe una secuencia llamada péptido señal, relativamente hidro-

fóbica, que no permanece en la proteína madura. El péptido señal tiene varias funciones. Por un lado, permite al polisoma unirse a la superficie citoplasmática de la membrana del retículo endoplásmico. Asimismo, detiene la traducción del ARN mensajero. Finalmente, se libera el péptido señal y la traducción comienza de nuevo.

Dependiendo del destino final de la proteína, el péptido naciente:

- Se incorpora a porciones de la membrana del retículo endoplásmico que luego se transferirán, previo pasaje por el aparato de Golgi, a la membrana celular (proteínas de membrana) o a distintas organelas, como la membrana nuclear, el aparato de Golgi, las vesículas secretoras, los endosomas, o el mismo retículo endoplásmico. Existen varias configuraciones de inserción de proteínas a membranas, según la atraviesen por uno o varios sitios de inserción (ejemplo de este último caso son las proteínas constitutivas de los canales iónicos).
- Se transloca a la luz de las cisternas del retículo (proteínas secretoras). En el caso de las proteínas secretoras, se produce durante este período un activo procesamiento del péptido original, que incluye ruptura de la proteína en fragmentos de menor peso molecular, glucosilación, sulfatación, etc. Estas modificaciones tienen lugar dentro de vesículas, que por transporte axoplásmico son transferidas hacia la membrana celular.

Puede así concluirse que las proteínas de membrana y las destinadas a la secreción son extensamente modificadas luego de su síntesis, a diferencia de lo que ocurre con las proteínas citosólicas. Los productos secretorios son sintetizados como parte de largas cadenas polipeptídicas, que sufren luego sucesivos procesos de hidrólisis proteolítica.

La producción de pequeñas moléculas a partir de precursores de alto peso molecular tiene diversas consecuencias. En ciertos casos, la orientación final de la proteína en la membrana depende de cómo se elimine la secuencia N-terminal. En otros casos, la hidrólisis asegura la desaparición de secuencias activas de influencia negativa para la función celular. La producción de grandes proteínas precursoras permite la amplificación y diversificación de péptidos secretados. Además de la hidrólisis, el procesamiento comprende la glucosilación mediante el agregado de cadenas de oligosacáridos o la conjugación con lípidos complejos.

Los mecanismos de transferencia de las vesículas desde el retículo endoplásmico al Golgi, y de allí a los sitios de inserción de membrana o de secreción, son complejos y no han sido totalmente elucidados. En todas las células, las proteínas de membrana y de secreción son transportadas a sus sitios finales por una de dos vías diferentes:

- En la vía constitutiva, las vesículas se mueven continuamente para renovar el plasmalema, llevando nuevos constituyentes y reciclando los viejos a tra-

vés de los endosomas. Luego de ser recuperados del plasmalema, los endosomas entran a los lisosomas para ser degradados, o son reciclados para reaparecer en la membrana plasmática.

- En la vía regulada, las vesículas secretorias o sinápticas se fusionan con la membrana celular sólo en el momento de la secreción, que es dependiente de Ca^{2+} .

Existen también otras vesículas que no son secretorias, y que se identifican como precursoras de los lisosomas debido al alto contenido de hidrolasa ácida que presentan. Una cuestión clave en la biología de las neuronas es comprender cómo los componentes celulares son dirigidos a distancia desde el núcleo celular a muy distintos sitios del árbol dendrítico o del axón.

Existen ARNm que se transfieren desde el núcleo neuronal a sitios sinápticos específicos para facilitar la síntesis local de proteínas. Ésta es la razón de que se encuentren polirribosomas en dendritas, inmediatamente por debajo de los sitios postsinápticos. Dos tipos de ARNm predominan en las dendritas, el correspondiente a la proteína citoesquelética MAP2 (*microtubule-associated protein*, véase más adelante), y el que codifica la síntesis de la subunidad alfa de la proteína quinasa dependiente de calmodulina. En menor proporción, se encuentran en las espinas dendríticas ARNm correspondientes a otros componentes del citoesqueleto. Los ARNm mencionados se transportan asociados a los componentes del citoesqueleto, por transporte axoplásmico lento.

Este fenómeno no es exclusivamente neuronal. Por ejemplo, en los oligodendrocitos y en las células de Schwann, la proteína básica de la mielina es sintetizada en los procesos celulares (donde se encuentran los ARNm correspondientes), mientras que los proteolípidos se sintetizan perinuclearmente.

TRANSPORTE AXOPLÁSMICO

Las neuronas son células secretorias. Como las células endocrinas, en las que los gránulos de secreción se ensamblan en el aparato de Golgi, las neuronas presentan vesículas de almacenamiento del transmisor (vesículas sinápticas), también formadas en el sistema neuronal de membranas internas.

A diferencia de las células glandulares, la extrema polarización de la neurona hace que en muchos casos la distancia entre el cuerpo celular y los terminales sinápticos sea considerable. El tráfico de sustancias entre el soma y los terminales o dendritas constituye el transporte axoplásmico (Fig. 3.5).

Existen 2 tipos de transporte axoplásmico:

- Anterógrado
- Retrógrado

Dentro del transporte axoplásmico anterógrado se distinguen los siguientes subgrupos:

- Rápido
- Lento

Esencialmente, todas las organelas celulares que contienen membranas se exportan desde el cuerpo celular por un proceso de transporte axoplásmico anterógrado rápido, de velocidad promedio 400 mm/día. Los principales componentes transportados por este proceso son las vesículas sinápticas y las mitocondrias.

Durante la exocitosis en los terminales neurales, las vesículas sinápticas se reciclan varias veces en el proceso de la neurotransmisión, y la membrana celular es renovada constantemente por nuevos componentes procedentes del soma neuronal. A fin de mantener un equilibrio entre los nuevos componentes de membrana que llegan y los que se reciclan en el terminal, estos últimos retornan en parte al cuerpo celular para su degradación o posterior reutilización. La velocidad de este transporte axoplásmico retrógrado es de unos 200 mm/día.

Además de la función de reciclado de vesículas y porciones de la membrana celular, el transporte axoplásmico retrógrado es utilizado para transferir al soma señales producidas en elementos celulares postsinápticos, como el factor de crecimiento neural. Este factor estimula el crecimiento de grupos neuronales durante el desarrollo embrionario del SNC, y tiene una posible aplicación en la recuperación del tejido neural adulto ante degeneraciones seniles o luego de la lesión. Pertenece a una familia más amplia de moléculas tróficas neurales, llamadas neurotrofinas, y actúa sobre receptores vinculados a tirosina quinasa. Las neurotrofinas de mayor importancia son el factor de crecimiento neural, la neurotrofina 3, la neurotrofina 4/5, y el factor neurotrófico cerebral. Todos se producen en la postsinapsis como consecuencia de la actividad neural, y son transportados por transporte axoplásmico retrógrado a las neuronas presinápticas. Es de interés que tanto la actividad eléctrica normal como las crisis convulsivas repetidas modifican la anatomía y excitabilidad de las redes neurales y la expresión de los genes que codifican la síntesis de neurotrofinas. Es probable que estos mecanismos sean de importancia en procesos normales (p. ej., aprendizaje) y patológicos (epilepsia). Por transporte axoplásmico retrógrado penetran al SNC virus neurotrópicos como los agentes del herpes, de la rabia y de la poliomiéltis, así como toxinas (toxina tetánica).

El transporte axoplásmico anterógrado lento presenta 2 componentes:

- velocidad de 0.5-3 mm/día
- velocidad de 4-6 mm/día

A través del transporte axoplásmico anterógrado lento viajan componentes citosólicos (elementos del citoesqueleto y proteínas solubles). El subtipo más lento comprende las proteínas que forman los neurofilamentos y las que constituyen los microtúbulos (tubulinas alfa y beta y proteínas asociadas, las MAP).

El subtipo más rápido involucra a la actina (que al polimerizarse da origen a los microfilamentos) y a la clatrina

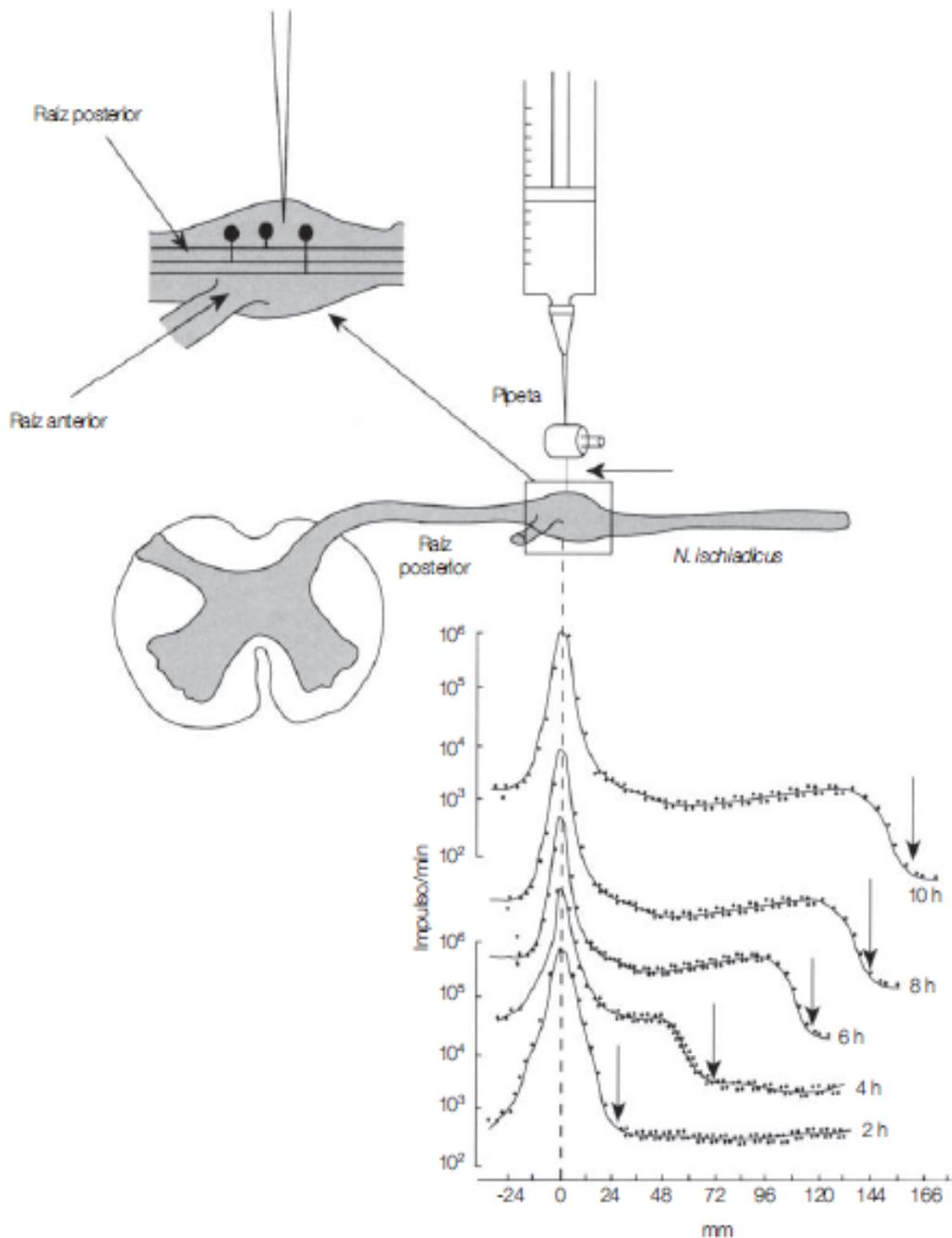


Figura 3.5. Experimento para demostrar el transporte axoplásmico en las fibras sensoriales del *N. ischiadicus* del gato. Leucina marcada con tritio se inyecta en el ganglio de la raíz dorsal y se mide luego tanto la radiactividad en el ganglio como en las fibras sensoriales 2, 4, 6, 8 y 10 horas después. En la abscisa se refleja la distancia entre los puntos de medida y el ganglio. En la ordenada se registra a escala logarítmica la radiactividad en impulsos por minuto. La "onda" de radiactividad se mueve a lo largo del *N. ischiadicus* con una velocidad de 410 mm/día.

(proteína que recubre vesículas en reciclado en el extremo secretorio); la calmodulina también se desplaza en este componente. Como puede apreciarse, los 3 componentes principales del citoesqueleto: microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos son transportados a través del axón y dendritas por transporte axoplásmico anterógrado lento.

La forma de estudio de los distintos tipos de transporte axoplásmico consiste en la inyección de precursores radiactivos (p. ej., aminoácidos) en las cercanías del soma neuronal, y el seguimiento de las macromoléculas marca-

das a lo largo del axón, en distintos momentos luego de la inyección. Mediante este procedimiento se ha establecido que el transporte axoplásmico anterógrado rápido: a) es dependiente de la fosforilación oxidativa; b) no es modificado por inhibidores de la síntesis de proteínas (una vez que el aminoácido radiactivo se ha incorporado); c) se observa aun en axones desconectados del soma. Este transporte rápido está basado en los microtúbulos, que proveen una "vía" estacionaria sobre la cual se mueven las organelas en forma saltatoria.

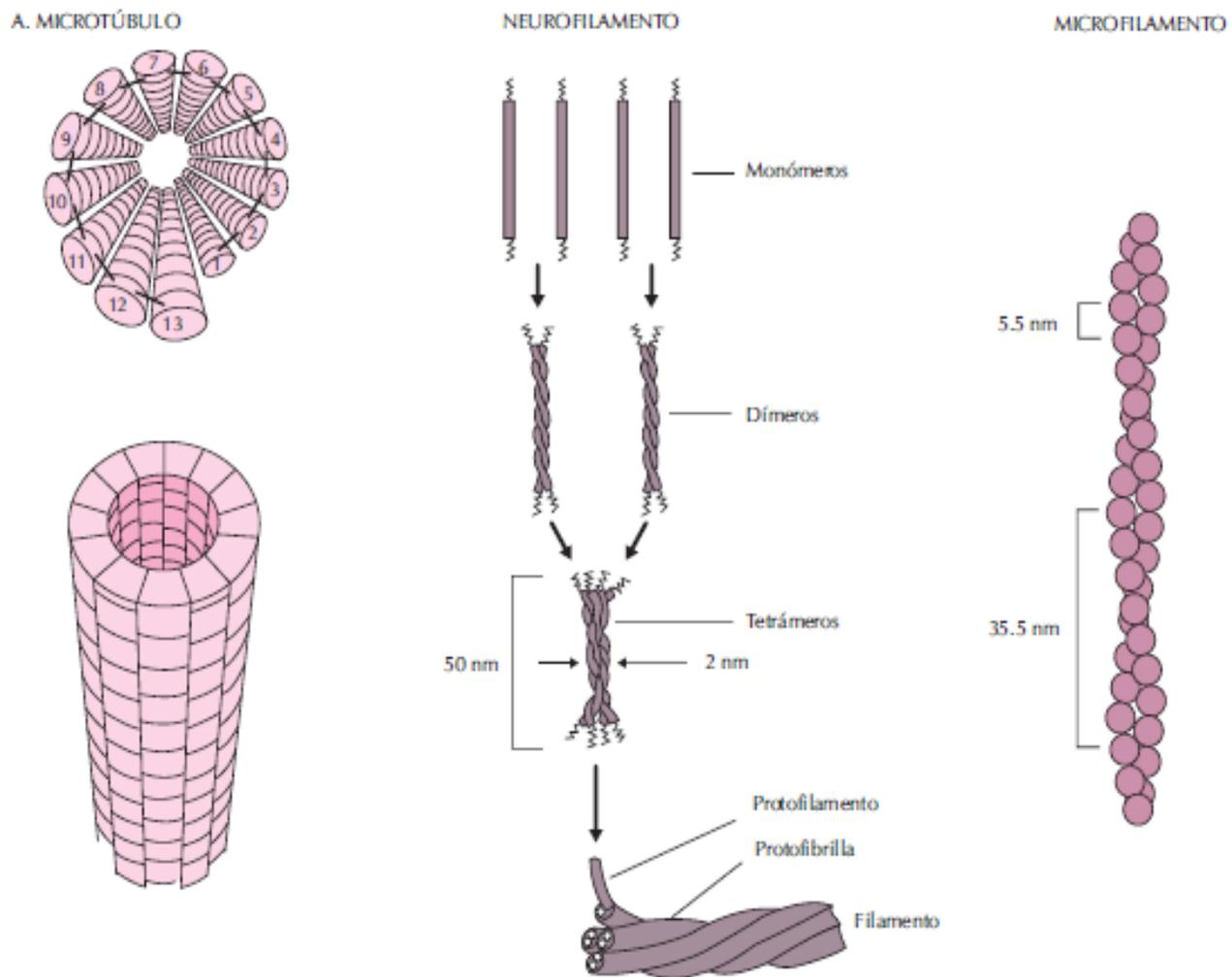


Figura 3.6. Los componentes del citoesqueleto, con su estructura molecular.

El transporte axoplásmico anterógrado rápido depende de uno o más de los filamentos que constituyen el citoesqueleto, es decir, la actina, la miosina y los microtúbulos. Los microtúbulos proveen un “riel” sobre el cual se mueven las partículas, y la translocación, que es dependiente de energía, tendría lugar por deslizamiento de filamentos de actina y miosina, en forma semejante al proceso de contracción muscular.

Como hemos mencionado, los microtúbulos se componen de tubulina y proteínas asociadas (MAP). Una de estas proteínas, la quinesina, de actividad ATPasa, está directamente vinculada con el transporte axoplásmico anterógrado rápido, produciendo, en presencia de ATP, la fuerza necesaria para el desplazamiento de las organelas. Otra proteína de características semejantes, la dineína, es la responsable del transporte axoplásmico retrógrado. Los elementos fibrilares del citoesqueleto neuronal se mueven por transporte axoplásmico lento. Estas proteínas determinan la forma neuronal; presentan cambios de importancia en el envejecimiento normal y patológico (enfermedad de Alzheimer).

PROTEÍNAS FIBRILARES DEL CITOESQUELETO NEURONAL

Son tres los principales elementos fibrilares del citoesqueleto axonal:

- microtúbulos
- neurofilamentos
- microfilamentos (Fig. 3.6)

En cada caso se presentan también proteínas asociadas.

Los microtúbulos, compuestos por 13 protofilamentos de tubulina alfa y beta, tienen un diámetro de unos 25 nm, y están orientados longitudinalmente. Son de importancia para definir la direccionalidad del transporte axoplásmico anterógrado rápido y del retrógrado. Su longitud máxima en las dendritas o en el axón es de unos 0.1 mm, no recorren toda la extensión intracelular, y no se continúan con microtúbulos del cuerpo celular. Diversas proteínas asociadas (MAP-1, MAP-2, tau) regulan la estabilidad de los microtúbulos y promueven su polimerización.

Los neurofilamentos, de 10 nm de diámetro, son los elementos fibrilares más abundantes en los axones (10:1 en relación a los microtúbulos), y constituyen la base del citoesqueleto. Se denominan neurofibrillas a los haces de neurofilamentos visibles al microscopio óptico. Pertenecen, junto a los llamados "filamentos intermedios" de otros tipos celulares, a la familia de proteínas de las citoqueratinas, que además comprende a la proteína fibrilar glial, a la desmina y a la queratina. Están totalmente polimerizados en condiciones fisiológicas. En la enfermedad de Alzheimer degeneran en forma característica (los llamados *tangles* u ovillos de neurofilamentos). Una MAP (tau), anormalmente fosforilada, es responsable de este fenómeno.

Los microfilamentos, de 3-5 nm de diámetro, son polímeros de actina en doble hélice. Su constitución es semejante a la de la actina de otros grupos celulares. En muchos casos, los microfilamentos se fijan a la membrana celular a través de proteínas asociadas como la espectrina neuronal (o fodrina), la anquirina, la vinculina y la talina. La mayoría de la actina neuronal está asociada a la membrana celular; en las dendritas corticales se la encuentra principalmente en las espinas dendríticas, sitio de máxima abundancia de sinapsis.

Los microfilamentos pueden también interactuar con proteínas de la matriz extracelular, como la laminina o la fibronectina, asociándose con proteínas que atraviesan la membrana, las integrinas. Estas proteínas de superficie facilitan la adhesión y reconocimiento celular y se unen a diversos componentes de la matriz extracelular, como la fibronectina, el colágeno o la laminina. Las integrinas son consideradas receptores para señales de la matriz extracelular que afectan a la función celular. Su vía de segundo mensajero es la activación de la tirosina quinasa.

Los distintos componentes fibrilares del citoesqueleto, en su conjunto, se hallan en estado dinámico, alargándose o acortándose en forma continua. Por ejemplo, un 50% de la actina presente está en forma despolimerizada, y su polimerización se regula momento a momento por complejos mecanismos intracelulares, aún no elucidados.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson CM, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends Neurosci* 2003; 26:340-344.

Bennett MV, Contreras JE, Bukauskas FF *et al.* New roles for astrocytes: gap junction hemichannels have something to communicate. *Trends Neurosci* 2003; 26:610-617.

Campbell K, Gotz M. Radial glia. multi-purpose cells for vertebrate brain development. *Trends Neurosci* 2002; 25:235-238.

DA Silva JS, Dotti CG. Breaking the neuronal sphere: regulation of the actin cytoskeleton in neurogenesis. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:694-704.

Davidson BL, Breakefield XO. Viral vectors for gene delivery to the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:353-364.

Dent EW, Tang F, Kalil K. Axon guidance by growth cones and branches: common cytoskeletal and signaling mechanisms. *Neuroscientist* 2003; 9:343-353.

Gao FB, Bogert BA. Genetic control of dendritic morphogenesis in *Drosophila*. *Trends Neurosci* 2003; 26:262-268.

Garner CC, Zhai RG, Gundelfinger ED *et al.* Molecular mechanisms of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci* 2002; 25:243-251.

Goldman S. Glia as neural progenitor cells. *Trends Neurosci* 2003; 26:590-596.

Gotz M. Glial cells generate neurons--master control within CNS regions: developmental perspectives on neural stem cells. *Neuroscientist* 2003; 9:379-397.

Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D. Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. *News Physiol Sci* 2002; 17:27-31.

Lee VM, Giasson BI, Trojanowski JQ. More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2004; 27:129-134.

Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci* 2003; 26:523-530.

Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci* 2003; 26:536-542.

Pellerin L, Magistretti PJ. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. *Neuroscientist* 2004; 10:53-62.

Poliak S, Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:968-980.

Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:65-71.

Rusakov DA, Lehre KP. Perisynaptic asymmetry of glia: new insights into glutamate signalling. *Trends Neurosci* 2002; 25:492-494.

Slezak M, Pfrieger FW. New roles for astrocytes: regulation of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci* 2003; 26:531-535.

Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:49-60.

Waagepetersen HS, Sonnewald U, Schousboe A. Compartmentation of glutamine, glutamate, and GABA metabolism in neurons and astrocytes: functional implications. *Neuroscientist* 2003; 9:398-403.

Yuste R, Bonhoeffer T. Genesis of dendritic spines: insights from ultrastructural and imaging studies. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:24-34.