

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Modulación peptidérgica de la actividad neuronal*

HUGO ARÉCHIGA†

Una de las consecuencias fundamentales de la doctrina neuronal¹ fue el concepto de la sinapsis, como la zona especializada de unión entre neuronas; por mucho tiempo la transmisión sináptica fue considerada comúnmente como el único medio de comunicación interneuronal. Sin embargo, en años recientes ha venido cobrando fuerza la noción de que la transferencia de información que tiene lugar en las distintas sinapsis, y la actividad neuronal en su integridad, se encuentran a su vez moduladas por una amplia gama de sustancias que por vía humoral, afectan el funcionamiento del sistema nervioso. De ahí la denominación de neuromoduladores que se ha propuesto para distinguirlas de los transmisores sinápticos.

Como puede advertirse en la figura 1, existen grandes diferencias entre la transmisión sináptica química, y la neuromodulación. En la primera, es notoria la existencia de un sustrato morfológico: la sinapsis,² caracterizada por: a) estrecha aposición entre la fibra presináptica y la membrana postsináptica (intersticio de $\sim 150 \text{ \AA}$; y b) presencia de células que sellan la zona de unión. Además, la liberación de la sustancia transmisora sólo ocurre, en sitios especifi-

cos de la unión sináptica, y las moléculas receptoras de la célula postsináptica, se encuentran únicamente en la zona de contacto sináptico. Por otra parte, la acción sináptica es breve, ya que el transmisor es inactivado en la membrana postsináptica. En consecuencia, la transmisión sináptica es fugaz, de milisegundos, y su alcance espacial queda reducido al segmento de membrana comprendido por la unión sináptica. Para tener idea de la pequeñez de este espacio, baste recordar que en una sola neurona puede haber varios millares de uniones sinápticas. Este sistema de transmisión resulta idóneo para la transferencia de mensajes relacionados con las funciones de gran precisión espacial y temporal del sistema nervioso.

En cambio, en los sistemas neuromoduladores (cuadro 1), falta una estructura sináptica definida; la sustancia moduladora difunde en toda la superficie de la célula efectora, y aún a células vecinas; las moléculas receptoras se distribuyen en amplias zonas de la superficie de la célula efectora, y ésta carece de sistemas enzimáticos que inactiven a la sustancia moduladora, la cual es captada por la propia neurona secretora,³ o bien, degradada lentamente por enzimas tisulares.⁴

Una variedad especial de agentes neuromoduladores son aquellos que, una vez secretados, pasan a la circulación, y, afectando la actividad de células muy distantes, reúnen las condiciones para ser consi-

* Trabajo de Ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 12 de julio de 1978.

† Académico numerario. Departamento de Fisiología y Biofísica. Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional.

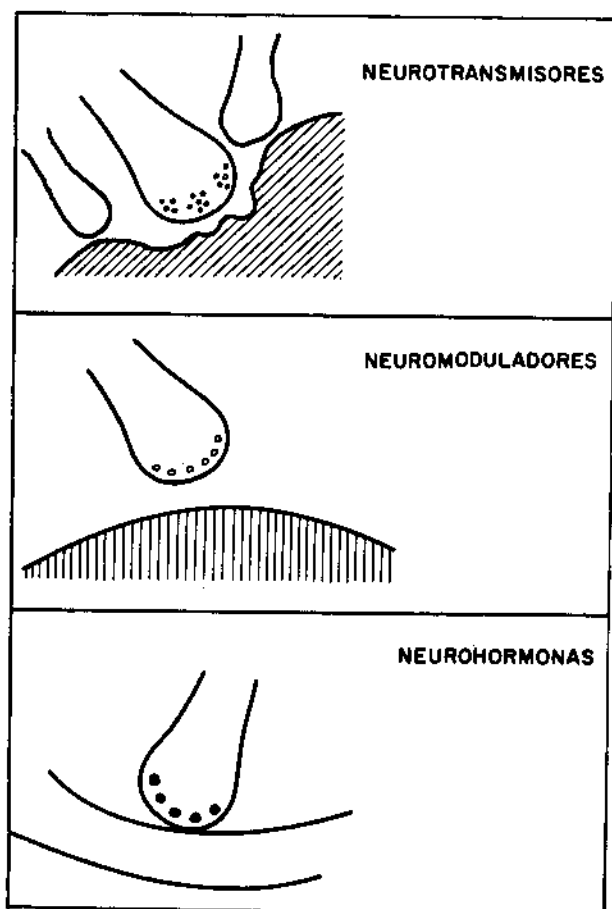


Fig. 1. Esquema ilustrativo de las diferencias en la organización de los sistemas de neurotransmisión y los de neuromodulación (véase el texto).

derados como hormonas. Las neurohormonas más conspicuas son aquellas que se liberan en órganos neurohemales especializados, donde las fibras neurosecretoras terminan en contacto con un vaso sanguíneo. Los órganos más representativos de este género, son la glándula sinusal de los crustáceos, el cuerpo cardíaco de los insectos y la neurohipófisis de los vertebrados.⁵ Recientemente, se ha añadido a este grupo el conjunto de neuronas que liberan sus secreciones directamente al líquido cefalorraquídeo,⁶ o bien, al espacio extracelular.^{7, 8}

También existen diferencias en cuanto a la estructura química de las propias sustancias neuroactivas; en tanto los neurotransmisores suelen ser moléculas muy pequeñas, como la acetilcolina, la noradrenalina, la glicina, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA),⁹ y se almacenan en la terminal presináptica en vesículas de unos 100 a 300 Å de diámetro, algunos agentes neuromoduladores, como son las neurohormonas, suelen ser de naturaleza peptídica, y se encuentran en la terminal neurosecretora, en gránulos hasta de 1200 Å de diámetro.¹⁰ Es a este grupo de sustancias, cuya caracterización funcional y estructural es producto de recientes estudios, a lo que se dedicará el resto del presente trabajo.

Péptidos neuroactivos

En los últimos dos decenios se ha establecido la existencia de una familia de péptidos que, sintetizados y liberados en el sistema nervioso, afectan la actividad del mismo, con muy diversas consecuencias para el funcionamiento del organismo (cuadro 2). Entre aquellos péptidos cuya acción se ha descrito, los mejor caracterizados son los siguientes:

A. Péptidos hipotalámicos

I. *Hormonas liberadoras*. Estos oligopéptidos, originalmente descritos como agentes moduladores de la liberación de hormonas adeno-

Cuadro 1. Características diferenciales entre la transmisión sináptica química y la neuromodulación

Característica	Neurotransmisión	Neuromodulación
Alcance espacial	Distancia breve entre la terminal presináptica y la célula postsináptica	Gran distancia entre la terminal neurosecretora y la célula efectora
Localización de moléculas	Sólo en la membrana postsináptica	En amplias zonas de la célula efectora
Curso temporal	Breve (menos de un segundo)	Prolongado (minutos, horas)
Mecanismo de inactivación	Degradación enzimática rápida	Recaptación o degradación enzimática lenta
Significado funcional	Transmisión de señales breves en sitios específicos	Establecimiento de niveles de actividad en poblaciones amplias

Cuadro 2. Péptidos con actividad sobre el sistema nervioso del vertebrado

Neuropéptido	Localización	Efectos sobre el sistema nervioso
HLT	Hipotálamo, tálamo, mesencéfalo y corteza cerebral ^{11, 12, 13}	Aumento de motilidad ¹⁴⁻¹⁸ Antinarcosis ¹⁹⁻²² Hipotermia ²³ Potenciación de actividad convulsiva ²¹ Antidepresivo? ^{24, 25} Excitante del sistema nervioso?
Somatostatina	Hipotálamo, tálamo, mesencéfalo y corteza cerebral ^{11, 26}	Reducción de motilidad ¹⁴ Potenciación de narcosis ²⁰ Anticonvulsivo ²¹
HLL	Hipotálamo ²⁷⁻²⁹	Facilitación de conducta reproductiva ^{30, 31}
Angiotensinas	Organo subfornical, pars intermedia, cuerpo calloso, hipotálamo y plexos coroideos ^{32, 33}	Ingestión de líquidos ^{34, 35} Excitación de neuronas en el órgano subfornical ^{36, 37}
Vasopresina	Hipotálamo ^{38, 39}	Facilitación de la adquisición y consolidación de patrones conductuales ⁴⁰
Encefalinas	Médula espinal, bulbo raquídeo, área postrema, locus ceruleus, neostriatum diencefalo, corteza (vías algógenas?) ^{41, 44}	Analgesia ^{45, 46} Catatonía? ^{47, 48} Aquinesia ⁴⁹ Epilepsia? ⁵⁰ Depresión neuronal ⁵¹
Péptidos hipnógenos	Líquido cefalorraquídeo ^{52, 53}	Sueño fisiológico ^{52, 53}
Substancia P	Células sensoriales, médula espinal, tallo, cerebral, ⁵⁴ hipotálamo, tálamo, corteza ⁵⁵	Despolarización y activación de motoneuronas espinales, ⁵⁶ y de neuronas supraespinales. ⁵⁷⁻⁵⁹ Vías algógenas?

hipofisarias, en los últimos años han sido identificados en muy diversas regiones del sistema nervioso,¹¹⁻¹³ y se les han descrito efectos moduladores sobre la actividad de múltiples elementos neuronales, y sobre la expresión de patrones conductuales, como son la motilidad¹⁴⁻²³ y el estado de ánimo^{24, 25} en el caso de la hormona liberadora de tirotropina y de la somatostatina,^{14, 20, 21} o bien la inducción de comportamiento sexual, como se ha demostrado para la hormona liberadora de luteotropina.²⁶⁻³¹ En el hipotálamo se localiza asimismo la mayor concentración de angiotensinas,^{32, 33} un grupo de péptidos a los que recientemente se ha asignado una función inductora de la ingestión de líquidos.^{34, 35}

II. Péptidos neurohipofisarios. Otras hormonas peptídicas, sintetizadas en el hipotálamo y liberadas en la hipófisis, son la vasopresina y

la ocitocina, bien conocidas por sus efectos sobre el riñón, la musculatura lisa vascular y el aparato reproductor.³⁰⁻⁴⁰ Recientemente se ha demostrado que actúan sobre el sistema nervioso, y en sistemas modelo experimentales, se ha caracterizado su mecanismo de acción sobre la excitabilidad neuronal.

B. Encefalinas

Estos pentapéptidos han sido identificados en muy diversas regiones del sistema nervioso⁴¹⁻⁴⁴ y pueden ser las sustancias que, en condiciones fisiológicas, actúan sobre el mismo sustrato receptor de los opiáceos. Este dato, aunado a su localización en las zonas relacionadas con la vía de integración algógena, ha llevado a la postulación de que modulen la sensibilidad dolorosa;^{45, 46} sin embargo, se ha planteado igualmente su posible relación con la motilidad y con trastornos mentales.⁴⁵⁻⁵⁰ Se ha documentado su acción directa sobre la excitabilidad de sus neuronas blanco,⁵¹

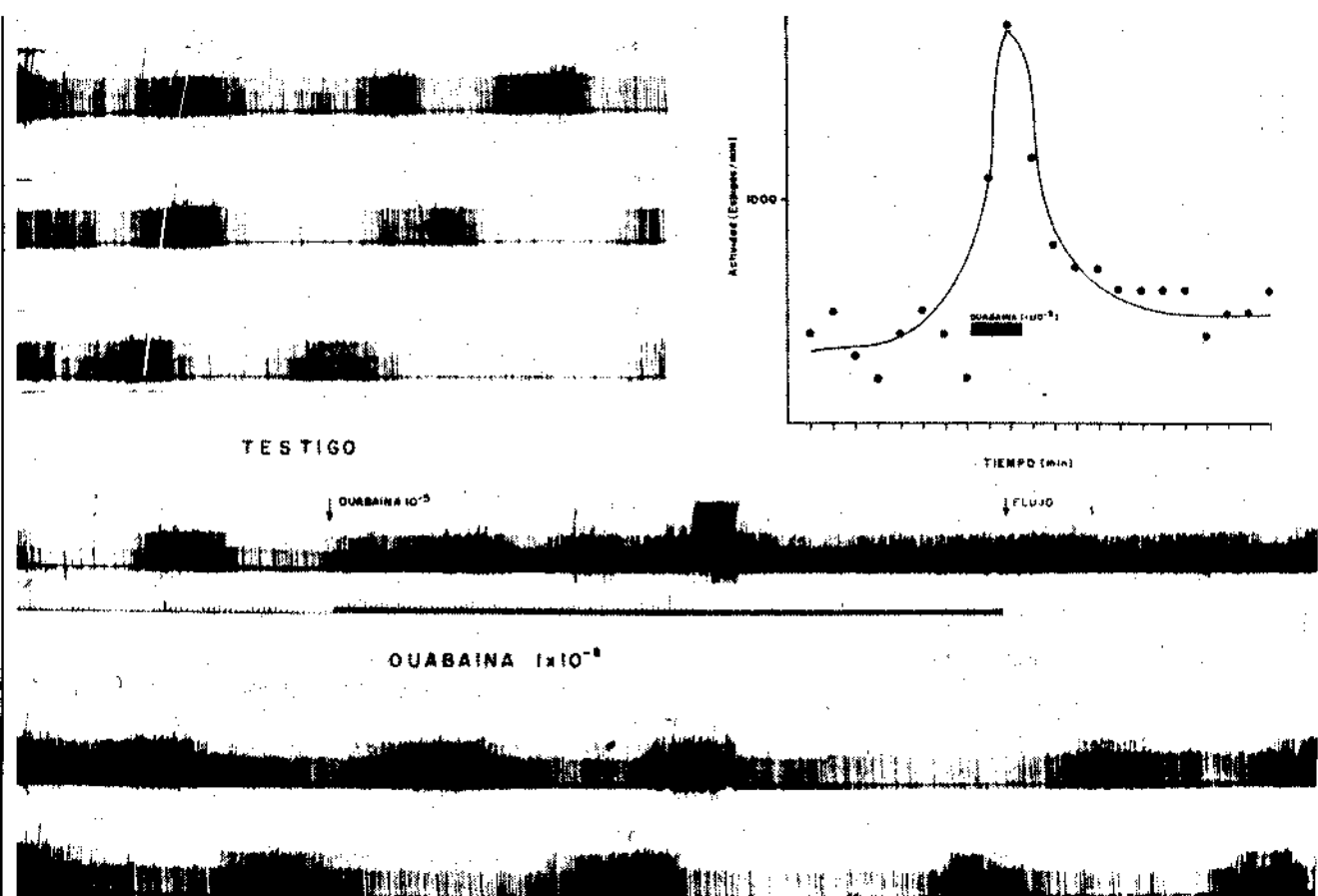


Fig. 2. Aumento de la frecuencia espontánea de descarga de impulsos en motoneuronas en ganglio abdominal aislado de *Procambarus*. Los tres trazos superiores representan la actividad basal. Durante el lapso indicado en la señal de tiempo bajo el 4° trazo, se aplicó a la preparación una solución de ouabaína ($1 \times 10^{-5} \text{M}$). El aumento de frecuencia se expresa en la gráfica del recuadro (ordenadas: número de impulsos por minuto. Abscisas: tiempo de registro, en minutos), donde la aplicación de ouabaína es representada por una barra. Los dos trazos inferiores muestran la recuperación parcial. Señal de tiempo: 1 seg. por división menor.

pero aún no se ha definido si actúan como neurotransmisores o neuromoduladores. Su presencia en gran cantidad en el lóbulo intermedio de la hipófisis, aunada al dato de que su estructura química sugiere que provengan de la hormona estimulante de los melanocitos, puede indicar una acción neurohormonal.

C. Péptidos hipnógenos

La antigua noción de que el sueño fisiológico sea producido por la liberación de sustancias al líquido cefalorraquídeo, ha recibido recientemente un gran impulso, al identificarse dos péptidos^{52, 53} que, inyectados en las cisternas cerebrales, inducen fases específicas del sueño. Siendo recogidas del líquido cefalorraquídeo, queda poca duda de que estas sustancias actúen como neuromoduladores.

D. Substancia P

Trátase de un péptido, descrito inicialmente fue-

ra del sistema nervioso y con acción sobre la musculatura lisa visceral. Recientemente, se ha establecido su estructura química y se le ha encontrado en diversas regiones del sistema nervioso central,⁵⁴⁻⁵⁹ habiéndose postulado su acción como neurotransmisor en la médula espinal.⁶⁰

Esta breve revisión deja fuera, desde luego, a un buen número de péptidos con acciones conocidas sobre el sistema nervioso, pero cuya síntesis, hasta donde se sabe, es extraneural. Tal es el caso de la corticotropina, con bien documentados efectos conductuales,^{60, 61} la eledoisina,⁶² péptido extraído de la glándula salival de cefalópodo, con acción despolarizante sobre motoneuronas espinales de rana;⁶³ efecto análogo ha sido descrito para la fisalemina, péptido obtenido de la piel de batracio,⁶⁴ y para la neurotensina, cuya presencia en el sistema nervioso está comprobada,⁶⁵ pero sus efectos sobre éste aun no han sido caracterizados cabalmente.

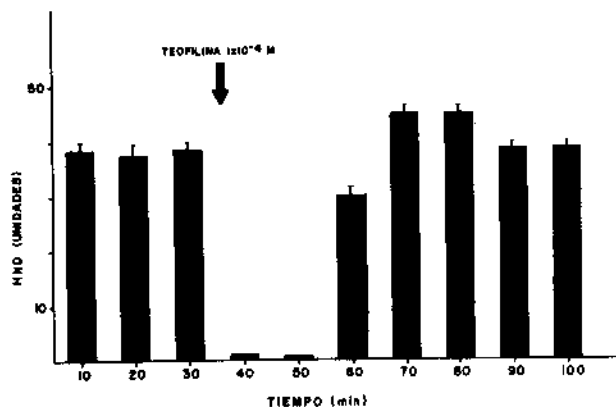


Fig. 3. Bloqueo de la actividad depresora de pulsos de HND a dosis constante, producido por teofilina ($1 \times 10^{-4} M$). Ordenadas: Actividad depresora en unidades HND; Abscisas: tiempo en minutos.

E. Péptidos inductores de patrones conductuales en invertebrados

Resulta interesante el comparar los complejos efectos conductuales que se empiezan a describir a los neuropéptidos que se acaban de mencionar, con acciones fisiológicamente análogas, descritas también para neuropéptidos en invertebrados. Entre los mejor caracterizados se cuentan: a) la hormona que estimula la oviposición en moluscos,^{66, 67} que es un péptido sintetizado en un conjunto bien caracterizado de neuronas secretoras, y que parece actuar de manera selectiva sobre las motoneuronas que rigen la ejecución coordinada de los movimientos relacionados con la oviposición;⁶⁸ b) la hormona que induce los movimientos de activación estacional en moluscos,⁶⁹ que es un péptido con acción directa sobre la excitabilidad de neuronas específicas; c) el péptido que estimula el comportamiento de eclosión en insectos.⁷⁰ En todos estos casos, una sustancia dada es capaz de promover un complejo patrón conductual, actuando sobre las neuronas que coordinan la ejecución de los movimientos apropiados⁷¹ y su naturaleza de agente neuromodulador parece estar fuera de toda duda. Así pues, la creciente familia de los neuropéptidos plantea actualmente las mismas cuestiones que han sido antes tratadas a propósito de otros agentes neuroactivos. Es decir: ¿cómo se producen y se liberan? ¿dónde y cómo actúan? ¿qué relaciones existen entre péptidos de distintas especies? A continuación se revisan algunos datos relativos a estos problemas, tomando como modelo una neurohormona que hemos venido estudiando en los últimos años.

F. La hormona neurodepresora de los crustáceos

La existencia de una neurohormona moduladora de la actividad locomotriz en crustáceos fue pos-

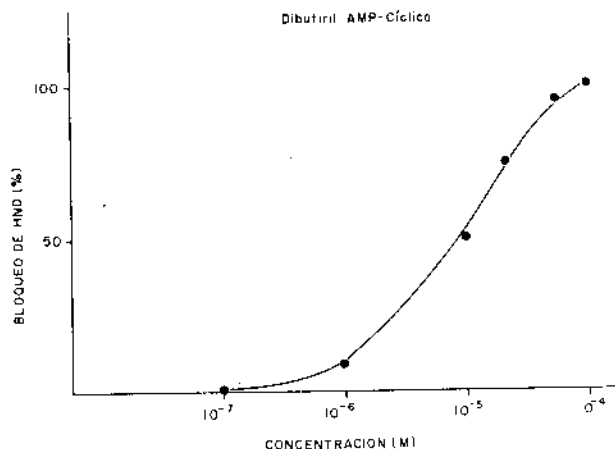


Fig. 4. Bloqueo de la actividad de HND, aplicada a dosis constantes, inducido por AMP cíclico, a diferentes concentraciones. Ordenadas: Magnitud del bloqueo, en por ciento. Abscisas: Concentración (molar) de dibutiril-AMP cíclico.

tulada desde la demostración de que la ablación de los pedúnculos oculares altera el patrón locomotor, trastorno que se corrige al inyectar extractos de los órganos extirpados. Este fenómeno ha sido bien documentado en una gran variedad de especies.⁷² Por otra parte, la actividad sensorial se ve también afectada por la inyección de los mismos extractos que afectan la locomoción.^{73, 74} De extractos crudos se ha aislado una sustancia de naturaleza peptídica, de bajo peso molecular,^{75, 76} que deprime tanto la actividad motora como la sensorial y que ha sido caracterizada como una neurohormona, por presentar las siguientes propiedades: a) es sintetizada en el sistema nervioso, en una población relativamente amplia de neuronas;⁷⁷ b) es almacenada en forma de gránulos en terminales neurosecretoras, localizadas en un órgano neurohemal, la glándula sinusal, que contiene la mayor concentración de este péptido en el sistema nervioso;⁷⁸ c) es liberada por despolarización de las fibras neurosecretoras que la contienen, y ejerce su acción sobre neuronas distantes al sitio de liberación;⁷⁹ d) en condiciones basales se encuentra en elevada concentración en la sangre;⁷⁷ e) su acción sobre las neuronas blanco es prolongada y su vida media es superior a 24 horas.⁷⁷ Con base en los datos anteriores, se ha propuesto la designación de *hormona neurodepresora* (HND) para este péptido^{78, 79} y se ha postulado que participa en la modulación tónica de la actividad del sistema nervioso, en relación con los ciclos nictamerales.^{78, 79}

G. Mecanismo de acción de la hormona neurodepresora

Una etapa necesaria para analizar el mecanismo

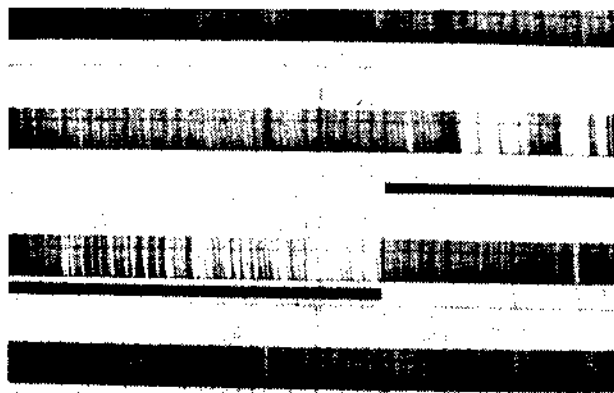


Fig. 5. Efecto neurodepresor en una motoneurona flexora superficial de *Procambarus*, inducido por la aplicación de un péptido hipnógeno (factor delta), extraído originalmente de vertebrados. La barra horizontal señala la aplicación del péptido. Los registros son continuos. Señal de tiempo en el último trazo: 1 seg. por división menor.

de acción de cualquier sustancia en el sistema nervioso, es la caracterización del sitio donde actúa; es decir, ¿lo hace directamente sobre la neurona que manifiesta la depresión? o bien, ¿esta célula es parte de una cadena, pero no es el eslabón sobre el que actúa la molécula activa? En el caso de la hormona neurodepresora (HND), hay datos suficientemente firmes para suponer que su acción es directa, sobre la membrana de las neuronas que deprime. En experimentos realizados en ganglios aislados, esta hormona deprime la actividad espontánea de neuronas marcapaso, sean excitatorias o inhibitorias, lo cual no sugiere acciones transinápticas.⁷⁷ Por otra parte, la HND deprime hasta abolir la descarga sostenida de tensorreceptores abdominales aislados;⁷³ dado que en este caso se trata de neuronas individuales, sin contactos sinápticos activos, resulta aún más sugerente la posibilidad de un efecto directo sobre la membrana excitable.

Admitiendo tal hipótesis, cabe plantear cuál es la naturaleza de tal acción. En ningún caso se observan cambios en la forma de onda de los potenciales de acción, sugerentes de que la depresión producida por la HND sea causada por el cierre de canales iónicos, de manera análoga a como actúan los anestésicos locales.⁸⁰ En cambio, en las motoneuronas flexoras superficiales del abdomen de *Procambarus*, se ha descrito la participación de un sistema de transporte activo de sodio en la regulación de la frecuencia de descarga.⁸¹ Como se ilustra en la figura 2, la aplicación de ouabaina, glicosido que bloquea a la ATP-asa que realiza el intercambio de potasio

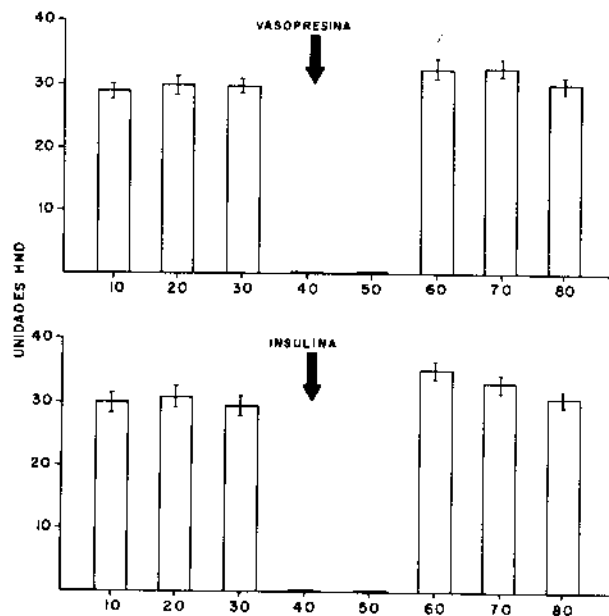


Fig. 6. Supresión del efecto neurodepresor de pulsos de HND, a concentración constante, producido por la aplicación de vasopresina ($1 \times 10^{-4} M$) y de insulina (2 mU). Ordenadas: Actividad depresora en unidades de HND. Abscisas: tiempo en minutos.

externo por sodio interno, produce un gran aumento en la frecuencia de descarga espontánea de potenciales de acción. La eliminación del potasio del medio extracelular, que también interrumpe la salida de sodio, causa efecto análogo. Estos datos han sugerido que el transporte de sodio es de tipo electrogénico, es decir, que sale más sodio de la neurona que el potasio que ingresa a ella, con lo cual se hiperpolariza la membrana neuronal, y disminuye la frecuencia de descarga de impulsos.^{82, 83}

Cabe entonces la posibilidad de que la acción depresora de la HND se deba a estimulación del transporte electrogénico de sodio. Efectivamente, tanto la supresión del potasio extracelular, como la aplicación de ouabaina a las mismas concentraciones ($10^{-6} M - 10^{-4} M$) a las que produce hiperactividad neuronal, causan bloqueo de la acción depresora de la HND.⁸⁴ Además, esta hormona desplaza a la ouabaina de sus sitios de unión en las células nerviosas, y por métodos analíticos, se ha demostrado que estimula la salida de sodio y la entrada de potasio.

Por otra parte, en tejido epitelial⁸⁵ y en músculos⁸⁶ se ha demostrado que algunas hormonas peptídicas actúan sobre el transporte de solutos en la membrana celular, modificando la concentración intracelular de monofosfato de adenosina (AMP cíclico). Así, se ha explorado esta posibilidad en el caso de la HND, encontrándose

que, efectivamente, la depresión inducida por esta hormona es bloqueada por agentes que elevan la concentración intracelular de AMP cíclico, como es el caso de la teofilina, amina que bloquea la actividad enzimática de la fosfodiesterasa, que a su vez inactiva al AMP cíclico. Como puede apreciarse en la figura 3, un breve pulso (dos minutos) de teofilina ($1 \times 10^{-4}M$) basta para abatir por más de veinte minutos la acción depresora de la HND, aplicada en dosis de potencia constante (equivalente a 12.5 mg. de tejido fresco) a intervalos de diez minutos. Efecto análogo se ha obtenido con cafeína, que también bloquea a la fosfodiesterasa. La aplicación de dibutilil-AMP cíclico, agente que penetra la membrana celular,⁸⁷ también produce bloqueo del efecto depresor de la HND, en forma dependiente de la concentración utilizada (fig. 4). Estos datos sugieren que en la depresión participa una reducción del nivel intracelular de AMP cíclico. Este efecto puede ser debido a que disminuya la producción de este nucleótido, por inactivación de la adenilciclase que le da origen, o a que aumente su destrucción, por potenciación de la actividad de la fosfodiesterasa que lo destruye. Resulta interesante destacar, a este propósito, que un grupo de péptidos neuroactivos, las encefalinas, reducen la actividad de la adenilciclase en neuronas mantenidas en cultivo.⁸⁸

H. Relación del efecto de la HND con los de algunos péptidos de vertebrados

El estudio de la naturaleza y acciones de los neuropéptidos es aun muy reciente y carecemos de información acerca de las posibles relaciones entre estas sustancias y sus receptores, a lo largo de la escala zoológica. Así, por ejemplo, la hormona neurodepresora induce en crustáceos noctámbulos las manifestaciones conductuales y electrofisiológicas de hipoactividad propias del estado fisiológico que prevalece durante el día, en contraste con la gran actividad que se observa durante la noche, es decir, un equivalente simple de lo que en los vertebrados caracteriza al sueño. En el experimento ilustrado con la figura 5, se aplicó a un ganglio aislado de *Procambarus*, uno de los péptidos hipnógenos obtenidos de vertebrados, el factor delta.⁵³ Como puede observarse, su efecto, a concentración apropiada ($1 \times 10^{-4}M$), produce sobre las motoneuronas flexoras superficiales, una depresión análoga a la inducida por HND. La magnitud de este efecto es, por otra parte, dependiente de la concentración; su latencia es corta, su duración prolongada y su reversibilidad completa. En una preparación análoga,⁸⁹ se han obtenido resultados similares con una fracción purificada de extractos de encéfalo de rata, que muestra efectos hipnógenos en esa especie.

Por otra parte, como ya se mencionó, algunas

hormonas peptídicas de vertebrados actúan produciendo cambios en la concentración intracelular de AMP cíclico, como son la insulina⁹⁰ y la vasopresina.⁹¹ Ambas sustancias bloquean el efecto depresor de la HND (fig. 6), con un curso temporal muy similar al descrito anteriormente para el caso de la teofilina y del dibutilil-AMP cíclico, lo cual puede sugerir la presencia de sustancias y mecanismos de acción comunes en una amplia gama de especies zoológicas. Sin embargo, aun resultaría prematuro hacer generalizaciones y serán necesarios estudios más detallados antes de que la familia de los péptidos moduladores de la actividad neuronal quede caracterizada de modo tan cabal como ya lo están algunos grupos de neurotransmisores.

El doctor Hugo Aréchiga Urtuzuástegui estudió la carrera de médico cirujano en la Universidad Nacional Autónoma de México y sustentó su examen profesional en 1954 con la tesis "Algunas propiedades electrofisiológicas del receptor gustativo". Recibió su formación de fisiólogo y como profesor de la materia, primero en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y posteriormente, en el Departamento de Biología del Instituto de Tecnología de California. Cursó sus estudios de doctorado en Fisiología y Biofísica en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina y después en el Departamento de Fisiología y Biofísica del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, donde recibió su grado con la tesis "La ritmicidad circádica de los crustáceos".

Es profesor titular de los cursos de maestría y doctorado en fisiología avanzada de la Facultad de Medicina y del Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Su vasta producción científica, fundamentalmente en el área arriba señalada, ha sido publicada en la literatura internacional especializada.

La Academia Nacional de Medicina lo recibió como socio numerario de su Departamento de Biología Médica, en el área de Biofísica, el día 28 de junio de 1978.

REFERENCIAS

1. Ramón y Cajal, S.: *¿Neuronismo o reticularismo?* Consejo Superior de Investigación Científica. Madrid, 1934.
2. De Robertis, E.: *Submicroscopic morphology of the synapse*. Internat. Rev. Cytol. 8: 61, 1959.
3. Krnjević, K.: *Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates*. Physiol. Rev. 54: 418, 1974.
4. Marks, N.: *Conversion and inactivation of neuropeptides*. En: *Peptides in neurobiology*. Gainer, H. (Ed.). Nueva York, Plenum Press, 1977, p. 221.
5. Hanström, B.: *Neurosecretory pathways in the head of crustacea, insecta and vertebrata*. Nature 171: 72, 1953.
6. Rodríguez, E. M.: *The cerebrospinal fluid as a pathway in neuroendocrine integration*. J. Endocr. 71: 407, 1976.
7. Evans, P. D.; Kravitz, E. A. y Talamo, B. R.: *Octopamine release at two points along lobster nerve trunks*. J. Physiol. (Lond.) 262: 71, 1976.
8. Scharer, B.: *The role of neurons in endocrine regulation: A comparative overview*. Amer. Zool. 15 (Supl. 1): 7, 1975.

9. Krnjevic, K.: *Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates*. *Physiol. Rev.* 54: 419, 1974.
10. Douglas, W. W.: *How do neurones secrete peptides? Exocytosis and its consequences, including "synaptic vesicle" formation, in the hypothalamo-neurohypophyseal system*. *Prog. Brain Res.* 39: 21, 1973.
11. Winokur, A. y Utiger, R. D.: *Thyrotropin-releasing hormone regional distribution in rat brain*. *Science* 185: 265, 1974.
12. Brownstein, M. J.; Palkovitz, M.; Saavedra, J.; Bassiri, R. y Utiger, R. D.: *Thyrotropin-releasing hormone in specific nuclei of rat brain*. *Science* 185: 267, 1974.
13. Brownstein, M.; Utiger, R.; Palkovitz, M. y Kizer, J. S.: *Effect of hypothalamic deafferentation on thyrotropin releasing hormone levels in rat brain*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72: 4177, 1975.
14. Segal, D. S. y Mandell, A. J.: *Differential behavioral effects of hypothalamic polypeptides*. En: *The thyroid axis, drugs and behavior*. Prange, A. J. (Ed.). Nueva York, Raven Press, 1974, p. 129.
15. Plotnikoff, N. P.; Prange, A. J. Jr.; Breese, G. R. y Wilson, I. C.: *Thyrotropin releasing hormone: Enhancement of DOPA activity by a hypothalamic hormone*. *Science* 178: 417, 1972.
16. Green, A. R. y Grahame-Smith, D. G.: *TRH potentiates behavioral changes following increased brain 5-hydroxytryptamine accumulation in rats*. *Nature (Lond.)* 251: 524, 1974.
17. Huidobro-Toro, J. P.; Scotti de Carolis, A. y Longo, V. G.: *Intensification of central catecholaminergic and serotonergic processes by the hypothalamic factors MIF and TRH and by angiotensin II*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 3: 235, 1975.
18. Schenkel-Hullinger, L.; Koella, W. P.; Hartmann, A. y Maitre, L.: *Tremorogenic effect of thyrotropin releasing hormone in rats*. *Experientia* 30: 1168, 1974.
19. Breese, G. R.; Cooper, B. R.; Prange, A. J. Jr.; Cott, J. M. y Lipton, M. A.: *Interactions of thyrotropin-releasing hormone with centrally acting drugs*. En: *The thyroid axis, drugs and behavior*. Prange, A. J. (Ed.). Nueva York, Raven Press, 1974, p. 115.
20. Prange, A. J. Jr.; Breese, G. R.; Cott, J. M.; Martin, B. R.; Cooper, B. R.; Wilson, I. C. y Plotnikoff, N. P.: *Thyrotropin-releasing hormone: Antagonism of pentobarbital in rodents*. *Life Sci.* 14: 447, 1974.
21. Brown, M. y Vale, W.: *Central nervous system effects of hypothalamic peptides*. *Endocrinology* 96: 1333, 1975.
22. Kraemer, G. W.; Mueller, R. A.; Breese, G. R.; Cooper, B. R.; McKinney, W. B. y Prange, A. J.: *Reversal of pentobarbital sleep by thyrotropin releasing hormone in the rhesus monkey*. *Neurosci. Abstr.* 1: 334, 1975.
23. Metcalf, G.: *TRH: A possible mediator of thermoregulation*. *Nature (Lond.)* 252: 310, 1974.
24. Prange, A. S.; Lara, P. P.; Wilson, I. C.; Alltop, L. B. y Breese, G. R.: *Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression*. *Lancet* 2: 999, 1972.
25. Mountjoy, C. Q.; Whelster, M.; Hall, R.; Price, J. S.; Hunter, P. y Dervar, J. H.: *A double-blind crossover sequential trial of oral thyrotropin-releasing hormone in depression*. *Lancet* 1: 958, 1974.
26. Brownstein, M.; Arimura, A.; Sato, H.; Schally, A. V. y Kizer, J. S.: *The regional distribution of somatostatin in the rat brain*. *Endocrinology* 96: 1456, 1975.
27. McCann, S. M.; Talcisnik, S. y Friedman, H. M.: *LH-releasing activity in hypothalamic extracts*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104: 432, 1960.
28. Palkovitz, M.; Arimura, A.; Brownstein, M. J.; Schally, A. V. y Saavedra, J. M.: *Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) content of the hypothalamic nuclei in rat*. *Endocrinology* 96: 554, 1974.
29. King, J. C.; Parsons, J. A.; Erlandsen, S. L. y Williams, T. H.: *Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) pathway of the rat hypothalamus revealed by the unlabeled antibody peroxidase-antiperoxidase method*. *Cell Tissue Res.* 153: 211, 1974.
30. Moss, R. L. y McCann, S. M.: *Action of luteinizing hormone-releasing factor (LRF) in the initiation of lordosis behavior in the estrone-primed ovariectomized female rat*. *Neuroendocrinology* 17: 309, 1975.
31. Pfaff, D. W.: *Luteinizing hormone-releasing factor potentiates lordosis behavior in hypophysectomized ovariectomized rats*. *Science* 182: 1148, 1973.
32. Changaris, D. G.; Demers, L.; Keil, L. C. y Severs, W.: *Immunopharmacology of angiotensin I in rat brain*. En: *International Symposium on the Central Actions of Angiotensin and Related Hormones*. Buckley, J. P. (Ed.), Pergamon Press, 1976, p. 180.
33. McLean, A. S.; Sirett, N. E.; Bray, J. J. y Hubbard, J. I.: *Regional distribution of angiotensin II receptors in the rat brain*. *Proc. Univ. Otago Med. School* 53: 19, 1975.
34. Epstein, A. N.; Fitzsimons, J. T. y Rolls, B. J.: *Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat*. *J. Physiol. (Lond.)* 210: 457, 1970.
35. Andersson, B.; Leksell, L. G. y Rundgren, M.: *Duration of central action of angiotensin II estimated by its interaction of CSF Na⁺*. *Acta Physiol. Scand.* 93: 472, 1975.
36. Felix, D.: *Peptide and acetylcholine actions on neurons of the cat subfornical organ*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 292: 15, 1976.
37. Felix, D. y Akert, K.: *The effect of angiotensin II on neurons of the cat subfornical organ*. *Brain Res.* 76: 350, 1974.
38. Sternberger, L. A.: *Immunocytochemistry of neuropeptides and their receptors*. En: *Peptides in neurobiology*. Gainer, H. (Ed.), Nueva York, Plenum Press, 1977, p. 61.
39. George, J. M. y Jacowitz, D.: *Localization of vasopressin in discrete areas of the rat hypothalamus*. *Brain Res.* 93: 363, 1975.
40. De Wied, D. y Gispen, W. H.: *Behavioral effects of peptides*. En: *Peptides in neurobiology*. Gainer, H. (Ed.), Nueva York, Plenum Press, 1977, p. 397.
41. Pert, C. B.; Kuhar, M. J. y Snyder, S. H.: *Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain*. *Life Sci.* 16: 1849, 1975.
42. Atweh, S. F. y Kuhar, M. J.: *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla*. *Brain Res.* 124: 53, 1977.
43. Simantov, R.; Kuhar, M. J.; Pasternak, G. W. y Snyder, S. H.: *The regional distribution of a morphine-like factor enkephalin in monkey brain*. *Brain Res.* 106: 189, 1976.
44. Basbaum, A. I.; Clanton, C. H. y Fields, H. L.: *Opiate and stimulus-produced analgesia: Functional anatomy of a medullospinal pathway*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 4685, 1976.
45. Buscher, H. H.; Hill, R. C.; Romer, D.; Cardinaux, F.; Closse, A.; Hauser, D. y Pless, J.: *Evidence for analgesic activity of enkephalin in the mouse*. *Nature (Lond.)* 261: 423, 1976.
46. Belluzzi, J. D.; Grant, N.; Garsky, V.; Sarantakis, D.; Wise, C. D. y Stein, L.: *Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat*. *Nature (Lond.)* 260: 625, 1976.
47. Bloom, F.; Segal, D.; Ling, N. y Guillemin, R.: *Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness*. *Science* 194: 630, 1976.
48. Jacquet, Y. F. y Marks, N.: *C-fragment of beta-lipo-*

- tropin: Endogenous neuroleptic or antipsychotogen. *Science* 194: 632, 1976.
49. Izumi, K.; Motomatsu, T.; Chrétien, M.; Butterworth, R. F.; Lis, M.; Seidah, N. y Barbeau, A.: β -Endorphin induced akinesia in rats: effect of apomorphine and α -methyl-p-tyrosine and related modifications of dopamine turnover in the basal ganglia. *Life Sci.* 20: 1149, 1977.
 50. Urca, G.; Frenk, H.; Liebeskind, J. C. y Taylor, A. N.: Morphine and enkephalin: analgesic and epileptic properties. *Science* 197: 83, 1977.
 51. Zieglonsberger, W.; Fry, J. R.; Herz, A.; Moroder, L. y Wünsch, E.: Enkephalin-induced inhibition of cortical neurones and the lack of this effect in morphine tolerant/dependent rats. *Brain Res.* 115: 160, 1976.
 52. Pappenheimer, J. R.; Koski, G.; Fencel, V.; Karnovsky, M. L. y Krueger, J.: Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *J. Neurophysiol.* 38: 1299, 1975.
 53. Schoenenberger, G. A.; Cueni, L. B.; Hatt, A. M. y Monnier, M.: Isolation and physical-chemical characterization of a humoral sleep-inducing substance in rabbits (factor delta). *Experientia* 28: 919, 1972.
 54. Hokfelt, T.; Johansson, Ö.; Kellerth, J. O.; Ljungdahl, A.; Nilsson, G.; Nygård, A. y Pernow, B.: Immunohistochemical distribution of substance P. En: *Substance P*. Von Euler, V. S. y Pernow, B. (Eds.), Nueva York, Raven Press, 1977, p. 117.
 55. Mroz, E. A.; Brownstein, M. J. y Leeman, S. E.: Distribution of immunoassayable substance P in the rat brain: evidence for the existence of substance P-containing tracts. En: *Substance P*. Von Euler, V. S. y Pernow, B. (Eds.), Nueva York, Raven Press, 1977, p. 147.
 56. Koinishi, S. y Otsuka, M.: Excitatory action of hypothalamic substance P on spinal motoneurons of newborn rats. *Nature (Lond.)* 252: 734, 1974.
 57. Krnjevic, K. y Morris, M. E.: An excitatory action of substance P on cuneate neurons. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 736, 1974.
 58. Phillis, J. W. y Limacher, J. J.: Substance P excitation of cerebral cortical Betz cells. *Brain Res.* 69: 158, 1974a.
 59. Phillis, J. W. y Limacher, J. J.: Excitation of cerebral cortical neurons by various polypeptides. *Exp. Neurol.* 53: 414, 1974b.
 60. Barker, J. L.: Peptides: roles in neuronal excitability. *Physiol. Rev.* 56: 435, 1976.
 61. Barker, J. L. y Smith, T. G.: Peptide regulation of neuronal membrane properties. *Brain Res.* 103: 167, 1976.
 62. Erspamer, V. y Anastasi, A.: Structure and pharmacological actions of eledoisin, the active undecapeptide of the posterior salivary glands of eledone. *Experientia* 18: 58, 1962.
 63. Konishi, S. y Otsuka, M.: The effects of substance P and other peptides on spinal neurons of the frog. *Brain Res.* 65: 397, 1974.
 64. Erspamer, V.; Anastasi, A.; Bertaccini, G. y Cei, J. M.: Structure and pharmacological actions of physalaemin, the main active polypeptide of the skin of *Physalaemus fuscumaculatus*. *Experientia* 20: 489, 1964.
 65. Carraway, R. E. y Leeman, S. E.: The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalamus. *J. Biol. Chem.* 248: 6854, 1973.
 66. Kupfermann, I.: Stimulation of egg-laying: possible neuroendocrine function of bag cells of abdominal ganglion of *Aplysia californica*. *Nature (Lond.)* 216: 814, 1967.
 67. Arch, S.: Biosynthesis of the egg-laying hormone (ELH) in the bag cell neurons of *Aplysia californica*. *J. Gen. Physiol.* 60: 102, 1972.
 68. Mayeri, E. y Simon, S.: Modulation of synaptic transmission and burster neuron activity after release of a neurohormone in *Aplysia*. *Neurosci. Abstr.* 1: 584, 1975.
 69. Ifshin, M. S.; Gainer, H. y Barker, J. L.: Peptide factor extracted from molluscan ganglia that modulates bursting pacemaker activity. *Nature* 254: 72, 1975.
 70. Truman, J. W. y Riddiford, L. M.: Neuroendocrine control of ecdysis in silkworms. *Science* 167: 1624, 1970.
 71. Aréchiga, H. y Fuentes, B.: Influencias hormonales sobre el sistema nervioso del invertebrado. En: *Problemas actuales de ciencias fisiológicas*. Aréchiga, H.; Guevara Rojas, A. y Puche, J. (Eds.), México, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 1974, p. 261.
 72. Aréchiga, H. y Naylor, E.: Endogenous factors in the control of rhythmicity in decapod crustaceans. En: *Biological rhythms in the marine environment*. De Coursey, P. J. (Ed.), Columbia, University of South Carolina Press, 1976, p. 1.
 73. Aréchiga, H.; Fuentes, B. y Barrera, B.: Circadian rhythm of responsiveness in the visual system of the crayfish. En: *Neurobiology of invertebrates*. Salanki, J. (Ed.), Budapest, Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, 1973, p. 403.
 74. Aréchiga, H.: Circadian rhythm of sensory input in the crayfish. En: *The neurosciences. Third study program*. Schmitt, F. O. (Ed.), Cambridge, M. I. T. Press, 1974, p. 517.
 75. Aréchiga, H.; Huberman, A. y Naylor, E.: Hormonal modulation of circadian neural activity in *Carcinus maenas* (L.). *Proc. Roy. Soc. Lond. (B)* 187: 299, 1974.
 76. Aréchiga, H.; Huberman, A. y Martínez Palomo, A.: Release of a neuro-depressing hormone from the crustacean sinus gland. *Brain Res.* 128: 93, 1977.
 77. Aréchiga, H.; Cabrera-Peralta, C. y Huberman, A.: Functional characterization of the neuro-depressing hormone in the crayfish. *J. Neurobiol.* (En prensa).
 78. Aréchiga, H.: Modulation of visual input in the crayfish. En: *Identified neurons and behavior of arthropods*. Hoyle, G. (Ed.), Nueva York, Plenum Press, 1977, p. 387.
 79. Aréchiga, H.: Circadian rhythmicity in the nervous system of crustaceans. *Fed. Proc.* 36: 2036, 1977.
 80. Narahashi, T.: Toxins and drugs that depolarize nerve membranes. En: *Cellular pharmacology of excitable tissues*. Narahashi, T. (Ed.), Springfield, Charles C. Thomas Publ., 1975, p. 214.
 81. Aréchiga, H. y Cerbón, J.: Hipotermia aparente inducida por óxido de deuterio en neuronas identificadas de acocil. *Res. XIII Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas*. México, D.F. 1977, p. 81.
 82. Thomas, R. C.: Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells. *Physiol. Rev.* 52: 563, 1972.
 83. Willis, J. A.; Gaubatz, G. L. y Carpenter, D. D.: The role of the electrogenic sodium pump in modulation of pacemaker *Aplysia* neurons. *J. Cell Physiol.* 84: 463, 1974.
 84. Aréchiga, H. y Aceves, J.: Crustacean neurodepressing hormone stimulates an electrogenic sodium pump in crayfish motoneurons. *Society for Neuroscience Abstracts IV*: (En prensa).
 85. Aceves, J.: Stimulation of sodium pumping in epithelial cells of the frog skin by oxytocin and cyclic AMP. *Fed. Proc.* 35: 702, 1976.
 86. Erlij, D. y Grinstein, S.: The number of sodium pumping sites in skeletal muscle and its modification by

- insulin. J. Physiol. 259: 13, 1976.
87. Levine, R. A. y Lewis, S. E.: *Glycogenolytic effect of dibutyl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in perfused rat liver*. Biochem. Pharmacol. 18: 15, 1969.
88. Klee, W. A., Sharma, S. K. y Nirenberg, M.: *Opiate receptors as regulators of adenylate cyclase*. Life Sci. 16: 1869, 1975.

89. Nagasaki, H., Iriki, M. y Uchizono, K.: *Inhibitory effect of the brain extract from sleep-deprived rats (BE-SDR) on the spontaneous discharges of crayfish abdominal ganglion*. Brain Res. 109: 202, 1976.
90. Park, C. R., Lewis, S. B. y Exton, J. H.: *Relationship of some hepatic actions of insulin to the intracellular levels of cyclic adenylylate*. Diabetes 21: 439, 1972.

COMENTARIO OFICIAL

CARLOS ALCOCER-CUARÓN*

El trabajo de ingreso del doctor Hugo Aréchiga a esta Corporación, toca un aspecto de gran interés en el estudio de la función integradora del sistema nervioso. Aun cuando los datos presentados se han referido principalmente a las sustancias de naturaleza peptídica, que siendo secretadas y liberadas por unas neuronas, afectan el funcionamiento de otras, cabe tener presente que hay un gran número de agentes neuroactivos que llegan a sus células blanco por vía humoral. Baste recordar a este propósito: a) la especificidad con que las hormonas sexuales inducen patrones conductuales relacionados con la función reproductora, actuando selectivamente sobre neuronas dotadas de receptores a este tipo de esteroides, y conectadas de tal suerte con otras neuronas, que su activación en forma coordinada termina por generar los componentes motores y sensitivos propios del comportamiento sexual; o bien, b) el efecto modulador que ejercen las catecolaminas sobre el sistema nervioso durante las manifestaciones agresivo-defensivas típicas de lo que Cannon denominara la reacción de alarma. Durante algunos años estudiamos estos fenómenos, y caracterizamos el efecto directo de la epinefrina y la norepinefrina sobre neuronas sensoriales, tanto receptores periféricos como elementos centrales. Asimismo, analizamos su acción sobre algunas estructuras a las que denominamos *parareceptoras*, cuya actividad contribuye a regular la magnitud de los estímulos que inciden sobre los receptores sensoriales. En todos ellos, el efecto modulador es sinérgico en cada uno de los niveles de acción de la sustancia activa.

En el primer ejemplo, tratase claramente de hormonas, producidas y liberadas fuera del sistema nervioso y que llegan a sus neuronas blanco al través de la circulación. Similar al caso de las hormonas sexuales es el de la epinefrina. El de la norepinefrina, en cambio, muestra diferencias evidentes. Esta sustancia es secretada por neuronas y liberada en axones vecinos a las neuronas sobre las que actúa; empero, su efecto es muy similar al de la epinefrina; ambas tienen un prolongado

curso temporal, operan a concentraciones análogas y quizá comparten receptores moleculares comunes en las neuronas blanco. Es decir, tanto la hormona como el agente neuromodulador parecen tener la misma acción, y esta duplicidad sugiere que, en su función integradora, el sistema nervioso utilice diversos elementos, con características espaciales y temporales distintas, pero que se integran en una acción común; así, un canal rápido, estrictamente neuronal, noradrenérgico, determina la primera etapa de la acción moduladora que culmina una fracción de segundo después de generada la señal en el sistema nervioso central. Luego, varios segundos después, entra en acción un canal lento, adrenérgico, hormonal, que mantiene y generaliza el efecto. Quise señalar estas características de la modulación hormonal del sistema nervioso para plantear la gran semejanza entre la organización espacio-temporal de las acciones ejercidas por catecolaminas y esteroides, con las que acabamos de escuchar a propósito de las atribuidas a neuropéptidos. Será sin duda interesante el estudiar las posibles interacciones de estas modalidades tan similares de la regulación que continuamente es ejercida sobre la actividad neuronal, y que cobra especial significado fisiológico en la integración de patrones conductuales.

Me complace dar la bienvenida al doctor Hugo Aréchiga, quien ingresa a nuestra Corporación con un brillante curriculum como profesor y como investigador. Su trabajo destaca por el interés del área que ha venido cultivando; área que abarca aspectos interdisciplinarios, en el campo de la fisiología general, de la microscopía electrónica, de la histoquímica, de la bioquímica y del comportamiento animal. La producción científica del doctor Aréchiga es numerosa y altamente relevante, así como también su interés por la docencia.

No por mera fórmula protocolaria, sino con el más sincero reconocimiento a su valor científico, doy la bienvenida a este joven investigador, con quien me unen tantos lazos de comprensión, estimación y afecto.

* Académico numerario. Director de la Escuela Mexicana de Medicina. Universidad La Salle.