

Neil R. Carlson



Incluye CD-ROM

8ª edición

Fisiología de la conducta

www.librosite.net/carlson

PEARSON
Addison
Wesley

Fisiología de la conducta

Datos de catalogación bibliográfica

Neil R. Carlson

Fisiología de la conducta 8ª edición

PEARSON EDUCACIÓN, S.A. Madrid, 2005

ISBN: 978-84-782-9127-4

Materia: Psicofisiología 159.91

Formato: 215 x 270 mm

Páginas: 784

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sgts. Código Penal).

DERECHOS RESERVADOS

© 2006 PEARSON EDUCACIÓN S.A.

C/ Ribera del Loira, 28

28042 Madrid (España)

ISBN: 978-84-782-9127-4

Depósito Legal:

Traducido de: *Physiology of behavior*. 8 th edition

Copyright © 2004,2001,1998,1994,1991,1986,1981,1977 Pearson Education,Inc.

ISBN: 0-205-40369-7

Editor: *Miguel Martín-Romo*

Técnico editorial: *Marta Caicoya*

Equipo de producción:

Director: *José Antonio Clares*

Técnico: *María Alvear*

Diseño de cubierta: *Equipo de diseño de Pearson Educación, S. A.*

Composición: *Opción K*

Impreso por:

IMPRESO EN ESPAÑA – PRINTED IN SPAIN

Este libro ha sido impreso con papel y tinta ecológicos

r e s u m e n

i n t e r m e d i o

Aprendizaje y plasticidad sináptica

El estudio de la potenciación a largo plazo en la formación hipocampal ha sugerido que existe un mecanismo que podría ser responsable de, al menos, algunos de los cambios sinápticos que ocurren durante el aprendizaje. Un circuito de neuronas atraviesa la formación hipocampal, desde la corteza entorrinal a la circunvolución dentada, a los campos CA3 y CA1, y al subículo. La estimulación de alta frecuencia de los axones de este circuito fortalece las sinapsis: lleva a un incremento del tamaño de los PEPs en las espinas dendríticas de las neuronas postsinápticas. También puede darse potenciación a largo plazo asociativa, mediante la cual las sinapsis débiles son fortalecidas por la acción de las fuertes. De hecho, lo único que se necesita para que ocurra la potenciación a largo plazo es que la membrana postsináptica esté despolarizada al mismo tiempo que las sinapsis están activas.

En el campo CA1 y en la circunvolución dentada, los receptores NMDA desempeñan una función especial en la potenciación a largo plazo. Estos receptores, sensibles al glutamato, controlan los canales de calcio pero sólo pueden abrirlos si la membrana ya está despolarizada. Así, la combinación de despolarización de la membrana (por ejemplo, por una espiga dendrítica producida por la actividad de las sinapsis fuertes) y de la activación de un receptor NMDA produce la entrada de iones calcio. El aumento de calcio activa diversas enzimas controladas por calcio, entre ellas la CaM-KII. La inhibición de CaM-KII afecta a la potenciación a largo plazo; probablemente, esta enzima hace que se inserten receptores AMPA en la membrana de la espina dendrítica, aumentando así su sensibilidad al glutamato liberado por el botón terminal. Este cambio se acompaña de variaciones estructurales en la forma de la espina dendrítica, como es la aparición de una sinapsis perforada por «dedos» insertados en el botón terminal, lo cual podría ser el primer paso hacia la formación de más sinapsis. La potenciación a largo plazo puede implicar asimismo cambios presinápticos, mediante la activación de NO-sintasa, una enzima que se encarga de la producción de monóxido de nitrógeno (u óxido nítrico). Este gas soluble puede difundirse a los botones terminales cercanos, donde facilita la liberación de glutamato. La potenciación a largo plazo, duradera, requiere la síntesis de proteínas, lo cual parece ocurrir en la dendrita adyacente a las espinas dendríticas.

La depresión a largo plazo ocurre cuando una sinapsis es activada cuando la membrana postsináptica está hiperpolarizada o sólo ligeramente despolarizada. Si la potenciación y la depresión a largo plazo únicamente sucedieran en la formación hipocampal, su descubrimiento seguiría siendo un hallazgo interesante, pero el hecho de que también se produzcan en muchas otras regiones del encéfalo sugiere que han de representar un importante papel en muchos tipos de aprendizaje.

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje nos permite adaptarnos a nuestro entorno y responder a los cambios que se dan en él. En particular, nos dota de la capacidad de realizar la conducta apropiada en la situación apropiada. Las situaciones pueden ser tan sencillas como oír una sirena o tan complejas como la interacción social de un grupo de personas. La primera parte del aprendizaje implica aprender a percibir estímulos determinados.

El aprendizaje perceptivo entraña aprender *acerca de* las cosas, no *qué hacer* cuando se presentan. (Aprender qué hacer es un tema que se examinará en los apartados siguientes de este capítulo). El aprendizaje perceptivo puede implicar aprender a reconocer estímulos absolutamente nuevos, o a reconocer cambios o variaciones en estímulos conocidos. Por ejemplo, si un amigo se cambia de peinado o cambia sus gafas por lentes de contacto, nuestra memoria visual de esa persona cambia. También aprendemos que determinados estímulos se hallan en determinados lugares o contextos o cuando se dan otros estímulos. Incluso podemos aprender y recordar *episodios* concretos: secuencias de acontecimientos que ocurren en un momento y lugar determinados. Las formas más complejas de aprendizaje perceptivo se estudiarán en el capítulo 14, dedicado al aprendizaje relacional.

El aprendizaje perceptivo sencillo —aprender a reconocer estímulos concretos o categorías de estímulos— parece darse en las regiones correspondientes de la corteza sensorial asociativa. Es decir, aprender a reconocer un sonido concreto tiene lugar en la corteza auditiva de asociación; aprender a reconocer un objeto concreto mediante la vista tiene lugar en la corteza visual de asociación, y así sucesivamente. En este apartado se describen investigaciones sobre aprendizaje perceptivo que ilustran algunos de los progresos realizados en el conocimiento de dicho tema.

Aprender a reconocer estímulos visuales específicos

En mamíferos con un encéfalo grande y complejo el reconocimiento visual de los objetos se efectúa mediante circuitos neuronales de la corteza visual asociativa. El aprendizaje visual puede darse muy rápidamente y la cantidad de elementos que pueden recordarse es enorme. De hecho, Standing (1973) mostró 10.000 diapositivas en color a un grupo de personas, encontrando que los sujetos eran capaces de reconocer la mayoría de ellas transcurridas varias semanas. Otros primates pueden recordar elementos que sólo han visto durante unos cuantos segundos, y tal experiencia cambia la respuesta de neuronas de la corteza visual de asociación (Rolls, 1995b).

pal del laberinto en T, donde comenzaba el ensayo siguiente (véase la **figura 14.21**). Wood y sus colegas obtuvieron registros de los campos CA1 de células piramidales y, como se esperaba, encontraron que diferentes células descargaban cuando las ratas estaban en diferentes partes del laberinto. No obstante, dos tercios de las neuronas disparaban diferencialmente en el brazo principal de la T en los ensayos a la izquierda y los ensayos a la derecha. En otras palabras, las células no sólo codificaban la localización de la rata en el laberinto, sino que también indicaban si la rata iba a girar a la derecha o a la izquierda después de alcanzar el punto elegido. Así pues, además de codificar información espacial, las células piramidales de CA1 codifican otros tipos de información del contexto.

La formación hipocampal de los monos, al igual que las de los roedores, contiene asimismo neuronas que responden a localización, pero la mayor parte de ellas codifican información sobre qué parte del entorno está *mirando* el animal antes que dónde está situado. La descarga de estas células no resulta afectada por la posición del ojo, la orientación de la cabeza o el lugar en que se encuentra el mono. De manera que estas neuronas parecen representar localizaciones de «ahí fuera» (Rolls, 1996; Georges-François, Rolls y Robertson, 1999). Rolls y sus colegas se refieren a estas neuronas como *células espaciales de visión*, y sugieren que su presencia en el hipocampo del mono refleja el hecho de que la visión sea una modalidad sensorial tan importante en los primates: En el hipocampo del mono también hay células de lugar que responden del modo en que lo hacen las del hipocampo de la rata, pero la cantidad de estas células es menor (O'Mara y cols., 1994).

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje relacional

En el capítulo 13 se vio cómo en la formación hipocampal pueden modificarse rápidamente conexiones sinápticas, desembocando en potenciación o a depresión a largo plazo. ¿Cómo se relacionan estos cambios en la fuerza sináptica con el papel que desempeña el hipocampo en el aprendizaje?

Según se acaba de estudiar, las células de lugar de la formación hipocampal se activan cuando el animal se halla en una ubicación determinada. La información sensorial llega a la circunvolución dentada desde la corteza entorrinal. ¿Este aumento de actividad ocasiona cambios en la excitabilidad de las neuronas de la formación hipocampal? Claramente, la respuesta es sí. Green y Greenough (1986) criaron ratas en ambientes complejos, o en jaulas pequeñas más bien estériles. Los experimentadores extrajeron secciones del hipocampo de estos animales, encontrando que las conexiones sinápticas entre la corteza entorrinal y la circunvolución dentada parecían más

fuertes en las ratas que habían sido criadas ambientes complejos. Mitsuno y cols. (1994) hallaron que cuando las ratas aprendían un laberinto radial, la fuerza de la población de PEPs en el campo CA3 aumentaba. Por lo tanto, cuando los animales aprenden tareas que implican a la formación hipocampal, la experiencia parece inducir el mismo tipo de cambios que los que produce la potenciación a largo plazo.

Más recientemente, los investigadores han desarrollado mutaciones dirigidas contra el gen responsable de la producción de receptores NMDA, los cuales, como se vio en el capítulo 13, son responsables de la potenciación a largo plazo en varias regiones de la formación hipocampal. Dos estudios del mismo laboratorio (McHugh y cols., 1996; Tsien, Huerta y Tonegawa, 1996) produjeron una mutación dirigida del gen receptor NMDA que afectó únicamente a las células piramidales de CA1. Los receptores NMDA de esas neuronas no llegaron a desarrollarse; en todas las demás partes del encéfalo estos receptores eran normales. La figura 14.22 muestra microfotografías de secciones del hipocampo de un ratón normal y de un ratón *knockout* (al que se le ha suprimido un gen), mostrando la hibridación *in situ* del ARN mensajero para el receptor NMDA. Como se puede observar, esta sustancia química falta en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida (véase la **figura 14.22**).

Como cabría esperar, los experimentadores encontraron que la **carencia de receptores NMDA impedía el establecimiento de potenciación a largo plazo** en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida. Además, pese a

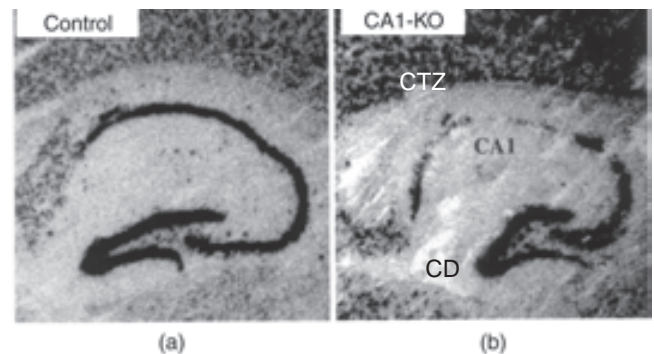


figura 14.22

Efectos de una mutación dirigida (*knockout*) del gen del receptor NMDA expresada sólo en el campo CA1 del hipocampo. Microfotografías de secciones a través del hipocampo en las que se puede observar la hibridación *in situ* del ARN mensajero responsable de la producción de receptores NMDA. (a) Ratón normal. (b) Ratón con mutación dirigida (*knockout* CA1). CTZ = neocorteza, CA1 = campo hipocampal CA1, CD = circunvolución dentada. (De Tsien, J. Z., Huerta, P. T., y Tonegawa, S. *Cell*, 1996, 87, 1327-1338. Reproducido con autorización).

que las células piramidales de CA1 presentaban campos receptores espaciales, estos campos eran más grandes y menos focalizados que los de las células de los animales normales. Por último, los ratones *knockout* aprendieron el laberinto de agua de Morris mucho más lentamente que los ratones cuyas neuronas de CA1 contenían receptores NMDA.

En un sorprendente experimento realizado en el laboratorio de Tsien (Tang y cols., 1999) se efectuó una manipulación genética en ratones que provocó un aumento de producción de una subunidad específica del receptor NMDA —NMDA-R2B— en el prosencéfalo. El canal de calcio de un receptor NMDA que contiene esta subunidad produce un potencial excitatorio postsináptico algo mayor que el de un receptor NMDA que contiene la otra subunidad —NMDA-R2A—. De modo que los PEPs producidos por receptores NMDA del hipocampo, la amígdala, la corteza y los ganglios basales eran algo más pronunciados en los ratones con modificación genética. En consecuencia, la potenciación a largo plazo se reforzó en secciones hipocampales obtenidas de estos últimos. Los animales también aprendieron a encontrar la plataforma en un laberinto de agua de Morris más deprisa que los animales con receptores NMDA normales, lo cual sugiere firmemente que la potenciación a largo plazo hipocampal desempeña una función importante en el aprendizaje relacional. Algunos articulistas han apuntado que dicha manipulación genética podría permitirnos producir animales más perspicaces —o incluso personas más inteligentes—. No obstante, si realmente nos beneficiara tener más subunidades NMDA-R2B en el encéfalo, la selección natural probablemente nos las habría legado. Considerando que la elevada concentración de receptores NMDA ya hace que el hipocampo sea propenso a presentar actividad convulsiva y a sufrir lesiones derivadas de anoxia, probablemente estemos mejor tal como estamos.

Kentros y cols. (1998) encontraron que la potenciación a largo plazo mediada por NMDA parece necesitarse para la consolidación de los campos receptores espaciales de las células piramidales del campo CA1, pero no para su establecimiento a corto plazo. Los experimentadores inyectaron a ratas un fármaco que bloquea los receptores NMDA y situaron a los animales en un nuevo entorno. Las células piramidales de CA1 adquirieron rápidamente campos receptores espaciales, de modo que es obvio que no se necesitaba a los receptores NMDA para que se establecieran dichos campos. Sin embargo, cuando se examinó a los animales al día siguiente, los campos receptores habían desaparecido.

Las experiencias de aprendizaje que implican a la formación hipocampal inducen asimismo cambios bioquímicos que han estado involucrados en la potenciación a largo plazo. Como se estudió en el capítulo 13, cuando los receptores NMDA admiten iones de calcio en la célula,

éstos activan la enzima CaM-KII, que desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica. En efecto, cuando los animales participan en tareas de aprendizaje espacial aumentan los niveles de CaM-KII en la formación hipocampal (Tan y Liang, 1996). Como se mencionó en el capítulo 13, los investigadores han producido en ratones mutaciones dirigidas contra el gen responsable de la producción de CaM-KII. Dichas mutaciones suprimían la potenciación a largo plazo. También causaban un deterioro de la capacidad del animal para aprender el laberinto de agua de Morris (Grant y cols., 1992; Silva y cols., 1992b).

En resumen, una abrumadora cantidad de información indica que la participación de la formación hipocampal en el aprendizaje implica potenciación a largo plazo.

Modulación de las funciones hipocampales por aferencias monoaminérgicas y colinérgicas

Antes se mencionó que la formación hipocampal recibe aferencias de neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Estas neuronas, que inervan amplias regiones del encéfalo, no parecen transmitir información específica que se convierta en parte de las memorias. En cambio, parecen controlar las funciones de procesamiento de la información de la formación hipocampal, lo cual afecta a lo que se aprende.

Al parecer, la serotonina ejerce un efecto supresor sobre el establecimiento de la potenciación a largo plazo en la formación hipocampal. Sandler y Ross (1999) encontraron que la serotonina reducía el tamaño de las espigas dendríticas de las células piramidales del hipocampo, lo que interferiría en la potenciación asociativa a largo plazo. Por el contrario, la noradrenalina tiene efectos facilitadores, especialmente en las sinapsis de las terminaciones de las neuronas entorrinales con las células granulosas de la circunvolución dentada (Dahl y Sarvey, 1989; Klukowski y Harley, 1994; Bramham, Bacher-Svendson y Sarvey, 1997). De hecho, la potenciación a largo plazo en estas sinapsis no requiere la activación de receptores NMDA, pero requiere potenciación de los receptores noradrenérgicos- β .

La dopamina también tiene efectos excitadores sobre la potenciación a largo plazo y, por lo visto, sobre las funciones de la formación hipocampal relacionadas con la memoria. Supuestamente, la plasticidad sináptica es inducida por la simultánea despolarización de neuronas hipocampales y activación de los receptores dopaminérgicos de dichas neuronas. Gasbarri y cols (1996) infundieron 6-HD, una sustancia tóxica para las neuronas dopaminérgicas, en la formación hipocampal. Las infusiones, que destruyeron los axones dopaminérgicos en el campo CA1 y en el subículo, afectaron la actividad del animal en el laberinto de agua de Morris.