

COM ES COMUNIQUEN LES CÈL·LULES

Jean Pierre Changeux, professor a l'Institut Pasteur i conegut especialment per ser l'autor del llibre "L'home neuronal", explica en el treball que segueix com i de quina manera milions de neurones es comuniquen entre elles a través d'una complexa xarxa neuronal mitjançant els neurotransmissors, que no són altra cosa que substàncies bioquímiques.

Una infinitat de neurones, comunicades a través d'una immensa xarxa de cables nerviosos i amb l'ajut d'una cinquantena de neurotransmissors, converteixen el nostre cervell en una màquina química complexa. Queden encara moltes coses a desxifrar, però ja se'n saben d'altres que ens permeten tractar l'angoixa, el dolor, etc.

Les malalties del cervell són un flagell; una part enorme de les despeses de la Sanitat Pública es dedica a malalts amb problemes neurològics o psiquiàtrics. La nostra societat amaga hàbilment la mort, però també amaga els més de 100.000 malalts mentals -la majoria dels quals són incurables- en condicions d'internament sovint dramàtiques.

En el decurs dels darrers decennis, les ciències del sistema nerviós no només han evolucionat, sinó que han sofert una revolució. Aquesta es concreta en la creació d'un nou terme: "les neurociències", testimoni de l'enfonsament de les barreres que bloquejaven la recerca en aquest camp.

No es parla ja d'anatomia sense fisiologia, d'aquesta sense química, ni de psicologia sense biologia. Paral·lelament, la genètica molecular, la immunologia i diversos mètodes físics moderns, han entrat en aquest camp i n'han renovat tècniques i conceptes, obrint, així, nous camins a la recerca. Darrerament, els coneixements sobre el sistema nerviós han progressat de manera espectacular.

El cervell humà es compon de desenes de milions de cèl·lules nervioses o neurones, que posseeixen la propietat de poder associar-se entre elles i amb d'altres categories de cèl·lules, mitjançant algunes desenes de



Dibuix d'una neurona i les seves sinapsis.
(Ramón y Cajal)

milers de cables nerviosos, axons i dendrites.

Aquesta impressionant màquina consumeix, per unitat de pes, deu cops més d'energia que qualsevol altre òrgan en repòs. Aquest consum d'energia serveix tant per a mantenir la seva extrema organització, com per a produir i propagar els senyals en forma d'ones elèctriques discretes, d'aproximadament $1/10^6$ volt, que es desplacen a velocitats compreses entre uns metres per segon i desenes de metres per segon. L'ona elèctrica no passa, per regla general, directament d'una neurona a l'altra. A nivell de la zona de contacte o sinapsi, una substància química (neurotransmissor) en pren el relleu, i produeix un senyal elèctric a la cèl·lula següent.

El recent desenvolupament, a càrrec de Neher i Sakman a Göttingen, de mètodes particularment elegants per a mesurar la conductància sobre fragments de membrana aïllats, ha permès de resoldre aquests senyals elèctrics cel·lulars en una col·lecció d'esdeveniments moleculars elementals.

Aquestes transicions discretes, de l'ordre de bilionèsimes d'amper, s'atribueixen a l'obertura i tancament d'un sol canal molecular que travessa la membrana cel·lular. Davant d'aquests resultats, hom pot parlar d'una identificació de l'activitat nerviosa elemental amb els processos psíquico-químics. Aquests canals s'obren gràcies a la influència de camps elèctrics, però també pel fet de la interacció amb un neurotransmissor. Fa 20 anys, se'n coneixien de l'ordre de la desena, d'aquests neurotransmissors; entre ells s'hi

trobava l'acetilcolina, les catecolamines, el Gaba, etc.

Avui dia, aquest nombre, que és de l'ordre de 50, continua creixent; entre els darrers descobriments s'hi troben els pèptids. El 1971 i 1973, Guillemin, Shally i els seus col.laboradors isolaven, a partir de l'hipotàlam, factors d'alliberament d'hormones hipofisàries. Seguidament, es va revelar en el cervell l'existència d'hormones pròpies de la hipòfisi, o fins i tot del tub digestiu, com la gastrina, la colecistiquina i el pèptid intestinal vaso-actiu. El 1975 Hughes, Kosterlitz i d'altres col.laboradors revelaven l'existència de pèptids opiàcids en el cervell, així com d'encefalines i endorfines, anàlogues a drogues morfíiques. Des de sir Henry Dale hom admetia que cada neurona només sintetitzava un neurotransmissor, i que l'alliberava per tots els seus extrems. El 1977, el suec Hokfelt va demostrar que els neurotransmissors podien conviure: generalment, un pèptid i un neurotransmissor clàssic. La riquesa i diversitat dels sistemes de senyalització química cerebral és considerable. Tal com deia Hipòcrates, "el cervell funciona com una glàndula, però quina glàndula!". Al conjunt de senyals químics, s'hi afegeix el dels enzims que sintetitzen o degraden els neurotransmissors.



Les regions del cervell segons les seves funcions i facultats humanes (Spurzheim).

Schwartz i Roques han descobert, purificat i localitzat l'enzim de degradació de les encefalines o encefalinasa; Rossier ha participat en l'aïllament d'un llarg pèptid precursor de les encefalines, de les quals conté diversos exemplars. Després de la síntesi, aquest pèptid gegant és tallat per enzims de maduració, i allibera les encefalines i també pèptids de 6 o 8 aminoàcids, dels quals encara no es coneix la funció. El terreny quedava preparat amb l'aplicació

de mètodes propis de la genètica molecular: els ADN complementaris i els ARN missatgers que codificaven els precursors dels neuropèptids van ser clonats i seqüenciats.

D'aquesta manera es descobriren nous pèptids i es va posar en evidència la regulació del o dels gens que els codificaven, mitjançant diversos agents farmacològics, tot obrint noves perspectives en el camp de la farmacologia.

Mallet i col.laboradors es dediquen, amb mètodes semblants, als enzims de la síntesi de les catecolamines; clonen l'ADN complementari d'un d'ells (la tirosina hidroxilasa), i el seqüencien completament. Després, se'n serveixen per a identificar el gen corresponent a l'enzim i, així, demostrar-ne la variabilitat. Els treballs sobre la síntesi de neurotransmissors queden complementats amb estudis sobre llur alliberament. A la connexió nervi/múscul, el neurotransmissor és alliberat en forma de paquets en l'espai sinàptic que els separa. Henry Korn demostrà que passa el mateix a nivell de les sinapsis centrals: etapes de l'empaquetament del neurotransmissor i del seu alliberament a les terminacions nervioses, són identificades, i fins i tot reproduïdes, al tub d'assaig. A aquest alliberament estàndard pels axons, se n'afegeix un altre, no convencional, que segons Glowinski i col.laboradors vindria donat per les terminacions dentrítiques en sentit contrari al de la propagació estàndard de l'influx nerviós. El neurotransmissor alliberat té el seu objectiu a l'altra banda de la sinapsi: el receptor.

Els neurotransmissors van ser revelats per Langley el 1905, i són proteïnes ben identificades. El primer que va ser isolat, el receptor de l'acetilcolina, ha esdevingut una de les proteïnes reguladores de membrana que millor es coneix.

Aquesta molècula es compon de quatre cadenes polipeptídiques, de les quals n'hi ha dues de repetides, que tenen com a funció la de lligar-se amb el neurotransmissor. El conjunt forma una mena de feix que travessa la membrana i que conté, en el seu si, el canal iònic sotmès al control de l'acetilcolina. Els ADN complementaris de cada una de les quatre cadenes han estat clo-

nats i seqüenciats, i l'arquitectura de la molècula, com també les seves propietats reguladores, ja han estat analitzades a nivell atòmic. Les recerques van començar amb el peix elèctric, i l'aplicació a l'home no va triar gaire. Patrick i Lindstrom van injectar el receptor del peix al conill, i es va desencadenar una paràlisi autoimmunitària que ha esdevingut el millor model per a la miastènia humana. A més a més d'això, la recerca d'anticossos antireceptors ha donat lloc a temptatives de desenvolupament de vacunes.

Aquest és només un exemple extret d'entre un gran nombre de casos, a partir del qual hom pot comprovar l'impacte de la neurobiologia molecular en la recerca mèdica. Ha calgut temps per a acceptar que les grans psicosis estan lligades a alteracions del metabolisme i/o del modus d'acció dels neurotransmissors. Les esquizofrènies estan lligades al receptor de la dopamina. El liti aboleix els trastorns causats per la psicosis maníaco-depressiva, sens dubte a nivell de canals iònics semblants a aquell del qual ja hem parlat. En aquests malalts les fases de depressió semblaven provocar una hiperactivitat de l'acetilcolina. Gershon va descobrir que en pacients predisposats per herència als desordres afectius, el receptor de l'acetilcolina sovintejava més en les cèl.lules de la seva pell que en les d'individus normals. Els símbols orgànics de la malaltia mental s'evidencien, doncs, cada dia amb una major importància, i aquest fenomen podria donar lloc a autèntiques teràpies.

No es pot abandonar la química del cervell sense esmentar l'angoixa i el dolor. Els medicaments de major consum al món apaivaguen aquestes sensacions, si més no transitòriament, però no actuen sobre les causes que les produeixen. Les benzodiazepines s'uneixen als receptors del Gaba i n'augmenten, així, l'efecte, que és tranquil·litzant.

La morfina s'uneix al receptor de les encefalines i calma el dolor, perquè bloqueja l'alliberament d'un altre pèptid que vehicula els senyals dolorosos: "la substància P". El nostre cervell és una màquina química, però encara queda molt a fer per a desxifrar-la. La revolució de la neurobiologia ja ha començat.