

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

EL ACIDO γ -AMINOBUTIRICO Y LA INHIBICION NEURONAL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL*

RICARDO TAPIA IBARGÜENGOYTIA †

Es cada vez más claro que el GABA juega un papel fundamental en el funcionamiento del SNC, papel que está íntimamente relacionado con su acción inhibidora sobre la actividad neuronal. Esta inhibición es probablemente determinante en la regulación de la excitabilidad cerebral.

La participación de la reacción de síntesis de GABA, catalizada por la GAD, parece ser fundamental para que la función inhibidora del GABA se ejerza adecuadamente. En otras palabras, la poza de GABA recién sintetizado es probablemente la que es fisiológicamente importante. La regulación de la actividad de la GAD por el PLP libre, y por tanto en último análisis, la disponibilidad de esta coenzima en las terminales sinápticas GABA-érgicas, constituye un mecanismo metabólico de control de la excitabilidad neuronal. Las propiedades de este sistema metabólico PLP-GAD cambian durante el desarrollo posnatal. Este fenómeno, que podría llamarse de maduración neuroquímica, constituye probablemente una de las razones de

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado el 10. de octubre de 1975.

† Departamento de Biología Experimental. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

las diferencias de susceptibilidad a las convulsiones observadas entre los animales, recién nacidos y adultos. Estos hallazgos pueden conducir a un mejor entendimiento de las alteraciones de la excitabilidad cerebral en la infancia.

Reconocimientos

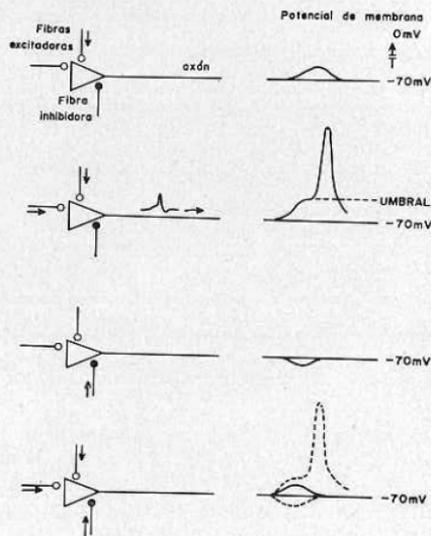
Parte de los experimentos cuyos resultados se mencionan en este trabajo se realizaron gracias a la ayuda del fondo Eli Lilly y la Academia Nacional de Medicina.

El fenómeno fundamental del funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) es la transmisión del impulso nervioso. Entre una neurona y otra esta transmisión se lleva a cabo en los sitios de contacto funcionales establecidos entre las terminales de los axones y la siguiente neurona. Tales sitios se denominan sinapsis.

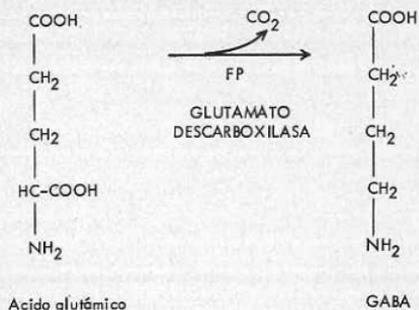
En una sinapsis química (existe un tipo especial de sinapsis en las que el impulso nervioso se transmite a la siguiente neurona sólo por un mecanismo eléctrico, equivalente a la conducción del impulso a lo largo del axón; este tipo de sinapsis es muy raro en el sistema nervioso de vertebrados) el impulso nervioso se transmite mediante una sustancia, el transmisor sináptico, que se produce en el botón presináptico y se libera hacia el espacio intersináptico para su combinación con un receptor específico en la membrana postsináptica.

Es un hecho conocido que existen sinapsis inhibitorias y sinapsis excitadoras, constituyendo dos sistemas aparentemente similares en cuanto a su mecanismo fisiológico. Sin embargo, mientras que en las sinapsis excitadoras la llegada del impulso nervioso resulta en una despolarización

de la membrana postsináptica, con la consecuente transmisión del impulso, en las sinapsis inhibitorias se observa una hiperpolarización, que da por resultado un bloqueo de la transmisión de cualquier impulso nervioso que pudiera llegar simultáneamente por otra terminación sináptica a la misma neurona (fig. 1). Se acepta en la actualidad, prácticamente por todos los investigadores en este campo, que el transmisor en las sinapsis inhibi-



1 Cuando los estímulos excitadores alcanzan el umbral de despolarización, la neurona produce un potencial de acción que se propaga a lo largo de su axón. La llegada de un estímulo inhibitorio origina una hiperpolarización de la membrana postsináptica, que es suficiente para que no se alcance el umbral con la misma estimulación excitadora. La neurona ha sido inhibida.



2 Síntesis de GABA a partir de ácido glutámico, catalizada por la glutamato descarboxilasa, enzima que requiere piridoxal fosfato (FP) como coenzima.

doras —transmisor inhibitor— es diferente del transmisor en las sinapsis excitadoras.

Entre las varias sustancias que han sido postuladas como transmisores sinápticos, además de la acetilcolina cuya participación en las sinapsis neuromusculares y ganglionares es bien conocida, las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), la serotonina y algunos aminoácidos como el ácido glutámico, la glicina y el ácido γ -aminobutírico (GABA) han adquirido gran importancia en los últimos años. Desde el punto de vista bioquímico, es un hecho de gran interés que la síntesis de dopamina, serotonina y GABA depende de la actividad de enzimas que catalizan el mismo tipo de reacción, consistente en una descarboxilación de aminoácidos. Entre estas enzimas, la glutamato-decarboxilasa (GAD), de cuya actividad depende la síntesis de GABA (fig. 2), ha llamado poderosamente la atención de los investigadores en este campo desde su descubrimiento en 1950^{1, 2} fundamentalmente por dos razones. Primero, porque la GAD, y por lo tanto el GABA, se encuentran

exclusivamente en el SNC de mamíferos: sólo pequeñísimas cantidades se han encontrado en todos los otros tejidos estudiados;³ y segundo, porque el GABA es un aminoácido que, de acuerdo con un gran número de trabajos neurofisiológicos,⁴⁻⁷ parece ser un transmisor sináptico inhibitor en el SNC.

El GABA como transmisor sináptico en el SNC

Ha sido ya mencionado que el GABA, así como la GAD, están presentes en el cerebro, con lo cual el primero cumple con el primer criterio para ser considerado como neurotransmisor. Se ha señalado ya también que por medio de técnicas neurofisiológicas se ha demostrado que el GABA tiene una acción inhibitora sobre la actividad neuronal en prácticamente todas las regiones del SNC en que se ha probado.⁴⁻⁷ Este efecto inhibitor, así como los cambios de permeabilidad iónica que produce en la membrana postsináptica, son idénticos a los del transmisor inhibitor natural (estimulación eléctrica).^{8, 9} Estos datos indican que el criterio de identidad de acción fisiológica también lo cumple el GABA. A continuación se enumeran otros de los criterios para la identificación de un transmisor que han sido demostrados para el GABA. Todos ellos son congruentes con la idea de que este aminoácido es un transmisor inhibitor en el SNC de mamíferos:

La GAD está concentrada en las terminales sinápticas,¹⁰⁻¹² especialmente en las de las regiones inhibitoras del SNC.^{13, 14}

Existe un mecanismo de su eliminación del espacio sináptico, que consiste en su captura por la misma terminal sináptica

y probablemente también por las células gliales y la neurona postsináptica.¹⁵⁻¹⁷

Existen sustancias que, aplicadas iontoforéticamente, bloquean específicamente los cambios de potencial en la membrana postsináptica producidos por el GABA.^{18, 19}

Se libera espontáneamente de terminales sinápticas aisladas, de rebanadas de tejido cerebral o de tejido cerebral *in situ*, en ausencia de Ca^{2+} , y esta liberación aumenta por estimulación eléctrica en presencia de Ca^{2+} .²⁰⁻²³

Tanto la glutamato Descarboxilasa como la concentración de GABA disminuyen cuando se produce experimentalmente una degeneración de las terminales sinápticas que neurofisiológicamente funcionan como GABA-érgicas, lo cual no sucede en terminales no GABA-érgicas.¹¹

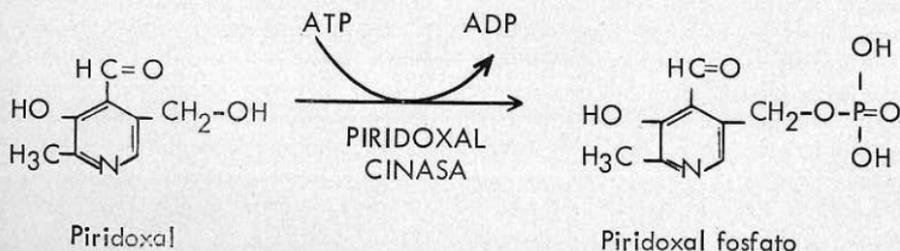
La administración a animales de experimentación de sustancias que bloquean la acción fisiológica del GABA resulta invariablemente en la aparición de convulsiones. Es posible bloquear la acción fisiológica del GABA al menos mediante dos mecanismos: a) bloqueo del receptor postsináptico, o b) bloqueo de su liberación. Al menos dos sustancias, la

bicuculina y la picrotoxina, actúan probablemente mediante el primero de estos mecanismos^{18, 19} y ambas son potentes agentes convulsivantes.^{18, 24-26} No se conoce ninguna droga que bloquee la liberación de GABA; sin embargo, cuando la síntesis de GABA disminuye por inhibición de la glutamato Descarboxilasa, ocurren convulsiones independientemente de la concentración de GABA en el cerebro, que puede estar aumentada o disminuida.^{7, 27-29} Además, la actividad de la enzima presente en la parte soluble de la terminal sináptica (sinaptoplasma) disminuye durante las convulsiones producidas por algunas drogas.¹²

Estudios sobre la actividad de la GAD y su regulación por fosfato de piridoxal

Ha sido ya mencionado que la enzima responsable de la síntesis de GABA es la GAD. Como todas las descarboxilasas de aminoácidos, esta enzima requiere fosfato de piridoxal (PLP) —la forma activa de la vitamina B₆— como coenzima. Una propiedad característica de la GAD a este respecto es su dependencia de PLP libre, es decir, la enzima no está saturada por su coenzima.^{30, 31} Una serie de experimentos indican que esta dependencia de PLP libre no es un fenómeno artificial, ob-

3 Síntesis de piridoxal fosfato a partir de piridoxal. El piridoxal es fosforilado por el ATP, mediante la acción de la enzima piridoxal-cinasa.



Cuadro 1 Cambios en la actividad de la piridoxal-cinasa y la GAD, y en la concentración de PLP, en el cerebro de ratones tratados con varias sustancias *

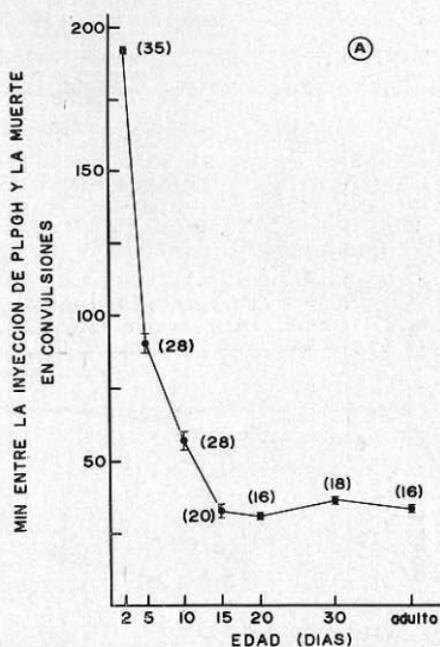
Sustancia †	Piridoxal-cinasa	PLP	GAD	
			Sin PLP	Con PLP ‡
PLP-glutamil hidrazona	36	56	42	4
PLP-hidrazona no sustituida	32	60	48	7
PLP-monometil hidrazona	19	55	40	0
γ -Glutamil hidrazida	51	100	82	39

* Las cifras son por ciento de disminución en todos los casos, tomadas de la ref. 28.

† Todas las drogas produjeron convulsiones tónicas y muerte en el 100 por ciento de los animales inyectados, 30-45 minutos después de la administración de las PLP-hidrazonas (dosis: 0.22 μ molas/Kg.) y 2-3 horas después de la administración de la hidrazida (dosis: 12.4 μ molas/Kg.).

‡ El PLP se agregó al medio de incubación, en una concentración 10^{-4} M.

sérvable solamente cuando se mide la actividad de la GAD *in vitro*, sino que efectivamente tal situación ocurre en el cerebro *in vivo*. En efecto, experimentos realizados en nuestro laboratorio indican que cuando se disminuye la concentración de PLP cerebral mediante la administración de sustancias que inhiben la actividad de la piridoxal-cinasa (enzima responsable de la síntesis de PLP a partir de piridoxal) (fig. 3), la actividad de la GAD disminuye también. Un hallazgo importante que comprueba la relación entre concentración de PLP y actividad de la GAD es que al agregar la coenzima *in vitro* al medio de incubación para la determinación de la enzima, la inhibición es completamente abolida, excepto cuando la droga usada afecta directamente la actividad de la GAD (cuadro 1), como es el caso de la γ -glutamil hidrazida.^{28, 32} Esta relación entre PLP y GAD *in vivo* ha sido demostrada también mediante experimentos en los que la concentración de PLP se disminuye por la administración de una dieta deficiente en vitamina B₆.³³ Es de interés enfatizar que, como ha sido

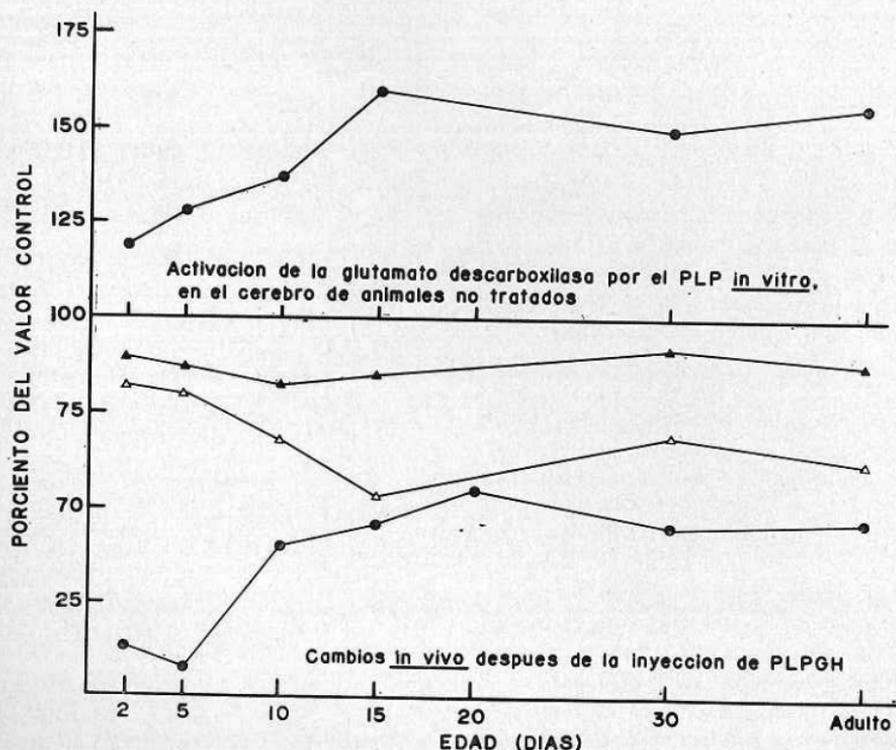


4 Efecto convulsivante de la PLPGH en ratones de diferentes edades. Los animales más jóvenes no tuvieron convulsión tónica generalizada, sino solamente contracciones continuas de las 4 extremidades. Entre paréntesis se indica el número de animales observados en cada grupo (Ref. 37).

señalado más arriba, en todos los casos en que la actividad de la GAD es inhibida *in vivo* los animales tienen convulsiones, lo cual era de esperarse si el GABA es un transmisor inhibitor.

5 Cambios en la actividad de la GAD en ausencia y en presencia de PLP en el medio de incubación y de la concentración de PLP en el cerebro de ratones de distintas edades inyectados con PLPGH, en el momento de las convulsiones (parte inferior de la gráfica): ●—●, concentración de PLP; △—△, actividad de la GAD en ausencia de PLP agregado al medio de incubación, y ▲—▲, con PLP (10^{-4} M) agregado al medio de incubación. En la parte superior de la gráfica se muestra la activación de la GAD por PLP agregado al medio de incubación. (Ref. 37.)

Los datos anteriores indican que la actividad de la GAD está probablemente regulada por la concentración de su coenzima, el PLP. Esta interpretación adquiere mayor importancia si se considera el hecho demostrado en nuestro laboratorio,¹² que la relación GAD-PLP ocurre a nivel de las terminales sinápticas del SNC. En efecto, dichas terminales constituyen el sitio subcelular crítico de regulación de cualquier transmisor sináptico, puesto que son precisamente estas estructuras las involucradas directamente en la transmisión sináptica.



El sistema GAD-PLP en el cerebro durante el desarrollo ontogénico

Es un hecho conocido que la excitabilidad cerebral en los animales inmaduros, medida como susceptibilidad a convulsiones, difiere de la de los animales adultos en varios aspectos. Las diferencias encontradas indican que los mecanismos de regulación de la excitabilidad cerebral se desarrollan posteriormente al nacimiento,³⁴⁻³⁶ pero no se conocen los fenómenos bioquímicos básicos que intervienen en dicho desarrollo. En un trabajo reciente de nuestro laboratorio hemos estudiado la posible participación del sistema GAD-PLP en el desarrollo de la regulación de la excitabilidad cerebral.

Como puede observarse en la figura 4, cuando se inyectan ratones de distintas edades con γ -glutamil hidrazona de PLP (PLPGH), una sustancia convulsivante capaz de disminuir la concentración cerebral de PLP e inhibir la actividad de la GAD *in vivo*,³¹ se encontró que el tipo de convulsiones, así como el tiempo de su aparición, era diferente en los ratones de 2 ó 5 días de edad, en comparación con los animales de 10 días de edad o mayo-

res. Estos resultados indican que durante el desarrollo ontogénico ocurre un aumento progresivo en la susceptibilidad a convulsiones. Al medir la actividad de la GAD en el cerebro de estos animales, se encontró que dicho aumento en la excitabilidad se correlaciona inversamente con el grado de inhibición de la GAD, de tal manera que en los animales más jóvenes, más resistentes a las convulsiones, esta enzima se inhibió considerablemente menos que en los ratones de 10 días de edad o mayores.

La concentración cerebral de PLP se midió también en experimentos paralelos a los descritos en los párrafos anteriores. Los resultados se muestran en la figura 5: puede observarse que en los ratones de 2 y 5 días de edad la concentración de PLP disminuyó más que en los animales de 10 días o mayores. Este resultado sugiere que en los animales muy jóvenes el PLP no es un factor tan importante en la regulación de la actividad de la GAD como en los adultos, ya que no existe correlación entre ambos parámetros sino a partir de aproximadamente 10 días de edad. Los datos de la parte superior de la figura 5 apoyan fuertemente esta conclusión, ya que la

Cuadro 2 Efecto del medio de homogeneización y de la preincubación a 37°C. sobre la actividad de la GAD y su activación por el PLP, en el cerebro de ratones recién nacidos y adultos *

Medio de homogeneización	Recién nacido		Adulto	
	Actividad †	% de activación ‡	Actividad †	% de activación ‡
Sacarosa 0.3 M	21	20	52	31
(Homogenado preincubado a 37°C. por 60 minutos)	2	—	25	—
Agua	9	25	49	51
Tritón-X-100	5	43	53	74

* Datos tomados de la ref. 38.

† La actividad de la GAD se expresa como $\mu\text{molas/g/h}$.

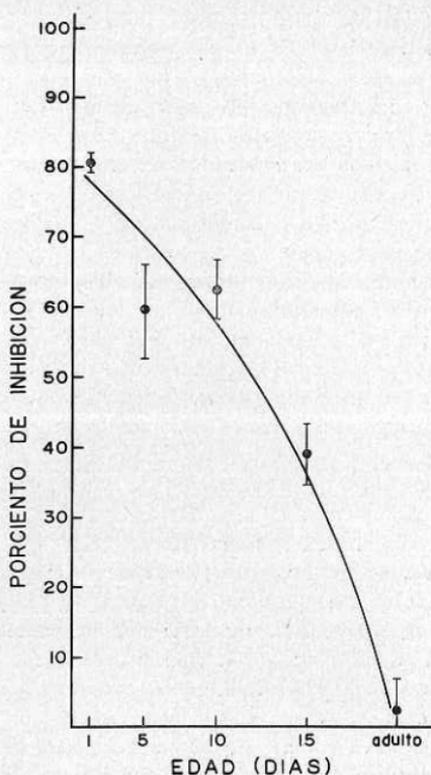
‡ Activación por PLP a una concentración 10^{-4} M en el medio de incubación.

GAD del cerebro de los ratones muy jóvenes (no tratados), se activó mucho menos que la de los adultos cuando se agregó PLP *in vitro* al medio de incubación, lo cual era de esperarse si el PLP libre tuviera menos acción reguladora sobre la actividad de la GAD.

Los resultados anteriores nos plantearon la pregunta de si la GAD en los animales recién nacidos era igual a la de los adultos. Con esta idea en mente, estudiamos comparativamente algunas propiedades de la GAD en el cerebro de ratones recién nacidos (0-1 días de edad) y adultos.

Los resultados de estos experimentos indicaron que la enzima del cerebro recién nacido perdía actividad cuando se homogeneizaba en un medio hipotónico, cuando se le agregaba el detergente Tritón-X-100, cuando se preincubaba el homogeneizado a 37°C. (cuadro 2), o cuando éste se centrifugaba.³⁸ Ninguno de estos procedimientos alteró significativamente, o lo hizo en mucho menor grado que en el recién nacido, la actividad de la GAD en el cerebro de los animales adultos. Además de esta diferencia, se observó que la enzima del cerebro recién nacido se activaba considerablemente menos que la del adulto por el PLP agregado *in vitro* (cuadro 2). Estos resultados indican 1) que la GAD del recién nacido es considerablemente más inestable que la GAD del adulto, y 2) que la enzima del recién nacido tiene más afinidad por el PLP que la forma adulta.

Los resultados anteriores nos llevaron a estudiar la sensibilidad de la GAD a la preincubación a 37°C. y al Tritón-X-100 en el cerebro de ratones de distintas edades, con objeto de saber si el aparente



6 Efecto de la adición del detergente Tritón-X-100 (0.5%), sobre la actividad de la GAD en homogeneizados en sacarosa 0.3 M de cerebros de ratones de distintas edades. Los resultados se expresan como porcentaje del valor control. La actividad de la enzima se midió en presencia de PLP (10^{-4} M). Cada punto representa el promedio de 3 a 17 cerebros.

cambio en dicha sensibilidad ocurría paulatinamente durante el desarrollo. Como era de esperarse, la sensibilidad a ambos parámetros disminuye progresivamente con la edad (fig. 6 y 7).

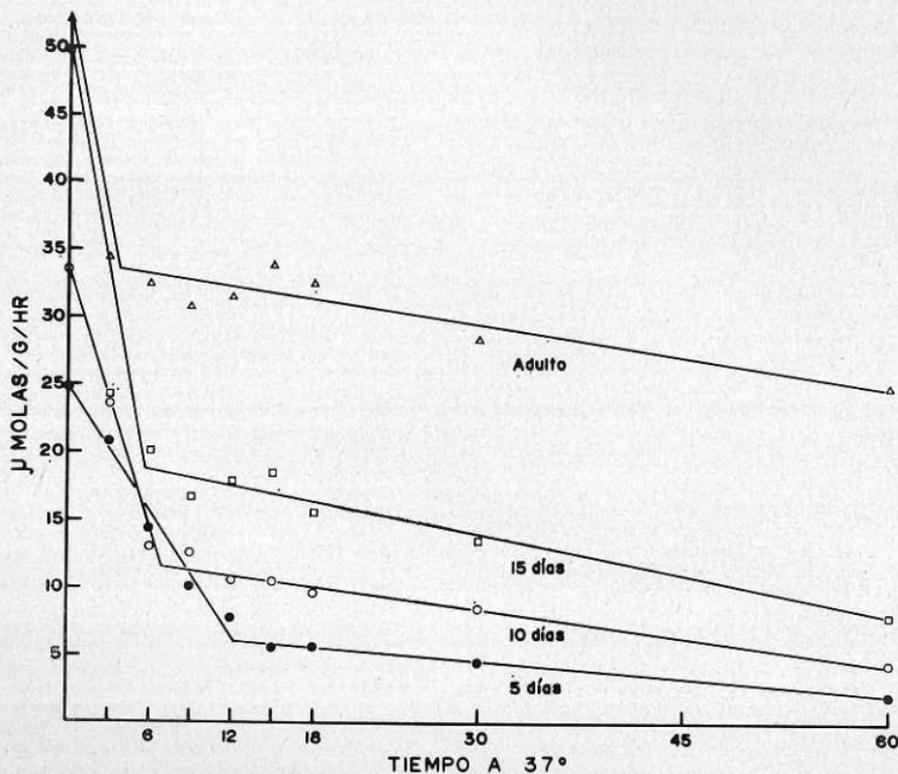
Los experimentos anteriores indican que hay dos formas de GAD en el cerebro: una forma en el animal recién nacido,

que es inestable y no parece ser regulada por PLP libre, y otra forma en el animal adulto, más estable y dependiente de PLP libre. Durante el desarrollo, la forma del recién nacido parece ser sustituida progresivamente por la del adulto.

La menor dependencia de la GAD del recién nacido, con respecto al PLP libre, sugiere que esta forma de la enzima posee sólo un sitio activo, el cual tiene PLP firmemente unido. En cambio, en la GAD del adulto parece haber un sitio activo con PLP firmemente unido y otro en que la coenzima está laxamente uni-

da.³⁹ La aparición de este segundo sitio parecería ser la causa de que la GAD del adulto sea regulada por PLP libre, con todas las implicaciones fisiológicas señaladas en las secciones anteriores. Por otra parte, la inestabilidad de la GAD del recién nacido, y especialmente su inhibición

7 Efecto de la preincubación a 37°C. durante los tiempos señalados en la abscisa (las cifras son minutos), sobre la actividad de la GAD (expresada como μ moles de ácido glutámico descarboxilado/hr/g. de tejido), en homogeneizados en sacarosa 0.3 M de cerebro de ratones de distintas edades. La actividad de la enzima se midió en presencia de PLP (10^{-4} M). Los puntos son promedios de 3 a 8 cerebros.



por temperatura sugiere que su desnaturación pudiera estar involucrada en las convulsiones febriles, que ocurren en niños solamente hasta cierta edad.⁴⁰

El doctor Ricardo Tapia Ibargüengoytia es una de las personas que han ingresado más jóvenes a la Academia en los últimos años. Recibió el título de médico cirujano en la Universidad Nacional Autónoma de México en 1963 presentando una tesis intitulada "Contribución al estudio del papel de algunos aminoácidos en el sistema nervioso central, durante las convulsiones inducidas por varios compuestos". Y después cursó los estudios para el doctorado en la Facultad de Química de la misma UNAM y obtuvo el título de doctor en bioquímica en 1969.

Ha sido profesor titular de bioquímica en la Facultad de Medicina, y de bioquímica avanzada en la Facultad de Química, en donde también ha dirigido seminarios avanzados de neuroquímica. Su producción científica es amplísima, con 28 trabajos publicados casi todos en revistas extranjeras y varias revisiones analíticas en libros del país y de fuera, entre otros el capítulo sobre la bioquímica del GABA en el Handbook of Psychopharmacology impreso en Nueva York.

Es investigador titular en el Instituto de Biología de la UNAM, ha dirigido varias tesis recepcionales de licenciatura y de grado académico y pertenece a una sociedad científica nacional y a tres extranjeras. En 1972 obtuvo el premio Eli Lilly de la Academia de Medicina.

REFERENCIAS

1. Awapara, J.; Landua, A. J.; Fuerst, R. y Seale, B.: *Free γ -aminobutyric acid in brain*. J. Biol. Chem. 187:35, 1950.
2. Roberts, E. y Frankel, S.: *γ -Aminobutyric acid in brain. Its formation from glutamic acid*. J. Biol. Chem. 187:55, 1950.
3. Haber, B.; Kuriyama, K. y Roberts, E.: *An anion stimulated L-glutamic decarboxylase in non-neural tissues. Occurrence and subcellular localization in mouse kidney and developing chick embryo brain*. Biochem. Pharmacol. 19: 1119, 1970.

4. Krnjević, K.: *Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates*. Physiol. Rev. 54: 418, 1974.
5. Curtis, D. R. y Watkins, J. C.: *The pharmacology of amino acids related to γ -aminobutyric acid*. Pharmacol. Rev. 17:347, 1965.
6. Curtis, D. R. y Johnston, G. A. R.: *Amino acid transmitters*. En: Lajtha, A. (Ed.). *Handbook of Neurochemistry*. Plenum Press, Nueva York, 1970, vol. 4, p. 115.
7. Tapia, R.: *Biochemical pharmacology of GABA in CNS*. En: *Handbook of Psychopharmacology*. Iversen, L. L.; Iversen, S. D. y Snyder, S. H. (Ed.). Plenum Press, Nueva York, 1975, vol. 4, p. 1.
8. Krnjević, K. y Schwartz, S.: *The action of γ -aminobutyric acid on cortical neurones*. Exp. Brain Res. 3:320, 1967.
9. Obata, K.; Ito, M.; Ochi, R. y Sato, N.: *Pharmacological properties of the postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of γ -aminobutyric acid on Deiter's neurones*. Exp. Brain Res. 4:43, 1967.
10. Salganicoff, L. y De Robertis, E.: *Subcellular distribution of the enzymes of the glutamic acid, glutamine and γ -aminobutyric acid cycles in rat brain*. J. Neurochem. 12:287, 1965.
11. Fonnum, F.: *The distribution of glutamate decarboxylase and aspartate transaminase in subcellular fraction of rat and guinea pig brain*. Biochem. J. 106:401, 1968.
12. Pérez de la Mora, M.; Feria-Velasco, A. y Tapia, R.: *Pyridoxal phosphate and glutamate decarboxylase in subcellular particles of mouse brain and their relationship to convulsions*. J. Neurochem. 20:1575, 1973.
13. McLaughlin, B. J.; Wood, J. G.; Saito, K.; Barber, R.; Vaughn, J. E.; Roberts, E. y Wu, J. Y.: *The fine structural localization of glutamate decarboxylase in synaptic terminals of rodent cerebellum*. Brain Res. 76:377, 1974.
14. Fonnum, F.; Storm-Mathisen, J. y Walberg, F.: *Glutamate decarboxylase in inhibitory neurones. A study of the enzyme in Purkinje cell axons and boutons in the cat*. Brain Res. 20: 259, 1970.
15. Iversen, L. L. y Neal, M. J.: *The uptake of 3 H-GABA by slices of rat cerebral cortex*. J. Neurochem. 15:1141, 1968.
16. Bloom, F. E. e Iversen, L. L.: *Localizing 3 H-GABA in nerve terminals of rat cerebral cortex by electron microscopic autoradiography*. Nature. 229:628, 1971.
17. Schrier, B. K. y Thompson, E. J.: *On the role of glial cells in the mammalian nervous system. Uptake, excretion, and metabolism of putative neurotransmitters by cultured glial tumor cells*. J. Biol. Chem. 249:1769, 1974.
18. Curtis, D. R.; Duggan, A. W.; Felix, D.; Johnston, G. A. R. y McLennan, H.: *Antagonism between bicuculline and GABA in the cat brain*. Brain Research. 33:57, 1971.

19. Hill, R. G.; Simmonds, M. A. y Straughan, D. W.: *Antagonism of GABA by picrotoxin in the feline cerebral cortex*. Br. J. Pharmacol. 44:807, 1972.
20. Srinivasan, V.; Neal, M. J. y Mitchell, J. F.: *The effect of electrical stimulation and high potassium concentrations on the efflux of [³H] γ -aminobutyric acid from rat brain slices*. J. Neurochem. 16:1235, 1969.
21. Iversen, L. L.; Mitchell, J. F. y Srinivasan, V.: *The release of γ -aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex*. Londres, J. Physiol. 212:519, 1971.
22. Collins, G. G. S.: *The spontaneous and electrically evoked release of [³H]-GABA from the isolated hemisectioned frog spinal cord*. Brain Research. 66:121, 1974.
23. Roberts, P. J.: *The release of amino acids with proposed neurotransmitter function from the cuneate and gracile nuclei of the rat in vivo*. Brain Research. 67:419, 1974.
24. Meldrum, B. S. y Horton, R. W.: *Convulsive effects of 4-deoxyypyridoxine and of bicuculline in photosensitive baboons (Papio papio) and in rhesus monkeys (Macaca mulatta)*. Brain Research. 35:419, 1971.
25. Tews, J. K.; Carter, S. H.; Roa, P. D. y Stone, W. E.: *Free amino acids and related compounds in dog brain: post-mortem and anoxic changes, effects of ammonium chloride infusion, and levels during seizures induced by picrotoxin and by pentylenetetrazol*. J. Neurochem. 10:641, 1963.
26. Pérez de la Mora, M. y Tapia, R.: *Anticonvulsant effect of 5-ethyl, 5-phenyl, 2-pyrrolidinone and its possible relationship to γ -aminobutyric acid-dependent inhibitory mechanism*. Biochem. Pharmacol. 22:2635, 1973.
27. Tapia, R.; Pérez de la Mora, M. y Massieu, G. H.: *Correlative changes of pyridoxal kinase, pyridoxal-5'-phosphate and glutamate decarboxylase in brain, during drug-induced convulsions*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 166:257, 1969.
28. Tapia, R.: *The role of γ -aminobutyric acid metabolism in the regulation of cerebral excitability*. En: Neurohumoral Coding of Brain Function. Myers, R. D. y Drucker-Colin, R. R. (Eds.). Plenum Press, Nueva York, 1974, p. 3.
29. Tapia, R.; Sandoval, M. E. y Contreras, P.: *Evidence for a role of glutamate decarboxylase as a regulatory mechanism of cerebral excitability*. J. Neurochem. 24:1283, 1975.
30. Roberts, E.; Wein, J. y Simonsen, D. G.: *γ -Aminobutyric acid (GABA), vitamin B₆ and neuronal function. A speculative synthesis*. Vitamins and Hormones. 22:503, 1964.
31. Tapia, R.; Pasantes, H.; Pérez de la Mora, M.; Ortega, B. G. y Massieu, G. H.: *Free amino acids and glutamate decarboxylase activity in brain of mice during drug-induced convulsions*. Biochem. Pharmacol. 16:483, 1967.
32. Tapia, R.; Pasantes, H.; Ortega, B. G. y Massieu, G. H.: *Effects in vivo and in vitro of L-glutamic acid- γ -hydrazide on metabolism of some free amino acids in brain and liver*. Biochem. Pharmacol. 15:1831, 1966.
33. Minard, F. N.: *Relationships among pyridoxal phosphate, vitamin B₆-deficiency, and convulsions induced by 1,1-dimethyl-hydrazine*. J. Neurochem. 14:681, 1967.
34. Ferngren, H.: *Further studies on chemically induced seizures and their antagonism by anti-convulsants during postnatal development in the mouse*. Acta Pharmacol. Toxicol. 26:177, 1968.
35. Purpura, D. P.: *Stability and seizure susceptibility of immature brain*. En: Basic Mechanisms of the Epilepsies. Jasper, H. H.; Ward, A. A. y Pope, A. (Eds.). Little, Brown, Boston, 1969, p. 481.
36. Piilkkö, O. O. y Woodbury, D. M.: *The effect of maturation on chemically-induced seizures in rats*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 131:185, 1961.
37. Tapia, R.; Pasantes-Morales, H.; Taborda, E. y Pérez de la Mora, M.: *Seizure susceptibility in the developing mouse and its relationship to glutamate decarboxylase and pyridoxal phosphate in brain*. Journal Neurobiol. 6:159, 1975.
38. Tapia, R. y Meza-Ruiz, G.: *Differences in some properties of newborn and adult brain glutamate decarboxylase*. J. Neurobiol. 6:171, 1975.
39. Tapia, R. y Sandoval, M. E.: *Study on the inhibition of brain glutamate decarboxylase by pyridoxal phosphate oxime-O-acetic acid*. J. Neurochem. 18:2051, 1971.
40. Lennox-Buchtal, M. A.: *Febrile convulsions: a reappraisal*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl. 32:1, 1973.

QUIA NOMINOR LEO

Esto es lo que puede decirse con motivo de las experimentaciones que se han hecho en mayor ó menor escala por alguno ó algunos de los médicos bastante distinguidos que persiguen tenazmente al microbio del tifo, para optar el premio que el Gobierno concede al que descubra al agente patógeno de esa enfermedad.

Si es verdad que por una parte hay que aplaudir el celo del experimentador á que nos referimos, por descubrir lo que sería una maravilla, . . . el fanatismo, hasta en las ciencias médicas, es decir, hasta para salvar al prójimo, es de consecuencias terribles contra las que cualquiera conciencia —y la conciencia médica en particular— se subleva y protesta con todas sus fuerzas; ideas éstas sugeridas por las pruebas á que fué sujetado un pobre hombre para inocularle el tifo.

Necesario es, sí, trabajar; sí, con tesón, con ahinco, con constancia, desplegando todos los recursos del arte; pero siempre con la reflexión para no infringir las leyes naturales, con la sensatez por delante, y no obrar ciegamente y querer á toda costa avanzar atropellando lo que debe respetarse, atenido á aquella razón brutal (si se permite la frase) de *quia nominor leo*, lo que aplicado al asunto que hemos tratado, se puede traducir así: porque me llamo médico. Vértiz, José María. *A propósito de los trabajos para descubrir el microbio del tifo presentados a la Academia de Medicina*. GAC. MÉD. MÉX. Tomo IV, Tercera serie, pág. 209, 30 de abril de 1909.