

La química del cerebro y las funciones mentales



El efecto de las drogas llamadas psicotrópicas, que incluyen todas aquellas que afectan la actividad mental, ha apasionado, preocupado y ocupado a la humanidad desde hace milenios. ¿Cómo no interesarse por sustancias que al ser ingeridas, inhaladas o inyectadas producen alteraciones de la conciencia, de la percepción y hasta de la personalidad? Sin embargo, no fue sino hasta el descubrimiento —que ocurrió apenas hace unos 30 años— de que el mecanismo de comunicación entre las neuronas en el interior del cerebro es de naturaleza bioquímica, que se empezó a tener una idea, hasta la fecha aún imprecisa y en el nivel de hipótesis, de cómo estas drogas podrían actuar. El razonamiento es simple: si para que funcionen los circuitos y redes neuronales que constituyen el cerebro (formados por unos 100,000 millones de neuronas organizadas topográficamente de manera específica) se requiere de un mecanismo químico, y si las drogas psicotrópicas por definición son sustancias químicas, parece posible que éstas actúen interfiriendo o modificando los patrones de comunicación entre las neuronas. De aquí se puede llegar a una conclusión de gran envergadura: si lo anterior es cierto, *la mente debe funcionar mediante mecanismos neuroquímicos.*

Es claro que el deliberadamente provocativo párrafo anterior resume en unas cuantas líneas lo que podría ser un voluminoso libro lleno de datos y argumentos. Pero para los fines de este ensayo resulta útil porque enmarca su propósito, que es plantear la importancia de la bioquímica en las funciones

cerebrales, mediante una breve exposición de los siguientes aspectos: a) los mecanismos químicos que permiten a las neuronas comunicarse entre sí; b) algunos datos experimentales sugerentes de cómo tales mecanismos pueden participar en procesos de memoria y aprendizaje; c) el modo de acción neuroquímica de ciertos fármacos de uso común que modifican la actividad mental, como los tranquilizantes del tipo del valium, y d) una especulación, basada en los puntos anteriores, sobre cómo la bioquímica cerebral podría ser el sustrato de las funciones mentales.

Comunicación química interneuronal

El lenguaje químico que las células nerviosas utilizan para comunicarse incluye esencialmente tres elementos: la emisión de un mensaje por una neurona, su recepción por la segunda neurona y su transducción a un estado distinto de excitación de esa segunda neurona. La naturaleza del mensaje es eminentemente química, ya que es una sustancia específica que la neurona sintetiza en su interior y libera hacia la neurona con la cual se comunica. Ésta, a su vez, es capaz de recibir la información mediante grandes moléculas situadas en su membrana, las cuales poseen una región que sobresale hacia el exterior de la célula. Esta porción que mira hacia la neurona emisora reconoce al mensajero enviado y acepta que éste se le una, gracias a la afinidad o complementariedad que existe entre las estructuras químicas del mensajero y el receptor. Como consecuencia de esta unión ocurren ciertos cambios fisicoquímicos

en otras regiones de la molécula aceptora y/o en otras grandes moléculas que se encuentran embebidas en el seno de la membrana y asociadas a la molécula aceptora. Estos cambios, finalmente, determinan que el mensaje sea traducido o transducido a un estado de mayor (o de menor, según el tipo de interacción entre el mensajero y suceptor) excitación de toda la neurona, que puede durar desde fracciones de segundo hasta dos o tres minutos, dependiendo del tipo de transducción que ocurra. Los tres elementos de la comunicación interneuronal son, pues, una molécula *neurotransmisora* (el mensajero), una *receptora* (en la membrana) y un mecanismo de *transducción*.

Este mecanismo bioquímico determina que la comunicación interneuronal tenga varias interesantes e importantes propiedades: 1) La comunicación es esencialmente unidireccional: una neurona emite un mensaje y la otra lo recibe, pero no viceversa. 2) Como resultado del tipo de transducción del mensaje (el cual depende de la naturaleza química del neurotransmisor y del receptor), la neurona puede excitarse o inhibirse, es decir, activarse o inactivarse, por periodos muy breves o comparativamente más largos. 3) Ya que la neurona posee la capacidad de las moléculas neurotransmisoras y receptoras, la comunicación interneuronal es susceptible de hacerse más o menos eficiente, es decir, es una comunicación maleable y plástica. Es esta última propiedad la que más claramente está relacionada con el tema de este ensayo, dadas sus obvias consecuencias respecto a una de las capacidades más evidentes y sorprendentes del sistema nervioso: la de modificarse en función de experiencias previas.

La plasticidad de la comunicación interneuronal y el aprendizaje

Consideremos, como acostumbra hacer la conciencia, un modelo hipotético muy sencillo de aprendizaje: una neurona, que llamaremos motora o *M*, de cuya acción depende una conducta específica, digamos un movimiento rápido de huida, y otra neurona (neurona sensitiva o *S*), que al percibir cierta señal del medio ambiente excita a la neurona *M* para generar esa reacción de huida. Hagamos a este sistema la siguiente pregunta: ¿es posible que, dada la capacidad plástica de la comunicación entre esas dos neuronas, su eficiencia aumente como consecuencia de la repetición de la señal del medio ambiente, de modo que la respuesta final de escape se realice de manera más rápida? Si la respuesta a esta pregunta es afirmativa, podría concluirse que el sistema ha aprendido a responder mejor al estímulo cuando éste ocurre con frecuencia.

Hay varios modelos biológicos experimentales, de muy distinto tipo, cuyos resultados indican que esta hipótesis es muy probablemente correcta. En uno de estos modelos, el molusco marino llamado *Aplysia*, se ha demostrado que si se estimula repetidamente una estructura del animal que posee neuronas tipo *S*, las cuales excitan a neuronas tipo *M*, cuya acción a su vez resulta en la contracción de las agallas, la respuesta motora de éstas se hace mucho más intensa y duradera que cuando se ha estimulado la neurona *S* una sola vez. En términos neurobiológicos, se dice que en estas condiciones la neurona *M* se ha

“sensibilizado”. Esta sensibilización puede durar horas o días, según la intensidad del estímulo repetitivo, y constituye un ejemplo excelente de aprendizaje o de memoria, según se quiera ver. Pero lo que es más interesante para nuestra discusión es que se ha demostrado, aprovechando que este invertebrado tiene un sistema nervioso muy sencillo, que esta memoria se debe a que la comunicación entre la neurona *S* que siente el estímulo y la neurona *M* que mueve la agalla se hace mucho más efectiva como consecuencia de la estimulación repetida. Aún más, se conoce que esta mayor efectividad se debe a que los mecanismos de liberación del neurotransmisor desde la neurona sensitiva hacia la neurona motora se hacen más eficientes, de tal modo que se emite más cantidad del transmisor por estímulo recibido que cuando el animal no ha aprendido. Por si esto fuera poco, se sabe también la causa específica del incremento en esta liberación, en términos de los cambios que ocurren en las moléculas de la neurona *S* que participan en dicha liberación.

Otro ejemplo muy interesante de un incremento en la eficiencia de la comunicación interneuronal como consecuencia de la estimulación repetida es el fenómeno conocido como “potenciación de larga duración”, que se ha descrito en una estructura del cerebro de los mamíferos conocida con el sugerente nombre de *hipocampo*. Esta estructura lleva a cabo numerosas e importantes funciones y está involucrada, entre otras cosas, en la producción de epilepsia cuando se dañan sus neuronas. La potenciación de larga duración consiste en que, cuando cierta neurona del hipocampo se estimula eléctricamente a alta frecuencia, la respuesta de excitación de la segunda neurona, con la cual se comunica directamente la primera, se hace mucho más intensa, y esta respuesta amplificada dura muchas horas o incluso días. Claramente estamos entonces en presencia de otro ejemplo de plasticidad de la comunicación interneuronal, es decir, de un fenómeno de aprendizaje. Lo notable es que también en este caso se ha podido demostrar que el mecanismo de la plasticidad es químico, sólo que el elemento que se modifica no es, como en el ejemplo anterior de *Aplysia*, la liberación del transmisor, sino la sensibilidad del receptor que lo reconoce. En efecto, se ha observado que la potenciación de larga duración se debe a que el receptor se ha modificado para hacerse más sensible al transmisor, de modo que con la misma cantidad de éste el mensaje se transduce mejor que antes del establecimiento de la potenciación.

Se ha mencionado brevemente que el hipocampo es una región cerebral preponderadamente involucrada en el mecanismo de la epilepsia. Es por eso de gran interés el hallazgo de que los mismos receptores que participan en la potenciación de larga duración se activan cuando ocurren descargas epilépticas en el hipocampo. Por esta razón, es posible pensar que uno de los factores causales de la epilepsia puede ser un fenómeno plástico, de consecuencias en este caso deletéreas para el organismo, pero similar en su mecanismo molecular al responsable de la facilitación de la comunicación interneuronal.

Los ejemplos experimentales que se acaban de describir señalan sin lugar a dudas la participación de la química del cerebro en los fenómenos de plasticidad de la comunicación



interneuronal, de lo cual se infiere su importancia en los mecanismos del aprendizaje y la memoria. Estos procesos tienen una indudable relación con la actividad mental, ya que no es posible imaginar ninguna de las funciones mentales a las que me referiré más adelante —por ejemplo la conciencia— si no existiera un mecanismo de memoria. Sin embargo, es claro que hay una diferencia entre ésta y la actividad mental, por lo que lo dicho hasta ahora no nos autoriza a afirmar que existe una relación directa entre la química cerebral y la mente. Sin embargo, hay otros datos que nos permiten acercarnos más a este problema.

Las drogas tranquilizantes, ansiolíticas y antidepresivas actúan modificando la comunicación interneuronal

Una de las drogas más usadas en la actualidad para disminuir la ansiedad es el valium. Millones de individuos en todo el mundo la toman de manera prácticamente constante para sentirse más tranquilos y sanos entre los continuos problemas y presiones de la vida cotidiana de finales del siglo XX. Esta droga pertenece al grupo de las benzodiazepinas, cuyo mecanismo de acción en el cerebro, que se conoce con cierta precisión, también tiene que ver con la comunicación interneuronal y con las moléculas receptoras a los neurotransmisores.

Un número muy elevado de neuronas en prácticamente todas las regiones del cerebro libera, para comunicarse con otras neuronas, un transmisor que al interactuar con el receptor correspondiente produce una disminución de la excitabilidad de

esas neuronas, es decir, las inhibe. Es tal la importancia de esta comunicación inhibitoria, que se acepta en la actualidad que muchas de las funciones del cerebro se llevan a cabo correctamente gracias a que la actividad de millones de neuronas está casi continuamente disminuida mediante tal inhibición. Por esta razón, no es raro que el neurotransmisor inhibitorio responsable de ella haya sido objeto de numerosísimos estudios. Entre los resultados recientes más importantes de estos experimentos está el conocimiento de la estructura química de la molécula receptora que reconoce a este transmisor, así como de la forma en que se encuentra acomodada en el seno de la membrana neuronal y de cómo se transduce el mensaje para que se inhiba la neurona.

Se sabe así que el receptor es una molécula grande y muy compleja, que posee varios sitios de reconocimiento químico orientados hacia el exterior de la membrana de la neurona. Uno de estos sitios reconoce al transmisor liberado por la neurona inhibitoria, de modo que al transducirse el mensaje la neurona se inhibe. Pero otro sitio reconoce precisamente a la benzodiazepina, con la peculiaridad de que el resultado de la unión de esta droga a ese sitio es modificar al receptor para hacerlo más sensible al transmisor. La consecuencia final es simple y sorprendente a la vez: cuando el valium está presente, el transmisor inhibitorio de la actividad neuronal es más eficiente que en su ausencia, y por lo tanto las neuronas que lo reconocen se inhiben en mayor grado y disminuye la ansiedad.

Neuronas, química y actividad mental

¿Quiere decir lo anterior que hay neuronas causantes de la ansiedad, por lo que al ser inhibidas ésta disminuye? Desgraciadamente aún no podemos responder afirmativamente a esta pregunta, como tampoco podemos hacerlo en el caso de la depresión, que se corrige con el uso de drogas antidepresivas que también actúan modulando la comunicación interneuronal. La razón de nuestra ignorancia en este sentido es que, a diferencia de lo que ocurre en los estudios experimentales de plasticidad-aprendizaje mencionados arriba, en los que el número de tipos de neuronas involucrados es muy pequeño (dos o tres), las funciones cerebrales responsables de la “tranquilidad” o del “equilibrio emocional” seguramente dependen del funcionamiento integrado de cientos o miles de circuitos neuronales, que abarcan diversas regiones del cerebro.

Es claro que esta situación es aún más compleja si nos referimos a otras funciones que podrían considerarse más propiamente mentales, en un sentido antropomórfico: la conciencia, la inteligencia, la aprehensión de conceptos abstractos, la creatividad, la imaginación, la voluntad, el razonamiento o la sensibilidad. Es evidente que no es posible por el momento hablar de neuronas, circuitos o redes neuronales, regiones cerebrales o neurotransmisores, que sean *específicamente* responsables de estas funciones, pero al mismo tiempo es imposible negar que las neuronas, los circuitos y los neurotransmisores son los elementos biológicos de la actividad mental.

Para apoyar la afirmación anterior es conveniente retomar lo dicho en la introducción de este ensayo. La mayor parte de las drogas psicotrópicas, incluyendo aquellas que producen

alucinaciones, alteraciones de la percepción, cambios de la personalidad y síntomas que recuerdan a los que se observan en la esquizofrenia (como paranoia y autodestrucción), tienen una estructura química similar a la de ciertas moléculas que han sido identificadas como neurotransmisores, y son capaces de modificar la comunicación interneuronal en algunas regiones cerebrales. No se conoce, sin embargo, la manera mediante la cual estas modificaciones se traducen en la aparición de los estados alterados de conciencia característicos de quienes se encuentran bajo el efecto de tales drogas.

Esta última frase es una aceptación explícita de nuestra ignorancia práctica total en cuanto a la relación precisa entre la bioquímica cerebral y la mente. Sin embargo, el reconocer esta ignorancia no permite escapar a la conclusión de que en el mecanismo de las funciones mentales participan de manera importante los fenómenos químicos responsables de la comunicación interneuronal, ya que ésta es la única explicación razonable de los impresionantes efectos de las drogas psicótropas. Del mismo modo que la epilepsia fue considerada por milenios como una enfermedad sagrada, producto de las artes demoníacas o del castigo divino, y hoy ninguna persona medianamente culta cree en este tipo de explicación, así parece probable que el conocimiento por venir nos permitirá tener una idea precisa de la relación entre la química cerebral y la mente.

Consideremos, por ejemplo, el caso de la percepción visual de los colores. Investigaciones recientes han demostrado que, aunque ciertamente las distintas células fotorreceptoras presentes en la retina distinguen la longitud de onda de la luz que reciben, lo que realmente nos permite identificar los colores es el procesamiento de la información que llevan a cabo las neuronas de la corteza cerebral visual (la cual está situada muy lejos de la retina, en la región occipital del cerebro, zona en la que termina la vía nerviosa visual). Este procesamiento, que ocurre de manera prácticamente instantánea –no tenemos que “pensar” para saber de qué color es lo que estamos viendo–, incluye una comparación del color percibido con los otros colores presentes en el campo visual, y es realizado por la corteza cerebral visual mediante la activación de distintos grupos neuronales. Este mecanismo implica que el cerebro no realiza un simple análisis de las longitudes de onda de la luz que captamos con la retina, sino que verdaderamente transforma la información recibida para “convertirla” en el color que reconocemos. En este sentido, la corteza visual de hecho recrea los colores, de acuerdo con las propiedades físicas de la luz emitida o reflejada por los objetos que nos rodean.

No sabemos aún qué neurotransmisores actúan en el proceso descrito en el párrafo anterior, pero dado que la comunicación entre las neuronas –en la vía visual como en cualquier otro circuito neuronal– utiliza los mecanismos bioquímicos que revisamos arriba, es claro que su participación es indispensable. De aquí es posible hacer una especulación de cómo podrían llevarse a cabo las funciones mentales. Imaginemos que los extraordinariamente numerosos grupos de neuronas que se encuentran en diferentes regiones del cerebro, conectados entre sí para formar complejísima circuitos o redes –de acuerdo a la información genética que determina la multi-

plicación y diferenciación del sistema nervioso–, funcionan análogamente a los grupos neuronales de la corteza visual que al procesar la información que les llega desde la retina “crean” los colores que percibimos. Imaginemos ahora que la información que procesan estos grupos y circuitos no es la que en un momento dado está llegando del mundo exterior a través de los sentidos, sino la que se ha ido almacenando en forma de memoria de corto y largo plazo, mediante los fenómenos de plasticidad de la comunicación neuronal, a través de las experiencias de todos los días. El producto de este procesamiento incesante sería la actividad mental, la cual evidentemente se alteraría en cuanto se modificara el funcionamiento de la comunicación interneuronal en el interior de alguno o de varios de los circuitos. Ejemplos de estas modificaciones serían la acción de las drogas psicótropas, tranquilizantes o antidepresivas, los traumatismos craneoencefálicos, y la muerte neuronal ocasionada por falta de irrigación sanguínea (embolias cerebrales), por sustancias tóxicas o por causas aún desconocidas, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer.

No es sorprendente, dada la complejidad del problema, que estemos aún lejos de conocer hasta qué punto y en qué forma la química cerebral es responsable de las funciones mentales. Pero no está por demás recordar las palabras de Thudichum, quien en 1884 escribió en su libro *Tratado sobre la constitución química del cerebro*: “Creo que se demostrará que las grandes enfermedades del cerebro y de la médula espinal están relacionadas con cambios químicos específicos en las neuronas... En resumen, es probable que con la química muchas alteraciones del cerebro y de la mente, que actualmente son oscuras, podrán ser definidas con exactitud y ser susceptibles de un tratamiento preciso, y lo que es ahora el objeto de un ansioso empiricismo se convertirá en el orgulloso ejercicio de las ciencias exactas.”

Creo que si Thudichum viviera un siglo después, se sentiría contento de ver lo mucho que se ha progresado en la dirección que él apuntaba. En este contexto, quizá convenga ahora citar una interesante idea de Crick, el codescubridor de la estructura de doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN). En su libro de reciente aparición, titulado *What mad pursuit*, Crick escribe sobre su actual interés en las neurociencias y, refiriéndose específicamente al estudio de los mecanismos de la conciencia, dice: “Curiosamente, en biología son a veces los problemas básicos que parecen imposibles de resolver los que ceden más fácilmente. Esto ocurre porque puede haber tan pocas y aun remotamente posibles soluciones, que finalmente uno encuentra inexorablemente la respuesta correcta. Los problemas biológicos que son realmente difíciles de descifrar son aquellos que tienen un número casi infinito de soluciones plausibles y uno tiene penosamente que tratar de distinguir entre ellas.” Crick basa esta aseveración en su experiencia durante los años en que estuvo investigando sobre el ADN, y aunque en mi opinión subestima la complejidad del cerebro y de sus funciones mentales, ciertamente me gustaría que tuviera razón. El tiempo y la propia mente humana investigándose a sí misma lo dirán. ◇