

## O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas

Mariana Raquel Monteiro, Ludmyla Kandratavicius, João Pereira Leite

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

---

### RESUMO

**Introdução:** O citoesqueleto é uma complexa rede de proteínas que determina a forma da célula. Ele é fundamental para que ocorra a movimentação celular; proporciona o suporte estrutural e mobilidade de organelas intracelulares e a estrutura para movimentação e separação de cromossomos durante a divisão celular. Os componentes principais do citoesqueleto são os microfilamentos, os filamentos intermediários e os microtúbulos. Os microtúbulos são formados por dímeros de  $\alpha$  e  $\beta$  tubulina que se associam à proteínas específicas, as proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs). A associação diferencial entre estas proteínas possibilita ampla variedade na modulação de função dos componentes do citoesqueleto no meio celular. As MAPs expressas no sistema nervoso central (SNC), MAP2 e tau, possuem diferentes isoformas geradas por processamento alternativo. O objetivo da presente revisão é de descrever e discutir as principais funções das proteínas do citoesqueleto em condições normais e patológicas, com destaque na fisiopatologia das epilepsias. **Resultados:** As MAPs possuem funções essenciais nas células neuronais, agem principalmente na formação estrutural destas células, garantindo sua morfologia e regulando funções específicas. Alterações nos níveis de expressão de proteínas estruturais estão envolvidas em diversas patologias do SNC como a esquizofrenia, a epilepsia do lobo temporal, as displasias corticais e as desordens do desenvolvimento. Estudos com modelos animais de epilepsia e tecido humano proveniente de pacientes epiléticos têm mostrado que as crises epiléticas podem modificar a expressão das proteínas do citoesqueleto. **Conclusões:** Apesar do significativo conhecimento existente sobre o citoesqueleto e proteínas associadas aos microtúbulos, não se sabe exatamente os mecanismos responsáveis pelas modificações estruturais encontradas em algumas patologias. Além do papel bem estabelecido do citoesqueleto como componente estrutural e citoarquitetônico, sua participação como facilitador do tráfico intracelular de neurotransmissores e outras macromoléculas é função ainda a ser melhor explorada e compreendida.

**Unitermos:** citoesqueleto, proteínas associadas aos microtúbulos, epilepsia do lobo temporal, neuropatologia, desordens do neurodesenvolvimento.

### ABSTRACT

#### *The role of cytoskeleton proteins in normal cell physiology and in pathological conditions*

**Introduction:** The cytoskeleton is a complex network of protein fibers that determines the shape of cells. It is essential for the movements of cells and provides the structural support and movements of organelles within the cells, and the framework for moving and separating chromosomes during the cell division. The main components of the cytoskeleton are microfilaments, intermediate filaments and microtubules. Microtubules are assembled dimers of  $\alpha$  and  $\beta$  tubulin that bind to specific proteins, the microtubules associated proteins (MAPs). Differential association between these proteins enables a wide variety in functional modulation of the cytoskeleton components in the cellular environment. The MAPs expressed in the central nervous system (CNS), MAP2 and tau, have different isoforms generated by alternative splicing. The aim of the present short review is to describe and discuss the key functions of cytoskeleton proteins in physiological and pathological states, mainly in the epileptic condition. **Results:** The MAPs have critical roles in neurons, they act mainly on the structural formation of these cells, ensuring their morphology and regulating specific functions. Changes in the

expression levels of structural proteins are involved in various CNS pathologies such as schizophrenia, temporal lobe epilepsy, cortical dysplasia and developmental disorders. Studies with animal models of epilepsy and human tissue from epileptic patients have shown that seizures can change the expression of cytoskeletal proteins. **Conclusions:** Despite the significant amount of knowledge on cytoskeleton and microtubules associated proteins, the precise mechanisms responsible for structural changes found in some pathological conditions are still not known. Besides the well-established role of the cytoskeleton as a structural and cytoarchitectural component, its participation in the facilitation of intracellular trafficking of neurotransmitters and other macromolecules is a function to be further explored and understood.

**Keywords:** cytoskeleton, microtubules associated proteins, temporal lobe epilepsy, neuropathology, neurodevelopmental disorders.

## CITOESQUELETO E SEUS COMPONENTES

O citoesqueleto é uma complexa rede de proteínas, altamente dinâmica, que participa dos processos de plasticidade, transporte e sinalização celular, além de ser o principal determinante da morfologia celular.<sup>1,2</sup>

Os componentes do citoesqueleto são os microfilamentos, os filamentos intermediários e os microtúbulos. Os microfilamentos, também conhecidos como citoesqueleto de actina, formam uma estrutura complexa responsável pelo controle da forma celular, distribuição das proteínas de membrana e tráfego intracelular.<sup>3</sup>

Em neurônios, os filamentos de actina se acumulam nas espículas dendríticas, que são estruturas pós-sinápticas onde a maioria das sinapses excitatórias ocorrem, e os filamentos de actina participam na morfogênese das espículas e da função sináptica.<sup>4</sup>

Os filamentos intermediários são constituídos principalmente por neurofilamentos (NF), que são essenciais para a manutenção da forma neuronal, da arborização dendrítica e para o crescimento axonal e transporte de moléculas e organelas no sistema nervoso.<sup>5</sup>

Existem três tipos diferentes de neurofilamentos, que diferem entre si pelo peso molecular: as de baixo peso molecular, NF-L (68 kDa), as de peso molecular intermediário, NF-M (160 kDa) e as de alto peso molecular, NF-H (200kDa), que formam heteropolímeros entre si.<sup>6,7</sup>

Durante o estágio de morfogênese neuronal os componentes do citoesqueleto auxiliam nos processos de crescimento neurítico e estabilização de axônios e dendritos formados.<sup>8</sup>

Além de participar do desenvolvimento do sistema nervoso, o citoesqueleto está envolvido em processos de plasticidade no cérebro adulto.<sup>9</sup> Mutações em genes que codificam neurofilamentos ou suas proteínas ligantes podem causar inibição no transporte axonal.<sup>10</sup> Adicionalmente, o acúmulo anormal de proteínas dos neurofilamentos é uma característica comum a muitas doenças neurodegenerativas, como a doença do neurônio motor humana.<sup>10</sup>

A fosforilação é um mecanismo importante para a regulação da estrutura e função das proteínas dos neurofilamentos, pois é através de seu estado de fosforilação que elas adquirem estabilidade e habilidade de interagir com outras proteínas do citoesqueleto.<sup>11</sup>

O sistema microtubular é provavelmente o mais interessante em termos de desenvolvimento e função dendrítica, já que são elementos essenciais para a elaboração das ramificações dendríticas.<sup>12</sup> Bensimon e Chermat<sup>13</sup> sugeriram que a desagregação microtubular poderia estar diretamente relacionada aos danos cognitivos vistos em doenças neurodegenerativas, uma vez que a administração crônica de colchicina em ratos causou uma desestabilização dos microtúbulos, resultando em um déficit de aprendizagem similar ao que ocorre na doença de Alzheimer. Além disso, alterações na memória de longo prazo e diminuição das espículas dendríticas no hipocampo foram encontradas em ratos tratados com colchicina.<sup>14</sup>

As propriedades dinâmicas dos microtúbulos são moduladas por proteínas denominadas proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs, do inglês *microtubule associated proteins*).<sup>15</sup>

As MAPs podem ser divididas em três famílias distintas: MAP1, MAP2 e tau. A família MAP1 apresenta três isoformas, presentes na maioria dos vertebrados, MAP1A, MAP1B (também conhecida como MAP5 ou MAP1X) e MAP1S. Os integrantes da família MAP1 são codificados por genes diferentes, regulam a estabilização e a formação de fascículos microtubulares pela formação de pontes cruzadas entre eles.<sup>12,15</sup>

Na família MAP2 existem as isoformas de alto peso molecular, MAP2A e MAP2B, expressas exclusivamente em neurônios, e as de baixo peso molecular, MAP2C e MAP2D, presentes em neurônios e células gliais (Tabela 1). As MAP2 de alto peso molecular são restritas ao corpo celular e dendritos, mas não é encontrada em axônios; as de baixo peso molecular estão distribuídas em todos os compartimentos neuronais.<sup>12,16</sup>

As múltiplas isoformas de MAP2 são codificadas por um único gene que sofre um processamento alternativo

durante o desenvolvimento.<sup>17</sup> Além disso, estas proteínas apresentam padrões de expressão distintos ao longo do desenvolvimento. MAP2C é expressa durante estágios iniciais do desenvolvimento, mas também é encontrada na retina e bulbo olfatório de adultos.<sup>18</sup> Já MAP2B e MAP2D estão presentes durante todo o desenvolvimento e no adulto<sup>18,19</sup> (Tabela 1).

A MAP2A é a isoforma mais abundante no cérebro adulto<sup>15,18,20</sup> embora também esteja presente em estágios iniciais do desenvolvimento, como observado no estudo de Kalcheva e colaboradores,<sup>21</sup> que observaram a expressão de MAP2A na medula espinhal de fetos humanos provenientes de abortos com aproximadamente 2 trimestres de gestação.

**Tabela 1.** Descrição das isoformas de MAP2 quanto ao tipo celular em que estão presentes e período de expressão.

Isoforma	Tipo celular em que é expressa	Expressão durante o desenvolvimento	Referências
MAP2A	Neurônios	Adulto	Binder e cols, 1984 <sup>19</sup>
MAP2B	Neurônios	Durante o desenvolvimento e no adulto	Matus, 1988 <sup>22</sup> Tucker, 1990 <sup>15</sup> Sanchez e cols, 2000 <sup>18</sup>
MAP2C	Neurônios e células gliais	Início do desenvolvimento	Riederer e Matus, 1985 <sup>23</sup> Goedert e cols, 1991 <sup>24</sup> Sanchez e cols, 2000 <sup>18</sup>
MAP2D	Neurônios e células gliais	Ao longo do desenvolvimento	Doll e cols, 1993 <sup>25</sup> Ferhat e cols, 1994 <sup>26</sup> Sanchez e cols, 2000 <sup>18</sup>

Experimentos com cultura de neurônios hipocâmpais demonstraram que a expressão de MAP2 aparece uniformemente distribuída por toda célula neuronal, inclusive em axônios, em estágios iniciais do desenvolvimento. Porém, com o avanço do desenvolvimento, os níveis de MAP2 nos axônios diminuem tornando-se quase nulos em neurônios adultos.<sup>27</sup>

O estado de fosforilação da MAP2 é essencial para a regulação de suas funções. Estudos *in vitro* indicam que a MAP2 fosforilada diminui sua habilidade de promover a estabilidade dos microtúbulos e atenua sua atividade de ligação à actina.<sup>17</sup>

A inibição da expressão de MAP2 em neurônios hipocâmpais e cerebelares previne o crescimento neurítico<sup>28</sup> e a inibição desta proteína após a formação de neuritos resulta em microtúbulos desorganizados e reduz o número de processos neuríticos.<sup>29</sup> Camundongos mutantes nulos para

MAP2 apresentaram menor densidade de microtúbulos em dendritos de células de Purkinje observadas por microscopia eletrônica.<sup>30</sup>

A expressão alterada de MAP2 e MAP1B parecem estar relacionadas à anormalidades do citoesqueleto vistas em algumas patologias, como na esquizofrenia. Alguns estudos demonstraram que estas proteínas estão alteradas em neurônios de áreas cerebrais específicas, como o córtex entorrinal e o hipocampo de pacientes com esquizofrenia. A expressão anormal destas proteínas está relacionada a algumas alterações morfológicas que ocorrem na estrutura cortical destes pacientes, como a desorganização citoarquitetônica, tamanho reduzido e perda da polaridade neuronal entre outras alterações.<sup>31-33</sup>

A terceira família das MAPs é representada pela proteína tau. Existem seis isoformas de tau identificadas em neurônios de mamíferos, cuja função principal é se ligar, estabilizar e promover a associação dos microtúbulos.<sup>12</sup> As isoformas de tau estão presentes nos axônios das células neuronais maduras,<sup>34</sup> mas também são encontradas em corpos celulares e dendritos de neurônios hipocâmpais em desenvolvimento.<sup>35,36</sup>

As isoformas de tau do cérebro humano adulto são geradas por processamento alternativo. Este mecanismo é regulado pelo desenvolvimento, assim como seu estado de fosforilação.<sup>37</sup>

A inibição da expressão de tau antes do início dos mecanismos de polaridade neuronal previne a formação de axônios, e a inibição de tau após o início deste mecanismo induz a perda dos axônios, o que indica o papel essencial de tau na iniciação e manutenção da axogênese.<sup>38</sup> Entretanto, outros estudos sugerem que a tau não é indispensável para o crescimento axonal *in vivo*, já que ratos transgênicos com deficiência de proteína tau não apresentavam qualquer efeito deletério nos mecanismos de axogênese.<sup>39</sup>

A principal descoberta em relação à proteína tau se baseia no fato de que esta proteína é o principal componente dos filamentos em forma de hélice pareados (do inglês *paired helical filaments*, PHFs), os quais formam os emaranhados neurofibrilares (*neurofibrillary tangles*, NFTs) na doença de Alzheimer.<sup>40</sup>

A fosforilação anormal da proteína tau resulta em sua deposição nos filamentos em forma de hélice pareados, que se acumulam em neuritos e corpos celulares neuronais, causando lesões que podem ser as responsáveis pelo processo de neurodegeneração que ocorre na doença de Alzheimer.<sup>34,41</sup>

Assim, a fosforilação da tau em seus sítios específicos de ligação é o que garante seu funcionamento normal, e sua fosforilação inapropriada resulta em disfunção e menor viabilidade celular. De fato, todas as doenças neurodegenerativas envolvidas com a proteína tau apresentam esta proteína anormalmente fosforilada.<sup>34,42,43</sup>

## CITOESQUELETO E EPILEPSIA

O funcionamento apropriado do sistema nervoso depende da complexidade das redes neuronais elaboradas durante o desenvolvimento, quando os neurônios adquirem suas formas e funções específicas. Por esta razão, os mecanismos de neuritogênese, axogênese e dendritogênese são essenciais para os neurônios adquirirem suas características morfológicas funcionais. Estes mecanismos dependem da dinâmica específica e coordenada do citoesqueleto de actina e dos microtúbulos.<sup>12</sup>

As malformações do córtex cerebral são a principal causa de epilepsia grave na população pediátrica, sendo que 40% das crianças com epilepsia fármaco-resistente apresentam algum tipo de malformação cortical.<sup>44</sup>

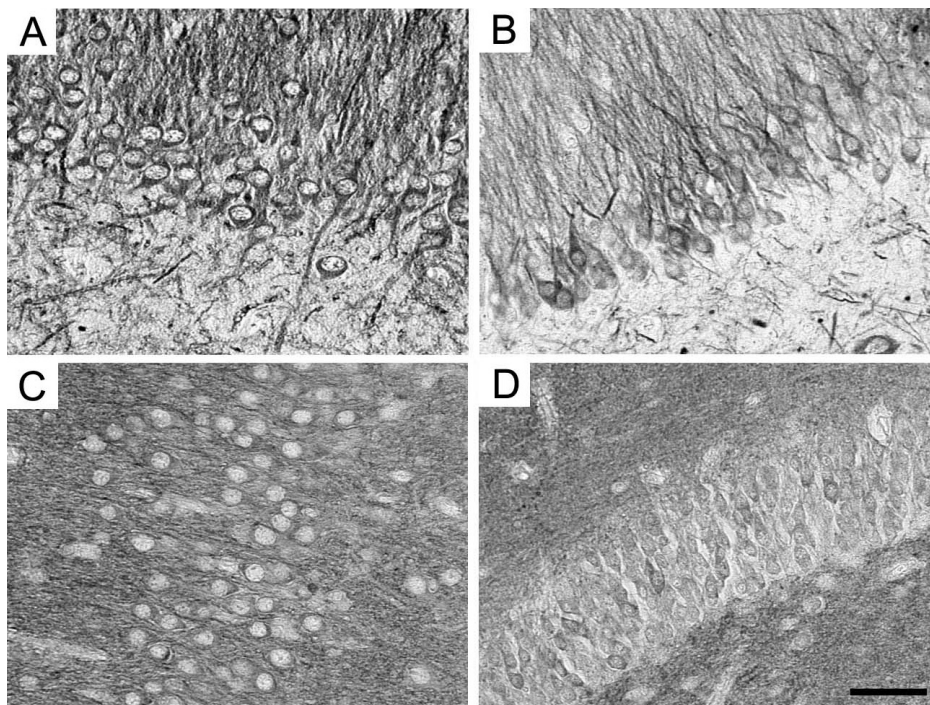
Estudos em humanos e camundongos têm identificado mutações em genes envolvidos em alguns processos essenciais, como a proliferação, migração e adesão celular, mas principalmente nos processos dinâmicos do citoesqueleto. Mutações nesses genes podem ser cruciais para o surgimento de anormalidades durante o desenvolvimento do córtex cerebral, podendo resultar em graves malformações corticais, como heterotopias e displasias.<sup>45</sup>

Sabe-se que alterações na expressão de proteínas estruturais ocorrem na epilepsia, sendo que a maioria das anormalidades morfológicas observadas na epilepsia do lobo temporal (ELT) estão localizadas no hipocampo. Kato e colaboradores<sup>46</sup> observaram o surgimento de aberrações

dendríticas na amígdala e hipocampo contralaterais às lesões induzidas pelas crises por abrasamento em camundongos. A análise da imunofluorescência para MAP2 nestes animais revelou hipertrofia dos dendritos proximais das células granulares do giro denteado do hipocampo e em neurônios da área amígdalo-hipocampal. Utilizando microscopia eletrônica, Kato e colaboradores encontraram um aumento no número de microtúbulos polimerizados nas células granulares do giro denteado. Para os autores, estes resultados sugerem que o crescimento de dendritos com microtúbulos estáveis faz parte de um processo de plasticidade estrutural em resposta à atividade ictal em áreas específicas do cérebro adulto.

Na ELT, o hipocampo também pode apresentar modificações patológicas como dispersão das células granulares, formação de neobrotamento axonal anormal das fibras musgosas e a reorganização sináptica.<sup>47-49</sup> Estudos com modelos animais de epilepsia e tecido humano têm mostrado que as crises epilépticas podem modificar a expressão das proteínas do citoesqueleto.<sup>7,50,51</sup>

Estudos de nosso laboratório têm mostrado que proteínas do citoesqueleto apresentam expressão diferencial em hipocampus epileptogênicos quando comparados a controles.<sup>52</sup> A Figura 1 ilustra o aumento de imunoreatividade de duas MAPs essenciais, MAP2 (A e B) e tau (C e D) na camada granular de pacientes epilépticos (A e C) quando comparados a de controles não epilépticos (B e D).



**Figura 1.** Expressão de MAP2 (A e B) e tau (C e D) na camada granular de hipocampo humano. Hipocampus epileptogênicos (A e C) apresentam maior expressão de MAP2 e tau que hipocampus controle (B e D). A barra no canto inferior direito equivale a 50  $\mu$ m.

Estudos com modelos experimentais de epilepsia induzida por ácido cáínico demonstram que os níveis de expressão da proteína  $\alpha$ -tubulina e de seu RNAm foram maiores nos corpos celulares, axônios e dendritos das células granulares<sup>53</sup>. O aumento do RNAm da  $\alpha$ -tubulina foi restrito aos corpos celulares, enquanto que os níveis de expressão da proteína foram maiores nos dendritos das células granulares e axônios (fibras musgosas) na camada molecular interna. Estas mudanças ocorreram entre 6-12 dias após o tratamento com ácido cáínico e precederam a formação do neobrotamento das fibras musgosas que ocorreu entre 12-30 dias após as crises.

Pollard e colaboradores<sup>54</sup>, demonstraram que o aumento na expressão de  $\alpha$ -tubulina está acompanhado por um aumento na expressão das proteínas associadas aos microtúbulos MAP2 e tau. Os autores utilizaram o método de hibridização *in situ* e observaram que os níveis do RNAm da MAP2 aumentaram nos corpos celulares e dendritos das células granulares após 3 dias da administração de ácido cáínico. Este aumento estava associado ao aumento transitório na imunoreatividade de MAP2 nos dendritos das células granulares, semelhante ao que observamos<sup>52</sup> e ilustramos na Figura 1.

Ainda no estudo de Pollard e colaboradores<sup>54</sup>, o RNAm da proteína tau também aumentou nos corpos celulares das células granulares, enquanto que a imunoreatividade para proteína aumentou nos axônios destas células, ou seja, nas fibras musgosas. Desde que as proteínas MAP2 e tau sejam importantes nos processos de iniciação, alongação e estabilização de neuritos, Pollard e colaboradores sugerem que a grande expressão destas proteínas através da formação de microtúbulos pode desempenhar funções importantes na formação do neobrotamento axonal das fibras musgosas em animais epiléticos. Sato e Abe<sup>55</sup> também verificaram aumento dos níveis do RNAm de  $\alpha$ -tubulina no giro denteado e em CA3, acompanhado pela elevação da quantidade de dendritos proximais das células granulares do giro denteado de ratos submetidos à crises por abrasamento. Estes achados sugerem que os microtúbulos contribuem para o remodelamento sináptico, como o neobrotamento axonal das fibras musgosas e a reorganização das redes neurais induzidas pelas crises.

Além dos achados em modelos de crise induzida por ácido cáínico e por abrasamento, Fisher e colaboradores<sup>56</sup> observaram que os níveis de RNAm e proteico de MAP1B também estão aumentados no hipocampo de ratos que sofreram crises induzidas por pentilenotetrazol, indicando que MAP1B é um indicador sensível de mudanças estruturais que ocorrem no hipocampo em respostas às crises induzidas por este quimio-convulsivante.

Além da ELT, outras síndromes neurológicas que podem cursar com crises epiléticas como a displasia cortical (DC) parecem ter relação com as anormalidades na expressão das

proteínas do citoesqueleto. A DC é caracterizada por uma malformação do córtex cerebral devido à alterações nos processos de desenvolvimento cerebral.<sup>57,58</sup>

Mizoguchi e colaboradores<sup>59</sup> observaram anormalidades relacionadas a proteínas do citoesqueleto em tecido cortical displásico obtido cirurgicamente de 4 casos de pacientes com epilepsia intratável. Estes autores detectaram alterações estruturais como neurônios displásicos e células em balão anormais, com acúmulo de proteínas de neurofilamento e MAP2.

Assim como nos PHFs vistos na doença de Alzheimer, os neurônios displásicos apresentam um acúmulo anormal de proteínas neurofilamentosas. Duong e colaboradores<sup>60</sup> investigaram se esses depósitos protéicos eram similares quanto à imunoreatividade de suas proteínas. Eles analisaram tecidos displásicos provenientes de cirurgia para tratamento de epilepsia intratável em crianças e amostras de necrópsias de pacientes que sofriam de Alzheimer. Uma intensa marcação de neurofilamentos de médio e alto peso molecular foi vista em neurônios hipertróficos do tecido displásico. O acúmulo de proteínas dos neurofilamentos visto na DC, bem como os emaranhados neurofibrilares da doença de Alzheimer demonstraram imunoreatividade contra as proteínas do neurofilamento fosforiladas e desfosforiladas, ubiquitina e tau. Apenas na doença de Alzheimer foi observada reatividade para filamentos em hélice pareados. Estes resultados mostram que o acúmulo neurofibrilar existente no tecido displásico apresenta alguns antígenos em comum com os emaranhados neurofibrilares, porém apenas doença de Alzheimer foi descrita imunoreatividade para os PHFs<sup>60</sup>.

Assim, as anormalidades das células displásicas encontradas na DC e as alterações provenientes do remodelamento sináptico que ocorre na ELT podem se apresentar como indutores ou participantes do processo epileptogênico, indicando extensa participação de proteínas do citoesqueleto em processos de geração ou manutenção de circuitos anormais.<sup>59,61</sup>

## CONCLUSÃO

O citoesqueleto é uma estrutura altamente dinâmica e complexa e que participa de funções celulares essenciais. Inúmeros estudos relacionam determinadas patologias do sistema nervoso às alterações na formação do citoesqueleto e na expressão de proteínas associadas a ele. A epilepsia do lobo temporal, as displasias corticais e a esquizofrenia são exemplos de patologias que apresentam algum tipo de envolvimento com as alterações que ocorrem na formação citoesquelética.

Apesar do significativo conhecimento existente sobre o citoesqueleto e proteínas associadas aos microtúbulos, não se sabe exatamente os mecanismos responsáveis

pelas modificações estruturais encontradas em algumas patologias. Além do papel bem estabelecido do citoesqueleto como componente estrutural e citoarquitetônico, sua participação como facilitador do tráfico intracelular de neurotransmissores e outras macromoléculas é função ainda a ser melhor explorada e compreendida.

## REFERÊNCIAS

- Bray D, Gilbert D. Cytoskeletal elements in neurons. *Annu Rev Neurosci* 1981;4:505-23.
- Brady S, Colman DR, Brophy P. Subcellular organization of the nervous system: organelles and their functions. *Fundamental neuroscience* 2003 (San Diego);79-114.
- Eitzen G. Actin remodeling to facilitate membrane fusion. *Biochim Biophys Acta* 2003;1641:175-81.
- Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Falls DL, Jia Z. Regulation of spine morphology and synaptic function by LIMK and the actin cytoskeleton. *Rev Neurosci* 2003;14:233-40.
- Mikuni N, Babb TL, Chakravarty DN, Chung CK. Postnatal expressions of non-phosphorylated and phosphorylated neurofilament proteins in the rat hippocampus and the Timm-stained mossy fiber pathway. *Brain Res* 1998;811:1-9.
- Lee MK, Xu Z, Wong PC, Cleveland DW. Neurofilaments are obligate heteropolymers in vivo. *J Cell Biol* 1993;122:1337-50.
- Lopez-Picon F, Puustinen N, Kukko-Lukjanov TK, Holopainen IE. Resistance of neurofilaments to degradation, and lack of neuronal death and mossy fiber sprouting after kainic acid-induced status epilepticus in the developing rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2004;17:415-26.
- Ludin B, Matus A. The neuronal cytoskeleton and its role in axonal and dendritic plasticity. *Hippocampus* 1993; 3 Spec No: 61-71.
- Benitez-King G, Ramirez-Rodriguez G, Ortiz L, Meza I. The neuronal cytoskeleton as a potential therapeutic target in neurodegenerative diseases and schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;3:515-33.
- Gama Sosa MA et al. Human mid-sized neurofilament subunit induces motor neuron disease in transgenic mice. *Exp Neurol* 2003;184: 408-19.
- Julien JP, Mushynski WE. Multiple phosphorylation sites in mammalian neurofilament polypeptides. *J Biol Chem* 1982;257:10467-70.
- Poulain FE, Sobel A. The microtubule network and neuronal morphogenesis: Dynamic and coordinated orchestration through multiple players. *Mol Cell Neurosci* 2010;43:15-32.
- Bensimon G, Chermat R. Microtubule disruption and cognitive defects: effect of colchicine on learning behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:141-5.
- Avila-Costa MR et al. Memory deterioration in an oxidative stress model and its correlation with cytological changes on rat hippocampus CA1. *Neurosci Lett* 1999;270:107-9.
- Tucker RP. The roles of microtubule-associated proteins in brain morphogenesis: a review. *Brain Res Brain Res Rev* 1990;15:101-20.
- Bernhardt R, Matus A. Light and electron microscopic studies of the distribution of microtubule-associated protein 2 in rat brain: a difference between dendritic and axonal cytoskeletons. *J Comp Neurol* 1984;226:203-21.
- Quinlan EM, Halpain S. Emergence of activity-dependent, bidirectional control of microtubule-associated protein MAP2 phosphorylation during postnatal development. *J Neurosci* 1996; 16:7627-37.
- Sanchez C, Diaz-Nido J, Avila J. Phosphorylation of microtubule-associated protein 2 (MAP2) and its relevance for the regulation of the neuronal cytoskeleton function. *Prog Neurobiol* 2000;61: 133-68.
- Binder LI et al. Heterogeneity of microtubule-associated protein 2 during rat brain development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81: 5613-7.
- Chung WJ, Kindler S, Seidenbecher C, & Garner C.C. MAP2a, an alternatively spliced variant of microtubule-associated protein 2. *J Neurochem* 1996;66:1273-81.
- Kalcheva N, Weidenheim KM, Kress Y, Shafit-Zagardo B. Expression of microtubule-associated protein-2a and other novel microtubule-associated protein-2 transcripts in human fetal spinal cord. *J Neurochem* 1997;68:383-91.
- Matus A. Microtubule-associated proteins: their potential role in determining neuronal morphology. *Annu Rev Neurosci* 1988;11: 29-44.
- Riederer B, Matus A. Differential expression of distinct microtubule-associated proteins during brain development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6006-9.
- Goedert M, Crowther RA, Garner CC. Molecular characterization of microtubule-associated proteins tau and MAP2. *Trends Neurosci* 14, 193-199 (1991).
- Doll T, Meichsner M, Riederer BM, Honegger P, Matus A. An isoform of microtubule-associated protein 2 (MAP2) containing four repeats of the tubulin-binding motif. *J Cell Sci* 1993;106 (Pt 2): 633-9.
- Ferhat L, Bernard A, Ribas de Pouplana L, Ben-Ari Y, Khrestchatsky, M. Structure, regional and developmental expression of rat MAP2d, a MAP2 splice variant encoding four microtubule-binding domains. *Neurochem Int* 1994;25:327-38.
- Caceres A, Banker GA, Binder L. Immunocytochemical localization of tubulin and microtubule-associated protein 2 during the development of hippocampal neurons in culture. *J Neurosci* 1986;6:714-22.
- Caceres A, Mautino J, Kosik KS. Suppression of MAP2 in cultured cerebellar macroneurons inhibits minor neurite formation. *Neuron* 1992;9:607-18.
- Sharma N, Kress Y, Shafit-Zagardo B. Antisense MAP-2 oligonucleotides induce changes in microtubule assembly and neurite elongation in pre-existing neurites of rat cortical neurons. *Cell Motil Cytoskeleton* 1994;27:234-47.
- Harada A, Teng J, Takei Y, Oguchi K, Hirokawa N. MAP2 is required for dendrite elongation, PKA anchoring in dendrites, and proper PKA signal transduction. *J Cell Biol* 2002;158:541-9.
- Arnold SE. Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2000;911:275-92.
- Arnold SE, Lee VM, Gur RE, Trojanowski JQ. Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2 and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10850-4.
- Cotter D, Wilson S, Roberts E, Kerwin R, Everall IP. Increased dendritic MAP2 expression in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;41:313-23.
- Kosik KS. Tau protein and Alzheimer's disease. *Curr Opin Cell Biol* 1990;2:101-4.
- Ferreira A, Busciglio J, Caceres A. An immunocytochemical analysis of the ontogeny of the microtubule-associated proteins MAP2 and Tau in the nervous system of the rat. *Brain Res* 1987;431:9-31.
- Bulinski JC et al. Changes in dendritic structure and function following hippocampal lesions: correlations with developmental events? *Prog Neurobiol* 1998;55:641-50.
- Johnson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Sci* 2004;117:5721-9.
- Caceres A, Potrebic S, Kosik KS. The effect of tau antisense oligonucleotides on neurite formation of cultured cerebellar macroneurons. *J Neurosci* 1991;11:1515-23.
- Harada A et al. Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 1994;369:488-91.
- Kosik KS, Joachim CL, Selkoe DJ. Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4044-8.
- Wood JG, Mirra SS, Pollock NJ, Binder LI. Neurofibrillary tangles of Alzheimer disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau (tau). *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4040-3.

42. Gartner U, Janke C, Holzer M, Vanmechelen E, Arendt T. Postmortem changes in the phosphorylation state of tau-protein in the rat brain. *Neurobiol Aging* 1998;19:535-43.
43. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121-59.
44. Spalice A et al. Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects. *Acta Paediatr* 2009;98:421-33.
45. Jaglin XH, Chelly J. Tubulin-related cortical dysgeneses: microtubule dysfunction underlying neuronal migration defects. *Trends Genet* 2009;25:555-66.
46. Kato K, et al. Dendritic aberrations in the hippocampal granular layer and the amygdalohippocampal area following kindled-seizures. *Brain Res* 2001;901:281-95.
47. Cavazos JE, Cross DJ. The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006;8:483-93.
48. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995;118(Pt 1): 105-18.
49. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-30.
50. Gardiner J, Marc J. Disruption of normal cytoskeletal dynamics may play a key role in the pathogenesis of epilepsy. *Neuroscientist* 2010;16: 28-39.
51. Jalava NS, Lopez-Picon FR, Kukko-Lukjanov TK, Holopainen IE. Changes in microtubule-associated protein-2 (MAP2) expression during development and after status epilepticus in the immature rat hippocampus. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:121-31.
52. Monteiro M et al. Expressão aumentada de MAP2 na camada granular e CA2 de pacientes com epilepsia do lobo temporal. In XXXIII Congresso Brasileiro de Epilepsia, Brasília-DF, Brasil, 2010. *J Epilepsy Clin Neurophysiology* 2010;16:26-7.
53. Represa A et al. Mossy fiber sprouting in epileptic rats is associated with a transient increased expression of alpha-tubulin. *Neurosci Lett* 1993;156:149-52.
54. Pollard H, Khrestchatisky M, Moreau J, Ben-Ari Y, Represa A. Correlation between reactive sprouting and microtubule protein expression in epileptic hippocampus. *Neuroscience* 1994;61: 773-87.
55. Sato K, Abe K. Increases in mRNA levels for Talpha1-tubulin in the rat kindling model of epilepsy. *Brain Res* 2001;904:157-60.
56. Fischer B, Retchkiman I, Bauer J, Platt D, Popa-Wagner A. Pentylentetrazole-induced seizure up-regulates levels of microtubule-associated protein 1B mRNA and protein in the hippocampus of the rat. *J Neurochem* 1995;65:467-70.
57. Paredes MF, Baraban SC. A review of gene expression patterns in the malformed brain. *Mol Neurobiol* 2002;26:109-16.
58. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:369-87.
59. Mizoguchi M, Iwaki T, Morioka T, Fukui M, Tateishi J. Abnormal cytoarchitecture of cortical dysplasia verified by immunohistochemistry. *Clin Neuropathol* 1998;17:100-9.
60. Duong T, De Rosa MJ, Poukens V, Vinters HV, Fisher RS. Neuronal cytoskeletal abnormalities in human cerebral cortical dysplasia. *Acta Neuropathol* 1994;87:493-503.
61. Palmini A et al. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 6): S57-71.

**Agradecimentos:** Os autores gostariam de agradecer a todos os membros do Laboratório de Investigação em Epilepsias e às agências financiadoras FAPESP, CNPq, CAPES, FAEPA e PROEX pelos auxílios destinados a pesquisa e ensino.

**Endereço para correspondência:**  
Mariana Raquel Monteiro  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento  
Av. Bandeirantes, 3900 – 4º and  
14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: mariana.monteiro@usp.br