

78. Gennarelli TA, Tipperman R, Maxwell WL, et al. Traumatic damage to the nodal axolemma: An early, secondary injury. *Acta Neurochirurg* 1993; 57: 49-52.
79. Ishige N, Pitts L, Berry J, et al. The effect of hypoxia on traumatic head injury in rats: Alterations in neurologic functions, brain edema and cerebral blood flow. *J Cer Blood Flow Metab* 1987; 7: 759-67.
80. Ishige N, Pitts L, Berry J, et al. The effects of hypovolemic hypotension on high energy phosphate metabolism of traumatized brains in rats. *J Neurosurg* 1988; 68: 129-36.
81. Nawashiro H, Shima K, Chigasaki H. Selective vulnerability of hippocampal CA3 neurons to hypoxia after mild concussion in the rat. *Neurol Res* 1995; 17: 455-60.
82. Hubschmann OR, Kornhauser D. Effects of intraparenchymal hemorrhage on extracellular cortical potassium in experimental head trauma. *J Neurosurg* 1983; 59: 289-93.
83. Siesjö B. Cell damage to the brain: A speculative hypothesis. *J Cer Blood Flow Metab* 1981; 1: 155-85.
84. Petito CK, Pulsinelli WA, Jacobson G, et al. Edema and vascular permeability in cerebral ischemia: Comparison between ischemic neuronal damage and infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982; 41: 423-36.
85. Wahl M, Unterberg A, Baethmann A, et al. Mediators of BBB dysfunction formation of vasogenic brain edema. *J Cer Blood Flow Metab* 1988; 8: 621-34.
86. Inoue HK, Kobayashi S, Nakamura M, et al. Secondary damage of the cerebral cortex: Blood flow and metabolic studies. In Nakamura N, Hashimoto T, Yasue M, eds. *Recent advances in neurotraumatology*. Tokyo: Springer-Verlag; 1993. p. 256-9.

Composición y estructura de la membrana neuronal: bases moleculares de su fisiología y su patología

C. Giménez

Resumen. Introducción y objetivo. Las neuronas, además de ser capaces de detectar selectivamente las señales de su entorno, pueden integrarlas en el tiempo y el espacio antes de transmitir su mensaje a otras células. Estas capacidades excepcionales de la neurona residen, en gran medida, en la composición y características de su membrana plasmática. Esta revisión intenta, partiendo de una descripción de los principios generales de organización de las membranas celulares, en las cuales se basa la estructura de la membrana de las células nerviosas, describir estructuras de membrana y funciones que son únicas y propias de la membrana neuronal, y su implicación en procesos patológicos. Desarrollo. El presente artículo de revisión comienza con una descripción de los lípidos que forman la membrana neuronal y las fuerzas que los mantienen cohesionados para formar así la estructura básica de la membrana. Se describe, igualmente, alguna de las propiedades biofísicas intrínsecas de las bicapas lipídicas y se hace especial mención a las proteínas de la membrana neuronal, tanto periféricas como integrales, que son, en último término, responsables de su especificidad y diferenciación funcional. Conclusiones. Cada día parece más claro que el conocimiento a nivel molecular de las membranas neuronales, especialmente de las proteínas implicadas en la actividad neuronal, es fundamental para comprender la fisiología de la neurona y su patología. Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen su origen en una síntesis defectuosa o un funcionamiento incorrecto de alguna proteína de la membrana neuronal [REV NEUROL 1998; 26: 232-9].

Palabras clave. Lípidos de membrana. Membrana neuronal. Proteínas de membrana.

THE COMPOSITION AND STRUCTURE OF THE NEURONE MEMBRANE: THE MOLECULAR BASES OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

Summary. Introduction and objective. Neurons besides its ability to selectively detect signals from their surrounding, are able to integrate then in time and space when transmitting their message to other cells. This exceptional ability of the neuron is mainly due to the composition and characteristics of its plasma membrane. In this review, starting with a description of the general principles of cell membrane organization, on which the nerve cell membrane structure is based, we describe the structures and functions which are unique and peculiar to the neuronal membrane and its implications in pathological processes. Development. This review article starts with a description of the lipids forming the neuronal membrane, and the forces which maintain their cohesion to form the basic structure of the membrane. We describe some of the intrinsic biophysical properties of biological bilayers, and also make special mention of the neuronal membrane proteins, both peripheral and integral proteins which are, finally, responsible for specificity and functional differentiation of the neurons. Conclusions. Now a days, it is becoming clearer that the knowledge of the neuronal membrane at the molecular level, specially the proteins involved in neuronal activity, is basic to understand neuronal physiology and pathology. Many disorders of the nervous system have their origins in defective synthesis or incorrect functioning of a particular protein in the neuronal membrane [REV NEUROL 1998; 26: 232-9].

Key words. Membrane lipids. Membrane proteins. Neurone membrane.

INTRODUCCIÓN

La neurona, como cualquier otra célula, está delimitada físicamente por una membrana externa llamada membrana plasmática. Esta membrana define el espacio celular y mantiene las diferencias entre el contenido celular y su entorno. Constituye, portanto, una barrera altamente específica y selectiva para la entrada de

nutrientes a la célula, y controla de forma precisa la salida de productos de desecho. Por otra parte, genera y mantiene diferencias de concentración de una serie de iones que son de vital importancia para la actividad celular. La composición y las propiedades de la membrana plasmática neuronal están condicionadas e íntimamente relacionadas con la función fisiológica que desempeñan

Recibido: 28.10.97. Aceptado: 16.11.97.

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Correspondencia: Dr. Cecilio Giménez. Centro de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. E-28049 Madrid.

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

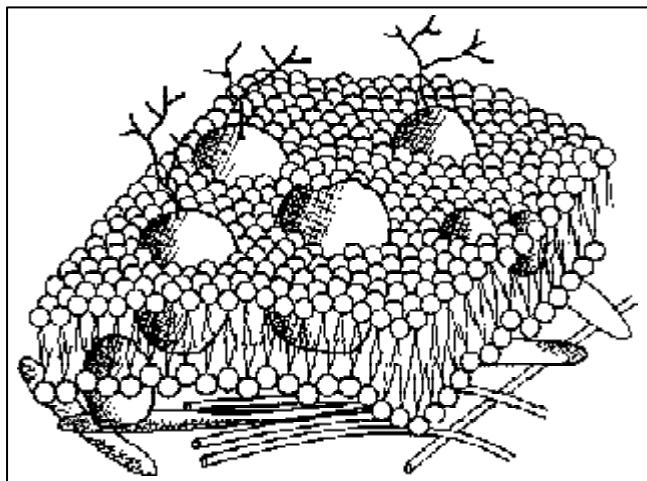


Figura 1. Modelo de membrana tipo mosaico fluido propuesto por Singer y Nicholson. En este esquema de un corte tridimensional de la membrana se representa la bicapa lipídica y algunas proteínas integrales de la misma. Las superficies de estas proteínas que se encuentran expuestas al medio acuoso, ya sea interno o externo, contienen restos iónicos o polares, mientras que la parte embebida en la membrana tiene carácter hidrofóbico. Hacia el exterior celular se proyectan una serie de 'antenas' que corresponden a cadenas de carbohidratos, mientras que en el interior se representa el entramado de citoesqueleto y su interacción con las proteínas de la membrana.

las células nerviosas, puesto que en último término la generación y transmisión de señales por parte de las mismas se fundamenta en variaciones del potencial eléctrico de sus membranas.

Sin entrar a describir en detalle la génesis de los diferentes modelos de membrana que han sido propuestos a lo largo del tiempo, en los años setenta se produce un cambio radical en el concepto y la visión estructural de la membrana celular. En este momento pasa de ser considerada una estructural lipídica rígida flanqueada por proteínas semidesnaturalizadas, a ser vista como una estructura muy dinámica y flexible. Este concepto actual de la membrana tiene su origen en el modelo propuesto por S. Jonathan Singer y Garth Nicholson en 1972, y básicamente consiste en una bicapa lipídica a la cual se incorporan una serie de proteínas hidrofóbicas integrales periféricas. El modelo, que es conocido desde entonces como *modelo del mosaico fluido* (Fig. 1), ha sido ampliamente aceptado y es general para todos los tipos de membranas biológicas [1]. La bicapa lipídica, que constituye el armazón de la membrana, tiene una estructura lábil con consistencia líquido-cristalina lo suficientemente fluida como para permitir la difusión lateral, tanto de los lípidos componentes como de algunas de las proteínas integrales de la misma. La mayoría de estas proteínas de membrana contienen restos de azúcares unidos y son, por lo tanto, glucoproteínas. Dirigen las funciones más importantes y específicas de la neurona puesto que actúan como receptores para neurotransmisores u hormonas, canales iónicos, transportadores, moléculas de adhesión o reconocimiento, etc.

LÍPIDOS INTEGRANTES DE LA MEMBRANA NEURONAL

Los elementos constituyentes de la membrana son lípidos, proteínas y carbohidratos, además de agua e iones metálicos. La proporción en que estos componentes están en la membrana depende del tipo celular o, incluso, dentro de una misma célula, pueden variar de una a otra parte de la misma (soma, dendritas, axón) [2,3]. Así, la membrana de la mielina puede contener tres cuartas partes de

Tabla I. Composición de membranas típicas.

Componente	Mielina	Eritrocito	Mitocondria	Bacteria	Cloroplasto
Lípido: proteína	3:1	1:2	1:3	1:3	1:1
Fosfolípidos (%)	43	61	90	48	12
Glucolípidos (%)	42	11	—	52	80
Esteroles (%)	17	28	Trazas	—	Trazas

Tabla II. Diferentes tipos de lípidos en membranas de células de mamíferos.

Clase de lípido	Tipo de membrana					
	Plasmática	Lisosómica	Nuclear	Reticulo endoplásmico	Mitocondrial	Golgi
PC	18,5	23	44	48	37,5	24,5
PE	11,5	12,5	16,5	19	28,5	9
PS	7	6	3,5	4	0	2,5
PI	3	6	6	7,5	2,5	5
Cardiolipina	0	5	1	0	14	0
Otros fosfolípidos	5	0	1	1,5	0	6,5
Colesterol	19,5	14	10	5,5	2,5	7,5
Esteres de colesterol	2,5	8	1	1	1	4,5
Ácidos grasos libres	6	—	9	3,5	9	18
Triglicéridos	7	2,5	4	5	5	16
Esfingomielina	12	23	3	5	0	6,5
Glucolípidos	8	—	—	—	0	—

PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PS: fosfatidilserina; PI: fosfatidilinositol. Los valores representan el % sobre el total de lípidos.

su peso en forma de lípidos, mientras que la membrana interna de la mitocondria puede tener esta misma proporción de proteínas (Tabla I). Por otra parte, no todos los lípidos integrantes de la membrana son los mismos en cada célula u orgánulo celular. Los lípidos, atendiendo a su estructura, se clasifican en fosfolípidos, glucolípidos (esfingolípidos) y esteroides. Indudablemente, las propiedades estructurales y funcionales de cada membrana dependen, en gran medida, de la proporción en que cada clase de lípido se encuentre en la misma [4] (Tabla II).

Desde hace bastantes años se conoce la importancia de los lípidos en la formación de las membranas biológicas. Se sabía que tanto la correlación entre la permeabilidad de pequeñas sustancias a través de la membrana y su coeficiente de partición en fases aceite/agua, como su alta impedancia eléctrica, deberían ser una consecuencia de la presencia de una barrera de cadenas hidrocarbonadas que se estimaba teóricamente en 3,3 nm de espesor. Todos estos datos estaban a favor de la idea de que la membrana debería estar formada por una bicapa lipídica en forma de monocapa y, de hecho, se comprobó en el caso de los eritrocitos, primer tipo celular en el que se estudiaron sus membranas en detalle, que una monocapa formada por todos los lípidos extraídos de su membrana era comparable al área total de la membrana del eritrocito con una razón cercana a dos, lo que demostraba que la membrana debería tener forma de bicapa lipídica. Esta estructura en forma de bicapa lipídica ha sido más tarde comprobada experimentalmente a través de estudios con difracción de rayos X y microscopía electrónica.

Las fuerzas que actúan entre los lípidos, y entre los lípidos y las proteínas dentro de las membranas, y, por lo tanto, las respon-

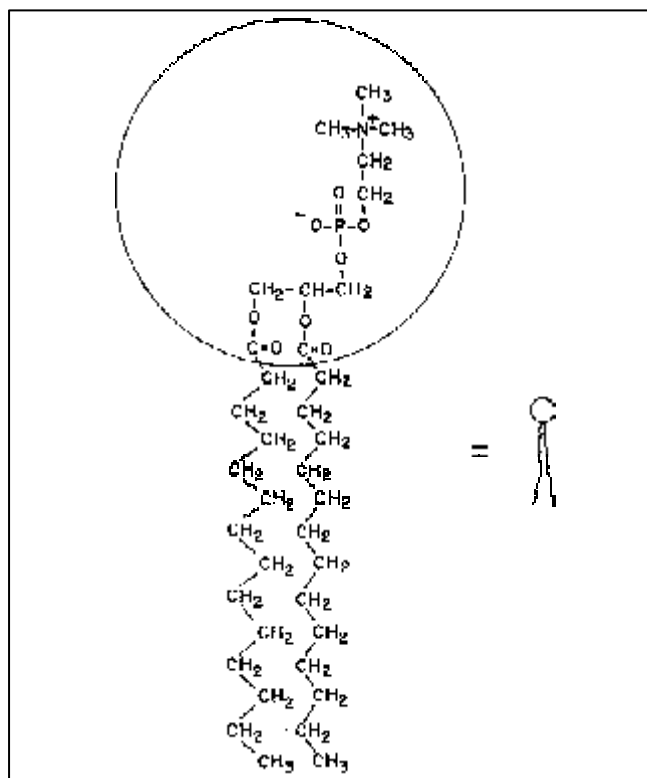


Figura 2. Representación detallada y esquemática de un fosfolípido típico de membrana con un fuerte carácter anfipático. En la molécula de fosfatidilcolina se puede apreciar una parte polar, representada en el interior de un círculo, y una parte hidrofóbica compuesta por dos cadenas hidrocarbonadas de longitud variable.

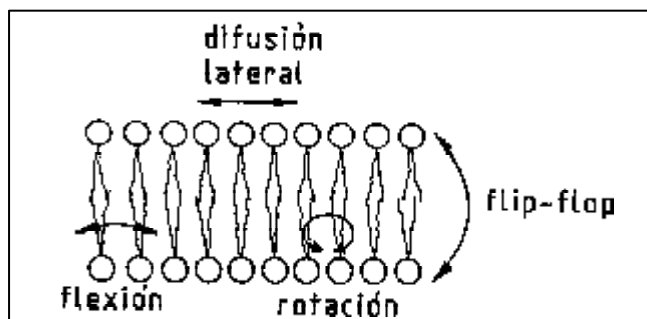


Figura 4. Representación esquemática de los diferentes movimientos que los lípidos pueden experimentar en el interior de la bicapa lipídica.

sables de que todos estos elementos se encuentren físicamente cohesionados, son principalmente no covalentes. Enlaces de tipo iónico-salino (fuerzas electrostáticas), enlaces por puentes de hidrógeno e interacciones por fuerzas de Van der Waals son los responsables de mantener intacta la estructura de las membranas biológicas. Aunque cualquiera de ellas, tomada de forma individual, es de naturaleza débil cuando se la compara con los enlaces covalentes, en los sistemas biológicos como las membranas, actúan en tal número, que confieren al sistema una enorme estabilidad. Para entender las fuerzas que mantienen unidos a los fosfolípidos en el interior de una membrana, hay que saber que, en general, una sustancia es soluble si sus moléculas tienen una tendencia a interactuar con las moléculas de agua más fuertemente que entre ellas mismas. Las moléculas de gran tamaño, como es el caso de muchas moléculas biológicas, pueden tener dominios o zonas que difieran en polaridad. Las partes hidrofóbicas de sus

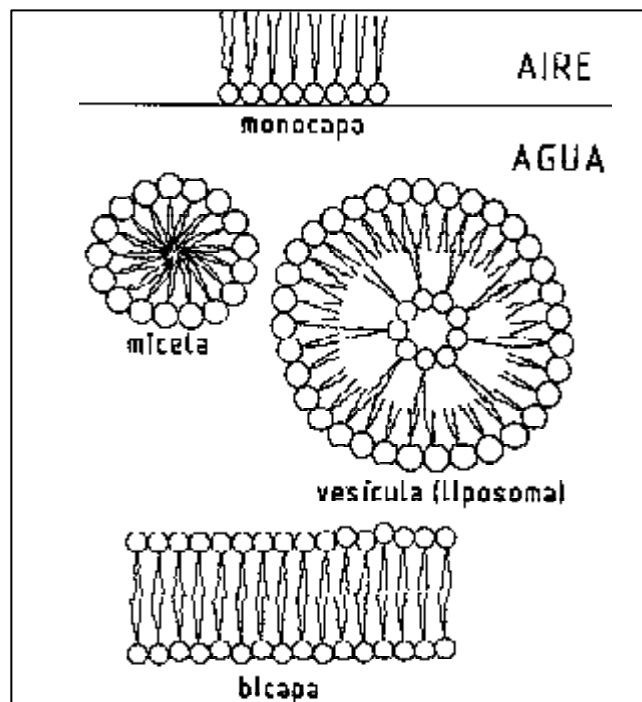


Figura 3. Diferentes estructuras formadas por fosfolípidos en una fase acuosa. Cada molécula se representa, siguiendo el esquema de la figura 2, como una cabeza polar unida a dos cadenas hidrofóbicas.

superficies pueden actuar entre sí formando micelas, de forma que, a través de esta estrategia, se reduzca al mínimo la exposición de superficies no polares a la fase acuosa, mientras que las partes más polares de los lípidos pueden interactuar con los dipolos de agua circundantes e hidratarse. Las moléculas que, como los lípidos y muchas proteínas de membrana, poseen zonas polares y no polares separadas y bien definidas, se denominan anfipáticas. Un ejemplo claro de moléculas anfipáticas lo constituyen los detergentes y la mayoría de los lípidos complejos formadores de membranas [5] (Fig. 2).

Los fosfolípidos constituyen la mayoría de los lípidos en todas las membranas biológicas. Poseen una cabeza polar compuesta por una molécula de glicerol –o esfingosina en algunos casos– esterificada con ácido fosfórico, y una cola hidrocarbonada formada generalmente por dos cadenas de ácidos grasos esterificados en posiciones contiguas del glicerol (Fig. 2).

En un medio acuoso, la cabeza polar de los fosfolípidos interacciona con las moléculas de agua circundante o con los otros componentes de la fase acuosa, mientras que las colas no polares interaccionan con ellas mismas formando una fase separada (Fig. 3). Las moléculas de fosfolípidos dentro de la membrana tienen un alto grado de movilidad. Sus cadenas carbonadas pueden tener movimientos de flexión y rotación, mientras que la molécula completa puede moverse en las dos direcciones de un plano a través de un proceso de difusión lateral (Fig. 4). Dependiendo del grado de movilidad de los lípidos, esta fase puede presentar dos estados, cristalino-rígido, o bien cristalino-líquido en forma de fase fluida en dos dimensiones. En el caso de bicapas formadas por una sola clase de fosfolípido (membranas artificiales), estos dos estados –o fases– se interconvierten con facilidad a temperaturas de transición muy definidas aunque, en general, las membranas celulares presentan temperaturas de transición en un rango amplio y menos preciso debido a la presencia de colesterol y a la heterogeneidad de las

Tabla III. Composición de la mielina de diferentes especies y comparación con la membrana plasmática de oligodendrocitos de cerebro de ternera.

Componente	Mielina			Oligodendrocito
	Humana	Buey	Rata	Ternera
Proteína	21,3	22,3	36,0	54,2
Lípidos	78,7	77,7	64,0	42,5
Gangliósidos	0,5	0,5	0,5	0,5
PC	10,9	8,2	10,5	25,4
PE	13,6	15,1	18,0	7,3
PS	5,1	4,9	6,2	5,1
Esfingomielina	4,7	5,1	3,4	5,4
Colesterol	40,9	44,4	42,7	36,4
Cerebrósidos	19,7	19,8	16,9	12,4
Otros lípidos	5,1	2,5	2,3	7,7

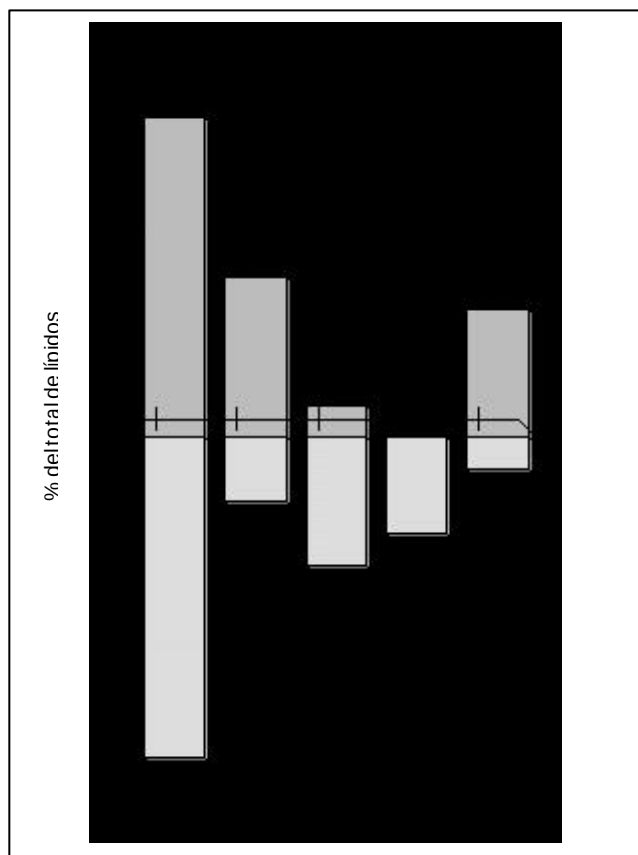
PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PS: fosfatidilserina. Los valores de proteínas, lípidos y gangliósidos representan el % sobre peso de tejido seco. Los valores del resto de los compuestos representan % mol sobre el total de lípidos.

partes polares y no polares de sus constituyentes. Para un funcionamiento correcto de la membrana, ésta debe estar en forma de líquido-cristalino, lo cual permite a las moléculas de fosfolípidos poseer una gran movilidad dentro del plano de la membrana [6].

Los ácidos grasos componentes de los lípidos de la membrana neuronal están en un rango de estructura muy definido, tanto por la longitud de su cadena hidrocarbonada, como por su grado de insaturación. Los más abundantes son los C_{16} y C_{18} saturados o con una insaturación, pero, en general, abundan el palmítico ($C_{16:0}$), palmitoleico ($C_{16:1}$), esteárico ($C_{18:0}$), oleico ($C_{18:1}$), linoleico ($C_{18:2}$), linolénico ($C_{18:3}$) y araquidónico ($C_{20:4}$). Esta composición en ácidos grasos, en muchos sentidos tan peculiar, parece ser de capital importancia para la formación y posterior estabilización de las fases lipídicas simples que dan lugar a la aparición de la bicapa final. En general, los fosfolípidos (cuya estructura general se detalla en la figura 2) tienen dos ácidos grasos esterificados en las posiciones 1 y 2 de la molécula de glicerol. Casi invariablemente, uno de estos ácidos grasos es saturado y el otro insaturado, ocupando este último la posición 2. El significado de esta estructura, de nuevo tan peculiar y repetitiva, es aún un misterio [7].

Llama la atención el alto contenido en colesterol, tanto libre como esterificado, que tienen la mayoría de las membranas biológicas (Tabla III). El colesterol es un compuesto, desde el punto de vista químico, de una gran rigidez estructural, con estructura planar, muy hidrofóbico y con una gran tendencia a introducirse en las membranas lipídicas, reduciendo su movilidad y, por lo tanto, su fluidez. El contenido relativo y la distribución local de colesterol en una membrana regula la fluidez de la misma controlando el movimiento de los fosfolípidos. Un fenómeno singular lo constituye el hecho de que haya dos veces más colesterol en la cara externa de la membrana que en la interna, lo que sugiere que la cara interna de la mayoría de las membranas es mucho menos viscosa que la externa. Algunas membranas tienen menos contenido de colesterol que otras, pero su ausencia siempre es compensada con otros lípidos. Así, la membrana interna mitocondrial, que posee un bajo contenido en colesterol, lo compensa con un alto contenido de cardiolipinas, un fosfolípido también llamado fosfatidilglicerol, y que confiere rigidez a la membrana [8,9].

Además de factores endógenos, como el contenido en colesterol, hay una serie de factores externos que pueden modificar el

**Figura 5.** Composición asimétrica de fosfolípidos en las membranas biológicas. PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PS: fosfatidilserina; Esf.: esfingomielina.

estado de fluidez de la membrana. Un gran número de neurotoxinas y compuestos neuroactivos actúan a nivel de la membrana neuronal; unos interactuando en sitios específicos como receptores o transportadores, y otros muchos a través de efectos no específicos modificando propiedades generales de la membrana. Algunos anestésicos locales son un ejemplo claro de los segundos. Se trata, en general, de sustancias muy hidrofóbicas capaces de disminuir la temperatura de transición de fase de algunos lípidos y, por lo tanto, capaces de incrementar la fluidez de la membrana. A su vez, cambios en la fluidez de la membrana inducen cambios en la permeabilidad a iones como el sodio, o a sustancias de bajo peso molecular, lo que modifica de una forma notable las propiedades de la neurona en cuanto a sus posibilidades de conducción de impulsos nerviosos [10-13]. En otros casos, compuestos que alteran la composición o las características biofísicas de la membrana, tienen efectos específicos sobre sistemas asociados a la misma. Por ejemplo, el tratamiento continuado con sales de litio, muy frecuente en la terapia de desórdenes afectivos, es de gran eficacia en depresiones de tipo bipolar. Se ha demostrado que el litio, además de inhibir sistemas enzimáticos ligados a componentes de membrana y relacionados con el metabolismo de los fosfatos de inositol, actúa alterando las propiedades de fluidez de la membrana de las terminales nerviosas, lo que hace modificar específicamente la actividad de los transportadores de serotonina, unas proteínas de la membrana responsables del mantenimiento de los niveles de serotonina en el espacio intersináptico y, por tanto, de la modulación de vías serotoninérgicas [14,15].

Un fenómeno interesante, general en todas las membranas

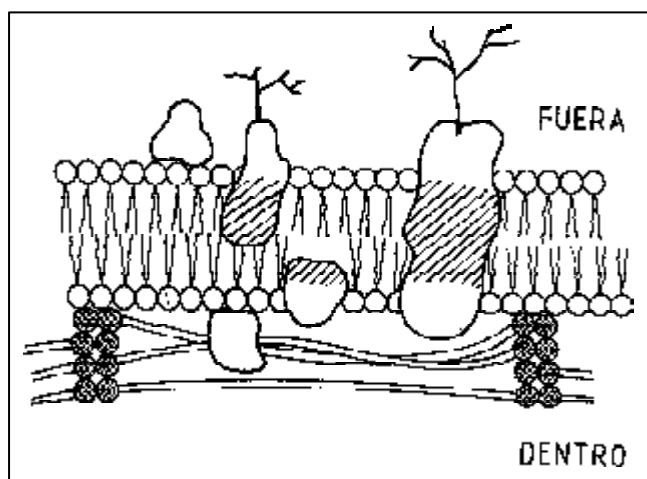


Figura 6. Esquema en el que se representan proteínas integrales y periféricas de la membrana según el modelo del mosaico fluido. Las zonas sombreadas representan las partes más hidrofóbicas de las proteínas.

celulares, y de gran trascendencia en cuanto a su funcionamiento, es el hecho de que exista una asimetría en la distribución de fosfolípidos en la membrana [16] (Fig. 5). Así, por ejemplo, en el eritrocito hay una mayor proporción de fosfatidilcolina y esfingomielina en la cara externa que en la cara interna, mientras que ocurre lo contrario en cuanto a la fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina. De cualquier manera, este hecho es compatible con la existencia de un movimiento, llamado *flip-flop*, mediante el cual se produce el paso de fosfolípidos de una cara de la membrana a la contraria, si bien es cierto que se trata de un intercambio extraordinariamente lento (Fig. 4). Aunque el significado fisiológico y las repercusiones funcionales de este fenómeno de asimetría son desconocidos hasta el momento, es muy probable que se trate de un parámetro que en gran medida condicione las propiedades eléctricas de la membrana y, por lo tanto, sus posibilidades de comunicación.

Hoy es incuestionable el hecho de que la composición lipídica de la membrana sea un factor determinante para su correcta funcionalidad y, al contrario, que pequeños cambios en la composición de fosfolípidos, o de los ácidos grasos que forman parte de ellos, o de la proporción de colesterol, comporten disfunciones en la membrana que, en muchas ocasiones, son la causa, o están relacionados con estados patológicos muy diversos. Procesos de envejecimiento celular, procesos de excitotoxicidad provocados por hipoxia, anoxia o trauma, o procesos que subyacen a enfermedades neurodegenerativas, son ejemplos de situaciones que llevan paralelamente cambios importantes en la membrana neuronal [17-21] y que pueden, por tanto, ser susceptibles de aproximaciones terapéuticas tendientes a preservar o reponer componentes lipídicos básicos de la membrana de las células nerviosas [22].

PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA NEURONAL

El modelo del *mosaico fluido* incluye la existencia de dos clases de proteínas de membrana: integrales y periféricas. Las proteínas integrales de membrana, tipo al cual pertenecen la mayoría de las proteínas de la membrana neuronal, se encuentran embebidas en la bicapa lipídica de la cual sólo se las puede extraer destruyendo la membrana con detergentes. Se trata de proteínas muy insolubles en agua y, por lo tanto, de naturaleza hidrofóbica. Dependiendo de su carácter más o menos hidrofóbico, pueden penetrar en la membrana parcial o totalmente, lo que implica una distribución

asimétrica de éstas a uno y otro lado de la misma [23] (Fig. 6). Esta asimetría estructural se traduce en una asimetría funcional como ocurre con los transportadores, los receptores o la propia bomba de sodio (Na^+ , K^+ -ATPasa).

Una parte considerable de la masa total de la membrana plasmática (2-10%) corresponde a carbohidratos, de los cuales la mayoría están formando parte de glucoproteínas, y sólo una pequeña parte corresponden a glucolípidos. Las glucoproteínas de membrana contienen cadenas de azúcares unidos a restos de serina, treonina o asparagina pertenecientes a la cadena polipeptídica de la proteína. El papel fisiológico de estas cadenas de carbohidratos es, en la mayoría de los casos, desconocido pero se sabe que en ocasiones sirven como señal indicadora del destino final de la proteína. Esto significa que la proteína, una vez sintetizada de novo, necesita una señal específica que la dirija a la parte de la membrana donde tiene que ser insertada, lo cual tiene especial relevancia en células, como las neuronas, que son polares, es decir, que poseen zonas muy diferenciadas estructural y funcionalmente de la membrana (soma, axón, dendritas). Estas señales 'indicadoras de destino' son, casi exclusivamente, pequeños polisacáridos. Otro papel de las glucoproteínas se centra en procesos de reconocimiento célula-célula en el sistema nervioso, así como en procesos de adhesión. De cualquier manera, el esclarecimiento del papel de los restos de azúcares en las proteínas de membrana constituye una de las áreas de investigación actualmente más interesantes [24,25].

La variedad de proteínas en la membrana neuronal es enorme [26,27]. Aunque las células nerviosas poseen una organización básica de la membrana, tanto en composición de lípidos como de proteínas, muy similar a la de otros tipos celulares, es indudable la existencia en las mismas de toda una serie de proteínas específicas como son transportadores para neurotransmisores, bombas y canales iónicos y una gran variedad de receptores específicos.

Proteínas localizadas en la superficie neuronal

Las proteínas más superficiales de la membrana plasmática neuronal pueden ser divididas en tres grandes subgrupos para su estudio. El mayor de ellos comprende una serie de proteínas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas ya que incluyen en su estructura una serie de dominios o motivos de secuencia repetitivos y que se corresponden con pliegues de Ig formados por puentes disulfuro. La mayor parte de estas proteínas contienen, además, repeticiones frecuentes de secuencias de fibronectina, así como numerosos sitios de glucosilación. En este grupo se incluyen las *moléculas de adhesión celular de neuronas* (N-CAM), que intervienen activamente en los procesos de interacción célula-célula, junto con otras de la misma familia como las llamadas TAG-1. Las N-CAM intervienen en las interacciones célula-célula llamadas *homofílicas*, esto es, interacciones entre las mismas moléculas pertenecientes a células diferentes. Por el contrario, las TAG median interacciones célula-célula de las llamadas *heterofílicas*, esto es, interacciones entre tipos diferentes de moléculas, o entre células y diferentes sustratos. De cualquier manera, tanto unas como otras, promueven el crecimiento y extensión de células nerviosas durante el desarrollo. El papel que estas proteínas desempeñan en el sistema nervioso central in vivo es, hasta el momento, objeto de discusión y controversia, pero nadie duda de que son de una gran importancia por su mediación en los procesos de reconocimiento célula-célula, así como por su capacidad de promover el desarrollo de neuritas y permitir la formación de fibras nerviosas [26].

Un segundo tipo de glucoproteínas de membrana está constituido por las cadherinas, una familia de proteínas que son de gran importancia en el proceso de crecimiento y ramificación de las neuritas. Algunas proteínas pertenecientes a esta familia presentan en su estructura una repetición de secuencias de fibronectina, y su papel fisiológico conocido hasta el momento parece estar centrado en promover interacciones de tipo homofílico dependientes de calcio [27,28].

El tercer grupo de proteínas que se encuentran en la superficie de la membrana plasmática neuronal está formado por las integrinas, una familia de proteínas encargadas de mediar en las interacciones entre las células y la matriz extracelular. En este tipo de interacciones, de vital importancia para el mantenimiento celular, interviene un nuevo tipo de proteínas presentes en el espacio intracelular, que no se integran en ningún tipo de membrana y que, en general, reciben el nombre de glucoproteínas de la matriz extracelular. Un miembro importante de esta familia es la laminina, una proteína trimérica que contiene numerosas repeticiones estructurales y alta homología de secuencia con el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La laminina se expresa profusamente durante el desarrollo y se piensa que actúa promoviendo la formación de neuritas y facilitando el crecimiento de los axones hasta alcanzar sus dianas de contacto [27].

La investigación sobre la identificación de nuevos miembros y el papel fisiológico que todas estas familias de proteínas de la superficie neuronal desempeñan en el desarrollo, reparación y mantenimiento del sistema nervioso, es de una gran actualidad. Como se ha comentado anteriormente, la mielina está compuesta aproximadamente por un 80% de lípidos y 20% de proteínas, siendo el colesterol el componente lipídico más importante (Tabla III), seguido por cerebrósidos y fosfolípidos. Los componentes proteicos más importantes de la mielina se han identificado recientemente, e incluyen a la glucoproteína asociada a mielina (MAG) y la proteína cero (P_0), pertenecientes ambas al grupo de inmunoglobulinas incluidas en uno de los grupos anteriormente citados. Otras proteínas como la periférica PMP-22 y el grupo de las llamadas proteínas básicas de la mielina (MBP), también son componentes importantes de la mielina. Algunas de estas proteínas de superficie encontradas en la mielina desempeñan un papel importante como moléculas de adhesión, presumiblemente como piezas clave en el proceso de adaptación y enrollamiento de las sucesivas capas de mielina de las células de Schwann. Hoy se sabe que defectos en la síntesis o la estructura de alguna de estas proteínas constituyentes de la mielina conducen a enfermedades muy específicas del sistema nervioso, como la esclerosis múltiple y otras enfermedades que cursan con procesos de desmielinización [27].

Proteínas integrales de la membrana neuronal

Tal como se ha descrito anteriormente, además de las proteínas periféricas, en la membrana neuronal existen otras proteínas que se encuentran más estrechamente unidas a la misma. Las primeras de ellas, llamadas proteoglicanos, se caracterizan por poseer cadenas relativamente cortas de aminoácidos, pero largas cadenas de azúcares llamadas glucosaminoglicanos. De hecho, la parte glucídica de la molécula puede constituir hasta el 95% del peso total de la misma. Estas largas cadenas de glúcidos se expanden hacia el exterior celular –el espacio extracelular– formando una parte considerable del llamado glicocálix celular. El papel fisiológico que desempeñan es, en la mayoría de los casos, desconocido.

Están, por otro lado, las proteínas integrales de la membrana [26]. Son estas proteínas, específicas para cada tipo de neurona,

las que le confieren una especialización funcional, les permiten detectar señales selectivas de su entorno, integrar estas señales temporal y espacialmente a lo largo de sus árboles dendríticos, transmitir potenciales de acción y liberar neurotransmisores, todos ellos atributos casi específicos de las células nerviosas.

Estas proteínas ligadas íntimamente a la membrana, denominadas de forma genérica *proteínas intrínsecas de membrana* tienen, como se ha comentado anteriormente, muy diferentes funciones. Los receptores proporcionan sitios específicos para el reconocimiento y la unión de neurotransmisores y otras moléculas neuroactivas. Algunas constituyen canales que permiten el movimiento de iones a través de la membrana; otras funcionan como transportadores de moléculas importantes para el metabolismo celular, como glucosa y aminoácidos, mientras que otras son capaces de bombear iones hacia dentro o fuera de la célula. Existen, por último, una serie de proteínas integrales de membrana que sirven de nexo de unión a otras proteínas, tanto intracelulares como del espacio extracelular, y que actúan como sistemas de anclaje para la neurona.

Cada neurona recibe una enorme cantidad de información a través de cientos o miles de contactos sinápticos en su cuerpo celular o sus dendritas. Todo este flujo de información hace que la neurona module su potencial de membrana y genere una gran cantidad de señales a través de complicadas redes y cascadas de mensajeros tales como el calcio, AMP cíclico, GMP cíclico, inositol fosfatos o diacilglicerol. A su vez, estos segundos mensajeros modulan la actividad de canales iónicos y receptores, promueven cambios en el proceso de desarrollo celular, controlan los movimientos y la estructura del citoesqueleto, así como el proceso de exocitosis. Para todo este complejo entramado de señales no hay patrones universales, de forma que cada neurona, o cada tipo neuronal, tiene sus peculiaridades al respecto.

Una parte importante de la información que una neurona recibe, lo hace a través de dos tipos de receptores. Los *receptores ionotrópicos* son proteínas intrínsecas de membrana que tras unirse a un ligando específico, generalmente una hormona o un neurotransmisor, producen la apertura de un canal dejando así pasar a su través iones concretos (generalmente sodio, potasio, cloruro o calcio) y modulando el potencial eléctrico de la membrana. Estos cambios en la permeabilidad de la membrana, que ocurren en fracciones de milisegundo, se traducen en la generación de potenciales de acción.

Uno de los ejemplos más característicos de esta clase de receptores acoplados a canales iónicos lo constituye el receptor nicotínico de acetilcolina. Se trata de una proteína localizada en neuronas postsinápticas, compuesta por cinco subunidades que se ensamblan en la membrana plasmática de tal manera que forman un poro por el cual, tras la unión del ligando, la acetilcolina, por su cara externa, permite el paso de cationes sodio, potasio o calcio, lo que se traduce en una despolarización de la membrana. Sin duda se trata de la proteína de esta clase mejor conocida ya que se dispone de datos muy precisos sobre su estructura tridimensional a través de cristalografía de rayos X. El receptor nicotínico de acetilcolina pertenece a una superfamilia de receptores ionotrópicos a la cual pertenecen, entre otros, los receptores que median respuestas rápidas y que son específicos de aminoácidos neurotransmisores inhibidores como GABA o glicina. Su estructura y funcionamiento son similares a las descritas anteriormente aunque se diferencien, lógicamente, en la especificidad de sustrato así como en el tipo de canal iónico al cual se encuentran acoplados, que en este caso es un canal de cloruro. Los receptores del tipo

GABA_A poseen sitios de reconocimiento y unión para el GABA, pero también para otras sustancias como las benzodiacepinas, barbituratos y esteroides. Estas sustancias, tras unirse al receptor, inducen la apertura del canal de cloruro asociado a ellos, produciendo una hiperpolarización de la membrana y potenciando así las vías de transmisión inhibitorias mediadas por GABA. De ahí los efectos como ansiolíticos, relajantes musculares o anticonvulsivos de los agonistas de GABA. Los receptores postsinápticos de glicina pertenecen a esta misma familia de proteínas y operan de forma similar a los receptores de GABA.

El aminoácido glutamato, que constituye el neurotransmisor excitador más abundante en vías de transmisión del SNC, opera a través de receptores ionotróficos muy diferentes a los descritos anteriormente desde el punto de vista estructural. De ellos se conocen dos familias, los receptores tipo AMPA, acoplados a un canal selectivo de sodio, y los receptores del tipo NMDA, acoplados a un canal de sodio o calcio y que pueden ser bloqueados por magnesio. Mientras que los receptores de tipo AMPA parecen estar involucrados en la transmisión directa y rápida de impulsos, a los del tipo NMDA, mucho más lentos, se les cree responsables de promover procesos de plasticidad sináptica o de memoria. Por otra parte, los receptores del tipo NMDA parecen ser responsables de mediar en los procesos de muerte neuronal debida a neurotoxicidad como consecuencia de una despolarización prolongada de la membrana. Esta situación ocurre tras un daño traumático de células nerviosas o por ictus, situaciones que conllevan una activación prolongada de receptores del tipo NMDA tras la liberación masiva de glutamato.

Los llamados *receptores metabotrópicos* (o acoplados a proteínas G), son más lentos, pero sin embargo tienen la capacidad de activar toda una gama de respuestas moduladoras en la neurona. Existe una gran variedad de estas proteínas, habiendo sido descritos hasta el momento más de cien receptores metabotrópicos diferentes [26]. En este caso, la unión del ligando (neurotransmisor, neuropéptido) al receptor provoca un cambio conformacional en la proteína que se transmite hasta el interior celular y se traduce en una activación de otra proteína; a esta segunda proteína se la denomina genéricamente *proteína G* por estar unida al nucleótido GDP o GTP, y es la responsable de iniciar la respuesta celular.

Hasta el momento se conocen más de veinte clases diferentes de proteínas G, que regulan, de una manera selectiva, cada una de las respuestas celulares a través de los llamados *segundos mensajeros*. Las sustancias empleadas por las neuronas como segundos mensajeros son de una variedad excepcional y van desde simples iones calcio libres, hasta gases como el óxido nítrico o el monóxido de carbono, pasando por nucleótidos cíclicos (cAMP, cGMP), productos intermedios de la síntesis de lípidos de membrana como el diacilglicerol (DAG) o fosfatos de inositol (IP2, IP3), proteínas fosforiladas, proteínas carboximetiladas, fosfolípidos metilados o ácido araquidónico y sus derivados (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanas, prostacilinas). Las proteínas G, una vez activadas, pueden, en algunos casos, actuar directamente sobre sus dianas sin la necesidad de segundos mensajeros. Este hecho ocurre con frecuencia en la activación de canales de potasio mediada por receptores metabotrópicos.

Hay una gran cantidad de neurotransmisores que actúan a través de receptores metabotrópicos. La acetilcolina, además de actuar a través de los receptores nicotínicos anteriormente citados, actúa sobre otro tipo de receptores más lentos, denominados receptores muscarínicos, y que se encuentran localizados en sinapsis de nervios motores de sistemas ganglionares autónomos,

glándulas, músculo cardíaco y músculo liso, así como en algunas regiones del SNC. En este caso la acetilcolina, tras unirse al receptor muscarínico, provoca la activación de un canal iónico, pero no de forma directa, sino a través de proteínas G y, en su caso, segundos mensajeros intermediarios; de ahí que su respuesta fisiológica sea lenta. La estimulación de receptores muscarínicos está mediada por diferentes segundos mensajeros, dependiendo del nervio, músculo o glándula al que pertenezca la sinapsis. Un mecanismo frecuente a través del cual operan las sinapsis colinérgicas muscarínicas consiste en la activación de una proteína G, la cual interacciona y modula directamente a un canal de potasio. La apertura subsiguiente del canal de potasio permite su salida de la célula produciendo una hiperpolarización de la membrana que, a la postre, inhibe a la neurona. Además, en este tipo de sinapsis, una vez activada la proteína G, ésta se encarga de modular la producción de cAMP, el cual, a su vez, actúa bloqueando los canales de calcio de forma que al impedir su entrada a la célula, hiperpolariza la membrana y su acción se hace complementaria y sinérgica a la descrita para los canales de potasio.

Tanto los receptores presinápticos de norepinefrina del tipo a, como del tipo b postsinápticos (los llamados receptores a y b adrenérgicos), así como los receptores de dopamina y serotonina, son del tipo metabotrópico y operan de un modo similar a como lo hacen los receptores muscarínicos descritos anteriormente, aunque utilizando diferentes segundos mensajeros y provocando, claro está, respuestas celulares específicas para cada uno. Igualmente, los receptores de péptidos neuroactivos como las endorfinas pertenecen a este tipo de proteínas y operan a través de segundos mensajeros.

Muchos de estos receptores han tenido, y tienen, un gran interés al constituir dianas farmacológicas de primera magnitud. Muchos fármacos psicótrópos actúan bloqueando algunos tipos de receptores dopaminérgicos (generalmente los del tipo D2) y aliviando síntomas de esquizofrenia. Por el contrario, compuestos que actúan como agonistas de la dopamina, como son las anfetaminas, pueden inducir un comportamiento esquizoide mimetizando exacerbadamente la acción de la dopamina. Algunos de los receptores de serotonina pueden estar involucrados en diferentes formas de psicosis y ser responsables de producir alucinaciones. El LSD, un potente alucinógeno, actúa como bloqueante de receptores de serotonina.

Los llamados *transportadores* son proteínas integrales de membrana que se unen a iones o metabolitos y, tras sufrir cambios conformacionales, pueden transportarlos de uno a otro lado de la misma. A través de estas proteínas transportadoras la neurona se provee de sustancias energéticas como la glucosa, precursores de neurotransmisores como aminoácidos o colina y excreta sustancias de desecho. Los transportadores sinápticos de neurotransmisores han despertado en los últimos años un especial interés al ser los responsables de controlar de una forma muy precisa los niveles de neurotransmisor en el espacio intersináptico y, por tanto, el tiempo de permanencia de éste en contacto con su receptor. Por otra parte, los transportadores de dopamina y serotonina constituyen el sitio de unión preferencial de drogas de abuso como la cocaína o las anfetaminas, y las proteínas a través de las cuales ejercen su acción muchos antidepresivos (tricíclicos, prozac, etc.).

Proteínas similares a los transportadores son las llamadas *bombas iónicas*, que mueven, como su nombre indica, iones de uno a otro lado de la membrana, con la particularidad de ser accionadas por la energía liberada tras la hidrólisis de ATP. Dentro de esta categoría estarían las diferentes Ca⁺⁺-ATPasas, o la propia

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ —la llamada bomba de sodio—, que consume la mayor parte del ATP generado por las neuronas, sacando sin cesar tres sodios al exterior celular e introduciendo dos potasios al interior. Este sistema permite generar un gradiente electroquímico permanente de sodio a través de la membrana, y mantener un potencial de membrana de aproximadamente -70 mV , en condiciones de reposo.

Los *canales iónicos operados por voltaje*, que responden a cambios en el potencial eléctrico de la membrana, son igualmente proteínas integrales de membrana que, a través de cambios conformacionales provocados por cambios eléctricos en la superficie de la membrana, permiten aumentar su permeabilidad, de una manera selectiva, a determinados iones, generalmente iones sodio, potasio o calcio. Estas proteínas son las responsables primarias de los cambios de potencial de membrana que se produce en la generación de impulsos nerviosos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, una serie de proteínas integrales de la membrana se ocupan de mantenerla en contacto con el citoesqueleto. En los eritrocitos, esta función está mediada por el antiportador de aniones y la anquirina, unidos a través de otra proteína llamada espectrina. A su vez, la espectrina se asocia con ella misma para formar un entramado que discurre paralelo a la superficie interna de la membrana para posteriormente asociarse con la actina en forma de microfilamentos. Al igual que los eritrocitos, las neuronas contienen espectrina así como unas variantes suyas llamadas fodrin. De hecho, las fodrin se

encuentran en todas las neuronas, y dentro de ellas a lo largo de todo el interior celular, mientras que la espectrina se encuentra sólo en el soma y las dendritas. Las interacciones entre estas proteínas son frecuentes. Por ejemplo, la fodrina de cerebro tiene sitios de unión para la espectrina, para la actina y para los microtúbulos. Todas estas interacciones entre proteínas de citoesqueleto y proteínas de la membrana, son decisivas para conformar el tamaño y la forma de la célula, para el establecimiento de contactos con otras células adyacentes, ya sean neuronas o células de glía, y para controlar la liberación de neurotransmisores.

CONCLUSIONES

Incluso a través de una revisión muy somera tanto de la estructura, la composición lipídica y, sobre todo, de las diferentes proteínas que se encuentran en la membrana neuronal, se hace evidente la complejidad del tema. Sin embargo, el conocimiento en detalle de todos los componentes moleculares implicados en la actividad neuronal es fundamental, no sólo desde el punto de vista académico, sino para comprender la fisiología de la neurona y su patología. Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen su origen en una síntesis defectuosa o en un funcionamiento incorrecto de alguna proteína de la membrana neuronal [29]. El conocimiento en detalle de estos procesos ha permitido en muchos casos el diseño de estrategias terapéuticas adecuadas y abre el camino para el desarrollo de nuevos caminos de intervención terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer SJ, Nicholson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972; 175: 720-31.
2. De Vries GH, Hadfield MG, Combrooks C. The isolation and lipid composition of myelin-free axons from rat CNS. *J Neurochem* 1976; 26: 725-31.
3. Norton WT, Abe T, Poduslo SE, de Vries GH. The lipid composition of isolated brain cells and axons. *J Neurosci Res* 1975; 1: 57-75.
4. Hucho F. Membrane molecules. In *Neurochemistry. Fundamentals and concepts*. Weinheim: VCH; 1986.
5. Zubay, G. *Biochemistry*. 4 ed. Dubuque, IA. WCB Publishers; 1998.
6. Luzzati V, Tardieu A. Lipid phases: Structure and structural transitions. *Annu Rev Phys Chem* 1974; 25: 79-98.
7. Maddy AH. *Biochemical analysis of membranes*. New York: John Wiley and Sons; 1976.
8. Suckling KE, Blair HA, Boyd FGS, Graig IF, Malcolm BR. The importance of the phospholipid bilayer and the length of the cholesterol molecule in membrane structure. *Biochim Biophys Acta* 1979; 551: 10-9.
9. Demel RA, Dekruiff B. The function of sterols in membranes. *Biochim Biophys Acta* 1976; 457: 109-17.
10. Lee AG. Model for action of local anaesthetics. *Nature* 1976; 262: 545-8.
11. Papahadjopoulos D, Jacobson K, Poste G, Shepard G. Effects of local anaesthetics on membrane properties. I. Changes in the fluidity of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta* 1975; 394: 509-19.
12. Poste G, Papahadjopoulos D, Jacobson K, Vail WJ. Effects of local anaesthetics on membrane properties. II. Enhancement of the susceptibility of mammalian cells to agglutination by plant lectins. *Biochim Biophys Acta* 1975; 94: 520-39.
13. López-Corcuera B, Giménez C, Aragón C. Change of synaptic lipid composition and membrane fluidity by chronic administration of lithium. *Biochim Biophys Acta* 1988; 939: 467-75.
14. Carli M, Reader TA. Regulation of central serotonin transporters by chronic lithium. *Synapse* 1997; 27: 83-9.
15. Carli M, Morissette M, Hébert C, di Paolo T, Reader TA. Effects of a chronic lithium treatment on central dopaminergic transporters. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 391-7.
16. Bergelson LD, Barsukow LI. Topological asymmetry of phospholipids in membranes. *Science* 1977; 197: 224-30.
17. Alberghina M, Giuffrida-Stella AM. Changes of phospholipid-metabolizing and lysosomal enzymes in hypoglossal nucleus and ventral horn motoneurons during regeneration of craniospinal nerves. *J Neurochem* 1988; 51: 15-20.
18. Wurtman RJ, Blusztajn JK, Ulus IH, Coviella ILG, Buyukuysal RL, Growdon JH, Slack BE. Choline metabolism in cholinergic neurons: Implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Adv Neurol* 1990; 51: 117-25.
19. Alberghina M, Giuffrida AM. Effect of hypoxia on the incorporation of glycerol and palmitate into lipids of various brain regions. *J Neurosci Res* 1981; 6: 403-19.
20. Horrocks LA, Dorman RV, Porcelatti G. Fatty acids and phospholipids in brain during ischemia. In Bes A, Braquet P, Paoletti R, Siessjö BK, eds. *Cerebral ischemia*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1984.
21. Ginsberg L, Atack JR, Papoport SL, Gershfeld NL. Regional specificity of membrane instability in Alzheimer's disease brain. *Brain Res* 1993; 615: 355-7.
22. Secades JJ, Secades G. CDP-colina: revisión farmacológica y clínica. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17 (Suppl 1): 1-56.
23. Jost PC, Griffith OH. The lipid-protein interface in biological membranes. *Ann NY Acad Sci* 1980; 348: 391-407.
24. Poo M. Mobility and localization of proteins in excitable membranes. *Ann Rev Neurosci* 1985; 8: 369-406.
25. Grasberger B, Minton AP, DeLisi C, Metzger H. Interaction between proteins localized in membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6258-62.
26. Nicholls DG. *Proteins, transmitters and synapses*. Oxford: Blackwell Scientific Pub.; 1994.
27. Shepherd GM. *Neurobiology*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1994.
28. Siegel G, Agranoff B, Albers RW, Molinoff P. *Cell membrane structure and functions*. Basic Neurochemistry. 4 ed. New York: Raven Press; 1989.
29. Andreoli TE, Hoffman JF, Fanestil DD, Schultz SG. *Physiology of membrane disorders*. 2 ed. New York: Plenum Med. Book; 1986.