

La comunicación celular 180 años después de Claude Bernard

I. Claude Bernard 1813 - 1893

Aquiles Ayala Ruíz*

“... con la observación y la experimentación un hecho simplemente se nota; la única diferencia es, que el hecho a verificar por el experimentador no se le presenta en forma natural; más bien, debe hacerlo aparente. Debe inducirlo por una razón especial y con un objetivo especial.”

**Sobre la observación inducida
Claude Bernard (1850)**

El nombre de Claude Bernard (Figuras 1 y 2) se ha asociado a la aplicación del método experimental en medicina por más de un siglo; este médico notable nació el 12 de julio de 1813 en la Villa de Saint Julien cerca de Ville Franche (Departamento del Rhone), en Francia.¹ Fue hijo de Pierre Jean François y Jeanne (Saulmier) Bernard. Sus abuelos vivían en Arnas, Francia, y fue aquí donde el más joven de los cuatro hijos, Pierre Jean François, se casó con Jeanne Saulmier, el 10 de noviembre de 1807. La madre de la novia tenía una propiedad en Saint Julien en la región de Beaujolais que heredaron en la región alta del Chatenay. Su hijo Claude nació en un piso superior de la vieja casona, cuyo propietario actual, el señor J. Devey, es el hijo de un sobrino del Claude Bernard. El padre de Claude Bernard se dedicaba al cultivo de la uva y al negocio del vino a fines del primer imperio. La empresa comercial vino a ser un desastre, por lo que hubo de vender sus campos, contrayendo deudas que heredó a su hijo. Esta situación lo forzó a buscar empleo, mismo que obtuvo como profesor de escuela. Dado que no existían escuelas públicas por ese entonces en Francia, la casa de los Bernard era utilizada como salón de clases al que el joven Bernard acudía para su instrucción en aritmética, geografía, historia y lengua francesa. Dos clérigos, que le instruían en latín, recomendaron asistiera al Colegio Jesuita de Ville Franche, donde prosiguió su educación. Cuando cumplió los 17 años fue admitido como estudiante de filosofía en el Colegio de Thoissey (Ain). Como niño y adolescente parece que sólo impresionó a unos sacerdotes quienes veían en su seriedad una vocación para la Iglesia. Sus compañeros lo veían distante, poco amistoso y no muy listo; sus maestros, como un estudiante ordinario.

Después de un año en Thoissey, su familia no tuvo mayor posibilidad de mantenerlo en la escuela. Así que en enero de 1832 obtuvo empleo en una tienda como farmacéutico con el señor Louis Joseph Marie Millet, en la calle de *Vaise* en un suburbio de la ciudad de Lyons, donde su labor consistía en barrer, lavar botellas, hacer las veces de asistente y atender clientes bajo la supervisión del patrón.



Fig. 1. Claude Bernard, alrededor de 1863

Se le enseñó a preparar píldoras y polvos. Cuarenta años después le confió a un periodista: “yo nunca tuve mayor placer como el día en que lustré mis zapatos por primera vez. Era el año del negocio. Yo sabía hacer algo. Era todo un hombre.”

* Director de Investigación y Enseñanza. Hospital Juárez de México, SSA.



Fig. 2. "Claude Bernard y sus discípulos" en el Colegio de Francia. A su izquierda están: Le Père Lesage (asistente de laboratorio), AF Dastre (quien fue profesor de Fisiología en la Sorbona). A su derecha, en primer término, de espaldas; técnico, JA D'Arsonval, Paul Bert, LC Dumontpallier (asistente principal de Trousseau, Nestor Gréhaut & L.C. Malassez (Director asistente de Hematología en el Colegio de Francia). Fotografiado de un óleo de Léon L'Hermite, 1889.

Como asistente, una de sus obligaciones era la de llevar medicinas a una escuela veterinaria cercana que había sido fundada en 1762 y era la primera de su tipo en Europa. A su regreso, con frecuencia le comentaba sus observaciones al patrón, y es posible que algunas de estas observaciones de la escuela veterinaria influyeran más tarde a decidirlo en el trabajo de su vida: la fisiología experimental.

Durante su labor como aprendiz, se le permitía salir por una noche cada mes, y tal parece aprovechaba estas tardes para acudir al teatro de las "Celestinas", entreteniéndose con comedias, operetas y *vaudevilles*. Lo que Bernard vio en ese teatro lo inspiró para intentar por propia mano la composición, de tal suerte que escribió el *vaudeville La Rose du Rhone*, que a la postre vendió por la cantidad de 100 francos. De ahí comenzó a trabajar, en serio, un drama en 5 actos. Su patrón escribió a sus padres quejándose de que el muchacho había perdido interés en la farmacia y que mejor enviaran por él; Bernard dejó su trabajo después de año y medio, el 30 de julio de 1833. Le siguió un año de incertidumbre, mismo que le permitió concluir su obra, publicada varios años después de su muerte, bajo el título *Arthur de Bretagne*. Al complementar esta obra anhelaba alguna forma de reconocimiento como sólo podría obtenerse entonces en la capital de Francia, París. Así, se le vio estudiando literatura en la Sorbona. Su tutor, el señor Gerardin, le aconsejó que mejor estudiara medicina tomando en cuenta sus antecedentes como farmacéutico en Lyons. Bernard aceptó el consejo e inscribió durante el otoño de 1834 en la escuela de medicina de París. Ahí hizo amistad para siempre con Charles Lasegue y Casimir Davaine con quienes trabajaba medio tiempo en una escuela femenina como profesor de historia natural. Se hizo diestro en el campo de las

disecciones y el conocimiento de la anatomía, lo que de seguro contribuyó a sus éxitos en experimentación animal. Sin embargo, en esta época no fue recordado como estudiante excepcional por sus profesores o condiscípulos, quienes más bien lo veían como un individuo reservado, torpe y tal vez perezoso. Parecería que sus actitudes no habían cambiado desde sus días en el colegio Jesuita. No obstante, calificó como externo en 1836, y asistió a las conferencias del doctor François Magendie de 1838 a 1839. Magendie incluía en sus charlas su descubrimiento hecho en 1822 de cómo las raíces dorsales de los nervios espinales se asociaban a la sensibilidad, y las ventrales con el movimiento; hecho sobresaliente, tomando en cuenta que fue médico clínico toda su vida. Bernard se examinó para el internado en diciembre de 1839, obteniendo el lugar número 26 de 29 candidatos. Pero debido a que pocos estaban dispuestos a hacer el internado por tener que comprometer 4 años de vida en distintos hospitales de París antes de obtener el título de médico, así como por tener que presentar 5 series de exámenes, Bernard fue aceptado. Por su relación con Magendie, Bernard fue nombrado *preparateur* de Magendie en el Colegio de Francia donde él preparaba el material experimental para las demostraciones de Magendie, además de trabajar con éste en el Hotel Dieu.

Bernard publicó su primer trabajo en mayo de 1843, cuando contaba los 30 años, y que tituló: "Investigaciones Anatómicas y Fisiológicas sobre la *Chorda Tympani* en conexión con la Parálisis Facial". Con el profesor Pierre François Olive Rayer, en la *Charité*, estudió varios casos de pacientes diabéticos que despertaron su interés por conocer el destino de las sustancias nutritivas, y que fue el tema de su tesis para obtener el título de médico en 1839; la tesis se tituló: "Sobre el jugo gástrico y su papel en la nutrición". Después de recibirse prosiguió sus actividades como investigador asistente de Magendie hasta diciembre de 1844.

Con Magendie demostró que los pulmones no eran fuente de calor animal como lo había sugerido Lavoisier; con Theophile Jules Pelouze demostró que el curare "aquietaba el movimiento muscular".² Hacia 1846 retomó sus investigaciones sobre digestión y nutrición, particularmente sobre la influencia del páncreas en la digestión, encontrando que el conducto pancreático se insertaba en el duodeno de conejos a 30 cm. por debajo del píloro. Fue el primer investigador en obtener jugo pancreático puro mediante el uso de fistulas en animales vivos, además de reconocer una cierta ritmicidad en el flujo de secreción de jugos pancreáticos al duodeno, lo que en conjunto le valió ser "Caballero de la Legión de Honor", por su trabajo sobre las propiedades médicas del páncreas.

Bernard comenzó sus experimentos en hígado hacia 1818.³ Tenía conocimiento que el azúcar se eliminaba en ocasiones por orina, haciéndole pensar que debía haber un órgano que consumiera o controlara el azúcar en individuos normales.

En su primer experimento alimentó a perros con grandes cantidades de azúcar y almidón intentando rastrear su paso en

circulación y por diversos órganos. Encontró azúcar en la vena porta; pero al alimentar a los perros exclusivamente con carne, el azúcar no aparecía en la vena porta, pero sí en el tejido y venas hepáticos. Bernard había descubierto la glucogénesis animal, lo que dio pie al término de secreción interna (azúcar a la sangre: *secreción interna*; bilis al intestino: *secreción externa*).

En abril de 1849 anunció que cuando puncionaba el piso del cuarto ventrículo a conejos y perros, aparecía azúcar en la sangre y en la orina haciéndolos diabéticos.⁴

Hacia 1851 anunció que al seccionar el nervio simpático del cuello de conejos, el lado seccionado aumentaba de temperatura, mayor al contralateral, con vasos agrandados y ruborización de la zona. Además describió en modelos de glándulas submaxilares el efecto vasoconstrictor de los nervios simpáticos y el dilatador de la *Chorda Tympani*; había descubierto la existencia y función de los nervios vasomotores. En 1856 sucedió a Magendie como profesor, prosiguiendo sus investigaciones hasta 1867 en que comenzó a padecer de una enfermedad crónica desconocida. Su obra cumbre fue la "Introducción al Estudio de la Medicina Experimental" editado en 1865.⁵

En el verano de 1845 había casado con Marie Françoise Martin, hija de un médico, que había recibido una dote de 60000 francos, misma que al parecer utilizó Bernard, en parte para sus experimentos. Tuvieron un hijo, Louis Henri, nacido el 1º de mayo de 1846, quien murió a los 3 meses de edad. Una hija, Jeanne Henriette, nació el 20 de agosto de 1847. Su hija Marie Louise Alphosine nació el 14 de mayo de 1850. Su

cuarto y último hijo, Claude François Henri, nació el 31 de enero de 1856 y murió a los 14 meses de edad, en abril de 1857. Por problemas domésticos, en 1869, su esposa y sus 2 hijas lo abandonaron, quizá por la dote gastada en proyectos, y hasta se ha dicho que por no comprarles caballo y carroza. La separación formal tuvo lugar en abril de 1870. Sus hijas nunca se casaron y una de ellas se dedicó a fundar hospitales para perros y gatos en un esfuerzo por contrarrestar los pecados de su padre.

Claude Bernard murió el 10 de febrero de 1878 y fue enterrado junto con sus hijos en el cementerio de Péré Lachaise.

Agradecimiento

El autor agradece a la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa, EUA, por el material facilitado.

Referencias

1. Carmichael EB. *Claude Bernard: Experimental Physiologist and Teacher*. Ala J Med Sci 1972. 9:349-360.
2. Bernard C. Recherches sur l'action des veins et particulièrement sur celle du curare. Comp. Rend. de seances et memoires Soc. de Biol 184, 1:90.
3. Bernard C. & Barreswill, C. Presence of sugar in the liver. The Medical News and Library. 1849.7:16.
4. Bernard C. Influences de la Section de pedoncle cerebelleux moyens sur la composition de l'urine. Comp. Rend Soc de Biol 1849. 1:14.
5. Greene HC & Anderson LJ. Traducción: Introducción al Estudio de la Medicina Experimental. MacMillan Co. New York. 1927.

II. Mecanismos fisiológicos de la comunicación intercelular*

Hugo Aréchiga U. **

Introducción

La noción de la existencia de sistemas de comunicación entre las diferentes partes del cuerpo, antecede con mucho a la teoría celular. Formó parte importante de las primeras conceptualizaciones sobre el funcionamiento del organismo. La doctrina humoral prevalente en la antigua Grecia hace ya más de veinticuatro siglos, hacía depender el estado de salud del equilibrio entre cuatro sustancias (humores). Así, en el libro sobre *La Naturaleza del Hombre* atribuido comúnmente a Polibus, yerno de Hipócrates, y escrito hacia el año 390 AC, el autor asienta que "El cuerpo humano contiene sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra", y que "estas son las sustancias que lo constituyen y causan su salud y sus padecimientos".¹

Siglos más tarde, en la Escuela de Alejandría se amplió la noción de estos flujos de humores, y con base en el conocimiento anatómico disponible, se propusieron órganos y vías anatómicas específicos para el origen y el transporte de cada humor. De hecho, en la obra de Galeno sobre *El uso de las partes del cuerpo*, reconocida como el primer tratado de fisiología, ya se expone toda una teoría sobre el origen, la distribución, el flujo y las funciones de los distintos humores o "pneumas". El corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro y los nervios aparecen consignados en relaciones específicas con los distintos humores². (Fig. 1)

Siglos después, al descubrirse la circulación sanguínea, se dispuso del sustrato morfofuncional, para explicar el transporte de sustancias a través de la sangre, entre las diferentes partes del cuerpo.³

Los sucesivos descubrimientos de los capilares en el pulmón por Malpighi,⁴ y con ellos del posible sistema de intercambio de aire con la sangre,⁴ y el del sistema linfático, debido a las contribuciones de Aselli, Pecquet, Bartholin y Rudbeck,⁵ como transportador de sustancias nutritivas del tubo digestivo hacia la sangre, completaron el concepto del flujo de sustancias en el sistema vascular.

Esta noción fue enriquecida en el siglo XIX por dos conceptos fundamentales: la *teoría celular*, que postuló al funcionamiento del organismo como el resultado de la interacción entre las diferentes células que lo constituyen^{6,7} y

el concepto del *medio interno*, creado por el homenajeado de esta noche, el fisiólogo francés Claude Bernard, quien propuso que sería la constancia en la composición química de este medio, la condición necesaria para la vida libre e independiente de los organismos multicelulares.⁸ Con ello quedó definida la problemática de las ciencias fisiológicas del siglo actual, centrada en el análisis de los dispositivos funcionales que mantienen esta constancia y que quedan agrupados en el concepto de homeostasis.⁹ Durante las últimas décadas, buena parte de las indagaciones en fisiología se han orientado a analizar los mecanismos celulares y moleculares que transmiten la información entre las células del cuerpo. A continuación revisaremos algunos de los aspectos más sobresalientes de este vasto tema. En particular haré énfasis en dos conceptos que derivan directamente de experimentos realizados por el propio Bernard.

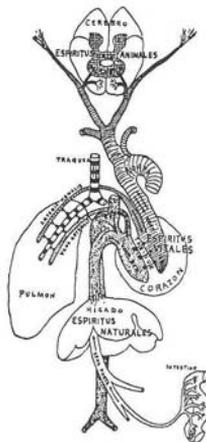


Fig. 1. Esquema ilustrativo de los conceptos de Galeno sobre los órganos de origen y las vías de comunicación de los humores (pneumas) en el organismo. (Tomada de Izquierdo, J.J. Balance Cuatricentenario de la Fisiología en México, Ediciones Ciencia, 1934:53)

*Esta presentación está dedicada a la memoria del doctor José Joaquín Izquierdo (1893-1974), distinguido impulsor del método científico y divulgador de la obra de Claude Bernard en nuestro país, con motivo del centenario de su natalicio.

**División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Medicina. UNAM

I. Comunicación neuroendócrina.

En célebre experimento,¹⁰ Bernard observó que al puncionar el piso del cuarto ventrículo en un perro, se suscitó una elevada hiperglucemia. Fue ésta la primera descripción del control de la actividad metabólica por el sistema nervioso. Hubieron de pasar muchos años antes de tener una explicación cabal de la naturaleza de este fenómeno. Fue necesario que surgieran los conceptos de secreción interna y de hormona, para caracterizar las sustancias producidas en glándulas y liberadas directamente a la circulación sanguínea.¹¹ Con ello se estableció una forma de comunicación entre unas células, especializadas en la producción de hormonas, y otras, dotadas de la capacidad para reconocer estas sustancias mediante moléculas receptoras.¹² La interacción entre las glándulas endócrinas y sus órganos blanco quedó así centrada en el reconocimiento entre moléculas.

Quedaba sin embargo por esclarecer la forma en que el sistema nervioso regula la actividad de las glándulas endócrinas. Esta búsqueda dio lugar, hace medio siglo, al concepto de neurosecreción, según el cual las propias células nerviosas son capaces de liberar a la circulación, sustancias con características hormonales.¹³ Los mecanismos celulares de secreción son muy similares en las neuronas y en las glándulas endócrinas. Las sustancias (hormonas) se almacenan en gránulos intracelulares y son liberadas mediante exocitosis^{14,15} (Fig. 2). Pasan al líquido extracelular (medio interno) y se difunden hasta las células blanco. Se ha reconocido ya un buen número de especies moleculares de neurohormonas, que siendo liberadas en neuronas, sobre todo localizadas en la región hipotalámica del cerebro, llegan mediante la circulación a células efectoras cuya función modulan y así, por diversos mecanismos, actúan sobre la regulación homeostática del cuerpo.¹⁶

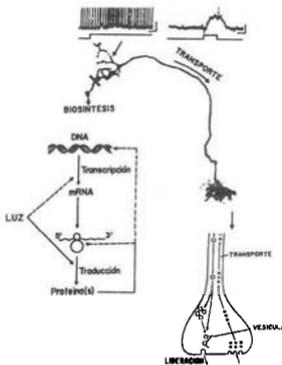


Fig. 2. Representación de una neurona secretora. La biosíntesis de neurohormonas tiene lugar en el soma. La flecha indica la región en las arborizaciones dendríticas en la que recibe influencias sinápticas excitatorias, que pueden inducir el disparo de potenciales de acción (registros a la izquierda) o potenciales sinápticos (derecha). El recuadro inferior derecho representa la organización subcelular de la terminal secretora. (Tomada de 15).

Al paso del tiempo, la comunicación mediante hormonas ha venido a identificarse como uno de los sistemas fundamentales de la homeostasis, y bien puede afirmarse que no hay función corporal en cuya regulación no intervenga el sistema endócrino. Nuevamente, la identificación de hormonas y de sus receptores, y la caracterización de los efectos funcionales de su interacción, constituyen una de las áreas de mayor desarrollo en la biomedicina.

II. Transmisión sináptica química.

En otro experimento clásico, Claude Bernard demostró que el curare induce parálisis sin afectar la excitabilidad en los nervios o en los músculos. Propuso así la existencia de una etapa intermedia en la transmisión neuromuscular.¹⁷ La fisiología tardó más de medio siglo en confirmar esta hipótesis al identificar la liberación de sustancias químicas por estimulación de los nervios motores, inicialmente los de naturaleza vegetativa¹⁸ y luego los de la musculatura somática.¹⁹ Quedó así definido que la acción paralizante del curare es debida al bloqueo de la unión entre el neurotransmisor excitatorio de la placa neuromuscular (acetilcolina) y el receptor específico a esta sustancia.²⁰ Con ello se abrió el campo de la transmisión sináptica en el sistema nervioso, que era piedra angular de la teoría neuronal.²¹

Hace cuatro décadas quedó demostrada la existencia de la transmisión química en la médula espinal²² y posteriormente se ha venido ampliando el concepto a las diferentes regiones del sistema nervioso. A semejanza de lo mencionado a propósito de la comunicación hormonal, el fenómeno central de la transmisión química es la interacción específica entre una molécula, el neurotransmisor, y otra, el receptor. La identificación de agentes neurotransmisores y el análisis de sus receptores constituyen actualmente uno de los capítulos más activos de las neurociencias. Se han caracterizado ya cerca de 100 diferentes sustancias con posibles acciones neurotransmisoras y se conoce la estructura química de un buen número de receptores.²³

La unión entre el mensajero químico y su receptor no es sino el inicio de una cascada de interacciones moleculares en la célula blanco, que terminan por conformar su respuesta, la cual puede ser un cambio en la permeabilidad de su membrana, o en su actividad metabólica. En algunos casos, el mensaje llega al genoma y modifica la biosíntesis de proteínas específicas, afectando por largo tiempo la forma en que la célula responde a otros mensajes. La Figura 2 ilustra cómo la biosíntesis de sustancias neuroactivas en el soma neuronal, es afectada por influencias sinápticas mediadoras de acciones ambientales. Los registros en la parte superior de la figura corresponden a activación eléctrica de la neurona por acción de la luz ambiental, transmitida por vía sináptica.¹⁵

Desde luego, la comunicación química entre células vecinas no es exclusiva de las neuronas. Se conocen sustancias producidas en células epiteliales y endoteliales que se difun-

den localmente y actúan sobre elementos vecinos. A diferencia de la comunicación hormonal, que se ejerce a distancia y que por lo general media influencias de larga duración, la transmisión sináptica se ejerce en espacios restringidos y su acción suele ser breve.²⁴

Existen, desde luego, variantes intermedias de comunicación, en las que el mensajero químico actúa no sólo sobre una célula blanco, sino que se difunde a elementos vecinos actuando como modulador.

III. El acoplamiento directo entre células vecinas.

Una modalidad de particular interés en el estudio de la comunicación entre células vecinas, es la existencia de canales moleculares que constituyen las llamadas uniones comunicantes.²⁵ Trátase de proteínas conocidas con el nombre genérico de *conexinas*, que se insertan entre las membranas de células vecinas, quedando cada extremo de la proteína en la cara interna de la membrana de cada una de las células vecinas (Fig. 3). Entre las subunidades de estas proteínas, dependiendo de la conformación que adopten, puede formarse un canal por el que alcanzan a pasar sustancias químicas de bajo peso molecular, entre ellas iones, con lo cual quedan acopladas eléctricamente las células vecinas.²⁶ En algunos casos, esta forma de comunicación une a conjuntos muy amplios de células en forma de sincicio. Tal es el caso del corazón, cuya sincronía depende en buena medida del acoplamiento eléctrico que existe entre sus células constitutivas.²⁷ En el sistema nervioso, el acoplamiento eléctrico media acciones aún más rápidas que las integradas sólo mediante sinápsis químicas, como son reflejos de escape,²⁸ o bien, actividades que requieren la sincronización de conjuntos

neuronales, como es en la secreción de hormonas.^{29,30} Se cuenta ya con amplia información sobre la estructura molecular de las *conexinas*; se han clonado algunos de los genes que dirigen su biosíntesis³¹ y se empiezan a conocer las influencias fisiológicas que regulan el estado de cierre o apertura de los canales intramoleculares.³²

De hecho, la comunicación eléctrica entre fibras nerviosas no le era desconocida a Bernard. En su experimento sobre el mecanismo de acción del curare, hizo uso de lo que ahora conocemos como transmisión efáptica; es decir, directa entre axones, al demostrar que el nervio curarizado es excitable eléctricamente, pudiendo comunicar su excitación a un nervio normal.¹⁷ Desde luego, en el sistema nervioso, la clave de información mediada por la liberación de sustancias químicas está finamente acoplada a otra clave de información, la contenida en los mensajes eléctricos que determinan tanto la cantidad de sustancias liberadas en las sinapsis, como diversos aspectos de la respuesta a que dan lugar en las células postsinápticas. Pero esta modalidad de comunicación es tratada en otros capítulos de este Simposio.

Tanto la comunicación mediante hormonas, como la mediada por sustancias con acción local, forman parte del vasto sistema de tráfico de información entre las células del organismo, cifrada en una clave química. La información está contenida en la estructura de dos moléculas, una que es producida y liberada por una célula, y otra que forma parte de la membrana de otra célula.

Esta clase de información es empleada por todas las células del cuerpo. Trátase de los fenómenos inmunitarios, del desarrollo embriológico o las relaciones entre el huésped y el parásito, el medio más común para la comunicación intercelular en los metazoarios es la interacción química.

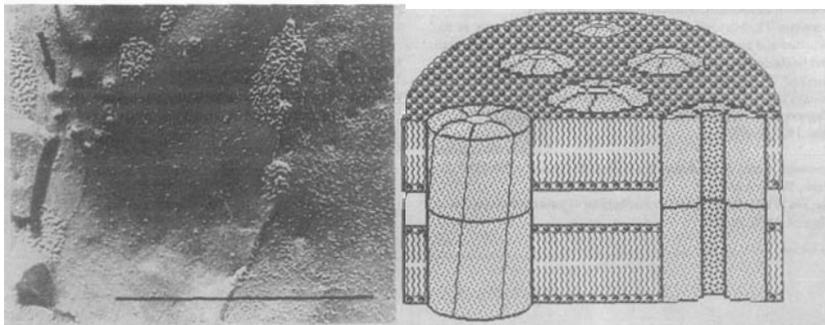


Fig. 3. Uniones comunicantes: izquierda. Fotomicrografía de una región con uniones comunicantes entre neuronas secretoras, puestas en relieve mediante criofractura (Cal. 1 μ m) (Modificada de 29). Derecha: representación esquemática de la configuración molecular de las proteínas que constituyen las uniones comunicantes (Cortesía del Dr. F. Ramón).

En nuestra imagen actual del funcionamiento corporal, cada una de las aproximadamente 10^{12} células que constituyen nuestro organismo, en todo momento se encuentra liberando y recibiendo sustancias químicas específicas que actúan como mensajeros, induciendo cambios selectivos en la maquinaria bioquímica celular, y en último análisis, cada función del cuerpo, no es sino un caso particular del reconocimiento entre moléculas, unas que transmiten mensajes y otras que los descifran. La terapéutica no es sino la introducción de un mensaje, por parte del médico, en el sistema natural de comunicación intercelular. La utilidad de ese mensaje depende del conocimiento que se tenga del sistema de comunicación en el que se inserta.

A más de un siglo de distancia, los conceptos propuestos por Claude Bernard sobre el medio interno, el gobierno neural de las funciones corporales y las etapas intermedias de la comunicación entre nervios y músculos, conservan plena vigencia. En estos tiempos, cuando tantas postulaciones en medicina tienen apenas una vida efímera, es muy estimulante asomarnos una vez más al manantial permanente del pensamiento de Bernard.

Referencias

- Lloyd FER. (Ed.). Hippocratic writings. Penguin Classics, 1978:262.
- Aréchiga H. Galeno y los orígenes de la neurofisiología. Anales de la Sociedad Mexicana de Historia de la Ciencia y de la Tecnología. 1970; 2: 35-55.
- Harvey W. Estudio anatómico del movimiento del corazón y de la sangre en los animales. 1628, Versión castellana e Introducción por J.J. Izquierdo, Ediciones Ciencia, 1936:298.
- Malpighi M. De Pulmonibus. (1661) Fondazione della Società Italiana de Histochemica. Messina-Palermo, 1958:70.
- Izquierdo J.J. Harvey, Inicador del método experimental. Ediciones Ciencia, 1936:354.
- Schleiden M. Beitrage zur Phytogenesis. Arch. F. Anatomie und Physiologie, 1838. Trad. al inglés por H. Smith, en Schwann and Schleiden Researches, Sydenham Society, 1847:231.
- Schwann Th. Microscopical researches into the accordance in the structure and growth of animals and plants. tr. H. Smith, en Schwann and Schleiden Researches, Sydenham Society, 1847:199.
- Bernard C. Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Paris, Bailliere et fils, 1878:112.
- Cannon W.B. Organization for physiological homeostasis. Physiol. Rev. 1929;9: 399.
- Bernard C. Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Cours de Médecine des Collège de France. 1856-1857, 2v. Paris, Bailliere et fils.
- Bayliss WM. y Starling E. The mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol. 1902;28:325.
- Csaba G. Phylogeny and Ontogeny of Hormone Receptors. The Selection Theory of Receptor Formation and Hormonal Imprinting. Biol. Rev. 1980;55: 47.
- Scharrer E. y Scharrer B. Neurosecretion. Physiol. Rev. 1945;25, 171.
- Johnson RG. Ed. Cellular and molecular biology of hormone-and neurotransmitter-containing secretory vesicles. Ann. N. York Academy of Sciences v. 1987;493: 590
- García U. y Aréchiga H. Regulación de la actividad de las neuronas secretoras. C. Clapp y G. Martínez de la Escalera, Eds. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C. y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. En: Comunicación Neuroendócrina, Bases Celulares y Moleculares. 1993:259-275.
- Niall HD. The evolution of peptide hormones. Ann. Rev. Physiol. 1982;44: 615.
- Bernard C. Action physiologique des venins (Curare). C.R. Soc. Biol. Par. 1849;1: 90.
- Loewi O. Ueber Humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. Arch. ges. Physiol. 1922;189: 239.
- Dale H. Transmission of Nervous Effects by Acetylcholine. Harvey Lect. 1937;32: 229.
- Fatt P. y Katz B. Analysis of the End-Plate Potential Recorded with an Intra-cellular Electrode. J. Physiol. 1951;115: 320.
- Ramón y Cajal, S. Histologie du Système Nerveux. V II. Consejo Superior de Investigación Científica, Madrid, 1955.
- Eccles JC. The physiology of nerve cells. The Johns Hopkins Press, 1957.
- Nicholls JD, Martin AR. y Wallace B.G. From Neuron to Brain, Sinauer Associates, Inc. Sunderland Mass., 1992.
- Aréchiga H. Modulación Peptidérgica de la Actividad Neuronal. Gac. Med. Mex. 1979;115:65.
- Loewenstein W. Junctional intercellular communication: The cell-to-cell membrane channel. Physiol. Rev. 1981;61: 829.
- Unwin PNT. y Zampighi G. Structure of the junction between communicating cells. Nature 1980;283: 545.
- Beyer EC, Paul DC. y Goodenough DA. Connexon 43: A protein from rat heart homologous to a gap junction from liver. J. Cell. Biol. 1987;105: 2602.
- Wine JJ. y Krasne FB. The Cellular Organization of Crayfish Escape Behavior. En: The Biology of Crustacea. Vol. 4 Neural Integration of Behavior, D.C. Sandeman y H.L. Atwood, Eds. Academic Press, New York, 1982:241.
- Aréchiga H, Chavez B. y Glantz RM. Dye coupling and gap junctions between crustacean neurosecretory cells. Brain Res. 1985;326: 183-187.
- Alvarado R, García U. y Aréchiga, H. Electrotonic coupling between neurosecretory cells in the crayfish eyestalk. Brain Res. 1993;613: 43.
- Gimlich RL, Kumar NM. y Gilula NB. Sequence and Developmental Expression of mRNA Coding for a Gap Junction Protein in Xenopus. J. Cell. Biol. 1988;107: 1065-1073.
- Ramón F. y Rivera A. Gap Junction channel modulation. A Physiological Viciopoint. Progr. Biophys. Molec. Biol. 48: 127,1986.

III. Interacción neuronal

José Humberto Mateos Gómez*

"El hombre no puede observar los fenómenos que lo rodean más que en límites muy restringidos, la mayoría escapa naturalmente a sus sentidos y la observación simple no le basta". Con esta frase principia su libro *Introducción al estudio de la Medicina Experimental*¹ Claude Bernard, quien de ayudante de boticario habría de evolucionar hasta Maestro de Francia, gracias a su empeño, dedicación y talento.

Sus descubrimientos en relación con los nervios vasomotores, definiendo las funciones del simpático y parasimpático, fueron decisivos para el conocimiento de la función del sistema nervioso, equiparables a su doctrina del "medio interno" y a sus estudios sobre el metabolismo de la glucosa.

Para poder entender este medio interno en la función cerebral, es necesario conocer los mecanismos de comunicación neuronal que lo permiten.

El cerebro humano pesa aproximadamente 1.5 a 2 kg. y contiene 100 mil millones de neuronas, aproximadamente el mismo número de estrellas que tiene la Vía Láctea. Hace 100 años Cajal empezó sus estudios de las neuronas, usando la impregnación argéntica, lo que le permitió descubrir que éstas eran unidades aisladas y no una red continua, y así mismo encontró que existían unas de axón corto que se comunicaban con las vecinas, y otras de axón largo que se comunicaban con otras distantes.

Los estudios de Vernon B. Mountcastle en la corteza somatosensorial y de David H. Hubel y Torsten N. Wiesel en la corteza visual, demostraron que las neuronas que tienen la misma función se agrupan en pelotones a todo lo ancho de la corteza. En la zona visual encontraron que en una décima de milímetro se agrupan alrededor de 100,000 células que forman un circuito con una función específica.

La información es conducida por los potenciales de acción que tienen una amplitud de 100 milivoltios y con una duración de un milisegundo viajan por el axón. Estos potenciales se generan del movimiento de los iones de sodio del líquido extracelular al intracelular.

La concentración de sodio en el espacio extracelular es 10 veces mayor que en el intracelular, aun así, son necesarios cambios en la polarización de la membrana para que se pueda realizar este intercambio. Debido a este mecanismo los potenciales de acción tienen una frecuencia limitada de aproximadamente 200 por segundo.

Los axones no son buenos conductores eléctricos; su resistencia es muy alta, así que un potencial sólo puede viajar

de uno a dos milímetros, y para poder cubrir las distancias requeridas de varios centímetros, tiene que regenerarse varias veces. Por esta razón el impulso nervioso tiene una velocidad de 100 metros por segundo, lo cual es la millonésima parte de la velocidad de un impulso eléctrico viajando por un cable de cobre.

Los potenciales de acción no pueden brincar de una neurona a otra, sino que la comunicación se hace a nivel de la sinapsis, por sustancias químicas llamadas neurotransmisores.

Cuando un potencial de acción llega al término del axón, los transmisores se liberan de pequeñas vesículas almacenadas en un depósito de 20 nanómetros (un nanómetro es aproximadamente la milmillonésima de un metro) situado entre las membranas presináptica y la postsináptica. Los iones de calcio que entran en las terminales nerviosas al pico del potencial, causan una exocitosis con la liberación de las moléculas de los neurotransmisores. Una vez liberados se adaptan a los receptores postsinápticos, causando un cambio en la permeabilidad de la membrana. El efecto es excitatorio cuando este movimiento lleva a la membrana cerca del umbral de generación del potencial en acción y es inhibitorio cuando la membrana se estabiliza a su nivel de reposo. Cada neurona en su realidad es una sofisticada y maravillosa super-computadora que continuamente integra aproximadamente 1,000 descargas sinápticas que a su vez activan a los neurotransmisores.

En 1921 se identificó el primer neurotransmisor, y a la fecha han sido identificados cincuenta y también, se ha descubierto su forma de acción en la función activadora de receptores de la membrana postsináptica.

Esto es de gran importancia para conocer las alteraciones de algunas enfermedades neurológicas y el modo y sitio de acción de distintos medicamentos.

Las drogas que alivian la ansiedad, como el Diacepam (Valium), aumentan la acción del ácido gamaaminobutírico que es un inhibidor de la transmisión.

Los antidepresivos como el Clorhidrato de Fluoxetina (Prozac) refuerzan la acción de la serotonina que es una idolamina de múltiples funciones.² Los receptores son sistemas complejos macromoleculares que específicamente reconocen sustancias y ponen en marcha los mecanismos de respuesta celular. Constan de tres elementos funcionales, que pueden ser subunidades estructuralmente independientes o no:

* Académico Titular

A) Elemento de reconocimiento, que se une específicamente a la sustancia para la que es sensible el receptor.

B) Elemento de transducción, que realiza el traslado de la señal al sistema efector.

C) Sistema efector, que pone en marcha la o las respuestas celulares.

Los sistemas efectores emplean muchas veces unas sustancias móviles dentro del citoplasma que activan o reprimen ciertos procesos que son la base de la respuesta celular. Entre ellos están iones, como el Ca, nucleótidos cíclicos como el ampiclico, inositolfosfátidos, etc.

Para cada sustancia activa sobre una célula existe al menos un receptor específico al que se une por su elemento de reconocimiento para disparar la respuesta. Para muchas sustancias existe más de un receptor, definiendo farmacológica y biológicamente las características de la unión, las subunidades de que se compone el receptor completo y los segundos mensajeros utilizados, que diferencian los tipos y subtipos de receptores para una determinada sustancia.

En el sistema nervioso los receptores tienen una importancia capital, ya que además de reconocer y responder a diferentes señales como las que existen en cada neurona, son la base de la función propia de transmisión de impulsos nerviosos que caracterizan a este tejido. Los sistemas neurotransmisores precisan de los receptores específicos para ejercer su acción. Los receptores son eslabones fundamentales y definitorios de tipos y subtipos dentro de cada sistema, ya que se ha descubierto que ante el empleo de una determinada sustancia química, existen efectos variables con base en las diferencias de receptores.

Estas son las ideas generales sobre receptores celulares y las características de los más destacados en neurotransmisión (receptores colinérgicos, aminérgicos, aminoacidérgicos, peptidérgicos). Estas nociones amplían los conocimientos sobre la estructura y función del sistema nervioso central en la enfermedad de Parkinson, en la de Huntington, en la de Alzheimer, etc.

La cocaína facilita la acción de la dopamina, y la nicotina activa los receptores acetilcolínicos en la corteza cerebral. Las bases bioquímicas del pensamiento y de la conducta se encuentran en las funciones de estas sustancias.

Los receptores-transmisores se pueden dividir en dos grandes familias.

Una es de proteínas con canales iónicos por medio de la cual éstos cruzan la membrana, el otro grupo, entre los que se encuentra la dopamina, no forma estos canales para el tránsito

iónico, sino que su membrana actúa con la membrana contigua, en donde se forma una liga con el guanosid-trifosfato lo que causa una reacción química en cascada. Este tipo de reacción es más lento y en cierta forma sirve de moldeador a la anterior. Otro factor debe tomarse en cuenta para entender la comunicación neuronal, y es la plasticidad, o sea la tendencia de la sinapsis y los circuitos neuronales a cambiar como resultado de determinada actividad. En esta función está la clave de la actividad mental dado que los potenciales de acción en sí, no codifican información pero los cambios metabólicos que producen alteran los circuitos en que se transmiten.³

Otro fenómeno importante es la potencialización a largo plazo, que es un aumento en la eficiencia de la función sináptica después de breves periodos de estimulación, lo que es la base del aprendizaje.⁴

En algunas partes del cerebro, como el hipocampo, esta potencialización prolongada dura semanas. La transmisión sináptica es mediada por el glutamato, que es el excitador más común del cerebro y es inhibida por el ácido aminofosfave-lérico.

Aunque las fuerzas que causan los cambios plásticos en el cerebro son múltiples y variadas en general, existe un diagrama preciso y estable. No podríamos movernos en forma coordinada, y menos pensar, si fuese de otra manera. Todos los estudios recientes se enfocan en encontrar deficientes visiones específicas de neurotransmisores y/o receptores en regiones concretas del cerebro para explicar la sintomatología de enfermedades como el Parkinson, y la enfermedad de Alzheimer y buscar la manera de restituirlos ya sea con administración de precursores como la levodopa o por el transplante de tejido fetal a distintas partes del cerebro.

El medio interno vislumbrado por Claude Bernard hace ya un siglo, parece irse aclarando y sigue siendo válida su aseveración que sólo por medio del método experimental podemos llegar al conocimiento de la función del organismo.

Referencias

1. Bernard Claude, Introducción al estudio de la Medicina Experimental, Editorial Lozada, Buenos Aires, 1944
2. Gershon ES, Martínez M. et al. Genetic Mapping of Common Diseases. Trends in Genetics Vol. 1 Num. 9282 - 287 New York, Press 1990.
3. Schurchland P, Terrence L, Sejnowski T L. The Computational Brain. The MIT Press. Bradford Books, 1992.
4. Hinton, G. E. Connectionist Learning Procedures. Artificial Intelligence. Vol. 4. Num. 13, 185-239, New York - 1989.

IV. De células a circuitos

René Druker Colín*

Una de las últimas fronteras de la ciencia, posiblemente sea la comprensión acerca de las bases biológicas de la mente. Los procesos de percepción, de motricidad, de aprendizaje, de memoria, de las emociones, lenguaje etc., tienen tal grado de complejidad que aún hoy día poco se conoce realmente de sus mecanismos cerebrales.

Las neurociencias de hoy emergieron a partir de cuatro tradiciones experimentales que terminaron por fusionarse: la neuroanatomía, la neurofisiología, la bioquímica farmacológica y la psicología. Cada una de estas disciplinas tuvo en sus tiempos grandes hombres que sentaron las bases de la neurociencia moderna. Entre estos, desde luego, está Claude Bernard, cuya visión sentó las bases para el estudio moderno de la transmisión sináptica.

Es evidente que a lo largo de los años, los niveles de análisis han sufrido cambios. Por un lado, tenemos las investigaciones sobre los diversos medios de comunicación celular de los varios tipos de neuronas que existen en el sistema nervioso. Por otro lado, tenemos los estudios sobre la organización anatómica del sistema nervioso y la codificación de la información que da lugar a una conducta ya sea simple o compleja, según las necesidades del organismo.

Curiosamente los primeros estudiosos del sistema nervioso, introdujeron la idea de localización de funciones sin tener el acervo de información que hoy se tiene sobre la comunicación celular y la interrelación entre grupos neuronales. La asignación de funciones a regiones discretas del cerebro, aunque correcto en términos generales, tuvo durante mucho tiempo errores de detalle. En realidad la localización de funciones asignadas a regiones discretas del cerebro no son facultades complejas de la mente, sino más bien son operaciones elementales.

Procesos más elaborados se construyen por medio de interconexiones en serie y en paralelo, de tal manera que la destrucción de un área no necesariamente necesita acompañarse de la desaparición total de alguna función mental.

Todo lo contrario: funciones mentales que se interrelacionan son procesadas por varias vías neuronales distribuidas en paralelo. Apenas en la última década, gracias a la convergencia entre la psicología cognoscitiva moderna y las neurociencias, se ha podido apreciar que todas las funciones mentales pueden ser divididas en subfunciones. Cada proceso

está compuesto por varios componentes independientes de procesamiento de información, y éstos se coordinan por varias regiones cerebrales.

Como bien se sabe, existen diversos tipos de neuronas desde el punto de vista funcional. Para producir una conducta, cada célula nerviosa sensorial o motora genera secuencialmente cuatro tipos de señales en cuatro sitios diferentes de la neurona: 1) la señal de entrada (llamada el potencial de receptor) y un potencial sináptico en la interneurona o motoneurona; 2) una señal de integración; 3) una señal conductiva; 4) una señal de salida. De hecho, independientemente del tamaño o forma de la neurona, tipo de transmisión bioquímica o función conductual, todas las neuronas presentan estos cuatro componentes. Lo importante y fundamental para las funciones integrativas del sistema nervioso es que el mensaje neuronal no está determinado por las propiedades de la señal, pero más bien las conexiones específicas que tiene cada una de las neuronas. Y esto es justamente lo importante para entender las diversas funciones de los circuitos neuronales. A nivel de una sola neurona, uno puede estudiar los mecanismos que producen las señales neuronales y como éstas se transforman de un componente a otro; pero para entender cómo se produce una conducta simple o compleja, lo que hay que conocer es la forma en la que está integrado el circuito neuronal que transforma las señales de comunicación nerviosa en conductas adaptativas.

En años recientes ha sido posible modelar procesos cognoscitivos, que son muy complejos, usando elementos neuronales unidos en circuitos. Durante muchos años en el pasado se formaron modelos en serie, que eran muy lentos en procesar información y que no fueron muy exitosos en cuanto a simular procesos reales de pensamiento. Hoy día se reconoce que el cerebro no opera exclusivamente con procesos en serie, sino que el procesamiento en paralelo es un componente esencial. Por lo tanto, los modelos más recientes incluyen operaciones mucho más sofisticadas que están basadas en la arquitectura cerebral de capas en paralelo.

Los modelos más importantes y más recientes son:

- 1) las redes en capas
- 2) la red recurrente

En el caso de las redes en capas, éstas consisten en elementos neuronales conectados a elementos de salida como se puede apreciar en los modelos a^1 y a^2 , los cuales están conectados

* Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular y Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

tados con las capas de entrada directa o indirectamente por medio de capas neuronales intermedias o "escondidas". La diferencia con el modelo recurrente es que en este último existe retroalimentación entre los elementos de salida y entrada. Esto se asemeja un poco al sistema de control de liberación de neurotransmisores, en el cual el producto final y la enzima limitante, retroalimentan sus niveles para determinar las necesidades de liberación del neurotransmisor.

La razón por la cual estos modelos de circuitos neuronales son importantes para comprender el funcionamiento tan complejo del sistema nervioso, se relaciona al hecho de que la ausencia de efectos producidos por una lesión cerebral, no necesariamente significa que el área lesionada no esté involucrada. Primero, pudiera ser que el cerebro se reorganiza, a veces rápidamente, a veces lentamente, con el objeto de que otras áreas cerebrales adquieran las funciones perdidas. Segundo, y más importante, es que unidades individuales, pequeñas o grandes puedan ser removidas sin que esto altere grandemente el sistema, puesto que está organizado en paralelo, cosa que no ocurriría si el sistema estuviera organizado en serie. De todas formas, clínicamente es muy útil reducir las actividades complejas en unidades discretas para obtener

claves acerca de la contribución de las partes individuales a las funciones globales.

Para finalizar, vale la pena mencionar que el desarrollo reciente de la biología molecular y de la ingeniería genética, han cambiado drásticamente las perspectivas de estudio del sistema nervioso. Claramente, los genes no codifican la conducta de manera directa. La conducta se genera a través de circuitos neuronales que involucran numerosas células nerviosas. Los genes codifican proteínas específicas y se requieren varias proteínas, tanto estructurales como enzimáticas, para el desarrollo y función de un circuito neuronal. Pero el hecho de que varios genes estén involucrados no significa que la alteración de uno solo no represente un paso crítico para la expresión de una conducta. Un ejemplo muy estudiado es el de una mutante de la drosófila. Esta mutante exhibe movimientos espontáneos anormales, producidos por la ausencia de canal de potasio, el cual normalmente contribuye a la repolarización del potencial de acción.

Es obvio pues, que la complejidad de los circuitos es enorme, pero probablemente en el futuro pueda conocerse y entenderse mucho mejor la interacción genética con factores ambientales en la regulación de los circuitos neuronales.