ARTICLES

EL PROCESAMIENTO DE LA MEMORIA Y LAS PROPIEDADES DE LOS RECEPTORES EAA

por F. G. Valdecasas

Resumen

Se revisan los recientes descubrimientos que relacionan el aprendizaje y la memoria con la modulación de la plasticidad sináptica en el sistema nervioso central de los mamíferos y las propiedades de los receptores EAA, en especial del NMDA.

INTRODUCCIÓN

El aprendizaje y la memoria son facultades que podemos observar incluso en animales muy inferiores. Gusanos y moluscos han podido ser entrenados a desarrollar un comportamiento condicionado (1). El animal recuerda el estímulo condicionante asociado y responde de acuerdo con la experiencia recibida cuando se presenta de nuevo. Estos procesos están relacionados estrechamente con similares fenómenos que son habituales en animales más superiores como el perro. Es también una demostración indudable de que en todos los seres, aún con sistema nervioso muy simple, existe una permanencia de las informaciones percibidas. Es decir, existe memoria.

LA MEMORIA EN LOS INVERTEBRADOS

La investigación de los mecanismos neurológicos y bioquímicos que forman la base de la memoria es mucho más fácil de hacer en los animales inferiores por la simplicidad de su sistema nervioso y lo elemental de su comportamiento. Los moluscos ofrecen un modelo muy favorable por tener su cerebro constituido por ganglios en los que se situan un número relativamente (entre 100.000 y un millón) reducido de neuronas de gran tamaño, con un soma de hasta un milímetro. Desde los años setenta diversos grupos de investigadores han aclarado la estrecha relación existente entre los aprendizajes condicionados o no condicionados en especies de caracoles marinos tales como el Hermissenda crassicornis (1) y el Aplysia californica (2), y los cambios duraderos de excitabilidad en determinadas neuronas perfectamente identificables.

Del conjunto de la bibliografía publicada hasta los años ochenta en moluscos podemos sumariar los hechos conocidos en los siguientes puntos:

1. Los tres componentes fundamentales de la variación del comportamiento: habituación, sensitización y condicionamiento asociativo - demostrables por ej.: en el reflejo de retracción de las branquias por estímulo tactil del sifón en los moluscos -, dependen de la adaptación o plasticidad de las sinapsis neuronales intercaladas.
2. Las sinapsis responden a los estímulos condicionantes transmitiendo con mayor intensidad, es decir, potenciando la respuesta. Esto se aprecia por el paralelismo entre la variación de la respuesta refleja producida y el potencial excitatorio postsináptico (EPSP) registrado directamente en la neurona motora. Bloqueando el reflejo condicionado, se bloquea el EPSP y a la inversa.
3. La potenciación del EPSP puede durar mucho tiempo (LTP), tanto como persis-

te el reflejo condicionado dependiendo de la intensidad de los estímulos condicionantes y de la reiteración de los ensayos de aprendizaje.

4. El transmisor sináptico en el cerebro de los moluscos es la serotonina (5HT). La potenciación va acompañada de una mayor liberación de 5HT en la presinapsis. La potenciación es así presináptica. La adición de 5HT (pero no de otros transmisores) directamente produce de forma similar potenciación sináptica.
5. En el proceso bioquímico están también imbricados: el cAMP, la entrada de Ca^{++} en la célula y la fosforilización de ciertas proteínas.
6. Incluso en trabajo muy reciente (3) se han demostrado también que se producen cambios estructurales microanatómicos (mayor desarrollo de dentritas) que acompañan a la potenciación presináptica pero que requieren también la presencia de la postsinapsis.

LA MEMORIA EN LOS MAMÍFEROS

La estructura microanatómica del sistema nervioso central de los mamíferos es incomparablemente más complicada que la de los moluscos. El número de neuronas es unas mil veces mayor y la ramificación y sinapsis de las colaterales infinitamente más numerosas. A pesar de esto se han podido demostrar en ellos las mismas relaciones entre la adquisición de memoria y los fenómenos de plasticidad neuronales.

Sin embargo la fisiología de las sinapsis centrales se desconocía por completo hasta hace pocos años. Buscando analogía con las sinapsis periféricas se insistió mucho durante años en el estudio de los transmisores químicos activos en ellas, tales como la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, etc. (4). A mediados de la década de los ochenta se prestó más interés al estudio de otro tipo de neurotransmisores, presentes sólo en las neuronas centrales de los mamíferos, de naturaleza aminoacídica (5).

LOS DOS SISTEMAS NEURONALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el SNC de los vertebrados se distinguen dos clases de sistemas neuronales; el uno llamado "jerárquico" o "específico" y el otro "no específico" o "difuso".

1. El sistema jerárquico está formado por las neuronas de las grandes vías sensitivas, motoras y de asociación entre los centros neuronales. Sus principales características son:
   a. Estar constituido por las neuronas llamadas de proyección cuyo axon, grueso y recubierto de mielina, transportan corrientes de acción a velocidad de más de 50 m/s formando tractos mielínicos bien delineados.
   b. En las vías sensoriales se observan frecuentes "relevos" y diversificaciones en sucesivas agrupaciones, núcleos o centros neuronales, en su camino hacia el cortex. Entre estos centros hay además complejas inter-relaciones constituidas por las fibras y neuronas de asociación. Las vías motoras son más directas; tienen relevos con menor frecuencia. El ejemplo más notable es la vía piramidal que va sin interrupción desde la corteza motora a las células del asta anterior de la médula.
   c. En estos núcleos o centros existen dos clases de neuronas: a) neuronas de proyección o de relevo, que son las que transmiten las señales a largas distancias (hacia el cortex o a otros centros neuronales) y b) neuronas locales, o de axon corto, cuyos axones se ramifican únicamente en la vecindad del soma neuronal. 4) Las neuronas de proyección producen potenciales postsinápticos excitadores (EPSP), mientras que las neuronas locales los suelen producir inhibidores (IPSP).
2. El segundo sistema de que hablábamos, el difuso, actua creando, al mismo tiempo, determinados ambientes sobre grupos celulares amplios. Las diferencias más importantes con el sistema jerárquico son:
   a. Sus neuronas forman núcleos peque-

ños, en especial, en el cerebro medio y tronco del encéfalo.

b. Los axones de estas neuronas son muy finos, conducen muy lentamente (0,5 m/s) carecen de mielina y tienen numerosas varicosidades llenas de transmisores que parece que se vierten de forma difusa sin formar verdaderas sinapsis.

c. Dichos axones se ramifican repetidamente divergiendo en extremo hasta el punto de que muy distintas y amplias partes del SNC pueden ser inervadas por la misma neurona.

TRANSMISORES SINÁPTICOS DEL SNC

En el sistema jerárquico los transmisores de las neuronas de proyección, con mucho las más numerosas, son los aminoácidos naturales dicarboxílicos glutámico (Glu) y aspártico (Asp) y producen siempre potenciales de excitación (6) por lo que se llaman aminoácidos excitadores (EAA). En las neuronas de los circuitos locales los transmisores son los aminoácidos gamma-aminobutírico (GABA) y glicina (Gly). Suelen producir potenciales inhibidores.

En el sistema difuso (que no consideraremos en este estudio pues no se ha demostrado hasta ahora que intervengan en los procesos de memoria), los transmisores más frecuentes son los clásicos de las sinapsis periféricas; noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT) y acetil-colina. Hay además otros muchos, tales como los opiáceos endógenos, la substancia P, la vasopresina, etc. Se presume que son substancias neuroactivas que sirven para "modular" los procesos de información en el cerebro (por ej. el dolor) más bien que para transportar directamente las señales nerviosas.

RECEPTORES SINÁPTICOS DEL SNC

A estas dos clases de transmisores se corresponden otras dos clases de receptores: 1) los unos sensibles a los transmisores excitadores (EAA) (Glu y Asp y 2) y los otros sensibles a los transmisores inhibidores GABA y Gly.

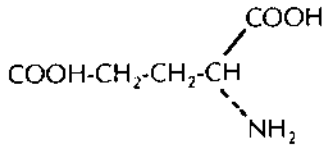
1. Los receptores sensibles a los EAA responden siempre con un potencial postsináptico excitador (EPSP). Se distinguen varias subclases que consideraremos posteriormente.
2. Los receptores inhibidores son a su vez de dos clases. a) los sensibles al GABA que son la mayoría de los que se ubican en el cerebro y b) los sensibles a la Gly que son los más abundantes en la médula espinal. Tanto el bloqueo de los receptores GABA, producido por la acción de la picrotoxina o de la bicuculina, como el de los receptores Gly, producido por la estricnina, da lugar a fenómenos convulsivos.

RECEPTORES DE LOS AMINO-ACIDOS EXCITADORES

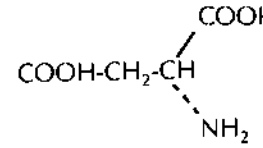
El estudio intensivo a que han sido sometidos los receptores EEA estos últimos años, ha demostrado la existencia de varias subclases. Se les distingue por la naturaleza de los agonistas selectivos (artificialmente hallados) que son fundamentales para su identificación. El más estudiado es el receptor NMDA, llamado así por ser activado por el ácido N-Metil-D-Aspártico. Los otros son: el AMPA, el quiscualato y el cainato (véase en la tabla 1 la fórmula de estos cuatro compuestos). En conjunto a estos últimos se les llama en general "receptores no-NMDA" por no haberse encontrado, hasta ahora, grandes diferencias de acción entre ellos. A estos dos grupos hay que añadir otros receptores últimamente identificados como las cuatro variantes del AMPA (5). El AP4 y en especial el denominado ACPD (posiblemente una variante del quiscualato) tienen una acción bioquímica diferente a través de los inositol-fosfatos.

Aunque todos cuatro se estimulan por los ácidos glutámico y aspártico lo son con distinta sensibilidad; mayor para el glutámico en los No-NMDA y mayor para el aspártico en el NMDA. Además su distribución

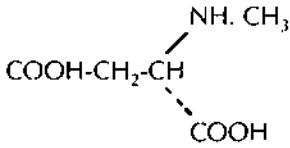
Tabla 1. Aminoácidos excitatorios de los receptores EAA



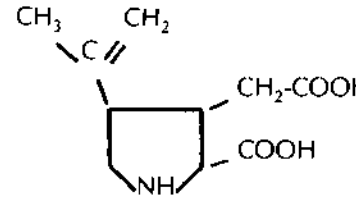
Ac. Glutámico



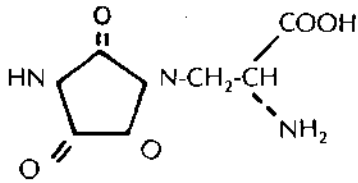
Ac. Aspártico



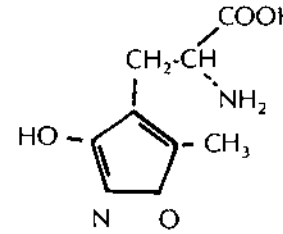
N-metil-D-Aspártico



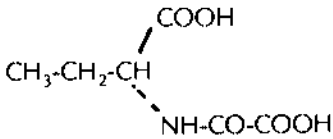
Ac. Kainico



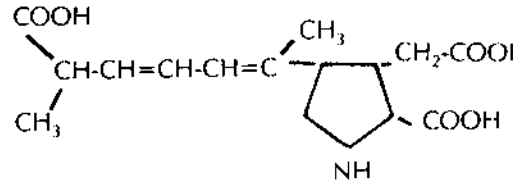
Ac. Quiscualico



AMPA

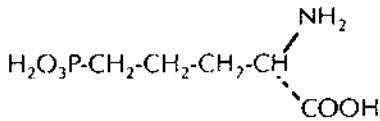


BOAA
(tóxico del Lathyrus Sativus)

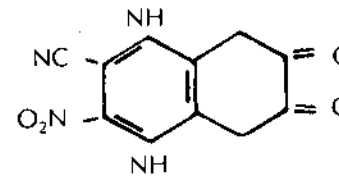


Ac. domoico
(Tóxico moluscos)

Tabla 2. Antagonistas de los receptores EAA



APV
(Antagonista del NMDA)



CNQX
(Antagonista de los no-NMDA)

varía en las diferentes regiones cerebrales. Parece por ello muy sugerente que desempeñan funciones distintas. Al haberse encontrado antagonistas específicos (véase tabla 2) para cada uno de estos dos grupos (NMDA y No-NMDA) ha sido posible el estudio por separado de su funcionalidad encontrándose notables diferencias.

LA PLASTICIDAD SINAPTICA EN LA CORTEZA CEREBRAL

Con el nombre de plasticidad sináptica se conoce al cambio de sensibilidad de esta estructura de forma más o menos permanente. Puede ser positiva (potenciación) o negativa (inhibición). La primera está ligada a una despolarización de la membrana. La segunda a una hiperpolarización. Los receptores más importantes en este proceso son los excitadores.

Como es sabido (8) en toda sinapsis o articulación nerviosa, la transmisión del impulso se hace por la secreción de una substancia química (transmisor) en la terminación de la neurona aferente a la llegada del potencial de axon (acoplamiento electrosecretor) que reacciona con el receptor localizado en la membrana de la neurona siguiente. De esta reacción se sigue la apertura de un canal transmembranal dando paso a cationes (Na^{++}, K^{+}, Ca^{++}, etc.) o aniones (Cl^{-}) y en consecuencia a un cambio en el potencial normal o potencial de reposo de la membrana celular (unos -70 mV). Si disminuye este voltaje –en general por entrada de Na^{+}– se dice que la membrana se despolariza y la excitabilidad aumenta. El potencial de acción (spike) salta al llegar a -18 mV. Véase la fig. 1, tomada de Eccles (19). En consecuencia a la variación de este sentido se le llama "potencial excitador". A la inversa, cuando se hiperpolariza la membrana –en general por salida de cationes K^{+}– la excitabilidad disminuye; "potencial inhibidor".

La sinapsis no constituye, pues, un mero contacto para la conducción de la corriente o señal nerviosa, sino un orgánulo con capacidad de rectificar, aumentar o disminuir la intensidad de la señal recibida, dependiendo ello de la propia sinapsis (es lo que se llama plasticidad) o de otros impulsos moduladores del voltaje de la membrana, producidos ya por otras sinapsis de la misma neurona o por receptores secundarios de la propia sinapsis o aún por receptores de sustancias bioquímicas difusas.

LTP EN LAS NEURONAS CEREBRALES

Los primeros conocimientos (9) sobre "potenciación a largo término" (LTP) en el cerebro de los vertebrados superiores, se obtuvieron en la región CA1 (17) del hipocampo (cuerno de Ammon) de roedores. Hoy se conoce que es un fenómeno general (5). El resultado de estas investigaciones es que también en los mamíferos se puede obtener la LTP en las sinapsis como reacción paralela a un reflejo condicionado (18). En el clásico condicionamiento de la membrana nictitante del conejo por ej. se procede del siguiente modo. Un grupo de animales reciben un estímulo sonoro conjuntamente con choque eléctrico periorbital; se hacen suficientes (unos 80) ensayos diarios durante 3 días. Otro grupo recibe los mismos estímulos pero de forma arbitraria, nunca al mismo tiempo. Un tercer grupo no recibe estímulo alguno. La retracción de la membrana nictitante es el efecto medido. Las neuronas de la región CA1 del hipocampo intervienen en el reflejo.

El reflejo condicionado se manifiesta claramente en los animales que recibían los estímulos conjuntamente y dura días. Al mismo tiempo en "cortes" (slices) de la región citada del hipocampo de los animales sacrificados tras el condicionamiento se demuestra, por toma directa intracelular, la potenciación persistente del EPSP en las neuronas piramidales de la región CA1. El estímulo eléctrico directo de las vías sensitivas en cortes permite reproducir los mismos fenómenos a nivel celular. Si se bloquea selectivamente el receptor NMDA (9,11), desaparece el aumento del EPSP de las células CA1 y paralelamente el reflejo condicionado. Se demuestra con esto no sólo la relación entre el aprendizaje y la LTP a nivel sináptico, sinó también la intervención en el proceso del receptor concreto NMDA.

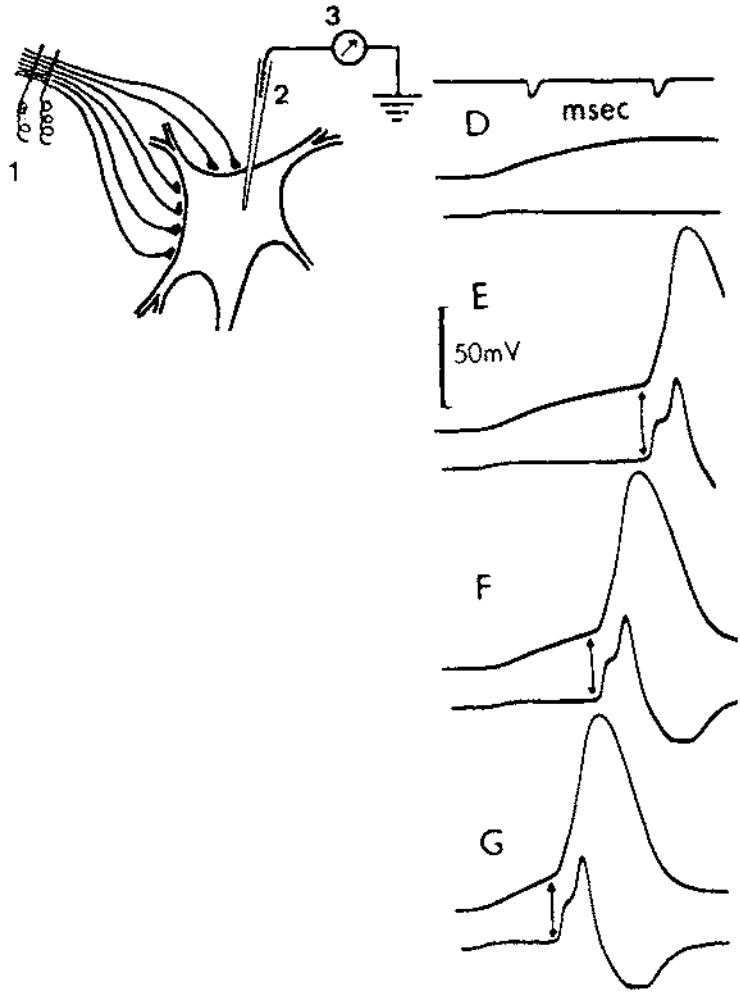


Fig 1. Tomada de Eccles (19) que ilustra el funcionamiento de las sinapsis. A la izda. esquema del sistema de registro del potencial postsináptico. Célula motora del asta anterior de la médula. 1.- Electrodos estimulantes de las fibras nerviosas aferentes. 2.- Electrodo intracelular para el registro de potenciales postsinápticos. 3.- Voltímetro. D a G.- Registros intracelulares obtenidos con estímulos de intensidad creciente. Las curvas superiores registran el potencial intracelular (potencial de reposo -70 mV). Las curvas inferiores registran el salto del potencial de acción en el nervio periférico. La flecha de doble cabeza indica el momento de la descarga de un impulso simultáneo con el "spike" del cilindroeje al disminuir el potencial de membrana a -18 mV. El único efecto del aumento intensidad del estímulo sináptico es la más temprana generación del impulso postsináptico.

DIFERENCIAS FUNCIONALES DE LOS RECEPTORES EAA

Sin embargo, no en todo el SNC los fenómenos son idénticos. En la región CA3, también del hipocampo, las células piramidales reciben dos clases de fibras excitadoras: 1) fibras procedentes del fascículo comisural y 2) las llamadas fibras musgosas, nacidas de las neuronas de los granos de la fascia dentata. Las fibras musgosas tienen sus dendritas más próximas al soma celular que las comisurales, tanto anatómica como electrónicamente.

Estimulando (10) separadamente las dos clases de fibras, al mismo tiempo que un electrodo intracelular registra los EPSP de una sóla neurona piramidal de la referida región CA3 obtenemos tanto por la estimulación (se necesita frecuencia alta de 100 Hertz o más, durante breves segundos) de unas fibras como de las otras LTP. La potenciación declinaba asimismo por igual durante los primeros 15 minutos pero después se mantenía estable durante horas. Parecía, pues, que ambos fenómenos eran completamente iguales y semejantes a los obtenidos en CA1.

No es así. Aún siendo dos fibras de las mismas características excitadoras, el substracto bioquímico subyacente es distinto. La potenciación de las sinapsis de las fibras comisurales desaparece al aplicar el antagonista selectivo APV del receptor NMDA, mientras que la de las fibras musgosas permanece. Lo mismo sucede si bloqueamos la entrada de iones Ca^{++}. Esto demuestra que las fibras musgosas de los granos producen potenciación por mecanismo completamente distinto del de las fibras comisurales.

En las fibras comisurales la potenciación duradera requiere la funcionalidad del receptor NMDA y la entrada de iones Ca^{++} mientras que en las musgosas no. Todo indica que la LTP de las fibras musgosas es presináptica, es decir, por aumento de la cantidad de transmisor liberado, mientras que el de las comisurales es postsináptico, por sensibilización del receptor.

POSIBLES MOTIVOS DE ESTA DUPLICIDAD DE SINAPSIS

Para comprender los procesos del aprendizaje no basta con establecer el paralelismo entre reflejo condicionado y plasticidad sináptica. Es necesario comprender en que consiste y a que se debe la LTP en el receptor NMDA que es el que, al parecer, el responsable.

El receptor NMDA es muy complejo. Su canal iónico es permeable tanto a cationes monovalentes como divalentes. Además, a más del centro activo principal, específico para los aminoácidos dicarboxílicos, tiene otros cuatro centros: uno sensible a la Gly, un segundo reacciona con el ion Zn^{++}, un tercero lo hace con el ión Mg^{++} y por último existe un cuarto que reacciona con un fármaco sintético anestésico-disociativo; la "fenciclidina".

De estos cuatro centros activos (binding-sites) el más estudiado es el que reacciona con el Mg^{++}. Este ión produce el bloqueo del canal sináptico, bloqueo subordinado al diferencial de voltaje (voltaje-dependent). En condiciones normales el canal está bloqueado por Mg^{++} y sólo se desbloquea cuando la polarización de la membrana se reduce. Entonces penetran al interior celular los iones Na^{+} y Ca^{++}.

La permeabilidad al Ca^{++} y el bloqueo por Mg^{++} del canal sináptico son importantes características del NMDA que le distingue de los otros receptores EAA. El Ca^{++} en el interior celular actua como un segundo mensajero promoviendo la activación de la protein-quinasa C (PKC). Utilizando un ligando radioactivo sumamente selectivo de la PKC se ha demostrado que los cambios específicos de la memoria producen en el hipocampo de conejos un aumento considerable de este enzima (11). Este aumento se localizaba, en los primeros días después del condicionamiento, más intensamente en la región de los somas y núcleos de las células piramidales, para pasar más tarde la mayor concentración a la zona de las arborizaciones dentríticas. Esto sugiere una neoformación de PKC en el soma y su posterior localización en las sinapsis. Otro factor implicado es

una proteina G similar a las que intervienen en los receptores muscarínicos y en la retina.

De todo esto se sugiere que el receptor NMDA al facilitar la penetración del Ca^{++} es el factor que desencadena el complicado proceso de la LTP vía PKC. Pero, como indicamos, es necesario bajar el voltaje a menos de -50 mV para que desaparezca el bloqueo Mg^{++}. Esta función la cumple la activación simultánea de los receptores No-NMDA (quiscualato y cainato) que no sufren el bloqueo por Mg^{++} y despolarizan la membrana lo suficiente para que el canal del receptor NMDA se pueda abrir. La penetración del Ca^{++} actúa como segundo mensajero y desencadena el proceso mencionado que termina en la LTP en el que es un mediador central el enzima "proteinquinasa C" (PKC). Los dos receptores funcionan así conjuntamente. La LTP se debe al receptor NMDA y por ello es un efecto post-sináptico. Pero este receptor necesita la presencia duradera del transmisor para que se despolarice suficientemente la membrana y se abra el canal de Ca^{++} a la llegada del impulso nervioso. Por ello la frecuencia de la estimulación tiene importancia en la producción de la LTP.

PLASTICIDAD ESTRUCTURAL

El cambio de la capacidad funcional sináptica se ha de corresponder con un cambio estructural. Los fenómenos de "sensitización" y "habituación" (8), rápidos y pasajeros se explican por un aumento o disminución de los receptores activos. El aumento puede ser por "exteriorización" de receptores que estarían en el interior celular, es decir, inasequibles al transmisor químico o, en el caso contrario por el fenómeno inverso (interiorización). La potenciación duradera (LTP), necesaria base de la memoria, debe suponer un aumento real, del número de receptores por síntesis "de novo" (activación del gene correspondiente). La acumulación de PKC en la región del soma neuronal en los primeros días del condicionamiento (11) y su paso posterior a la región de las dendritas donde radican las sinapsis habla en favor de esta hipótesis.

Aún más interesante es el hecho de la relación con las conexiones neuronales. Se puede demostrar por ejemplo que durante los primeros meses del desarrollo (tanto en crias de mamíferos como en renacuajos) se modifican y establecen definitivamente las conexiones retinianas con la corteza visual. En este proceso es fundamental la experiencia de estímulos recibidos por la retina. El periodo durante el cual se modifican las conexiones visuales (dos-tres meses) se le denomina "periodo crítico". Por medio de un "ensayo estandard" de dominancia y selectividad de orientación (12) se pueden demostrar estas modificaciones, modificaciones que se impiden por la acción de un bloqueante del receptor NMDA.

Aún más interesante es el hecho de la relación con las conexiones neuronales. Ya en el año 1967 (20) F. Valverde observó que la deprivación de la luz en el ratón recien nacido producía una ausencia de desarrollo de las espinas neuronales de la región visual del cortex indicando claramente la necesidad de la transmisión de impulsos retinianos para el desarrollo de las conexiones retino-cerebrales.

Más recientemente se ha podido demostrar que durante los primeros meses del desarrollo (tanto en crias de mamíferos como en renacuajos), confirmando funcionalmente las observaciones morfológicas citadas (20) se modifican y establecen definitivamente las conexiones retinianas con la corteza visual. En este proceso es fundamental la experiencia de estímulos recibidos por la retina. El periodo durante el cual se modifican las conexiones visuales (dos-tres meses) se le denomina "periodo crítico". Por medio de un "ensayo estandard" de dominancia y selectividad de orientación (12) se pueden demostrar estas modificaciones, modificaciones que se impiden por la acción de un bloqueante del receptor NMDA.

Pues bien, las modificaciones funcionales se corresponden con modificaciones de conexión definitiva. En el Xenopus laevis, cada lóbulo del tectum recibe impulsos binoculares formando "mapas topográficos" acoplados (13). Haciendo girar a un

ojo 90 grados, durante el periodo crítico, los mapas inicialmente acoplados se desacoplan pero a los dos-tres meses vuelven a estar reorientados. Esta reorientación ocurre sólo durante el periodo crítico. Más tarde se pierde esta capacidad de reorientación. Sin embargo por la acción del N-metil-D-Aspártico (el estimulante selectivo del receptor NMDA) se puede conseguir que animales que ya han pasado del periodo crítico logren la reorientación de sus campos visuales.

EXCITO-TOXICIDAD Y AMINOÁCIDOS EXCITOTÓXICOS

No podemos por menos de mencionar por último la sorprendente toxicidad que manifiestan los receptores EAA. Un estímulo intenso de ellos por los aminoácidos excitadores produce la muerte neuronal. Los bloqueantes específicos del receptor NMDA impiden este efecto, lo mismo que lo hace también el bloqueo de la entrada del calcio. Todo sugiere la posibilidad de la relación causal entre la absorción de estos aminoácidos, en especial del posible paso ocasional a líquido cefaloraquideo, y algunos síndromes patológicos de la clínica (16). Por ejemplo, el latirismo o enfermedad producida por la ingestión de la planta Lathyrus sativus, cuyo agente tóxico; beta-oxalilamino-alanina (BOAA), es un poderoso estimulante de los receptores EAA y tiene efectos neurotóxicos que se pueden impedir con los bloqueantes de estos receptores. Otro caso de intoxicación ocasional por agente excitotóxico es el producido por el ácido domóico, un aminoácido dicarbocílico de acción parecida al glutámico presente en cierta clase de moluscos. Los síntomas de neurotoxicidad se corresponden a los experimentales del ácido glutámico.

Hay también motivos para sospechar que otras muchas patologías se pueden también relacionar (l.c.), tales como las crisis epilépticas, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, el parquinsonismo, la demencia pugilística y aún también algunas psicopatías.

TRASCENDENCIA DIETÉTICA

El ácido glutámico, a más de estar en todos los alimentos naturales, pues es un componente habitual de todas las proteínas, en algunas está en cantidades desusadas, tal como sucede en la proteína del trigo o "gluten" de donde le viene su nombre. Pero, además de esto, en forma pura de "monoglutamato de sodio" (MSG) es elemento fundamental de los "aditivos alimenticios" para la confección de sopas, alimentos infantiles, etc.

Hasta el momento no se ha relacionado su ingestión con ningún proceso neurológico, ya que el glutámico no pasa la barrera hematoencefálica. Pero esto es una cosa y otra el que en casos particulares, por ej. animales inmaduros, se produzcan acciones tóxicas como se ha demostrado experimentalmente. Las neuronas más sensibles son las que se encuentran en el hipotálamo y en el nucleus arcuato, que carecen de barrera hemato-encefálica, neuronas que rigen la función neuroendocrina. Precisamente en estos animales inmaduros la ingestión de MSG produce una deficiencia neuroendocrina relacionada. ¿Podrían las dietas infantiles artificiales con grandes dosis de MSG producir fenómenos tóxicos en niños prematuros, que luego se harían aparentes con posterioridad? Es una interrogante más de las muchas que plantean los conocimientos adquiridos de estos receptores, por otra parte tan extraordinariamente interesantes por su trascendencia en el procesamiento de la memoria.

BIBLIOGRAFIA

1. **D. L. Alkon,** El aprendizaje de una caracol marino. Investigación y Ciencia, septiembre 1983.
2. **E.R. Kandel y J. H. Schwartz, Molecular Biology of Learning:** modulation of transmitter release, Science, 218, 433, 1982.
3. **D. L. Glanzman, E. R. Kandel y S. Schacher,** Target Dependent Structural Changes Accompanying Long-term Synaptic Facilitation in Aplysia neurons, Science, 249, 799, 1990.
4. **J. B. Martin, S. Reichlin y K. L. Bick,** Neurosecretion and Brain Peptides, Raven Press, 1981, New York.
5. **R. G. Nicoli, R. C. Malenka y J. A. Kauer,** Functional Comparison of Neurotransmitter Receptor Subtypes in Mamalian Central Nervous System. Physiological Rev., 70, 513, 1990.
6. **D. R. Curtis and J. C. Watkins,** Acidic Amino Acids with Strong Excitatory Action on mamalian neurons. J. Physiol. 1963, 166. Esta fué la primera publicación que demostraba la capacidad excitatoria de los aminoácidos dicarboxílicos. Sin embargo no se prestó atención a ellos hasta veinte años después.
7. **D. T. Monaghan, R. J. Bridges and C. W. Cotman,** The excitatory Amino Acis Receptors. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1989, 365.
8. **F. G. Valdecasas,** La Sinapsis (clave de la informática celular). Rev. de la R. Academia de Medicina, 2,11, 1987.
9. **G. L. Collingride, S. J. Kehl and H. McLennan,** Excitatory Amino Acids in Synaptic Transmission in the Schafter collateral-commisural pathway of the rat hyppocampus. J. Physiol. 334, 33, 1983.
10. Comparison of Two Forms of Long Term Potentiation in Single Hippocampal Neurons, **R. A. Zalutsky and R. A. Nicoll.** Science, 248, 1619, 1990.
11. **J. M. Olds, M. L. Anderson, D. L. McPhie, L. D. Staten, and D. L. Alkon.** Imagin Memory–Specific Changes in the Distribution of Protein Kinase C in the Hippocampus. Science, 245, 1989, 886.
12. **A. Kleinschmidt, M. F. Bear and W. Singer,** Blockade of "NMDA" Receptors Disrupts Experience Dependent Plasticity of Kitten Striate Cortex. Science, 238, 249, 1987.
13. **S. B. Udin and W. J. Scherer,** Restoration of the Plasticity of Binocular Maps by NMDA after Critical Period in Xenopus. Science, 249, 669, 1990.
14. **J. Ferrater Mora,** Enciclopedia de Filosofía, Alianza Editorial, Madrid 1988.
15. **Aristóteles,** De la memoria y el recuerdo, trad. de F. Samaranch, Ed. Aguilar, Madrid 1964.
16. **J. W. Olney,** Excitotoxic Amino Acids and Neuropsychiatric disorders. Ann. Rev. of Pharmacol. 1990, pág. 46.
17. Para la localización de las regiones cerebrales véase un atlas cerebral topográfico, v. gr.: "Topographischer Hirnatlas der Katze" por **F. Reinoso Suarez. E. Merck, Darmstadt,** 1961.
18. **D. L. Alkon and H. Rasmussen,** A Spatial-Temporal Model of Cell Activation. Science, 239, 998, 1988.
19. **J. C. Eccles,** The Inonic Mechanism of Postsynaptics inhibition. Nobel Lectures, Diciembre 11, 1963. Elsevier Publishing Company, Amsterdam.
20. **F. Valverde,** Apical Dendritic Spine of the Visual Cortex in the Light Deprivation in the Maus. Exp. Brain Research, 337, 1967.