UNIDAD DIDÁCTICA

Viaje al universo neuronal

Edita y coordina
Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)

Coordinación de contenidos
Mara Dierssen

Redacción de textos
Alberto Ferrús
Alejandro Amador-Arjona
Ángel Barco
Carla Obradors
Gloria Arqué
Ignacio Morgado Berna
Ignasi Sahún
Javier Cudeiro
José Ramón Naranjo
Luis Miguel García Segura
Mara Dierssen
María Martínez de Lagrán
Mikel López de Armentia
Óscar Vilarroya
Rafael Fernández-Chacón
Salvador Guirado
Salvador Martínez
Susanna Carmona
Xavier Gallego

Revisión y edición de textos
Gonzalo Casino

Diseño y maquetación: Global Diseña
Impresión: división de impresión

Depósito Legal: M-11638-2007

ISBN: 978-84-690-4512-1

En todos los casos se prohíbe el uso no autorizado de las imágenes.

I. PRESENTACIÓN 7
II. PRÓLOGO 9
III. EL CEREBRO EN CIFRAS 12
IV. QUÉ ES LA NEUROCIENCIA 18

1. EL SISTEMA NERVIOSO, UNA VENTANA AL MISTERIO DE LA MENTE 26
Carla Obradors, Ignasi Sahún, Xavier Gallego, Alejandro Amador-Arjona, Gloria Arqué, María Martínez de Lagrán. Mara Dierssen

2. UN UNIVERSO DE VARIEDADES CELULARES 56
José Ramón Naranjo

3. LA MAQUINARIA MOLECULAR DE LAS SINAPSIS 72
Rafael Fernández-Chacón

4. EL CEREBRO PLÁSTICO 90
Ángel Barco y Mikel López de Armentia

5. GENES, CEREBROS Y COMPORTAMIENTOS 112
Alberto Ferrús

6. EL CEREBRO HUMANO EN LA EVOLUCIÓN 134
Salvador Guirado

7. LA CORTEZA CEREBRAL Y LAS FUNCIONES MENTALES SUPERIORES 156
Salvador Martínez

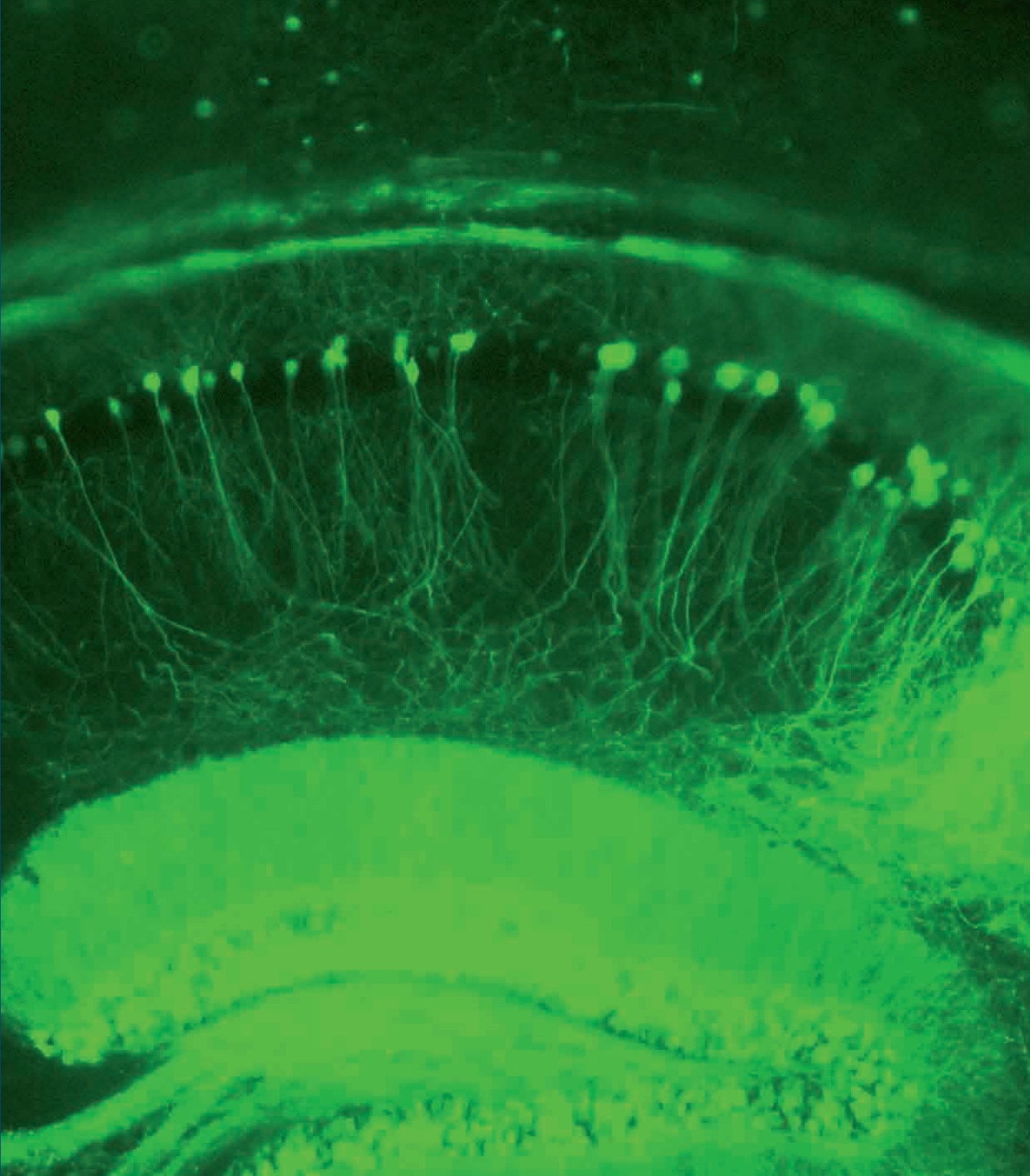
8. HORMONAS SEXUALES Y CEREBRO 170
Luis Miguel García Segura

9. EL MUNDO A TRAVÉS DE LA VISIÓN 194
Javier Cudeiro

10. EL CEREBRO EMOCIONAL 216
Óscar Vilarroya y Susanna Carmona

11. CEREBRO Y MENTE 238
Ignacio Morgado Bernal

V. GLOSARIO 254
VI. AUTORES 270



I. Presentación

Hace más de cien años, Santiago Ramón y Cajal postuló que las neuronas se comunicaban y establecían contactos funcionales unas con otras. Adelantaba así, con una clarividencia asombrosa, las bases de la transmisión de la información en el sistema nervioso.

Un siglo después, el interés por explicar el funcionamiento del cerebro y de sus células básicas, las neuronas, sigue vivo en investigadores de todo el mundo. Si el estudio de la sinapsis ha sido intenso en el siglo XX, continúa siéndolo en el siglo XXI. Asistimos a una revolución en neurociencia que no tiene precedentes en la historia. Los conocimientos sobre el cerebro avanzan a tal ritmo, que cada día se percibe más su impacto social.

¿Qué son la conciencia y la mente humana? ¿Por qué experimentamos emociones? ¿Por qué aparecen las enfermedades psiquiátricas o neurológicas? Estas son algunas preguntas básicas que la neurociencia intenta contestar en beneficio de la humanidad.

Con la celebración en nuestro país del Año de la Ciencia 2007, cuya finalidad es promover actividades de difusión y divulgación de la ciencia y tecnología, la FECYT quiere contribuir a consolidar la imagen pública de la ciencia y la tecnología como motores de riqueza, desarrollo y calidad de vida.

La unidad didáctica "Viaje al universo neuronal", que edita la FECYT, elaborada en colaboración con instituciones y expertos relacionados con el tema de referencia, se presenta con una doble aspiración: servir de material de apoyo al profesorado de enseñanza secundaria y contribuir a incrementar entre nuestros estudiantes el interés por la ciencia.

Con esta publicación, nos sumamos a la determinación de los neurocientíficos de conseguir implicar a la sociedad en el progreso y las posibilidades de investigación sobre el cerebro.

Eulalia Pérez Sedeño
Directora General
Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)

II. Prólogo

Cada vez sabemos con más certeza que nuestra conducta, nuestro temperamento, en definitiva, nosotros, somos el resultado de la actividad de nuestro cerebro. Pero ¿qué es lo que hace que el cerebro determine quiénes somos? ¿Qué procesos son responsables de la actividad mental o de las emociones? Parece existir cada vez un consenso mayor de que todos estos procesos son fruto de la actividad neuronal, que en muchos casos incluso inventa más que interpretar, la realidad. Sabemos que los estados mentales se producen por los patrones de actividad neural; el conocimiento, definido como un flujo cognitivo de un estado mental a otro, debe estar codificado en conexiones neurales llamadas sinapsis. De la misma manera que la actividad en la amígdala observa el ambiente y registra el miedo, los circuitos del lóbulo parietal nos orientan en el espacio y marcan la clara distinción entre lo propio y el mundo, y los circuitos frontales y temporales marcan el tiempo y generan autoconciencia.

Por todo ello, el cerebro es un órgano fascinante. Por su inmensa complejidad y por ser todavía un reto para nosotros, los neurocientíficos que dedicamos nuestra labor investigadora a tratar de comprender sus entresijos. Es quizás por ello que nuestro trabajo nos resulte tan apasionante. Y un buen retazo de esa pasión queda reflejada en este libro, donde el lector podrá descubrir y aprender sin tener que abarcar todas las neurociencias de forma enciclopédica, sino más bien como un agradable viaje repleto de sorpresas. Las mismas que hicieron que los hemos colaborado en la redacción de este libro, empezáramos un día a investigar. Pese a la inexistencia de la materia de Neurociencia como tal en la estructura curricular, esperamos que esta Unidad Didáctica se convierta en una herramienta útil para poder abarcar las bases del conocimiento científico aplicado a la comprensión de los mecanismos implicados en la función cerebral.

En la elaboración de este proyecto han colaborado varios investigadores españoles especialistas en neurociencia, que llevan ya muchos años trabajando en interesantes proyectos y que han participado en descubrimientos que han permitido entender mucho mejor algo tan complejo como el cerebro. Son científicos españoles de proyección internacional, que han dedicado su vida al estudio del funcionamiento del sistema nervioso y, sin duda, el esfuerzo que han puesto en la redacción de cada uno de sus capítulos logra el objetivo de adentrar al lector en los problemas que ofrece el conocimiento de las funciones de las células de la mente. El libro pone al alcance de todos, sin necesidad de conocimientos básicos profundos, la posibilidad de asomarse a este mundo extraordinario del funcionamiento del cerebro.

La invitación de la Fundación Española de Ciencia y Tecnología, encuadrada en el aniversario del premio Nobel otorgado a Don Santiago Ramón y Cajal, y en el año de la Ciencia me ofreció la oportunidad de cristalizar la idea del libro que el lector tiene en sus manos. Lo he organizado en once capítulos y he tratado de que cada uno de ellos se enlace con el siguiente y con los precedentes.

Hemos procurado que sea un libro sencillo y carente en lo posible de tecnicismos, dirigido a proporcionar la información más general y al mismo tiempo más provocativa sobre el funcionamiento de las células de nuestro cerebro y sobre los re-

tos y problemas que plantea la investigación en Neurociencia a los docentes que se enfrentan a la enseñanza en educación primaria, secundaria y bachillerato. Dada la dificultad de plantear al mismo tiempo niveles tan diversos, en el libro se ha procurado no sólo dar la información, sino también situarla en el contexto de las situaciones, las preguntas y las inquietudes que se presentan en los diferentes niveles.

De un modo muy general y dado que el estudio biológico del cerebro es una área multidisciplinar que involucra muchos niveles organizativos de estudio, desde el nivel molecular, pasando por el nivel celular que incluye las redes de neuronas, hasta a sistemas como el córtex cerebral o el cerebelo, y finalizando en el nivel más alto, el del sistema nervioso y su relación con el organismo. Por ello integrar toda esa información en una unidad resulta una tarea titánica, y más cuando necesitamos simplificar algo que ya de por sí es sumamente complejo y abarca muchos campos de conocimiento dispares. Se abordan aspectos tan variados como el funcionamiento de los neurotransmisores en la sinapsis, los mecanismos biológicos que subyacen al aprendizaje, la contribución de los genes al desarrollo neuronal desde etapas tempranas, la integración de la información en redes neuronales, las estructuras implicadas en procesos psicológicos básicos como la memoria, la coordinación motora, la percepción o el habla así como las posibles enfermedades que podrían afectar a esos procesos y, en definitiva, intentar dilucidar la organización y la función del sistema nervioso humano.

A lo largo de los capítulos se ofrecen páginas web interesantes, con muchos experimentos y juegos que motiven al alumno, y lecturas de diferentes niveles, pero todos ellos asequibles. Existen además pequeños módulos, con curiosidades, noticias, o hallazgos destacados. Finalmente hemos procurado recoger algunos de los científicos españoles y extranjeros, que han realizado contribuciones significativas en cada campo de investigación.

Sin duda alguna, conocer el funcionamiento del cerebro constituye uno de los retos más apasionantes para la inquisitiva mente humana. Y más aún si tenemos presente que cuando el hombre investiga los mecanismos de la función cerebral, está escudriñando precisamente los mismos recónditos y hasta ahora inaccesibles mecanismos que están en marcha en el momento de realizar la investigación. Es evidente que nuestro conocimiento parte de la observación, y en el caso del cerebro, de la auto observación a través de la propia estructura que observa.

Mara Dierssen

III. EL CEREBRO EN CIFRAS

III. El cerebro en cifras (*) (*) Valores promedio

PESO Y VOLUMEN

Peso del cerebro adulto:	1.300-1.500 gramos
Peso del cerebro del recién nacido:	350-400 gramos
Porcentaje del peso corporal total:	2%

El cerebro humano no es el más grande (las ballenas y los elefantes lo tienen mayor), pero sí es el mayor en proporción al peso corporal. En los últimos tres millones de años, el cerebro humano ha evolucionado y crecido enormemente, y esto tiene relación con la bipedestación. Algunas áreas del cerebro, como las partes anteriores (lóbulos frontales) y las laterales (lóbulos parietales), han crecido más que otras. El tamaño es algo mayor en los varones que en las mujeres.

Si se colocan todos lo nervios un detrás de otro, se alcanzaría una longitud de 150.000.000 de kilómetros.¡Es la distancia de la Tierra al Sol!

Las células de la glía son unas 10 veces más numerosas que las neuronas y sólo ocupan la mitad del volumen del tejido nervioso.

VOLUMEN INTRACRANEAL:

Total:	1.700 ml (100%)
Cerebro:	1.400 ml (80%)
Sangre:	150 ml (10%)
Líquido cerebroraquídeo:	150 ml (10%)

(Fuente: Rengachary, S.S. y Ellenbogen, R.G., editores, Principles of Neurosurgery, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005)

NEURONAS

Número promedio de neuronas en el cerebro:	100.000.000.000 (10^{11})

Relación de volumen entre la sustancia gris y la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales:

A los 20 años:	1,3
A los 50 años:	1,1

(Fuente: Miller, A.K., Alston, R.L. and Corsellis, J.A., Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyser, Neuropathol Appl Neurobiol, 6:119-132, 1980)

PORCENTAJE DEL CONSUMO DE OXÍGENO:

Sustancia blanca:	6%
Sustancia gris:	94%

NÚMERO DE CÉLULAS GLIALES EN EL CEREBRO:

10-50 veces el número de neuronas.

(Fuente: R.W. Williams and K. Herrup, Ann. Review Neuroscience, 11:423-453, 1988)

NÚMERO DE NEURONAS EN LA NEOCORTEZA O NEOCÓRTEX:

Mujeres:	19.300.000.000
Varones:	22.800.000.000

(Fuente: Pakkenberg, B., Pelvig, D., Marner,L., Bundgaard, M.J., Gundersen, H.J.G., Nyengaard, J.R. and Regeur, L. Aging and the human neocortex. Exp. Gerontology, 38:95-99, 2003 and Pakkenberg, B. and Gundersen, H.J.G. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. J. Comp. Neurology, 384:312-320, 1997.)

PÉRDIDA DE NEURONAS DE LA NEOCORTEZA:

Una por segundo (85.000 al día)

LONGITUD TOTAL DE LAS FIBRAS MIELINIZADAS EN EL CEREBRO:

150.000-180.000 kilómetros

(Fuente: Pakkenberg et al., 1997; 2003)

SINAPSIS

Número total de sinapsis (contactos entre neuronas)	100.000.000.000.000 (10^{14})

Una neurona puede hacer de 10 a 10.000 sinapsis y recibir información de otras 10.000 neuronas.

- El soma de una neurona mide de diez a ochenta micrómetros. El número de conexiones entre neuronas se va incrementando durante nuestra vida pudiendo llegar hasta 10.000 conexiones por cada neurona.

- Las neuronas de Purkinje son de las más voluminosas del cerebro. Se encuentran en la corteza cerebelosa y funcionan como auténticos microprocesadores controlando toda la información que sale del cerebelo y que es relevante para el control preciso de los movimientos.

- Los impulsos nerviosos se transmiten a una velocidad de 100 m/s, los más lentos van a 1 m/s.

- Las redes cerebrales relacionadas con la lectura ya están establecidas a la edad de 7 años.

Durante los fenómenos de isquemia cerebral, la microglia se activa muy rápidamente constituyendo la primera reacción defensiva del sistema nervioso.

Nuestro cerebro consume alrededor del 20% de la energía del cuerpo a pesar de suponer tan solo el 1% aproximadamente de la masa corporal.

CÓRTEZA (CÓRTEX)

Superficie:	2.500 cm^2

(Fuente: A. Peters, and E.G. Jones, Cerebral Cortex, 1984)

Espesor:	1,3-4,5 mm

PROPORCIÓN POR VOLUMEN (%)

	Rata	Humano
Córtex cerebral	31	77
Diencéfalo	7	4
Mesencéfalo	6	4
Rombencéfalo	7	2
Cerebelo	10	10
Médula espinal	35	2

(Fuente: Trends in Neuroscience, November 1995)

Porcentaje del volumen total del córtex cerebral:

Lóbulo frontal	41%
Lóbulo temporal	22%
Lóbulo parietal	19%
lóbulo occipital:	18%

(Fuente: Caviness Jr., et al. Cerebral Cortex, 8:372-384, 1998.)

Número de capas corticales:

6

1 mm^3 de sustancia gris cortical contiene 50.000 neuronas y 3 km de axones

1 mm^3 de sustancia blanca cortical contiene 9 m de axones

El isocórtex está organizado funcionalmente y estructuralmente en columnas cilíndricas radiales, llamadas columnas corticales.

Dimensiones medias de las columnas:	200-500 (micras de diámetro)
Número de neuronas en una columna:	2.000-10.000 (según el área cortical)
Número de columnas en la corteza humana	4 millones

Fisiología

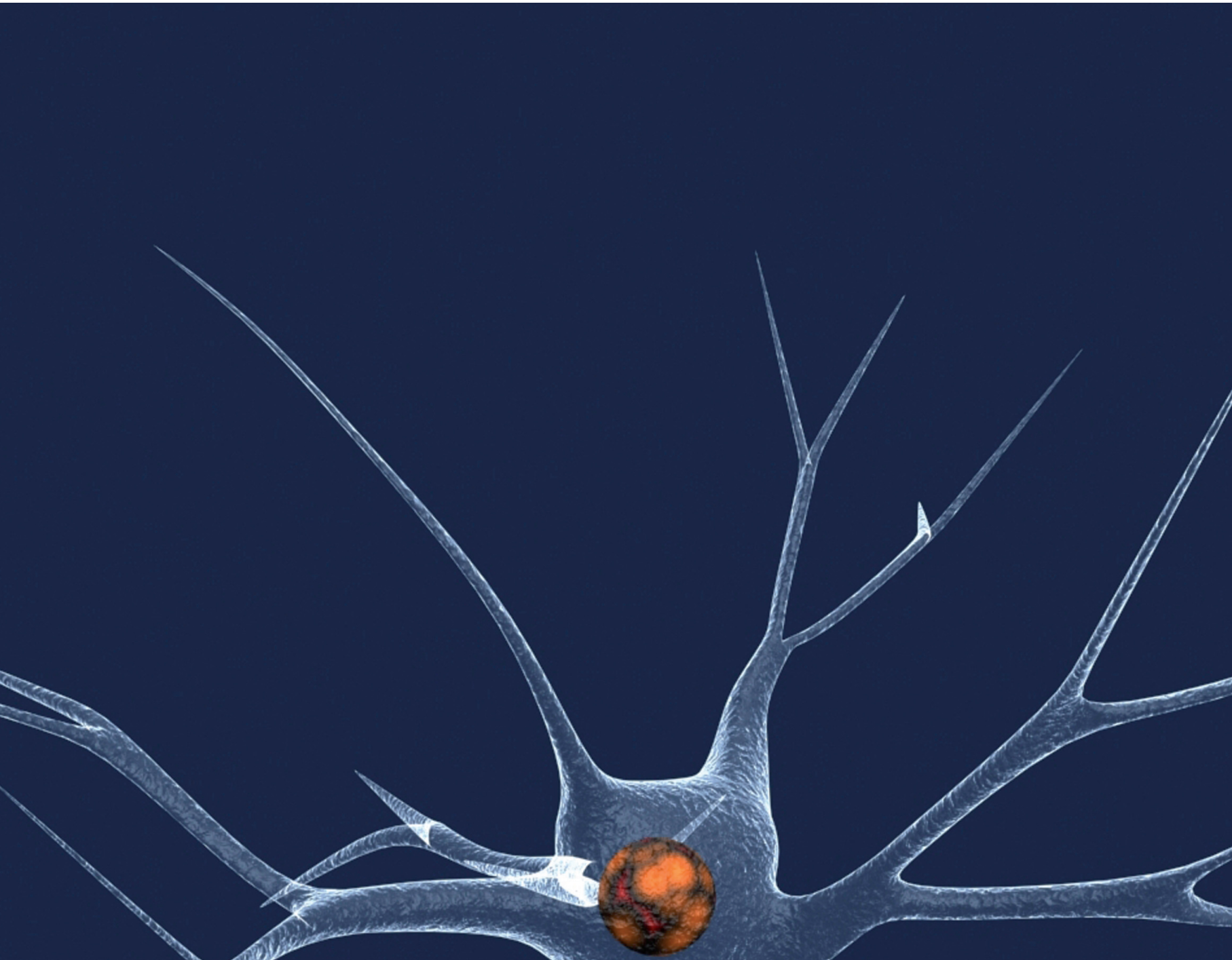
Electroencefalograma (EEG)	
Frecuencia ondas beta:	13-30 Hz
Frecuencia ondas alpha:	8-13 Hz
Frecuencia ondas theta	4-7 Hz
Frecuencia ondas delta	0,5-4 Hz

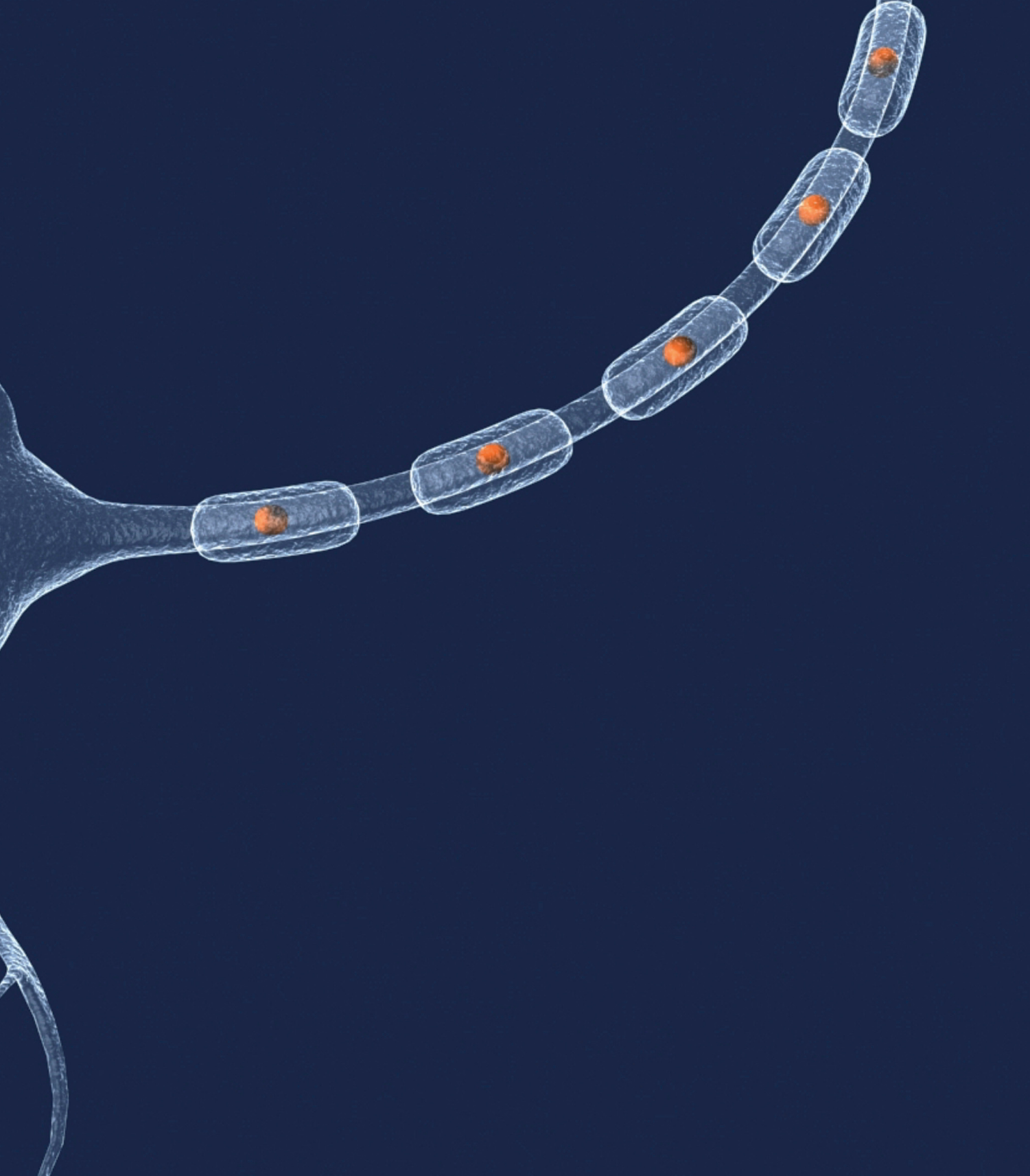
Record mundial de tiempo sin dormir: 264 horas (11 días) por Randy Gardner en 1965.

En Biopsychology (J.P.J. Pinel, Boston: Allyn and Bacon, 2000, p. 322), el record se atribuye a Maureen Weston que aparentement estuvo 449 horas (18 días y 17 horas) despierta. El Guinness Book of World Records (1990) atribuye el record a Robert McDonald con 453 horas y 40 minutos.

Lapso de tiempo hasta quedar inconsciente tras la pérdida de aporte sanguíneo al cerebro: 8-10 segundos
(Fuente: http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html)

IV. QUÉ ES LA NEUROCIENCIA





IV. Qué es la neurociencia

La neurociencia es la disciplina que estudia la estructura, la función, el desarrollo, la química, la farmacología y la patología del sistema nervioso. El estudio biológico del cerebro es un área multidisciplinar que involucra muchos niveles de estudio: el molecular, el celular (neuronas individuales), los circuitos locales, las unidades neuronales como las columnas corticales, las áreas funcionales (por ejemplo, las de la percepción visual), los sistemas (por ejemplo, el córtex cerebral o el cerebelo) e incluso el sistema nervioso completo.

Sociedad Española de NeuroCiencia

La Sociedad Española de Neurociencia

España tiene una gran tradición en neurociencias, con figuras de enorme relevancia internacional, como Santiago Ramón y Cajal, pero también otros quizá menos conocidos como Del Río Hortera o Lorente de Nó. Sin embargo, hay pocos científicos dedicados a la esta disciplina. Solamente en Nueva York hay unos 4.000 científicos que estudian el cerebro, mientras que en toda España hay unos 1.000. La Sociedad Española de Neurociencia (SENC) se fundó en 1985 como respuesta española al reto de aunar esfuerzos para avanzar en el conocimiento del sistema nervioso y difundir este conocimiento entre los propios investigadores y a la sociedad en general.

Los 920 miembros con que cuenta en la actualidad proceden de ámbitos muy variados de formación: la biología molecular y celular; la bioquímica, la fisiología y la farmacología; la anatomía y la biología del desarrollo; las ciencias de la conducta; la biología de sistemas; la física, la bioinformática y las matemáticas; la neurología, la neurocirugía y la psiquiatría. La multidisciplinariedad de enfoques y de métodos ha demostrado ser imprescindible para optimizar la investigación neurocientífica, diseñar nuevos abordajes y sentar las bases de avances sustantivos en nuestro conocimiento del cerebro, la médula y el sistema nervioso periférico en condiciones normales y patológicas.

Desde 1998 la SENC forma parte, como miembro fundador, de la Federación Europea de Sociedades de Neurociencia (FENS), que agrupa a neurocientíficos de 22 países y ocho sociedades científicas especializadas.

Fuente: Sociedad Española de Neurociencia (www.senc.es)

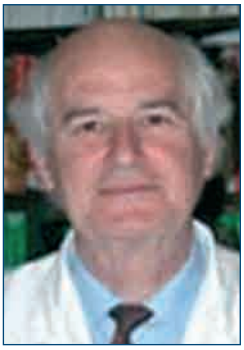
Presidentes de la SENC

Elio García-Austt
(1985-1987)

Fernando Reinoso Suárez
(1987-1989)

Joaquín del Río Zambrana
(1989-1991)

Carlos Belmonte Martínez
(1991-1993)



Antonio García García
(1993-1995)

José López Barneo
(1995-1997)

Luis Puelles López
(1997-1999)

Carlos Avendaño Trueba
(1999-2001)

Luis Miguel García Segura
(2001-2003)

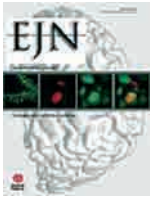
Francesc Artigas Pérez
(2003-2005)

Sociedades españolas relacionadas con la neurociencia

- Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares
- Asociación Española de Metodología de las Ciencias del Comportamiento
- Federación Española de Asociaciones de Psicoterapeutas
- Fundación Cerebro Mente
- Red Glial Española
- Sociedad Balear de Neurocirugía
- Sociedad Española de Anatomía Patológica
- Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
- Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas
- Sociedad Española de Geriatría y Gerontología
- Sociedad Española de Neurocirugía
- Sociedad Española de Neurología
- Sociedad Española de Neurología Pediátrica
- Sociedad Española de Psiquiatría
- Sociedad Española de Psicofisiología
- Sociedad Española de Psicooncología
- Sociedad Española de Psicogeriatría

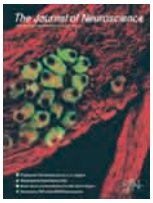
Sociedades internacionales

La Federación Europea de Sociedades de Neurociencia (FENS) www.fens.org



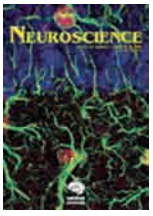
Integra a las sociedades española y europea de neurociencia y otras sociedades europeas relacionadas con el cerebro. La FENS se estableció para fomentar el avance de la investigación y la educación en las neurociencias.

La Society for Neuroscience (SFN) www.sfn.org



Es la mayor organización de científicos y médicos dedicada a la comprensión del cerebro, la espina dorsal y el sistema nervioso periférico. Los objetivos de esta sociedad son avanzar en la comprensión del sistema nervioso, promover la educación en las neurociencias e informar al público sobre los resultados e implicaciones de las nuevas investigaciones.

International Brain Research Association (IBRO) www.ibro.org



Fue fundada en 1960 en respuesta a la necesidad de crear una organización central que permitiera una mejor utilización y movilización de los recursos científicos internacionales para la investigación en Neurociencia. En 1976 se convierte en miembro asociado del International Council of Scientific Unions (ICSU) que forma parte de la UNESCO. Representa los intereses de unos 51.000 neurocientíficos en 111 países del mundo.

The European Dana Alliance For The Brain (EDAD) www.edab.org

El objetivo general de esta rama europea de la Dana Alliance, una fundación de la SFN, es ofrecer información al público en general sobre la importancia de las investigaciones en neurociencia. El propósito es diseminar información relevante sobre el funcionamiento del sistema nervioso, tanto en estado de salud como en la enfermeda. En esta página web pueden encontrarse listados interesantes de actividades, cursos, etc., organizados en todo el mundo. Una de las actividades más conocidas de la Dana Alliance es la Semana Mundial del Cerebro, que se celebra conjuntamente en más de 60 países. Se trata de una de las actividades que intentan promover una mayor y mejor difusión de la importancia de la investigación sobre el cerebro.

Otras sociedades y asociaciones internacionales

European Brain and Behaviour Society	**(http://www.ebbs-science.org/)**
Dana Aliance for Brain Initiatives	**(http://www.dana.org/)**
Federation of the European Psychophysiology Societies	**(http://www.feps.org/)**
Human Frontier of Science Program	**(http://www.hfsp.org/)**
International Behavioural and Neural Genetics Society	**(http://www.ibangs.org:16080/portal/)**
International Society for Neurochemistry	**(http://www.neurochemistry.org/)**

Webs interesantes

http://www.neuropat.dote.hu/history.htm

Página web sobre neuroanatomía y neuropatología en internet

http://faculty.washington.edu/chudler/introb.html

Neurociencia para niños

http://www.uic.edu/depts/mcne/founders/

Página web sobre los fundadores de la neurología

http://www.ishn.org

International Society for the History of Neuroscience

http://www.deakin.edu.au/hmnbs/psychology/gagepage/

Página web sobre Phineas Gage

http://faculty.washington.edu/chudler/nobel.html

Premios Nobel en neurociencias

http://www.nature.com/nrn/history.html

Artículo históricos de Nature Reviews Neuroscience

Lecturas recomendadas

Bear, M., Connors, B., Paradiso, M. (1998) NEUROCIENCIA, EXPLORANDO EL CEREBRO. Ed. Masson-Williams & Wilkins

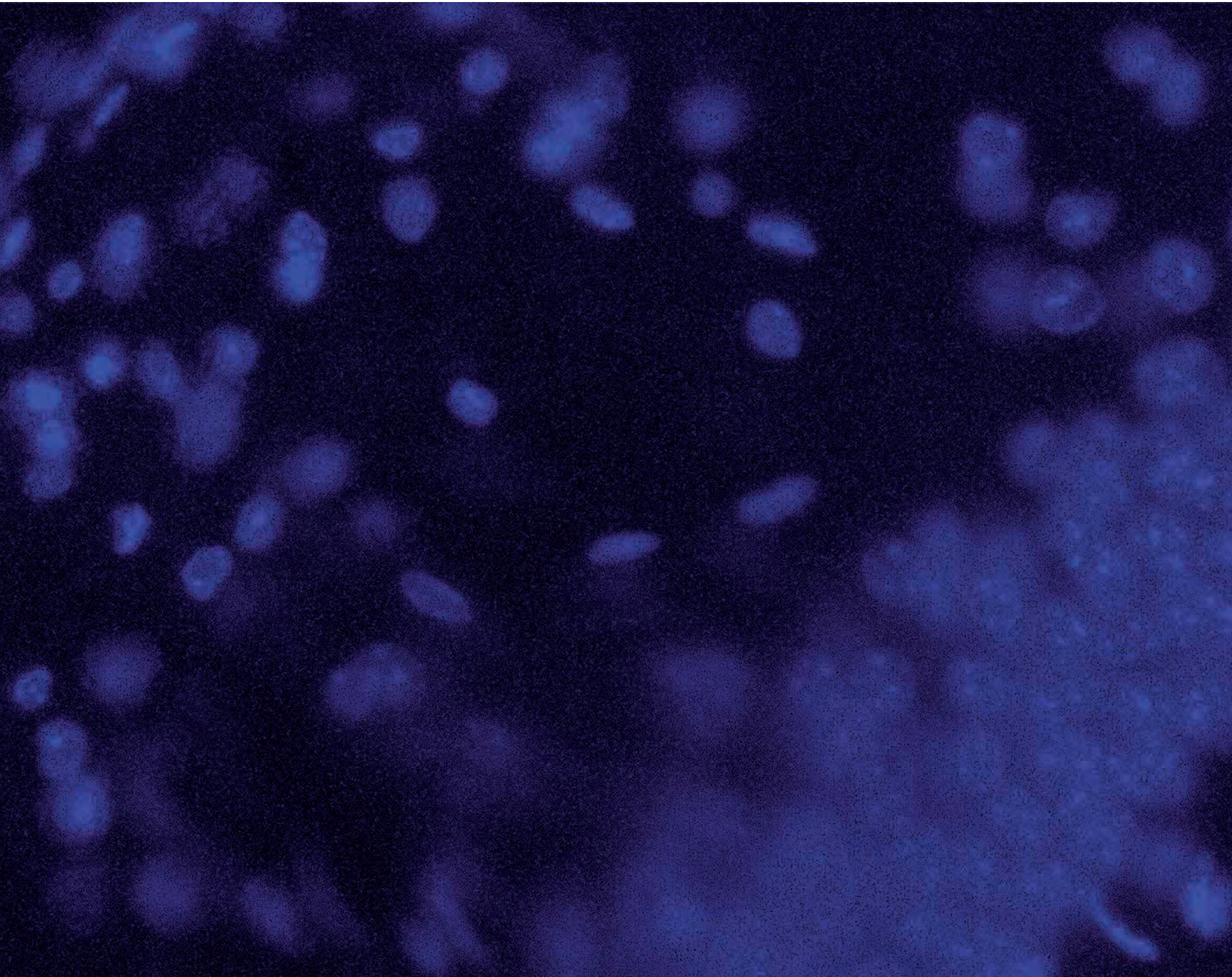
Delgado, JM., Ferrús, A., Mora, F., Rubia, FJ. (1998) MANUAL DE NEUROCIENCIA. Ed. Síntesis

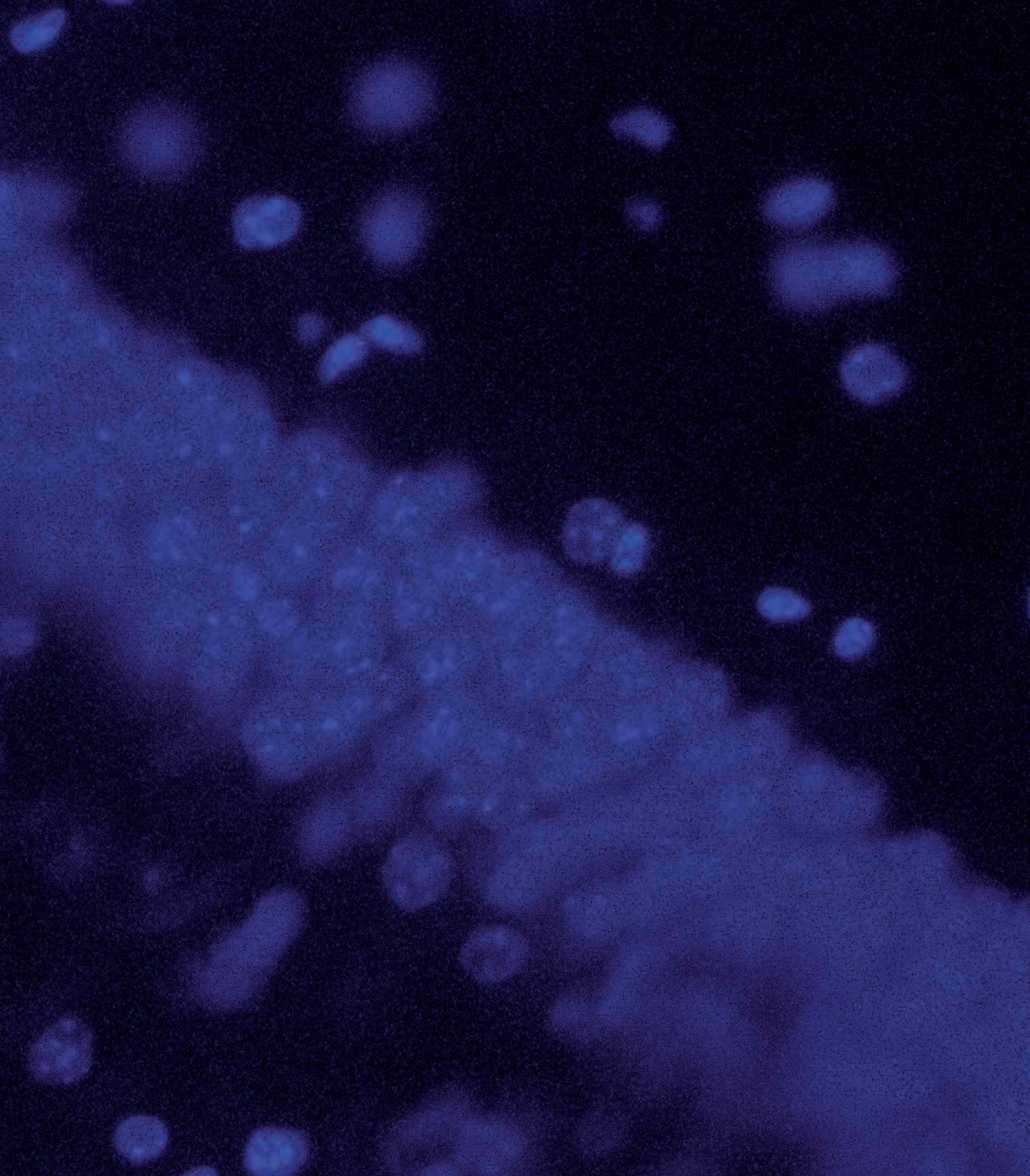
Gazzaniga, M. (2004) THE COGNITIVE NEUROSCIENCE. Ed. The Mit Press

Kandel, E. (2001) PRINCIPIOS DE NEUROCIENCIA. Ed. McGraw-Hill

Brain Briefings, Society for Neurosciences (http://www.sfn.org/index.cfm?pagename=brainBriefings_main&section=publications)

1. EL SISTEMA NERVIOSO, UNA VENTANA A LOS MISTERIOS DE LA MENTE





1. El sistema nervioso, una ventana a los misterios de la mente

Carla Obradors, Ignasi Sahún, Xavier Gallego, Alejandro Amador-Arjona, Gloria Arqué, María Martínez de Lagrán, Mara Dierssen

Imaginemos que hace muchas horas que no comemos nada. Sentimos un vacío en el estómago, empezamos a estar de mal humor, recordamos aquella paella que comimos hace unos días y la boca "se nos hace agua". Pero, ¿cómo puede saber nuestro organismo que tenemos hambre? ¿cómo puede llegar a remediar la necesidad de comer? Muchos de los procesos que permiten nuestra vida diaria como percibir el color, localizar los sonidos o recordar son fruto de la actividad de los cientos de miles de neuronas de nuestro cerebro.

Supongamos que llegamos a la playa. ¡Hace muchísimo calor! Nos quitamos las zapatillas para poder andar por la arena pero… ¡la arena está ardiendo! ¿Cómo sabemos que nuestros pies se están quemando? ¿Qué decide que debemos apartarlos del calor y empezar a correr?

Puede que muchos nunca se hayan formulado estas preguntas. Pero es realmente fascinante conocer de qué manera nuestro cuerpo puede detectar las necesidades que tenemos en cada momento y saber cómo satisfacerlas. Nuestro organismo tiene un sistema muy complejo encargado de controlar no solamente estas funciones, sino de percibir, sentir, recordar, organizar, generar movimientos: es el sistema nervioso.

1.1. Un sistema integrador y de control

El sistema nervioso está formado, de hecho, por un conjunto de órganos y estructuras que trabajan de forma coordinada. Así pues, su función es mantener una comunicación continua entre todo el cuerpo y el cerebro (el órgano principal de este sistema) con el fin de controlar que todas las funciones de los otros sistemas de órganos se realicen adecuadamente, y de permitir que se desarrollen funciones específicas de adaptación al entorno (memoria, aprendizaje, etc.) El sistema nervioso está dividido en dos subsistemas: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) (figura 1.1).

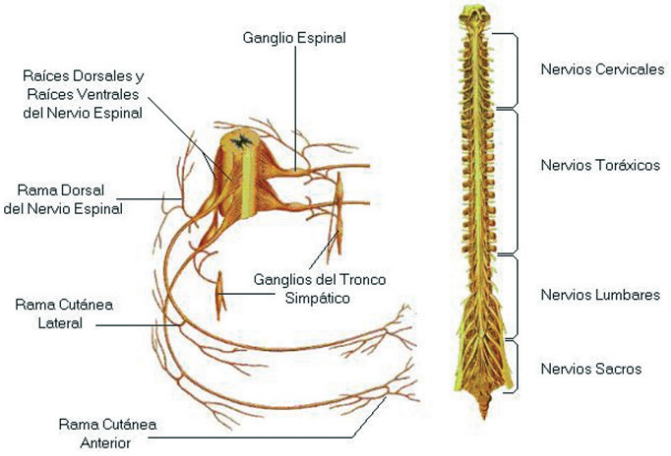


Figura 1.1: El sistema nervioso periférico
Fuente: Imagen obtenida de la página web www.nlm.nih.gov modificada

El SNC está formado por el encéfalo o cerebro, alojado en la cavidad craneal, y la médula espinal, que discurre por dentro de la columna vertebral. El encéfalo de un animal adulto contiene diversas porciones que se diferenciaron durante su desarrollo: el encéfalo posterior o rombencéfalo, el encéfalo medio o mesencéfalo y el encéfalo anterior o prosencéfalo (figura 1.2).

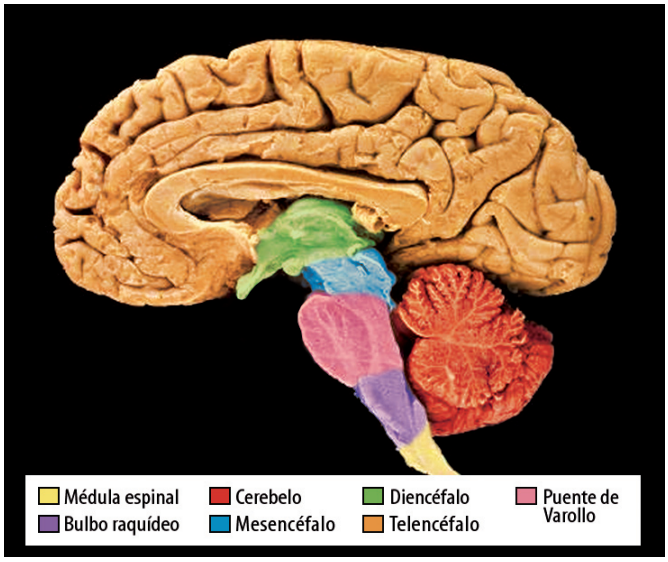


Figura 1.2: Estructura y subdivisiones del encéfalo
Fuente: Imagen obtenida de www.encarta.msn.es y modificada posteriormente

Cada una de estas porciones contiene estructuras muy diversas (figura 1.3) que realizan funciones muy importantes, algunas de las cuales se irán describiendo a lo largo de este capítulo. Como el cerebro procede de un tubo (el llamado tubo neural), en su interior se encuentran unos orificios, los ventrículos cerebrales, que son unos espacios bien definidos y llenos de líquido (el líquido cefalorraquídeo) situados en cada uno de los dos hemisferios (figura 1.4).

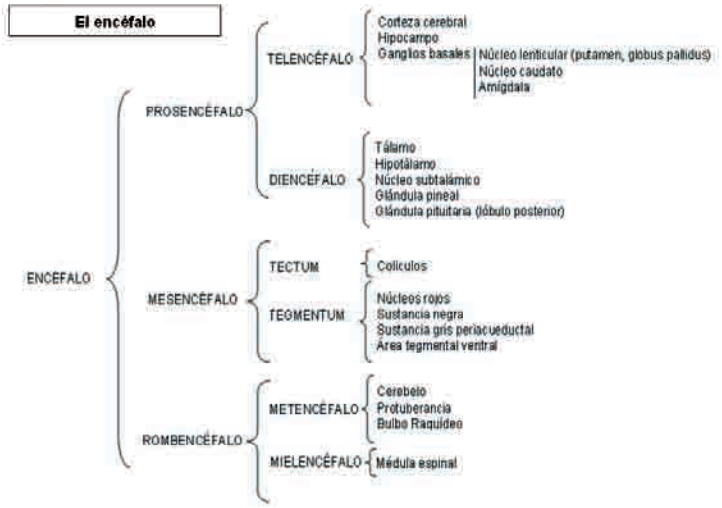


Figura 1.3: Estructuras que componen el encéfalo

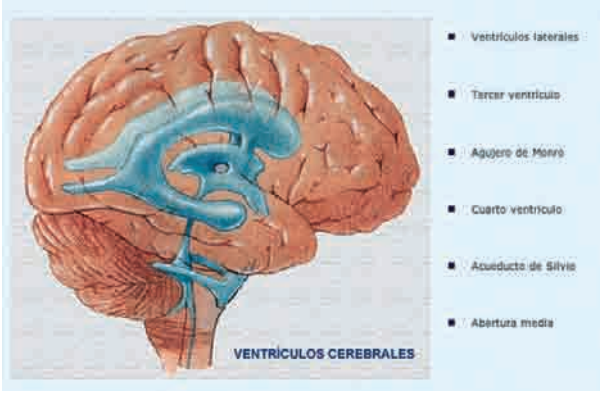


Figura 1.4: Los ventrículos cerebrales
Fuente: http://www.iqb.es/neurologia

Por otro lado, el SNP está formado por un conjunto de nervios que se distribuyen a través de todo el organismo y que se encargan de mantener una comunicación continua entre el SNC y el resto del cuerpo. Así pues, los nervios reciben y transmiten información desde y hacia el SNC (figura 1.1).

1.2. El cerebro

El cerebro es el órgano principal del sistema nervioso. Se encarga de dirigir todo lo que hace nuestro cuerpo, tanto lo que hacemos voluntariamente o de forma consciente (correr, saltar, escribir, hablar, leer, etc.) como las acciones que suceden en nuestro organismo sin que nos demos cuenta (respirar, latir el corazón, hacer la digestión, etc.). Para conseguirlo, el cerebro necesita que el sistema nervioso le informe de cualquier cambio que ocurra en cada punto de nuestro organismo; y deberá a su vez generar patrones de actividad que, de forma no consciente, permitan regular automáticamente las funciones autonómicas es decir, independientes o fuera del control voluntario. Algunas personas (fakires, yoghis, etc.) son capaces de controlar estas funciones de forma voluntaria.

> *"El cerebro es un mundo que consta de numerosos continentes inexplorados*
> *y grandes extensiones de territorio desconocido"*
> *Santiago Ramón y Cajal*

¿Qué características generales tiene el cerebro? El cerebro humano está compuesto principalmente por agua y pesa aproximadamente 1,3-1,5 kg, equivalente al 2% del peso total del cuerpo (véase El cerebro en cifras). Si lo miramos desde arriba viendo sólo su superficie, la corteza cerebral, nos daremos cuenta de que está formada por dos mitades aparentemente simétricas pero no idénticas, llamadas hemisferio derecho y hemisferio izquierdo. Cada hemisferio cerebral se encarga de controlar uno de los lados del cuerpo. Algo curioso es que lo hacen de forma cruzada; es decir que el hemisferio derecho se encarga de controlar el lado izquierdo del cuerpo (y no el derecho) y viceversa (figura 1.5). Los dos hemisferios están unidos por un haz de vías nerviosas que conforman una estructura denominada cuerpo calloso. El cuerpo calloso es una hoja de sustancia blanca, de forma cuadrilátera, tendida transversalmente de un hemisferio al otro; es un vasto sistema de asociación que reúne entre las dos mitades del cerebro puntos no simétricos de la corteza. Está presente en todos los mamíferos, excepto en los marsupiales y los monotremas (mamíferos que ponen huevos).

Uno de los trabajos más interesantes que se han realizado sobre los dos hemisferios lo llevó a cabo Roger Sperry, trabajando con personas que había sufrido una operación quirúrgica para controlar su epilepsia. Parece que, en algunos casos, la epilepsia intratable puede ser casi eliminada seccionando el cuerpo calloso (callosotomía). En cierto sentido, estas personas realmente tenía dos cerebros (o dos cortezas cerebrales, para ser más exactos). Sperry encontró que si ponía algo en la mano derecha de una de estas personas después de su operación, podía decir lo que era. Pero si lo ponía en su mano izquierda, no podían hacerlo. Esto es fácil de comprender: la sensación de un objeto en la mano derecha se transmite hasta el hemisferio izquierdo y, puesto que ésta es la zona del lenguaje, la persona podía decir lo que era. La sensación de un cosa en la mano izquierda, sin embargo, va hacia el hemisferio derecho, donde no reside la facultad del habla.

Por otra parte, los ojos están conectados con los hemisferios de una forma un tanto complicada. La parte derecha de cada retina (la cual ve las cosas a la izquierda del punto de fijación) va hacia el hemisferio izquierdo. Esto significa que, si se tiene a alguien con la mirada fija en un punto y se le muestra brevemente algo a la izquierda, es el hemisferio derecho el que recibe la información. Si se le muestra algo a la derecha, es el hemisferio izquierdo el que recibe la información. Sperry proyectaba cosas en una pantalla y pedía a los pacientes que dijesen lo que habían visto o bien que cogiesen lo que habían visto con una mano u otra de una caja llena de cosas. Así, si mostraba una pelota en la parte izquierda de la pantalla y un lápiz en la derecha, la persona podía decir "lápiz" (usando los centros del lenguaje del hemisferio izquierdo) pero cogía una pelota de la caja con su mano izquierda (usando el hemisferio derecho).

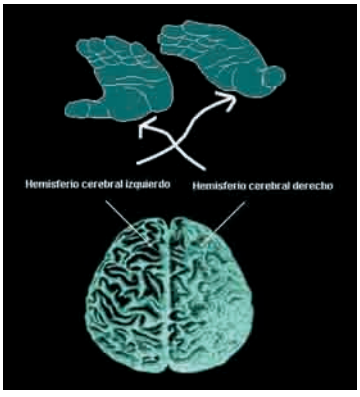


Figura 1.5: El hemisferio derecho controla la parte izquierda del cuerpo y el hemisferio izquierdo controla la parte derecha del cuerpo.
Fuente: Imágenes obtenidas de las páginas web http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/58/Human_brain.png/200px-Human_brain.png y http://www.bodley.ox.ac.uk/dept/preservation/training/handling/hands.gif, modificadas posteriormente

1.3. La corteza cerebral

La corteza cerebral es la capa evolutiva más reciente del cerebro, que recubre como un manto (el manto cortical) las regiones cerebrales más primitivas (véase el capítulo 7). Es en la corteza cerebral donde se integran las capacidades cognitivas, donde se encuentra nuestra capacidad de ser conscientes, de establecer relaciones y de hacer razonamientos complejos. Así pues, las habilidades cognitivas de cada especie animal dependen no solamente de la relación existente entre el tamaño de

su cerebro y el de su cuerpo, sino también de la extensión total de su corteza cerebral. Cuanta más superficie de corteza cerebral tenga una especie animal, más inteligente es (véanse los capítulos 6 y 11). Así, el ser humano y el delfín tienen muchos pliegues en la corteza cerebral, ya que tienen que conseguir acoplar mucha superficie de corteza dentro de su cabeza; mientras que los animales menos complejos como el gato tienen la corteza muy lisa (figura 6.1). ¡La suma de la superficie extendida (sin pliegues) de los dos hemisferios cerebrales del ser humano llega a ser de un metro cuadrado! En comparación, la superficie cortical de un chimpancé sólo sería de un folio, la del mono ocuparía la superficie de una tarjeta postal y la de la rata la de un sello de correos (véase el módulo ¿El tamaño importa?).

¿El tamaño importa?

Las ideas sobre la relación entre el tamaño del cerebro y la inteligencia están basadas en los datos del avance en la escala evolutiva, en la que gradualmente fue creciendo el volumen del cerebro. Si comparamos un cerebro muy grande, de 1.800 g, con otro pequeño, de 900 g, en esos 900 g de diferencia hay millones de neuronas, pero esto no es indicativo de las capacidades de ambos cerebros. Hay personas con cerebros muy pequeños y muy inteligentes, y otras con cerebros muy grandes que no lo son tanto. Se ha sugerido que algunas regiones del cerebro dependen de la herencia genética y que su tamaño puede estar en relación directa con la inteligencia. El estudio anatómico del cerebro de Albert Einstein revela que el tamaño global de su cerebro era relativamente pequeño, pero las áreas relacionadas con el cálculo presentaban hasta un 15% más de desarrollo que en otros cerebros estudiados. Otros elementos, como son las conexiones entre las neuronas, son necesarios para poder explicar la actividad cerebral de cada individuo y sus consecuencias sobre funciones como la memoria o el aprendizaje.

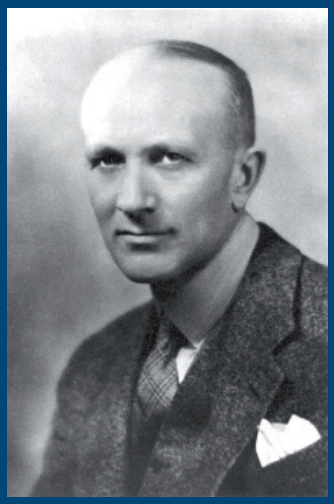
Un neurocientífico español colabora con la NASA

Javier de Felipe (Madrid, 1953) es profesor de investigación en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Cientoficas (CSIC). Ha sido el primer científico español en recibir el prestigioso premio Krieg Cortical Kudos del Cajal Club de Estados Unidos y ha colaborado con la NASA para estudiar el efecto de las condiciones del espacio sobre el cerebro. Dedica su investigación al estudio microanatómico de la corteza cerebral humana, para conocer las alteraciones relacionadas con el Alzheimer, la epilepsia o la esquizofrenia.

El cerebro es un órgano que funciona como un todo, pero, a su vez, tiene áreas en la corteza que están más relacionadas con una función que con otras. Cada uno de los hemisferios cerebrales se puede subdividir en diversas regiones que se encargan de dirigir diferentes procesos o actividades (figura 1.5). La neurociencia intenta establecer una correlación entre función y estructura a distintos niveles, con el fin de construir una cartografía que incluye sistemas como las redes corticales y sus conexiones. Resulta difícil y arbitrario definir qué es una función. Los clínicos, los fisiólogos y los psicólogos tienen diferentes conceptos sobre el mismo comportamiento. Descomponer un comportamiento complejo en sus componentes conlleva el riesgo de perder el significado y la significación biológica del mismo para el organismo. Además, si fraccionamos las funciones, podemos encontrarnos con frecuencia con que obtenemos un componente de muchos comportamientos complejos; y así es menos probable que puedan ser localizados, si es que existe dicha posibilidad.

En el pasado, los mapas corticales eran anatómicos, basados en la citoarquitectura, como el conocido mapa de Broadmann de 1909. Este autor indicó las fronteras de la citoarquitectura usando distintos gráficos, pero en realidad hay relativamente poco consenso entre los investigadores acerca del número de áreas que pueden distinguirse con seguridad. La confección del mapa arquitectónico completo de un cerebro es un proceso muy difícil y que requiere mucho tiempo; además, puede que existan más variaciones individuales de las que se aprecian en las pocas muestras disponibles en cada estudio.

Los mapas funcionales han evolucionado gracias a la información obtenida a partir de varias técnicas fisiológicas, desde la ablación cortical, pasando por la degeneración nerviosa retrógrada y la estimulación cortical, hasta la activación funcional. Uno de los mejores ejemplos de un mapa funcional es el de la corteza de Penfield, que procede de la estimulación cortical (véase el módulo El homúnculo de Penfield). Algunas de las pruebas recientes procedentes de experimentos fisiológicos indican una gran cantidad de plasticidad de los mapas corticales, lo cual modifica el concepto de correspondencia exacta entre la función y las áreas corticales.



El homúnculo de Penfield

Los experimentos del doctor Wilder Penfield de estimulación de la corteza le permitieron desarrollar un mapa completo de la corteza motora, conocida como el homunculus motor. Penfield usaba una imagen parecida para representar el cuerpo según el tamaño de la superficie del córtex motor que controlaba los movimientos voluntarios. A veces visto como un mapa cerebral del cuerpo, el homúnculo motor es en realidad un mapa de la asociación proporcional del córtex con los territorios sensoriales del cuerpo. El hecho más destacable de este mapa es que las áreas adjudicadas a varias partes del cuerpo en la corteza son proporcionales no a su tamaño, sino a la complejidad de los movimientos que ellos pueden realizar. De ahí que las áreas para la mano y la cara sean grandes comparadas con las dedicadas al resto del cuerpo. Esto no es ninguna sorpresa, porque la velocidad y la destreza de la mano humana y los movimientos de la boca nos dan dos de las facultades claramente humanas: la capacidad de usar instrumentos y la capacidad de hablar (lenguaje).

Figura 1.6: Homúnculos sensorial (izquierda) y motor (derecha)
Fuente: Imagen obtenida de www.wikipeida.ee

1.4. Los lóbulos frontales y la personalidad

Los lóbulos frontales son los encargados de razonar, de defender nuestras ideas, de modular nuestras emociones y de hacer planes. Se han asociado aspectos de la forma de ser y del carácter y el juicio moral con el lóbulo frontal. También se han observado muchos casos de personas con tumores o lesiones en esta región a los que les cambia su forma de ser, volviéndose irresponsables, con malos modales, inconstantes, incapaces de distinguir entre el bien y el mal, o de sentir emociones. Es el caso de Phineas Gage, el capataz de ferrocarril inglés al que una barra de hierro le atravesó el cráneo (véase el módulo La asombrosa historia de Phineas Gage, en el capítulo 10). Podríamos decir que los lóbulos frontales son los responsables de nuestra personalidad.

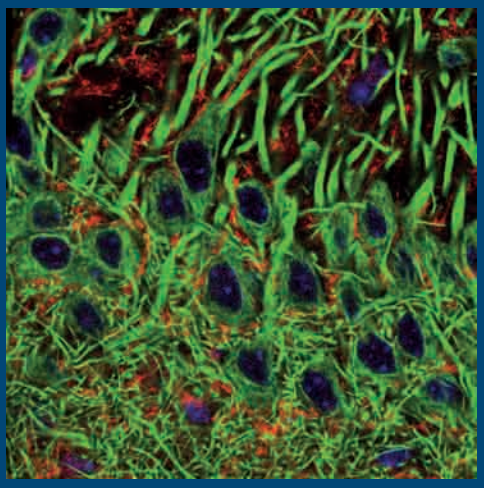
Además, contienen una región que se encarga de dirigir voluntariamente la contracción de los músculos del cuerpo para poder realizar los movimientos que nosotros queramos (levantar una mano, cerrar los ojos, girar la cabeza, etc.). Se trata de una parte importante de lo que denominamos cerebro motor (véase el módulo El cerebro motor). Por otro lado, el lóbulo frontal izquierdo contiene una pequeña región muy importante que se encarga de convertir nuestros pensamientos en palabras; es decir, interviene de forma muy importante en el lenguaje. Aunque la función del lenguaje está bastante bien localizada, esta zona no se dedica exclusivamente al lenguaje, sino que interviene principalmente en el lenguaje; además, no es la única región del cerebro que lo hace.

Figura 1.7: Zonas especializadas de la corteza cerebral
Fuente: Imagen obtenida de la página http://apiepa.galeon.com/max-centrosx.gif y modificada posteriormente

1.5. Aprender con el ejemplo

La mejora de la ejecución de un movimiento una vez que se han memorizado los gestos implicados, se consigue simplemente ensayando el movimiento mentalmente. Este proceso se denomina "representación mental", y es comúnmente usado por esquiadores de descenso, por ejemplo, cuando mentalmente ensayan el camino a recorrer antes de empezarlo. Este fenómeno por el cual la imaginación de una acción activa las mismas áreas cerebrales que la realización de la acción puede aplicarse hasta en la observación de una acción realizada por alguien. El descubrimiento de las neuronas espejo en la década de 1990 proporcionó una base celular para este fenómeno. Estas neuronas se activan en ambos casos: cuando se realiza una acción y cuando se ve a alguien realizarla.

El cerebro motor



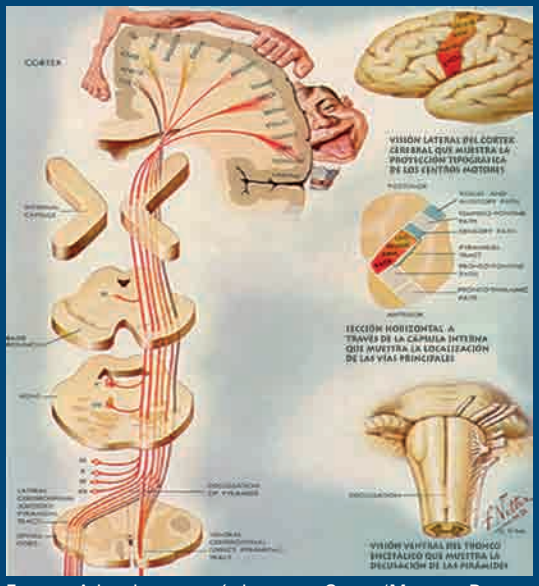
Los seres humanos, como otros organismos, han desarrollado toda una serie de conductas para adaptarse a su ambiente. Cualquier conducta requiere por definición la generación de una serie de movimientos organizados en patrones más o menos estables. Para poder realizar tales movimientos, para mantener la postura, el cuerpo humano debe sincronizar la contracción y relajación de unos 600 músculos que mueven un esqueleto de más de 200 huesos. En los seres humanos, la planificación y la ejecución de movimientos voluntarios ha alcanzado un nivel alto de precisión y originalidad. Conservamos muchos reflejos que aparecieron en los inicios de la evolución. Pero hasta nuestros movimientos voluntarios más simples son gobernados por comandos sumamente complejos del sistema motor

Una de las áreas cerebrales más implicadas en el control de los movimientos voluntarios es la **corteza motora**, que está localizada en el lóbulo frontal, justo antes del surco central que separa éste del lóbulo parietal. La entrada de información a la corteza motora procede principalmente de regiones vecinas de la corteza y del tálamo. Las proyecciones desde la corteza motora se producen a través de unas células, conocidas como neuronas piramidales, algunas de las cuales tienen casi 0,1 mm de diámetro. Estos axones, que son muy largos, descienden por la médula espinal, donde hacen uniones con las neuronas motoras (motoneuronas). Así pues, la información que viaja del cerebro a los músculos pasa por dos neuronas para transmitir la orden de ejecución de un movimiento voluntario. Por el contrario, los movi mientos reflejos son involuntarios, simples, rápidos y estereotipa-

dos. El recorrido que permite movimientos reflejos está localizado en la médula espinal y, a diferencia de movimientos voluntarios, no requiere ninguna orden del cerebro.

Otra de las estructuras implicadas en el control motor es el cerebelo, formado por dos hemisferios, y el vermis en el centro. El cerebelo (metencéfalo) es un órgano presente en todos los vertebrados, pero con diferentes grados de desarrollo: muy reducido en los peces, reptiles y pájaros, alcanza su máximo desarrollo en los primates y en el hombre.

Las células principales de la corteza cerebelosa son células grandes, en forma de pera llamadas células de Purkinje (deben su nombre al anatomista checo que las describió en 1837). La corteza cerebelosa está formada por tres capas de células: la capa molecular (neuronas de cesta), la capa de las células de Purkinje y la capa de células granulares (capa granular). En una persona sana, el cerebelo recibe la información sobre el movimiento intencionado desde las cortezas sensorial y motora, y devuelve esta información a la corteza motora con la información acerca de la dirección requerida, la fuerza y la duración del movimiento. El cerebelo almacena secuencias aprendidas de movimientos, participa en la afinación y coordinación de movimientos producidos en otras partes del cerebro e integra todas estas informaciones para producir movimientos fluidos.



Fuente: Atlas de anatomía humana. Setter (Masson, Barcelona 2004. Modificada posteriormente)

La tercera de las estructuras implicadas en el sistema motor son los ganglios basales. Los ganglios basales principales son el núcleo caudado, el putamen, y el globus pallidus. Estas estructuras están interconectadas y reciben la información de varias regiones de la corteza. Una vez que han procesado esta información, la devuelven a la corteza motora a través del tálamo. Así, los ganglios basales tienen un papel importante en la iniciación y la regulación de las órdenes motoras.

Para realizar movimientos dirigidos a un objetivo, la corteza motora debe recibir primero la información de varios lóbulos del cerebro: del lóbulo parietal, la información sobre la posición del cuerpo en el espacio; de la parte anterior del lóbulo frontal, la información sobre el objetivo que se piensa alcanzar y una estrategia apropiada para alcanzarlo; del lóbulo temporal, la información sobre la memoria de estrategias y contexto. Además, para asegurar que todos estos movimientos son rápidos, precisos, y coordinados,

(Continua en la página siguiente)

el sistema nervioso debe recibir constantemente la información sensorial del mundo exterior y usar esta información para ajustar y corregir la trayectoria de la mano y el cuerpo. El sistema nervioso consigue estos ajustes principalmente por medio del cerebelo, que recibe información sobre las posiciones del cuerpo en el espacio.

1.6. Los lóbulos parietales y las sensaciones

Bajo los lóbulos frontales están los lóbulos parietales (de la palabra latina que significa pared). Cada lóbulo parietal incluye un área llamada córtex somatosensorial, justo debajo del surco que lo separa del lóbulo frontal. Al igual que en el córtex motor (véase el módulo El cerebro motor) cuando se estimulaban diversos puntos de este área los pacientes describían sensaciones como si les tocasen en varias partes de su cuerpo. Así pues, se puede trazar un mapa del córtex somatosensorial, con la boca y la cara cercana a las sienes y las piernas y los pies en la parte superior de la cabeza.

Los lóbulos parietales son los que reciben la información de las sensaciones del gusto, del tacto, de la presión, de la temperatura y del dolor (véanse los módulos Sentir el mundo y El dolor). Además, también se encargan de asociar las informaciones visuales y auditivas con nuestra memoria para darles significado. Por esta razón, cuando una persona tiene estos lóbulos dañados a causa de un accidente o una enfermedad, es incapaz de entender el lenguaje oral o escrito.

Sentir el mundo

No existe un acuerdo firme entre los neurólogos sobre el número exacto de sentidos. El desacuerdo también procede de la ausencia de consenso en cuanto a lo que debe ser la definición de un sentido. Aunque todavía se enseña rutinariamente a los niños en la escuela que hay cinco sentidos (vista, oído, tacto, olfato y gusto; clasificación creada inicialmente por Aristóteles), en los humanos existen por lo menos nueve sentidos diferentes, y en los demás organismos hay un mínimo de dos. Los sistemas sensoriales están formados por un conjunto de

órganos especializados que permiten a los organismos captar una amplia gama de señales provenientes del mundo exterior. Dicha información es fundamental para la adaptación de los seres vivos al medio. Dentro de cada sistema, los receptores sensoriales son las estructuras que tienen como misión detectar las modificaciones del entorno y transformarlas en señales que pueda entender y manejar el sistema nervioso. Como estos receptores reciben señales del exterior del cuerpo se llaman externoceptores.

Para los organismos también es fundamental estar informados de lo que ocurre en el medio interno. En este caso hablaremos de internoceptores. La información que proporcionan, como por ejemplo el nivel de oxígeno en la sangre circulante o la presión arterial, es imprescindible para regular eficazmente la homeostasis, es decir, el mantenimiento del delicado equilibrio que caracteriza el interior de un ser vivo.

Ambos grupos de receptores poseen unas características funcionales similares y ambos son capaces de transformar la energía de los estímulos en el lenguaje de información que maneja el sistema nervioso: señales químicas y potenciales eléctricos. En otras palabras, los receptores son capaces de cambiar la energía propia del estímulo, sea la que fuere, en señales biológicas familiares para los seres vivos. Este proceso se conoce como transducción del estímulo. En cada sistema sensorial y en cada tipo de órgano receptor, las células receptoras alcanzan una especial relevancia. Son las responsables de traducir la energía del estímulo (ondas de presión del aire, luz, temperatura, etc.) en señales reconocibles y manejables por el organismo. Esas señales son transportadas por vías nerviosas específicas (agrupaciones de fibras nerviosas o axones) para cada modalidad sensorial hasta las estructuras específicas del cerebro que se relacionan con esa modalidad. Esto es lo que llamamos el procesamiento sensorial o, más genéricamente, una sensación. El análisis posterior de la información que acarrea una vía sensorial y que incluye procesos más complejos, como por ejemplo la memoria o incluso la interacción con otras modalidades, llevará a la percepción de un determinado estímulo. Por lo tanto, sensación y percepción son dos procesos diferentes pero íntimamente ligados a la función de los receptores.

Una función biológica llamada dolor

La función biológica del dolor, una experiencia sensorial y emocional displacentera, resulta evidente: aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso. Sin duda alguna, el dolor garantiza nuestra supervivencia e integridad física: las personas con problema neurológicos que les hacen insensibles al dolor se lesionan continuamente y mueren con facilidad.

(Continua en la página siguiente)

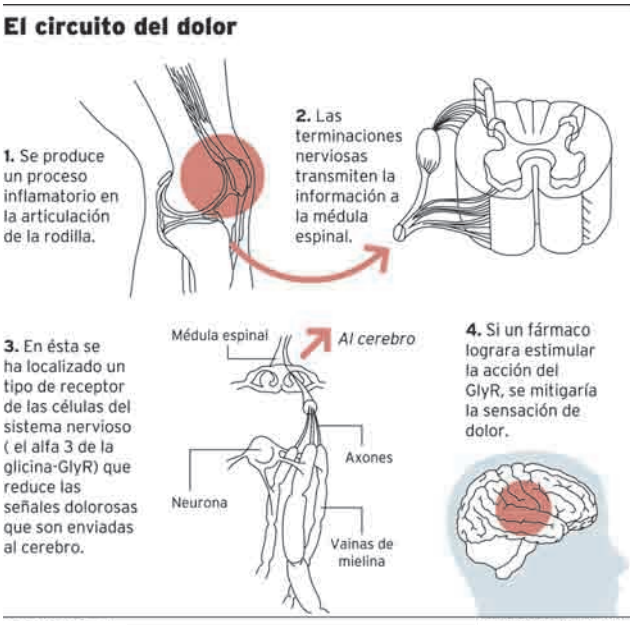
El circuito del dolor puede descomponerse en tres partes:

1. En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existen nociceptores o receptores del dolor. A nivel cutáneo existen dos tipos: los A-d, de transmisión rápida, y los C, con velocidad de conducción menor.

2. Después de penetrar en la médula espinal por las raíces dorsales, las fibras del dolor terminan en las neuronas del asta dorsal. Otras neuronas conducen la señal dolorosa al lado opuesto de la médula y la guían por el tracto espinotalámico hasta el cerebro.

3. El estímulo alcanza el tálamo, que actúa como la torre de control de un aeropuerto. Desde aquí la señal nociceptiva viaja a diferentes zonas del cerebro: hipotálamo, sistema límbico y corteza. Estas zonas aumentan la vigilancia y controlan las reacciones emocionales, la vaporización cognitiva del dolor y las medidas para atajarlo.

La expectativa de dolor favorece que se experimente. En el sillón del dentista, un soldado de elite puede estremecerse ante el más



Fuente: http://www.elmundo.es/salud/2004571/1083/967205.htm

leve toque, aunque el dentista simplemente esté palpando una pieza dental sana. En el campo de batalla, este mismo soldado puede sufrir una terrible lesión y seguir combatiendo sin darse cuenta de que está herido. El grado de dolor depende tanto del contexto como del propio estímulo debido a las conexiones de las vías del dolor con el sistema límbico y la corteza cerebral que hacen que la experiencia dolorosa se vea influida por los valores éticos y culturales, el estado psíquico y las actitudes e interpretaciones personales. El impulso nociceptivo es susceptible de ser amplificado o atenuado al pasar por ciertos relés situados a lo largo de las vías nerviosas. Por ejemplo, los neurólogos han comprobado que en estos puntos críticos, como el asta dorsal de la médula espinal, el núcleo del rafe magno y la sustancia gris periacueductal, se concentran los receptores de opiáceos naturales, péptidos que provocan analgesia, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente. Ciertos mecanismos psicológicos hacen posible el bloqueo de la percepción dolorosa. Para desentrañarlos, el neurólogo Wolfgang Larbig, del Instituto de Psicología Médica y Neurología del Comportamiento, en Tübingen (Alemania), registra con electrodos los estímulos nociceptivos de un faquir mientras atraviesa su cuerpo con objetos punzantes.

Un científico español dedicado al dolor

Carlos Belmonte es director del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández-CSIC, en Elche. Dedica su investigación a desentrañar el misterioso mundo de la neurobiología del sistema nociceptivo. “El dolor no es una mera emoción alternativa al placer, sino que se trata de una sensación como la táctil, la visual o la olfativa, en la que el componente afectivo presente en todas las demás sensaciones está muy exagerado”, afirmaba en la revista Muy Interesante. “Como experiencia compleja que es, el dolor posee diferentes dimensiones: una sensorial-discriminativa, referida a la capacidad de distinguir las características del estímulo doloroso en el espacio y en el tiempo (localización, extensión, intensidad y duración); una cognitiva-evaluativa, referida a la percepción del estímulo y la comprensión de su significado; y una afectivo-emocional, que corresponde a los sentimientos de displacer que evoca el conocimiento de lo que ocurre y el deseo de evitar el daño”.

Y añadía: “La capacidad del propio sistema nervioso de cortar el paso de la información dolorosa en sentido ascendente es la base de fenómenos tan diversos como la ausencia de dolor en los momentos de riesgo vital, como la lucha y la huida; y en parte en la hipnosis y durante la acupuntura”.

Fuente: http://www.muyinteresante.es/canales/muy_act/anterior/febrero03/portada1.htm

Hebert MA, Ardid D, Henrie JA, Tamashiro K, Blanchard DC, Blanchard R. Amygdala lesions produce analgesia in a novel, ethologically relevant acute pain test. J.Physiol Behav. 1999 Aug 1;67(1):99-105.

1.7. Los lóbulos occipitales y la visión

Los lóbulos occipitales tienen como función principal recibir y procesar la información visual (véase el capítulo 9). Se encargan de descodificar las señales visuales para poder analizar la forma, el color y el movimiento de todas las cosas que vemos. Además, estos lóbulos permiten reconocer e identificar los objetos que visualizamos mediante la asociación de estas percepciones visuales con imágenes que recordamos, y son los que nos permiten traducir en palabras todo lo que vemos. Ahora mismo, por ejemplo, los estamos usando para poder leer estas líneas.

1.8. Los lóbulos temporales y la audición

Los lóbulos temporales son los encargados de recibir y procesar la información auditiva. Así pues, son los que perciben si el volumen está muy alto o muy bajo cuando escuchamos música. Por otro lado, en esta zona se reconocen, identifican y denominan los objetos. Además, es la región responsable de la comprensión del lenguaje hablado.

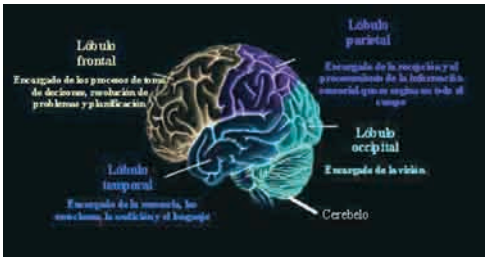


Figura 1.8: Lóbulos de la corteza cerebral humana
Fuente: Imagen obtenida de http://www.city.ac.uk/optometry/Brainlab/colored_lobes.jpeg y modificada posteriormente

1.9. El sistema límbico y las emociones

El llamado sistema límbico está formado por partes del tálamo, el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, el cuerpo calloso, el septum y el mesencéfalo, y constituye una unidad funcional del encéfalo. Antes se pensaba que estaba estrechamente ligado a la percepción olfativa, por lo que también se le denomina rinencéfalo. El sistema límbico mantiene estrechas interacciones bioquímicas y nerviosas con la corteza cerebral, considerándosele como el elemento encefálico encargado de la memoria, las emociones, la atención y el aprendizaje. El sistema límbico, agregó las emociones al repertorio de las respuestas del cerebro. Este sistema se compone de centros importantes como el tálamo, el hipotálamo, el hipocampo y la amígdala cerebral (¡no debemos confundirla con las de

la garganta!) (figura 1.9), que ya funcionan en los mamíferos, siendo el asiento de movimientos emocionales como el temor o la agresión (véase el módulo La amígdala y las emociones). Y en el ser humano, estos mismos centros son los responsables de la afectividad, ya que en ellos se procesan las distintas emociones que permiten que el hombre experimente penas, angustias y alegrías intensas. La amígdala está vinculada al comportamiento agresivo, el hipocampo a la memoria, y el septum pelucidum al placer. El giro cingulado y la comisura anterior cumplen una función de comunicación entre las distintas partes. Los cuerpos mamilares también cumplen una función de comunicación e intervienen de forma decisiva en los mecanismos de la memoria.

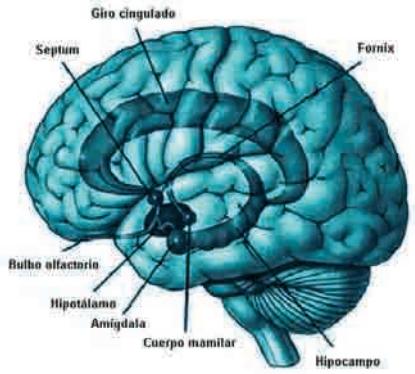


Figura 1.9: Estructuras del sistema límbico
Fuente: http://www.tsbvi.edu/Outreach/seehear/summer05/image004.gif

Las áreas cerebrales que gobiernan funciones como la memoria, el pensamiento, las emociones, la conciencia y la personalidad resultan bastante más difíciles de localizar. No obstante, se sabe que la parte más primitiva de nuestro cerebro, el cerebro de reptil, se encarga de las emociones innatas o instintos como el deseo sexual, la búsqueda de comida y las respuestas agresivas del tipo de lucha o huida, que en un tiempo dirigieron los actos vitales de nuestros antepasados. El cerebro de reptil permanece todavía en los cerebros humanos debido a que generalmente la naturaleza no desecha las antiguas regiones cerebrales cuando se desarrollan o aparecen otras nuevas. En vez de ello, las retiene, de forma que la sección más reciente del cerebro crece encima de las regiones antiguas. Así pues, nuestro cerebro primitivo de reptil se remonta a más de 200 millones de años de evolución y, nos guste o no reconocerlo, todavía dirige parte de nuestros mecanismos para cortejar, buscar hogar y seleccionar dirigentes, por lo que es el responsable de muchos de nuestros ritos y costumbres (¡y mejor que no derramemos lágrimas de cocodrilo por esto!).

1.10. El tálamo y el hipotálamo

Además de la corteza cerebral, el encéfalo contiene otras estructuras que también realizan funciones muy importantes. El llamado diencéfalo (figura 1.3) origina el tálamo y el hipotálamo.

El tálamo consiste en dos masas esféricas de tejido gris, situadas dentro de la zona media del cerebro, entre los dos hemisferios cerebrales. Es un centro de integración de gran importancia que recibe las señales sensoriales y en el que las señales

motoras de salida pasan hacia y desde la corteza cerebral. Todas las entradas sensoriales al cerebro, excepto las olfativas, se asocian con núcleos (grupos de células nerviosas) individuales del tálamo. Además se encarga de sincronizar la actividad cortical durante el sueño, con el fin de conseguir "desconectar" el cerebro de la información sensorial externa. Ello lo consigue a través de la activación de unas neuronas cuya actividad oscilatoria (marcapasos), actúa como un director de orquesta, consiguiendo que las neuronas corticales descarguen a la vez.

El hipotálamo está situado debajo del tálamo en la línea media en la base del cerebro. Está formado por distintas regiones y núcleos hipotalámicos encargados de la regulación de los impulsos fundamentales y de las condiciones del estado interno del organismo (homeostasis, nivel de nutrientes, temperatura). El hipotálamo también está implicado en la elaboración de las emociones y en las sensaciones de dolor y placer. En la mujer, controla el ciclo menstrual.

El hipotálamo actúa también como enlace entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino. En efecto, tanto el núcleo supraóptico como el núcleo paraventricular y la eminencia mediana están constituidas por células neurosecretoras que producen hormonas que son transportadas hasta la neurohipófisis a lo largo de los axones del tracto hipotálamo-hipofisiario. Allí se acumulan para ser excretadas en la sangre o para estimular células endocrinas de la hipófisis.

Normalmente parpadeamos unas 15 veces por minuto. Si estamos despiertos unas 16 horas, quiere decir que parpadeamos 14.400 veces cada día

Fuente: Schiffman, H.R., Sensation and Perception. An Integrated Approach, New York: John Wiley and Sons, 2001!

1.11. Del hipotálamo a las glándulas

El hipotálamo es la pieza clave que regula mucha de nuestras hormonas, y recibe señales de áreas del cerebro encargadas de procesar la información emocional (como ya se ha visto en apartados anteriores), como la amígdala, y de regiones que controlan respuestas nerviosas simpáticas. El hipotálamo procesa la información que recibe y determina si un estímulo tiene características estresantes o no. Si considera que el estímulo es estresante, envía una respuesta (liberación de hormona liberadora de corticotropina o CRF al siguiente relé del circuito, la hipófisis o glándula pituitaria. De esta forma, se produce la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la sangre.

Tras la liberación de ACTH en sangre, se produce la secreción del cortisol en las glán-

dulas adrenales situadas encima de los riñones para preparar al organismo para superar los estímulos estresantes. De hecho, se libera cortisol ante estímulos producidos por diferentes tipos de estrés, como el estrés fisiológico (pérdida de sangre), una estimulación positiva emocional (enamorarse), o ante un estrés psicológico (ansiedad generada antes de un examen). El último paso del circuito es la entrada del cortisol al cerebro y su unión a receptores, principalmente en el hipocampo, implicado en el aprendizaje y la memoria, y en la amígdala, que procesa el miedo y la ansiedad. La entrada del cortisol inhibe la liberación de CRF, asegurando de esta forma que los niveles de cortisol no sean demasiado elevados.

El hipocampo posee altos niveles de dos receptores de cortisol, los receptores de glucocorticoides (GR) y los receptores de mineralocorticoides (MR). Los receptores MR están ocupados por los niveles circulantes de cortisol, manteniendo el metabolismo general y el funcionamiento normal del cerebro. Sin embargo, cuando los niveles de cortisol aumentan, como es el caso del ciclo de mañana, la relación de receptores GR ocupados por cortisol incrementa. En el caso de que estemos estresados, los niveles de cortisol llegan a ser muy elevados y la activación de sus receptores es sostenida a lo largo del tiempo, produciendo que el hipocampo no funcione correctamente.

De forma parecida, el llamado eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA) interactúa con otras glándulas, entre ellas las que producen hormonas reproductoras, hormonas del crecimiento y hormonas tiroideas. Una vez activado, la respuesta al estrés desconecta a los sistemas hormonales que regulan el crecimiento, la reproducción, el metabolismo y el sistema inmunológico (figura 1.10).

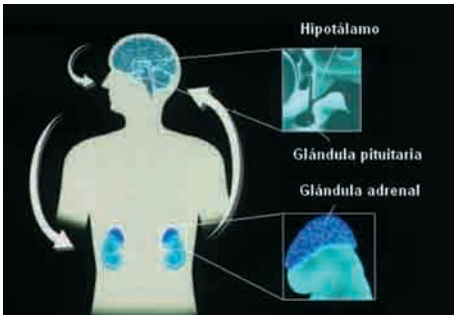


Figura 1.10: Las vías del estrés
Fuente: Imagen obtenida de la página web http://www.humanillnesses.com/images/hdc_0000_0001_0_img0082.jpg y modificada posteriormente

Ambiente, herencia y estrés

Las respuestas de estrés varían de una persona a otra. Esta variabilidad se debe en parte a la herencia genética. Por ejemplo, en la mayoría de las personas el eje HPA funciona de forma correcta, permitiendo la respuesta del cuerpo a la amenaza, y desconectando esta respuesta cuando la amenaza ya ha pasado, mientras que otras personas pueden responder en mayor medida a amenazas menores. Además de las diferencias biológicas, el eje HPA también puede estar alterado por influencias ambientales. El eje puede estar permanentemente alterado como resultado del estrés extremo en alguna etapa de la vida: adulto, adolescencia, niñez o incluso en el útero.

(Continua en la página siguiente)

Si durante la niñez se producen situaciones de estrés importantes, la retroalimentación negativa o ***feedback*** del HPA puede llegar a ser cada vez más potente con cada nueva experiencia generadora de estrés. Sin embargo, en personas que viven situaciones de amenaza, como vivir cerca de una zona en guerra, la respuesta exagerada de estrés puede ayudar a sobrevivir al individuo, desarrollando una mejor capacidad de afrontamiento de éste.

1.12. Trastornos relacionados con el estrés

Normalmente, el organismo tiene una conducta de lucha o huida, pero se tiende a evitar esta conducta. Este proceso de forma crónica produce ansiedad y sobrerreacción al estímulo, seguido por una respuesta paradójica llamada "indefensión aprendida", en la cual los pacientes aparentemente pierden toda motivación, dando lugar a uno de los trastornos más característicos en la sobreactivación del eje HPA, la depresión severa.

Las características de esta forma de depresión son ansiedad, pérdida de apetito, pérdida de la líbido, aumento de la frecuencia cardiaca, presión sanguínea elevada y niveles altos de colesterol y triglicéridos. Las personas en estas condiciones tienden a producir niveles más elevados de CRF que las personas normales. No obstante, más que producir grandes cantidades de ACTH en respuesta a CRF, las personas con depresión producen pequeñas cantidades de ACTH, en parte debido a que el hipocampo se ha vuelto menos sensible a las altas cantidades de CRF. Para disminuir la producción de CRF, se producen altos niveles de cortisol. Los niveles de cortisol no pueden explicarse como la principal causa de esta enfermedad, sino que en gran parte se deben al grave estado psicológico.

Los fármacos antidepresivos, en ocasiones, normalizan la sobreactivación del eje HPA. Una de las hipótesis es que ajustarían los niveles de receptores de MR y GR en el cerebro, concretamente en hipocampo.

Finalmente, en la base del encéfalo se sitúa el tronco cerebral, constituido por estructuras que forman parte del mesencéfalo y del rombencéfalo, que gobierna la respiración, la tos y el latido cardíaco. Detrás del tronco se localiza el cerebelo, que forma parte del rombencéfalo y que coordina el movimiento corporal manteniendo la postura y el equilibrio (véanse el módulo El cerebro motor).

Experimento: Tiempo de reacción

Son necesarias dos personas. El experimentador sujeta una regla por la parte de arriba y la segunda persona se coloca delante de ella sin tocar la regla. El experimentador avisa al sujeto que soltará la regla en los próximos cinco segundos y que éste debe intentar cogerla lo más rápidamente posible. Registra el nivel (en centímetros) al que el sujeto ha sido capaz de coger la regla. Con la tabla que te proporcionamos puedes convertir la distancia en tiempo de reacción. Por ejemplo, si el nivel de alcance de la regla ha sido de 20 cm entonces el tiempo de reacción es de 0,20 segundos (200 ms). Recuerda que hay 1.000 milisegundos (ms) en 1 segundo. Repite la prueba con la misma persona 3 o 4 veces, variando el tiempo para que no sea predecible.

Si quieres ser más preciso en los cálculos utiliza estas fórmulas:

Fórmula 1

$$y = \frac{1}{2} gt^2$$

Fórmula 2

$$t = \sqrt{\frac{2y}{g}}$$

La fórmula 1 proporciona la distancia a la que el objeto caerá en un periodo determinado de tiempo, y la fórmula 2 permitirá calcular tu tiempo de reacción. En las fórmulas, t = tiempo (en segundos); y = distancia (en cm); g = 980 cm/s^2 (aceleración debida a la gravedad).

¿Huele usted lo que yo veo?

Mara Dierssen

Algunas personas tienen una rara condición que hace que vean sonidos, huelan colores y saboreen formas. Sus percepciones surgen de una extraña mezcla de los sentidos conocida como sinestesia (del griego syn, "junto", y aisthesis, "sensación"), pero que no son alucinaciones. Las relaciones sinestésicas aluden a interferencias entre percepciones sensoriales. Una persona sinesteta puede, por ejemplo, oír colores, ver sonidos, y sentir percibir sensaciones gustativas al tocar un objeto con una textura determinada. La sinestesia es también un efecto que producen algunas drogas psicodélicas, como la LSD o la mescalina. La sinestesia es considerada una enfermedad neurológica desde 1970. La sinestesia de primer grado se refiere a la mezcla de impresiones de dos sentidos diferentes; por el contrario, la sinestesia de segundo grado se caracteriza por asociar la información de un sentido no a otra impresión de un sentido diferente, sino a una emoción, un objeto o una idea. Una de cada 2.000 personas presenta sinestesia, que es más frecuente en las mujeres que en los hombres y entre personas homosexuales y zurdas.

(Continua en la página siguiente)

En cada persona sinesteta, las percepciones cruzadas son estables e individuales. Empiezan en la infancia y no cambian a lo largo de la vida. Se sabe poco sobre las causas, pero las sensaciones que experimenta un sinesteta son reales, no son alucinaciones o meras asociaciones. La sinestesia tiene un componente genético, ya que cerca de un tercio de los sinestetas tiene familiares con experiencias similares, e incluso se ha propuesto que se transmite a través del cromosoma X. Se ha sugerido que podría tratarse de una alteración madurativa, derivada de un déficit en el establecimiento de la circuitería cerebral, que sustentaría la hipótesis de los bebés perciben el mundo de forma sinesteta, porque sus cerebros no están completamente desarrollados. Al crecer, la percepción de los sentidos se separa a medida que se van estableciendo asociaciones, pero en los individuos sinestetas esta separación no se produce.

Ramachandran, en la Universidad de California, argumenta que "un proceso similar a la sinestesia puede ser el responsable de la capacidad humana para crear metáforas y ser importante para la creatividad." En su opinión, la relación entre los sentidos del oído y de la visión pudo haber constituido un paso importante hacia la creación verbal.

Lo que está claro es que las percepciones de los sinestetas nos proporcionan perspectivas únicas de ver, oír, tocar, gustar, oler y pensar.

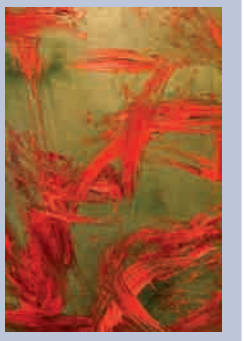
Sinestesia en el arte

Muchos románticos consideraban a los sinestetas una vanguardia espiritual de la humanidad, más cercanos a Dios que los que tenemos sentidos segregados. "Estas personas altamente sensibles", escribía el pintor abstracto ruso Wassily Kandinsky, "son como los buenos violines... vibran en todas sus partes al contacto del arco". La sinestesia se ha utilizado como recurso retórico fundamentalmente en la poesía lírica, especialmente durante la corriente denominada Simbolismo. Así, por ejemplo, el poeta simbolista francés Arthur Rimbaud creó un soneto dedicado a las vocales, adjudicando a cada una de ellas un color distintivo; y poetas modernistas como Rubén Darío podían hablar de "dulces azules" (gusto más vista). El compositor sinesteta ruso Alexander Scriabin, ideó un órgano que producía múltiples rayos de luz en su sinfonía Prometeo: el poema del fuego. Personajes como Charles Baudelaire, Nikolai Rimsky-Korsakov o Vladimir Nabokov también poseían esta facultad. Compositores como Bach y Schubert establecían correspondencias entre el sonido y el color. Bach decía que la nota "fa-bemol" era un tono gris, y "mi-bemol" un verde amarillento. Shubert veía "sol-bemol" como un rojo dorado y "re-bemol" simplemente verde. Rimski

Korsakov veía el "mi" como blanco, y "sol" como azul gris sombra. A principios del siglo XVIII, Isaac Newton, publicó una correspondencia entre las notas musicales y el arco iris, fijando un sistema de proporciones basado en medidas de la contracción y dilatación de la luz, así como en las medidas de diferentes magnitudes de las notas de la escala musical. Así pues, a pesar de la opinión dominante de que las correspondencias entre el color y el sonido son subjetivas, se han hecho investigaciones y experimentos para encontrar correspondencias universales entre ambos desde antes del siglo XVII hasta hoy.

Carol Steen, pintora sinesteta

Carol Steen es una pintora sinesteta y miembro de la Asociación internacional de sinestesia. Carol tiene sinopsia, una forma de sinestesia en la cual uno ve colores cuando oye sonidos. Además de colores a través del sonido, ve colores en concurrencia con otros sentidos. Steen ve el alfabeto en colores, donde cada letra tiene un color distinto; así que los nombres obtienen un color en particular, no sólo por su sonido sino también por las letras que los integran. "...Se trata del misterio esencial que conecta todas las cosas. En el corazón de aquella conexión está el color y el ritmo", dice.

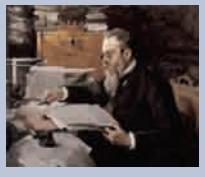


Cuadro pintado por Carol Steen

Alfabeto coloreado

Otros artistas sinestetas

Charles Pierre Baudelaire, poeta, crítico y traductor francés (1821-1867). También llamado el poeta maldito (le poète maudit), dada su vida de bohemia y excesos, fue uno de los poetas más influyentes del siglo XIX.



Nikolái Andréyevich Rimski-Kórsakov (1844-1908), compositor ruso y profesor de música clásica, particularmente conocido por su fina orquestación, la cual pudo haber sido influenciada por su sinestesia. Sus composiciones más famosas son El vuelo del moscardón y Scheherazada.

Vladimir Vladimirovich Nabokov (1899-1977), escritor ruso-estadounidense. Escribió sus primeras obras literarias en ruso, pero se hizo internacionalmente famoso como un maestro de la novela con su obra escrita en inglés. Es conocido también por sus significativas contribuciones al estudio de los lepidópteros y por su creación de problemas de ajedrez. Su novela Lolita (1955), se cita frecuentemente como una de las más importantes del siglo XX.

Sinestesias más frecuentes

Grafismos - colores	66,5%
Unidades de tiempo - colores	22,8%
Sonidos musicales - colores	18,5%
Sonidos en general - colores	14,5%
Fonemas - colores	9,9%
Notas musicales - colores	9,6%
Olores - colores	6,8%
Sabores - colores	6,6%
Dolor - colores	5,8%
Tacto - colores	4,0%
Temperaturas - colores	2,4%
Orgasmo - colores	1,0%
Emociones - colores	1,0%
Notas musicales - sabores	0,1%
Olores - sonidos	0,5%
Olores - sabores	0,1%
Olores - temperaturas	0,1%

Webs interesantes

http://medlineplus.gov/spanish/

Esta web, dependiente del National Insitutes of Health de los EEUU, incorpora un gran volumen de información médica explicada de forma sencilla pero bastante completa.

http://www9.biostr.washington.edu/da.html

Esta web está realizada por el grupo de Informática Estructural del Departamento de Estructuras Biológicas de la Universidad de Seattle, Washington, EEUU. En ella podemos encontrar un completo atlas interactivo del cerebro. Contiene desde recreaciones en 3D de diversas estructuras o sistemas, hasta una completa colección de imágenes fotográficas de disecciones cerebrales.

http://www.uc.cl/sw_educ/neurociencias/index.html

Web creada de la Facultad de Ciencias Biológicas y el Departamento de Desarrollo Académico de SECICO, Chile. Es una web muy didáctica, con explicaciones sencillas sobre el sistema nervioso, la neurona, y sus funciones.

http://www.brainsrule.com/index.htm

Web de la Universidad de Nebraska, íntegramente en inglés, con divertidos "e-juegos" relacionados con la neurociencia para todas las edades.

http://thebrain.mcgill.ca/flash/index_d.html

El Instituto Canadiense de la Investigación para la Salud junto al Instituto Canadiense de Neurociencias, Salud Mental y Adicción mantiene esta web que integra mucha información interesante sobre el cerebro y su funcionamiento, con contenido repartido por niveles de dificultad de comprensión y por niveles de organización. ¡Muy recomendable!

http://www.blackwellpublishing.com/matthews/default.html

La editorial Blackwell mantiene esta web donde podemos encontrar animaciones e imágenes de gran calidad que explican los elementos más importantes de la transmisión sináptica, entre otras cosas interesantes.

Lecturas recomendadas

Isaac Asimov, How Did We Find Out About The Brain?, Walker and Co., New York, 1987, pp. 61.

Bruce Bower, Creatures in the Brain, in Science News, vol. 149, p. 234, 1996.

Melvin Berger, Exploring the Mind and Brain, Thomas Y. Crowell, New York, 1983, pp. 117.

Ekman P. Are there basic emotions? Psychological Review. 99, 550-553.

Halgren E. Emotional neurophysiology of the amygdala within the context of human cognition. The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction, New York: Wiley-Liss, 1992; 191-228.

LeDoux, J.E. (1993). Emotional networks in the brain. Handbook of emotions. New York: vol 7(1) p. 177-232

MacLean, P.D. Cerebral evolution of emotion Handbook of emotions. Volume: 3 4 p. 43-56

Northcutt, R. Glenn Understanding Vertebrate Brain Evolution Integrative and Comparative Biology Volume: 42 Issue: 4 p. 743-756

Torras, M. La amígdala: Implicaciones funcionales. Revista de Neurología, 33, 471-476.

2. UN UNIVERSO DE VARIEDADES CELULARES

temprana, dando lugar por ejemplo a la mayoría de las neuronas de proyección de la corteza cerebral. En el cerebro adulto, la glía radial esta presente en el cerebelo (glía de Bergman) y en la retina (células radiales de Müller).

2.4. Fisiología de la neurona

Como se ha recalcado hasta ahora, la función cerebral depende de la conectividad de las neuronas. Esta se consigue a través de mensajes que pueden tener una naturaleza química o eléctrica. La transmisión eléctrica se basa en la generación de potenciales de acción, mientras que la transmisión química descansa en la liberación de neurotransmisores al medio externo (véanse los capítulos 3 y 4).

La membrana externa de la neurona es, básicamente, impermeable a los iones. Cuando una célula está viva, mantiene una diferencia en la concentración de los iones Na+, K+ y Ca2+ que tienen en su interior y en su exterior, lo que origina una diferencia de carga neta eléctrica a ambos lados de unos -70 mV. Es decir, el interior es más electronegativo que el exterior. A esta diferencia de potencial eléctrico se le denomina potencial de reposo. Cuando se aplica un estímulo sobre una neurona, se produce una entrada masiva de cationes de sodio y de calcio por la variación de la permeabilidad eléctrica de la membrana, mientras que el potasio sale. Este trasiego iónico hace que durante unos milisegundos la polaridad de la membrana está invertida y el potencial pase a ser de +50 mV. La diferencia entre ambos estados es de 120 mV y ello genera el potencial de acción que se transmite a lo largo del axón (figura 2.4). En las fibras mielínicas los potenciales de acción saltan de un nódulo a otro, ya que la mielina es un aislante eléctrico. Esta conducción saltatoria es notablemente mas rápida que en una fibra amielínica del mismo tamaño.

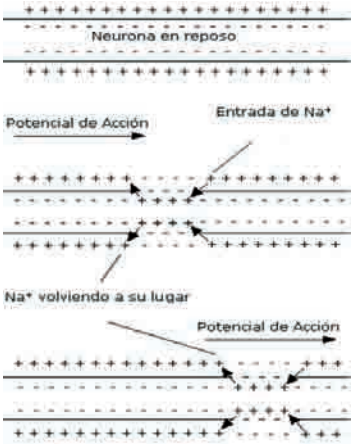
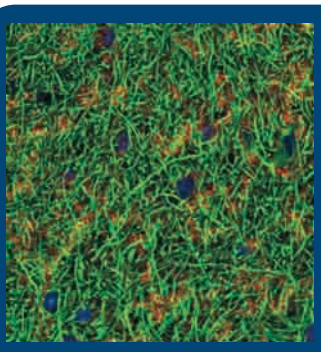


Figura 2.5: Esquema que ilustra cómo se genera un potencial de acción en una neurona.

Cuando el potencial de acción alcanza la terminación del axón hace que vesículas cargadas con neurotransmisores se fusionen a la membrana celular y liberen su contenido al espacio extracelular que separa las dos neuronas, denominado sinapsis (véanse los capítulos 3 y 4).

Los neurotransmisores son los mensajeros químicos producidos por las células nerviosas para transmitir información entre sí a través de la sinapsis. El proceso se puede dividir en cuatro pasos: el neurotransmisor se sintetiza en la neurona presináptica, se almacena en las vesículas sinápticas, se libera desde el terminal presináptico por exo-

citosis provocada por la acción iónica derivada de la entrada del ión Ca2+ en la neurona que recibe el impulso nervioso, y se une a los correspondientes receptores en la neurona postsináptica (terminal postsináptico). El efecto final en la neurona postsináptica es el desencadenamiento de una respuesta celular, bien sea enzimática, de cambio en expresión génica a nivel del núcleo, de cambio en la excitabilidad o de generación de otro potencial de acción entre otras muchas. Cuando la célula sensora del neurotransmisor sea no neuronal el efecto dependerá de su naturaleza, produciendo la contracción o relajación de un músculo, la secreción de una hormona, etc.



Breve historia de la neurotransmisión

Todo lo que sabemos hoy sobre las propiedades eléctricas de la membrana neuronal se inició alrededor del 1700, cuando Luigi Galvani observó que las ancas de rana que colgaban de ganchos de cobre experimentaban contracciones espontáneas, como si todavía estuvieran vivas. Galvani concluyó que la fuerza que hacía mover los músculos y que existía en el sistema nervioso era electricidad, y no los "espíritus animales", idea propuesta más de mil años antes por Galeno. A partir de ese momento se utilizó la electricidad en experimentos fisiológicos para estimular todo tipo de tejidos, y algo más de un siglo después se intentaba detectar y registrar (recordemos los experimentos de Einthoven) los impulsos cardiacos con galvanómetros de cuerda, que fueron los precursores de la electrocardiografía.

Entre 1898 y 1901, Lewandowsky y Langley constataron de manera independiente que la inyección de extractos de glándulas suprarrenales y la estimulación eléctrica de nervios simpáticos daba lugar a efectos similares. Pocos años después (1905), Elliot, alumno de Langley, propuso que la estimulación eléctrica de los nervios simpáticos producía la liberación de pequeñas cantidades de adrenalina, la hormona encontrada en las glándulas suprarrenales. También observó que este órgano permanecía sensible a la adrenalina aun después de que los nervios hubieran degenerado. Pensó entonces que existían sustancias receptoras de tipo excitador o inhibidor en el órgano efector, y que la acción de la adrenalina dependía de cuál de estas dos sustancias predominaba. En 1907, Dixon notó la impresionante similitud entre los efectos del alcaloide muscarina y los de la estimulación del nervio vago, y propuso que este nervio liberaba una sustancia parecida a la muscarina para producir sus efectos. Ese mismo, año Hunt describió los efectos de la acetilcolina y otros ésteres de la colina. En 1914, sir Henry Dale investigó las propiedades farmacológicas de la acetilcolina, y quedó sorprendido de la fidelidad con la que esta sustancia reproducía las respuestas a la estimulación eléctrica de nervios parasimpáticos. Observó además que la acetilcolina actuaba durante poco tiempo, por lo que propuso la existencia de otra sustancia (una enzima) que fraccionaba a la molécula para terminar su acción.

En 1921, Otto Loewi realizó un experimento crítico: el líquido con el que había perfundido un corazón de rana estimulado eléctricamente, a través del nervio vago, lo hizo circular por un segundo corazón no estimulado. La estimulación del nervio vago produce usualmente una ralentización de la frecuencia cardiaca. Loewi notó que el

(Continua en la página siguiente)

líquido del primer corazón perfundido reducía la frecuencia del segundo corazón, y dedujo que se había liberado alguna sustancia por la estimulación del nervio vago a partir del corazón estimulado. Denominó a esta sustancia vagusstoff, y cinco años más tarde mostró que se trataba de la acetilcolina.

También en 1921, Walter Cannon dio a conocer que la estimulación de los nervios simpáticos del hígado producía la liberación de una sustancia parecida a la adrenalina que aumentaba la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Esta simpatina de Cannon fue identificada años más tarde como la noradrenalina, que es la adrenalina sin un grupo metilo.

Durante largo tiempo se pensó que cada nervio liberaba un solo tipo de neurotransmisor, pero luego se vio que una misma neurona puede liberar varios tipos de sustancias neuroactivas. Neuronas localizadas en varias partes del cerebro son capaces de liberar neurotransmisores como la acetilcolina y también otros de carácter peptídico (es decir, formados por aminoácidos) como las encefalinas (opiáceos endógenos).

Webs interesantes

www.pbs.org/wnet/brain

The secret life of the brain.

http://www.genome.gov/

Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos.

http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html

Atlas del cerebro humano

http://www.psicologia-online.com/ebooks/general/imagenes_cerebrales.htm

Página web de imágenes del cerebro.

Lecturas recomendadas

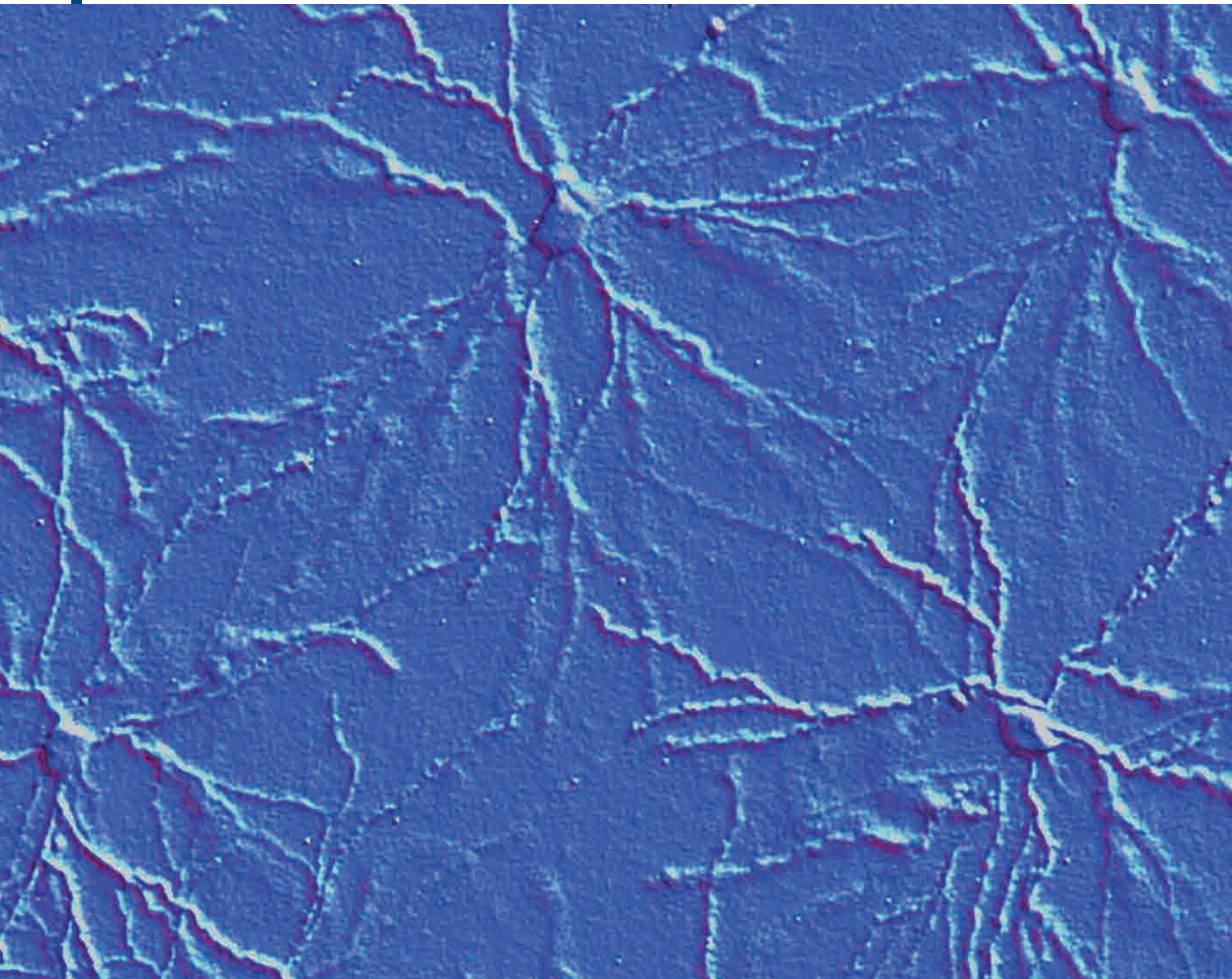
Carson R. Neil. Fisiología de la conducta. Editorial Ariel, 1993.

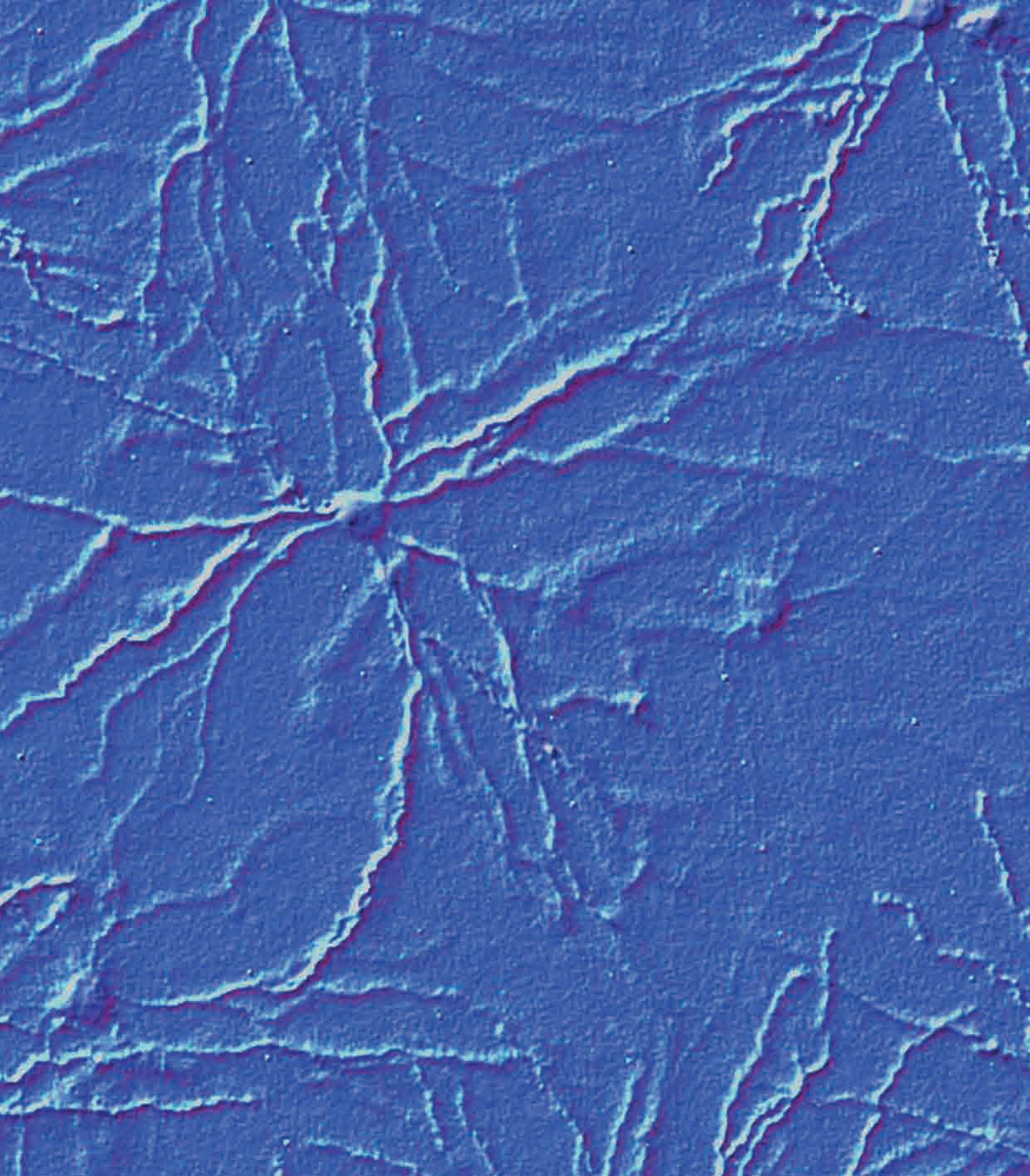
Dowling, John E. 1992. Neurons and Networks: An Introduction to Neuroscience. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, MA.

Kempermann, G., F. H. Gage. 1999. "New Nerve Cells for the Adult Brain." Scientific American, Mayo

Purves, D., G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, L. C. Katz, A.-S. LaMantia and J. O. McNamara. 1997. Neuroscience. Sinauer Associates, Sunderland, MA.

3. LA MAQUINARIA MOLECULAR DE LAS SINAPSIS





3. La maquinaria molecular de las sinapsis

Rafael Fernández-Chacón

3.1. Comunicación neuronal

En el planeta Tierra viven actualmente unos 6.000 millones de seres humanos. Si cada ser humano fuese una neurona, entre todos ellos podrían formar un pequeño cerebro que sería casi 200 veces más pequeño que el cerebro humano. Al contrario de lo que ocurre en el planeta Tierra, en el cerebro la comunicación armoniosa entre más de un millardo (un millón de millones) de neuronas da lugar a fenómenos únicos que nos permiten recordar nuestra infancia, escribir poesía, interpretar una partitura de Mozart o resolver ecuaciones de segundo grado. Gracias a las propiedades moleculares de su membrana, las neuronas son células eléctricamente excitables y conducen las señales eléctricas responsables de la comunicación interneuronal.

Un fenómeno crucial en la comunicación neuronal acontece cuando la señal eléctrica llega a un terminal nervioso que está separado, pero muy cerca, de otra neurona. Ese punto especializado de acercamiento entre las dos neuronas se denomina sinapsis. El terminal que emite la información se denomina terminal presináptico y el terminal que la recibe es el terminal postsináptico (veáse el capítulo 4, El cerebro plástico). Los terminales presinápticos disponen de pequeños organelos cargados de neurotransmisores que se denominan vesículas sinápticas. Las señales eléctricas que llegan al terminal presináptico disparan la salida de neurotransmisores de las vesículas sinápticas hacia el exterior; los neurotransmisores llegan al terminal postsináptico e inician un nuevo impulso eléctrico que se conduce a través de la neurona postsináptica. Muchas neuronas forman más de 500 sinapsis con otras neuronas. Las sinapsis constituyen un punto clave donde residen los mecanismos del aprendizaje y la memoria, o donde actúan ciertos fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como la depresión.

En los últimos 15 años se ha avanzado enormemente en la identificación de las moléculas claves que controlan la liberación de neurotransmisor en los terminales nerviosos. Uno de los retos científicos en la actualidad es descifrar el papel preciso de cada una de esas moléculas y comprender como contribuyen al funcionamiento de los circuitos neuronales y, en última instancia, del cerebro. La modificación genética de ratones de laboratorio en combinación con estudios funcionales de la transmisión sináptica están actualmente definiendo los mecanismos moleculares que rigen la comunicación neuronal en el sistema nervioso de los vertebrados. En este capítulo se explica el funcionamiento de moléculas clave que controlan a las vesículas sinápticas, así como las consecuencias fatales que acontecen cuando estas moléculas son alteradas por determinadas toxinas o mutaciones.

3.2. La exocitosis de las vesículas sinápticas

La estructura íntima de los terminales nerviosos ha sido revelada gracias a la microscopía electrónica. En la figura 3.1.A se muestra el aspecto que presenta una sinapsis del sistema nervioso central observada al microscopio electrónico. Un

terminal nervioso aparece empaquetado entre otros terminales, y sus bordes quedan delimitados por la membrana plasmática (mp). Llama la atención que en el interior del terminal residen abundantes mitocondrias (m) que se encargan de suministrar los recursos energéticos, en forma de ATP (adenosín trifosfato), que se requieren para el funcionamiento de los terminales nerviosos. Lo más característico es la presencia de pequeñas estructuras esféricas de aproximadamente 50 nanómetros de diámetro: son las vesículas sinápticas (v). Las vesículas sinápticas están formadas por una membrana de estructura similar a la membrana plasmática. Algunas de las vesículas sinápticas se acumulan cerca de zonas especializadas de la membrana plasmática que aparecen como densos engrosamientos, denominados zonas activas (z). En estas zonas activas se produce la fusión de las membranas de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática. La reacción de fusión, denominada exocitosis, da lugar a la liberación de los neurotransmisores y ocurre cuando al terminal nervioso llega una señal eléctrica particularmente intensa denominada potencial de acción.

Las vesículas que llegan a la exocitosis son vesículas que aparecen ancladas en las zonas activas y que maduran a un estado de prefusión (figura 3.1.B). Las vesículas maduras se fusionan rápidamente (en decenas de microsegundos) cuando en el citosol aumenta súbitamente la concentración del ión Ca^{2+}. Este ión se encuentra 10.000 veces más concentrado en el exterior y puede entrar solamente a través de proteínas especializadas (canales) que se abren cuando llega el potencial de acción.

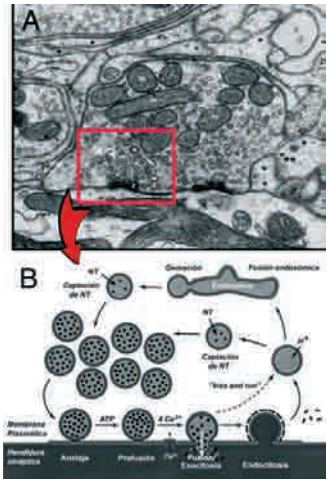


Figura 3.1: A) Detalle de la estructura de una sinapsis del sistema nervioso central observada al microscopio electrónico. Las vesículas sinápticas (v) aparecen como estructuras esféricas de aproximadamente 50 nm de diámetro. B: Esquema del ciclo de las vesículas sinápticas. Las vesículas ancladas a la membrana plasmática, maduran a un estado de prefusión. La fusión se dispara cuando el calcio fluye a través de canales iónicos. Tras la fusión se produce la endocitosis por diferentes vías. Las vesículas se recargan de neurotransmisores (NT) en un proceso que exige la entrada previa de protones (H^+). Se ha propuesto la existencia de estructuras de membrana de mayor tamaño (endosomas) que podría servir para reciclar vesículas.
Fuente: A: http://www.heuserlab.wustl.edu/ B: Fernandez-Chacon R, Sudhof TC. Genetics of synaptic vesicle function: toward the complete functional anatomy of an organelle. Annu Rev Physiol. 1999;61:753-76.

En la membrana de la vesícula sináptica y en la membrana plasmática se localizan proteínas fundamentales para la fusión de las membranas: las proteínas SNARE.

Crean el Neurochip (30 de marzo de 2006)

Investigadores europeos crearon una interfase entre neuronas de mamíferos y chips de silicio. El desarrollo es un paso crucial en la creación de avanzadas tecnologías que combinan circuitos de silicio con el sistema nervioso de mamíferos. Los usos de esta tecnología son potencialmente ilimitados. A largo plazo permitirá la creación de prótesis de nervios muy sofisticados para combatir desordenes neurológicos. Además podría permitir la creación de computadoras biológicas que utilizarán neuronas vivas.

la vesícula reside la proteína sinaptobrevina (también conocida como VAMP, del inglés vesicle associated membrana protein). En la membrana del terminal se encuentran las proteínas sintaxina y SNAP-25. Una propiedad de gran importancia de estas proteínas es que cuando se aproximan suficientemente entre ellas forman un complejo bioquímicamente muy estable y energéticamente favorecido. Este complejo proteico se denomina complejo SNARE. Actualmente se piensa que la energía que se libera al formarse el complejo SNARE se utiliza para favorecer la fusión de la vesícula sináptica con la membrana plasmática.

Los pasos en la formación del complejo SNARE se muestran en la figura 3.2. En ella se puede apreciar que tras la formación del complejo SNARE las membranas se aproximan y llevan a la vesícula a un estado de prefusión. La fusión final acontece, como veremos en detalle más adelante, con la llegada del ión Ca^{2+}. Es importante destacar que, tras la fusión, el complejo SNARE se disocia, y las proteínas SNARE vuelven a su configuración monomérica para iniciar una nueva ronda de fusión. Esta disociación es un proceso energéticamente activo dependiente de ATP en el que participan otras proteínas (NSF y SNAPS). Las proteínas SNARE son, por tanto, imprescindibles para la transmisión sináptica y la comunicación neuronal, y su perturbación puede conducir a trastornos neurológicos graves e incluso a la muerte.

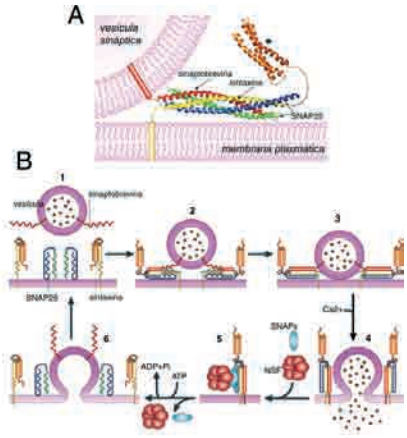


Figura 3.2: A) Las proteínas de la membrana plasmática sintaxina y SNAP-25 se unen a la proteína vesicular sinaptobrevina como paso previo a la exocitosis. Estas tres prtoeínas se denominan proteínas SNARE. B) Esa reacción tiene varias etapas que se inicia cuando las moléculas libres (1) se unen entre sí (2) para dar un estado de prefusión (3) que se transforma en fusión cuando entra el ión calcio tras la llegada de un impulso nervioso (4). En un proceso dependiente de energía (5) se separan las proteínas para poder comenzar un nuevo ciclo de exocitosis.
Fuente: Adaptada con autorización de Macmillan Publisher Ltd.: *Nat Rev Neuorsi, 3 (8): 641, copyright (2002)*

Intoxicación neurológica en el tétanos y el botulismo

En los países subdesarrollados, cada año mueren cientos de miles de personas tras contraer el tétanos a través de heridas infectadas por la bacteria anaerobia Clostridium tetani. El tétanos es un grave trastorno neurológico, caracterizado por fuertes contracciones musculares que, si afectan a la musculatura respiratoria, puede conducir a la muerte por asfixia. La bacteria produce una toxina que se denomina toxina tetánica. Esa toxina está formada por dos cadenas polipeptídicas: una cadena pesada y una cadena ligera. La cadena pesada hace que la toxina penetre en los terminales nerviosos que se encuentran cerca de la zona de la infección. Curiosamente, la toxina es transportada a través de los terminales nerviosos hasta el soma neuronal que se encuentra en la médula espinal, y desde allí la toxina pasa a unas neuronas denominadas neuronas inhibitorias.

(Continua en la página siguiente)

Las neuronas inhibitorias tienen la misión de relajar determinados músculos para poder ejecutar movimientos. Por ejemplo, cuando flexionamos el brazo estamos contrayendo un músculo flexor (el bíceps) y relajando un músculo extensor (el tríceps). La relajación del músculo extensor está indirectamente mediada por los neurotransmisores que libera la neurona inhibitoria. Cuando la toxina tetánica penetra en la neurona inhibitoria impide que se liberen neurotransmisores y evita la relajación muscular desencadenando las fatales contracciones tetánicas, que dan nombre al trastorno.

Aunque esta enfermedad se conoce desde los tiempos de Hipócrates, los detalles moleculares que lo causan se han conocido hace tan sólo unos años. La cadena ligera de la toxina tetánica es una enzima con actividad proteasa (capaz de digerir o hidrolizar otras proteínas) dirigida específicamente a una proteína: la proteína SNARE sinaptobrevina. Como se ha explicado previamente, la sinaptobrevina es esencial para que se lleve a cabo la exocitosis de las vesículas sinápticas. Por esa razón, en las neuronas inhibitorias contaminadas con toxina tetánica la sinaptobrevina está inutilizada y la liberación de neurotransmisores bloqueada.

Además existen otro tipo de bacterias similares a C. tetani, como el Clostridium botulinum que producen diferentes tipos de tipos de toxinas botulínicas: A, B, C, D, E, F y G (figura 3.3). Esas toxinas pueden atravesar el tracto intestinal y por ello, si se ingieren alimentos contaminados con esos microorganismos, se contrae el grave trastorno neurológico denominado botulismo. El botulismo se caracteriza por un flacidez muscular característica que da lugar a parálisis. De forma similar a la toxina tetánica, la toxina botulínica penetra en los terminales nerviosos que activan directamente la contracción muscular e inhiben la liberación de neurotransmisores. Curiosamente, el mecanismo de acción de las toxinas botulínicas también reside en la capacidad de hidrolizar las proteínas SNARE. Como se muestra en la figura 3.3, diferentes tipos de toxinas botulínicas actúan sobre cada una de las tres SNARE: sinaptobrevina, sintaxina y SNAP-25.

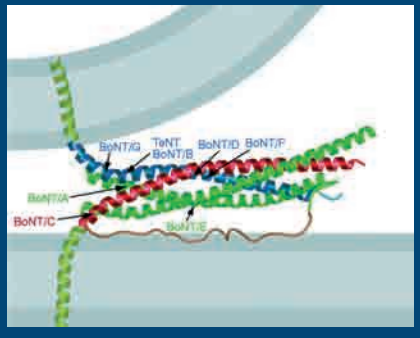


Figura 3.3: Las toxinas botulínicas (BoNT) y la toxina tetánica atacan a las proteínas proteínas SNARE, bloquean la liberación de nueortransmisores e interrumpen la comunicación entre neuronas.
Fuente: Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 A resolution. Nature, 1998, 24; 395 (6700):347, copyright (1998)

Pero no todo en relación a las toxinas clostridiales es perjudicial. Desde hace algunos años se vienen utilizando las toxinas botulínicas con fines terapéuticos. Se ha demostrado que la inyección local controlada de pequeñas dosis de toxinas botulínicas en determinados grupos musculares los relaja selectivamente. Esa aplicación es de gran alivio a pacientes que por diferentes razones sufren contracciones intensas incontroladas que le impiden ejecutar determinados movimientos. Por otro lado, una aplicación más popular de las toxinas botulínicas es en cosmética, donde la aplicación local en determinadas zonas de la cara relaja los músculos que producen arrugas faciales, lo que, por razones obvias, le ha conferido el calificativo de *wonder drug* (fármaco maravilloso, en inglés).

3.3. El ión calcio y las proteínas relacionadas

La formación del complejo SNARE entre la sinaptobrevina vesicular y las proteínas sintaxina y SNAP25 aproxima la membrana de la vesícula sináptica a la membrana del terminal. Todo está listo para la fusión. Todo esta listo aguardando que llegue el potencial de acción. En ese momento, la entrada del ión Ca^{2+} es el gatillo que dispara finalmente, en decenas de microsegundos, la exocitosis de las vesículas sinápticas. ¿Cómo se produce esa reacción? ¿Qué molécula es el sensor del Ca^{2+}? La sinaptotagmina 1 es una proteína de la membrana vesicular con propiedades únicas para jugar un papel muy importante en este proceso, pues tiene la propiedad de unir Ca^{2+}; y cuando el Ca^{2+} aumenta en el citosol, la sinaptotagmina se une a las membranas.

Los experimentos en ratones han sido muy reveladores para identificar a la sinaptotagmina como el principal sensor de Ca^{2+} en los terminales nerviosos. Los ratones carentes de sinaptotagmina 1 (véase el módulo Ingeniería genética para estudiar las sinapsis) tienen serios problemas para sobrevivir, y mueren al poco de nacer. Esa observación sugiere que la sinaptotagmina es una proteína importante para la transmisión sináptica entre neuronas que controlan funciones vitales, pero ¿cómo puede estudiarse la transmisión sináptica en un ratón recién nacido? El mejor abordaje es extraer neuronas del ratón y cultivarlas. Las neuronas de un ratón recién nacido pueden separarse y sembrarse en un medio de cultivo enriquecido con factores que favorecen el crecimiento nervioso. Momentos después de cultivarlas, las neuronas tienen un aspecto esférico, prácticamente carente de prolongaciones.

Día a día se van diferenciando y emiten axones y dendritas. Aproximadamente a los 8-10 días han contactado entre ellas y han formado sinapsis (figura 3.4). A partir de ese momento, puede estudiarse la transmisión sináptica entre neuronas utilizando microelectrodos que estimulan la liberación de neurotransmisores y que miden las señales eléctricas que se generan en la neurona postsináptica. En neuronas normales, las señales eléctricas desencadenadas por la liberación de neurotransmisores son rápidas y de gran tamaño, pero en las neuronas carentes de sinaptotagmina 1 esas señales están abolidas indicando un defecto grave en la liberación de los neurotransmisores.

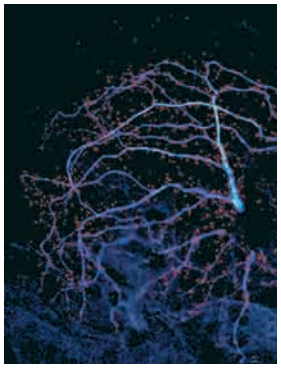


Figura 3.4: Neurona de ratón cultivada que forma contactos consigo misma y libera neurotransimisores. Los puntos de color rojo son acúmulos de vesículas sinápticas que tienen una proteína denominada sinaptofisina y las zonas de color azul son parte del citoesqueleto que mantiene la estrucutura del árbol neuronal.
Fuente: Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry

Esos experimentos indican que la sinaptotagmina es necesaria para la exocitosis dependiente de Ca^{2+}. Pero, ¿cómo puede demostrarse que el papel que tiene la sinaptotagmina es precisamente el de sensor de Ca^{2+} y no otra función no directamente relacionada con el Ca^{2+}? Gracias a estudios moleculares y estructurales se conocen los aminoácidos de la sinaptotagmina que están implicados en la unión a las membranas dependiente de Ca^{2+}. En particular, hay un aminoácido, la arginina-233, que está cargado positivamente y que facilita la unión a membranas en presencia de Ca^{2+}. Debido a que las membranas están cargadas negativamente, la carga positiva de la arginina es crucial para la interacción. En consecuencia, si el aminoácido arginina se sustituye por otro aminoácido sin carga positiva, como la glutamina, se interfiere con la dependencia de Ca^{2+} del proceso de unión a membranas.

El experimento clave es generar ratones que en vez de expresar sinaptotagmina normal, expresen sinaptotagmina con esa mutación concreta. El resultado es que esos ratones tienen un defecto en la transmisión sináptica que depende de la concentración de Ca^{2+}, de forma que para que un ratón mutante libere la misma cantidad de neurotransmisor que un ratón normal es necesario que la concentración de Ca^{2+} sea mayor. Ese experimento demuestra que la sinaptotagmina es un sensor de Ca^{2+} en la liberación de neurotransmisores.

Estos resultados son relativamente recientes, y actualmente las investigaciones destinadas a desvelar los detalles moleculares de la interacción entre las proteínas SNARE y la sinaptotagmina durante el proceso de fusión de las vesículas sinápticas prometen un futuro excitante en este aspecto fundamental de la función neuronal.

Ingeniería genética para estudiar las sinapsis.

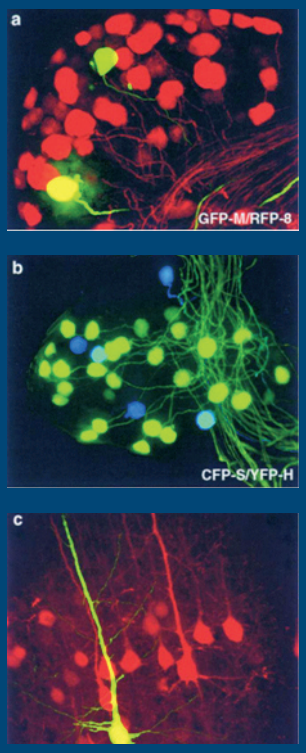


Figura 3.5: Neuronas de ratones transgénicos que expresan proteínas fluorescentes de diferentes colores en algunas partes del sistema nervioso como los ganglios de las raices dorsales de la médula espinal (a y b) y la corteza cerebral (c). GFP significa proteína fluorescente verde, YFP proteína fluorescente amarilla y RFP proteína fluorescente roja. Fuente: Reproducción de Neuron, 28, Feng G, Mellor RH, Bernstein M, Keller-Peck C, Nguyen QT, Wallace M, Nerbonne JM, Lichtman JW, Sanes JR, Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing multiple spectral variants of GFP, 41-51, Copyright (2000), con permiso de Elsevier (figura).

En la era postgenómica, uno de los mayores retos científicos es comprender la función de cada gen en el contexto del organismo completo. Este tipo de preguntas puede abordarse mediante técnicas de ingeniería genética en organismos como la mosca de la fruta (Drosophila melanogaster) o un pequeño nematodo llamado Caenorhaditis elegans. Entre los vertebrados, el ratón (Mus musculus) es el modelo animal más utilizado.

Cuando se pretende estudiar la función de un gen en ratones, la estrategia más directa es generar ratones que carecen (ratones knock-out) o que tienen una mutación (ratones knock-in) en el gen objeto de estudio. ¿Cómo se llevan a cabo ese tipo de manipulaciones? El procedimiento exige que conozcamos la estructura y la secuencia del gen que se pretende manipular. Con técnicas de biología molecular podemos aislar ese material genético para introducir en él mutaciones específicas que den lugar a un gen que no se expresa o que se expresa con una determinada mutación.

El siguiente paso es introducir ese material genético modificado en células embrionarias troncales de ratón que pueden mantenerse cultivadas en placas de Petri. El material genético modificado se intercambia por el material genético de la célula embrionaria mediante un proceso denominado recombinación homóloga. De esa forma se genera una línea de células embrionarias que portan la mutación. Esas células disponen de la capacidad de diferenciarse a cualquier tipo de célula de ratón, y esa propiedad es crucial para poder generar ratones mutantes. Las células que portan la mutación se microinyectan en embriones (blastocistos) de ratón y dan lugar a un embrión quimérico que tiene células de dos orígenes diferentes.

Tras implantar esos embriones en el útero de una hembra receptora, a las tres semanas, se produce el nacimiento de los ratones quiméricos. Si el experimento ha sido exitoso, las células que se inyectaron se han diferenciado a múltiples tipos de tejidos en el ratón. Lo más importante, si las células se han diferenciado a espermatozoides, el ratón quimérico transmitirá la mutación al cruzarse y permitirá que se genere la línea de ratones mutantes. Como se ha mencionado previamente, este es el tipo de abordaje utilizado para estudiar la función de la proteína sinaptotagmina 1.

En ese caso los ratones knock-out carecían de la proteína, mientras que los ratones knock-in expresaban la proteína con mutaciones puntuales (por ejemplo de arginina a glutamina en la posición 233). El interés de estos abordajes es

(Continua en la página siguiente)

que permiten estudiar la función de la proteína mutada en las mismas condiciones que la proteína normal tendría en condiciones fisiológicas, sin alterar propiedades esenciales como la distribución tisular o el curso temporal de su expresión.

Otro tipo de manipulaciones en ratones persiguen expresar una proteína, que puede ser exógena, en determinados tipos celulares. Esos ratones se denominan ratones transgénicos. En este caso la estrategia es diferente. Es necesario disponer de la secuencia génica (transgen) que codifica la proteína de interés. Esa secuencia génica se denomina ADN complementario, y es el resultado de ensamblar determinados fragmentos (exones) originariamente presentes en el genoma. El punto clave de la manipulación es hacer uso de otra secuencia génica, denominada promotor, que determina en que células se expresará nuestro transgen. Mediante ingeniería genética se ensambla el promotor elegido junto a la secuencia génica que se pretende expresar. Existen promotores que, por ejemplo, determinan expresión específica en células cardíacas (el promotor del gen de la cadena pesada de la miosina beta), otros lo hacen en las células de Purkinje del cerebelo (el promotor de L7), y otros pueden hacer que se expresen en múltiples tipos celulares (el promotor de la beta actina). La secuencia de ADN manipulada se microinyecta en un zigoto de ratón y acaba insertándose en algún punto del genoma.

Una aplicación reciente de gran utilidad de los ratones transgénicos al estudio del sistema nervioso es la generación de ratones que expresan proteínas fluorescentes que provienen de otros organismos, como es el caso de las proteínas de algunos tipos de medusa. En la figura 3.5 se muestran ejemplos de ratones transgénicos donde se han expresado proteínas fluorescentes de diversos colores bajo el control de un promotor específico de neuronas (promotor Thy-1). La posibilidad de ver al microscopio neuronas vivas individuales que emiten fluorescencia es de gran utilidad para estudiar cómo las neuronas migran, cómo modifican la forma de sus terminales pre y postsinápticos o cómo se transforman durante los procesos neurodegenerativos que acontecen tras la sección de un terminal nervioso.

3.4. La endocitosis y el papel de la dinamina

La fusión de la membrana vesicular conlleva un incremento en la superficie de la membrana del terminal nervioso. Necesariamente, para que la superficie del terminal

no aumente en exceso, la membrana recién incorporada se retira mediante un proceso denominado endocitosis. En la endocitosis participa una molécula denominada clatrina que recubre los parches de membrana que serán retirados.

Además se ha propuesto que las vesículas sinápticas podrían experimentar una endocitosis muy rápida, denominada *kiss and run* ("besa y corre"). Esta endocitosis rápida, que se ha demostrado convincentemente en células no neuronales, depende de la apertura y cierre de un poro (el poro de fusión) por el que fluyen los neurotransmisores, y que evita el colapso de la membrana vesicular con la membrana del terminal. El estudio de este tipo de endocitosis en los terminales sinápticos es actualmente objeto de intensos y excitantes estudios y discusiones.

En cualquier caso, una proteína de gran interés en la endocitosis es la dinamina. La importancia de esta proteína se puso de manifiesto tras el descubrimiento de un mutante en la mosca de la fruta que sufría parálisis inducidas por subidas de la temperatura ambiente: el mutante *shibire* (paralítico, en japonés). El defecto molecular resultó ser una mutación en la dinamina capaz de desestabilizar y anular la molécula con la temperatura. Curiosamente, los terminales con la dinamina anulada presentaban excesos de membrana invaginada y las vesículas sinápticas se habían agotado.

Esta observación reveló que la dinamina es necesaria para recaptar el exceso de membrana posterior a la exocitosis y que esa membrana recaptada se reciclaba para formar vesículas sinápticas. En los mutantes *shibire* y en determinadas condiciones experimentales puede observarse que la dinamina forma un collar que envuelve a las membranas y que por estrangulamiento o estrechamiento provoca la fisión de las membranas durante la endocitosis.

Existen tres tipos de dinaminas: dinamina 1, 2 y 3. Recientemente se ha descubierto que la dinamina 2 está implicada en un subtipo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Esta enfermedad es un trastorno neurodegenerativo motor y sensitivo donde está comprometida la conducción de los impulsos nerviosos y cursa con degeneración axonal. La dinamina 2 se expresa en múltiples tipos celulares, y actualmente se está investigando si el daño neuronal que sufren los pacientes con mutaciones en la dinamina 2 tiene un origen directamente neuronal. Normalmente los axones están recubiertos de una estructura de lípidos y proteínas (mielina), que es imprescindible para que los impulsos eléctricos se conduzcan rápidamente (véase Capítulo 2, Un universo de variedades celulares). Los axones periféricos están envueltos por células productoras de mielina (células de Schwann), y podría ocurrir que la mutación de la dinamina 2 estuviese afectando el tráfico de membranas en estas células y causando indirectamente el daño neuronal.

3.5. El mantenimiento de las sinapsis

Una de las propiedades más llamativas de las neuronas es que mantienen sus propiedades durante muchos años. La mayoría son perfectamente activas durante décadas, durante toda la vida del ser humano. En el soma neuronal se lleva cabo la traducción de genes específicos que dan lugar a proteínas específicas que se transportan a los terminales presinápticos a través del

axón. Por otro lado, los terminales sinápticos pueden estar localizados muy lejos del soma neuronal. Por ejemplo, los terminales sinápticos que inervan los músculos de las piernas de un jugador de baloncesto están a más de un metro de la médula espinal donde se aloja el soma de esas neuronas que se denominan motoneuronas. Es posible que las sinapsis dispongan de mecanismos moleculares que les confieran autonomía funcional y les permita estar activas durante períodos prolongados de tiempo y a distancias considerables del soma neuronal.

Esta idea se ha visto reforzada recientemente en los estudios de ratones genéticamente modificados carentes de una proteína de las vesículas sinápticas conocida como proteína con una cadena de cisteínas o CSP-alfa. (CSP son las iniciales de *cysteine string protein*). Esta proteína, como su nombre indica, tiene una serie característica de residuos del aminoácido cisteína que la unen a la membrana de la vesícula sináptica. Curiosamente, la secuencia de aminoácidos de CSP-alfa tiene gran homología con otras proteínas denominadas "chaperones" moleculares que se encargan de facilitar que otras proteínas se mantengan en forma y funcionalmente activas.

¿Qué le ocurre a un ratón que carece de la proteína CSP-alfa? Cuando estos ratones nacen, lo hacen junto a otros ratones hermanos que no tienen la mutación. En ese momento, y durante las dos primeras semanas, los ratones mutantes no se distinguen de sus hermanos normales. No obstante, es muy llamativo que a partir de las dos semanas de edad los ratones mutantes dejan de ganar peso y desarrollan progresivamente una sintomatología o fenotipo neurológico característico: se mueven más lentamente, pierden fuerza en sus miembros anteriores y posteriores y tienen problemas en recuperar la posición normal si se les desequilibra (figura 3.6).

Figura 3.6: Dos ratones hermanos de un mes de edad. Uno de ellos es normal (CSP control) y el otro carece de la proteína CSP (CSP mutante) y presenta debilidad muscular y dificultades para mantener la posición erguida.
Fuente: Fotografía del autor

Aunque un ratón normal puede sobrevivir hasta más de un año y medio o dos años, los ratones carentes de CSP-alfa mueren en el segundo mes de vida debido a los problemas neurológicos que presentan. Estudios de la transmisión sináptica en neu-

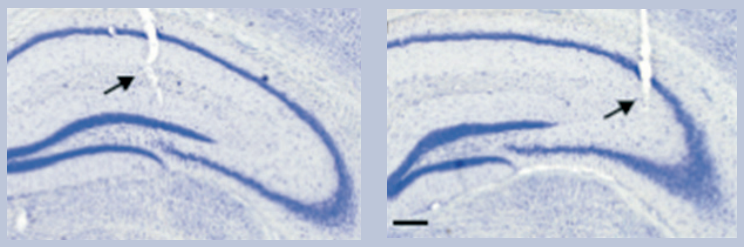
ronas del sistema nervioso central han demostrado que aunque inicialmente las sinapsis de los ratones mutantes funcionan correctamente, acaban deteriorándose con el tiempo. Esas observaciones han llevado a proponer que la proteína CSP-alfa posiblemente sea responsable de mantener el buen estado de proteínas sinápticas claves que podrían deteriorase con el tiempo debido al estrés impuesto por la actividad sináptica mantenida. En un terminal sináptico sin CSP-alfa, probablemente las proteínas dañadas no tienen posibilidad de recuperarse o volver a su conformación activa, y esa circunstancia lleva al fracaso funcional progresivo de los terminales nerviosos.

Estos estudios son muy recientes y esta hipótesis y la actividad bioquímica de la proteína CSP-alfa necesitan ser demostradas con precisión. No obstante, la importancia de este tipo de estudios reside en el paralelismo que puede existir entre los fenómenos que acontecen en los terminales del ratón carente de CSP-alfa y los procesos neurodegenerativos que ocurren en determinadas enfermedades humanas de origen molecular desconocido. La identificación de moléculas especialmente sensibles al estrés sináptico en ratones mutantes podría abrir puertas para identificar moléculas similares que podrían estar afectadas en determinadas enfermedades humanas.

¡No lo olvides!

Mara Dierssen

Números de teléfono, el camino al trabajo, el cumpleaños de tu hijo, la cita con el dentista. Nuestro cerebro, con un número finito de neuronas es capaz de almacenar cantidades increíbles de información. Para poder entender estos procesos es necesario que identifiquemos las moléculas y procesos clave responsables del almacenamiento de la información. Desde la época de Ramón y Cajal se suponía que los sitios donde hacen contacto unas células nerviosas con otras, denominados sinapsis, es donde ocurren los cambios estructurales del cerebro que acompañan a los procesos de aprendizaje y memoria (véase el capítulo 1).



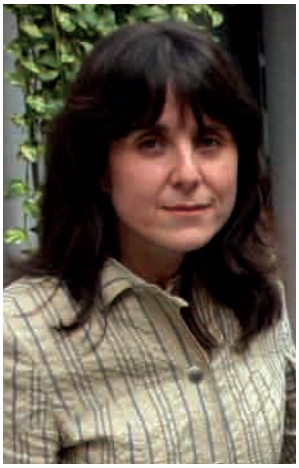
Cortes histológicos del hipocampo mostrando los puntos de inserción de los electrodos

Un cambio bien conocido en las sinapsis es la potenciación a largo plazo o LTP (véase el capítulo 4). Sin embargo, ha resultado muy difícil de demostrar una de las predicciones de la teoría que vincula la LTP con la memoria y el aprendizaje, como es que debería poderse observar la potenciación a largo plazo de las conexiones entre las neuronas del hipocampo cuando el animal está aprendiendo algo. Eso es precisamente lo que ha conseguido el grupo de Agnés Gruart y José María Delgado García de la División de Neurociencias de la Universidad

(Continua en la página siguiente)

Pablo de Olavide. Estos investigadores trabajaron con ratones vivos a los que insertaron finísimos electrodos en áreas del hipocampo, que registraban actividad de varias miles de sinapsis, mientras sometían a los animales al aprendizaje de una tarea.

Otro hallazgo novedoso ha sido realizado por el grupo de investigación dirigido por Jonathan R. Whitlock, del Howard Hughes Medical Institute de Estados Unidos, que ha descrito LTP en el hipocampo de ratas que habían aprendido a evitar una zona en la que previamente habían recibido una descarga eléctrica. Los nuevos resultados añaden evidencias a favor de la idea de que la LTP es un mecanismo molecular de la memoria, pero aún quedan cuestiones importantes por resolver, como entender cómo se relacionan con los diferentes tipos de memoria las muchas formas de LTP identificadas.



Científicos de la memoria

Agnés Gruart

Nació en Sils (Girona), en 1962. Se licenció en Psicología por la Universidad Autónoma de Barcelona, donde también obtuvo el grado de doctora en Psicología en 1993. Dos años después obtuvo el máster en Neurociencias adscrito al Departamento de Fisiología y Biología Celular. El trabajo experimental de su tesis doctoral lo desarrolló en la Universidad de Sevilla bajo la dirección de los doctores Delgado García y Morgado. Realizó varias estancias postdoctorales en el University College London, en los National Institutes of Health, y en la Universitat zu Köln. En la actualidad es profesora titular de Fisiología en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. Es responsable de una línea de investigación sobre las bases celulares y fisiológicas del aprendizaje y la memoria, para lo que utiliza varias especies animales: ratones, ratas, conejos. Su interés principal radica en encontrar qué cambios fisiológicos se producen como consecuencia de la adquisición de una nueva respuesta motora. Es miembro de nueve sociedades científicas, con las que colabora activamente. Es miembro fundador de la Asociación de Mujeres Científicas y Tecnólogas, es la representante española por parte del Ministerio de Educación y Ciencia en la European Medical Research Councils (EMRC) de la European Science Foundation y, desde el pasado Abril, forma parte del Comité Ejecutivo del citado grupo.

Científicos de la memoria

José María Delgado, presidente de la Sociedad Española de Neurociencia

Nació en Sevilla en el año 1945. Estudió Medicina y Cirugía en la Universidad de Sevilla, donde se licenció en 1969 y se doctoró en 1972. Completó su formación en diversos centros europeos (Oxford, con el profesor J. Stein; París, con el profesor A. Berthoz) y americanos (Iowa y Nueva York, con los profesores R. Llinás y R. Baker). Regresó a España en 1978, fundando el Laboratorio de Neurociencia de la Universidad de Sevilla, centro donde se han formado numerosos científicos nacionales en diversas ramas de la fisiología de los sistemas motores y de los mecanismos implicados en la regeneración neuronal. Ha publicado más de 220 artículos en revistas de la especialidad, así como cinco libros. Sus principales contribuciones científicas hacen referencia a la descripción de los mecanismos que subyacen al mantenimiento de la percepción visual y del equilibrio y el papel del óxido nítrico y de receptores glutamatérgicos y colinérgicos en ambos procesos. También ha contribuido a una completa descripción de todo el complejo sistema neuronal premotor, así como de los mecanismos que regulan la producción de movimientos aprendidos mediante procesos de aprendizaje asociativo. Su contribución más importante en el ámbito de las neurociencias es la serie de estudios comenzados hace unos cinco años sobre los mecanismos neuronales del aprendizaje motor y cognitivo, desarrollado en ratones silvestres y transgénicos; esta línea experimental es original del laboratorio que dirige y está dando lugar a un elevado número de publicaciones en revistas de alto impacto, a la vez que ha despertado el interés de la industria farmacéutica especializada en fármacos pro-cognitivos. Ha contribuido de manera importante a la formación de varias generaciones de estudiantes españoles y latinoamericanos en los numerosos cursos avanzados, maestrías y programas de doctorado desarrollados en las Universidades de Sevilla, La Rábida y Pablo de Olavide, así como en diversos centros de Latinoamérica. Ha sido presidente de la Sociedad Española de Fisiología y, actualmente, es presidente electo de la Sociedad Española de Neurociencia, representante español en el programa Biomed de la UE, miembro del comité de Educación de la IBRO y del Programa Europeo COST sobre Brain Damage and Repair.

Webs interesantes

http://faculty.washington.edu/chudler/neurok.html

Portal actualizado dedicado a estudiantes y profesores interesados en el sistema nervioso. Cuenta con numerosos juegos y recursos multimedia.

http://www.mpiem.gwdg.de/User/Brose/animation.html

Animación de los detalles moleculares del ciclo de las vesículas sinápticas.

http://www.heuserlab.wustl.edu/

Colección de fotografías de la sinapsis vista al microscopio electrónico realizadas por el laboratorio del doctor Heuser.

http://www.sfn.org/skins/main/pdf/brainfacts/brainfacts.pdf

Presentación divulgativa de la Sociedad de Neurociencia de EE UU de aspectos relevantes del funcionamiento del cerebro, incluyendo la transmisión sináptica.

Lecturas recomendadas

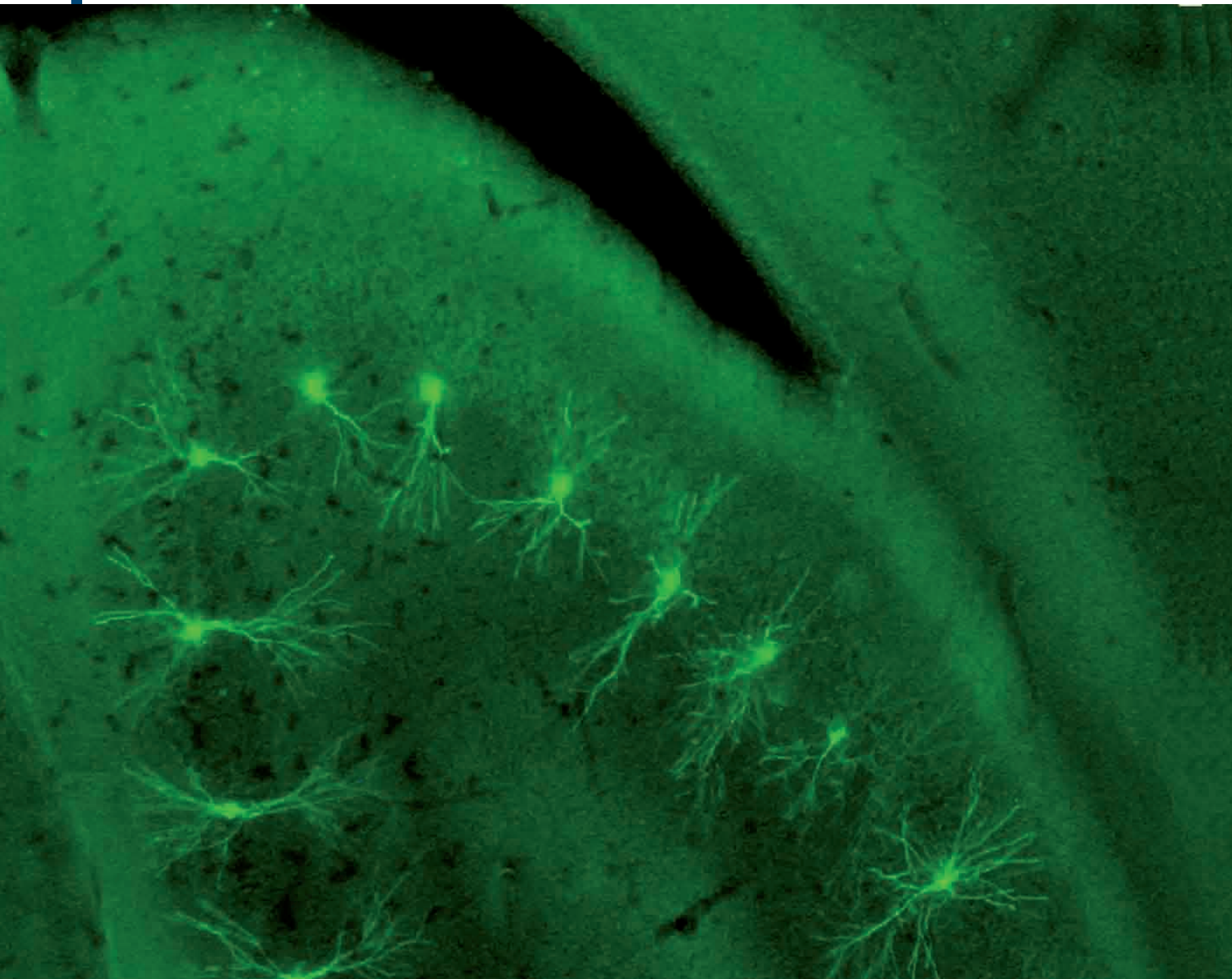
Shepherd, G. M. 1994. Neurobiology, 3rd Edition. Oxford University Press, New York.

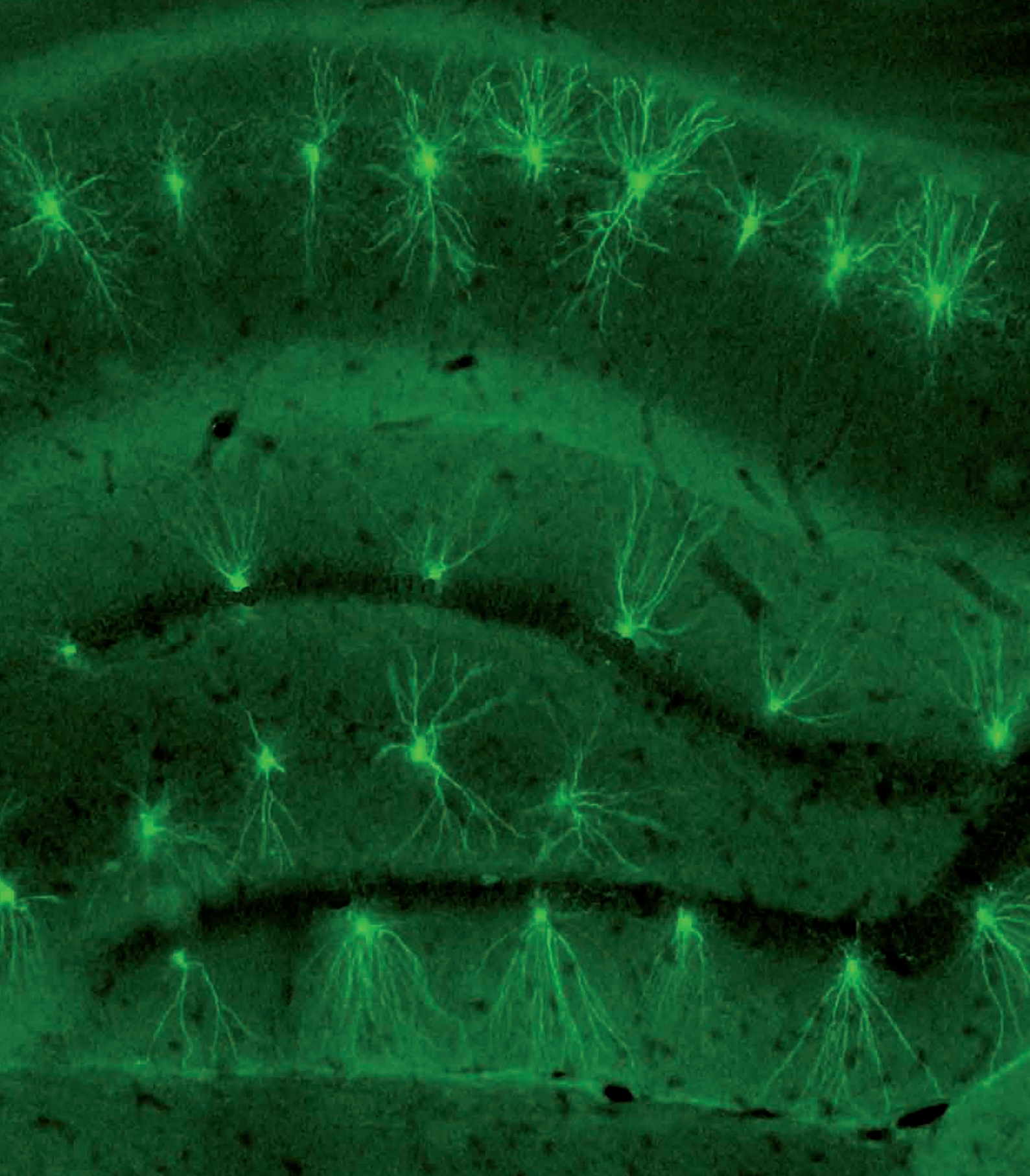
Thompson, R. F. 2000. The Brain: A Neuroscience Primer . W. H. Freeman, New York.

Tsien, J. 2000. Building a Brainier Mouse. Scientific American , April.

Zetterberg, H., Hietala, M.A., Jonsson, M., Andreasen, N., Styrud, E., Karlsson, I., Edman, A., Popa, C., Rasulzada, A., Wahlund, L.O., Mehta, P.D., Rosengren, L., Blennow, K. and Wallin, A. Neurochemical aftermath of amateur boxing. Arch. Neurol.63:1277-1280, 2006.

4. EL CEREBRO PLÁSTICO





4. El cerebro plástico

Ángel Barco y Mikel López de Armentia

Una de las propiedades más reseñables del cerebro es su plasticidad. Hace 600 millones de años se produjo una horquilla de trascendental importancia durante la evolución de los seres vivos: mientras muchos organismos adoptaron una relación relativamente más pasiva y sedentaria con el medio ambiente, otros, los animales, respondieron al continuo desafío de sobrevivir en un medio ambiente cambiante y competitivo con el desarrollo de un tejido especializado en recabar información de ese medio exterior, procesarla y responder de forma favorable para la supervivencia del organismo. Ese tejido es, por supuesto, el tejido nervioso. Millones de años de evolución han multiplicado y diversificado sus capacidades hasta llegar a las refinadas estructuras que subyacen a las increíbles habilidades que observamos en las especies actuales, desde el preciso olfato canino al radar nocturno de los murciélagos o la extraordinaria capacidad de computación y abstracción del cerebro humano.

La plasticidad sináptica, es decir, la capacidad para modular o cambiar la fuerza de las conexiones entre neuronas y, en consecuencia, las propiedades y funciones de los circuitos neuronales en respuesta a estímulos externos y a la experiencia previa, representa la piedra angular en la que se basan estas increíbles habilidades. En este capítulo trataremos de ilustrar algunos principios generales que regulan los procesos de plasticidad sináptica y explicar las bases moleculares y celulares que subyacen a fenómenos tan tangibles como una persistente molestia en el zapato o tan aparentemente etéreos como el recuerdo de nuestro primer amor.

4.1. ¿Cómo se comunican las neuronas?

4.1.1. La sinapsis

Como ya se ha visto en el capítulo 2, la distinta composición iónica del medio extra e intracelular provoca una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana plasmática de las células. Este potencial eléctrico es necesario para que se lleven a cabo muchas funciones celulares, desde la asimilación de nutrientes a la producción de energía. En el caso de las neuronas, esta diferencia de potencial es además utilizada para la transmisión de información. Las neuronas utilizan variaciones rápidas del potencial de membrana, que se propagan a lo largo de la membrana, para transmitir información de una parte de la célula a otra, típicamente desde las dendritas al axón. Como ya se ha visto, esto es lo que denominamos potencial de acción.

La consecuencia principal de esta alteración transitoria del potencial de membrana es el cambio conformacional de proteínas que están insertadas en la membrana plasmática y que forman canales iónicos. Este cambio conformacional se debe a fuerzas electroestáticas de atracción y repulsión que alteran las interacciones entre los aminoácidos cargados de estas proteínas. Estos pequeños cambios son suficientes para abrir o cerrar el poro del canal.

Dado que la membrana citoplasmática aísla eléctricamente a cada neurona del medio extracelular, el paso de información de una neurona a otra se realiza a través de unas estructuras especializadas llamadas sinapsis. Gracias a estas conexiones, una neurona transmite información a otra dando lugar a circuitos o redes neuronales. La capacidad de computación de un circuito neuronal está determinada por el número de neuronas que lo forman y, sobre todo, por la cantidad y el tipo contactos que establecen entre ellas. Una neurona puede establecer sinapsis con un gran número de neuronas y a su vez puede recibir sinapsis de un elevado número de neuronas. El número de neuronas que forman el cerebro humano es aproximadamente de 10^{10}, y se ha estimado que en promedio una neurona piramidal de la corteza cerebral puede recibir información de más de 10.000 sinapsis. La increíble capacidad del cerebro humano para procesar información y generar distintos comportamientos se debe al enorme grado de complejidad del circuito así generado.

4.1.2. Tipos de sinapsis

En el sistema nervioso de cualquier animal aparecen dos tipos de sinapsis mantenidas a lo largo de la evolución, pero que difieren tanto morfológica como funcionalmente.

Las sinapsis eléctricas se caracterizan porque las dos neuronas implicadas yuxtaponen sus membranas citoplasmáticas, llegando en algunos casos a fusionarse. En la zona de contacto entre ambas neuronas aparecen unas estructuras proteicas llamadas conexones que atraviesan la membrana y que forman unos canales por los cuales pueden pasar iones de pequeño tamaño. De esta manera, ambos citoplasmas quedan conectados eléctricamente, y la señal eléctrica puede propagarse en ambas direcciones. Este tipo de sinapsis abundan entre las neuronas inhibidoras o interneuronas, produciéndose un acoplamiento eléctrico entre ellas. Como consecuencia de este acoplamiento, las interneuronas sincronizan su actividad eléctrica disparando potenciales de acción simultáneamente, lo que genera patrones de actividad eléctrica que dan lugar a los diferentes ritmos regulares que aparecen en un electroencefalograma.

En las sinapsis químicas, las membranas de las neuronas pre y postsináptica no llegan a tocarse, quedando entre ambas la denominada hendidura sináptica. Su principal característica es que utilizan una sustancia química, llamada neurotransmisor, para transmitir la información desde una neurona a otra. Los neurotransmisores son molé-

culas de pequeño tamaño que activan específicamente a receptores localizados en la membrana de la neurona postsináptica. Los más comunes en el sistema nervioso central son el glutamato y el GABA (ácido gamma-amino-butírico). En la mayoría de los casos, las estructuras presinápticas forman parte de terminaciones axónicas, mientras que las estructuras postsinápticas se encuentran en las dendritas o en los somas neuronales. Las sinapsis químicas son, por tanto, estructuras asimétricas, tanto morfológica como funcionalmente, y la información viaja sólo en un sentido, desde la neurona presináptica hacia la postsináptica. Explicaremos más en detalle este tipo de sinapsis porque son las más abundantes en el cerebro, y en ellas se producen los fenómenos de plasticidad sináptica.

4.1.3. Funcionamiento de una sinapsis química

Los procesos celulares y moleculares implicados en la transmisión sináptica química tienen lugar en tres compartimentos diferentes: la terminación presináptica, la hendidura sináptica y la densidad postsináptica. A continuación describiremos lo que ocurre en cada uno de ellos.

La terminación presináptica se caracteriza morfológicamente porque en la zona enfrentada a la hendidura sináptica, también llamada zona activa, se produce un acúmulo de vesículas de membrana que contienen neurotransmisor. En la zona activa también se encuentra toda la maquinaria proteica necesaria para que se produzca la exocitosis de las vesículas y se libere el neurotransmisor a la hendidura sináptica. El proceso de transmisión sináptica se inicia con la llegada del potencial de acción propagado por el axón al terminal presináptico. La despolarización producida por el potencial de acción abre canales de calcio dependientes de voltaje que se encuentran en la membrana plasmática del terminal, permitiendo la entrada de calcio. El aumento de calcio intracelular desencadena una serie de procesos moleculares que terminan con la fusión de parte de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática liberándose el neurotransmisor.

La hendidura sináptica tiene un grosor de aproximadamente 20–30 nanómetros (nm), y comprende el espacio extracelular que separa las dos membranas plasmáticas que forman la sinapsis. Una vez liberado el neurotransmisor por la neurona presináptica, éste se difunde en la hendidura sináptica hasta llegar a la membrana postsináptica, donde se une específicamente a los receptores sinápticos. Como veremos más adelante, la unión entre el neurotransmisor y el receptor sináptico generará una respuesta en la neurona postsináptica. La información en el sistema nervioso se transmite mediante un código temporal, es decir, la información reside en la frecuencia de disparo de los potenciales de acción que genera una neurona. Esto implica que para que la información sea trasmitida de forma eficiente, la transmisión sináptica debe ser más rápida que el intervalo entre dos potenciales de acción. En la hendidura sináptica actúan dos tipos de mecanismos que restringen la duración de la estimulación postsináptica y que, por tanto, regulan la eficacia de la transmisión sináptica: la eliminación del neurotransmisor mediante degradación enzimática y su reciclado por transportadores específicos de alta afinidad que reintroducen las moléculas de neurotransmisor en el terminal presináptico. Gracias a estos mecanismos, los receptores sinápticos permanecen activados durante un periodo muy corto, lo que permite a la neurona postsináptica recibir información a muy alta frecuencia.

El **compartimento postsináptico** es una estructura altamente especializada encargada de recibir y procesar la información recibida de la neurona presináptica. En la membrana postsináptica se encuentran insertados los receptores sinápticos, proteínas multiméricas (es decir, formadas por varias subunidades), cuya característica principal es que exponen a la hendidura sináptica uno o varios sitios de unión específicos para neurotransmisores. La activación de los receptores sinápticos por los neurotransmisores genera la respuesta en la neurona postsináptica que describiremos en el siguiente apartado. Además, existe una compleja matriz de proteínas, denominada densidad postsináptica, que rodea y modula la actividad de los receptores sinápticos regulando la transmisión e integración de la información recibida.

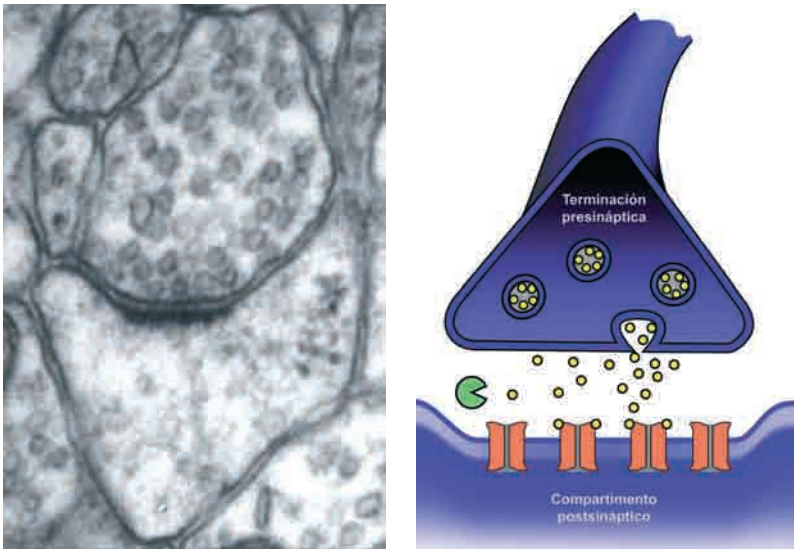


Figura 4.1: Estructura de la sinapsis. A la izquierda, fotografía de una preparación histológica tomada con un microscopio electrónico en la que se muestra una sinapsis. En el interior de la terminación presináptica se pueden distinguir las vesículas sinápticas, mientras que en la terminación postsináptica aparece la densidad postsináptica que está formada por los receptores sinápticos y las proteínas de anclaje. La resolución de la técnica permite evidenciar la hendidura sináptica y se puede apreciar que no se produce ningún contacto entre las membrana pre y postsináptica. A la derecha se muestran las diferentes estructuras que forman una sinapsis. La terminación presináptica contiene vesículas cargadas de neurotransmisor que se libera en la hendidura sináptica. En la membrana postsináptica se encuentran los receptores sinápticos que son activados por el neurotransmisor. En la hendidura sináptica existen mecanismos para eliminar el neurotransmisor.

4.1.4. Receptores sinápticos

En general, cada receptor sináptico sólo reconoce a un neurotransmisor (véase el módulo Drogas, venenos y neurotransmisores), aunque hay neurotransmisores que activan más de un tipo de receptor. Podemos distinguir dos tipos de receptores sinápticos: los ionotrópicos y los metabotrópicos:

Los **receptores ionotrópicos** están constituidos por subunidades que se agrupan formando un canal por el que pueden pasar iones. Este canal permanece cerrado cuando el neurotransmisor no se encuentra unido al receptor sináptico. Sin embargo, cuando se une el neurotransmisor, las interacciones químicas entre ambos provocan un cambio de la conformación del receptor que da lugar a la apertura del poro permitiendo el paso de iones a través del mismo. Los receptores ionotrópicos además de ser selectivos para el neurotransmisor que los activa, también lo son para los iones que pasan a través del poro que forman. El tamaño del poro y la presencia de aminoácidos con cargas eléctricas en las paredes del poro impiden que ciertos iones puedan atravesarlo debido a su tamaño y a repulsiones eléctricas.

La unión del neurotransmisor a receptores sinápticos que son permeables a los iones positivos Ca^{2+} o Na^{+} produce una despolarización que acerca el potencial de membrana al umbral de disparo neuronal, es decir, el potencial al que inicia un potencial de acción. A este tipo de sinapsis se las conoce como **sinapsis excitadoras** porque hacen que aumente la probabilidad de que la neurona postsináptica genere un potencial de acción. La activación simultánea de varias sinapsis excitadoras puede llevar el potencial de membrana hasta el umbral de disparo y generar un potencial de acción que se propaga por toda la neurona.

Los receptores sinápticos excitadores más conocidos en el sistema nervioso central son los de AMPA y NMDA (véase el módulo Un detector molecular de coincidencia). Ambos son activados por glutamato, un neurotransmisor excitador, pero mientras los primeros son permeables a Na^{+} y Ca^{2+}, los receptores de NMDA sólo conducen Ca^{2+}, y su activación, además de despolarizar el potencial de membrana, inicia una serie de procesos celulares que, como veremos, son esenciales en procesos de plasticidad sináptica. En el caso de que los receptores sinápticos sean selectivos a los iones Cl^{-} su activación produce una corriente hiperpolarizante que aleja el potencial de membrana del umbral de disparo del potencial de acción. A las sinapsis que contienen estos receptores se las conoce como sinapsis inhibidoras, ya que disminuyen la probabilidad de que se inicie un potencial de acción. Los receptores inhibidores más comunes en el sistema nervioso central son activados por GABA.

Los **receptores metabotrópicos**, al igual que los ionotrópicos, son proteínas de membrana plasmática que se activan por la unión específica de un neurotransmisor. Su activación, sin embargo, no produce la apertura de un canal iónico, sino la activación de una actividad enzimática que inicia una cascada de segundos mensajeros cuyo resultado final es la modulación de canales iónicos o de receptores sinápticos. Estas respuestas son de aparición más lenta, pero su duración puede ser prolongada (minutos u horas), comparada con la producida por los receptores ionotrópicos que dura varios milisegundos. Los receptores metabotrópicos juegan un papel importante en procesos de neurotrasmisión no sináptica. Algunos neurotrasmisores son liberados por las terminaciones presinápticas al espacio extracelular, y no en la hendidura

sináptica, de forma que modulan la actividad de circuitos neuronales completos en lugar de neuronas individuales. Este tipo de comunicación neuronal es especialmente relevante en circuitos que controlan procesos complejos como los de atención, de recompensa o el ciclo vigilia-sueño. Algunos de los neurotransmisores implicados en este tipo de señalización son la dopamina, la adrenalina, la serotonina y diversos neuropéptidos.

Drogas, venenos y neurotransmisores

La interacción que se produce entre un neurotransmisor y su receptor sináptico se caracteriza por un alto grado de especificidad, de manera que cada receptor sináptico es activado por un neurotransmisor. Esta unión del tipo llave-cerradura asegura que los receptores sinápticos no sean activados por señales inespecíficas que introducirían ruido en el sistema, alterando su capacidad de procesamiento de información. Los receptores sinápticos poseen además otros sitos de unión específica para otras moléculas llamadas coactivadores que, cuando son ocupados, no activan el receptor, pero sí modulan su actividad.

Diversos venenos y drogas que actúan sobre el sistema nervioso se unen a receptores sinápticos y mimetizan las acciones de neurotransmisores o coactivadores: son los denominados agonistas. En otros casos compiten con neurotransmisores o coactivadores e inhiben el receptor: son los denominados antagonistas. Estas sustancias extrañas al organismo tienen una estructura similar al neurotransmisor y una afinidad por los sitios de unión de los receptores que puede ser incluso mayor que la de los neurotransmisores o coactivadores naturales. Un ejemplo de veneno que actúa sobre un receptor sináptico es el curare, que es utilizado por algunas tribus de indios para cazar. Actúa bloqueando el sitio de unión de los receptores del neurotransmisor acetilcolina en la placa motora y provoca la parálisis del animal, que acaba muriendo por asfixia.

Las benzodiacepinas y los barbitúricos se unen con alta afinidad al receptor de GABA, potenciando el efecto inhibidor de estos receptores sinápticos. Por estas propiedades, estos fármacos se utilizan en medicina como relajantes y sedantes. El receptor de GABA también tiene sitios de unión para antagonistas como la picrotoxina que bloquean el canal del receptor produciendo convulsiones, debido a la desaparición de la inhibición en los circuitos afectados.

Muchas de las drogas de uso recreacional son agonistas de receptores metabotrópicos. Por ejemplo, las anfetaminas activan receptores dopaminér-

gicos y adrenérgicos, y la nicotina se une a receptores de acetilcolina. La cocaína también afecta a estos circuitos, pero tiene un mecanismo de acción diferente: bloquea la recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina, y prolonga la acción de estos neurotrasmisores.

4.2. ¿Cómo recordamos?

4.2.1. Breve historia de las bases celulares de la memoria

La identificación del sustrato físico de los recuerdos fue un objetivo clave para pensadores y filósofos durante siglos. Sin embargo hasta finales del siglo XIX no se propuso la primera definición científica de la memoria.

El español Santiago Ramón y Cajal (ver Capítulo 2, Un universo de variedades celulares), padre indiscutible de la neurociencia moderna, no solo demostró la individualidad celular de la neurona y propuso la existencia de las sinapsis (lo que hoy se denomina doctrina neuronal), también intuyó la unidireccionalidad de la transmisión del impulso nervioso (enunciada en su ley de polarización dinámica) y enunció la primera definición científica del substrato celular de la memoria. Durante una conferencia en la Royal Society en 1894 (la Croonian Lecture, un prestigioso galardón en su tiempo), Ramón y Cajal enunció la que ahora es conocida como la hipótesis de Ramón y Cajal sobre la plasticidad sináptica:

> *"El ejercicio mental facilita un mayor desarrollo de las estructuras nerviosas en aquellas partes del cerebro en uso. Así, las conexiones preexistentes entre grupos de células podrían ser reforzadas por la multiplicación de terminales nerviosas…."*

Trascurridos más de 100 años, este enunciado se ajusta sorprendentemente bien a nuestra visión actual del problema. Resulta admirable que Ramón y Cajal pudiera inferir esta idea basándose en las imágenes estáticas de sus preparaciones de microscopía.

Este enunciado encontró una definición más formal medio siglo después, en 1949, en palabras de Donald Hebb en 1949 en su ahora famoso postulado:

> *"Cuando el axón de la célula A excita la célula B y repetidamente o persistentemente interviene en su activación, algún tipo de crecimiento o cambio metabólico tiene lugar en una o ambas células de forma que la eficacia de A como una de las células estimuladoras de B aumenta."*

Figura 4.2: Esquema de la estructura y conexiones del hipocampo. Dibujo original de Cajal. En él se puede apreciar con gran detalle los diferentes tipos de neuronas que forman el hipocampo y las conexiones que establecen entre ellas. Resulta sorprendente que a partir del estudio morfológico de sus preparaciones, Ramón y Cajal describiese el flujo de información en esta estructura (señalado con flechas en el dibujo) cuando todavía no se conocía cuál era el mecanismo de transmisión de información en el sistema nervioso.
Fuente: Instituto Cajal, © Herederos de D. Santiago Ramón y Cajal

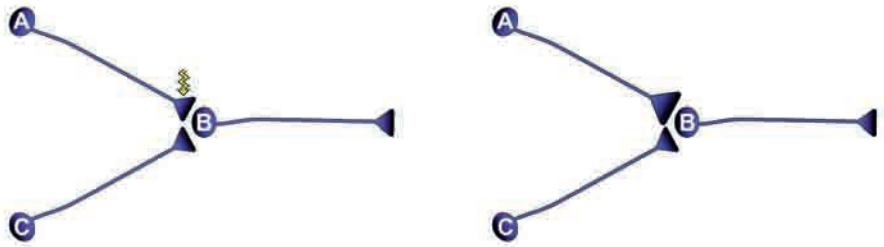


Figura 4.3: Postulado de Hebb.

El postulado de Hebb es considerado hoy en día una ajustada definición de lo que ocurre en nuestros cerebros cuando aprendemos. La demostración experimental de la existencia real de este tipo de cambios en la fuerza de las conexiones neuronales tuvo que esperar unos años. En 1973, los investigadores Terje Lomo y Tim Bliss, trabajando en la Universidad de Oslo (Noruega), demostraron la existencia de este tipo de cambios en el cerebro de conejos, y lo denominaron potenciación a largo plazo, un proceso comúnmente conocido hoy en día por sus iniciales en inglés: LTP (long-term potentiation). Posteriormente, el mismo tipo de fenómenos se ha encontrado en diversas regiones del cerebro implicadas en el aprendizaje y en la memoria en los distintos modelos animales estudiados (véase el módulo Los recuerdos de un caracol marino).

Los recuerdos de un caracol marino

El caracol marino Aplysia, también denominado liebre de mar debido a dos pliegues laterales de piel en su cabeza, se ha ganado un puesto destacado en la historia de las neurociencias. El sistema nervioso de Aplysia está constituido por unas 20.000 neuronas organizadas en una docena de ganglios, es por tanto muy simple si lo comparamos con las más de 10.000.000.000 neuronas que constituyen nuestros cerebros. Pese a esa simplicidad, el caracol exhibe una variedad de comportamientos innatos y adquiridos que van desde el aprendizaje no asociativo al condicionado. Algunas de las neuronas de Aplysia son las más grandes encontradas en el reino animal, por lo que su estudio y manipulación resulta más fácil que en otros organismos. Esta accesibilidad técnica ha permitido identificar con gran detalle los circuitos neuronales que regulan comportamientos concretos y estudiar cómo el aprendizaje y la formación de memorias afecta y da lugar a cambios físicos en conexiones específicas dentro de estos circuitos. Mucho de lo que conocemos hoy en día acerca de las bases celulares y moleculares de la memoria se lo debemos a este simple organismo.

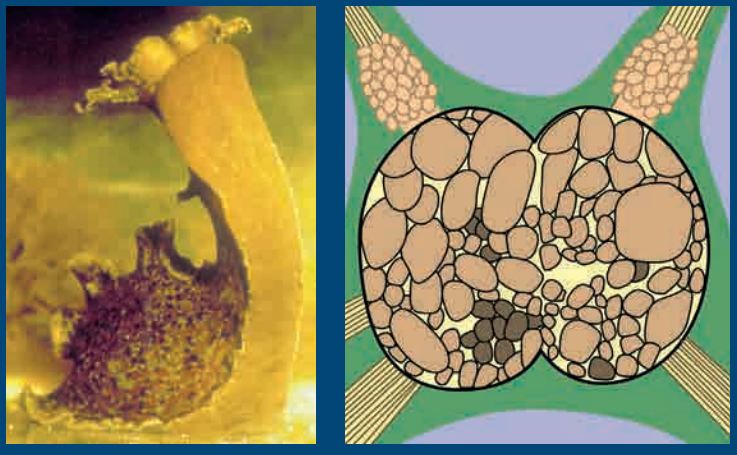


Figura 4.4: Sistema nervioso del caracol marino Aplysia: A la izquierda, espécimen de caracol marino Aplysia californica. Este bello animal llega a medir más de 30 cm de la cabeza a la cola, su sistema nervioso contiene las mayores neuronas observadas en el reino animal. A la derecha, el gran tamaño y accesibilidad del sistema nervioso de Aplysia ha permitido identificar cada una de las 20.000 neuronas que constituyen su sistema nervioso e incluso definir circuitos concretos que controlan comportamientos específicos

El Profesor Eric R. Kandel, de la Universidad de Columbia (Nueva York, Estados Unidos) fue galardonado en el año 2000 con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus investigaciones en este organismo.

4.2.2. Las sinapsis como estructuras plásticas

Ya se ha descrito cómo funcionan las sinapsis más comunes del sistema nervioso. La neurona presináptica inicia un potencial de acción que se propaga desde el soma hasta sus terminaciones axónicas. Debido a la despolarización en la terminación presináptica se produce la liberación de neurotransmisor a la hendidura sináptica. La unión del neurotransmisor a los receptores sinápticos produce una apertura momentánea de los mismos que genera un potencial sináptico en la neurona postsináptica.

La suma de potenciales sinápticos puede acercar a la neurona postsináptica al umbral de disparo y generar un potencial de acción. A partir de aquí, el proceso se puede repetir, con la neurona postsináptica, actuando ahora como presináptica frente a otras neuronas del circuito. Todo el proceso esta altamente regulado, y la transmisión sináptica puede ser potenciada (de forma que el potencial sináptico generado sea mayor, dure más tiempo, o se reduzca el umbral de estimulación necesario para que se produzca un potencial de acción en la neurona postsináptica) o deprimida (en cuyo caso el cambio de potencial sináptico será menor o más rápido). Estos procesos se engloban en el término plasticidad sináptica.

Existen mecanismos de plasticidad sináptica tanto en la terminación presináptica (control de la liberación de neurotransmisor) como en la hendidura sináptica (control de la degradación o transporte de neurotransmisor) y en el compartimiento postsináptico (control del número y tipo de receptores, del tiempo de apertura de canales, activación de cascadas de señalización intracelular que regulan la duración de estos cambios, etc.). Estos mecanismos se activan cuando la neurona recibe un patrón de estimulación determinado, frecuentemente la coincidencia temporal de dos estímulos o la llegada de un estimulo muy intenso o repetido.

Por tanto, debemos considerar las sinapsis como estructuras altamente plásticas. La fuerza de conexiones sinápticas concretas, lo que conocemos como peso sináptico, cambia a lo largo del tiempo dependiendo de la historia de estimulación que haya sufrido esa neurona y, de forma más particular, esa sinapsis. Estos cambios pueden ser transitorios y muy rápidos (fracciones de segundo) o estables y muy duraderos, incluso permanentes. Estos últimos están asociados a cambios estables en la estructura de la sinapsis o incluso a la formación de nuevas conexiones sinápticas entre la neurona presináptica y la postsináptica.

Un detector molecular de coincidencia

El descubrimiento de los receptores de NMDA supuso un gran avance en la comprensión de los mecanismos moleculares que intervienen en los fenómenos de potenciación sináptica. Se había observado que esta potenciación frecuentemente solo ocurría en aquellas sinapsis que habían sido estimuladas mientras la neurona postsináptica estaba despolarizada. Pero, ¿cuál era el mecanismo molecular que permitía detectar si la neurona presináptica y la postsináptica se encontraban activadas simultáneamente? Se antojaba complicado ya que debía detectar la actividad eléctrica en ambas neuronas y de alguna manera integrar esta información.

La resolución de la estructura de los receptores de NMDA reveló un mecanismo molecular de gran simplicidad y elegancia: los receptores de NMDA poseen una particularidad que los diferencia de otros receptores de glutamato. Cuando la neurona está en reposo, el poro del canal se encuentra bloqueado por iones Mg^{2+} del medio extracelular, debido a interacciones eléctricas con cargas de la pared del poro. Incluso si los receptores de NMDA son activados por glutamato y el poro se abre, la presencia de los iones de Mg^{2+} impide la entrada de Ca^{2+} a través del canal.

Sin embargo, cuando la neurona se encuentra despolarizada, es decir cuando la neurona se encuentra activa, los iones de Mg^{2+} son expulsados del poro y queda el paso libre para Ca^{2+} cuando los receptores son activados por glutamato. Por lo tanto para que se produzca la entrada de Ca^{2+} a través de los receptores de NMDA deben de producirse dos hechos simultáneamente, por un lado la activación de la neurona presináptica para que libere el glutamato que active los receptores y por otra parte la activación de la neurona postsináptica para que se libere el Mg^{2+} del canal y este pueda conducir Ca^{2+}. Cuando esta coincidencia se produce, la entrada de Ca^{+} en la neurona postsináptica es mayor y con ello su respuesta. Se produce, por tanto, una potenciación de la comunicación entre la neurona presináptica y la postsináptica.

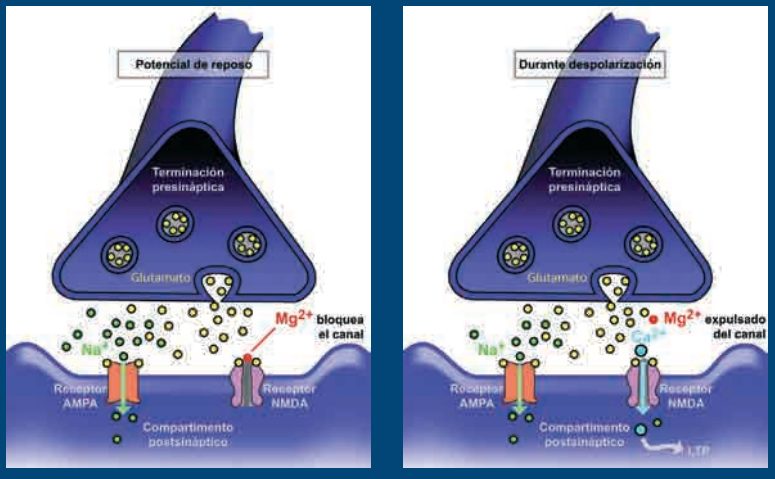


Figura 4.5: Funcionamiento del receptor de NMDA: La unión de glutamato a los receptores de AMPA y NMDA provoca la apertura de sus canales iónicos, y en el caso del receptor de AMPA, la entrada de sodio. En el caso del receptor de NMDA, sin embargo, los iones de magnesio bloquean el canal cuando la neurona postsináptica está en reposo, impidiendo el paso de iones de sodio y de calcio a través del canal. Cuando la neurona postsináptica se encuentra despolarizada, el magnesio es expulsado del canal, y esto permite la entrada de sodio y calcio, lo que desencadena una cascada de acontecimientos celulares cuyo resultado final es la potenciación de sinapsis.

4.2.3. Moléculas, sinapsis y memoria

Podemos definir la memoria como la capacidad del sistema nervioso de retener experiencias pasadas de forma que se condicionan las respuestas conductuales futuras. Es un termino complejo que engloba capacidades muy diversas. Así, podemos distinguir memorias explícitas o declarativas, tales como nuestros recuerdos de gentes, lugares y cosas, y memorias implícitas o de procedimiento, que incluyen distintas formas de aprendizaje inconsciente perceptual o motor. Aunque estos dos tipos de memoria requieren distintos circuitos neuronales y se localizan en distintas regiones del cerebro, comparten en buena medida los mismos mecanismos moleculares y celulares; mecanismos que parecen haber sido altamente conservados durante la evolución del sistema nervioso. Hoy sabemos que las mismas vías de señalización celular que controlan la formación de recuerdos en humanos participan en la formación de recuerdos en moluscos e insectos.

Otra interesante clasificación de las memorias está basada en su duración. Podemos distinguir entre memorias a corto plazo (que duran meros segundos o minutos) y memorias a largo plazo que pueden persistir por años o incluso una vida entera. Desde el punto de vista molecular, existe una diferencia clave entre estos dos tipos de memoria: la memoria a largo plazo, ya sea explícita o implícita, requiere la expresión de genes de nuevo; sin embargo, la memoria a corto plazo, no. Mientras que los procesos de memoria a corto plazo, tales como el esfuerzo de intentar mantener un número de teléfono en nuestra cabeza hasta que encontramos un bolígrafo, se restringen al escenario celular de las sinapsis, los recuerdos más duraderos implican la activación del núcleo celular, la expresión de genes y la fabricación de proteínas que estabilizan la potenciación de las conexiones sinápticas o dan lugar a la formación de nuevas sinapsis, aumentando por tanto la fuerza de la conexión entre neuronas concretas.

Los cambios en la composición molecular de la sinapsis dan lugar a cambios en su función, en particular, en la eficacia de transmisión sináptica. Este tipo de cambios han sido muy estudiados en el caso del hipocampo, dada la importancia de esta región del cerebro en la adquisición de nuevas memorias (véase el módulo El hipocampo y la historia de H.M.), pero tienen lugar de forma general en todos nuestros circuitos cerebrales. Así, los procesos de plasticidad sináptica en otra región cerebral, denominada la amígdala, controlan nuestras respuestas y memorias emocionales.

La plasticidad del cerebro se manifiesta especialmente en las distintas áreas de la corteza cerebral. Por ejemplo, la estimulación repetida del dedo índice de la mano izquierda da lugar a una expansión progresiva del área de la corteza sensorial que responde a esa estimulación, y el entrenamiento en una nueva habilidad motora da lugar a un aumento de las áreas de la corteza motora que regulan los movimientos aprendidos. Esta plasticidad permite a las personas ciegas compensar su deficiencia mediante un refuerzo de la percepción por otros órganos, de forma que la corteza auditiva acaba por ocupar áreas que antes correspondían a la corteza visual.

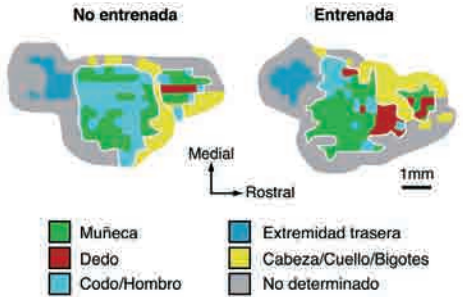


Figura 4.6: Plasticidad cortical y representación motora: Experimento en el que se muestra cómo el aprendizaje de un nuevo movimiento implica una reorganización en la corteza motora de los circuitos que controlan los músculos implicados. En la figura aparecen representadas las áreas corticales motoras de dos ratas, una de las cuales había sido entrenada para que moviese una palanca y así poder acceder a la comida. En diferentes colores están representadas las áreas que controlan los músculos implicados en el movimiento de las estructuras que se señalan. En el caso de la rata entrenada, se observa cómo el entrenamiento ha producido un aumento en las áreas que controlan los músculos que mueven los dedos y la muñeca en detrimento de las áreas que controlan el movimiento de otras estructuras. Adaptado de Kleim y colaboradores, Journal of Neurophysiology 80: 3321-3325, 1998.

En los pocos más de 100 años transcurridos desde que Ramón y Cajal enunció su hipótesis sobre las plasticidad sináptica y la memoria, hemos avanzado mucho en el conocimiento de las bases moleculares y celulares que subyacen a los procesos de aprendizaje y la formación de recuerdos, aunque aún son muchas las preguntas por responder. La mayoría de estos avances se han debido a investigaciones en modelos animales, pero el desarrollo y uso de modernas técnicas para visualizar la actividad cerebral en individuos vivos, tales como la resonancia magnética (MRI y fMRI) (véase el caso descrito en el módulo El hipocampo y la historia de H.M.) y la tomografía de emisión de positrones (PET), están dando lugar también a importantes avances en humanos. Un mejor entendimiento de estas bases y procesos nos permitirá en un futuro próximo comprender cómo las alteraciones en estos mecanismos básicos dan lugar a las distintas patologías de la memoria y trastornos del comportamiento, y abrirá nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades hoy en día incurables.

El hipocampo y la historia de H.M.

El paciente conocido como H.M. es hoy en día uno de los casos clínicos más estudiados. A la edad de 27 años, H.M. fue sometido a una operación quirúrgica experimental y arriesgada con el objetivo de curarle los ataques epilépticos cada vez más frecuentes e intensos que amenazaban su vida. Dicha operación consistió en la extirpación quirúrgica de la región del cerebro en la que los doctores consideraban que se encontraba el foco de su epilepsia, una parte del lóbulo temporal denominada hipocampo. Los resultados de la operación fueron sorprendentes y revolucionaron nuestra concepción del cerebro. Tras la operación, el cerebro de H.M. había perdido la capacidad de formar nuevas memorias. "Intentamos acabar con su epilepsia, pero en lugar, acabamos con su memoria", dijo el cirujano responsable de la operación.

La operación de H.M. tuvo lugar en 1957. Casi 50 años más tarde H.M. sigue vivo y con buena salud, pero es aún incapaz de formar nuevos recuerdos de la gente que ha conocido o los sitios donde ha vivido desde la operación. Las enfermeras y doctores que le han tratado a diario durante años siguen siendo para él unos perfectos desconocidos. Contrariamente a los casos de amnesia clásica, la mayoría de los recuerdos de H.M. previos a la operación siguen intactos. La carencia de hipocampo ha encadenado a H.M. a su pasado, y le ha imposibilitado cualquier avance de su vida personal. Sin embargo, el cerebro de H.M., todavía hoy una persona despierta y con buen humor, no está completamente cerrado a nuevas experiencias: H.M. ha podido adquirir nuevos conocimientos, tales como aprender a escribir mirando su reflejo en un espejo y otras habilidades motoras.

Los numerosos estudios llevados a cabo en H.M. y en otros pacientes con similares lesiones cerebrales, han permitido identificar el substrato anató-

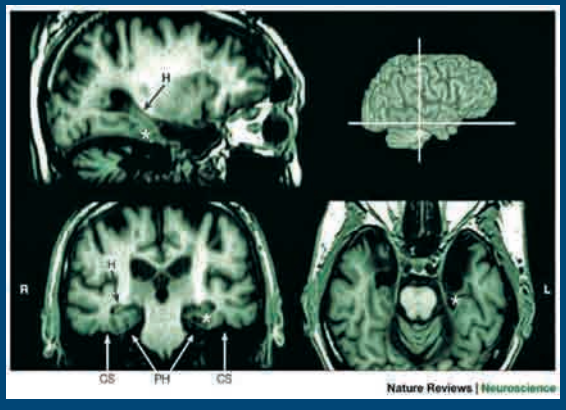


Figura 4.7: Imágenes de una resonancia magnética (MRI) del cerebro del paciente H.M.: la imagen muestra la ausencia de hipocampo. Esta lesión ha impedido que H.M. haya podido formar nuevos recuerdos en los últimos 50 años
Fuente: reproducido con el permiso de Macmillan Publisher Ltd: Nature Reviews Neuroscience, 3, 153-160, copyright (2002)

mico de distintas formas de aprendizaje y memoria en humanos, acabando con la idea acuñada por Penfield y otros investigadores durante la primera mitad del siglo XX de que la memoria se encontraba deslocalizada a lo largo y ancho de nuestro cerebro. Hoy en día sabemos que aunque existe un cierto grado de redundancia, el cerebro es en realidad un aglomerado de órganos o circuitos especializados en llevar a cabo distintas funciones. En particular, el hipocampo juega un papel esencial para la adquisición de nuevas memorias de tipo explicito (es decir, aquellas que pueden ser enunciadas con palabras, nuestros recuerdos de eventos, lugares o rostros, etc.), mientras que otras regiones están especializadas en el procesamiento de otros tipos de información.

Bichos en neurociencia

Mara Dierssen

La mosca del vinagre y el aprendizaje

Incluso para una criatura tan simple como la mosca de la fruta, la memoria y el aprendizaje son necesarias para la supervivencia. Una mosca puede aprender a evitar un peligro, como un matamoscas; o, en el laboratorio, una descarga eléctrica que se asocia a un cierto olor. Se sabe que el aprendizaje y la memoria a largo plazo requieren la síntesis de nuevas proteínas en las dendritas. Las dendritas son extensiones de membrana de las neuronas donde la información es recibida, y procesada en el cerebro (veáse Capítulo 1). Las espinas dendríticas son estructuras especializadas de la membrana, que se encuentran a lo largo de las dendritas, y sobre ellas se forman la mayoría de las sinapsis o contactos entre neuronas.

A medida que el animal aprende, se produce la síntesis de proteínas en las sinapsis, y una ruta bioquímica específica determina cuándo y dónde ocurre esta síntesis proteica. En las moscas de la fruta este proceso, que conlleva cambios estructurales en la neurona, marca la diferencia entre recordar algo durante una hora o recordarlo por un día o más. Estos cambios son por tanto, el principio de una cadena de complejos acontecimientos que conducen a la formación de la memoria a largo plazo. Las dendritas y las espinas dendríticas son por tanto, fundamentales para la memoria y el aprendizaje y sabemos que sus alteraciones están relacionadas con el deterioro cognitivo de diferentes síndromes que cursan con retraso mental. Para analizar las bases genéticas del desarrollo de las dendritas se han utilizado diversos modelos en ratón, pero también la Drosophila melanogaster o mosca de la fruta o del vinagre.

¿Cómo podemos estudiar la memoria y el aprendizaje en la mosca? Aunque no parece sencillo, se han diseñado diversos sistemas en los que la mosca aprende a evitar ciertos lugares dentro de un laberinto como el de la figura para evitar recibir una pequeña descarga eléctrica.

Hace poco se pudo hacer un seguimiento de los cambios en las conexiones neuronales durante el proceso de aprendizaje en estas moscas. Para ello, los investigadores modificaron genes de la mosca

(Continua en la página siguiente)

de la fruta de forma que sus conexiones neuronales se mostraban fluorescentes durante la transmisión sináptica (véase capítulo 2). Después establecieron un proceso de aprendizaje basado en el condicionamiento clásico causa-efecto, utilizando señales visuales en lugar de señales olfatorias. Con la ayuda de un microscopio, se podía observar en directo cómo los cerebros de las moscas aprendían. De esta forma, localizaron un tipo específico de neuronas, llamadas de proyección, que mostraban un mayor número de conexiones activas después del experimento de aprendizaje. Estas conexiones permanecerían silenciosas mientras que no fuera necesario representar nuevamente la asociación memorizada.

Fuente: Yu D, Ponomarev A, Davis RL. Altered representation of the spatial code for odors after olfactory classical conditioning: memory trace formation by synaptic recruitment Neuron, May 13, 2004, Vol. 42, No. 3, pp. 437–449

Modelando enfermedades humanas en insectos

Los estudios sobre genética forman ya parte de lo cotidiano. La ingeniería genética, la clonación, el genoma humano o la terapia génica están presentes en las noticias que todos los días ofrecen los medios de información, y hablamos sin titubear de genómica, terapia génica o animales transgénicos.

La comparación del genoma humano con los genomas de diversos organismos ya secuenciados como la bacteria Neisseria meningitidis, el hongo Saccharomices cerevisiae, el gusano Caenorhabditis elegans, la mosca de la fruta o el ratón casero es una línea puntera de investigación. Estudios de genómica comparativa demuestran que, por ejemplo, el 20% de las proteínas de la mosca muestran un 80% de similitud con las del gusano o del hongo; y, a su vez, el 50% de las proteínas de la mosca son muy similares a las que encontramos en los mamíferos. Esto sugiere que a pesar de la biodiversidad, la dotación genética es bastante estable. Asimismo, el número total de genes puede ser muy similar entre especies, siendo posiblemente otros procesos los que proporcionan la mayor o menor complejidad a los organismos. Aún más llamativo es comprobar que en el genoma de estos seres inferiores se pueden encontrar genes homólogos a los relacionados con múltiples enfermedades neurológicas, como el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, o la enfermedad de Parkinson. De hecho, muchas enfermedades genéticas neurológicas humanas se pueden modelar en la Drosophila, por lo que a menudo ha sido utilizada para identificar y entender la función de los genes que causan enfermedades humanas.

Moscas en la NASA

Los científicos de la NASA han utilizado la mosca de la fruta para explorar el desarrollo del sistema nervioso, el sistema inmunológico y los cambios genéticos en las condiciones de microgravedad de los viajes en el espacio. El objetivo del experimento era caracterizar los efectos de un viaje por el espacio (incluyendo la no gravedad y la exposición a radiación) en el sistema inmunológico y en el desarrollo cerebral de la mosca de la fruta.
Las moscas de la fruta tienden a reproducirse rápidamente (en dos semanas), de forma que se pueden observar los cambios genéticos en varias generaciones de moscas en poco tiempo. Además, su pequeño tamaño hace posible enviar al espacio un gran número de ellas en un espacio pequeño. ¡Centenares de moscas pueden vivir en contenedores del tamaño de una mano! El tener un grupo grande para estudiar reduce la variación estadística, y hace que las conclusiones sean más sólidas.

Experimento: Cómo obtener moscas

A. Una a dos semanas antes de que se vaya a llevar a cabo el experimento, haz un puré de plátanos, añada agua y un poco de levadura, y ponlo en un contenedor o frasco. Después de que se hayan coleccionado más o menos cien moscas cubre el frasco con algodón. La larva solamente puede verse con un microscopio dentro del puré de plátanos.

B. Utiliza contenedores, frascos o tubos de ensayo con una tapa de algodón o de espuma de poliestireno para recoger las moscas. Pon una placa de Petri sobre cada frasco. Ponle cinta adhesiva para que de esa manera las moscas no se escapen. Invierte los frascos con las placas.

C. Observa la mosca de fruta en el frasco del experimentación. Anota el comportamiento, la localización y otros datos interesantes. Las moscas deben mantenerse en el frasco por lo menos 45 minutos (toda la noche está bien) para que puedan acostumbrarse a su nuevo ambiente. Comenzarán a poner huevecillos (que se pueden ver) en la placa.

D. Después de que la moscas se hayan adaptado a su ambiente, cambia todas las placas de Petri a otros con comida nueva.

Experimento: Influencia de factores ambientales sobre la capacidad reproductiva de la Drosophila

El experimento consiste en observar el efecto de la agitación manual sobre la reproducción.

Ponle nombre a cada placa de Petri de los frascos para poder facilitar el análisis de los datos.

Agita las moscas: golpea suavemente la mitad de los frascos contra la parte superior de la mesa cinco veces. Repite este proceso cada 15 minutos

Predice el numero de huevecillos que resultarán en el plato de control (las moscas hembras normalmente dejan hasta 100 huevecillos).

Cuenta el numero de huevecillos en los platos Petri de control y los de experimentación. Compáralos.

Crea una grafica de comparación de los resultados para toda la clase para registrar los resultados de todos los platos Petri

Fuente: http://esmdeo.arc.nasa.gov/fliesinspacespanish/index.php?fuseaction=home.educators

Webs interesantes

http://web.sfn.org/index.cfm?pagename=brainFacts

Breve y didáctica introducción preparada por la Sociedad de Neurociencias americana y dirigida a un público general.

http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html

Atlas del cerebro humano en tres dimensiones realizado con diferentes técnicas de imagen. Se complementa con casos clínicos en los que se muestran diferentes tipos de lesiones cerebrales.

http://www.psicoactiva.com/intelig1.htm

http://www.testdeinteligencia.com

Estas dos páginas web muestran pruebas y juegos utilizados para evaluar memoria y otras capacidades intelectuales

http://www.wikipedia.com

La enciclopedia libre Wikipedia resulta muy útil para ponerse al día en los más diversos temas. Los artículos en inglés correspondientes a LTP, synapsis, learning and memory, NMDA-R, etc. son excelentes. Desafortunadamente, la versión en castellano no está de momento tan desarrollada

Lecturas recomendadas

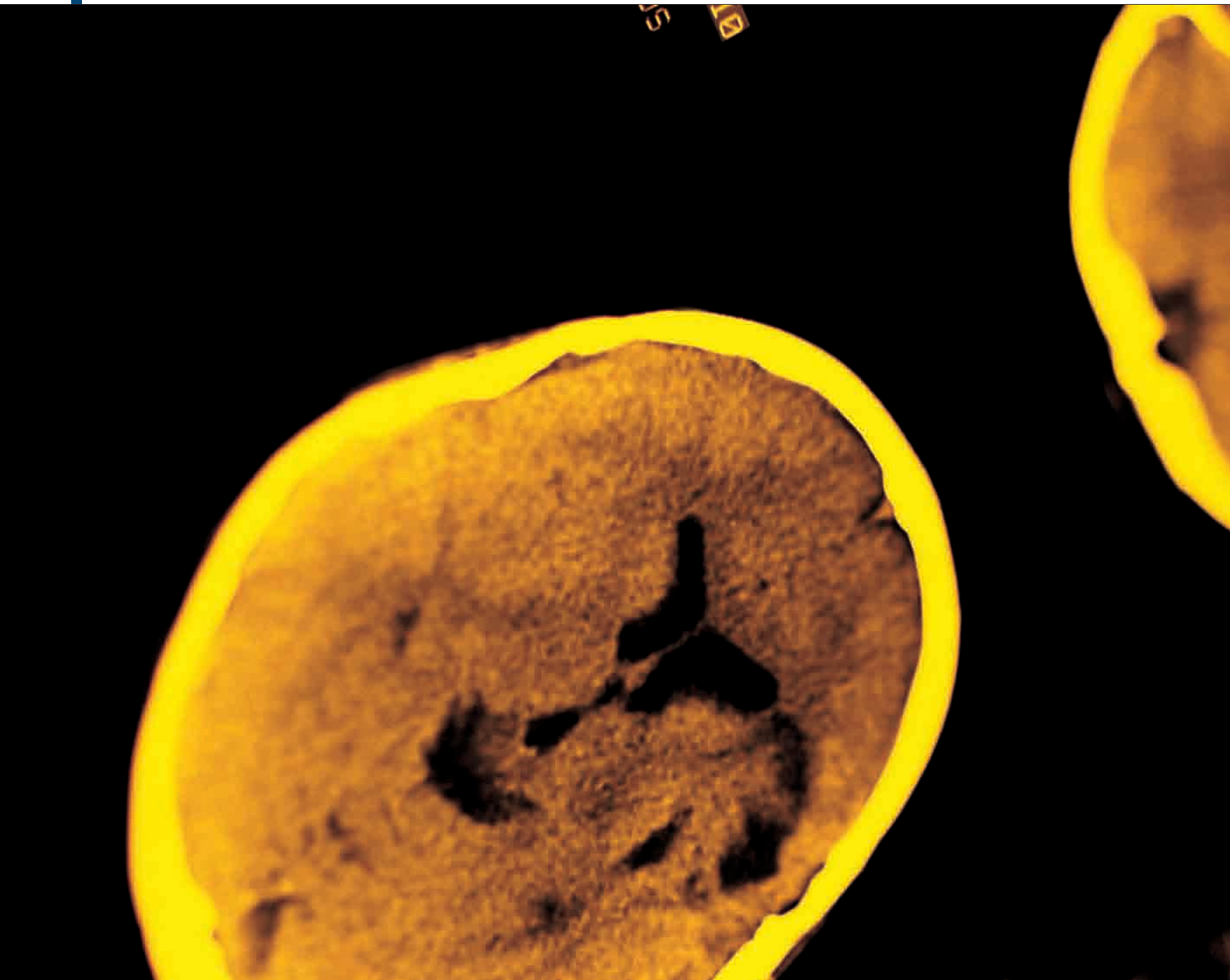
Dale Purves. Invitación a la Neurociencia. Editorial Médica Panamericana, 2001.

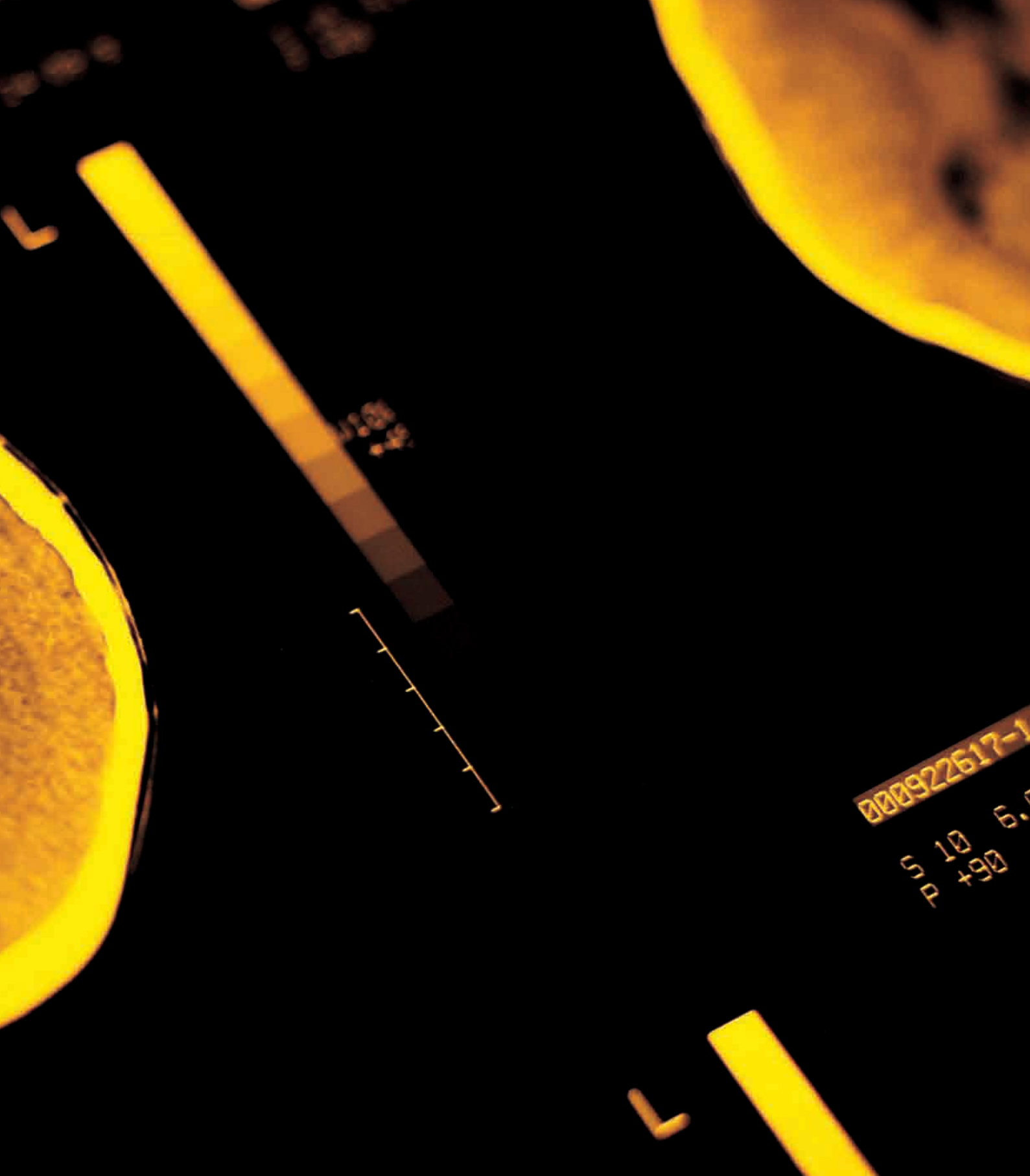
José María Delgado, Albero Ferrús. Manual de neurociencia. Sintesis Editorial, 2000.

Larry R. Squire y Eric R. Kandel. Memory: From Mind to Molecules. Owl Books, 2000.

Joel L. Swerdlow, Quiet Miracles of the Brain, in National Geographic Magazine, June 1995 Issue, vol. 187, No. 6, pp. 2-41.

Dora Y. Ho and Robert M. Sapolsky, Gene Therapy for the Nervous System, in Scientific American, June 1997 Issue, pp. 116-120.




00092261?-1
S 10 6.
P +90

5. Genes, cerebro y comportamiento

Alberto Ferrús

Todos los organismos, incluidos los unicelulares, tienen sistemas de señalización intra e intercelulares. Mediante esos sistemas, un cambio físico-químico puede iniciar una cascada de cambios en otros factores de forma que se altera el estado funcional de la célula, el organismo o la población en mayor o menor medida. A su vez, los cambios en el estado funcional se manifiestan en todos los niveles de organización de la materia. En este contexto, y referido al caso de los organismos pluricelulares con sistema nervioso, es evidente que genoma y comportamiento son dos eslabones de una misma cadena de señalización mediada por el cerebro. Sin embargo, frente a la visión estereotipada y errónea de que "los genes determinan el comportamiento", es preciso subrayar que las alteraciones funcionales repercuten en ambas direcciones. Es decir, el estado funcional del genoma también es afectado por los cambios en el comportamiento, y la relación es biunívoca.

Los estudios en biología comparada nos ofrecen un escenario en el que múltiples mecanismos moleculares, celulares y sistémicos aparecen conservados en gran medida. Con todo, la distancia evolutiva entre organismos refleja diferencias en todos los niveles de organización de la materia biológica, desde el genoma hasta el comportamiento. Por esa razón, las generalizaciones deben hacerse con cautela y relativismo. De aquí, el uso del plural en el título de este capítulo.

Aproximaciones experimentales

El estudio de las relaciones entre los genes y el comportamiento suele consistir en comparar un determinado comportamiento de un animal normal con el de un mutante. Alternativamente, se puede utilizar también la estrategia de seleccionar por cruzamientos sucesivos individuos con una determinada característica de comportamiento (por ejemplo, la agresividad) para estudiar después las diferencias genéticas que puedan existir con la estirpe normal o hipoagresiva. Finalmente, un tercer abordaje puede consistir en estudiar un determinado carácter de comportamiento en animales que han recombinado fragmentos conocidos de su genoma para identificar las regiones cromosómicas candidatas a poseer uno o varios genes responsables, en mayor o menor grado, de ese carácter. Esos fragmentos se conocen con el nombre de QTL (quantitative trait loci).

Con frecuencia, un determinado carácter de comportamiento puede estar determinado por varios QTL de diferentes valores o potencias. Se dice, en ese caso, que ese carácter es de herencia poligénica, lo que significa que varios genes, con diferente grado de importancia, intervienen en la determinación de ese carácter. Es muy importante tener un buen control de los factores ambientales cuando se efectúa un experimento de comportamiento, así como de elegir adecuadamente los organismos con los que se quiere comparar (organismos controles o normales). La fiabilidad de un determinado resultado depende de su reproducibilidad, como en cualquier otro campo de la ciencia

Otro concepto, frecuentemente tergiversado, es el de desarrollo. Suele interpretarse como sinónimo de los cambios ocurridos en la formación del embrión y, como mucho, en los primeros tiempos de vida juvenil. Esta idea lleva a diferenciar, por ejemplo, la fase de aprendizaje de la de actividad madura o adulta; admitiendo para la primera una estrecha relación con el genoma, mientras que la segunda escapa al control genético para depender de la cultura u otros factores externos al individuo.

En realidad, el desarrollo es un proceso continuo sin principio ni fin. Nada hay en un ser vivo, en ningún nivel de organización de la materia ni en ningún tiempo concreto, que pueda decirse que está en estado de reposo o terminado. Por esta razón, podemos explicar cada proceso en función de las causas anteriores, pero éstas, a su vez, son el resultado de otras causas más anteriores dentro del círculo que constituye el desarrollo. La causa primera u origen, por tanto, no existe.

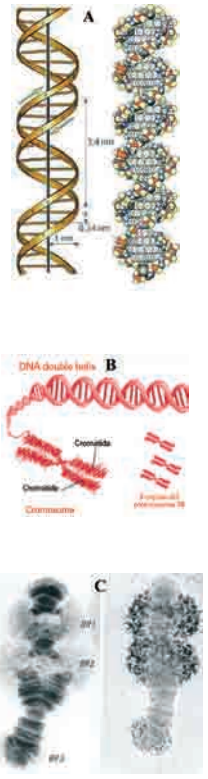


Figura 5.1: Estructura del DNA. A) Esquemas de la organización del polímero DNA en dos cadenas con orientación opuesta y cuyos constituyentes son nucleótidos unidos por medio de puentes de hidrógeno a modo de peldaños en una escalera espiral. B) relación entre la doble cadena de DNA y el cromosoma. C) Fragmentos de cromosoma politénico de Chironomus. Estos cromosomas están constituidos por múltiples copias (más de 100) de cada uno de los cromosomas normales del par correspondiente. Las zonas de actividad transcripcional se encuentran desespiralizadas formando los Anillos de Balbiani (BR) y corresponden a genes activos (izquierda). La actividad transcripcional se manifiesta mediante la hibridación de una sonda radiactiva precursora de RNA (granos negros en la imagen de la derecha)

5.1. Nivel molecular: los genes al desnudo

Conviene iniciar esta sección con un breve resumen de los mecanismos que intervienen en la expresión de genes (véase http://www.web-books.com/MoBio/Free/Chap4.htm). Salvo raras excepciones, cada célula de un organismo contiene el mismo material genético que es característico de la especie. Ese material está constituido por un polímero de DNA organizado en dos cadenas de orientación opuesta y cuyas unidades son cuatro tipos de nucleótidos, adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T); cada uno de ellos unido a un azúcar (desoxiribosa) y un grupo fosfato (figura 5.1).

Las dos cadenas del polímero se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre pares específicos de nucleótidos: A-T y G-C. A su vez, el polímero de DNA está estructurado entorno a proteínas muy conservadas llamadas histonas, a la vez que cubierto por ellas. El material genético de cada célula se distribuye en unidades, visibles solo en determinadas fases del ciclo celular por su capacidad de aceptar ciertos colorantes, que se denominan cromosomas. Su número también es característico de la especie e igual en todas las células somáticas (por ejemplo, 46 en los humanos). La práctica totalidad de los organismos con sistema nervioso son diploides, por lo que cada célula somática contiene el doble de material genético que una célula germinal a la que se denomina haploide. Por esto, suele referirse al número de pares de cromosomas exis-

tentes en las célula somáticas (por ejemplo, 23 en los humanos). Excepcionalmente, algún tipo de células neurales pueden tener varias copias de todo el material genético (y número de cromosomas) con lo que se denominan poliploides. Este es el caso de algunas neuronas neurosecretoras de gran tamaño.

Cada cromosoma está formado por una sola molécula de DNA a la que se unen un elevado número de proteínas (histonas, entre otras) que le confieren una estructura (cromatina) con un grado de empaquetamiento diferente según el estado funcional de la célula (en interfase los cromosomas están mucho más desempaquetados que en metafase) o del segmento de cromosoma (un gen en estado de transcripción requiere una estructura cromatínica local muy desempaquetada) (figuras 5.1 y 5.2.A).

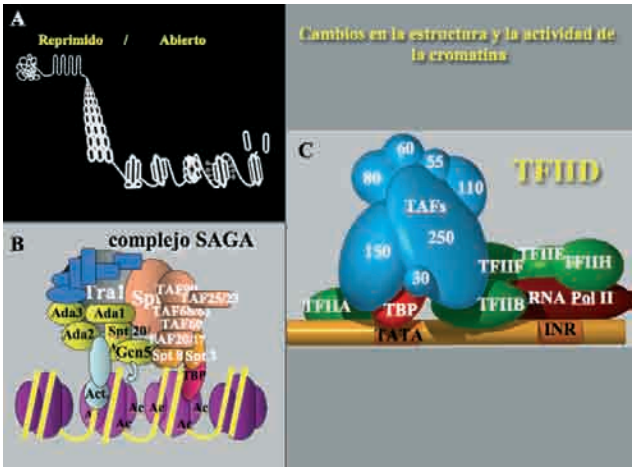


Figura 5.2: Esquemas de los cambios en la estructura y la actividad de la cromatina. A) La transición entre el estado condensado (reprimido) y el abierto (activo) de la cromatina requiere cambios en la acetilación (Act) de las histonas. B) Estos cambios los ejecutan complejos de proteínas (por ejemplo, SAGA) que poseen diversos componentes según el tipo celular, estado fisiológico, región cromosómica, etc. La acetilación consigue liberar la hebra de DNA (banda amarilla) de su empaquetamiento entorno a los nucleosomas (círculos morados). C) Finalmente, complejos de transcripción (por ejemplo, TFIID) pueden iniciar la transcripción, normalmente, mediante la actividad de la enzima RNApolimerasa II. Nótese, que los dos tipos de complejos comparten algunos elementos, como la TBP (TATA-binding protein) o los TAF (TBP-associated factors) (círculos azules).

La transición entre los grados de empaquetamiento está mediada por complejos multiprotéicos (por ejemplo, SAGA) (figura 2.A-B) que modifican la estructura de la cromatina mediante acetilación de histonas, entre otras reacciones químicas. Estos complejos intercambian componentes hasta convertirse en otros (por ejemplo, TFIID) (figura 2.B-C) que efectúan la transcripción del segmento de DNA sobre el que se localizan. La mayor parte de los genes de eucariontes utilizan la enzima RNApolimerasa II para la síntesis (transcripción o copia) de un segmento de DNA en otro de RNA. Un segmento de DNA que se transcribe corresponde al clásico concepto de gen.

La decisión de expresar o reprimir la expresión de un gen es un proceso que requiere la participación de pequeñas secuencias de DNA (unos 4-10 nucleótidos) a las que se unen cofactores de transcripción iniciando la serie de cambios cromatínicos necesarios. Estas secuencias se denominan reguladores del gen correspondiente, no se transcriben, suelen ser numerosas, específicas para un determinado cofactor transcripcional y pueden hallarse en cualquier posición con respecto al gen que regulan. A su vez, la unión de cofactores a las secuencias reguladoras resulta de cambios previos en el estado funcional de la célula; desde señales recibidas desde el exterior y transducidas mediante una cascada de señalización, hasta la expresión de otro gen codificante de un cofactor transcripcional, lo que modifica su concentración en la célula.

La manera más realista de concebir la regulación de la expresión génica es entendiéndola como un equilibrio (represión/activación) que se desplaza a un lado u otro según el estado funcional de la célula. La especificidad que pueden tener estas secuencias reguladoras en lo que se refiere a las instrucciones sobre el gen regulado, es sorprendente. Por ejemplo, determinar la expresión de ese gen en sólo una neurona en un momento determinado del desarrollo. Por tanto, es evidente que los mecanismos de control de la expresión génica son extraordinariamente diversos, de tal forma que la información genética se extiende mucho más allá del llamado "diccionario genético" que determina la secuencia primaria (aminoácidos) de cada proteína.

Llegados a este punto, debe resultar evidente que los cambios en los genes repercuten en cambios en el comportamiento. Lo sorprendente es la especificidad y estrecha relación que hay entre esos dos aspectos de la biología. Por ejemplo, mutantes de Drosophila y de abeja impiden la ejecución de fases muy concretas del cortejo sexual o del cuidado de las celdas de la colmena sin alterar las demás fases (véase www.sciencentral.com/articles/view.php3?article_id=218392636&cat=1_2; http://life.bio.sunysb.edu/ee/people/truemovie.html y http://www.hms.harvard.edu/bss/neuro/kravitz/moviepage.html). Estos hechos indican que lo que subjetivamente podemos llamar una pauta de comportamiento coherente y completa (en los casos anteriores, el cortejo y el cuidado de la celda, respectivamente) es, en realidad, una sucesión de componentes más elementales. Aún sin tener acceso al genoma, Konrad Lorenz llegó a la misma conclusión estudiando el comportamiento en el medio natural de gansos y otras especies (véase el módulo Científicos fundadores).

Científicos fundadores

La historia la construyen los miles de trabajadores de la ciencia que dedican horas sin límite al esfuerzo de conocer. Cuando ésta se escribe, sin embargo, suele abreviarse mediante la asignación de papeles singulares a sólo un puñado de científicos. Aún así, los cuatro elegidos aquí reúnen suficientes méritos como para ser considerados fundadores de nuevos campos del conocimiento. Estas son sus credenciales.

Gregor Mendel Un devoto de las mediciones de los procesos naturales, logró descifrar las leyes de la herencia mediante cuidadosas anotaciones de los resul-

tados de cruzamientos entre estirpes vegetales y, sobretodo, una genial intuición para discernir entre la variabilidad particular y la regla general. Su descubrimiento, fundacional de la Genética, pasó sin embargo desapercibido o quizás incomprendido por la comunidad científica durante más de 30 años, hasta que Hugo De Vries re-descubrió lo que desde entonces se conocen como Leyes de Mendel.

Santiago Ramón y Cajal. (véase el Capítulo 2, Un universo de variedades celulares y la mención en el Capítulo 4, El cerebro plástico). Aún cuando su iniciación en la ciencia fue algo tardía, aprovechó con ahínco la oportunidad para generar las mejores pruebas sobre la naturaleza celular del sistema nervioso frente a la imperante teoría reticular. La elección de los estados embrionarios como material de trabajo fue capital para convencerse de la independencia celular y, entre otros hechos, descubrir la existencia del cono de crecimiento como órgano exploratorio del que depende la precisión de la conectividad neural. Fundador de la neurobiología moderna, sus detallados estudios morfológicos le sirvieron para establecer propiedades funcionales de vías y centros cerebrales que siguen sirviendo hoy de referencia obligada.

Figura 5.3: Cuatro personajes históricos que representan a muchos otros que han construido los edificios del conocimiento en cuatro disciplinas: la genética, la neurobiología, la neurofisiología y la etología.

Ivan P. Pavlov. Propuso una fusión entre fisiología y psicología. Sus trabajos sobre el reflejo condicionado en la salivación de perros constituyen, aún hoy, el fundamento de las teorías sobre el aprendizaje en todas las especies animales. El llamado "reflejo Pavloviano" es sinónimo de aprendizaje asociativo. Asimismo, buena parte de la psicología actual se basa en los principios fisiológicos que él instauró.

Konrad Lorenz. Sus estudios sobre el comportamiento animal en el medio natural, particularmente los gansos, le convirtió en el fundador de la etología. Como todo buen científico, al igual que hiciera Mendel con la herencia, Lorenz buscó las unidades constituyentes de cada comportamiento, poniendo en evidencia su base genética. Sus reflexiones sobre los fundamentos biológicos de nuestro orden social esperan aún su desarrollo como disciplina científica futura, algo que tímidamente ha comenzado a caminar bajo el nombre de sociobiología.

Por otro lado, si los comportamientos están compuestos por unidades genéticamente mutables, cabría esperar que los genes correspondientes codificasen proteínas muy singulares o con localización en lugares muy específicos del sistema nervioso. Pero ese no es el caso, normalmente. Así, un mutante que elimina la pauta del cuidado de la descendencia por parte de las hembras-madres de ratón (sin fenotipo detectable en machos), codifica c-fos, un cofactor transcripcional involucrado en multitud de procesos y de expresión prácticamente ubicua en el sistema nervioso. El problema, por tanto, no es analizar si hay o no un componente genético en el comportamiento, sino averiguar los mecanismos que generan fenotipos tan específicos a partir de moléculas con distribuciones tan generales. Probablemente, las secuencias reguladoras y sus mutaciones sean una parte importante de la respuesta a ese problema.

5.2. Nivel celular

Las células del sistema nervioso (véanse los Capítulos 2, Un universo de variedades celulares y 3, La maquinaria molecular de las sinapsis) se caracterizan por su alto grado de especialización en la transmisión de señales entre ellas. La forma de señalización más habitual es un cambio brusco y transitorio en la permeabilidad de la membrana a ciertos tipos de iones, principalmente Ca^{2+} o Na^{+}, generando un potencial de acción. Esta fase inicial de entrada masiva de esas cargas eléctricas, suele representar una despolarización de la membrana con respecto a su estado de reposo (-70 mV) pero se compensa rápidamente mediante otros cambios de permeabilidad que facilitan corrientes iónicas (K^{+} o Cl^{-}) que fluyen en dirección contraria. Los cambios de permeabilidad de la membrana son el resultado de cambios en la estructura de complejos multiproteicos: canales iónicos, que se abren o cierran en respuesta a factores físicos (por ejemplo, un cambio de voltaje), o químicos (por ejemplo, la unión de una molécula de neurotransmisor).

Los canales, a su vez, pueden modificar sus propiedades biofísicas (tiempo de apertura, conductancia, etc.) debido a modulaciones ejercidas por fosforilación, glicosilación, estado redox, etc., sobre alguna de las subunidades que los constituyen. El número de canales, su especificidad, su tipo de modulación y su localización en la geometría de la célula, confieren a esta un enorme repertorio de posibilidades funcionales. Como cualquier otro factor biológico, sin embargo, ninguno de los anteriores parámetros ni, por tanto, ninguna de las posibilidades funcionales son inmutables durante el desarrollo.

Como ejemplo, el canal de Na^+ que constituye el receptor de acetilcolina en la placa motora cambia uno de sus constituyentes (la subunidad gamma por la epsilon) en la transición del nacimiento. Ese cambio molecular permite al canal cerrarse en la mitad de tiempo, a la célula ser capaz de responder con mayor rapidez y al recién nacido respirar, entre otras cosas.

La transmisión de señales entre células requiere una estructura especializada: la sinapsis (figura 5.4). Se trata de una zona de la membrana celular en la que se concentran aproximadamente un centenar de tipos de proteínas especializadas en la secreción (por fusión a la membrana plasmática de pequeñas vesículas llenas de neurotransmisor) en función de la aparición de Ca^{2+} en el entorno citoplasmático. No debe sorprender, por tanto, que entre el centenar de tipos de proteínas, haya componentes de la maquinaria de secreción general (como la existente en el retículo endoplásmico), proteínas fijadoras de Ca^{2+} y canales iónicos selectivos a Ca^{2+}, entre otras.

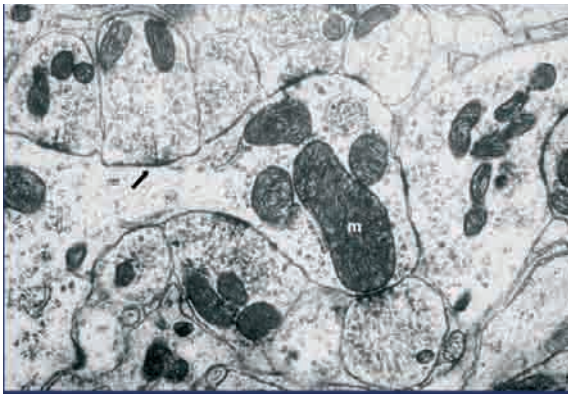


Figura 5.4: Micrografía electrónica de una espina dendrítica de la corteza auditiva. Varias terminaciones presinápticas convergen sobre esta espina. Una de las especializaciones sinápticas está indicada (flecha negra) desde el lado postsináptico. Puede apreciarse la presencia de vesículas portadoras de neurotransmisor en cada terminal presináptico, así como la abundancia de mitocondrias (m).
Fuente: The fine structure of the nervous system, neurons and their supporting cells. NY: Oxford, UP (1991)

El número de sinapsis es enorme en cualquier sistema nervioso y no se ha contado nunca en ninguna especie. La razón fundamental para no hacerlo es que se trata de un número que cambia con cierta rapidez. Una sinapsis puede ser construida o desmantelada en 24 horas. Su número se correlaciona con el grado de eficacia en las habilidades cognitivas. En los casos de incapacidad visual, envejecimiento o enfermedades como el Alzheimer y Parkinson, el número de sinapsis puede llegar a estar severamente reducido en lugares específicos del cerebro (figura 5.5).

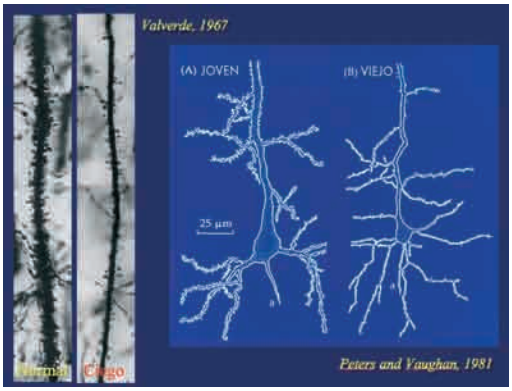


Figura 5.5: Espinas dendríticas (elementos postsinápticos) de neuronas de la corteza cerebral. Puede apreciarse la severa reducción de su número en animales ciegos o viejos.
Fuente: Valverde, F. Exp. Brain Res. 3: 337-352 (1967); Peters, A., Vaughan, D.W., Aging and cell structure (1981)

Los cambios funcionales en la sinapsis, tienen lugar con mayor rapidez que los estructurales. En general, consisten en la modificación de la probabilidad de secreción de neurotransmisor (cambios del elemento presinaptico) o de la activación de los receptores a neurotransmisor (cambios del elemento postsinaptico). La formación de una memoria durante un aprendizaje comienza por este tipo de cambios pre- y postsinapticos cuya duración es del orden de segundos o minutos. Los cambios, sin embargo, pueden continuar sobre el estado de fosforilación de cofactores transcripcionales resultando en cambios de la expresión génica y, eventualmente, en cambios estructurales en la sinapsis y en la célula. Así, algunas memorias pueden alcanzar una duración muy larga (décadas, en el caso humano).

Un posible correlato funcional de la memoria en una escala de tiempo de horas, al menos en neuronas de vertebrados, es la potenciación a largo plazo. Este fenómeno consiste en el aumento de la actividad sináptica como consecuencia de la estimulación breve pero de alta frecuencia. A su vez, este fenómeno celular está basado en modificaciones moleculares de los receptores de tipo NMDA para el neurotransmisor glutamato. Hay pruebas que permiten considerar la existencia de mecanismos activos de borrado de memorias (basados en la actividad de enzimas fosfatasas), si bien no se puede afirmar aún si se trata de borrados específicos, ni si son procesos normales o patológicos. La razón de esta incertidumbre es la dificultad práctica para distinguir entre una memoria borrada y una inaccesible a su recuerdo.

La práctica habitual o intensa de una determinada tarea puede llegar a desarrollar un aumento en el número de sinapsis en ciertos centros cerebrales extendiendo el árbol dendrítico neuronal. En otros centros, el cambio puede ser en la dirección opuesta. Ya que todos estos cambios celulares suponen cambios de expresión génica, representan un ejemplo de cómo el comportamiento puede modificar la actividad del genoma.

Organismos controles y experimentales

El material biológico siempre ha de ser un organismo completo, a ser posible con libertad de movimientos, cuyo genoma no incluya mutaciones conocidas (se le denomina "control" o más adecuadamente "normal"), o bien sea portador de mutaciones objeto de estudio o haya sido tratado con agentes conocidos (se le denomina "experimental"). Los aparatos utiliza-

dos son, en general relativamente simples ya que suele tratarse de aparatos de observación y grabación. Las tareas conductuales a estudiar correlacionan su complejidad con los aparatos necesarios para su medición.

Lo más importante es poder obtener medidas cuantitativas precisas tanto de la magnitud del estímulo, como de la magnitud de la respuesta de comportamiento. En segundo lugar, la inescapable variabilidad de las respuestas suele combatirse mediante el uso de cepas isogénicas o con la utilización de un elevado número de individuos para determinar el comportamiento medio, en lugar del individual. En experimentos con organismos como el ratón o la rata, es difícil poder utilizar un número elevado de individuos, por lo que se suele poner énfasis en el uso de cepas isogénicas de referencia. Esto, sin embargo, lleva a situaciones en las que una determinada diferencia de comportamiento resulta irreproducible cuando se cambia de cepa experimental o de referencia.

En términos genéticos, el mejor control es un organismo tan genéticamente parecido al experimental como sea posible. Es decir, se intenta trabajar con individuos hermanos en los que, además, se puede tener la confianza de que las condiciones de desarrollo embrionario y de cultivo han sido lo más semejantes posibles entre experimental y control. En todo caso, la correcta utilización de los métodos estadísticos es particularmente necesaria en este tipo de estudios.

5.3. Nivel neurológico

El tamaño del cerebro no se correlaciona con la amplitud del repertorio cognitivo del individuo sino con su tamaño (figura 5.6).

Especie	Peso (gramos)
Humano adulto	1,400
Humano recién nacido	400
Elefante	6,000
Delfín	1,500
Chimpancé	420
Perro	72
Gato	30
Rata	2

Figura 5.6: Peso (en gramos) de diferentes cerebros. Puede comprobarse que el cerebro humano triplica su peso desde la infancia a la madurez. El peso del cerebro no se correlaciona con las habilidades cognitivas, sino con el peso del cuerpo.

El aspecto general de un cerebro humano, con indicación de algunas regiones de mayor importancia, se ilustra en las figuras 5.7 y 5.8.

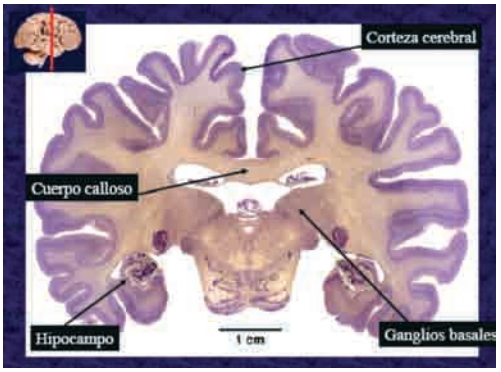


Figura 5.7: Vista general de un corte transversal de cerebro humano. En el recuadro superior izquierdo la línea roja indica el plano de corte (la parte anterior es la de la derecha).

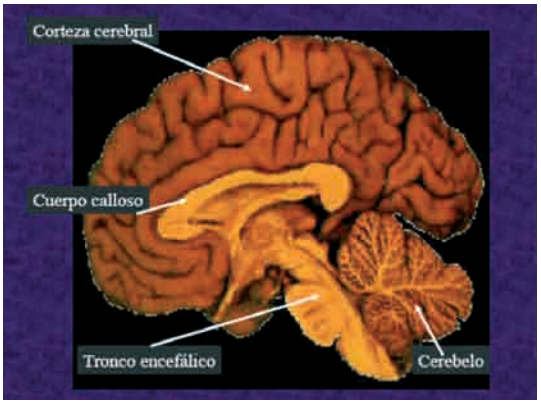


Figura 5.8: Vista general de un corte longitudinal (plano medio sagital) de un cerebro humano. La parte anterior es la de la izquierda.

Mediante el uso de técnicas basadas en detectar un aumento de actividad en el cerebro, bien por consumo de glucosa o bien por el riego sanguíneo (figura 5.9), es posible identificar lugares particularmente activos durante la realización de una tarea de comportamiento (figura 5.10).

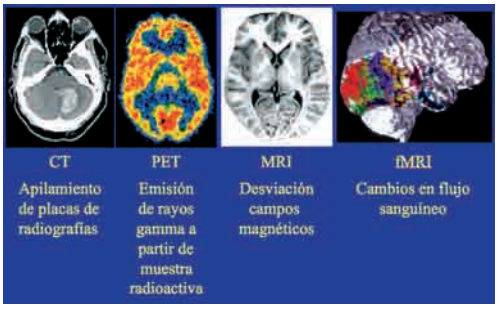


Figura 5.9: Cuatro técnicas no invasivas para estudiar la actividad cerebral humana durante la realización de tareas, indicando el fundamento de cada una.

Figura 5.10: Actividad cerebral preferente en ciertas localizaciones dependiendo de la actividad que se realiza. Un índice elevado se indica mediante el color rojo.

Estos métodos han ampliado el conocimiento incipiente que se tenía sobre la localización de funciones cerebrales basado en los trastornos que presentaban pacientes con traumatismos y cuya extensión se comprobaba, normalmente, tras el fallecimiento. En animales de experimentación, la eliminación de regiones concretas del cerebro seguida del estudio del comportamiento, ha permitido también asignar tareas concre-

tas (por ejemplo, el habla, la actividad motora o la visión) a regiones concretas y elaborar mapas de localización que se han demostrado bastante invariantes.

Con todo, los métodos más resolutivos son los registros de actividad con electrodos, ya sea en un animal despierto o anestesiado. Así, se han podido identificar subregiones en la corteza visual encargadas del procesamiento de componentes específicos de una imagen. Por ejemplo, el contraste de los bordes, la intensidad de luz, el color, etc. Otras subregiones, por el contrario, son sensibles a la dirección del movimiento de un objeto en el campo visual (horizontal, vertical, oblicuo). También se han identificado otras subregiones, aún poco conocidas, que parecen ser sensibles a la configuración del objeto. En concreto, la percepción de la cara familiar parece ser el objeto visual que activa esas neuronas que llamaríamos de "alta jerarquía". En este contexto, volviendo a la fenomenología de los trastornos de percepción, se conoce una patología, la prosopagnosia, o incapacidad de ver correctamente una cara. En su lugar, estos pacientes perciben una mancha borrosa, aunque ven perfectamente otros detalles de los objetos, incluido un ojo, una nariz, etc., pero por separado. El fenómeno y la región cerebral responsable de este trastorno se ilustran en la figura 5.11.

Figura 5.11: Visión de una cara en un caso de prosopagnosia y la localización (en verde) del área sensible en el cerebro.

Las localizaciones funcionales del cerebro descritas aquí tienen, sin embargo, un elemento unificador. Así, aunque se localizan en lugares distintos del cerebro la función de escribir la palabra "perro" o escucharla, o evocar su memoria, etc., el concepto "perro" sigue siendo uno y el mismo. Igual sucede con la percepción de una imagen. De hecho, conviene aclarar que todo el cerebro es necesario para, por ejemplo, escribir la palabra "perro" o ver el perfil de una cara. Aunque estos hechos invitan a pensar en una organización funcional del cerebro en forma de pirámide jerarquizada, hay razones para descartar esa hipótesis.

La idea, actualmente en consideración, es que el cerebro tiene una organización funcional en forma de red con procesamientos en paralelo y que la unicidad de las percepciones es un fenómeno emergente asimilable a la consciencia (véase más adelante el apartado 5.4: Nivel psicológico). En todo caso, es notable el grado de especificidad que puede detectarse en ciertos trastornos (o fenotipos) dentro de lo que podría parecer una sola tarea. Por ejemplo, en humanos se ha descrito un defecto de comprensión del concepto de plural en la expresión lingüística; varios miembros de una familia son incapaces de reconocer que una imagen que representa varios perros debe describirse en plural en lugar de singular. Estos individuos no padecen

defecto alguno de pronunciación de los plurales ni su idioma tiene dificultad alguna en las reglas gramaticales para los plurales.

Otro caso, también en humanos, de extraordinaria especificidad dentro de una tarea aparentemente única es el de una persona que trabajaba de cajera, por tanto con amplias habilidades para contar y hacer cálculos aritméticos simples que perdió la capacidad para contar más allá de cinco. Como en el caso anterior, ningún problema de pronunciación parece ser la causa (aún no resuelta) de este trastorno. Estos casos de trastornos tan específicos aún no han podido ser localizados en el cerebro, y se les supone causados por una microlesión (adquirida o hereditaria) que no es posible analizar aún con los medios disponibles.

La localización de la percepción del yo sí es posible asignarla, en concreto a una región del lóbulo frontal derecho, cuya actividad es necesaria para reconocer la imagen propia en un espejo. En estos experimentos se anestesia temporalmente un hemisferio cerebral u otro a la vez que se aplican técnicas para detectar regiones particularmente activas mientras se ejecuta la tarea. La imagen proyectada es una mezcla de dos caras, la propia y la de un personaje conocido por el sujeto. Durante el experimento, se le pregunta al sujeto si reconoce la presencia de su propia imagen o sólo la de la otra persona. Si el hemisferio anestesiado es el izquierdo, el sujeto reconoce los dos componentes, el propio y el extraño, en la imagen. Si el hemisferio anestesiado es el derecho, sin embargo, sólo reconoce al personaje extraño.

Figura 5.12: Expresiones faciales de estados emocionales. Su significado es universal para todas las culturas. En el autismo, estas expresiones y su interpretación están menos desarrolladas de lo normal.

5.4. Nivel psicológico

Los estados funcionales del cerebro se manifiestan en la expresión facial cuyo significado es prácticamente universal, tal como el propio Darwin puntualizó en su libro La expresión de las emociones en los animales y en el hombre (figura 5.12).

Por otro lado, todos los organismos, incluidos los unicelulares, pueden mostrar algún tipo de aprendizaje o cambio de comportamiento dependiente de la experiencia. Referido a organismos con cerebro, se suele clasificar el aprendizaje en dos grandes categorías: no asociativo, cuando los organismos se habitúan o se sensibilizan a un determinado estímulo, y asociativo, cuando el animal establece relaciones entre estímulos o entre estímulos y acciones. Ambas categorías utilizan mecanismos molecula-

res diferentes y requieren conexiones neuronales diferentes. Así, en humanos, la habituación a imágenes familiares (medida como tiempo de fijación visual a lo largo de 10 exposiciones) se puede detectar a partir de los dos o tres meses de edad, pero no antes. Las formas asociativas aparecen mucho más tarde, al cabo de un año, y continúan mejorando en eficacia y complejidad durante varios años más.

Los aprendizajes asociativos, a su vez, pueden clasificarse en dos formas: condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental. El primer tipo puede ilustrarse con el experimento de Ivan Petrovich Pavlov, quien demostró la posibilidad de hacer que el cerebro de un perro asociase el sonido de un timbre con la presencia de comida produciendo una secreción gástrica y salivar, que constituyen un reflejo normal ante la presencia de comida.

Este aprendizaje asociativo, permite identificar varios componentes: 1) Estímulo no-condicionado (US), la comida; 2) Respuesta no condicionada (UR), la secreción; 3) Estímulo condicionado (CS), el timbre. Aquí, la asociación de CS con US modifica la respuesta normal, de forma que, ante la presencia ahora del CS solo, se produce una respuesta condicionada (CR) prácticamente idéntica a la normal (UR). Entre otros factores, el orden de presentación de los estímulos es crítico para que la asociación tenga lugar. Así, el CS debe preceder o coincidir con US o, de lo contrario, el aprendizaje suele fallar. Finalmente, el condicionamiento instrumental consiste en la modificación de la probabilidad o intensidad de un comportamiento por causa de un estímulo que se llama de refuerzo. El ejemplo clásico es el del premio (o castigo) recibido si se ejecuta una determinada tarea. Una vez establecida la asociación, la probabilidad o eficacia de ejecutar la tarea aumenta (o disminuye).

Heisenberg y el vuelo de los insectos

El profesor Martin Heisenberg, que trabaja en la Universidad de Würzburg (Alemania), mostró desde pequeño un gran interés por comprender cómo funcionan los seres vivos. Siendo hijo del famoso físico, su padre le presionó fuertemente para que estudiase lo que, para él, era la única ciencia merecedora de tal nombre, la física. A pesar de todo, Martin consiguió reconvertirse en biólogo mediante una estancia postdoctoral con Max Delbrück, otro físico que, en su avanzada madurez, decidió ocuparse de problemas verdaderamente complejos, es decir, de problemas biológicos. Así, los primeros pasos de Martin en la biología fueron sobre el proceso de respuesta a la luz que manifiesta el hongo Phycomyces blakeesleanus, que dirige su crecimiento hacia una fuente de luz. Tras esta primera experiencia, Martin se interesó por el modo en que un insecto navega en el espacio, para lo que trabajó en el Instituto de Cibernética de Tübingen. Ya como investigador independiente en Würzburg, creó un laboratorio y un amplio grupo del que han salido los mejores y más avanzados estudios sobre los mecanismos celulares y computacionales que el cerebro de insectos realiza durante el vuelo, la locomoción, el aprendizaje o la percepción visual de las formas.

Figura 5.13: Seymour Benzer y Martin Heisenberg, dos investigadores actuales que han protagonizado experimentos o anécdotas singulares.

Sobre los fundamentos celulares de la consciencia, aún siendo una de las fronteras actuales del conocimiento, se pueden apuntar algunos datos interesantes. La percepción de algo, desde una melodía hasta una imagen coherente, se correlaciona con la sincronización de la actividad de un grupo de neuronas en el tálamo y otro en la corteza cerebral, ambos grupos pertenecientes a la misma modalidad sensorial (visual, acústica, etc.). Esta sincronía se fija en la frecuencia de 40 Hz en el caso de los humanos y los roedores. En los insectos parece ser a 30 Hz, al menos para la percepción olfativa. Por razones que se desconocen, sólo pueden entrar en sincronía a la vez un grupo neuronal del tálamo y su correspondiente en la corteza. Es decir, no se puede tener percepción consciente múltiple. Quizás este hecho sea, a su vez, el fundamento de la unicidad y singularidad de la percepción de objetos y conceptos, incluido el yo personal. Durante el estado de sueño, estas frecuencias de oscilación desaparecen. En la fase REM (iniciales de rapid eye movements) aparecen), sin embargo, breves periodos de oscilación a 40 Hz que coinciden con la experiencia de sueños en los que las sensaciones "parecen" reales.

Aún cuando la falta de conocimiento detallado obliga a utilizar términos un tanto vagos, conviene destacar que el cerebro es una máquina que interpreta el medio circundante, incluido el propio cuerpo del individuo, y que genera pautas de comportamiento en función de su conectividad y, probablemente, atendiendo al principio general de supervivencia. Ese proceso de interpretación requiere, con frecuencia, la generación de ensayos de comportamiento de forma que, al percibir el resultado, el cerebro adquiere una experiencia que almacena en forma de memoria. No es correcto, por tanto, entender el cerebro como una máquina en el sentido clásico de un artefacto sin iniciativa que solo responde a los estímulos que recibe del exterior. En todo caso, no hay lugar ni necesidad de invocar la existencia de otra cosa que la materia biológica y sus leyes funcionales.

Prometedora vacuna contra el Alzheimer (14 de junio de 2006)

Una potencial vacuna de ADN para combatir el Alzheimer produjo resultados prometedores en ratones. La vacuna ayudó a reducir los niveles de beta-amiloide, cuyo acúmulo se relaciona con la enfermedad en hasta un 50% en algunas partes de cerebro. A diferencia de las vacunas en desarrollo que utilizan virus, ésta no produce efectos secundarios. El estudio japonés fue publicado por la academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos.

5.5. Nivel Social

Cabe apuntar aquí dos aspectos principales: el impacto social inmediato de las enfermedades neurales y el impacto sociocultural a más largo plazo para la humanidad.

Aproximadamente, el 60% de las enfermedades conocidas hoy tienen un claro origen genético. Por otro lado, las enfermedades del sistema nervioso representan la causa principal de incapacidad en todo el mundo. En España, existen unos seis millones de

enfermos con trastornos neurales pero, más relevante aún es el número de personas cuya vida se ve afectada por la existencia de un enfermo neural. Puesto que se trata, en su mayoría, de pacientes con grandes requerimientos asistenciales que ningún sistema sanitario cubre en su totalidad, a cada uno de esos pacientes habría que añadir entre uno y tres parientes cuidadores. En total, habría hasta 18 millones de afectados, lo que representa el 40% de la población. La dimensión económica de esos datos es, sin duda, mayor que cualquier otro capítulo presupuestario. Desgraciadamente, ese hecho no se refleja en las prioridades de ningún Gobierno a la hora de elaborar los presupuestos nacionales.

La relación entre genes y comportamiento ha sido el tema que ha generado las mayores y más vehementes disputas, tanto entre científicos como entre miembros de la sociedad en general a lo largo de la historia de los dos últimos siglos. Su utilización como excusa para sostener deseos de dominación por "razas superiores" ha provocado distorsiones en la interpretación de datos e, incluso, el ostracismo para algunos investigadores y sus proyectos. Puede decirse que el posible determinismo genético de nuestros actos constituye uno de los miedos más enraizados en la cultura occidental. Quizás por esto, cuando las posibilidades de intervención y modificación sobre el genoma empiezan a ser una realidad, la visceralidad de las opiniones sobre ese posible determinismo genético empieza también a remitir. El lema hoy parece ser: "Aunque esté en los genes, si se puede cambiar, se puede admitir y, de paso, convertir el tema en un boyante negocio." Y, sin embargo, la verdadera dimensión del problema está aún por emerger al dominio público. No se trata sólo de identificar y corregir factores genéticos que puedan conducir, por ejemplo, a un comportamiento violento. La verdadera cuestión de fondo es saber si el llamado libre albedrío es aquello que aprendimos en el colegio y que es el fundamento de todos los sistemas judiciales, políticos y religiosos que rigen el orden social de la humanidad o, por el contrario, es una ilusión más de las que el cerebro fabrica cada día.

Ideas rompedoras

La prevención para aceptar que los comportamientos tienen una base genética perdura en muchos grupos sociales incluidos los científicos. La siguiente anécdota la protagoniza nada menos que un premio Nobel en Fisiología. Esta persona, ya fallecida, era profesor en el Instituto Tecnológico de California, donde es frecuente que los alumnos de doctorado discutan con los científicos más senior sobre sus proyectos de tesis doctoral. En una ocasión, Ron Konopka, estudiante en el laboratorio de Seymour Benzer, se acercó a este Premio Nobel para contarle que su proyecto consistía en aislar mutantes de Drosophila que tuviesen alterado el ritmo circadiano de actividad locomotora. La respuesta del viejo profesor fue fulminante: "Abandona ese proyecto porque ese tipo de mutaciones es imposible. Tienen que cambiar demasiadas cosas en un genoma para alterar una función tan compleja como el ritmo circadiano".

El estudiante sufrió un ataque de dudas pero decidió seguir adelante con el proyecto (además, su jefe de tesis no le hubiera permitido rendirse tan fácilmente). Hasta aquí todo normal. Lo sorprendente es que, un año más tarde cuando el estudiante se aproximó de nuevo al viejo profesor y le enseñó una cepa de Drosophila mutante en el gen period, y que manifestaba precisamente la ausencia de ritmo circadiano, la respuesta del premio

(Continua en la página siguiente)

Nobel fue igualmente fulminante: "No me lo creo, no puede ser". La moraleja es evidente: "incluso los premios Nobel pueden decir tonterías". O bien, "aas personas nunca cambian de ideas, simplemente envejecen y se desvanecen en el recuerdo hasta que nuevas gentes vienen con nuevas ideas".

Gimnasia mental

En el dibujo de la figura 5.14.A, averiguar qué opciones de las cuatro ofertadas a la derecha corresponden a movimientos espaciales en cualquier eje del espacio. El juego debe hacerse con grupos de 20-30 varones y de otras tantas mujeres. Normalmente, se observará una clara ventaja de los varones en este juego.

En el dibujo de la figura 5.14.B, hacer el mismo tipo de "juego" pero utilizando solo movimientos en el plano del papel. Aquí las diferencias entre varones y mujeres suelen desaparecer.

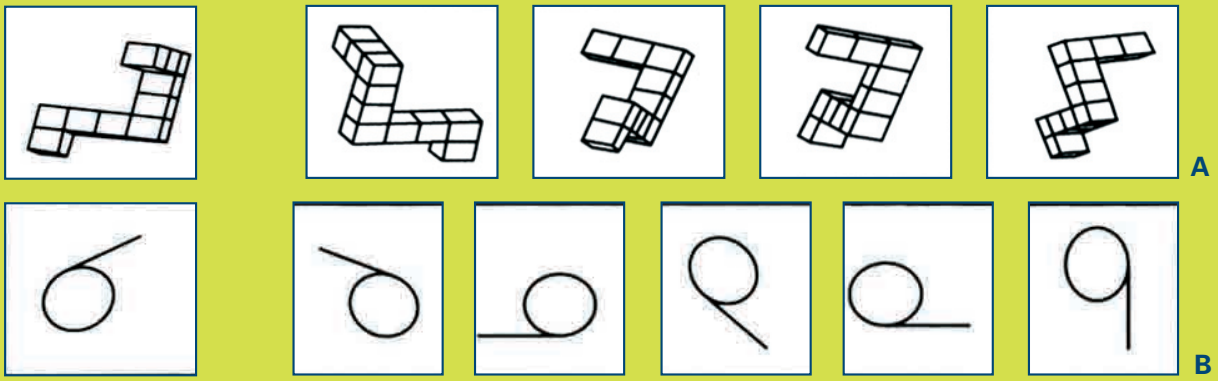


Figura 5.14: Un juego para evaluar la habilidad espacial. A) Partiendo de la figura a la izquierda, averiguar cuales de las de la derecha corresponden a movimientos coherentes en cualquiera de los tres ejes del espacio. B) Se hace lo mismo pero con movimientos sólo en el plano del papel. Si la muestra de participantes es suficientemente alta, las diferencias de género en el resultado son evidentes.

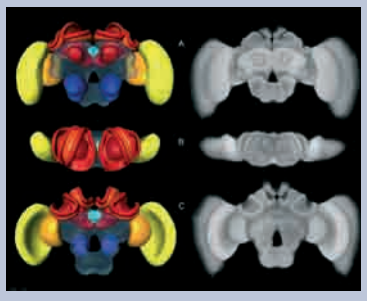
La abeja inteligente

Mara Dierssen

En neurociencia es muy común la utilización de diferentes especies animales en experimentación. Aunque lo más frecuente es utilizar especies relativamente cercanas al ser humano, se utilizan todo tipo de insectos. En muchos laboratorios se trabaja con la mosca del vinagre (Drosophila melanogaster), una de las especies favoritas para hacer modificaciones genéticas, pero se utilizan también arañas o gusanos. Muchos de los descubrimientos importantes de las neurociencias se realizaron primero en invertebrados y después se ampliaron a los mamíferos. Los insectos

han proporcionado, en los últimos años, claves acerca de los mecanismos subyacentes a funciones tan importantes como el aprendizaje. Así, los descubrimientos realizados por Eric Kandel en Aplysia californica, un caracol de mar, fueron merecedores del Premio Nobel.

Aunque menos conocidos que la Drosophila o la Aplysia, un insecto cuya capacidad de aprendizaje está ayudando a comprender los mecanismos íntimos de la memoria visual espacial es la abeja. Las abejas productoras de miel tienen un sistema de memoria a corto plazo potente y flexible. Pese al pequeño tamaño de su cerebro, estas abejas son capaces de aprender tareas cognitivas complejas. Así, en experimentos en los que se las entrena a volar a través de un laberinto para obtener una recompensa (agua azucarada), las abejas tienen que recordar un patrón visual (por ejemplo, anillos concéntricos) y utilizarlo para elegir el recorrido correcto en el laberinto. Las abejas entrenadas podían recordar un patrón, e incluso varios en un orden determinado o sólo el primero de dos patrones en una secuencia. Pero lo más sorprendente era que las abejas eran capaces de generalizar este conocimiento y aplicarlo a nuevas secuencias de patrones. Esta capacidad de aprendizaje visual espacial es muy posiblemente lo que les permite decidir la dirección de navegación.



Representación esquemática del cerebro de una abeja
Fuente: http://www.neurobiologie.fu-berlin.de/Menzel.html

¿Saben matemáticas las abejas?

Esta sorprendente afirmación se basa en la forma hexagonal que tienen las celdillas que las abejas construyen para guardar la miel. Las abejas necesitan optimizar el aprovechamiento del espacio al máximo. Con ese fin guardan la miel en celdillas individuales, de tal manera que formen un mosaico sin huecos ni salientes entre las celdillas. Sólo podrían hacerlo con triángulos, cuadrados y hexágonos, ¿por qué eligieron los hexágonos, que son mas difícil de construir?

La respuesta fue propuesta por Papus, un matemático griego de Alejandría que había demostrado que entre los polígonos regulares con el mismo perímetro, tienen un área mayor aquellos que tengan mayor número de lados. La figura que encierra mayor área para un perímetro determinado es el círculo, que posee un número infinito de lados. Las abejas poseen ese conocimiento de forma natural y construyen sus celdillas hexagonales, de forma que, utilizando la misma cantidad de cera, consiguen una mayor superficie de almacenamiento.

La danza de las abejas

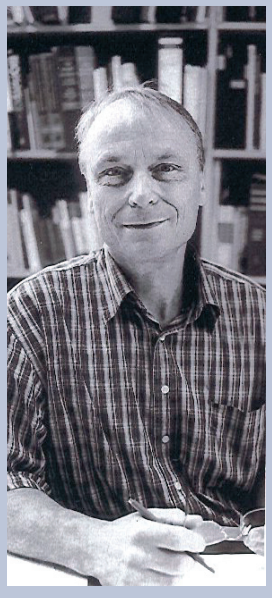
En la década de 1960, el zoólogo Karl von Frisch, galardonado con el Premio Nobel, propuso que las abejas usan un baile especial como mensaje codificado para guiar a otras abejas hacia las localizaciones de comida. En la

(Continua en la página siguiente)

Universidad Libre de Berlin, el grupo del profesor Randolf Menzel, mediante un radar especial, ha rastreado el vuelo de las abejas descubriendo que vuelan en línea recta hasta las inmediaciones del emplazamiento de la comida, tal como predijo von Frisch.

Además, el análisis de una sesión de baile les permitió determinar con qué precisión traducen las abejas el código de la danza en una ruta de navegación, y demostró cómo corrigen el vuelo cuando se desvían por culpa del viento, incluso cuando se dirigen a destinos no conocidos. Si una abeja obrera descubre un buen lugar de abastecimiento, informa a sus compañeras a través de un baile que define la distancia y la dirección. Sin embargo, las cosas no eran tan sencillas como parecían a primera vista. Las abejas que habían visto el baile (reclutas) tardaban más de lo esperado en alcanzar la comida. Este retraso en la localización, hizo argumentar que las reclutas no leen en el código de la danza toda esa supuesta información, sino que encuentran la fuente de comida siguiendo el rastro del olor de la abeja que había bailado o simplemente siguiendo a la propia abeja danzarina cuando vuela hacia la comida.

Los experimentos del equipo de Menzel han permitido mostrar con exactitud hacia dónde vuelan las reclutas cuando dejan sus colmenas. La mayoría de las reclutas emprendieron una dirección que las llevó directamente a las inmediaciones del punto con alimento. Una vez allí, todas consumieron mucho tiempo en vuelos de búsqueda, intentando localizar la posición exacta, lo que explica el retraso de tiempo que causó la controversia original.



Randolf Menzel

El neurobiólogo y zoólogo alemán Randolf Menzel, lleva más de 40 años estudiando a las abejas y conoce bien su cerebro, su fisiología visual y hasta su comportamiento. Profesor en la Universidad Libre de Berlín y premiado por la Sociedad Alemana de Zoología por un trabajo de investigación sobre estos insectos, el científico ha dedicado su investigación a estudiar el comportamiento de las abejas y su neurobiología, que comprende la percepción olfativa y visual a nivel sistémico y celular, así como sus métodos de aprendizaje y memorización. “Las abejas en realidad no son para nada trabajadoras. Duermen mucho y son más bien holgazanas. Por la noche, el 80% del tiempo las abejas lo pasan durmiendo y durante el día descansan mucho tiempo en los panales”, explica Menzel.

Webs interesantes

http://biology.caltech.edu/Members/Benzer

Web del laboratorio del profesor emérito Seymour Benzer, con información acerca de la neurogenética del cerebro y el comportamiento

http://www.bio.brandeis.edu/faculty01/hall. html

Web del laboratorio del profesor Jeffrey Hall, con información acerca de los ritmos biológicos. Buenos esquema.

http://public2.bcm.tmc.edu/labs/davis/

Web del laboratorio del profesor Ron Davis. Habla sobre la formación de la memoria y la enfermedad mental.

http://www.neurobio.arizona.edu/faculty/hildebrand/

Web del laboratorio del profesor John G. Hildebrand

http://www.learnmem.org

Web de la revista Learning and Memory on-line.

Lecturas recomendadas

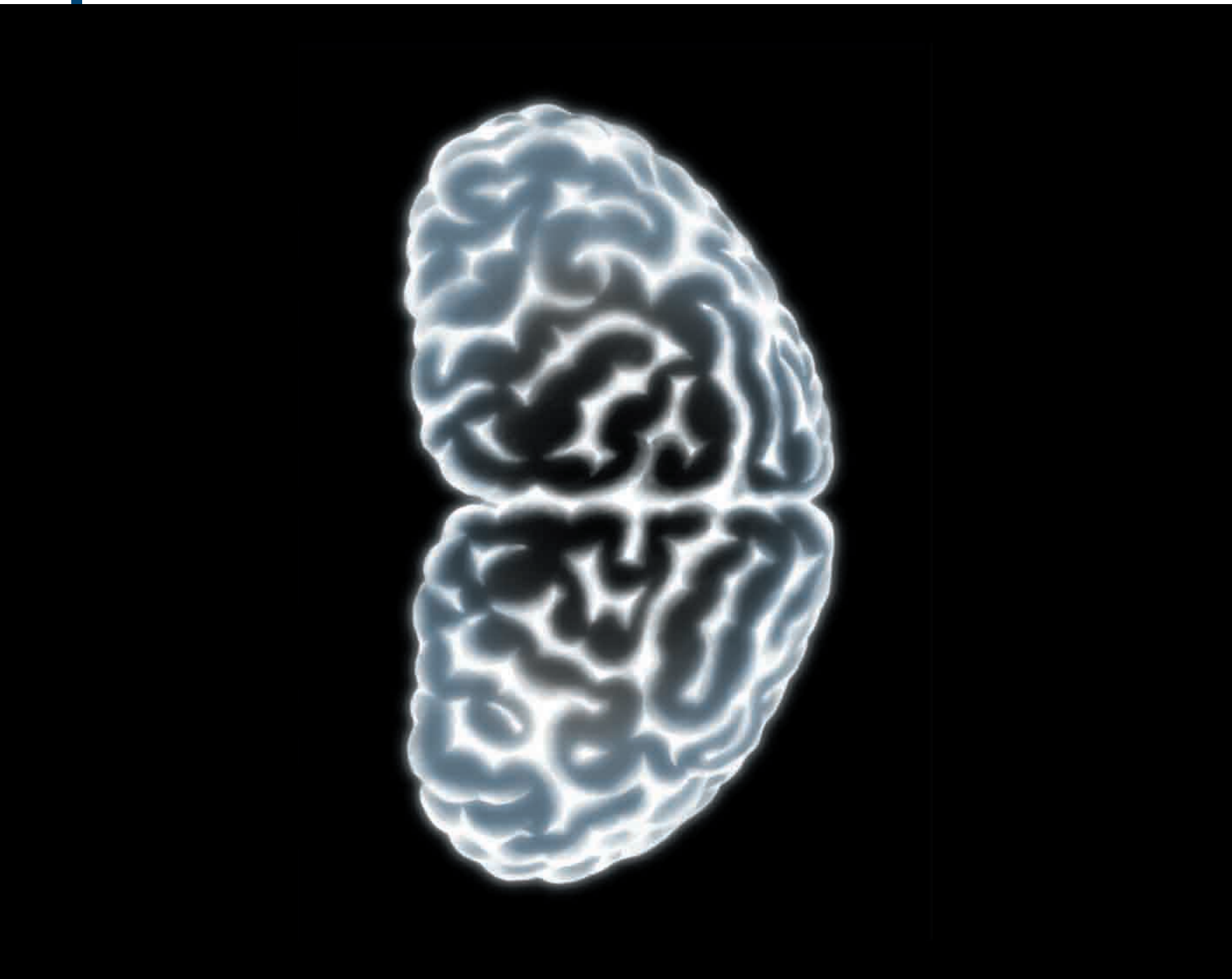
The Nature of Learning, in Natural History, September, 1997, pp. 42-65.

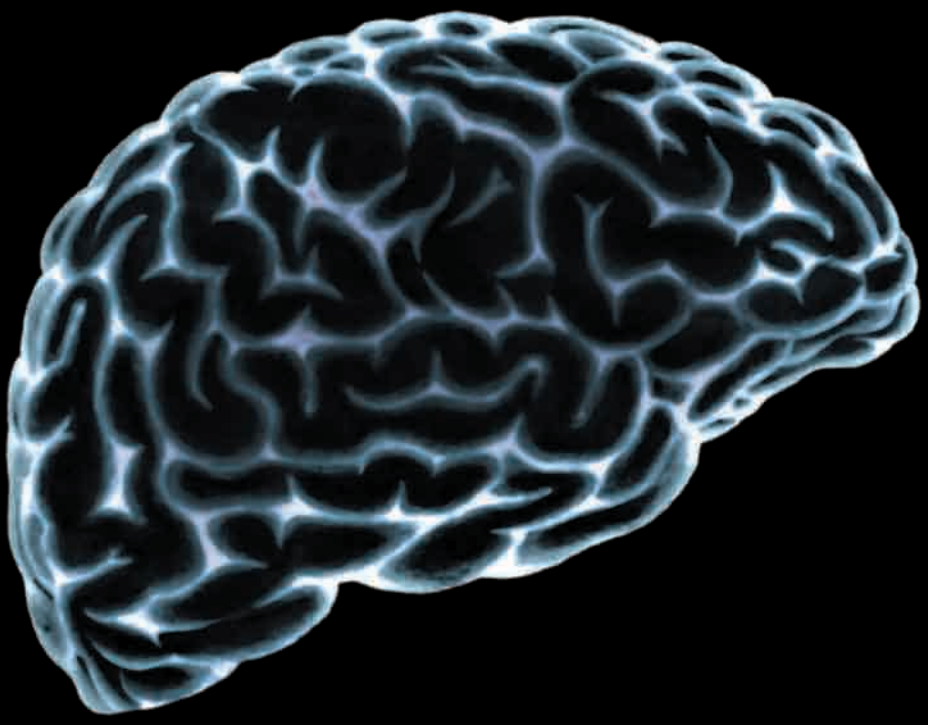
Boyd Gibbons, The Intimate Sense of Smell, in National Geographic Magazine, September 1986, vol. 170, no. 3, pp. 324-361.

Faith Hickman Brynie, 101 Questions Your Brain Has Asked Itself But Couldn't Answer Until Now, Millbrook Press, Brookfield, 1998, 176 pages.

Susan A. Greenfield, The Human Mind Explained, Henry Holt and Co., New York, 1996, 192 pages.

6. EL CEREBRO HUMANO EN LA EVOLUCIÓN





6. El cerebro humano en la evolución

Salvador Guirado

La complejidad del cerebro humano le permite realizar una serie de funciones que ninguna otra especie animal es capaz de hacer. Nos ofrece la oportunidad de desenvolvernos, comunicarnos, aprender, expresar emociones o controlar la musculatura de los dedos de nuestra mano (tal y como lo hace un violinista, por ejemplo), como ninguna otra especie puede hacerlo.

¿En qué se diferencia nuestro cerebro del de otros animales? ¿Es que está construido de forma diferente? ¿Son sus células distintas o, al menos, hay algún tipo especial de célula en nuestro cerebro a la que podamos relacionar con nuestras facultades especiales? Estas preguntas son difíciles de responder, ya que todos los cerebros son especiales en algún sentido. El cerebro humano tiene algunas características que le hacen distinto al de otros mamíferos (los cerebros de roedores y los de gatos son los más estudiados generalmente), pero también lo contrario es cierto: los cerebros de ratones y de gatos tienen algunos caracteres propios que no tenemos los humanos (Figura 6.1). Por otra parte, nuestro cerebro se parece mucho al de otros primates, y la verdadera dificultad está en descubrir qué hechos son únicos en la especie humana entre aquellos que caracterizan a los primates en comparación con otros vertebrados.

Figura 6.1: Comparación entre cerebros de diferentes especies.
Fuente: serendip.brynmawr.edu/bb/kinser/Fine14.html

6.1. El estudio de la evolución del cerebro humano

Lo primero que hay que aclarar es que la historia de la evolución del cerebro humano es compleja, lo mismo que lo es la evolución en sí misma. Para estudiar la evolución del cerebro normalmente no se recurre al registro fósil, ya que se asume que los cerebros no fosilizan, lo cual no es cierto en su totalidad, pues en ciertas condiciones los sedimentos pueden penetrar en el interior del cráneo y rellenarlo (a este relleno fósil se le denomina endocasto). Esto hace que queden huellas sobre su tamaño y sobre la estructura general del cerebro del animal. Claro está que la información que se puede recoger de estos endocastos es escasa y posiblemente sólo parcialmente veraz, puesto que no siempre el cerebro ocupa todo el interior del cráneo, como ocurre en muchos peces, anfibios o reptiles, por lo que la información sobre el tamaño del cerebro, dato como se verá importante en la evolución, es difícil de estimar sobre los endocastos (lo cierto es que también se puede hacer al con-

trario, es decir a partir de recomposiciones del cráneo fosilizado y de las huellas en su interior se puede inferir la forma posible del cerebro del animal, como se puede ver en esta página web que trata de la reciente controversia sobre el llamado hombre de las flores; véase la página web www.sciencemuseum.org.uk/antenna/flores/124.asp).

Nuestro conocimiento sobre los cerebros de especies vivas es mucho mayor. Es lógico pensar que los científicos han encontrado siempre mucho más fácil estudiar los cerebros de animales que los cerebros humanos, así que hay mucha información al respecto. Prácticamente todos los grandes neurocientíficos clásicos hicieron estudios comparados del cerebro. En este sentido, hay que recordar la publicación de Santiago Ramón y Cajal "Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados", publicada en cuadernillos entre los años 1897 y 1904, que debe ser considerada una obra clásica dentro de la neurobiología (fue publicada posteriormente por una editorial francesa ya en forma de libro con el nombre de Histología del sistema nervioso del hombre y los vertebrados). Asimismo, uno de los textos clásicos más influyentes sobre el pensamiento neurocientífico fue el tratado de Ariëns Kappers, Huber y Crosby, de 1936, "Anatomía comparada del sistema nervioso de vertebrados", incluido el hombre, o el más reciente de Nieuwenhuys, Ten Donkelaar y Nicholson, "El sistema nervioso central de vertebrados", de 1998. Todas estas publicaciones tienen carácter enciclopédico, ya que ofrecen al lector una inmensa cantidad de datos sobre la estructura y organización de los cerebros de un gran número de animales.

Filogénesis y filogenia

La filogenia o filogénesis se refiere al origen y desarrollo evolutivo de las especies y, en general, a las genealogías de los seres vivos. Los términos filogénesis y filum fueron acuñados por Ernst Haeckel (1834-1919), que afirmó: "Phylogenetic pertains to evolutionary history" ("la filogenética pertenece a la historia evolutiva"). Por su parte, Ax (1987) matiza que la filogénesis es "el proceso del origen de comunidades próximas en la naturaleza por la bifurcación de una especie troncal común respectivamente a cada una de las comunidades individuales". La filogénesis hace referencia a un proceso particu-

Ernst Haeckel

lar, mientras que la filogenia es la ciencia que estudia los procesos y sus resultados (Ax, 1987). O'Hara (1988) enfatiza la bifurcación diciendo que "filogenia es la crónica evolutiva: la secuencia ramificada del cambio de caracteres en los organismos a través del tiempo".

De acuerdo con estas ideas, el objetivo de la investigación filogenética es descubrir los productos de la filogénesis y su ordenación o relación en la secuencia de especiación en el tiempo. El resultado de este empeño se llama sistema filogenético. Los árboles filogenéticos son gráficos que representan las relaciones filogenéticas entre los difernentes taxones, tal como son entendidas por un investigador particular. Es una hipótesis sobre las relaciones filogenéticas de un taxón. En este sentido, cualquier árbol que indique relaciones filogenéticas puede ser considerado un árbol filogenético, pero su uso se reserva a la sistemática filogenética.

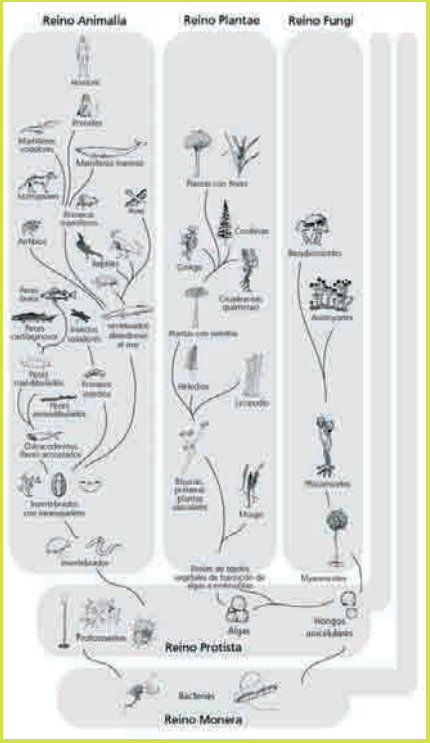
De lo dicho hasta ahora se sigue que la filogenia se encarga mayoritariamente del estudio de la cladogénesis, es decir, el proceso de origen de nuevos linajes (ramas), como resultado de la bifurcación de las especies (Ax, 1987). La cladogénesis puede ser considerada como sinónimo de filogénesis. Cuando una especie se bifurca dando como resultado dos especies terminales, se produce un proceso de cladogénesis. La cladogénesis es, por tanto, un suceso de bifurcación evolutiva en el que cada rama y sus ramas más pequeñas son un "clado", un mecanismo evolutivo y un proceso de evolución adaptativa que conduce hacia el desarrollo de una mayor variedad de organismos.

La cladogénesis se compara a menudo con el proceso llamado anagénesis, por el que cambios graduales conducen hacia el desarrollo de una especie nueva que sustituye a la antigua, es decir, no hay bifurcación en el árbol filogenético.

La filogénesis cubre la génesis de todas las especies en la naturaleza, pero no se extiende a las transformaciones de las partes físicas de éstas. La anagénesis es la evolución progresiva de las especies que implica un cambio en la frecuencia genética de una población entera. No hace referencia a la bifurcación, sino al cambio gradual de un órgano en el transcurso del tiempo. Cuando en una población se fijan mutaciones suficientes para que se diferencie significativamente de una población ancestral, se puede asignar un nuevo nombre a la especie. La clave es que la población entera es distinta de la población ancestral, de manera que la población ancestral puede considerarse extinta. Es fácil deducir de esta definición la controversia que puede surgir entre los taxónomos respecto a cuándo las diferencias son lo bastante significativas para justificar una nueva clasificación de especie. La anagénesis también se conoce como evolución filética, proceso por el cual un carácter genético o fenotípico cambia en una especie.

Elabora un árbol filogenético

En biología se utilizan árboles parecidos a los genealógicos para conocer cómo se encuentran emparentados los organismos vivos, que se conocen como árboles filogenéticos. A diferencia de los árboles genealógicos, en los que se utiliza información proporcionada por los familiares, para los árboles filogenéticos se usa información proveniente de fósiles así como la generada por la comparación estructural y molecular de los organismos. Tanto los árboles genealógicos como los filogenéticos tienen un tronco y diversas ramas, pero en los últimos se muestran las relaciones entre especies y no entre individuos.



Objetivo

Elaborar un árbol filogenético que permita apreciar cómo se encuentran emparentados los cinco reinos e introducir a los alumnos en las características que permiten agrupar diversos organismos en éstos.

Material

Pegamento, tijeras, ilustraciones de bacterias, amibas, hongos, plantas, animales, etc., cuadro con las características de los cinco reinos.

¿Cómo se hace?

Busca las características de los reinos con ejemplos de organismos pertenecientes a cada uno de ellos. La figura 6.2 muestra un cuadro filogenético de los seres vivos, que puede servir como guía

6.2. Semejanzas y diferencias

Pero el cerebro, no lo olvidemos, es un órgano, y como tal está compuesto por varios niveles de organización. Existen distintas regiones dentro del cerebro, y éstas están compuestas por distintos tipos de células, que a su vez emplean distintos tipos de moléculas. Por tanto, cuando hablamos de la evolución del cerebro, tenemos que tener muy claro qué comparamos, si el nivel morfológico, el celular o el molecular. Hablar de evolución es hablar de cambio. Muchos de los estudios comparados del sistema nervioso hacen hincapié en las diferencias entre regiones concretas de cerebros de distintos animales, y otros muchos estudios tienden a resaltar las similitudes entre las mismas, ¡es lo mismo que ver la botella medio llena o medio vacía!

Los neurocientíficos que resaltan las diferencias lo hacen para intentar explicar las causas de las diferentes cualidades de los cerebros estudiados. Por ejemplo, el cerebro humano es único entre los de los primates en términos de tamaño absoluto; también la proporción entre la neocorteza y el bulbo raquídeo es aproximadamente el doble en nuestro cerebro comparado con el de un chimpancé (así se pueden explicar al menos parcialmente las grandes destrezas que tenemos en el control motor de las manos, los ojos o la boca), o el tamaño de la corteza prefrontal lateral que también es desproporcionadamente grande en nuestro cerebro (y que puede ser asociado con una mayor habilidad para controlar las respuestas reflejas ante los estímulos).

Por el contrario, los neurocientíficos que tienden a resaltar los parecidos (aunque a veces sean muy sutiles) intentan explicar la estructura del cerebro sobre la base de un plan organizativo común que se va diferenciando poco a poco entre los grandes grupos de vertebrados y también dentro de cada grupo, como producto de la especialización (adaptación) de cada especie animal. Por supuesto la literatura científica está repleta de estudios que enfatizan bien las similitudes bien las diferencias, y también de estudios que hacen lo uno y lo otro. Y es que los que estudian (estudiamos) la evolución del cerebro han estado asombrosamente alejados durante décadas de los estudios generales sobre la evolución.

En muchas ocasiones, de forma imperceptible pero clara, se hacen comparaciones sobre la evolución del cerebro según la predarwiniana scala naturae, en la que se tiende a pensar en la filogenia como una sucesión de formas adultas (no es infrecuente encontrar referencias a vertebrados superiores versus inferiores, considerándose los caracteres encontrados en estos últimos como primitivos); el cladismo, por ejemplo, ha estado alejado (y para muchos lo sigue estando) de las herramientas y conceptos con los que los neurocientíficos evolutivos han trabajado para reconstruir la historia filogenética de los caracteres neurales. Las discusiones sobre qué es homólogo a qué pueden eternizarse y llenar la vida científica de alguna generación de investigadores.

6.3. Neurobiología comparada del desarrollo embrionario

Sin embargo, no todo es gris en el panorama de los estudios de la evolución del cerebro. En los últimos años ha renacido el interés por los estudios comparados del desarrollo embrionario del cerebro como herramienta de trabajo para estudiar la evolución. En una etapa tan temprana como es la década de 1920, un investigador sueco, Nils Holmgren, empezó a estudiar un gran número de embriones de diferentes especies como herramienta para estudiar el sistema nervioso de los vertebrados. Más tarde, en la década de 1950, Harry Bergquist y Bengt Källén siguieron la estela de su compatriota y, en conjunto, proporcionaron una serie de estudios sobre embriones que demostraron que poco después de la neurulación todos los cerebros embrionarios presentaban un patrón de organización muy similar. A este patrón de organización básico se le suele denominar, siguiendo una terminología alemana, Bauplan; también se le conoce como arquetipo.

Este arquetipo consiste, básicamente, en que los cerebros embrionarios de vertebrados después de la neurulación tienen todos una forma alargada y curvada en su extremo anterior, y en ellos se pueden reconocer segmentos en forma de anillo

orientados transversalmente, que son zonas proliferativas, desde las que las neuronas recién producidas emigran hasta sus posiciones en el cerebro adulto, separadas por zonas en las que las células se dividen más lentamente. A estos segmentos transversales, Bergquist y Källén los denominaron neurómeros. Estos segmentos son más fáciles de reconocer en la parte posterior del cerebro, donde producen cierto abombamiento (como si fueran los anillos de un gusano anélido), y allí se conocen como rombómeros (ya que se encuentran en el rombencéfalo, la más posterior de las subdivisiones del encéfalo).

A pesar de que los estudios comparados del cerebro embrionario podían ofrecer un marco general de comparación de los cerebros de vertebrados adultos, quedaron relegados al olvido durante decenas de años fuera de lo que era el entorno de los mencionados investigadores suecos y de sus seguidores. No hay, probablemente, una única razón para que esto ocurriera, pero el hecho de que algunos eminentes e influyentes neurocientíficos, como C.J. Herrick (autor en 1933 de un artículo científico clásico denominado Morfogénesis y el cerebro) creyeran que los neurómeros tuvieran poco que ver con la estructura y función del cerebro adulto, no ayudó a propagar las ideas de los neurómeros. Poco más tarde, a partir de la décda de 1950, la explosión de conocimiento que se originó con el uso masivo de las técnicas histoquímicas, neuroquímicas y de trazado de conexiones (por este orden), hizo olvidar las propuestas de los científicos suecos.

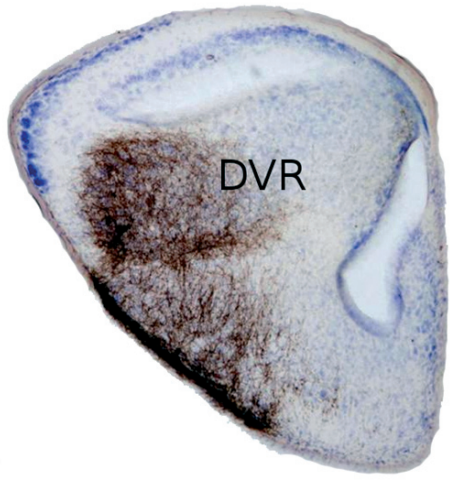


Figura 6.3: Posición de la cresta ventricular dorsal en el telencéfalo de una lagartija. La imagen está tomada después de un experimento que marca las vías visuales (en negro) en el telencéfalo.

El marco en el que se movían los estudios de neurobiología comparada era el de la estructura histológica fina del sistema nervioso, con una pléyade de estudios sobre moléculas (principalmente neurotransmisores) y combinaciones de ellas que caracterizan a las células nerviosas (estos estudios dieron lugar al término neuroquímica), y al estudio de la distribución de estas células ca-

racterizadas en las distintas subdivisiones del cerebro (que dio lugar al término quimioarquitectura), y también el del estudio de las conexiones entre distintas regiones del cerebro (el término hodología hace referencia al estudio de las vías nerviosas, de ahí que se hable de estudios hodológicos para referirse a los que tienen que ver con las conexiones).

Como resultado de todo esto se fue construyendo un cuerpo de doctrina sobre la base de que aquellas regiones del cerebro de diferentes animales que presentaran una similar composición neuroquímica y/o un similar conjunto de conexiones son consideradas homólogas. Aunque, como conjunto, el resultado de aplicar estas herramientas metodológicas para estudiar la evolución ha sido muy provechoso, también es cierto que ha dado lugar a no pocas controversias (aún no terminadas) sobre la evolución de determinadas regiones del cerebro. Me refiero en especial a la evolución de la neocorteza cerebral (o neocórtex) de mamíferos, que no está presente en otros grupos de vertebrados; o a la evolución de una estructura típica del cerebro de reptiles y aves a la que se le denomina cresta ventricular dorsal (DVR, del inglés dorsal ventricular ridge) que aparentemente no está presente en el cerebro de mamíferos. En la figura 6.3 puede verse la posición del DVR en el telencéfalo de una lagartija.

Visualización de células y tejidos del cerebro

Las modernas técnicas de estudio del desarrollo del sistema nervioso han cambiado nuestra forma de entender la evolución del cerebro. Ahora sabemos que los cerebros de todos los vertebrados (incluido el hombre) comparten patrones básicos de expresión de genes durante el desarrollo, y que cambios en la expresión de los genes que controlan el desarrollo serían los responsables de la aparición y especial desarrollo de nuevas regiones en el cerebro. Santiago Ramón y Cajal definió el tejido nervioso como "un tejido de origen ectodérmico, formado por corpúsculos bien diferenciados, de naturaleza estrellada con numerosas prolongaciones, una mas larga que las demás, y tienen por objeto establecer relación dinámica con otros elementos de su misma naturaleza o de tejidos subordinados".

La visualización de los tejidos mediante el microscopio requiere una serie de manipulaciones, ya que la mayoría de estas estructuras son transparentes y se encuentran formando masas macizas tridimensionales superpuestas unas a otras. La forma mas estable y clara de observar las estructuras es en tejidos muertos y coloreados. Para visualizar las estructuras, es necesario, bien directamente en extensiones o mediante obtención de rebanadas (cortes), teñirlas con productos químicos (colorantes) que tienen afinidad especifica por cada una de ellas, núcleos, mitocondrias, aparato de Golgi, etc.

Se usan dos procedimientos para endurecer el tejido:

- Congelación a -120º C (el ideal, no siempre aplicable por problemas técnicos y de procesamiento posterior)
- Fijación, empleando sustancias químicas (fijadores) que mantiene la forma de las estructuras.

Inmunocitoquímica

La detección de constituyentes celulares mediante las técnicas inmunocitoquímicas se basa en la gran especificidad de los anticuerpos en el reconocimiento de sustancias extrañas (antígenos). Así, cualquier molécula

(Continua en la página siguiente)

inmunogénica que pueda ser purificada (o sintetizada) a partir de un tejido determinado puede inducir la formación de anticuerpos dirigidos específicamente contra ella si se introduce en un animal adecuado. Los anticuerpos así formados reconocerán y se unirán en los cortes de tejido al antígeno que promovió su formación (este anticuerpo se denomina anticuerpo primario; cuando utilizamos un suero con una mezcla de anticuerpos dirigidos contra distintas partes del antígeno a detectar hablamos de antisuero (un antisuero antisomatostatina será una sopa de distintos anticuerpos dirigidos contra la somatostatina). Tras el reconocimiento y unión del anticuerpo al antígeno en el tejido hay que aplicar algún método de marcaje para detectar su distribución o localización.

Métodos de detección de los anticuerpos

El propósito de las reacciones inmunocitoquímicas es localizar el complejo específico antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) en la sección de tejido, puesto que este complejo no es visible directamente al microscopio. Se han desarrollado varios métodos de detección del complejo Ag-Ac, unos directos y otros indirectos. Mientras que en los métodos directos el marcador se acopla al anticuerpo primario específico, en los métodos indirectos el complejo Ag-Ac se detecta con un anticuerpo secundario marcado, dirigido contra el anticuerpo primario específico. Comentaremos brevemente las características de los diferentes métodos:

1. Inmunofluorescencia

Los métodos de inmunofluorescencia se basan en la utilización de fluorocromos para la detección del anticuerpo primario una vez que éste se ha unido al antígeno. Se puede marcar directamente el anticuerpo primario específico con el fluorocromo (inmunofluorescencia directa) o bien se puede utilizar sin marcar y aplicar el fluorocromo en un segundo paso usando un anticuerpo marcado dirigido contra las IgG de la especie en la que se desarrolló el anticuerpo primario específico (inmunofluorescencia indirecta). La sensibilidad de este último método es 10 veces superior a la del método directo. Las principales desventajas de estos métodos son la gran cantidad de antisuero que se necesita y la pérdida la tinción fluorescente.

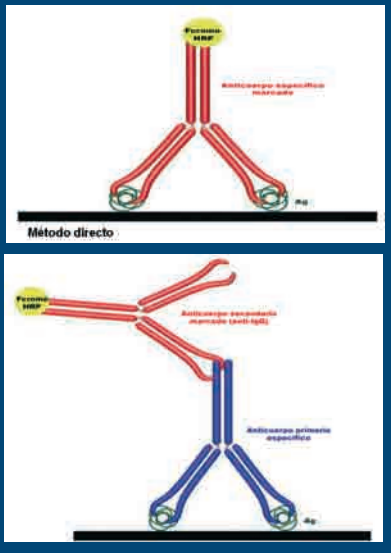


Figura 6.4: Detección del complejo antígeno-anticuerpo mediante los métodos directo e indirecto de inmunofluorescencia.

2. Anticuerpos marcados con enzimas

Los métodos de anticuerpos marcados con enzimas son similares a los métodos inmunofluorescentes directos o indirectos, con la diferencia de que en aquéllos el fluorocromo es reemplazado por un enzima. Generalmente se utiliza la peroxidasa de rábano (HRP) como enzima, la 3,3 diaminobencidina (DAB) como donador de electrones y el peróxido de hidrógeno como sustrato. El producto de la reacción es insoluble y de color marrón. Las principales ventajas de este método con respecto al anterior son que las preparaciones son permanentes y que puede aplicarse a la microscopía óptica y electrónica. Sin embargo, la sensibilidad de estos métodos no es superior a la de los de inmunofluorescencia.

3. Técnica de la peroxidasa antiperoxidasa

La sensibilidad de la técnica de la peroxidasa antiperoxidasa (PAP) es 20-125 veces superior a la de los métodos anteriores. Esta técnica también se denomina del segundo anticuerpo no marcado. La diferencia fundamental estriba en la utilización de un complejo de anticuerpos conjugados con moléculas de HRP (complejo PAP) en un tercer paso de la reacción inmunohistoquímica.

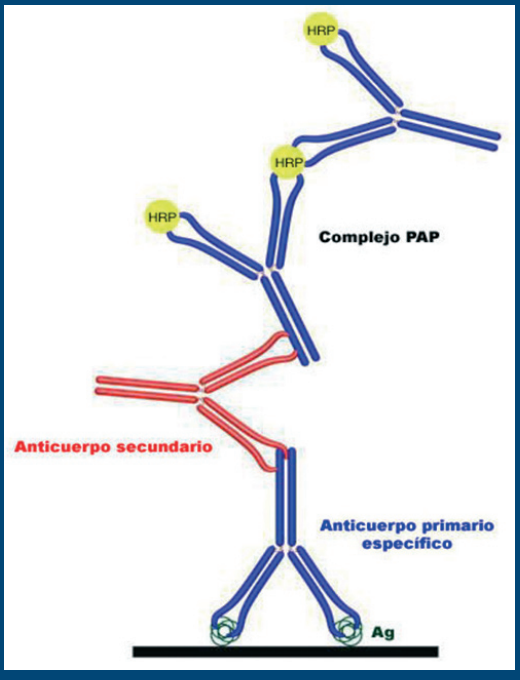


Figura 6.5: Detección del complejo antígeno-anticuerpo mediante el complejo PAP en la técnica de la peroxidasa antiperoxidasa.

4. Técnica de la avidina-biotina

La biotina es una vitamina que forma el grupo prostático de varias enzimas que transfieren grupos carboxilo. La avidina es una glucoproteína típica de la clara de huevo. La afinidad entre ambas moléculas es muy

(Continua en la página siguiente)

alta (aunque no se forman enlaces covalentes entre ellas) y su unión es muy rápida y sólo reversible en condiciones extremas (como una acidez alta). Es posible conjugar proteínas y otras moléculas grandes con la biotina, sin que se vea interferida su actividad biológica. Este proceso se denomina biotinización (ya existen muchos anticuerpos y enzimas biotinizados disponibles comercialmente). Varios son los procedimientos que se pueden utilizar para la detección de antígenos aprovechando las propiedades de la avidina y la biotina. El de mayor sensibilidad es el método del ABC (del inglés avidin-biotin complex).

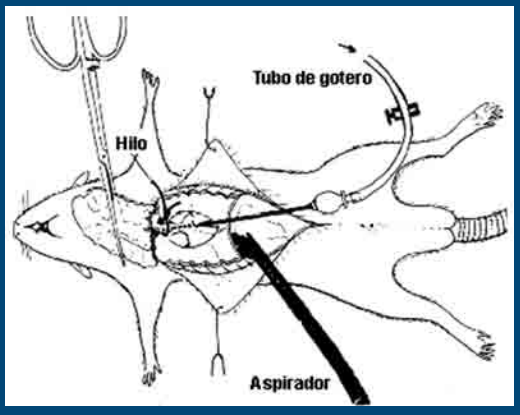


Figura 6.6: Detección del complejo antígeno-anticuerpo mediante el complejo ABC en la técnica de la avidita-biotina.

La receta del científico

La realización de las técnicas de visualización de células y tejidos descritas requiere un protocolo experimental que se ha de seguir con rigurosidad. A continuación se muestra un pequeño ejemplo de lo que en realidad son las técnicas que se han detallado más arriba. ¡No es tan sencillo!

Protocolo de inmunotinción para cortes de vibratomo

1. Lavado vascular. Se perfunde el sistema circulatorio con solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o tampón fosfato salino (PBS).
2. Fijación por perfusión intracardíaca con un fijador compuesto por paraformaldehído al 4%, glutaraldehído al 0,1% y solución saturada de ácido pícrico al 15%, en tampón fosfato salino (PBS) 0,1 M, pH 7,3-7,4 (Somogyi and Takagi,1982). La duración de la perfusión depende del tamaño del animal.
3. Extracción del órgano y postfijación en la misma solución fijadora usada en la perfusión, pero sin glutaraldehído, durante toda la noche a 4°C.

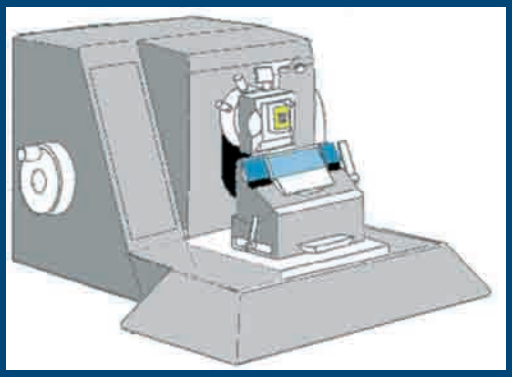


Figura 6.7: Microtomo para cortar el tejido.

4. Lavado en PBS de 30 minutos a 2 horas (puede prolongarse hasta 24 horas).
5. Cortes en vibratomo de 50 _m. Los cortes se recogen en PBS enfriado a 4°C.
6. Lavado de los cortes en PBS.
7. Inactivación de la peroxidasa endógena en peróxido de hidrógeno durante 20 minutos
8. Lavado de los cortes en PBS. Tres cambios de 10 minutos cada uno.
9. Preincubación en suero normal con Triton X-100 durante 30 minutos.
10. Pasar los cortes directamente, sin lavar, a la incubación en primer anticuerpo, diluido en PBS con un 5% de suero normal y un 0,3% de Triton, durante 18-24 horas a temperatura ambiente, con agitación suave continua. La dilución óptima del anticuerpo sólo podrá determinarse con la práctica experimental. En muchos casos puede probarse con una dilución 1:1000.
11. Lavado en PBS. Tres cambios de 10 minutos cada uno.
12. Incubación en segundo anticuerpo, diluido 1:35 en PBS con un 0,3% de Tritón, durante una hora a temperatura ambiente y con agitación suave.
13. Lavado en PBS. Tres cambios de 10 minutos cada uno.
14. Incubación en PAP, diluido 1:100 en PBS durante una hora a temperatura ambiente y agitación suave.
15. Lavado en PBS. Tres cambios de 10 minutos cada uno.
16. Preincubación con DAB durante 20 minutos. La solución de DAB debe ser preparada en el momento del uso y protegida de la luz. Se prepara en tampón PBS con DAB al 0,05% y sulfato amónico de niquel a la misma concentración.
17. Revelado de la reacción adicionando peróxido de hidrógeno al 0,03%. controlar al microscopio.
18. Lavado en agua destilada. Tres cambios de 10 minutos cada uno.
19. Montar los cortes sobre portas gelatinados y dejar secar al aire.
20. Deshidratar, aclarar y montar.

(Continua en la página siguiente)

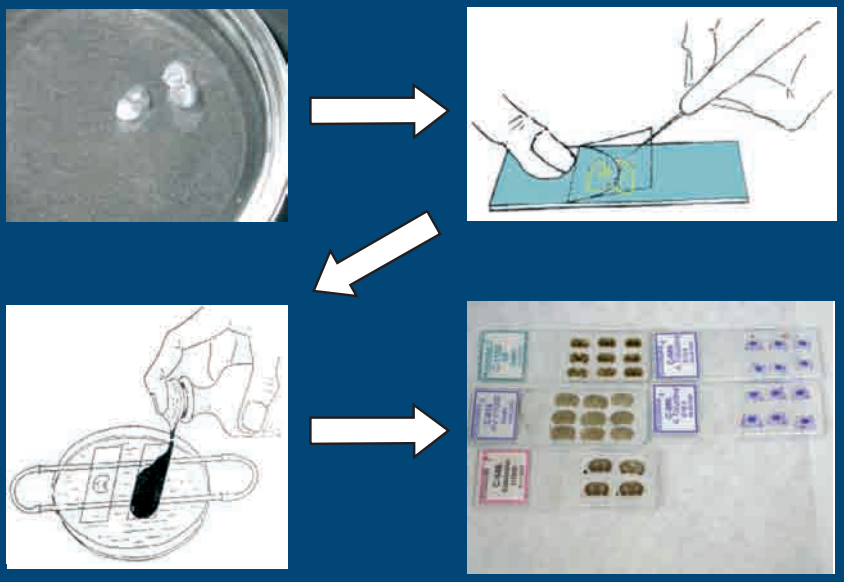


Figura 6.8: Procedimientos de tinción: los cortes se montan sobre el porta.

Durante décadas, los neurocientíficos no se han puesto de acuerdo en las relaciones filogenéticas de estas dos estructuras, y ello ha dado lugar a posturas enfrentadas que tienen difícil solución, ya que normalmente se parte de distintos supuestos a la hora de considerar qué son regiones homólogas. Para unos, el mismo origen y la similar posición topológica (la posición en el cerebro y la posición relativa con respecto a las áreas adyacentes) son los elementos a tener en cuenta para que una región cerebral de un animal sea comparable a la de otro. Si hay cambios en su neuroquímica o en sus conexiones, estos serán posteriores y secundarios. Para otros, la neuroquímica y las conexiones son primordiales porque son, en definitiva, las responsables de cómo va a funcionar una región cerebral. En este caso si no hay un mismo origen, será debido a reorganizaciones de las células por fenómenos de migración celular.

La aparente ventaja de esta última postura, es que su comprobación es muy visual: primero, se analiza generalmente en el cerebro adulto, que ofrece una estructura fina muy bien estudiada (con un buen número de atlas de distintas especies), y segundo, la destreza técnica alcanzada en muchos laboratorios en cuanto a las técnicas neuroquímicas o de trazado de conexiones es enorme, por lo que los resultados histológicos son visualmente muy impactantes (figura 6.9). Por el contrario, estudiar el origen de una estructura significa estudiarlo en el embrión y seguirla desde las etapas embrio-

narias más tempranas que se pueda, con lo que la organización del tejido nervioso no tiene ni mucho menos la consistencia que tiene en el adulto, y los resultados histológicos son más pobres; aparte de las pocas posibilidades de consultar algún atlas histológico del desarrollo embrionario del cerebro de distintas especies animales, porque apenas existen (véase, por ejemplo, http://embryo.soad.umich.edu/index.html).

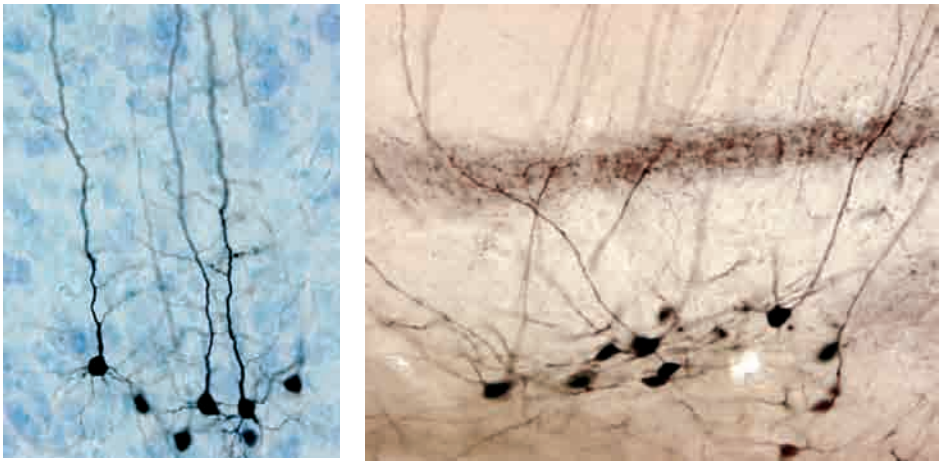


Figura 6.9: La imagen de la izquierda muestra células nerviosas del cerebro de un ratón adulto después de una técnica de trazado de vías nerviosas. En la imagen de la derecha se puede ver la corteza cerebral de una lagartija adulta, preparada con una técnica neuroquímica.

La igualdad en biología

En nuestro lenguaje cotidiano utilizamos palabras tales como igual, similar, parecido, que nos sirven bastante bien para hacer comparaciones entre cosas, seres vivos, o ideas y conceptos. Si hace falta añadimos algunas palabras que afinen nuestras afirmaciones y con ello conseguimos comunicar bastante bien lo que queremos decir. Sin embargo, siempre hay niveles de igualdad. A cierto nivel, todos los automóviles son iguales, y a otro todos son diferentes. Por último, la física nos enseña que nunca podremos estar seguros de que una cosa es igual a otra. Pero cuando hablamos de evolución tenemos que discernir qué es igual a qué, y qué es similar a qué. Y es aquí donde aparece la palabra clave que se utiliza para hacer comparaciones: homología.

Durante los últimos años se han hecho numerosos esfuerzos para establecer homologías entre regiones cerebrales de distintas especies, con la expectativa de que se podrían deducir homologías funcionales a partir de homologías estructurales. Estas expectativas se cumplen relativamente bien en el caso de la biología molecular: los motivos estructurales de proteínas con un alto grado de identidad en las posiciones de sus aminoácidos suelen comportarse (funcionar) muy a menudo de la misma forma. Pero de nuevo estamos hablando de niveles. Cuando estas inferencias las trasladamos a nivel celular, o de tejidos o partes de órganos, no siempre es posible relacionar el parecido estructural con el funcional. Sencillamente, las cosas a veces funcionan igual y otras no.

(Continua en la página siguiente)

Richard Owen

En su origen, el concepto de homología no se aplicaba nada más que a nivel de órgano. Fue introducido en 1843 por el anatomista inglés Richard Owen que definió como homólogo al "mismo órgano en diferentes animales bajo cualquier variedad de forma y función". No es difícil adivinar que este concepto ha sufrido variaciones a lo largo de la historia aun cuando ya encerraba una cualidad interna muy valiosa, y es que para que algo se considere homólogo a algo no hace falta que reconozcamos un parecido estructural o funcional (en cualquier variedad de forma o función) sino un sentido de continuidad (mismo órgano en diferentes animales).

El concepto sirve bien cuando hablamos a nivel de órganos o partes del cuerpo de diferentes animales, y también su contrapartida, el término homoplasia, que se usa para referirse a similitud estructural pero sin que haya continuidad filética. Los casos más comunes por los que se pueda dar ese parecido estructural en líneas filéticas distintas son por convergencia o paralelismo.

Pero qué pasa cuando intentamos comparar las partes de un órgano, es decir, cuando cambiamos el nivel al que hacemos las comparaciones. En los estudios de la evolución del cerebro, normalmente se comparan regiones cerebrales de distintas especies. Pero cada región es muy compleja en sí. Ya no comparamos el órgano completo, y en cuanto cambiamos el nivel, aumenta terriblemente la complejidad. Si hay muchos elementos (se les denomina caracteres) es posible que algunos hayan cambiado y otros no, y que unos hayan cambiado mucho y otros poco, y así es cada vez más complicado usar términos que sean compartidos por distintos investigadores.

Durante la segunda mitad del siglo pasado se tendió a usar una estrategia en las comparaciones de regiones del cerebro en distintos animales que incluía dos premisas, una es el grado de detalle del parecido y otra la multiplicidad de las similitudes. Así, se asumió que cuanto más parecido fuera el carácter comparado y cuantos más caracteres parecidos posean dos regiones cerebrales en distintos animales, mayor es la probabilidad de que las regiones sean homólogas, y que los investigadores se encuentren en un marco confortable para hacer inferencias evolutivas y funcionales.

Aunque el análisis cladista tiene un considerable éxito cuando se usa en neuroanatomía comparada, no se suele utilizar a menudo en este campo por razones difíciles de comprender más allá de la poca preparación que hemos

tenido los investigadores implicados. Sin embargo, con el renovado interés por el desarrollo embrionario se ha ido introduciendo un concepto nuevo que se denomina homología de campo (field homology, en la terminología científica en inglés), que se aplica a estructuras que se derivan embriológicamente desde la misma fuente ontogenética, o sea desde el mismo campo morfogenético. Este concepto, que utilizamos mucho los que estudiamos la evolución desde la perspectiva del desarrollo (el paradigma se conoce como evo-devo, por evolution and development), implica que, al mismo nivel de la etapa del desarrollo, los distintos derivados de un mismo campo morfogenético son homólogos entre sí. Por supuesto que el concepto no está falto de problemas, que normalmente tienen que ver con que hay que comparar estadios embrionarios correspondientes entre las distintas especies, y con la dificultad de discernir en qué momento estamos hablando de homología de campo y cuando estamos hablando de una verdadera novedad evolutiva; es decir, aunque exista un patrón morfogenético común (Bauplan), la pregunta sin buenas respuestas es cuándo aparece algo completamente nuevo.

En este contexto es donde recobra importancia la vuelta de determinados investigadores a los estudios comparados del desarrollo embrionario del cerebro. Entre finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, Luis Puelles, John Rubestein y los colaboradores de ambos propusieron que no solo en la parte posterior del cerebro embrionario (rombencéfalo) se podían reconocer los segmentos transversales (rombómeros), sino que en el cerebro anterior (prosencéfalo) también era posible la distinción de segmentos transversales sobre la base de una expresión similar en el espacio y el tiempo de determinados genes que controlan el desarrollo. A estos segmentos se les denomina prosómeros, y al modelo de Puelles y Rubenstein se le conoce como modelo prosomérico, que ha ido siendo contrastado, modificado y simplificado a lo largo de estos últimos años hasta ser ahora un modelo aplicable a todos los vertebrados.

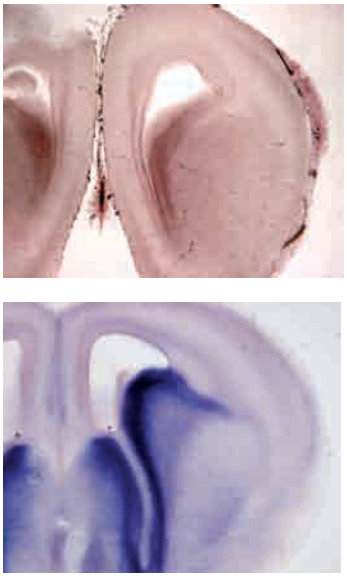


Figura 6.10: Dos ejemplos de hibridación in situ que muestran la tinción del producto de un mismo gen. La imagen de la izquierda es un corte del cerebro embrionario de un cocodrilo después de 45 días de incubación; la de la derecha, un corte de cerebro embrionario de un ratón después de 14 días de desarrollo.
Fuente: http:\\www.webdeptos.uma.es/biocel/invetig.htm

No es éste el lugar para explicar con detalle el modelo prosomérico, que retoma y revisa las propuestas de Bergquist y Källén, pero es evidente que ha tenido un enorme impacto en el campo de la neurobiología comparada y en el estudio de la evolución del sistema nervioso. A los pocos genes que se utilizaron en el análisis inicial se le suman ahora cientos de ellos, y la expresión combinatoria espacio-temporal de estos genes es lo que determina las homologías de cada región cerebral (véase el atlas de patrones de expresión génica en http://www.gensat.org/index.htmlhttp://genex.hgu.mrc.ac.uk/Atlas/intro.html).

El abordaje experimental que se utiliza para estudiar los patrones de expresión de genes durante el desarrollo se basa en la aplicación de alguna de las variantes técnicas de la hibridación in situ, que consiste en producir una molécula sonda que es capaz de detectar y unirse a los ácidos nucleicos de secuencia complementaria que estemos buscando. Se utiliza una sonda distinta para cada gen que queramos estudiar en el tejido nervioso embrionario (figura 6.10).

Resulta coherente con el modelo prosomérico que el origen y la posición tengan mayor peso a la hora de comparar regiones cerebrales de distintos animales; las comparaciones sobre la base de las características neuroquímicas y de conexiones no pueden contradecir a las de origen y posición, puesto que no se pueden comparar cosas que no son comparables porque no tienen el mismo origen.

6.4. La evolución de la neocorteza

Sobre esta base, el análisis de cómo ha evolucionado la neocorteza, la parte a priori más interesante de nuestro cerebro, ya que es la que presenta mayores peculiaridades con respecto al de otros mamíferos e incluso otros primates, hay que circunscribirla a su zona proliferativa correspondiente. En este caso la neocorteza es un derivado del palio dorsal (el palio es como se llama a la zona del cerebro embrionario que va a dar lugar a una estructura laminada en forma de corteza) y, por tanto, no puede ser comparable a estructuras del cerebro adulto de otros vertebrados cuyo origen embrionario es distinto del palio dorsal (esto descarta cualquier comparación con el DVR de aves y reptiles que tiene distinto origen, y que durante mucho tiempo ha sido propuesto y sigue siéndolo por varios autores como un posible origen de menos una parte de la neocorteza de mamíferos).

La neocorteza, por tanto, es una estructura del cerebro adulto de mamíferos que podemos considerar nueva, que ha aparecido una única vez en la evolución y que por eso es homóloga entre todos los mamíferos (aparte de las adaptaciones propias de la historia evolutiva de cada especie), y que tiene origen en alguna zona del palio dorsal, que también existe en otros vertebrados derivando en estructuras laminadas llamadas también corteza cerebral (aunque circunscritas por lo general a una laminación con solo tres capas), pero que en ningún caso se organizan en una estructura adulta comparable con la neocorteza. De hecho, en los últimos años se han revisado las zonas de origen palial en aves y ahora se considera que una gran parte del telencéfalo de las aves tiene origen palial, al igual que ocurre en los mamíferos (figura 6.11). Esto ha llevado a una revisión profunda de la nomenclatura del cerebro de las aves.

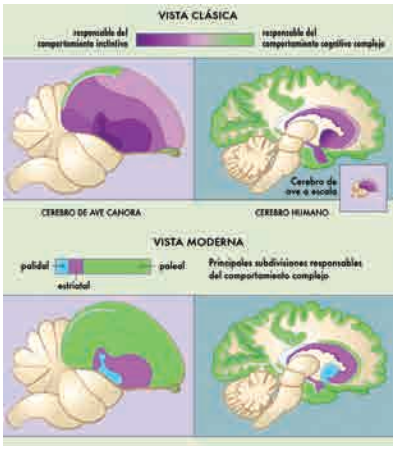


Figura 6.11: Visión comparada del cerebro de aves y mamíferos.
Fuente: www.pbs.org/wgbh/nova/sciencenow/3214/03-brain.html.
(Autores: Zina Deretsky-NSF; Erich Jarvis-Duke University)

Es evidente que queda mucho por explicar, sobre todo en lo referente a cómo se construye una neocorteza con seis capas (siete, según algunos), a cuáles son los mecanismos moleculares y a qué genes los controlan. Mucho se está avanzando en ello, sobre todo en el estudio de las migraciones celulares necesarias para la consecución de la organización adulta del cerebro, pero es posible que a nivel molecular los mecanismos para formar una neocorteza en los mamíferos no sean muy distintos de los que ocurren en otra región del cerebro llamada el techo óptico, que en los reptiles y aves adultos tiene entre 14 y 15 capas perfectamente laminadas en las que alternan capas formadas principalmente por células con capas formadas por fibras nerviosas. En realidad, nuestra corteza cerebral con seis capas se queda corta cuando la comparamos con las quince del techo óptico de las aves (en nuestros techos ópticos, por el contrario, se tiende a reorganizar la descripción de las capas en grupos mayores, o estratos, ya que capas como tal son difíciles de distinguir).

Como vemos, los mecanismos moleculares para formar una laminación en forma de corteza están ahí, y es de esperar que en un futuro no muy lejano pueda llegar a comprenderse aceptablemente bien el proceso. Otra cosa es comprender el proceso adaptativo que ha dado lugar al enorme desarrollo y reorganización de la corteza cerebral en la especie humana, que la hacen única.

Webs interesantes

http://brainmuseum.org/Specimens/artiodactyla/pig/sections/thumbnail.html

Atlas del cerebro de cerdo

http://library.med.utah.edu/kw/brain_atlas/

Atlas con cortes e imágenes de resonancia magnética del cerebro humano

http://www.msu.edu/user/brains/sheepatlas/

Atlas del cerebro de la oveja

http://www.msu.edu/user/brains/turs/

Atlas del cerebro del delfín

http://www.msu.edu/%7Ebrains/humanatlas/

Otro atlas del cerebro humano

http://webdeptos.uma.es/biocel/LNC.htm

Página web del laboratorio de neurobiología comparada de la Universidad de Málaga

Lecturas recomendadas

Ariëns Kappers, C.U., Huber, G.C. y Crosby, E.C. 1936. The Comparative Anatomy of the Nervous Systems of Vertebrates, including Man. New York: Macmillan

Herrick, C.J. 1933. Morphogenesis and the brain. J. Morphol. 54: 233-258.

Nieuwenhuys, R., Ten Donkelaar H.J. y Nicholson, C.1998. The Central Nervous System of Vertebrates. Berlin: Springer Verlag.

Ramón y Cajal, S. 1909. Histologie du Systéme Nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Paris: A. Maloine

7. LA CORTEZA CEREBRAL Y LAS FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

7. La corteza cerebral y las funciones mentales superiores

Salvador Martínez

La estructura más extensa y funcionalmente significativa del cerebro es la corteza cerebral, una capa de unos 2 mm de grosor que se extiende por toda la superficie de los hemisferios cerebrales. Por debajo de ella se encuentra la sustancia blanca. En el ser humano, la mayor parte de la superficie telencefálica representa la corteza más evolucionada con seis capas de células, también conocida como isocórtex. Este isocórtex está rodeado por áreas de corteza modificadas, llamadas alocórtex, con menos capas: en la parte más cercana a la línea media está la formación hipocámpica, muy importante para la memoria, y en la parte más lateral está la corteza olfatoria, que como su nombre indica se relaciona con la olfacción. Las cifras cuantitativas relativas a la corteza son apabullantes: en un milímetro cúbico de sustancia gris cortical hay unas 50.000 neuronas y 3 kilómetros de axones, mientras que en un milímetro cúbico de sustancia blanca cortical hay unos 9 metros de axones.

Figura 7.1. La corteza cerebral , aspecto rugoso típico de la parte más externa de la corteza cerebral humana
Fuente: serendip.brynmawr.edu/bb/kinser/Fine14.html

Desde un punto de vista evolutivo, la aparición de la estructura isocortical superficial en el telencéfalo es una característica relativamente tardía. El esbozo de isocórtex se manifiesta en una forma incompleta en los reptiles, que esencialmente sólo tienen alocórtex. Los mamíferos más primitivos (por ejemplo, los insectívoros) ya poseen un isocórtex de seis capas, aunque con escasa extensión en superficie, dominado a ambos lados por el mayor desarrollo relativo del alocórtex, la corteza más simple con sólo tres o cuatro capas, que caracteriza al hipocampo y a la corteza olfatoria (figura 7.1). Por otra parte, recordemos que se llama mesocórtex a las zonas de corteza transicional que se intercalan entre el alocórtex y el isocórtex.

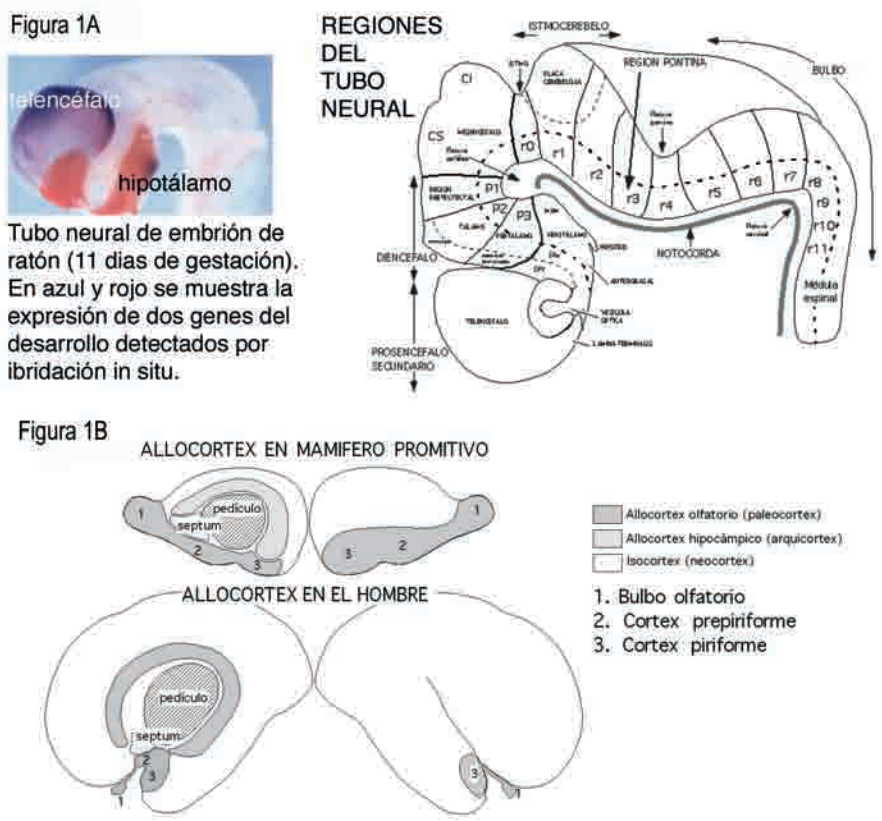


Figura 7.2: Regiones del tubo neural en un embrión de ratón de 11 días.
Fuente: S. Martínez

El desarrollo evolutivo del isocórtex es el principal factor que modifica la masa encefálica de los primates y los homínidos, de forma desproporcionada a su peso corporal, confiriéndoles un mayor poder de representación y análisis del mundo, una mayor capacidad de memoria y de predicción y planificación de su conducta (todo ello resumido en el concepto de inteligencia). En la serie de los homínidos este desarrollo alcanza su máximo actual en el cerebro humano, con la emergencia de nuevas y significativas propiedades funcionales, como son por ejemplo la representación simbólica del mundo mediante el lenguaje y los números, el desarrollo de convenciones sociales más complejas o las formas sublimadas de las emociones, como la experiencia religiosa, el amor y el arte.

7.2. Columnas corticales y tipos neuronales

7.2.1. Estructura columnar

El isocórtex está organizado funcionalmente y estructuralmente en columnas cilíndricas radiales a través de las seis capas, llamadas columnas corticales (figura 7.3). Las dimensiones medias de estas columnas son relativamente constantes en los diferentes mamíferos (200-500 micras de diámetro). Por ello se considera que las columnas son módulos unitarios que poseen el número y variedad de neuronas suficientes para resolver un problema de computación. Utilizando un símil, estas columnas serían como el chip más pequeño capaz de analizar una estímulo y desarrollar una respuesta. En una columna habría unas 2.000-10.000 neuronas (según el área cortical), y se calcula que la corteza humana puede contener en total unos cuatro millones de columnas. Al tener las columnas dimensiones estándar, lógicamente el número disponible de estos módulos columnares crece al aumentar la superficie cortical durante la evolución, incrementando así la capacidad global de computación (como en una sala de ordenadores en la que pusiésemos mayor número de ordenadores).

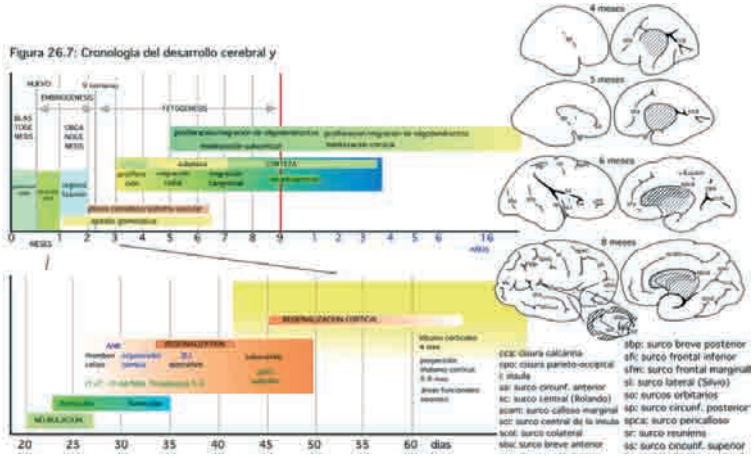


Figura 7.3: Cronología del desarrollo cerebral.
Fuente: Neuroanatomía. L. Puelles, S. Martínez y M. Martinez de la Torre. Panamericana. 2007

En realidad, la dimensión del diámetro de una columna depende del área cortical y quizá también de la tarea funcional que realiza. Podría ser que la naturaleza y complejidad del análisis a realizar permita reclutar dinámicamente subconjuntos de neuronas mayores o menores, según los casos, cambiando así de un momento a otro la dimensión efectiva de la unidad columnar. Lo que unifica una unidad columnar sería, por tanto, que todas sus neuronas están implicadas en el mismo detalle a analizar, es decir, que están atendiendo colectivamente al mismo estímulo.

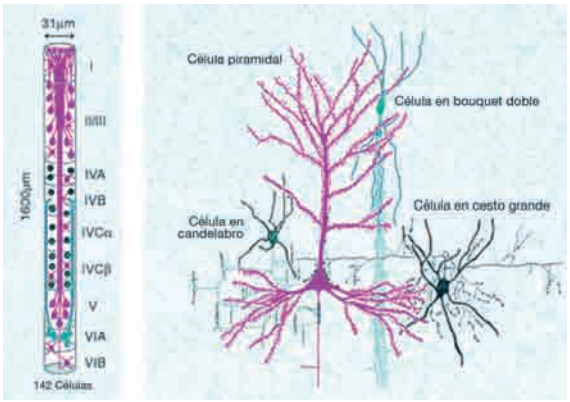


Figura 7.4: Representación esquemática de una unidad columnar.
Fuente: http://www.pnas.org/cgi/content/full/97/10/5019/F2

7.2.2. Tipos neuronales

Los tipos neuronales más característicos del isocórtex son las células piramidales o pirámides y las células estrelladas. Ambos tipos se caracterizan por tener espinas dendríticas y por ser células excitatorias (activan a las neuronas con las que contactan). Las pirámides son células de proyección que vehiculan a otros centros nerviosos el resultado de la computación local en la columna cortical. Para ello, sus axones ingresan en la sustancia blanca subyacente, dirigiéndose por ella a diversos destinos más o menos lejanos. En cambio, las células estrelladas espinosas son interneuronas excitatorias, cuyo axón se arboriza sinápticamente dentro de la propia columna, cambiando o no de capa. Existen otros tipos neuronales no espinosos que son globalmente menos abundantes (25% de la población de la columna). Entre ellos se incluyen células estrelladas no espinosas y células en cesta, fusiformes, horizontales, en candelabro, en cartucho, en doble bouquet,

Figura 7.5: Células piramidales de la corteza o pirámides.
Fuente: http://www.webdeptos.uma.es/biocel/investig.htm

de Martinotti, etc. Todas las neuronas no espinosas son interneuronas inhibidoras (reprimen la actividad de las neuronas con las que contactan) y su axón también se arboriza en gran medida localmente, dentro de la columna cortical.

Las células piramidales o "pirámides" (figura 7.4) son neuronas con cuerpo en forma de pirámide (base inferior y ápice superior), con una larga dendrita apical extendida hacia la superficie cortical y varias dendritas basales que divergen lateralmente en varias direcciones de los ángulos de la base del cuerpo celular. La dendrita apical alcanza siempre la capa I, donde se arboriza profusamente en un bouquet o ramillete terminal de ramas dendríticas; algunas de estas ramas terminales se extienden bastante horizontalmente, ingresando en las columnas corticales adyacentes.

7.2.3. Conectando la corteza

La superficie dendrítica disponible para recibir contactos, denominados sinapsis (véanse los capítulos 2 y 3), está incrementada considerablemente por la presencia de abundantes espinas, que son pequeños brotes lábiles (cambiantes en el tiempo, según la experiencia: a mayor actividad cerebral, mayor número de espinas) que acuden al encuentro de los axones. En general, el número de espinas por neurona piramidal crece desde un mínimo en áreas centrales y parieto-occipitales hacia máximos en los polos temporal y frontal, reflejando propiedades cambiantes de la integración de estímulos.

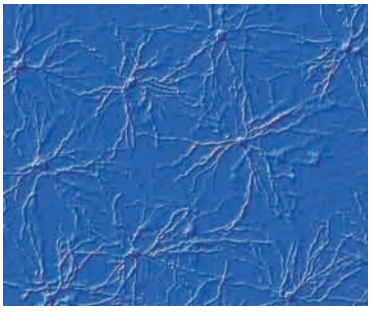


Figura 7.6: Células piramidales de la corteza cerebral.

El axón de las pirámides se origina en la base del cuerpo y desciende verticalmente hacia la sustancia blanca, no sin dar un cierto número de colaterales horizontales u oblicuas a las células piramidales circundantes, formando redes. La activación de cada una de las células en red favorece así la activación de sus vecinas. Globalmente el conjunto tiende a sincronizarse y, por tanto, a descargar de forma simultánea cuando participan en el análisis de un fenómeno común del mundo.

Las pirámides más grandes de la capa V son de proyección subcortical. Son por tanto la vía de salida fundamental de la corteza para transmitir señales de control a los diversos sistemas neuronales del encéfalo y la médula espinal que operan por debajo de la corteza. Las neuronas piramidales de las capas II y III se proyectan a otras áreas de la corteza cerebral.

Las células estrelladas o granos son más pequeñas que las pirámides y abundan en las capas granulares (II y IV). Junto con los otros tipos de interneuronas en las demás capas son las que realizan el procesamiento básico de la información que llega a cada columna.

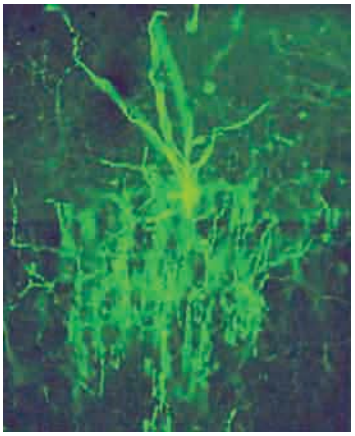


Figura 7.7: Imagen de una neurona estrellada.
Fuente: S. Martínez

Las conexiones que llegan (aferencias) a la columna cortical pueden ser agrupadas en tres categorías:

1. **Aferencias específicas**. Traen el dato exógeno para analizar, habitualmente contrastando con la actividad de las columnas cercanas.

2. **Aferencias corticocorticales**. Proceden de pirámides pequeñas de capas II y III en otras áreas corticales. En la conectividad corticocortical asociativa hay dos modalidades, que entendemos como proyecciones ascendentes o descendentes. Las diversas áreas corticales parecen estar jerarquizadas, formando una red globalmente ascendente desde las áreas primarias sensitivas o motoras (más cercanas funcionalmente al mundo externo) hasta las áreas que tratan los contenidos asociativos más abstractos (más alejadas del mundo, más mentales). Las áreas superiores, aparte de proyectar ascendentemente sobre otras aun más altas, producen también proyecciones corticocorticales descendentes sobre áreas de rango relativamente inferior. Estos contactos descendentes tendrán efectos modulatorios de gran importancia para controlar y dirigir nuestra atención a determinados estímulos (la mente elige qué percibe del mundo).

3. **Aferencias modulatorias difusas.** Procedentes de diversos lugares del cerebro (unos 20 distintos, según se ha contabilizado recientemente). Se suelen caracterizar por el uso de un neurotransmisor característico (adrenalina, serotonina, etc.) y proyectan de modo disperso a la corteza (sin especificidad columnar). La contribución de estos sistemas participa en los ajustes del nivel de conciencia, la alerta, la atención, la creatividad, el humor, el estado de ánimo, etc. Los equilibrios relativos entre estas múltiples aferencias modulatorias permiten muchas combinaciones distintas, lo que se corresponde con la enorme variedad de nuestra vida mental personal y las grandes diferencias posibles en la percepción, la valoración y el enfoque del mismo problema entre distintos individuos.

Lo que hace el ser inteligente (5 de abril de 2006) El cerebro de la gente inteligente tiende a desarrollarse a una tasa diferente a la de los demás, indica un estudio en Estados Unidos. Se pensaba que la base de la inteligencia era la materia gris en el cerebro. Pero según la investigación, publicada en la revista Nature, la gente es más inteligente porque su cerebro se ha desarrollado de forma diferente. La investigación sugiere que los niños más inteligentes no son más listos solamente porque tienen más o menos materia gris en cualquier etapa de su vida. El coeficiente intelectual, dicen, está relacionado con la dinámica de maduración de la corteza cerebral.

7.3. Corteza prefrontal y funciones mentales

La corteza prefontral representa la corteza asociativa del lóbulo frontal. Representa el centro supremo de control de la actividad mental, desarrollando las funciones ejecutivas superiores de la mente, esto es, organizando mediante sus múltiples conexiones con otras áreas corticales y con centros subcorticales los contenidos momentáneos de la mente y los planes de acción a largo, medio y corto plazo. Se activa particularmente ante situaciones novedosas.

Durante el proceso de mielinización cortical, que comienza postnatalmente, las áreas prefrontales granulares, o áreas prefrontales en sentido estricto, son las últimas en mielinizar su sustancia blanca, hacia los 18 años de edad (nótese la correlación aproximada con la mayoría de edad social, definida de modo empírico). Son asimismo las áreas de más reciente crecimiento evolutivo. El volumen de la corteza prefrontal humana representa el 29% del total de la corteza, mientras que el chimpancé tiene un 17%, el perro un 7%, y el gato un 3,5% (estos ejemplos no representan una secuencia evolutiva).

El concepto de corteza prefrontal es esencialmente topográfico y funcional, como corteza asociativa ejecutiva superpuesta jerárquicamente a las cortezas premotora y motora, así como a las demás cortezas asociativas y a la corteza límbica (que analiza los fenómenos emocionales y de memoria). Engloba, según hemos visto, una variedad de áreas. Se debe suponer que cada área como componente diferenciado se especializa en determinadas funciones, según sus respectivas conexiones específicas, e interactúa con los otros componentes.

El conocimiento de tales funciones específicas se ve dificultado por el hecho de que en gran parte no nos sirven los modelos animales, cuya organización es más simple que la humana (menos áreas). En general, se piensa que las áreas cercanas a la base del hemisferio tienen funciones íntimamente vinculadas a las motivaciones, las emociones, las pulsiones y las represiones; mientras que las áreas de la convexidad se asocian a la memoria a corto plazo y la programación de la conducta, en parte mediante la creación de un modelo abstracto del yo y de su interacción con el entorno físico y social, en el fenómeno de la consciencia.

7.4. Asimetría interhemisférica

El concepto general de asimetría interhemisférica se refiere a la evidencia de que existen diferencias morfológicas y funcionales entre ambos hemisferios (véase el capítulo 1). Ciertas especializaciones funcionales, como la destreza en el control motor, o el análisis, la comprensión y la producción del lenguaje, suelen estar desarrolladas en el hemisferio izquierdo (esto último, incluso en los zurdos). Esto implica que el hemisferio contrario debe estar desarrollando otra especialización funcional, que complementa funcionalmente a la del hemisferio vecino, a menudo tras el desarrollo de una circuitería local diferentemente organizada, adaptada a otro tipo de procesamiento de la información. En este sentido, el uso convencional de términos como el de "hemisferio dominante" induce a error, ya que en realidad cada hemisferio domina en su especialidad.

Diversos ejemplos sugieren que, en general, el hemisferio izquierdo se especializa en los aspectos analíticos de la percepción

y predicción de la realidad. Para ello, cada fenómeno es subdividido por categorías en diferentes subfenómenos, y cada uno de éstos es identificado convenientemente. La comprensión del lenguaje es un buen ejemplo: el fenómeno, la secuencia sonora percibida, debe ser desglosado en partes, frases, palabras, sílabas acentuadas o no y fonemas. La integración de estas partes según su orden temporal relativo con la base de datos desarrollada en la memoria permite postular un significado, según las relaciones mutuas de emparejamiento y la secuencia temporal en que se presentan los elementos individuales. Este significado, junto con determinadas conjeturas provisionales surgidas desde la experiencia previa en el respectivo marco cultural, permite la comprensión del mensaje. Sin embargo, esta operación analítica carece de connotaciones emocionales e intencionales, aspecto que habitualmente analiza y aporta el hemisferio contrario. Se suele comparar este añadido a la música que acompaña a una letra en una canción.

Hablaríamos aquí de una especialización hemisférica derecha en aspectos sintéticos de la experiencia. Por síntesis entendemos la operación mental de partir de una gran diversidad de elementos inconexos, integrándolos en un todo categórico. Al ver una cara conocida, intuimos su estado de ánimo; al oír ciertas palabras, deducimos significados ocultos o implícitos en función de las circunstancias, incluyendo cuáles son las probables intenciones del que habla. En la comprensión del lenguaje, como también en la comprensión de la música, intervienen ambos aspectos funcionales: en parte analizamos los componentes y sus respectivas relaciones espaciales y temporales, y en parte intuimos (sintetizamos) el posible significado global del conjunto. Esto ocurre, naturalmente, en toda actividad relativamente compleja (un futbolista profesional entiende y aprecia mejor una buena jugada que aquel que sólo conoce superficialmente esta actividad; sin embargo, ambos se forman una opinión global).

Está claro, por tanto, que la doble especialización hemisférica es necesaria y complementaria, ya que permite abordar simultáneamente los aspectos analíticos y sintéticos de la cambiante realidad a nuestro alrededor. Es de suponer que la especialización hemisférica ocurre parejamente con la experiencia temprana. Se sabe que los niños pueden desarrollar perfectamente el lenguaje en el lado derecho si alguna lesión o intervención quirúrgica imposibilita al lado izquierdo para ello.

El masivo cuerpo calloso permite el diálogo entre ambos hemisferios, y así cada uno contribuye según sus capacidades diferenciales a la función del otro. Es de interés el

dato de que el cuerpo calloso de la mujer presenta un 10% más de fibras que el del hombre (descontando factores debidos al diferente peso corporal y cerebral), lo cual sugiere que la interacción interhemisférica puede estar organizada diferencialmente entre los sexos.

7.4.1. Asimetría en la corteza prefrontal

Se ha descrito que en el hombre el lóbulo frontal derecho es ligeramente más voluminoso que el izquierdo (más ancho y más prominente frontalmente). La corteza prefrontal derecha es asimismo ligeramente más gruesa que la izquierda. Durante la primera infancia, el daño al lóbulo frontal derecho es singularmente incapacitante, mientras que no lo es tanto el daño en el lado izquierdo. Esta correlación se invierte en la vida adulta. Se ha sugerido que esto tiene que ver con una mayor especialización del lado derecho en operaciones cognitivas novedosas (más frecuentes en la infancia) y del lado izquierdo en operaciones cognitivas rutinarias.

Durante la infancia, por tanto, las nuevas experiencias implican inicialmente sobre todo al lado derecho (síntesis, en ausencia relativa de conocimientos concretos), pero la actividad relevante es más tarde intensificada en el hemisferio izquierdo, acompañando el aprendizaje (análisis basado en categorías aprendidas). Esta idea sugiere que, durante toda la vida, los planes de conducta iniciales, sintéticos y muy influenciados por nuestras tendencias instintivas, son iniciados en el lado derecho, pero luego son transformados por la experiencia y el aprendizaje, pasando a ser más analíticos e implementados preferentemente en el lado izquierdo.

Áreas funcionales de la corteza cerebral

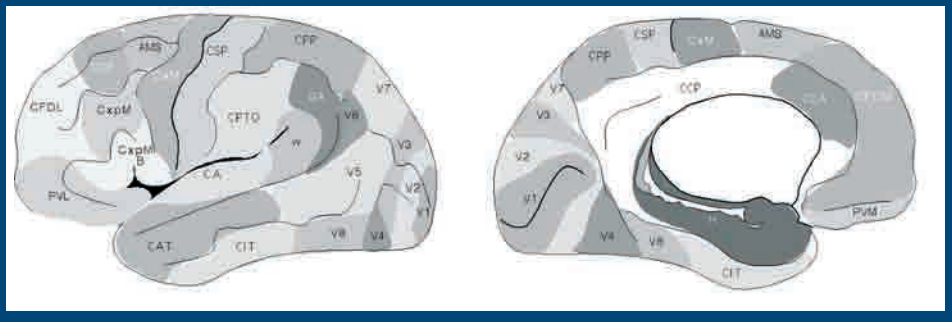


Figura 7.9: Las diferentes áreas funcionales de la corteza cerebral.

AMP: Área motora primaria. Movimientos voluntarios.

AMS: Área motora suplementaria. Programa las secuencias motoras y coordina los movimientos bilaterales.

CA: Corteza auditiva primaria. Analiza la información auditiva.

CAPP: Corteza de asociación parietal posterior. Convergen los sistemas sensoriales (auditivo, visual, somestésico). Reconocimiento espacial del entorno y del cuerpo en el espacio.

(Continua en la página siguiente)

CCA: Corteza cingular anterior. Concentración de la atención durante la realización de las acciones. Correlaciona y sintoniza la actividad y los pensamientos propios.

CFDL: Corteza frontal dorsolateral. Área relacionada con la generación de acciones y la voluntad. Se planifican acciones y se realiza la elección de la acción a realizar entre las posibles.

COF: Campo ocular frontal o área óculo-cefalo-gira (parte de la CxpM). Control de los movimientos oculares sacádicos y de dirección de la mirada hacia los punto de atención visual.

CPP: Corteza parietal posterior (corteza sensorial secundaria). Envía información sensorial elaborada hacia la corteza motora suplementaria (AMS) y corteza premotora (CxpM). Interviene en la vía de atención de la mirada actuando sobre el COF.

CxpM: Corteza premotora. Controla los movimientos de la regiones proximales de los miembros para dirigirlos hacia el blanco.

CxpM.B: Área de Broca. En el lado izquierdo genera la actividad motora relacionada con el lenguaje. En el lado derecho interviene en la generación de la actividad motora asociada a la entonación del lenguaje (prosodia motora).

GA: Giro angular o área de Wernicke. En el lado izquierdo se relaciona con la comprensión del significado del lenguaje. En el lado derecho se relaciona con la comprensión de la entonación del lenguaje (prosodia sensorial).

PVL: Corteza prefrontal ventro-lateral (orbito-frontal). Inhibición de los impulsos y acciones inapropiados en relación son la situación. Planifica acciones y las selecciona en función de la predicción de beneficios a largo plazo.

PVM: Corteza prefrontal ventro-medial. Se experimenta la actividad emocional y se da significado emocional a las percepciones.

V1: Área visual primaria. Llega la información visual desde el geniculado lateral.

V2: Área visual secundaria. Se genera la visión estereoscópica.

V3: Visión en profundidad y distancia. Volumen del campo y objetos visuales.

V4: Visión del color

V5: Percepción del movimiento de los objetos en el campo visual.

V6: Determinación de la posición absoluta de los objetos.

V7: Visión espectral de nuestro cuerpo.

V8: Reconocimiento de los objetos

Webs interesantes

http://www.purveslab.net/seeforyourself/

Web desarrollada por el laboratorio de Dale Purves, del Centro de Neurociencia Cognitiva de la Duke University. Con ilusiones visuales y su explicación científica

Lecturas recomendadas

Benavides-Piccione et al. (2006) Dendritic size of pyramidal neurons differs among mouse cortical regions. Cerberal Cortex 16:990-1001.

GN. Elston et al. (2005) Specialization in pyramidal cell structure in the sensory-motor cortex of the vervet monkey (Cercopethicus pygerythrus).

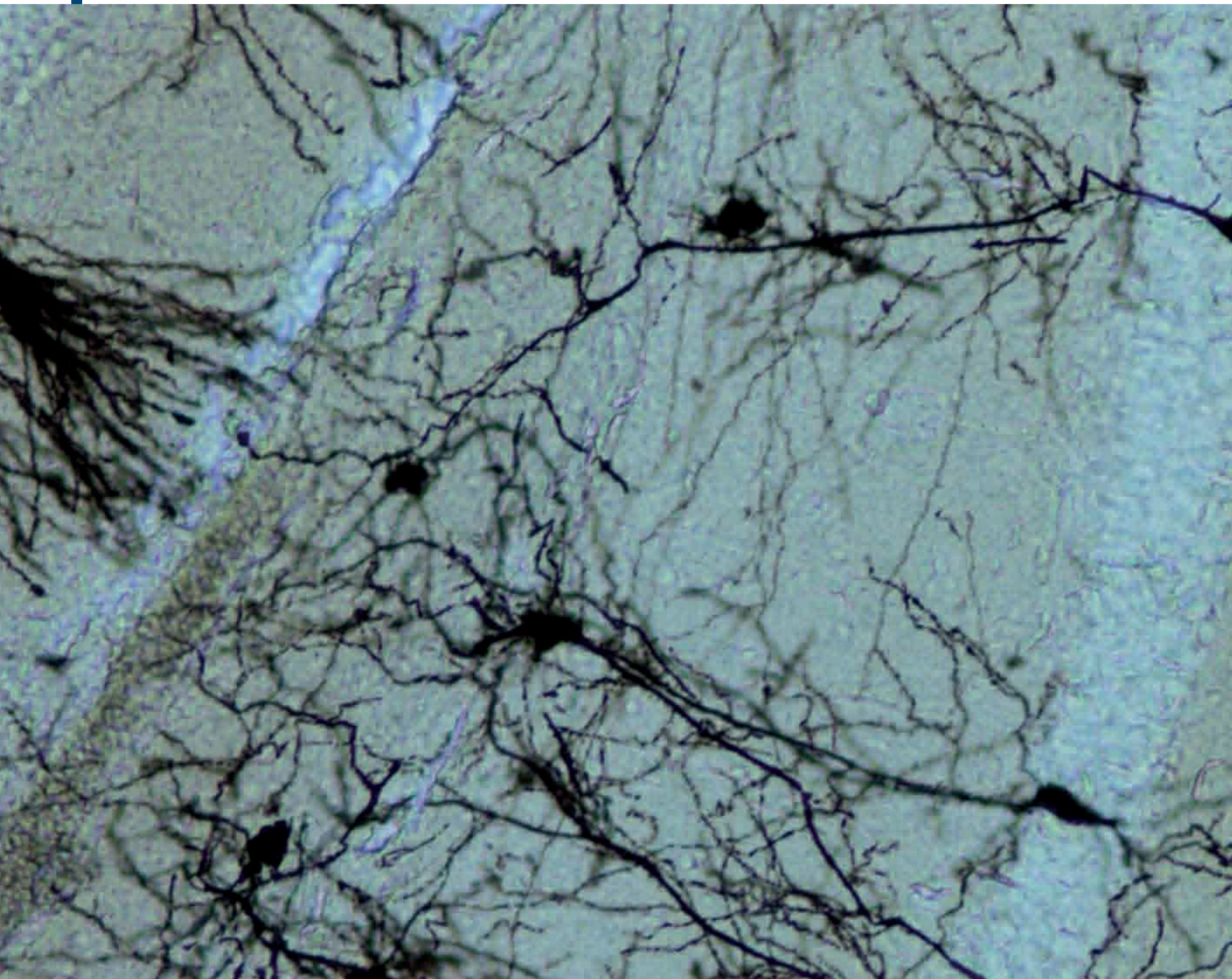
Neuroscience. 134:1057-68.

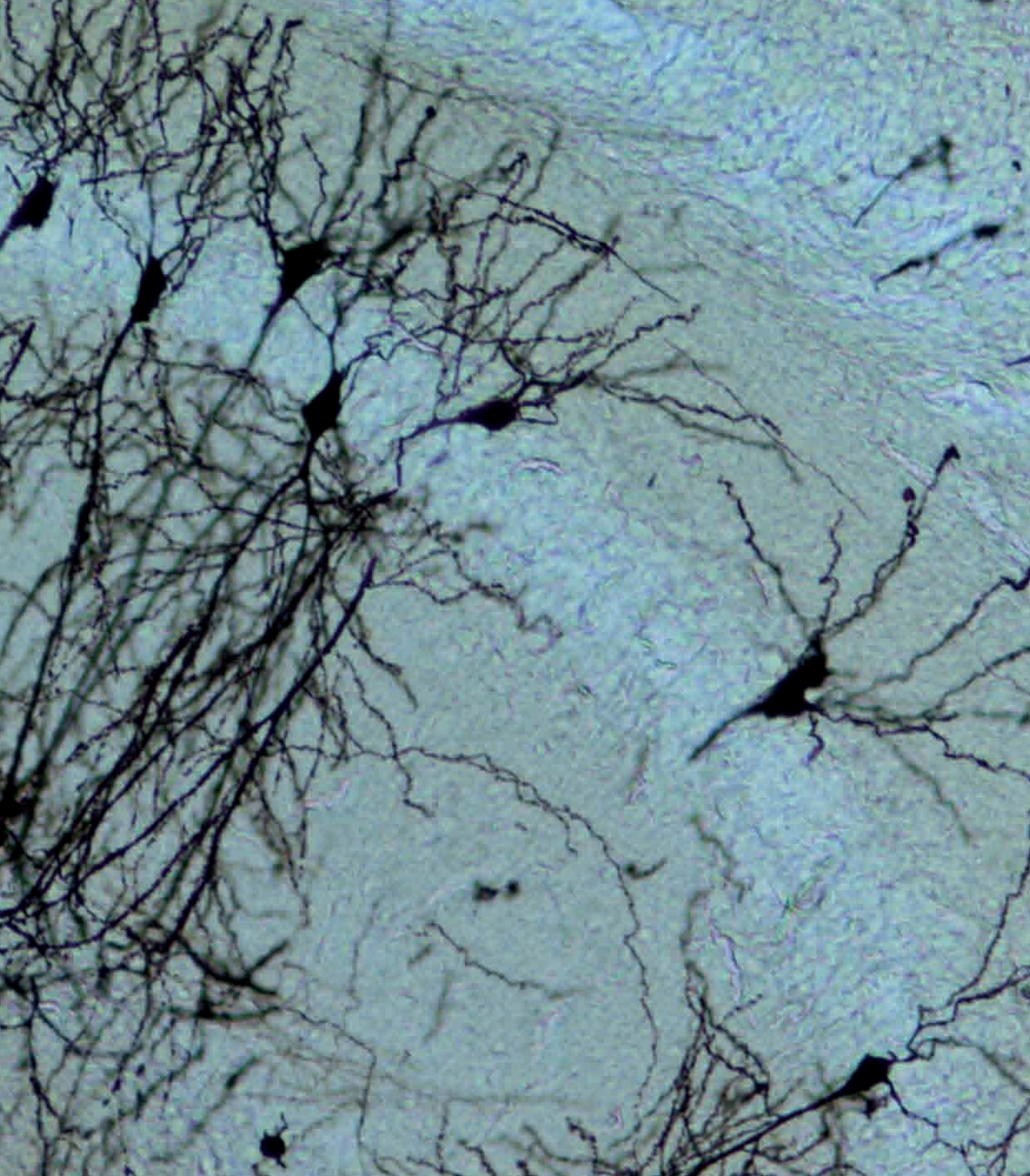
E. Goldberg (2001) The executive brain. Oxford Univ. Press.

D. Purves (editor) et al., (2004). Neuroscience. Sinauer Associates Inc

(Jeremy D. Schmahmann and Deepak N. Pandya (2006) Fiber Pathways of the brain. Oxford Univ. Press

8. HORMONAS SEXUALES Y CEREBRO





8. Hormonas sexuales y cerebro

Luís Miguel García Segura

8.1. Hormonas y comunicación

El cerebro, además de coordinar la relación del organismo con su medio externo a través de los sistemas sensoriales y motores, también es un centro de control del estado interno del cuerpo. Este control se ejerce de una forma totalmente inconsciente. Cuando hablamos del cerebro, solemos pensar en funciones que tienen un reflejo consciente, pero en realidad la mayor parte de la información que procesa el cerebro nunca alcanza el umbral de la consciencia como tampoco lo hacen la mayor parte de sus acciones.

Por ejemplo, cuando realizamos un movimiento, digamos coger un vaso de agua, puede que seamos conscientes de lo que queremos hacer, de la finalidad del movimiento, pero no somos conscientes de la multitud de operaciones que de una manera silenciosa realiza nuestro cerebro para asegurar que la trayectoria de nuestra mano sea la correcta. El cerebro está constantemente informado del resultado de las órdenes que va enviando, recibe datos sobre el estado de contracción de cada músculo implicado en el movimiento, e inmediatamente va corrigiendo las pequeñas desviaciones en la trayectoria de la mano, modificando la presión que los dedos ejercen sobre el vaso, adaptando la trayectoria a la posición de la boca y asegurando que el vaso llegue acertadamente a los labios sin derramar el agua. Todo esto ocurre sin que nos demos cuenta de ello. El cerebro realiza multitud de operaciones como ésta que nos pasan desapercibidas. Por ejemplo, el sistema nervioso controla silenciosamente la actividad de nuestros órganos internos, nuestro ritmo respiratorio, nuestra presión arterial, la composición química de nuestra sangre, el funcionamiento de nuestro organismo, en suma. Además, la mayor parte de la información que el cerebro recibe del mundo exterior no llega nunca al mundo de la consciencia. Esto es también particularmente evidente a propósito de la información que llega de nuestro propio cuerpo. Nuestro corazón, nuestro hígado, nuestros pulmones, nuestro páncreas, todos hablan al cerebro y sin embargo no los oímos. Esta información silenciosa, este lenguaje del cuerpo que no podemos escuchar, influye no obstante en nuestros sentimientos, nuestro estado de ánimo, nuestra conducta. ¿Cómo está escrito este lenguaje silencioso con el que se comunican cerebro y cuerpo?

El cuerpo utiliza varios sistemas complementarios de comunicación interna. Una forma de comunicarse con alguien que está lejos es ir a visitarle. Esto es lo que hacen algunas células del sistema inmune, que viajan por todo el cuerpo para reconocer lo que es propio y extraño y para controlar el crecimiento desordenado de las otras células e intentar evitar, por ejemplo, que se produzca un cáncer. Otras muchas células, en lugar de desplazarse de un lado para otro, se comunican a distancia vertiendo a la sangre sus mensajes, de forma parecida a como nosotros enviamos nuestras cartas por correo. Claro que aquí las cartas son sustituidas por sustancias químicas, conocidas en conjunto con el nombre de hormonas. Finalmente, otra forma de comunicación es la que realiza en exclusiva el propio sistema nervioso: es la comunicación por cable, el correo electrónico del cuerpo. Los nervios llevan a todas partes del organismo la información emanada de las células cerebrales

y llevan al cerebro mensajes de cada parte del cuerpo. Si la comunicación por cable permite a todas las células mantenerse muy rápidamente al tanto de las últimas novedades (y como organismo nos permite tocar el violín, jugar al ajedrez, hacer la colada o apretar a tiempo el pedal del freno), las hormonas llevan mensajes necesarios para la construcción y mantenimiento de todos los órganos del cuerpo, asegurando su funcionamiento integrado.

8.2. Las hormonas sexuales actúan sobre el cerebro

Entre las hormonas que llegan al cerebro, las sexuales, fabricadas por los testículos y los ovarios, tienen un papel destacado. El primer experimento que demostró un efecto de las hormonas sobre el cerebro y el comportamiento fue realizado por el profesor Arnold Adolph Berthold en la universidad de Göttingen (Alemania), en 1848-1849 (véase el módulo Mensajeros químicos en el cerebro).

Arnold Adolph Berthold (1803-1861)

Mensajeros químicos en el cerebro

La primera demostración de la existencia de hormonas y su acción sobre el cerebro se debe al alemán Arnold Adolph Berthold, quien observó que el trasplante de testículos a gallos castrados provocaba la restauración del canto, el comportamiento sexual y la agresividad que se habían perdido como consecuencia de la ablación gonadal. Berthold dedujo que estos efectos eran debidos a la influencia de los testículos sobre la sangre, ya que los testículos trasplantados no desarrolla-ron conexiones con el sistema nervioso, pero sí mantenían contacto con el sistema circulatorio. Los experimentos de Berthold fueron publicados en una breve nota en 1849, mucho antes de que se inventara el término hormona, y son la primera evidencia clara de que las gónadas producen men-sajeros químicos capaces de influir en el cerebro y modificar la conducta.

Hoy conocemos la estructura de multitud de tales mensajeros químicos pro-ducidos en determinados órganos del cuerpo, incluido el propio cerebro. El cerebro es un gran productor de hormonas, a través de las cuales influye en fenómenos tales como el crecimiento, la obesidad, la función del riñón, la temperatura corporal o la reproducción. Además, el cerebro, como los otros órganos del cuerpo, recibe múltiples mensajes hormonales a través de la sangre. Estos mensajes modifican la actividad de diferentes poblaciones de neuronas. La acción de las hormonas sobre el cerebro se produce de una forma totalmente inconsciente, pero afecta a nuestro metabolismo, nuestro apetito, nuestro comportamiento, nues-tra actividad intelectual y nuestro estado de ánimo.

La hipótesis de Berthold era que los testículos son necesarios para el desarrollo de los caracteres masculinos. Para ensayar la validez de esta hipótesis, Berthold utilizó gallos a los que castró y reinsertó los testículos. Encontró que los machos que habían sido castrados en época juvenil mostraban alteraciones en distintos tipos de conducta en la vida adulta, como en la conducta agresiva, la conducta sexual y el canto. Tampoco desarrollaban el plumaje y el tamaño corporal característico de los gallos adultos. Sin embargo, Berthold descubrió que todos estos efectos podían ser revertidos si a los gallos castrados se les reimplantaban sus testículos o los testículos de otros gallos. Ya que la innervación de estos testículos había sido eliminada por la operación, Berthold propuso que los testículos influenciaban el comportamiento no solamente por la acción de los nervios sino también por la secreción de sustancias a la sangre. Hoy sabemos que esta idea era correcta y que la sustancia principal que es responsable de los efectos observados por Berthold es la hormona testosterona. Las principales hormonas ováricas son el estradiol y la progesterona. La principal hormona testicular es la testosterona (figura 8.1).

HORMONAS SEXUALES

TIPO:	EJEMPLO:
- ESTRÓGENOS	- ESTRAIDOL
- PROGESTÁGENOS	- PROGESTERONA
- ANDRÓGENOS	- TESTOSTERONA

Figura 8.1: Tipos de hormonas sexuales. Las hormonas sexuales, estrógenos, progestágenos y andrógenos son moléculas con estructura esteroídica, derivadas del colesterol. Las más abundantes en el organismo son el estradiol, la progesterona y la testosterona.

Todas estas hormonas son muy similares entre sí en estructura y muy parecidas al colesterol, molécula a partir de la cual son sintetizadas (figura 8.2).

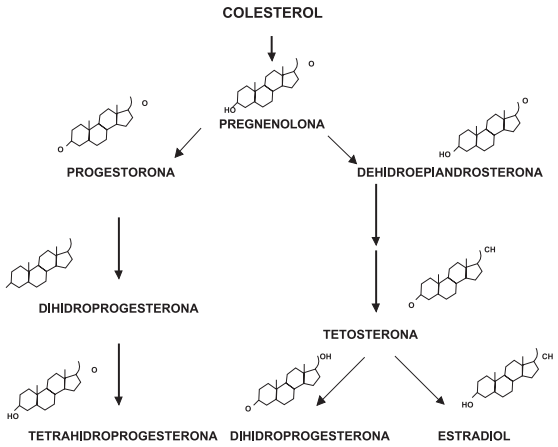


Figura 8.2: Esquema simplificado de la síntesis de hormonas sexuales a partir del colesterol.

Las hormonas sexuales atraviesan la membrana de las células y en el interior de ellas se unen a una proteína específica para cada hormona: el receptor hormonal (figura 8.3). Esta proteína receptora es clave para la acción hormonal. Los receptores para las hormonas sexuales son un tipo especial de proteínas conocidas como factores de transcripción, ya que regulan la transcripción de determinados genes. La transcripción es el proceso por el que se produce la síntesis de ácido ribonucleico (RNA) a partir de su molde en el ácido dexoxirribonucleico (DNA), la molécula que contiene la información genética. Al estar unido a la hormona sexual, el receptor hormonal es capaz de unirse a sitios específicos del DNA de determinados genes (figura 8.3). Una vez unido al DNA, el receptor hormonal modula la síntesis de determinadas moléculas de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) (figura 8.3). Las moléculas de RNAm, fabricadas a partir del molde de DNA, son las encargadas de llevar los mensajes de los genes a los orgánulos celulares encargados de sintetizar las proteínas (figura 8.3).

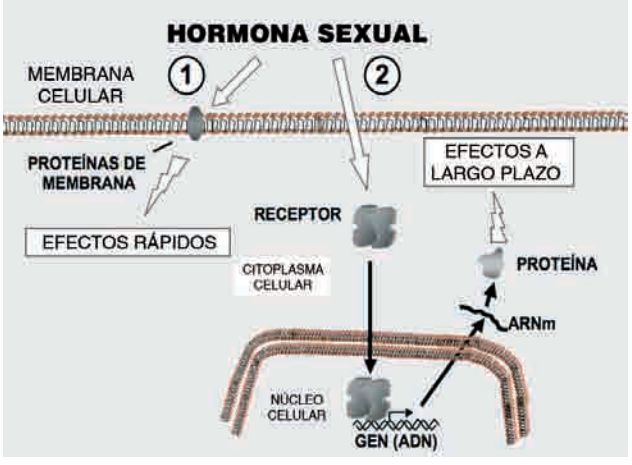


Figura 8.3: Esquema simplificado de la acción de las hormonas sexuales en las células del cerebro. Las hormonas pueden tener efectos rápidos sobre neuronas y glía actuando sobre moléculas asociadas a la membrana celular, como los receptores para neurotransmisores (1). Además, las hormonas sexuales pueden actuar sobre sus receptores (2). Estos receptores son moléculas capaces de unirse a la hormona y también a sitios específicos del DNA de determinados genes. Al unirse la hormona a su receptor, lo activa y le permite unirse al DNA de algunos genes y regular la síntesis de los RNA mensajeros (RNAm), que codifican para las proteínas en el citoplasma celular. Mediante este mecanismo, a través de las proteínas sintetizadas en las neuronas y las células de glía en respuesta a la activación de los receptores hormonales, las hormonas regulan a largo plazo la estructura y función cerebral.

Las proteínas son la base del funcionamiento celular. Algunas actúan como enzimas, catalizando las reacciones químicas en el interior de las células. Otras forman parte de la estructura celular, de su esqueleto interno o de sus membranas, en donde pueden

servir de sensores para mensajes que vienen de fuera de la célula o participar en el reconocimiento de unas células con otras. Finalmente, algunas proteínas son secretadas fuera de las células y actúan como moléculas de señalización a corta distancia o como hormonas. De esta manera, induciendo la fabricación de determinadas proteínas por las neuronas, las hormonas sexuales tienen muchas vías para afectar a la estructura y la función cerebral a largo plazo. Además las hormonas sexuales pueden unirse a determinadas proteínas de membrana, incluyendo los receptores de algunos neurotransmisores, e inducir cambios muy rápidos (milisegundos, segundos, minutos) en la función y actividad de las células cerebrales (figura 8.3).

Los niveles de hormonas sexuales en la sangre y sus efectos sobre el cerebro varían a lo largo de la vida. Durante el período fetal, las hormonas sexuales intervienen en el proceso de construcción del cerebro y son la causa de algunas diferencias sexuales en él. Hoy disponemos de evidencias de que el cerebro de hombres y mujeres, aunque prácticamente idéntico, presenta una serie de pequeñas diferencias anatómicas. Esto, en realidad, no es sorprendente en absoluto, puesto que desde hace ya bastantes años está demostrado que en muchas especies animales, incluidas algunas cercanas al hombre desde el punto de vista evolutivo, se encuentran tales diferencias en el cerebro. Las diferencias sexuales en la estructura cerebral tienen como consecuencia diferencias en su funcionamiento, que en los animales se manifiestan fundamentalmente en dos aspectos: en el patrón de secreción de hormonas cerebrales y en el patrón de conducta (véase el módulo El sexo del cerebro).

El sexo del cerebro

¿Cómo sabemos si un cerebro es masculino o femenino? Veremos enseguida que no es suficiente mirar el sexo del cuerpo en el que se encuentra. Debemos más bien inferir el sexo del cerebro a partir de las cosas que éste hace. Por ejemplo, en muchas especies animales, estudiando el comportamiento de un individuo podemos deducir el sexo de su cerebro (figura 8.4). La conducta sexual en muchas especies es sumamente compleja y está relacionada con factores tales como la selección de los individuos con más posibilidades de defender y alimentar las futuras crías.

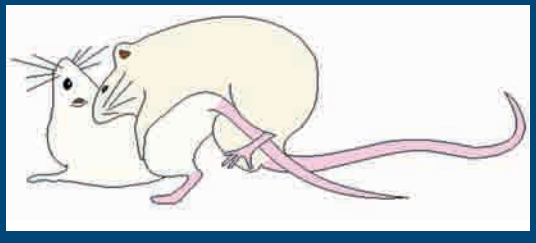


Figura 8.4: Comportamiento sexual en la rata. El individuo de abajo, hembra, arquea el lomo y permite ser montado por el macho (individuo de arriba). Las ratas macho que han sido castradas el día del nacimiento (momento de la diferenciación sexual del cerebro) mostrarán un comportamiento sexual similar al de las hembras y se dejarán montar por otros machos. Por el contrario, si a las hembras se les inyecta testosterona el día del nacimiento, mostrarán una conducta sexual masculina e intentarán montar a otras hembras.

Los comportamientos asociados con la reproducción incluyen la emisión de sonidos o de otras señales para atraer a la pareja, los rituales de cortejo y apareamiento, y la lucha entre machos para hacerse cargo de una manada o de una hembra (figura 8.5). Todos estos patrones de comportamiento manifiestan una acusada diferencia entre los dos sexos.

(Continua en la página siguiente)

Figura 8.5: La agresividad entre machos en celo es un típico ejemplo de conducta influenciada por las hormonas sexuales.

Otra manera de identificar el sexo del cerebro es estudiando el patrón de liberación de hormonas cerebrales. Algunas hormonas cerebrales actúan sobre las células de la hipófisis, controlando a su vez la producción de hormonas por este órgano. La hipófisis fabrica hormonas que actúan sobre las gónadas y regulan la secreción de hormonas sexuales. De esta forma se establece una cadena de control hormonal entre cerebro, hipófisis y gónadas. En realidad, se trata de un circuito de retroalimentación, ya que las hormonas sexuales cierran el ciclo actuando sobre el cerebro y regulando su propia secreción. El patrón de secreción de hormonas sexuales es diferente entre los sexos, así como el patrón de secreción de las hormonas cerebrales que las controlan.

Otras hormonas cerebrales pueden también verse afectadas por las hormonas sexuales. Por ejemplo, existen diferencias sexuales, que son muy notables en algunas especies, en el tamaño corporal. El crecimiento del organismo está controlado por la hormona del crecimiento que es fabricada por la hipófisis. El cerebro fábrica hormonas que actúan sobre las células de la hipófisis, controlando la producción de la hormona del crecimiento. Pues bien, el patrón de secreción de estas hormonas cerebrales está regulado por las hormonas sexuales y puede presentar notables diferencias sexuales.

8.3. La génesis del sexo cerebral

¿Cómo se generan las diferencias sexuales en la estructura y función cerebrales? Para responder a esta pregunta debemos primero considerar cómo ocurre el proceso de di-

ferenciación sexual en otras partes del cuerpo. En el proceso de diferenciación sexual es necesario hacer una distinción entre sexo genético, gonadal y fenotípico. El sexo genético de un individuo se determina en el momento de la concepción. En los mamíferos, y por lo tanto en el ser humano, es la presencia de un cromosoma X o de un cromosoma Y en el espermatozoide que va a intervenir en la fecundación, lo que decide el sexo genético del individuo que resultará del desarrollo del zigoto (el resultado de la fusión de óvulo y espermatozoide).

En nuestra especie, los óvulos sólo tienen cromosomas sexuales X, mientras que los espermatozoides pueden tener dos cromosomas sexuales X o un cromosoma sexual X y otro Y. Las células somáticas del varón tienen un cromosoma sexual X y un cromosoma sexual Y, mientras que las de la mujer tienen dos cromosomas sexuales del mismo tipo, X. Esto, sin embargo, no es la norma. Hay especies en los que el sexo femenino tiene los dos cromosomas sexuales distintos y el masculino los dos cromosomas sexuales iguales. Por ejemplo, esto es común en las aves. También varía de una especie a otra el número de cromosomas sexuales, que pueden ser mucho más numerosos que en la especie humana. En nuestra especie, el sexo genético, es decir, la información contenida en los cromosomas sexuales, controla el desarrollo del sexo gonadal del individuo. Si el zigoto tiene una dotación cromosómica XX el embrión desarrollará ovarios. Si la dotación del zigoto es XY, el embrión desarrollará testículos.

La diferenciación sexual no termina aquí. Aún deben diferenciarse los órganos sexuales y otra serie de características que son también diferentes entre los sexos: los llamados caracteres sexuales secundarios (figura 8.6). La determinación del sexo fenotípico, es decir, la diferenciación de los órganos sexuales y los caracteres sexuales secundarios, está determinada por la secreción hormonal de las gónadas. También la conducta sexual, como demostró Berthold (véase el módulo Mensajeros químicos en el cerebro).

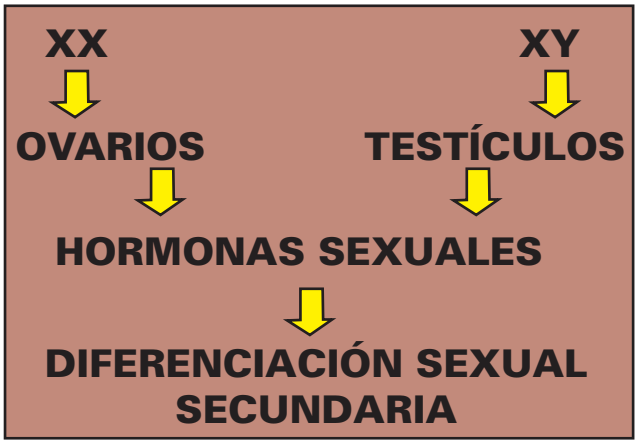


Figura 8.6: La dotación de cromosomas sexuales (el sexo genético) determina que se desarrollen ovarios o testículos (el sexo gonadal). Las secreciones gonadales, las hormonas sexuales, determinan a su vez el desarrollo de caracteres sexuales secundarios (el sexo fenotípico).

Por tanto, en el proceso normal de diferenciación sexual en nuestra especie el sexo genético determina el sexo gonadal y éste, a su vez, el sexo fenotípico (figura 8.7). Por lo que respecta al cerebro, es la influencia de la hormona sexual testosterona, la principal hormona testicular, la que determina la diferenciación de un patrón cerebral masculino.

La diferenciación sexual del cerebro se determina durante un período muy preciso del desarrollo. Este periodo crítico para la diferenciación sexual del cerebro varía según las especies. En los primates, incluido el ser humano, corresponde a la época de entre el tercer y el cuarto mes de vida fetal. Durante este período crítico, el testículo fabrica grandes cantidades de testosterona que se vierten a la sangre alcanzando al cerebro, entre otros órganos. La testosterona provoca toda una serie de cambios en el cerebro en desarrollo cuyo resultado es su masculinizaci6n. Por tanto, el sexo gonadal determina el sexo fenotípico del cerebro. La presencia de testículos y, por tanto, la posibilidad de fabricar testosterona durante el período crítico de diferenciación sexual del cerebro, tiene como consecuencia el desa-rrollo de una estructura cerebral de tipo masculino. La presencia de ovarios y, por tanto, la ausencia de testosterona durante el período crítico, tiene como consecuencia el desarrollo de una estructura cerebral femenina.

Figura 8.7: La diferenciación sexual del cerebro de los mamíferos es un ejemplo típico de diferenciación sexual secundaria. Si las gónadas no se desarrollan adecuadamente o si las hormonas sexuales no actuan de la manera adecuada en el cerebro, el sexo cerebral puede no corresponder con el sexo genético.

La determinación genética del sexo gonadal y el sexo fenotípico es el proceso normal en el desarrollo de los mamíferos, pero no es la pauta general. En otras especies de vertebrados el sexo se determina por las condiciones de temperatura durante el desarrollo embrionario (reptiles), o en función de determinados condicionantes sociales (algunas especies de peces). También en los mamíferos, el proceso normal de determinación sexo genético --> sexo gonadal --> sexo fenotípico, puede verse alterado por determinadas patologías o por la manipulación experimental (figura 8.7). Así, por ejemplo, la extirpación de los testículos antes del período crítico altera el proceso normal de diferenciación sexual del cerebro. En animales de laboratorio es posible masculinizar el cerebro de una hembra o feminizar el cerebro de un macho, modulan-

do experimentalmente los niveles de testosterona en la sangre durante el período crítico de diferenciación sexual del cerebro. Podemos así, a voluntad, tener animales machos con un cerebro femenino y animales hembras con un cerebro masculino. Estos animales presentan los patrones de conducta sexual y de secreción de hormonas cerebrales corres-pondientes a los del sexo de su cerebro, no a los del sexo de su cuerpo (figura 8.7).

De todo lo dicho hasta ahora, se deduce que la testosterona, producida por el testículo, es la hormona clave para la diferenciación sexual del cerebro. ¿Cómo lo hace? ¿Qué ocurre dentro del cerebro cuando llega la testosterona? La primera gran sorpresa surgió con los estudios del ginecólogo norteamericano Frederick Naftolin, quien descubrió a principios de la década de 1970 que las neuronas de muchas áreas cerebrales son capaces de transformar la testosterona en la hormona ovárica estradiol. Los estudios posteriores revelaron que gran parte de los efectos masculinizantes de la testosterona sobre el cerebro son debidos al estradiol (figura 8.8).

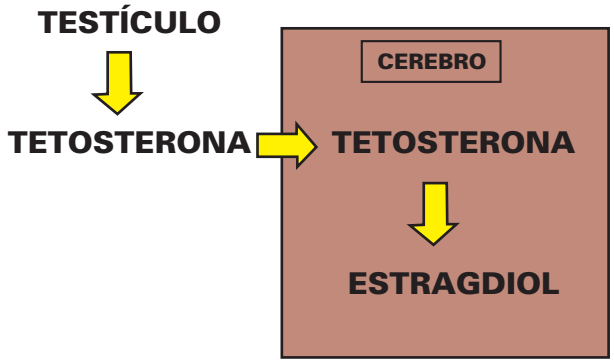


Figura 8.8: La testosterona se transforma dentro del cerebro en estradiol. El estradiol producido dentro del cerebro participa en la masculinización del mismo.

La hormona femenina es así, en buena medida, la causante de la diferenciación de muchas regiones del cerebro masculino; aunque, en sentido estricto, al estradiol formado en el cerebro no podemos llamarle hormona, puesto que su acción es local y el término hormona se refiere a moléculas que llevan mensajes de un órgano a otro. Sin embargo, el estradiol formado localmente tiene la misma estructura molecular que la hormona producida en el ovario. Para la diferenciación sexual de otras áreas cerebrales, la hormona clave parece ser la propia testosterona, o bien otro de sus derivados: la dihidrotestosterona (figura 8.2). El patrón de diferenciación cerebral de tipo masculino, según este esquema, sería el resultante de la acción de la testosterona o de sus derivados, estradiol o dihidrotestosterona. Aquel de tipo femenino sería el patrón básico de desarrollo, que no se vería altamente modificado por la influencia hormonal. Según esta teoría, la mayor parte del estradiol producido por los ovarios durante el período de diferenciación sexual no llegaría al cerebro, ya que sería retenido por una proteína circulante (alfa-fetoproteína) con alta afinidad para esta hormona. Sin embargo, aún no está del todo claro el posible papel que pueden jugar las hormonas sexuales en la diferenciación sexual del cerebro femenino, y existen evidencias de que tanto el estradiol como la progesterona influyen en este proceso.

8.4. El número de neuronas como carácter sexual secundario

¿Cómo afectan las hormonas gonadales al desarrollo cerebral? Se ha propuesto que las hormonas sexuales pueden modificar la anatomía cerebral promoviendo la supervivencia de las neuronas en unas áreas del cerebro y favoreciendo, en otras zonas, la muerte de estas células cerebrales. Efectivamente, en algunas zonas del cerebro adulto se han detectado diferencias sexuales en el número de neuronas. En este sentido, son paradigmáticas las investigaciones realizadas en el cerebro de la rata por el grupo de Antonio Guillamón y Santiago Segovia, del Departamento de Psicobiología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia.

Después de una búsqueda sistemática de diferencias sexuales en un amplio abanico de estructuras cerebrales, estos estudios demuestran que en algunas regiones es el sexo masculino el que tiene más neuronas, mientras que en otras es a la inversa. Es decir, no parece que haya un sexo superior a otro en cuanto al número de neuronas. Todo depende de la región cerebral que consideremos. Estas diferencias regionales reflejan una especialización distinta entre ambos sexos, probablemente relacionada con las diferencias en regulación hormonal y comportamiento. No obstante, aún desconocemos con precisión la función de muchas de las regiones cerebrales que presentan diferencias sexuales en el número de neuronas y, por tanto, no sabemos realmente cuáles son las consecuencias reales de tales diferencias.

Las diferencias sexuales en el número de neuronas sugieren que las hormonas gonadales pueden actuar durante el desarrollo como factores tróficos, promoviendo la proliferación o la supervivencia neuronal. De hecho, se ha demostrado que la testosterona y el estradiol favorecen la supervivencia neuronal en cultivos de sistema nervioso central embrionario (figura 8.9).

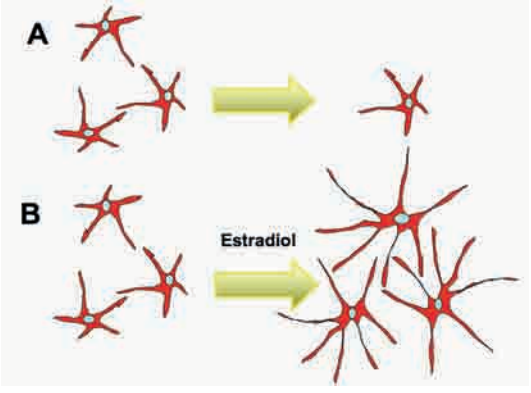


Figura 8.9: El estradiol previene la muerte neuronal. A) Las neuronas cerebrales mantenidas en cultivo en un medio pobre en factores tróficos no se desarrollan y mueren. B) Si se añade estradiol al medio, las neuronas sobreviven y desarrollan prolongaciones más largas.

Estas acciones hormonales pueden ser directas o mediadas por factores tróficos de tipo proteico. En este sentido, es interesante destacar que se ha observado que muchas neuronas que expresan receptor para estradiol, también expresan receptores para factores de crecimiento de tipo proteico como el factor de crecimiento nervioso (NGF, en sus siglas en inglés) o el factor de crecimiento parecido a insulina-I (IGF-I). También se ha demostrado en cultivos de cerebro que los efectos tróficos del estradiol están muy ligados a los efectos tróficos de este último factor.

8.5. Las hormonas sexuales modifican el cableado cerebral

Para afectar el funcionamiento cerebral, hay una forma más sutil que controlar el número de neuronas: regular sus conexiones, las sinapsis. Los dos fenómenos, supervivencia neuronal y formación de conexiones sinápticas, están asociados y son regulados por las hormonas sexuales. Hay que recordar que de las muchas neuronas producidas en el cerebro durante el desarrollo, sólo las que conectan adecuadamente con sus dianas parecen sobrevivir. El funcionamiento del sistema nervioso y, por tanto, la regulación hormonal y la conducta, se basan en la existencia de un patrón específico de conexiones entre las neuronas, formando circuitos o redes neuronales que procesan la información.

La testosterona y su derivado el estradiol modifican la construcción del cableado cerebral, de tal modo que los circuitos de un sexo y del otro son diferentes. Esto puede ser la base de las diferencias sexuales en la forma de actuar, de enfrentarse a la vida, de resolver los problemas. El proceso de diferenciación sexual de la circuitería cerebral ha sido bien estudiado en el cerebro de la rata, en particular en las zonas implicadas en la secreción de hormonas cerebrales. Las diferencias sexuales en la conectividad neuronal de la rata no dependen del sexo genético, sino de la secreción perinatal de testosterona por el testículo del macho. Esto se ha demostrado extirpando los testículos a ratas recién nacidas. El patrón de conexiones en estos machos castrados desde el nacimiento es idéntico al de las hembras. También se puede alterar el proceso administrando testosterona a hembras recién nacidas. Estas hembras presentan un patrón de conexiones neuronales idéntico al de los machos.

La formación de conexiones entre las neuronas es un proceso complejo que requiere el crecimiento de las prolongaciones neuronales, el reconocimiento específico entre las células que tienen que contactar, la síntesis y el transporte de los componentes moleculares que forman los contactos sinápticos, el ensamblaje de las estructuras subcelulares implicadas en la liberación y la recepción del neurotransmisor y, finalmente, la estabilización del contacto establecido. Se ha demostrado que las hormonas sexuales afectan al crecimiento de las prolongaciones neuronales mediante la inducción de la síntesis de proteínas del esqueleto celular. Por ejemplo, se ha demostrado que el estradiol induce la síntesis de tubulina, la proteína que forma los microtúbulos. Los microtúbulos son uno de los principales componentes del esqueleto celular y son indispensables para el crecimiento de las prolongaciones neuronales y para el transporte de materiales desde los lugares de síntesis, en el soma celular, hasta las prolongaciones celulares. El estradiol también induce la transcripción de la proteína tau, una proteína que se asocia a los microtúbulos y que estabiliza su estructura y es importante para el crecimiento y mantenimiento de los

axones, que son los cables o antenas emisoras que transmiten la información a otras neuronas. Además, el estradiol puede inducir la síntesis de otra proteína asociada a los microtúbulos, la MAP-2, que interviene en el crecimiento y mantenimiento de las dendritas, las antenas receptoras de las neuronas.

8.6. Sexo y pegamento cerebral

Las conexiones entre las neuronas no se realizan al azar, sino de acuerdo con un patrón específico que requiere, como se ha dicho antes, un reconocimiento entre la neurona a contactar y el botón terminal o cono de crecimiento del axón en desarrollo que va a establecer el contacto. Por tanto, una posible manera de influir sobre la formación de contactos sinápticos es mediante la regulación de moléculas de membrana neuronal implicadas en el reconocimiento de unas neuronas por otras. Estudios recientes implican a moléculas específicas de adhesión, como la molécula neural de adhesión celular (N-CAM), en el proceso de diferenciación sexual de las conexiones cerebrales. Esta molécula regula la adhesión entre neuronas y también entre neuronas y células gliales. Estas células son otro elemento celular muy importante a tener en cuenta en relación con la formación y el mantenimiento de las conexiones neuronales. Las células gliales se consideraron durante mucho tiempo como células inertes de soporte que servían para dar consistencia al tejido cerebral, en el que las neuronas eran las células realmente importantes. De hecho, el término glía deriva del nombre alemán para pegamento, nombre que recibieron de Virchow a mediados del siglo XIX, quien las denominó “el pegamento del cerebro”.

Hoy sabemos que las células de glía no son las hermanas tontas de las neuronas, sino que tienen una importancia fundamental para regular el funcionamiento del cerebro. Las prolongaciones de estas células envuelven la superficie neuronal y pueden regular la cantidad de membrana neuronal disponible para la formación de conexiones. Además, las células gliales regulan la composición iónica del medio extracelular y la excitabilidad neuronal. También son una fuente de factores tróficos que pueden modular el crecimiento axonal y dendrítico y la diferenciación neuronal. Resultados recientes indican que las células de glía parecen tener una activa participación en el proceso de diferenciación sexual de la conectividad neuronal, y que algunos de los factores que liberan estas células parecen estar directamente involucrados en el proceso de maduración sexual del cerebro y en el inicio de la pubertad.

8.7. Sexo y plasticidad cerebral

Las hormonas sexuales no sólo afectan al desarrollo y a la diferenciación sexual del cerebro; también actúan sobre el cerebro adulto, modificando nuestros impulsos más primarios, nuestro estado emocional y nuestra conducta. Tal vez el ejemplo más espectacular de cómo las hormonas pueden afectar la función cerebral en el adulto se encuentra en varias especies de aves con relación al canto. En la primavera, durante el momento de la reproducción, los machos de algunas especies, como los canarios, emiten sonidos específicos que sirven para atraer a las hembras. Este canto, limitado a una época del año muy concreta, depende de ciertas estructuras cerebrales que disminuyen ostensiblemente de volumen durante los largos períodos en los que permanecen inactivas. Al llegar la época reproductora aumentan los niveles de testosterona en la sangre, y esta hormona induce el aumento de volumen de estas regiones cerebrales en preparación para el canto.

Las hormonas sexuales también afectan la estructura y función cerebral en los mamíferos adultos, incluida la especie humana. En los varones, hay una producción continua de testosterona, con pequeñas variaciones a lo largo del día. En las mujeres se producen importantes fluctuaciones en los niveles de estradiol y progesterona en relación con la menstruación, el embarazo y el parto. En muchos mamíferos, incluidas especies de primates próximas a la nuestra, se ha demostrado que el estradiol es capaz de inducir modificaciones en la conectividad sináptica en el cerebro adulto. Estas modificaciones son especialmente evidentes en áreas del cerebro involucradas en la regulación de la secreción hormonal, y están asociadas, en los roedores, a la ovulación y la receptividad sexual. En las modificaciones de la conectividad inducidas por el estradiol están especialmente implicadas en las sinapsis inhibitorias que utilizan como neurotransmisor el ácido gamma-aminobutírico (GABA), un aminoácido que disminuye la actividad neuronal. El estradiol produce una desconexión de estas sinapsis inhibitorias, lo cual va asociado a una mayor actividad neuronal. En esta desconexión parecen participar activamente las células de glia, Al aumentar los niveles de estradiol en sangre, las prolongaciones de las células gliales se interponen entre el botón presináptico y la neurona postsináptica, estableciendo una barrera física entre ambos (figura 8.10). Esta desconexión es transitoria, ya que al disminuir los niveles de estradiol en sangre las prolongaciones gliales se retraen y los contactos inhibitorios vuelven a establecerse

También la progesterona es un potente modulador de la actividad neuronal. Esta hormona actúa sobre muchas neuronas, incluidas las de la corteza cerebral, y su acción es la causa de la depresión posparto y de los cambios de humor y de estado de ánimo asociados a la menstruación. ¿Por qué la progesterona tiene estos efectos sobre el cerebro? ¿Cuál es su sentido biológico? Tal vez estos efectos sean debidos a que la progesterona ovárica interfiere con los mensajes internos cerebrales. En este sentido es muy importante el descubrimiento, por el grupo de investigación de Étienne-Émile Baulieu y Paul Robel, del Collége de France y el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en París, de que el cerebro es capaz de sintetizar progesterona, igual que el ovario, a partir del colesterol (figura 8.2).

El cerebro, tanto el de los hombres como el de las mujeres, parece usar esta hormona femenina como un mensajero químico interno de comunicación entre sus células. La progesterona cerebral es fabricada por las células gliales y actúa sobre las neu-

ronas modulando su actividad. La progesterona, se transforma dentro del cerebro en dihidroprogesterona (DHP), y esta molécula se transforma, a su vez, en treahidroprogesterona (THP) (figura 8.2). La THP se une a receptores para los neurotranmisores y regula la función neuronal, produciendo efectos ansiolíticos y antidepresivos.

El cerebro puede formar este antidepresivo endógeno a partir de la progesterona que le llega del ovario o a partir de la progesterona que el mismo cerebro sintetiza a partir del colesterol. Puesto que la formación de progesterona por el ovario cambia a lo largo de la vida (ciclo menstrual, embarazo, parto, menopausia), el cerebro debe adaptarse a estos cambios en la fuente exógena del precursor de la THP. Es posible, por tanto, que los efectos que tiene la progesterona ovárica sobre el estado de ánimo sean debidos a una interferencia con las funciones de la progesterona cerebral y la producción de THP.

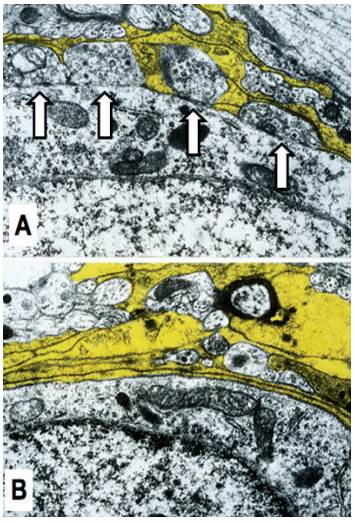


Figura 8.10: En varias regiones del cerebro de las ratas hembras se han detectado cambios en el número de sinapsis a consecuencia de las variaciones en los niveles de estradiol en sangre asociadas al ciclo reproductor. En la microfotografía A se observa un fragmento de neurona que recibe cuatro contactos sinápticos (flechas). En amarillo están marcadas las prolongaciones gliales. Esta neurona procede de una rata en la que los niveles de estradiol son bajos. En la microfotografía B se observa una neurona similar de una rata con niveles altos de estradiol. En esta neurona las sinapsis han sido desplazadas por prolongaciones gliales. Estudios complementarios han demostrado que estas sinapsis son inhibitorias y su desplazamiento está asociado a una mayor actividad neuronal. Las imágenes han sido obtenidas en el Instituto Cajal de Madrid, utilizando un microscopio electrónico.

8.8. Las hormonas sexuales protegen a las neuronas

Una serie de estudios epidemiológicos han mostrado que la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en las mujeres después de la menopausia es menor en aquellas que han seguido una terapia de sustitución con estrógenos durante el periodo perimenopáusico. Aunque los estrógenos no parecen mejorar los síntomas de la enfermedad una vez que ésta ya se ha desarrollado, e incluso pueden tener efectos nocivos sobre el cerebro si se administran muchos años después de la menopausia, todo parece apuntar a que el estradiol, administrado en un periodo definido en la perimenopausia, puede actuar como un protector frente a la degeneración neuronal. Este efecto neuroprotector del estradiol está muy bien caracterizado en modelos animales. En ratas, ratones y monos, el estradiol ha demostrado ser eficaz en prevenir la muerte neuronal inducida por isquemia, aminoácidos excitadores y otras formas de daño cerebral, incluida la acción de toxinas que provocan una enfermedad de Parkinson experimental.

Recientemente hemos encontrado en nuestro laboratorio que el cerebro responde a la neurodegeneración formando localmente estradiol. Diferentes tipos de lesiones cerebrales en ratas y ratones de ambos sexos inducen la expresión de la enzima que sintetiza el estradiol. Esta inducción se produce en las células de glía que se encuentran

cerca del foco de lesión. Mediante el uso de agentes farmacológicos que inhiben la acción de esta enzima y de ratones mutantes que carecen de la misma, ha sido posible demostrar que la formación local de estradiol por el cerebro tiene un efecto neuroprotector. Por tanto, podemos concluir que el cerebro produce estradiol para proteger a sus neuronas.

También la progesterona y sus metabolitos DHP y THP pueden ser neuroprotectores. El grupo de Baulieu, en París, ha demostrado que las células de glía que forman la mielina en el sistema nervioso periférico y central, las células de Schwann y los oligodendrocitos, respectivamente, producen progesterona y que esta molécula favorece la remielinización y la regeneración de los nervios lesionados y la formación de mielina en el sistema nervioso central. La mielina es una capa de material glial que envuelve a los axones y permite una conducción rápida de las señales nerviosas. El deterioro de la mielina es la causa de enfermedades como la esclerosis múltiple que pueden producir serios desarreglos motores.

Otros laboratorios han confirmado estos efectos beneficiosos de la progesterona sobre diversas neuropatías periféricas. De acuerdo con los resultados de Roberto Melcangi, de la Universidad de Milán, y sus colaboradores, el efecto protector de la progesterona en los nervios periféricos sería mediado por su transformación en DHP y THP, que se formarían en las células de Schwann. Por nuestra parte, en el Instituto Cajal de Madrid, hemos observado que la DHP y la THP median los efectos neuroprotectores de la progesterona en el sistema nervioso central.

En resumen, las hormonas sexuales o sus metabolitos, además de ser mensajeros de la sangre que llegan al cerebro para modelar el comportamiento, la secreción de otras hormonas y la función reproductora también pueden ser factores producidos localmente en el cerebro y pueden favorecer el funcionamiento de las neuronas y su supervivencia frente a estímulos degenerativos.

Señales sociales y sexuales

Mara Dierssen

Todos los seres vivos, plantas, insectos y animales, utilizan diferentes mensajes químicos volátiles como medio de comunicación y casi todos emplean uno o varios aromas para atraerse sexualmente. Estas sustancias, llamadas feromonas, tienen la particularidad de inducir cambios en el comportamiento de los individuos. Se trata de sustancias químicas producidas por las glándulas sexuales de algunos animales para atraer al individuo del otro sexo. La primera feromona identificada en 1956, resultó ser un poderoso atrayente sexual para las mariposas del gusano de seda. Una cantidad ínfima hacía que las mariposas macho golpearan las alas en una especie de danza y algunas detectan el olor de la hembra a 20 kilómetros de distancia. En otras especies, como las abejas, las feromonas se producen en unas glándulas especiales y son

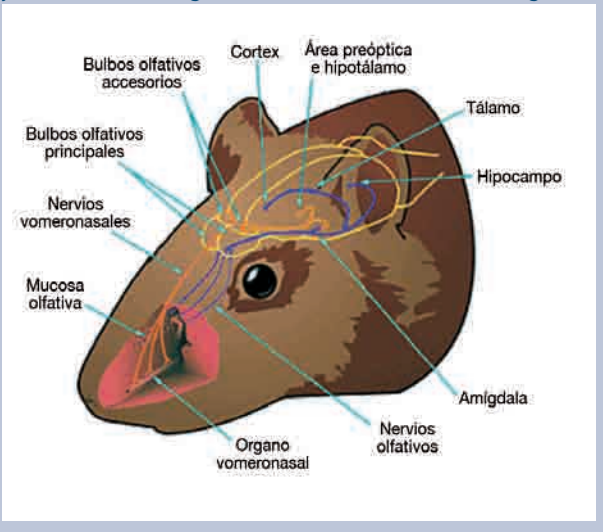
(Continua en la página siguiente)

captadas a través del olfato. Las abejas las liberan levantando el abdomen y batiendo las alas (ver figura). La reina las emplea para atraer a los machos en el vuelo nupcial y para controlar a las obreras, ya que estimulan la agregación en los enjambres, transmiten su presencia, lo que mantiene la tranquilidad de la colmena, promueve la recolección de néctar, etc.

Fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Pheromone

En los mamíferos, sin embargo, los científicos se enfrentan con un problema totalmente diferente. Comparados con los insectos, cuya conducta es estereotipada y sumamente previsible, los mamíferos son criaturas independientes, ingobernables y complejas. Su conducta varía mucho y su significado no siempre es claro. Aún así, se conoce que las feromonas provenientes de un ratón hembra, pueden incitar a un ratón macho a aparearse inmediatamente.
Muchos mamíferos utilizan un conjunto independiente de células receptoras sensoriales, presentes en la parte posterior de las fosas nasales, para recibir información social y sexual de los miembros de su propia especie. Se trata del sistema olfatorio accesorio, que comienza con células nerviosas presentes en un par de pequeñas estructuras, llamadas órganos vomeronasales (VNO, por sus siglas en inglés). El órgano vomeronasal, conocido también como órgano de Jacobson, es un órgano auxiliar del sentido del olfato en algunos vertebrados, localizado en el hueso vomer, entre la nariz y la boca.

Las neuronas sensoras dentro del órgano detectan distintos compuestos químicos, habitualmente grandes moléculas. Algunos mamíferos con objeto de hacer llegar las feromonas hasta el órgano vomeronasal utilizan un movimiento facial característico (reversión del labio superior, o reflejo de Flehmen), mientras que en otros mamíferos el mismo órgano se contrae y realiza un efecto de succión para atraer los compuestos.



Organo vomeronasal en mamíferos
Fuente: www.cat-olholics.com/flehmening.html

Los efectos de tales mensajes químicos

parecen ser menos obvios en los humanos, ya que existen muchos otros factores que influyen en nuestra conducta. No obstante, es posible que la fisiología del ser humano pueda ser tan sensible a los mensajes químicos como ocurre en otros mamíferos.

Fuente: http://www.monell.org/ http://www.hhmi.org/senses-esp

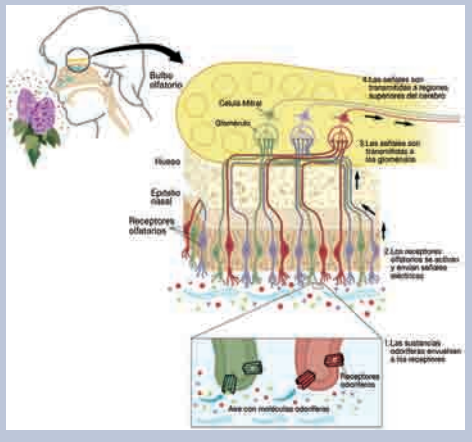
Una historia sobre el olfato

El protagonista, Jean-Baptiste Grenuille, es un ser dotado con el más fino y perceptivo olfato. Paradójicamente, él mismo es incapaz de producir emanación alguna que los demás puedan reconocer, lo que provoca miedo y rechazo. Jean-Baptiste Grenuille, el inodoro perfumero, es un trágico creador de aromas empeñado en crear para sí mismo un olor humano que le gane el afecto de los demás. ¡Algo que logra hasta sus últimas consecuencias en un final de novela sorprendente y trágico!

Patrick Süskind (1949) escritor alemán y guionista de cine. Su primera obra fue El contrabajo, obra teatral estrenada en Munich en 1981, pero su éxito llegaría con su primera novela, El perfume (1985). Otras obras suyas son: La Paloma (1988), La historia del señor Sommer (1991), Tres Historias y una reflexión (1996).

Un hallazgo olfativo

¿Cómo hace el epitelio olfativo para responder a miles de moléculas de formas y tamaños diferentes, a las que llamamos sustancias odoríferas? ¿Cómo estas respuestas moleculares permiten distinguir los olores? El epitelio olfativo contiene unos cinco millones de neuronas que envían mensajes directamente al bulbo olfatorio. Cuando un olor excita a una neurona, la señal viaja a lo largo del axón de la célula nerviosa hasta las neuronas del bulbo olfatorio. Desde aquí, las señales se transmiten a zonas específicas de la corteza cerebral, que controla los procesos conscientes, y al sistema límbico, relacionado con las emociones. Cada neurona del epitelio olfativo posee al menos 10 cilios que se proyectan hacia una capa fina de mucosidad que baña la superficie celular. Los científicos estaban convencidos de que en algún lugar de estos cilios debía haber proteínas receptoras que reconocieran y se unieran a las moléculas odoríferas, con lo cual estimularían a la célula para enviar señales al cerebro.



En 1991, Richard Axel y Linda Buck –quién en entonces era estudiante postdoctoral en el laboratorio de Axel– descubrieron una familia de genes que codifican para los receptores odoríferos del epitelio olfativo.

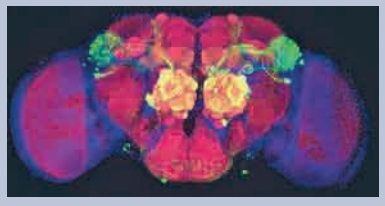
Para seleccionar los genes de estudio, Buck se basó en tres premisas: 1) que los receptores odoríferos se parecerían mucho a la rodopsina, proteína receptora presente en los bastones del ojo, y compartirían ciertas secuencias de DNA, con otros receptores de este tipo; Buck diseñó sondas que reconocerían específicamente estas secuencias; 2) que los receptores odoríferos eran miembros de una gran familia de

(Continua en la página siguiente)

proteínas relacionadas, por lo que buscó grupos de genes relacionados, y 3) que los genes tenían presentar expresión específica y selectiva en el epitelio olfativo del animal de experimentación, en su caso la rata.

Estos estudios permitieron deducir la estructura de las proteínas y comenzar a entender las sorprendentes propiedades sensoriales de las células olfativas. Se trata de la mayor familia de proteínas conocida en los seres vivos, que requiere alrededor de un 3% de todos los genes para ser codificada. El premio Nobel en Fisiología y Medicina del año 2004 recompensó este descubrimiento de la naturaleza de los receptores del olfato.

Fuente: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/press.html



El reto técnico

Uno de los retos específicos en la investigación sobre los receptores olfatorios, es difícil predecir a qué moléculas es sensible un receptor en concreto ya que cada molécula odorífera se unirá específica y selectivamente a aquellos receptores que posean la conformación estructural favorable para permitir su unión física sobre determinados sitios. Para ello, mediante métodos de ingeniería genética (expresión de genes por transfección en células heterólogas) se induce la producción de un determinado receptor conocido en células no olfativas, insertando su gen en dichas células. A continuación, se estimulan sistemáticamente las células que expresan el receptor por medio del mayor número posible de ligandos y se observan las respuestas generadas. Se obtiene así, en teoría, el espectro de sensibilidad del receptor. Lamentablemente, este procedimiento no funciona con los receptores olfativos, posiblemente debido a que la inserción de las proteínas en la membrana de las células en las que se expresa el receptor es defectuosa. En el trabajo de Axel y Buck, a partir del conocimiento de los RNA mensajeros presentes en el epitelio olfativo, más fáciles de analizar con las técnicas disponibles que las proteínas, los autores obtuvieron las secuencias de DNA de los genes.

Buck, L. y Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition, Cell 1991; 65 (1): 175-187 (Comentario en Buck, L.B. : «The search for odorant receptors», Cell 2004; 116 (2 Suppl): S117-119).

En el sistema olfatorio de la Drosophila las neuronas de proyección, marcadas en verde, extienden dendritas

Fuente: http://www.hhmi.org/research/investigators/axel.html)

Los protagonistas

Richard Axel

Richard Axel (1946) es un científico estadounidense que ha trabajado en el sitema olfatorio, obteniendo junto a Linda B. Buck el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2004. Nacido en Nueva York, Axel obtuvo el grado de doctor en 1970 en la Universidad Johns Hopkins. En 1978 obtuvo el puesto de catedrático de Patología y Bioquímica en la Universidad de Columbia y desde 1984 es investigador del Howard Hughes Medical Institute. Su principal trabajo, publicado en 1991, se dirigió a la clonación de receptores olfatorios, demostrando que provienen de la familia de los receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G. Analizando secuencias de DNA de rata, los investigadores estimaron la existencia de al menos 1.000 genes diferentes en el genoma de los mamíferos que codifican para los receptores olfatorios.

Linda B. Buck

Nacida en Seattle en 1947, Washington, obtiene su licenciatura en psicología y microbiología en 1975 por la Universidad de Washington y el doctorado en inmunología en 1980 por la Universidad de Tejas. Realiza una estancia postdoctoral en el laboratorio de Richard Axel, donde lleva a cabo los trabajos que la harán merecedora del Premio Nobel. Desde el año 2002 es miembro de la división de Ciencias Básicas del Fred Hutchinson Cancer Research Center en Seattle y Profesora del Departmento de Fisiología y Biofísica de la Universidad de Washington.

Fotos: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/press.html

Webs interesantes

http://www.comoves.unam.mx/articulos/hormonas.shtml

Artículo: Las hormonas sexuales y el cerebro, de Ignacio Camacho Arroyo

http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica/1999_10/1999_10_03.html

Artículo sobre genética y sexualidad de J.R. Lacadena

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/hormones.html

Información sobre hormonas en Medline Plus (páginas sobre salud de la biblioteca nacional de medicina de EE.UU)

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/004000.htm

Información sobre anatomía del aparato sexual femenino en Medline Plus (páginas sobre salud de la biblioteca nacional de medicina de EE.UU)

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000894.htm

Información sobre menopausia en Medline Plus (páginas sobre salud de la biblioteca nacional de medicina de EE.UU

http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/endocrinolog%C3%ADa/v04_n2/neuro(1).htm

Revisión sobre neuroendocrinología. Revista Peruana de Endocrinologia y Metabolismo 1999; 4 (2): 57-82s

http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/revvetmex/a2005/rvmv36n3/rvm36309.pdf

Artículo sobre diferenciación sexual en el sistema nervioso central

Lecturas recomendadas

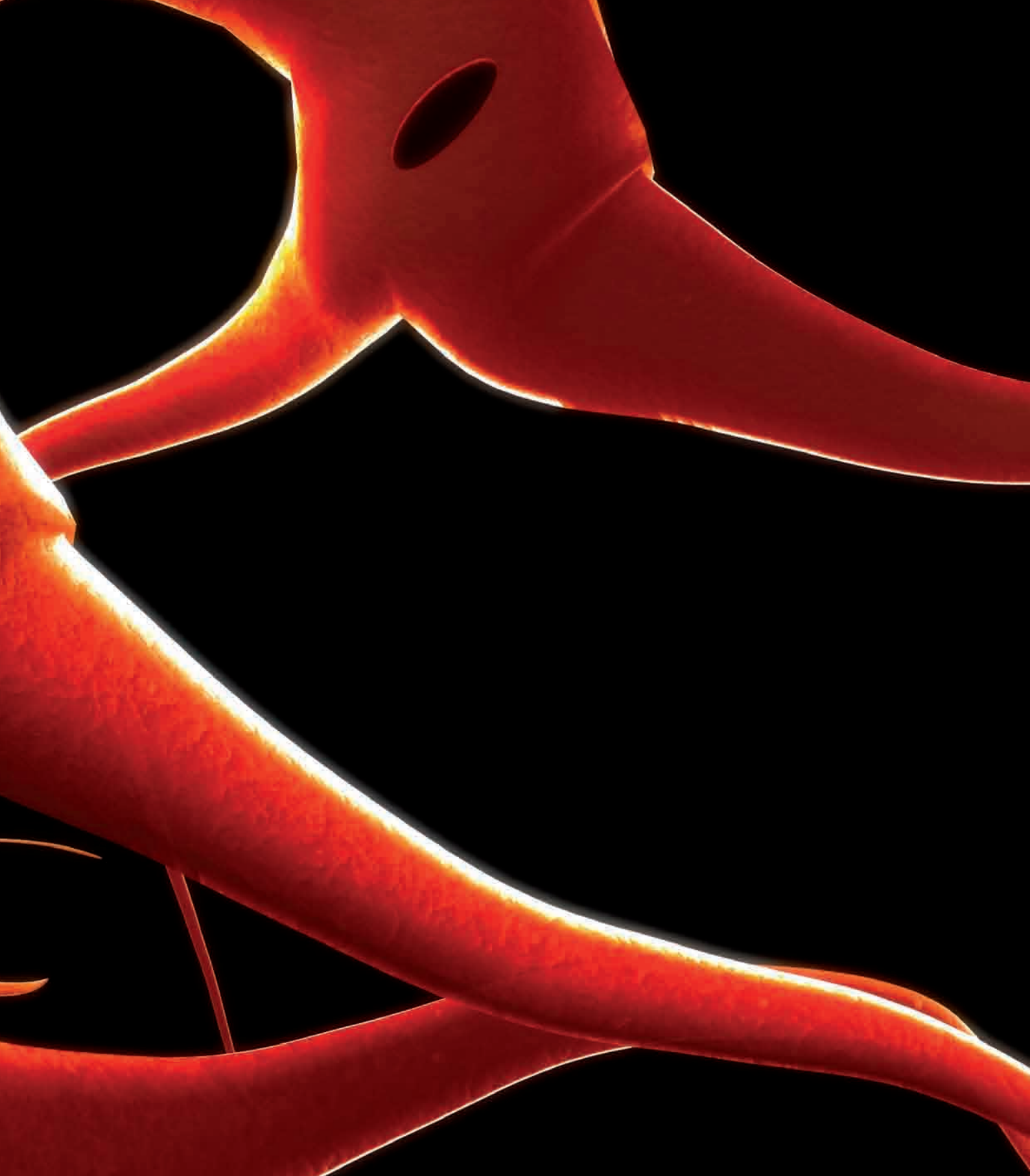
Botella Llusiá, J. y Fernández de Molina, A. (eds.). La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales. Diaz de Santos. Madrid, 1997.

Botella Lusiá, J. y Tresguerres, J.A.F. (eds.). Hormonas, instintos y emociones. Editorial Complutense. Madrid, 1996.

Crews, D. Sexualidad animal. Investigación y Ciencia, número 210, marzo, pp. 50-57, 1994.

Veiga, S., García Segura, L.M., Azcoitia, I. Propiedades neuroprotectoras de los esteroides sexuales y los neuroesteroides. Revista de Neurología, Vol. 39 (11), pp. 1043-1051, 2004. (http://www.sfn.org/index.cfm?pagename=brainBriefings_main&section=publications)

9. EL MUNDO A TRAVÉS DE LA VISIÓN



9. El mundo a través de la visión

Javier Cudeiro

Todos los seres vivos interaccionan con su entorno. Cuando nos referimos al reino animal, dicha interacción se produce mediante el movimiento. El cerebro está diseñado para movernos, y probablemente ésta sea una de las misiones más importantes del sistema nervioso. Pero para que el control motor sea efectivo y nuestros movimientos precisos, necesitamos información del exterior. Ésta es la gran misión de los sistemas sensoriales.

Para el hombre, como para todos los primates, la visión es un sentido de una importancia capital. La posibilidad de detectar formas, colores y movimiento supone, en el mundo animal, una alternativa vital constante para el depredador y la presa, y en la sociedad humana constituye la piedra angular del conocimiento e interrelación con el entorno. Existen más conexiones nerviosas dedicadas a transmitir al cerebro la información procedente de la retina que de cualquier otro órgano sensorial y, además, muchos procesos mentales, incluyendo la memoria, se cimientan poderosamente en la información visual.

Imaginemos qué ocurre ante una escena cotidiana en la calle. Lo que podemos ver enfrente (y ligeramente a los costados), es decir, el campo visual, está poblado de objetos, de múltiples colores y de formas que se mueven. Nuestro conocimiento sobre lo que ocurre en el exterior se basa en la actividad nerviosa desencadenada por la luz que reflejan los objetos. Esta luz atraviesa el ojo alcanzando su capa de células más interna, la retina. Aquí se inicia la visión mediante un proceso complejo pero realmente maravilloso. Un evento de naturaleza física, como es la luz, es captado por un tipo especial de células, los fotorreceptores, y transformado en un fenómeno eléctrico.

Esta es la forma en la que las células nerviosas o neuronas se comunican: pequeños cambios de voltaje (del orden de milivoltios) transmisibles de célula a célula. Es correcto afirmar que la percepción visual comienza en nuestra retina, pero en absoluto acaba aquí. Esto sería tanto como decir que oímos con nuestras orejas o que percibimos los olores con la nariz. La actividad de las distintas células de la retina se transmite al interior del cerebro mediante las fibras nerviosas que componen los nervios ópticos y progresa por numerosas estructuras con funciones relacionada con la visión hasta que, finalmente, experimentamos de forma consciente la percepción del mundo que nos rodea. La información que obtenemos del mundo exterior por medio de la visión no está limitada a la mera experiencia sensorial que sigue a la activación de un receptor; en este proceso intervienen de forma determinante nuestro conocimiento previo y los aspectos emocionales de lo que vemos, y supone un acto creativo por parte del cerebro. En los últimos años hemos aprendido que, cuando hablamos de procesamiento visual y de la información que llega al cerebro desde la retina, debemos referirnos, al menos, a tres vías de información distintas que trabajan en paralelo para percibir forma, color y movimiento. Todo ello nos lleva a considerar un nuevo e interesante problema referente a la escena visual que observamos: el problema de la unión. Dicho de otra manera, ¿cómo se las arregla el cerebro para juntar toda la información de la escena visual acarreada por tres vías distintas y generar una única imagen? Veamos un poco más en detalle cómo ocurre.

Pioneros de la visión

David Hubel, a la izquierda, y Torsten Wiesel.
Fuente / crédito: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/press.html

Probablemente el avance científico más relevante para el estudio de la visión se relaciona con el desarrollo de las técnicas electrónicas que permitieron registrar la actividad de las células nerviosas a partir de 1920. Es decir, el nacimiento de la electrofisiología. Por esta época se desarrollaron los primeros amplificadores lo suficientemente sensibles para recoger las variaciones de potencial eléctrico (del orden de pocos milivoltios) de las neuronas como respuesta a la luz.

En una serie de experimentos pioneros en el año 1939, Keffer Hartline, que trabajaba en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore (Estados Unidos), consiguió registrar, mediante unos delgados electrodos de metal, los cambios de actividad de la células de la retina que originan el nervio óptico de un cangrejo marino (Limulus polyphemus). Logró establecer la relación entre el estímulo luminoso, un punto de luz proyectado en el ojo, y la respuesta neuronal. Posteriormente, Hartline realizó experimentos similares en rana con resultados idénticos, realizando dos descubrimientos realmente relevantes que le valieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1967. El primero fue que las neuronas respondían a la luz solamente en una región restringida del espacio visual, lo que llamó campo receptor. Es decir cualquier imagen se detecta por un gran número de células de la retina, pero cada una de ellas solo ve una porción muy restringida del espacio. El segundo hallazgo fue que la respuesta de las células era mayor cuanto mayor fuera la intensidad del estímulo, y que cada célula respondía dependiendo no solo de la luz sobre su campo receptor, sino también de la existente en las regiones limítrofes. Es decir, se había descubierto la forma en que la retina procesa el contraste.

Basándose en estos hallazgos, pocos años después se realizaría un salto cualitativo muy importante. Vino de la mano de los experimentos realizados en 1953 por Stephen Kuffler, por primera vez en la retina de un mamífero, el gato. Confirmaron los descubrimientos anteriores, permitieron el estudio en detalle de las características de los campos receptores de las neuronas de la retina, y sobre todo, atrajeron al laboratorio a dos jóvenes científicos, el canadiense David Hubel y el sueco Torstent Wiesel. Inicialmente coincidieron para trabajar sólo durante nueve meses en el laboratorio de Kuffler, en Baltimore (Estados Unidos), hasta que pudieran incorporarse a sus destinos definitivos

(¡un laboratorio estaba en obras!), pero lo extraordinario de sus resultados hizo que no se separaran en 25 años de fructífera colaboración que se desarrollo en la Universidad de Harvard (Estados Unidos).

En aquel entonces nada se sabía sobre el sistema visual más allá de la retina. Hubel y Wiesel extendieron sus observaciones al tálamo y a la corteza visual, y fueron galardonados por ello con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1981. Sus aportaciones constituyen la base de todo nuestro conocimiento actual sobre la visión. Permitieron entender el funcionamiento de las células de la corteza y sus capacidades en cuanto a la detección de bordes con orientaciones distintas, la detección de velocidad a la que se mueven los objetos, cómo las células combinan la información de los dos ojos o cómo se organizan las neuronas en la corteza visual.

Además sus hallazgos han tenido importantes implicaciones clínicas. Demostraron que después del nacimiento hay un período, llamado período crítico, en el cual se establecen las conexiones apropiadas en el sistema visual. Si durante ese tiempo se altera la función normal, por ejemplo mediante la oclusión de un ojo o debido a una enfermedad congénita (cataratas o estrabismo), los circuitos nerviosos de la corteza en relación con el ojo afectado degeneran y se pierde la visión, pero no en la retina, sino en la corteza cerebral. La duración del período crítico varía dependiendo de la función que se considere. Para el establecimiento de la visión binocular se extiende desde los seis meses hasta, aproximadamente, los dos años. Para la privación sensorial, como ocurre en las cataratas, que no permiten que la luz active adecuadamente al sistema visual, puede extenderse hasta los ocho años de edad. Esto indica la capital importancia de prescribir los tratamientos adecuados en el momento preciso

9.1. El ojo, la retina y el inicio de la percepción visual

Las distintas partes del ojo que se pueden observar en la figura 9.1 –humor acuoso, córnea, cristalino y humor vítreo– actúan como un conjunto de lentes cuya función principal es enfocar la imagen visual, pero de forma invertida, en la retina. La curvatura de la córnea es fija, pero la curvatura de la lente (el cristalino) se ajusta por efecto de unos pequeños músculos, llamados músculos ciliares, que permiten modificar su abombamiento. aumentando su convexidad y su poder dióptrico para que podamos enfocar los objetos con independencia de la distancia a la que se encuentren (por ejemplo, leer un libro u

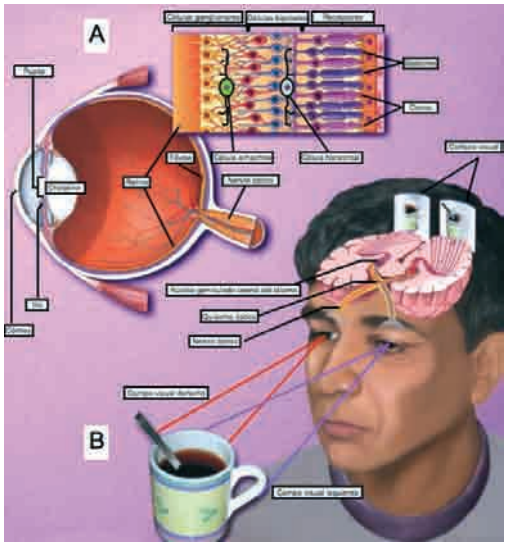


Figura 9.1: A) Esquema lateral de una sección del ojo que ilustra sus diferentes componentes. Se muestra, ampliada, una parte de la retina en la que se pueden observar las distintas capas. La luz ha de atravesar todas las capas de neuronas hasta alcanzar los fotorreceptores. B) La zona del espacio que vemos es el campo visual, dividida en dos hemicampos, izquierdo y derecho. La información visual, en este caso la taza de café, es recogida por la retina de ambos ojo y conducida por los nervios ópticos hacia la parte posterior del cerebro, en la corteza occipital. Previamente pasa por los núcleos o cuerpos geniculados laterales del tálamo, estableciendo la vía más importante relacionada con la visión: la vía retino-geniculo-cortical. Las fibras nerviosas se cruzan al otro lado del cerebro a nivel del quiasma óptico. Esto hace que la parte derecha de nuestro campo visual se proyecte en la corteza visual del hemisferio izquierdo y viceversa.

observar un paisaje), fenómeno conocido como acomodación. La cantidad de luz que alcanza la retina es controlada por el iris, cuya apertura es la pupila.

Todos conocemos problemas de la visión que se producen por la alteración de alguna de las estructuras mencionadas, por ejemplo en la córnea y en el cristalino. La córnea, la estructura que delimita la parte anterior del ojo, es la responsable de gran parte de la refracción de los rayos de luz (para dirigirlos hacia la retina) debido a su superficie curvada y a la capa acuosa de las lágrimas que la baña. Durante el envejecimiento se hace más gruesa, menos transparente y más plana (córnea senil). Esto puede hacer que las imágenes aparezcan distorsionadas o borrosas.

Por su parte, el cristalino (una lente biconvexa) contribuye a la refracción de la luz y es responsable de la capacidad de acomodación del ojo que nos permite enfocar las imágenes en la retina. Con el envejecimiento las proteínas que forman el cristalino cambian, reduciéndose su elasticidad y volviéndose más opaco. El exceso de opacidad puede dar como resultado una condición patológica conocida como cataratas: la lente es opaca y ocupada por una mancha blanquecina más o menos extensa que la nubla. Si no se corrige, esa condición puede derivar en una importante pérdida de visión y posterior ceguera. Por otro lado, la pérdida de elasticidad del cristalino constituye uno de los efectos más comunes de la edad sobre la visión, conocido como presbiopía o presbicia, que se traduce en dificultades para la acomodación en las distancias cortas, como por ejemplo para leer. Asimismo, con el tiempo, la exposición a las radiaciones ultravioletas produce un amarillamiento de la lente que afecta a la visión en color, concretamente a las longitudes de onda corta (del amarillo al azul).

El globo ocular está cubierto por tres capas. La más externa se conoce como esclerótica, en medio se encuentra la coroides, y la más interna, que tapiza el polo posterior, es la retina. Ésta, a su vez, está formada por distintas capas de células nerviosas. Una de ellas es la de los fotorreceptores encargados de captar los fotones de la luz e iniciar el proceso de la visión. Existen dos tipos de fotorreceptores con aspecto y funciones distintas, los bastones, estrechos y alargados, y los conos (llamados así por su forma), más cortos y anchos. La retina humana contiene unos 120 millones de bastones y unos 6 millones de conos. A pesar de que los conos son mucho menos numerosos, nos aportan una gran parte de la información del entorno. En concreto, los conos son los responsables de la visión diurna en condiciones de buena iluminación ambiental. Aportan información de los detalles y son los responsables de la agudeza visual.

En la retina existe una pequeña zona (1-1,5 mm de diámetro), denominada fóvea, en donde existe la máxima agudeza y contiene solamente conos. Por esta razón movemos nuestros ojos constantemente, de manera que los detalles de la escena visual que nos interesan se proyectan en la fóvea, mientras que las zonas que no centrales se captan con la retina periférica, en la que abundan los bastones; aunque no se perciben los detalles, sí se detecta la presencia o no de un objeto y del movimiento. Los conos también son los responsables de iniciar la visión del color: la capacidad de discriminar entre distintas longitudes de onda. Por otro lado, aunque los bastones no se relacionan con el color y proporcionan una visión con poca agudeza, son más sensibles a la cantidad de luz y se relacionan con la visión en condiciones de escasa iluminación, como por ejemplo durante la noche, cuando la luz es excesivamente débil para excitar a los conos. Con poca iluminación ambiental nos volvemos ciegos al color y perdemos la visión foveal. Esta característica de los conos y los bastones hace bueno el refrán que dice que "de noche, todos los gatos son pardos".

Tal y como se comentó anteriormente, la retina está formada por varias capas, siendo los fotorreceptores los encargados de absorber la luz y producir una señal eléctrica (proceso que se conoce como transducción del estímulo), que trasmiten al resto de las capas. Los fotorreceptores realizan conexiones (sinapsis) con las células bipolares, cuyas prolongaciones se conectan a su vez con la capa más profunda de la retina formada por las células ganglionares. Precisamente las prolongaciones de estas últimas (los axones) constituyen la salida de la retina hacia el cerebro formando los nervios ópticos. En la retina hay, además, células horizontales y células amacrinas; ambas trasmiten la información en dirección paralela a la superficie de la retina, combinado así mensajes de los fotorreceptores adyacentes. Como cabría esperar la situación es más compleja, y existen múltiples tipos de cada una de las células mencionadas. Los estudios en primates han identificado unos 55 tipos de neuronas diferentes: un tipo de bastón, tres tipos de conos, dos tipos de células horizontales, 10 tipos de bipolares, casi 30 de células amacrinas y unos 15 de células ganglionares.

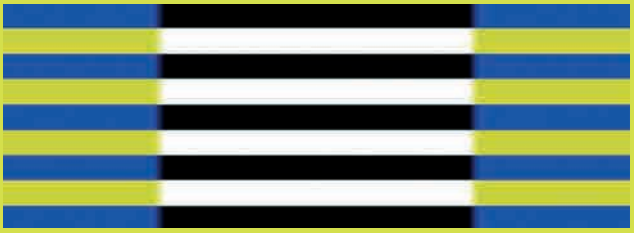
Ilusiones ópticas

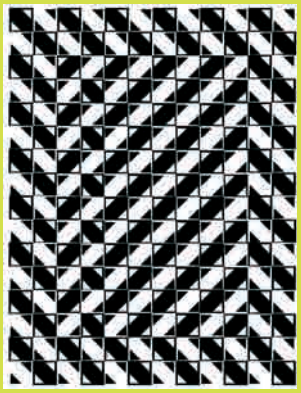
Para que tenga lugar la percepción visual, es imprescindible que la luz active los receptores de la retina y, a partir de aquí, que ese mensaje se transmita hasta alcanzar las áreas corticales relacionadas con la visión, tal y como se explica en el texto. Considerado así, parece un proceso pasivo resultante de la actividad de distintas estructuras sensoriales que reflejan directamente lo que hay fuera. No sugiere que el cerebro ponga nada nuevo de su parte. Pero la verdad es muy distinta. La percepción es un proceso activo que implica una creación por parte del cerebro, utilizando la información que le proporcionan los sentidos, pero en modo alguno es una réplica exacta del mundo real. Creamos lo que vemos, y para eso

(Continua en la página siguiente)

utilizamos, no sólo la información sensorial, sino también las emociones, los recuerdos y la experiencia previa de las cosas. Dicho de otra manera, segundo a segundo el cerebro crea la realidad.
Un ejemplo muy ilustrativo de las creaciones del cerebro, son las ilusiones visuales. Aquí se han seleccionado tres que se rigen por principios distintos y con las que el lector deberá interaccionar para comprobar lo que es real y lo que no. ¡Que lo disfrute!

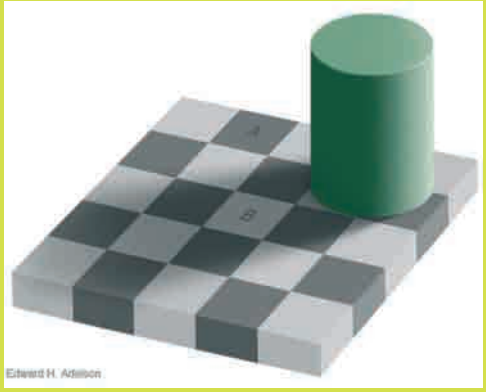
El autor de esta ilusión es Akiyoshi Kitaoka. Solamente hay que observarla durante unos segundos y percibiremos un efecto expansivo de la parte central que parece no tener fin. Pruebe el lector a tapar toda la figura excepto uno de los extremos coloreados y podrá detener el movimiento.





Ilusión creada por Herman Verwaal. A pesar de que la figura parece estar distorsionada, de que las líneas verticales y horizontales parecen torcidas y de que los cuadrados pequeños que la componen aparentan estar deformados, nada de eso es cierto. Si el lector utiliza una regla o dibuja unas líneas encima, comprobará que todo es perfectamente perpendicular.

Esta es una de mis ilusiones favoritas. Fue creada por E.H. Adelson y es realmente increíble. Se fundamenta en que percibimos el contraste no de forma aislada sino en función de lo que hay alrededor. ¿A que parece imposible que el cuadrado A y el B sean exactamente iguales? Como probablemente el lector no me crea, le invito a tapar toda la figura con un papel y hacer dos ventanas encima de cada uno de los cuadrados. Cuando se observan de esta manera sin sus compañeros, ¿son distintos? ¡He ganado muchas apuestas con colegas incrédulos!.



9.2. Captación de la luz y origen de la información visual

La primera etapa de la percepción visual ocurre en los fotorreceptores y es el cambio de energía luminosa a energía eléctrica. Este proceso implica la existencia de una sustancia química llamada pigmento visual, que es fotosensible y capaz de absorber los fotones. En el caso de los bastones el pigmento se llama rodopsina y es un complejo formado por dos componentes: una proteína (opsina) y el retinal, que es un compuesto derivado de la vitamina A (un aldehído), responsable de la absorción de la luz. Consecuentemente, la vitamina A es un componente crucial en el funcionamiento de la retina, y debido a que no puede ser sintetizado por el hombre, ha de formar parte de la dieta. La deficiencia de vitamina A puede conducir a lo que se conoce como ceguera nocturna, a la degeneración de los fotorreceptores y, finalmente, a la ceguera total.

Cuando el retinal absorbe los fotones es capaz de cambiar su configuración química y separarse de la proteína. Este cambio se comporta como una especie de llave molecular, de forma que inicia una cascada de actividad química en el interior del receptor cuyo efecto final es actuar sobre el paso de iones (sobre todo sodio, pero también calcio y magnesio) a través de la membrana celular. Dado que los iones tienen carga, al moverse generan una corriente eléctrica; se ha conseguido transformar un estímulo externo, la luz, en una señal eléctrica interna que las células del sistema nervioso pueden entender y transmitir, primeramente a través de las capas de la retina, y después por los nervios ópticos hacia otras zonas del cerebro.

El caso de los conos es más complejo. Existen tres tipos diferentes, cada uno con un pigmento visual distinto y con distintas propiedades de absorción de la luz dependiendo de su longitud de onda. Cada cono contiene solamente uno de los tres posibles pigmentos: uno de ellos es sensible, fundamentalmente, a longitudes de onda cortas del espectro visible, y posibilita la percepción del azul. Otro es selectivo para longitudes de onda medias y se relaciona con la percepción del verde. El último pigmento absorbe longitudes de onda largas y permite la percepción del rojo. La combinación adecuada de actividad de los distintos conos permite la detección de los distintos colores; es lo que se conoce como teoría tricromática o trivariancia.

La retina presenta también una zona en la cual se origina el nervio óptico, que lleva la información visual al cerebro. En esta zona no existen receptores, lo que significa que no puede proporcionarnos información del campo visual correspondiente, por lo que se denomina punto o mancha ciega. Esta situación crea una interesante paradoja: aunque nuestro ojo no recibe información de una parte de la escena visual, no somos en absoluto conscientes de tal déficit. Esto implica la existencia de unos mecanismos de compensación mediante los cuales ese espacio vacío de alguna forma es rellenado en la corteza cerebral. Haciendo un pequeño experimento doméstico podemos poner de manifiesto la existencia de la mancha ciega (figura 9.2).

Figura 9.2: Con un pequeño experimento podemos poner de manifiesto la existencia de un punto ciego en nuestro campo visual. Con el ojo derecho tapado y a una distancia aproximada de 40 cm fijamos la mirada del ojo izquierdo en la cruz de la figura. Sin mover el ojo seremos capaces de detectar el punto rojo. Poco a poco, nos vamos acercando hacia la figura (siempre fijándonos en la cruz) y observaremos que el punto desaparece. Esto ocurre porque a esa distancia la proyección del punto rojo sobre la retina cae sobre la zona en donde no hay fotorreceptores, la mancha ciega. Obsérvese, además, que percibimos el fondo azul de manera uniforme, como si el espacio ciego en donde debiera estar el punto fuese rellenado por el entorno. Esta es una operación que realiza nuestro cerebro en la corteza visual para que no haya zonas vacías en la imagen. El cerebro no solo trabaja con la información visual que procede de la retina, sino que es capaz de crearla.

Los sistemas sensoriales
F. Javier Cudeiro Mazaira

Los sistemas sensoriales están formados por un conjunto de órganos especializados que permiten a los organismos captar una amplia gama de señales provenientes del mundo exterior. Dicha información es fundamental para la adaptación de los seres vivos a medio. Dentro de cada sistema, las estructuras que tienen como misión detectar las modificaciones del entorno y transformarlas en señales que puedan entender y manejar el sistema nervioso son los receptores sensoriales. Como estos receptores reciben señales del exterior del cuerpo se llaman externoceptores.

Para los organismos también es fundamental estar informados de lo que ocurre en el medio interno. En este caso hablaremos de internoceptores, y la información que proporcionan, como por ejemplo el nivel de oxígeno en la sangre circulante o la presión arterial, es imprescindible para regular eficazmente la homeostasis, es decir, el mantenimiento del delicado equilibrio que caracteriza el interior de un ser vivo.

Ambos grupos de receptores poseen unas características funcionales similares y ambos son capaces de transformar la energía de los estímulos en el lenguaje de información que maneja el sistema nervioso: señales químicas y potenciales eléctricos. En otras palabras, los receptores son capaces de cambiar la energía propia del estímulo, sea la que fuere, en señales biológicas familares para los seres vivos. Este proceso se conoce como transducción del estímulo.

En cada sistema sensorial y en cada tipo de órgano receptor, las células receptoras alcanzan una especial relevancia. Son las responsables de traducir la energía del estímulo (ondas de presión del aire, luz, temperatura, etc.) en señales reconocibles y manejables por el organismo. Esas señales son transportadas por vías nerviosas específicas (agrupaciones de fibras nerviosas o axones) para cada modalidad sensorial hasta las estructuras específicas del cerebro que se relacionan con esa modalidad. Esto es lo que llamamos el procesamiento sensorial o, más genéricamente, una sensación. El análisis posterior de la información que acarrea una vía sensorial y que incluye procesos más complejos, como por ejemplo la memoria o incluso la interacción con otras modalidades, llevará a la percepción de un determinado estímulo. Sensación y percepción son, por tanto, dos procesos diferentes pero íntimamente ligados a la función de los receptores.

9.3. La información de la retina se dirige al interior del cerebro

Hace casi 70 años, un investigador norteamericano, Keffer Hartile, consiguió registrar la actividad eléctrica en las neuronas de salida de la retina (las células ganglionares) de un organismo marino, mientras proyectaba una luz sobre el ojo del animal, y pudo correlacionar la tasa de disparo de las neuronas (pequeños cambios de voltaje repetidos en el tiempo, o potenciales de acción) con el contraste del estímulo luminoso (véase el módulo Pioneros de la visión). Observó, además, que los mejores estímulos eran los más simples, como por ejemplo pequeños puntos de luz que se encienden y apagan. Daba la impresión de que toda la complejidad del mundo era detectada descompuesta en pequeños fragmentos, de una manera similar a los pixels que componen una imagen de ordenador. Cada célula ganglionar ve una minúscula fracción del campo visual: esto es lo que se conoce como campo receptor. Experimentos similares realizados posteriormente en otras especies confirmaron esos hallazgos y demostraron que la retina es un sistema perfecto para detectar cambios de contraste en la imagen, y esa información, ya sea en color o en blanco y negro, es la que envía al cerebro. Veamos lo que ocurre a partir de aquí.

Cómo el cerebro forma un todo con las partes

Mara Dierssen

La pregunta de cómo el cerebro ve, reconoce e interpreta las características fundamentales de los objetos es una de las más intrigantes en las neurociencias. Nuestra capacidad se debe a que una gran parte del cerebro humano está dedicada a percibir e interpretar los objetos de nuestro entorno. En macacos se ha observado que las neuronas en la corteza visual responden inicialmente a un estímulo visual de forma ambigua a fragmentos de un objeto y milisegundos después, comienzan a responder exclusivamente a combinaciones de fragmentos, pero ya no a los fragmentos individuales. Es decir, el cerebro empieza a reunir las partes para formar secciones más grandes.

Sabemos que los seres humanos hacemos una categorización general de los objetos muy rápida de forma que en una décima de segundo podemos reconocer si algo que vemos es por ejemplo, un animal o no. Esta impresión inmediata y general, probablemente se consigue al reconocer sólo una o unas pocas partes individuales de lo que vemos. Las discriminaciones finas, como reconocer un rostro individual, llevan mucho más tiempo debido a que depende de las señales que surgen para las combinaciones de los fragmentos de la forma.

Charles E. Connor, investigador de la Universidad Johns Hopkins

(Continua en la página siguiente)

La Gestalt

La Gestalt, que aparece en Alemania a principios de siglo XX, estudia las estructuras en las que las partes están relacionadas entre sí, de manera que el todo no puede ser inferido de las partes consideradas separadamente. Así, si analizamos una película fotograma a fotograma tendremos una idea muy imprecisa y diferente que si vemos la secuencia en conjunto, es decir, si miramos la película como una totalidad. De aquí se desprende el principio general de esta corriente: "el todo es más que la suma de las partes". La Gestalt tuvo, sobretodo, una gran importancia por sus contribuciones al estudio de la percepción, definiendo una serie de principios de organización perceptiva que permiten captar de forma integral las totalidades o gestalts.

Fue un movimiento con gran incidencia en la arquitectura. Corrientes artísticas como la Bauhaus y arquitectos como Venturi utilizaron, de una u otra forma, los principios gestálticos para sus construcciones.

La figura y el fondo

Según la ley de la figura-fondo, cuando percibimos algo tendemos a focalizar nuestra atención sobre un objeto o determinado grupo de objetos (figura), destacándolos del resto de los objetos que los envuelven (fondo).

En esta figura, por ejemplo, se puede ver según se juegue con esta ley de una forma o de otra, una cara con una vela delante o dos caras separadas por una vela.

Fuente: Shepard, Mind Sights (1990).

Uno de los principios básicos de la Gestalt es que la forma percibida es una propiedad que no es intrínseca de los componentes de un objeto de manera que en la percepción hay más de lo que está al alcance de los sentidos, de forma que las personas somos elementos estructuradores activos del entorno y, por tanto, hay procesos internos que hacen de mediadores entre el mundo de los estímulos y nuestra experiencia sobre éstos.

9.4. El tálamo, la corteza visual primaria y más allá

Una vez que abandonan la retina, los nervios ópticos de ambos ojos se dirigen hacia el centro del cerebro hasta alcanzar una agrupación de células llamada núcleo geniculado lateral, que forma parte de un complejo mayor que se conoce como tálamo. Esta estructura es muy importante, sobre todo en los mamíferos, porque toda la información que viene del mundo exterior pasa por ella antes de llegar a la parte más externa y evolucionada del cerebro, la corteza cerebral. En el tálamo se controla la información sensorial que llegará a la corteza dependiendo del estado del sujeto (despierto o dormido), de la importancia relativa que un sentido tenga sobre los otros en un momento determinado (ahora, por ejemplo, para el lector es más importante la visión que el tacto) y de la atención que se presta a un determinado estímulo. En la figura 9.1.b se puede observar cómo las fibras nerviosas que forman los nervios ópticos antes de llegar al tálamo y contactar con sus neuronas, se cruzan en una zona que se conoce como quiasma óptico. Posteriormente, las fibras nerviosas de las células del tálamo progresan, de manera que cuando alcanzan la corteza occipital (figura 9.3.a), localizada en la parte posterior del cerebro, el campo visual del lado izquierdo está representado en al corteza visual derecha, y viceversa.

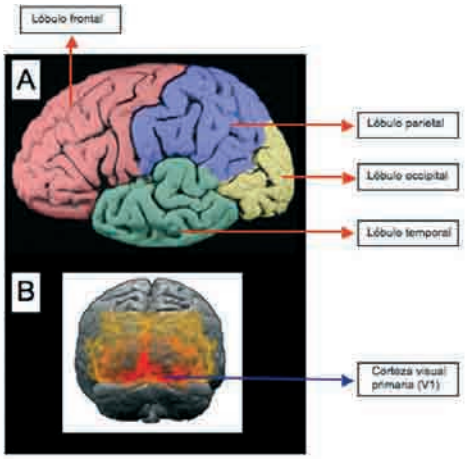


Figura 9.3: A) Visión lateral del cerebro humano. Los distintos lóbulos que lo componen se han resaltado con diferentes colores. El lóbulo occipital está situado en la parte posterior; aquí llegan las fibras nerviosas que provienen del tálamo (del núcleo geniculado lateral) y que traen la información visual que se inició en la retina. B) Visión posterior del cerebro humano. Se trata de una reconstrucción tridimensional obtenida a partir de imágenes de resonancia magnética. En color rojo intenso se señala la zona que corresponde con actividad en la corteza visual primaria (V1) cuando se observa una imagen. En naranja y en rojo se resalta la actividad correspondiente a otras zonas visuales, V2 y V3, respectivamente.

En la corteza visual todo es distinto, y gran parte de lo que conocemos se debe a los trabajos de David Hubel y Torsten Wiesel (véase el módulo Pioneros de la visión). Si repetimos el experimento de registrar la actividad de las neuronas cuando se presentan estímulos visuales, podremos observar que las respuestas son muy variadas, y que dependen de qué zona estemos estudiando. En realidad, existen más de 30 divisiones de la corteza relacionadas con la visión y sus funciones son diferentes. Desde la corteza visual primaria (también llamada corteza estriada, por sus características histológicas, o V1), que es la primera zona por la que entra la información (figura 9.3.b), hasta otras partes más alejadas, se pueden encontrar neuronas que responden a los distintos atributos de la imagen (forma, color, movimiento, etc.), de manera cada vez más compleja. Por ejemplo, en V1 las células detectan muy bien estímulos simples en movimiento, como pequeñas barras de luz, pero –y esto es lo realmente importante– sólo cuando la orientación de la barra es la adecuada.

Hemos encontrado auténticos detectores de orientación, lo que nos permite analizar la forma de un objeto por su contorno. Además, las células de la corteza visual primaria también señalan otras características del estímulo visual. Muchas neuronas combinan la información que procede de ambos ojos, con lo que obtenemos una representación binocular del mundo que es la base para que podamos ver en profundidad, es decir, tener una visión tridimensional o estereoscópica. También podemos encontrar neuronas que son sensibles a la dirección del movimiento, respondiendo, por ejemplo, hacia la derecha pero no hacia la izquierda. De igual manera la mayoría de las neuronas son sensibles a la velocidad con la que los estímulos se mueven sobre su campo receptor.

A pesar de existir una gran variedad de áreas visuales en la corteza, se admite que están organizadas en dos vías o corrientes de información paralelas, una que se extiende desde V1 hacia la parte superior del cerebro, hacia el lóbulo parietal, y la otra que va hacia abajo dirigiéndose hacia el lóbulo temporal (figura 9.3).

9.5. La vía hacia el lóbulo parietal

Como ejemplo de las áreas identificadas en esta corriente y de su contribución a la percepción visual, consideremos una zona que se conoce como área V5 (figura 9.4) y que se ha estudiado muy bien en los monos. Se caracteriza porque sus células son selectivas a la dirección del movimiento, de manera que las lesiones en esta zona del cerebro afectan gravemente a esta función. Es célebre el caso clínico que describe a una paciente que, tras sufrir un accidente cerebrovascular en la zona equivalente en el hombre al área V5, no podía ver los objetos en movimiento, aunque su visión estaba conservada. La descripción del neurólogo que llevaba el caso deja de manifiesto cómo la paciente tenía dificultades para verter el té en una taza porque lejos de poder observar como fluía el líquido, éste parecía estar congelado. Además, no podía dejar de verter el té en el momento correcto porque era incapaz de percibir que el nivel había llegado hasta el borde. Cruzar la calle resultaba un acto heroico, porque no podía juzgar el desplazamiento de los automóviles que se aproximaban.

Más allá del área V5, en la corriente del lóbulo parietal, existen varias áreas corticales en relación con el movimiento (de los objetos o hacia ellos), de la localización espacial de aquello que vemos, y con el movimiento de los ojos. Probablemente una de las

razones de que el cerebro dedique tantos esfuerzos a analizar el movimiento es que es decisivo seguir y localizar los blancos de interés y moverse hacia ellos, o alcanzarlos, cuando es necesario.

9.6. La vía hacia el lóbulo temporal

Las neuronas localizadas en las áreas que incluye esta vía responden de forma selectiva a las características de los objetos que son relevantes para su identificación (por eso a esta corriente se le ha llamado la vía del qué, en contraposición de la anterior que sería la vía del dónde), como son el color, la forma y la textura. En este sentido y como ejemplos bien estudiados, el área V4 se relaciona críticamente con la percepción del color y el área inferotemporal o IT (figura 9.4), con el reconocimiento de los objetos (una cara, una mesa, una silla, etc.) y con la memoria visual.

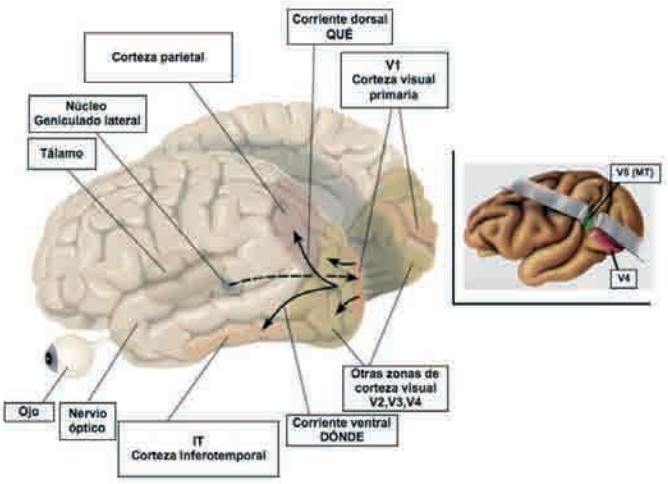


Figura 9.4: Representación esquemática en el cerebro humano del flujo de información desde la retina a la corteza visual primaria, y desde aquí hacia las dos grandes corrientes o vías: dorsal, hacia el lóbulo parietal (vía del dónde: localización de los objetos en el espacio) y ventral, hacia el lóbulo temporal (vía de qué: identificación de lo que vemos). En la figura más pequeña se muestra, en el cerebro del macaco, la localización aproximada de dos áreas claves en cada una de esas corrientes, el área V4, relacionada con la percepción del color, y el área V5 o MT, relacionada con la percepción el movimiento.

Los datos que tenemos sobre pacientes con lesiones selectivas en V4, a pesar de ser muy raros, son realmente asombrosos. Estas lesiones producen una pérdida selectiva de la percepción del color, pero los otros atributos de la imagen permanecen inalterados. De esta forma, el sujeto tiene una buena agudeza visual, percibe perfectamente las formas o el movimiento, pero para su cerebro un plátano tendrá un color grisáceo y poco apetecible. De igual manera, los datos médicos nos proporcionan ejemplos sorprendentes sobre la función de la parte inferior del lóbulo temporal. Existe un síndrome conocido como prosopagnosia, que se produce cuando aparece una lesión extensa en esta zona y se manifiesta como una incapacidad de reconocer las caras. Puede aplicarse tanto a las caras familiares como a la del propio paciente. Resulta fascinante que el enfermo sea capaz de detallar sin problemas la forma de la nariz o el tamaño de las cejas, pero incapaz de agrupar toda la información, extraer el concepto de cara e identificarla.

Existe un fenómeno relacionado, en el que también interviene la parte inferior del lóbulo temporal, pero que se manifiesta de forma contraria. Es el caso de un paciente con agnosia visual (incapacidad de conocer) para los objetos, pero no para los rostros. Si a este sujeto se le muestra una pintura como la que se reproduce en la figura 9.5, percibirá sin problemas un

rostro humano pero será incapaz de relatar los elementos que lo componen, en este caso flores y verduras. Probablemente las estructuras más relacionadas con el reconocimiento de objetos estaban lesionadas, pero no así la región que se relaciona con el reconocimiento de caras.

Figura 9.5: La pintura que se muestra es el Vertumnus (dios romano de las estaciones) de Giuseppe Arcimboldo, pintor italiano del siglo XVI, auténtico precursor del surrealismo e inspirador de Salvador Dalí. El trabajo original en el que se describe el caso del paciente con agnosia visual que podía reconocer la cara pero no los distintos componentes de la imagen se debe a Moscovitch y colaboradores.

Una vez más, tenemos la impresión que nuestra visión del mundo exterior está representada de forma muy discreta y segmentada en el cerebro. Conocemos zonas que se relacionan con la percepción del color, otras con el movimiento, con la forma y, en definitiva, con las distintas características de la imagen que observamos. Pero ¿cómo generamos una visión única y coherente del mundo? Si miramos a un coche y su conductor, ¿cómo reconocemos las partes de la imagen que pertenecen a uno y a otro? ¿Existe una zona del cerebro en dónde todo se junte? Esto se conoce como el problema de la unión, y por el momento no tiene una respuesta adecuada. Parece claro, eso sí, que no existe un lugar de la corteza en donde ocurra, ni superneuronas que sirvan para reconocer todos los posibles estímulos visuales (¡necesitaríamos un cerebro inmenso!), sino que, probablemente, sean varias áreas las que funcionen simultáneamente y de forma coordinada para proporcionarnos, en cada momento, una percepción del mundo.

9.7 Entender la visión, entender el cerebro

Nuestros intentos para comprender cómo funciona el sistema visual se parecen mucho a la aproximación que realizaríamos para entender una máquina de la que poco conocemos de sus funciones básicas. Continuando con la analogía, todos sabemos cómo manejarnos con un automóvil y conocemos su funcionamiento más elemental lo suficiente como para desplazarnos de un lado a otro. Asumamos ahora que no sabemos

nada más que eso y que pretendemos conocer los detalles más íntimos, los entresijos más recónditos de cómo funciona. Podríamos comenzar por averiguar cuáles son las partes del automóvil en dónde se localizan las funciones principales y distinguirlas de las otras. Le quitamos el parachoques, la bocina, el aire acondicionado y el parabrisas, y observamos que, aún así, el coche marcha sin problemas. Desatornillamos, pieza a pieza, pequeños elementos del motor hasta que la máquina comienza a funcionar mal o no arranca. Algo muy similar es lo que ocurre con los experimentos de lesiones cerebrales o de modificaciones genéticas. Lentamente, empezamos a entender que algunas partes del motor (cerebro) se relacionan con el movimiento (visión).

En el campo de la neurociencia visual nos encontramos en una situación semejante: queriendo saber, todavía, qué hace cada parte, cuándo lo hace y cómo los distintos elementos actúan en conjunto. Sabemos cada vez más de las propiedades individuales de una célula o de un área, pero desconocemos cómo nuestro cerebro visual es capaz de percibir el mundo como un conjunto coherente y no como patrones aislados de rayas, puntos y colores en movimiento. Sabemos, en definitiva, cómo una parte del cerebro de un sujeto representa la forma o el movimiento, pero desconocemos, por el momento, en dónde está representado ese sujeto, en dónde se reconoce como el autor consciente de lo que ve.

Tenemos la esperanza de que la profundización cuidadosa en la estructura y la función del sistema visual utilizando aproximaciones farmacológicas, fisiológicas, genéticas, computacionales y conductuales culminarán, finalmente, en la comprensión de cómo nuestro cerebro nos proporciona una extraordinaria capacidad, la visión. Finalmente, el cerebro podrá ver al cerebro.

Sensación, percepción y consciencia visual

A medida que uno se adentra en el conocimiento del sistema visual, y estudia lo que ocurre en la retina y las características de las múltiples áreas cerebrales que intervienen en la visión, se da cuenta que está proporcionando una explicación más o menos mecanicista del proceso. Por ejemplo: percibimos el color porque poseemos receptores específicos en la retina y zonas especializadas en la corteza visual. Pero, ¿es esa toda la explicación? No cabe duda de que hemos avanzado mucho. Piense el lector que a principios del siglo XX nada se conocía sobre los mecanismos cerebrales de la visión.

De todas formas existen preguntas que todavía no tienen respuesta. Una de ellas es cómo se genera la conciencia visual. Es decir, que proceso cerebral es el que conduce a exclamar ¡aja, lo veo y me doy cuenta de lo qué es! Está claro que dicho proceso no se debe, solamente, a la actividad nerviosa que sigue a la activación de los receptores, porque en un sujeto anestesiado también se puede obtener actividad. Entonces, ¿el estado consciente obedece al funcionamiento de un grupo selecto de neuronas, de determinados zonas del cerebro, o de todo él?

Recientemente se han desarrollado trabajos muy interesantes encaminados a entender en qué se distinguen los procesos nerviosos que corresponden a una experiencia consciente de los demás, con la esperanza de que

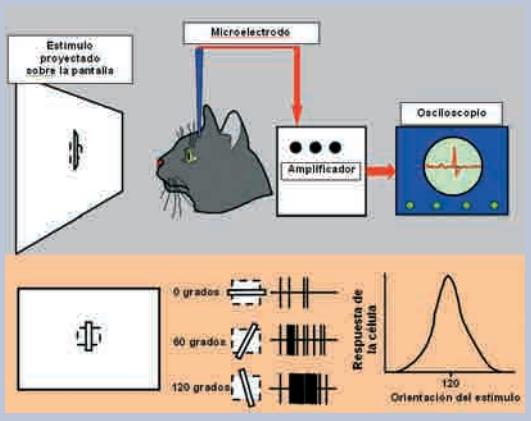
(Continua en la página siguiente)

nos den alguna pista sobre los mecanismos neuronales que subyacen a la consciencia visual. Uno de los investigadores más relevantes en este campo es el científico de origen griego Nikos Logothetis, director del Instituto Max Planck de Biología Cibernética en Tübingen (Alemania). La estrategia que ha empleado se fundamenta en un fenómeno conocido como rivalidad binocular. Cuando a un sujeto se le presentan dos estímulos visuales diferentes (por ejemplo un patrón de barras verticales y otro con barras horizontales), uno a cada ojo, el sistema nervioso, en lugar de fusionar los estímulos para que percibamos una mezcla de ambos, solamente permite que percibamos uno de ellos, y alterna entre uno y otro. O sea, que durante breves instantes un estímulo que activa el sistema visual es suprimido de nuestra consciencia.

Nikos Logothetis y otros científicos han medido, utilizando distintas técnicas, la actividad cerebral durante las fases de la rivalidad binocular. Los resultados, por el momento, no permiten aclarar el origen de la consciencia visual, pero han demostrado que probablemente se trate de un fenómeno distribuido por muchas zonas del cerebro, y no parece existir un único locus en donde resida la consciencia, sino un conjunto dinámico de neuronas que se relacionan entre si en un momento dado, como dice el premio Nóbel Gerald Edelman. ¡Qué lejos queda el viejo dualismo mente-cerebro, y la hipótesis de Descartes según la cual el mundo físico, las sensaciones, interacciona con el yo espiritual en la glándula pineal!

Independientemente de lo que nos quede por conocer, le sugiero al lector que contribuya con su esfuerzo y realice un experimento para poner de manifiesto la existencia de rivalidad binocular y las curiosas consecuencias perceptivas que puede acarrear. Enrolle un folio hasta formar un tubo para que pueda mirar por él como si de un catalejo se tratara. Con los dos ojos abiertos ponga el tubo de papel delante del ojo derecho y mire a la lejanía a través de él como hace el niño de la figura. Es importante que ambos ojos estén abiertos y mirando de forma relajada hacia delante. En esta situación abra su mano izquierda con la palma hacia usted y acérquela hasta tocar con el canto de la mano el borde del tubo. De repente en su mano aparecerá un agujero. La imagen que recibe el ojo derecho domina sobre la que envía al cerebro el ojo izquierdo. Si está lo suficientemente relajado, con el tiempo puede que el agujero tienda a rellenarse (o disminuya un poco) con una percepción borrosa de la palma, pero en este experimento la rivalidad siempre la gana el ojo derecho porque ve un estímulo nítido a diferencia del izquierdo que ve una mano desenfocada.

El estudio experimental de la visión



Los mayores avances en la historia de la investigación sobre la visión se han obtenido sin duda mediante el registro de la actividad eléctrica de las neuronas en distintas partes del cerebro, al presentarles estímulos luminosos. En la parte superior de la figura se muestra el preparado experimental clásico para el estudio electrofisiológico del sistema visual. El sujeto experimental ve los estímulos que se proyectan en una pantalla sobre el campo receptor de las células que se quieren estudiar. Las respuestas de esas neuronas, los potenciales de acción (cambios rápidos de voltaje), se registran mediante un microelectrodo conectado a un sistema de amplificación y registro.

En la parte inferior se representa la típica repuesta de una célula de la corteza visual primaria (V1) cuando se estimula con una barra de luz que se desplaza sobre su campo receptor (cuadrado con línea discontinua). Al variar la orientación del estímulo, cambia la respuesta de la célula (líneas verticales que representan los potenciales de acción), siendo la óptima, en este ejemplo, a 120 grados. Si utilizamos un número suficiente de orientaciones, podremos construir una curva de sintonía a la orientación como la que aparece en la figura. Para cada orientación utilizada (representadas en el eje horizontal), la célula responde variando el número de potenciales de acción, tal y como se representa en el eje vertical.

Este tipo de metodología ha resultado enormemente útil para estudiar las zonas del cerebro que se relacionan con la visión y las propiedades de las células en cada localización. Tal y como se comenta en el texto, se ha podido determinar la existencia de neuronas relacionadas con el contraste, la velocidad y la dirección del movimiento, el color, la visión en profundidad, la localización de los objetos en el espacio o la identificación de imágenes complejas, como caras o edificios. En los últimos 20 años, toda esta información se ha visto enriquecida y completada con otro tipo de aproximaciones experimentales que han ido apareciendo en paralelo al desarrollo de los recursos técnicos. Ejemplo de ello es la utilización de la tomografía por emisión de positrones (conocida como PET, en sus siglas en inglés) que permite estudiar, mediante la utilización de un trazador radioactivo y de forma no invasiva, la actividad del cerebro cuando el sujeto experimental realiza una tarea. Conceptualmente, el principio de su funcionamiento es simple. Una zona del sistema nervioso que presente actividad en un momento dado (por ejemplo, al ver una imagen) necesita mayor aporte de sangre para trabajar, y con ella llegará mayor cantidad del trazador que podremos detectar en una cámara de registro apropiada. Otra técnica muy exitosa es la resonancia magnética funcional, que permite obtener imágenes muy detalladas del cerebro midiendo las diferencias de consumo de oxígeno de las neuronas que están activas frente a las que no lo están tanto.

Webs interesantes

http://www.eyetricks.com/illusions.htm

Colección de ilusiones visuales

http://www.sandlotscience.com

Más ilusiones visuales.

http://www.antiquespectacles.com

Página web con la historia de las gafas y otras ayudas para la visión junto con juegos y otros temas de interés relacionados.

Lecturas recomendadas

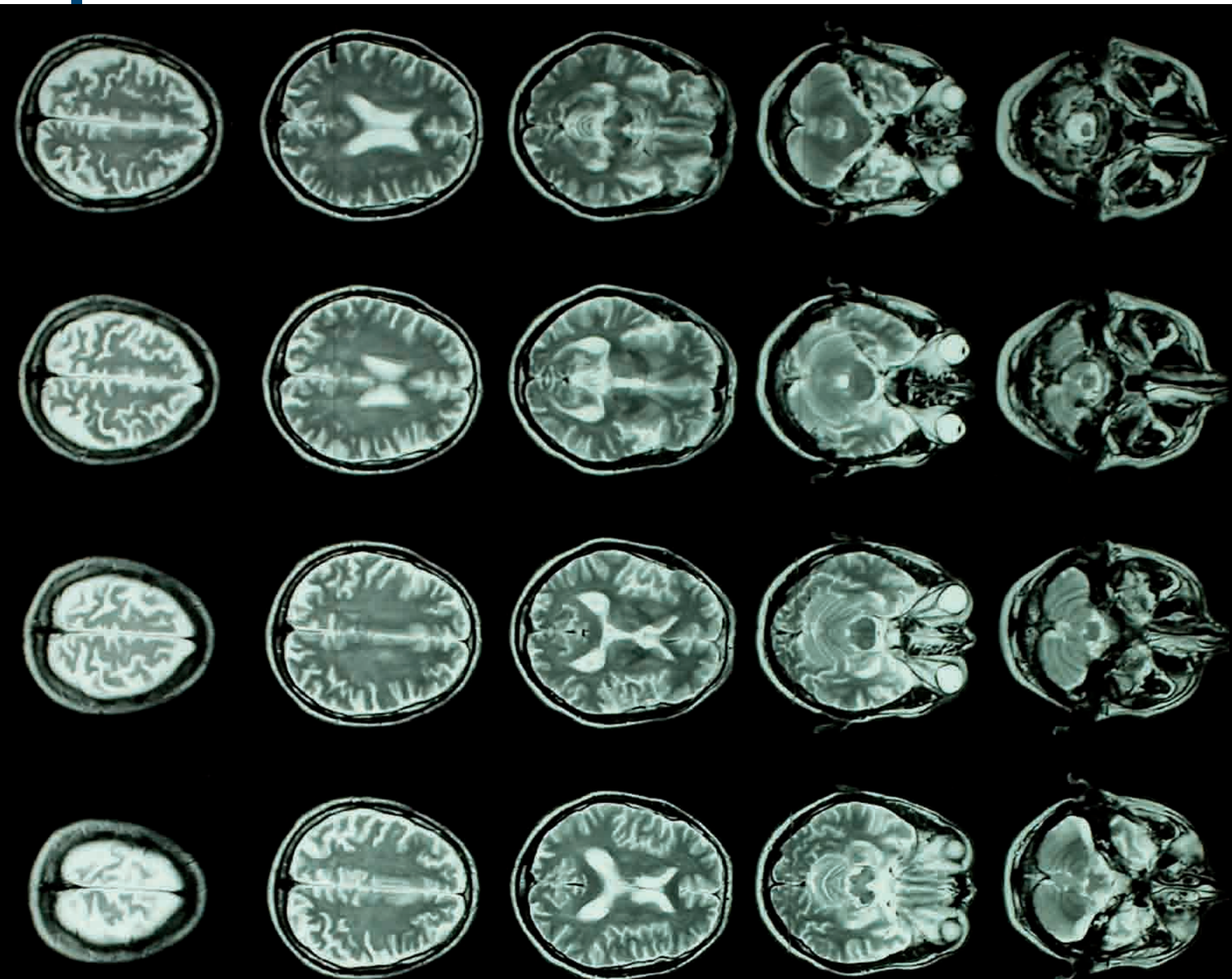
Semir Zeki. Una visión del cerebro. Editorial Ariel, 1995

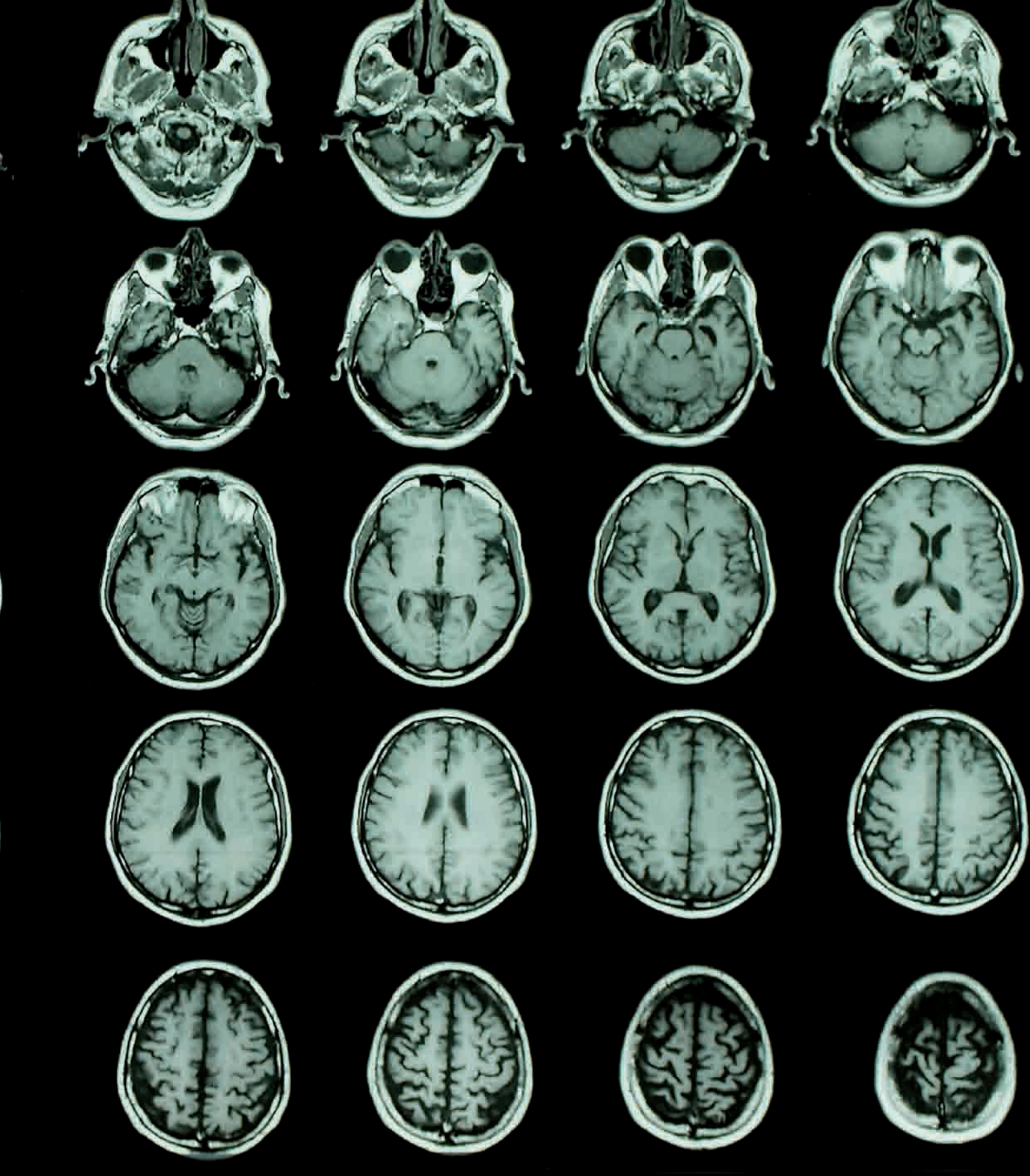
Francis Crick. La búsqueda científica del alma. Debate, 1994

Oliver Sacks. Un antropólogo en Marte: siete relatos paradójicos. Anagrama, 1997

David H. Hubel. Ojo, cerebro y visión. Universidad de Murcia, 1999

10. EL CEREBRO EMOCIONAL





10. El cerebro emocional

Óscar Vilarroya y Susanna Carmona

Son las siete de la tarde y caminas por la calle escribiendo distraídamente un sms a un amigo. De repente, te das cuenta de que estás saltando hacia atrás en medio de la calle mientras oyes un intenso bocinazo y el chirrido de un frenazo, ves el móvil volar por los aires y sientes un miedo intenso. Te has quedado sentado delante del bordillo y sientes una gran alegría al intuir rápidamente que no te has hecho mucho daño y que el coche que venía por la calle se ha quedado a sólo unos centímetros de atropellarte. ¡Qué suerte has tenido! Pero la alegría dura un instante, pues enseguida te das cuenta de que has caído sobre el excremento de un perro, y te levantas asqueado. Pero el asco también dura poco porque no puedes evitar un arranque de ira contra ti mismo por haber sido tan descuidado mientras andabas por la calle, con el peligro que eso conlleva. Y de repente se te pasa la ira al ver con sorpresa que el móvil ha quedado destrozado por las ruedas del coche, a lo que sigue una sensación de tristeza porque lo acababas de estrenar, después de haber ahorrado muchos meses para comprarlo.

En este corto episodio se han sucedido todas las emociones que se han considerado durante mucho tiempo como las seis emociones básicas que puede experimentar un ser humano: el miedo, la alegría, el asco, la ira, la sorpresa y la tristeza. Esta lista hay que considerarla sólo como una referencia, ya que ha sido ampliada y modificada por algunos científicos que han estudiado las emociones. Ya se sabe, cada maestrillo tiene su librillo. En cualquier caso, casi todos ellos las incluyen como parte de la lista de las emociones fundamentales.

10.1. ¿Qué son las emociones?

En 1884, el psicólogo William James se planteó esta pregunta en un célebre ensayo en el que introdujo la definición, que todavía tiene mucha popularidad en la actualidad, de que las emociones son el resultado de la percepción de cambios en nuestro cuerpo. Pero, como sucede en casi cualquier definición, hay tantas formulaciones como investigadores. Existe, sin embargo, un acuerdo –no unánime, pero sí bastante importante– sobre la lista de los tipos de emociones que experimentamos. Aparte de las que ya hemos citado, se incluyen emociones que se podrían repartir por familias: rabia, irritación, frustración, furia en la familia de la ira; melancolía, pena, abatimiento en la de la tristeza; terror, consternación, inquietud, desasosiego, incertidumbre, nerviosismo, susto, en el caso del miedo; gozo, beatitud, deleite, placer sensual, estremecimiento, gratificación, satisfacción, euforia, éxtasis, en el caso de la alegría; sobresalto, asombro, desconcierto, en el caso de la sorpresa; y antipatía, disgusto y repugnancia, en caso del asco.

En este sentido, un aspecto crucial en el estudio de las emociones ha sido la polémica acerca de la inclusión o no los de estados relacionados. Nos referimos a lo que comúnmente se conoce como sentimientos, que incluyen estados como el amor, la culpa o la vergüenza. La mayor parte de los investigadores no incluye los sentimientos en la lista de las emociones

porque consideran que no cumplen con las características de emoción, que se citan a continuación:

1. Son mecanismos dedicados a provocar respuestas urgentes del organismo (evitar un peligro, comunicar nuestra alegría, apartarnos de una comida en mal estado, etc.). De hecho, el término de emoción proviene del latín movere, que significa movimiento. Este tipo de emociones tendrían prioridad para controlar toda la conducta y la cognición del individuo, con capacidad para detener cualquier actividad e iniciar otra que se requiera; además, dispondrían de capacidad para inducir respuestas preestablecidas (como apartar la mano si nos la quemamos, etc.)

2. Son asimismo mecanismos transitorios que aportan un valor/interpretación a la situación experimentada, de tal manera que condicionarán la actitud del individuo en el futuro (si nos ha sentado mal un determinado alimento, lo evitaremos en el futuro).

En este sentido, los sentimientos serían estados más prolongados, que nacerían de las interpretaciones personales que daríamos a nuestra situación actual en relación con el pasado, con el entorno y con las expectativas de futuro.

10.1.1. ¿Por qué y para qué tenemos emociones?

La razón por la cual sentimos tristeza, alegría o asco tenemos que buscarla en nuestro pasado evolutivo. No hemos de olvidar que somos lo que somos y hacemos lo que hacemos porque somos los herederos de la historia filogenética de la Tierra. Y gracias a Charles Darwin, que propuso la teoría de la evolución, sabemos que las emociones, como casi todo lo que produce el cerebro, aparecieron y se heredaron de especie a especie porque permitieron la supervivencia y la reproducción de aquellos individuos que las experimentaron.

¿Y qué funciones cumplieron? En parte, las características atribuidas a las emociones ya nos indican el camino. Sobrevivir en un mundo lleno de peligros, con depredadores que acechan o con enemigos de nuestro propio grupo, o de oportunidades, como una presa o una pareja que se nos escapa, requiere que el individuo tenga mecanismos de respuesta rápida que permitan cambiar su conducta de la manera más eficiente posi-

ble. En este sentido, las emociones serían potentes mecanismos para conseguir este cambio, según el tipo de situación que se estuviera viviendo.

¿Y por qué tuvieron valor adaptativo? El miedo tendría la función biológica de proteger de un peligro, la ira la de eliminar un competidor, la alegría la de repetir lo que se está viviendo, el asco la de evitar un daño, la sorpresa la de dirigir la atención y la tristeza la de hacernos valorar una pérdida. Dicho de forma simplificada, aquellos individuos que no sintieron miedo de sus depredadores, no sobrevivieron, mientras que los que sí experimentaron esta emoción, consiguieron huir y/o luchar, y a la larga legar su capacidad para sentir miedo a sus hijos, y éstos a los suyos, y así sucesivamente; en cambio, aquellos individuos que no sintieron alegría al tener un hijo, no lo cuidaron y por tanto no sobrevivieron, mientras que en los que sí la experimentaron esta emoción su descendencia creció más y mejor. Y lo mismo ocurrió con todas las demás emociones.

¿Cómo cumplieron estas funciones? Este aspecto aun está siendo investigado intensamente, pero se sabe que las emociones participan en mecanismos de control y redirección de nuestro comportamiento. Entre otros mecanismos, se contaría su participación en los siguientes:

- La gestión de reacciones de alarma para producir respuestas rápidas ante peligros.
- La dirección de la atención para focalizar la atención en determinados elementos del entorno (las caras producen más emociones que los pies).
- La inducción de motivación para estimular conductas que han sido placenteras.
- El establecimiento de prioridades de comportamiento para planificar nuestra conducta según las emociones que hemos sentido en cada una de las actividades en que hemos participado.
- La modificación de la conducta: cambios en el comportamiento debido a una determinada experiencia emocional.
- La regulación social: establecer alianzas entre amigos, jerarquías entre los miembros de un grupo.

Seguramente los científicos irán descubriendo en el futuro muchos otros mecanismos en los que participan las emociones.

¿Cómo adquirimos cada uno de nosotros las emociones? Igual que ocurre con otras capacidades de nuestro cerebro, durante muchos años se ha discutido si las emociones son innatas, es decir, si nacemos con ellas, o son adquiridas durante nuestra infancia. Por lo que sabemos hasta ahora, nuestro cerebro parece desarrollarse con la predisposición a experimentar las emociones que hemos clasificado como básicas: el miedo, la ira, la sorpresa, el asco, la tristeza y la alegría. Estas emociones se han identificado en casi todos los animales, se han descrito en todas las culturas humanas, aparecen muy pronto en el desarrollo de los niños y están asociadas cada una de ellas con respuestas fisiológicas particulares. Es más, parece que estas emociones se disparan automáticamente ante determinados estímulos, como un sonido intenso, sin que el bebé o el niño deba aprender esta respuesta. Sin embargo, la gran mayoría de situaciones en las que sentiremos una u otra emoción dependerá

mucho de lo que el niño observe a su alrededor y de las consecuencias de muchas de sus vivencias personales: ¡no nacemos con la predisposición innata a sentir alegría cuando aprobamos un examen!

10. 2. Hemisferios cerebrales y procesamiento emocional

Como ya se ha explicado (véase el capítulo 1), el cerebro está dividido en dos grandes estructuras: el hemisferio izquierdo (HI) y el derecho (HD). Si separásemos ambos hemisferios y los analizásemos visualmente nos parecerían, más o menos, idénticos. Sin embargo, si los examinamos más detenidamente encontraríamos sutiles diferencias estructurales entre uno y otro. La diferencia que más nos llamaría la atención es una ligera desviación de la línea que separa los dos hemisferios, que tiene los divertidos nombres de torsión yakovliana o petalia frontal derecha y occipital izquierda. A efectos prácticos, esta desviación tiene la consecuencia de que el hemisferio derecho gana en tamaño al izquierdo en el lóbulo frontal (situado detrás de la frente), mientras que pierde en tamaño en el lóbulo occipital (el más posterior del cerebro).

Pero además de ser diferentes en tamaño, lo curioso es que cada uno de nuestros hemisferios procesa la información de manera ligeramente diferente. Cada uno de nuestros hemisferios está especializado en un tipo de procesamiento de la información. El HI participa más en procesos que requieren un tratamiento de la información de manera secuencial y analítica, mientras que el HD interviene más en actividades que requieren un acercamiento global. Este tipo de especialización determina que cada uno de nuestros hemisferios sea el dominante para llevar a cabo unas funciones concretas. Así pues el HI estaría especializado en funciones como el lenguaje, el cálculo y la lógica, y el HD sería dominante para aspectos como el dibujo o el procesamiento musical.

¿Qué importancia tiene esta especialización para las emociones? Tomemos el caso de una persona que, tras un accidente de tráfico, ha sufrido lesiones en el HI. En este caso es muy frecuente, y nada anormal, que la persona se sienta triste y deprimida, además de padecer las consecuencias de su lesión. Podríamos justificar esta tristeza como una reacción lógica producida tras sufrir un accidente. Lo curioso del caso es que si estos mismos daños cerebrales se hubiesen producido en el HD en lugar de en el HI, esta

persona apenas presentaría síntomas depresivos. ¿Por qué sucede esto? La respuesta parece estar en el hecho de que el HD tiene un papel muy importante en el procesamiento de las emociones, tanto en su percepción como la expresión emocional, por ejemplo en cómo mostramos emociones con nuestra cara (véase el módulo Caras quiméricas). Por tanto, al lesionarse, se produce lo que se conoce como "anestesia emocional", es decir, las vivencias dejan de tener un impacto emocional negativo o positivo. Esta preponderancia del HD en la gestión de la información sobre emociones no significa que el HI no intervenga en nada relacionado con ellas. Por el contrario, las diferentes emociones requieren el correcto funcionamiento de estructuras localizadas en ambos hemisferios.

Caras quiméricas

Un aspecto curioso relacionado con la dominancia del HD en el procesamiento emocional es lo que se conoce como caras quiméricas. Para conseguir una cara quimérica se divide la foto de una persona en dos mitades. Luego se copia e invierte cada mitad y se juntan las dos medias caras izquierdas y las dos medias caras derechas, de tal manera que nos quedan dos caras, una hecha de la mitad derecha, y la otra de la mitad izquierda. Como ya se ha explicado, cada hemisferio controla la mitad contraria del cuerpo: el HD se ocupa de la media cara izquierda, mientras que el HI se ocupa del derecho. Pues bien, como el HD es, en la mayoría de personas, el dominante para las emociones, resulta que imprime más emoción a la media cara que controla (la izquierda) y cuando miramos dos caras quiméricas, resulta que todo el mundo dice que las caras hechas con las medias caras izquierdas son más emocionales. Parece que esta predisposición del HD está presente no sólo en todos los primates, sino también en muchos otros mamíferos. Proponemos hacer el mismo montaje con la propia foto o la de otra persona para descubrir si hay un hemisferio emocionalmente dominante.

Figura 10.1: Fotografía original de un rostro y composiciones con dos mitades idénticas.

10.3. Circuitos cerebrales dedicados a las emociones

10.3.1. La amígdala cerebral y el miedo

De todas las emociones, el miedo es de la que mejor se conocen sus procesos en el cerebro. Esto se debe, principalmente, a la semejanza de conductas relacionadas con el miedo a través de las diferentes especies. Gran parte de este conocimiento se lo debemos, sin duda, a los estudios realizados por el neurocientífico Joseph Le Doux, así como los realizados por Antonio Damasio.

El trabajo de Le Doux se ha distinguido por descubrir la relación que tiene una estructura llamada amígdala (¡y que no tiene nada que ver con las amígdalas de la garganta!) con el procesamiento del miedo. La amígdala es una estructura en forma redondeada, del tamaño de una almendra pequeña, que está situada en la parte interna del lóbulo temporal, un lugar bien escondido dentro del cerebro.

A partir de los estudios de Le Doux, se observó que al lesionar la amígdala en ratas, éstas se comportaban más mansamente. Por el contrario, cuando se estimulaba la amígdala, colocando electrodos en el cerebro de los animales, se observaba que su comportamiento se volvía agresivo. En este punto se puede pensar que si a uno le colocasen electrodos en su amígdala también se comportaría agresivamente, y en cierta manera así es, pero como se verá más adelante en este capítulo, si estimulamos otras regiones en la rata, la estimulación puede resultarles muy placentera, hasta el punto de que llegan a trabajar muchísimo para autoestimularse. En humanos podemos también observar el efecto producido por lesiones amigdalares. Algunas patologías cerebrales deterioran exclusivamente esta estructura. En estos pacientes observamos síntomas como la falta de respuesta emocional, especialmente de miedo. En la misma línea, en estudios de resonancia magnética funcional podemos ver cómo esta región se activa cuando la persona ve imágenes que suscitan miedo o ve la cara de otra persona expresando la sensación de miedo.

La amígdala tiene diferentes partes, entre ellas, el núcleo lateral, que es su puerta de entrada, y el núcleo central que actúa como puerta de salida. La amígdala recibe información de otras partes del cerebro, como la corteza cerebral (la llamada comúnmente "materia gris"), el tálamo y el hipocampo. Una vez que la información se analiza en la amígdala, ésta la envía a otras regiones cerebrales como el hipotálamo y el tronco encefálico, y devuelve la información a la corteza cerebral. Cada una de estas estructuras le aporta a la amígdala la información necesaria para sus funciones.

Gestión de reacciones ultrarrápidas ante el peligro (vía inconsciente tálamo-amígdala). Recordemos la situación que describíamos al principio, al escribir un sms distraídamente por la calle. Pues bien, aquel salto salvador del atropello se produjo gracias a la amígdala. Antes incluso de que la materia gris hubiera identificado el sonido del bocinazo o interpretado que la sombra que venía por la izquierda era un coche, la amígdala ya había enviado la orden a los músculos de saltar hacia atrás. En cierta medida podríamos afirmar que "la amígdala es responsable de que no nos pase nada

cuando se nos presenta un peligro". Para ello, no obstante, reacciona ante cualquier situación sospechosa antes de que la parte más sofisticada del cerebro sepa de qué se trata. ¿Cómo lo ha hecho? (véase el módulo El procesamiento del miedo).

El procesamiento del miedo

En el procesamiento del miedo, la amígdala recibe información por dos vías: la vía consciente, que pasa por la corteza, y la inconsciente, que proviene directamente del tálamo. El hipocampo aporta información sobre el contexto y las experiencias pasadas. Una vez que la amígdala analiza toda esta información, se ponen en marcha los mecanismos para afrontarla.

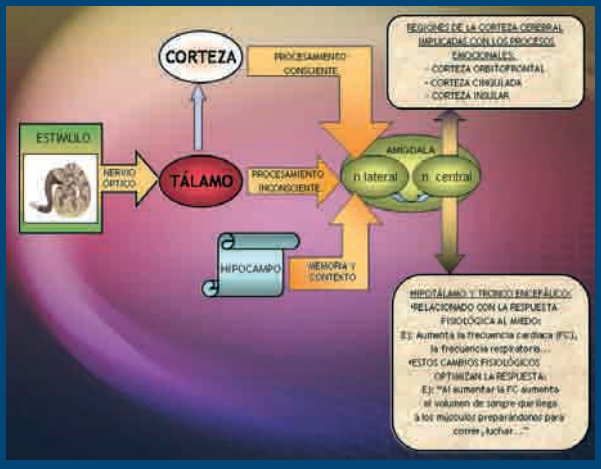


Figura 10.2: Vías implicadas en el procesamiento del miedo.

La amígdala recibe información visual directamente del tálamo, que es la puerta de entrada de la información sensorial al cerebro. Esta información está todavía sin elaborar (el tálamo y la amígdala no tienen capacidad para interpretar si lo que estamos viendo es un coche o una caja de bombones), pero la amígdala tiene la capacidad para sospechar que se trata de algo peligroso, y por tanto reacciona "por si acaso" enviando una señal de alarma a los músculos para que reaccionemos sólo 100 milisegundos después de detectar ese algo sospechoso. Muchas veces la amígdala reacciona sin motivo, ¡pero más vale reaccionar sin motivo muchas veces, que dejarte atropellar una sola vez!

Interpretación emocional de la experiencia que se está viviendo (vía consciente a través de la corteza y del hipocampo). La información procedente de la corteza cerebral es una información ya elaborada. La corteza analiza el estímulo permitiéndonos ser conscientes de él, saber qué es y dónde se encuentra. Posteriormente esta información se envía a la amígdala, donde se coteja con la memoria para decidir si se trata de un estímulo peligroso o no. En este sentido, el hipocampo actuaría como una especie de conector con experiencias vividas y otras informaciones que modularían la peligrosidad del estímulo. Por ejemplo, en el caso del casi atropello, la corteza cerebral informa que lo que venía a atropellarte por la izquierda era un coche, la amígdala

se encargará de teñir de miedo esta experiencia que se acaba de tener, y el hipocampo permitirá consolidar el recuerdo "escribir un sms por la calle distraídamente" teñido de miedo, de tal manera que en el futuro cuando queramos escribir un sms por la calle, nos nacerá un hormigueo en el estómago que nos indicará "mejor no hacerlo, porque nos pueden acabar atropellando".

Una vez que la información es procesada por la amígdala, ésta envía conexiones a la corteza cerebral (concretamente a las áreas relacionadas con el procesamiento emocional), el hipotálamo y al tronco encefálico. El hipotálamo y el tronco encefálico se encargan de mantener las funciones vitales del ser humano. Las conexiones de la amígdala con estas dos estructuras son las responsables de la taquicardia, la sudoración y el resto de respuestas fisiológicas asociadas al miedo. Estos cambios fisiológicos preparan al individuo para reaccionar rápidamente ante estímulos peligrosos.

10.3.2. La ínsula y el asco

Si miramos el cerebro por uno de los lados, observaremos que tiene una gran hendidura horizontal, denominada cisura de Silvio. Si la abrimos, veremos que en el fondo hay más cerebro con los pliegues típicos de la corteza cerebral. Esta parte del cerebro es lo que se conoce como corteza insular o ínsula. Podemos dividir la ínsula en dos partes en función de las regiones con las que está conectada. La parte anterior está conectada con la amígdala, y la parte posterior, con la corteza somatosensorial (que se encarga del procesamiento de los estímulos sensoriales procedentes de las diferentes partes del cuerpo).

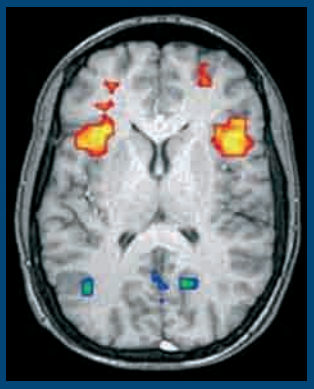
Es sobre todo la parte anterior la que tiene más importancia en los procesos emocionales. Este área procesa información relacionada con los estímulos olfativos, gustativos y viscerales. No es de extrañar, por tanto, que este área se encargue del procesamiento de emociones como el asco. En estudios de neuroimagen funcional, que permiten ver el cerebro en funcionamiento mientras percibe y piensa (véase el módulo Técnicas de neuroimagen), se ha observado cómo se activa esta región cuando la persona ve imágenes de caras que expresan asco u otras imágenes desagradables, como alimentos en mal estado o heridas abiertas.

La ínsula se ha relacionado también con la percepción del dolor. Como hemos visto, además de comunicarse directamente con la amígdala, la parte posterior de la ínsula está conectada con la corteza somatosensorial. Concretamente, recibe información sobre las sensaciones corporales y elabora la sensación de dolor. Aparte del asco y el dolor, la corteza insular también estaría implicada en ciertos tipos de tristeza con componente visceral, o lo que popularmente conocemos como "sensación de angustia".

Llegados este punto, surge la siguiente pregunta: ¿Qué tienen en común las sensaciones de asco, dolor y angustia? Proponemos realizar el siguiente ejercicio: pensar en la última vez que uno percibió cada una de estas sensaciones e intentar reexperimentar durante un minuto la sensación de asco, la sensación de dolor y la sensación de una tristeza angustiosa. Seguramente notarás cierto hormigueo desagradable, común a todas ellas, procedente del estómago. La actividad en la ínsula se acompaña de este tipo de sensaciones.

Técnicas de neuroimagen

La introducción de las nuevas tecnologías de visualización cerebral ha representado uno de los avances más productivos de los últimos 20 años, ya que ahora se puede examinar el cerebro al mismo tiempo que se registra su actividad metabólica, eléctrica o cognitiva mediante la resonancia magnética nuclear funcional (fMRI, en sus siglas en inglés) o la tomografía de emisión de positrones (PET, en sus siglas en inglés). La fMRI se basa en las propiedades magnéticas de la sangre que va al cerebro con oxígeno y retorna sin él. La diferente proporción del consumo de oxígeno en las distintas partes del cerebro permite que las máquinas de fMRI identifiquen las áreas cerebrales que están activas en un momento determinado (figura 10.3). Como no utiliza ninguna radiación, ni se tiene que inyectar ninguna sustancia, supone un avance inocuo y preciso para estudiar el cerebro. Por otro lado, el PET mide la actividad en el cerebro de ciertas substancias que se han marcado con un elemento radiactivo y que se han inyectado en la sangre de la persona que queremos estudiar (figura 10.4). Aunque es mucho más caro, y tiene efectos radiactivos sobre la persona, el PET permite estudiar la actividad y localización cerebral de muchas substancias importantísimas, como los neurotransmisores, que no se pueden observar con la fM



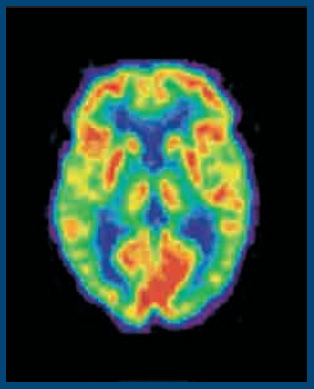


Figura 10.3: Imagen cerebral de resonancia magnética nuclear funcional

Figura 10.4: Imagen cerebral de tomografía de emisión de positrones

10.3.3. La corteza orbitofrontal y la ira

La corteza orbitofrontal (COF) es la región del lóbulo frontal, el más anterior del cerebro, que está situada justo encima de los ojos. Sabemos desde hace mucho tiempo que los factores genéticos y ambientales influyen en la personalidad del individuo, pero el caso de un trabajador de ferrocarril llamado Phineas Gage, que sufrió unas lesiones muy particulares en la COF, puso de manifiesto que algo tan etéreo como nuestra personalidad depende de algo tan tangible cómo el cerebro (véase el módulo La asombrosa historia de Phineas Gage).

La asombrosa historia de Phineas Gage

Phineas P. Gage nació en 1832. Trabajaba como dinamitero en la construcción de líneas de ferrocarril, y era un hombre querido y respetado por sus familiares y amigos. Sus jefes estaban muy orgullosos de él, ya que era un trabajador implicado y responsable. El 13 de septiembre de 1848, mientras utilizaba una vara de acero para introducir dinamita en un agujero, la carga explotó y la vara salió disparada entrándole por la mejilla y saliéndole por la parte superior del cráneo. Sorprendentemente, Phineas no murió, ni siquiera llegó a perder la consciencia a pesar de que la mayor parte de su lóbulo frontal izquierdo estaba completamente destrozado. A los pocos meses del accidente, volvió al trabajo, pero al cabo de unos días fue despedido. Sus jefes decían que se había vuelto irreverente y grosero. No mostraba ningún tipo de respeto por los demás. Ahora era una persona desinhibida, caprichosa, impaciente e infantil, y con nula capacidad de planificación o previsión del futuro. Sus familiares y amigos también notaron este espectacular cambio, llegando a afirmar que esa persona no era Phineas. Tras la lesión en el frontal, Phineas nunca volvió a ser el mismo. La persona en la que se había convertido murió el 21 de mayo de 1860. Siete años después su cuerpo fue exhumado y actualmente su cráneo y la vara que lo atravesó se encuentran en el Warren Museum of the Medical School of Harvard University.

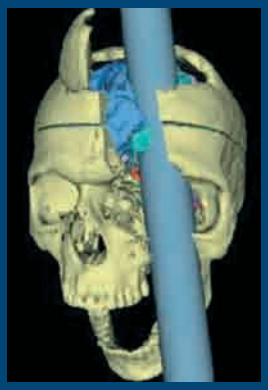


Foto 10.5 : Diagrama de la lesión craneal y cerebral de Phineas Gage
Fuente: Ratiu P, Talos IF, Haker S, Lieberman S, Everett P (2004). The tale of Phineas Gage, digitally remastered. Journal of Neurotrauma 21 (5): 637-43.

Tras lo sucedido al pobre Phineas Gage, se empezaron a estudiar los cuadros conductuales de pacientes con lesiones similares. La descripción de su conducta dio lugar a lo que ahora se conoce con el término de síndrome orbitofrontal. Los pacientes con este síndrome se convierten en personas despreocupadas y desinhibidas que, pese a conocer las normas sociales, no las respetan en absoluto. Es más, recientemente se ha observado que si las lesiones en la COF se producen tempranamente en el desarrollo, los afectados son incluso incapaces de adquirir las normas sociales de comportamiento. Es decir, no sólo no hacen caso de las normas, sino que ni siquiera saben lo que está bien o mal.

Dado el interés general que suscitó el tema, se llevaron a cabo múltiples investigaciones.

En 1890, Friederich Golz observó que tras realizar determinadas lesiones en el cerebro de perros, éstos dejaban de comportarse agresivamente. Posteriormente John Fulton y Carlyle Jacobsen demostraron que la extirpación del lóbulo frontal producía efecto de sedación en monos agresivos. Este hecho incitó al Egaz Moniz a lesionar el lóbulo frontal (o lobectomizar) a 20 pacientes psiquiátricos, que tras la intervención, se convertían en personas "tranquilas y relajadas". En 1942 más de 5000 pacientes habían sido lobectomizados, y en 1949 Moniz ganó el premio Nobel por sus técnicas de lobectomía (figura 10.6).

Figura 10.6: Egas Moniz precursor de la lobotomía. Esta técnica fue empleada en psiquiatría hasta mediados del siglo XX.

Pero, ¿qué quería decir "una conducta tranquila y relajada"? Pese a que los pacientes con graves problemas psiquiátricos mejoraban al reducirse su agresividad y ansiedad, la mayoría se volvían irresponsables e infantiloides. Ya no eran agresivos, pero muchos se convertían en personas incapaces de valerse por sí mismas. ¡Afortunadamente la lobectomía ha dejado de aplicarse de esta manera en la psiquiatría moderna!

Las lobectomías abrieron la puerta a la investigación entre la COF y la ira o conducta agresiva. Estudios con técnicas de neuroimagen ponen de manifiesto cómo esta región se activa cuando la persona realiza un juicio moral sobre lo que es correcto o incorrecto hacer. Por otra parte, al estudiar individuos con conducta psicopática se observa que no activa –o activan en menor medida– esta región mientras reflexionan sobre lo que es moralmente correcto.

En resumen, la COF parece estar relacionada con la adquisición y la puesta en práctica de las normas sociales. Cuando esta estructura no funciona correctamente perdemos nuestra guía sobre la cognición social, y el individuo se convierte en un ser incapaz de actuar pensando en los demás. Aparte de la COF, existen otras regiones y sustancias relacionadas con la conducta agresiva. A nivel neuroquímico, destaca el papel de una sustancia, que actúa como neurotransmisor cerebral, conocida como serotonina. Varios estudios muestran que a menos serotonina, más conducta agresiva. Se ha observado, por ejemplo, que se produce una reducción de serotonina en personas que se vuelven violentas tras ingerir alcohol, o en niños con problemas de conducta. Parece ser que el descenso de esta sustancia aumenta la impulsividad y, por consiguiente, la agresividad del individuo. Por último, también se ha relacionado la conducta agresiva con determinadas alteraciones en el lóbulo temporal.

10.3.4. Los ganglios basales y la satisfacción

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos de sustancia gris situados en la profundidad del cerebro. Tienen nombres curiosos, como núcleo caudado, núcleo putamen, globo pálido y núcleo accumbens. Estos núcleos participan en muchas actividades del organismo, especialmente en el control de movimiento y la postura corporal. De hecho, la degeneración de las neuronas que envían un neurotransmisor llamado dopamina a estos núcleos (en especial el caudado y el putamen) es la causante de enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, los ganglios basales también participan en el procesamiento emocional. Gracias a estudios de neuroimagen funcional se ha observado que los ganglios basales participan en el procesamiento de imágenes agradables, recuerdos de anécdotas felices o en la recepción de una recompensa. Esto ha llevado a apuntar la importancia que tienen estos núcleos en el procesamiento de emociones agradables, como la satisfacción o el placer.

De entre los ganglios basales, el circuito emocional mejor estudiado es un circuito relacionado con la sensación de placer, el llamado circuito mesolímbico, que relaciona una región conocida como área tegmental ventral (ATV) con el núcleo accumbens. Este circuito fue inicialmente descrito a partir de estudios de autoestimulación en animales de laboratorio. A estos animales se les implantaba un electrodo dentro del cerebro, que activaba este circuito cada vez que el animal apretaba una palanca. Se observó como la actividad era tan placentera que los animales apretaban la palanca más de mil veces en una hora.

Se ha relacionado este circuito con placeres básicos como los producidos por el comer, el beber o la conducta sexual, pero también con otros placeres como la obtención y el consumo de droga en personas con problemas de adicción a diferentes sustancias.

10.3.5. La corteza cingulada y la tristeza

La corteza cingulada se encuentra en la parte interior de los hemisferios. Es como una media luna que bordea el cuerpo calloso, que es el conjunto de fibras nerviosas que conectan un hemisferio con el otro. La corteza cingulada se puede dividir en dos partes principales: la parte anterior o corteza cingulada anterior (CCA) y la parte posterior

o corteza cingulada posterior (CCP). Como en el caso de la ínsula, es la parte anterior la especializada en el procesamiento de las emociones, además de encargarse de avisar cuando hay un problema y poner en marcha los mecanismos necesarios para solucionarlo. La parte anterior está estrechamente conectada con estructuras como la amígdala, el núcleo accumbens, el hipotálamo, el hipocampo y la corteza orbitofrontal. La parte posterior comunica directamente con áreas prefrontales, parietales y motoras, y tiene un papel más cognitivo relacionado con mecanismos de la atención.

Las personas con lesiones en la corteza cingulada tienen problemas para mantener la atención y pierden las ganas de llevar una vida activa. En casos graves, dejan de hablar, moverse o comer, pudiendo llegar a morir. En estudios de neuroimagen en los que se observa el cerebro en funcionamiento, se ha visto que esta región está relacionada con sentimientos como la vergüenza, la culpa, los remordimientos o la lástima. La relación entre tristeza y CCA proviene de los estudios realizados con pacientes con depresión. En estos pacientes se ha observado cómo el CCA funciona poco y mal, y por el contrario, en personas con euforia exagerada, funciona demasiado. La mayoría de personas con trastornos depresivos graves, además de estar tristes, presentan, entre otros síntomas, una falta de motivación por las cosas: pierden las ganas de hablar, de comer, de salir, etc. Estos pacientes también experimentan un enorme sentimiento de culpa y de lástima hacia ellos mismos y hacia el mundo en general. Toda su existencia se les plantea como un enorme problema que se ven incapaces de resolver. Sin duda el CCA juega un papel importante en estos síntomas.

10.4. Emoción y cognición

Las emociones son algo complejo. Muchas veces somos incapaces de entenderlas, incluso cuando las estamos experimentando nosotros mismos. Como no podía ser de otra manera, los procesos cerebrales responsables de las emociones son también complejos. Por ello, aunque hemos intentado relacionar cada una de las emociones básicas con una estructura cerebral concreta, lo cierto es que el asunto no es tan simple. Estas estructuras intercambian información con múltiples regiones cerebrales. Algunas de estas regiones se encargan del procesamiento emocional y otras están especializadas en el procesamiento cognitivo, como por ejemplo determinadas áreas de la corteza frontal. Los aspectos cognitivos permiten modular la intensidad y expresión de las emociones. Nuestros conocimientos acerca del mundo nos aportan información sobre si es indicado o no ponerse a reír, a llorar, etc. en determinadas situaciones. La cognición también es la responsable de nuestra necesidad de buscar una causa para explicar las emociones que sentimos; a veces esta atribución es acertada, pero muchas otras es sólo una justificación improvisada.

El intercambio de información entre aspectos emocionales y cognitivos también puede producirse en el sentido inverso. Es decir, las emociones también modulan nuestras facultades cognitivas. Piénsese, por ejemplo, en aquel día de nervios ante un examen en el que uno se quedó en blanco, a pesar de haber estudiado y saber perfectamente el temario. En ese caso, las emociones influyeron negativamente bloqueando las regiones encargadas de la cognición (figura 10.7).

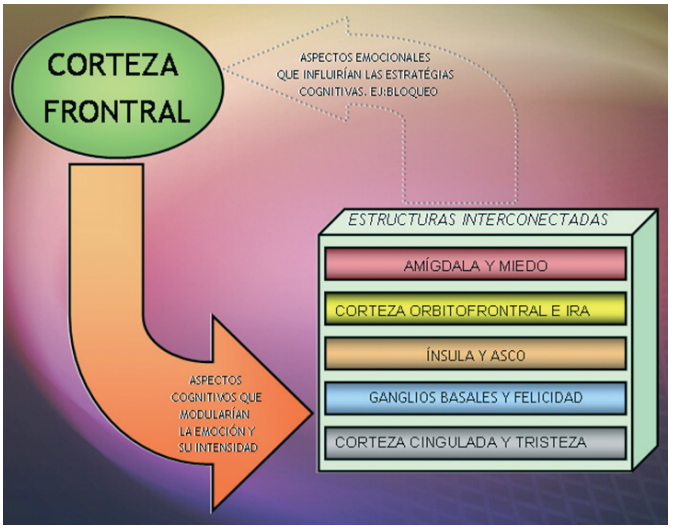


Figura 10.7: Las estructuras implicadas en el procesamiento emocional están interconectadas. Además reciben y envían información a áreas implicadas en el procesamiento cognitivo como la corteza frontal. Estas conexiones explican la influencia de la cognición sobre la emoción y viceversa.

Gracias a la influencia de los procesos cognitivos podemos ayudar a personas que padecen un trastorno depresivo. Como hemos visto, algunas depresiones son producidas por un mal funcionamiento de determinadas estructuras cerebrales como la corteza cingulada. El paciente deprimido intentará justificar esa tristeza con argumentos como: “la vida no tiene ningún sentido y por eso estoy triste”.

Las terapias psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual, pueden ser muy beneficiosas para corregir atribuciones erróneas. Estas terapias ayudan a la persona a hacer un correcto análisis sobre el porqué de su tristeza, y le ofrecen estrategias para superarla. Cabe decir, sin embargo, que en casos graves, la persona también necesitará tomar medicación para corregir el mal funcionamiento de las estructuras cerebrales y así poder beneficiarse de las estrategias cognitivas.

En resumen, en este breve repaso a la relación entre el cerebro y las emociones, se han descrito los conocimientos más actuales sobre qué son las emociones, por qué las experimentamos, qué áreas cerebrales están implicadas en el procesamiento de las emociones y de qué manera funcionan. Además, se han visto algunos casos curiosos que nos han hecho entender mejor el cerebro emocional, a la vez que hemos conocido a algunos de los investigadores y algunas de las técnicas que utilizan en sus trabajos. ¡Ahora sólo queda que el lector amplíe por sí mismo estos conocimientos con las sugerencias que te damos para leer y consultar!

¿Cuál de los hemisferios es el dominante en el procesamiento de las emociones?

Material:

- Una foto de carné.
- Papel de cebolla.
- Lápiz.
- Regla.
- Clips.
- Goma.

Procedimiento:

1. Toma la foto de carné o una fotocopia ampliada. Es importante que la foto esté centrada. Traza una línea horizontal que pase por tu nariz de tal manera que la foto quede dividida en dos partes iguales.
2. Coge el papel de cebolla y fíjalo con clips a la fotografía para que no se mueva. Marca los márgenes de la fotografía así como la línea que has trazado previamente.
3. Con mucho cuidado y paciencia empieza a calcar el lado izquierdo de tu cara en la parte izquierda del papel de cebolla.
4. Una vez hayas acabado de calcar el lado izquierdo de tu cara en el lado izquierdo del papel de cebolla, da la vuelta al papel de cebolla como si fuese una tortilla de tal manera que ahora utilizarás la otra cara del papel.
5. Fija de nuevo el papel con clips a la foto. Al haber dado la vuelta al papel ahora la parte del rostro que habías dibujado queda situada en el lado derecho. Vuelve a calcar el lado izquierdo de la cara en el nuevo lado izquierdo del papel de cebolla. Intenta que los bordes de los dos dibujos coincidan: que la nariz esté situada a la misma altura, los ojos estén centrados....
6. Si pones el papel a contraluz veras un autorretrato formado por tus dos lados derechos de la cara.
7. Realiza los mismos pasos pero ahora con el lado derecho y compara los resultados.

¿En qué dibujo tu cara te resulta más expresiva? ¿Cuál está más sonriente y cuál más seria?

¿Qué se siente al contemplar la Mona Lisa?

Óscar Vilarroya

La primera vez que contemplé la Mona Lisa fue a los 10 años, en una visita escolar a París. Al llegar al Museo del Louvre me dirigí directamente al cuadro de Leonardo. La segunda vez fue tan sólo dos horas más tarde, tras visitar todo el museo. La tercera fue unos 10 años después, al finalizar mis estudios de historia del arte, y la cuarta tuvo lugar en los días posteriores, tras mis intentos de copiar una postal de esta obra.

Mi pregunta es la siguiente: ¿Fue la experiencia consciente de mi primera visita a la Mona Lisa, como escolar, igual a la que tuve tras visitar todo el museo y volver a la pintura inicial?¿Fue esta experiencia consciente la misma que tuvo lugar a los 20 años, antes y después de intentar copiar la imagen de una postal? No me interesa en este momento la respuesta obvia de negación, que se relaciona con el hecho general de que las experiencias pasadas determinan de un modo u otro nuestras experiencias conscientes presentes.

Por el contrario, mi interés en la cuestión tiene más que ver con el *quale* de la experiencia de la Mona Lisa. Defiendo la tesis que el *quale* de una determinada experiencia con la Mona Lisa no puede restringirse a la experiencia consciente que está teniendo lugar. Opino, más bien, que las experiencias conscientes pasadas determinan la naturaleza de un *quale* (cualidad subjetiva de la percepción) en particular.

De acuerdo con este principio, la naturaleza de los qualia de la Mona Lisa y de sus experiencias no dependerá únicamente del cuadro que tengo ante mí, sino también de todas las monalisas, copias y originales, que he contemplado en el pasado, así como de todas las obras, de toda la información que he adquirido sobre la historia del arte y también de la que he obtenido al intentar copiar esta pintura.

Existen suficientes argumentos filosóficos y datos psicológicos y neurobiológicos para fundamentar la idea de que el peso del pasado no puede reducirse a una conexión causal, sino que más bien debe considerarse como una determinación causal. Pero existe una consideración contradictoria, consecuencia de esta afirmación: ¿cómo es posible que el *quale* que experimenté al contemplar por primera vez la Mona Lisa no tenga nada que

ver con el qualia experimentado tras mis estudios de historia del arte, o después de haber intentado copiar la pintura, si el *quale* rojo que experimento ahora es el mismo que experimenté la primera vez que vi este color, incluso si está compuesto por todos los distintos qualias rojos de mis experiencias pasadas?

Webs interesantes

http://www.med.ufro.cl/recursos/neuroanatomia/

Página web de neuroanatomía

http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/primero/neuroanatomia/Cursoenlinea/Main.html

Página web de neuroanatomía de la Universidad de Chile

http://www.brainconnection.com/topics/?main=fa/emotional-brain2

Página web sobre el cerebro emocional

http://www.psycheducation.org/emotion/brain%20pix.htm

Otra página web sobre el cerebro emocional

http://www.cns.nyu.edu/home/ledoux/

Laboratorio Joseph Le Doux

Lecturas recomendadas

Joseph LeDoux. El cerebro emocional. Planeta, 1999

Antonio Damasio. En busca de Spinoza: neurobiología de la emoción y los sentimientos. Crítica, 2005

José Antonio Marina y Marisa López Penas. Diccionario de los sentimientos. Anagrama, 1999

Soluciones a los juegos

Juego:
¿Cuál de tus hemisferios es el dominante en el procesamiento de las emociones?

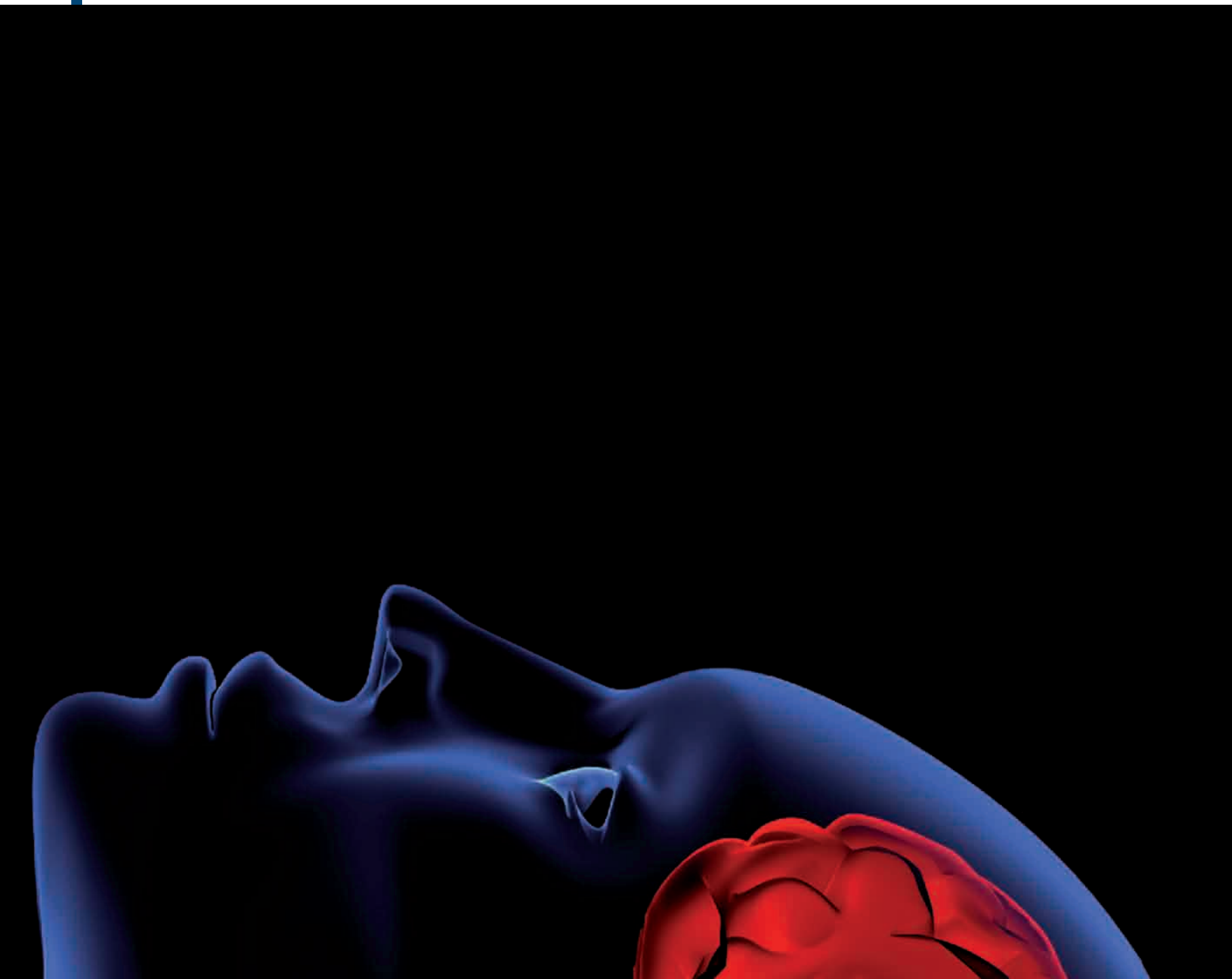
¿En qué dibujo tu cara te resultaba más expresiva?¿Cuál estaba más sonriente y cuál más seria?

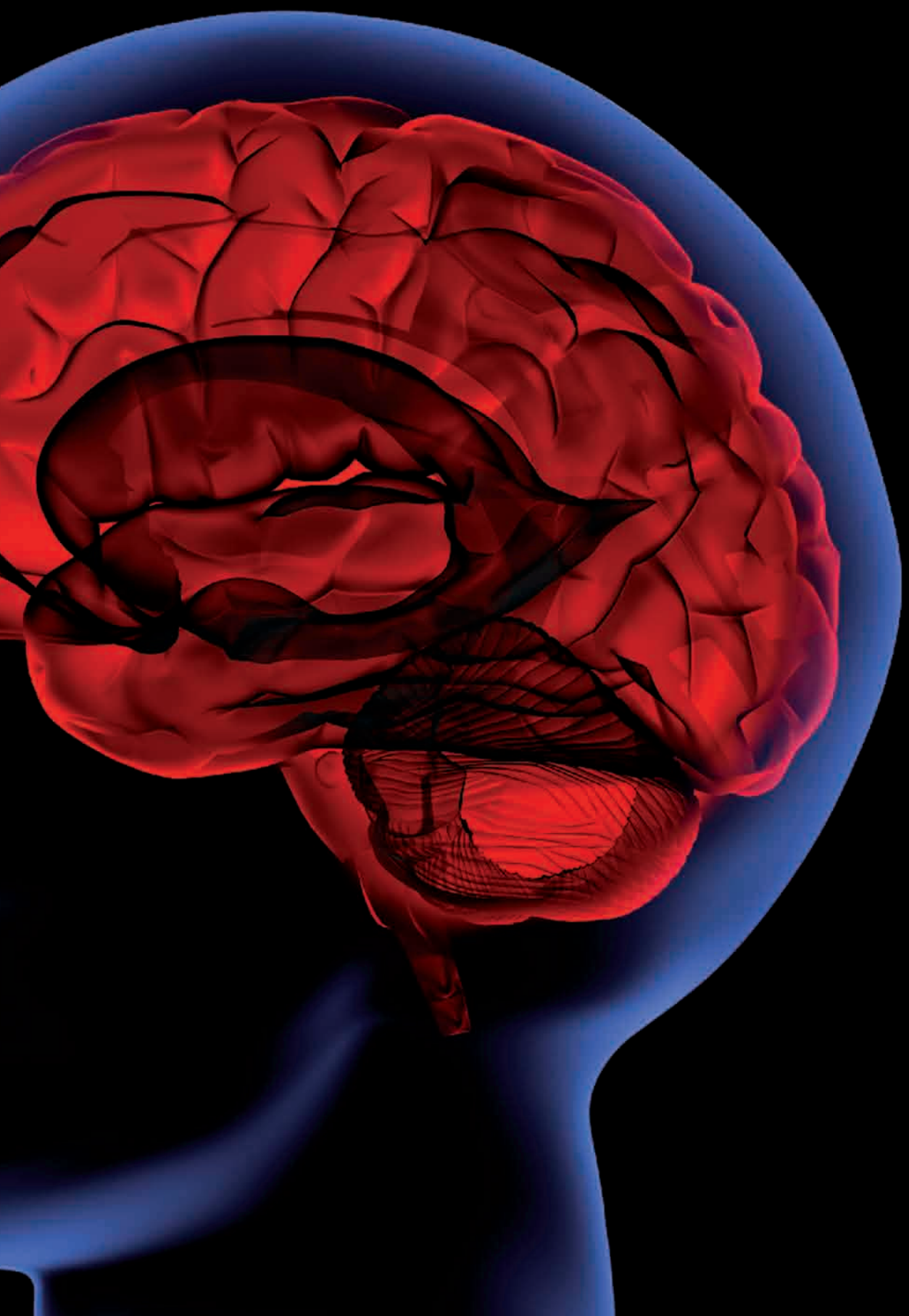
A. En el dibujo formado por las dos partes izquierdas de mi cara. Como en la mayoría de personas tu hemisferio derecho es el que trabaja más cuando expresas una emoción.

B. En el dibujo formado por las dos partes derechas de mi cara. Podemos decir que eres zurdo emocionalmente. Es decir en tu caso es el lado izquierdo el que manda cuando estás expresando una emoción.

C. Los dos dibujos expresan el mismo grado de emoción. Tus dos hemisferios trabajan a la par, ninguno domina al otro, cuando estás expresando una emoción.

11. CEREBRO Y MENTE





11. Cerebro y mente

Ignacio Morgado Bernal

11.1. ¿Qué es la mente?

No hace mucho los astrónomos descubrieron una nueva galaxia a 13.000 millones de años luz de nuestro planeta. Esa inmensa distancia señala hoy la frontera exterior del universo, pero sabemos que cualquier día, gracias a los poderosos radiotelescopios y otros ingenios, la traspasaremos y asumiremos nuevos retos galácticos. Sorprendentemente, casi al mismo tiempo que nos proponemos escudriñar el cosmos y colonizar los planetas de nuestro sistema solar, el desarrollo científico está haciendo también posible que comencemos a traspasar una frontera mucho más cercana, una sutil frontera interior que muchos hasta hace poco consideraban infranqueable: la frontera de la mente humana y su naturaleza. Hoy sabemos que la mente, nuestro mundo interior, no es otra cosa que una colección de funciones del cerebro estrechamente relacionadas, como sentir, percibir, motivarnos, recordar, emocionarnos o simplemente pensar e imaginar. Creando la mente, el cerebro nos convierte en seres inteligentes y sociales.

11.2. ¿Cómo surgió la mente y cuáles son sus características?

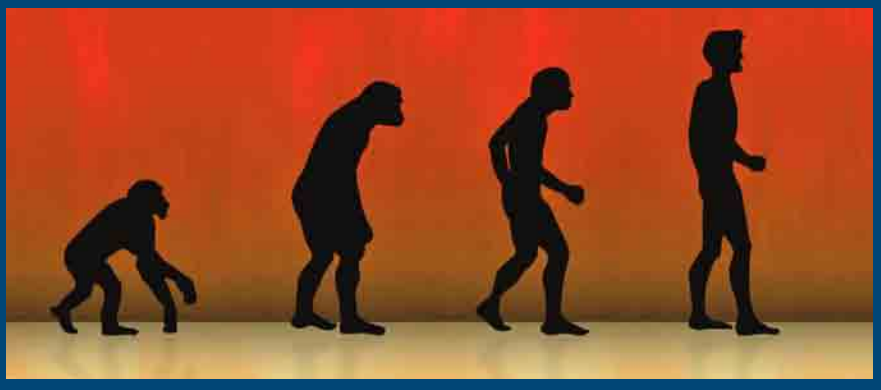
Hace unos 500 millones de años, en el mar, en animales tan primitivos como las esponjas empezaron a configurarse las primeras células nerviosas, las neuronas. Desde entonces no han dejado de multiplicarse organizándose en intrincadas redes capaces de regular el funcionamiento y la conducta de los organismos. La concentración progresiva de parte de esas redes en regiones cefálicas de los animales dio como resultado la aparición y el desarrollo de cerebros cada vez más grandes y complejos, constituidos por multitud de neuronas interconectadas mediante señales químicas y eléctricas.

Santiago Ramón y Cajal, el gran genio español de las neurociencias, se adelantó a su tiempo al concebir que la estructura íntima del tejido nervioso justificaba sus funciones y capacidades inteligentes. Confirmando sus relevantes intuiciones, hoy sabemos que la estrecha separación entre las neuronas, que él puso de manifiesto como nadie y que posteriormente fue denominada sinapsis, permite que esas células trabajen como microprocesadores analógico-digitales, como minúsculos centros de integración informativa donde se toman decisiones fisiológicas que trascienden al comportamiento de los organismos. Nuestro cerebro contiene billones de esos microprocesadores inteligentes constituidos por neuronas y sinapsis. Pero sería a todas luces erróneo confundir al cerebro humano con un poderoso ordenador, pues su complejidad estructural le confiere capacidades y funciones que superan con creces a las de cualquier ingenio informático por sofisticado que sea.

¿Hacia dónde evolucionan la mente y el cerebro humanos?

Sorprendentemente, el cerebro humano parece haber disminuido de peso con el tiempo. En los albores de nuestra especie (Homo sapiens sapiens), hace unos 35.000 años, pesaba por término medio 1.450 gramos. En el hombre de hoy tiene un peso medio de 1.300 gramos, es decir, en ese tiempo ha disminuido unos 100 gramos. ¿Por qué esa reducción? Hemos de decir que la misma se ha producido en paralelo a una disminución del peso corporal y que ello no parece haber afectado negativamente a las cualidades mentales. El peso, a fin de cuentas, no parece un determinante exclusivo de la inteligencia. Si así fuera, las ballenas orcas, con un cerebro de 7.500 gramos, serían los seres más inteligentes de nuestro planeta.

John Morgan Allman, profesor de biología del Instituto de Tecnología de California (Estados Unidos), tiene una explicación muy interesante para la reducción de peso cerebral. Hace unos 15.000 años el hombre ya domesticaba a los lobos. Con su agudo oído estos animales le proporcionaron protección al tiempo que ellos mismos se beneficiaban obteniendo regularmente comida y cuidados para sacar adelante sus crías. Pero al reducirse la necesidad de buscar permanentemente su propio sustento y protección para sobrevivir, disminuyó el tamaño de sus cerebros. Es decir, la domesticación parece cambiar la estructura y el funcionamiento cerebral, reduciendo su tamaño. Según el profesor Allman, con inventos como la agricultura y la tecnología el hombre se ha domesticado también a sí mismo, y esa podría ser la razón por la que su cerebro ha perdido peso. ¿Acaso en el mundo futuro que construyamos seguirá disminuyendo el peso de nuestro cerebro?, ¿se acelerará ese proceso con los nuevos retos y desarrollo de la tecnología?, ¿cambiarán nuestras capacidades mentales? No lo sabemos, pero lo que parece obvio es que nuestra propia conducta es un determinante crítico de nuestro destino como especie biológica



John M. Allman

Profesor de Psicobiología del Instituto de Tecnología de California (Estados Unidos), obtuvo su doctorado en 1970 en la Universidad de Chicago. Su investigación se centra en los aspectos del desarrollo evolutivo y ontogenético del cerebro, centrándose en el desarrollo y función del córtex cingular. Utilizando técnicas de reconstrucción tridimensional mediante sistemas de imagen computerizados el laboratorio analiza muestras de cerebros en vivo y post mortem de especies modernas, así como muestras fósiles.

Tal complejidad no es fruto de un desarrollo aislado del cerebro. Junto a sus determinantes genéticos, su medio externo ha sido siempre fundamental para conformarlo y dirigir el proceso de su evolución. Es decir, el desarrollo del cerebro y su funcionamiento no son concebibles sin la aportación permanente de su entorno, sea éste el propio organismo o el medio ecológico o social en el que se desenvuelve. Desde el principio, las neuronas se especializaron en captar la información del ambiente (luminosa, mecánica, etc.) que los organismos necesitaban para organizar sus sistemas de supervivencia. Cuando ese medio se hizo más complejo muchas se especializaron también en el análisis preciso y en la valoración del significado de los cambios ambientales. Aparecía así progresivamente el característico manto de tejido nervioso que envuelve al cerebro y que llamamos corteza cerebral. Con ella se desarrollarían extraordinariamente las capacidades perceptivas y la inteligencia de los animales.

"El cerebro es el único ejemplo en el que la evolución ha proporcionado a una especie un órgano que no sabe cómo utilizar; un órgano de lujo para el que pasarán miles de años hasta que su dueño llegue a usarlo adecuadamente, si es que lo aprende alguna vez".

Arthur Koestler

De ese modo, en el curso de la evolución los organismos dotados de cerebro adquirieron y perfeccionaron procesos como el aprendizaje, la memoria, las motivaciones y las emociones, es decir, los constituyentes de la mente. Primero fueron meras respuestas reflejas, automáticas, en ausencia o parquedad de sensaciones (rechazar el contacto con un objeto, huir de ciertas luces o sonidos, salivar o comer en presencia de comida, copular en presencia de una pareja, etc.), resultantes de una programación genética innata, el simple transcurrir del tiempo o la experiencia previa. Pero cuando los cerebros alcanzaron un determinado volumen y complejidad, especialmente en su manto cortical, una parte de esos procesos empezó a ser percibida por los propios organismos como un estado consciente. Es decir, aparecieron las experiencias lúcidas, como el reconocimiento consciente de objetos familiares, el hambre y la sed como tales, el apetito sexual, el miedo o los recuerdos mentalmente imaginados de acontecimientos pasados. Surge el pensamiento y con él el razonamiento y la imaginación creativa. Lo que hasta entonces había sido una mente desapercibida y automática se torna mente consciente y reflexiva, un mundo interior sin límites aparentes.

Es, precisamente, la consciencia, y no la mente, lo que desaparece cuando nos desmayamos o nos anestesian en un quirófano. Pero del mismo modo que la imagen de un televisor nos informa del resultado final del procesamiento de la información que tiene lugar en sus circuitos electrónicos y no del proceso mismo que tiene lugar en ellos, la consciencia no es más que un estado informativo de la mente que nos permite conocer el resultado final del sofisticado análisis y procesamiento de información que tiene lugar continuamente en nuestro cerebro. Más cerca del proceso mismo, pero lejos aún de su explicación, las técnicas modernas de tomografía o resonancia magnética funcional nos ofrecen vistosas imágenes cromáticas de aquellas partes o regiones del cerebro cuyas neuronas están activas al unísono de los procesos mentales, sean o no conscientes. Aún con sus limitaciones, incluyendo la de no ser una ventana abierta a todos los procesos y contenidos de la mente, el fenómeno de la consciencia constituye una experiencia singular extraordinariamente útil, pues confiere a los organismos una gran flexibilidad para interpretar el mundo y regular su propio comportamiento.

11.3. Las facultades mentales del hombre moderno

Dotados ya de una mente consciente, las presiones y dificultades ambientales para protegerse, hallar comida y reproducirse, generaron en nuestros antepasados homínidos la necesidad y el deseo de relacionarse más estrechamente entre ellos, de ayudarse y cooperar para afrontar más eficazmente tales dificultades. En ese contexto, en un tiempo aún bastante indeterminado, aparece progresivamente el lenguaje hablado, una pieza fundamental para la socialización de los homínidos. Fundamental no sólo por ser un vehículo de comunicación, sino también, y quizá más importante, por catapultar las propiedades de

Figura 11.1: Craneo fósil de *Homo heidelbergensis.* El volumen de su cerebro era similar al del hombre actual.
Fuente : http://www.ucm.es/info/paleo/ata/albumes/hsima.htm

la mente, pues los fonemas y los sintagmas, engarzados mediante la sintaxis, constituyen el mejor sistema concebible de representación de cualquier entidad, real o imaginada, concreta o abstracta, en la mente humana con independencia del contexto. Nadie, por ejemplo, imagina a un animal como el gato, que no tiene la capacidad humana del lenguaje, diciéndose a si mismo "mi casa está dos calles a la izquierda y una a la derecha", es decir, utilizando el lenguaje interior como un sistema de representación del mundo en su mente. Los humanos podemos hacerlo gracias a nuestro poderoso sistema lingüístico.

Vemos entonces cómo el desarrollo del cerebro convierte a los organismos en seres inteligentes y sociales, capaces de cooperar para adaptarse a las condiciones de su entorno. En su sentido más común, la inteligencia comienza entre medio y un millón de años atrás, en nuestro antepasado conocido como Homo heidelbergensis (figura 11.1). Con un cerebro de proporciones parecidas al actual (unos 1.125 centímetros cúbicos, según uno de los cráneos fósiles hallado en la sierra burgalesa de Atapuerca), este homínido era ya capaz de organizar espacialmente sus campamentos, de pescar, cazar y transportar materias primas desde lugares distantes, así como de fabricar ornamentos y elaborar tumbas. Su perspicacia e inteligencia le permitieron colonizar el clima inhóspito de Europa y Asia. Tales habilidades reflejan la posesión de una mente sofisticada cuya permanente evolución culminará en el Homo sapiens sapiens, en nosotros.

En el largo proceso evolutivo, la mente humana alcanza su cenit cuando el desarrollo del cerebro le permite ser consciente de su propia existencia, cuando los seres inteligentes son capaces de reflexionar acerca de sus propios pensamientos y los de los demás, es decir, cuando aparece la facultad de autoconsciencia. Con ella, el hombre moderno va a conducirse atribuyendo a los otros una mente como la propia, que reflexiona y toma decisiones a partir de sus experiencias, creencias, sentimientos, expectativas e intenciones. A ello hay que añadir la capacidad de experimentar en uno mismo los sentimientos ajenos, es decir, la empatía, completando un cúmulo de facultades mentales que potenciaron sobremanera la inteligencia y organización sociales del hombre actual.

La dicotomía mente-cerebro

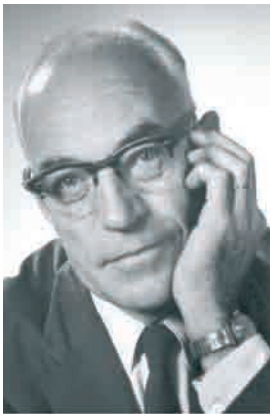
En los últimos años han surgido en neurociencia nuevas técnicas y planteamientos teóricos que han revolucionado el campo y permiten una aproximación científica y rigurosa al estudio de la mente, poniéndola a prueba no sólo de los psicólogos, neurocientíficos y filósofos, sino también de los físicos, matemáticos, filólogos, ingenieros y, por supuesto, de los estudiosos de la inteligencia artificial. Hoy en día, gracias a los nuevos métodos "no invasores" como la resonancia magnética funcional (fMRI, en sus siglas en inglés) podemos obtener imágenes en tiempo real de las regiones del cerebro que están activas cuando realizamos una determinada actividad mental, como percibir una cara conocida, hacer un cálculo aritmético, recordar una determinada situación o simplemente tener miedo, estar emocionados, mientras el individuo piensa, mira, oye, calcula, habla, lee, etc. Otros desarrollos teóricos y tecnológicos de la neurobiología permiten también abordar el estudio experimental de las sustancias químicas, las moléculas e incluso los genes relacionados con procesos mentales específicos.

(Continua en la página siguiente)

La neurociencia cognitiva está ahora en condiciones de desenmascarar muchas de las estructuras y procesos fisiológicos del cerebro que se relacionan con fenómenos como la percepción y las motivaciones, las emociones, el aprendizaje y la memoria, el lenguaje o la conciencia. Al mismo tiempo, los teóricos de la cognición y los ingenieros informáticos son capaces de diseñar y construir redes neurales artificiales y máquinas inteligentes que emulan a la inteligencia biológica. Incluso se han dado ya los primeros pasos para implementar algunos elementos emocionales simples en los ordenadores, algo que hasta nos asusta. Nunca como hoy habíamos estado tan cerca de un conocimiento científico de la mente y la inteligencia humanas.

Figura 11.2: La creación de Adán, de Miguel Ángel Buonarotti, en el techo de la Capilla Sextina del Vaticano.

Pero sería ingenuo pensar que el camino por andar es corto o fácil. En realidad, mucho de lo que sabemos son sólo aproximaciones parciales o correlaciones entre la actividad del cerebro y los procesos mentales, sin que todavía hayamos sido capaces de establecer relaciones consistentes de causa–efecto en fenómenos cognitivos fundamentales, como el de la conciencia.



John Eccles

Pese a que el monismo materialista es la corriente predominante entre los científicos que estudian el cerebro humano, hay también posturas dualistas como la que mantiene el neurólogo John Eccles. Sir John Eccles es un neurofisiológico australiano, premio Nobel en 1963 junto a Hodkin y Huxley, por sus trabajos en neuroexcitabilidad. En su libro La persona humana en su relación bipolar con el cerebro (1976), basado en la existencia de los fenómenos parapsicológicos, plantea un modelo en el cual "la mente no es una entidad física".

Según Eccles, el cerebro no es una estructura lo suficientemente compleja para dar cuenta de los fenómenos relacionados con la conciencia, por lo que hay que admitir la existencia autónoma de una mente autoconsciente distinta del cerebro, como una realidad no material ni orgánica que ejerce una función superior de interpretación y control de los procesos neuronales

Antonio Damasio

Antonio Damasio, es catedrático de neurobiología y director del Departamento de Neurología de la Universidad de Iowa (Estados Unidos). En su libro El error de Descartes (1994) expone que el cuerpo aparece antes que la mente tanto ontogénica como filogenéticamente. Por lo tanto, lo físico es sustrato obligado de lo pensante: "es indiscutible que la mente viene del cerebro".

Propone una explicación biológica a la actividad mental, en base a los conocimientos neuropsicológicos actuales. Esto implica que, contrario a lo que propuso Descartes, la mente sí se rige por las leyes de la materia (causa-efecto): "somos y después pensamos, y pensamos sólo en la medida que somos, porque las estructuras y operaciones del ser causan el pensamiento".

Somos, en definitiva, un producto de la permanente interacción entre los organismos y sus genes con el mundo que los rodea; una interacción que ha producido cerebros y mentes capaces de afrontar las situaciones ambientales más adversas para garantizar la supervivencia y reproducción de sus organismos huéspedes. Quizá nada nos hace tan humanos como la capacidad de experimentar emociones y sentimientos, pues éstos son determinantes fundamentales de buena parte de nuestro comportamiento, sea egoísta o altruista, competitivo o cooperativo.

Sin embargo, la experiencia ha demostrado que aquello que nos hace humanos puede desencadenar también pasiones controvertidas que nos pueden llevar al abismo de la ceguera y la incomprensión, y con ellas a la violencia, la destrucción mutua o incluso el suicidio altruista. Es decir, los mecanismos de rivalidad y competencia que han prevalecido en la evolución, pueden volverse contra nosotros mismos. Pero nuestra mente es tan plástica y modificable como lo es nuestro cerebro, cuyos circuitos y funcionamiento se reajustan constantemente durante toda la vida en función de nuestras experiencias cotidianas.

Como no podía ser de otro modo, la educación cambia consistentemente nuestra mente y nuestro comportamiento porque cambia nuestro cerebro. De ahí que, en buena medida y gracias a ella, la evolución ha puesto el destino del hombre en sus propias manos. Siendo así, nuestro sentido de la responsabilidad, que también es un producto mental de la evolución del cerebro, debería conducirnos a un mundo más solidario y mejor que el que hoy tenemos.

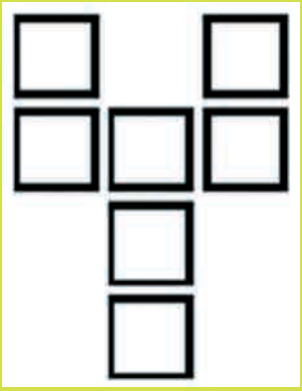
Gimnasia mental: ¡Pon tus neuronas a trabajar!

Acertijo matemático

Dime, si eres entendido,
Esto cómo puede ser
Ni tres son menos que cuatro
Ni dos son menos que tres

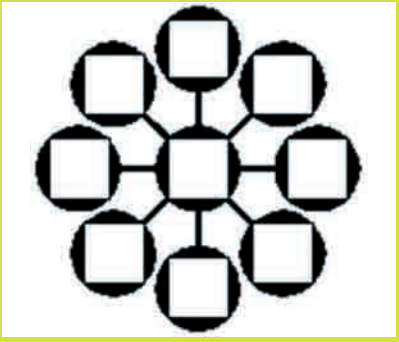
Dos son tres si bien se advierte;
Tres son cuatro si se mira;
Cuatro seis, y de esta suerte,
Seis son cuatro sin mentira.

Juegos numéricos



1. Siete números en la Y griega

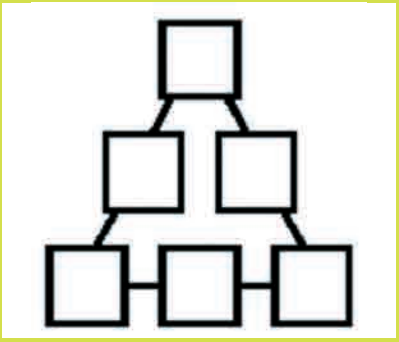
Coloca las cifras del 1 al 7 en el siguiente tablero, de manera que dos números consecutivos no estén juntos ni vertical, ni horizontal, ni diagonalmente.



2. La rueda numérica

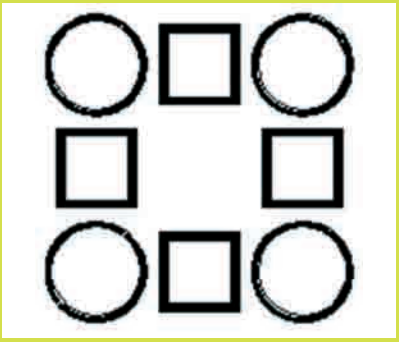
Sitúa los números del 1 al 9 en los cuadros del tablero, de forma que todas las líneas de tres números sumen 15.

(Continua en la página siguiente)



3. El triángulo que suma igual

Distribuye las cifras del 1 al 6 en el tablero, de forma que la suma de cada lado del triángulo sea la misma.

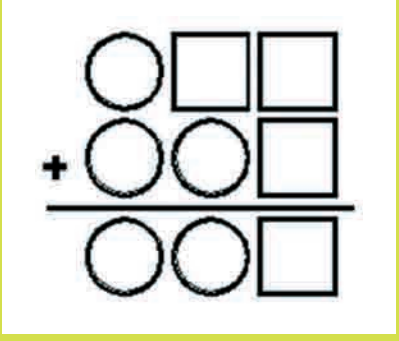


4.- El cuadro de números.

Coloca los ocho primeros números en el tablero, de forma que cada número que esté en un cuadrado, sea la diferencia de los que están en los círculos a sus lados.

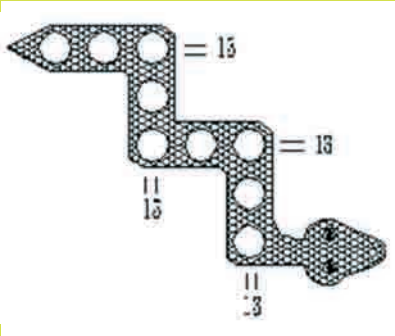
5. Ocho números en línea

Coloca las cifras del 1 al 8 en los cuadros de la siguiente línea, de forma que la diferencia, en un orden o en otro, entre dos números vecinos, no sea nunca menor que 4



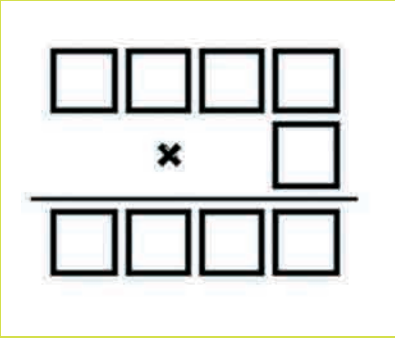
6. Pares e impares en una suma

Con los números del 1 al 9 realiza la suma que aparece en el tablero, colocando los números pares en los cuadrados y los impares en los círculos.



7. La serpiente súmica

Sitúa sobre los círculos de la serpiente los números del 1 al 9, de manera que cada línea de tres números, sume 13.



8. El producto con nueve números

Coloca las cifras del 1 al 9 sobre el tablero, de forma que el producto resultante sea correcto.

Fuente: http://platea.pntic.mec.es/~aperez4/

Webs interesantes

http://evolution.berkeley.edu/

Página web para comprender la evolución de los seres vivos.

http://brainmuseum.org/

Página web de anatomía comparativa de diferentes cerebros

Lecturas recomendadas

Nolasc Acarín. El cerebro del rey. RBA Editores, 2002.

John M. Allman. El cerebro en evolución. Ariel, 2003.

Francisco Mora. El reloj de la sabiduría : tiempos y espacios en el cerebro humano. Alianza Editorial, 2002.

Ignacio Morgado (ed). Psicobiologia: de los genes a la cognición y el comportamiento. Barcelona, 2005.

Ignacio Morgado. Emociones e inteligencia social: las claves para una alianza entre los sentimientos y la razón. Ariel, 2006.

Jesús Mosterín . La naturaleza humana. Espasa Calpe, 2006.

Soluciones a los juegos

Acertijo matemático

Se trata del número de letras que componen la palabra de cada número.

Dime, si eres entendido,
Esto cómo puede ser
Ni tres son menos que cuatro ***(tres tiene cuatro letras, no es menos que cuatro)***
Ni dos son menos que tres ***(dos tiene tres letras no es menos que tres)***
Dos son tres si bien se advierte; ***(dos tiene tres letras)***
Tres son cuatro si se mira; ***(tres tiene cuatro letras)***
Cuatro seis, y de esta suerte, ***(cuatro tiene seis letras)***
Seis son cuatro sin mentira ***(seis tiene cuatro letras)***

Juegos númericos

Fuente: http://platea.pntic.mec.es/~aperez4/

V. GLOSARIO

A

- **Ácido gamma-aminobutírico.** Uno de los neurotransmisores más abundantes en el cerebro. En el cerebro adulto inhibe la actividad neuronal. También se conoce como GABA, por sus siglas en inglés.

- **Actitud.** Reacción positiva o negativa acerca de algún objeto, persona o situación.

- **Adicción.** Formación de dependencia física de un fármaco o droga, cuya ausencia origina deseos y malestar físico (síndrome de abstinencia).

- **ADN.** Véase DNA.

- **Afasia.** Disfunción del lenguaje, caracterizada por la incapacidad de producir y/o comprender el habla. Puede ser debida a una lesión cerebral.

- **Agnosia visual.** Pérdida de la facultad de transformar las sensaciones simples en percepciones propiamente dichas, por lo que el individuo no reconoce las personas u objetos. Está producida por algún daño cerebral.

- **Alelo.** Una de las dos versiones de cada gen que posee todo organismo diploide. Con frecuencia se refiere como alelo salvaje a la versión normal y alelo mutante a la versión alterada que puede, o no, dar lugar a un fenotipo.

- **Amígdala.** Conjunto de núcleos ubicado en la base del lóbulo temporal. Forma parte del sistema límbico y está vinculada con el comportamiento emocional.

- **Andrógenos.** Grupo de hormonas sexuales masculinas. La más abundante es la testosterona.

- **Apoplejía o isquemia cerebral.** Se produce por una interrupción del aporte de sangre a una parte del cerebro. Las causas más corrientes son la obstrucción de un vaso sanguíneo por un coágulo o el estallido de un vaso produciéndose un derrame de sangre en el tejido cerebral.

- **Aprendizaje.** Proceso por el que un organismo modifica su conducta como resultado de la experiencia. Se corresponde con cambios en la actividad y número de sinapsis en ciertos lugares del cerebro dependiendo de la modalidad sensorial implicada, naturaleza del estímulo, etc.

  — *no asociativo.* Cambio en la respuesta conductual a un estimulo dado basado en experiencias previas. Por ejemplo, la sensibilización, en la que la respuesta se ve exacerbada; o la habituación, en la que la respuesta está disminuida.

  — *asociativo clásico.* Basado en la asociación mental entre dos estímulos. También denominado pavloviano, ya que fue inicialmente descrito por el científico ruso Ivan Pavlov en sus experimentos con perros que escuchaban una cam-

pana cuando recibían su comida. Tras unos días, los perros comenzaban a salivar al escuchar la campana aunque no fuera presentada la comida. Habían asociado, por tanto, el sonido de la campana a la presencia de comida.

• **Arquetipo.** Patrón ejemplar del cual se derivan otros objetos, conceptos o ideas. En neuroanatomía se usa para designar un patrón morfológico básico del cual derivan los demás. También se conoce como Bauplan.

• **Autismo.** Trastorno precoz de la percepción sensorial. Se caracteriza por desórdenes de la comunicación, conductas ritualizadas, movimientos estereotipados y dificultades para responder a otras personas.

• **Axón.** Proyección principal de la neurona que transporta el impulso nervioso en forma de potencial de acción, desde el cuerpo neuronal o soma a otra neurona del cerebro o a un órgano efector periférico.

B

• **Bastón**. Uno de los tipos de fotorreceptores de la retina. Es responsable de la visión nocturna en blanco y negro.

• **Bulbo raquídeo.** Mantiene las funciones corporales vitales: respiración y funcionamiento cardíaco. Constituye la parte inferior del tronco del encéfalo, y marca la transición de éste a la médula espinal.

C

• **Cambio conformacional**. Cambio en la estructura tridimensional de una macromolécula. En el caso de proteínas con actividad como canal, estos cambios pueden abrir o cerrar el canal.

• **Campo receptor**. Zona del espacio en la que un estímulo es capaz de modificar la actividad de una neurona determinada.

• **Campo visual.** Zona del espacio que puede percibir un ojo manteniendo la mirada fija en un punto. Se expresa en grados angulares.

• **Canal iónico.** Estructura molecular residente en la membrana de la célula, del núcleo o de orgánulos celulares (mitocondrias, cloroplastos, etc.) que permite el paso de iones específicos. Los canales iónicos más frecuentes son los que permiten el paso selectivo de calcio, potasio, sodio o cloro. Hay tres tipos principales de canales iónicos: voltajedependientes, quimiodependientes y pasivos. Sus cambios de conformación causan cambios en el estado funcional de la célula al permitir el paso (hacia dentro o hacia fuera) de los iones correspondientes.

Células

— ***amacrinas***. Neuronas de la retina que conectan células ganglionares entre sí.

— ***bipolares.*** Neuronas de la retina cuyos somas se localizan en la capa nuclear externa y conectan verticalmente los fotorreceptores con las células ganglionares.

— ***de Schwann.*** Células gliales encargadas de la formación de mielina en los nervios periféricos.

— ***horizontales.*** Neuronas de la retina que conectan horizontalmente varios fotorreceptores entre sí.

Cerebelo. Controla la postura y la coordinación de los movimientos. Se localiza en la parte dorso-caudal del encéfalo, encima del bulbo raquídeo.

Cerebro. Parte del sistema nervioso central implicada en el razonamiento, las emociones y las motivaciones.

Cladismo. Metodología desarrollada originalmente por Willi Henning en 1950 como una forma de establecer relaciones filogenéticas entre especies. Su principal proposición es que la clasificación de las especies debe basarse exclusivamente en las relaciones filogenéticas.

Colesterol. El esteroide más abundante en el organismo. Interviene en muchas funciones y es esencial para la estructura de las membranas celulares. Es el precursor de otros esteroides, como las hormonas sexuales.

Conos. Uno de los tipos de fotorreceptores de la retina. Es responsable de la visión del color en condiciones de buena iluminación ambiental. Existen tres tipos de conos que se diferencian según su sensibilidad específica a distintas longitudes de onda.

Consciencia. Estado de la mente que hace posibles las percepciones y los sentimientos

Córnea. Es la estructura hemisférica transparente localizada al frente del ojo. Permite el paso de la luz a las porciones interiores y protege al iris y cristalino. La córnea posee propiedades ópticas de refracción significativas, representando cerca de dos tercios de la capacidad de enfoque del ojo. También sirve como parte de la estructura continente del globo ocular, junto con la esclerótica.

Coroides. Capa intermedia de las que constituyen el globo ocular. Está formada por vasos sanguíneos y tejido conectivo.

Corriente visual

— ***dorsal.*** Flujo de información visual que partiendo desde la corteza visual primaria se dirige a través de distintas áreas hacia el lóbulo parietal. Se relaciona con la percepción del movimiento y la localización de los objetos en el espacio, por lo que se conoce como la "vía del dónde" (¿dónde está lo que vemos?)

— ***ventral***. Flujo de información visual que partiendo desde la corteza visual primaria se dirige a través de distintas

áreas hacia el lóbulo temporal. Se relaciona con la percepción del color y la identificación de los objetos, por lo que se conoce como la "vía del qué" (¿qué es lo que vemos?).

Corteza cerebral. Cubierta externa del cerebro, área responsable del procesamiento de los datos sensoriales, de la capacidad de imaginar, recordar y razonar.

Cristalino. Lente intraocular que permite enfocar los objetos en la retina. Se trata de un cuerpo lenticular, transparente y biconvexo, está situado en la parte anterior del globo ocular, entre el humor acuoso y el humor vítreo.

Cromosoma. Estructura picnótica a los colorantes básicos que corresponde a una sola molécula de DNA y sus proteínas adheridas. Experimenta cambios cíclicos en su grado de condensación a lo largo del ciclo celular, siendo particularmente visible con dichos colorantes durante la metafase. Cada especie posee un número haploide de cromosomas característico.

D

Demencia senil (enfermedad de Alzheimer). Trastorno neurológico de las personas mayores, que se caracteriza por un deterioro conductual progresivo, cambios en la personalidad y deterioro intelectual.

Dendritas. Ramificaciones cortas que salen del soma de una neurona motora que forma conexiones con los axones de otras neuronas, y transmite impulsos nerviosos desde estos al cuerpo celular.

Dihidroprogesterona. Derivado de la progesterona.

DNA. Ácido desoxirribonucleico, descubierto por Watson y Crick en 1953. Forma parte de los cromosomas, se encuentra en el núcleo celular y es el transmisor de la información genética de los seres vivos.

Depresión sináptica. Fenómeno celular por el que disminuye la respuesta que produce la activación de una sinapsis.

E

Electroencefalograma. Registro de la actividad eléctrica derivada de la descarga de las neuronas de la corteza cerebral.

Endocasto. Huella fósil producida por la entrada de sedimentos al interior de la cavidad craneal, que fosilizan y dejan registro de las marcas de ese interior. Los endocastos permiten una estimación del volumen que podría ocupar el cerebro del animal si rellenara por completo la cavidad craneal.

Endocitosis. Proceso mediante el cual la célula incorpora material en su interior.

Epilepsia. Actividad anormal y repentina de las neuronas que produce convulsiones en el individuo que la padece.

Esclerosis múltiple. Patología en la que se destruyen los revestimientos de mielina de los nervios del SNC, lo que origina debilidad muscular, mala articulación de las palabras y trastornos en la visión.

Esclerótica. Membrana de color blanco nacarado, gruesa, resistente y fibrosa, que constituye la capa externa del globo ocular (la parte blanca del ojo).

Espacio sináptico. Zona de contacto en la que una neurona transfiere información a otra neurona.

Esquizofrenia (psicosis). Trastorno grave caracterizado por la pérdida del sentido de la realidad, distorsiones cognitivas, delirios, alucinaciones y conductas extrañas.

Estereopsis. Capacidad para ver en profundidad (visión tridimensional).

Estradiol. Junto con la progesterona, es una de las dos hormonas sexuales más importantes producidas por el ovario.

Estrógenos. Grupo de hormonas sexuales femeninas. La más abundante es el estradiol.

Exocitosis. Liberación al medio extracelular del contenido de las vesículas sinápticas. Existe también exocitosis no vesicular.

F

Factor de crecimiento nervioso. Una de las proteínas que promueven el crecimiento y la supervivencia neuronal. Fue el primer factor de crecimiento de las neuronas descubierto. También se conoce como NGF, por sus siglas en inglés.

Factor de crecimiento parecido a insulina-I. Proteína, de estructura similar a la insulina, que es a la vez una hormona y un factor trófico local para el sistema nervioso. Promueve la supervivencia y la plasticidad neuronal. También se le conoce como IGF-I, por sus siglas en inglés. Se han descrito importantes interacciones entre el estradiol y el IGF-I en el cerebro.

Factor de transcripción. Proteína que regula la transcripción. Los receptores de hormonas sexuales son factores de transcripción.

Fenotipo. Expresión visible de un genotipo.

Fotorreceptores. Células receptoras sensoriales de la retina encargadas de la transformación de las señales luminosas en cambios eléctricos. Existen dos tipos, conos y bastones.

Fóvea. Parte de la retina con forma circular responsable de la máxima agudeza visual. Aquí se encuentra la mayor densidad de fotorreceptores de toda la retina, con la particularidad de que todos ellos son conos.

G

GABA. Siglas en inglés de ácido gamma-aminobutírico (véase este término).

Ganglios basales. Conjunto de grandes núcleos del cerebro anterior. Incluyen el neoestriado (núcleo caudado y putamen), el globus pallidus, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico. Tienen funciones motoras.

Gen. Término conceptual que, históricamente, correspondía a la unidad de herencia de un determinado carácter fenotípico. En el momento actual se entiende como el fragmento de DNA que codifica un RNA que, tras su procesamiento, normalmente se traduce en una o varias formas de proteína. Es decir, un gen se corresponde con una unidad de transcripción. También deben incluirse, sin embargo, los elementos reguladores del DNA, que no se transcriben.

Genoma. Conjunto de la dotación genética completa de una célula u organismo.

Genotipo. Descripción de un conjunto de genes sobre los que se conoce su variante específica en una célula u organismo. La manifestación visual de un genotipo es su fenotipo.

H

Habituación. Disminución de la respuesta de un organismo frente a un estímulo al que ha sido expuesto de forma repetitiva. Corresponde a un descenso de la eficacia sináptica. La restauración de la respuesta normal se conoce como deshabituación y suele ser producida por un estímulo fuerte, normalmente de otra modalidad sensorial.

Hipocampo. Estructura del cerebro localizada por debajo de la corteza cerebral. Forma parte del sistema límbico y desempeña un papel importante en la memoria y el aprendizaje.

Hipófisis. Situada en la base del cerebro, es un centro fundamental para la regulación de la producción de hormonas por los órganos del cuerpo.

Hipotálamo. Parte del encéfalo situada debajo del tálamo responsable de la integración del sistema nervioso y endocrino. Regula el balance del medio interno (homeostasis) en el organismo controlando por ejemplo la temperatura, el apetito y el balance hídrico.

Hodología. Parte de la neurobiología que estudia las conexiones nerviosas.

Homo heidelbergensis. Homínido de hace unos 800.000 años que ya mostraba una alta capacidad de inteligencia

Homo sapiens sapiens. Nuestra especie humana

Hormona. Molécula que transmite información de un órgano a otro.

Humor acuoso. Líquido claro que ocupa la parte frontal del ojo, limitado por la córnea delante y por el humor vítreo por detrás.

Humor vítreo. El humor vítreo es un líquido más denso y consistente que el humor acuoso. Se concentra en la cámara posterior del ojo.

I

IGF-I. Véase factor de crecimiento parecido a insulina-I.

Isogénica (cepa). Mediante retrocruzamientos consanguíneos es posible lograr que la mayoría de los genes sean homocigóticos para una sola versión de las dos que posee todo organismo diploide. De esa forma, el grado de variabilidad en los fenotipos suele disminuirse al ser todos los individuos de una cepa isogénica muy parecidos desde el punto de vista genético.

IQ. Siglas en inglés de *intelligence quotien*t (cociente de inteligencia). Su cálculo relaciona la edad intelectual por la edad biológica tomando ésta como 100. Así, una persona con un IQ de 100 es plenamente normal. El IQ se suele medir a edades correspondientes a la adolescencia o primera juventud, cuando el cerebro ha alcanzado su máximo desarrollo. Fuera de esa ventana de tiempo, las medidas resultan menos fiables y difíciles de ejecutar.

L

Ligamiento. Fenómeno por el que dos o más factores hereditarios segregan juntos en una serie de cruzamientos. La frecuencia de ligamiento depende de la proximidad física entre los genes correspondientes a los caracteres en estudio. Normalmente, una unidad de ligamiento corresponde a un cromosoma. La recombinación en meiosis puede separar dos factores localizados en un mismo cromosoma.

Lóbulo. Región de la corteza cerebral que presenta una determinada especialización funcional.

LTP. Siglas en inglés de long term potentiation: potenciación a largo plazo. Cambio en el estado basal de activación de una célula nerviosa que se ha propuesto como mecanismo responsable del proceso de aprendizaje y memoria

M

MAP-2. Siglas en inglés para una de las proteínas asociada a los microtúbulos. Regula la polimerización de la tubulina. En las neuronas está presente en las dendritas y regula su crecimiento y plasticidad.

Memoria. Proceso por el que la información recibida es retenida en el cerebro.

— **a corto plazo.** Registra y mantiene información cognitiva reciente, de un modo fácilmente accesible y por un período corto de tiempo (mientras se está usando).

— **a largo plazo.** Registra y mantiene información cognitiva de manera estable durante un período largo de tiempo.

— **de procedimiento.** Memoria para ciertos modos de hacer algo (hábitos) o para ciertos movimientos (destrezas motoras). Se mantiene intacto en el síndrome amnésico.

— **declarativa.** Habilidad para recordar los detalles de los eventos (incluyendo tiempo, lugar y circunstancias) y los conceptos. Literalmente indica que su contenido puede ser declarado (verbal o no verbalmente).

— **episódica.** Experiencia personal pasada. Es memoria consciente

— **semántica.** Conocimiento general del mundo. Adquisición y retención de información relacionada con la formación de conceptos.

Meningitis. Infección de las meninges, las membranas que rodean al cerebro.

Mente. Sistema integrado por el conjunto de procesos cerebrales como percibir, emocionarse, motivarse, recordar, hablar, pensar, etc.

Microtúbulo. Componente esencial del esqueleto celular. Los microtúbulos son polímeros de la tubulina y están en constante remodelado, lo que permite los movimientos celulares y la plasticidad de las neuronas y las células de glía.

Molécula neural de adhesión celular. Molécula que interviene en la comunicación por contacto entre células en el sistema nervioso. También se conoce como N-CAM, por sus siglas en inglés.

Mutación. Cambio en la secuencia de DNA que puede o no dar lugar a un cambio visible en algún carácter morfológico o funcional del individuo.

N

N-CAM. Siglas en inglés de molécula neural de adhesión celular (véase este término).

Neocórtex. Significa “corteza nueva” o “corteza más reciente”, y es como se denomina a las áreas más evolucionadas del corteza cerebral.

NGF. Siglas en inglés de factor de crecimiento nervioso (véase este término).

Neurómeros. Cada uno de los segmentos que dividen transversalmente a las vesículas encefálicas. Son altamente proliferativos y están separados entre sí por zonas en los que la división celular es más lenta.

Neurona. Célula ramificada que constituye la unidad anatómica y funcional del tejido nervioso. Esta variedad celular está especializada en la recepción y transmisión de señales de tipo eléctrico (impulsos nerviosos) y químico.

— ***postsináptica.*** Neurona que recibe el impulso.

— ***presináptica.*** Neurona que envía el impulso.

Neurulación. Proceso embrionario mediante el cual un tejido plano, la placa neural, se va invaginando progresivamente y se pliega para formar el tubo nervioso.

Neurotransmisor. Sustancia química, sintetizada por la neurona, que interviene en la transmisión del impulso nervioso en el espacio existente entre dos neuronas (espacio sináptico). Pueden ser excitadores o inhibidores o bien, presentar ambas acciones en función de su lugar de acción. Algunos neurotransmisores son la adrenalina, la dopamina, la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina.

NSF. Siglas en inglés de N-ethylmaleimide sensitive fusion protein: proteína de fusión sensible a la N-etilmaleimida.

Núcleo geniculado lateral. Agrupación de células situada en el centro del cerebro formando parte de una estructura mayor llamada tálamo, donde se proyectan la mayoría de las células ganglionares de la retina formando la vía más importante relacionada con la visión.

O

Oligodendrocitos. Células de glía encargadas de la formación de mielina en el sistema nervioso central.

P

Palio. También llamado pallium o manto, es la parte del tejido nervioso embrionario en el prosencéfalo que va a dar lugar en el adulto a estructuras laminadas, por ejemplo la neocorteza o el hipocampo, y a estructuras que no presentan laminación, como por ejemplo partes de la amígdala cerebral.

Plasticidad cerebral. Capacidad adaptativa del sistema nervioso para minimizar los efectos de las lesiones a través de modificar su propia organización estructural y funcional.

Plasticidad sináptica. Reorganización sináptica. Posibilidad de crecimiento de nuevas sinapsis a partir de una neurona o varias neuronas dañadas.

Potenciación sináptica. Fenómeno celular por el que aumenta la respuesta que produce la activación de una sinapsis.

Potencial de acción. Impulso eléctrico (del orden de decenas de milivoltios) que generan las neuronas para comunicarse entre sí.

Progestágenos. Grupo de hormonas sexuales femeninas. La más abundante es la progesterona.

Progesterona. Junto con el estradiol es una de las dos principales hormonas sexuales producidas por el ovario.

Propiocepción. Información sobre la posición del cuerpo y sus partes en el espacio.

Prosencéfalo. La más rostral de las vesículas telencefálicas. Después de que el tubo nervioso esté formado se pueden observar en su parte anterior tres abultamientos, denominados de delante hacia atrás, prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Como el tubo nervioso se curva en su parte más rostral, las verdaderas relaciones topológicas entre las partes del prosencéfalo sólo se perciben adecuadamente cuando se las analiza desde un punto de vista lateral, o sea, cuando el tubo se corta a lo largo, mediante lo que se denominan cortes sagitales. Lo normal, por el contrario, es estudiar cortes de tejido nervioso cortados en sentido transversal al eje mayor del tubo, lo que da pie a interpretaciones erróneas sobre qué es rostral a qué (por ejemplo, el llamado tálamo ventral es rostral con respecto al llamado tálamo dorsal, pero eso solo se ve en cortes sagitales). Como puede comprenderse, esto es fundamental a la hora de hacer comparaciones entre cerebros de distintas especies animales.

Prosómeros. Neurómeros en el prosencéfalo.

Prosopagnosia. Incapacidad para reconocer las caras, aunque se puedan identificar los objetos. Se produce por una lesión cerebral en la corteza temporal inferior.

Proteínas asociadas a los microtúbulos. Proteínas que regulan la polimerización de la tubulina y, por tanto, el esqueleto celular. En el sistema nervioso son esenciales para regular el crecimiento y la plasticidad de las prolongaciones neuronales.

Proteína tau. Una de las proteínas asociadas a los microtúbulos. Regula la polimerización de la tubulina. En las neuronas está presente en el axón y regula el crecimiento y plasticidad axonal.

Punto o mancha ciega. Zona de la retina por donde sale el nervio óptico. Lógicamente, este es un espacio desprovisto de receptores.

Q

Quiasma óptico. Estructura en donde se cruzan las fibras de los nervios ópticos.

R

Receptor. Molécula o agregado molecular al que se une una o varias moléculas efectoras disparando una cascada de señalización en la célula. Los receptores se suelen definir con arreglo al efector por el que muestran mayor afinidad.

— ***hormonal.*** Molécula que reconoce a las hormonas e inicia en las células una serie de respuestas por las que las hormonas ejercen sus efectos. Muchos receptores para hormonas son receptores localizados en la membrana. Las hormonas sexuales pueden actuar también sobre receptores intracelulares.

— ***sináptico.*** Proteína que se encuentra insertada en la membrana plasmática de las neuronas y cuya activación por un neurotransmisor produce una respuesta dichas neuronas.

Retina. Capa más interna de las tres que forman el globo ocular y que contiene los fotorreceptores.

Retroalimentación negativa o feedback. Proceso generalmente químico mediante el cual una hormona o un neurotransmisor controlan sus propios niveles a través de sensores que generalmente son proteínas de membrana.

Rivalidad binocular. Proceso perceptivo por el cual cuando se muestran imágenes distintas a cada ojo, una de ellas es suprimida y percibimos la otra. El cerebro alterna secuencialmente entre las dos imágenes.

Rodopsina. Pigmento contenido en los fotorreceptores responsable de la absorción de la luz. Está formado por una proteína, la opsina, y el retinal, un aldehído de la vitamina A, responsable de la absorción de la luz (cromóforo).

Rombencéfalo. La más caudal de las vesículas encefálicas.

Rombómeros. Neurómeros en el rombencéfalo.

S

Sinapsis. Estructura especializada que se forma entre dos neuronas a través de la cual se transmite información de una neurona a otra. El término fue acuñado por Sherrington aunque esbozado por Cajal como “beso íntimo”. Ninguno de estos neurocientíficos pudo observar realmente una sinapsis hasta la aparición del microscopio electrónico a principios de la década de 1950. Ambos, sin embargo describieron muchas de las propiedades estructurales y funcionales de la sinapsis. Es la estructura más numerosa en el sistema nervioso y su número cambia con los estados fisiológicos durante toda la vida del organismo, reduciéndose particularmente en la senectud.

Sistema límbico. Conjunto de núcleos cerebrales que actúan juntos y que gestionan respuestas fisiológicas a las emo-

ciones. Incluye el tálamo, el hipotálamo y la amígdala, así como parte de la formación reticular, el tronco cerebral y la corteza cerebral.

Sistema nervioso central (SNC). Compuesto por el encéfalo y la médula espinal, ambos formados por células y fibras nerviosas.

Sistema nervioso periférico (SNP). Formado por el sistema somático y autónomo, incluye neuronas sensoriales y motoras.

SNAP. Siglas en inglés de soluble NSF-attachment protein: proteína soluble que une NSF.

SNAP-25. Siglas en inglés de synaptosome-associated protein of relative molecular mass 25KDa: proteína asociada a los sinaptosomas de peso molecular 25KDa.

SNARE. Siglas en inglés de soluble NSF-attachment protein (SNAP) receptors: receptor de SNAP.

Soma. La parte más engrosada de la neurona, en la que se encuentra el núcleo y la mayoría de los orgánulos celulares. Recibe la información de las dendritas.

T

Tálamo. Estructura nerviosa localizada en el centro del cerebro formada por unos 80 núcleos distintos. Los núcleos sensoriales son los que reciben las fibras nerviosas con información procedente de los receptores, por ejemplo los fotorreceptores retinianos.

Trivariancia (teoría tricromática). Principio según el cual combinando los tres colores en las proporciones adecuadas, podemos construir cualquier color del espectro visible. Esto es así gracias a la existencia de tres tipos de conos, cada uno con un pigmento visual distinto y con distinto espectro de absorción de la luz.

Testosterona. Una de las principales hormonas producidas por el testículo. Es la hormona sexual masculina más abundante.

Tetrahidroprogesterona. Derivado de la progesterona.

Transcripción (de un gen). Proceso por el que un segmento de DNA al que convenimos en llamar gen o unidad de transcripción, es utilizado como referencia para fabricar una molécula de RNA mediante la intervención de un complejo de proteínas llamado complejo de transcripción, en el que suele participar una enzima llamada RNApolimerasa II. Una unidad de transcripción tiene una secuencia de DNA característica para el inicio de la transcripción pero suele tener una o varias secuencias de terminación cuya eficacia es variable.

Tubulina. Molécula del esqueleto celular. Regula la motilidad y plasticidad celular.

V

V1. Corteza visual primaria o corteza estriada. Lugar de la corteza cerebral a donde llegan las fibras nerviosas que provienen del tálamo.

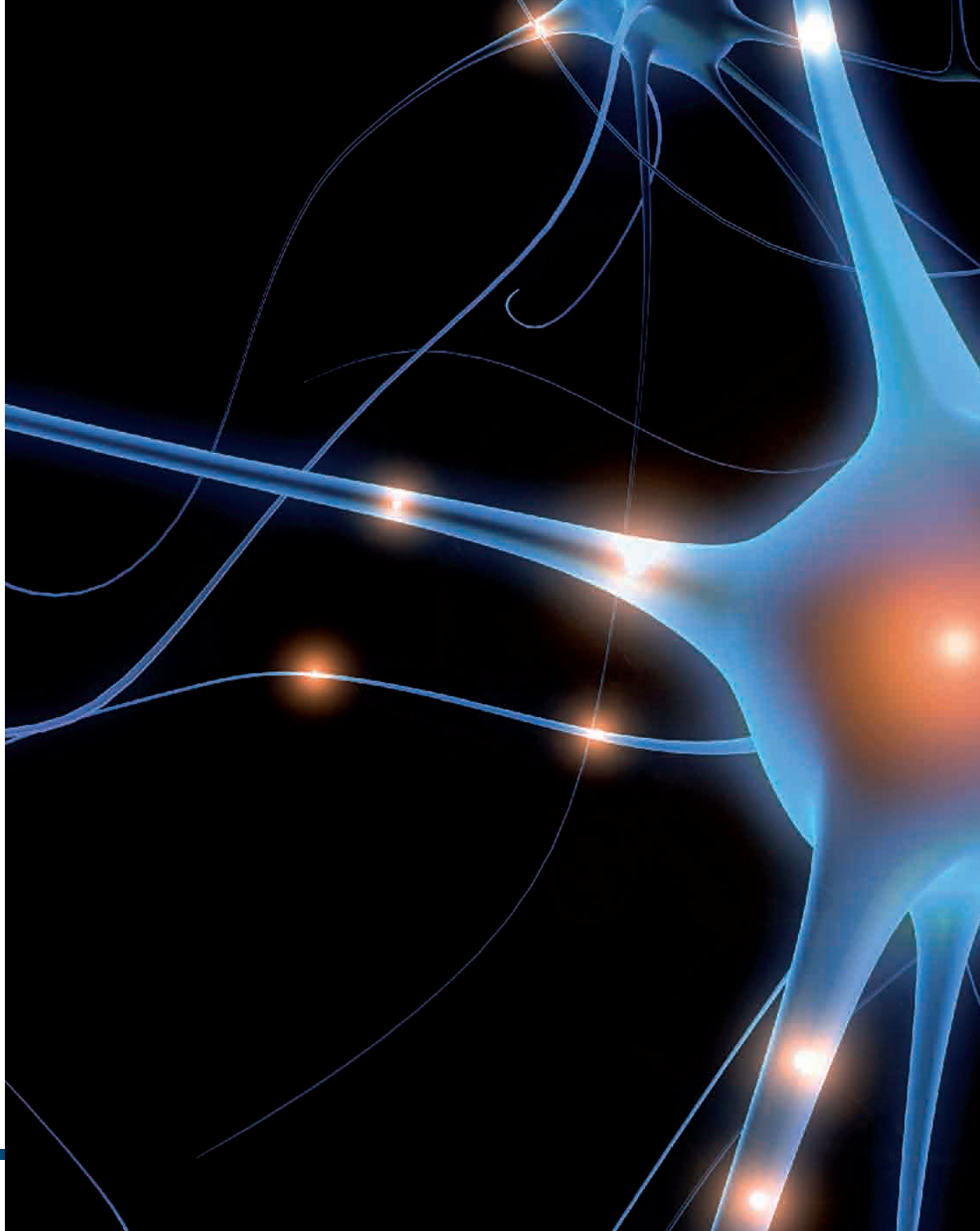
V2. Área visual secundaria.

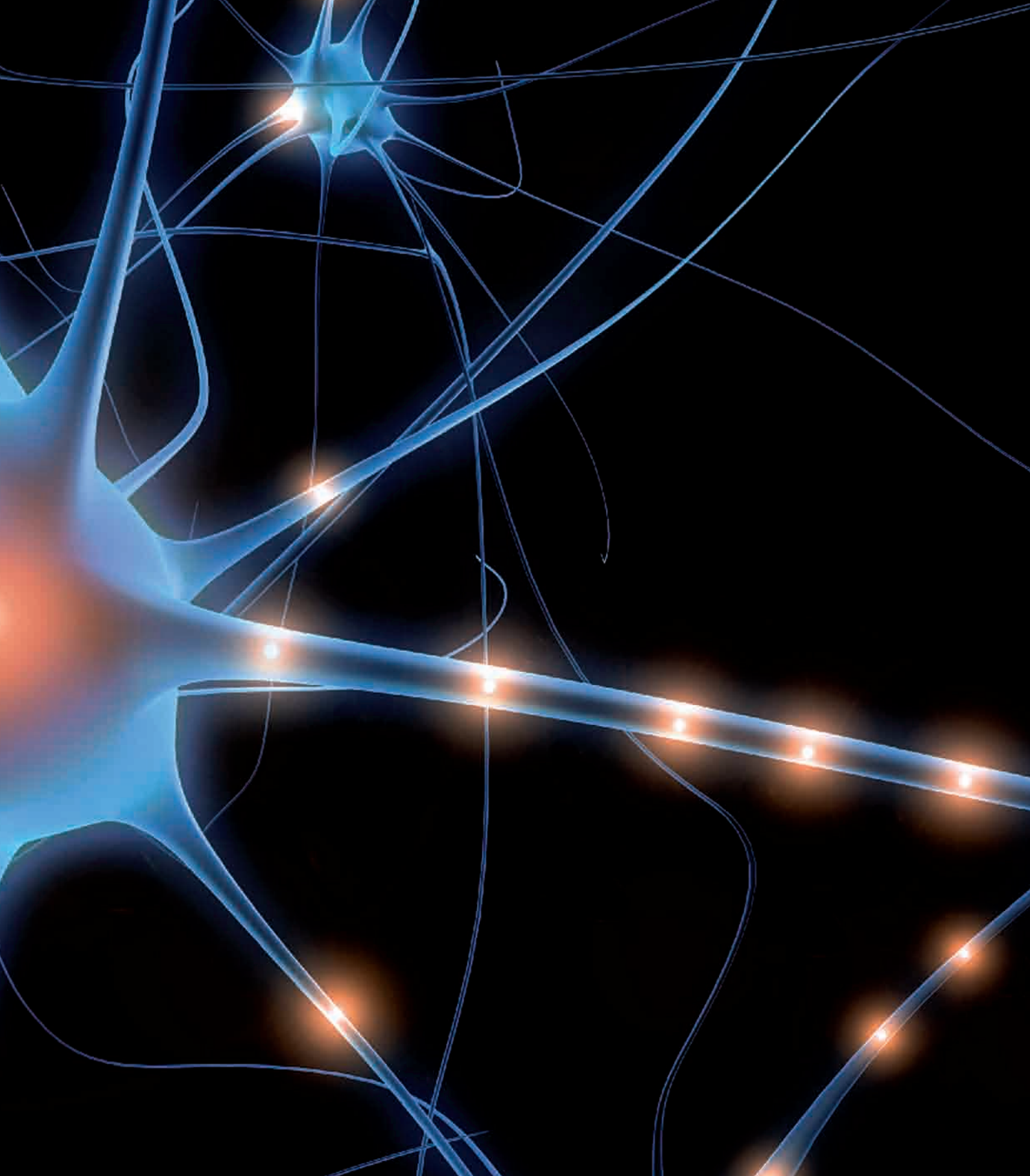
V3. Área visual terciaria.

V4. Zona de la corteza visual relacionada fundamentalmente con la percepción del color y de las formas.

V5. Zona de la corteza visual relacionada fundamentalmente con el movimiento.

VI. AUTORES





Angel Barco y Mikel López de Armentia

Investigadores en el Instituto de Neurociencias de Alicante (Universidad Miguel Hernández-Consejo Superior de Investigaciones Científicas), situado en el Campus de Sant Joan de la UMH. Su trabajo se centra en el estudio de las bases moleculares de la memoria y en las implicaciones patológicas de alteraciones en las rutas de señalización celular que regulan este proceso.

Alberto Ferrús

Profesor de investigación en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en Madrid.

Carla Obradors, Ignasi Sahún, Xavier Gallego, Alejandro Amador-Arjona, Gloria Arqué, María Martínez de Lagrán

Becarios predoctorales en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona. Su interés investigador se centra en los mecanismos genéticos y moleculares implicados en el síndrome de Down y los trastornos de ansiedad.

F. Javier Cudeiro Mazaira

Catedrático de Fisiología de la Universidad de A Coruña en donde dirige el Laboratorio de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom). Su interés investigador se relaciona con los sistemas sensoriales y, en particular, con la visión. El trabajo de NEUROcom está centrado en el procesamiento visual, los mecanismos de neuromodulación y la importancia de las conexiones de retroalimentación una vez que la información procedente de la retina alcanza el tálamo y la corteza. Recientemente, se ha interesado en la importancia de la información sensorial como ayuda para mejorar los trastornos motores de los enfermos de Parkinson.

Ignacio Morgado

Catedrático de Psicobiología en la Universidad Autónoma de Barcelona y coordinador del grupo de investigación Potenciación de la Memoria en Modelos Animales de Amnesia del Instituto de Neurociencias de la UAB. Sus principales líneas de investigación versan sobre la potenciación y recuperación de la memoria mediante estimulación cerebral reforzante, los mecanismos neurofisiológicos implicados en la reversión funcional, la reversión del déficit cognitivo mediante la potenciación de sistemas moduladores endógenos y el núcleo pedúnculo-póntico tegmental y modulación del aprendizaje y la memoria.

Jose Ramon Naranjo

Profesor de investigación y director del Centro Nacional de Biotecnología, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Su línea de investigación se centra en la regulación de la expresión génica por iones calcio en distintos sistemas celulares como por ejemplo las neuronas de médula espinal o el hipocampo.

Luis Miguel García Segura

Profesor de investigación del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en Madrid. Su investigación se centra en la neurobiología celular y la neuroendocrinología, en los mecanismos de plasticidad cerebral, el papel de las hormonas y los factores tróficos en la plasticidad neural, y en neuroprotección por esteroides y hormonas sexuales.

Mara Dierssen

Mara Dierssen es Investigadora en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona. Su interés investigador se centra en los mecanismos genéticos y moleculares implicados en las alteraciones de la conectividad neuronal con consecuencias en los procesos cognitivos.

Oscar Vilarroya y Susanna Carmona

Investigadores en la Unitat de Recerca en Neurociencia Cognitiva, del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona. Su trabajo aplica técnicas de neuroimagen (fundamentalmente resonancia magnética estructural y funcional) para el estudio de enfermedades psiquiátricas, como el déficit de atención e hiperactividad, la esquizofrenia y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Rafael Fernández-Chacón

Rafael Fernández-Chacón es profesor de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Su laboratorio emplea técnicas de biología molecular, imagen y fisiología celular para investigar, en ratones genéticamente modificados, los mecanismos moleculares implicados en la liberación de neurotransmisor y en el mantenimiento de la función y estructura de las sinapsis.

Salvador Guirado

Catedrático de Biología Celular en la Universidad de Málaga. Sus investigaciones se centran en el estudio comparado y evolutivo de áreas del cerebro de vertebrados relacionadas con el condicionamiento, el aprendizaje y las emociones, y su relación con los sistemas motores responsables del comportamiento.

Salvador Martinez

Catedrático de la Universidad Miguel Hernández e Investigador del Instituto de Neurociencias, UMH-CSIC, es director del Laboratorio de Embriología Experimental de dicho instituto. Sus líneas de investigación se centran en el desarrollo y morfogénesis del sistema nervioso central de vertebrados. Estudio especialmente enfocado al control molecular del desarrollo y sus implicaciones celulares en la formación normal y patológica del cerebro.

Créditos imágenes

Agradecemos a las siguientes personas y entidades la cesión de imágenes:

- **Ángel Barco, páginas: 5, 170, 171**
- **Diego Gómez Nicola, páginas: 38, 56 ,57, 62, 66, 69, 162**
- **Grupo de Investigación de Javier de Felipe, páginas: 72, 73, 90, 91, 163**
- **Grupo de Investigación de Mara Dierssen (en especial a Ignasi Sahún), páginas: 26, 27, 85, 107, 108**
- **Insituto de Neurobiolgía Ramón y Cajal (Miguel Freire), páginas: 62, 63, 64, 99**
- **Instituto Químico Biológico (Medciclopedia, IQB), página: 31**
- **Madrid Scientific Films, página: 244**
- **Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, página: 80**
- **Nobel Foundation, páginas: 191, 198, 229, 247**
- **Randolf Menzel, páginas: 131, 132**
- **Novatoma, página: 178**
- **Richard Schapiro, página: 51**
- **Sociedad Española de Neurociencia, páginas: 20, 21**
- **National Academy of Science, página: 162**