



EL CEREBRO ESTUDIA AL CEREBRO

Serie máquinas moleculares

Francisco Fernández de Miguel



Manual Moderno®

**El cerebro estudia
al cerebro**

El cerebro estudia al cerebro

Serie
Máquinas moleculares

Francisco Rafael Fernández De Miguel

Departamento de Biofísica
Instituto de Fisiología Celular
UNAM

Editor responsable:
Dr. Luis Francisco Gil Holguín
Editorial El Manual Moderno



Editorial El Manual Moderno
México, D.F. – Santafé de Bogotá

Contenido

Prefacio	VII
1. La neurona: unidad funcional	
del sistema nervioso	1
2. Las conexiones del cerebro	15
3. Mecanismos de la visión	29
4. Las neuronas y la conducta	37
Epílogo	45
Referencias	47
Índice	49

Prefacio

¿EL CEREBRO COMO UNA MÁQUINA?

El cerebro participa en el control de todas nuestras funciones. Es el responsable de nuestra percepción, nuestra conducta, nuestras emociones y nuestros pensamientos. El cerebro contiene circuitos formados por células especializadas, llamadas neuronas. Éstas son las unidades funcionales del sistema nervioso y tienen la capacidad de producir impulsos eléctricos, conectarse con otras células y emitir mensajes químicos. Se estima que en el cerebro humano hay diez mil millones de neuronas de diferentes tipos, que pueden ser identificadas por su forma, función, sus conexiones, y por las características de su actividad eléctrica.

En cada especie animal, los circuitos neuronales se reproducen de un individuo a otro y son similares a los de especies cercanas entre sí. Este hecho fue notado desde principios de siglo, cuando anatomistas como Richard Goldschmidt y Gustav Retzius estudiaron el sistema nervioso del gusano *Ascaris* y de la sanguijuela, respectivamente. En sus descripciones anatómicas notaron que el número de neuronas y su distribución en los sistemas nerviosos de estos animales son constantes de un animal a otro en la misma especie. Adicionalmente, en diversas especies de invertebrados se demostró que a cada tipo particular de neurona le corresponde una función bien definida. A partir de observaciones pioneras en las cuales se estudió el reflejo de escape del acopil, revisado en el último capítulo, C.A.G. Wiersma propuso el concepto de neurona identificada; es decir, aquella reconocible en una especie por su anatomía y su función.

La posibilidad de identificar neuronas se ha expandido a todas las especies y ha permitido estudiar sus conexiones, y la forma en que interactúan con otras neuronas para formar circuitos y controlar alguna

función. En la actualidad existen varios miles de neuronas identificadas tanto en invertebrados como en vertebrados y se ha vuelto rutinario combinar el registro de la actividad eléctrica con la tinción de neuronas individuales para identificarlas y conocer su participación en la conducta. Gracias a ello ha sido posible trazar algunos circuitos neuronales con una precisión similar a la de los mapas del metro de la ciudad de México, ¿por qué es interesante esto?

El cerebro recibe información interna y externa, la categoriza y, a partir de ello, selecciona y genera una respuesta conductual. Entender el funcionamiento de los circuitos neuronales permite conocer por ejemplo, de qué manera se percibe, se procesa la información y se selecciona la respuesta adecuada; además, el daño o disfunción de algún componente en los circuitos cerebrales trae consigo desequilibrios que afectan gravemente al organismo, y comúnmente son letales.

A partir de la información sensorial, el cerebro genera una representación del mundo externo mediante señales abstractas en forma de impulsos eléctricos. La información se transmite de una neurona a otra mediante mensajes químicos. De esta manera, la temperatura, luz, sonidos, dolor, placer, etc., son traducidos a impulsos eléctricos. Existen códigos de impulsos para todos los estímulos y, ante esto, su procedencia y destino son características esenciales. La información es categorizada y filtrada de acuerdo con su relevancia. Entonces pasa por una serie de procesamiento similares a los que lleva a cabo una computadora. Algunas neuronas reciben información de los sentidos y, por ello, se les llama neuronas sensoriales; otras son intermediarias en los diferentes circuitos en los cuales forman relevos y por ello se les llama interneuronas; otro tipo de neuronas se conectan con células que producen y liberan hormonas, por lo que se les llama secretoras; y otras más, con células musculares y, debido a que producen movimiento, se les llama neuronas motoras.

El manejo del tiempo en el sistema nervioso se vuelve fundamental: los estímulos que amenazan la sobrevivencia del individuo obtienen respuestas rápidas con poco procesamiento y la información se transmite de una neurona a otra sin retardo. Los estímulos inocuos reciben un procesamiento más sofisticado, con la participación de más neuronas y, por tanto, más lento. Algunos circuitos incorporan neuronas que imponen retardos programados, los cuales permiten generar respuestas conductuales sincrónicas con movimientos alternados, como la marcha o el nado, que serán analizados en el capítulo 4.

Muchas de las conductas, así como los circuitos neuronales que las producen, existen desde hace millones de años en animales menos evolucionados. Por ejemplo, las conductas más simples controladas por el sistema nervioso son los reflejos, como el producido por el médico al golpearlos en la rodilla. En el circuito que produce esta respuesta, el golpe activa neuronas

sensoriales que viajan a la médula espinal; allí se comunican con neuronas motoras que excitan al músculo extensor de la pierna y producen su contracción. En esta respuesta participan dos neuronas y una conexión. Un reflejo producido por un circuito similar media la contracción de los anillos de un animal como la sanguijuela. Ello muestra que, a lo largo de la evolución muchas conductas se han conservado debido a las ventajas adaptativas que ofrecen. Con la evolución, los esquemas conductuales adquirieron mayores niveles de complejidad y diversidad. Esto se correlaciona con el aumento gradual del número de neuronas en cada circuito y en el cerebro mismo. Simultáneamente se han incrementado las posibilidades de modificar la conducta en función de la experiencia, o sea, del aprendizaje.

El procesamiento de señales en los circuitos cerebrales nos llevó ya a comparar al cerebro con una computadora. Comparaciones como ésta no son nuevas y han evolucionado con los años. El sistema nervioso y sus funciones se han estudiado desde diversos puntos de vista y con base en ello éste ha sido comparado con distintos tipos de aparatos, como máquinas hidráulicas, relojes y, más recientemente, con las computadoras. La similitud con las últimas es válida particularmente en respuestas simples, rápidas, o en animales poco evolucionados, debido a que la información se transmite de manera muy predecible a lo largo de un circuito neuronal. Sin embargo, el hecho de que el cerebro produzca y reciba mensajes químicos hace que sus respuestas varíen. Es común encontrar que la llegada de una hormona modifique la intensidad de respuesta en un circuito neuronal, cosa que no ocurre en las computadoras.

La comparación entre el sistema nervioso y las máquinas resulta aún más inexacta si consideramos dos aspectos fundamentales del sistema nervioso: 1) su desarrollo, o sea que a partir de unas cuantas células precursoras se forma todo un sistema nervioso extraordinariamente complejo, y 2) su capacidad de regeneración después de una lesión. La regeneración es particularmente notable en los invertebrados y en el sistema nervioso periférico de los vertebrados, y hasta la fecha, ninguno de nosotros ha visto una máquina desarrollarse o repararse a sí misma.

Estudiar el funcionamiento del cerebro, de sus circuitos y su relación con la conducta, así como su desarrollo o regeneración, o incluso el funcionamiento de una sola neurona, requiere del esfuerzo de múltiples disciplinas en conjunto. Es frecuente observar en los congresos a biólogos, médicos, psicólogos, ingenieros y físicos tratando de resolver problemas comunes; el cerebro de todos ellos estudia al cerebro. Se desarrollan nuevas técnicas cada vez más sofisticadas con la capacidad de detectar cambios que ocurren en una molécula en fracciones de milésima de segundo, ya sea en una conexión o en un circuito. Todo ello, para resolver los enigmas que nos plantea el funcionamiento del cerebro.

La neurona: unidad funcional del sistema nervioso

No obstante la enorme variedad de tipos neuronales en un animal, todas las neuronas comparten la capacidad de procesar y transmitir información codificada mediante impulsos eléctricos. Para ello, las neuronas han desarrollado tres características fundamentales: su forma, sus propiedades eléctricas y la capacidad de liberar y reconocer mensajeros químicos.

Las neuronas tienen un cuerpo celular llamado soma, que contiene al núcleo y demás organelos citoplasmáticos comunes de las células animales. Del soma parten arborizaciones llamadas dendritas en las cuales las neuronas reciben conexiones de otras neuronas. En la figura 1-1 muestran diferentes tipos de neuronas que pueden diferenciarse entre sí por su forma. Del soma, o en ocasiones de alguna dendrita, parte una fibra larga y fina llamada **axón**, cuya función fundamental es conducir impulsos eléctricos a sitios distantes. El axón puede medir centímetros o hasta metros de longitud (como en las patas de las jirafas), y al final se ramifica y forma conexiones con otras neuronas, con fibras musculares, o con células secretoras.

La apariencia externa de los diferentes tipos neuronales varía de un tipo a otro y ha sido motivo de innumerables descripciones. De hecho, los nombres que han recibido algunos tipos neuronales se deben a su apariencia al observarlos en el microscopio. Por ejemplo, hay células “piramidales”, como la mostrada en la figura 1-1, que reciben su nombre por la forma de su cuerpo celular; otras se llaman “piriformes”, ya que su soma se asemeja a una pera; otras se denominan “en canasta”, etc. (en el sistema nervioso de la sanguijuela existe un tipo de neurona llamada “Hoover”, por su similitud morfológica con una aspiradora eléctrica). Otros tipos celulares deben su nombre al anatomista que las descubrió. Esta nomenclatura que proviene del ego es menos imaginativa, aunque incluya células tan exóticas como las de Purkinje del cerebelo (también mostrada en la figura 1-1), famosas por sus dendritas en forma de penacho y por producir ráfagas de impulsos

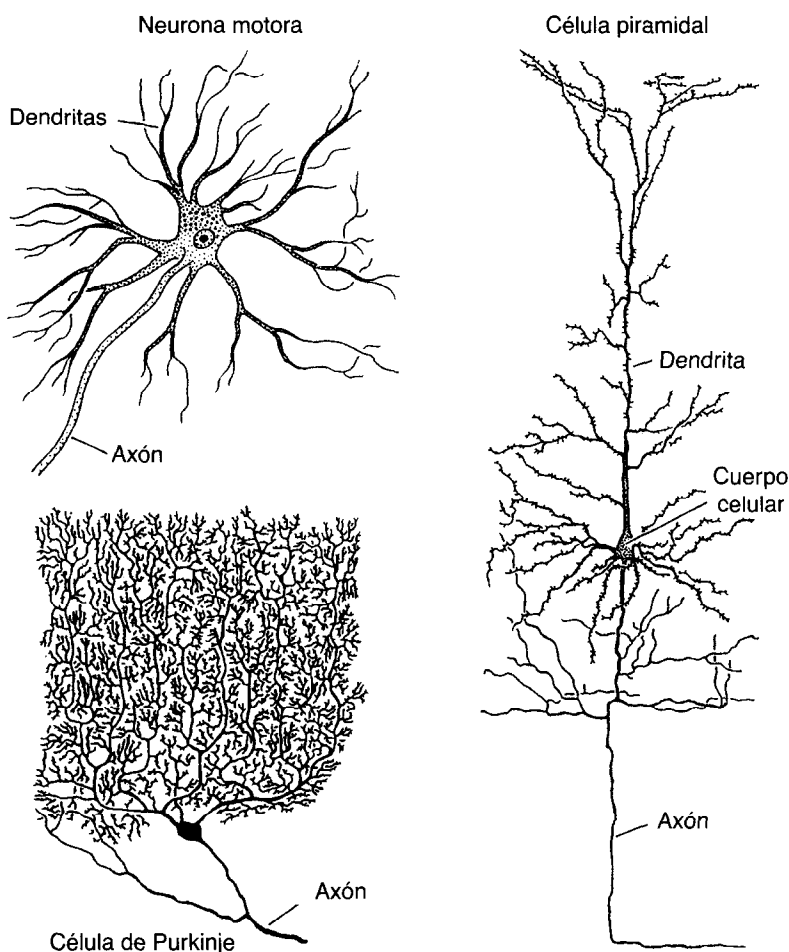


Figura 1-1. Diferentes morfologías de las neuronas. Como puede observarse en la figura, las características morfológicas de las neuronas cambian de un tipo neuronal a otro.

en sus dendritas, como se verá más adelante. También incluye células como las de Mauthner, de los peces y anfibios, que son fundamentales para la supervivencia porque median la huida ante estímulos amenazadores, como se verá en el capítulo 4. Curiosamente, en la mayoría de los casos el nombre de las células no indica nada acerca de su función, debido a que se descubrieron antes de que fuera posible registrar su actividad eléctrica o sus conexiones, pero ahora sabemos que la forma y la función están insepara-

blemente unidas, por ejemplo, las fibras más gruesas conducen los impulsos más rápidamente que las delgadas.

Las neuronas se conectan entre sí o con células de otros tipos, y de ese modo se transmite y procesa la información. Una sola neurona puede recibir cientos o miles de conexiones. A las conexiones que forman las neuronas entre sí o con otras células se les llama sinapsis, palabra derivada del griego que significa conexión. Hay dos tipos distintos de sinapsis: eléctricas y químicas. En las sinapsis químicas, como la mostrada en la figura 1-2, la terminal de una neurona envía un mensaje químico, que recibe la terminal de otra neurona. La terminal que envía el mensaje se llama presináptica, y por lo general son las terminales del axón; la terminal que recibe el mensaje se llama postsináptica y por lo general está en las dendritas. La llegada de un impulso a la terminal presináptica ocasiona la liberación de un pulso de transmisor químico que llega a la terminal postsináptica. Allí, el mensaje es traducido en pequeñas señales eléctricas que pueden excitar, como se ve en la figura 1-3, o inhibir la célula receptora. Las sinapsis químicas inhibitorias son, por tanto, capaces de convertir la excitación de una neurona en la inhibición de otra.

Entender la manera mediante la cual se producen y propagan los impulsos eléctricos en las neuronas no ha sido tarea fácil y ha requerido muchos años de trabajo intelectual y experimental. Afortunadamente, hoy conocemos con bastante profundidad los orígenes de la actividad eléctrica neuronal y,

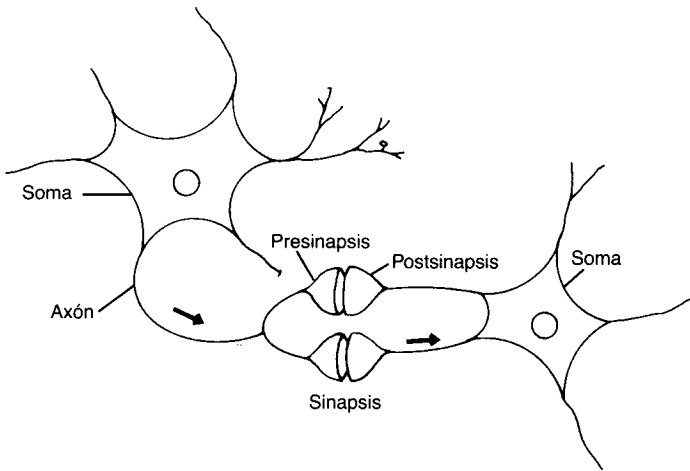


Figura 1-2. Ejemplo de sinapsis química. Las neuronas establecen conexiones llamadas sinapsis; la mostrada en la figura no guarda la proporción geométrica con el resto de las células. Las flechas muestran la dirección del flujo de información.

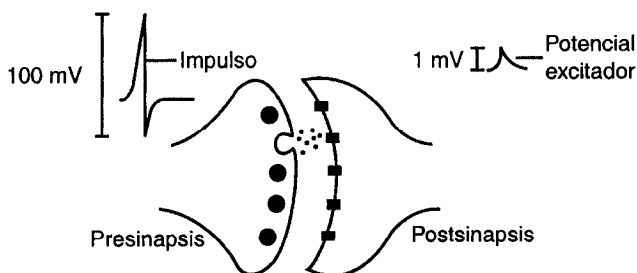


Figura 1-3. Potencial de membrana en la sinapsis. En las sinapsis, la llegada de un impulso a la terminal presináptica genera la liberación de un transmisor químico que es reconocido por receptores (cuadros negros) de la terminal de la célula contigua, llamada postsináptica.

debido a que ésta se basa en propiedades eléctricas presentes en las membranas neuronales, es pertinente dedicarles una sección de este libro.

Además de las neuronas, el sistema nervioso posee células gliales. Hay diferentes tipos de ellas con diversas funciones, como envolver y aislar a las fibras nerviosas, con lo que favorecen la conducción de impulsos. Las células gliales también participan en la formación de conexiones neuronales, en la regeneración del sistema nervioso y en la barrera hematoencefálica que selecciona los compuestos químicos que pasan de la sangre al cerebro. No obstante la enorme cantidad de hipótesis acerca de la función de las células gliales, aún es poca la información sólida al respecto, por lo que en este libro sólo se tocará de manera superficial.

LAS NEURONAS SE COMPORTAN COMO PILAS ELÉCTRICAS

Las neuronas generan y propagan impulsos eléctricos que las recorren hasta sus terminales. Para entender cómo se producen los impulsos nerviosos, en esta sección haremos una descripción de las propiedades eléctricas de las neuronas en reposo y de su capacidad para mantener su interior eléctricamente negativo, lo cual las hace comportarse de manera similar a las pilas eléctricas.

Los iones son partículas cargadas eléctricamente, presentes en el interior y el exterior de las células. Las neuronas, como muchas otras células, tienen la capacidad de distribuir iones como el sodio (Na^+), el potasio (K^+), el calcio (Ca^{++}) y el cloruro (Cl^- como se le llama al cloro ionizado), en forma selectiva a través de la membrana citoplasmática. Por ejemplo, como se muestra en la figura 1-4, el sodio está más concentrado fuera de la célula que dentro, y lo contrario ocurre con el potasio. Esta distribución no homogénea

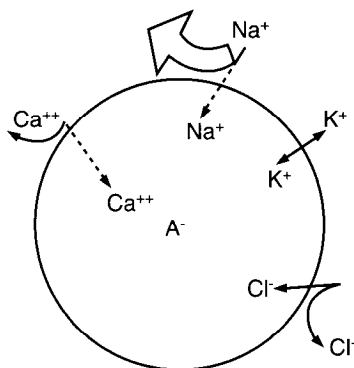


Figura 1-4. Composición iónica neuronal. Las neuronas tienen la capacidad de distribuir iones a través de sus membranas. Las proteínas están cargadas negativamente (A^-) y determinan el ambiente interno negativo.

origina diferencias en la concentración de cada ion y en la cantidad de cargas eléctricas en ambos lados de la membrana. Tal y como ocurre en el mundo de la electricidad, la diferencia de cargas entre dos puntos se expresa como una diferencia de voltaje o potencial y, en el caso de las células, se conoce como potencial de membrana.

El potencial de membrana se puede medir insertando un microelectrodo de vidrio que tenga una punta muy fina en el interior de la célula. En el momento que la punta del electrodo penetra la membrana se registra un potencial negativo en el interior. Esto se muestra en la figura 1-5. El valor del potencial de membrana varía de un tipo celular a otro entre -45 y -90 milésimas de voltio, unidades conocidas como milivoltios (mV). Aunque se podría pensar que 50 mV son poca cosa, sobre todo recordando que nuestros aparatos electrodomésticos operan con 120 voltios (V), en realidad el potencial eléctrico de la membrana es formidable, ya que la membrana celular tiene un grosor de 50 diezmilésimas de milímetro. Esto quiere decir que el campo eléctrico resultante equivale a 100 000 V/cm.

La composición iónica de la solución que baña a las neuronas tiene características similares a las del agua de mar que, como se ve en la figura 1-4, es rica en sodio y cloro, con una pequeña fracción de calcio y de potasio, entre otros iones. En contraste, el interior neuronal mantiene concentraciones radicalmente distintas, ya que es rico en potasio, pero tiene muy poco sodio, calcio y cloro. Las proteínas contribuyen al ambiente intracelular con cargas negativas, cuyo número excede en gran medida el de las cargas positivas aportadas por el potasio. Por ello, aun cuando dentro de la célula existe mucho potasio, el interior neuronal está cargado negativamente.

La membrana de una célula en reposo es permeable al potasio, pero poco permeable a otros iones y completamente impermeable a las proteínas. El

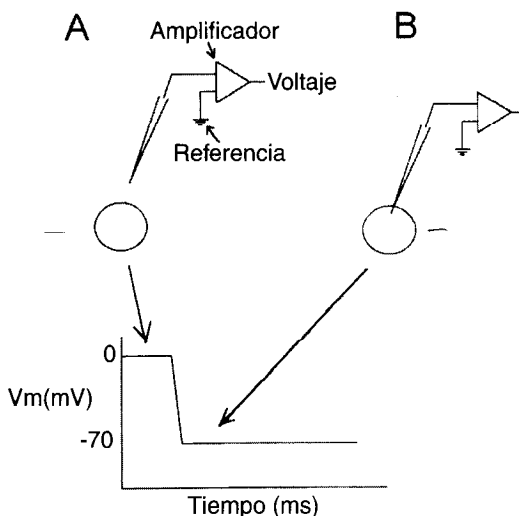


Figura 1-5. Medición del potencial de membrana. **A.** Antes de que el electrodo penetre a la neurona, el voltaje de la membrana (V_m) es nulo. **B.** Al penetrar al interior de la neurona, el voltaje que se registra es negativo.

potasio tendería a salir de la célula por difusión, siguiendo su gradiente de concentración químico; sin embargo, sus cargas positivas lo hacen muy atractivo para las cargas negativas del interior. De esta forma, el potasio intracelular se equilibra entre un gradiente químico que tiende a sacarlo y otro eléctrico, que lo retiene. Cuando se alcanza el equilibrio, el flujo neto de potasio a través de la membrana es nulo. El potencial de membrana en el cual ocurre este equilibrio se llama potencial de equilibrio del potasio (E_K) y en neuronas es de alrededor de -85 mV.

Si solamente el potasio pudiera moverse libremente a través de la membrana, el potencial de las células en reposo debería ser igual al E_K . Sin embargo, la membrana citoplasmática también es ligeramente permeable al sodio, que tiende a entrar siguiendo un gradiente electroquímico muy significativo: tanto su concentración externa, mucho mayor que la interna, como el interior negativo de las neuronas hacen que tienda a fluir hacia adentro. Aunque la membrana en reposo es poco permeable al sodio, existe una fuga continua de éste y sus cargas positivas neutralizan algunas de las cargas negativas del interior, que se vuelve menos negativo de lo esperado. Debido a que la membrana cargada negativamente está polarizada, la entrada de cargas positivas y la consecuente reducción del potencial de reposo se conocen como despolarización de la membrana.

¿Por qué si el sodio fluye continuamente al interior de las neuronas, el potencial se mantiene negativo? Esto lo resuelven las células bombeando

continuamente sodio hacia el exterior y potasio hacia el interior. Como se ve en la figura 1-6, tres iones sodio son expulsados y son introducidos dos iones potasio en cada ciclo, a expensas de la energía. Así, el flujo pasivo de sodio hacia el interior es contrarrestado por su bombeo hacia el exterior.

La capacidad de tener un potencial de membrana ofrece la energía potencial necesaria para producir impulsos eléctricos. Si la membrana cambia su permeabilidad, el flujo de iones que tienden a equilibrarse genera corrientes de iones que cambian el voltaje rápidamente. Ésa es la base de la generación del impulso nervioso y se resumirá a continuación.

LOS CÓDIGOS NEURONALES

El sistema nervioso maneja dos tipos de señales eléctricas, ambos producidos a partir de cambios en el voltaje transmembranal. El primer tipo que analizaremos son los potenciales graduados. Las células sensoriales traducen los estímulos en cambios de potencial membranar, cuya amplitud refleja la intensidad del estímulo; es decir, que son potenciales graduados. De modo similar, las neuronas responden al transmisor químico mediante cambios de voltaje graduados. La amplitud de un potencial graduado en su sitio de origen fluctúa desde fracciones de mV hasta varios mV y su duración varía de una célula a otra desde milésimas de segundo hasta varios segundos. En general, los potenciales graduados se producen por flujos momentáneos de iones; si entran iones con cargas positivas como el sodio, la célula se despolariza y excita, pero si se introducen iones con cargas negativas (como el cloro), el voltaje se hace más negativo y, por tanto, la célula se inhibe. Los potenciales graduados se propagan desde su sitio de iniciación en las terminales neuronales hacia otros sitios de la neurona,

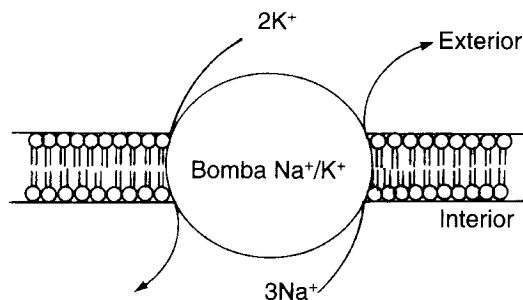


Figura 1-6. Despolarización de la membrana. Las neuronas mantienen sus concentraciones internas de sodio y potasio con la ayuda de bombas que introducen dos iones potasio a cambio de expulsar tres iones sodio.

pero su propagación es, por lo general, deficiente. Las razones de ello se analizarán más adelante.

El segundo tipo de señal son impulsos rápidos que duran unas cuantas milésimas de segundo y tienen amplitud fija, de aproximadamente 100 mV. A estos impulsos se les conoce como potenciales de acción o impulsos nerviosos. Éstos se generan a partir de la suma de potenciales graduados que llegan al inicio del axón y una vez producidos tienen la capacidad de autorregenerarse a lo largo de la neurona, por lo cual su propagación es muy eficiente. Dado que su amplitud no cambia a lo largo de la neurona, la intensidad del estímulo se ve reflejada en el número de impulsos que se producen. En la figura 1-7 se muestra la propagación de potenciales graduados en comparación con la de impulsos nerviosos.

A partir de lo analizado en los dos párrafos anteriores se desprende que la codificación de señales en el cerebro es similar a la de los aparatos de radio. La amplitud de los potenciales graduados refleja la magnitud del estímulo, lo cual significa que son de amplitud modulada (AM). Una vez que alcanzan cierta amplitud, llamada umbral, se produce un impulso nervioso de amplitud constante. En este caso, la magnitud del estímulo se refleja en la cantidad de impulsos que genera, por ello, su frecuencia depende directamente de la intensidad del estímulo, por lo cual se trata de un mecanismo de frecuencia modulada (FM).

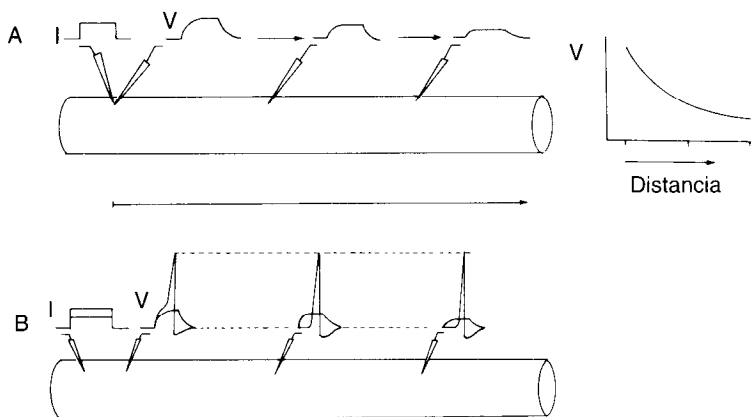


Figura 1-7. Propagación de potenciales graduados. **A.** La inyección de corriente a las neuronas (en este caso un axón), produce cambios de voltaje en la membrana, cuya amplitud es proporcional a la de la corriente inyectada. Estos cambios de voltaje se propagan decayendo a lo largo de la fibra. **B.** Una vez que se sobrepasa cierto nivel llamado **umbral**, en lugar de producirse respuestas de amplitud graduada, se generan impulsos "todo o nada" que tienen la capacidad de propagarse de manera autorregenerativa a lo largo del axón. En **B** se comparan un impulso y un potencial graduado.

¿CÓMO SE PRODUCE UN IMPULSO NERVIOSO?

En las siguientes líneas se explicará el mecanismo de producción de un potencial de acción con base en los estudios desarrollados por Alan Hodgkin y Andrew Huxley en el axón gigante del calamar a principios del decenio de 1950-59. Estos estudios les valieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología respectivamente, y ahora sabemos que, no obstante la existencia de variaciones de un tipo neuronal a otro, los mecanismos generales son muy similares.

Cuando inyectamos cargas positivas a la membrana a través de un microelectrodo se producen despolarizaciones con una amplitud que es proporcional a la cantidad de cargas inyectadas. Estas despolarizaciones (mostradas en la figura 1-7B) son graduales hasta que, a cierta cantidad de corriente inyectada, se produce un impulso nervioso. Éste tiene una forma característica de espiga, definida por una subida rápida que lleva el voltaje hasta valores positivos, cercanos a 20 mV, en alrededor de dos milisegundos. Inmediatamente se inicia el descenso y el voltaje alcanza valores más negativos que los iniciales. Todo este ciclo (figura 1-8), ocurre entre 5 y 10 milisegundos (ms), dependiendo del tipo de neurona. Después, el potencial de membrana original se recupera gradualmente.

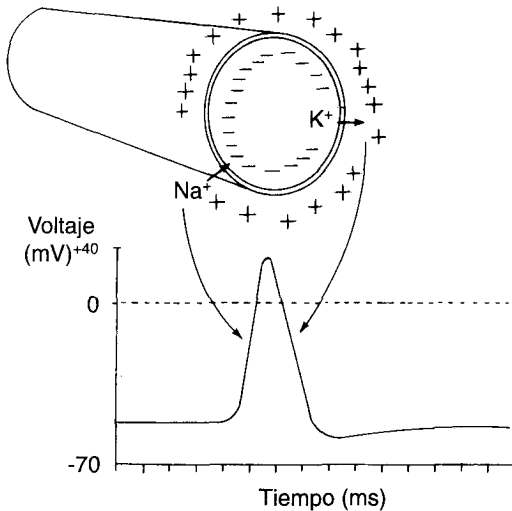


Figura 1-8. Ciclo de despolarización. La fase de subida rápida del potencial de acción se debe a la entrada de sodio al interior del axón. La fase de repolarización del impulso se debe a la salida de potasio.

La fase de subida se debe a que la membrana incrementa la permeabilidad al sodio y éste entra abruptamente, generando una corriente eléctrica positiva que neutraliza las cargas negativas de la membrana y las sobrepasa, llevando temporalmente al potencial de membrana a valores positivos. La corriente de sodio se activa por la despolarización, por ello ésta se incrementa conforme la membrana se despolariza. Este incremento graduado genera un ciclo de retroalimentación en el cual la despolarización incrementa la corriente de sodio; la entrada de sodio despolariza más a la membrana y la despolarización continúa incrementando la corriente de sodio ¿Cómo se detiene este ciclo?

El ciclo de retroalimentación no es infinito por varias razones: conforme entra sodio a la célula, su fuerza impulsora se reduce debido a que se neutralizan las cargas negativas del interior que lo atraen y la concentración intracelular aumenta; de esta manera se acerca a su equilibrio electroquímico, que es cercano a 40 mV positivos. Además, la corriente de sodio que se activa por el voltaje, también es inactivada por éste después de unos cuantos milisegundos, y la inactivación suprime la entrada de sodio a la célula. El voltaje tiene un tercer efecto: activa la salida de potasio, que durante el impulso tiende a salir, debido a que su concentración interna es elevada ya que el ambiente negativo que lo retenía en el interior ha desaparecido. La salida masiva de potasio con sus cargas positivas ocurre en los siguientes milisegundos y devuelve a la neurona a su voltaje negativo. Las corrientes de sodio y potasio que originan el potencial de acción fluyen por vías independientes entre sí, lo cual se demostró al sustituir el sodio externo o al utilizar toxinas como la tetrodotoxina, que bloquea selectivamente la corriente de sodio, o el compuesto químico tetraetilamonio, que bloquea la corriente de potasio pero no la de sodio. Las concentraciones originales de iones dentro de la membrana se recuperan en poco tiempo gracias al bombeo de potasio hacia el interior y de sodio hacia el exterior por el mismo mecanismo antes descrito. El circuito de retroalimentación positiva que origina el potencial de acción se propaga a las regiones adyacentes de la membrana y a lo largo de las fibras nerviosas.

CONDUCCIÓN EN SALTOS

La conducción de impulsos se ha hecho más rápida y eficiente en axones aislados eléctricamente por células gliales. En este proceso participan dos tipos de células gliales: en el sistema nervioso de los vertebrados, las células de Schwann envuelven segmentos de axones en el sistema nervioso periférico y los oligodendrocitos envuelven, a los axones del sistema nervioso central, creando una vaina aislante. De ese modo, en un segmento aislado, la corriente se propaga por el interior del axón sin fugarse a través de la membrana, lo cual permite una conducción más rápida.

Como se ve en la figura 1-9, entre una vaina y otra, hay segmentos axonales descubiertos que quedan en contacto con el medio externo, llamados nodos de Ranvier. A través de éstos fluye la corriente de sodio que produce los potenciales de acción y por dentro del segmento aislado esta corriente fluye hasta el siguiente nodo de manera muy eficiente y rápida, produciendo que el potencial de acción se presente saltando de un nodo a otro. Por esta razón, las fibras mielinizadas conducen los impulsos más rápido.

¿DÓNDE FLUYEN LOS IONES?

Hemos mencionado continuamente que los iones fluyen a través de la membrana celular, generando las corrientes eléctricas responsables de los impulsos nerviosos. La membrana celular es una doble capa de lípidos con proteínas inmersas, que la cruzan de un lado a otro. Los lípidos no permiten el flujo de agua o iones a través de la membrana, pero hay una gran cantidad de proteínas que forman poros y permiten el paso de iones de un lado a otro. A estas proteínas se les llama canales iónicos; éstos son el medio por donde fluyen los iones.

Los canales iónicos se abren y cierran espontáneamente, pero la probabilidad de que se abran en reposo es muy limitada; sin embargo, esta probabilidad se puede incrementar en algunos canales al despolarizar la membrana; por lo cual se infiere que éstos son sensibles al voltaje. Por ejemplo, el sodio que entra y despolariza a la neurona durante el potencial de acción, fluye a través de canales sensibles al voltaje que se abren más frecuentemente conforme el potencial de la membrana tiene mayor carga positiva. Algo similar ocurre con los canales de potasio que repolarizan a la célula. Otro tipo de canales son, a la vez, receptores de transmisores en las sinapsis; en este caso, la llegada del transmisor produce la apertura del canal. Algunos canales de otro tipo son sensibles a mensajeros intracelulares y otros a tensión mecánica de la membrana. Las corrientes iónicas, como las que producen el poten-

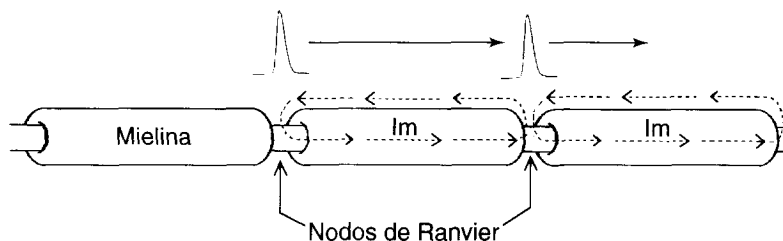


Figura 1-9. En axones recubiertos de mielina, la conducción del impulso es en saltos de un nodo a otro. Im representa el flujo de corriente membranar.

cial de acción, se deben al flujo de iones por medio de cientos o miles de canales simultáneamente.

Cuando un canal se abre, los iones fluyen en el sentido determinado por su gradiente electroquímico (figura 1-10). Por ejemplo, si un canal de sodio se abre en el potencial de reposo, el sodio entra a la célula formando una corriente entrante. Al entrar sodio, la membrana se despolariza y favorece la apertura de más canales de sodio, y así sucesivamente. Ello explica el ciclo de retroalimentación positiva antes mencionado. Por el contrario, si el canal es selectivo al potasio, este ion saldrá de la célula produciendo una corriente saliente y el interior de la célula se hará más negativo.

La corriente que fluye a través de un canal iónico refleja el movimiento de iones a través de una sola molécula, que es el canal mismo ¿Es posible registrar la corriente que fluye por un solo canal iónico? Por increíble que

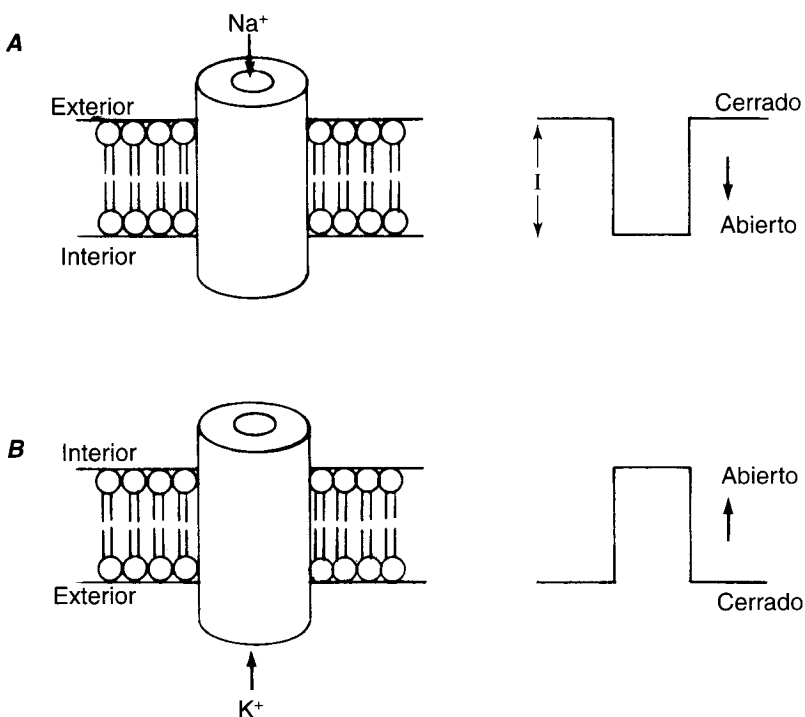


Figura 1-10. Flujo de iones de acuerdo con su gradiente electroquímico. La membrana tiene canales iónicos selectivos a ciertos iones. **A:** La entrada de sodio (Na^+) a la célula a través de canales iónicos produce escalones de corriente entrante, que en los registros se observan hacia abajo. **B:** La salida de potasio (K^+) al abrirse un canal se observa como un escalón de corriente saliente dirigida hacia arriba.

parezca, sí. Hoy en día esto es rutinario en los laboratorios de investigación. Al poner en contacto la punta de una pipeta de vidrio (de aproximadamente una milésima de milímetro) con la superficie de la membrana celular y aplicar succión a la pipeta, el vidrio y la membrana forman enlaces químicos, los cuales aíslan eléctricamente el fragmento de membrana en la boca de la pipeta.

Debido a que los canales iónicos están dispersos por toda la membrana, es muy probable que en el fragmento que se encuentra en la boca de la pipeta haya algún canal. Conectando el otro extremo de la pipeta a un amplificador de corriente es posible ver pulsos escalonados de corriente, producidos por la apertura y cierre del canal en el lumen de la pipeta. Esta técnica fue desarrollada por Erwin Neher y Bert Sakmann, en Alemania, y la bautizaron en inglés como *patch clamp* (la traducción que se le da al español es horrenda, inadecuada y poco práctica: registro de canales en microáreas de membrana). Mediante esta técnica es posible registrar distintos tipos de canales; su diseño y aplicación les valió a los autores el premio Nobel de Medicina y Fisiología. Con algunas variaciones a la técnica original se han podido estudiar canales que responden al voltaje, a transmisores químicos o a mensajeros intracelulares, entre otros factores.

El flujo de iones por medio de un solo canal es extraordinariamente rápido. Se estima que pueden fluir un millón de iones por segundo a través de un canal de sodio. El diámetro del poro de algunos canales se ha medido a partir del flujo de iones de diferentes diámetros; el diámetro más estrecho del poro de un canal se conoce como filtro de selectividad y en el caso del canal de sodio, es de aproximadamente 3.5 diezmilésimas de milímetro. Este diámetro es suficiente para dejar pasar un ion sodio hidratado con una molécula de agua a la vez.

Existen canales selectivamente permeables a sodio, potasio, calcio o cloro. También hay canales menos selectivos, como los permeables a iones cargados positivamente (cationes). Éstos se conocen como canales catiónicos. Otros, son permeables a iones cargados negativamente (aniones), principalmente al cloro y por ello se les llama canales aniónicos.

¿CÓMO SON LOS CANALES QUE PROPICIAN EL IMPULSO NERVIOSO?

Los canales iónicos son proteínas. El canal de sodio que participa en el potencial de acción es muy parecido en prácticamente todas las neuronas en las cuales se ha estudiado. En la figura 1-11 se presenta un modelo de su estructura. El canal está formado por una sola cadena de gran dimensión con cuatro secuencias homólogas llamadas I a IV. A su vez cada cadena tiene seis segmentos (S1 a S6) que atraviesan la membrana de un lado a otro; los segmentos S2 de las cuatro secuencias homólogas forman el poro, mientras que

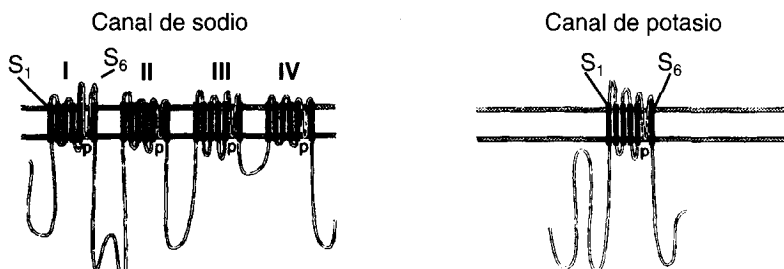


Figura 1-11. Estructura primaria de los canales de sodio y potasio. El canal de sodio contiene 4 subunidades en la misma molécula, mientras que los canales de potasio están formados por 4 subunidades independientes entre sí. En ambos casos éstas se agrupan formando un poro en el centro, p:poro.

los segmentos S4 contienen una gran cantidad de cargas positivas y se supone que su función es detectar el voltaje.

La estructura molecular de los canales de sodio y de potasio sensibles al voltaje, también mostrada en la figura 1-11, es similar; sin embargo, los canales de potasio tienen la particularidad de que, en lugar de ser una sola cadena con cuatro secuencias homólogas, están formados por cuatro cadenas separadas, cada una con sus seis segmentos transmembranales, es decir, que están formados por cuatro subunidades, en cuyo centro está el poro. La región que forma el poro de los canales está entre S5 y S6. De modo similar a lo que se describió para los canales de sodio, en los canales de potasio el segmento S4 contiene al sensor de voltaje y comparte más de 90% de similitud en la secuencia de aminoácidos, con la secuencia equivalente en el canal de sodio.

Las conexiones del cerebro

COMUNICACIÓN QUÍMICA

Como ya se mencionó, las sinapsis son estructuras especializadas en la comunicación. Las sinapsis químicas están formadas por la unión de terminales de dos células: una terminal recibe el impulso y en respuesta libera al transmisor; la otra recibe al transmisor y como respuesta cambia su potencial de membrana. Estas terminales se llaman pre y postsinápticas respectivamente y tienen características distintivas entre sí. El flujo de información en las sinapsis químicas es por lo general en una dirección, ya que el transmisor almacenado en pequeñas vesículas membranales es liberado de la terminal presináptica y reconocido por la terminal postsináptica (por lo pronto aceptaremos esto como válido, aunque más adelante analizaremos algunas excepciones). Entre las dos terminales hay una hendidura a la que la terminal presináptica vierte el transmisor para su difusión y reconocimiento por la terminal postsináptica. La figura 2-1 es una fotografía tomada del microscopio electrónico, mostrando una terminal sináptica. Las vesículas redondas son reservorios de transmisor que será liberado de la terminal presináptica y reconocido por la terminal postsináptica.

La liberación de transmisor ha sido uno de los temas más estudiados por los neurobiólogos y entre ellos destaca el trabajo de Bernard Katz y sus colaboradores, entre los que destaca el mexicano Ricardo Miledi, por el cual Katz recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología. Los transmisores, también llamados neurotransmisores, son moléculas pequeñas que se difunden fácilmente en soluciones acuosas, como la de la hendidura sináptica. Su estructura química se muestra en la figura 2-2. Algunos transmisores tienen efectos excitadores, como la acetilcolina y el ácido glutámico; otros son inhibidores, como el ácido γ aminobutírico (GABA), y la glicina. Otros tienen efectos diversos debido a la enorme variedad de receptores en distintas terminales postsinápticas. Entre ellos destacan la serotonina, la noradre-

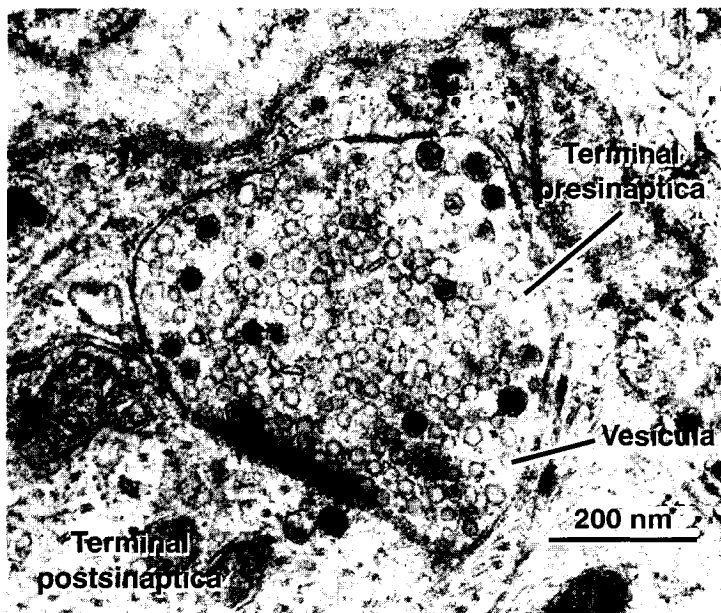


Figura 2-1. Terminal presináptica de neurona de rata con vesículas claras y algunas vesículas de núcleo denso (cortesía del Doctor Miguel Morales).

nalina, la dopamina, la histamina y el trifosfato de adenosina (ATP). Algunos transmisores como el GABA, la adrenalina y la noradrenalina se sintetizan a partir de otros y las mismas moléculas son utilizadas como transmisores por animales a lo largo de toda la escala zoológica. Distintas neuronas sintetizan y liberan distintos transmisores, aunque hay casos en los que la misma neurona utiliza varios.

Los transmisores se empaquetan en pequeñas vesículas de membrana, como las mostradas en la figura 2-1, dentro de las terminales presinápticas. Para que el transmisor se libere es necesario que las vesículas se fusionen a la membrana celular y viertan su contenido a la hendidura sináptica. ¿Qué induce que esto ocurra? ¿Cómo se acoplan el potencial de acción y la liberación de transmisor? ¿Cómo se fusionan las vesículas a la membrana?

Los mecanismos de la transmisión sináptica se han estudiado en invertebrados y vertebrados, y la gran dificultad para ello ha sido poder estudiar la transmisión en los sitios donde ocurre; es decir, en las mismas terminales. Idealmente es necesario contar con terminales suficientemente grandes que permitan registrar los eventos allí mismo. Esto se requiere debido a que los eventos eléctricos de la transmisión son graduados y, por lo tanto, se modifican conforme se propagan a lo largo de las fibras. Por ello, los registros en

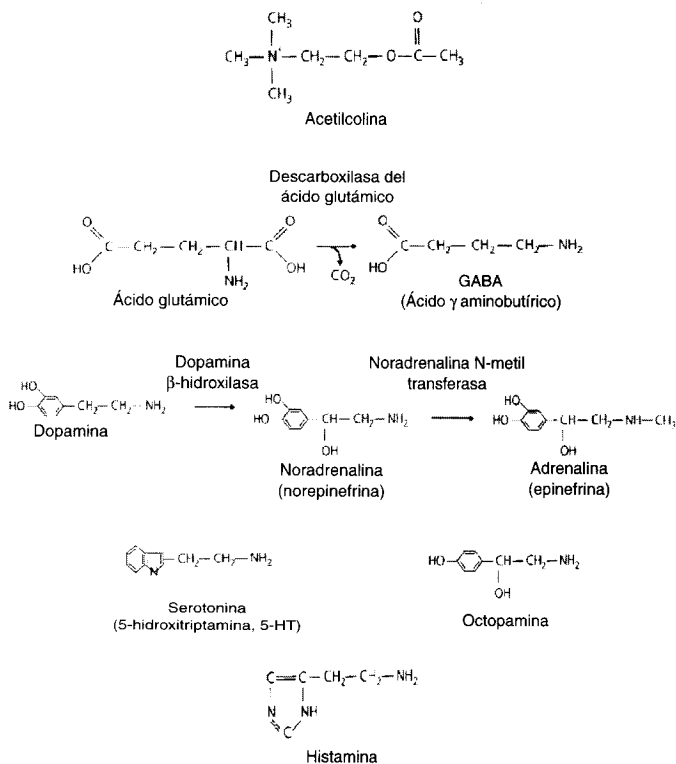


Figura 2-2. Estructura química de algunos transmisores comunes tanto en vertebrados como en invertebrados. Se puede observar que algunos se forman a partir de otros.

sitios distantes contienen información distorsionada de los eventos sinápticos. Una gran parte de la información que se ha generado acerca de cómo se libera el transmisor proviene de registros eléctricos en el cuerpo celular de la neurona postsináptica y, por tanto, lejanos a las terminales postsinápticas. Una alternativa para esto han sido las sinapsis entre neuronas y músculo en la rana, la rata o el acocil, llamadas placa neuromuscular.

A diferencia de las terminales postsinápticas de la mayoría de las neuronas, las fibras musculares son tan grandes que es fácil introducir un electrodo de registro en ellas y registrar su respuesta eléctrica a la estimulación de las neuronas presinápticas, muy cerca del lugar donde se produce. En la placa neuromuscular, esquematizada en la figura 2-3, cada fibra muscular es inervada por una sola terminal axónica que forma la terminal presináptica. Dentro de ella se alinean las vesículas llenas de acetilcolina. La terminal postsináptica, en este caso la fibra muscular, tiene surcos en los que se concentran los recep-

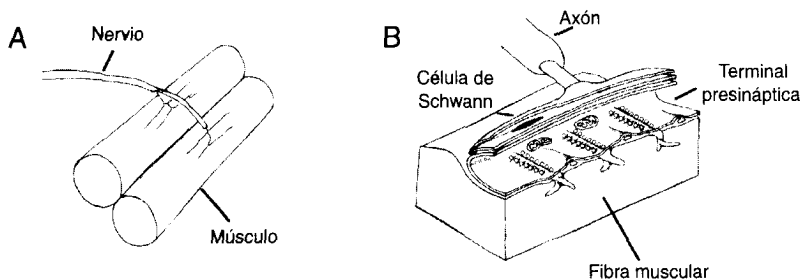


Figura 2-3. Estructura de la placa neuromuscular. **A:** Cada fibra es inervada por un solo axón. **B:** Dentro de la terminal presináptica las vesículas están alineadas en los sitios activos.

tores a la acetilcolina, y la enzima que la rompe, al mismo tiempo que depura el surco de neurotransmisores, es conocida como acetil-colinesterasa.

Una desventaja de la placa neuromuscular es que ha sido muy difícil registrar los eventos presinápticos directamente, debido a que las terminales nerviosas son muy pequeñas. Una preparación alternativa ha sido la sinapsis gigante del calamar, en la que la terminal presináptica es tan grande, que permite insertar varios electrodos y registrar los eventos presinápticos. En la actualidad existen diversas preparaciones alternativas para analizar la transmisión sináptica; por ejemplo, las conexiones que se establecen entre neuronas aisladas del sistema nervioso y mantenidas en cultivo, debido a que, en muchos casos, las terminales se establecen entre los cuerpos celulares.

¿CÓMO SE LIBERA EL TRANSMISOR?

Hemos mencionado ya que en las terminales presinápticas el transmisor se empaqueta en pequeñas vesículas membranales que se aglomeran cerca de la membrana presináptica. El diámetro de las vesículas es de apenas unas 40 millonésimas de milímetro, pero suficiente para almacenar varios miles de moléculas de transmisor. Al verlas al microscopio electrónico, estas vesículas son transparentes en su interior (ver figura 2-1), por lo que se les llama vesículas claras. En algunas terminales, como la de la figura 2-1, además de las vesículas claras hay vesículas de apariencia densa al microscopio electrónico. Su diámetro es aproximadamente el doble de las vesículas claras. Estas vesículas, llamadas de núcleo denso, rodean a las vesículas claras en las terminales y, por lo general, contienen transmisores o péptidos, que son pequeñas secuencias de aminoácidos que modulan la actividad postsináptica. Las vesículas de núcleo denso liberan su contenido cuando la neurona dispara a altas frecuencias.

Como respuesta a la llegada del impulso, las vesículas se fusionan a la membrana y vacían su contenido al exterior de la terminal. Esto ocurre

alrededor de 0.5 milisegundos después de la llegada del impulso a la terminal. Con ello aumenta abruptamente la concentración del transmisor en el espacio sináptico, y éste difunde a la membrana postsináptica, donde se une a sus receptores específicos, ¿Cómo se acoplan el potencial de acción y la liberación de transmisor?

Como lo demostraron B. Katz, R. Miledi y otros, el detonador para la liberación es la entrada de calcio a la terminal presináptica producida por el impulso, que abre canales de calcio dependientes de voltaje. Dentro de la célula, el calcio es un mensajero que activa cascadas de mensajeros y, en el caso de la fusión vesicular, activa la cascada de eventos que desembocan en la liberación del transmisor. En la terminal presináptica hay cúmulos de canales de calcio dependientes del voltaje. Estos canales son similares en su estructura molecular a los canales de sodio, pero el poro es selectivo al calcio. Durante el potencial de acción, los canales de calcio se abren e inyectan calcio a la terminal. De hecho, si se elimina el calcio de la solución externa, o si el calcio se sustituye por magnesio (que bloquea a los canales de calcio), la liberación de transmisor no ocurre. A esta dependencia de calcio para la transmisión se le conoce como hipótesis del calcio.

En reposo, la concentración interna de calcio es de diez a cien mil veces más baja que la concentración externa. Sin embargo, para producir la fusión vesicular, es necesario que la concentración intracelular de calcio se incremente rápidamente más de mil veces, como lo demostró R. Ilinás, esto se facilita debido a que los canales de calcio están acumulados cerca de los sitios de liberación. Gracias a ello, los cambios en la concentración de calcio son locales, más rápidos y más eficientes que si los canales estuvieran distribuidos homogéneamente en la superficie membranal. Sin embargo, los canales no se abren instantáneamente durante el potencial de acción, sino que su apertura lleva algo de tiempo, haciendo que la liberación del transmisor se vea retardada con respecto a la llegada del impulso a la terminal.

El calcio intracelular es un mensajero que activa una cascada de eventos que ocurren en los 200 a 300 microsegundos siguientes a su entrada y que culminan con la fusión de la vesícula a la membrana. Esta rapidez se debe en parte a que las vesículas y la maquinaria de la fusión vesicular están ya ancladas a la membrana presináptica, en sitios llamados zonas activas. En esta cascada de eventos participan cerca de 30 proteínas distintas, algunas de las cuales están en las vesículas y otras en la membrana citoplasmática. En esta lista se incluyen los canales de calcio, que tienen sus propios sitios de unión a las vesículas.

La fusión de las vesículas a la membrana celular, esquematizada en la figura 2-4, se inicia con la formación de un poro que permite la fuga de cantidades pequeñas de transmisor. Una vez que el poro de fusión se ha formado, se dilata y la vesícula se fusiona completamente a la membrana citoplasmática. En esta segunda etapa ocurre la liberación masiva del trans-

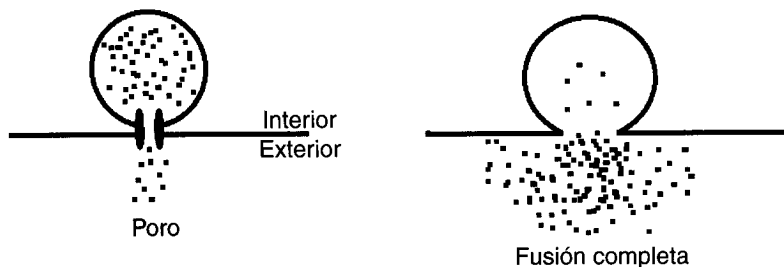


Figura 2-4. Fusión de las vesículas a la membrana celular. La formación del poro de fusión da lugar a la fuga de una cantidad de transmisor, pero la liberación masiva se logra cuando la fusión se consuma.

misor contenido en las vesículas. Después de la fusión, las vesículas son recicladas y se estima que una vesícula puede ser reutilizada cada 30 segundos. Es posible que la misma vesícula se utilice cientos y posiblemente miles de veces en su vida.

TRANSMISIÓN EN PAQUETES

La cantidad de transmisor contenido en cada vesícula de la misma terminal es muy similar. En la placa neuromuscular de la rana la fusión de cada vesícula libera alrededor de 10 000 moléculas de acetilcolina, mientras que en terminales de neuronas de la sanguijuela que contienen serotonina, cada vesícula libera alrededor de 4 000 moléculas. Se ha propuesto que el transmisor es liberado en paquetes de contenido constante, llamados cuantos. En esta perspectiva, un cuanto sería la cantidad de transmisor liberado por una vesícula y constituye el ladrillo sobre el que se construye la respuesta postsináptica. La teoría cuántica propuesta por Del Castillo y Katz supone además que la liberación de un cuanto de transmisor es probabilística. Por ejemplo, si en una terminal hay diez vesículas y ante cada impulso se libera el contenido de una, cada cuanto tiene una probabilidad de $1/10$, o sea, de 0.1 de ser liberado. Este tipo de comportamiento se ha demostrado en una serie de sinapsis en las que la liberación de uno, dos, tres o más cuantos ha sido predicha por pruebas de probabilidad.

La liberación cuántica se ha confirmado en diferentes sinapsis periféricas y centrales que utilizan diferentes transmisores, tanto en vertebrados como en invertebrados, pero el número promedio de cuantos liberados ante un impulso depende del tipo de sinapsis. Por ejemplo, en la placa neuromuscular de la rana o de los mamíferos, un impulso produce la liberación de alrededor de 500 cuantos de acetilcolina y esto es suficiente para producir la contracción muscular. En contraste, en algunas sinapsis del sistema nervio-

so central el control es más refinado y un impulso ocasiona la fusión de una sola vesícula por terminal, aunque cabe resaltar que una sola neurona puede establecer múltiples contactos con otra.

En la membrana postsináptica se redefine el concepto del cuanto, ya que independientemente de la cantidad de transmisor que se libere de una sola vesícula, la amplitud de la respuesta postsináptica ante un paquete de transmisor depende de la terminal postsináptica. Por ejemplo, en la placa neuromuscular, la presencia de enzimas que degradan al transmisor determina el número de moléculas que llegan a la membrana postsináptica. De las 10 000 moléculas liberadas por una vesícula, sólo 3 000 llegan a ocupar su sitio en los receptores postsinápticos, debido a que en el camino muchas de ellas se unen a la acetilcolinesterasa que las degrada. En otros casos, como algunas sinapsis del sistema nervioso central, la cantidad de transmisor rebasa en mucho el número de receptores, por lo que de su número depende la amplitud de la respuesta al cuanto.

¿CÓMO RESPONDEN LAS NEURONAS AL TRANSMISOR?

Al llegar el transmisor a la terminal postsináptica se une a moléculas receptoras específicas que ante la unión se activan, originando que se abran canales iónicos. Hay dos tipos de respuestas al transmisor (figura 2-5): directa si el receptor y el canal iónico son la misma molécula, e indirectas si el receptor y el canal son distintos y se comunican a través de mensajeros intracelulares. A los receptores que contienen al canal en la misma molécula se les llama ionotrópicos, mientras que a los que actúan mediante mensajeros intracelulares se les llama metabotrópicos. Por el acoplamiento molecular entre el receptor y el canal como parte de la misma molécula, las respuestas sinápticas directas son más rápidas que las indirectas. Sin embargo, en las respuestas indirectas, las cascadas de segundos mensajeros actúan como amplificadores, por lo que pueden ser de gran amplitud y duración. Las vías de mensajeros intracelulares empleadas por estos receptores son muy similares a las utilizadas por otros tejidos, y por cuestiones de espacio no se revisarán aquí.

EXCITACIÓN E INHIBICIÓN

La llegada de transmisor a la terminal postsináptica puede excitar o inhibir a dicha terminal. Si la sinapsis es excitadora, el potencial de la membrana postsináptica se acerca al umbral de disparo de impulsos nerviosos. Si la señal es inhibidora, el signo de la señal se invierte y la excitación presináptica pasa a ser inhibición en la postsinapsis. En este caso, el potencial de membrana postsináptico se aleja temporalmente del umbral, como se muestra en la figura 2-6.

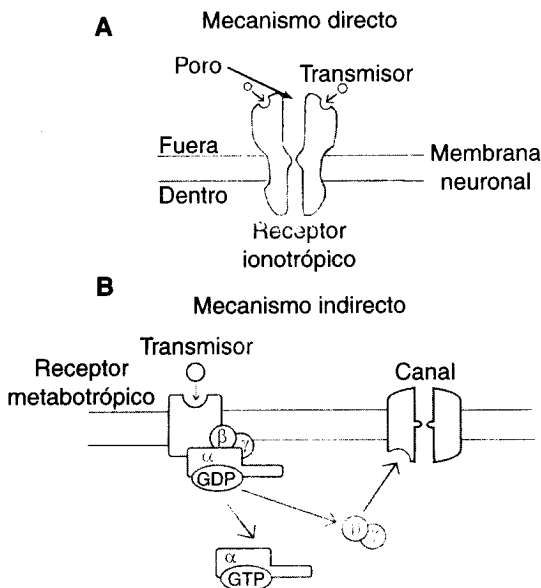


Figura 2-5. A: En los mecanismos directos, el receptor de transmisor y el canal iónico son la misma molécula. **B:** Se muestra un caso en el que dos moléculas de transmisor activan el canal. En los mecanismos indirectos la llegada del transmisor al receptor activa la producción de mensajeros intracelulares de origen químico que a su vez actúan abriendo o cerrando canales iónicos a distancia. En este caso se ejemplifica un mecanismo mediado por proteínas G.

La llegada de un transmisor, como la acetilcolina o el glutamato, a la terminal postsináptica en reposo hace que el receptor se active y el canal iónico se abra. El canal de los receptores ionotrópicos a acetilcolina o glutamato es poco selectivo y permite el flujo de iones positivos, esencialmente sodio y potasio; es decir, que un canal catiónico. El flujo de sodio hacia adentro de la membrana la despolariza, pero ¿qué pasa con el flujo de potasio en sentido inverso? Éste tendería a anular el efecto eléctrico del sodio fluyendo hacia adentro. Es importante recordar que, en el potencial de repo-

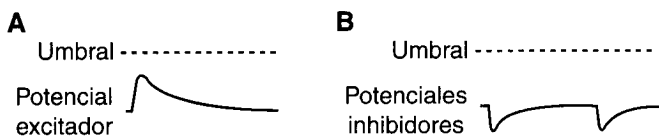


Figura 2-6. A: Los potenciales sinápticos excitadores acercan el voltaje de la membrana al umbral de disparo. **B:** Los potenciales sinápticos inhibidores alejan el potencial de membrana del umbral.

so, la fuerza impulsora del potasio es pequeña, por lo que casi no fluye y participa poco en la respuesta eléctrica al transmisor. Aunque algunos receptores también permiten el paso de calcio, las concentraciones de éste son bajas en ambos lados de la membrana en relación con los demás iones, por lo que su contribución al fenómeno eléctrico es muy limitada. Sin embargo, en algunos casos (como veremos más adelante) su entrada tiene efectos importantes para la célula, debido a que se comporta como mensajero intracelular. A la despolarización de la terminal postsináptica en respuesta de la llegada del transmisor se le llama potencial sináptico excitador.

La morfología y los mecanismos presinápticos de las sinapsis inhibitoras directas son similares a los de las sinapsis excitadoras. Sin embargo, en sinapsis inhibitoras que liberan GABA o glicina, el ion que cruza el canal del receptor postsináptico es el cloro. Debido a que en la mayoría de los casos el cloro está más concentrado fuera de la célula, al abrirse el canal, el cloro entra acarreado cargas negativas que hiperpolarizan la membrana y dificultan la generación de impulsos. A estas respuestas se les llama potenciales sinápticos inhibidores.

LOS RECEPTORES DE LA TRANSMISIÓN DIRECTA

Los **receptores ionotrópicos** son moléculas complejas con sitios de unión al transmisor, un canal iónico y diversos sitios en los que su actividad puede ser modulada desde el exterior o el interior de la célula. Además de su respuesta a transmisores, los receptores pueden abrirse o bloquearse como respuesta a los fármacos, lo que ha sido de gran utilidad para estudiar y clasificarlos (y desde luego, para que los médicos remedien algunos de nuestros trastornos). Por ejemplo, los receptores a acetilcolina de la placa neuromuscular se abren en respuesta a la nicotina, por lo que se les conoce como receptores nicotínicos. En la placa neuromuscular estos receptores están conformados por cinco subunidades proteínicas de alto peso molecular, que en el músculo adulto son α (dos en cada receptor), β , γ y δ . La acetilcolina se une a las subunidades α y, al haber dos de éstas en cada receptor, su activación requiere de dos moléculas de acetilcolina (ver figura 2-5). Las cinco subunidades que componen el receptor atraviesan la membrana y se ensamblan formando el canal iónico en el centro.

En las sinapsis inhibitoras que responden al GABA, los receptores ionotrópicos se conocen como tipo GABA_A. La estructura primaria de estos receptores es similar a la del receptor nicotínico, excepto que el canal es selectivo a cloro. De hecho, desde el punto de vista molecular, los receptores ionotrópicos a acetilcolina, a GABA, a glicina y uno de los tipos de receptor a serotonina pertenecen a la misma familia molecular, ya que sus estructuras primarias son muy similares entre sí.

Todos estos receptores tienen múltiples variantes en cada una de sus subunidades. Se han encontrado diez tipos distintos de subunidad α para el receptor cerebral a la acetilcolina, que se han denominado α_1 a α_{10} por el orden en que se descubrieron. Cada una de ellas determina distintas respuestas al transmisor; por ejemplo, los receptores que contienen subunidades tipo α_4 son muy sensibles a la acetilcolina, mientras que los receptores que contienen subunidades tipo α_3 , son poco sensibles a ésta. Las subunidades aparecen en diferentes tipos de neuronas o en distintas etapas del desarrollo, aunque pueden existir dos o más tipos en la misma neurona.

Los receptores ionotrópicos a glutamato pertenecen a otra familia molecular y, por su selectividad a algunos fármacos que los activan, se clasifican en tres tipos denominados AMPA (siglas en inglés del ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol propiónico, al cual responden); los tipo kainato (responden al ácido kaínico), y los tipo NMDA (responden al ácido N-metil-D-aspartato). Hay mucha similitud farmacológica entre los receptores a AMPA y a kainato, por lo que frecuentemente se les agrupa en tipo AMPA/kainato.

Estos tres tipos de receptor tienen canales iónicos con una gran permeabilidad a sodio y potasio, pero con poca o nula permeabilidad al calcio. El receptor a NMDA es un complejo molecular particularmente interesante por sus múltiples sitios de modulación: en reposo, el canal es bloqueado por un ion magnesio que evita que se abra aun en presencia de glutamato. La despolarización de la membrana inducida por la activación de otros receptores expulsa al magnesio del canal y, si el receptor encuentra glutamato en el medio, el canal se abre. Debido a que la apertura del canal requiere que coincidan el glutamato y la despolarización se considera que el receptor tipo NMDA es "sensor de coincidencia". A diferencia de los otros tipos de receptores glutamatérgicos, el receptor a NMDA es muy permeable al calcio y, aunque este ion no tiene una gran contribución en el potencial eléctrico, sus efectos como segundo mensajero son notables, como se verá más adelante.

TRANSMISIÓN INDIRECTA

Como se mencionó previamente, las respuestas sinápticas indirectas se generan cuando el receptor se activa y da lugar a la producción de mensajeros intracelulares, que a su vez abren o cierran canales iónicos. Mientras que las respuestas directas tienen retardos de 0.5 a 2 ms y duran sólo unas cuantas milésimas de segundo, las respuestas indirectas tienen retardos de 20 a 300 milisegundos, pero sus efectos llegan a durar varios segundos. Los retardos en estas respuestas se deben fundamentalmente al tiempo de producción de los mensajeros intermediarios.

Los transmisores que inducen estas respuestas pueden ser los mismos que median las respuestas directas, péptidos o algunas hormonas. Por ejem-

plo, la acetilcolina puede mediar respuestas sinápticas indirectas (incluso inhibitoras) si activa a receptores del tipo muscarínico. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y deben su nombre a que son activados por el fármaco llamado muscarina, que simula los efectos de la acetilcolina. Los receptores que median las respuestas directas y las indirectas tienen distinta distribución en el sistema nervioso.

Mensajes retrógrados

Un descubrimiento interesante han sido los mensajeros retrógrados, que son moléculas gaseosas producidas por la terminal postsináptica que viajan a la terminal presináptica, alternado su función. El óxido nítrico es un gas de bajo peso molecular, que se sintetiza en terminales postsinápticas y se difunde a la terminal presináptica. La producción de óxido nítrico está asociada con fenómenos plásticos, entre los que destaca la potenciación a largo plazo. Un mecanismo propuesto para ésta se muestra en la figura 2-7, y consiste en un incremento en la eficiencia sináptica después de periodos de estimulación a altas frecuencias. La despolarización de las terminales postsinápticas aunada a la llegada de glutamato permite la activación de los receptores a NMDA y la entrada de calcio a través de ellos a las terminales postsinápticas. El calcio induce la síntesis de óxido nítrico y éste viaja a la terminal presináptica completando un ciclo de retroalimentación positiva, que mediante mecanismos aún inciertos, que incluyen la producción de GMP cíclico, incrementa la liberación de transmisor. Por su duración y sus respuestas a fármacos se ha considerado que la potenciación a largo plazo puede ser el sustrato de ciertos tipos de memoria.

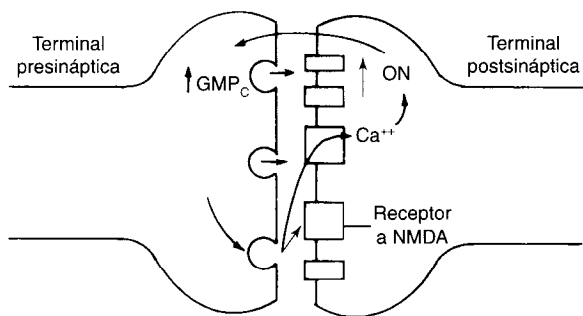


Figura 2-7. Mecanismos de la potenciación a largo plazo. El circuito de retroalimentación producido por el mensaje retrógrado del óxido nítrico (ON) se inicia cuando la terminal postsináptica se despolariza y el calcio entra a través de los receptores a glutamato. La entrada de calcio induce la síntesis de óxido nítrico que viaja de manera retrógrada hacia la terminal presináptica e incrementa la síntesis de GMP cíclico (GMP_c). Éste a su vez incrementa la liberación de transmisor ante estímulos subsecuentes.

DE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA AL IMPULSO NERVIOSO

Hasta aquí he mencionado que el impulso nervioso al llegar a las terminales sinápticas ocasiona la liberación de transmisor y que éste actúa en la terminal postsináptica produciendo un potencial sináptico que la excita o inhibe, pero ¿qué hace la neurona con esa información? La actividad sináptica que llega a la neurona debe ser decodificada y traducida en nuevos impulsos nerviosos que a su vez lleguen a sus terminales presinápticas. La meta suprema de un potencial sináptico es contribuir a la producción de un potencial de acción; sin embargo, en la mayoría de los casos, un potencial sináptico excitador no basta para que la neurona llegue al umbral de un impulso. Las diferencias de voltaje entre el potencial de reposo y el umbral del potencial de acción son, por lo general, mucho mayores que la amplitud de un potencial sináptico, por lo que para cubrir esta diferencia la neurona requiere de la activación de numerosas sinapsis en concierto. El esquema se complica aún más si recordamos que una porción de las sinapsis inhiben a la neurona y, por tanto, en el cómputo que ésta hace existen sumas y restas. ¿Cómo suman y restan las neuronas?

Para la aritmética neuronal, la geometría de la propia célula es fundamental. Si dos o más sinapsis actúan a la vez en sitios equidistantes de un punto de ramificación, los potenciales de cada rama llegan simultáneamente al punto de convergencia y se suman. Alternativamente, si varias sinapsis se activan a la vez en la misma fibra o la frecuencia de disparo de la neurona presináptica aumenta, los potenciales sinápticos alcanzan a los previos y se suman a éstos. Estas sumas incluyen tanto la excitación como la inhibición, que se pueden cancelar recíprocamente y en las cuales pueden participar tanto los potenciales rápidos (producidos por mecanismos directos) como los potenciales lentos típicos mediante mecanismos indirectos. La larga duración de los potenciales sinápticos lentos aumenta la probabilidad de que varios potenciales coincidan y se sumen.

En el trayecto entre las terminales sinápticas y el sitio de generación de los potenciales de acción, los potenciales sinápticos decaen en amplitud, lo que reduce gradualmente su capacidad de incidir en la suma ¿Por qué pasa esto? Las fibras nerviosas son comparables a tubos de agua; si el tubo no tiene agujeros, todo lo que entre de un lado saldrá por el otro. Sin embargo, si a lo largo del tubo hacemos pequeños orificios veremos fugas de agua que reducirán la cantidad que llega al otro extremo y cuantos más agujeros hagamos, menos agua llegará al extremo final. Los potenciales sinápticos en las dendritas se propagan de modo similar; las membranas de las dendritas no son conductores perfectos, sino que tienen canales iónicos que se abren y cierran en el reposo, permitiendo la fuga de corriente. Cuantos más de estos canales tenga la membrana, más corriente se fugará y más decaerá el potencial sináptico. Sin embargo no todo es pérdida, ya que hay mecanismos de compensación tanto presinápticos como postsinápticos.

Cuando la terminal presináptica recibe impulsos subsecuentes a intervalos cortos, la cantidad de transmisor liberado se incrementa de un estímulo al siguiente y produce potenciales sinápticos cada vez mayores. Este fenómeno se llama *facilitación* y parece ser común a una gran cantidad de sinapsis. Una manera más compleja de incrementar la señal es estimulando algunas terminales presinápticas con trenes de impulsos. Esto ocasiona el fenómeno de *potenciación a largo plazo* descrito anteriormente.

Otras terminales al ser estimuladas de esta manera reducen gradualmente la cantidad de transmisor liberado. A esto se le llama *depresión*.

Un mecanismo de seguridad alternativo, adoptado por las dendritas de algunos tipos de neuronas, es la capacidad de producir sus propios impulsos. Las células de Purkinje tienen esa capacidad, y sus dendritas producen impulsos de larga duración, característica atribuible a que no son producidos por la entrada de sodio, sino de calcio. Estos impulsos además producen ráfagas, con lo que garantizan transmitir los impulsos a toda la célula.

Otras dendritas, aún cuando no producen impulsos, hacen uso de propiedades autorregenerativas para conducir a los potenciales sinápticos producidos en sitios distantes.

CONTACTOS ELÉCTRICOS

Las sinapsis eléctricas son completamente distintas de las químicas. En las primeras, la corriente iónica (así como moléculas pequeñas) se propagan de una célula a otra a través de poros que comunican el interior de ambas

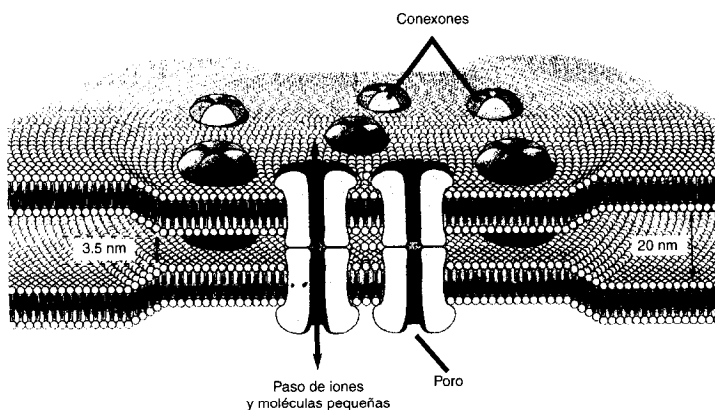


Figura 2-8. Estructura de sinapsis eléctricas. Las sinapsis eléctricas se forman en sitios donde las membranas de dos células se acercan e incorporan poros que atraviesan del interior de una célula al interior de la siguiente.

células. Las sinapsis eléctricas tienen una estructura relativamente simple. Como se ve en la figura 2-8 están formadas por poros proteínicos que atraviesan ambas membranas y forman un canal en el centro. Estos poros se llaman conexones. Cada membrana aporta a la sinapsis la mitad del conexón. Vistos desde la cara interna de la membrana, los conexones tienen apariencia hexagonal, debido a que cada membrana contribuye al conexón seis subunidades que se ensamblan formando un hexágono con un poro en el centro. La cara extracelular del conexón en cada membrana hace contacto con sus homólogas de la membrana contigua.

Es interesante mencionar que la selectividad de los canales es menor conforme tienen más subunidades. Los conexones de las sinapsis eléctricas y sus seis subunidades seleccionan en función del tamaño de la molécula y cualquiera que tenga un tamaño igual o menor a la glucosa pasa a través de ellos. Los receptores ionotrópicos con cinco subunidades son selectivos a iones de acuerdo con sus cargas, dejando pasar ya sea iones positivos o negativos. En el otro extremo están los canales sensibles al voltaje con cuatro subunidades; éstos son selectivos a especies iónicas bien definidas.

Las sinapsis eléctricas están ampliamente distribuidas a lo largo de la escala zoológica. Entre sus funciones están mediar respuestas sincrónicas de células excitables en tejidos como el corazón y el sistema nervioso y posiblemente el paso de segundos mensajeros de una célula a las contiguas. Las sinapsis eléctricas también participan en la generación de respuestas conductuales rápidas, que son determinantes para la sobrevivencia del animal, como se ve en el capítulo 4. Esto se debe a que la corriente fluye de una célula a otra sin el retardo característico de las sinapsis químicas (aunque, como siempre, hay algunas excepciones).

Además, las sinapsis eléctricas permiten la propagación de potenciales graduados producidos en células vecinas. El acoplamiento eléctrico, además de permitir el paso de impulsos de una neurona a las contiguas favoreciendo su actividad sincrónica, permite el paso de potenciales sinápticos de una neurona a otra. En el sistema nervioso de la sanguijuela existen pares de neuronas de Retzius y cada par de ellas está acoplado entre sí mediante una sinapsis eléctrica que permite que los potenciales sinápticos crucen de una célula a otra. De este modo, los potenciales de ambas células se comparten y se suman con los de la célula vecina, favoreciendo la producción de impulsos.

En algunas sinapsis eléctricas, el flujo de corriente ocurre sólo en una dirección; a estas sinapsis se les llama rectificantes. La rectificación se debe a diferencias en la estructura molecular del conexón. El caso clásico de rectificación es el de la sinapsis entre fibra gigante medial del acocil, y la motoneurona que median el reflejo de escape, que se verá en el capítulo 4. El axón recorre la cadena abdominal y los impulsos producidos en las neuronas rostrales se propagan de éste hacia las neuronas motoras, pero no en sentido opuesto.

Mecanismos de la visión

En este capítulo analizaremos las bases de la visión ¿Por qué en un libro de neurobiología es atractivo dedicar un capítulo a este tema? Aparte de su propio interés, debido a las ventajas que ofrece el sistema visual para el investigador, la visión se ha estudiado en los últimos 30 años combinando diversos métodos experimentales. Gracias a ello, hoy sabemos cómo se recibe la luz en la retina y cómo la información visual se transforma en actividad eléctrica; conocemos que hay células receptoras que responden al color y otras que responden al blanco y negro, así como la forma en que la retina empieza el procesamiento de información visual, y cómo ésta se modifica a lo largo de la vía desde la retina hasta la corteza y adquiere diferentes propiedades.

El sistema visual, tanto de algunos invertebrados como de vertebrados, es bien conocido desde el punto de vista anatómico. En la figura 3-1 se muestra esquemáticamente su estructura anatómica en el humano, aunque en los mamíferos es muy similar. El sistema visual se inicia en el ojo y como regla básica sabemos que el lado derecho del cerebro ve el lado derecho del mundo y viceversa. Como puede apreciarse, los nervios ópticos de cada ojo se entrecruzan y viajan hacia el núcleo geniculado lateral del tálamo, en el que establecen un relevo. De allí envían proyecciones a la corteza visual. En este capítulo nos enfocaremos a las etapas que ocurren en cada una de estas regiones, con énfasis en el procesamiento de información.

La luz que llega del lado derecho incide sobre el lado izquierdo de cada ojo; la información producida por el lado izquierdo de ambos ojos es enviada hacia el hemisferio izquierdo cerebral. De manera similar, la información que llega del lado izquierdo del mundo incide sobre la parte derecha de cada ojo y, por tanto, de la retina. Esta información es enviada a través del nervio óptico hacia el hemisferio derecho.

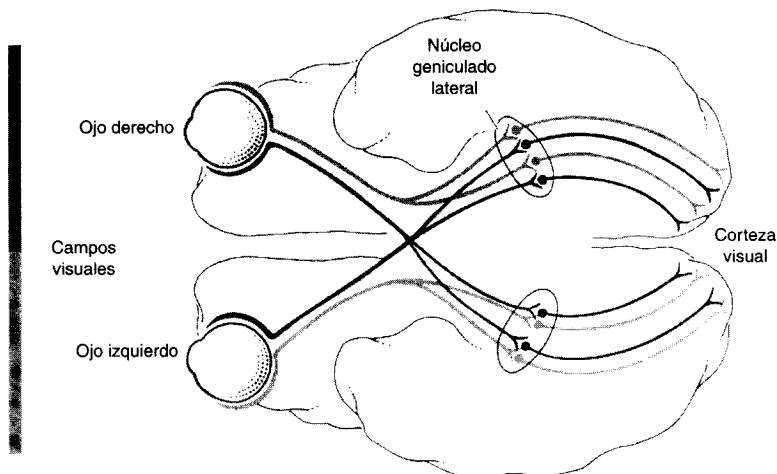


Figura 3-1. Estructura anatómica del sistema visual. La vía visual del humano se inicia en el ojo y termina en la corteza visual. La información visual es acarreada del ojo al núcleo geniculado lateral por el nervio óptico. La información recibida por el lado derecho del ojo es enviada al hemisferio derecho y viceversa. Del núcleo geniculado lateral, la información viaja hacia la corteza visual (modificado de Nicholls *et al.*, 1992).

LA PERCEPCIÓN DE LA LUZ

La luz llega a la retina y la atraviesa para llegar a las células receptoras, llamadas fotorreceptores, que están en la capa más interna de la retina. Los fotorreceptores transforman la información luminosa en actividad eléctrica. Como se ve en la figura 3-2, la retina tiene cinco tipos de células bien identificadas: fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células horizontales y células amacrinas. Los tres primeros tipos están conectados en serie, de manera que la información visual que llega a los fotorreceptores se transmite de una célula a la siguiente hasta las células ganglionares, que proyectan axones desde la retina hasta el núcleo geniculado lateral del tálamo. Las células horizontales establecen conexiones excitadoras e inhibitoras con varios fotorreceptores adyacentes y los enlazan, modificando los campos receptivos. Por su parte, las células amacrinas establecen relaciones complejas con los otros tipos celulares, en ocasiones enlazando la vía de la visión diurna con la de la visión nocturna y utilizando una salida común. Por su complejidad, la contribución de las células horizontales y amacrinas a la visión no se discutirá en detalle en este capítulo.

En la retina de los primates existen dos tipos de fotorreceptores, que por su forma se denominan bastones y conos. Los bastones son responsables de la visión nocturna en blanco y negro, mientras que los conos son responsables de

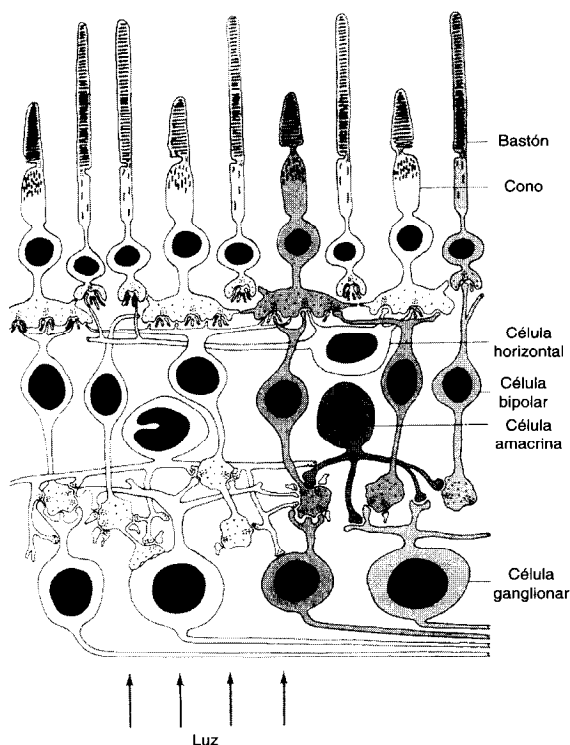


Figura 3-2. Tipos de células en la retina de los vertebrados. La luz atraviesa toda la retina para llegar a los fotorreceptores (conos o bastones). Éstos se conectan con las células bipolares y con las horizontales. Las células bipolares se conectan con las células ganglionares y con las células amacrinas. Las células ganglionares son las únicas capaces de producir impulsos y acarrean la información a lo largo del nervio óptico hasta el núcleo geniculado lateral (modificado de Nicholls *et al.*, 1992).

la visión diurna en color. El umbral de respuesta de los bastones a la luz es más bajo que el de los conos, razón por la cual durante la noche solamente vemos en blanco y negro, con poca resolución espacial. La respuesta de los bastones a la luz se debe a un pigmento llamado rodopsina, que capta la luz en el espectro verde-azul. Desde el punto de vista molecular, la rodopsina está constituida por una proteína llamada opsina, unida a un pigmento llamado retinal, derivado de la vitamina A. Al captar la luz, el retinal cambia de forma y activa una cascada de mensajeros intracelulares que hiperpolarizan el fotorreceptor.

De acuerdo con el color de la luz a la que responden existen tres tipos de conos: un tipo responde a la luz roja, otro, a la luz verde y otro, a la azul. Las diferencias entre los tres tipos de conos están en la estructura química del pigmento que los forma, aunque tiene similitudes entre sí, y también con

rodopsina de los bastones. La luz activa poblaciones de conos de acuerdo con las longitudes de onda que contiene, de modo que la luz roja activa fundamentalmente a los conos con pigmento rojo y así sucesivamente ¿Cómo vemos otros colores? Los tonos intermedios se forman por la activación simultánea de diferentes proporciones de conos con distinta selectividad; por ejemplo, el color amarillo se forma por la activación de conos que responden al rojo y algunos que responden al verde.

En la oscuridad los fotorreceptores están relativamente despolarizados en comparación con otros tipos neuronales, debido al flujo continuo de sodio hacia su interior. Esto se debe a que en la oscuridad se registra una gran concentración de GMP cíclico, un mensajero intracelular que abre canales catiónicos de los fotorreceptores. Cuando la luz activa la rodopsina se inicia una cascada de intermediarios con la que reduce la concentración de GMP cíclico, interrumpiendo momentáneamente la entrada de sodio y produciendo una hiperpolarización.

Hay varias etapas intermedias entre la llegada de luz a los fotorreceptores y su hiperpolarización. La llegada de la luz a la rodopsina origina que el retinal cambie su conformación, ocasionando una serie de eventos rápidos que dan lugar a la formación de un compuesto intermedio, conocido como metarrodopsina II. Esta nueva molécula activa a su vez una nueva cascada que rompe el GMP cíclico en el medio intracelular. Con ello, la entrada de sodio se reduce y el fotorreceptor se hiperpolariza.

En los vertebrados, los fotorreceptores producen hiperpolarizaciones graduadas como respuesta a la intensidad luminosa y las propagan a las terminales nerviosas. Como en otras terminales, la despolarización promueve la liberación de transmisor y la hiperpolarización la previene. Por esa razón, en la oscuridad los fotorreceptores liberan continuamente transmisor y la iluminación interrumpe la liberación. En otras palabras, nosotros vemos cuando nuestros fotorreceptores dejan de liberar transmisor.

DE LA INTENSIDAD AL CONTRASTE

Las células bipolares reciben información directamente de los fotorreceptores, y, de manera análoga a éstos, tampoco son capaces de producir potenciales de acción, sino que sólo propagan respuestas graduadas. Sin embargo, estas células no responden con respuestas graduadas a la intensidad luminosa, sino que tienen respuesta a contrastes, como centros oscuros en periferías claras o viceversa. Esto lo hacen gracias a la interacción con las células horizontales, que conectan de manera compleja diversos receptores y células bipolares. De allí, la información se transmite directamente a las células ganglionares, que son la ruta de salida de la retina y la conexión con el siguiente relevo, que es el núcleo geniculado lateral del tálamo.

Los campos receptivos de las células ganglionares son aún más complejos que los de las células bipolares y se excitan al iluminar el centro del campo, o se inhiben al iluminar la periferia (figura 3-3) o viceversa. A diferencia de los fotorreceptores o las células bipolares, las células ganglionares sí producen potenciales de acción, con los que transmiten eficientemente la información desde la retina hasta el núcleo geniculado lateral del tálamo. No está de más reiterar que, a lo largo de la retina, la información visual sufre modificaciones significativas: los fotorreceptores dan una respuesta graduada, proporcional, a cambios en la intensidad luminosa y, conforme la información pasa de los fotorreceptores a las células ganglionares, la intensidad luminosa pierde relevancia y a cambio de ella gana contraste. De hecho, las células bipolares y las ganglionares responden en poca medida a cambios de intensidades luminosas.

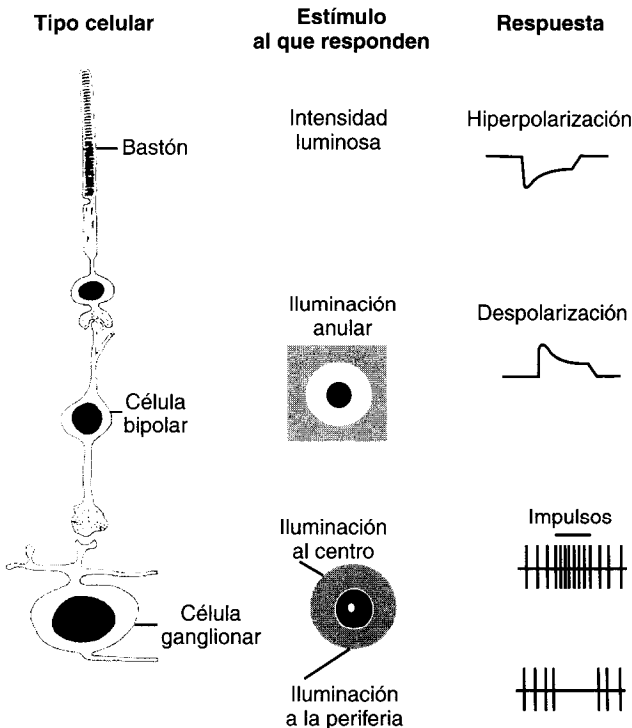


Figura 3-3. Modificación de la información visual de un tipo celular a otro en la retina. Los fotorreceptores detectan intensidades luminosas, mientras que las células bipolares y ganglionares responden sobre todo a contrastes. El tipo de respuesta eléctrica también cambia.

El núcleo geniculado lateral del tálamo recibe a los axones de las células ganglionares. Aunque las células del núcleo geniculado lateral responden a campos visuales idénticos a los de las células ganglionares, en éste hay convergencia de señales de ambos ojos, de manera que el núcleo geniculado lateral derecho recibe la información del lado derecho de ambos ojos y el núcleo geniculado del lado izquierdo, la del lado izquierdo de ambos ojos. La distribución de los fotorreceptores en la retina está representada en cada etapa de la vía visual; es decir, que se conserva un mapa de los campos receptivos.

Sin embargo, la convergencia de axones de ambos ojos no es a la misma región del núcleo geniculado, sino que existe una región preferencial para cada uno. El núcleo geniculado lateral está dividido en seis capas. Hay dos capas externas con cuerpos neuronales grandes, razón por la cual se les llamó magnocelulares. Las cuatro capas restantes contienen cuerpos celulares pequeños, por lo que se les conoce como parvocelulares (parvo = pequeño). Cada capa magnocelular recibe información visual de un ojo, que procede de los bastones; es decir, en la modalidad de visión nocturna. Las cuatro capas de células parvocelulares se alternan para recibir la información visual que proviene de los conos, o sea, la información en color.

LA LÍNEA ES UNA SUCESIÓN DE PUNTOS

Del núcleo geniculado lateral parten los axones que llevan información hacia la **corteza visual primaria**, también conocida como área 17. En ésta hay seis capas que se pueden identificar al microscopio por la distribución de las células que las forman. Los axones del núcleo geniculado lateral llegan a la capa IV de la corteza, y a partir de allí la información se propaga a otras capas y regiones adyacentes, en las que sigue adquiriendo diferentes atributos. Las respuestas de las neuronas visuales en la corteza fueron estudiadas por David Hubel y Torsten Wiesel, quienes pasaron largos días tratando de encontrar neuronas que respondieran a campos similares a los de las células ganglionares, descubiertos por su mentor, Steve Kuffler. Accidentalmente, durante un estudio, al mover una barra enfrente de un gato anestesiado, Hubel y Wiesel detectaron neuronas que respondían a la barra moviéndose en el campo visual. Eso dio lugar a descubrir que, en la corteza visual, la información visual sufre una nueva modificación, ya que las células corticales no responden a centros oscuros con periferia clara o viceversa, característicos de las células ganglionares o del núcleo geniculado lateral, sino que responden a barras oscuras en fondos claros o viceversa.

A través de la misma porción transversal de la corteza, las células de todas las capas responden a una barra con la misma orientación. Sin embargo, si registramos células en segmentos adyacentes, la orientación de la barra a la cual responden cambia gradualmente. Esto se debe a los arreglos

en columnas, característicos de la corteza cerebral, descubiertos originalmente por Vernon Mountcastle en la corteza somatosensorial. Cada columna abarca las seis capas de la corteza y las células contenidas en ésta responden al mismo estímulo y campo visual. Sin embargo, de una columna a otra, la modalidad del estímulo (en este caso la orientación de las barras) cambia.

La hipótesis mediante la cual se ha explicado la transformación de puntos a líneas del núcleo geniculado lateral a la corteza es suponiendo que varias células ganglionares, con campos receptivos adyacentes en la retina, envían su información al núcleo geniculado lateral, que mantiene el arreglo anatómico, y varias células que parten del núcleo geniculado lateral convergen en células comunes en la corteza cerebral, como se muestra en la figura 3-4.

LA PREDICCIÓN DE VAN GOGH

Los datos de Hubel y Wiesel les permitieron plantear una hipótesis acerca de cómo percibimos las imágenes. Si las columnas de la corteza responden a pequeñas barras con diferentes orientaciones, sería posible suponer que una imagen proyectada en el ojo se representaría en la corteza mediante un conjunto de pequeñas barras con una distribución similar a la de los campos receptivos que se activan en la retina. Por ejemplo, un círculo se representaría en la corteza mediante múltiples líneas pequeñas (cada una correspondiente a una columna) formando un círculo. Esta hipótesis fue muy excitante para Hubel y Wiesel, quienes unos años más tarde reci-

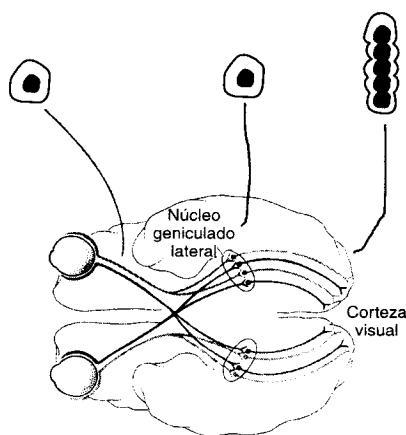


Figura 3-4. Hipótesis de la transformación de puntos a líneas. A lo largo de la vía visual continúa modificándose la información. Mientras las células del núcleo geniculado lateral continúan respondiendo a contrastes concéntricos, las neuronas de la corteza visual responden a líneas proyectadas en la retina o a patrones más complejos.

rían el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Wiesel narra que, cuando llegaron a esta conclusión, se la explicó en una carta a su amigo J. Z. Young, descubridor del axón gigante del calamar. Éste le respondió la carta diciéndole que su hallazgo le parecía muy interesante, aunque lamentablemente alguien lo había hecho casi un siglo antes. Para fundamentar su aseveración, Young le adjuntó una imagen como la de la figura 3-5.

El trabajo de Hubel y Wiesel aportó mucha más información de la que he resumido en estos párrafos y en la actualidad sabemos que hay células que responden al color, al iluminar la retina mediante patrones con centros de un color y periferia de otro contrastante. Sabemos también que hay células que responden a patrones mucho más complejos que las barras, y sabemos también de células que tienen respuestas preferenciales por un ojo o el otro y de cómo estos patrones se forman durante el desarrollo. La información hasta aquí resumida nos ha dado un panorama de cómo el cerebro procesa la información y de cómo cada relevo, representado por un tipo neuronal y sus conexiones, confiere a la información nuevos niveles de procesamiento. El autorretrato de Van Gogh resume adecuadamente la hipótesis básica de cómo el cerebro integra la información desde la llegada de la luz a la retina hasta la percepción de una imagen en la corteza cerebral. Tenemos pues un ejemplo de cómo las moléculas, las neuronas y sus conexiones se conjuntan en las funciones complejas del cerebro.



Figura 3-5. De acuerdo con la hipótesis de Hubel y Wiesel, la percepción de imágenes en la corteza visual sería a partir de líneas pequeñas, de modo similar al autorretrato de Van Gogh mostrado en la figura.

Las neuronas y la conducta

El capítulo anterior nos mostró de qué manera se procesa la información visual en el sistema nervioso ¿Qué pasa con la información sensorial, incluida la visual, auditiva, olfativa, gustativa o táctil?, ¿Cómo seleccionamos una conducta a partir de ésta? Este capítulo aborda esa interrogante con el uso de distintos ejemplos representativos de conductas de diferente grado de complejidad. Se han escogido principalmente conductas de animales simples para facilitar el análisis, considerando que existen conductas equivalentes en casi todos los niveles de la escala zoológica, aunque con distintos grados de complejidad.

El análisis de los circuitos que controlan la conducta animal en distintos niveles evolutivos ha mostrado principios generales de organización en el sistema nervioso. Los mecanismos básicos para la generación de algunas conductas existen desde los invertebrados y se han conservado hasta los mamíferos superiores, en quienes han adquirido mayor complejidad. Por la facilidad de identificar neuronas, una gran cantidad de información acerca de cómo se procesa la información y se generan los comandos para la ejecución de diferentes conductas proviene de estudios realizados en invertebrados como la langosta, el acocil, el calamar y otros menos apetecibles como la sanguijuela y la cucaracha.

Dada la enorme complejidad del sistema nervioso de los vertebrados superiores, es extraordinariamente difícil estudiar sus circuitos de manera detallada mediante registros simultáneos de la actividad de varias neuronas. En forma alternativa a partir de que muchas conductas básicas se encuentran ya en animales inferiores, el estudio de sistemas nerviosos más simples contribuye a entender algunos mecanismos elementales del funcionamiento de las neuronas y sus circuitos. Este conocimiento ha mostrado ser de gran utilidad para entender el funcionamiento de sistemas nerviosos más complejos, de modo similar a lo ocurrido con los estudios acerca del potencial de acción en el axón gigante del calamar, los cuales han sido fundamentales para entender cómo se generan impulsos en neuronas del cerebro humano.

Los invertebrados ofrecen grandes ventajas para estudiar al sistema nervioso. En primer lugar, los mecanismos celulares para la generación de impulsos son muy parecidos, si no es que idénticos, a los de especies superiores. En segundo lugar, los sistemas nerviosos de invertebrados son capaces de controlar una gran variedad de conductas, con un número relativamente pequeño de neuronas; de este modo podemos considerar sus sistemas nerviosos como versiones simplificadas de las de los vertebrados, ya que parecen finitos en comparación con la enorme complejidad del sistema nervioso de un mamífero. Además, en muchos casos el tamaño de las neuronas de los invertebrados facilita en gran medida la realización de registros múltiples en una o varias neuronas e inyectarles colorantes para conocer su morfología y con qué se conectan. Adicionalmente, el sistema nervioso de los invertebrados no está compuesto por un cerebro, sino por una cadena de ganglios, cada uno con pocas neuronas, pero que son suficientes para controlar las funciones de un segmento de manera casi independiente. Por ello es posible estudiar uno de estos ganglios y analizar sus patrones de conexión, estableciendo diagramas de circuitos que se parecen a los de un aparato electrónico (p. ej., una computadora).

CIRCUITOS Y CONDUCTAS

El repertorio conductual de un animal puede incluir diversas acciones, cada una de ellas perfectamente diferenciada. Las hay desde aquellas muy simples, como los reflejos o algunas posturas, hasta otras muy complejas, como las conductas rítmicas de la marcha o los movimientos voluntarios. Mientras que en los reflejos y en las posturas participan pocas neuronas, las conductas rítmicas requieren de muchas más neuronas que establecen interacciones complejas entre sí. Los reflejos y las posturas son respuestas graduadas, cuya intensidad y/o duración están determinadas por la intensidad del estímulo.

Un tipo más complejo de comportamientos, como los reflejos de escape ante estímulos amenazantes se llaman conductas episódicas. Éstas, junto con las conductas rítmicas, como la marcha o el nado, se conocen como patrones de acción fija debido a que una vez que se desencadenan, continúa la sucesión de eventos hasta su consumación, se les llama también todo o nada. Éstas conductas son selectivas a estímulos específicos y su umbral puede variar bajo distintas condiciones del animal, a tal grado que, ante la falta del estímulo externo que las desencadena, se pueden iniciar en forma espontánea.

LOS REFLEJOS Y EL CONTROL DE LA POSTURA

Los reflejos son movimientos simples, rápidos y estereotipados, producidos en respuesta a la estimulación sensorial. En el reflejo más simple, como el

mencionado al principio del libro, intervienen sólo dos neuronas y un músculo, tal y como se muestra en la figura 4-1. Una neurona sensorial recibe información, y responde generando impulsos con una frecuencia proporcional a la intensidad del estímulo. Con esto excita a neuronas motoras que ocasionan la contracción muscular. Este reflejo se llama monosináptico o arco reflejo, ya que sólo hay una sinapsis entre las dos neuronas participantes.

El reflejo monosináptico es un mecanismo de control primitivo de la postura existente desde los invertebrados hasta el humano, y en ambos opera de manera muy similar. En los mamíferos, las neuronas sensoriales inervan los husos musculares y responden cuando el músculo se estira. El otro extremo de las neuronas sensoriales entra a la médula espinal por la región dorsal (por atrás se siente), y de allí se conecta con las neuronas motoras, que salen por la parte ventral de la médula espinal e inervan el músculo correspondiente (por delante se ejecuta). Cuando el músculo se estira, se activa el reflejo y ocasiona de nuevo el acortamiento. Los reflejos monosinápticos pueden ser modulados por influencias provenientes del resto del sistema nervioso.

LOS COMANDOS NEURONALES

Existen conductas de un nivel intermedio de complejidad, que consisten en movimientos simples y continuos, llamadas conductas episódicas. Estas conductas se originan por la actividad de un tipo particular de neurona llamada

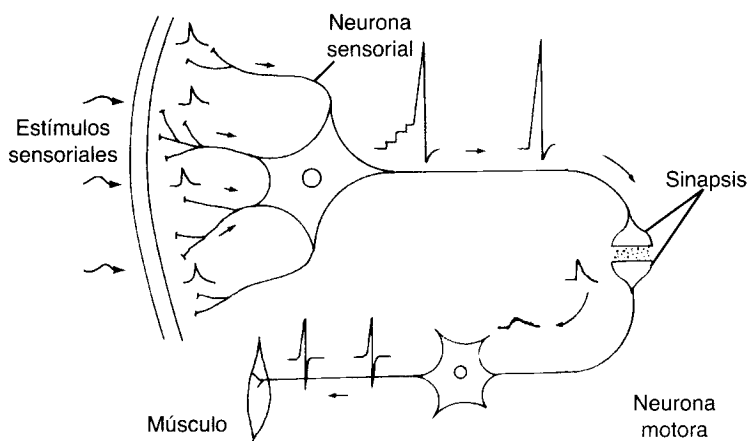


Figura 4-1. Reflejo monosináptico. En el reflejo monosináptico, la estimulación sensorial activa una neurona sensorial que a su vez activa a una neurona motora. La neurona motora activa al músculo correspondiente.

de comando, debido a que su activación es necesaria y suficiente para desencadenar todo el patrón conductual. Mientras que la intensidad de los reflejos y de las posturas es determinada por la del estímulo, las conductas episódicas son “todo o nada”, por lo que se les considera como patrones de acción fija. Un ejemplo es la respuesta de escape del acocil, mostrada en la figura 4-2, y que como ya se mencionó es mediada por una sinapsis eléctrica (capítulo 2). Los acociles responden a la agitación mediante una flexión rápida de la cola que origina el nado hacia atrás, alejándolos del estímulo. La agitación de un objeto en el campo visual del acocil activa neuronas visuales detectoras de movimiento, que generan impulsos a una frecuencia proporcional a la del movimiento detectado. Después de una serie de relevos, la información visual llega a la cadena abdominal, y desciende por axones gigantes que se conectan con las neuronas motoras mediante sinapsis eléctricas, ocasionando la contracción de los músculos flexores de la cola y, en consecuencia, el nado hacia atrás. Las conexiones eléctricas permiten la propagación rápida del impulso hasta las terminales con las fibras musculares.

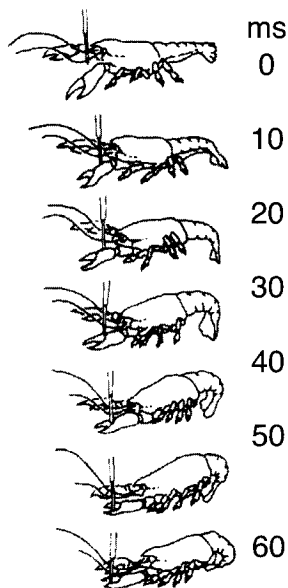


Figura 4-2. La estimulación visual o táctil a la cabeza de un acocil ocasiona que éste responda nadando hacia atrás en una conducta llamada reflejo de escape. En el reflejo de escape, el axón gigante que recorre la cadena abdominal produce impulsos que, al recorrerlo, van activando las neuronas motoras que inervan los músculos abdominales. De este modo se desarrolla una onda de contracción abdominal rápida que impulsa al animal hacia atrás (modificado de Wine y Krasne, *J Exp Biol*, 1972 56).

En contraste con la conducta anterior, evocada visualmente, un golpe leve a la región abdominal del mismo animal genera una maroma hacia adelante producida por la contracción de los músculos flexores superiores del abdomen. Ésta se debe a que los axones gigantes laterales responden a estímulos táctiles en la parte caudal del animal. Existe una tercera vía que produce la flexión de la cola, pero que es independiente de los axones gigantes. Ésta es más lenta y responde a estímulos, como sostener al animal por los costados. Sus respuestas son graduadas y permiten al animal girar y rotar durante el nado. Mientras que los axones gigantes mediales o laterales dan lugar a respuestas automáticas, podría decirse que el sistema no gigante da lugar a respuestas “voluntarias”.

La huida en peces y anfibios es equivalente al reflejo de escape del acocil y también está bajo el control de una neurona de comando. La estimulación del costado de los peces produce su huida en sentido contrario a la procedencia del estímulo. La neurona de comando responsable se llama célula de Mauthner (en honor al anatomista alemán que la descubrió). Esta neurona produce la flexión de los músculos del lado opuesto a la procedencia del estímulo aversivo, dando como resultado una flexión en forma de “C”.

En monos se ha sugerido que un mecanismo más complejo, con múltiples neuronas, asume el papel de comando. En la corteza parietal cerebral de los primates hay un sistema de comando para la exploración manual y visual del espacio extrapersonal inmediato. En monos entrenados, mantenidos en relativa libertad de movimientos, Vernon Mountcastle y sus colaboradores registraron neuronas que descargan a altas frecuencias, esto después de un estímulo y justo antes de que el animal estire el brazo para seleccionar un botón y obtener una recompensa. El experimento se esquematiza en la figura 4-3. Las mismas neuronas no responden a la estimulación sensorial, ni tampoco durante la generación de otros movimientos, aun cuando requieran del uso de los mismos músculos. En contraste con las neuronas de comando en crustáceos y peces, el sistema de comando de los primates es bastante complejo, ya que controla conductas complejas y su funcionamiento depende de la situación particular en que se encuentre el animal. Por ejemplo, si la recompensa ha sido abundante, el animal se sacia y las neuronas dejan de responder rápidamente.

Conductas rítmicas

Muchas conductas requieren de la capacidad de producir secuencias rítmicas de movimientos. Los patrones rítmicos, como la marcha o el nado, una vez que se inician pueden persistir sin retroalimentación sensorial. Los grupos de neuronas que los producen se responsabilizan de coordinar temporalmente secuencias de actividad alternadas, como la relajación y la contracción. A este tipo de arreglo neuronal se le llama generador central de

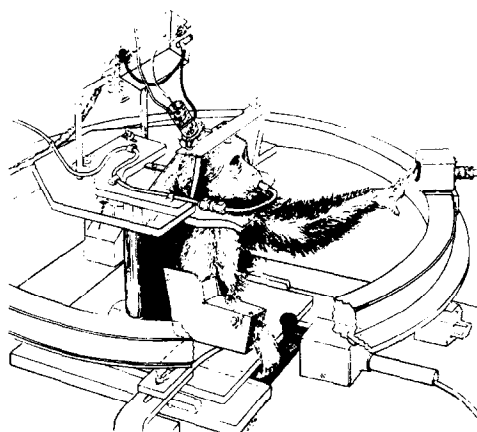


Figura 4-3. Diseño experimental para el registro de la actividad neuronal en el cerebro de monos. Al recibir un estímulo, el mono deberá apretar un botón para recibir jugo como recompensa. La actividad de las neuronas en la corteza parietal se inicia justo antes de que el animal apriete el botón. Por esta razón, a estas neuronas se les ha implicado en la generación de comandos para la ejecución de la tarea (tomado de Mountcastle *et al.*, J Neurophysiol 1975 38).

patrones y se ha demostrado en prácticamente todas las conductas rítmicas de vertebrados e invertebrados.

Entre los movimientos rítmicos están la marcha, el nado y el vuelo, que tienen secuencias fijas y repetitivas. En la locomoción, la activación de un generador central de patrones activa músculos antagonistas de manera alterna; es decir, que durante la excitación de los flexores, los extensores están inactivos y viceversa. La excitación de un tipo de músculos por lo general es acompañada de inhibición de los antagonistas.

Las neuronas que intervienen en los generadores centrales tienen la capacidad de producir ráfagas de impulsos, cuya frecuencia puede ser modulada por las conexiones sinápticas que reciben, o por hormonas circulantes. Un ejemplo bien estudiado de cómo se estructura un generador central de patrones es el que coordina el nado en el molusco marino *Tritonia diomedea*. Este animal escapa de sus depredadores mediante un nado ondulante que consiste en flexiones ventrales y dorsales alternadas. Las flexiones ventrales y dorsales, son producidas por dos grupos de neuronas motoras que inervan los músculos ventrales y dorsales respectivamente. El generador de este patrón produce descargas de impulsos alternados en ambos tipos de motoneuronas y, con ello, la contracción de sus respectivos músculos. El generador central para este nado se muestra en la figura 4-4 y está formado por dos grupos de interneuronas con actividad alternada: las interneuronas

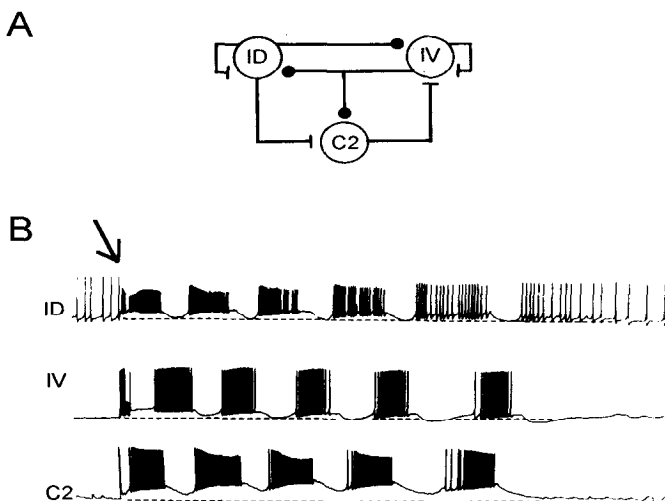


Figura 4-4. A: En el gusano marino *hermisenda*, cuyo nado es con base en ondulaciones cíclicas, basadas en la contracción y relajación de los músculos abdominales y dorsales, el ritmo de actividad de las motoneuronas es impuesto por tres tipos neuronales. Las células IV y las ID producen la contracción de los músculos ventrales y dorsales respectivamente. Las células C2 definen la frecuencia de los ciclos. ID: Interneuronas dorsales; IV: interneuronas ventrales; C2: células cerebrales 2. Las sinapsis excitadoras están representadas con barras pequeñas y las sinapsis inhibitorias con círculos. **B:** La actividad eléctrica de las células ID se alterna con la de las células IV. Las células C2 se activan entre las IV y las ID.

dorsales (ID), dos tipos de interneuronas ventrales (IV), y por las células cerebrales 2 (C2), cuya actividad se presenta entre la de las células ID y las IV. El oscilador tiene dos extremos, que son las neuronas ID y las IV respectivamente, y la actividad de unas inhibe a las otras y viceversa. Además de la inhibición, las células ID excitan a las IV utilizando a las neuronas C2 como intermediarias. Entonces, la actividad de las células ID tiene dos efectos en las IV: primero las inhibe mediante un efecto directo, pero después las excita utilizando a las células C2 como fuente de retardo en inversión de signo. El doble papel de las células C2 es muy interesante, ya que al ser impositoras de retardo e inversoras de signo, hacen que las interneuronas IV alternen, del silencio, durante la inhibición, a la actividad, durante la excitación.

El ciclo del nado se inicia con la activación de las células ID que producen ráfagas de impulsos, inhibiendo a las células IV y excitando a la célula C2. La excitación de C2 funge a su vez como puente para activar a las células IV con un retraso y entonces éstas inhiben de vuelta tanto a las células ID como a C2. Con esto, las células IV establecen un sistema de retroalimentación negativa que reduce su excitación y gradualmente decli-

nan su frecuencia de disparo. El decremento en la actividad de las células IV libera gradualmente a las ID de la inhibición y éstas reinician su actividad completando el ciclo.

Las conductas cíclicas en mamíferos incluyendo la marcha, el nado y el control de la respiración están controladas por generadores centrales. Sin embargo su mecanismo de operación es mucho más complejo.

Epílogo

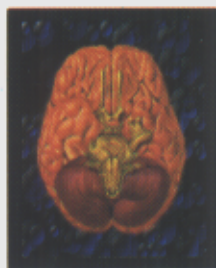
Los capítulos anteriores han sido una breve introducción a algunos de los campos de estudio de las neurociencias. La selección del material presentado ha pretendido generar una idea de cómo las neuronas producen impulsos, cómo se comunican entre ellas. A partir de esto, se pretende analizar cómo percibimos la información visual y de qué manera el sistema nervioso genera conductas en respuesta a estímulos ambientales que son procesados a partir de los sentidos. Esta visión no es, ni con mucho, representativa del amplio campo de las neurociencias actuales, pero al menos la información presentada en los primeros capítulos ha sido esencial para entender fenómenos básicos acerca del funcionamiento del cerebro. Por la misma razón, aunada a la elegancia y claridad de los diseños experimentales que dieron lugar a esa información, muchos de los autores de los trabajos mencionados recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología y sus trabajos han sido parteaguas en la fisiología moderna.

Una visión más amplia de las neurociencias actuales debería también tratar temas como el desarrollo y la regeneración del sistema nervioso, que en la actualidad han acumulado gran cantidad de información gracias a la incorporación de las técnicas de biología molecular. Áreas como el estudio de la muerte celular, el aprendizaje y la memoria, o el procesamiento de información sensorial en otros sentidos también podrían ocupar un espacio en esta obra. La visión que el lector puede formarse del funcionamiento del cerebro a partir de estas páginas es, desde luego, extraordinariamente simple en muchos sentidos. La revisión aquí presentada sólo pretende despertar el interés hacia las neurociencias a partir de ejemplos bien conocidos de mecanismos elementales. Sin embargo, debe quedar claro que las neurociencias tienen una gran cantidad de temas de estudio y preguntas por resolver.

Referencias

Fanjul ML, Hiriart M y Fernández de Miguel F (Editores). *Biología funcional de los animales*. Siglo XXI-UNAM, colección Ciencia y Técnica. México, 1998.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG y Fuchs, PA. *From Neuron to Brain*. 4a ed. Sinauer Associates Inc. Sunderland, MA. 2001.



EL CEREBRO ESTUDIA AL CEREBRO

Serie máquinas moleculares

Francisco Fernández de Miguel

En **El cerebro estudia al cerebro**, el Dr. Francisco Fernández De Miguel proporciona una apreciación de los aspectos fundamentales de las neurociencias contemporáneas. Con ejemplos provenientes de los marcos experimentales más demostrativos, el autor explica, en términos sencillos, los conceptos relevantes encaminados a preparar al lector para estudios posteriores en las áreas de neurofisiología y neuroanatomía.

El cerebro estudia al cerebro conduce al estudiante hacia los principios del funcionamiento del sistema nervioso, con base en aspectos metodológicos y de laboratorio que permiten comprender el pensamiento actual en neurociencias, lo que hace de este texto una referencia adecuada para los jóvenes con inquietud científica por las disciplinas biomédicas.



Títulos afines:

Neurofisiología, 2a. ed.; Carpenter
Estructura y función del sistema nervioso, recepción sensorial y estados del organismo, 2a. ed.; Alcaraz
Texto de neurociencias cognitivas; Alcaraz
Fisiología médica, 18a. ed.; Ganong
Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz, 5a. ed.; Gilman- Newman

ISBN: 970-681-043-9



9 789706 810434