

O contribuție majoră a prof. George E. Palade în Neuroștiințe: rezolvarea conflictului dintre teoria neuronală și cea reticulară*

Alexandru Babeș

Membru corespondent al Academiei Române

Progresul științific se poate datora unei tehnologii noi, unui material nou sau unei personalități de excepție. Vom vedea că în povestea neuronului se împletesc toate aceste cauze. Mai întâi tehnologia: la jumătatea secolului al XVII-lea apare și este rapid îmbunătățit microscopul. Unul dintre primii microscopiști de talie mondială a fost Robert Hooke, membru al Societății Regale din Londra, care în 1665 a publicat o uimitoare carte, numită *Micrographia*, în care prezenta lumii remarcabilele sale observații microscopice. Politicianul și scriitorul Samuel Pepys scria în jurnalul care l-a făcut celebru că e cea mai ingenioasă carte publicată vreodată și mărturisea că stătuse toată noaptea treaz s-o citească și să admire minunatele planșe desenate de Hooke. Printre ilustrațiile din carte care prezentau purici, muște și păduchi la scara unor adevărați dragoni s-a aflat și o imagine mai puțin șocantă, și pe care probabil mulți au trecut-o cu vederea, cea a secțiunii printr-un lemn de plută. Aici Hooke observa prezența unor compartimente minuscule pe care le-a asemuit cu celulele în care locuiau călugării într-o mănăstire (*cella*, în latină, *cell* în engleză). Astăzi știm că este vorba de spațiile regulate în care se aflaseră celulele vii ale plantei. Este o imagine istorică și avem de-a face cu prima mențiune a cuvântului celulă într-un context biologic.

Conceptul de celulă și-a atins maturitatea științifică 200 de ani mai târziu. La jumătatea secolului al XIX-lea, botanistul Matthias Schleiden și anatomistul Theodor Schwann declarau că toate

organismele vii, fie ele vegetale sau animale, sunt alcătuite dintr-un număr mai mic sau mai mare de unități structurale și funcționale numite celule. Ceva mai târziu, alți doi cercetători din spațiul german, Robert Remak și Rudolf Virchow afirmă că toate celulele provin din alte celule. *Omnis cellula e cellula*, (orice celulă își are originea în altă celulă), așa cum a formulat în latină Virchow.

Studii ulterioare au confirmat aceste idei. Dar exista totuși un organ în care lucrurile nu păreau să fie foarte clare la nivel celular. Creierul apărea la microscop asemenea unui amalgam de globule și fibre, iar relația dintre acestea nu era întotdeauna clară. Primul care a propus un model unificator a fost Joseph von Gerlach, profesor la Universitatea din Erlangen, care afirma că vede la microscop că celulele creierului ar fi fuzionate între ele, contopindu-se într-un așa numit sincițiu, în care există canale de comunicare directe între celulele învecinate, iar citoplasma poate curge liberă dintr-o celulă în alta, ca într-un sistem de vase comunicante. Deși nu existau dovezi ferme observaționale sau experimentale în favoarea acestei idei, numită *teoria reticulară* a creierului, majoritatea biologilor proeminenți au aderat la această teorie reticulară. Au existat însă și dizidenți care afirmă că celulele creierului, neuronii, ar fi de fapt entități distincte, cu identitate clară, separate unele de altele: printre ei s-a numărat și Otto Karl Deiters, care a murit tragic la doar 29 de ani de tifos și de la care avem imagini minunate ale unor neuroni individuali. Această tabără susținea, prin urmare, *teoria neuronală* a creierului.

*Alocuțiune susținută la Sesiunea omagială „George E. Palade – 50 de ani de la decernarea Premiului Nobel; tradiție și continuitate” (5 decembrie 2024, Aula Academiei Române)



E surprinzător că în această perioadă dominată de cercetarea din spațiul german, așa cum am văzut, cele două personalități care s-au identificat cu aceste teorii au fost un italian și un spaniol. Camillo Golgi (1843–1926) a terminat medicina și s-a angajat la un spital de boli nervoase de lângă Milano. În timpul liber încerca să facă studii de histologie asupra creierului în bucătăria spitalului și a reușit să pună la punct o metodă nouă și foarte eficientă de colorare a țesutului cerebral. Când feliile de creier erau incubate cu dicromat de potasiu și apoi cu nitrat de argint, se forma un precipitat negru care era preluat de puțini dintre neuronii din țesut (în jur de 5%), dar celulele care înglobau colorantul îl distribuiau în tot volumul celular, astfel încât puteau fi văzute cu mare acuratețe cele mai fine ramificații dendritice și axonale. Având monopolul acestei uimitoare rețete de colorare a țesutului nervos, Golgi a făcut descoperiri remarcabile: a identificat pentru prima oară formațiunea intracelulară care îi poartă numele, aparatul Golgi și a studiat terminațiile nervoase mecanosensibile care inervează tendoanele (receptorul Golgi al tendonului). Dar în ceea ce privește structura țesutului nervos, Golgi nu s-a limitat la ceea ce îi permitea să vadă

propria descoperire și s-a lansat în speculații, devenind un adept convins al ipotezei reticulare. El a propus însă o formulare sau variantă proprie: spre deosebire de von Gerlach care afirma că neuronii ar fi uniți la nivelul dendritelor, Golgi a susținut (fără să aibă însă dovezi clare) că aceste conexiuni dintre celulele creierului s-ar produce între axoni, iar dendritele n-ar avea de fapt un rol în semnalizarea nervoasă, rezumându-se la o funcție trofică, de hrănire. Folosindu-se de reacția neagră (*reazione nera*) pe care o inventase, Camillo Golgi a marcat o secțiune de cerebel uman și a făcut-o ulterior cadou unui profesor de la Universitatea din Stockholm, Gustaf Retzius, întâmplător, sau nu, membru al comitetului Nobel. O fotografie recentă a acestei secțiuni făcute la un microscop optic și în care se văd cu claritate neuronii Purkinje din cerebel demonstrează că marcarea rămâne la fel de impresionantă și după mai bine de 100 de ani.

În anul 1887, Santiago Ramon y Cajal (1852–1934) era tânăr profesor de anatomie la Valencia, iar o vizită făcută la Madrid i-a schimbat destinul profesional. Un coleg din capitală i-a arătat o secțiune de creier colorată cu reacția neagră a lui Golgi, iar Cajal a fost atât de entuziasmat de eficiența și claritatea acestei metode încât din acel

moment s-a dedicat aproape exclusiv studiului creierului și îmbunătățirii metodei lui Golgi. El a reușit să facă acest lucru prin diferite ajustări și în plus a avut relevanța că neuronii imaturi, cei din creierul de animal nou-născut, nefiind încă pe deplin mielinizați, încorporează mai ușor colorantul, ceea ce permite o eficiență sporită a tehnicii. Toate aceste idei inovatoare i-au permis să vadă mai mult și mai clar decât toți predecesorii săi. Iar ceea ce vedea Cajal erau neuronii sub forma unor celule distincte, individuale, necontopite și nefuzionate în vreo rețea. Cercetătorul spaniol s-a situat ferm de partea neuronistilor. Simțindu-se izolat la Barcelona, unde ajunsese între timp, Ramon y Cajal a participat la un congres important al anatomiștilor germani care a avut loc la Berlin. El și-a adus microscopul și preparatele histologice cu care i-a impresionat pe cei prezenți, nume mari ale biologiei timpului (His, Kolliker, Waldeyer-Hartz), reușind chiar să-I facă pe cel mai important dintre ei, Albert von Kolliker, să treacă din tabăra reticularistă în cea neuronistă.

Deși atât Golgi cât și Cajal se uitau cu același tip de microscop la același tip de țesut, ei vedeau totuși lucruri diferite. Golgi a rămas până la sfârșit un adept convins al teoriei reticulare, pe când Cajal a adunat din ce în ce mai multe dovezi în sprijinul teoriei neuronale. Cajal a comparat într-un desen istoric cele două terorii: în stânga desenului se poate vedea cum axonii neuronilor aferenți primari intră în măduva spinării și fac contact direct cu axonii neuronilor de ordinul doi din substanța cenușie a măduvei, exact cum postula Golgi. În dreapta desenului este ilustrată teoria neuronală a lui Cajal, în care neuronii aferenți primari nu se contopesc cu cei de ordinul doi, ci își păstrează individualitatea și se poate observa existența unui spațiu separator între cele două celule. Ironia a făcut că cei doi, Golgi și Cajal, au primit în 1906 împreună Premiul Nobel pentru Medicină și Fiziologie. Astăzi este ceva comun ca Premiul Nobel să fie împărțit, dar în 1906 a fost o premieră. Cei doi adversari s-au întâlnit la Stockholm, unde au avut atitudini extrem de diferite. Golgi a tunat și a fulgerat împotriva lui Cajal și a denunțat teoria neuronală ca fiind una depășită și compromisă.

Ramon y Cajal a fost mult mai elegant și a avut doar cuvinte de laudă la adresa lui Golgi, chiar dacă i-a respins categoric afirmațiile științifice. Dar care era până la urmă adevărul științific? Cine avea, de fapt, dreptate? Problema era că microscopul epocii nu avea rezoluția necesară pentru a lămuri definitiv lucrurile iar misterul a persistat încă aproape 50 de ani.

În 1955 a intrat în scenă profesorul George Emil Palade, care emigrase din România și fusese angajat la Institutul Rockefeller din New York, în 1946. Aici el a început să lucreze cu Albert Claude și după întoarcerea acestuia în Belgia a fost susținut de directorul institutului, Herbert Gasser, un eminent neurofiziolog, care primise și el Premiul Nobel în 1944 pentru studiul și clasificarea axonilor din nervii periferici umani. Microscopul electronic fusese inventat de Ernst Ruska în 1931 și din 1939 devenise disponibil comercial, iar Emil Palade a realizat posibilitățile uimitoare pe care le oferea această tehnică de vârf. În scurt timp, grupul condus de cercetătorul român a devenit unul dintre cele mai performante, dacă nu chiar cel mai performant în domeniul microscopiei electronice: de la o lună la alta acest grup reușea să aducă noi îmbunătățiri metodei, iar descoperirile se succedau cu rapiditate. „Nu trebuia să ne preocupe finanțarea, aveam totală libertate în a ne alege țintele de investigație, competitor puternici care ne stimulau vigilența și colaboratori excelenți care ne ajutau să ne menținem avansul”, își amintea ulterior cercetătorul român despre această perioadă a vieții sale profesionale.

În 1955, Emil Palade l-a invitat pe Sandford Palay, cercetător la Yale, să petreacă șase luni la Rockefeller pentru a beneficia de progresele remarcabile ale microscopiei, astfel încât să le poată aplica țesutului cerebral. Au fost șase luni de progrese uimitoare și de o productivitate ieșită din comun. Într-un prim articol, publicat în 1955, cei doi raportau detalii despre corpusculii Nissl, mitocondriile neuronale și neurofilamente și arătau comunității științifice lucruri nemaivăzute din structura fină a neuronilor. Iar într-un al doilea articol, apărut în 1956, Palade și Palay arătau lumii cât se poate de clar existența spațiului sinaptic, sau

a fantei sinaptice, spațiul care separă neuronul presinaptic de cel postsinaptic. Mai mult, în imaginile de mare rezoluție obținute de cei doi se vedeau clar numeroase vezicule încărcate cu neuromediatorii în terminația neuronilor presinaptici. Erau mai mult decât simple fotografii: erau imagini care surprindeau întreaga dinamică a transmiterii sinaptice chimice, așa cum o înțelegem astăzi.

Palade și Palay au arătat că Ramon y Cajal a avut prin urmare dreptate, cele două celule nu se contopesc, nu fuzionează, ci rămân distincte.

Avem de-a face cu descoperiri fundamentale, pe care le găsim în orice manual de fiziologie sau neuroștiințe de astăzi. Profesorul Palade nu a fost doar un cercetător remarcabil ci și un spirit renascențist, un om de cultură și mai ales un întemeietor de școală. Cred că personalitatea profesorului poate fi cel mai bine surprinsă de cuvintele unui apropiat colaborator și discipol: George Emil Palade a fost un vizionar carismatic al biologiei celulare moderne.