

## I

### ESTRUCTURA DE LAS NEURONAS NATURALES

**Ramón Anadón Álvarez**

*Universidade de Santiago de Compostela*

#### 1. INTRODUCCIÓN

Los animales presentan pautas de conducta diversas que incluyen acciones o movimientos en respuesta a estímulos. Esas acciones organizadas reposan en la capacidad de unas células para recibir, elaborar y enviar información, las neuronas, y de sistemas como el muscular capaces de responder a las órdenes neuronales. Aunque la capacidad de responder a estímulos externos es general a los seres vivos, incluidos las bacterias y las plantas, sólo los animales poseen los complejos entramados de neuronas llamados sistemas nerviosos. La presencia de neuronas y redes neuronales es pues un elemento distintivo de los animales. Dentro de éstos existen otras células que pueden compartir con las neuronas determinadas características, como la de ser excitables.

Dentro de un libro dedicado a las neuronas naturales y artificiales es interesante resaltar algunas diferencias fundamentales entre éstas. Las neuronas son elementos vivos que, como otras células, se originan durante el desarrollo embrionario y se autoensamblan siguiendo un programa contenido en los genes. En los mamíferos no se originan nuevas neuronas pasado el período postnatal (salvo contadas excepciones), por lo que las que tenemos no son reemplazables. Sin embargo, las prolongaciones neuronales, y sus relaciones con otras neuronas, pueden experimentar cambios morfológicos y funcionales a lo largo de toda la vida del individuo. Asimismo, en el sistema nervioso periférico las neuronas tienen una notable capacidad de reparar prolongaciones dañadas.

Estudiaremos a continuación algunas características estructurales y funcionales que permiten diferenciar las neuronas de otras células no neuronales.

## **2. MORFOLOGÍA DE LAS NEURONAS**

### **2.1. Tamaño y forma neuronal**

La forma y el tamaño de las neuronas son muy diversos, y en cada zona del sistema nervioso se encuentran morfologías características. Por el tamaño de su cuerpo celular, o pericarion, se distingue frecuentemente entre neuronas pequeñas, medianas y grandes, aunque ésto no nos dice mucho acerca de estas células, más información nos la proporciona su morfología.

Aunque parezca de perogrullo, una neurona tiene que tener aspecto de neurona. A esta noción se ha llegado como consecuencia de estudios con métodos de tinción que permiten teñir y observar una neurona concreta entre una pléyade de neuronas y otras células. Entre ellos están el clásico método de Golgi empleado por Cajal en sus estudios sobre organización del sistema nervioso, o métodos modernos inmunocitoquímicos o con trazadores que proporcionan imágenes equivalentes. Todas las neuronas, o su inmensa mayoría, son células de aspecto complicado, con largas prolongaciones que surgen de una zona celular más dilatada que contiene el núcleo de la célula y una parte del citoplasma íntimamente relacionada con el núcleo, el pericarion (figura 1). Además de tener longitudes francamente llamativas en relación al tamaño del pericarion, esas prolongaciones se ramifican más o menos extensamente, abarcando en ocasiones regiones amplísimas en proporción al tamaño del animal. En los sistemas nerviosos de muchos animales existen también células de sostén, las células gliales, que frecuentemente presentan también muchas prolongaciones y que podrían confundirse por su aspecto con algún tipo de neuronas pequeñas. No sólo el tamaño de las prolongaciones puede servir para diferenciarlas, sino también el aspecto de éstas. Esa morfología compleja hay que relacionarla además con la capacidad de producir cambios momentáneos de los potenciales de membrana, es decir, de la composición iónica a ambos lados de la membrana plasmática, que se propagan a través de ésta, y la capacidad de incidir en los potenciales de membrana de las células con las que contactan.

### **2.2. Tipos de prolongaciones neuronales**

Las neuronas más típicas de los vertebrados tienen dos clases de prolongaciones bien diferentes morfológicamente, las prolongaciones protoplásmicas o dendritas,

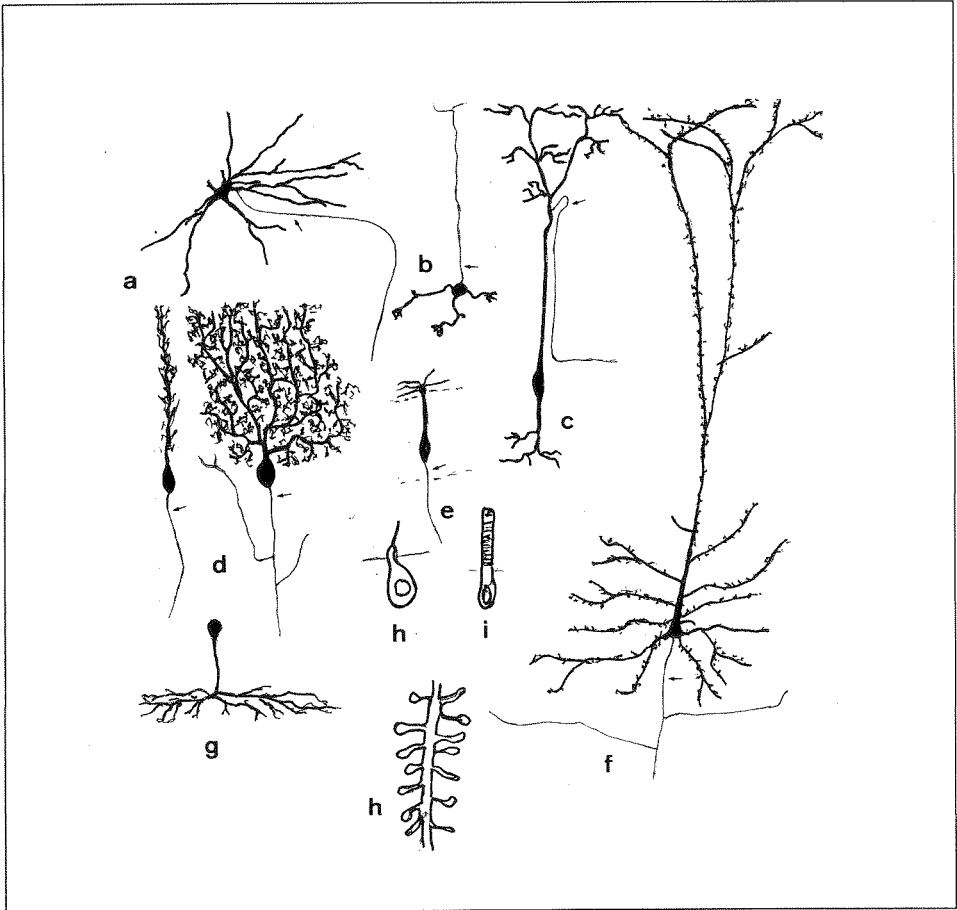
y los cilindro-ejes o axones (figura 1.a-1.f). Son llamadas neuronas heteropolares. Las dendritas son expansiones del pericarion que se van ramificando más o menos profusamente cerca de su inicio a medida que se adelgazan. Los orgánulos celulares del pericarion se prolongan en esas dendritas, variando gradualmente su contenido organelar a medida que nos alejamos de éste. En ese sentido pueden considerarse una mera prolongación del pericarion (figuras 1, 3.a). Por contra, el axón surge de una zona de composición citoplásmica diferenciada, el cono axónico, suele tener un calibre homogéneo en largos trayectos, y generalmente se ramifica dando las ramas laterales en ángulo recto (figuras 1, 2, 3.a). Además, sus partes terminales muestran pequeños engrosamientos o botones terminales, a veces formando sartas de cuentas. Esta dualidad morfológica de las prolongaciones neuronales se corresponde generalmente con una especialización funcional de la neurona típica, que posee una polarización funcional básica. El árbol dendrítico y el pericarion constituyen partes receptoras de la célula que, en respuesta a la estimulación por otras células, producen potenciales de membrana de diferente magnitud según la intensidad de estimulación, que se propagan por la membrana atenuándose a medida que nos alejamos del punto de estimulación: son los llamados potenciales graduados. Por el contrario, el axón responde a la estimulación con potenciales todo-o-nada o potenciales de acción: una vez iniciados se propagan sin atenuación a lo largo del axón hasta sus botones terminales, que constituirán la parte transmisora.

No todas las neuronas tienen este patrón dual de prolongaciones. Por ejemplo, las neuronas de las medusas y otros celentéreos, animales de organización muy primitiva, no presentan esa diferenciación entre dendritas y axones desde el punto de vista morfológico o funcional, siendo todas sus prolongaciones equivalentes. A esas células se las suele denominar neuronas isopolares. En nuestra retina, al menos uno de los tipos neuronales encontrados no presenta tampoco una distinción morfológica o funcional de sus prolongaciones. Se trata de las células amacrinas, descritas y denominadas así por Cajal (figura 1.g). Se conocen algunos otros ejemplos de neuronas anaxónicas muy sencillas en vertebrados (figura 1.h-1.i).

### *2.2.1. Dendritas*

Puede haber una o varias dendritas en una neurona, que dentro del tejido nervioso pueden presentar o no una orientación definida (figura 1). Algunas neuronas bastante especializadas presentan sobre sus dendritas unos pequeños salientes a modo de alfileres o palillos denominados espinas dendríticas, que reciben contactos sinápticos de axones de otras células y aumentan extraordinariamente la superficie de la célula destinada a esos contactos (figura 1.d, 1.h, 1.k). Estas últimas neuronas suelen presentar aspectos inconfundibles, caracterizando determinadas regiones del encéfalo, como ocurre con las células de Purkinje del cerebelo (figura

1.d) o las células piramidales de la corteza cerebral (figura 1.f). En cambio, las células con dendritas escasamente ramificadas y sin espinas ofrecen menos oportunidades para la relación sináptica con otras células (figura 1.b). Es posible estudiar las características de las dendritas de una neurona con razonable facilidad porque en general recorren distancias relativamente cortas desde el cuerpo neuronal en que se originan.

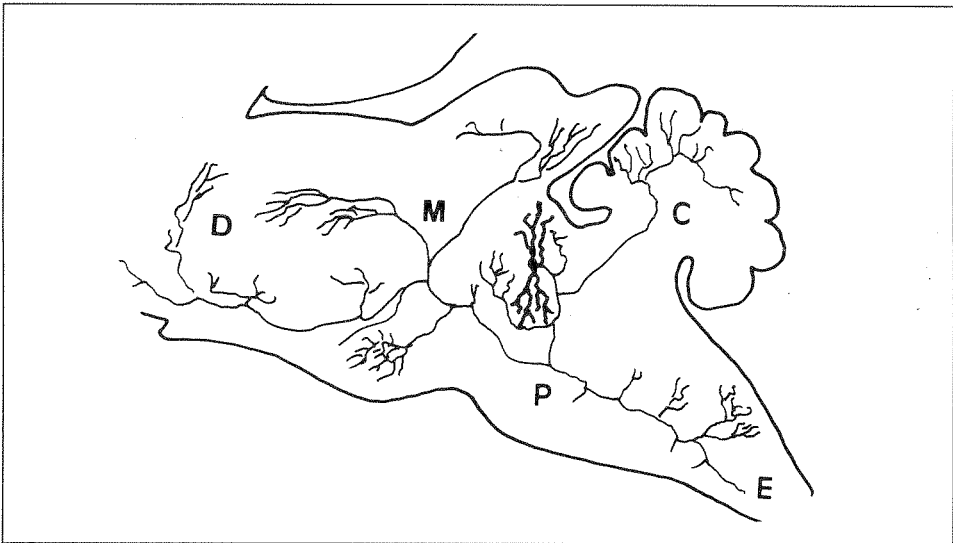


**Figura 1.** Dibujo esquemático de algunas neuronas de vertebrados. a) Célula del asta motora anterior de gato. b) Gránulo del cerebelo de pintarroja. c) Célula de axón en cayado del techo óptico de camaleón. d) Célula de Purkinje del cerebelo vista de perfil y de plano. e) Neurona olfatoria. f) Célula piramidal de la corteza cerebral. g) Célula amacrina de la retina. h) Neurona anaxónica del órgano del receso preóptico de sapo. i) Fotorreceptor larvario de lamprea. j) Detalle de una dendrita con apéndices laterales (espinas). Las flechitas señalan a los axones, sólo representados en su trayecto inicial. Redibujados en su mayoría de Cajal [Cajal, 1909-11].

### 2.2.2. Axones

Así como la extensión y complicación del árbol dendrítico de una neurona nos está indicando sus posibilidades de recibir contactos sinápticos de otras células, o aferencias, la longitud, riqueza de la ramificación axonal y lugares donde ocurre ésta nos darán información de las células con las que la neurona puede establecer contactos sinápticos (eferencias). En algunas neuronas, la longitud de su axón es pequeña y el lugar donde éste se ramifica está próximo al pericarion. Esas células, denominadas frecuentemente neuronas de tipo Golgi II, establecen por tanto contactos de tipo local en el sistema nervioso. El método de Golgi aplicado magistralmente por Cajal puede dar una idea muy precisa de estas prolongaciones.

Otras neuronas, por el contrario, presentan axones de largo recorrido que sólo excepcionalmente pueden estudiarse en toda su extensión con el método de Golgi (figura 2). Son las denominadas células de tipo Golgi I. Diversas técnicas nos permiten estudiar estos axones. Por ejemplo, algunas técnicas se basan en el transporte de sustancias trazadoras que son captadas por la célula por medio de sus dendritas, pericariones o axones (como aminoácidos marcados radiactivamente que la célula los incorpora a sus proteínas, o proteínas exógenas con actividad enzimática o no, u otras sustancias). Esos trazadores han de poder visualizarse después de un tiempo apropiado de transporte. Otras técnicas incluyen la inyección con micropipetas



**Figura 2.** Dibujo esquemático de una neurona del locus coeruleus de un ratón mostrando la extensión de sus ramas axonales en el encéfalo. C, cerebelo; D, diencéfalo; E, médula espinal; M, mesencéfalo; P, puente de Varolio. (Según Schreiberman [Bullock y col., 1977]).

de trazadores en la célula que difunden por todo el citoplasma llenando hasta sus últimos recovecos. Las primeras utilizan la actividad normal de la célula para incorporar el trazador: en el pericarion, y en parte en las dendritas, la célula fabrica las proteínas que serán utilizadas en otras partes de la neurona. Por ello las neuronas poseen unos sistemas de transporte específicos y altamente eficientes para asegurar la distribución o retorno de diferentes materiales a lo largo del axón, en lo que se ha denominado flujo axonal. El transporte puede ocurrir tanto desde el cuerpo de la neurona hacia el extremo del axón (ortógrado o anterógrado) o desde éste hacia el pericarion (retrógrado). Las técnicas de llenado individual de una neurona por difusión de un trazador permiten además identificar inequívocamente una célula a la que previamente se ha estado registrando su actividad eléctrica.

### **3. SINAPSIS**

Hasta ahora hemos ido viendo algunas características morfológicas de las dendritas y de los axones, sin atender a las relaciones interneuronales. Como un principio básico de su Doctrina Neuronal, Cajal estableció hace más de un siglo que esas relaciones se establecían por contigüidad «besos protoplásmicos» de dos elementos, un terminal axónico por un lado y una dendrita o un pericarion por el otro, sin que existiera continuidad de protoplasmas. Esa noción de relación por contacto fue básica para comprender el funcionamiento del tejido nervioso, acuñándose años más tarde por Sherrington el término de sinapsis para dicha relación. Esta idea ha sido confirmada con el empleo de la microscopía electrónica, que también añadió nuevos detalles a esta relación. La combinación de los métodos de trazado axonal con la microscopía electrónica, ha hecho posible estudiar con gran detalle en algunas regiones del sistema nervioso los tipos celulares con los que contacta una variedad concreta de neurona, así como las características de las sinapsis y las regiones neuronales que reciben dichos contactos. Sin duda las conexiones intraretinianas constituyen uno de los ejemplos mejor conocidos.

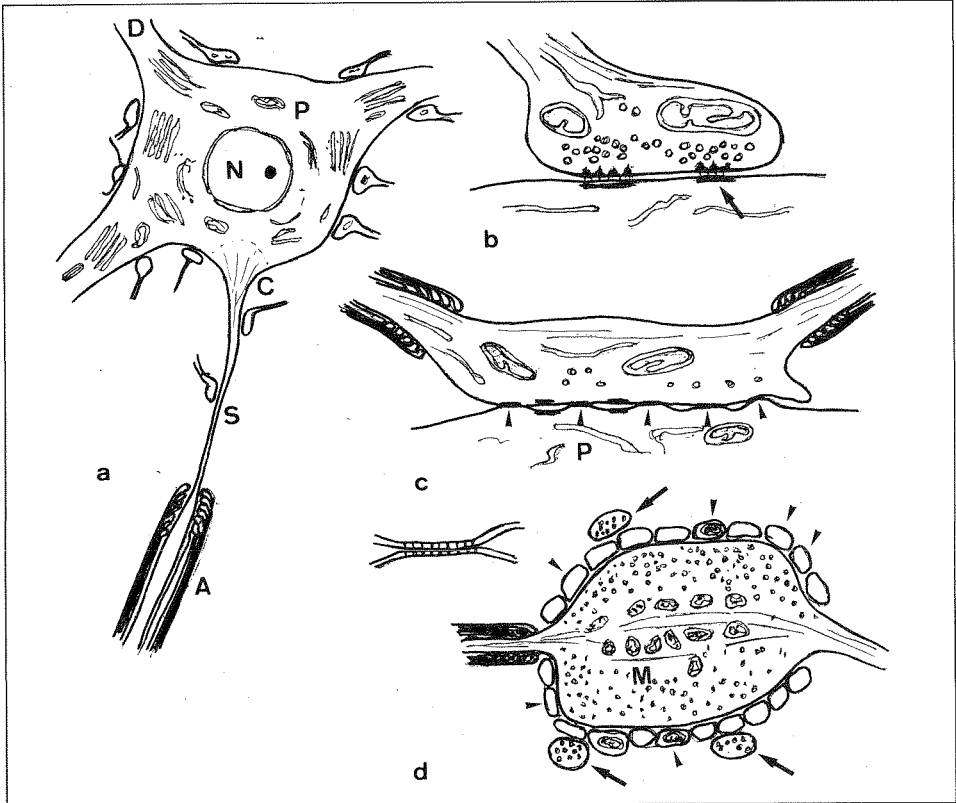
#### **3.1. Sinapsis químicas**

Existen dos grandes modelos de relación. La estructura básica de una sinapsis del primer tipo consta de dos elementos, uno presináptico (generalmente un terminal axónico, pero en unos pocos casos una dendrita o muy excepcionalmente un pericarion) y otro postsináptico (una dendrita o un pericarion en muchos casos, pero también en otros un terminal axónico o un segmento inicial del axón) separados por una estrecha hendidura de espesor homogéneo (figura 3.b). Aparte de algunos orgánulos comunes con otras partes de la célula (mitocondrias, retículo endoplasmático

liso, microtúbulos, etc.), el contenido más característico del elemento presináptico son unas pequeñas vesiculitas membranosas que contienen las sustancias activas en la sinapsis, asociadas a la membrana que mira a la hendidura que suele tener un aspecto característico por el depósito de material sobre ella. Parte del contenido de esas vesículas se descargará hacia la hendidura sináptica y el elemento postsináptico por fusión total o parcial de la membrana de la vesícula con la membrana sináptica cada vez que llegue una señal eléctrica al terminal a través del axón. La membrana plasmática del elemento postsináptico suele también tener densificaciones, denominadas densificaciones postsinápticas, pero interesantemente posee receptores para las moléculas transmisoras liberadas. Esta sinapsis transmite información desde el elemento presináptico hacia el postsináptico a través de las moléculas liberadas, denominándose sinapsis química (figura 4). La transmisión es pues unidireccional, y además necesita un pequeño período de tiempo (del orden de 1 ms) para producirse, o retardo sináptico. En nuestro sistema nervioso, la mayoría de las sinapsis responden a este tipo químico general.

### 3.2. Sinapsis eléctricas

En algunas regiones del sistema nervioso de algunos peces, o de algunos animales invertebrados (gusanos, cangrejos, etc.), se pueden encontrar con relativa frecuencia sinapsis nerviosas que responden a otro modelo: las membranas presináptica y postsináptica se tocan en algunos puntos a través de unas áreas especializadas, denominadas uniones comunicantes o de hendidura (*gap junctions*), que permiten una comunicación directa de los espacios iónicos internos de las dos células (figura 3.c). Las señales eléctricas que llegan a la sinapsis por un elemento se propagan directamente a la otra célula, con lo cual no existe el retardo en la transmisión característico de las sinapsis químicas. Otra diferencia es que la transmisión es generalmente bidireccional, aunque en algunas de ellas hay rectificación siendo unidireccionales. Estas sinapsis permiten una mayor velocidad en la conducción de información entre neuronas, y como tal son frecuentemente usadas en circuitos de escape en peces e invertebrados. En otras ocasiones, están más bien relacionadas con una armonización del funcionamiento de elementos neuronales equivalentes, como es el caso de las uniones comunicantes existentes entre células horizontales de la retina, o en centros de comando de la descarga de peces eléctricos. Los elementos que entran en contacto pueden ser pericariones, dendritas o axones en cualquiera de las combinaciones. Estas sinapsis reciben el nombre de sinapsis eléctricas si esa es la única especialización. En muchas ocasiones, sin embargo, existen simultáneamente uniones comunicantes y zonas de sinapsis química en un mismo terminal axónico, denominándose en este caso como sinapsis mixtas.



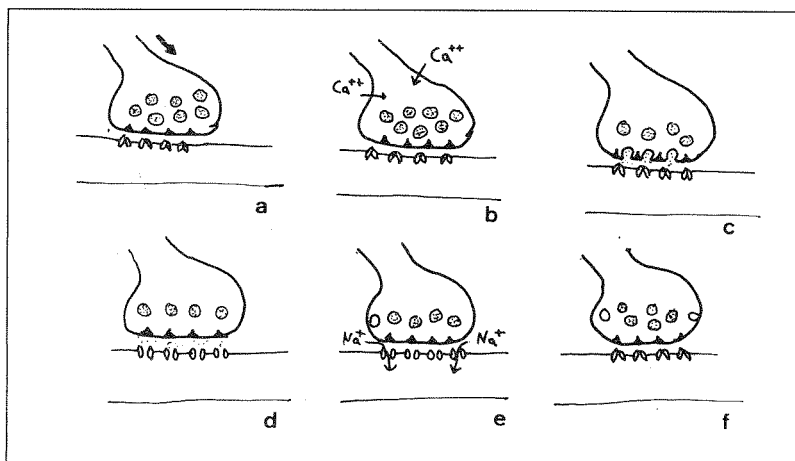
**Figura 3.** Representaciones esquemáticas de la ultraestructura neuronal (a), y de contactos sinápticos (b-d). a) Neurona mostrando el núcleo (N), pericarion (P), origen de las dendritas (D), como axónico (C), segmento inicial del axón (S) y axón con vaina de mielina (A). También están representados algunos botones sinápticos. b) Esquema de una sinapsis química mostrando «áreas activas» (flecha) y vesículas sinápticas en el terminal nervioso. c) Esquema de una sinapsis eléctrica entre una fibra mielínica y una motoneurona en el núcleo abducente de trucha. Las puntas de flecha señalan a múltiples uniones de hendidura, una de las cuales está representada a mayor aumento. d) Glomérulo cerebeloso formado por una gran dilatación de una fibra musgosa (M) que contacta con numerosas «garras» dendríticas de granulos (puntas de flecha). Botones terminales de células de Golgi del cerebelo (flechas) también participan en la estructura de este tipo de glomérulo.

### 3.3. Tipos de sinapsis químicas

No todas las sinapsis químicas tienen el mismo aspecto cuando se observan con microscopía electrónica. Existen diferencias en el tamaño y aspecto de las vesículas sinápticas encontradas en diferentes terminales presinápticos, así como en el aspecto o incluso existencia de las densificaciones de las membranas tanto

presinápticas como postsinápticas, lo que fue interpretado como indicio de que las sinapsis son heterogéneas. Rápidamente se clasificaron la mayoría de las sinapsis de la corteza cerebral como sinapsis tipo I o tipo II de Gray, aunque existían algunas sinapsis que no respondían a las características de ninguno de ellos. Se postuló también que los tipos I y II de Gray de sinapsis corresponderían a dos grandes tipos de sinapsis descritas por los electrofisiólogos, las sinapsis excitadoras y las inhibitoras, respectivamente.

En algunas regiones de nuestro sistema nervioso encontramos agrupaciones complejas de terminales sinápticos de distintos tipos y dendritas, formando en ocasiones estructuras conocidas como glomérulos sinápticos (figura 3.d). Son habituales en ellos contactos directos o indirectos de axones inhibitoras sobre terminales excitadores, por lo que la secuencia temporal precisa de la actividad de las fibras es muy importante para determinar que tipo de modificación sufrirán las dendritas en cada momento.



**Figura 4.** Esquema del funcionamiento de una sinapsis excitadora según la hipótesis vesicular. a) Llegada del potencial de acción al terminal presináptico. b) Entrada de calcio por apertura de canales activados por voltaje. c) Liberación por exocitosis del neurotransmisor contenido en las vesículas. d) Reacción del neurotransmisor con los receptores postsinápticos y apertura de canales. e) Entrada de sodio por los canales y producción del potencial postsináptico excitador. f) Inactivación de los receptores postsinápticos, eliminación del neurotransmisor y reciclado de la membrana presináptica.

### 3.4. Neurotransmisores y neuromoduladores

Hoy en día se han descubierto una pléyade de sustancias neuroactivas que pueden ser liberadas por los terminales sinápticos y que ejercen diferentes efectos sobre los elementos postsinápticos (tabla D). El catálogo de esas sustancias se ha ido

ampliando considerablemente gracias a los estudios bioquímicos y farmacológicos del sistema nervioso. Es interesante señalar que la mayoría de ellas se descubrieron primero en otros tejidos. El modo de acción de algunos de esos mensajeros químicos ha sido bien establecido. En la forma más familiar de transmisión la sustancia liberada produce un rápido efecto sobre el potencial de membrana postsináptica, bien sea excitando, es decir, disminuyendo el potencial de membrana (como por ejemplo el glutamato o la acetil-colina) o bien inhibiendo o hiperpolarizando a la membrana (como el GABA o ácido gamma-aminobutírico y la glicina). Esas sustancias que actúan abriendo transitoriamente canales iónicos en la membrana postsináptica se denominan neurotransmisores. Una vez liberadas al espacio sináptico, deben ser eliminadas rápidamente para permitir la transmisión de nueva información. Una característica bastante general de la transmisión sináptica es que las sinapsis no actúan solas, sino cooperativamente. Así, un potencial de acción no suele ser desencadenado por la actividad de un sólo terminal, sino por la suma de numerosos potenciales sinápticos excitadores e inhibidores originados en cada momento en muchos puntos de la superficie receptiva.

Otras sustancias modifican la actividad neuronal mucho más lentamente, tanto en el tiempo de aparición de la respuesta como por la larga duración de la misma. Ejemplos de ello son diversas proteínas que no producen apertura de canales iónicos sino que actúan a través de receptores específicos de membrana sobre los niveles citoplásmicos de pequeñas moléculas conocidas como segundos mensajeros (por ejemplo el AMP cíclico, el GMP cíclico, etc.), siendo denominadas como sustancias neuromoduladoras o neuropéptidos. Estas sustancias son eliminadas muy lentamente, y pueden normalmente difundir a considerable distancia desde el punto de liberación, ejerciendo sus efectos sobre territorios más o menos amplios. De algunas de las sustancias liberadas se desconoce por ahora su modo de acción sobre las neuronas. Una neurona puede liberar por sus terminales sinápticos una o varias de esas sustancias, por lo que el mecanismo de acción puede ser complejo, con acciones a corto plazo y a largo plazo como consecuencia de la liberación, e incluso esas moléculas pueden actuar sobre el propio terminal que las libera modificando su funcionalidad. Cuando están presentes en el mismo terminal nervioso, neurotransmisores y neuropéptidos parecen localizarse en diferentes clases de vesículas, pudiendo presentar diferencias en los mecanismos de liberación. Algunos transmisores pueden tener también efectos a corto y a largo plazo como consecuencia de su interacción con receptores diferentes en la membrana postsináptica. Muy interesantes son algunos efectos a largo plazo de facilitación de la actividad sináptica como consecuencia de la transmisión nerviosa, como la llamada potenciación a largo plazo encontrada en sinapsis glutamatérgicas del hipocampo. Esa modificación funcional de esta sinapsis, que después de determinado tipo de actividad previa puede durar días o semanas, parece ser uno de los mecanismos que pueden intervenir en la memoria.

**TABLA I.** Algunos neurotransmisores y neuropéptidos del sistema nervioso central

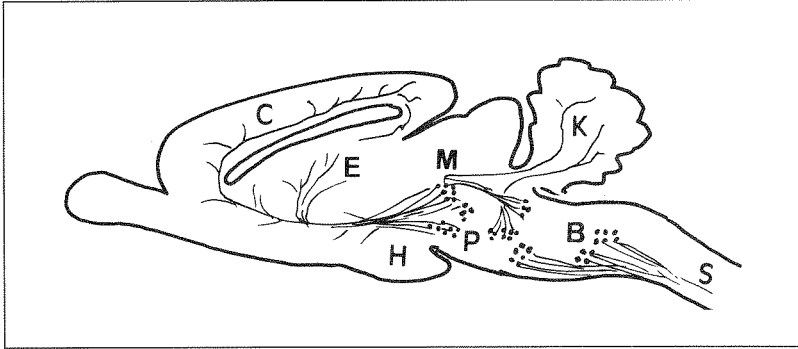
Transmisores	Péptidos neuroactivos
acetilcolina	vasopresina
dopamina	oxitocina
noradrenalina	somatostatina
adrenalina	substancia P
serotonina	péptido FMRFamida
histamina	factor I liberador de gonadotropina
GABA	factor liberador de corticotropina
glicina	polipéptido vasoactivo intestinal
glutamato	$\beta$ -endorfina
	neuropéptido Y
	galanina
	encefalinas
	péptido relacionado al gen de la calcitonina

### 3.5. Activación no sináptica de las neuronas

Algunas neuronas pueden presentar actividad aparentemente espontánea, generando ritmos de actividad a modo de reloj interno que puede ser modulado por otras células. La actividad de algunas neuronas del sistema nervioso central puede también ser influida directamente, no sinápticamente, por la presencia de moléculas producidas en otros lugares del cuerpo como determinadas glándulas de secreción interna y transportadas por la sangre, lo que permite extraer información del funcionamiento corporal.

### 3.6. Topografía química del sistema nervioso

La aplicación de diferentes métodos de detección de sustancias transmisoras a la topografía del sistema nervioso (histofluorescencia, inmunocitoquímica, hibridación in situ de sondas de ADN complementario, etc.) ha permitido encontrar una notable diversidad de tipos neuronales en base a las sustancias neuroactivas que liberan. Existen mapas detallados de la distribución en neuronas y fibras de gran cantidad de sustancias neuroactivas (figura 5). Asimismo, estudios moleculares también indican que diferentes tipos neuronales pueden poseer receptores diferentes para esas sustancias. No son fáciles de interpretar muchos de esos hallazgos, que añaden una complejidad adicional al estudio de los circuitos nerviosos.



**Figura 5.** Esquema de un encéfalo de ratona mostrando la distribución de distintos grupos de neuronas serotoninérgicas (puntos negros) y algunas de sus proyecciones. B, bulbo; C, corteza cerebral; E, estriado; H, hipotálamo; K, cerebelo; M, mesencéfalo; P, puente; S, médula espinal.

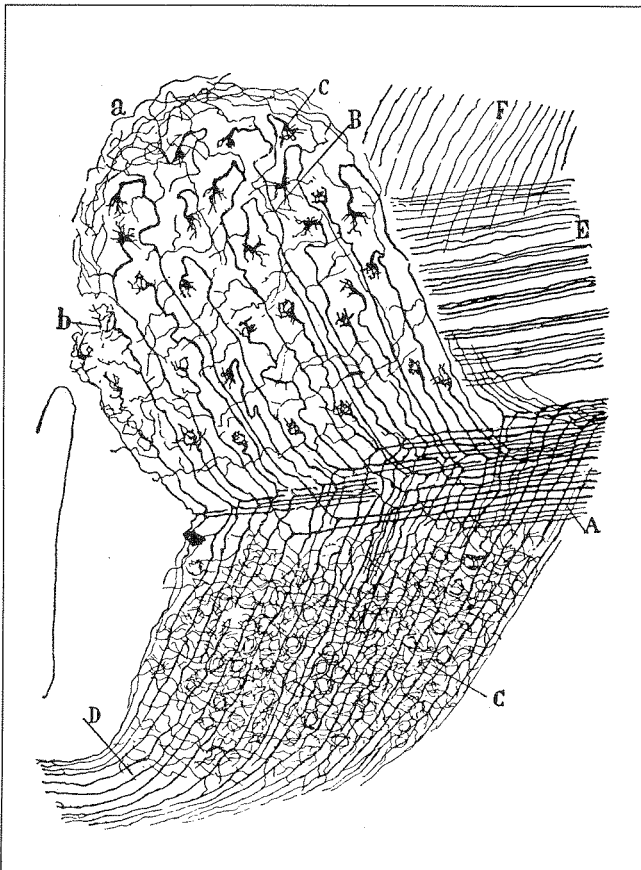
#### 4. CONECTIVIDAD NEURONAL

El empleo de técnicas de trazado de conexiones en el sistema nervioso de diferentes grupos animales ha permitido conocer que las neuronas no están conectadas anárquicamente unas con otras, sino que las relaciones entre diferentes centros nerviosos siguen unas pautas que en su mayor parte trascienden a una especie animal determinada, siendo características del grupo animal. Ese cableado entre diferentes centros nerviosos, o dentro del mismo centro, se origina durante el desarrollo embrionario, perfeccionándose a medida que avanza el desarrollo. El cableado básico en los distintos vertebrados muestra un parecido general muy grande: éste estaría fundamentado en el gran parecido que presenta el sistema nervioso embrionario de las diferentes especies, reflejo de los patrones comunes de expresión génica durante el desarrollo heredados de antepasados comunes. Durante la diferenciación de una neurona, su axón crece guiado por las características químicas de las estructuras que se va encontrando a su paso, que constituyen referencias posicionales para cada tipo neuronal. La conservación durante la evolución de las diferentes especies de las pautas de referencia en los embriones explica sin duda la similitud del resultado final.

Otra idea básica obtenida de los estudios de conectividad entre dos centros es que suele haber una correspondencia predecible entre la posición de las neuronas en el centro de origen y la de sus axones en el centro de destino, pudiéndose establecer mapas topográficos precisos de correspondencia entre ambas zonas. Ejemplos paradigmáticos son la correspondencia entre la disposición de las células ganglionares de la retina y la de sus axones en el techo óptico de los peces,

anfibios y aves, o entre esas mismas células y el núcleo geniculado lateral en los mamíferos. Esa correspondencia topográfica se sigue manteniendo en proyecciones de orden más elevado, como entre el núcleo geniculado lateral y la corteza visual primaria. Ésto puede ser extendido a muchos otros casos, como las conexiones entre el órgano de Corti del caracol y centros acústicos del bulbo raquídeo (figura 6), y entre éstos últimos y el tálamo y la corteza auditiva, y otros sistemas sensoriales. Observaciones similares se han realizado entre la retina y los centros visuales de insectos y cefalópodos

Surge de todo esto una idea de orden en las conexiones nerviosas, originado durante el desarrollo embrionario, que parece necesario para el procesado de información por un sistema nervioso especializado. Ese orden es imposible de apreciar sin estudios neuroanatómicos o neurofisiológicos especializados.



**Figura 6.** Representación del patrón ordenado de terminación de las fibras del nervio coclear (A) en los núcleos cocleares (B, C) de perro recién nacido. Tomado de Cajal [1909-11].

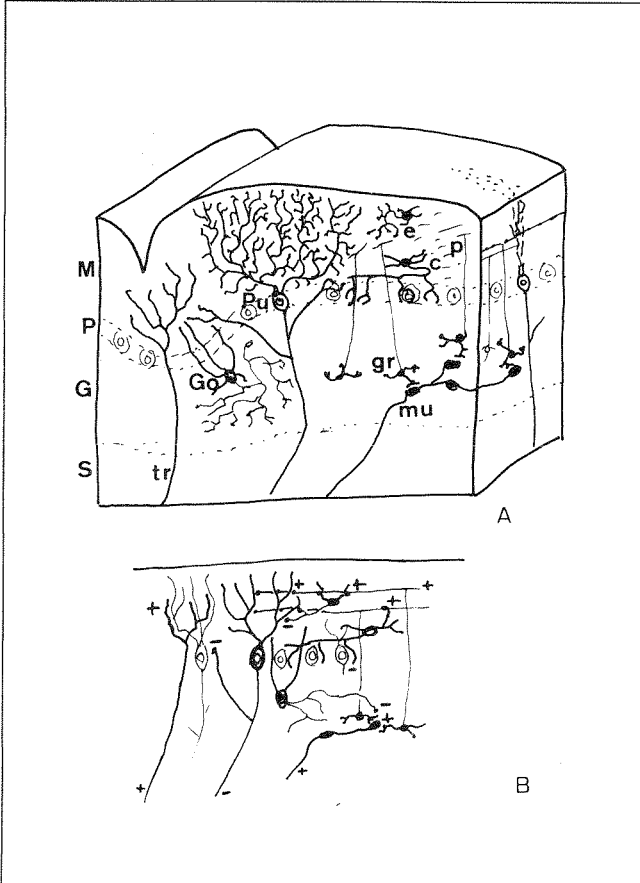
#### 4.1. La corteza del cerebelo como ejemplo de conectividad neural

Hasta ahora hemos visto de una forma general algunas cuestiones referentes a la conectividad neuronal. Dado que sería imposible referirnos en detalle a todos los centros nerviosos conocidos, puede resultar útil analizar una de las estructuras del sistema nervioso central mejor conocidas desde el punto de vista de la conectividad sináptica, el cerebelo. El cerebelo está situado en la parte posterior del encéfalo, dorsalmente al puente de Varolio y el cuarto ventrículo. Se relaciona con el resto del encéfalo por los llamados pedúnculos cerebelosos, por donde recibe multitud de fibras (fibras aferentes) procedentes de otras áreas. Las neuronas del cerebelo y sus prolongaciones forman en su mayor parte una estructura compleja de sustancia gris denominada corteza, replegada en forma de laminillas transversales sobre áreas de sustancia blanca conteniendo axones, la médula, que penetra en el eje de las laminillas. La corteza posee tres capas bien definidas, que de fuera adentro son la capa molecular, la capa de las células de Purkinje y la capa de los granos del cerebelo (figura 7). Cinco tipos principales de neuronas se repiten a lo largo de esta estructura: células de Purkinje, células estrelladas, células en cesta, gránulos y células de Golgi (figura 7). Salvo las células de Purkinje, las restantes células son de las llamadas de tipo axón corto y sus axones participan en circuitos locales, sin salir de la corteza. Además, la corteza recibe tres grandes tipos de fibras aferentes: fibras trepadoras, fibras musgosas y fibras serotoninérgicas.

Las células de Purkinje son extraordinariamente complejas. Su pericarion está localizado en la mencionada capa de células de Purkinje, pero sus dendritas se extienden y ramifican en la capa molecular con una disposición planar, perpendicular al eje de la laminilla (figura 7). Su axón se dirige a grupos de neuronas situados dentro de la médula, los núcleos cerebelosos, siendo la única vía eferente de la corteza. Antes de salir de la corteza, colaterales recurrentes de los axones se dirigen al soma y a la base de las dendritas de células de Purkinje vecinas, con las que establecen contactos sinápticos. Las células de Purkinje son GABAérgicas, e inhiben a través de esos contactos la actividad de otras células de Purkinje así como a células de los núcleos cerebelosos.

Existen dos principales rutas de activación de las células de Purkinje (figura 7), que difieren profundamente en sus efectos. Una está formada por las fibras trepadoras. Esas fibras, originadas en neuronas de la oliva inferior bulbar, establecen una relación con 1 a 10 células de Purkinje. Contactan con pequeñas espinas situadas sobre las dendritas principales, sobre las que parecen trepar de modo semejante a como lo hace la hiedra sobre un árbol. La activación de la fibra trepadora produce un gran potencial postsináptico excitador en el soma y las dendritas que dispara un gran potencial de acción seguido de un grupo de potenciales más pequeños. Esta espiga compleja está relacionada con una entrada masiva de  $Ca^{++}$  en la célula. Las fibras trepadoras descargan a muy baja frecuencia (1 ó 2 espigas por segundo). Como

consecuencia, se puede originar una depresión tardía que afecta a la actividad de la célula de Purkinje excitada por fibras musgosas.



**Figura 7.** a) Dibujo esquemático de una pequeña porción de la corteza cerebelosa mostrando los principales tipos de neuronas y de fibras aferentes. G, capa de los granos, M, capa molecular, P, capa de las células de Purkinje, S, sustancia blanca, c, célula en cesta, e, célula estrellada, Go, célula de Golgi, gr, grano, mu, fibra musgosa, p, fibras paralelas, tr, fibra trepadora. b) Esquema del carácter excitador (+) o inhibitorio (-) de las conexiones entre los principales elementos del cerebelo.

Las fibras musgosas activan a las células de Purkinje indirectamente. Esas fibras llegan a la capa granular donde producen grandes botones que contactan con dendritas de muchos gránulos, originando los glomérulos cerebelosos (figura 3.d, 7). Esos contactos son excitadores. A su vez, los finos axones de los gránulos ascienden a la capa molecular, donde se dividen dicotómicamente y originan fibras paralelas que corren paralelamente a la laminilla y van estableciendo contactos de tipo excitador con espinas de sucesivas células de Purkinje (figura 7). Se ha comparado esa disposición a la de cables telefónicos sobre un poste. La actividad de las fibras musgosas produce potenciales sinápticos excitadores pequeños, que por si solos no

llegan a producir espigas en la neurona de Purkinje, siendo necesaria una sumación temporal y espacial de muchos de ellos para producir una espiga simple. Las fibras musgosas tienen un elevado ritmo de descarga, modulado por estimulación sensorial o por movimientos voluntarios, lo que determina el ritmo de descarga de las neuronas de Purkinje.

En la capa molecular, las fibras paralelas contactan también con las células estrelladas y las células en cesta, así como con dendritas de las células de Golgi (figura 7). Éstos tres tipos de células son GABAérgicas. Las primeras producen potenciales inhibitorios sobre las dendritas de células de Purkinje. Las células en cesto originan axones que corren en dirección perpendicular al eje de la laminilla y forman característicos grupos de terminales, los cestos de Cajal, sobre el pericarion y el segmento inicial del axón de células de Purkinje. Por su disposición, las células estrelladas inhiben a las neuronas de Purkinje de filas laterales a las excitadas por el haz de fibras paralelas activadas por las fibras musgosas, siendo junto con los axones colaterales recurrentes de las células de Purkinje la base de mecanismos de contrastado tipo centro-periferia.

Las células de Golgi reciben información excitadora bien directamente a través de fibras musgosas, bien indirectamente a través de fibras paralelas que contactan con sus dendritas. Sus axones contactan con dendritas de las células grano, formando sinapsis inhibitorias GABAérgicas que suprimen la actividad de dichas células y controlan la duración de la excitación producida por las fibras musgosas.

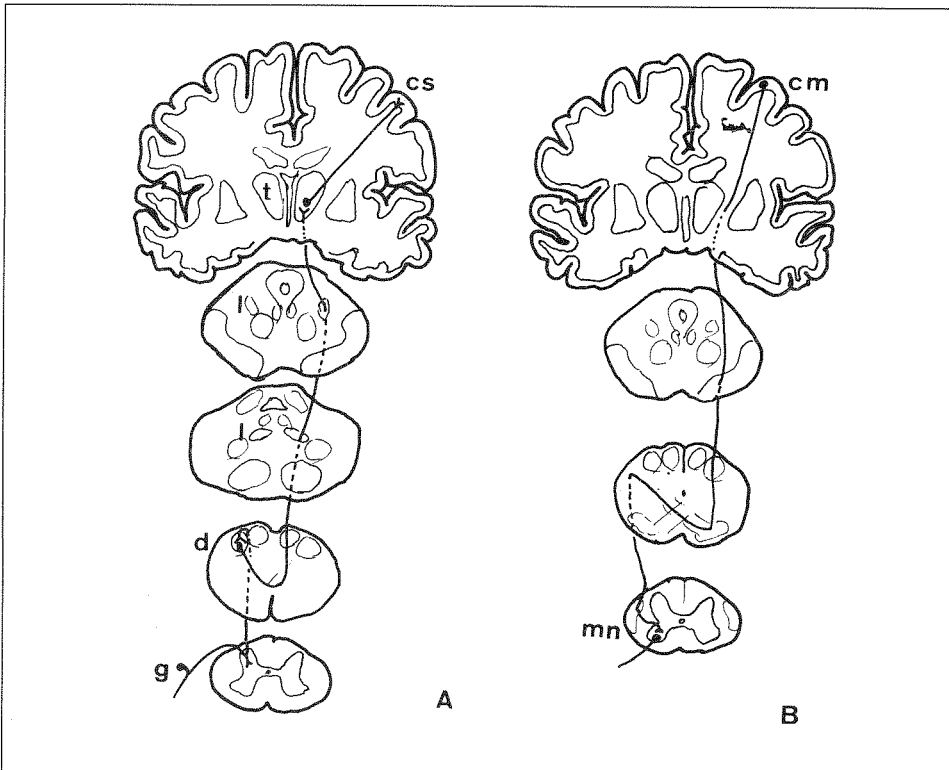
La actividad de las fibras serotoninérgicas está peor conocida, aunque parece modular la actividad de células en la capa de los granos y molecular.

La estructura estereotipada del cerebelo interviene en la realización de los movimientos, comparando los programas de órdenes de movimiento con el retrocontrol del movimiento producido. Además, la actividad de los circuitos cerebelosos parece modificarse con la experiencia, y esos cambios son importantes en el aprendizaje motor. Se atribuye esa adaptación a cambios de actividad de las fibras trepadoras, que modifican la excitabilidad de las células de Purkinje durante el aprendizaje de nuevas tareas.

## 5. TIPOS FUNCIONALES DE NEURONAS

Hasta ahora no hemos atendido a las diferentes tareas que pueden realizar las neuronas individuales. Existen tres grandes tipos de tareas. Dos grandes tipos de neuronas están encargadas con la relación del sistema nervioso central con la periferia del cuerpo: unas, las neuronas sensitivas, recogiendo información y dirigiéndola hacia el sistema nervioso central, y las otras, las neuronas motoras o motoneuronas, transmitiendo los órdenes generados en el sistema nervioso central al

resto del cuerpo (figura 8). La relación directa entre las neuronas que envían información y las que producen respuestas, por su automatismo y predictibilidad, tiene generalmente poco protagonismo en las acciones de los animales. La tendencia de los sistemas nerviosos durante el proceso evolutivo se dirige hacia la producción de respuestas cada vez más elaboradas, que permiten realizar complejas tareas tanto voluntarias como en respuesta a los estímulos, sin duda presionados por similar tendencia de las especies competidoras. Por ello, el tercer tipo neuronal, el más abundante, no tiene conexión directa con la periferia, sino que interviene en los circuitos del sistema nervioso central interpuestos entre la llegada de información y la generación de respuestas. Hemos estudiado anteriormente en el cerebelo un ejemplo de esos sistemas.



**Figura 8.** a) Dibujo esquemático de las proyecciones táctiles y propioceptivas por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial mostrando la cadena de tres neuronas (célula ganglionar, neurona del núcleo de la columna dorsal y neurona talámica), entre el territorio periférico y la corteza sensorial. b) Esquema de las proyecciones cortico-espinales desde neuronas de la corteza motora a las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. cm, corteza motora; cs, corteza sensorial; d, núcleo de la columna dorsal; g, ganglio espinal; l, lemnisco medial; mn, motoneurona.

## 5.1. Sistemas sensoriales

Una de las tareas básicas de un sistema nervioso es la recogida de información procedente del exterior del cuerpo, o del propio interior, a través de los sistemas sensoriales. Es interesante destacar que esta información es recogida por una gran cantidad de neuronas, y enviada hacia el sistema nervioso central de forma paralela, por gran cantidad de axones independientes. Existe una gran variedad de receptores sensoriales. Algunas neuronas responden a determinados estímulos externos directamente. Así, las células neurosensoriales bipolares de la mucosa olfativa (figura 1.e) responden a la presencia de moléculas olorosas presentes en el aire, o los conos y bastones de la retina (figura 1.i) son estimulados por la luz. En algunas ocasiones, son células sensoriales de origen no nervioso las encargadas de percibir los estímulos y transmitir esa información a neuronas, como ocurre con las células ciliadas del oído interno o las células gustativas. Por uno u otro sistema, un animal puede recoger continuamente una gran variedad de tipos de información del mundo exterior, como imágenes visuales, calor, frío, vibraciones sonoras, olores, sabores o tacto, y en algunos animales, percepción de campos eléctricos o magnéticos o detección de corrientes. Algunas neuronas se encargan de recibir información posicional o dinámica del propio cuerpo, bien procedente de células sensoriales del oído interno, bien de terminales nerviosos situados en músculos, tendones y articulaciones, y otros receptores recogen información del funcionamiento de nuestro cuerpo con datos como presión sanguínea, pH de la sangre, etc. Esa información es generalmente recogida por neuronas del sistema nervioso periférico y conducida por diferentes nervios hacia el encéfalo o la médula espinal. Diferentes neuronas sensoriales conducen diferentes modalidades de sensación, e incluso aunque se dirijan sus fibras por el mismo nervio, se separan en el sistema nervioso central para dirigirse a centros de análisis diferentes. Esta primera segregación de la información que va llegando por sus diferentes modalidades parece ser una constante. En un siguiente nivel, una vez extraídas diferentes características de la información de una determinada modalidad sensorial por diferentes centros que la procesan, el flujo de información es dirigido hacia centros de análisis suprasensorial, donde confluirá con información interna.

## 5.2. Sistemas efectores

Como consecuencia de la actividad nerviosa central en sus diferentes niveles de análisis se originan respuestas mediadas por las neuronas efectoras: éstas se encargan de proporcionar las órdenes para las distintas clases de movimientos, tanto voluntarios como involuntarios, así como para la modificación de la actividad glandular y actividad metabólica de muy diferentes estructuras. Los mecanismos de acción de esas neuronas pueden ser variados. Las llamadas neuronas motoras ejercen

su acción sobre células musculares a través de contactos excitadores rápidos similares a las sinapsis interneuronales, aunque en algunos invertebrados el sistema efector incluye también contactos de tipo inhibitor. Los contactos con las llamadas fibras musculares lisas pueden parecerse más a las interacciones difusas que ya hemos indicado, lo mismo que los contactos neuroglandulares. Otra categoría de neuronas efectoras la constituyen las llamadas células neurosecretoras, que liberan sus productos hormonales, generalmente neuropéptidos, a la sangre, distribuyéndose por ésta y ejerciendo su efecto sobre sus células diana sin necesidad de ligazón física con la neurona. Se conoce además otra categoría de neuronas efectoras: en un grupo de peces eléctricos existen axones «motores» cuya única función es generar los potenciales eléctricos usados por el pez como una especie de radar.

## **6. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La complejidad del sistema nervioso central es extraordinaria, pues está formado por enormes cantidades de neuronas. Según algunos cálculos, en el sistema nervioso humano pueden existir unos 10.000 millones de neuronas. Algunas de esas neuronas, como las células de Purkinje del cerebelo, podrían recibir unos 100.000 contactos sinápticos de otras tantas células granulares. Otras grandes neuronas recibirían contactos de muchos millares de fibras, mientras que las cifras para pequeñas neuronas podrían oscilar desde menos de una decena a muchos cientos. El axón de una neurona, asimismo, puede contactar con centenares o millares de neuronas postsinápticas, o puede ser mucho más selectivo en cuanto a número de neuronas que inerve, en ocasiones sólo una neurona. Contemplar estas cifras y la combinatoria a que dan lugar nos puede originar un auténtico dolor de cabeza. Afortunadamente, como se ha comentado anteriormente, las neuronas no siguen patrones anárquicos de conectividad. Éstas se agrupan en poblaciones reconocibles de origen similar, bien en masas denominadas núcleos, o bien en disposiciones laminares como en la corteza cerebral o del cerebelo. Desde ellos, las fibras de destino similar se agrupan generalmente en haces o tractos definidos. Vías largas conducen información sensorial desde la médula espinal a centros específicos del encéfalo, mientras que información motora desciende desde el encéfalo en dirección opuesta hacia las motoneuronas espinales (figura 8). Intercalado en esos circuitos, recibiendo información de los sistemas sensoriales así como de los motorios descendentes, encontramos al cerebelo. Éste se encarga de comparar e integrar esa información, y su influencia sobre los sistemas motores descendentes asegura movimientos suaves y coordinados. El encéfalo anterior o telencéfalo está notablemente desarrollado en los mamíferos, especialmente en los primates y el hombre. Es el lugar de más compleja elaboración sensorial, integración sensorimotora e iniciación motora. En el hipotálamo se asienta numerosas actividades reguladoras. Sus núcleos

están implicados en conductas y actos básicos, como comer, beber, conducta sexual, temperatura corporal, equilibrio hormonal, etc. Los núcleos talámicos son básicamente estaciones de reemisión de información sensorial desde distintas partes del cuerpo hacia la corteza cerebral (figura 8). Los ganglios basales, situados bajo la corteza, están fundamentalmente implicados en la iniciación y ejecución de movimientos. La corteza cerebral es probablemente nuestro órgano más precioso. Allí se asientan nuestra consciencia, las sensaciones, memoria e inteligencia. Por su gran extensión, estructura homogénea y la enorme cantidad de neuronas y conexiones sinápticas intrínsecas implicadas en su funcionamiento, el conocimiento de nuestra corteza cerebral representa paradójicamente uno de los mayores retos a la inteligencia humana.

**REFERENCIAS**

- Bullock, T.H., Orkand, R. y Grinnell, A., *Introduction to nervous systems*, W.H. Freeman, San Francisco, 1977.
- Cajal, S.R., *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, A. Maloine, Paris, 1909-11.
- Dowling, J.E., *The retina. An approachable part of the brain*, Cambridge, Massachusetts, 1987.
- Dowling, J.E., *Neurons and networks*, Belknap-Harvard, Cambridge, Massachusetts 1992.
- Hall, Z.W., *Introduction to molecular neurobiology*, Sinauer, Sunderland, 1992.
- Kuffler, S.W. y Nicholls, J.G., *From neuron to brain*, Sinauer, Massachusetts, 1976.