

«Υποδεκτικές Ουσίες»

Ο John Newport Langley (1852–1925) και η διαδρομή του προς τη θεωρία των υποδοχέων για τη δράση των φαρμάκων

ANDREAS-HOLGER MAEHLE, PHD, PROF.
Med Hist 2004 April 1; 48(2):153–74

Ελεύθερη απόδοση: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ

Εισαγωγή

Η έννοια των ειδικών υποδοχέων του κυττάρου, όπου συνδέονται τα φάρμακα ή οι μεσοληβητικές ουσίες, γεγονός που αποτελεί τη βάση πολλών βιολογικών φαινομένων, είναι σήμερα ακρογωνιαίος λίθος της φαρμακευτικής έρευνας. Ωστόσο, ενώ η πρώτη σκέψη είχε διατυπωθεί στα 1905 από τον John Newport Langley (1852–1925), φυσιολόγο στο Cambridge, οι υποδοχείς των φαρμάκων παρέμειναν καθαρά υποθετικές οντότητες μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '60. Χωρίς αμφιβολία, η ανάπτυξη εξειδικευμένων αγωνιστών και ανταγωνιστών υπο-ομάδων υποδοχέων –ιδιαίτερα των β-αδρενεργικών υποδοχέων (1965)- προήγαγε την αποδοχή της έννοιας του υποδοχέα στη φαρμακολογία.

Μόλις στη δεκαετία του 1970 οι υποδοχείς άρχισαν να απομονώνονται ως ειδικές πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης. Η σύστασή τους και η διαμόρφωσή τους στο χώρο άρχισε να αποκαλύπτεται. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εικοσαετίας, οι σύγχρονες τεχνικές της μοριακής βιολογίας βοήθησαν ώστε να καθορισθεί η γενετική βάση των πρωτεϊνών των υποδοχέων και να ταυτοποιηθεί η αλληλοπλοκότητα των αμινοξέων τους. Επίσης, διευκρινίσθηκε η αξιοσημείωτη δομική ποικιλία τους, καθώς και οι ομοιότητες και οι σχέσεις τους στην πυραμίδα της εξέλιξης. Έκτοτε, έχουν ανακαλυφθεί πολυάριθμοι υποδοχείς και υπο-ομάδες υποδοχέων. Η απαρχή της θεωρίας των υποδοχέων έγινε, λοιπόν, αντικείμενο ιστορικής έρευνας. Συγκεκριμένα, ο John Parascandola περιέγραψε το ηλκαυγές της ιδέας των υποδοχέων στις εργασίες του Paul Ehrlich (1854–1915) και του J. N. Langley. Πρόσφατα, ανασκοπήθηκαν από τον Arthur M. Silverstein οι ρίζες της έννοιας του υποδοχέα στην ανοσοολογική έρευνα του Ehrlich, π.χ. η περίφημη «θεωρία των πλευρικών αλύσεων». Το κείμενο αυτό θα επιχειρήσει να αποκαταστήσει την ιστοριογραφική ανισορροπία που υφίσταται σήμερα, αναδεικνύοντας τη σπουδαιότητα της εργασίας ενός από τους πρωτομάστορες της θεωρίας των υποδοχέων.

J. N. Langley: Ένας άνθρωπος του Cambridge

Γεννήθηκε στο Newbury, στις 10 Νοεμβρίου του 1852. Ήταν ο γιος ενός διευθυντή ιδιωτικού σχολείου. Ο Langley σπούδασε αρχικά μαθηματικά και ιστορία, αλλά, στη συνέχεια, άλλαξε πορεία και άρχισε να μελετά φυσικές επιστήμες. Ένωσε ιδιαίτερη έλξη για τις τάξεις της βιολογίας, της εμβρυολογίας και της φυσιολογίας. Ενεπλάκην από νωρίς στην έρευνα τη σχετική με τις φυσιολογικές

δράσεις της πιλοκαρπίνης στο βάτραχο, το κουνέλι και το σκύλο. Η φυσιολογία της έκκρισης των σιελογόνων αδένων αποτέλεσε το πρώτο ερευνητικό του πεδίο, όπου εργάστηκε μέχρι το 1890. Από την εποχή εκείνη, ο Langley ενδιαφέρθηκε για τη δομή και τη λειτουργία του φυτικού ή «μη υποκείμενου στη βούληση» νευρικού συστήματος. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1880, ο Gaskell είχε καταδείξει την ύπαρξη τόσο των ανασταλτικών, όσο και των ενισχυτικών ινών στο πνευμονογαστρικό νεύρο ψυχρoαίμων πειραματοζώων, παρέχοντας έτσι μια απλή εξήγηση για το μεγάλο εύρος των καρδιακών επιδράσεων της διέγερσης του πνευμονογαστρικού, οι οποίες είχαν προκαλέσει σύγχυση στους παλαιότερους φυσιολόγους.

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, η περαιτέρω έρευνά του διαμόρφωσε την υπόθεση ότι όχι μόνο η καρδιά, αλλά και όλοι οι μύες που δεν υπόκεινται στη θέληση διαθέτουν νεύρωση από δύο διαφορετικές, ανταγωνιστικές πηγές σπλαγχνικών νευρικών ινών. Μέχρι το 1886, είχε διακρίνει μορφολογικά τις σπλαγχνικές (φυτικές) ίνες που εκφύονται από τη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (συμπαθητικό σύστημα) και τις ίνες που εκπορεύονται από την τραχηλική και την ενδοκρανιακή περιοχή, καθώς και από την ιερή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (παρασυμπαθητικό σύστημα). Παράλληλα, ο Gaskell έδειξε ότι η θωρακική μοίρα του φυτικού νευρικού συστήματος είχε ανταγωνιστική δράση ως προς αυτήν των άλλων δύο περιοχών του σώματος.

Την εποχή εκείνη, ο Langley σε συνεργασία με το γιατρό William Lee Dickinson (1863–1904) έκαναν μια σημαντική παρατήρηση, στο Caius College του Cambridge. Βρήκαν ότι η νικοτίνη αναστέλλει εκλεκτικά τη νευρική ώση στα γάγγλια του συμπαθητικού, με απλά λόγια διακόπτει τη μετάδοση της νευρικής ώσης από τις προγαγγλιακές στις μεταγαγγλιακές

νευρικές ίνες. Κατά τα επόμενα χρόνια, ο Langley χρησιμοποίησε νικοτίνη και άλλες ουσίες ως εργαλεία για μια λεπτομερειακή λειτουργική και δομική ανάλυση του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος, στα οποία έδωσε το κοινό όνομα «αυτόνομο νευρικό σύστημα». Στα 1893, ο Langley έγινε πρόεδρος της Νευρολογικής Εταιρείας της Μεγάλης Βρετανίας και στα 1899 εξελέγη πρόεδρος του Τμήματος Φυσιολογίας της Βρετανικής Ένωσης Επιστημών. Στα 1905, δημοσίευσε για πρώτη φορά, στο Journal of Physiology, τη θεωρία του περί «υποδεκτικών ουσιών» (“receptive substances”). Μέχρι το τέλος της ζωής του παρέμεινε ερευνητικά στο χώρο της νευροφυσιολογίας. Ακόμη και κατά τη διάρκεια του Πρώτου Παγκοσμίου Πολέμου, συνέχισε τις έρευνές





⇒ του σε συνεργασία με ιάπωνες συνεργάτες του, σχετικά με τα φαινόμενα της νευρικής αναγέννησης και της μυϊκής ατροφίας μετά από απονεύρωση, αναζητώντας αποτελεσματικότερη θεραπεία για τα πολεμικά τραύματα.

Ο αμοιβαίος ανταγωνισμός των δηλητηρίων και η σχέση του με τη θεωρία της δράσης των φαρμάκων

Στα μέσα της δεκαετίας του 1870, ο νεαρός Langley ανέλαβε να συνεχίσει τις εργασίες του δασκάλου του Foster σχετικά με τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού. Τότε, ο Sydney Ringer (1835–1910) του έδωσε ένα φιαλίδιο με αλκοολούχο διάλυμα που περιείχε φύλλα του φυτού *jaborandi* για εξακρίβωση των φυσιολογικών του δράσεων. Ο Langley κατέγραψε μια σημαντική επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού στα πειραματόζωά του μετά την ενέσιμη χορήγηση του διαλύματος. Μια τέτοια επίδραση θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως το αποτέλεσμα της δράσης του *jaborandi* στις «ανασταλτικές» ίνες του πνευμονογαστρικού στην καρδιά. Ωστόσο, αυτή η επιβραδυντική δράση παρέμενε μετά τη χορήγηση κουραρίου, το οποίο εθεωρείτο τότε ισχυρή ουσία παραλυτική των νευρών. Ο Langley συμπέρανε ότι το *jaborandi* «δρα περιφερικότερα από τις απολήξεις του πνευμονογαστρικού νεύρου». Ωστόσο, αυτή η άποψη ερχόταν σε αντίθεση με τη θέση του Γάλλου γιατρού Edmé Félix Alfred Vulpian (1826–1887), ο οποίος θεωρούσε ότι το *jaborandi* διέγειρε τις ανασταλτικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού στην καρδιά, με βάση πειράματα στα οποία το κουράριο φάνηκε ότι προφύλασσε από την επιβραδυντική δράση του *jaborandi* στην καρδιά. Έτσι, ο Langley αναγκάστηκε να προχωρήσει σε λεπτομερέστερη εξέταση των δράσεων της ουσίας στην καρδιά.

Σε ένα από τα πειράματά του, ίσως το καθοριστικότερο κατά τη γνώμη του, χορήγησε κουράριο σε αναισθητοποιημένο κουνέλι μέχρι την σχεδόν πλήρη διακοπή της αναπνοής. Μέσω τραχειοστομίας, χορήγησε μηχανικό αερισμό. Η ηλεκτρική διέγερση του περιφερικού άκρου του αριστερού πνευμονογαστρικού του ζώου δεν είχε πλέον καμία επίδραση στην καρδιά του. Ωστόσο, όταν χορηγήθηκε υποδορίως υδατικό διάλυμα *jaborandi*, παρατηρήθηκε μέσα στα επόμενα δέκα λεπτά σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας (από 250 σε 120/λεπτό). Αυτό το εύρημα επιβεβαίωσε την αρχική υπόθεση του Langley ότι το *jaborandi* «προκαλούσε αυτήν την επιβραδυντική δράση στον καρδιακό ρυθμό, δρώντας σε κάτι άλλο πέρα από τις ανασταλτικές νευρικές απολήξεις στην καρδιά».

Σε παλαιότερη σειρά πειραμάτων σε βατράχους, ο Langley είχε ανακαλύψει ότι το *jaborandi* αύξανε την ανασταλτική (επιβραδυντική) δράση της διέγερσης του πνευμονογαστρικού στην καρδιά. Ωστόσο, μετά από ένεση ή τοπική εφαρμογή ατροπίνης, ακόμα και καρδίες που είχαν σταματήσει με τον παραπάνω τρόπο, μπορούσαν να επανακτήσουν το ρυθμό τους. Σε επόμενα πειράματα σε βατράχους, εξερεύνησε αυτήν την ανταγωνιστική δράση του *jaborandi* και της ατροπίνης στην καρδιά. Εφαρμόζοντας διαλύματα των δύο διαλυμάτων απευθείας στην καρδιά του ζώου, του οποίου ο εγκέφαλος και η σπονδυλική στήλη είχαν καταστραφεί, ο Langley έδειξε «ότι μια ορισμένη ποσότητα ατροπίνης μπορούσε να αναστείλει τη δράση μιας ορισμένης ποσότητας *jaborandi* ως προς τη δράση της στην καρδιά» και ότι «η κατάσταση της καρδιακής συχνότητας εξαρτάται από τις σχετικές ποσότητες των δύο παραπάνω ουσιών». Επιπλέον, ο ανταγωνισμός μεταξύ των δύο δηλητηρίων μπορούσε επίσης να καταδειχθεί τοπικά, μέσω άμεσης εφαρμογής, σε διαφορετικά τμήματα της καρδιάς. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε τον Langley στη σκέψη ότι τα φάρμακα δρούσαν απευθείας στο σύνολο του καρδιακού μύ-
-όχι σε κάποιο εντοπισμένο νευρικό μηχανισμό.

Έτσι, ο Langley υποστήριξε τη θεωρία του δασκάλου του Foster ότι ο καρδιακός ρυθμός έχει μυϊκή και όχι νευρική προέλευση. Όμως, οι

ερευνητικές προκλήσεις που συνάντησε στην πορεία του ο Langley ήταν πολύ περισσότερες. Το κυρίαρχο ερώτημα πίσω από τις εργασίες του ήταν το ακόλουθο: τα φάρμακα δρουν απευθείας στα κύτταρα-στόχους ή μέσω των νευρικών απολήξεων που νευρώνουν αυτά τα κύτταρα; Επίσης, πώς συνδέονται τα φάρμακα με τους ιστούς όπου δρουν; Πώς μεταβάλλουν τις λειτουργίες των κυττάρων; Εκείνη την εποχή, ο νεαρός Langley πίστευε ότι μια δράση του *jaborandi* μόνο στο μυϊκό ιστό και όχι στα μυϊκά κύτταρα, ήταν μια «υπόθεση που θα μπορούσε πολύ δύσκολα να γίνει αποδεκτή».

Στα επόμενα πειράματά του, ο Langley μπόρεσε να χρησιμοποιήσει το αλκαλοειδές πιλοκαρπίνη, που είχε απομονωθεί από το φυτό *jaborandi* στα 1875. Το φυτό αυτό ήταν γνωστό ότι προκαλούσε σιελορροια στους ανθρώπους και στα ανώτερα θηλαστικά. Σε πειράματα με τους σιελογόνους αδένες του σκύλου, παρατήρησε ότι η πιλοκαρπίνη και η ατροπίνη δρούσαν σαν αμοιβαίοι ανταγωνιστές ως προς την έκκριση σιέλου: η σιελορροια της πιλοκαρπίνης διακοπτόταν από την ατροπίνη. Συγκρίνοντας αυτό το εύρημα με τα προηγούμενα, συμπέρανε ότι «η έκκριση ή η απουσία έκκρισης εξαρτάται από τη σχετική ποσότητα των δύο δηλητηρίων, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τον καρδιακό ρυθμό».

Στα 1877, ο φυσιολόγος Balthasar Luchsinger (1849–1886) από τη Ζυρίχη δημοσίευσε μια πειραματική εργασία σχετικά με τον αλγόριθμο μεταξύ πιλοκαρπίνης και ατροπίνης ως προς την έκκριση των ιδρωτοποιών αδένων στη γάτα. Ο Luchsinger έδωσε μια περιγραφή του ανταγωνισμού μεταξύ των δύο αλκαλοειδών, θεωρώντας ότι οι δράσεις τους συνδυάζονται αλγεβρικά, όπως «το συν και το πλιν». Η δημοσίευση αυτή εντυπωσίασε τον Langley. Σε επόμενα πειράματα, στους σιελογόνους αδένες της γάτας, ο Langley βρήκε ότι αυτός ο ανταγωνισμός δεν ήταν τόσο απλός όσο τον περιέγραφε ο Luchsinger. Ο αμοιβαίος ανταγωνισμός ήταν δοσοεξαρτώμενος και συνεπώς ατελής. Πάντως, ο Langley ακολούθησε τον Luchsinger στη βασική κατεύθυνση. Ο Ελβετός ερευνητής συμπέρανε ότι το αποτέλεσμα του ανταγωνισμού μεταξύ των δύο αλκαλοειδών εξαρτάται απλώς από «την ποσότητα των μορίων των δύο ουσιών που είναι παρόντα» και ότι τα ανταγωνιστικά αλκαλοειδή συνδέονται στις «ζωντανές πρωτεΐνες» (πρωτόπλασμα) του κυττάρου. Με αυτόν τον τρόπο, σχηματίζονται σύμπλοκα που περιέχουν μόρια των δηλητηρίων και κυτταρικές πρωτεΐνες, ανάλογα με την ποσότητα κάθε ουσίας και τη σχετική της συγγένεια με τα υλικά του κυτταροπλάσματος. Ενώ ο Langley διατηρούσε αμφιβολίες σχετικά με το αν οι ουσίες που μελετούσε δρουν στις νευρικές απολήξεις των σιελογόνων αδένων ή στα ίδια τα κύτταρα των αδένων, έγραφε σχετικά με την ιδέα του Luchsinger περί χημικής ένωσης ουσιών και κυτταρικών στοιχείων:

«...μπορούμε, νομίζω, να θεωρήσουμε ότι υπάρχει κάποια ουσία ή ουσίες στις νευρικές απολήξεις ή στα κύτταρα των αδένων, με τις οποίες η ατροπίνη και η πιλοκαρπίνη μπορούν να συνδέονται. Με απλά λόγια, εάν το α και το β μπορούν να σχηματίζουν με το x τις ενώσεις ax και bx, τότε θα σχηματίζονταν ποσότητες από το ax και το bx ανάλογες με τις ποσότητες των α και β καθώς και με τη χημική τους συγγένεια με το x».

Ο Langley συνειδητοποίησε ότι, λόγω του ατελούς ανταγωνισμού μεταξύ πιλοκαρπίνης και ατροπίνης, οι νόμοι του σχηματισμού ανόργανης ένωσης ήταν εφαρμόσιμοι στη θεωρία του μόνο με «κάποιες τροποποιήσεις», αλλά ήταν πεπεισμένος ότι η βασική ιδέα ευσταθούσε και είχε αποδειχθεί από τα πειράματά του. Χωρίς αμφιβολία, οι μετέπειτα ιδέες του περί υποδεκτικών ουσιών και χημικών ενώσεων μεταξύ κυττάρων και ουσιών στηρίχτηκαν στις σημαντικές παρατηρήσεις του από τη δεκαετία του 1870.

Κατά τη διάρκεια των επόμενων χρόνων, ο Langley ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη φυσιολογία και την ιστολογία των αδένων. Ωστόσο, ⇒



⇒ διατήρησε το ενδιαφέρον του και για τον ανταγωνισμό των ουσιών με φαρμακολογική δράση. Το ενδιαφέρον αυτό ενίσχυσαν οι εργασίες του φαρμακολόγου από το Würzburg Joseph Rossbach (1842–1894), ο οποίος διαφώνησε με τη θεωρία του αμοιβαίου ανταγωνισμού μεταξύ ορισμένων δραστικών ουσιών. Σύμφωνα με τον Rossbach, ένας ιστός, από τη στιγμή που παραλύει μετά από εφαρμογή ενός αλκαλοειδούς, δε μπορεί να αποκαταστήσει τις προηγούμενες συνθήκες λειτουργίας του μέσω ενός άλλου αλκαλοειδούς. Στα δικά του πειράματα στους σιελογόνους αδένες του σκύλου, ο Γερμανός επιστήμονας βρήκε ότι η αναστολή της έκκρισης μέσω ατροπίνης μπορούσε να υπερπηδηθεί με τη χορήγηση φυσοστιγμίνης μόνο όταν η δόση της χορηγηθείσας ατροπίνης ήταν μικρή. Υπέθεσε ότι τα αλκαλοειδή έχουν δύο δραστικά σημεία στον αδένα: το νευρικό μέρος και το αδενικό μέρος. Οι μικρές δόσεις της ατροπίνης θεωρήθηκε ότι παρέλυαν το νεύρο, αφήνοντας τον αδένα ανεπηρέαστο. Σ' αυτήν την περίπτωση, η φυσοστιγμίνη μπορούσε ακόμη να προκαλέσει μια ροή σιέλου διεγείροντας τα αδενικά κύτταρα. Εάν, ωστόσο χορηγούνταν μια μεγάλη δόση ατροπίνης, τόσο τα νευρικά όσο και τα αδενικά κύτταρα παρέλυαν, έτσι ώστε η φυσοστιγμίνη ήταν πλέον ανίκανη να αποκαταστήσει την έκκριση.

Χρησιμοποιώντας πιλοκαρπίνη αντί για φυσοστιγμίνη ως διεγερτική ουσία, ο Langley παρήγαγε πειραματικά δεδομένα ενάντια στη θεωρία του Rossbach. Συγκεκριμένα, ο Langley μπόρεσε να παράγει ακόμη έκκριση σιέλου μετά από χορήγηση περισσότερης πιλοκαρπίνης. Ακόμη και μετά από νέα διακοπή της σιελορροίας μετά από νέα χορήγηση ατροπίνης, η εκ νέου χορήγηση πιλοκαρπίνης αποκαθιστούσε το φαινόμενο, ενώ τα νεύρα παρέμεναν υπό πλήρη παράλυση. Με βάση αυτά τα ευρήματα, ο Langley επέμεινε στην άποψή του ότι υπήρχε ένας αμοιβαίος ανταγωνισμός (μέσα σε ένα εύρος δόσεων) μεταξύ των δύο δραστικών ουσιών, της πιλοκαρπίνης και της ατροπίνης. Δρούσαν στον ίδιο ιστό, δημιουργώντας «χημικές ενώσεις» μαζί του και το αποτέλεσμα εξαρτιόταν από τη χημική συγγένεια με τον ιστό και τις ποσότητες των δύο ουσιών.

Πειράματα με νικοτίνη και αδρεναλίνη

Τα φαρμακολογικά ζητήματα που ο Langley είχε εγείρει με τις πρώτες έρευνές του σχετικά με τον καρδιακό ρυθμό και την έκκριση σιέλου επέστρεψαν στην επικαιρότητα κατά τη δεκαετία του 1890, μέσα στο νέο πλαίσιο της έρευνάς του για το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ο Langley και ο Dickinson είχαν αναγνωρίσει από το 1889 ότι η χορήγηση μεγάλων δόσεων νικοτίνης μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν ερευνητικό εργαλείο για την έρευνα του συμπαθητικού συστήματος, επειδή παρέλυε εκλεκτικά τα συμπαθητικά γάγγλια.

Ένα ερώτημα που συνδέθηκε με αυτό το εύρημα ήταν εάν άλλες δραστικές ουσίες μπορούσαν να επιδράσουν στα νευρικά κύτταρα ή μάλλον στις απολήξεις των νευρικών ινών. Από πειράματα στις καρδιές βατράχων, οι Langley και Dickinson συμπέραναν ότι η νικοτίνη δρα στα νευρικά κύτταρα της καρδιάς, ενώ η μουσκαρίνη και ο ανταγωνιστής της, η ατροπίνη, έχουν επίδραση στις περιφερικές νευρικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού που πορεύονται προς την καρδιά. Σε μια επόμενη σειρά πειραμάτων, δοκίμασαν ποικίλα αλκαλοειδή και άλλες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων της πικροτοξίνης, της απομορφίνης, της κωδεΐνης, της κοκαΐνης, της κουραρίνης και της στρυχνίνης, σε σχέση με τον τόπο δράσης τους. Εξέτασαν τον τόπο δράσης αυτών των ουσιών, στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο και στο αυχενικό συμπαθητικό πλέγμα αναισθητοποιημένων κουνελιών. Οι Langley και Dickinson ήλπιζαν επίσης να αποκαλύψουν διαφορές στους τρόπους δράσης των ουσιών αυτών, που θα ανανέωναν την «έρευνα στη φυσιολογία». Ωστόσο, εμφανίσθηκαν ανακολουθίες μεταξύ των δράσεων που παρατηρήθηκαν από την τοπική επίθεση ή την ενδοφλέβια χορήγηση. Η νικοτίνη παρέμεινε το καθαρότερο

παράδειγμα δραστικής ουσίας που έμοιαζε να επηρεάζει τα σώματα των νευρικών κυττάρων παρά τις νευρικές απολήξεις.

Καθώς η ιστολογική εργασία των Santiago Ramón y Cajal (1852–1934), Rudolf von Koelliker (1817–1905) και άλλων, παρείχε ενδείξεις μιας ασυνέχειας μεταξύ νευρικών απολήξεων και νευρικών κυττάρων, ο Langley άρχισε να αμφιβάλει για την προηγούμενη ερμηνεία του και έτεινε να πιστέψει ότι η νικοτίνη δε δρα πράγματι στα νευρικά κύτταρα των γαγγλίων, αλλά μάλλον στις απολήξεις των προγαγγλιακών ινών που προσεγγίζουν αυτά τα γάγγλια. Ωστόσο, μετά διατομή των προγαγγλιακών νευρικών ινών και εκφύλιση τους επί 26 ημέρες, η τοπική επίθεση νικοτίνης στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο προκαλούσε ακόμη τα χαρακτηριστικά αποτελέσματά της. Ο Langley ανακοίνωσε αυτά τα αποτελέσματα στα 1901, θεωρώντας τη νικοτίνη ως μια εξαιρετική ουσία που επιδρά στα νευρικά κύτταρα παρά στις νευρικές απολήξεις. Αν και επέλεγε συνειδητά υπέρ της νέας θεωρίας περί νευρώνα και εγκατέλειπε την παλαιά περί συνεχούς νευρικού δικτύου, ο Langley συνέχισε να αναρωτιέται. Υιοθέτησε την ορολογία της νέας θεωρίας. Πιστεύοντας στην ανεξαρτησία των ιστολογικών και των φυσιολογικών δεδομένων, ο Langley υποστήριξε ότι ακόμη και αν έπρεπε να εγκαταλειφθεί η θεωρία των νευρώνων, οι φυσιολογικές παρατηρήσεις του θα παρέμεναν ορθές. Το ζήτημα της ακριβούς θέσης δράσης των φαρμάκων ήρθε και πάλι στην επικαιρότητα μέσω της νέας έρευνας στη φυσιολογία με εκχυλίσματα από επινεφρίδια (που περιέχουν αδρεναλίνη). Οι πρωτοπόρες έρευνες σ' αυτόν τον τομέα διεξήχθησαν από τους Βρετανούς γιατρούς George Oliver (1841–1915) και Edward Albert Schäfer (1850–1935). Μία παρατήρησή τους που στάθηκε ιδιαίτερα σημαντική για τον Langley, ήταν ότι το εκχύλισμα του επινεφριδίου έμοιαζε να προκαλεί μια τυπική αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω απευθείας δράσης στους λείους μύς των αγγείων. Όταν οι Oliver και Schäfer προσέθεσαν εκχύλισμα επινεφριδίων στο αρτηριακό σύστημα βατράχων, το κεντρικό νευρικό σύστημα των οποίων είχε καταστραφεί, τα αρτηρίδια συσπάστηκαν τόσο πολύ που η ροή του αίματος σχεδόν διακόπηκε. Φάνηκε ότι το εκχύλισμα εξασκούσε μια απευθείας δράση στους λείους μύς, παρά στα νεύρα. Γερμανοί φυσιολόγοι σύντομα ανακοίνωσαν νέα δεδομένα που ενίσχυαν την άποψη της απευθείας δράσης του εκχυλίσματος στους λείους μύς και όχι στις νευρικές απολήξεις. Ο Max Lewandowsky (1876–1918), στο Ινστιτούτο Φυσιολογίας του Βερολίνου, έδειξε με ένα πείραμα σε γάτες ότι το εκχύλισμα συνέχιζε να προκαλεί σύσπαση στους λείους μύς του ματιού (που νευρώνονται από το συμπαθητικό σύστημα), ακόμη και μετά από αφαίρεση των γαγγλίων του αυχενικού πλέγματος και εκφύλιση των μεταγαγγλιακών ινών.

Για τον Langley, όλα αυτά σήμαιναν ότι έπρεπε να υπάρχει μια δεύτερη ουσία, πέρα από τη νικοτίνη, η οποία δρούσε απευθείας στα κύτταρα και όχι στα νεύρα. Επανέλαβε τα πειράματα του Lewandowsky και επιβεβαίωσε τα ευρήματά του. Επίσης, επέστρεψε στο προσφιές του πειραματικό μοντέλο του σιελογόνου αδένου της γάτας και βρήκε ότι το εκχύλισμα επινεφριδίου προκαλούσε έκκριση ακόμη και μετά την αφαίρεση του αυχενικού συμπαθητικού πλέγματος.

Ο Langley ήταν ίσως ο πρώτος που έδειξε τις σημαντικές ομοιότητες μεταξύ της δράσης του εκχυλίσματος επινεφριδίων και της ηλεκτρικής διέγερσης των συμπαθητικών νευρώνων. Υπήρχαν πάντως και σημαντικές διαφορές ως προς τις δράσεις του εκχυλίσματος επινεφριδίων σε διάφορους ιστούς που δέχονται νευρώση από τις ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Διαφορές φάνηκαν επίσης ως προς τη δράση της νικοτίνης στα γάγγλια: παρέλυε τα ανώτερα αυχενικά γάγγλια και τα γάγγλια της πλευρικής αλυσού ευκολότερα από αυτά του ιλιακού πλέγματος. Επιπλέον, υπήρχαν διαφορές στη δράση της νικοτίνης σε διάφορα είδη του ζωικού βασιλείου, αλλά και μεταξύ ζώων του ίδιου είδους. Ο Langley υπέθεσε ότι η αντίδραση ⇒



⇒ στη νικοτινίνη εξαρτιόταν «από την παρουσία μιας ειδικής χημικής ουσίας στα νευρικά κύτταρα ή στις νευρικές απολήξεις» και έπρεπε να υπάρχουν διαφορές στη «χημική δομή του πρωτοπλάσματος» που ήταν υπεύθυνες για την ποικιλία της επίδρασης του αλκαλοειδούς σε διαφορετικά ζώα. Χωρίς να ονομάζει τον Paul Ehrlich ή κάποιον άλλον ερευνητή του αναδυόμενου χώρου της ανοσολογίας, ο Langley υπέδειξε το ενδιαφέρον του «νέου ερευνητικού πεδίου σχετικά με τις τοξίνες και τις αντιτοξίνες», το οποίο είχε δείξει ότι «οι διαφορές στη χημική δομή αυτών των ουσιών μπορούν να έχουν τεράστιες επιδράσεις στους ζωντανούς οργανισμούς».

Με αυτές τις υποθετικές φράσεις που γράφτηκαν στα 1903, ο Langley είχε προσεγγίσει πολύ την ιδέα των κυτταρικών υποδοχέων. Πράγματι, δυο χρόνια αργότερα, επρόκειτο να διατυπώσει την έννοια των «υποδεκτικών ουσιών».

Η ιδέα των Υποδεκτικών Ουσιών

Δουλεύοντας με την «αδρεναλίνη», την οποία είχε απομονώσει από τα επινεφρίδια ο Jokichi Takamine (1854–1922) στα 1901, ο Elliott παρέσχε νέα παραδείγματα «του σημαντικού ρόλου αυτής της ουσίας (δηλαδή, του εκχυλίσματος επινεφριδίων) στη διεγερσιμότητα των μυών». Επίσης, ερεύνησε κάποιες φαινομενικές εξαιρέσεις σ' αυτόν τον κανόνα. Το Μάιο του 1904, ο νεαρός ερευνητής παρουσίασε τη δική του υπόθεση, ότι η αδρεναλίνη «εκκρίνεται από τα συμπαθητικά παραγάγγλια» και ίσως είναι «η χημική διεγερτική ουσία που εκκρίνεται σε κάθε περίπτωση που η νευρική ώση φθάνει στην περιφέρεια». Ενώ αυτή η υπόθεση έβαλε τον Elliott στην ιστορία της ανακάλυψης της νευροδιαβίβασης, οι σκέψεις του για το πώς το μυϊκό κύτταρο λαμβάνει τη διέγερση του «χημικού διεγέρτη» και αντιδρά μεταβάλλοντας την τάση των μυϊκών ινών ήταν εξίσου σημαντικές για την ανάπτυξη της ιδέας του υποδοχέα.

Οι Langley και Lewandowsky δέχθηκαν κριτική για την άποψή τους ότι το εκχύλισμα επινεφριδίων δρα απευθείας στα μυοκύτταρα. Ιδιαίτερα, διατυπώθηκαν υποψίες ότι οι Langley και Lewandowsky δεν άφησαν αρκετό χρόνο στα πειράματά τους ώστε να εκφυλιστούν πλήρως οι νευρικές απολήξεις πριν εφαρμοσθεί το επινεφριδιακό εκχύλισμα. Εν όψει αυτού του θορύβου, ο Elliott δημοσίευσε την άποψη ότι η αδρεναλίνη δε δρα ούτε στις νευρικές απολήξεις, ούτε στις μυϊκές ίνες. Αντί αυτού, πρότεινε ότι η «ουσία» που διεγείρεται από την αδρεναλίνη ήταν η «νευρομυϊκή σύναψη». Αυτή η υπόθεση εξηγούσε κατ' αυτόν το γιατί η αδρεναλίνη δρα μόνο σε ιστούς με συμπαθητική νεύρωση. Πίστευε ότι η ένωση με τα συμπαθητικά νεύρα, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, προκαλούσε μέσα στα μυοκύτταρα την ανάπτυξη μιας ειδικής «ουσίας» που μπορούσε να διεγερθεί με την αδρεναλίνη. Η φύση αυτής της ουσίας, δηλαδή η νευρομυϊκή σύναψη, καθορίζει το κατά πόσο η ώση ενός συμπαθητικού νεύρου που πορεύεται προς την περιφέρεια οδηγεί σε σύσπαση ή αναστολή (χάλαση) των μυϊκών ινών. Έτσι, θα μπορούσαν να ερμηνευθούν οι διαφορές στη δράση της αδρεναλίνης σε διάφορους ιστούς. Επιπλέον, ο Elliott υπέθεσε ότι τα άλλα τμήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, π.χ. το παρασυμπαθητικό σύστημα και τα γάγγλια, καθώς επίσης και τα νεύρα που νευρώνουν τους σκελετικούς μυς, διαθέτουν μια σύναψη διαφορετική από αυτήν των συμπαθητικών νεύρων. Από το σημείο αυτό, η απόσταση ήταν πλέον ελάχιστη για τον δάσκαλο του Elliott, τον Langley, ο οποίος πιθανότατα κατεύθυνε τις σκέψεις του μαθητή του να σχηματιστεί την έννοια των «υποδεκτικών ουσιών».

Τον Δεκέμβριο του 1905, στο κλασικό του άρθρο σχετικά με τις «υποδεκτικές ουσίες», ο Langley ανασκόπησε κριτικά τα μέχρι τότε γνωστά στοιχεία σχετικά με τις δράσεις ορισμένων φαρμάκων και δηλητηριών στα κύτταρα. Ταυτόχρονα, με το άρθρο αυτό απαιτούσε και στις κριτικές που είχε δεχθεί για τα δικά του πειράματα.

Παρέμειναν πάντως δύο προβλήματα που απαιτούσαν μια διαφορετική προσέγγιση για την ερμηνεία της δράσης των φαρμάκων. Το πρώτο πρόβλημα ήταν ότι η δράση της αδρεναλίνης στους λείους μυς διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ιστών του σώματος, ακόμη και μεταξύ ιστών που νευρώνονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Το δεύτερο πρόβλημα ήταν η ανακάλυψη του Dixon ότι η αποκωδινική αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση της αδρεναλίνης, αλλά όχι αυτήν του χλωριούχου βαρίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αδρεναλίνη δρα στις νευρικές ίνες και όχι στις μυϊκές. Απαντώντας στα δύο αυτά προβλήματα, ο Langley πρότεινε ότι η αδρεναλίνη διέγειρε το μυοκύτταρο δρώντας σε «συμπληρωματικές κυτταροπλασματικές ουσίες» του κυττάρου. Ενδογενείς διαφορές σε αυτές τις βοηθητικές ουσίες θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τις διαφορές στη δραστηριότητα της αδρεναλίνης σε διάφορους μυϊκούς ιστούς. Στα επόμενα χρόνια, ο Langley δημοσίευσε δεδομένα που καταδείκνυαν τη δράση της αδρεναλίνης, της νικοτινίνης και του κουραρίου στις «συμπληρωματικές» ή «υποδεκτικές» ουσίες των κυττάρων. Έτσι ο Langley τόλμησε να γενικεύσει. Υπέθεσε ότι τα αλκαλοειδή, όπως η πιλοκαρπίνη, η ατροπίνη και η στρυχνίνη, δρουν κατά όμοιο τρόπο με ουσίες που εκκρίνονται ενδογενώς (π.χ. ορμόνες), όπως η σεκρετίνη και η θυροειδίνη. Έτσι, κατέληξε προτείνοντας έναν γενικό κανόνα:

«Μπορούμε να υποθέσουμε ότι σε όλα τα κύτταρα πρέπει να διακρίνουμε δύο συστατικά, μια κύρια ουσία, η οποία σχετίζεται με την κύρια λειτουργία του κυττάρου, δηλαδή τη σύσπαση και την έκκριση και υποδεκτικές ουσίες που δέχονται ερεθισμούς από χημικές ουσίες και νευρικές ώσεις. Οι υποδεκτικές ουσίες μπορούν να επηρεάζουν το μεταβολισμό της κύριας ουσίας».

Με αυτά τα συμπεράσματα, ο Langley έθεσε τις βάσεις της θεωρίας των κυτταρικών υποδοχέων. Επίσης, υπήρξε θεμελιώδης η συνεισφορά του στην περαιτέρω ανάπτυξη της βασικής φυσιολογίας, καθώς η ιδέα των υποδοχέων κατέλαβε κεντρική θέση στη σύγχρονη θεωρία της νευρικής, ενδοκρινολογικής και ανοσολογικής ρύθμισης. Πάντως, πρέπει να σημειωθεί ότι ο Langley τοποθέτησε τις «υποδεκτικές ουσίες» του μόνο μέσα και όχι επάνω στο κύτταρο.

Προφανώς, οι «υποδεκτικές ουσίες» του Langley έμοιαζαν με τις «πλευρικές αλυσούς» του Ehrlich, που μπορούσαν να δεσμεύουν βακτηριδιακές τοξίνες στο κύτταρο και οι οποίες (όταν βρίσκονταν σε περίσσεια) μπορούσαν να αποκολλώνται από το κύτταρο και να δρουν σαν αντιτοξίνες ή αντισώματα στο αίμα. Όταν ο Langley διατύπωσε τη θεωρία του στα 1905, ο Ehrlich πίστευε ακόμη ότι οι πλευρικές αλυσούρες αφορούσαν μόνο τις τοξίνες και όχι τα φάρμακα. Από την άλλη πλευρά, ο Langley πίστευε ότι δημιουργείται ένας χημικός δεσμός μεταξύ των υποδεκτικών ουσιών του κυττάρου και του φαρμάκου. Επιστρέφοντας στην αναλογία, με τη δέσμευση στην ανόργανη χημεία, που είχε χρησιμοποιήσει συζητώντας για την πιλοκαρπίνη και την ατροπίνη, μίλησε για σχηματισμό «ενώσεων νικοτινίνης - μυός» και «ενώσεων κουραρίου - μυός». Επιπλέον, υπέθεσε ότι οι βιολογικές συνέπειες είτε της σύσπασης (μέσω δέσμευσης της νικοτινίνης) είτε της αναστολής της σύσπασης (μέσω δέσμευσης του κουραρίου) προκαλούνταν από διάφορες χημικές αναδιευθετήσεις «που πραγματοποιούνταν στο μυϊκό κύτταρο λόγω των συνδέσεων με μια από αυτές τις ουσίες». Μόλις στα 1907, εν μέρει λόγω των εργασιών του Langley, ο Ehrlich άλλαξε άποψη και πρότεινε την ύπαρξη «χημειοϋποδοχέων» για τα φάρμακα.

Η έννοια του υποδοχέα κατά τον Langley είχε προφανείς ομοιότητες με την έννοια της «νευρομυϊκής σύναψης» του Elliott. Στην πραγματικότητα, ο Langley παραδέχθηκε ότι η εργασία του Elliott σχετικά με την αδρεναλίνη «ξεκαθάρισε τα πράγματα γι' αυτόν». Επίσης, συμφώνησε με την άποψη του Elliott ότι είναι η φύση της νευρομυϊκής σύναψης που καθορίζει το εάν η νευρική ώση



⇒ θα καταλήξει σε σύσπαση ή χάλυση. Ο Langley υπέθεσε ότι το κύτταρο διαθέτει δύο είδη υποδοχικών ουσιών, «κινητικές» και «ανασταλτικές» και ότι η επίδραση μιας νευρικής ώσης στο κύτταρο εξαρτάται από την αναλογία αυτών των δύο ειδών υποδοχέων.

Στις 24 Μαΐου 1906 έδωσε την Croonian Lecture στη Royal Society με θέμα τις υποδοχικές ουσίες. Αμέσως μετά επισκέφθηκε την ηπειρωτική Ευρώπη για να διαδώσει τις ιδέες του. Στις 28 Μαΐου μίλησε στη Βιέννη με θέμα «Νευρικές απολήξεις και ειδικές υποδοχικές ουσίες στα κύτταρα». Στα 1907, ο Langley παρουσίασε την έννοια του υποδοχέα στο έβδομο διεθνές συνέδριο Φυσιολογίας στη Χαϊδελβέργη. Δεν έλειψαν οι σκληρές κριτικές στις ιδέες αυτές. Ένας από τους πρώην συνεργάτες του, ο Rudolf Magnus (1873–1927), λέκτορας πλέον στο πανεπιστήμιο της Χαϊδελβέργης, υπήρξε ο εντονότερος επικριτής. Όμως δεν ήταν μόνο οι Γερμανοί ερευνητές, αλλά και ομοεθνείς του Langley, όπως ο Walter Dixon, που διατύπωσαν σοβαρές ενστάσεις για τη θεωρία των υποδοχέων.

Η μακροβιότερη αντίπαλος της θεωρίας του Langley υπήρξε ίσως η θεωρία της δράσης των φαρμάκων που διατυπώθηκε από τον Γερμανό φαρμακολόγο Walther Straub (1874–1944). Εμπνευσμένη από μελέτες σχετικές με την απορρόφηση των φαρμάκων, η θεωρία του Straub υποστήριζε ότι τα φάρμακα δε δρουν μέσω κυτταρικών υποδοχέων, αλλά μέσω πρικών συγκεντρώσεών τους μέσα και έξω από το κύτταρο («δυναμικό συγκέντρωσης»). Αυτή η καθαρά φυσική θεωρία αποτέλεσε το θεωρητικό αντίβαρο στη θεωρία της ύπαρξης ειδικών υποδοχέων για τη φαρμακολογική δράση των Langley και Ehrlich.

Τα πειραματικά δεδομένα των Hill και Clark που εμφανίσθηκαν μετά το 1925, έτος θανάτου του Langley, επιβεβαίωσαν τις ιδέες

του. Το βιβλίο του Clark “The mode of action of drugs on cells” (1933) επέβαλε οριστικά τη θεωρία των υποδοχέων στο χώρο της Θεωρητικής Φαρμακολογίας. Ωστόσο, παρέμεινε για πολλά ακόμη χρόνια θεωρία, μέχρις ότου άρχισαν να απομονώνονται οι πρωτεΐνες των υποδοχέων από κυτταρικές μεμβράνες. Αυτό δεν έγινε δυνατό παρά μετά το 1970. Έκτοτε, οι υποδοχείς αποτελούν αντικείμενο εντατικής επιστημονικής έρευνας.

Βιβλιογραφία

- Shanks RG. The discovery of beta adrenoceptor blocking drugs. In: Parnham MJ, Bruinvels J (eds). Discoveries in pharmacology. Amsterdam: Elsevier; 1983–86. vol. 2, p. 37–72.
- Waser PG. The cholinergic receptor. *Ibid.*, vol. 3, p. 157–202.
- Cozzens SE. Social control and multiple discovery in science: the opiate receptor case. Albany: State University of New York Press; 1989.
- Robinson JD. Mechanisms of synaptic transmission: bridging the gaps (1890–1990). Oxford University Press; 2001. p. 143–70, 199–218.
- Dupont JC. Histoire de la neurotransmission. Paris: Presses Universitaires de France; 1999.
- Silverstein AM. Paul Ehrlich’s receptor immunology: the magnificent obsession. San Diego: Academic Press; 2002.
- Prüll CR. Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. *Med Hist* 2003; 47:332–356.
- Sherrington CS. Langley, John Newport. In Weaver JRH (ed.). Dictionary of National Biography 1922–1930. Oxford University Press; 1937. p. 478–481.
- Geison GL. Langley, John Newport. In: Gillispie CC (ed.). Dictionary of Scientific Biography. New York: Charles Scribner’s Sons; 1973. vol. 8, p. 14–19.
- Ackerknecht EH. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system. *Med Hist* 1974; 18:1–8.
- Langley JN. Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. *J Physiol* 1901; 27:244–245.
- Elliott TR. On the action of adrenalin. *J Physiol* 1904; 31:xxi.
- Langley JN. Croonian Lecture, 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. *Proc. R. Soc. Lond., series B*, 1906, 78:181.