

LA REGULACION NERVIOSA DE LA SENSIBILIDAD  
QUIMICA CELULAR\*

DR. FRANCISCO ALONSO DE FLORIDA\*\*

LANGLEY (1905) y Ehrlich (1913) introdujeron de manera independiente a la biología el concepto de sitios reactivos o receptores. Las acciones farmacológicas se inician por medio de la interacción de los agentes químicos con los receptores de las células y, por consiguiente, la especificidad y sensibilidad de las reacciones o respuestas biológicas depende de esos sitios reactivos.

La especificidad de las células está determinada por la naturaleza del receptor que es capaz de reaccionar con ciertas moléculas, pero no con otras. La magnitud de las respuestas está condicionada por la concentración molecular de la sustancia activa en la superficie reactiva de la membrana y por la densidad y distribución de los receptores en esta última.

Por otra parte existe un número de datos experimentales, a los que me referiré en la ocasión presente, que destacan la participación de los nervios en el mantenimiento y regulación de la especificidad y sensibilidad química de las células y, por tanto, en el control de la organización funcional de los receptores en las áreas reactivas de la membrana.

DESCRIPCIÓN DE LOS FENÓMENOS

*Super y subsensibilidad.* Ya Claudio Bernard había señalado con toda claridad en 1880 que la sección y degeneración de los nervios tiene como resultado un aumento en la sensibilidad farmacológica de las estructuras efectoras. Luego Anderson (1904) analizó experimentalmente el fenómeno, con lo que logró explicar la "dilatación paradójica de la pupila". Empero, el fenómeno se conoce como supersensibilización por denervación desde que Cannon y su escuela (1949) lo

\* Trabajo de Sección (Fisiología) leído por su autor en la sesión del 24 de marzo de 1965.

\*\* Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, U.N.A.M.

confirmaron, precisaron y documentaron con nuevos y abundantes datos experimentales.

Más recientemente se ha visto que la administración continuada de sustancias que interrumpen funcionalmente la transmisión neuromuscular, también determinan la supersensibilidad de las estructuras. Dos tipos de efectos farmacológicos tienen resultados similares. Uno es la acción más o menos prolongada de agente de bloqueo y otras sustancias que actúan ocupando los receptores de la membrana subsináptica (Emmelin, 1961; Pardo y col. 1960). El otro es la acción de la toxina butilínica, de la cual se dice que interfiere específicamente con la función secretora del mediador químico (Thesleff, 1960a).

No me detendré a hacer una revista más o menos detallada de las diversas modalidades de supersensibilidad por denervación "física" o "farmacológica", ni de los otros medios de aumentar la susceptibilidad o reactividad de los efectores, como son la administración de cocaína o tiroxina. El tema se ha revisado periódicamente hasta muy recientemente (Trendelenburg, 1963; Sharpless, 1964). Baste con recordar aquí que la supersensibilidad de los efectores no se limita a los efectos del transmisor químico, sino que, según parece, la regla es que el incremento se vea en todas aquellas acciones que normalmente tienen las sustancias en el efector normal (Sharpless, 1964). Es interesante además reparar en el hecho de que la denervación puede producir no ya super, sino subsensibilidad de los efectores del sistema nervioso autónomo a ciertas aminas simpaticomiméticas (Trendelenburg, 1963).

*Parasensibilidad.* Sharpless (1964) considera en un artículo reciente que los datos sobre supersensibilidad al parecer pueden ordenarse conforme a una regla general. Esto es, que los cambios que ocurren en los músculos esquelético y liso, y en las glándulas, son puramente cuantitativos; es decir, que la denervación no confiere nuevas cualidades de respuesta en los efectores que acusen la presencia de receptores no existentes en las estructuras inervadas. Al margen de esta regla debe tenerse en cuenta, dice Sharpless, que los efectos indirectos o las acciones coadyuvantes de las sustancias en las estructuras inervadas, pueden tornarse en efectos directos, propios y marcados, después de la denervación. Además, el grado de supersensibilidad puede ser diferente entre las varias sustancias que normalmente tienen un efecto en las estructuras. Las acotaciones de Sharpless se refieren primordialmente a los trabajos de Luco y Sánchez (1956), por un lado, y a los estudios de Trendelenburg (1963) por otro.

Luco y Sánchez demostraron las respuestas eléctricas y mecánicas, del músculo facial denervado del gato a pequeñas dosis de nor-epinefrina. Este compuesto es muy activo en ciertos efectores del sistema nervioso autónomo (es el mediador de las fibras simpáticas), en cambio su acción se restringe en el músculo esquelético inervado a potenciar la respuesta excitadora del nervio. Sin embargo, se sabe

que actúa en receptores propios, o sea distintos de los receptores para la acetilcolina (el mediador de los impulsos somáticos).

Trendelenburg encontró que las respuestas de contracción que producen un grupo de aminas simpaticomiméticas en la membrana nictitante del gato se afectan cada una individualmente por efecto de la denervación y de manera cuantitativa distinta. Unas muestran supersensibilidad en diverso grado, otras subsensibilidad y, en fin, algunas son igualmente activas antes y después de la supresión y degeneración de los nervios.

Muy recientemente, sin embargo, Alonso de Florida y col. (1965 a y b) encontraron, en contraposición aparente en la regla de Sharples, que el diafragma denervado del cobayo da *in vitro* curvas dosis-contracción con la histamina similares a las mismas con acetilcolina. Estos autores observaron también contracciones del diafragma denervado producidas por bradicinina, pero los resultados con este compuesto fueron aleatorios y no se hicieron estudios cuantitativos. Alonso de Florida y col. encontraron, además, que el diafragma denervado del cobayo, en animales inmunizados activamente con una proteína, dan contracciones *in vitro* frente al antígeno específico. No responden inespecíficamente en presencia de otras proteínas, pero dan reacciones cruzadas entre antígenos cuyas moléculas son de estructura similar. El grado de acortamiento óptimo de la respuesta anafiláctica es del mismo orden de magnitud que las respuestas máximas a las acetilcolina e histamina. Asimismo se obtiene la respuesta anafiláctica en músculos denervados e inmunizados pasivamente *in vitro*.\*

Aunque la respuesta anafiláctica del músculo esquelético denervado y de otros tejidos de cobayo pudieran deberse a la acción secundaria de la histamina u otras sustancias liberadas en el seno del tejido, es igualmente posible, como ya señalé en otra ocasión (Alonso de Florida, 1964 a y b), que la reacción antígeno anticuerpo estimule directamente la fibra muscular. Según una *hipótesis iónica de la anafilaxia*, la excitación inmunológica se originaría mediante la producción de cambios en la conductancia de la membrana como resultado de la interacción del antígeno en el anticuerpo sésil a la superficie de la célula.

\* Después de enviar la primera nota sobre estos resultados nos percatamos de que A. D. Ado, y A. G. Ginetsiskii (Byulleten' eksperimental'noi biologii meditsiny, 18, 64-67, 1944), así como A. D. Ado, A. G. Ginetsinskii y N. M. Shamarina (Fiziologicheskii zhurnal SSSR, 32; 76-88, 1946) ya habían visto la reacción anafiláctica y las respuestas farmacológicas en músculos denervados. Por consiguiente, nuestros experimentos confirman en lo fundamental esos datos. Los resultados de los autores soviéticos, sin embargo, fueron realizados en preparaciones *in situ*, en su gran mayoría y profundas a través de las arterias, lo cual hace sus conclusiones un tanto débiles. La latencia es, en efecto, sorprendentemente corta (2 ó 3 seg.) en las reacciones anafilácticas, lo que sugiere un estímulo mecánico superpuesto a la reacción anafiláctica, según corresponde a los procesos de mecano-recepción extraordinariamente sensibles del músculo esquelético denervado (F. Alonso de Florida y J. del Castillo, observaciones sin publicar). Pudiera estar involucrado asimismo un efecto "tóxico" de los sueros crudos que utilizaron. Por otra parte la conclusión de Ado y col. de que la acetilcolina es el mediador de las respuestas anafilácticas no se sustentó con propiedad y no se confirmó con nuestros estudios.

Sin embargo, debe hacerse notar que el diafragma inervado si bien no responde a la histamina ni al antígeno, tampoco responde a la acetilcolina en las mismas circunstancias y a dosis grandes. La sensibilidad a los agentes farmacológicos e inmunológicos se desarrolla al parecer de manera paralela durante el curso de la degeneración de los nervios (Alonso de Florida y col., 1965 b) Por consiguiente, cabe la duda de que la histamina y el antígeno pudieran tener algún efecto en el diafragma inervado, el cual se refleja por contracción únicamente en las preparaciones denervadas, tal como acontece en la acción *in vitro* de la acetilcolina.

Por otra parte, es interesante señalar que los mecanismos que conducen a la actividad son diferentes conforme a la sustancia que se administre. En efecto, la acetilcolina actúa por despolarización de la membrana en tanto que la histamina o el antígeno producen una inestabilidad eléctrica de la membrana, sin despolarización, que conduce, después de una latencia de aproximadamente treinta segundos, a la descarga de potenciales de acción a frecuencia creciente que al cabo de algunos minutos se detiene de manera brusca (Alonso de Florida y del Castillo, 1965). Además el análisis farmacológico por medios bloqueadores (antihistamínicos y curare) indica que el efecto de la acetilcolina y el de la histamina se hace sobre receptores distintos (Alonso de Florida y col. 1965 b).

Los datos de Alonso de Florida y col. (1965) a y b) y de Alonso de Florida y del Castillo (1965) indican, por tanto, la posibilidad (con las limitaciones apuntadas) de que la exclusión de los nervios deje a las estructuras en situación de desarrollar formas de sensibilidad química ausentes en la célula inervada. El fenómeno es un cambio en la especificidad celular que puede designarse apropiadamente con el término *parasensibilidad*.

Por otra parte el concepto de especificidad farmacológica de las estructuras no debe tomarse en un sentido absoluto, sino relativo, por dos razones. La primera es que los compuestos relacionados entre sí por poseer ciertos caracteres de una estructura química común, actúan en las células compartiendo los mismos receptores. La segunda, que las células pueden tener la habilidad de responder frente a varios agentes farmacológicos, pero con mayor sensibilidad a unos que a otros, actúen o no en el mismo sitio receptor. La selectividad o especificidad reaccional de las estructuras estará condicionada entonces, por las *sensibilidades relativas* a los varios compuestos activos, de manera independiente de la naturaleza de los receptores. Conforme con este punto de vista, se dirá que si una estructura tiene las sensibilidades  $s_1$  y  $s_2$  a dos sustancias activas; la especificidad para el compuesto  $s_1$  estará definida por la desigualdad  $s_1 > s_2$ . Es decir, a mayor desigualdad, mayor especificidad.

Ahora bien, según se ha visto, la denervación cambia las sensibilidades relativas de los efectores y por tanto, el modo peculiar de reactividad o *especificidad relativa* de los mismos, fenómeno que también considero como *parasensibilidad*.

Así definido el término tiene un contenido mucho más general, pues incluye también a los fenómenos en que aparecen sensibilidades *de novo*. En efecto, el hecho de que la sensibilidad a un compuesto dado no se detecte previamente a la denervación sino que, por el contrario, aparezca claramente sólo después de efectuar ésta, representa de todas maneras un cambio en la sensibilidad relativa del efector (con respecto a otro u otros compuestos). La única peculiaridad es que la sensibilidad en cuestión va desde cero a un valor finito. El resultado en cualquier forma es que la denervación modifica las relaciones numéricas.

Véase, además, que estas consideraciones no son puro juego de palabras, sino que tienen un cierto significado biológico. Los conceptos de sub y supersensibilidad no bastan, tomados aisladamente, para entender la función de los nervios en el control de la reactividad química celular. Tan importante parece ser la regulación del espectro de sensibilidad celular y esto se hace restringiendo o aumentando en grado variable, según el efector, la distribución y cantidad de ciertos receptores, respecto a otros en la superficie celular. Se trata indudablemente del control nervioso de la diferenciación química de la célula. *Mutatis mutandis*, la denervación acarrea la indiferenciación reaccional de las estructuras. Todo lo cual no sorprende a nadie en vista de que se conocen otros muchos efectos de los nervios en el proceso de diferenciación tisular (Ramón y Cajal, 1913; Singer, 1960).

Es posible, por ejemplo, según sugiere Thesleff, que las alteraciones que se observan en la composición química del músculo denervado tenga algo que ver con los cambios en la sensibilidad química. Y en efecto, se cree (Stanley, 1956) que la pinocitosis se induce de manera específica por la adsorción de los materiales nutritivos en la superficie celular por medio de receptores apropiados. Por consiguiente, podrían anticiparse grandes desajustes nutricios al modificarse la cantidad o distribución de tales receptores "tróficos".

#### MECANISMOS MOLECULARES

*Cambios en el área quimoceptiva.* La microelectroforesis permite explorar la extensión del área receptiva en células relativamente grandes como la fibra esquelética. Aunque con menos precisión, sirve también para investigar el grado de sensibilidad en diversos lugares de la célula. La técnica consiste esencialmente en arrastrar nubes de moléculas polares, por medio de la corriente eléctrica, desde el interior de micropipetas a porciones restringidas del exterior.

El área receptiva se encuentra en la superficie de la fibra esquelética relativamente circunscrita en torno a la terminación nerviosa en un área de unas 100 a 500  $\mu$ . Después de la sección de los nervios, la superficie reactiva se extiende aún más hacia los tendones, hasta abarcar la superficie entera de la fibra en el curso de algunas semanas (Ginetzinsky y Shamarina, 1942; Axelsson y Thesleff, 1959; Mileti, 1960 a). La reinervación del músculo por el contrario, restituye

las dimensiones y situación originales de la zona reactiva (Miledi, 1960 b). Asimismo, Diamond y Miledi (1962) demostraron que la fibra muscular fetal, en sus primeras etapas de desarrollo, exhibe una sensibilidad uniforme en toda su superficie, pero el área receptiva se restringe al derredor de las arborizaciones terminales con la llegada de los nervios.

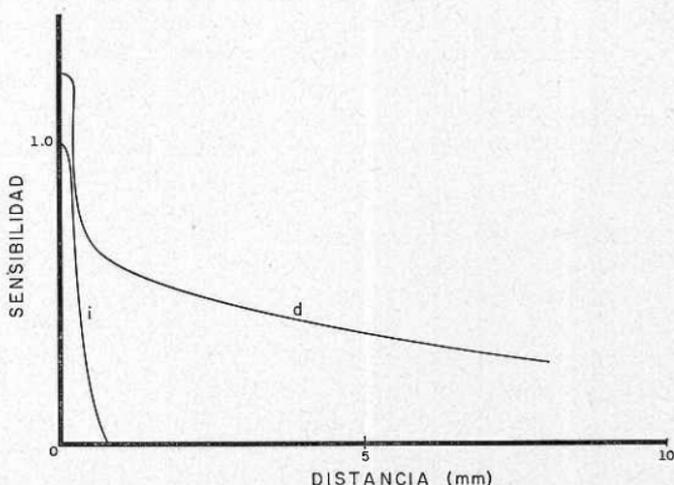


FIG. 1. Diagrama de la distribución de la sensibilidad a la acetilcolina a lo largo de la fibra muscular esquelética inervada (i) y denervada (d). Las abscisas representan la distancia desde la unión neuromuscular; las ordenadas la sensibilidad conforme a determinaciones por medio de la iontoforesis o la aplicación difusa de acetilcolina. Se muestra que ambas curvas tienen un óptimo de sensibilidad a nivel de la placa terminal y luego un gradiente de concentración descendente a lo largo de la fibra, a diversas distancias de la placa. Además, la sensibilidad de la fibra denervada en la placa terminal es mayor que en la fibra inervada. Asimismo, la sensibilidad de la primera se extiende a distancias considerablemente mayores que la segunda. (Tomado de Miledi, 1960.)

Thesleff (1960 b) y Miledi (1960 a) opinan que la expansión de los receptores sobre la superficie celular explica la supersensibilidad de la fibra denervada. El primero cree que debido a las propiedades de cable núcleo-conductor de la membrana, la reducción de la resistencia efectiva total entre el interior y el exterior, que conduce a la despolarización, se logra con estímulos menores cuando la superficie reactiva es mayor.

En el músculo liso no se ha estudiado la distribución espacial de los receptores, seguramente debido a las dificultades que se derivan de la pequeña talla de las fibras. El asunto tiene, no obstante, un gran interés, pues se cree que las fibras lisas inervadas son reactivas en toda su superficie pues no parece haber placas terminales. Los nervios no terminan, según parecen en porciones organizadas de las células sino que se insinúan en el tejido intercelular, a distancia considerable

de algunas fibras (Hillarp, 1946). Los mediadores químicos difunden en el espacio intercelular y alcanzan las fibras, probablemente, según un gradiente de concentración. Por consiguiente y conforme con esos datos, los cambios cuantitativos en sensibilidad por efecto de la denervación, se explicarían más bien por un aumento en la densidad de los receptores que por cambios en su distribución espacial. Una alternativa que pudiera inferirse por analogía con el músculo esquelético es que las fibras musculares lisas cercanas a la terminación nerviosa sean más sensibles que las lejanas y que la denervación determine una extensión de un área de sensibilidad mayor a todo el tejido. Las uniones de baja resistencia que probablemente comunican como puentes eléctricos el interior de las fibras (Burnstock y col., 1963) constituyen verosímelmente un sincicio desde el punto de vista de las propiedades de cable conductor. El sincicio, podría funcionar entonces, conforme al mecanismo de supersensibilidad propuesto por Thesleff para el músculo esquelético. De otra manera, la discrepancia en este punto entre los dos tipos de músculo sería sorprendente, toda vez que en términos generales sus modos de funcionamiento son similares en muchos otros aspectos y las diferencias que de hecho se encuentran son de grado.

*El factor nervioso de la sensibilidad.* Miledi (1960 a) y Thesleff (1960 a) creen que los nervios segregan un factor humoral que ejerce el control de la sensibilidad química en el músculo esquelético. Thesleff había postulado que el mediador químico es el factor regulador. Miledi aduce un factor distinto del mediador por varias razones, entre las que destaca el hecho de que cuando el músculo denervado se mantiene *in vitro* durante varios días en presencia de acetilcolina, muestra después de lavarse con solución salina, la supersensibilidad característica.

La situación en el músculo liso parece ser semejante. Según Vera y col. (1957) la intervención del mediador no es esencial en el control de la sensibilidad química. De hecho la membrana nictitante del gato, privada de sus nervios simpáticos (adrenérgicos) se hace supersensible tanto a la nor-epinefrina como a la acetilcolina, pero reinervada por las fibras del hipogloso (colinérgicas) restablece su sensibilidad normal. Sin embargo, hay que recordar que la membrana nictitante inervada o denervada responde con contracciones tanto a la acetilcolina como a la norepinefrina (Rousenblueth, 1932).

Ahora bien, hay una duda fundamental en todo el argumento del factor nervioso: ¿Cómo es que éste inhibe la sensibilidad de la fibra esquelética a cierta distancia de la terminación nerviosa, pero no así en su vecindad? Miledi piensa que las moléculas receptoras de la fibra muscular están produciéndose continuamente en la región de la placa y que de ahí se dispersarían hacia los extremos de la fibra, como en una corriente, de no existir el factor nervioso que lo previene. No queda claro, sin embargo, cómo el factor nervioso inhibe con efectividad la presencia de los receptores únicamente lejos de la terminación, pero no

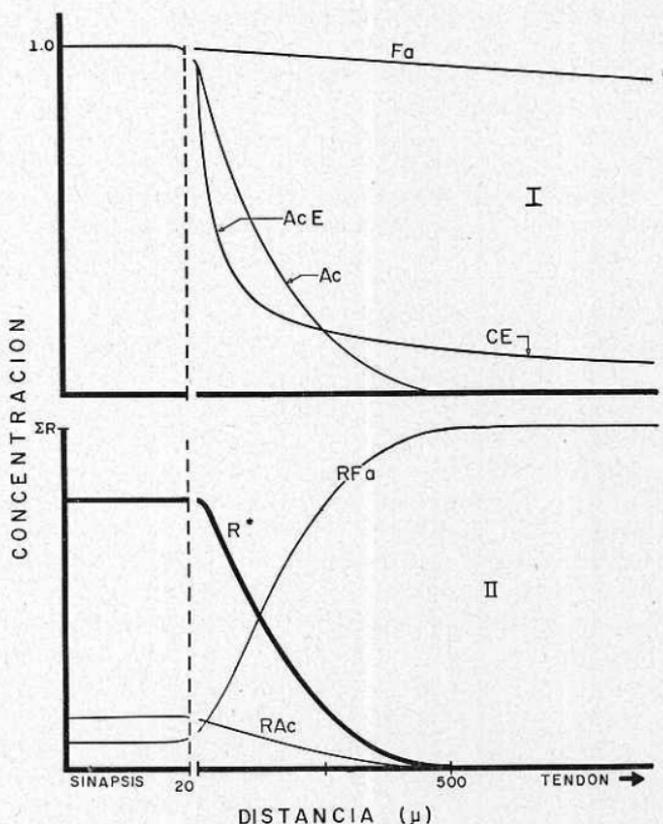


FIG. 2. Diagrama de la hipótesis de la distribución espacial del área quimioceptiva de la fibra muscular esquelética. Se supone al sistema en equilibrio. Es decir, hay descargas continuas de "paquetes" de acetilcolina, pero no se conducen potenciales de acción en los nervios. (I) la acetilcolina ( $Ac$ ) tiene una concentración de equilibrio (1.0) a nivel de la sinapsis. El equilibrio resulta del desprendimiento de "paquetes" y del efecto hidrolítico de la acetilcolinesterasa ( $AcE$ ), la cual se encuentra concentrada al máximo (1.0) en la membrana subsináptica. También hay un efecto hidrolítico fuera de la sinapsis debido a la colinesterasa ( $CE$ ) de la fibra y del espacio intercelular. La acetilcolina que se "derrama" fuera de la fibra tiende a difundir, pero al mismo tiempo se destruye por la acción enzimática, por lo cual se forma un gradiente de concentración. Por otra parte los nervios producen continuamente un factor ( $Fa$ ), el cual es una sustancia "curarizante" o antagonista de la acetilcolina. El factor  $Fa$  no se hidroliza y por consiguiente tiene una concentración aproximadamente constante (1.0) a lo largo de toda la fibra. (II) Los receptores se encuentran a una concentración constante y uniforme ( $\Sigma R$ ) en cada lugar, a lo largo de la superficie de la célula.  $Fa$  y  $Ac$  compiten por los receptores. Se tiene, por consiguiente, los agregados  $RFa$  y  $RAc$ . Pero  $Fa$  es desplazado por  $Ac$ , a nivel de la placa. A la vez  $Ac$  es destruida dejando activos una fracción ( $R^*$ ) de la totalidad de los receptores. Lejos de la sinapsis no hay  $Ac$  y, por consiguiente, el total de los receptores pasan a formar el agregado  $RFa$ , con lo cual quedan inactivos. La curva de  $R^*$  representa la región sensible de la fibra según un gradiente "centrífugo" que resulta de la interacción de los diversos elementos en juego, a distancias crecientes desde la unión neuromuscular.

lo hace en la membrana subsináptica y en la región más próxima a ésta. Si el factor es activador, no se explica entonces cómo se expande el área quimioceptiva después de la denervación.

Thesleff opina que la formación o actividad de los receptores y su distribución en una superficie receptora "efectiva" depende de una sustancia hipotética que se produce en el interior de la célula muscular y luego surge a la superficie. La fibra muscular innervada, dice Thesleff, produce la sustancia únicamente en la región de la placa, mientras que la fibra denervada la produce en toda la extensión. Nótese, empero, que según se supone implícitamente, la producción de la sustancia está inhibida por una influencia nerviosa en las regiones lejanas a la terminación, pero dicha influencia no tiene efecto, o su ingerencia es menor, en la placa. Por consiguiente perdura la dificultad en explicar el efecto topológico bivalente del influjo nervioso.

Por tanto, parece lógico postular dos factores nerviosos en vez de uno. En el modelo o hipótesis que se detalla enseguida, un factor es la propia acetilcolina (el mediador normal) el otro es un factor hipotético. Además se hace intervenir a la colinesterasa, la cual se sabe que existe en concentraciones altas, principalmente en la unión neuromuscular y en su vecindad (de Robertis, 1964.) Se tienen, por otra parte, las siguientes condiciones:

1. El factor hipotético es un antagonista que compite por los mismos receptores que la acetilcolina; es decir, es una "sustancia curarizante natural". Como es común en las reacciones de los antagonistas, la velocidad de reacción con el receptor es más lenta que la reacción del agonista con el mismo receptor (Ariëns, 1964).
2. El factor hipotético se segrega continuamente por las terminaciones y de manera independiente de la actividad nerviosa.
3. Ambas sustancias difunden a lo largo de la fibra (a través de la sustancia fundamental) según un gradiente de concentración alta en la terminación y baja en los extremos. La extensión del gradiente de acetilcolina se ve limitado, sin embargo, por la acción hidrolítica de la colinesterasa (específica o inespecífica).
4. La acción hidrolítica de la colinesterasa es más rápida que el proceso de oclusión de los receptores por el antagonista.
5. Los receptores específicos se encuentran en toda la superficie de la fibra.

El modelo funciona entonces de la siguiente manera: Ambas sustancias, agonista y antagonista, tienden a difundir según un gradiente de concentración "centrífugo" desde la terminación nerviosa, hacia los tendones, pero la acetilcolina no va lejos porque es atacada por la enzima hidrolítica. En cambio, el antagonista tiende a ocluir de manera prácticamente uniforme los receptores de la fibra en toda su extensión. Pero, por otra parte, la acetilcolina tiende a "des-

curarizar" los receptores a nivel de la placa y en las regiones cercanas a ésta. Los receptores ocluidos por la acetilcolina son entonces "activados" por la enzima. El resultado es que la fibra muscular se mantendrá "descurarizada" en una cierta extensión en la región de la unión neuromuscular, en tanto se desprendan paquetes de acetilcolina y, por el contrario, estará "curarizada" en el resto de su superficie por la acción del antagonista que no es alcanzado por el mediador.

El efecto de la denervación sobre la expansión del área sensible se ve entonces claro, pues con la degeneración de los nervios cesa la producción y acción del factor inhibitor y, como resultado, los receptores de toda la fibra se activan.

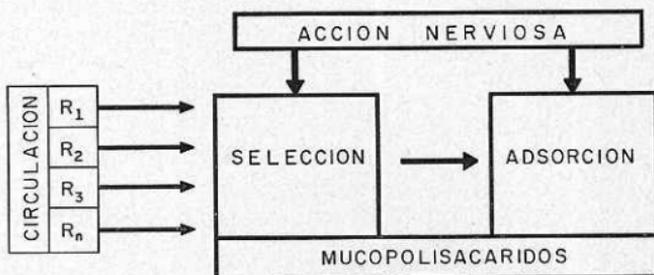


FIG. 3. Esquema de los mecanismos hipotéticos que operan en la regulación de la especificidad celular. Los receptores, de naturaleza muy distinta, primera se seleccionan y luego se adsorben en la capa mucosa (mucopolisacáridos) que rodea a las células. Se supone que los nervios segregan un factor humoral que activa de manera específica la adsorción de aquellos receptores que intervienen en las acciones normales de las neurohormonas u otros compuestos biológicos. Los otros se excluyen por competencias. Entre los que se excluyen se encuentran los anticuerpos. La denervación, por consiguiente, tiene como resultado la adsorción indiscriminada de receptores y anticuerpos. Es posible que los receptores se produzcan, como los anticuerpos, en ciertas células especializadas del organismo y luego sean llevados por la circulación de donde son captados por las otras células de los tejidos.

Asimismo se explica que las placas terminales denervadas sean más sensibles que las inervadas, conforme con los experimentos de Mileli (1960 a). Bastaría invocar, según ya lo habían sugerido Brown y col. (1959), la oclusión de una fracción de los receptores por las moléculas del mediador que se desprenden continuamente, aunque en cantidad moderada, de las terminaciones nerviosas (del Castillo, 1961). Pero ahora habría que agregar el efecto de oclusión parcial del propio antagonista hipotético, el cual también compite por los receptores, aunque la fracción mayor de moléculas antagonistas es desplazada por el mediador a nivel de la placa terminal.

Es interesante, por otro lado, que el modelo anterior predice que la actividad previa de las terminaciones nerviosas aumenta la excitabilidad química en la membrana muscular a los impulsos subsiguientes; es decir, señala un mecanismo que pudiera ser operante en el conocido fenómeno de la facilitación prolongada

o potenciación post-tetánica (Hughes, 1958). En efecto, un corolario de la hipótesis es el proceso siguiente: La descarga de impulsos (tanto más si es reiterada) aumenta momentáneamente la concentración de acetilcolina y el correspondiente incremento del área "descurarizada" o activa a nivel de la unión neuromuscular. Un área receptiva mayor determina la hiperexcitabilidad química de la fibra muscular mediante el mecanismo de cable núcleo-conductor propuesto por Thesleff para explicar la supersensibilidad por denervación. La facilitación prolongada equivaldría entonces a una supersensibilidad por supresión competitiva del factor nervioso antagonista y sería similar al fenómeno de descurarización propiamente dicho (Hutter, 1952). Sin embargo, este mecanismo, de existir, no podría considerarse como único, sino superpuesto a otros procesos. En efecto, del Castillo y Katz (1954) demostraron la facilitación que produce un primer estímulo condicionante, al efecto de otro ulterior, en preparaciones tratadas con magnesio, no obstante que el primero no induce cambios en la incidencia de micropotenciales que revelen el desprendimiento de acetilcolina.

Por otra parte se sabe que la placa terminal denervada permanece más sensible que el resto de la fibra, aún después de varios meses de la sección de los nervios (Miledi, 1960 a). Este último dato indica aparentemente que la organización funcional de los receptores en el músculo está cuando menos en parte predeterminada con independencia de la acción de los nervios. No obstante, según Birks y col. (1960) las células de Schwan que acuden a cubrir las placas terminales denervadas producen acetilcolina que explica la presencia de micropotenciales. Con igual fundamento podría postularse la producción vicariante del factor antagonista hipotético en esas circunstancias. Las nuevas condiciones de equilibrio entre la enzima, la acetilcolina y el factor hipotético permitiría una expansión mayor del área quimioceptiva y una mayor sensibilidad en la placa, pero guardando, por lo demás, una distribución topográfica semejante a la que se ve en las fibras inervadas.

La adecuación de una hipótesis análoga del factor antagonista para el músculo liso sería posible en tanto se demostrase en ese tejido: *a*) que la sensibilidad es normalmente mayor en las células situadas en la vecindad de las terminaciones nerviosas que en aquellas células alejadas, *b*) que las uniones de baja impedancia que existen entre las fibras constituyen un sincicio desde el punto de vista de las propiedades de cable conductor, *c*) que existe una enzima hidrolítica que limita la difusión del mediador en el espacio intercelular y *d*) que existe una descarga tónica del mediador químico. Ahora bien, se cuenta, en efecto, con ciertos datos respecto a los incisos *b*) (Burnstock y col., 1963), *c*) (Koelle, 1951, Folkow, 1955) y *d*) (Burnstock y Holman, 1963), pero no hay estudios, según parece, respecto al punto *a*). Una situación igualmente incierta es la de otros efectores y las neuronas.

*El factor nervioso de la adsorción específica.* Como ya dije, el músculo es-

quelético denervado e inmune (activa o pasivamente) da contracciones anafiláticas en presencia del antígeno específico. Este hecho indica que el músculo denervado pudiera fijar más anticuerpos, o más extensamente que el músculo innervado. De otra manera habría que buscar la explicación de la sensibilidad anafiláctica del músculo esquelético en cambios en las propiedades intrínsecas de la membrana capaces de ser producidas por la denervación.

Por analogía con los procesos inmunológicos de la anafilaxia, Alonso de Florida y col. (1965 a y b) avanzaron la idea de que la división del trabajo en el animal pluricelular pudiera ser tal que los receptores, como los anticuerpos, no se elaboren en la propia célula muscular. Es posible que se sintetizen en otros tejidos especializados y luego sean llevados a distancia por la circulación de donde, finalmente, serían captados por la fibra muscular, conforme a una capacidad variable de adsorción, regulada por la acción de los nervios. Por cierto que este punto de vista está conforme con la idea que sustentan Woolley y Grommi (1964) de que los receptores pueden aislarse de los tejidos, así como destruirse selectivamente y luego restituirse.

Por otra parte, es posible que los nervios segreguen, además del factor inhibidor referido arriba, otra sustancia con la función de activar la capacidad de adsorber los receptores específicos del mediador a la superficie de la célula. Los otros receptores (circulantes o cualquiera que sea su origen) se excluirán por competencia. En cambio, la supresión de los nervios propiciaría la adsorción indiscriminada de receptores y anticuerpos debido a la ausencia del factor activador. La selección pudiera ser menos efectiva en el músculo liso por lo que respecta a los anticuerpos.

En relación a este punto quizás cabría mencionar que en la amiba, según Holter (1959), la adsorción de los inductores de la pinocitosis se verifica en sitios reactivos específicos de la capa mucosa que cubre la membrana celular. Holter, recuerda además, que las células de los tejidos en general están incluidas en una atmósfera mucosa similar, la cual es verosímil que tengan funciones análogas. Es factible que la función de los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental, habría que agregar, no se limite a la adsorción de inductores de la nutrición de las células. Con algún fundamento se podría pensar que los receptores de otras sustancias biológicamente activas se adsorben en la capa mucosa. Por ejemplo, aunque se asume (Ehrepais, 1963) que los receptores a la acetilcolina de los órganos eléctricos de ciertos peces son proteínas, los experimentos de Chagas (1957) indican que los polisacáridos están involucrados de algún modo. Ahora bien, hay datos para pensar en una influencia de los nervios en la sustancia fundamental del mesénquima. Se sabe, por una parte, que éste es el sustrato del factor de difusión o hialuronidasa (Durán-Reynals, 1959) y por otra Alonso de Florida y Ramírez-Nájera (1958), demostraron que la difusión del azul de tripán es más veloz en la membrana nictitante del gato denervada

que en la misma inervada. Por consiguiente, no sería remoto que la adsorción de los nervios en los mucopolisacáridos de la sustancia intersticial. Es posible, de los nervios en los mucopolisacáridos de la sustancia intersticial. Es posible, igualmente, que los cambios en la velocidad de difusión de las sustancias activas a través de la capa mucosa intervenga en la concentración de los compuestos activos en la biofase.

Por último, una posibilidad alternativa es que el factor antagonista mencionado antes, sea así mismo responsable del control de la especificidad. Pero entonces es necesario aducir la capacidad de acciones polivalentes de ese factor. Como una lleva maestra debería tener la habilidad de competir por un número indeterminado de receptores y anticuerpos, lo cual evidentemente es muy improbable.

#### COMENTARIO

Durante el último decenio se han hecho algunos intentos valiosos para explicar la regulación nerviosa de la sensibilidad química celular. El problema es complejo y el conocimiento que se tiene es todavía incompleto dentro de cada área concreta y ciertamente se requiere mayor número de datos para fundamentar una teoría única y totalmente integrada de los mecanismos moleculares operantes en diversos sistemas neuronales. Sin embargo, las ideas anteriores, basadas en datos de la literatura y propios, tienden a unificar diversos criterios que se encuentran dispersos y a veces en contraposición. Su única virtud está en que son susceptibles de someterse a la experimentación ulterior y son, por tanto, vulnerables a futuras alteraciones.

Es necesario, sin embargo, darse cuenta del restringido territorio donde se debaten estas disquisiciones. Los nervios, en efecto, ejercen su influencia más allá del gobierno de la irritabilidad celular y la comunicación intercelular. Su área de acción incluye a procesos que giran al derredor de la función de diferenciación tisular en un sentido mucho más amplio. Baste recordar la ingerencia de los nervios en el crecimiento, la morfogénesis, la regeneración, la contractilidad, etc. Queda, pues, la duda de hasta qué punto los cambios en la sensibilidad química, así como los otros fenómenos que aparecen con la denervación, reflejan modificaciones fundamentales en el código que rige el ordenamiento de los procesos y mecanismos en la célula.

#### REFERENCIAS

- Alonso de Florida, F. (1964 a). *Libro del Centenario*. Academia Nacional de Medicina. Vol. 11, p.
- Alonso de Florida, F. (1964 b). *Gaceta Médica de México*. 94, 1964.
- Alonso de Florida, F. y Córdoba, F. (1965). *Arch. int. Pharmacodyn.* En prensa.
- Alonso de Florida, F. y del Castillo, J. (1965). En preparación.
- Alonso de Florida, F., del Castillo, J., González, C. C. y Sánchez V. (1965 a). *Science*. En prensa.

- Alonso de Florida, F., del Castillo, J., González, C. C. y Sánchez V. (1965 b). En preparación.
- Alonso de Florida, F. y Ramírez-Nájera, L. (1958). *Acta physiol. lat. amer.* 8, 55.
- Ariëns, E. J. (1964). *Molecular Pharmacology*. Academic Press: New York and London. Vol. 1.
- Anderson, H. K. (1904). *J. Physiol.* 30: 290.
- Axelsson, J. and Thesleff, S. (1959). *J. Physiol.* 147, 178.
- Birks, R., Katz, B. and Miledi, R. (1960). *J. Physiol.* 150, 145.
- Brown, G. L., Davis, B. N. and Ferry, C. B. (1959). *J. Physiol.* 147, 13P.
- Burnstock, G. and Holman, M. E. *Ann. Rev. Physiol.* 25, 61, 1963.
- Burnstock, G., Holman, M. E., and Prosser, C. L. (1963). *Physiol. Rev.* 43, 482
- Cannon, W. B. and Rosenblueth, A. (1949). *The Supersensitivity of Denervated Structures*. MacMillan: New York.
- Chagas, C. (1957). *Internat. Sym. on curare and curare like agents*. Resumo das Comunicações. Rio de Janeiro.
- De Robertis (1964). *Histophysiology of Synapses and Neurosecretion*. Pergamon Press: New York.
- De Castro, F. (1951). *Arch Internat. Physiol.* 95, 479.
- Del Castillo, J. (1961). *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 38, 90.
- Del Castillo, J. and Katz, B. (1954). *J. Physiol.* 124, 574.
- Ehrlich, P. (1913). Véase: *The Collected Papers of Paul Ehrlich*. Pergamon: London.
- Ehrenpreis, S. (1963). *Proc. First. Int. Pharmacol. Meet.* 7, 119. Pergamon Press: Oxford.
- Diamond, J. and Miledi, R. (1962). *J. Physiol.* 162, 393.
- Durand-Reynals. (1950). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52, 946.
- Emmelin, N. (1961). *Pharmacol. Rev.* 136, 117.
- Folkow, B. (1955). *Physiol. Rev.* 35, 629.
- Ginetzinsky, A. G. y Shamarina (1942). *N. M. Vsp Sovrem. Biol.* 15, 283.
- Hillarp, N. A. (1946). *Acta anat.* 2, Suppl. 4.
- Hughes, J. R. (1958). *Physiol. Rev.* 38, 91.
- Holter, H. *Inter. Rev. Cytol.* 8, 481.
- Hutter, O. F. (1952). *J. Physiol.* 118, 216.
- Koelle, G. B. (1951). *J. Pharmacol.* 103, 153.
- Langley, J. M. (1905). *J. Physiol.* 33, 374.
- Luco, J. V. and Sánchez, P. (1956). *Acta Physiol. Lat. amer.* 6, 171.
- Miledi, R. (1960 a). *J. Physiol.* 151, 1.
- Miledi, R. (1960 b). *J. Physiol.* 154, 190.
- Pardo, E. G., Magaña, J. L. y Vargas, R. (1960). *Fed. Proc.* 19, 52.
- Ramón y Cajal, S. (1913). *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Madrid: N. Moya.
- Rosenblueth, A. (1932). *Amer. J. Physiol.* 100, 443.
- Singer, M. (1960). *Developing Cell Systems and their Control*. (18th. Growth Symp., Rudnick, D. Ed., Ronald Press: New York. p. 115.
- Stanley, H. (1956). Citado por H. Holter. *Inter. Rev. Cytol.* 8, 481.
- Thesleff, S. (1960 a). *J. Physiol.* 151, 598.
- Thesleff, S. (1960 b). *Physiol. Rev.* 40, 734.
- Trendelenburg, U. (1963). *Pharmacol. Rev.* 15, 225.
- Vera, C., Vial, J. D. and Luco, J. V. (1957). *J. Neurophysiol.* 20, 365.
- Wolley, D. W. and Gommi, B. W. (1964). *Nature.* 202, 1074.