



En *Murder in the Cathedral* [Asesinato en la catedral], T. S. Eliot hace que Thomas Becket hable de “las más grandes de las traiciones realizar el acto correcto por la razón incorrecta”.

En su mayor parte, los animales hacen los actos correctos, porque deben sobrevivir, porque están hechos de ese modo. Actúan de modo incesante, pero en silencio. No nos dan razones.

El hombre es el único que acompaña toda acción con una explicación. En todo momento está hablando, diciendo a todos los que quieren escucharle qué está haciendo cada vez que lo hace. Es bastante evidente que a menudo las razones que da son improvisaciones por completo sospechosas; no obstante, reales o ilusorias, son siempre sus razones.

Una vez oí a Niels Bohr plantear el problema soberanamente bien. Hablaba de la migración de las anguilas. Todas las anguilas de las costas del Atlántico, europeas y americanas, al llegar a la madurez sexual migran al Mar de los Sargazos para allí desovar y morir. La pequeña larva de las anguilas luego hace sola su camino de retorno. Le lleva mucho tiempo, pero a la larga llega. Las larvas americanas llegan a la costa americana, mientras las europeas, que son de otra especie, con el tiempo llegan a Europa. Según nuestros conocimientos, nunca se mezclan. Bohr dijo estas palabras, que para mí son inolvidables: “Es porque no saben adónde van que lo hacen siempre perfectamente”.

Sólo nosotros, que hasta cierto punto sabemos y decidimos adónde vamos, hemos perdido por ello la seguridad de que lo haremos a la perfección. No sólo podemos hacer el acto correcto por la razón equivocada, sino el acto incorrecto, por cualquier razón. Hemos dejado de ser las criaturas automáticas de la naturaleza no humana, y la naturaleza ha dejado en esa medida de cuidar de nosotros. Hemos perdido las garantías de la vida instintiva —hemos sido echados del Jardín— y debemos mirar por nosotros mismos. Tenemos en cierta medida nuestro destino en nuestras propias manos, y como dice Dios en la Biblia, eso nos hace uno con los dioses. Tal es la medida de nuestra libertad: elegir adónde vamos, para bien o para mal.

CAPÍTULO VIII

DINAMISMO EN NEUROCIENCIA *

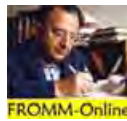
Francis Otto Schmitt

Quizá la mejor manera de caracterizar el cerebro y sus propiedades sea con el objetivo *dinámico*, aunque sólo en los últimos años hemos podido demostrar cuán incesante es realmente la actividad cerebral. A partir de sus diagnósticos y estudios clínicos, desde hace tiempo psicólogos y psiquiatras tienen conciencia de este aspecto dinámico del comportamiento y sus substratos conscientes e inconscientes, pero el dinamismo biofísico y bioquímico de las células cerebrales y del conjunto del cerebro es un excitante descubrimiento de la neurociencia. Las estrategias de investigación y los conceptos reflexológicos, de estímulo-respuesta —es decir, la concepción según la cual el cerebro reacciona sólo cuando algo actúa sobre él—, olvidaban aspectos esenciales de la dinámica cerebral. Nuevos enfoques de la neurociencia, basados en principios de la integración dinámica de la actividad cerebral en todos los niveles —desde las moléculas hasta las células, pasando por los circuitos cerebrales y el comportamiento— nos han brindado una nueva e inestimable comprensión del cerebro y la conducta.

Para este ensayo he elegido unos pocos ejemplos, pertenecientes a cada nivel de organización, para mostrar algunos de los aspectos dinámicos de las funciones comprometidas. Es muy posible que los descubrimientos que se realicen en un futuro cercano hagan que incluso la presente descripción resulte casi estática.

La neurociencia puede considerarse como la más importante de las ciencias, a causa de su interés para el hombre. Ello se debe a que, si pudiéramos comprender el aprendizaje, la memoria, el pensamiento y la emoción, para mencionar sólo unos pocos procesos mentales, estaríamos en condiciones de perfeccionar no sólo nuestros métodos para aliviar las enfermedades funcionales y orgánicas, sino incluso revolucionar la ciencia misma y así mejorar la interacción del hombre con sus congéneres y con su medio. Semejante adelanto puede ayudar al hombre a obtener comprensión de los substratos biológicos de aquellos aspectos de su propia naturaleza que ahora se comprenden sólo en términos de datos y

* El Programa para la Investigación en Neurociencias es financiado en parte por los Institutos Nacionales de la Salud (Subsidio N° GM10211), la Administración Nacional de la Aeronáutica y el Espacio (Subsidio N° Nsg 462), el Departamento de Investigación Naval, la Fundación Rogosin y la Fundación para la Investigación en Neurociencias.



conceptos psicológicos o con las metáforas del arte, la filosofía y la religión.

La intimidante complejidad del cerebro, con sus billones de células y conexiones, ha sido el principal disuasivo que ha impedido que científicos talentosos de otras disciplinas se dediquen a su estudio, pero la complejidad comienza a manifestar promesas de desenmarañarse a medida que un número cada vez mayor de investigadores de otros campos se sienten atraídos por la neurociencia.

Una importante dificultad para unificar las distintas ramas de la neurociencia e intentar enfoques teóricos inéditos se encuentra en la falta de una comunicación significativa entre los científicos dedicados a ellas que trabajan en niveles diferentes de organización: cada nivel tiene un vocabulario y un marco conceptual propios. Si fuera posible que cada uno de los científicos comprendiese las principales teorías y principios de todos los niveles, desde el molecular hasta el del comportamiento, podría darse un espectacular paso adelante. Esto es evidentemente imposible pues se necesitaría toda una vida para dominar partes de la neurociencia, incluso manteniéndose dentro de un mismo nivel de organización.

En una tentativa por realizar un adelanto significativo para resolver este problema, el autor del presente trabajo realizó un nuevo experimento de comunicación interpersonal en 1962. Un grupo de asociados, constituido por eminentes científicos de todas las disciplinas significativas para la neurociencia y consagrados a hacer aportes originales en este campo, fueron reunidos, con el patrocinio del Massachusetts Institute of Technology, para formar el Programa para la Investigación en Neurociencias (PIN). El PIN supervisa, evalúa e innova respecto de las diversas fases de la neurociencia; realiza reuniones (v.g., las "sesiones de trabajo") con participación de los científicos más talentosos de cada especialidad, y publica una serie de monografías¹ (y antologías²) donde se comunican los resultados finales de las sesiones de trabajo, y también extensos volúmenes³ resultantes de los Programas de Estudio Intensivo que cada tres años se realiza en Boulder, Colorado. Además de estas actividades, y compartiendo la creencia de Michael Polanyi de que la gente sabe más de lo que dice, el PIN se las ingenia para lograr una especie de "alosterismo"⁴ intelectual, resultante de la dinámica grupal generada en sus di-

¹ *Neurosciences Research Program Bulletin*.

² *Neurosciences Research Symposium Summaries* (Cambridge, MIT Press), vols. I (1966) - 4 (1970).

³ *The Neurosciences: A Study Program*, 1967, G. C. Quarton, T. Melnechuk y F. O. Schmitt (comps.), 962 págs.; *The Neurosciences: Second Study Program*, 1970, F. O. Schmitt (comp.), 1.068 págs. (Nueva York, Rockefeller University Press).

⁴ Las enzimas, además de su ubicación activa, que liga y actúa sobre el substrato, tienen otra ubicación, la que, por reacción con metabolitos apropiados, puede ser llevada a estimular la enzima hasta hacerle desarrollar una mayor —o menor— actividad (J. Monod, J.-P. Changeux y F. Jacob, "Allosteric proteins and cellular control systems", *Journal of Molecular Biology*, 6 [1963], págs. 308-329). El modelo (J. Monod, J. Wyman y J.-P. Changeux, "On the nature of allosteric transitions: a plausible model", — *Journal of Molecular Biology*, 12 [1965], págs. 88-118) considera las subunidades de las proteínas enzimáticas como "amplificadores molecu-

versas reuniones. La psicodinámica de esta nueva forma de creación sería en sí misma tema para un interesante estudio.

Cuando se lo fundó en 1962, la tarea del PIN era identificar y definir las diversas ciencias que se ocupan del cerebro y el comportamiento, y ayudar a nuclear un campo coherente de la neurociencia estableciendo puentes entre disciplinas y subdisciplinas conceptual y metodológicamente diferentes. La fundación y la evolución del PIN tuvo lugar en un momento adecuado, sólo unos pocos años antes de que ganara importancia la tendencia mundial hacia el desarrollo de la neurociencia. Síntomas de la rápida expansión de este campo son la reciente aparición de una cantidad de periódicos y libros que incluyen en sus títulos las palabras "cerebro" y "neurociencia" y la formación de nuevas sociedades multidisciplinarias consagradas a la neurociencia, además de la Organización Internacional para la Investigación del Cerebro (OIIC), organizada hace una década como miembro participante de la UNESCO. Más recientemente se han formado nuevas asociaciones profesionales, por ejemplo, la Asociación para la Investigación del Cerebro del Reino Unido, la Sociedad para la Neurociencia de los Estados Unidos, la Organización Europea para el Estudio del Cerebro y el Comportamiento, y en especial grupos como la Sociedad Neuroquímica Internacional y la Sociedad Norteamericana para la Neuroquímica. El PIN, mientras continúa sus principales programas en desarrollo, trata de brindar formulaciones teóricas esenciales para el ordenamiento de nuevos datos, métodos y conceptos como un modo de servir de catalizador para el progreso.

Los ejemplos de los procesos dinámicos del cerebro descriptos aquí fueron tomados, en general, de las reuniones y publicaciones del PIN de los últimos años.

Neurobiología molecular

Hace medio siglo los biólogos no hubieran estado dispuestos a atribuir los procesos enormemente complejos de la herencia, el desarrollo y la biosíntesis a una categoría determinada de macromoléculas. Sin embargo, al descubrir el modo en que interactúan el ADN, ARN y las proteínas, la ciencia ha esclarecido por lo menos los procesos básicos de la dinámica genética.

Quizás en el próximo medio siglo (o media década) los historiadores puedan comentar de modo semejante la resistencia de los científicos de hoy a atribuir a los parámetros macromoleculares —no forzosamente codificados como tales— el aprendizaje, la memoria, la percepción y la conciencia que emergen de los estados del sistema nervioso central humano. La codificación molecular, como principio básico de la genética, puede proporcionar un modelo conceptual para posibilidades conexas

de interacciones metabólicas sumamente específicas y organizadas. Los participantes, como las subunidades proteínicas, pueden ser "activados" por "metabolitos" de los intercambios de ideas, con lo que sus interacciones de intercambio resultarán amplificadas.



respecto del papel de los procesos moleculares en las funciones cerebrales. Por ejemplo, es posible que nuevas dimensiones de comprensión del sistema nervioso y el comportamiento surjan del descubrimiento de la significación funcional de agregados específicos de macromoléculas de diversos tipos en, o sobre, las membranas neurales. La neurona puede por cierto, llevar importante equipamiento computacional en su piel.

Los ejemplos que citaremos de biología molecular ilustran el carácter dinámico de los procesos cerebrales; estas citas, es nuestra esperanza predican direcciones de futuro progreso.

Biología molecular es una expresión que a menudo se usa como sinónimo de genética molecular. Por supuesto, la primera es más amplia puesto que abarca la genética molecular tanto como la neurobiología molecular, que se ocupa de los mecanismos fundamentales del cerebro en el nivel molecular, tengan o no relación con la genética y la biosíntesis y que hoy comienza a crecer en importancia sobre el horizonte de la neurociencia.

Enzimas y función cerebral

Algunas enzimas pueden actuar sobre su sustrato más de cien mil veces por segundo; para lograr esas altas frecuencias se requieren giros intramoleculares aun más rápidos. Un "ajuste inducido" de enzima sobre sustrato es logrado haciendo que una porción de la cadena polipeptídica de la molécula gire rápidamente, produciendo rápidos cambios conformacionales, hasta que se logre un ajuste adecuado. En el caso de la enzima proteolítica carboxipeptidasa, por ejemplo, un grupo específico se mueve a lo largo de casi la mitad del diámetro de la molécula de proteína, alrededor de 12 unidades Angström, y lo hace con enorme rapidez. El descubrimiento de una segunda propiedad dinámica hecho en los últimos tiempos por Storm y Koshland⁵, arroja una nueva luz sobre el proceso por el cual las moléculas que intervienen en una reacción se alinean precisamente en la posición más adecuada para ello, aumentando así unas diez mil veces la velocidad de la reacción y logrando una mayor cooperación molecular. Lo hacen utilizando orbitales de electrones; es decir, las moléculas de las enzimas "gobiernan" sus orbitales a lo largo de un sendero que aprovecha la fuerte preferencia direccional. Storm y Koshland indican que este factor de "gobierno orbital" puede cubrir la laguna que existía en nuestro conocimiento de la catálisis enzimática.

Desde hace tiempo se sabe que, para cumplir un proceso cíclico que supone varios pasos individuales de catálisis enzimática (v.g., el ciclo de Krebs de fosforilación oxidativa y la cadena de transferencia de electrones de citocromos sobre membranas mitocondriales), las enzimas se agrupan en una precisa distribución tridimensional permitiendo interacciones alostéricas mediante la vinculación supermolecular, cuaternaria, que hace posible el control de las reacciones mediante sus productos y otros factores del ambiente.

⁵ D. R. Storm y D. E. Koshland (h.), "A source for the special catalytic power of enzymes: orbital steering", *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.*, 66 (1970), págs. 445-452.

tores del ambiente. La agregación, sobre la membrana neuronal, de enzimas que transducen energía con máquinas moleculares adicionales, tales como las transferasas, bien puede resultar vital para la función de la célula cerebral.

Al igual que las células de otros tejidos, las del cerebro cuentan con un amplio repertorio de enzimas que pueden ser inducidas; es decir, el gene necesario para fabricar una enzima específica puede ser "activado" por diversos agentes que actúan como desrepretores. Esta inducción resulta importante para la neurociencia por el hecho de que esa síntesis enzimática puede ser iniciada bioeléctricamente o bien mediante una estimulación sináptica apropiada o por la acción de un transmisor. Axelrod y colaboradores⁶ demostraron que la excitación de la entrada (*input*) neuronal a un tejido autonómicamente inervado, v.g. la glándula suprarrenal, acelera la síntesis de enzimas produciendo el transmisor noradrenalina. Procesos similares se observan en otras situaciones sinápticas.

McIlwain⁷ (1970) señala que esta capacidad para inducir, mediante efectores de adaptación bioeléctricos y metabólicos, una multiplicidad de enzimas, puede ser tan significativa para los procesos cerebrales (tales como la especificación ontogenética, la adaptación y la plasticidad) como lo es la capacidad del sistema nervioso central para formar una multiplicidad de *conexiones sinápticas* consideradas por lo general como base de la plasticidad fisiológica.

Las enzimas cerebrales son necesarias no sólo para las tareas de las células de tejidos en general, sino también para las tareas relacionadas con los procesos de excitación e inhibición de alta velocidad, y en especial para el almacenamiento, la deslocalización y rápida recuperación de la información experiencial, una especie de microminiaturización temporal del proceso evolutivo para el cual las enzimas fueron igualmente vitales.

Acoplamiento entre membranas neuronales excitables y biosíntesis

Los experimentos de Axelrod y colaboradores⁸ ilustran con claridad el acoplamiento entre las membranas postsinápticas excitables y los centros biosintéticos de la célula. Dicho sea de paso, la elevación de noradrenalina que Axelrod encontró en la estimulación neural directa fue también producida de modo indirecto por el excesivo hacinamiento en una colonia de ratones. Uno puede preguntarse hasta qué punto factores similares del ambiente humano, como los superpoblados y prolíficos guetos, pueden también llevar a una elevada producción de noradrenalina, la que da lugar a diversos tipos de comportamiento afectivo y emocional.

Otro caso asombroso de inducción por estimulación presináptica de la síntesis postsináptica, esta vez de ARN, fue demostrado por Pe-

⁶ J. Axelrod, R. A. Mueller, J. P. Henry y P. M. Stephens, "Changes in enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of noradrenaline and adrenaline after psychosocial stimulation", *Nature*, 225 (1970), págs. 1059-1060.

⁷ H. McIlwain, "Metabolic adaptation in the brain", *Nature*, 226 (1970), págs. 803-806.

⁸ Axelrod, *op. cit.*

terson y Kernell⁹ y Kernell y Peterson¹⁰ en ganglios abdominales aislados de *Aplysia*. Si el ARN sintetizado en estas condiciones genera proteínas específicas de la excitación sináptica, podría resultar una respuesta "permanente". Si los transmisores de ácido dicarboxílico (glutamato), que tienen efectos inhibitorios sobre la corteza, son agregados a muestras de tejido cortical, se observa una estimulación de la síntesis de proteínas.

En la figura 1 está representada otra posibilidad de acoplamiento de materiales sintetizados en el centro celular neuronal, cuando son depositados en o sobre la membrana del segmento inicial (loma del axón), pueden modular la excitabilidad de esta zona de la membrana, y por tanto la iniciación de las ondas de acción propagadas en el axón.

Sumamente sugestiva es la situación de determinadas bacterias e

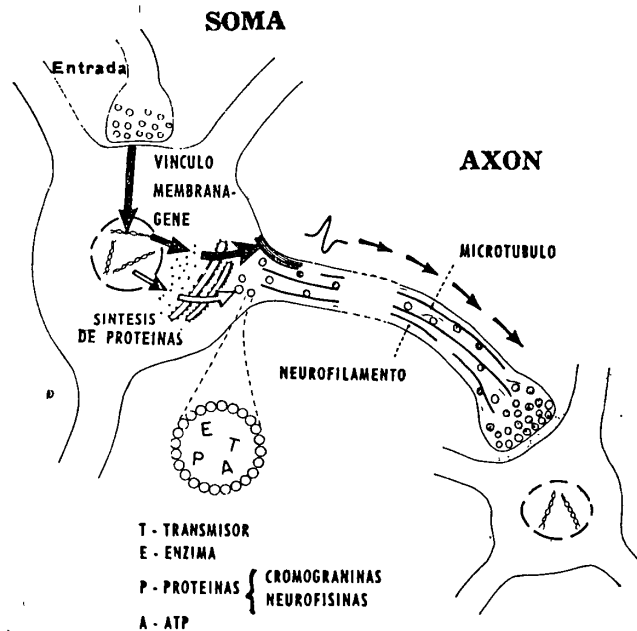


Figura 1. Vinculación de la expresión génica con membranas excitables y con translocación de transmisores y proteínas vesiculares.

⁹ R. P. Peterson y D. Kernell, "Effects of nerve stimulation on the metabolism of ribonucleic acid in a molluscan giant neurone", *Journal of Neurochemistry*, 17 (1970), págs. 1075-1085.

¹⁰ D. Kernell y R. P. Peterson, "The effect of spike activity versus synaptic activation on the metabolism of ribonucleic acid in a molluscan giant neurone", *Journal of Neurochemistry*, 17 (1970), págs. 1087-1094.

¹¹ F. Orrego y F. Lipmann, "Protein synthesis in brain slices", *Journal of Biological Chemistry*, 242 (1967), págs. 665-671.

las cuales el ADN y las enzimas que intervienen en la síntesis proteínica y la fosforilación oxidativa están asociados con la membrana celular. Debido a esta asociación, una simple partícula de colicina, al ponerse en contacto con la membrana bacteriana, puede interactuar directamente con el vital dispositivo de codificación y síntesis, y matar así a la célula¹². Uno se pregunta si en determinadas circunstancias el ADN (y/o el ARN) podría asociarse con las membranas neuronales sensibles a la estimulación eléctrica o de los transmisores. Si fuera así, el acoplamiento entre el estímulo y la síntesis sería directo y no requeriría difusión o translocación de mensajeros o metabolitos entre la membrana y el centro de la célula. Sólo en los últimos tiempos se demostró que el ADN está presente en las mitocondrias y otras organelas "autorreproductoras"¹³. La presencia del ADN en bajas concentraciones se demuestra químicamente, previa extracción con fenol. Este ADN no podría haber sido detectado en las mitocondrias ni localizado mediante el microscopio electrónico o procedimientos histoquímicos. El hecho de que la presencia del ADN en las membranas neuronales excitables no se haya demostrado mediante el microscopio electrónico o histoquímicamente, no constituye por lo tanto una prueba definitiva de que no exista allí. Muy posiblemente, cuando se desarrollen técnicas para el fraccionamiento y aislamiento de las membranas neuronales, la aplicación de pruebas químicas para ácidos nucleicos (y quizá también para otros sistemas metabólicos) podrá demostrar que éstos se hallan asociados o ligados con las membranas neuronales. Estos conjuntos de ácidos nucleicos y enzimas localizados en las membranas podrían proporcionar un mecanismo único mediante el cual los factores bioeléctricos determinarían la expresión génica *directamente*, en lugar de hacerlo recurriendo a los transmisores, los receptores, la adenilciclase, las prostaglandinas, etc. como intermediarios. Si no existe ninguno de estos mecanismos, deberemos buscar procesos más lentos mediante los cuales las sustancias puedan ser transportadas entre la membrana neuronal activa y el centro biosintético, quizá con la intervención de microtubulos apropiadamente distribuidos en los segmentos iniciales o en las dendritas.

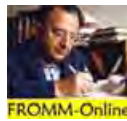
Dinámica neuroplasmática

En la actualidad se considera que el neuroplasma se sintetiza constantemente en el cuerpo de la célula y se mueve como un gel a lo largo del axón (y quizá también de las dendritas) a una velocidad de alrededor de 1 mm por día¹⁴. Substancias específicas —v.g., las neurosecreciones, las enzimas que sintetizan transmisores y organelas tales como las vesículas— son trasladadas de un modo diferencial y a velocidades muy

¹² M. Nomura, "Mechanism of action of colicines", *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.*, 52 (1964), págs. 1514-1521.

¹³ Véase J. L. Jinks, *Extrachromosomal Inheritance* (Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1964).

¹⁴ P. A. Weiss, "Neuronal dynamics and neuroplasmic ('axonal') flow", en *Symposium of the International Society of Cell Biology*, vol. 8 (1969), S. H. Barondes (comp.), págs. 3-34 (Nueva York, Academic Press).



superiores (100-2000 mm por día)¹⁵. Los mecanismos que producen los dos tipos de translocación son diferentes. Weiss piensa que el flujo lento se debe a contracciones peristálticas en regiones no muy especificadas del revestimiento membranoso del axón. La translocación rápida, específica, tiene lugar de modo característico en presencia de microtúbulos y vesículas (como en el caso de las fibras del simpático, de sólo 0,5 a 1 micrones de grosor)¹⁶.

La translocación ha sido representada como una interacción a saltos entre vesículas y microtúbulos que contienen enzimas¹⁷. El mecanismo de translocación, que al parecer está siempre presente en las células, es primitivo y conservador desde el punto de vista evolutivo. Su investigación plantea uno de los problemas más apasionantes de la neurobiología actual. El acoplamiento químico-mecánico de la energía que constituye la base de la translocación neuroplasmática es visto como similar al acoplamiento que subyace a la contractilidad de los músculos, de las estructuras microtubulares, de las cilias, de los flagelos y quizá también del dispositivo por medio del cual los virus inyectan ácido nucleico en microorganismos. Smith y colaboradores¹⁸ han observado, en la región sináptica de las neuronas amielínicas de la lamprea, vesículas dispuestas en estrecho contacto sobre y entre microtúbulos, y sostienen que esa asociación puede ser funcionalmente significativa.

Otra apasionante línea de investigación que puede extraer provecho de los métodos desarrollados para demostrar el flujo neuroplasmático y la translocación rápida es la que se ocupa de la relación trófica entre las neuronas y el tejido que ellas inervan, como sucede, por ejemplo, en la regulación neural de la expresión génica en el músculo¹⁹. Es decir, se cree que materiales aún no bien determinados pasan del axón, atravesando la sinapsis, al tejido postsináptico, cuyo metabolismo los requiere. Esto es demostrado de manera llamativa por los cambios que se producen cuando los nervios rápidos son suturados a músculos lentos y viceversa. No hace mucho Fambrough demostró, en relación con los procesos tróficos, la hipersensibilidad al transmisor que se presenta luego de la desinervación²⁰.

¹⁵ S. H. Barondes, *Axoplasmic Transport*, en: *Neurosciences Research Symposium Summaries*, vol. 3 (1969), F. O. Schmitt y otros (comps.), págs. 191-299 (Cambridge, MIT Press).

¹⁶ A. Dahlström, "The transport of noradrenaline between two simultaneously performed ligations of the sciatic nerves of rat and cat", *Acta Physiologica Scandinavica*, 69 (1967), págs. 158-166.

¹⁷ F. O. Schmitt, "Fibrous proteins—neuronal organelles", *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, 60 (1968), págs. 1092-1101; F. O. Schmitt, "The molecular biology of neuronal fibrous proteins", en *Neurosciences Research Symposium Summaries*, vol. 3 (1969); F. O. Schmitt y otros (comps.), págs. 307-332 (Cambridge, MIT Press).

¹⁸ D. S. Smith, U. Järlfors y R. Beránek, "The organization of synaptic axoplasm in the lamprey (*Petromyzon marinus*) central nervous system", *Journal of Cell Biology*, 46 (1970), págs. 199-219.

¹⁹ L. Guth, "Trophic Effects of Vertebrate Neurons", en *Neurosciences Research Symposium Summaries*, vol. 4 (1970), F. O. Schmitt y otros (comps.), págs. 327-396 (Cambridge, MIT Press).

²⁰ D. M. Fambrough, "Acetylcholine sensitivity of muscle fiber membranes: mechanism of regulation by motoneurons", *Science*, 168 (1970), págs. 372-373.

Dinámica de la membrana

A causa del papel bioeléctrico fundamental desempeñado por las membranas, los procesos que tienen lugar sobre y en ellas son de interés primordial para la neurociencia. Si se considera sólo la matriz lípido-proteica de la membrana es probable que se tenga la impresión de que se trata de un dispositivo de propiedades estructurales estáticas destinado sobre todo a ser una barrera semipermeable entre el citoplasma y el exterior; semejante concepción ignora la operación dinámica de las máquinas moleculares que están montadas sobre el "piso" de la membrana.

Por lo general se cree que la entrada de Na⁺ y la salida de K⁺ lo desolvatiza cuando entra y se cierra mediante un rápido cambio de conformación en las macromoléculas de la membrana; métodos físicos rápidos y sensibles, como la polarización, la dispersión de luz y las sondas fluorescentes, se aplican hoy con el fin de caracterizar estos cambios configuracionales.

Los modelos de estratos biomoleculares de lípidos que contienen transportadores de iones específicos sugieren una solución para el problema que ha asediado durante generaciones a los fisiólogos; es decir, cómo la célula distingue iones tan similares desde un punto de vista físico y químico como Na⁺ y K⁺²¹. El transportador de iones es representado como una molécula provista de una jaula peptídica dotada de afinidad específica por un ión determinado, la cual captura el catión, lo desolvatiza cuando entra y se cierra mediante un rápido cambio de conformación; luego, con la ayuda de cadenas laterales lipofílicas dirigidas hacia afuera, la jaula peptídica portadora del ión atraviesa la membrana bajo el gradiente de potencial y descarga el ión resolventizado sobre el lado citoplasmático de la membrana²². Resulta difícil aislar y caracterizar a los transportadores reales de la membrana debido a que su concentración es muy baja.

Interacciones dinámicas en los empalmes sinápticos

Los descubrimientos respecto de la microestructura de las sinapsis²³ originados en la aplicación de las nuevas técnicas con microscopio elec-

²¹ D. C. Tosteson (comp.), *The Molecular Basis of Membrane Function* (1969), Symposium of the Society of General Physiologists, Durham, N.C., agosto 20-23, 1968 (Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall); M. Eigen y L. C. M. DeMaeyer, "Carriers and Specificity in Membranes", *Neurosciences Research Program Bulletin*, 9:3 (1971).

²² M. Eigen y R. Winkler, "Alkali-ion carriers: dynamics and selectivity", en *The Neurosciences: Second Study Program*, F. O. Schmitt (comp.) (Nueva York, Rockefeller University Press, 1970), págs. 685-696.

²³ F. E. Bloom y C. A. Aghajanian, "Fine structural and cytochemical analysis of the staining of synaptic junctions with phosphotungstic acid", *Journal of Ultrastructure Research*, 22 (1968), págs. 361-375; K. Akert y K. Pfenninger, "Synaptic fine structure and neural dynamics", en *Symposium of International Society of Cell Biology*, vol. 8 (1969), S. H. Barondes, comp., págs. 245-260 (Nueva York, Academic Press); F. E. Bloom, "Correlating structure and function of synaptic ultrastructure", en *The Neurosciences: Second Study Program*, F. O. Schmitt, comp. (Nueva York, Rockefeller University Press, 1970), págs. 729-746.



trónico indican que las nociones convencionales eran simplistas en el caso. Material de naturaleza proteínica forma una especie de "aparato sináptico" que se extiende desde las regiones presinápticas hasta las postsinápticas a través de la hendidura; este aparato se desarrolla cuando la sinapsis se hace fisiológicamente operable y puede resultar una parte importante de los procesos sinápticos dinámicos.

La formación de conexiones sinápticas ontogenética y fisiológicamente apropiadas durante el desarrollo ha sido explicada sobre la base del reconocimiento molecular por glucoproteínas ácidas mediante los grupos terminales del carbohidrato que las integra²⁴. Los mismos grupos, al cambiar la conectividad sináptica, pueden lograr la plasticidad requerida para la consolidación de la información experiencial en la forma de aprendizaje. Las transferasas, que determinan cambios en los grupos terminales glucosil o fucosil, actúan con suma rapidez, pero se ha cuestionado la posibilidad de que esas enzimas estén presentes sobre las superficies extracelulares de los miembros presinápticos y postsinápticos.

En los últimos tiempos se ha examinado la interesante posibilidad de que las macromoléculas, que pueden ser mucho más ricas en información que los transmisores, modulen la transmisión y la función sináptica²⁵. De ser así, el resultado podría ser alguna forma de plasticidad. En realidad, una proteína ácida, la *cromogranina A*, está presente en las vesículas de las neuronas adrenérgicas junto con noradrenalina, enzimas y ATP; se piensa que esta proteína es liberada de las vesículas en las varicosidades y terminales de las neuronas del simpático. La función de la proteína se desconoce.

Otro apasionante y dinámico proceso bioquímico que tiene lugar en las sinapsis es la liberación de una sustancia llamada AMP cíclico (adenosina 3', 5'-fosfato), generada por la acción de la enzima adenilciclase sobre el ATP. Se piensa que esta enzima, presente en la membrana, está en estrecha interacción con las moléculas receptoras, las fundamentales moléculas transductoras que ligan específicamente sustancias biodinámicas, tales como hormonas y transmisores, las que, en concentraciones sumamente bajas (10^{-6} a $10^{-12}M$), producen la respuesta apropiada en el tejido. En la medida en que la hormona (o transmisor) puede llamarse primer mensajero, el AMP es el segundo mensajero²⁶, que inicia diversas reacciones intracelulares vitales catalizadas sobre todo por las kinasas. El modo de acción está ilustrado en el diagrama de la figura 2.

La corteza cerebral es el tejido que contiene la más alta concentración de adenilciclase²⁷. Se cree que la transmisión sináptica en el cere-

bro activa el adenilciclase, un descubrimiento que liga la acción del transmisor con el sistema del AMP cíclico²⁸. La concentración del AMP cíclico en el cerebro puede incrementarse cuatro veces mediante la estimulación eléctrica o neurohumoral²⁹. El sistema adenilciclase-AMP cíclico proporciona una dimensión dinámica en neurobiología, descubierta hace sólo unos pocos años, cuya importancia aumentará sin duda a medida que se obtenga mayor información.

PAPEL DE LA CICLASA Y EL AMP CÍCLICO

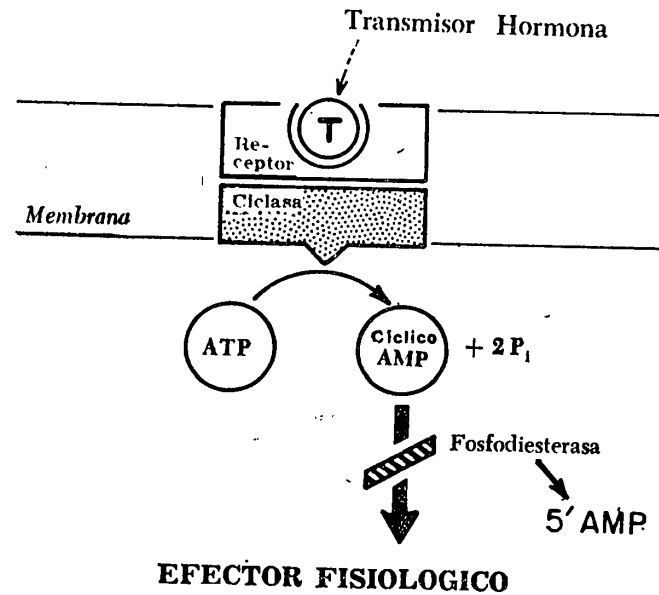


Figura 2. Diagrama que representa el papel de la adenilciclase de la membrana en el vínculo postulado entre el transmisor y el efector intracelular (AMP cíclico).

Más de cien mil terminales sinápticas llegan a las dendritas de algunas neuronas. Es difícil aceptar que se trate de simples sistemas de estímulo-respuesta, incluso sobre la base del supuesto de la simple aditividad electrotónica de múltiples entradas excitativas e inhibitorias; el sistema parece más bien implicar la computación por la célula postsináptica.

²⁴ S. Bogoch, *The Biochemistry of Memory*, Londres y Nueva York, Oxford University Press (1968); S. H. Barondes, "Two sites of synthesis of macromolecules in neurons", en *Symposium of International Society of Cell Biology*, vol. 8 (1969), S. H. Barondes (comp.) (Nueva York, Academic Press), págs. 351-364.

²⁵ F. E. Bloom, L. L. Iversen y F. O. Schmitt, "Macromolecules in Synaptic Function", *Neurosciences Research Program Bulletin*, 8:4 (1970), págs. 325-425.

²⁶ E. W. Sutherland y T. W. Rall, "The relation of adenosine-3',5'-phosphate and phosphorylase to the action of catecholamines and other hormones", *Pharmacological Reviews*, 12 (1960), págs. 265-299.

²⁷ T. W. Rall y A. G. Gilman, "The Role of Cyclic AMP in the Nervous system", en *Neurosciences Research Program Bulletin*, 8:3 (1970), págs. 221-323.

²⁸ G. R. Siggins, B. J. Hoffer y F. E. Bloom, "Cyclic adenosine monophosphate: stimulation of melatonin and serotonin synthesis in cultured rat pineals", *Science*, 165 (1969), págs. 1018-1020.

²⁹ S. Kakiuchi, T. W. Rall y H. McIlwain, "The effect of electrical stimulation upon the accumulation of adenosine 3',5'-phosphate in isolated cerebral tissue", *Journal of Neurochemistry*, 16 (1969), págs. 485-491.



tica para determinar, con el antecedente de su propia actividad y a partir de la compleja pauta de entrada, qué respuesta de salida es apropiada en cada momento. Puede concebirse que la ubicación espacial de cada entrada dendrítica o somática es bastante precisa y está genéticamente determinada. El espaciamiento temporal de cada entrada sería un factor adicional en la computación, junto con un ajuste óptimo en relación a las variables difusionales, electrotónicas y de otro tipo... un proceso espectacular y dinámico.

Dinámica neural en los sistemas y subsistemas cerebrales

Los potenciales de acción y los arcos reflejos ocuparon un lugar prominente en el desarrollo de la neurofisiología, pues eran más fáciles de observar e interpretar que el tráfico bioeléctrico en la formación reticular, el sistema límbico y la mayor parte de la corteza. No obstante, es cada vez más claro que la consolidación de la experiencia en almacenamiento de largo plazo y los procesos plásticos de aprendizaje no son muy accesibles para las técnicas neurofisiológicas clásicas. Adey³⁰ indica que aunque muchos fenómenos transitorios, como las respuestas electrotónicas, las descargas codificadas en forma de pulsos, y fenómenos más lentos, ondulatorios (EEG, potencial evocado) pueden proporcionar índices del estado de las células cerebrales, es probable que reflejen procesos de carácter transaccional y no de almacenamiento. Sin embargo, los "fenómenos eléctricos lentos" reflejan cambios plásticos sutiles pero importantes en los estados de largo plazo que tienen lugar durante el aprendizaje. Gavalas y colaboradores³¹ hallaron que campos eléctricos muy pequeños establecidos a través de la cabeza producen efectos mensurables en el comportamiento con niveles de energía o gradientes que se hallan por debajo de los necesarios para estimular las sinapsis. Los fenómenos ondulatorios lentos tienen cualidades dinámicas, aunque puedan parecer menos notables que los principales fenómenos de ondas rápidas de la neurofisiología. Adelantos técnicos como el control remoto de campos localizados en las regiones cerebrales³² pueden ayudar a concretar las promisorias potencialidades de este aspecto de la neurociencia.

Los gradientes de potencial uniformes³³ pueden afectar de manera importante a los procesos de almacenamiento de la memoria; la polarización

³⁰ W. R. Adey, "Slow Electrical Phenomena in the Central Nervous System", *Neurosciences Research Program Bulletin*, 7:2 (1969), págs. 75-180.

³¹ R. J. Gavalas, D. O. Walter, J. Hamer y W. R. Adey, "Effect of low-level low-frequency electric fields on EEG and behavior in *Macaca nemestrina*", *Brain Research*, 18 (1970), págs. 491-501.

³² O. H. Schmitt, comunicación personal.

³³ V. S. Rusinov, "An electrophysiological analysis of the connecting function in the cerebral cortex in the presence of a dominant area", *Communications at the XIX International Physiological Congress*, Montreal, 1953; F. Morrell, "Effect of anodal polarization on the firing pattern of single cortical cells", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 92 (1961), págs. 860-876; F. Morrell y P. Naitoh, "Effect of cortical polarization on a conditioned avoidance response", *Experimental Neurology*, 6 (1962), págs. 507-523.

ización transcortical positiva de superficie puede inducir la formación de la memoria celular de corto plazo influyendo sobre las respuestas neuronales a entradas sinápticas normales y establecidas. La corriente anódica pone en funcionamiento células que de otro modo se hallarían por debajo del umbral de estimulación auditiva. Cuando se suma la polarización a la estimulación se producen efectos que se prolongan durante 20 minutos después que ha cesado el estímulo. La polarización catódica tiende a impedir o inhibir el almacenamiento de la experiencia de entrenamiento durante el flujo de la corriente polarizadora.

La contraparte de estos resultados fue puesta de manifiesto por Rowland³⁴: las pequeñas variaciones de corriente eléctrica medidas en diversas partes del cerebro constituyen un criterio neurofisiológico del refuerzo psicológico relacionado con la alimentación, el sexo y la estimulación gratificante o desagradable del hipotálamo.

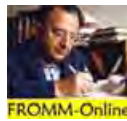
Otro ejemplo de Morrell³⁵ merece incluirse en nuestra vitrina de ejemplos de los procesos cerebrales dinámicos subyacentes a los procesos psicológicos. Los histogramas post-estímulo de registros de unidades celulares tomados de la corteza de gatos demuestran que la pauta de respuesta de la unidad cambia con la "experiencia"; en las neuronas corticales visuales, la presentación simultánea de estímulos visuales y auditivos o visuales y somato-sensoriales da lugar a una alteración pronunciada de las respuestas posteriores a estímulos visuales solos. Trabajos más recientes³⁶ muestran que el efecto depende de una verdadera reorganización de la pauta temporal de la puesta en acción; la respuesta resulta abolida por los barbitúricos y probablemente sea polisináptica. Morrell se inclina a atribuir el fenómeno a las células de axón corto (Golgi tipo II) que forman sinapsis sobre las dendritas apicales, estimulan con agudas cortas y producen un campo. Encontramos aquí una verdadera respuesta neurofisiológica dinámica vinculada con el almacenamiento; la identificación que hace Morrell de las células de axón corto, difusamente distribuidas en el cerebro, como responsables de la respuesta mnemónica, deberá aguardar la confirmación mediante otros métodos y en otros laboratorios.

Otro fenómeno neurofisiológico sumamente informativo respecto del modo dinámico en que se procesa la información es la conversión de los cuanta de luz que inciden en la retina en la salida característica que constituyen los potenciales de acción en el nervio óptico. Mediante la aplicación de nuevas técnicas de inyección intracelular de tintes y de histofluorescencia, junto con el microscopio electrónico y la investigación neurofisiológica de muchas especies de vertebrados, los cinco tipos prin-

³⁴ V. Rowland, "Steady potential phenomena of cortex", en *The Neurosciences: A Study Program*, G. C. Quarton y otros (comps.) (Nueva York, Rockefeller University Press, 1967), págs. 482-495.

³⁵ F. Morrell, "Information storage in nerve cells", en *Information Storage and Neural Control*, W. S. Fields y W. Abbott (comps.) (Springfield, Ill., C. C. Thomas, 1963), págs. 189-229; F. Morrell, "Electrical signs of sensory coding", en *The Neurosciences: A Study Program*, G. C. Quarton y otros (comps.) (Nueva York, Rockefeller University Press, 1967), págs. 452-469.

³⁶ Morrell, comunicación personal.



principales de células de la retina fueron caracterizados estructural y fisiológicamente. Se vio entonces que el procesamiento de información en la retina se realiza sin generar potenciales de acción (agujas), sino también con potenciales de ondas lentas³⁷. Como la retina es un trozo extirpado del sistema nervioso central, estos experimentos dan apoyo a la posibilidad de que el procesamiento de la información del tipo de onda lenta en el sistema nervioso central sea más importante de lo que se suponía. Uno de los cinco tipos de células retinianas, las células amacrinas, que carecen de axón, al parecer tienen una participación importante en el procesamiento neurofisiológico (como en el bulbo olfatorio y lo hacen sin generar agujas³⁸).

Otra ventana a través de la cual pueden observarse los procesos cerebrales dinámicos es el examen de la integración y coordinación implicadas en el control central y la mediación de los movimientos especializados, es decir, el modo en que la entrada sensorial es convertida en salida eferente adecuadamente sincronizada y modulada que subyace a la actividad motora.

El dinamismo del comportamiento

El dinamismo es el *leitmotiv* del comportamiento. Resulta difícil elegir algunos temas como más dignos de atención que otros: la vigilia, el dormir, los sueños y el papel de la serotonina; los correlatos neurales del condicionamiento y el aprendizaje; la percepción; el impulso y la motivación, todos estos temas bien podrían ser elegidos como objeto de análisis. Quizás el problema de los mecanismos neurales de regulación y relación con los fenómenos para los cuales el concepto de motivación resulta útilmente significativo, sintetice la dinámica neural y del comportamiento tanto como cualquier otro. A medida que se descubren los mecanismos neurales que intervienen en la regulación de la temperatura, el hambre, la sed y el sexo, resulta claro que hay una jerarquía de mecanismos que va desde los reflejos simples (v.g., la transpiración y la erección en relación con la temperatura) hasta los fenómenos del comportamiento con aspectos motivacionales (v.g., la creciente actividad destinada a mantener la temperatura).

³⁷ E. F. MacNichol (h.) y H. C. Wagner, "Advances in Retinal Physiology", *Neurosciences Research Program Bulletin* (en preparación).

³⁸ W. Rall y G. M. Shepherd, "Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb", *Journal of Neurophysiology*, 31 (1968), págs. 884-915; W. Rall, "Dendritic neuron theory and dendrodendritic synapses in a simple cortical system", en *The Neurosciences: Second Study Program*, F. O. Schmitt (comp.) (Nueva York, Rockefeller University Press, 1970), págs. 552-565.

Epílogo

La actividad dinámica incesante es la característica del cerebro, en todos sus niveles: el cerebro en su conjunto, los sistemas y subsistemas; el neurofisiológico, el metabólico, el bioquímico y el biofísico. El principal propósito de este ensayo fue describir algunas de las propiedades dinámicas conocidas, con el fin de señalar el camino hacia otras propiedades, quizás aun más significativas pero todavía no descubiertas.

Han pasado los días en que el papel del sistema nervioso central durante el sueño podía caracterizarse como lo hizo Sherrington³⁹. Visualizando la actividad en las zonas cerebrales como pequeños puntos de luz, estacionarios o en movimiento, que fluyen en cadenas seriales a diversas velocidades en los núcleos y redes neurales, Sherrington describe los hechos que ocurren durante el sueño profundo y en el despertar. Con excepción de los destellos luminosos de la supervisión de los latidos del corazón o de la respiración, hay sobre todo oscuridad. El cerebro es liberado de la vigilia y ordena los factores para que su motor deje de funcionar. Luego, allí donde apenas si ha parpadeado o se ha movido una luz, el cerebro

se convierte en un rutilante campo de rítmicos puntos luminosos con cadenas de chispas viajeras que se apresuran de aquí para allá. El cerebro se despierta y con él retorna la mente. ... Rápidamente la masa cerebral se convierte en un telar encantado donde millones de centelleantes lanzaderas tejen una figura que se desvanece, una figura siempre significativa pero nunca permanente; una inconstante armonía de subfiguras.

En la historia de la investigación neurofisiológica, una parte de la labor más destacada es la que ha tenido por objeto descubrir la actividad de tipo estímulo-respuesta: fisiológica, anatómica y del comportamiento; a causa de las limitaciones técnicas, es difícil investigar el cerebro con un procedimiento que tenga más en consideración los sistemas. No obstante, ese trabajo, aunque se expandió de manera notable y se refinó desde el punto de vista experimental, en el mejor de los casos sólo podía proporcionar una descripción empobrecida del modo en que realmente funciona el cerebro. ¿Qué procesos dinámicos tienen lugar, además de la activación neuronal de origen sináptico, en las cerradas redes de la corteza, esa delgada capa exterior del cerebro que contiene alrededor del 70 % de todas las neuronas cerebrales y que presumiblemente explica algunas de sus funciones "superiores"? El concepto de conexionalismo debe ser ampliado para incluir la posibilidad de senderos distributivos (que quizás lleguen a ser centenares o millares en algunas zonas específicas). Además, el papel de los efectos de volumen que conducen a procesos globales, holísticos, incluso los potenciales y campos de polarización es-

³⁹ C. S. Sherrington, *Man on His Nature*, 2ª ed. (Garden City, N.Y., Doubleday & Co., 1955), págs. 183-184.



tables, las oscilaciones, los gradientes y otros fenómenos, debe ser críticamente evaluado.

Al considerar cómo tiene lugar la excitación en la activación sucesiva de las neuronas cerebrales, podemos perder de vista los pequeños matices de los cambios de impedancia, campo, distribución de iones y gradientes, interacciones específicas de macromoléculas ricas en información con pequeñas moléculas e iones, y otros parámetros bioeléctricos. Estos matices pueden parecer pequeños cuando se los mide en masa pero en compartimentos microscópicos esas reacciones topoquímicas pueden ser iniciadas y determinadas por fuerzas poderosas, marcadamente direccionales y específicas.

Si fuera posible analizar el cerebro —o al principio sólo sistemas simplificados como el ganglio del *Aplysia*⁴⁰— mediante sistemas y métodos teóricos de redes, los que ya han demostrado su poder en la ingeniería eléctrica, podríamos tener una idea de la significación de estos procesos topoquímicos y topofísicos que, junto con las ondas de acción y los hechos sinápticos en legiones de neuronas conectadas en redes, constituyen la actividad del cerebro. Sin duda alguna, en principio los flujos y fuerzas podrían tratarse de acuerdo con las leyes de Kirchhoff, generalizadas en teoremas tales como el de Tellegen⁴¹. Por desgracia, probablemente todavía estamos lejos del momento en que esos análisis teóricos y experimentales resulten provechosos.

Terminaré esta exposición con una nota optimista de esperanza: las soluciones de los complejos problemas del cerebro mediante análisis teóricos rigurosos de redes de sistemas posiblemente no se logren en el futuro cercano, pero la búsqueda experimental y teórica se ocupará de procesos aun más dinámicos que con el tiempo podrán dar cuenta del individuo como entidad consciente de sí misma, dotada de todas aquellas cualidades que lo hacen humano.

⁴⁰ E. R. Kandel, "Nerve cells and behavior", *Scientific American*, 223 (1970), págs. 57-70.

⁴¹ P. Penfield (h.), R. Spence y S. Duinker, *Tellegen's Theorem and Electrical Networks*, Research Monograph 58 (Cambridge, MIT Press, 1970), pág. 143.

CAPÍTULO IX

DARWIN Y COPERNICO

Theodosius Dobzhansky

Hace alrededor de 300 años, Pascal describió la condición humana con una lucidez y una penetración nunca igualadas desde entonces:

Quando considero la corta duración de mi vida, tragada en la eternidad anterior y posterior, el pequeño espacio que lleno, e incluso puedo ver, engolfado en la inmensidad infinita de espacio que ignoro y que no me conoce, me siento aterrado, y me sorprende el estar aquí antes que allí, ahora antes que entonces. ¿Quién me puso aquí? ¿Por orden e indicación de quién se me ha asignado este lugar y este tiempo? El silencio eterno de estos espacios infinitos me aterra.

Es difícil decir si el silencio de los espacios infinitos es más o menos aterrador para nuestros contemporáneos de lo que lo era para Pascal. Los espacios aún no nos conocen, pero nosotros comenzamos a saber algo acerca de los espacios. El orden y la dirección de acuerdo al cual se nos ha asignado a este lugar y tiempo, empero, si es que en algo ha cambiado es para volverse aun más misterioso.

Los espacios más alejados de nosotros descubiertos hasta ahora en el universo son galaxias que se hallan a alrededor de cinco billones de años luz de distancia. Los misteriosos quásars (objetos cuasi estelares), o algunos de ellos, pueden hallarse a esa distancia, pero sus características y su distancia de nosotros aún son objetos de discusión entre los cosmólogos. Se trata de una distancia que hace tambalear la imaginación; la radiación de esos objetos que llega hoy hasta nosotros partió de su fuente hace billones de años. Se cree que el universo se inició como un "gran estallido", una explosión cósmica que hizo que el universo se "expandiese", o más bien que sus componentes se alejasen unos de otros en todas las direcciones y a velocidades colosales. Se estima que la fecha del Gran Estallido, y en consecuencia la supuesta edad del universo, es de hace alrededor de 15 billones de años. No obstante, los nuevos descubrimientos tienden a hacer estas estimaciones mayores antes que menores.

Se considera que el número de galaxias visibles en el telescopio de 200 pulgadas está cerca de los mil millones. Nuestra galaxia es sólo una de ellas, aunque puede contener entre un millón y un centenar de millones de sistemas planetarios. Uno de ellos contiene el planeta de tamaño mediano en que habitamos. La suposición de que el planeta