ACTA MEDICA, Vol. XX. Núms. 77-78
1-2, 1984, págs. 37-48

NEUROBIOLOGIA DE LA MEMORIA

Juan García Ramos *

Todas las funciones llamadas superiores del sistema nervioso central (SNC) derivan de su capacidad para originar procesos mentales. Estos procesos se inician a partir de la información aferente, de la que se tiene almacenada en el archivo o memoria y de una combinación en proporción variable de estas dos fuentes de información.

Si la información que se procesa es sólo la de origen aferente, al proceso mental correspondiente le llamamos *percepción*. Si el proceso deriva de la información archivada en la memoria lo llamamos *recuerdo*. Cuando el proceso tiene su origen en las dos fuentes de información señaladas, que es el caso más frecuente, y especialmente si tal información es transformada en lenguaje simbólico y puede usarse para modificar una situación, le llamamos *idea*. Esta puede ser convertida en acciones perceptibles para los demás: *conducta* o *comportamiento*.

Por desgracia para nuestros propósitos de analizar mecanismos, estos procesos mentales son subjetivos, o sea, solamente accesibles como tales para quien los experimenta. Intuitivamente consideramos que son "funciones de transferencia" de los fenómenos objetivos que tienen lugar en el sistema nervioso central y que podemos registrar en determinados sitios de éste. Quisiéramos saber cómo es que la energía que proviene del mundo exterior, información que llega como impulsos nerviosos, evoca en nuestro SNC determinados patrones de actividad y cómo es que logramos decodificar tales patrones que describen en lenguaje neuronal los aspectos de forma, color, lugar, intensidad y curso temporal a estos fenómenos que acontecen en el mundo exterior. También quisiéramos saber cómo es que esta información es interpretada, archivada en la memoria, integrada con otros tipos de información —todo ello coloreado por un estado emocional concomitante—. Finalmente, quisiéramos saber cómo se produce la activación de los mecanismos de decisión, los que pueden transformarse en actos conductuales.

Por el momento, no es fácil integrar los aspectos físicos que tienen lugar en el SNC de un individuo con el de sus actividades mentales. Estas últimas aparecen todavía como algo misterioso aunque, por muchas razones, podemos considerar estas manifestaciones como el producto de nuestro cerebro en el mismo grado en que lo hacemos al correlacionar la estructura con la función de las máquinas que conocemos.

La memoria es una de las manifestaciones más importantes de la actividad mental. Así, Hume señaló: "El ser humano no es más que la suma de sus experiencias". Podríamos corregir y decir: no es más que la suma de lo que le van dejando sus experiencias. Sabemos que las experiencias sucesivas dejan huella en nuestro cerebro, como lo prueba el hecho que podemos evocar su recuerdo, y que estos recuerdos tienen gran influencia en nuestro comportamiento posterior.

En los últimos años, se ha hecho mucho en el estudio objetivo de los mecanismos por los cuales se hace la fijación de tales experiencias en el SNC y en los de su utilización posterior: evocación, aprendizaje. Por lo que concierne a los primeros, todo lo que ahora podemos hacer es precisar la naturaleza de los cambios que se producen y la de los procesos mediante los que se realizan estos cambios.

* Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Investigación en Ciencia y Tecnología. Universidad de Colima. Apartado postal 199. 28000 Colima, Col. México.

No se señalarán en detalle todos los procesos que sigue la información desde su entrada al organismo hasta el lugar o lugares de su almacenamiento en la memoria; para estos propósitos bastará señalarlos en forma esquemática.

Información - Receptores - Transducción -Potenciales de acción en las fibras aferentes -Paso de la información a las neuronas sucesivas de la cadena - Fenómenos de facilitación, inhibición, modulación, que se traducen por convergencia y divergencia -Asociación de la información primaria con otras secundarias en circuitos neuronales complejos -Asociación con circuitos neuronales del área afectiva.

Los cambios que se producen ocurren en todos los niveles. Un elemento importante para que se produzcan estos cambios es la repetición de la misma actividad. Estos cambios son:

1. Baja del umbral del elemento que se activa una vez. Esto puede ocurrir en el mismo receptor (mecano-receptores en la boca del caracol, Holmgren), como fenómeno de la escalera (Bowditch, 1971) o el fenómeno de Schiff-Porter (1894).

2. Aumento del diámetro de las fibras y mielinización (Mosso).

3. Desarrollo de las arborizaciones y espinas dendríticas (Valverde, 1971, otros).

4. Aumento en el número de receptores al transmisor sináptico y a los moduladores (facilitación de larga duración en el hipocampo).

5. Aumento en el número de los canales iónicos en las membranas no-sinápticas (García Ramos, 1975).

Los cambios del 2 al 5 requieren aumento en la síntesis de proteínas (numerosos autores).

Desde el punto de vista fisiológico, algunos de estos mecanismos complejos son en parte conocidos por el estudio de *a)* los receptores, *b)* la conducción de impulsos a lo largo de las vías nerviosas específicas, y *c)* la transmisión de esta información de una célula nerviosa a otra en las sinapsis. Lo que presenta más incógnitas son los mecanismos de archivamiento y evocación de la información archivada.

Se sabe que la actividad neuronal evocada por un estímulo aferente es canalizada por vías específicas a través de relevos sucesivos hasta la corteza cerebral. En su trayectoria ascendente, estos impulsos nerviosos muestran desviaciones a través de vías al parecer secundarias que pueden ser de gran importancia al poner en juego toda una serie de fenómenos concomitantes, entre otros, un estado emocional de intensidad y grado variables.

Las vías que recorre la información deben existir de antemano. Se han adquirido por herencia algunas de ellas, son la base de nuestros actos reflejos involuntarios y de los que llamamos instintivos. Hay otras vías de nueva formación en donde se requiere de la experiencia actual para que se inicie esta nueva formación y se facilite su establecimiento y el de los nuevos contactos estructurales y funcionales. Sabemos que estos cambios pueden persistir por tiempo más o menos largo. Por ejemplo, las neuronas de la corteza visual presentan mucho menos contactos sinápticos con la vía usual aferente en seres conservados en la oscuridad en las etapas tempranas de la vida (Valverde, 1971). Es precisamente en las primeras etapas de la vida en las que estos nuevos contactos interneuronales se establecen más fácilmente y se consolidan con mayor firmeza por la repetición de la actividad. Las observaciones de Lorenz (uno de los premios Nobel de Fisiología en 1973) muestran que los gansos recién nacidos mirarán toda su vida como su madre al primer ser vivo u otro cualquier objeto inanimado móvil con quien primero se ponen en contacto durante los primeros días después de su nacimiento. Esto indica que esta primera impresión habrá de quedar "grabada" (*imprinting*) en la mente de estas aves por la formación de estos contactos interneuronales que persistirán de manera definitiva. La formación de nuevos contactos sinápticos es, así, una forma de organización del sistema nerviso en la que la experiencia previa es factor determinante. Este proceso es característico de los individuos jóvenes.

Podemos pues definir el proceso neurofisiológico de la memoria como: la capacidad de un circuito neuronal para mostrar actividad con un patrón similar al producido por la información original. Esta capacidad se muestra a consecuencia de la repetición de dicha in-

formación y puede ser puesta en evidencia por la aplicación de un estímulo exógeno o endógeno que puede ser sólo una pequeña fracción de la información original. Esta capacidad viene a ser el resultado de la facilitación de tal actividad y por la formación de nuevos contactos y nuevas vías.

El problema es conocer los mecanismos por los cuales la actividad puede quedar restringida a los circuitos originales. Los fenómenos de facilitación y potenciación ocurren en las sinapsis originales y en las de nueva formación. Hay otros mecanismos que modulan la actividad en los circuitos neuronales y la persistencia de un patrón dado de actividad requiere que intervengan también estos sistemas moduladores.

La fisiología neuronal enseña que no todos los impulsos nerviosos que llegan a una neurona tienen el mismo valor informativo. La neurona posee un cuerpo, o soma, y habitualmente varias prolongaciones protoplásmicas o dendritas. En general, la actividad de salida de la neurona, representada por la generación o disparo de un potencial de acción se origina en el lugar donde emerge el cilindroeje, el llamado cono axónico. Para que se produzca este disparo es necesario que la depolarización de la membrana celular en ese sitio alcance un nivel crítico. La depolarización producida por el transmisor químico en cada una de las sinapsis somáticas y dendríticas, aunque tuviera siempre la misma magnitud, tendrá que ser más efectiva cuanto más próxima esté esa sinapsis activa al cono axónico ya que la depolarización sólo se propaga electrotónicamente, de esta manera el poder desencadenante de la actividad del elemento postsináptico dependería de los siguientes factores: 1. Proximidad de la sinapsis al cono axónico; 2. Coincidencia en el tiempo de activación de varias sinapsis (suma en el tiempo); 3. Coincidencia de esta activación en un determinado sitio (suma especial); 4. Mayor producción de transmisores; 5. Presencia de un mayor número de receptores; 6. Coincidencia con la liberación de un modulador de efectos positivos.

Hay otras posibilidades para aumentrar la eficiencia del impulso nervioso aferente a la sinapsis: 1. El aumento en el diámetro de las terminales, que al aumentar la velocidad de propagación, podría resultar en mejor sincronización de las depolarizaciones sinápticas individuales; 2. Aumento en el número de contactos sinápticos por la formación de nuevas uniones; 3. Aumento en la efectividad de los sistemas moduladores de la transmisión.

Por lo que respecta a la neurona postsináptica, hay dos cambios posibles por los que se puede provocar con mayor facilidad su disparo: 1. El aumento en el diámetro del cono axónico que hace aumentar su excitabilidad; 2. Aumento en la densidad de canales iónicos; 3. Producción de potenciales de acción en la membrana somato-dendrítica. Estos últimos potenciales, aun cuando serían producidos lejos del cono axónico, serían conducidos hasta este lugar y saldrían como respuesta de la neurona.

En suma, la facilitación de la actividad posterior puede depender del aumento en la efectividad del elemento presináptico, de la del elemento postsináptico y de los sistemas de modulación. En todos estos aspectos de la transmisión de la información se requieren muchos otros mecanismos de apoyo: mantenimiento de un potencial de membrana, presencia de receptores y de canales iónicos, procesos de síntesis de trasnmisores y moduladores, procesos de transporte a los lugares en que estas sustancias químicas son requeridas, procesos de inactivación de estas mismas sustancias cuando su acción ya no es requerida, procesos de recaptación de ellas o de sus productos de degradación para su reaprovechamiento ulterior y otros. Todos estos mecanismos se hallan en equilibrio dinámico que varía de un momento a otro en función de los cambios del medio extracelular y del medio interno. Por ello se concibe que los procesos mentales correspondientes ocurren en los sitios del SNC con mayor plasticidad (Bunge, 1980) y no en otros que mantienen contactos prefijados por los mecanismos hereditarios.

Hemos dicho que la información que entra al SNC puede ser conservada ahí durante cierto tiempo. Esto equivale a decir que el proceso mental a que esto da lugar será retenido por todo ese tiempo y que la actividad neuronal de la que este proceso depende debe ser mantenida

durante ese mismo periodo. En tanto se mantenga esta actividad el recuerdo de la experiencia es posible. Se dice que esto constituye la memoria de corta duración. Hay en la literatura muchas observaciones en las que se ha registrado la actividad mantenida en tales circuitos neuronales. En los animales experimentales se ha correlacionado la persistencia de esta actividad con el grado de aprendizaje que una situación dada puede provocar (Harris *et al.*, 1980).

El mantenimiento de un patrón dado de actividad neuronal puede depender de varios mecanismos que se sabe ocurren en el SNC. Primero, el fenómeno de facilitación, o sea el aumento en la respuesta de un elemento postsináptico por actividad previa. Segundo, el elemento excitable mismo es capaz de exhibir una segunda respuesta mayor que la primera. Tercera, la intervención de algunos moduladores. En los sistemas periféricos un ejemplo de este último tipo es el conocido como *fenómeno de Orbelli* en el músculo estriado. En el SNC podemos citar la potenciación de las espigas de estricnina por la noradrenalina (García Ramos, *et al.*, 1975). Este punto tercero puede explicar por qué se retiene mejor en la memoria un evento que vaya acompañado por un estado emocional intenso. Se sabe que en estas condiciones hay mayor actividad de los sistemas neuronales monoaminérgicos y que en la corteza cerebral aumenta la liberación de ellos, especialmente noradrenalina. Otro fenómeno que pudiera estar relacionado con un mecanismo de este tipo es el relacionado con el denominado *kindling* o "atizamiento del fuego" (Mhose y Albala, 1980). La estimulación repetida de circuitos neuronales en los que interviene el sistema límbico hace que las respuestas eléctricas o potenciales evocados crezcan paulatinamente en magnitud. De hecho, se observa que aumentan su amplitud y complejidad de día en día hasta el grado de llegar a producir descargas de tipo epiléptico. Posteriormente estas descargas pueden aparecer sin necesidad del estímulo eléctrico artificial. El sistema límbico tiene como una de sus funciones reconocidas, controlar el aspecto afectivo de los estados emocionales, lo que quiere decir que es un centro importante de acción de los sistemas moduladores.

Por otra parte, para el mantenimiento de un patrón determinado de actividad neuronal también se ha postulado la capacidad del propio SNC para inducir, mantener, orientar y controlar la actividad de algunos grupos de neuronas. Hay numerosos datos, objetivos y subjetivos que muestran la posibilidad de ejercer control sobre las motoneuronas. Esto indica que dicho control, que vamos a llamar endógeno, se extiende a las neuronas del área motora de la corteza cuya actividad puede seguirse objetivamente en los registros eléctricos durante los movimientos que se ejecutan de manera "voluntaria". El control de las neuronas del área sensitiva lo demuestra el hecho de que pueden experimentarse sensaciones o imágenes ilusorias y que a partir de ellas podemos integrar actos conductuales. Sabemos que el control de otras neuronas de las áreas de asociación puede traducirse en la capacidad para dirigir las corrientes del pensamiento. En otras neuronas, aun en las que se relacionan con el sistema nervioso vegetativo, su control endógeno se manifiesta por la capacidad para exhibir voluntariamente estados emocionales, en algunos casos con tan alta precisión como pueden hacerlo los actores teatrales. La biocibernética muestra también cómo pueden controlarse las funciones vegetativas.

Aunque no sabemos cómo se ejerce este control, hay que admitirlo como un hecho. Al parecer, esta actividad, que pone al SNC a la altura funcional de un efector cualquiera, requiere de la intervención de gran número de elementos neuronales. Al ser ejercido este control, otra información que en esos momentos estuviera llegando al SNC por otra vía podría dejar de ser significativa o incluso permanecer ignorada. A este último proceso, en el que hay selección de la actividad de ciertos circuitos neuronales, le llamamos *atención*.

Otro dato objetivo que nos permite asegurar que el mantenimiento de un patrón de actividad neuronal consecutivo a un estímulo significativo constituye un evento concomitante en relación con la memoria de corta duración, es que la interferencia con este proceso, por medios físicos (estimulación eléctrica) o químicos (inyección de sustancias diversas) per-

judica el aprendizaje.

Se ha descrito una fase de sincronización de la actividad del hipocampo (Ossenkopp y Vanderwolf, 1980); otra de sincronización de la actividad cortical (Harries *et al.*, 1980); así como algunos componentes tardíos de los potenciales evocados (Ej.: R.C.P.V., *reward contingent positive variation*) que se presentan durante y posteriormente a la condición en que se busca y estudia el aprendizaje. Pues bien, estos diversos tipos de actividad son bloqueados por la naloxona y este bloqueo va acompañado de la pérdida de la capacidad de aprender (Ladien *et al.*, 1980). También se ha mostrado que la desviación de la atención provocada por sustancias como apomorfina (un antagonista de los receptores a la noradrenalina y a la dopamina) puede ser restituida por la clonidina que es un estimulante de los receptores noradrenérgicos en el SNC (Cheal, 1980). Además, desde 1978, Bakay Pragay y colaboradores, han descrito neuronas en el tallo cerebral de monos, las que muestran actividad relacionada con los procesos de atención del animal. Este mismo grupo ha descrito neuronas del mismo tipo en la corteza prefrontal del mono (Bakay Pragay *et al.*, 1980)

La postulación de actividad neuronal mantenida en el proceso de la memoria de corta duración se había basado en observaciones experimentales de Lorente de No (1938) quien registró actividad duradera en la médula espinal. Este autor la atribuyó a la presencia de circuitos neuronales que forman asas o circuitos cerrados en donde los impulsos nerviosos podrían estar moviéndose en estas trayectorias cerradas por tiempo indefinido. Llamó a estos circuitos neuronales: *circuitos reverberantes.* Se ha pensado que durante la persistencia de actividad en circuitos reverberantes semejantes en la corteza cerebral, no habría necesidad de estimulación externa para mantener vigente la imagen mental correspondiente.

Aun cuando la observación de ciertos tipos de actividad rítmica acompañando a los procesos de memorización es un hecho (Ossenkopp y Vanderwolf, 1980) la existencia de circuitos reverberantes no ha sido probada experimentalmente de modo satisfactorio. Por otra parte, no parece que haya necesidad de un postulado de esta naturaleza si se tiene en cuenta la capacidad del SNC para ejercer cierto control natural sobre la actividad neuronal. Lo importante sería el mantenimiento de esta actividad durante cierto tiempo. Esto podría ser resultado de la estimulación endógena o de la aplicación de estímulos artificiales como la repetición misma de la información aferente.

En 1954, Olds y Milner mostraron el efecto facilitador sobre el aprendizaje producido por la estimulación eléctrica del área septal y de otras regiones del cerebro. Sin embargo, esto ya nos lleva a otro aspecto del problema: el de la consolidación de lo que se designa como memoria de larga duración. La separación de los dos tipos de memoria señalados puede ser solamente artificial; las diferencias parecen ser solamente cuantitativas y los mecanismos son semejantes.

En realidad, los cambios que ocurren en el SNC, como analizaremos en seguida, se presentan muy temprano en los procesos del aprendizaje. Así, Bliss y colaboradores, en 1973, mostraron que en la potenciación de larga duración (LTP) que ocurre en el hipocampo, el proceso va acompañado de cambios en los patrones de fosforilación de proteínas específicas (Browing *et al.*, 1979). En ningún caso se ha reportado la reverberación de actividad en circuitos neuronales, reverberación que, después de todo, no tendría un substrato anatómico en las rebanadas del hipocampo de la rata o del conejo en las que se ha estudiado esta potenciación. Es interesante señalar que las proteínas marcadas aumentaron en un 150 por ciento en el líquido extracelular durante la producción de la potenciación. Además, los cambios químicos quedaron limitados al área potenciada (Duffy *et al.*, 1980).

Pudiera argüirse que la potenciación de larga duración no tiene nada que ver con la memoria; sin embargo, ni desde el punto de vista descriptivo (un solo tren de estímulos a 15-20 por seg por 15 seg da lugar a una potenciación que puede persistir hasta 3 días) ni desde el de los cambios que en estos dos procesos tienen lugar, puede apreciarse una diferencia esencial.

La teoría de la consolidación de la memoria, propuesta en 1900 por von Bechterew,

postula que un proceso neural, cuando es repetido varias veces, da eventualmente lugar a su establecimiento en forma duradera, lo cual representa más que un caso particular de los mecanismos adaptativos que vemos surgir con frecuencia en biología.

Por lo que hace a la memoria de larga duración se ha hecho popular la teoría de Hydén, cuyos postulados son:

1. En una situación de aprendizaje se establecen patrones específicos de actividad neuronal que se mantienen por tiempo más o menos largo.

2. Durante la repetición de esta actividad, probablemente reforzada por la intervención de otros circuitos neuronales relacionados con la situación emocional concomitante, se provoca que el DNA dé lugar a la producción de RNA específico.

3. El RNA producido inducirá la síntesis proteínica en el soma neuronal. Se calcula que una neurona produce diariamente una cantidad de proteína igual a la tercera parte de las proteínas totales de la célula.

4. Estas proteínas darían lugar a la producción de transmisores o modulares, o constituirían por sí mismas los canales iónicos en determinados sitios de las membranas, o serían parte de las nuevas membranas que hayan de formarse. La mayor parte de ellas son para exportación a través del mecanismo de transporte axónico.

5. Un patrón de información aferente similar, o parte de esta información al ocurrir en momentos posteriores, podría evocar una actividad semejante en tales circuitos neuronales.

Hemos citado más arriba diversas observaciones experimentales que muestran que el uso repetido de ciertas vías y circuitos neuronales da lugar a cambios prolongados en el tiempo, los que se traducen por aumento en la eficiencia de la conducción posterior de los impulsos nerviosos en dichas vías. Se sabe que esta actividad va acompañada de aumento de RNA y de la síntesis de nuevas proteínas. Es importante hacer notar que estos procesos bioquímicos se establecen con tal rapidez que pueden ser detectados en cosa de minutos. Los progresos futuros en las técnicas químicas probablemente descubrirán que se presentan durante el mantenimiento inicial de la actividad repetida relacionada con la entrada misma de la información aferente (véase más adelante).

Desde el punto de vista estructural se sabe que el aprendizaje lleva un curso paralelo con el aumento en número, tamaño y complejidad de las ramificaciones dendríticas y de sus contactos sinápticos; observaciones recientes muestran que aun los cambios anatómicos gruesos que ocurren en el cerebro en estas circunstancias pueden ser detectados con mucha rapidez. Así, Ferchmin, Eterovic y Caputto (1970) han mostrado que basta un periodo de cuatro horas en el que la rata esté colocada en un ambiente rico en experiencias para que pueda observarse claro aumento en el peso del cerebro en comparación con los animales colocados en ambientes empobrecidos.

Los histólogos han demostrado que en muchas neuronas de la corteza cerebral existen invaginaciones de la membrana nuclear. Grandes prolongaciones citoplásmicas penetran así al núcleo y parecen llegar hasta el nucleolo. En estas prolongaciones abundan los ribosomas, lo que sugiere que en tales sitios, la síntesis proteínica es muy activa. Es de hacer notar, además, que en la escala evolutiva se observa que la aparición de enzimas adaptativas, en formas tan simples como las bacterias, es un proceso que ocurre rápidamente en los medios de cultivo y que esto acontece en respuesta a la presencia de nuevos substratos. Estas enzimas de nueva formación disminuyen o desaparecen cuando no son ya necesarias (memoria de corta duración). Sin embargo, si una de estas enzimas ha sido inducida en su producción por una condición que se mantiene largo tiempo, tiende a persisitir indefinidamente aun en ausencia de la necesidad que originó su producción (memoria de larga duración).

Pues bien, si existe el substrato anatómico y bioquímico en el SNC, no es sorprendente encontrar que hay cantidad de observaciones y de experimentos que muestran que en todos los procesos en que se adquiere memoria, la activación de la síntesis proteínica ocurre muy tempranamente y que la magnitud de estas reacciones bioquímicas es proporcional a la de los procesos mentales correspondientes.

De los datos existentes en la literatura, parece que la síntesis de nuevas proteínas se emplea en tres direcciones. 1. Desarrollo de nuevas prolongaciones dendríticas y axónicas; 2. Establecimiento de nuevos contactos sinápticos y tal vez mejoramiento de los ya existentes; 3. Formación de nuevos receptores en membranas sinápticas (Blosser *et al.*, 1980) y de nuevos canales iónicos en membranas no sinápticas. En este último caso con la consecuente mejoría en las condiciones para la propagación de potenciales de acción (García Ramos, 1976; Barnes y McNaughton, 1980). También se presentan cambios en los procesos de síntesis de los transmisores y moduladores, en los mecanismos de recaptación de éstos y de su utilización posterior, en los procesos de transporte axónico, en los de control trófico y de la circulación local (véase más adelante).

Voy a referirme particularmente al proceso por el cual se produce mejoría en la propagación de potenciales de acción por medio de la producción de nuevas proteínas que podrían ser empleadas para constituir nuevos canales iónicos en las dendritas. La razón de ello es que este proceso no es habitualmente mencionado en la literatura, tal vez porque la producción de potenciales de acción en el árbol dendrítico no es considerada por muchos autores como parte de la actividad neuronal normal (véase sin embargo, Clare y Bishop, 1955, 1958). Lo que sigue es resultado de observaciones realizadas en mi laboratorio durante los últimos años.

1. La producción de potenciales de acción dendríticos ocurre en varios tipos de neuronas en distintas situaciones experimentales, algunas anormales (neuronas en cromatólisis) pero otras, sin duda, en condiciones tan próximas a la normalidad como es posible alcanzarlas en condiciones experimentales.

2. La producción de potenciales de acción dendríticos es favorecida por sustancias como estricnina, mezcalina, gallamina, matrazol, curare y otras. Esta cualidad ha sido empleada para facilitar el estudio de estos potenciales (García Ramos, 1971, 1974, 1975).

3. Los potenciales de acción dendríticos son originados por la entrada de calcio a través de canales iónicos específicos (García Ramos e Ibarra, 1973). Los canales de calcio aparecen en las membranas dendríticas en época temprana en la vida de la rata y en proporción con la cantidad de información que recibe el SNC (García Ramos, 1975).

4. La actividad repetida en un circuito neuronal acarrea cambios que facilitan la producción posterior de esta misma actividad. En una observación, después de la aplicación local de mezcalina, la misma forma de actividad se mantuvo hasta cinco días por lo menos (García Ramos, 1975).

5. En rebanadas de corteza cerebral, la estrictina y la mezcalina aumentaron la actividad eléctrica y, paralelamente, la incorporación de leucina marcada. Estos aumentos en la incorporación de leucina fueron pequeños en concentraciones normales de calcio, pero de mayor cuantía en presencia de una concentración de 12.5 mM de este catión (Rodríguez de Lores Arnáiz y García Ramos, 1976).

Aparte de las observaciones personales indicadas, habrá que mencionar numerosos hallazgos relacionados que se encuentran en la literatura. Entre los más importantes son:

1. En la potenciación de larga duración, estudiada en rebanadas de hipocampo, las respuestas no solamente son mayores sino su umbral es más bajo. Especialmente su latencia es más corta. Para los autores de estas observaciones (Barnes y McNaughton, 1980), esto último les sugiere que el lugar de iniciación del potencial postsináptico se ha desplazado a las regiones más proximales de las dendritas. Otra posible interpretación es que el potencial se originaría en el mismo sitio pero que su propagación hacia el cono axónico estaría facilitada por la producción de potenciales de acción dendríticos.

2. El fenómeno de *kindling* tiene marcadas analogías con el proceso de aprendizaje. En realidad está siendo utilizado como un modelo del mecanismo de la memoria. También en este caso hay que considerar que los potenciales que se registran pueden ser interpretados como potenciales de acción dendríticos. En verdad es difícil darles otra interpretación.

3. En todos estos casos el aumento en la actividad eléctrica está correlacionado con el aumento en la síntesis proteínica. La interferen-

cia con esta síntesis, o el bloqueo de las proteínas de nueva formación, reducen la capacidad de aprendizaje (Shashoua y Moore, 1980).

4. Las observaciones histológicas muestran que el aprendizaje está íntimamente relacionado con el desarrollo de los árboles dendríticos (McAllister *et al.*, 1980). Conviene recordar que la superficie receptora de una neurona lo constituye fundamentalmente su membrana dendrítica.

Una consecuencia importante que se deriva de las consideraciones y datos presentados es que no puede recordarse nada que no entre como información que dé lugar a la formación y establecimiento de nuevas vías y contactos en circuitos neuronales. La sugerencia de que pudieran recordarse eventos de la vida intrauterina no tiene bases firmes. En esta etapa de la vida del hombre aún no ha ocurrido la maduración funcional necesaria en el SNC para el desarrollo de arborizaciones dendríticas y para el establecimiento de nuevos contactos sinápticos.

El hombre recién nacido no tiene procesos mentales: *1*) Porque muchas neuronas se forman después del nacimiento; *2*) Porque muchos de los contactos dendríticos entre neuronas (tal vez la mayor parte) se establecen después del nacimiento; *3*) Porque las neuronas de las áreas sensoriales primarias son inicialmente pobres en RNA y proteínas, no se desarrollan bioquímicamente a menos que reciban la información aferente externa; *4*) Porque las diversas funciones corticales al nacer no están aún integradas: no constituyen sistemas funcionales. Por ejemplo, el cuerpo calloso termina su completo desarrollo hasta los 10 años de edad; *5*) Porque el poroceso de percepción no es innato sino aprendido.

Lo anterior significa que no hay ideas innatas, no hay intenciones *a priori*, no hay nociones del mundo exterior que sean heredadas. La vida mental intrauterina es una fantasía. Solamente se hereda un SNC con circuitos subcorticales definidos, parte de los cuales son rígidos y parte plásticos. Nuestras funciones mentales son modeladas después del nacimiento por influencia del medio ambiente, de los padres y posteriormente de los amigos; de los maestros y jefes; por los héroes de la historia, de la televisión, del cine y de las novelas; por la observación de los vecinos y hasta de los animales domésticos y, sólo después de cierta edad, por nosotros mismos. De suerte que la conducta de comportamiento social es aprendida.

No se presenta diferencia escencial entre las memorias de corta y de larga duración. En ambos casos los cambios que ocurren serían en cierto grado reversibles. El establecimiento de contactos sinápticos de duración efímera es un hecho conocido en fisiología, así como la atrofia por desuso lo es en biología. La nueva formación y reducción en el número de receptores membranales es función de los requerimientos fisiológicos. Los fenómenos de facilitación y de potenciación no requieren cambios estructurales importantes ni cambios metabólicos persistentes por tiempo indefinido. La memoria de corta duración sería el resultado de la puesta en juego de esos mecanismos que no dan lugar a cambios muy estables, por lo que serán más susceptibles de borrarse. En cuanto se siga repitiendo la actividad de estos circuitos neuronales, tales cambios se harán más y más estables, particularmente si el estado emocional concomitante es reforzado por la recompensa o por el castigo.

NOTA FINAL

En el 6o. Simposio Neurobiológico Internacional sobre Aprendizaje y Formación de la Memoria que tuvo lugar en Magdeburgo, República Democrática Alemana, del 2 al 5 de julio de 1980, patrocinado por la UNESCO/IBRO, se presentaron las siguientes observaciones que se consignan a continuación en forma resumida:

Matthies, H. (Alemania Democrática - A.D.) mostró de nuevo la participación de la síntesis de RNA y proteínas en el proceso de consolidación y la presencia de dos diferentes fases de cambios macromoleculares. Señaló, además, el papel especial de la formación de glucoproteínas y que la activación dopaminérgica induce, por intermedio de los sistemas de segundo mensajero, el aumento en la formación de estas glucoproteínas, tanto *in vivo* como *in vitro*, durante la adquisición de una

nueva conducta. En su modelo de integración neuronal, describió una vía ionotropa y otra metabotropa, y la convergencia de estas dos vías en el proceso de formación de la memoria.

Roce, S. P. R. (Inglaterra) ilustró sus resultados experimentales sobre la bioquímica del *imprinting* y del aprendizaje. Consideró inadmisible la idea de que el comportamiento pudiera ser separado de sus correlaciones bioquímicas o fisiológicas.

A. Routtenberg (U.S.A.) postuló la significación de los cambios de sitio de las macromoléculas en el almacenamiento de la información en el SNC. Demostró el aumento en la fosforilación de una proteína sináptica (41 K) en el curso del *stress* o en la adquisición de nuevos tipos de conducta, así como la dependencia de este proceso de la presencia de algunos cationes. Observó que esta fosfoproteína aumenta en los animales colocados en ambiente rico en información. Señaló que la fosforilación de estas proteínas sinápticas es de gran importancia en la regulación de la eficiencia sináptica.

Bar, P. R. (Holanda) señaló el papel de un sistema de fosforilación proteínica en la modulación sináptica ejercida por la ACTH. A su vez, López da Silva, F. H. (Holanda) mostró que la potenciación de larga duración del hipocampo estaba correlacionada con cambios en la fosforilación de las proteínas de la membrana sináptica. Por su parte, Danilova, R. A. (Rusia) demostró, por métodos inmunológicos, modificaciones de la membrana sináptica durante el aprendizaje.

Loessner, B. (A.D.) mostró que los cambios en la síntesis proteínica inducidos en el hipocampo por la estimulación eléctrica son cualitativamente diferentes de los adquiridos durante un aprendizaje de discriminación de brillantez. Durante este aprendizaje observó aumento en la incorporación de fucosa en varios grupos de proteínas en el hipocampo de la rata, así como aumento en material con canavalina A-positivo, lo que hace plantear el problema de cuáles son las macromoléculas relacionadas con los cambios en la función sináptica facilitada y cuáles otras serían las coproducidas secundariamente.

Jork, R. (A.D.) mostró que la activación de una adenilciclasa sensible a la dopamina, así como también al AMP cíclico, inducen aumento en la incorporación de fucosa marcada, *in vitro* e *in vivo*, durante el aprendizaje, pero no después de la estimulación eléctrica indirecta del hipocampo de la rata.

Watzel, W. (A.D.) Mostró que la administración de fucosa aumenta considerablemente la retención de un acto conductual aprendido. Esto exalta el papel de las glucoproteínas en la formación de un cambio permanente.

Las observaciones de Rahmann, H. (Alemania Federal) mostraron que hay cambios en el metabolismo de los gangliósidos en el curso de la formación de la memoria en peces teleósteos, por lo que no hay que olvidar que las neuronas no solamente constan de proteínas.

Cualesquiera que sean los cambios en las neuronas que determinan la actividad en vías preferenciales y constituyen así las bases materiales del establecimiento de un rasgo de memoria, hay que tener en cuenta que también son muy importantes los procesos reguladores que inducen en el tejido nervioso las alteraciones funcionales y estructurales que ocurren durante el procesamiento de la información.

McGaugh, J.L. (U.S.A) indicó la influencia de las catecolaminas periféricas en la formación de la memoria, y Gold. P. E. (U.S.A.) insistió en la función moduladora de las catecolaminas centrales en el mismo proceso. Los efectos de los agentes adrenérgicos sobre la potenciación de larga duración en el hipocampo fueron demostrados por Chepkova, A.N. (Rusia), en tanto que Kruglikov, R.I. (Rusia) presentó resultados sobre la interacción de los diferentes sistemas de transmisores durante la formación y la fijación de las conexiones temporales. También Oelssner, W. (A.D.) insistió en la significación funcional de la interacción de diferentes transmisores en las funciones cerebrales.

Raaijmakers, W.G.M. (Holanda) y Kammerer, E. (A.D.) han observado, independientemente, que las ratas con buena retención de un comportamiento aprendido muestran alta actividad para la utilización de la colina, mayor que la de los animales con pobre poder de retención.

Bohus, B. (Holanda) ha hecho extensas investigaciones sobre la influencia de diversos

péptidos sobre la adquisición, retención y recuerdo. Mostró que hay relaciones entre la estructura y la acción de estos péptidos. Sus estudios muestran, claramente, que los neuropéptidos principalmente interactúan con los otros sistemas de transmisión química modulando sus efectos. Este aspecto ha sido investigado en más detalle por Dunn, A. (U.S.A.) quien ha observado la activación de la síntesis de dopamina por la $ACTH_{4-10}$ y aumento en la liberación de ese transmisor por la estimulación dolorosa después de la administración de ACTH o de lisina-vasopresina. Sin embargo, estos cambios fueron diferentes en estructuras diversas, por ejemplo, la DA se redujo en el cuerpo estriado.

Martínez, J.L. (U.S.A) comunicó que hay efectos conductuales cualitativamente diferentes por la met- o por la leu-encefalina. Por su parte, Izquierdo, I. (Brasil) postuló que las encefalinas probablemente juegan un papel en la extinción de la memoria. Esto resulta de sus observaciones sobre los efectos amnésicos de los péptidos opioides.

Reichelt, K.L. (Noruega) propuso un modelo de almacenamiento molecular de la información, en el cual la formación escalonada de polipéptidos específicos sería regulada por la naturaleza química de la transmisión sináptica y por la acción de los moduladores en las sinapsis individuales o en otros sitios posibles.

Ermisch, A. (A.D.) señaló que hay cambios considerables en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica producidos por la vasopresina. Estos cambios resultan en modificaciones funcionales sobre el SNC. Por último, Wieraszko, A. (Polonia) señaló la importancia del sistema glutamato en el hipocampo.

Por lo que hace a los cambios electrofisiológicos: Laroche, S. (Francia) habló de la facilitación en las células del hipocampo. Haubenreiser (A.D.) se refirió a la correlación entre los potenciales evocados y las respuestas condicionadas instrumentalmente. R. Sinz (A.D.) y E.N. Sokolov (Rusia) hablaron de cambios en la actividad neuronal por condicionamiento en neuronas aisladas. C.H. Vanderwolf (Canadá) de la actividad rítmica de ondas lentas (*theta*) en el hipocampo en relación con las respuestas motoras, y de estas ondas durante las etapas de la formación de la memoria, G. Buszaki (Hungría). Al parecer, la actividad rítmica en el hipocampo muestra diferencias que dependen del sitio que se estudia y de las diferentes respuestas asociadas (C. Destrade, Francia, y T. Ott, Alemania Democrática).

Se insistió en que los cambios neuronales de larga duración, inducidos por ciertas drogas, no sólo tienen significación en la investigación experimental, sino son también importantes en relación con el uso y abuso de drogas psicoactivas. Así, Schmidt, J; Westermann, K.H. y Fisher, H.D. (todos de Alemania Democrática) indicaron que la hipersensibilidad de las sinapsis a las drogas obedece a los mismos mecanismos celulares observados en los experimentos sobre aprendizaje.

RESUMEN

Se analizan los cambios morfológicos, funcionales y bioquímicos que ocurren en el sistema nervioso central durante el etablecimiento de la memoria. La actividad de los circuitos neuronales da lugar a cambios específicos del metabolismo celular que fundamentalmente se orientan al aumento de la síntesis proteínica. Las nuevas proteínas pueden ser utilizadas en la adaptación de los elementos pre y postsinápticos para exhibir la misma actividad que originó la entrada de la información original pero ahora en forma facilitada. Esta facilitación resultaría de la formación de nuevos canales iónicos, mejoría en los procesos de síntesis y acarreo de transmisores sinápticos, aumento en el número de receptores, producción de nuevos contactos sinápticos y aumento en la efectividad de los sistemas moduladores que favorecen la transmisión sináptica.

Se considera que no hay diferencia esencial entre las memorias de corta y de larga duración. Las dos situaciones sólo diferirían en la intensidad y permanencia de los cambios inducidos por la actividad neuronal y por el número de elementos neuronales que intervienen en cada caso particular. En el segundo caso participarían en mayor proporción los circuitos neuronales que determinan los estados emocionales y los grupos de neuronas que inducen,

mantienen, orientan y controlan la actividad de las neuronas que están implicadas en la recepción de la información por memorizar.

Al final se hace un resumen de los trabajos presentados en el 6o. Simposio Neurobiológico Internacional sobre Aprendizaje y Formación de la Memoria. La mayor parte de tales trabajos confirman la presencia de importantes cambios metabólicos en los procesos de la memoria.

SUMMARY

The morphological, functional and biochemical changes which occur in the central nervous system during the establishment of the memory processes are analyzed. Activity in the neuronal netwoks is accompanied by specific changes of the cellular metabolism particularly oriented to an increase of the protein synthesis. The new proteins can be used to adapt the pre and postsinaptic elemnts to give the same activity induced by the original information but now in a facilited form. This facilitation would be the result of the formation of new ionic channels, an improvement of the synthesis and transport of the transmitter, an increase in the number of receptors, production of new synaptic contacts and/or better effectiveness of the modulator systems that favor synaptic transmission.

It is postulated that is not a essential difference between short and long duration memory. The two situations wold only differ on the intensity and time duration of the changes induced by neural activity and by the number of neuronal networks interwering in each particular case. In long duration memory neuronal circuits of the emotional states would participate in a greater proportion, together, with the neuronal networks which induce, maintain, orient and control the activity of the neurons involved in the processing of the information to be memorized.

It is included a brief summary of the papers presented recently at the 6th International Neurobiological Symposium on Learning and Memory Formation. Most of this papers confirm the presence of important metabolic changes accompanying the memmory process.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bakay Pragay, E., A.F. Mirsku, C.V. Mirsky** and **B.H. Seales**. 1980. "Chacarteristics of attention-related cells in prefrontal cortical regions". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 274-9.
2. **Barnes, C.A.** and **B.L. McNaughton**. 1980. "Compensation for loss of synapses in senescent rat hippocampus". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 103-1.
3. **Bishop, G.H.** 1958. "The dendrite: Receptive role of the neurone". *E.E.G. Clin Neurophysiol., Suppl. 10*: 12-21.
4. **Bliss**, T.V.P. and **T. Lomo**. 1973. "Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path". *J. Physiol.* **232**: 331-356.
5. **Blosser, J.C., L.L. McManaman** and **S.H. Appel**. 1980. "Cyclic AMP induced increases in Acetylcholine receptor requires protein and RNA synthesis". *Soc. Neursci. Abst.* **6**: 55-20.
6. **Bowditch, H.P.** 1871. "Ueber die Eigenthumlichkeiten der Reizbarbeit Welche die Muskelfazern des Herzens zeigen". *Ber. Sachs. Ges.* **23**: 652-689.
7. **Bunge, M.** 1980. *The Mind-Body Problem. A Psychobilogical Approach.* Pergamon International Library. Oxford, New York.
8. **Cheal, M.** 1980. "Stimulation of norepinephrine receptors with Clonidine blocks disruption of selective attention by apomorhine". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 274-11.
9. **Claire, M.H.** and **G.H. Bishop**. 1955. "Dendritic circuits. The properties of cortical paths involving dendrites". *Amer. J. Psychiat.* **111**: 818-825.
10. **Duffy, C., T.J. Tyler** and **V.E. Shashoua**. 1980. "Long term potentiation of the hippocampal slice results in a stimulated secretion of newly synthesized proteins". *Soc. Neurosci. Anst.* **6**: 119-3.
11. **Ferchmin, P.A., V.A. Eterovic** and **R. Caputto**. 1970. "Four hours of enriched experience are sufficient to increase cortical weight of rats". *Brain Res.* **20**: 49-57.
12. **García Ramos, J.** 1971. "Some properties of cortical dendrites as revealed by the effects of mescaline". *Acta Physiol. latinoam.* **21**: 112-120.
13. ———. 1974. "On the mechanism of strychnine spikes. *Acta physiol. latinoam.* **24**: 125-133.
14. ———. 1975. "Studies on the mechanisms of learning. IV. Ontogeny of calcium channels in the rat's cortex". *Acta physiol. latinoam.* **25**: 288-298.
15. ———, **E. de la Cerda, B. Ibarra** and **C. Orozco B.** 1975. "On the role of catecholamines in the humoral modulation of the electrocortical activity in the cat". *Acta physiol. latinoam.* **25**: 433-445.
16. ——— and **B. Ibarra**. 1973. "Studies on the mechanisms of learning. II. On the ionic nature of the dendritic action potentials and mescaline spikes". *Acta physiol. latinoam.* **23**: 202-212.

17. **Harris, C.M., G,T, Livezey** and **T.J. Marczynski**. 1980. "Post-reinforcement synchronization in the EEG is a correlate of learning ability in cats". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 268-9.
18. **Ladien, K., T.J. Marczynski** and **C.M. Harris**. 1980. "An expanded parsimonius model of the brain". *Soc. Neurosci. Abast.* **6**: 268-10.
19. **Lorente de No, T.** 1938,'Analysis of the chain of internuncial neurosns. *J. Neurophysiol.* **1**: 207-244.
20. **McAllister, J.P., M.S. Levine, C.D. Hull** and **A.M. Adinolfi**. 1980. "Computer-assisted quantification of dendritic maturation in the kitten caudate nucleus". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 273-2.
21. **Moshe, S.L.** and **B.J. Albala**. 1980. "Permanence of kindling in developing rats". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 268-10.
22. **Olds, J.** and **P. Milner**. 1954. "Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain". *J. comp. physiol. Psychol.* **47**: 419-427.
23. **Ossenkopp, K.P.** and **C.H. Vanderwolf**. 1980. "Are rhythmical slow waves in the EEG related to memory consolidation? A re-examination". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 190-11.
24. **Porter, W.T.** 1895. "The path of the respiratory impulse from the bulb to the phrenic nuclei". *J. Physyol.* **17**: 455-485.
25. **Rodríguez de Lores Arnáiz, G.** and **J. García Ramos**. 1976. Observaciones no publicadas.
26. **Schiff, M.** 1894. *Beitrage zur Physiologie.* Vol. I.
27. **Schashoua, V.R.** and **M.E. Moores**. 1980. "Enhanced labeling in mouse brain, after training". *Soc. Neurosci. Abst.* **6**: 290-4.
28. **Valverde, F.** 1981. "Rate and exent of recovery from dark rearing on the visual cortex of the mouse". *Brain Res.* **33**: 1-11