

Innervació polineuronal transitòria durant la sinaptogènesi neuromuscular

J. Tomas, **C. Haimann, *A. Mallart, * N.F. Zilber-Gachelin, i E. Mayayo.
Departament d'Histologia, Facultat de Medicina (Reus-Tarragona), Sant Llorenç 21, Reus; * Unité de Physiologie Neuromusculaire, Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France; ** CNR Center of Cytopharmacology, Via Vanvitelli 32, 20129, Milano, Italy.

Introducció i metodologia

El concepte general de innervació polineuronal (IP) s'aplica a les estructures del teixit nerviós o bé d'altres teixits que reben terminacions nervioses originades en varies neurones diferents. En el Sistema Nerviós, es habitual la I.P., essent aquesta organització estructural la que permet a les cèl.lules nervioses integrar ràpidament diferents informacions en una sola resposta.

Ara bé, hi ha un altre concepte mes restrictiu de I.P.: la innervació polineuronal transitoria (I.P.T.). Durant l'histogènesi del sistema nerviós, en molts circuits hi ha una superproducció d'axons i terminacions nervioses que arriben a formar contactes sinàptics funcionals avans d'esser eliminats en el procés de maduració, estabilitzant-se solament una part de les sinapsis originals. Aquest fenomen general, es posa molt clarament de manifest en aquells circuits que en la seva completa maduresa estan constituïts per un sol axó com es el cas del format entre els axons dits enparats i les cèl.lules de Purkinje del cervellet, Sotelo (1976), o bé el format entre l'axó d'una motoneurona i les cèl.lules musculars estriades esquelètiques de contracció ràpida, Tomas (1977). En el segon cas, cada cèl.lula muscular estriada de contracció ràpida reb durant el desenvolupament, 2-5 axons provinents de motoneurons que arriben a transmetre informació avans d'esser eliminats tots excepció feta de un que s'estabilitza.

El fenomen es torna a produir en el adult sempre que es planteje una situació de regeneració axonal posttraumàtica o experimental car durant la reinervació es passa per una fase de I.P.T. de les mateixes característiques que la que té lloc durant l'ontogènesi, Tomas (1977).

El perquè de la existència de la I.P.T. no es conegut, encara que

disposem d'algunes dades amb respecte a les causes i mecanismes d'eliminació que estudiarem en aquest seminari.

El model utilitzat en aquest treball es el muscular perquè desde el punt de vista estructural es el més senzill i més fàcil de manipular experimentalment que d'altres models en el sistema nerviós central. En aquest sentit, el múscul pectoral del anfibí anur Xenopus laevis es idoni perquè

- 1) té un patró d'inervació intramuscular molt ben definit i constituït per dos troncs nerviosos que l'hi arriben per les vores anterior i posterior respectivament, donant lloc a tres territoris d'inervació: un propi per cadascun dels nervis i un territori mitjà de cèl.lules inervades per un o per l'altre nervi. Quan es vol estudiar la I.P., els axons de les sinapsis neuromusculars multiinervades podran anar eventualment per dos nervis diferents puguen-se detectar la seva activitat transmissora estímulant per separat els dos nervis i no essent necessari separar-los segons el seu nivell o sostre d'excitabilitat; 2) Es poden estudiar simultàniament les dos formes de reinervació regenerativa: i) la sinaptogènesi després de secció d'un nervi a partir del creixement del mateix nervi, ii) la sinaptogènesi a partir del creixement d'axons íntegres per ocupar els llocs deixats vacants per el nervi seccionat; 3) El múscul es pla i prim i així un percentatge significatiu de cèl.lules musculars es superficial i poden ésser penetrades per microelectrodes intracèl.lulars a fi i efecte de registrar l'activitat sinàptica; després el múscul sencer pot tractarse com un tall histològic per estudiar amb mètodes morfològics les mateixes sinapsis que previament han estat estudiades electrofisiològicament, resultant una correlació morfofuncional a nivell cèl.lular Haimann i cols. (1981a).

Resultats i discussió

Una primera sorpresa fou el que no totes les cèl.lules musculars es tan monoinervades. Quan s'estimulen els dos nervis al mateix temps, s'obtenen una contracció global del múscul a la que l'hi donem el valor del 100%. Si solament s'estimula l'anterior la contracció es del 41% del total i la estimulació aïllada del posterior dona el valor de 80% del total. La tensió sobreposada que es defineix com la diferència entre la suma de les tensions desenvolupades per l'estimulació nerviosa separada i la tensió obtinguda per l'estimulació nerviosa simultànea dels dos nervis, expressada com a percentatge d'aquesta última es 21% (+ 9 D.S.,

n=16). Aixó vol dir que hi ha una cinquena part de cèl.lules musculars que estan funcionalment inervades per els dos nervis. Les impregnacions argèntiques evidencien en aquestes cèl.lules àrees sinàptiques discretes inervades per, generalment, dos terminacions.

Aparenment hi ha dos alternatives: i) fallo en la eliminació de sinapsis supernumeràries, ii) fenòmens de sinaptogènesi en els músculs adults. La primera pot no ésser molt important conceptualment, mentre que la confirmació i generalització de la segona voldria dir que la neoformació sinàptica en el adult es possible i podria ésser un factor important per explicar la plasticitat i capacitat adaptativa del sistema nerviós.

Donada la impossibilitat tècnica de comprobar directament la segona hipòtesi es va tractar de identificar: 1) altres criteris de immaduresa estructural i funcional, 2) fenòmens de degeneració de contactes sinàptics madurs (si la eventual sinaptogènesi permanent, no anés acompanyada de la desaparició de sinapsis adultes, aviat hi hauria un excés de sinapsis hi aixó no ocorreix). Amb respecte al primer punt, hem identificat funcionalment sinapsis immatures que solament activen a les cèl.lules musculars quan es facilita la lliberació de neurotransmissor amb una estimulació repetitiva. Morfològicament, aquestes sinapsis són molt poc complexes i apareixen similars a les trobades en el desenvolupament Tomas (1977). En lo que fa respecte al segon punt, ha estat possible identificar morfològicament sinapsis madures en vies de degeneració similars a les trobades després de la secció del nervi en aquest i altres models experimentals, Tello (1907). El fallo en la transmissió d'aquestes sinapsis es aparenment brusc, no puguem ésser detectades situacions intermitges de degeneració funcional.

El fet de trobar sinapsis no transmissores, multiinervació i signes funcionals i morfològics de neoformació i degeneració sinàptica, suggereix la existència de remodelació sinàptica permanent en els territoris musculars adults. Algún d'aquests fenòmens ha estat trobat també en el sistema nerviós central de la rata, Sotelo i Palay (1971).

Quan es fá un anàlisi quantitatiu de la eficàcia en la capacitat de lliberar transmissor que tenen les diferents sinapsis en aquest múscul i es compara les amplituds individuals dels diferents potencials sinàptics en les sinapsis poliinervades amb l'amplitud mitja dels potencials evocats en les cèl.lules musculars que reben una sola sinapsi, es pot expressar el tamany relatiu dels primers amb respecte als segons com una

serie de raons que tenen una mitja geomètrica $\bar{R}^g = 0.31$ que es significativament diferent de 1 (t test $P < 0.001$). Així el tamany mitjà dels potencials induïts per les diferents terminacions en les sinapsis dobles es aproximadament 1/3 del obtingut en les sinapsis monoinervades. Quan es compara la suma de les amplituds de els dos potencials evocats en les sinapsis dobles amb els potencials evocats en sinapsis monoinervades i triades al atzar, es veu que la suma dels primers es de mitja un 30% mes petita que la amplitud detectada en les sinapsis monoinervades.

Per explicar la eficàcia sinàptica reduïda en les sinapsis poliinervades, cal pensar que hi ha algun tipus de competició entre els axons, encara que no una competició simple entre axons per un espai sinàptic limitat. Si aquest fos el cas, la suma de les dos respostes en les sinapsis dobles seria aproximadament igual a la amplitud mitja dels potencials induïts en les monoinervades, no menys. Possiblement alguna influència inhibitoria s'exerceix entre les terminacions, frenant el seu desenvolupament, i provocant a la llarga la supressió d'una d'elles.

No coneixem quines poden ésser les característiques d'aquesta interrelació inhibitoria que frena el desenvolupament de les terminacions nervioses quan es troben més de una en la mateixa àrea sinàptica, encara que disposem d'algunes dades que ens permeten aproximar la qüestió de forma gradual. Així, quan es secciona un dels dos nervis, i avans de que aquest regenere i forme nous contactes sinàptics, els axons intactes de l'altre nervi creixen, expandin el seu camp d'inervació i ocupen moltes de les àrees sinàptiques deixades vacants per els axons que degeneren. Ara bé, quan els axons seccionats regeneren tornant a reinervar el seu territori es poden trobar sinapsis poliinervades simultaneament per els dos tipus d'axons Haimann i cols. (1981b). Una correlació entre les dades morfològiques i electrofisiològiques d'aquestes sinapsis dobles mostra que les terminacions menys desenvolupades estructuralment són les menys eficients per lliberar transmissor, i que aquestes terminacions s'originen en els axons que han expandit el seu camp d'inervació original. Probablement les terminacions originades en el creixement dels axons íntegres reben un subministre metabòlic menys convenient desde el cos de la motoneurona i que té com a conseqüència un desenvolupament incomplet i una menor capacitat per frenar el creixement de la terminació que regenera i que té un camp d'inervació més petit.

Aquest fenomen pot ésser important en la eliminació de les terminacions nervioses que estan en excés a les sinapsis poliinervades troba

des en altres situacions.

En qualsevol cas, les terminacions que son eliminades no degeneren, produin-se una retracció simple cap al axó d'origen previ englobament i segregació per part de la cèl.lula glial terminal de Schwann, Tomas (1977).

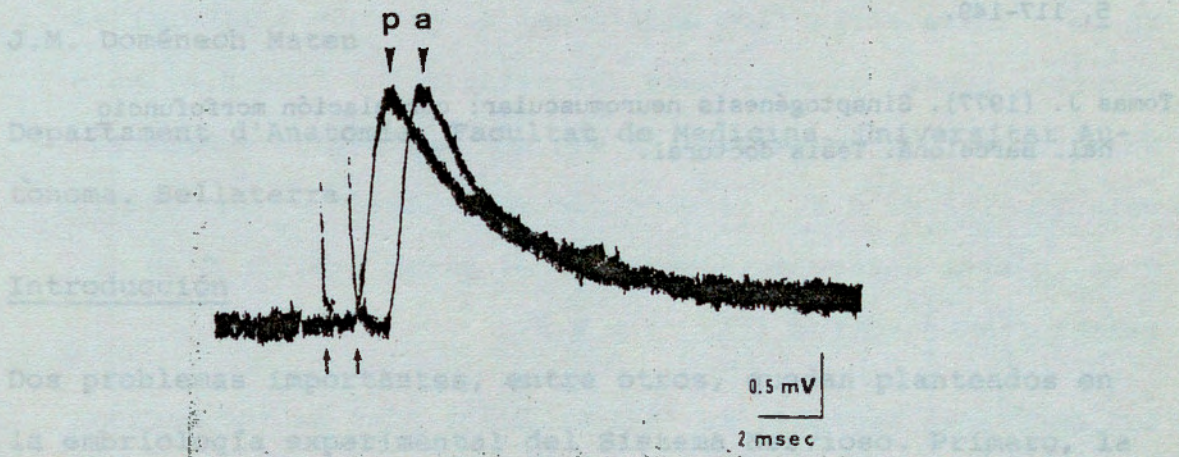


Figura 1. Potencials sinàptics evocats a la mateixa àrea sinàptica per estimulació dels dos nervis. En aquest cas, els dos potencials tenen les mateixes característiques. El registre està retocat per la reproducció.

Bibliografia

Haimann C., Mallart A., Tomas i Ferre J., i Zilber-Gachelin N.F. (1981a).

Patterns of motor innervation in the pectoral muscle of adult Xenopus laevis: evidence for possible synaptic remodelling. J. Physiol. 310, 241-256.

Haimann C., Mallart A., Tomas i Ferre J. i Zilber-Gachelin N.F. (1981b).

Interaction between motor axons from two different nerves reinnervating the pectoral muscle of Xenopus laevis. J. Physiol. 310, 257-272.

sotelo c., i palay S.L. (1971). Altered axons and axon terminals in the lateral vestibular nucleus of the rat. Lab. Inv. 25, 653-671.

Sotelo C. (1976). Morphological analysis of the cell interactions governing the development of Purkinje Cells. En: Sinaptogenesis, pp 117-131, L. Tauc Ed. Naturalia et Biologia Publ. France.

Tello J.F. (1907). Dégénération et régénération des plaques motrices après la section des nerfs. Trav. Lab. Invest. Biol. Univ. Madr. 5, 117-149.

Tomas J. (1977). Sinaptogénesis neuromuscular: correlación morfofuncional. Barcelona. Tesis doctoral.