

CAPÍTULO 2

Mecanismos neuronales en los niveles molecular y celular

SIGNIFICADO DE LA CAPACIDAD DE ADAPTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

LA CAPACIDAD DE MODULACIÓN: LA NEURONA Y LA SINAPSI

Descubrimiento de la neurona y la sinapsis
Componentes generales de la neurona
Glía
Panorama de eventos en la sinapsis

ACTIVIDAD NEURONAL EN LOS NIVELES MOLECULAR Y CELULAR

Fuerzas físicas subyacentes al movimiento de iones
Potencial de reposo de membrana
Efectos de la liberación de neurotransmisores sobre la membrana posináptica
Integración de entradas en el cono del axón
Potencial de acción
Conducción saltatoria

Liberación de neurotransmisores
Mecanismos para eliminar neurotransmisores después del disparo neuronal
Respuestas a la asociación neurotransmisor-receptor

MECANISMOS NEURONALES DE APRENDIZAJE

Habitación y sensibilización en la *Aplysia*: ejemplos de modulación presináptica de la actividad neuronal
Condicionamiento clásico
Potenciación a largo plazo

DOS EXCEPCIONES A LAS REGLAS GENERALES:

POTENCIAL RECEPTOR Y TRANSMISIÓN ELÉCTRICA

Potencial receptor: transducción sin potenciales de acción
Transmisión eléctrica: comunicación entre neuronas sin sinapsis química

RESUMEN



En este capítulo veremos al sistema nervioso en el microcosmos, enfocándonos en la célula nerviosa individual, con especial atención en la sinapsis individual. Los investigadores han llegado a comprender algunos de los complejos mecanismos electroquímicos que no sólo permiten la comunicación de una célula nerviosa con la siguiente, sino también que la comunicación sea modificada dependiendo de las circunstancias. Son estos mecanismos los que permiten a los organismos superiores —en particular a los seres humanos— ir más allá de los reflejos y comprometerse en conductas complejas requeridas para la sobrevi-

vencia y el éxito en los complicados ambientes físico y social.

Para comprender estos mecanismos primero consideramos la naturaleza de la membrana de la célula nerviosa, así como los factores y las fuerzas que influyen en el movimiento de los iones a través de ella. Luego echamos un vistazo a cómo la actividad de las sinapsis múltiples, situadas en miles de lugares diferentes sobre la membrana de la célula de una neurona receptora, se suman e integran para provocar que la célula nerviosa se active y libere neurotransmisores, lo que afecta a otras neuronas. Luego considera-

mos los tipos de neurotransmisores, los procesos mediante los cuales se ligan a los receptores y los factores adicionales que influyen sus efectos. Finalmente se examina cómo ciertos aspectos del aprendizaje y la memoria empiezan a ser comprendidos en términos de procesos a nivel neuronal.

Al observar los procesos que ocurren en los niveles molecular y celular podemos tener alguna idea del tipo de toma de decisiones que experimenta el sistema nervioso como un todo. Como veremos, estos procesos permiten al sistema codificar o representar una enorme complejidad.

SIGNIFICADO DE LA CAPACIDAD DE ADAPTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso de los mamíferos es el producto de millones de años de evolución. ¿Cuáles son los aspectos de este sistema que lo hacen altamente adaptativo? Una respuesta es que el sistema nervioso hace posible la comunicación y la coordinación entre los millones de células que conforman los cuerpos de los grandes animales. Para apreciar las ventajas de un sistema nervioso sólo se tienen que comparar organismos que lo poseen con organismos que carecen de él, como hace William James en este pasaje de *Principios de psicología*:

Si comienzo a tomar la comida de un árbol, sus ramas no se mueven por mi acto, y sus hojas murmuran tan pacíficamente como cuando lo hacen con el viento. Si, por el contrario, tomo con violencia la comida de un hombre amigo, el resto de su cuerpo responde de manera instantánea a la agresión mediante movimientos de alarma o defensa. (James, 1890/1950, vol. 1, p. 12.)

Pero la posibilidad de comunicación rápida y coordinada sólo es parte del cuento. El complejo sistema nervioso de los mamíferos es el fundamento de la flexibilidad de respuesta que caracteriza a los organismos inteligentes. No son la rapidez y la inevitable respuesta del reflejo, con toda su velocidad, las que proporcionan las bases para la inteligencia. Más que eso, es la capacidad para responder o no responder, lo cual depende de factores como la naturaleza de la situación, su similitud o diferencia con situaciones pasadas, y su significado potencial para el futuro del organismo. Para comprender esta capacidad del sistema nervioso para la **modulación** —la capacidad para responder de manera flexible a nuestro ambiente, tomando en consideración un complejo arreglo de factores—, se debe examinar el sistema nervioso a nivel micro y considerar la célula nerviosa individual y las conexiones entre las células nerviosas.

LA CAPACIDAD DE MODULACIÓN: LA NEURONA Y LA SINAPSIS

El sistema nervioso central está conformado por un vasto número de células nerviosas individuales, conocidas como *neuronas*. En los humanos este número alcanza aproximadamente los 100 mil millones (algunas estimaciones están en orden de magnitud arriba o abajo). De este número, pocas son **neuronas sensoriales primarias**, el primer vínculo en la cadena aferente entre los **receptores sensoriales** (las primeras neuronas en registrar la presencia de estímulos) y el cerebro. Esto es hasta cierto punto, debido a que en el sistema somatosensorial los cuerpos celulares de la mayoría de las neuronas sensoriales primarias están ubicados en el ganglio que yace fuera del sistema nervioso central. Más aún, existen sólo cerca de 3 millones de **neuronas motoras**, las cuales dejan la médula espinal para activar de manera directa al músculo esquelético. Todas las demás células en el sistema nervioso central humano están ubicadas entre las neuronas sensoriales primarias y las neuronas motoras. Se ha estimado (Nauta y Feirtag, 1979) que 99.98% de las neuronas en el sistema nervioso central de los mamíferos son **interneuronas**, es decir, neuronas que no reciben información directa del ambiente o provocan de modo directo la contracción muscular. Las interneuronas tienen la función menos directa, pero particularmente importante de proporcionar la base para el proceso de modulación que hace posible el comportamiento complejo. Responder a alguien que pisó nuestro pie con un gruñido de ira, un cortés “disculpe”, un abrupto golpe en la nariz o una sonrisa coqueta depende de un cúmulo de factores que son sopesados entre las neuronas sensoriales en nuestro pie y las neuronas motoras que manifiestan la respuesta eventual.

Los animales simples no tienen esta complicada capacidad para regular su respuesta a los estímulos. Por eso se les llama “simples”. Un ejemplo es la medusa, la cual tiene un sistema nervioso compuesto de dos capas de neuronas. Este tipo de sistema nervioso ha sido llamado sistema nervioso “campanilla” (Nauta y Feirtag, 1979), y con buena razón. Cuando

un estímulo de intensidad adecuada incide sobre una neurona sensorial de la medusa, la neurona motora conectada con ella siempre responde igual. No existe un mecanismo por medio del cual la medusa pueda responder de manera diferente dependiendo de si en la puerta se encuentra el bravucón de la clase o una persona atractiva del sexo opuesto.

Descubrimiento de la neurona y la sinapsis

Al iniciar el siglo xx se desarrolló un importante debate en la neurobiología. El tema era si el sistema nervioso estaba compuesto de una red de tejido interconectado o de células individuales (neuronas) con espacios entre ellas. La primera hipótesis fue conocida como la **hipótesis reticular** (del latín *reticulum*, "red"). De acuerdo con esta teoría, el sistema nervioso era concebido como una red continua de tejido que constituía una excepción a la regla general de que el tejido viviente estaba conformado de unidades individuales o células (teoría celular). En contraste, la **hipótesis de la neurona** (en ocasiones llamada la **doctrina de la neurona**) sostenía que el sistema nervioso se conforma de células individuales, que estaban cercanas entre ellas, pero que no formaban una estructura continua.

A comienzos del siglo xx, la hipótesis de la neurona llegó a ser dominante, aunque la hipótesis reticular había tenido eminentes seguidores. Uno de éstos fue Camillo Golgi, biólogo italiano que descubrió la técnica del tñido celular que lleva su nombre y que es de amplio uso en la actualidad. Este tñido, el cual ha sido llamado el más importante avance individual en la metodología neuroanatómica después del microscopio mismo (Hubel, 1979), hace posible la visualización de neuronas individuales con todas sus ramas. Es posible hacer esto porque, por alguna razón desconocida, se tñe sólo cerca de 1% de las neuronas con las cuales entra en contacto. De manera irónica, fue su meticulosa observación de neuronas con tñición de Golgi lo que condujo al biólogo español Santiago Ramón y Cajal a reunir fuerte evidencia histórica en apoyo de la hipótesis de la neurona en contra de la teoría de conexión de Golgi. Tomó varias décadas de investigación adicional y el desarrollo de nuevas técnicas, incluyendo el microscopio electrónico, para resolver el tema en favor de la hipótesis de la neurona.

Antes de que el debate fuese resuelto, el fisiólogo británico sir Charles Sherrington propuso el concepto de un espacio estrecho entre las neuronas, al cual llamó **sinapsis**, con bases conductuales más que anatómicas. Él propuso este concepto para proporcionar

una explicación de su observación de que se podía provocar un reflejo cuando se presentaban en secuencia, a intervalos menores de 1 segundo entre ellos, varios choques eléctricos jubumbiales, cada uno demasiado débil como para provocar el reflejo cuando se aplicaba de manera aislada. Esto sugirió a Sherrington que, en el punto de unión entre neuronas, se realizaba un tipo de proceso de suma. Ahora se sabe que cada estimulación es acompañada por la liberación en la sinapsis de pequeñas moléculas llamadas **neurotransmisores** y que estos efectos son acumulativos. Evidencia adicional para esta hipótesis provino de la demostración por parte de Otto Loewi, en 1920, de que el nervio vago segregaba una sustancia que disminuía el ritmo cardiaco. Loewi llamó a esta sustancia *esencia vagal* y desde entonces ha sido identificada como acetilcolina, la que ahora se sabe es el principal neurotransmisor excitatorio en la unión entre una neurona motora y el músculo, pero que ejerce un efecto inhibitorio sobre el ritmo cardiaco.

Éstas y otras líneas de evidencia convergentes que apoyan la hipótesis de la sinapsis, incluyendo investigaciones fisiológicas extensas, fueron corroboradas por los hallazgos hechos posibles con el desarrollo de la microscopía electrónica. Esto posibilitó la visualización de la sinapsis y se encontró que era un espacio realmente pequeño: aproximadamente 20-40 nanómetros (un nanómetro [nm] es 10^{-9} metros). A pesar de su minúsculo tamaño, resulta que la sinapsis tiene enormes implicaciones para el funcionamiento del sistema nervioso. Esto significa que la influencia de una neurona sobre sus vecinas puede ser modificada por eventos que tienen lugar dentro de la sinapsis. Esto, a su vez, es parte del mecanismo por medio del cual una porción del sistema nervioso es sensible a una variedad de influencias de otras partes del sistema. Echemos un vistazo a cómo funciona el sistema al nivel de la célula individual.

Componentes generales de la neurona

Las neuronas tienen formas y tamaños muy diferentes, adoptan formas maravillosamente diversas en diferentes partes del sistema nervioso. La figura 2.1 muestra una visión esquemática de una neurona común. El **cuerpo celular** (o **soma**) contiene el **núcleo** y muchos de los varios **organelos** que son críticos para el funcionamiento de la célula. Proyectándose desde el cuerpo celular se encuentran finos tubos, llamados **neuritas**. Cada neurona tiene dos tipos de neuritas: las muy ramificadas, llamadas **dendritas**, que reciben señales, y un **axón**, que pasa las señales a la siguiente neurona. La longitud del axón varía bastante; puede

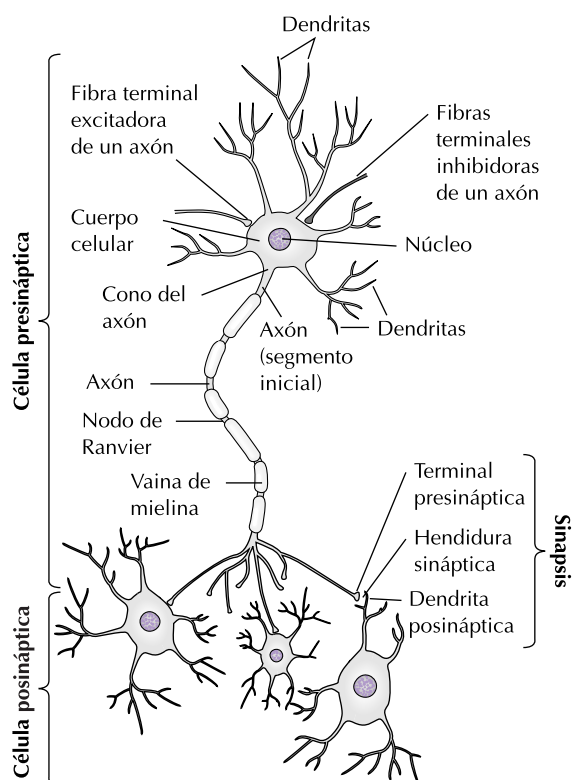


FIGURA 2.1 Esquema de una neurona típica. El cuerpo celular contiene un núcleo que mantiene al material genético de la célula. Dos tipos de procesos se extienden desde el cuerpo celular, las dendritas y el axón. Las dendritas son la mayor superficie receptora de la neurona, aunque las señales de otras neuronas también arriban al cuerpo celular. El axón conduce el potencial de acción, la señal de la célula, hacia la siguiente neurona. El cono del axón es el punto donde se inicia el potencial de acción. Muchas neuronas están aisladas por medio de una vaina de mielina que periódicamente es interrumpida por nodos de Ranvier. Las ramas de un axón (la terminal presináptica) transmiten señales a otra neurona (la dendrita posináptica) en un sitio llamado sinapsis. (Tomado de Kandel, Schwartz y Jessell, 1995, p. 22.)

ser microscópico o, en el caso de las neuronas cuyos axones se extienden desde la corteza hasta la región caudal de la médula espinal en los grandes animales, extenderse muchos pies. El axón no es responsable de la sensibilidad del sistema para diversas influencias. En lugar de ello, juega un importante papel en la transmisión de señales desde una estructura a otra. Una vez que es activada la porción del axón cercana al cuerpo celular, la señal recorre su longitud sin modificación o modulación hasta que alcanza el final del axón, denominado **axón terminal** o **botón**. El axón terminal está ramificado, aunque de manera menos extensa que la dendrita, de modo que un solo axón puede hacer contacto funcional con cientos de sitios dendríticos sobre muchas otras neuronas. Aunque la transmisión de señales que bajan por el axón puede ser un proceso simple, obviamente es esencial para comunicar información entre las neuronas.

Glía

Además de las neuronas, los sistemas nerviosos central y periférico contienen muchas células llamadas **neuroglía**, o simplemente **glía** (palabra griega que se refiere a “pegamento”). Estas células obtuvieron su nombre debido a que parece que dan soporte a la estructura del cerebro. Las células gliales son nume-

rosas; en el cerebro superan en número a las neuronas. Los tipos principales de glía son la **microglía**, los **astrocitos** y los **oligodendrocitos** en el sistema nervioso central, y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (figura 2.2). La glía en el sistema nervioso central proporciona soporte estructural y nutritivo a las neuronas. Además, cada tipo de glía realiza funciones específicas. La **microglía**, que toma la forma de pequeñas células con figura irregular, invade y remueve tejido dañado. Los **astrocitos** son grandes células con forma de estrella que rodean la vasculatura del cerebro y forman una barrera que lo protege y sólo permite que pasen hacia él ciertas moléculas provenientes de la circulación general. Ésta es la **barrera hematoencefálica**, un mecanismo importante para preservar la integridad fisiológica del cerebro.

No se ha demostrado que la glía transmita o almacene información de manera directa; sin embargo, realiza una función crítica que está relacionada más directamente con el tema del presente capítulo. Durante su curso, los **oligodendrocitos** (en el sistema nervioso central) y las **células de Schwann** (en el sistema nervioso periférico) enredan sus membranas celulares alrededor de los axones de ciertas neuronas, rodeando al axón con una cubierta de capas concéntricas llamada **mielina** (véase la figura 2.2). Existen brechas periódicas en esta cobertura llamadas

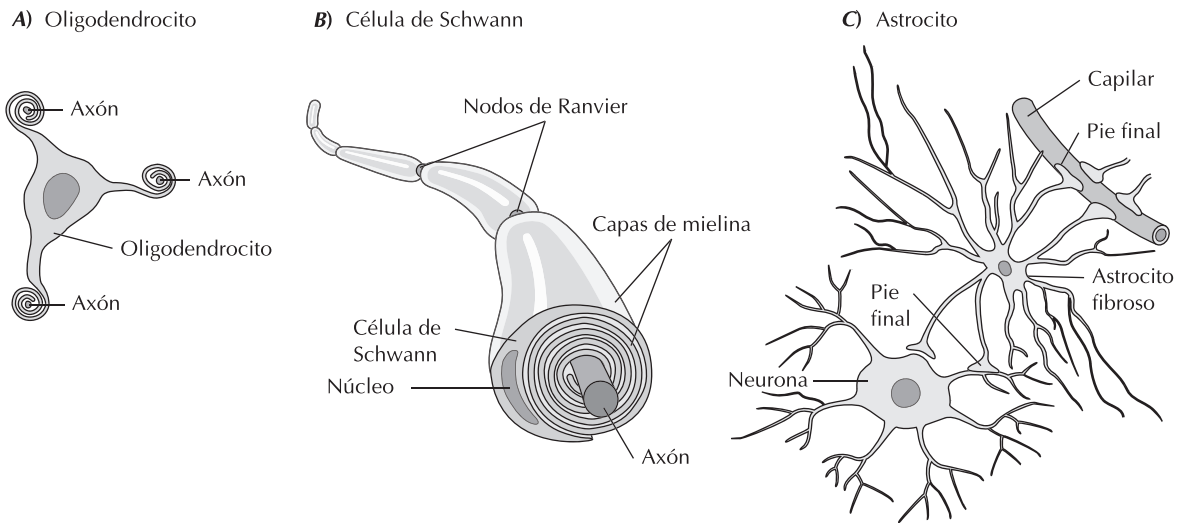


FIGURA 2.2 Las células gliales principales en el sistema nervioso son la microglia (no mostrada), los oligodendrocitos y los astrocitos en el sistema nervioso central, y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. *A)* Un solo oligodendrocito forma vainas de mielina alrededor de muchos axones. *B)* Las células de Schwann forman las vainas de mielina que aíslan a las neuronas en el sistema nervioso periférico. Ellas forman segmentos de vaina de mielina de aproximadamente 1 mm de largo con intervalos descubiertos en el axón, conocidos como nodos de Ranvier, entre los segmentos de mielina. *C)* Los astrocitos con forma de estrella tienen pies finales anchos que los ponen en contacto tanto con los capilares como con las neuronas. Ellos juegan un papel central en la formación de la barrera hematoencefálica cerebral. (Tomado de Kandel et al., 1995, p. 28.)

nodos de Ranvier, en honor del anatomista francés Louis Antoine Ranvier, quien fue el primero en describirlas. La mielina aumenta la velocidad de transmisión de señales por el axón. La importancia de este proceso se evidencia con los efectos debilitantes de las enfermedades desmielinizadoras, como la esclerosis múltiple, que interfiere con los efectos facilitatorios de la mielina. La esclerosis múltiple interrumpe severamente la función de las partes afectadas del sistema nervioso, conduce a síntomas cada vez más severos y, a final de cuentas, a la muerte. En una sección ulterior analizaremos el mecanismo por el cual la mielina aumenta la velocidad de transmisión en los axones, después de haber analizado el mecanismo de la transmisión neuronal en sí.

Panorama de eventos en la sinapsis

Para comprender las complejidades y sutilezas de la transmisión neuronal, debemos dirigir nuestra atención a los dos extremos de la neurona. Comencemos en el axón terminal. Aquí encontramos **vesículas sinápticas** (esferas con paredes de membrana) rellenas con pequeñas moléculas llamadas neurotransmisores (figura 2.3). Cuando un impulso que viaja por un axón alcanza el axón terminal, provoca que estas

vesículas sinápticas se fusionen con la **membrana presináptica** y viertan su contenido en la sinapsis. Entonces el neurotransmisor se difunde a través del espacio sináptico y entra en contacto con un receptor; una molécula proteica especializada o molécula compleja en la **membrana posináptica** (es decir, la membrana de la neurona receptora), la cual reconoce y se liga con el neurotransmisor. Reconocimiento y enlace son eventos bioquímicos por medio de los cuales el neurotransmisor, en virtud de su configuración espacial y electrostática, es ligado a una molécula específica (el receptor) que se complementa con dicha configuración. La mayoría de los neurotransmisores se liga a receptores en la membrana dendrítica; sin embargo, existen también receptores en el cuerpo celular y el axón terminal.¹ Cuando el neurotransmisor se liga a un receptor se ponen en movi-

¹ Con frecuencia se denominan las sinapsis en términos de la parte presináptica de la neurona transmisora seguida por las partes posinápticas de la neurona receptora. Además de las sinapsis axodendríticas convencionales, existen sinapsis axosomáticas y axoaxonales. También se ven otras combinaciones en el sistema nervioso, aunque con menor frecuencia, de corriente para disparar la liberación de neurotransmisores. Tendremos más que decir acerca de las sinapsis eléctricas al final de este capítulo.



FIGURA 2.3 La sinapsis. La parte presináptica de la sinapsis está llena con vesículas sinápticas redondas en las cuales se almacenan neurotransmisores. La dendrita, la parte posináptica de la sinapsis atraviesa la parte superior del campo. A la mitad del campo, la dendrita emite una rama descendente llamada espina dendrítica, cuyo lado izquierdo hace contacto con el axón. Las espinas dendríticas aumentan el área superficial de la dendrita y permite el establecimiento de mayor número de sinapsis. La hendidura sináptica tiene aproximadamente 20 nm de ancho. Advierta que la membrana sináptica es más oscura, gruesa y distintiva que las otras partes de la membrana celular. (Tomado de Nauta y Feirtag, 1986, p. 7.)

miento importantes eventos en la neurona receptora. No obstante, antes de considerar estos eventos, enfocaremos nuestra atención en la membrana celular, porque son las propiedades de ésta las que subyacen en los eventos moleculares involucrados en la transmisión sináptica.

ACTIVIDAD NEURONAL EN LOS NIVELES MOLECULAR Y CELULAR

Como todas las demás células del cuerpo, la neurona consiste de citoplasma rodeado por una membrana celular. En la neurona, la membrana está compuesta por una doble capa de moléculas de lípidos (**bicapa de lípidos**) con proteínas incrustadas que atraviesan la membrana (figura 2.4). La biofísica de la bicapa de

lípidos de la membrana la hacen altamente impermeable al fluido dentro de la célula (**fluido intracelular** o **citoplasma**), el fluido exterior a la célula (**fluido extracelular**) y a los **iones** (átomos o moléculas cargados) disueltos en estos fluidos. No obstante, bajo ciertas condiciones, los iones son capaces de atravesar la membrana celular. Esto se logra por las proteínas que atraviesan la membrana y forman canales que regulan la **permeabilidad** o **conductancia** de la membrana para iones específicos. Algunos de estos canales proteicos para los iones, denominados **canales de reposo**, se abren durante el estado de reposo de la neurona y permiten el flujo pasivo de iones particulares a través de la membrana. Como regla general, los canales proteicos alteran la conductancia de la membrana para un ion particular al cambiar su **estado de conformación** (es decir, su configuración espacial), un proceso llamado **activación de compuerta**. La activación de compuerta de ciertos canales ocurre en respuesta al enlace de un neurotransmisor específico a receptores posinápticos (**canales activados por transmisor** o **canales activados por ligando**). La activación de compuerta de otros canales responde a cambios en el voltaje (**canales activados por voltaje**); en consecuencia, los canales difieren tanto con respecto a los factores que controlan su apertura como con el ion particular al cual son selectivos. Como veremos, son estas propiedades de los canales iónicos de la membrana los que subyacen en la complejidad de los eventos neuronales.

Otro tipo de transmisión menos común también ocurre a través de la sinapsis. Los **canales de puentes de baja resistencia** —también llamada **sinapsis eléctrica**— utilizan conexiones estructurales entre dos neuronas para crear flujos de corriente directa entre ellos, en lugar de usar cambios.

Fuerzas físicas subyacentes movimiento de iones

La neurona cuando no es estimulada por un neurotransmisor, está en su estado de reposo. El movimiento de iones a través de los canales iónicos en la membrana de la neurona subyacen al estado de reposo de la neurona y a muchos de los eventos involucrados en la transmisión neuronal. Por tanto, debemos examinar primero los factores que influyen sobre el movimiento de los iones a través de las membranas biológicas: conductancia, fuerza de difusión y fuerza electrostática. La **conductancia** se refiere a la medida en la cual una membrana, bajo condiciones específicas, tiene canales que pueden

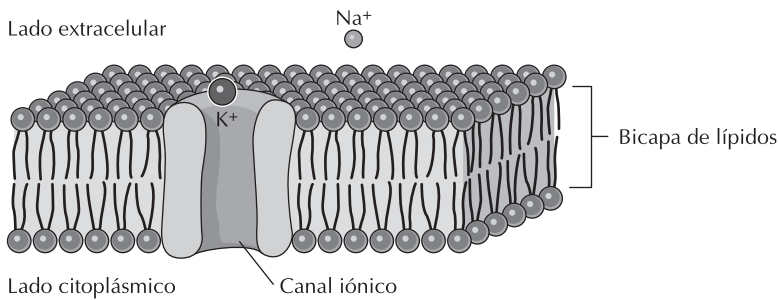


FIGURA 2.4 Los fosfolípidos y las glicoproteínas forman las bicapas de lípidos autosellantes que son la base para todas las membranas celulares. La bicapa de lípidos es extremadamente impermeable al fluido que la rodea (principalmente agua) y a los iones disueltos en dicho fluido. Los canales iónicos son proteínas que se extienden a través de la membrana para permitir que pasen a través de ellos uno u otro tipo de ion. (Adaptado de Kandel et al., 1995, pp. 116, 117.)

abrirse para el paso de un ion particular. La calificación “bajo condiciones específicas” es necesaria porque la conductancia de la membrana neuronal a un ion particular varía en gran medida, dependiendo del estado de sus canales activados por transmisor y los activados por voltaje. Obviamente, la conductancia es un factor limitante; deben existir intensas fuerzas que dirigen el movimiento de un ion a través de una membrana, aunque dicho movimiento puede no ocurrir (o estar muy limitado) si no hubieran (o hay pocos) canales de membrana disponibles para el paso de dicho ion.

Las otras dos fuerzas que regulan el movimiento de iones son la fuerza de difusión y la fuerza electrostática. La **fuerza de difusión** tiende a equilibrar la concentración de una molécula particular, por ejemplo la dispersión de una gota de tinta introducida en un vaso con agua. El principio básico involucrado en la **fuerza electrostática** es que cargas iguales se repelen y cargas opuestas se atraen. En consecuencia, si tenemos moléculas con carga negativa en un recipiente de laboratorio con agua y agregamos algunas moléculas con carga positiva, ambas se atraerán. ¿Pero qué ocurre si una membrana separa las dos mitades del recipiente? Digamos que existen molé-

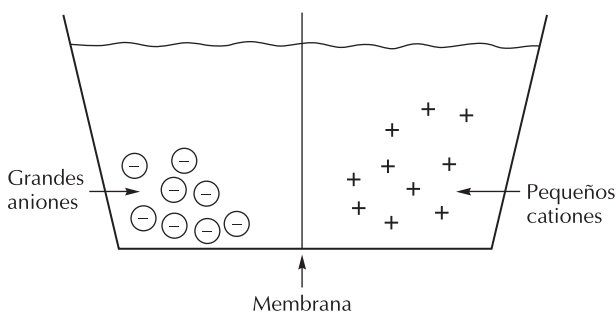


FIGURA 2.5 Un recipiente con una membrana permeable a los iones positivos, pero no a los grandes iones negativos. En esta situación, los iones cargados positivamente se moverán hacia el lado izquierdo del vaso.

culas con carga negativa (*aniones*) en el lado izquierdo del recipiente, pero dichas moléculas son demasiado grandes como para pasar a través de la membrana. En el lado derecho existen iones con carga positiva (*cationes*), y estas moléculas son lo suficientemente pequeñas como para pasar a través de la membrana (figura 2.5). ¿Qué ocurrirá? Los iones con carga positiva serán atraídos hacia las moléculas con carga negativa, algunas pasarán a través de la membrana e ingresarán en el lado izquierdo del recipiente. Sin embargo, mientras esto ocurre, la concentración de iones con carga positiva en el lado izquierdo se elevará y eventualmente alcanzará una concentración más grande que la del lado derecho (estamos suponiendo que las moléculas con carga negativa de la izquierda tienen en conjunto una gran carga negativa, de modo que la carga neta del lado izquierdo aún es negativa a pesar del influjo de iones con carga positiva).

Conforme la concentración de iones con carga positiva en el lado izquierdo comienza a exceder al del lado derecho, las dos fuerzas —fuerza de difu-

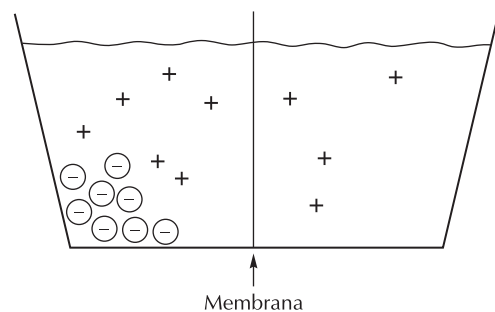


FIGURA 2.6 Conforme la concentración de iones positivos en el lado izquierdo del vaso de laboratorio exceda la concentración en el lado derecho, la fuerza de difusión empujará a los cationes hacia el lado derecho y la fuerza electrostática llevará a los cationes hacia el lado izquierdo. Cuando la magnitud del movimiento en las dos direcciones esté balanceada, se alcanzará el equilibrio electroquímico.

sión y fuerza electrostática— conducen a los iones con carga positiva hacia direcciones opuestas. La fuerza de difusión empuja a los iones hacia el lado derecho, el área de menor concentración. La fuerza electrostática jala a los iones hacia el lado izquierdo, que tiene carga negativa. En cierto punto, la fuerza de difusión y la electrostática serán iguales, con lo que se alcanzará un equilibrio entre el movimiento del ion particular en los compartimentos izquierdo y derecho (figura 2.6). A esto se le llama **equilibrio electroquímico**; a la diferencia de carga entre los dos compartimentos en cuyo punto un tipo de ion particular alcanzaría el equilibrio electroquímico se le conoce como el **potencial de equilibrio** para dicho ion.

Potencial de reposo de membrana

¿Qué tiene que ver este ejemplo con la neurona? De hecho, el fluido intracelular de la neurona tiene algunas de las propiedades del lado izquierdo de nuestro vaso y el fluido extracelular, propiedades similares al del lado derecho del vaso.

EL PAPEL DE LOS IONES POTASIO Dentro de la dendrita y el cuerpo celular existen grandes proteínas con carga negativa que son demasiado grandes como para pasar a través de la membrana y hacia afuera de la célula. Al mismo tiempo, la membrana es permeable a los iones potasio con carga positiva (K^+). Por tanto, como en nuestro vaso, los iones K^+ son atraídos al interior de la célula por la fuerza electrostática. La concentración de K^+ dentro de la célula se eleva hasta que excede la concentración en el exterior de la célula, en tal medida que la fuerza electrostática que jala los K^+ dentro de la célula equilibra la fuerza de difusión que los empuja hacia fuera de la célula. Esto ocurre cuando se alcanza el equilibrio: el interior de la neurona es negativo en relación con el exterior en una magnitud de -75 milivoltios (mV). Éste es el potencial de equilibrio de K^+ . El potencial de reposo, es decir, el potencial de la membrana cuando está en reposo (no está disparando), es muy cercano a tal valor, pero un poco menos negativo (aproximadamente -65 mV). ¿Cuál es la razón para tal discrepancia?

EL PAPEL DE LOS IONES SODIO En las células gliales, el **potencial de membrana**, que es la diferencia en la carga entre el interior y el exterior de la célula, puede ser explicada por completo en términos del potencial de equilibrio del K^+ (figura 2.7). Sin embargo, en las neuronas, el potencial de reposo tiene una

base molecular más compleja. Como hemos visto, debido a que la membrana en reposo tiene mayor conductancia para el K^+ , el equilibrio electroquímico del K^+ es el factor más importante que contribuye al mantenimiento del potencial de reposo. No obstante, la membrana en reposo también es permeable a otros dos iones: sodio (Na^+) y cloro (Cl^-). Vimos que hay mayor concentración de K^+ en el interior de la neurona que en el exterior; por otra parte, el Na^+ está más concentrado en el exterior que en el interior. Esto significa que ambas fuerzas, la de difusión y la electrostática, tienden a dirigir el Na^+ hacia el interior de la neurona. Sin embargo, existen pocos canales de Na^+ abiertos en la membrana en reposo; esta baja conductancia significa que sólo ocurre un pequeño influjo de Na^+ , a pesar de la magnitud de las fuerzas que influyen sobre el movimiento. Sin embargo, este pequeño flujo al interior del Na^+ produce un efecto: reducir el potencial de la membrana, haciéndolo menos negativo que el potencial de equilibrio del K^+ . Esta **despolarización** provoca un ligero eflujo (movimiento hacia fuera) de K^+ a una tasa que apenas equilibra el flujo al interior del Na^+ . Tal estado estable se alcanza en aproximadamente -65 mV, una polarización algo menos negativa que el potencial de equilibrio del K^+ (figura 2.8).

LA BOMBA SODIO-POTASIO Hemos visto que, en el estado de reposo, la membrana tiene una ligera conductancia para el Na^+ , que resulta en un flujo lento de sodio al interior de la neurona debido tanto a la fuerza de difusión como a la fuerza electrostática. Conforme la neurona se vuelve ligeramente despolarizada (menos negativa), resulta un eflujo compensador de K^+ que apenas equilibra el influjo de Na^+ y, de esta manera, mantiene el potencial de reposo. Sin embargo, este intercambio presenta un problema: a lo largo del tiempo, conduciría al agotamiento de las diferencias de concentración extracelular-intracelular de cada uno de estos dos iones, lo cual eventualmente resultaría en la abolición del potencial de reposo.

Para explicar cómo el sistema evita este resultado, debemos introducir el concepto de una bomba metabólica. Hasta ahora hemos hablado acerca del movimiento de los iones a través de las membranas, en respuesta a la fuerza de difusión, la fuerza electrostática y la conductancia de la membrana; sin embargo, en ocasiones, un ion es transportado de manera activa a través de una membrana en una dirección que desafía estos factores. Este trayecto requiere elaborados mecanismos bioquímicos que consumen energía metabólica, cuya fuente es la energía liberada por el rompimiento químico del adenosintrifosfato (ATP).

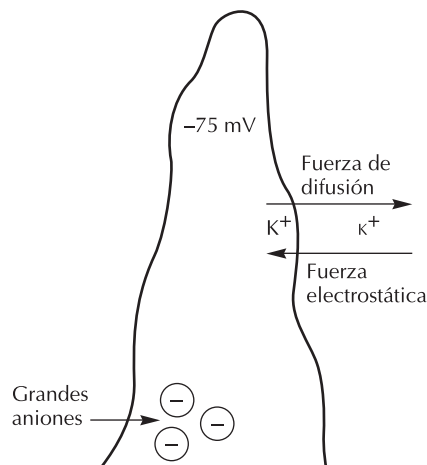


FIGURA 2.7 Base molecular del potencial de membrana en las células gliales. En la glía la membrana casi es exclusivamente permeable al K^+ , y el potencial de membrana está determinado, por tanto, por el potencial de equilibrio de K^+ .

Estos mecanismos son llamados **bombas metabólicas**, debido a que transportan, de manera activa, iones a través de las membranas en dirección opuesta a la dictada por las fuerzas electroquímicas.

La bomba metabólica que resuelve el presente problema se llama **bomba sodio-potasio**. Esta bomba transporta Na^+ hacia fuera de la célula y K^+ hacia dentro. Como en el caso de todas las bombas metabólicas, la de sodio-potasio requiere el gasto de energía metabólica. Esta bomba metabólicamente costosa mantiene el estado estable subyacente al potencial de reposo de la membrana. De hecho, gran parte de la energía gastada por el cerebro se usa para mantener los gradientes de concentración de K^+ y Na^+ que subyacen en el potencial de reposo de la membrana. Las neuronas utilizan bastante energía sólo para mantener un estado de *presteza* para la actividad.

En resumen, en el estado de reposo, la membrana neuronal es más permeable a K^+ y, en consecuencia, el potencial de equilibrio de K^+ , de -75 mV , es el principal determinante del potencial de reposo. Sin embargo, la membrana en reposo también es ligeramente permeable a Na^+ , y las fuerzas electroquímicas que conducen a este ion hacia dentro de la célula resultan en un influjo lento de Na^+ . Esto es compensado por medio de un pequeño flujo exterior de K^+ . El efecto neto lleva al potencial de reposo a -65 mV , un nivel que es menos negativo que el potencial de equilibrio de K^+ , de -75 mV .

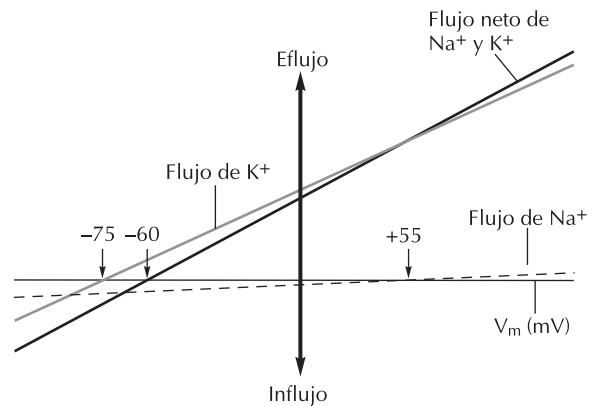


FIGURA 2.8 Magnitud y dirección del movimiento de K^+ y Na^+ a diferentes potenciales de membrana (mV) cuando la membrana está en estado de reposo. Además de las fuerzas electrostática y de difusión, la conductancia de la membrana en el estado de reposo para diferentes iones (mediados por los canales de reposo) es el principal determinante del flujo de iones. En el potencial de reposo de -65 mV , el eflujo de K^+ es igual al influjo de Na^+ . Las líneas representan curvas de flujo para K^+ , Na^+ , y el flujo neto de K^+ y Na^+ . La curva más pronunciada del flujo de K^+ refleja el hecho de que la membrana en reposo tiene mayor conductancia para el K^+ que para el Na^+ . Los cambios en la conductancia de la membrana para un ion particular, provocados por la activación de los canales activados por transmisor o activados por voltaje, alteran el flujo de dicho ion. Este cambio podría ser reflejado por medio de un cambio en la pendiente de la curva de flujo de dicho ion: la conductancia aumentada está representada por una curva de flujo que tiene una pendiente más pronunciada y la conductancia disminuida se representa mediante una curva de flujo con una pendiente menos pronunciada. El cambio en la conductancia de la membrana para un ion particular no afecta el potencial de equilibrio de tal ion (el punto en el cual la curva de flujo interseca la abscisa en esta figura). Al cambiar la pendiente de la curva de flujo de un ion particular, mientras mantiene constante su punto de intersección con la abscisa, uno puede darse cuenta del cambio neto en la dinámica del flujo iónico que resulta de un cambio en la conductancia de dicho ion. (Inspirado en Kandel et al., 1995, p. 138.)

Efectos de la liberación de neurotransmisores sobre la membrana posináptica

Ahora el escenario está preparado para los eventos que son iniciados por la unión de los neurotransmisores a los receptores en la membrana posináptica. La unión del neurotransmisor produce un profundo cambio en los canales iónicos de la membrana posináptica. Mientras que la conductancia de la membra-

na en reposo es altamente favorable para el K^+ en comparación con el Na^+ , la unión de un transmisor a un receptor excitatorio pone en movimiento una cadena de eventos bioquímicos que resultará en la apertura de canales Na^+ adicionales. Este cambio en la permeabilidad es breve y local, pero mientras está en efecto, las fuerzas de difusión y electrostática provocan un influjo de Na^+ . Este influjo de iones con carga positiva crea una disminución gradual y transitoria en el potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula en una pequeña área de la membrana, de modo que produce una despolarización de varios milivoltios. Cada instancia de esta despolarización se denomina **potencial excitatorio posináptico (EPSP)**, por sus siglas en inglés). Conforme esto ocurre, el efecto de despolarización del influjo de Na^+ aumenta la tasa de eflujo de K^+ (debido a que la fuerza electrostática que mantiene K^+ en el interior ha disminuido), y el potencial de reposo rápidamente es reestablecido (véase figura 2.8).

Para agregar una importante dimensión adicional, ciertos neurotransmisores se enlazan a receptores que ejercen un efecto inhibitorio sobre la neurona. El mecanismo de inhibición más común es la apertura adicional de canales de cloro (Cl^-). Mientras está en efecto el potencial de reposo, existen pocos canales Cl^- abiertos, y hay poco flujo de Cl^- a través de la membrana, aun cuando su gran concentración extracelular lo conduciría al interior de la neurona, si le fuese permitido el paso. Sin embargo, la apertura de canales de Cl^- por un neurotransmisor inhibitorio origina un influjo de Cl^- y un aumento de la negatividad dentro de la neurona, es decir, **hiperpolarización**. A esto se le denomina **potencial inhibitorio posináptico (IPSP)**, por sus siglas en inglés). De manera alternativa, un IPSP puede ser provocado por el aumento en la conductancia de K^+ de la membrana en reposo. La apertura de canales de K^+ adicionales resulta en un incremento en el eflujo de este ion conforme se mueve en la dirección para establecer su potencial de equilibrio de -75 mV, un valor que es más negativo que el potencial de reposo.

Cada uno de estos mecanismos inhibidores es ejemplificado por la acción del **ácido gamma-amino-butírico (GABA)**, por sus siglas en inglés), uno de los principales transmisores inhibitorios en el sistema nervioso central. Cuando el GABA se enlaza al receptor GABA-A, comienza la inhibición mediante la apertura de canales de Cl^- . En contraste, cuando el GABA se enlaza al receptor GABA-B, inicia la inhibición mediante el incremento de la conductancia del K^+ de la membrana en reposo. En ambos casos —y en todos los casos de inhibición donde se une un neurotransmisor con un receptor posináptico— el

resultado es un IPSP. Éstos trabajan en oposición a los EPSP, que hemos discutido con antelación.

En la unión neuromuscular, la inhibición no juega un papel importante. Las entradas excitadoras al músculo son sumadas hasta que se alcanza el umbral de activación del músculo. En contraste, la inhibición juega un papel vital en el sistema nervioso central. En particular, el sistema por lo general codifica información en términos de una *disminución* en la frecuencia de disparo neuronal que disminuye la tasa de referencia, característica de las neuronas que no reciben entrada. Al eliminar elementos dentro de la secuencia de disparo de referencia, la inhibición puede resultar en intrincados patrones de disparo neuronal, un proceso al que en ocasiones se le refiere como *papel de modelador de la inhibición* (figura 2.9).

Integración de entradas en el cono del axón

Una vez que hemos analizado el efecto sobre el potencial de membrana de la unión de un neurotransmisor individual, se estudiará el complejo patrón de eventos que tiene lugar sobre la totalidad de la dendrita y del cuerpo celular. En promedio, cada dendrita recibe entradas de más de 1 000 axones (esto significa que el cerebro humano tiene una cantidad de sinapsis ubicada en algún lugar entre 100 y 1 000 trillones, dependiendo de cuál estimación del número de neuronas en el cerebro humano utilizemos).

Estas miles de sinapsis de entrada, unas excitadoras y otras inhibitorias, ocurren en diversos lugares sobre la dendrita, el cuerpo celular e incluso el axón. Algunas sinapsis están muy alejadas del cuerpo celular, en los extremos de las largas ramas dendríticas. Otras ocurren sobre el cuerpo celular, algunas cerca de la unión entre el cuerpo celular y el axón. En cualquier momento existe un patrón particular de despolarizaciones (EPSP) e hiperpolarizaciones (IPSP) locales sobre la superficie de la dendrita y el cuerpo celular. Muchas de éstas tendrán una vida de milisegundos y luego se irán sin rastro. Otras contribuirán al inicio de un potencial de acción en las neuronas que despolarizan. ¿Cómo resulta este patrón en el disparo de la neurona?

El **cono del axón** es la parte de la neurona que forma la unión entre el cuerpo celular y el axón (véase figura 2.1). Esta porción de la neurona tiene el umbral más bajo para la generación de un **potencial de acción**, el proceso por medio del cual se propaga una señal a lo largo del axón. Cuando el cono del axón se despolariza a 55 mV, se inicia un potencial de acción. Esto es diferente a las dendritas y cuerpos celulares, los cuales pueden tener umbrales tan dife-

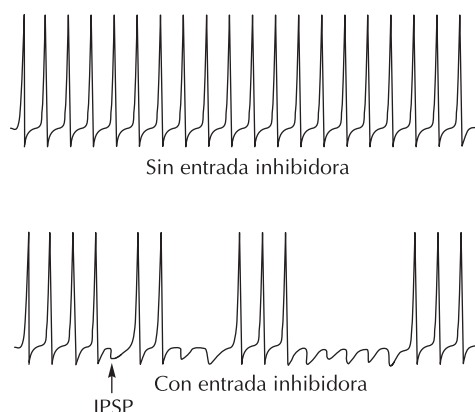


FIGURA 2.9 Patrón de disparo neuronal activado por la inhibición de porciones de la secuencia de actividad basal, un proceso al cual se le refiere como efecto de modelado de la inhibición. (*Adaptado de Kandel et al., 1995, p. 221.*)

rentes del potencial de reposo como de -35 mV. El mecanismo subyacente a la función del cono del axón como una zona de disparo se debe a la alta densidad de canales de Na^+ activados por voltaje. En consecuencia, conforme el potencial en el cono del axón se aproxima al umbral de despolarización se inicia una activa apertura de muchos canales de Na^+ activados por voltaje, lo que conduce a un influjo masivo de Na^+ . Veremos brevemente que éste es el inicio del proceso de retroalimentación positivo que es el potencial de acción.

Antes de examinar el potencial de acción, consideremos el significado del cono del axón como la zona de disparo que integra las entradas recibidas por la neurona. Este proceso integrador significa que la influencia de los muchos EPSP e IPSP que inciden sobre una neurona dada es sopesada; aquellos que arriban a las sinapsis más cercanas al cono del que tienen mayor influencia que aquellos que llegan a puntos sobre los procesos (ramas) dendríticos alejados del cono del axón. Es interesante notar que muchas de las entradas inhibitorias a las neuronas ocurren como sinapsis axosomáticas. Al establecer sinapsis sobre el cuerpo celular (y por tanto relativamente cerca del cono del axón), estas entradas inhibitorias ejercen mayor influencia sobre si se dispara o no la célula, en comparación con las sinapsis ubicadas sobre sitios dendríticos, más distantes del cono del axón.

Los efectos de los diferentes potenciales sinápticos que ocurren en diferentes lugares sobre la membrana neuronal se suman en la zona de disparo del cono del axón, un proceso conocido como **suma espacial**. El grado de influencia de un potencial posináptico sobre

la membrana posináptica es una función de un número de características de una membrana. En algún punto particular en el tiempo, y bajo condiciones específicas, estas características son cuantificadas en términos de la **constante de decaimiento** de dicha membrana. En consecuencia, una constante de decaimiento mayor significa un decremento relativamente menor en la corriente de despolarización (o hiperpolarización) conforme se extiende de manera pasiva.

Los efectos de los diferentes potenciales sinápticos que ocurren en diferentes momentos también son integrados en la zona de disparo del cono del axón. Los EPSP separados uno de otro por tiempo suficiente se generarán sin efecto posterior. Por otra parte, los EPSP que ocurren cercanos en el tiempo tienen un efecto acumulativo, un proceso al cual se le llama **suma temporal**. Como sucede con la suma espacial, la temporal es, en parte, una función de características particulares de la membrana; en este caso, la duración relativa de un potencial sináptico. A esto se le refiere como **constante de tiempo** de una membrana. Una constante de tiempo mayor indica una duración relativamente más larga. En conjunto, las sumas espacial y temporal hacen posible la integración de las entradas que llegan a diferentes partes de la neurona en diversos puntos en el tiempo (sobre un breve intervalo de tiempo, o en el orden de fracciones de milisegundos). Cuando los procesos de suma espacial y temporal producen un potencial de umbral en el cono del axón se inicia un potencial de acción; cuando fracasan en hacerlo, los potenciales posinápticos presentes se disipan sin influir sobre otras partes del sistema nervioso.

Una metáfora militar ayudará a dramatizar estos dos factores. Imagine una isla con muchas penínsulas estrechas que sobresalen del mar. La isla es defendida por un limitado número de tropas (la tendencia del potencial de reposo a ser reestablecido posterior a un EPSP), con un cuartel (el cono del axón) en un largo brazo de la isla. Imagine además que la isla es invadida por tropas de asalto (EPSP), pero al mismo tiempo llegan en paracaídas tropas para reforzar a los defensores (IPSP). La efectividad del ejército invasor, conforme llegan en paracaídas tropas individuales, dependerá de un número de factores que incluyen *a*) la medida en la cual arriban dentro de un estrecho intervalo de tiempo, de modo que no puedan ser eliminadas de forma individual por las tropas defensoras (suma temporal); *b*) el número y ubicación (en relación con el cuartel defensor) de los invasores que llegan en algún punto en el tiempo (suma espacial) y *c*) la medida en la cual los invasores son enfrentados por las tropas defensoras del refuerzo (la suma algebraica de EPSP e IPSP).

Tenemos por tanto un mecanismo mediante el cual los diferentes patrones espaciales y temporales de entrada excitatoria e inhibitoria ejercen efectos variables sobre la actividad de una neurona particular. En un intervalo de tiempo limitado, el resultado final de un patrón particular de influencias excitatorias e inhibitorias sobre una neurona se expresará en forma digital: la neurona o se dispara o no lo hace.² En consecuencia, toda la actividad del sistema nervioso, desde la codificación de los estímulos físicos hasta las órdenes de acción, se expresa, a final de cuentas, en términos de la frecuencia y el patrón de ocurrencia de los potenciales de acción.

Potencial de acción

Los EPSP y los IPSP que hemos analizado se conocen de manera colectiva como **potenciales electrotonicos**, término que se refiere a que los cambios graduales en el potencial de la membrana son resultado de flujos iónicos pasivos en respuesta a la apertura de canales de membrana específicos tras la unión de los neurotransmisores con el receptor. En contraste, si el cono del axón alcanza el **potencial de umbral** se pone en movimiento un proceso completamente diferente. En respuesta a la despolarización umbral, los canales de Na⁺ se abren y los canales de K⁺ se cierran. El sodio, conducido por su potencial de equilibrio de +55 mV, se apresura a entrar. Este influjo de Na⁺ origina una inversión del potencial de membrana, de modo que ahora el interior es positivo en relación con el exterior hasta alcanzar un nivel de aproximadamente 40 mV. Este cambio de voltaje pone en movimiento un proceso de retroalimentación positiva mientras influye en el potencial de porciones vecinas del axón originando la apertura de los canales de Na⁺ de dicha porción, lo cual resulta en un influjo de Na⁺, que cambia el potencial de las porciones vecinas, causa la apertura de canales Na⁺ de dicha porción de la membrana, produce el influjo de Na⁺, etcétera. Éste es el potencial de acción, una reacción en cadena que provoca una onda de incremento en la del Na⁺ y un cambio en el potencial de membrana para viajar a lo largo del axón. La palabra *propagación* se usa con frecuencia para describir el movimiento

del potencial de acción a lo largo del axón, probablemente porque esta palabra captura la naturaleza autogeneradora del mecanismo de retroalimentación positiva que subyace a dicho movimiento.

Advierta que la propagación del potencial de acción involucra la apertura de canales Na⁺ como respuesta a los cambios en el potencial de membrana. Como se mencionó con antelación, a los canales de la membrana que se abren o cierran como respuesta a cambios en el voltaje se les llama canales activados por voltaje. Éstos contrastan con los canales de reposo, los cuales subyacen al potencial de reposo, y con los canales activados por transmisor, como aquellos responsables del EPSP y el IPSP generados por el enlace de un neurotransmisor con el receptor.

El hecho de que los canales de K⁺ activados por voltaje se cierran mientras los canales de Na⁺ se abren, asegura que la despolarización causada por el influjo de Na⁺ no es anulada de inmediato por un eflujo compensador de K⁺; por tanto, el hecho de que se cierran es una condición necesaria para la generación del potencial de acción. Sin embargo, después del influjo de Na⁺, existe un abrupto cierre y desactivación de canales de Na⁺. Durante este periodo de desactivación, los canales de Na⁺ no se abrirán incluso si las condiciones para su apertura se hacen favorables de alguna otra manera. Así, conforme son reactivados los canales de Na⁺ (es decir, conforme retornan a sus potenciales de apertura si las condiciones son favorables), existe también una reapertura de canales de K⁺. Esta reapertura crea más canales de K⁺ abiertos que durante el estado de reposo de la membrana. La conductancia aumentada de la membrana para K⁺ provoca entonces un eflujo masivo de K⁺ conforme es conducido al exterior de la neurona, debido a que la concentración intracelular y a que el interior de la neurona está cargado positivamente. El resultado neto es el rápido reestablecimiento del potencial de reposo, tras una breve hiperpolarización, conocida como el **popotencial**. Este proceso es originado por el hecho de que los canales de K⁺ adicionales permanecen abiertos durante un breve periodo después del reestablecimiento del potencial de reposo, lo cual resulta en un ulterior eflujo de K⁺ (figura 2.10).

En los milisegundos previos al reestablecimiento del potencial de reposo existe un periodo durante el cual no se puede iniciar un nuevo potencial de acción, sin importar cuán grande sea la despolarización en el cono del axón. Este periodo corresponde al momento durante el cual son desactivados los canales de Na⁺, y es denominado periodo refractario absoluto. Más aún, durante el periodo inmediato posterior, cuando se abren los canales K⁺ adicionales

² Sin embargo, como veremos en breve, esta afirmación requiere ser modificada debido a que las variaciones en el influjo de calcio (Ca²⁺) en la terminal del axón, regulados por conexiones sinápticas axoaxonales, modulan la cantidad de neurotransmisor liberado en respuesta a un potencial de acción.

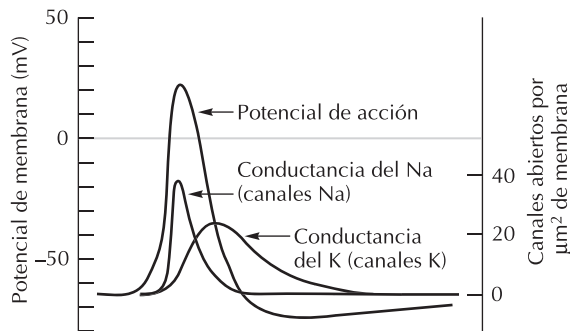


FIGURA 2.10 Apertura y cerrado secuencial de los canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje, subyacente al potencial de acción. (Inspirado en Kandel et al., 1995, p. 168.)

les, el eflujo de K^+ resulta en el potencial de hiperpolarización citado antes. Esto genera que el inicio de un potencial de acción sea más difícil, debido tanto al estado hiperpolarizado del axón como al efecto de que cualquier influjo de Na^+ tiende a ser contrarrestado por un eflujo compensador de K^+ . Éste es el **periodo refractario relativo**. Durante este periodo, la neurona tiene un elevado umbral para su disparo (es decir, requiere mayor despolarización en el cono del axón). Estos factores limitan la frecuencia máxima de disparo de una neurona a casi 1 200 impulsos por segundo.

Conducción saltatoria

Como se mencionó en una sección anterior, los axones que están recubiertos de mielina transmiten su señal a velocidades mayores que las de aquellos que no están mielinizados. La velocidad de la transmisión axonal es un factor importante, particularmente en los grandes animales en los cuales ciertos axones pueden tener varios metros de longitud. Ahora que hemos analizado la propagación del potencial de acción a lo largo del axón que tiene lugar en los axones desmielinizados, estamos en condiciones de examinar cómo la mielina aumenta la velocidad y eficiencia de esta transmisión.

Es necesaria la reactivación continua de un potencial de acción en los axones desmielinizados, porque, sin esta activación constante del influjo de Na^+ , la baja resistencia de la membrana en estos axones conduciría a la rápida disipación del flujo de corriente a lo largo del axón. La mielinización aumenta la resistencia de la membrana en gran medida, de modo que, cuando un potencial de acción se dispara en el cono del axón, la corriente entrante que fluye a tra-

vés de la membrana en este punto es capaz de crear un flujo de corriente que fluye por el centro del axón. Este flujo es más rápido que la propagación continua del potencial de acción que tiene lugar en los axones desmielinizados. También es metabólicamente más eficiente, debido a que se reduce la magnitud del influjo de Na^+ (y el consecuente eflujo compensador de K^+) y no se realizan grandes demandas metabólicas sobre la costosa bomba sodio-potasio.

A pesar de la resistencia de la membrana del axón, la propagación de la corriente por la parte central del axón eventualmente se disiparía si no fuese por las interrupciones en la vaina de mielina en los nodos de Ranvier. Estos segmentos desmielinizados de la membrana tienen una gran densidad de canales Na^+ activados por voltaje, con lo cual se genera una corriente intensa entrante de Na^+ cuando la corriente de despolarización que se propaga por la parte central del axón alcanza el nodo. La distribución regular de los nodos de Ranvier a lo largo del axón (aproximadamente cada 1-2 mm) renueva de manera constante la intensidad de la corriente de despolarización conforme se propaga por la parte central del axón, evitando que se disipe antes de alcanzar el botón terminal del axón. El término **conducción saltatoria** (del latín *saltare*, "brincar") se debe a que la corriente disminuye conforme se aproxima al nodo de Ranvier, pero acelera de nuevo una vez que se regenera en el axón mielinizado. Esto conduce a un patrón de saltos o brincos del flujo de corriente a lo largo del axón.

Liberación de neurotransmisores

El potencial de acción propagado eventualmente recorre la longitud del axón y alcanza la terminal del mismo. La despolarización de la terminal del axón activa la apertura de los canales de calcio (Ca^{2+}) activados por voltaje. Debido a que el Ca^{2+} tiene mayor concentración en la parte externa de la neurona, una fuerza motriz electroquímica lleva al Ca^{2+} dentro de la célula. Este influjo de Ca^{2+} es necesario para liberar neurotransmisores en la terminal del axón; gran parte del retraso entre el establecimiento de la despolarización en la terminal del axón y la liberación de neurotransmisores se debe al tiempo requerido para la apertura de los canales de Ca^{2+} activados por voltaje. El mecanismo mediante el cual el influjo de Ca^{2+} contribuye a la liberación de neurotransmisores no se conoce a fondo; sin embargo, se sabe que el influjo de Ca^{2+} juega un papel importante en la fusión de las vesículas sinápticas (cada una de las cuales contiene décimas de miles de moléculas de

neurotransmisor) con las regiones (llamadas **zonas activas**) de la membrana presináptica donde el neurotransmisor será eventualmente liberado. También se sabe que el calcio está involucrado en la subsecuente liberación de neurotransmisores al espacio sináptico, un proceso al cual se le denomina *exocitosis*. En consecuencia, el influjo de Ca^{2+} en la terminal del axón es un componente decisivo en el mecanismo por medio del cual el potencial de acción, a su llegada a la terminal del axón, inicia la liberación de neurotransmisores dentro de la sinapsis.

Mientras más grande sea el influjo de Ca^{2+} , mayor será el número de vesículas sinápticas que liberen sus contenidos. A su vez, la magnitud del influjo de Ca^{2+} está modulada por las entradas excitatorias e inhibitorias axoaxonales que determinan el número de canales de Ca^{2+} activados por voltaje que se abren como respuesta al potencial de acción. Las entradas a la terminal del axón que reducen el influjo de Ca^{2+} originan una **inhibición presináptica**, y las entradas que aumentan el influjo de Ca^{2+} resultan en **facilitación presináptica** (como ilustra la figura 2.11, estas modulaciones presinápticas de la liberación de transmisores deben ser distinguidas de las inhibiciones y excitaciones posinápticas analizadas anteriormente). Esta modulación de la cantidad de neurotransmisores liberados por mediación de Ca^{2+} , en respuesta a un potencial de acción, significa que el efecto de un potencial de acción no es estrictamente digital, aunque un potencial de acción *per se* es un fenómeno estereotipado del tipo “todo o nada”. En la inhibición presináptica, además de la disminución en el influjo de Ca^{2+} debido al cierre de canales específicos de Ca^{2+} activados por voltaje, cualquier otro factor que disminuya el influjo de Ca^{2+} reducirá la cantidad de neurotransmisores liberados en respuesta a un potencial de acción. Esto incluye una disminución en la concentración de Ca^{2+} extracelular y un aumento en la concentración de agentes que secuestran el Ca^{2+} .

Además de los factores que disminuyen el influjo de Ca^{2+} , la liberación de neurotransmisores puede ser reducida mediante otros factores. Para dar sólo unos ejemplos, el fármaco reserpina, usado para controlar la presión arterial elevada, interfiere con la liberación de neurotransmisores mediante la inhibición del almacenamiento de catecolaminas en las vesículas sinápticas, dejándolas como no disponibles para la liberación. La botulina, producida por la bacteria *Clostridium botulinum* en los alimentos mal conservados, es una neurotoxina bastante activa que inhibe la liberación de acetilcolina. Esto provoca un serio tipo de envenenamiento por comida llamado *botulismo*. También, la toxina tetánica, otro agente

generado por bacterias, produce tétanos al bloquear la liberación de GABA. Puesto que el GABA es un neurotransmisor inhibitorio, no es sorprendente que muchos de los síntomas del tétanos, incluyendo los espasmos musculares, la hiperreflexia y las convulsiones, provengan de la desinhibición.

Otros agentes logran sus efectos al facilitar la liberación de neurotransmisores. Por ejemplo, las anfetaminas aumentan la liberación de catecolaminas. El veneno de la araña viuda negra provoca una liberación tan inmediata e intensa de acetilcolina que rápido agota al neurotransmisor. Debido a que la acetilcolina es el neurotransmisor en la unión neuromuscular, incluyendo los músculos intercostales esenciales para la respiración, el resultado es fatal para la vida.

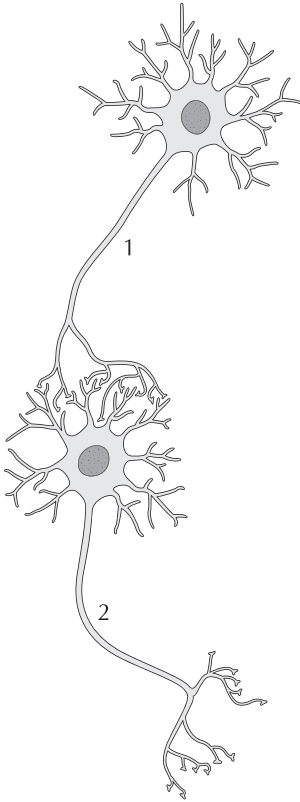
Existen dos categorías generales de neurotransmisores: pequeñas moléculas transmisoras y péptidos neuroactivos (también llamados *neuropéptidos*).

PEQUEÑAS MOLÉCULAS NEUROTRANSMISORAS En el sistema nervioso de los vertebrados se han identificado nueve pequeñas moléculas positivamente como neurotransmisores, aunque se han encontrado muchas otras que son candidatas para tal estatus. Cuatro de los neurotransmisores establecidos, **dopamina, epinefrina, norepinefrina y serotonina**, son **monoaminas**, es decir, moléculas que tienen una sola amina (NH^2). Tres son aminoácidos: **glutamato, aspartato y glicina**. Uno, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se forma al remover un grupo carboxilo del glutamato. El noveno neurotransmisor, la **acetilcolina**, se encontró en la unión entre las neuronas motoras y el músculo, y fue el primer neurotransmisor en ser identificado.

Puesto que un receptor particular es selectivo en cuanto al neurotransmisor con el que se liga, los neurotransmisores con estructuras químicas ligeramente distintas tienen diferentes sitios de acción. Para dar sólo un ejemplo: la dopamina y la norepinefrina, a pesar de la similitud de sus estructuras químicas (figura 2.12), se ligan a diferentes receptores.

NEUROPÉPTIDOS Los péptidos son cadenas cortas de aminoácidos. Se ha demostrado que más de 50 péptidos son farmacológicamente activos en las células nerviosas. Llamados colectivamente **neuropéptidos**, están involucrados en la mediación de varios procesos neurobiológicos que van desde la percepción del dolor hasta la respuesta al estrés. Aunque por lo general una neurona no libera más que una pequeña molécula transmisoras, principio conocido como **ley de Dale**, la misma neurona puede liberar tanto una pequeña molécula transmisoras como un

A) Excitación o inhibición posináptica



B) Facilitación o inhibición presináptica

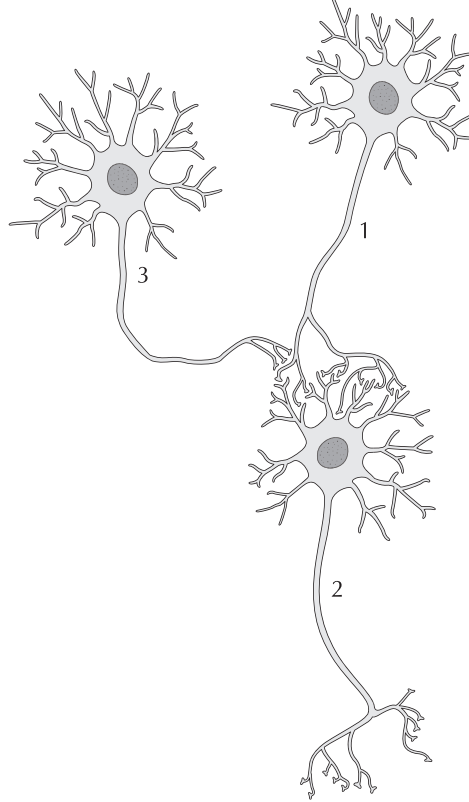


FIGURA 2.11 A) En la excitación (o inhibición) posináptica, el EPSP (o IPSP) provocado por la liberación de neurotransmisor por la neurona 1 resulta en una despolarización (o hiperpolarización) de la membrana posináptica de la neurona 2, la cual, a su vez, aumenta (o disminuye) la probabilidad de que la neurona 2 dispare. B) En la facilitación (o inhibición) presináptica, la liberación de neurotransmisor por la neurona 3, en una sinapsis axoaxonal con la neurona 1, aumenta (o disminuye) el influjo de Ca^{2+} en la terminal del axón de la neurona 1 en respuesta al arribo de un potencial de acción. Esto provocará un aumento (o inhibición) de la liberación de neurotransmisor en la neurona 1, la cual, a su vez, afectará la probabilidad de que la neurona 2 dispare.

neuropéptido, situación a la que se le denomina **cotransmisión**. En la cotransmisión, las dos sustancias liberadas usualmente ejercen un efecto sinérgico —es decir, mejoran el efecto una de la otra—, aunque también se han visto efectos de oposición. Un ejemplo de efecto sinérgico es la coliberación de acetilcolina y del péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) por parte de las neuronas motoras espinales. El CGRP aumenta la fuerza de la contracción muscular activada por la acetilcolina mediante una fosforilación que libera energía en el músculo.

A diferencia de las pequeñas moléculas transmisoras, las cuales son sintetizadas en la terminal del axón, los neuropéptidos son sintetizados en el cuerpo celular y deben ser transportados en gránulos secretores hacia la terminal del axón para ser liberados. En este aspecto se parecen a las hormonas. Los neuropéptidos también son similares a las hormonas en que sus efectos son por lo general de mayor duración que los mediados por las pequeñas moléculas neurotransmisoras. Esto sugiere que pueden estar involucradas en procesos de largo plazo como el aprendizaje y la memoria.

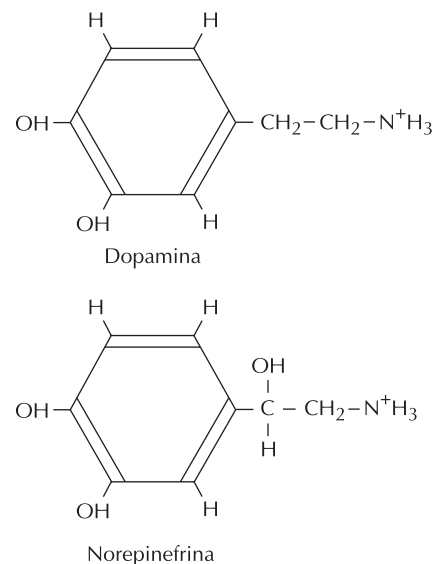


FIGURA 2.12 Dopamina y norepinefrina, dos monoaminas neurotransmisoras. Debido a que se ligan a diferentes receptores, tienen sitios de acción muy diferentes, a pesar de la similitud de sus estructuras. (Tomado de Nauta y Feirtag, 1986, p. 26.)

Mecanismos para eliminar neurotransmisores después del disparo neuronal

DEGRADACIÓN ENZIMÁTICA DE NEUROTRANSMISORES Uno de los problemas que enfrenta el sistema nervioso es la eliminación de neurotransmisores de la sinapsis, de modo que el efecto de liberación de neurotransmisores puede tener un punto final preciso, con lo cual se delimita la señal. Un mecanismo para lograr esto es la difusión pasiva de neurotransmisores hacia fuera de la hendidura sináptica. Sin embargo, la difusión pasiva presenta otro problema: el movimiento que aleja los transmisores de su blanco inmediato sobre la membrana posináptica disminuye la especificidad de su efecto. Una solución a este problema, observado particularmente en los sistemas de acetilcolina, es el uso de **enzimas de degradación**, las cuales destruyen al neurotransmisor que se difunde alejándose de la membrana posináptica. La acción de las enzimas de degradación delimita el área sobre la membrana posináptica accesible al transmisor y confina sus efectos a un marco temporal más discreto, por lo que crea un tipo de puntuación.

En el sistema de acetilcolina, la mayor enzima de degradación es la acetilcolinesterasa. Ésta es inhibida por el fármaco fisostigmina y, debido a que en la enfermedad de Alzheimer se ve una alteración de la actividad de la acetilcolina cerebral, se esperaba que la fisostigmina pudiera aminorar los síntomas de la enfermedad. A pesar de la lógica del tratamiento, se ha tenido poca fortuna y no se ha demostrado efecto terapéutico.

Otro ejemplo de drogas que bloquean la degradación enzimática de los neurotransmisores es la clase de antidepresivos llamados **inhibidores de la monoaminaoxidasa**. Estas drogas aumentan los niveles de monoaminas cerebrales al inhibir la monoaminaoxidasa, una enzima que por lo regular las degrada.

RECAPTURA Otro mecanismo para regular la cantidad de neurotransmisores en la sinapsis es la **recaptura**, que se define como la reabsorción de transmisores a través de la membrana presináptica. Este mecanismo recicla transmisores no usados o que recientemente se ubican ligados [al receptor]; por esa razón, conserva tanto la energía metabólica como los precursores químicos requeridos para la síntesis de dichas moléculas. Además, como otros mecanismos que eliminan de neurotransmisores la sinapsis, la recaptura regula el impacto de la liberación de neurotransmisores sobre la membrana posináptica.

Como uno esperaría, las drogas que bloquean la recaptura de un neurotransmisor tienden a aumentar su capacidad para unirse a los receptores posinápticos y, por lo mismo, potenciar sus efectos a corto plazo. Son ejemplos la cocaína y las anfetaminas; ambas bloquean la recaptura de norepinefrina. El efecto potenciador a corto plazo de dichos bloqueadores de la recaptura es seguido por un periodo de disponibilidad reducida de neurotransmisores, debido a que al evitar la recaptura agota los almacenes de neurotransmisores en las terminales presinápticas. Esto da cuenta del periodo de depresión del sistema nervioso central (SNC) que sigue al efecto activador de dichas drogas.

Los **antidepresivos tricíclicos**, como la imipramina, también son inhibidores de la recaptura y logran sus efectos, al menos parcialmente, mediante el bloqueo de la recaptura de norepinefrina y de serotonina. En años recientes, se ha demostrado que la fluoxetina (Prozac) y otras drogas que inhiben de manera selectiva la recaptura de serotonina (llamadas **inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina**) tienen efectos antidepresivos.

AUTORRECEPTORES La cantidad de neurotransmisores en la sinapsis también es regulada por los **autorreceptores** sobre la membrana presináptica. Cuando la hendidura sináptica ya está saturada, los neurotransmisores se ligan a estos autorreceptores y proporcionan una retroalimentación acerca de la concentración sináptica de neurotransmisores e inhiben una liberación posterior. El LSD es un ejemplo de una molécula que imita a la serotonina en sus autorreceptores y por tanto disminuye la liberación de serotonina. La figura 2.13 resume éste y otros procesos que ocurren durante la sinapsis.³

Ya hemos mencionado que la acción de los neuropéptidos por lo general es de mayor duración que la de las pequeñas moléculas transmisoras. Uno de los factores que contribuyen al efecto relativamente prolongado de los neuropéptidos es su eliminación lenta de la sinapsis. Otro mecanismo importante para su efecto de larga duración es el uso de los sistemas del segundo mensajero, analizado en la siguiente sección.

³ En general, cualquier droga que se opone a la acción de un neurotransmisor se denomina *antagonista* para dicho neurotransmisor particular, y cualquier droga que facilita el efecto de un neurotransmisor se denomina *agonista*. En consecuencia, el curare es un antagonista de la acetilcolina, mientras que la fisostigmina es un agonista de la acetilcolina.

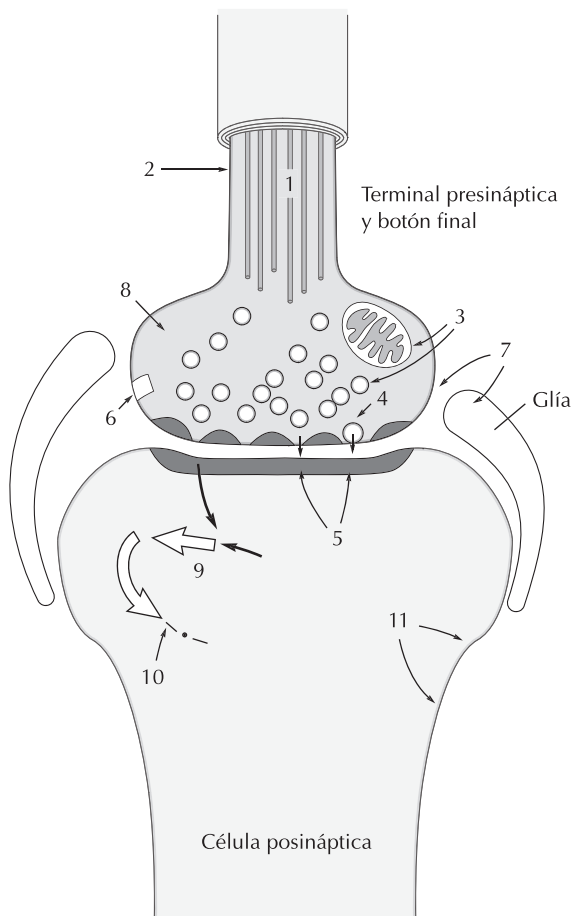


FIGURA 2.13 Resumen de los eventos relacionados con la transmisión en la sinapsis química. 1. Los axones transportan enzimas y precursores necesarios para la síntesis de agentes transmisores, vesículas, etc. 2. El potencial de acción se propaga por el axón hasta su terminal. 3. El transmisor es sintetizado y almacenado en vesículas. 4. La terminal presináptica es despolarizada, provocando un influxo de Ca^{2+} , el cual ocasiona que las vesículas se fusionen con los sitios activos en la membrana presináptica y arroja neurotransmisores en la hendidura sináptica. 5. El transmisor se une a moléculas receptoras en la membrana posináptica, iniciando el potencial posináptico. 6. El transmisor se une a un autorreceptor en el botón terminal. 7. Las enzimas de degradación inactivan el excedente de los neurotransmisores y se evita que se difundan más allá de la hendidura sináptica. 8. La reabsorción del transmisor amortigua la acción sináptica y ahorra el transmisor para una transmisión subsecuente. 9. El segundo mensajero es liberado en la neurona posináptica por ciertas combinaciones transmisor-receptor. 10. Las enzimas desactivan al segundo mensajero. 11. Los potenciales posinápticos se expanden de manera pasiva sobre las dendritas. (Tomado de Rosenzweig y Leiman, 1982, p. 158.)

Respuestas a la asociación neurotransmisor-receptor

La unión de un transmisor a un receptor pone en movimiento eventos que, aparte del hecho de que la unión es necesaria para iniciarlos, son independientes del transmisor. Así como el efecto de una llave depende de la cerradura que abre, el efecto de un neurotransmisor depende del receptor al cual se une y los eventos iniciados por dicha unión.

La importancia primordial de los eventos generados por la unión con el receptor dan cuenta de cómo el mismo transmisor puede tener efectos opuestos (excitatorios o inhibitorios) cuando se une a diferentes tipos de receptores. Un ejemplo de esto es la unión de acetilcolina con receptores (llamados receptores nicotínicos) en la unión neuromuscular y su unión con receptores (llamados receptores muscarínicos) en los músculos lisos inervados por el sistema nervioso parasimpático. En los receptores nicotínicos, el enlace de la acetilcolina es excitatorio y provoca movimiento. En contraste, en el sistema nervioso parasimpático el enlace de la acetilcolina a los receptores muscarínicos es inhibitorio. Incluso dentro de una sola neurona, diferentes receptores para el mismo neurotransmisor pueden iniciar efectos opuestos. La importancia de los eventos iniciados por la unión del receptor también dan cuenta de por qué los tres aminoácidos que son neurotransmisores (glutamato, aspartato y glicina), tan ubicuos en los sistemas biológicos, con frecuencia no tienen efecto directo sobre las neuronas y en vez de ello sirven como humildes bloques de construcción que esperan ser incorporados a las proteínas. En el tejido neuronal sin receptores posinápticos para estas moléculas, no tienen posibilidad de exhibir su función neurotransmisora.

BLOQUEADORES DE RECEPTORES Antes de examinar con más detalle los efectos de la unión de transmisores, consideremos un importante factor que limita este primer paso en la secuencia de eventos: las moléculas que bloquean la unión de un neurotransmisor con sus receptores. Los **bloqueadores de receptores** son fármacos que disminuyen la efectividad de un neurotransmisor al competir por los sitios de unión de los receptores. Debido a que la unión de un neurotransmisor con su receptor inicia todos los procesos posinápticos que determinan si la neurona dispara, cualquier proceso que compita con este proceso de unión claramente tendrá un impacto mayúsculo sobre la actividad neuronal. Ejemplo de una droga que utiliza este mecanismo es el curare, el cual bloquea los receptores nicotínicos de la acetilcolina en la unión neuromuscular. De manera originaria, fue empleado

como veneno para flechas en Sudamérica; el curare causa parálisis muscular y muerte por sofocación. Formas menos activas de la droga se usan para controlar espasmos musculares que ocurren en enfermedades como el tétanos y para evitar espasmo muscular durante el tratamiento con choques eléctricos.

Los receptores muscarínicos de la acetilcolina en las uniones neuromusculares en el sistema nervioso parasimpático son bloqueados por la atropina, lo cual hace útil a este fármaco para los oftalmólogos, quienes la emplean para inhibir músculos que normalmente contraen la pupila (un proceso mediado parasimpáticamente) con la finalidad de visualizar mejor la retina. Otro ejemplo de fármacos bloqueadores de receptores es la clase de medicamentos llamados **fenotiazinas**, las cuales bloquean los receptores de dopamina y reducen la magnitud y frecuencia de síntomas psicóticos en algunos pacientes esquizofrénicos. Esto ha conducido a la **teoría de la dopamina en la esquizofrenia**, la idea de que la esquizofrenia es causada por actividad excesiva de la dopamina. Aunque es bastante dudoso que la causa de la esquizofrenia sea tan simple, el efecto de los bloqueadores de la dopamina en los síntomas psicóticos pueden ser una pieza importante en el rompecabezas que posee esta devastadora enfermedad. Analizaremos esto más adelante, en el capítulo 13.

Echemos ahora un vistazo a lo que ocurre cuando un transmisor se liga a un receptor. Existen dos categorías generales de respuesta, una que involucra la activación de una compuerta y otra que involucra a los segundos mensajeros.

ACTIVACIÓN DE COMPUERTA En muchos casos, el receptor ligado cambia directamente la activación de la compuerta de un canal iónico en la membrana posináptica. Estos receptores, conocidos como **receptores ionotrópicos**, trabajan rápido (milisegundos) y con frecuencia involucran circuitos neuronales que median de forma directa la conducta, como los que activan al músculo esquelético. La apertura de canales de Na^+ que inicia EPSP y la apertura de canales Cl^- que producen IPSP son ejemplos de la activación de una compuerta que está mediada por un receptor. En muchos casos, el efecto de la activación de la compuerta por la unión del receptor se logra mediante un cambio en la conformación (forma) de una sola proteína en la membrana.

SEGUNDOS MENSAJEROS La otra categoría general de respuesta que puede ocurrir cuando un transmisor se une a un receptor incluye la activación de una segunda molécula, denominada **segundo mensajero**. Se han identificado diferentes segundos mensajeros, pero el más conocido es el adenosinmonofosfato cíclico (CAMP, por sus siglas en inglés). Estas moléculas alteran de manera indirecta la activación de una compuerta de los canales de la membrana iniciando una secuencia de eventos bioquímicos que pueden tener diversa consecuencia y efectos de larga duración sobre el estado metabólico de la neurona. El efecto de activación de los denominados **receptores metabotrópicos** contrasta dramáticamente con los efectos de la unión de receptores ionotrópicos. Mientras que la unión del receptor ionotrópico resulta en una rápida y directa activación de la compuerta de los canales iónicos, en el orden de los milisegundos, la activación del receptor metabotrópico produce efectos que son lentos en establecerse (cientos de milisegundos a segundos) y de larga duración (segundos o incluso minutos). Más todavía, en contraste con el efecto directo y localizado de la unión al receptor ionotrópico, un segundo mensajero puede moverse intracelularmente para afectar distintas partes de la célula. Ejemplos de receptores que son mediados por mecanismos de acción ionotrópica de acción y metabotrópica son los receptores GABA-A y GABA-B, ya analizados en el contexto de los mecanismos de la inhibición posináptica. Los receptores GABA-A son ionotrópicos: en respuesta a la unión del GABA, abren directamente los canales de Cl^- . Los receptores GABA-B son metabotrópicos: cuando el GABA se liga a ellos, activan un segundo mensajero que pone en movimiento una serie de procesos bioquímicos que resultan en la apertura de canales de K^+ adicionales.

Aunque la velocidad de establecimiento y la especificidad temporal y espacial por lo general son de vital importancia en el funcionamiento neuronal (como, por ejemplo, en la unión neuromuscular), el efecto de larga duración y potencialmente difuso de los segundos mensajeros sobre los canales iónicos tiene ciertas ventajas. En particular, los segundos mensajeros proporcionan un mecanismo para la modulación relativamente duradera de la excitabilidad de la neurona. Por ejemplo, se ha identificado que un segundo mensajero mediado por un neuropeptido inicia un potencial posináptico excitatorio que dura 10 minutos, en marcado contraste con el EPSP típico activado de manera directa, el cual tarda sólo pocos milisegundos. Además, los segundos mensajeros pueden alterar el estado bioquímico y metabólico de la neurona. Por ejemplo, un segundo mensajero llega a alterar la efectividad de un receptor, incluso la de su propio receptor, por lo que altera la intensidad y duración de la respuesta de la neurona al neurotransmisor liberado por las neuronas vecinas.

El efecto del segundo mensajero, sin embargo, no se confina a la modificación de las proteínas existen-

tes. De gran importancia es que los segundos mensajeros pueden iniciar la síntesis de nuevas proteínas. Los segundos mensajeros consiguen esto al activar proteínas de transcripción que alteran la expresión genética de la neurona al unirse a regiones reguladoras de los genes y afectar la tasa a la cual el gene transcribe el RNA mensajero. Éste es un mecanismo poderoso y versátil, muy parecido al visto en hormonas. Éste brinda la posibilidad de cambios estructurales y metabólicos de larga duración dentro de la neurona que puede ser de días o incluso de semanas. De hecho, hay evidencia de que la activación de la expresión genética por parte de los segundos mensajeros contribuye de manera importante a los cambios estructurales y metabólicos que subyacen al desarrollo neuronal y a la memoria a largo plazo.

La actividad de los segundos mensajeros puede ser afectada por numerosos agentes. Por ejemplo, la nicotina y ciertos metales pesados, incluido el plomo, bloquean la activación de la síntesis de CAMP por la norepinefrina. La cafeína, que se encuentra en el café y el té, aumenta el efecto de los segundos mensajeros al inhibir su desactivación enzimática.

En la siguiente sección examinaremos algunos de los mecanismos bioquímicos y estructurales que subyacen a formas relativamente simples de aprendizaje, incluidos la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico. Esto dará oportunidad de ver en acción algunos de los mecanismos que hemos analizado. También ilustrará cuán efectivos pueden ser estos mecanismos para iniciar y mantener cambios en las respuestas características de las neuronas.

MECANISMOS NEURONALES DE APRENDIZAJE

Habitación y sensibilización en la *Aplysia*: ejemplos de modulación presináptica de la actividad neuronal

La relativa simplicidad del sistema nervioso del caracol marino *Aplysia californica* lo hacen un modelo útil para comprender mecanismos neuronales. Lo que sabemos acerca de las bases neuronales de algunos procesos de aprendizaje simples de la *Aplysia* ilustran muchos de los mecanismos analizados en las secciones previas de este capítulo. Revisaremos brevemente algunos de estos mecanismos.

HABITUACIÓN En la **habituación**, la forma más simple de aprendizaje, un organismo aprende a disminuir o suprimir por completo una respuesta a un estímulo neutral recurrente, es decir, un estímulo que

no es reforzante ni dañino. Por ejemplo, si el sifón de la *Aplysia* es ligeramente activado con un estímulo novedoso, el animal retirará con energía su branquia. A esto se le llama **reflejo de retracción de branquia**. Después de la estimulación repetida del sifón, se reducirá o incluso será eliminada esta respuesta de retracción. Ésta es la habituación del reflejo de retracción de branquia. La habituación tiene dos formas: de corto y de largo plazos. Por ejemplo, en respuesta a aproximadamente 10 estimulaciones del sifón, la reducción en la retracción de las branquias puede durar cerca de 10 minutos. Ésta es la habituación a corto plazo. Un gran número de estimulaciones por un periodo más prolongado resultarán en habituación a largo plazo, que puede perdurar durante días o semanas.

Kandel y sus colaboradores (Castelluci, Carew y Kandel, 1978; Hawkins, Kandel y Siegelbaum, 1993) han descrito el circuito del reflejo de retracción de branquia de la *Aplysia*. Las neuronas sensoriales reciben entradas desde el sifón formando conexiones monosinápticas con las neuronas motoras que acti-

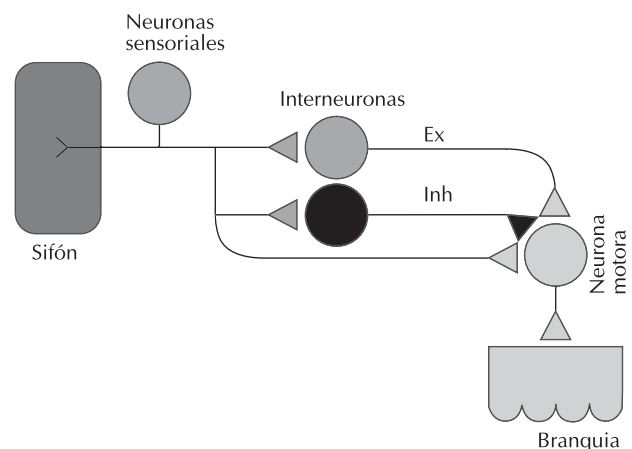


FIGURA 2.14 Circuito simplificado que muestra los principales elementos involucrados en el reflejo de retracción de branquias y su habituación en la *Aplysia californica*. Las neuronas sensoriales, cuyos cuerpos celulares están situados en el ganglio abdominal, inervan el sifón. Estas neuronas sensoriales usan glutamato como su neurotransmisor y terminan en neuronas motoras que inervan las branquias. También terminan en interneuronas excitadoras (*Ex*) e inhibitorias (*Inh*) que hacen sinapsis sobre las neuronas motoras. Aquí sólo se muestra una de estas neuronas. Si el sifón se estimula de manera repetida, el resultado es una disminución en la transmisión sináptica entre las neuronas sensoriales y las motoras, y entre las interneuronas excitadoras y las neuronas motoras. (Tomado de Kandel et al., 1995, p. 669.)

van la branquia. Además, las neuronas sensoriales del sifón envían entradas a las interneuronas inhibitorias y excitatorias, las cuales, a su vez, inervan las neuronas motoras de la branquia (figura 2.14). Los estudios de Kandel y sus colaboradores han revelado componentes del mecanismo de habituación a corto plazo en este circuito. Ellos han demostrado que este efecto involucra la modificación de la actividad en las terminales del axón de las neuronas sensoriales y por las interneuronas excitatorias que inervan las neuronas motoras. De modo más específico, durante la habituación existe una disminución en la liberación de glutamato, el neurotransmisor liberado por las terminales de las neuronas sensoriales y por las interneuronas que normalmente activan las neuronas motoras, provocando la retracción de la branquia. Esta disminución en la liberación de glutamato se debe, en parte, a la desactivación de los canales de Ca^{2+} en la membrana presináptica. Recuerde que la magnitud del influjo de Ca^{2+} en la terminal del axón influye en la cantidad de neurotransmisor liberado en respuesta a un potencial de acción. La habituación también está asociada a una disminución en la capacidad de las vesículas transmisoras para moverse a zonas activas de la membrana presináptica para estar disponibles para liberar sus contenidos en la sinapsis. Aunque no se sabe cómo la estimulación repetida provoca estos cambios presinápticos, es claro que son componentes del mecanismo de habituación a corto plazo.

Es interesante conocer que la habituación a largo plazo involucra la activación de genes que provocan cambios estructurales en estas conexiones. Los estudios de microscopía electrónica, que compara animales habituados y no habituados, han revelado que después de la habituación a largo plazo el número promedio de contactos sinápticos que las ramificaciones de las terminales sinápticas de las neuronas sensoriales establecen con las neuronas motoras se reduce hasta en un tercio. Además, la proporción de las terminales del axón sensorial con zonas activas (regiones en las cuales se pueden liberar neurotransmisores) se reduce de manera significativa (Castellucci *et al.*, 1978).

A pesar de que nuestra comprensión acerca del mecanismo de habituación de la *Aplysia* no es completo, lo que sabemos es iluminador. De particular interés son las dos implicaciones de este mecanismo. Primero, demuestran que incluso en ésta, la más simple de todas las formas de aprendizaje, están involucrados diferentes tipos de neuronas: neuronas sensoriales e interneuronas excitatorias. Por tanto, aun en la habituación de un reflejo simple, los cambios en la fuerza funcional de los contactos sinápticos no están

restringidos a un sitio en la neurona, sino que están distribuidos en varios sitios. Veremos en capítulos siguientes que la idea de la **representación distribuida** es ampliamente empleada en teorías de los mecanismos neuronales de funcionamiento cognitivo complejo, como el reconocimiento visual y el procesamiento espacial, funciones para las cuales el mecanismo neuronal aún es muy especulativo. Sin embargo, es sorprendente encontrar que también se aplica a aquellos mecanismos neuronales relativamente simples de los cuales tenemos una comprensión razonablemente buena.

Un segundo aspecto importante de este mecanismo es que no depende de neuronas que están especializadas para el aprendizaje. En lugar de ello, los cambios neuronales subyacentes a la habituación del reflejo de retracción de la branquia de la *Aplysia* involucran cambios en las neuronas que son componentes del reflejo mismo.

SENSIBILIZACIÓN En la habituación, la estimulación repetida de las neuronas sensoriales puede conducir a la inhibición de eventos en sus terminales sinápticas que de manera normal originarían la activación de neuronas motoras con las cuales forma la sinapsis. En la **sensibilización**, la magnitud de una respuesta a un estímulo neutral aumenta cuando es precedido por un estímulo nociceptivo (doloroso). Por ejemplo, si a la cola de la *Aplysia* se le aplica un fuerte choque eléctrico, la estimulación subsecuente del sifón provocará un reflejo de retracción de branquia más vigoroso. El circuito involucrado en este proceso se muestra en la figura 2.15.

Kandel y sus colaboradores han demostrado que el mecanismo de sensibilización del reflejo de retracción de branquia de la *Aplysia* involucra la facilitación presináptica de las neuronas sensoriales. Ellos encontraron que el choque eléctrico a la cola estimula interneuronas, que son llamadas **interneuronas facilitadoras**, las cuales establecen sinapsis sobre las terminales del axón de las neuronas sensoriales que reciben entradas desde el sifón y que, a su vez, forman sinapsis *a*) sobre las neuronas motoras que activan la retirada de la branquia y *b*) sobre otras interneuronas que forman sinapsis sobre estas neuronas motoras (véase figura 2.15). Como vimos previamente, estas conexiones axoaxonales permiten que una neurona modifique la actividad de una segunda neurona al influir sobre los eventos en la terminal del axón de la segunda neurona. En este caso, en respuesta al choque eléctrico en la cola, las interneuronas facilitadoras liberan serotonina. Ésta se une con [los receptores (NI)] de la terminal del axón de la neurona sensorial y pone en marcha una cascada bio-

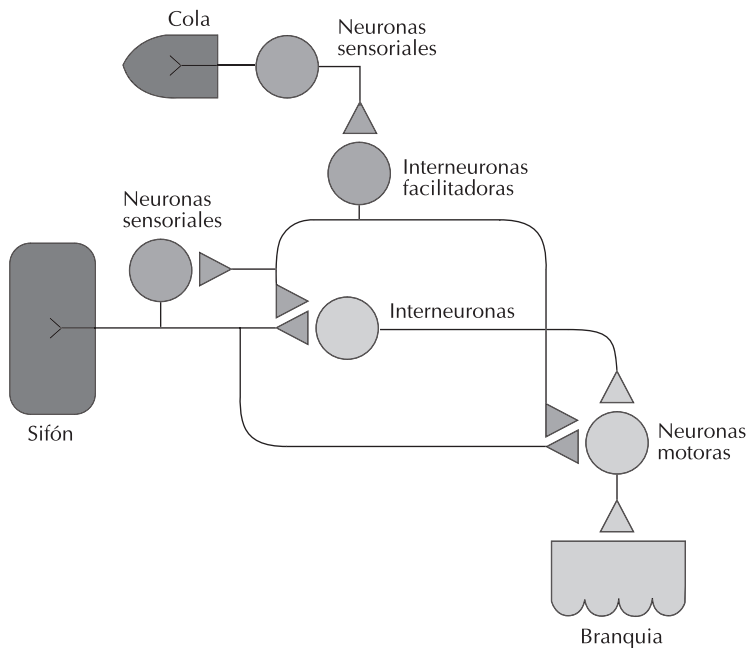


FIGURA 2.15 El reflejo que involucra la retracción de branquias después de que la estimulación del sifón es aumentada si tal estimulación es precedida por la aplicación de estímulos nociceptivos en la cola. Esta sensibilización del reflejo de retracción de branquias en la *Aplysia* involucra el siguiente circuito: la estimulación de la cola activa las neuronas sensoriales, las cuales, a su vez, activan las interneuronas facilitadoras. Se denominan interneuronas facilitadoras porque aumentan la liberación de neurotransmisores por medio de las neuronas sensoriales que inervan al sifón y forman sinapsis con las neuronas motoras y con las interneuronas que conectan con las neuronas motoras. Las interneuronas facilitadoras realizan esto mediante la formación de sinapsis axoaxonales con las neuronas sensoriales. Éste es un ejemplo de facilitación presináptica. (Tomado de Kandel et al., 1995, p. 672.)

química que, a final de cuentas, provoca un incremento en el flujo de Ca^{2+} dentro de la terminal del axón y causa un aumento en la cantidad del neurotransmisor liberado.

Como con la habituación, la sensibilización puede ser de corto o largo plazo, dependiendo del número y la magnitud de estimulación nociceptiva previa. También, como con la habituación a largo plazo, la sensibilización a largo plazo involucra cambios estructurales mediante la activación de genes. Estos cambios son paralelos a los vistos en la habituación a largo plazo, pero están en la dirección opuesta. Los cambios incluyen un aumento en el número promedio de conexiones sinápticas que forma cada neurona sensorial con las neuronas motoras y un crecimiento correspondiente de las dendritas de las neuronas motoras para acomodar este incremento de los contactos. Además existe un aumento en la proporción de las terminales del axón de la neurona sensorial con zonas activas. Estos cambios estructurales no se ven después de sensibilización a corto plazo.

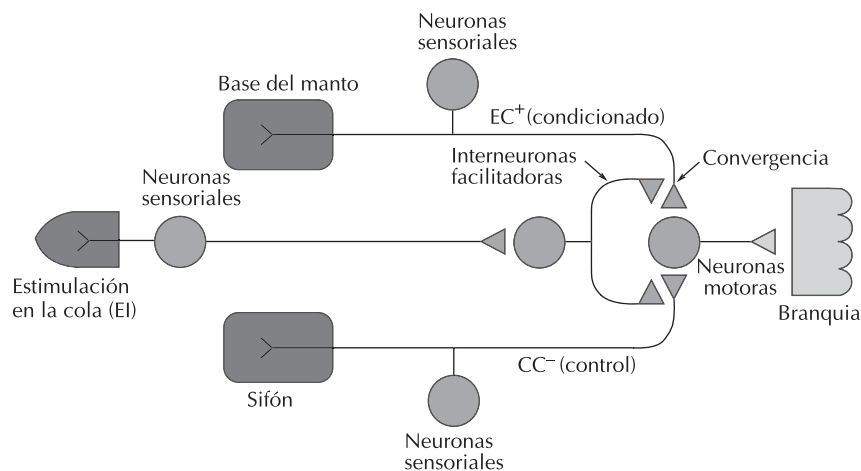
Condicionamiento clásico

En la sensibilización existe poca especificidad. En este proceso diferentes estímulos nocivos aumentan la respuesta del organismo a diversidad de estímulos neutros aplicados a diferentes partes del cuerpo. Además, un amplio rango de intervalos de tiempo entre el estímulo nocivo y el estímulo neutro son

compatibles con el establecimiento de la sensibilización. En contraste, el condicionamiento clásico es un proceso altamente específico. El establecimiento de una respuesta condicionada requiere que el inicio de un estímulo neutro particular preceda de manera repetida el inicio de un estímulo incondicionado particular en un intervalo de tiempo específico (aproximadamente 0.5 s). Por tanto, más que tener un estímulo que aumenta la respuesta a variedad de estímulos subsecuentes, como en la sensibilización, en el condicionamiento clásico el organismo aprende a asociar un estímulo específico con otro. Cuando un **estímulo neutro** (uno que no produce una respuesta particular) precede de manera repetida a un **estímulo incondicionado** (un estímulo que de manera natural provoca una respuesta particular, llamada respuesta incondicionada), el estímulo neutro previo se convertirá en un activador de una respuesta idéntica a (o similar a) la respuesta incondicionada. Cuando esto ocurre, al estímulo previamente neutro se le denomina **estímulo condicionado** y a la respuesta que evoca se le llama **respuesta condicionada**.

A pesar de estas diferencias, la sensibilización y el condicionamiento clásico parecen compartir ciertos mecanismos celulares comunes en la *Aplysia*. Consideremos el condicionamiento del reflejo de retracción de branquia, donde un choque eléctrico a la cola es el estímulo incondicionado, la estimulación de la base del manto es el estímulo condicionado y la retirada de la branquia es la respuesta incondicionada y, eventualmente, la condicionada. Por ende, si el cho-

FIGURA 2.16 Diagrama simplificado donde se muestran las trayectorias neuronales involucradas en el condicionamiento clásico del reflejo de retracción de branquias de la *Aplysia*. En este ejemplo, el estímulo condicionado (EC^+) es la estimulación del manto, y el estímulo incondicionado (EI) es el choque eléctrico a la cola. La estimulación del sifón es una condición de control (CC^-) no asociada con el choque eléctrico a la cola. Un choque eléctrico a la cola activa las interneuronas facilitadoras que terminan en el axón terminal de las neuronas sensoriales de la base del manto y



del sifón. El proceso de facilitación presináptica aumenta la liberación de neurotransmisores de estas neuronas sensoriales. Éste es el mecanismo de sensibilización. Si se activa la neurona sensorial de la base del manto (EC^+) justo antes de que se produzca el choque eléctrico en la cola (EI), esto aumenta de manera considerable la facilitación presináptica del axón terminal de la neurona sensorial de la base del manto, pero no la activación sensorial, como la que proviene de la estimulación del sifón, que no está pareada con el EI. Éste es el mecanismo del condicionamiento clásico. La dependencia de la facilitación presináptica mediada por la interneurona facilitadora sobre la actividad de la neurona sensorial da cuenta del requerimiento de que el EC^+ debe preceder al EI para que ocurra el condicionamiento. También da cuenta de la especificidad del EC^+ y del EI. Estas características diferencian al condicionamiento clásico de la sensibilización. (Tomado de Kandel et al., 1995, p. 678.)

que eléctrico a la cola es precedido durante varios intentos por una estimulación ligera de la base del manto, esto provocará una vigorosa retracción de la branquia. Una vez más, la relativa simplicidad del sistema nervioso de la *Aplysia* ha hecho posible identificar el circuito involucrado en el condicionamiento de este reflejo de retracción de branquia (figura 2.16). Como en la sensibilización, en el condicionamiento del reflejo de retracción de branquia, las interneuronas, que reciben entradas de las neuronas sensoriales que inervan la cola, establecen sinapsis axoaxonales con las neuronas sensoriales que llevan las entradas desde el manto; el disparo de estas interneuronas provoca la facilitación presináptica de la neurona sensorial que transmite las señales desde el manto. Las interneuronas hacen esto mediante la liberación de serotonina, lo cual genera un incremento en la liberación de glutamato por las terminales del axón de la neurona sensorial que establece sinapsis con las neuronas motoras. Hasta aquí es parecido al mecanismo de la facilitación presináptica observado en la sensibilización.

El mecanismo de condicionamiento, sin embargo, tiene un componente adicional que es diferente a los vistos en la sensibilización. En el condicionamiento, la facilitación presináptica es bastante amplificada si el estímulo condicionado (estimulación de la base

del manto) produce potenciales de acción en las neuronas sensoriales justo antes del inicio del estímulo incondicionado (choque eléctrico a la cola). Por tanto, la magnitud de la facilitación presináptica *depende de la actividad de las neuronas sensoriales que reciben la facilitación*, un fenómeno al cual se le denomina **facilitación presináptica dependiente de la actividad**.

La dependencia de la magnitud de facilitación presináptica del nivel de actividad de la neurona da cuenta del componente asociativo del condicionamiento clásico, aunque no explica por completo cómo el estímulo condicionado eventualmente evoca una respuesta condicionada. Esto probablemente entraña cambios estructurales y/o bioquímicos a lo largo del tiempo. Lo que sabemos acerca de los mecanismos celulares subyacentes al condicionamiento clásico de la *Aplysia* indica que estos mecanismos comparten similitudes con aquellos que se cree subyacen a la sensibilización. En ambos procesos, es central la facilitación presináptica de las neuronas sensoriales (aunque, como hemos visto, en el condicionamiento la magnitud de esta facilitación depende del tiempo de actividad en la neurona sensorial y de la interneurona). El hallazgo de que el condicionamiento clásico de la *Aplysia* parece involucrar una elaboración de los mecanismos implicados en la sensibilización sugiere que, al menos en ciertas instan-

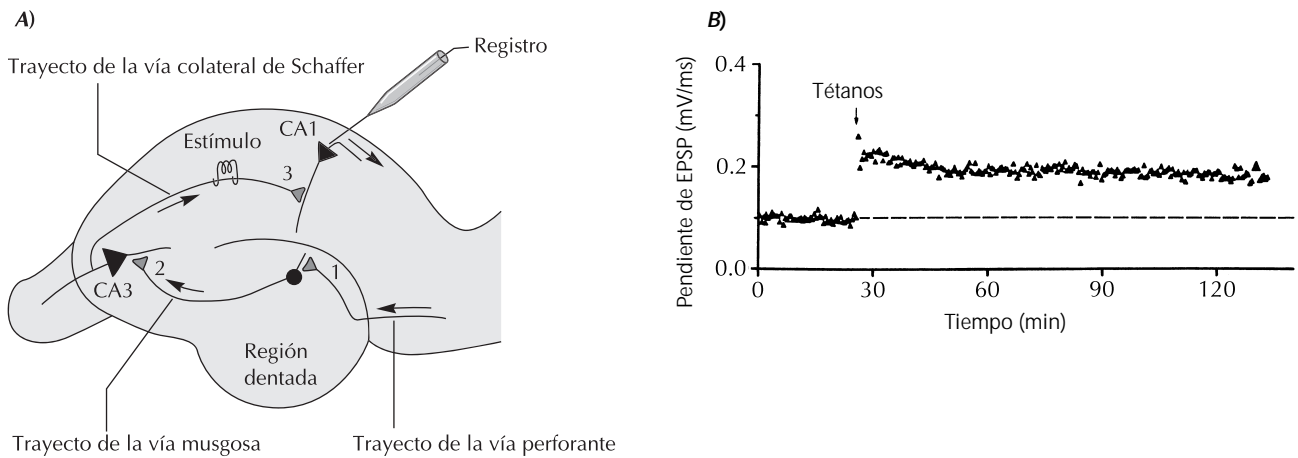


FIGURA 2.17 A) Tres grandes trayectorias aferentes en el hipocampo. La vía perforante porta entradas desde el subiculum hasta las células granulosas del giro dentado. Los axones de las células granulosas forman vía musgosa, el cual establece sinapsis sobre las células piramidales en la región CA3 del hipocampo. Los axones de las células piramidales en CA3 forman dos ramas, una de las cuales, el trayecto de la vía colateral de Schaffer, se proyecta hacia las células piramidales en la región CA1. B) Potenciación de largo plazo en una célula en la región CA1 del hipocampo. La gráfica muestra la pendiente de EPSP, una medida de la eficiencia de la transmisión sináptica, en una neurona de CA1 como respuesta al estímulo prueba aplicado a la vía colateral de Schaffer cada 10 segundos. Después de registrar durante 30 minutos para establecer una línea base, se aplicaron dos trenes de estímulos de 1 segundo a 100 impulsos por segundo, separados por un intervalo de 20 segundos, a las colaterales de Schaffer. Esto resultó en una potenciación de largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) que se prolongó durante varias horas. (Tomado de Kandel et al., 1995, p. 680.)

cias, las formas complejas de aprendizaje pueden ser construidas a partir de formas más simples.

A pesar de que no ha sido analizado a detalle, es importante darse cuenta de que muchos pasos en los mecanismos bioquímicos subyacentes a la habituación, la sensibilización y el condicionamiento en la *Aplysia* se han descrito. Esto representa grandes progresos hacia una comprensión de las bases bioquímicas del aprendizaje.

Potenciación a largo plazo

Hasta aquí hemos estudiado formas muy simples de aprendizaje en un organismo muy simple. Se conoce menos acerca de los mecanismos subyacentes al aprendizaje en animales con cerebros más complejos. No obstante, se han realizado algunos estudios muy interesantes de células en el hipocampo de mamíferos, cuya actividad es influida por la actividad previa de otras neuronas. Dado que se sabe que el hipocampo es importante para la memoria, estos hallazgos pueden arrojar luz sobre los mecanismos neuronales de la memoria en los animales superiores.

El circuito del hipocampo ha sido investigado en cierto detalle como se muestra en la figura 2.17A. Los

axones que forman el trayecto de la vía perforante llevan las entradas desde el subiculum hasta las células granulares del giro dentado. Los axones de estas células, que forman la vía de las fibras musgosas, establecen sinapsis sobre las células piramidales en la región CA3 del hipocampo (*CA* significa *cornu Ammonis*, palabras latinas para "cuerno de Ammón"). El trayecto de la vía colateral de Schaffer, conformado por los axones de las células de CA3, se proyecta hacia la región CA1. Ha sido posible cortar rebanadas de hipocampo y estudiar las propiedades fisiológicas de las conexiones en estas preparaciones *in vitro* de rebanadas cerebrales (*in vitro*, literalmente "en vidrio", se refiere al estudio de los procesos biológicos en una preparación externa al animal. *In vivo*, literalmente "en vivo", se refiere al estudio de los procesos biológicos en el animal intacto). También se han llevado a cabo estudios *in vivo* de las propiedades fisiológicas de células del hipocampo.

Con esto como antecedente, consideremos algunos hallazgos muy interesantes que han surgido del estudio de las células en la región CA1 del hipocampo. Mientras obtenían registros de neuronas individuales en CA1, los investigadores estimularon el trayecto de fibras que se proyectan a estas células (las colaterales de Schaffer) con un estímulo prueba que

no fue lo suficientemente intenso como para provocar el disparo de la célula en CA1. En lugar de esto, el estímulo prueba produjo un EPSP de cierta pendiente (una medida de la eficiencia sináptica) en la célula CA1. A continuación se aplicaron por la misma vía dos breves trenes de estímulos de alta frecuencia, cada uno de ellos llamado *estimulación tetánica*, o simplemente tétanos (del griego para “rígido”). Después de esto, se aplicó un estímulo prueba de la misma magnitud que el primer estímulo prueba. Ahora la neurona blanco respondió al estímulo prueba con una pendiente de despolarización más pronunciada de la que tenía antes del tétanos (figura 2.17B). Aumentó la respuesta de la neurona a la misma magnitud de estimulación; había sido potenciada. Aunque los trenes de alta frecuencia fueron cortos (del orden de segundos), la potenciación de la respuesta de la célula CA1 continuó durante horas. Este fenómeno es conocido como **potenciación a largo plazo (LTP)**, por sus siglas en inglés). Aunque nos enfocamos en neuronas en la región CA1 del hipocampo, también en otras regiones del hipocampo se observa LTP.

Lo que es de particular interés acerca de la LTP es que representa un cambio a largo plazo en la respuesta de una neurona como resultado de la estimulación breve de sus fibras aferentes. La LTP es, por tanto, en un sentido real, un registro, una memoria de la activación pasada. Es sorprendente el hecho de que el tétanos está dentro del rango fisiológico (en el orden de 100 impulsos por segundo), pero puede resultar en una potenciación que dura horas, días o incluso semanas. Esto sugiere que la LTP juega un papel importante en la memoria de mamíferos en los cuales se han demostrado en ocurrencia, a pesar de que esto no ha sido plenamente establecido.

DOS EXCEPCIONES A LAS REGLAS GENERALES: POTENCIAL RECEPTOR Y TRANSMISIÓN ELÉCTRICA

Potencial receptor: transducción sin potenciales de acción

Los receptores sensoriales son los puntos de entrada para la información que fluye hacia el interior del sistema nervioso. En la visión, la audición, la función somatosensorial y la función vestibular, la energía física es transducida (convertida) en actividad neuronal por medio de los receptores sensoriales especializados para cada una de estas modalidades. En el olfato y el gusto, el organismo registra la presencia de moléculas en un ambiente inmediato. En cada

caso, los receptores sensoriales realizan la etapa inicial de la codificación de un estímulo físico.

Los receptores sensoriales no generan potenciales de acción. En su lugar, transducen los estímulos físicos que inciden sobre los receptores sensoriales en potenciales graduados, llamados **potencial receptor** o **potenciales generadores**. Al igual que los EPSP y los IPSP que llegan a las dendritas y el soma de una neurona, el potencial receptor experimenta sumas espaciales y temporales. El efecto neto de estas despolarizaciones e hiperpolarizaciones graduadas del receptor sensorial se expresa como la liberación gradual del neurotransmisor, más que como un potencial de acción, como es el caso típico para las neuronas. La liberación gradual del transmisor por los receptores sensoriales induce potenciales de acción en las neuronas sensoriales primarias, que son las siguientes neuronas en la cadena aferente.

Transmisión eléctrica: comunicación entre neuronas sin sinapsis química

En este capítulo se señalaron las ventajas de la transmisión química en el sistema nervioso. Hemos visto que esto proporciona un mecanismo de flexibilidad extraordinaria. Una entrada hacia una neurona puede o no contribuir al disparo de dicha neurona, lo cual depende de una constelación de varios factores. La sinapsis y los mecanismos asociados con ello proveen la maquinaria para esta sensibilidad de la neurona a las circunstancias y las contingencias. Además, la sinapsis tiene otras ventajas funcionales. El hecho de que miles de moléculas transmisoras sean liberadas en respuesta a un potencial de acción significa que una entrada excitatoria (o inhibitoria) relativamente débil, si se alcanza para disparar un potencial de acción, puede ser amplificada y tener efectos desproporcionados en relación con su magnitud absoluta original. Además, que los mecanismos subyacentes a la transmisión sináptica en una sinapsis particular pueden ser modificados a lo largo del tiempo, de manera que deje un cambio duradero sobre eventos futuros en dicha sinapsis, hace posible la plasticidad dentro del sistema. Tal plasticidad, que refleja la experiencia previa del sistema, casi con certeza juega un papel central en los cambios neuronales que subyacen a procesos como el aprendizaje y la memoria.

A pesar de todas estas ventajas de la sinapsis química, se hace evidente que algunas neuronas tienen un mecanismo de transmisión por completo diferente, muy parecido a la red interconectada que Golgi

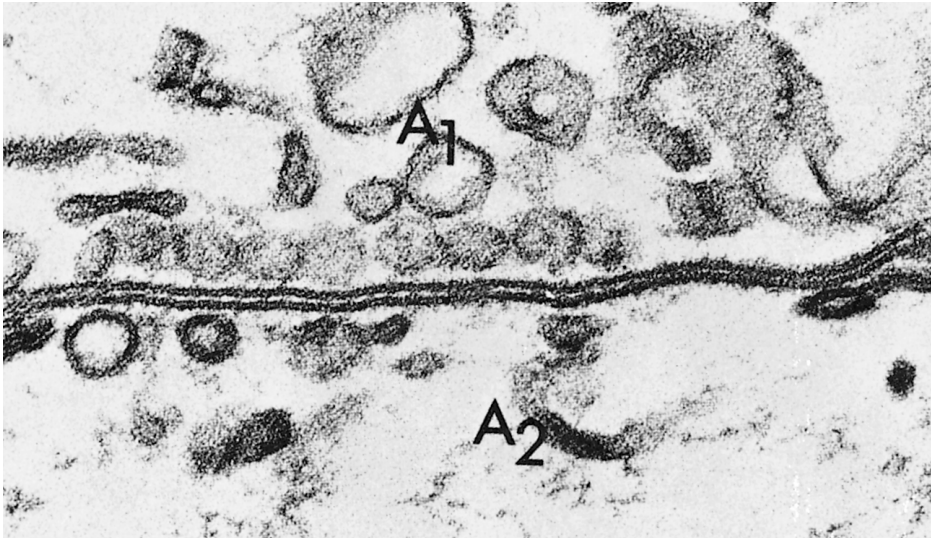


FIGURA 2.18 Micrografía electrónica de una sinapsis eléctrica en el cangrejo de río. A₁ indica la neurona presináptica y A₂ la neurona posináptica. (Tomado de Rosenzweig y Leiman, 1982, p. 143.)

argumentaba erróneamente era característica de todo el sistema nervioso. Éstos son los **puentes de baja resistencia**, también llamados **sinapsis eléctrica** (figura 2.18). Un puente de baja resistencia consta de un conjunto de estructuras con forma tubular muy estrechas (aproximadamente 1.5 nm) que en esencia conectan estructuralmente dos neuronas (figura 2.19). La virtual continuidad citoplásmica que resulta de estas conexiones permite la transmisión directa de la corriente iónica generada por el potencial de acción sin la demora sináptica de 1-5 ms y sin la oportunidad de modulación por otros factores que caracterizan a la transmisión en la sinapsis química.

¿A qué función sirve este mecanismo de flujo iónico directo entre neuronas? Hace posible el rápido y sincrónico disparo de neuronas vecinas, como aquellas que median el movimiento ocular preciso. Una vez que el sistema ha decidido que los ojos deben moverse, es importante que las neuronas que activan los músculos del ojo generen una entrada precisa, sincrónica y no modulada. Los puentes de baja resistencia también se encuentran en las neuronas motoras que inervan el músculo cardíaco y en las neuronas que activan las secuencias de movimientos de escape y defensa en los animales inferiores. Por tanto, los puentes de baja resistencia se encuentran precisamente en aquellas conexiones neuronales donde *a)* la velocidad y precisión de respuesta son de gran importancia y *b)* la sensibilidad a un amplio rango de factores y la capacidad de modulación y plasticidad no sólo no son necesarias, sino que de hecho son desventajosas. Los puentes de baja resistencia y los efectos que median contrastan bastante con las sinapsis químicas y sus comportamientos asociados en términos de flexibilidad y plasticidad.

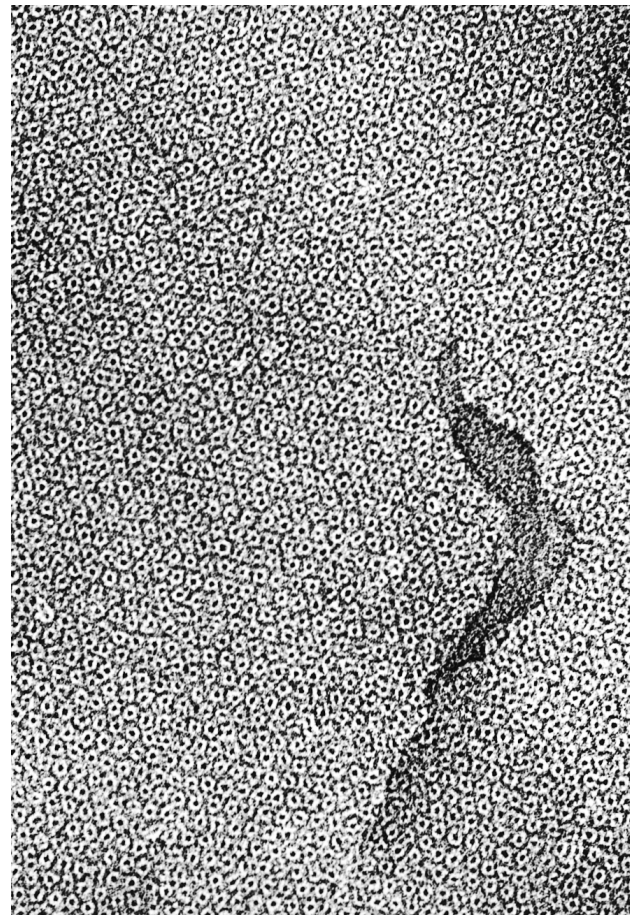


FIGURA 2.19 Micrografía electrónica que muestra, en sección transversal, un canal con los arreglos de los puentes de baja resistencia que forman conexiones estructurales entre dos neuronas. (Tomado de Kandel et al., 1995, p. 189.)

En este sentido, los puentes de baja resistencia son la excepción que prueba la regla y resaltan las características de la mayoría de interconexiones neuronales en el sistema nervioso.

RESUMEN

A partir de la discusión en este capítulo, tenemos una idea de la enorme complejidad de los factores que determinan si una neurona en particular se disparará o no. Cada una de las 100 mil millones a 1 trillón de neuronas en el cerebro humano es influida por un promedio de otras 1 000 neuronas, las cuales forman sinapsis en varios lugares sobre sus cuerpos celulares y dendritas, y disparan diversos patrones temporales. Los resultados de las sumas espacial y temporal determinan si ocurrirá un potencial de acción. Una vez que el potencial de acción alcanza la terminal del axón se inicia la liberación de neurotransmisores. El patrón de liberación de neurotransmisor es de forma adicional modulado posteriormente por eventos en la terminal sináptica, la membrana presináptica, la sinapsis, la membrana posináptica y dentro del citoplasma de la célula posináptica.

Aquí, entonces —en la conexión entre dos neuronas dentro del espacio de milisegundos— podemos darnos cierta idea de la enorme complejidad del sistema nervioso humano. Este panorama de los procesos integradores realizado al nivel de la neurona individual representa en miniatura la tarea de la toma de decisiones que confronta todo el sistema nervioso. Cuando consideramos los trillones de sinapsis dentro del sistema nervioso central humano, y los eventos en estas sinapsis a lo largo del tiempo, las posibilidades se expanden más todavía, brindándonos alguna comprensión de la capacidad del sistema para codificar o representar tremenda complejidad.

Existe mucho más que podría decirse acerca de todos los procesos involucrados al nivel de la neurona individual; muchos científicos brillantes han pasado toda su carrera investigando al sistema nervioso en este nivel de análisis. Sin embargo, pasemos a considerar la organización de los grupos de neuronas en el nivel molar, el nivel de la neuroanatomía gruesa. Esto proporcionará un marco adicional para explorar la relación entre el cerebro humano y las conductas complejas, así como los procesos cognitivos que media.