

## DISCURSO INAUGURAL

por el ACADEMICO PROF. DR. F.º GARCIA-VALDECASAS SANTAMARIA

### LA SINAPSIS

(Clave de la Informática celular)

Ante la solemne sesión inaugural del curso de la Real Academia de Medicina de Barcelona, tengo un sentimiento de responsabilidad. Quisiera estar a la altura de las circunstancias y hacerme digno de ocupar esta prestigiosa Cátedra, que han honrado en este día señalado tantas personalidades de extraordinario relieve. Evoco en estos momentos egregias figuras de tiempos pasados y me encuentro empequeñecido. Sin falsa modestia quiero decir que mis palabras no alcanzarán, estoy seguro de ello, la calidad debida a la Academia y a la audiencia que me rodea.

*Et pourtant, dans tout le système nerveux ainsi morcelé, infiniment interrompu, sans cesse les courants circulent. Comment peuvent-ils passer? Une seule réponse est possible, par contact, comme les courants électriques à travers une ligatures. S.R. Cajal<sup>(5)</sup>*

El tema que he seleccionado para comentar es el de la sinapsis o articulación nerviosa como la llamó su descubridor, Santiago Ramón y Cajal. Los histólogos del siglo XIX, por sus observaciones con el microscopio, habían concebido al sistema nervioso como una serie de células unidas por larguísima fibras que venían a formar redes a través de las cuales se propagaban los impulsos y se ponían en comunicación las unas con las otras. Algo a manera de los sistemas telegráficos de la época que abarcara todo el organismo, donde las células representarían las estaciones de recepción y transmisión. Cajal, valiéndose de tinciones adecuadas (el método de Golgi con doble y triple impregnación) demostró que las intrincadas redes no eran tales, sino el entrecruzamiento de las expansiones celulares de cada célula. Cada célula era una unidad

morfológica y sus expansiones le pertenecían sin unirse jamás a las expansiones de otras células. A estas células tan especializadas, que sólo se encontraban en el sistema nervioso se les llamó "neuronas". La transmisión de impulsos no se realizaba por continuidad, sino por contacto. Estos contactos son las "sinapsis". Como es bien sabido, hubo una resistencia enorme en el mundo científico a aceptar la realidad de semejante estructura. Se le consideraba inútil y perjudicial en extremo para la función que el sistema nervioso había de cumplir. Parecía absurdo que la débil corriente nerviosa de tan solo una décima de voltio tuviera que atravesar tan poco seguro dispositivo. Los descubrimientos posteriores han venido a mostrar todo lo contrario. La sinapsis, no solo no es una estructura inútil, sino que se va convirtiendo en el orgánulo clave del funcionamiento del sistema nervioso. De ésto es precisamente de lo que nos vamos a ocupar.

#### LA INFORMACION A NIVEL CELULAR

En todas las formas de vida, aún las más primitivas, se puede observar una atracción frente a determinadas sustancias químicas y una repulsión ante otras. Estas atracciones y repulsiones se conocen desde hace ya muchos años y se designan con el nombre de "tropismos"; positivos (atracción) y negativos (repulsión). La experiencia demuestra también que los tropismos positivos se provocan por sustancias que les son útiles y los negativos por las que le son perjudiciales. Es evidente que la existencia de estos tropismos sugiere con fuerza la idea de que estas células primitivas tienen ya la capacidad de conocer la composición del medio ambiente que les rodea, o por lo menos, la presencia de aquellas sustancias útiles o

perjudiciales. En una palabra, las más elementales formas de vida demuestran ya tener un sistema de información. Hasta época reciente, sin embargo, no se ha empezado a conocer como esto se lleva a cabo<sup>(1)</sup>.

En los organismos multicelulares, la correcta organización del conjunto, exige una armonía anatómica y funcional. Cada célula ha de ocupar su lugar y realizar su función en beneficio del interés superior del organismo del que forma parte. Para que ésto pueda tener lugar, se necesita un sistema de correlación entre todas las células, sistema que ha de ser cada vez más perfeccionado conforme los organismos ascienden evolutivamente en la escala zoológica. Al fin y al cabo, la actividad de cada organismo es tan solo la resultante algébrica de la actividad de todas las células que lo componen. La correlación o intercomunicación celular ha de llevarse a cabo inicialmente (en los organismos en que aún no se ha desarrollado sistema nervioso) por la difusión de sustancias químicas y más tarde (evolutivamente) por un sistema nervioso. La estrecha relación entre el sistema de información primitivo que es base de los "tropismos" y el que existe ya en las células de los organismos superiores se manifiesta en muchos hechos, por ejem. ; en la semejanza química entre la "rodopsina" bacteriana (base del fototropismo) y la retiniana<sup>(10)</sup>, elemento fundamental de la visión, el sistema de información más desarrollado en los organismos superiores.

## EL SISTEMA NERVIOSO

En cualquier sistema de información que imaginemos entre dos entes cualesquiera, se necesita que uno de ellos "produzca" (emita) una señal, y que el otro la "reciba" e interprete. Es una cadena de tres eslabones: emisión (de la señal), transmisión y recepción. En los sistemas de información que el hombre ha creado la "señal" suele ser de naturaleza física. En los seres biológicos, la señal es "siempre" química, pues, aún cuando sean capaces de apreciar señales físicas por los órganos de los sentidos, son estos verdaderos cambiadores de la energía física en señal bioquímica. Esto comporta un inconveniente grave: la lentitud. Una sustancia química tarda en difundirse. Para la actividad de los organismos superiores con capacidad de reacción y velocidad de mo-

vimientos, urge la necesidad de un sistema más rápido de transmisión de señales. Este sistema es el "sistema nervioso", en el cual la "señal" se transmite por un, prodríamos llamarle, "ingenioso" procedimiento "físico-químico" a través de unas extraordinarias prolongaciones celulares (las fibras nerviosas) que ponen "directamente" en contacto la célula emisora de la señal con la célula "receptora". Con ello la velocidad de transmisión de la señal se multiplica miles de veces. La difusión humoral, aún contando con la capacidad distribuidora de la corriente sanguínea, hemos de contarla por minutos mientras que la velocidad de conducción de los nervios (de hasta 150 metros por segundo) apenas tarda unos mili-segundos para recorrer la distancia más larga en un ser del tamaño de un hombre. A pesar de este proceso evolutivo, la señal nerviosa en su origen y en su final sigue siendo esencialmente "química". Sigue siendo infinitamente más lenta que los sistemas de información que el hombre ha desarrollado, pero comporta ciertas ventajas que más adelante hemos de considerar, en especial por la multiplicidad de señales que admite.

LA VIDA ES UN SISTEMA CERRADO. Todas las formas de vida activa están encerradas en una membrana que las aísla del mundo exterior. Esta membrana es impermeable al agua y a las sustancias disueltas en ella, de forma que, si no hubiera dispositivos adecuados, el aislamiento sería completo y la reacción química sin fin que es en esencia la vida, se detendría. La constitución de esta membrana responde a la de una bicapa lipídica, (fig. 1). Pero en esta bicapa, se hallan incrustadas una multitud de moléculas de proteínas (proteínas de membrana y proteínas transmembranales). Estas moléculas son a manera de puertas y ventanas, a través de las cuales la materia viva del interior de la célula se comunica con el exterior. En otros tiempos, se pensaba que la membrana tenía "poros" por los que se difundían pasivamente iones y otras sustancias hidrosolubles. Hoy sabemos con seguridad, que todos estos "poros" están formados por moléculas proteicas y que, aún cuando en muchos casos el transporte se hace a favor del gradiente de concentración sin consumo de energía, por lo que se llama "pasivo", no por eso debe pensarse que no

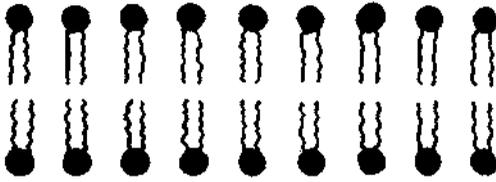


Figura 1.

Esquema convencional representativo de la "bicapa lipídica" que envuelve todas las formas de vida conocidas. Los círculos representan las porciones hidrofílicas (polares) de las moléculas de los lípidos (grasas neutras, fosfolípidos, etc.) a las que se suele llamar "cabezas". Las cadenas hidrofóbicas de hidrocarburos de los ácidos grasos (homopolares), a las que se suelen llamar "colas", se representan por líneas sinuosas. En la bicapa se acoplan las moléculas en forma de empalizada por efecto de las interacciones hidrofóbicas. Dos capas de moléculas forman una estructura estable con las "colas" homopolares enfrentadas y las cabezas polares hacia el exterior. Desde el punto de vista físico-químico son en realidad tres capas: dos hidrofílicas y una lipofílica entre ellas.

En medio acuoso la "bicapa" tiende a formarse espontáneamente, es una estructura estable. También tiende a cerrarse sobre sí misma y formar vesículas de hasta un milímetro de diámetro, remediando a las propias células, lo que se aprovecha para estudiar el funcionalismo de las proteínas biológicas incrustadas artificialmente en ellas.

corresponda a una actividad biológica, pues las macromoléculas transportadoras abren o cierran sus "conductos" (canales o poros según quiera llamárseles) de acuerdo con los requerimientos biológicos circunstanciales.

**LOS RECEPTORES.** Las proteínas de la membrana tienen, por lo tanto, el mayor interés biológico. La vida requiere de una parte independencia y aislamiento, pero por otra, intensa relación con el medio que le rodea para tomar de él lo que necesita, expulsar lo que desecha y defenderse de lo que le perjudica. Por ello, las proteínas de la membrana desempeñan muchas funciones. Podríamos sistematizarlas en dos grupos: 1. proteínas con funciones de transporte, y 2. proteínas con funciones de información. Las primeras sirven al acarreo de las materias beneficiosas o nocivas hacia dentro o hacia fuera de la célula. Claro está que el cumplir esta función supone el saber (es-

tar informado) que es lo beneficioso y que es lo nocivo. Las segundas sirven al "conocimiento" del mundo exterior. Estas segundas son la clave del funcionamiento de las sinapsis nerviosas. Se las conoce con el nombre de "receptores". Pero en esencia, receptores sinápticos y no sinápticos son similares.

## CONCEPTO DE SINAPSIS

Hablemos ahora de lo que entendemos en sentido moderno por "sinapsis". Evidentemente es el contacto entre la parte terminal de la "fibra", "axon" o expansión de una neurona con el cuerpo o dendritas de otra. Pero también es evidente que no es un "mero" contacto, sino una complicada estructura donde la información se transmite. A lo largo de la fibra nerviosa la señal es siempre la misma: la llamada "señal nerviosa" y también "corriente de acción". Es una "variación" del potencial eléctrico de la membrana. No nos podemos detener en las interesantes peculiaridades de la señal nerviosa. Diremos, sin embargo, que esencialmente, es idéntica en todas las fibras y en todo momento. Hay, sin embargo, diferencias: las fibras más finas conducen la señal más lentamente y tiene menor voltaje que las más gruesas. También hay que decir que admiten una modulación que no afecta a la señal, sino a su frecuencia.

Es en la sinapsis donde encontramos los tres eslabones de un sistema de información. Están representados por tres estructuras: el "botón" sináptico, el canal sináptico y el receptor. Estas estructuras están íntimamente conectadas, hasta tal punto que en ciertas circunstancias pueden aislarse como entes individualizados, a los que se ha llamado "sinaptosomas". En el "botón sináptico" o "presinapsis", la señal nerviosa (físico-química) se transforma en señal química. A la llegada de aquella, una substancia química específica se libera (fig. 2) y se vierte en el canal sináptico, o espacio intermedio entre la presinapsis y el receptor postsináptico. Este canal es sumamente angosto, de tan solo unas centésimas de micra, de forma que el tiempo de difusión a su través se cuenta en décimas de milisegundo. Por último, el receptor, ubicado en la membrana de la siguiente neurona o en la célula efectora, es una proteína membranal sumamen-

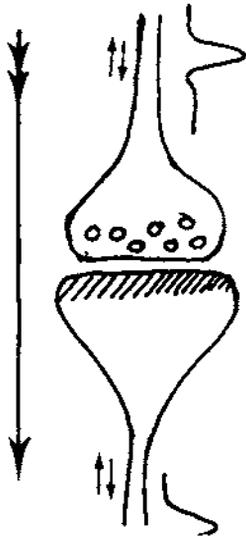


Figura 2. Esquema representativo de una sinapsis. La fibra axónica forma un botón terminal rico en vesículas, que contienen el transmisor sináptico, y en mitocondrias. En el momento de la llegada de la señal nerviosa el transmisor se libera en el canal sináptico y reacciona con el centro activo del receptor, situado en la post-sinapsis. Evidentemente la conducción solo puede hacerse en un sentido. Por el contrario, tanto la fibra pre- como la post-sináptica conducen libremente en ambos sentidos.

te especializada.

El sistema de información "sináptico", visto en su conjunto, está constituido pues por: 1) la generación de una señal química que puede ser muy diversa. Son los llamados "transmisores químicos" de los que actualmente conocemos cerca del centenar. 2) una transmisión rapidísima por difusión a través del angosto canal sináptico y 3) por último, un receptor especializado de estructura muy compleja y con capacidad funcional, cuyo estudio centra hoy día el mayor interés de los investigadores.

La posibilidad de que la señal sea múltiple, confiere al sistema de información de la sinapsis una funcionalidad muy superior a la utilizada en los sistemas de información que hoy se desarrollan. En efecto, en éstos, la señal es única y por ello la interpretación es tan solo "existe" o "no existe", si o no: matemáticamente uno y cero. O lo que es lo mismo, pasa la señal o no pasa. Por eso a la estructura fundamental de los ordenadores se le llama en inglés "gate", algo así

como cancela o puerta<sup>(\*)</sup>. La información que pasa será entonces un si o un no; un uno o un cero al que se le llama un bit. En un lenguaje de 256 símbolos<sup>(\*\*)</sup> (letras, dígitos, signos, puntuaciones, etc.), la identificación de cada uno de ellos necesitará el uso de 8 bits ordenados en serie, cosa que es fácil de calcular. Cada grupo de ocho bits es entonces designado un "byte", (una letra) y una serie de cuatro bytes, (32 bits) una palabra, y 256 palabras (1.024 bytes) una K. (ver fig. 3).

La multiplicidad de transmisores sinápticos posibilita una multiplicidad de respuestas o lo que es lo mismo, identificar una "letra" con una sola "señal". Por ejemplo una fibra muscular lisa puede recibir al mismo tiempo la señal para contraerse y relajarse, una célula secretora la de segregar y de inhi-

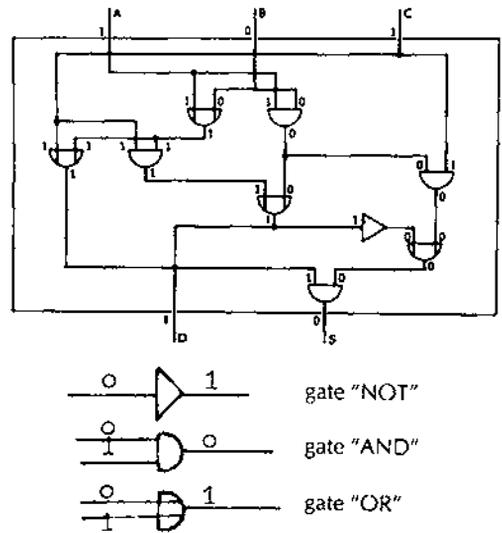


Figura 3. Representación esquemática del circuito más simple de "suma" con "llevada" en un computador electrónico. Requiere, como se ve, nueve "gate" a través de los cuales han de pasar las señales (cada "gate" es, o una válvula electrónica de tres electrodos o un transistor). La entrada es 1+1, la salida es "10" que en binario es "2" decimal. El proceso es simple, casi podríamos decir tonto, pero a la velocidad de  $10^{16}$  bits por segundo los más complicados cálculos se hacen casi instantáneamente. (Reproducido de J. Weizenbaum, Computer Power and Human Reason).

\* Puede ser una válvula de tres electrodos, un transistor, etc.  
 \*\* Es el que se usa.

bir la secreción y en general cualquier célula, la de activarse e inhibirse. Este comportamiento es lo que primero se observó con los dos transmisores clásicos: acetilcolina y adrenalina. La existencia de muchos más, cuya misión (capacidad informativa) aún no se conoce con toda exactitud, sugiere incluir las en un ambiguo grupo de "moduladores".

La multiplicidad de señales químicas, tiene, como corolario obligado, la multiplicidad de "receptores". Estudiados hoy día con el mayor interés, van mostrando una complejidad y una capacidad funcional verdaderamente asombrosa. Vamos a dedicarles unas palabras.

**CONCEPTO DE RECEPTOR.** Aún cuando la palabra "receptor" (el que recibe) ha tenido diferentes aplicaciones, podemos encontrar antecedentes para el sentido que nos ocupa en la acepción que comenzó a usarse a mediados del siglo XIX de "aparato destinado a la recepción de señales eléctricas, telegráficas, telefónicas, televisuales, etc." (Diccionario de la R.A. Española). En biología podemos cifrar su nacimiento, como ya hemos dicho, al descubrirse por S.R. y Cajal la "articulación" o "sinapsis" nerviosa. No habiendo continuidad entre la terminación del cilindroje de una neurona y las dendritas o el soma de la siguiente, la señal nerviosa había de ser transmitida por un mecanismo químico, cosa que ya apuntaban los trabajos farmacológicos de C. Bernard (1850) con el curare, de O. Schmiedeberg (1896) con la atropina y de J.N. Langley (1906) con la nicotina. La primera demostración experimental de la existencia de un transmisor químico sináptico se llevó a cabo por O. Löwi en 1921.

Inicialmente la atención científica se centró en los "transmisores" o sea en las sustancias químicas portadoras de la señal. Es evidente su importancia, como es evidente la importancia de las radiaciones electromagnéticas para la radiotelefonía o la radiotelevisión. Sin embargo, nadie dudaría en considerar de mayor trascendencia aún los aparatos receptores, que transforman la señal y la hacen comprensible. El estudio de los transmisores químicos ha ocupado la atención de los investigadores durante decenios. Por una parte, están los transmisores sinápticos que, de los dos primeramente

descubiertos (acetilcolina y adrenalina) pasan, en la actualidad, a ser, como antes dijimos, más de 50, en especial en las estructuras del sistema nervioso central y no sólo de naturaleza molecular simple, sino también de estructura más compleja, como aminoácidos, polipéptidos y nucleótidos. Por otra parte están las hormonas, o mensajeros a distancia para regular las funciones de los órganos; los autacooides o mensajeros que actúan en el propio tejido en que se generan y, a mayor abundamiento, las propias sustancias metabólicas, cuyas variaciones en los líquidos del "medio interno" (según la expresión de C. Bernard) también se detectan por determinadas células, como la hipoglicemia es detectada por las células alfa del páncreas, y segregan glucagon, o la hipocalcemia por las células paratiroides y segregan la hormona correspondiente, etc.

Como ya hemos dicho, en la actualidad son los "receptores" los que más despiertan la atención científica. Su mayor complejidad estructural y la mayor trascendencia de su función (reciben e interpretan la señal portada por el "mensajero") hacen esperar también más importantes descubrimientos, con mayor trascendencia para el conocimiento de la función y para su aplicación médica.

En general están formados por una macromolécula proteica, con tres partes bien definidas: Una parte de aminoácidos hidrofílicos glicosilados en la que está el lugar de unión (centro activo) con el transmisor (agonista o mensajero) y se encuentra en el exterior de la membrana celular. Una segunda porción de aminoácidos lipofílicos que se encuentra en la parte central de la bicapa membranal que es también lipofílica como ya digimos y sirve de fijación (anclaje) en la membrana. Por último, una tercera porción de nuevo hidrofílica que se proyecta en el citoplasma celular. Como hemos ya dado a entender, existen muchas clases de receptores. En general se les nombra por la sustancia química con la que se combinan (que les sirve de señal).

**CONSTITUCION DEL RECEPTOR.** Para una mejor descripción, tomaremos como modelos cuatro de los receptores mejor estudiados: el colinérgico, el adrenérgico, el insulínico y el lumínico.

1. RECEPTOR COLINERGICO-NICOTINICO. (2, 8, 13) Se llama así porque el agonista específico (la señal percibida) es la acetilcolina, compuesto que se sintetiza y almacena en las terminaciones sinápticas y es sumamente lábil. Las sinapsis colinérgico-nicotínicas o simplemente nicotínicas, se encuentran en los ganglios vegetativos, en los músculos estriados (placa motriz) y diversamente distribuidas en todo el sistema nervioso central. En el sistema parasimpático existen otras sinapsis colinérgicas, llamadas muscarínicas, en las que el receptor es completamente distinto. Ejemplo notable de como una misma "señal" se interpreta de forma diferente según la naturaleza del receptor.

El receptor nicotínico se encuentra en enorme concentración en el órgano eléctrico del "torpedo", de la "anguila eléctrica" y de otros peces capaces de producir descargas de alto voltaje. En realidad, los órganos eléctricos de estos seres son músculos evolucionados y adaptados a esta función. Esta gran concentración es lo que ha permitido su fácil aislamiento, purificación, secuenciación, etc. Es naturalmente una macromolécula proteica.

En el esquema de la fig. 4, puede obser-

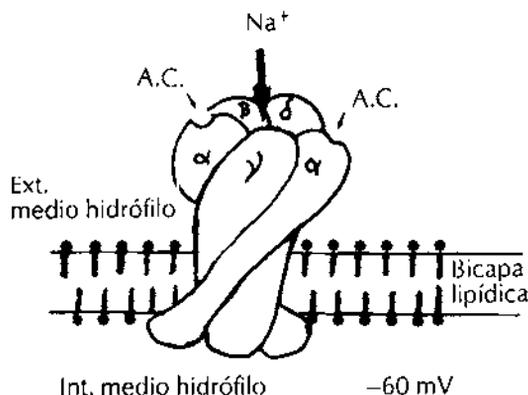


Figura 4. Representación esquemática del receptor "colinérgico-nicotínico". La flecha indica el canal catiónico. Ac, centros activos para la combinación con la molécula de acetilcolina. Ambos tienen que estar ocupados para que la variación alostérica abra el canal. Las moléculas proteicas están groseramente representadas. En realidad son cadenas polipeptídicas que atraviesan la membrana y quedan ancladas en ella a favor de aminoácidos lipofílicos. Imitada de Barrantes (2).

varse su constitución. Está formado de cinco sub-unidades, dos de las cuales son idénticas. Son las sub-unidades  $\alpha$ , de 38 KD cada una. Las otras subunidades son:  $\beta$  de 50 KD,  $\gamma$  de 57 KD y  $\delta$  de 64 KD. Las cinco se unen a manera de empalizada alrededor de un eje. Visto desde el exterior con el microscopio electrónico, el receptor aparece formando una especie de roseta alrededor de un punto central. Es la proyección del "eje" a través del cual corre un conducto o "canal". Su situación transversal a la superficie de la membrana, permite al canal comunicar el exterior con el interior de la célula. Normalmente el canal está cerrado.

El receptor "percibe" la presencia de acetilcolina (agonista) a través de una agrupación química (que forman en determinado sitio los amino-ácidos de la subunidad  $\alpha$ ) en la que se acopla a través de enlaces débiles, en forma que se ha comparado al acoplamiento de la llave en la cerradura. El sitio del receptor en que se acopla la acetilcolina (en general el agonista) se llama "sitio de unión", "centro de unión" y también "centro activo" (en inglés, binding-site). La ocupación del centro activo produce una modificación "alostérica" del receptor y el conducto o "canal" de 6.5 Å de diámetro se abre, permitiendo el paso de cationes. Sabido es que el interior celular es muy pobre en  $\text{Na}^+$  y rico en  $\text{K}^+$ . Además también hay una diferencia de potencial eléctrico de unos -70 mV. La apertura del canal provoca, por gradiente eléctrico y por gradiente de concentración, la penetración súbita de iones  $\text{Na}^+$ . Pero el ión  $\text{K}^+$  no puede escapar por su mayor volumen que no le permite el paso. La consecuencia es una "despolarización" (un salto eléctrico de -70 mV a 0 mV.) de la membrana, la que a su vez desencadena otros procesos endo-celulares, v.gr., la apertura de los canales de  $\text{Ca}^+$ , la contracción muscular, o la corriente nerviosa. En los peces eléctricos, la finalidad es producir la diferencia de potencial, ya que acoplados en serie los receptores llegan a producir descargas de 700-800 V. La ocupación del centro activo puede hacerse con sustancias de parecida estructura química pero que no sean capaces de producir la apertura del canal iónico. La consecuencia es un bloqueo (antagonismo) del receptor.

Este bloqueo suele ser competitivo, pues la ocupación, estando agonista y antagonista presentes, dependerá de la concentración, según la mayor o menor afinidad que tengan cada uno de ellos por el centro activo. Hay otros sistemas de bloqueos llamados no competitivos porque se combinan con partes distintas de la molécula, pero que impiden, sin embargo, la apertura del canal: por ejem., ocupando el propio canal. También los hay por combinación con otros puntos de la molécula que impidan la modificación alostérica del receptor. Hay, pues, muchos mecanismos de aumentar y disminuir la sensibilidad de los receptores, es decir de modularlos.

**2. RECEPTOR  $\beta$  - ADRENERGICO.** Este receptor es mucho más complejo que el nicotínico. No se trata ya de una sola macromolécula, sino de todo un sistema de tres componentes acoplados entre sí. Primero, el receptor propiamente dicho (una proteína de 58 KD) contiene el sitio de unión a la adrenalina, (v. fig. 5). Segundo, otra parte es una

molécula enzimática, la adenil-ciclasa (75 KD), que transforma el ATP en AMP-c. El tercer componente del sistema son dos moléculas, llamadas proteínas N (también G y F/G), una inhibidora (Ni) y la otra estimulante (Ns). Cada una de ellas está formada por tres subunidades. El mecanismo de acción de este complejo sistema es bastante complicado (v. fig.). Al ocuparse el centro activo por un agonista (adrenalina fisiológicamente), el receptor se une a la proteína Ns y a una molécula de GTP. El complejo formado activa a la adenil-ciclasa. La proteína Ns tiene además actividad GTPasa, así es que hidroliza el GTP a GDP con lo que se pierde su capacidad activante. Por otra parte la proteína Ni también toma parte para modular la respuesta.

Aunque, en donde ha sido estudiado con más detalle el sistema adenil-ciclase-proteínas-N, es en el receptor adrenérgico, el mismo o similar sistema se halla también en los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, inhibiendo la adenil-ciclase, en el receptor muscarínico con igual efecto, y en muchos receptores hormonales, unos inhibidores y otros estimulantes. Algunas toxinas microbianas activan la proteína Ns de forma permanente (\*) (t. colérica), o inhiben de igual manera la Ni (pertusis).

Existen, por lo tanto, múltiples posibilidades de modulación de la señal detectada por el receptor adrenérgico. Las proteínas N, estimulante la una e inhibidora la otra, están gobernadas además por la presencia de los nucleótidos guanósínicos, dando en conjunto un mecanismo finísimo de interpretación de la señal de acuerdo con las necesidades metabólicas que simultáneamente puedan concurrir.

**3. RECEPTOR LUMINICO O FOTORRECEPTOR.**<sup>(10)</sup> A pesar de la muy distinta función que cumple, la señal que detecta es el fotón, la constitución del fotorreceptor es semejante a la del  $\beta$ -receptor, fig. 6. También hay en él un sistema enzimático, con una proteína N de estructura similar. El receptor propiamente dicho es la rodopsina, proteína transmembranal de 38 KD que contiene una molécula de "cis-retinal", una forma de vitamina A. La "recepción" de un solo fotón (con longitud de onda entre 400

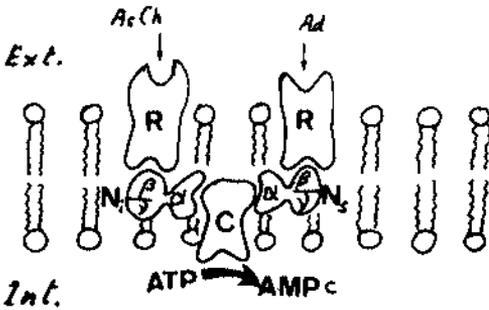


Figura 5. Representación del receptor adrenérgico. Las unidades receptoras no atraviesan la membrana, sino que contactan cuando son activadas con las proteínas N. El receptor adrenérgico se une a la proteína Ns, la cual, asociada a una molécula de GTP, activará la adenil ciclase (C). Se cree que una estructura idéntica o similar forma el receptor colinérgico-muscarínico, pero que en este caso promueve la activación de la proteína Ni, que inhibe, en vez de estimular, a la adenil ciclase. El nivel de concentración, resultante de estas acciones contrarias, del AMP-cíclico (AMP-c) es el segundo mensajero que promueve la respuesta. (limitada de 6 y 16).

\* Por anulación de su actividad GTPasa.

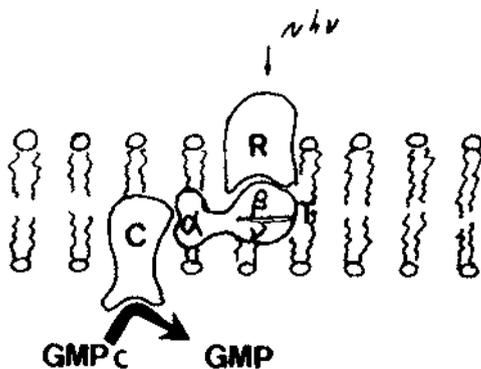


Figura 6. Representación esquemática del receptor lumínico o "Rodopsina". El receptor (R) se activa al isomerizarse una molécula de "cis-retinal" (un homólogo de la Vit. A) a "trans-retinal" por la acción de un cuantón de luz de 506 nm. El receptor se une a una proteína similar en su estructura a las proteínas N del  $\beta$  receptor adrenérgico, llamada "transducina" y activa a una fosfatasa que hidroliza el guanosin monofosfato cíclico (GMP-c) a GMP, lo cual provoca la genesis de una señal que se propaga en cadena hasta la célula ganglionar que da origen a las fibras del nervio óptico.

y 600 nm, máximo a los 506) provoca la isomerización del mismo a la forma "trans" y con ello produce una variación alostérica de la proteína. Esto promueve la unión con la proteína N, llamada en este caso "transducina" y el complejo se une al nucleótido GTP, que activa una fosfodiesterasa que hidroliza el GMP cíclico. Durante la oscuridad se regenera el GMP-cíclico. La transducina está compuesta, como la proteína N del receptor adrenérgico, de tres subunidades, en todo similares. Un solo fotón es capaz de promover la hidrólisis de miles de moléculas de GMP-cíclico.

4. RECEPTOR INSULINICO.<sup>(9)</sup> La estructura de este receptor se conoce mucho menos, fig. 7. Es una proteína transmembranal voluminosa de 350 KD formada por dos subunidades de 130 KD y otras dos de 95 KD, llamadas alfa y beta respectivamente. La unión con la insulina promueve la fosforilación del propio receptor (en la subunidad beta) y a su vez fosforiliza otras proteínas de membrana. Los efectos son muy diversos. Por una parte facilita el transporte de glucosa y aminoácidos al interior celular y por otra activa en el interior celular los procesos anabólicos.

Todas estas estructuras de receptores sinápticos, no solo existen en músculos, glándulas, etc. Con las mismas características existen también en el sistema nervioso central. Es más todas las intercomunicaciones neuronales en los núcleos cerebrales, en la corteza, etc. se realizan por sinapsis que en esencia funcionan como las periféricas, con los mismos mensajeros químicos y las mismas reacciones endocelulares (o parecidas). Sin embargo, la función de las neuronas cerebrales no es ya la producción de un "efecto" inmediato (contracción, secreción), sino la de asociarse con otras neuronas elaborando nuevas funciones cuyo resultado final son las altas capacidades informativas que se conocen como resultado de la función cerebral.

FUNCION DE LAS SINAPSIS. Como hemos visto en las líneas anteriores los receptores se ubican de forma general en todas las células percibiendo el entorno químico y transmitiendo al interior celular la reacción adecuada a sus variaciones. Representan, por lo tanto, un sistema informativo imprescindible para el mantenimiento de la vida aún en las formas más primitivas. En los animales pluricelulares se desarrolla un sistema de información esencialmente similar: la señal química aleatoriamente cambiante del medio externo en los protozoos, se cambia en una señal asimismo química producida "intencionalmente" en la terminación nerviosa. Se asegura así la posibilidad de la actividad armónica del conjunto celular que forma el organismo con suficiente rapidez. Parece no haber duda de que este

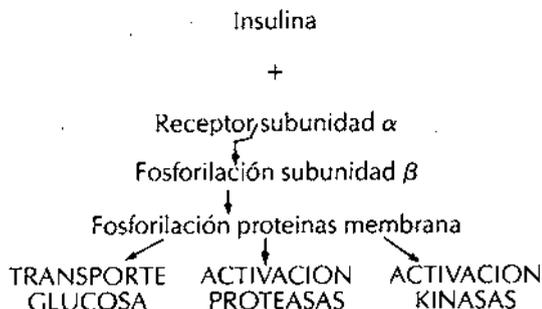


Figura 7. Recapitulación breve de los efectos transferidos por el receptor insulínico.

es el papel funcional de las sinapsis, es decir del acoplamiento en un solo orgánulo de los tres eslabones: generación, transmisión y recepción de la señal. Intencionalidad y rapidez, son los dos motivos que han condicionado la evolución del sistema nervioso. Intencionalidad porque cada célula debe hacer en cada momento aquello que es necesario para el conjunto orgánico: contracción en la célula muscular, secreción en la célula glandular etc. Rapidez, porque la eficacia del animal para reaccionar frente al medio que le rodea, defenderse, huir o buscar el alimento, será tanto mayor cuanto con más celeridad responda a la información que en cada instante le llega del medio ambiente que le rodea.

En la Naturaleza todo lo que es útil subsiste, todo lo que no lo es desaparece bajo el efecto de la selección natural y la regresión<sup>(5)</sup>. ¿Porqué ha subsistido esta entidad fisiológica que es el receptor a lo largo de millones de años de evolución y desarrollo biológico desde la bacteria hasta el hombre? ¿No podría haberse encontrado otro sistema más eficaz para las intercomunicaciones nerviosas que rigen a los organismos? Hay una pregunta fundamental ¿Cuál es la verdadera capacidad funcional del receptor? mejor expresado ¿Cuántas funciones es capaz de realizar?

En los organismos superiores el sistema de correlaciones puramente humorales (hormonas, autocoides) que rigen funciones como el crecimiento, la diferenciación sexual, la reproducción, metabolismo, etc. muestran una similitud marcada con el sistema informático de los seres unicelulares. Una determinada substancia química aparece en el entorno celular y actúa sobre un determinado receptor estimulando, por ejem. el crecimiento y la división de las células. O, también, puede estimular la secreción específica de determinadas células glandulares, etc. Es decir que la correlación puramente humoral se conserva en los procesos lentos vegetativos. La armonía orgánica se asegura en estos casos por la "centralización" de la función rectora en una única entidad endocrina, la hipófisis, regida a su vez por centros cerebrales de forma igualmente humoral. En la fig. 8 mostramos un esquema del sistema de "gobierno" de la función reproductora en los mamíferos. El

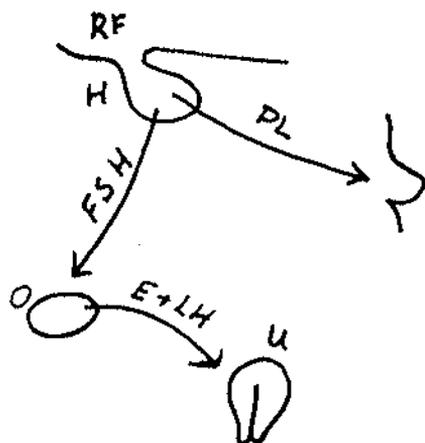


Figura 8.  
Esquema de la regulación humoral de la función reproductora. Es un ejemplo informático lento. La "señal" humoral tarda minutos en llegar a su destino, pero esto es suficiente en un proceso como el reproductor o en cualquier otro puramente vegetativo. RF, factores liberadores. H, hipófisis. FSH, hormona estimulante del folículo. E, Estrogeno, LH, hormona lútea. PL, prolactina.

hipotálamo por medio de substancias químicas (R.F.) estimula la hipófisis para la secreción de "gonadotrofinas", las cuales a su vez actúan sobre las células del ovario dando lugar al desarrollo del folículo (óvulo más células foliculares) hasta su maduración y dehiscencia, lo que liberará al óvulo en el interior de la trompa de Eustaquio. El foliculo a lo largo de sus quince días de desarrollo, forma a su vez una hormona que estimulará la mucosa uterina preparándola para el anidamiento de óvulo si éste es fecundado. En realidad el proceso se hace en dos fases, en la primera se estimula la mucosa para que aumente su espesor (acción estrogénica) y en la segunda para que desarrolle un sistema glandular que nutrirá al huevo anidado (acción luteinizante). Biológicamente el nuevo ser engendrado es lo más importante para la especie y por ello a partir de cierto momento la función rectora del sistema endocrino materno pasa de la hipófisis al propio feto por medio de la placenta.

La funcionalidad de los distintos receptores que intervienen en este proceso se comprende fácilmente. En su conjunto es pura y simplemente un sistema de gobierno, un servo-mecanismo que armoniza la función

o funciones de distintos órganos para una eficaz labor conjunta en beneficio de la "utilidad" del proceso, lo que al fin y al cabo es el fundamento de la evolución según insistentemente manifiesta Cajal<sup>(5)</sup>. Por la señal informática, la célula pone en marcha un proceso ya previsto de antemano.

Es comprensible fácilmente la función de los receptores en las sinapsis nerviosas que rigen las acciones vegetativas. En efecto, cuando la actividad de un animal ha de realizar un gran esfuerzo, v. gr., para el ataque o la defensa (vida de relación), la actividad muscular requiere un apoyo vegetativo adecuado; la irrigación sanguínea del estado de reposo no será ya bastante para satisfacer las necesidades de los músculos en oxígeno, ni para librarlos de los productos de deshecho tóxicos (en especial CO<sub>2</sub>). La activación de la circulación es urgente y se ha de producir por un mecanismo rápido. Por parte del sistema nervioso (proceso rápido) se envían entonces, impulsos que aceleran el corazón (v. fig. 9), constriñen los

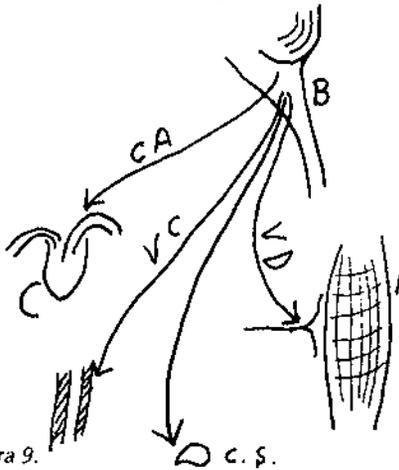


Figura 9.

Esquema de un proceso vegetativo de "urgencia". La actividad del organismo es solicitada para el ataque o la defensa. La eficacia depende de la rapidez, pero el esfuerzo de los músculos exige un soporte vegetativo. Entonces el sistema nervioso ha de tomar parte para que este soporte vegetativo se haga también rápidamente. Del bulbo parten impulsos por nervios vegetativos de conducción lenta que aceleran el corazón, producen vasoconstricción general y dilatan los vasos de los músculos que trabajan.

B, bulbo. CA, impulsos cardioaceleradores. VC, impulsos vasoconstrictores a vísceras, piel, etc. VD, impulsos vasodilatadores a los músculos en esfuerzo, CS, cápsula suprarrenales. (v. texto).

vasos del organismo en general y dilatan selectivamente aquellos de los músculos que trabajan. El resultado es un aumento de la presión arterial y en consecuencia del flujo sanguíneo en los territorios en que se necesita. Pero además, se pone en marcha un mecanismo humoral (lento pero duradero), segregándose por las cápsulas suprarrenales una hormona, la adrenalina, que complementará el proceso. Lo curioso del caso es que para esta función, tanto el mecanismo nervioso como el mecanismo humoral se fundamentan en las mismas sustancias químicas: las catecol-aminas (noradrenalina y adrenalina) que son a la vez transmisores sinápticos y hormonas, y también en el mismo receptor, el beta adrenérgico. La evolución ha perfeccionado los sistemas dotándoles de una "velocidad" cientos de veces mayor por el progreso que supone la conducción en la fibra nerviosa y la especialización de las sinapsis, pero no los ha cambiado. Siguen, en esencia, siendo los mismos. La característica "cibernética" del proceso tampoco ha cambiado. Cada célula, cada órgano cumplirá su función.

LA SINAPSIS EFECTORA. Se suelen denominar así a las sinapsis de las terminaciones nerviosas en órganos cualesquiera en los que su activación producen efecto, mecánico o químico inmediato: contracción muscular o secreción glandular. El mensaje de la señal nerviosa se convierte en acción real. Son estas las sinapsis mejor estudiadas por dos motivos: encontrarse ubicadas periféricamente y ser su acción objetivable cualitativa y cuantitativamente. Por ejem.: en la sinapsis colinérgico-nicotínica la contracción muscular y la producción de voltaje. En la sinapsis  $\beta$ -adrenérgica, la vasodilatación. La sinapsis efectora se caracteriza así porque a la llegada del impulso nervioso se activa o se inhibe la capacidad específica de una célula.

Representan con cierta similitud la función de un "gate", en un ordenador. Llega la señal y da un efecto o, llega y lo inhibe. Podríamos decir que al igual que en el "gate" "and", recibe un "uno" y transmite un "uno" y en el otro caso (gate "not"), recibe un "uno" y transmite un "cero". La ley del "todo" o "nada" de la estimulación nerviosa en el músculo estriado descubierta por Pflüger es un ejemplo. Si estimulamos

un músculo a través de su nervio con impulsos eléctricos aislados de creciente voltaje, el músculo no se contrae, hasta que llegado un umbral determinado lo hace con máximo de fuerza. El aumento del voltaje posterior no aumenta más la fuerza de contracción. Hoy comprendemos bien este fenómeno recordando lo que expusimos acerca del receptor colinérgico-nicotínico que es el transmisor del impulso en la placa motriz. La presencia de acetil-colina liberada en la terminación nerviosa (en cantidad suficiente) reacciona con el receptor y abre el canal catiónico. La penetración súbita de  $\text{Na}^+$  despolariza la membrana y libera iones  $\text{Ca}^{2+}$  que es el eslabón que inicia la contracción de la miofibrilla. Se produce así la onda de contracción que se propaga en forma de potencial de acción, dejando detrás un período refractario imprescindible para repolarizar la membrana. Es decir que a la señal transmitida por el receptor se suceden toda una serie de eventos que terminan en el acortamiento del músculo.

**LA SINAPSIS INTERNEURONAL.** Cuando las sinapsis conectan dos neuronas entre sí las cosas se complican mucho y no se comprende tan fácilmente su función. Pongamos el ejemplo más simple: el arco reflejo tendinoso en los mamíferos. Se trata de la reacción más rápida que es dable obtener experimentalmente usada con frecuencia para el diagnóstico clínico neurológico. Un estímulo generado en los llamados "husos musculares" (v. fig. 10) (órganos sensibles al estiramiento) se transmite por fibras nerviosas gruesas (Tipo IA, las más rápidas) a la médula espinal (\*), directamente a la neurona motora del asta anterior y pasa al axon de ésta última, también grueso y de conducción rápida para terminar en la sinapsis del propio músculo estriado cuyo receptor es el ya estudiado colinérgico-nicotínico. El estímulo pasa, pues, directamente a través de una sinapsis, con un retardo en ella de décimas de milisegundo, a la célula y al axón de la neurona postsináptica. En términos informáticos la señal "pasa", es un uno. Pero, como se vé en la figura, que tomamos modificada de Cajal, otras colaterales pasan a neuronas motoras por intermedio de una

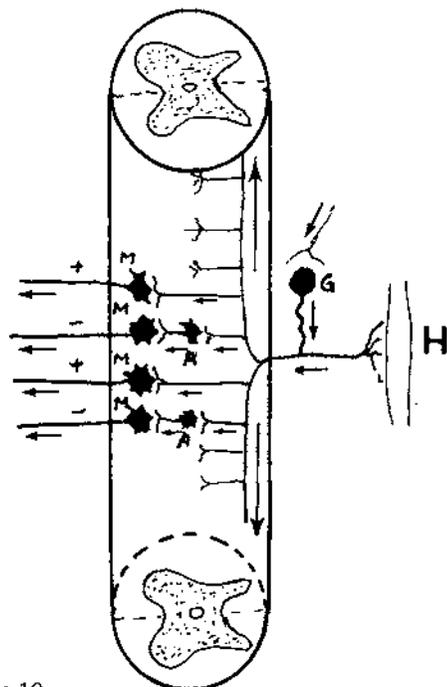


Figura 10. Esquema del arco reflejo monosináptico modificado de Cajal (5). El estímulo sensitivo procedente de un huso muscular alcanza directamente la neurona motora del asta anterior de la médula que inerva el propio músculo y provoca la contracción. Tiempo de reacción décimas de segundo. Aparentemente la cosa es muy simple: a un estímulo sensitivo se sigue una contracción muscular. El proceso es mucho más complicado, (vease texto). La neurona motora recibe miles de impulsos procedentes de otras muchas neuronas que la mantienen en permanente actividad. La señal sensitiva solo "modula" esta actividad. Incluso la propia señal sensitiva puede modularse a través de sinapsis sobre la propia neurona sensitiva. También modula en sentido contrario y a través de neuronas de asociación los músculos antagonistas. H, huso muscular, G, neurona ganglionar, M, neuronas motoras del asta anterior, A, neuronas de asociación. Las flechas indican la dirección de las corrientes nerviosas.

célula de asociación. Estas neuronas motoras son las que inervan el músculo antagonista. Entonces la señal se cambia a inhibidora. Para que el movimiento pueda realizarse, no sólo es necesario la contracción del músculo que lo promueve, sino también la relajación del músculo contrario. Las primeras van al músculo en que se haya situado el órgano sensible.

\* La fibra pertenece a la neurona de los ganglios espinales. El impulso no atraviesa el soma celular, pues éste se halla en posición lateral, como es bien sabido y la fibra "centrípeta" se continua con la centrífuga que va del ganglio a la médula espinal, formando parte de la raíz posterior o sensitiva.

Es, sin embargo, un error el considerar a la sinapsis como un "gate", pues en realidad la "señal" no pasa simplemente de una neurona a otra como lo demuestran los experimentos fisiológicos. Antes de la llegada de la señal, la neurona motora no está en reposo. Por su axon salen continuamente impulsos (con un ritmo lento) que mantienen el músculo en una débil contracción (un tono). Al llegar la señal sensitiva, en unas neuronas, las que van al propio músculo, la frecuencia de disparo de impulsos aumenta. El músculo se contrae. En las otras, la frecuencia de disparos disminuye. El músculo se relaja. La armonía entre músculos agonistas y antagonistas queda asegurada. El miembro se mueve con fluidez. La neurona tiene un funcionalismo básico y este es influido positiva o negativamente por la señal sensitiva. La señal no pasa de la neurona sensitiva a la motora. Lo que hace es modular el funcionalismo de esta última.

Pero la neurona motora no está sometida solamente a los impulsos que llegan de las fibras sensitivas de los husos musculares. Recibe impulsos, además, de otras muchas neuronas, entre las que son de destacar las neuronas de la corteza cerebral motora tanto por la llamada vía piramidal como por la vía extrapiramidal, también del núcleo rojo, del cerebelo, etc. ya sea directamente como a través de células de asociación. Es decir una misma célula nerviosa recibe multitud de impulsos de los más diversos orígenes simultánea y sucesivamente, mientras que sólo tiene una vía de salida, su axon o cilindroeje, y una sola señal: la corriente de acción. La única modulación posible es la variación de frecuencia. Por lo tanto la neurona motora del asta anterior de la médula "integra" multitud de señales y las proyecta en el estado de actividad de la fibra muscular estriada, la cual será en cada momento la más adecuada a la función que ha de cumplir: voluntaria o refleja. ¿Qué sucede si falta una cualquiera de estas vías cibernéticas? Pues una alteración grave de los movimientos, como puede observarse en ciertos síndromes clínicos y también en la experimentación fisiológica. Síndrome de Parkinson, Corea de Huntington, Parálisis central por lesión de la vía piramidal (parálisis volitiva, con hipertonía y exaltación de reflejos), rigidez descerebrada, etc., son el

resultado de la interrupción parcial o completa de la inervación aferente a la neurona motora del asta anterior de la médula.

¿Cómo se realiza la integración de esta complejísima colección de señales simultáneas y aún sucesivas? En contra de lo que podría pensarse a primera vista, casi toda la evidencia que se va aportando indica que es sólo un problema sináptico. No es que el soma neuronal no juegue un papel activo, sino que su papel principal es el de mantener los receptores en las condiciones óptimas de funcionamiento para que puedan responder a las múltiples señales que le llegan. Los fenómenos: reciclaje, interiorización, exteriorización, síntesis de novo de los receptores, etc. que más adelante citaremos son funciones conjuntas de núcleo y orgánulos plasmáticos. Pero el fenómeno físico-químico de recepción e interpretación de la "señal" es función exclusiva de la sinapsis nerviosa.

Si la transmisión de la señal es así de compleja en el reflejo más simple que podemos considerar, el reflejo tendinoso, que no será en las estructuras del cerebro? Una célula piramidal grande (célula de Betz) de la corteza cerebral recibe a través de sus innumerables dendritas, sinapsis que se cuentan por millares; sinapsis que conectan axones procedentes de innumerables células de asociación en intrincadísima estructura. Es en realidad un "alambraje" infinitamente más complicado que el del ordenador más sofisticado que en la actualidad puede producirse. S. Ramón y Cajal en una ingente labor estudió en su día las vías fundamentales de conexión de las diversas estructuras del sistema nervioso central, aportando conocimientos que todavía son fundamento actual para el estudio neuro-fisiológico. Nadie duda, sin embargo, que el análisis detallado está aún por hacer, a pesar de lo mucho que se va avanzando con las nuevas tecnologías de que hoy se dispone: marcadores inmunoquímicos, anticuerpos específicos para neuropéptidos y transmisores, anticuerpos específicos para receptores, enzimas peroxidásicas, tomografía de emisión de positrones etc. Conforme se progresa más, más se complica el fabuloso intrincado del "alambraje" (inglés "wiring") de nuestro cerebro y más se atisba lo mucho que aún queda por descubrir.

Los contactos neuronales o sinapsis, en infinito número, son sin embargo en extremo similares a los estudiados en las sinapsis periféricas. En palabras de S.H. Snyder: "todos los procesos de información que suceden en el cerebro entrañan neuronas que se "hablan" las unas a las otras en las sinapsis" (15). Los transmisores sinápticos son los mismos en el cerebro y en el intestino o en los músculos o en las glándulas, aunque es evidente que en los últimos producen un "efecto" final, mientras que en la sinapsis neuronal del cerebro la señal pasa a otra neurona que genera otra señal, la cual ya no será idéntica a la recibida, sino la resultante de la integración de ella con otras miles de señales que la propia neurona recibe, y así ad infinitum.

**DINAMICIDAD Y PLASTICIDAD DE LAS SINAPSIS.** Las funciones que cabe adscribir a las sinapsis se pueden cumplir con unas estructuras inmutables, permanentes a lo largo del tiempo, como sucede en los circuitos electrónicos. Recientes descubrimientos evidencian que, en las sinapsis, esto no es así, sino que poseen unas estructuras cambiantes según los estados funcionales y según las épocas de desarrollo (4,7). Por lo tanto, estos nuevos hechos suponen, igualmente, el planteamiento de un nuevo reto a la interpretación funcional de las sinapsis.

Los cambios observados son de dos clases: cuantitativos, que afectan a la sensibilidad y cualitativos, que afectan a la especificidad de la señal. Los trataremos separadamente.

a) Cambios cuantitativos. Suponen el aumento o disminución de la señal (cantidad de transmisor producido) o el aumento o disminución del número de los receptores. El aumento o disminución de la señal está mediada por la existencia de los "receptores presinápticos", que son receptores similares a los postsinápticos (aunque con pequeñas variantes) de la neurona sucesiva pero localizados en la propia terminación nerviosa que libera el transmisor. Se les ha llamado "autorreceptores" y suelen producir una inhibición de la liberación del propio transmisor. Dan así una fina regulación de la cantidad de transmisor que activa el receptor sináptico. Para mayor finura aún, se han señalado receptores presinápticos

estimulantes.

Más interesante aún resulta el cambio del número de los receptores. Por lo general la presencia del agonista correspondiente disminuye la intensidad de la respuesta. A este fenómeno se la ha llamado "desensitización" o desensibilización. Preferimos el primer término porque el segundo parece indicar disminución de la sensibilidad sin variar el número y, según la evidencia actual, lo que sucede más a menudo es lo contrario, varía el número de receptores sin variar la sensibilidad. Es la célula que se hace menos sensitiva, no el receptor menos sensible. Tenemos numerosos ejemplos experimentales. Los receptores pueden interiorizarse vía un proceso de endocitosis e incluso incorporarse a vesículas del interior celular.

La ausencia de agonista produce el efecto contrario: aumento del número de receptores. Esto puede hacerse por exteriorizarse de nuevo los receptores "interiorizados" o por síntesis "de novo". Al primer proceso se llama "reciclaje". A esta regulación por los propios agonistas se ha llamado regulación "homóloga". Puede haber una regulación "heteróloga" producida por agentes diversos: hormonas, autacoides y estados metabólicos.

También puede producirse la regulación de los receptores por cambios inducidos en el acoplamiento con la proteína efectora, a través de las proteínas N (reguladoras). Se conocen casos, ya referidos, de activación permanente por toxinas bacterianas, como la colérica, que se combina inutilizando a la proteína GTPasica de la adenilciclase por lo que ésta queda en permanente actividad.

b) Cambios cualitativos. A nuestro parecer deben tener aún más importancia funcional. Su descubrimiento ha destruido la teoría de la "inmutabilidad de la sinapsis". En uno de nuestros primeros trabajos de investigación, como becario en Alemania,<sup>(12)</sup> observamos que una misma estimulación eléctrica del nervio motor producía distinto efecto sobre la irrigación muscular, según el músculo se contrayese o no (por haberse curarizado previamente). En el primer caso, con contracción muscular, se producía vasodilatación. En el segundo vasoconstricción. Lo mismo observamos con dosis "fisiológicas" de adrenalina. Esto quería decir

que según el estado funcional, en los vasos que irrigan los músculos, predominaban ya los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (vaso-constricción) o  $\beta$ -adrenérgicos (vaso-dilatación). Han tenido que pasar muchos<sup>(3)</sup> años para analizar este fenómeno a nivel molecular. Hoy día, la existencia de la plasticidad sináptica, tanto a nivel pre- como postsináptico, está confirmada por numerosas observaciones. Así se ha demostrado en el curso del desarrollo del individuo. Por ejemplo, neuronas simpáticas que inervan las glándulas sudoríficas en la rata pasan de noradrenérgicas a colinérgicas después del nacimiento. Existen otros muchos ejemplos del mismo fenómeno.

En animales adultos también hay evidencia de plasticidad según el estado funcional. Por ejem., la estimulación colinérgica produce un aumento de la síntesis de la noradrenalina en las células postsinápticas. Cosa semejante sucede con la sustancia P, un polipéptido modulador. Estos hechos demuestran además que las células son al mismo tiempo peptidérgicas y adrenérgicas y además que pueden ser moduladas. Con los péptidos opiáceos también se han demostrado hechos semejantes.

También hay evidencia que sugiere que la memoria se encuentra igualmente ligada al funcionamiento de las sinapsis. La pérdida de memoria que aparece en el síndrome de Alzheimer (demencia senil) parece relacionarse con la disminución progresiva de actividad colinérgica en la corteza cerebral y se logra mejorar con el tratamiento de colinérgicos sintéticos estables, como la tetrahidro-aminoacridina<sup>(17)</sup>.

## **PALABRAS FINALES**

Podríamos hacer un paralelismo como otros muchos han hecho, entre el funcionamiento de nuestro cerebro y el de un moderno ordenador electrónico, imaginando, por ejem., que cada sinapsis equivaliera a un "gate", es decir, a un interruptor, un bit, con dos posibles estados abierto-cerrado o, en el lenguaje convencional aceptado, uno y cero. En el cerebro humano existen alrededor de diez mil millones de neuronas y en cada una conectan entre 1.000 y 10.000 sinapsis, lo que permite calcular que existen en total unos 10 a 100 billones (con b) de si-

napsis. Esta cifra es enorme. Permite también calcular que el número de estados posibles ( $2^{10^7}$ ) (combinación de los sí y los no de cada sinapsis en cualquier orden) sería superior al total de las partículas elementales existentes en el Universo. A igualdad de volumen, el cerebro contiene unas 10.000 veces más bits que los ordenadores más modernos.

Estos números nos parecen enormes, pero no lo son tanto si tenemos en cuenta la lentitud con la que el cerebro trabaja. Los ordenadores son capaces de procesar entre  $10^{16}$  y  $10^{17}$  bits por segundo, velocidad mil millones de veces superior a la del cerebro. Por lo tanto, teniendo en cuenta la multiplicidad de funciones que el cerebro realiza para cada una de las cuales requiere un programa, las cifras que hemos considerado, a pesar de su magnitud, no resultan suficientes.

La estructura de las sinapsis y su complicado mecanismo funcional, ambas cosas no del todo conocidas todavía, nos inducen a suponer que la función que realizan no puede reducirse a la de un simple "bit". Por una parte, la multiplicidad de señales que concurren en una sola sinapsis y por otra, la complejísima estructura de los receptores, sujetos a modulación homóloga y heteróloga y susceptibles de mostrar "plasticidad" indican, más bien, que en cada una de ellas debe esconderse una capacidad funcional extraordinariamente grande y de cambios permanentes que pudieran explicar el hecho básico de la memoria.

Descubrir el total funcionamiento del cerebro es una labor del futuro. Nos da la impresión que todo el camino recorrido hasta ahora es una pequeña fracción del que aún queda por recorrer. La sinapsis, el minúsculo orgánulo descubierto por Cajal, sigue siendo hoy una misteriosa estructura que guarda infinitos secretos. En estos secretos se encuentra la clave de la informática cerebral.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barnes, D.M. How Cells Respond to Signals. *Science*, 234, 286-288, 1986.
2. Barrantes, F.J. Recent Developments in the Structure and Function of the Acetyl-Choline Receptor. *Int. Rev. of Neurobiol.* 24, 259-341, 1983.
3. Bevan, J. Oriowo, M.A. and Bevan, R.M. Physiological Variation in  $\alpha$ -Adrenoceptor-Mediated Arterial Sensitivity: Relation to Agonist Affinity. *Science*, 234, 196-197, 1986.
4. Black, I.B. Adler, C.F. Dreyfus, C.F., Jonakait, G.M., Katz, D.M. LaGamma, E.F., and Markey, K.M. Neurotransmitter Plasticity at the Molecular Level. *Science*, 225, 1266-1270, 1984.
5. Cajal, S.R. *Histologie du Système Nerveux*. Madrid 1953 (Edición facsímil de la Paris, 1909).
6. Codina Sañada, J. Componentes Reguladores de la Adenilatociclasa: Un modelo de Transmisión de Información a través de la Membrana Celular. *Rev. de la Real Acad. de Med. de Barcelona*, 2, 27-42, 1986.
7. Cotman, C.W. and Nieto-Sampedro, M. Cell Biology of Synaptic Plasticity. *Science*, 225, 1287-1294, 1984.
8. Changeux, J.P., Devillers-Tjéry, A. and Chemouilli, P., Acetylcholine Receptor: An allosteric Proteine. *Science*, 225, 1335-1345, 1984.
9. Gammeltoft, S. Insulin Receptors: Binding Kinetics and Structure-Function Relationship of Insulin. *Physiol. Rev.* 64, 1321-1378, 1984.
10. Khorana, H.G., Rhodopsin, the Visual Pigment, and Bacteriorhodopsin. *Int. Symp. on Bioorg. Chem., Ann. of the N.Y. Acad. of Sciences*, 471, 272-288, 1986.
11. Marshall, G.R., Structure-Activity Studies: A Three-Dimensional Probe of Receptor Specificity, *Ann. of The N.Y. Acad. of Sciences*, 439, 162-169, 1985.
12. Mertens, O. Rein, H. und Valdecasas, F.G. Gefäßwirkungen des Adrenalin im Ruhenden und Arbeitenden Muskel. *Pflüger's Arch.* 237, 454-475, 1936.
13. Popot, J.L. and Changeux, J.P. Nicotinic Receptor of AcetylCholine: Structure of an Oligomeric Integral Membrane Protein. *Physiol. Rev.* 64, 1162-1239, 1984.
14. Rozengurt, E. Early Signals in the Mitogenic Response. *Science*, 234, 161-166, 1986.
15. Snyder, S. H. Neurosciences: an Integrative Discipline, *Science* 225, 1255-1257, 1984.
16. Stiles, G.L., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. Adrenergic Receptors: Biochemical Mechanisms of Physiological Regulation. *Physiol. Rev.* 64, 661-743, 1984.
17. Summers, W.K. Majovski, L.V. et al. Oral tetrahydro-aminoacridine in Long-term treatment of Senile Dementia, Alzheimer Type. *N. Engl. J. Med.*, 315, 1241-1245, 1986.
18. Thompson, R.F. The Neurobiology of Learning and Memory. *Science*, 233, 941-947, 1986.
19. Valdecasas, F.G. Molecularización de la Enfermedad. "Los Cinco Rasgos Esenciales de la Medicina Actual" 25-63, Editorial Humanitas, 1984. Barcelona.
20. Weizenbaum, J. *Computer Power and Human Reason*. (W. H. Freeman & Co., San Francisco), 1976.