



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

Instituto de Investigaciones Biomédicas

El papel de la corteza perirhinal en la memoria gustativa.

Tesis para obtener el grado de:
Licenciado en Investigación Biomédica Básica.

Carlos J. Rodríguez Ortiz

Director de tesis: Dr. Federico Bermúdez Rattoni
Laboratorio de Neurobiología del Aprendizaje y la Memoria.

México, 2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción.

- Algo sobre el aprendizaje y la memoria. 1
- Dos modelos del aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo. 4
- La corteza perirhinal: la estructura de la memoria de reconocimiento. 6
- La corteza insular: la estructura de la memoria gustativa. 9

Planteamiento del problema. 12

Hipótesis. 12

Objetivos. 12

Materiales y métodos.

- Animales. 13
- Cirugía. 13
- Inyección. 13
- Fármacos. 14
- Protocolo experimental. 14
- Histología. 16
- Análisis estadístico. 16

Resultados.

- Verificación del lugar de la inyección. 17
- Participación del neurotransmisor acetilcolina a través de sus receptores metabotrópicos. 18
- Participación del neurotransmisor glutamato a través de sus receptores ionotrópicos. 21

Discusión.

- Diferencias entre la participación de la corteza insular y la corteza perirhinal en la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo. 23
- La corteza perirhinal participa en la memoria de reconocimiento para los distintos sistemas sensoriales. 24
- La neofobia y su atenuación como modelo de memoria de reconocimiento. 25

Glosario. 27

Bibliografía. 32

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recopional.

NOMBRE: CARLOS DE JESUS

RODRIGUEZ CRUZ

FECHA: 21/04/07

FIRMA:



Dedicatoria.

A mi madre.

De cuyos auténticos cabellos grises yo soy una de las principales causas.
Isaac Asimov.

Sabes, se presume que caer del cielo resulta estrepitoso, violento. Se piensa hasta doloroso, pero es común caer en brazos y lo común existe con frecuencia. Después del susto se nos arrulla, se nos cuida bajo melodías, dulces cantos que se simulan eternos y que duran una infancia. Dan paso a la inevitable distancia que surge del crecimiento de la personalidad, donde los dioses y los héroes mueren por cometer el imperdonable error de no saber volar, de no saber todo lo que uno pueda preguntar y por ser quienes son, personas, sólo personas que están ahí, todo el tiempo... para uno. Y entonces, dicen, llega la madurez, donde uno se cree parado, bien sembrado en la tierra. Se respira con satisfacción y hay quienes se atreven, voltean la mirada al suelo, con humildad, sólo por un momento, para observar, disfrutar la tierra y el cielo. Es entonces cuando uno se da cuenta de que está allí, en brazos y la melodía se puede volver a escuchar. Porque el amor nace por quien procura así de ti.
A L. Bárbara Ortiz Ortega.

Agradecimientos.

Porque es bien sabido que si un humilde mexicano tiene un plato de frijoles y tú tienes hambre, la mitad de ese plato es para ti.
Al pueblo de México, que sin preguntas brinda oportunidades a sus jóvenes a través de la Universidad, con la esperanza de que cumplamos con llenar de frijoles platos para todos.

Caminando por Hidalgo, lleno de mi historia y sabiendo mi dirección me encontré con una tienda y en ella: "Chuchulucos". ¿Qué son los chuchulucos?
En algún punto de mi pasado, en mi adolescencia y más atrás, mi padre me llamaba. Acostado en su cama, descansando su semana y con un cigarro, preguntaba: ¿Quieren chuchulucos? -Sí, sí. Era respuesta inmediata. Se recostaba, tomaba su canastita y sacaba algunas monedas diciendo: Yo quiero unos japoneses, pregúntenle a su madre que quiere y ustedes escojan uno cada quien. -Yo quiero dos. Mi padre nos miraba, con ojos de reproche pero con la sonrisa que lo delataba, había cedido, tomaba más monedas y entonces sí, Gerardo y yo íbamos a la tienda.
Esos son los chuchulucos. Caramelos llenos de infancia, de una tienda, de mi padre y de una familia a la que se le recuerdan momentos.
A Carlos G. Rodríguez Guerra.

La luna reflejada
las lomas cubiertas de estrellas
estrellas habitadas
con sabor a soledad.
Y tibio, envuelto fuera del frío
viejo, conocido olor a madera.
Recuerdos en la garganta
en el tono, en la voz
sensación arrancada al tiempo
experiencia merecida en la piel curtida
risas de tranquilidad en el alma
madurez sencilla.
A mi familia.

Hay manantiales, se alimentan de agua, de agua de lluvia. Todo manantial tarda tiempo en crearse. Necesita filtrar, limpiar, llenar, en fin... madurar. Uno sólo llega y bebe del manantial, lo disfruta, se baña en él y agradece el verde que produce.
A Ranier Gutiérrez Mendoza.

A Vanesa y Bárbara, arquitectos de ideas y constructores de hechos.

A Federico Bermúdez Rattoni quien me enseña ahora que soy aprendiz de brujo.

A Guillaume Ferreira porque con su científica pasión por la vida pulió, inesperadamente, mi visión de este trabajo.

Si das pescado a un hombre hambriento le nutres durante una jornada. Si le enseñas a pescar, le nutrirás toda su vida.

Lao Tse.

A Horacio Villafán Monroy quien me enseñó a jugar.

A Mina y Javier quienes son parte del sentido.

A mis compañeros, del laboratorio y de la comunidad, porque así, conviviendo, crecemos.

A todo aquel trabajador, de Biomédicas o de Fisiología, que hizo realizable parte del trabajo. Gracias bibliotecas. Gracias Oreste y Yolanda. Gracias Federico. Gracias Félix, Gabriel y demás miembros del bioterio. Gracias Paco. Gracias Ada y Azu.

A todo aquel académico que me regaló una gota de ambrosía para saciar mi sed.

-Y basado en estos datos pienso que la teoría actual del universo debe ser revisada y renovada. La sala se quedó en completo silencio. Ninguno de los presentes podía creer lo que Alberto acababa de exponer, ni sus más antiguos seguidores pensaron que llegaría tan lejos, era descabellado. Y sin embargo, no

se les ocurría ningún argumento que refutara su razonamiento, eso realmente daba coraje. En medio de aquel silencio, Alberto se sintió incomprendido y no es que fuera la primera vez, pero aquella sala fue la gota que derramó el vaso. Se le subió el color a la cabeza, se le tensaron los músculos de la cara y salió de la sala. Ahora sí, directo a casa y sin salir... ¡Nunca!

–Vamos Alberto, tu sabes que es difícil de creer.

–No se que más pruebas quieren, todo indica que mi razonamiento es correcto, que...

–... que estás bien y ellos mal. El gran genio de Alberto que llega y les dice a un grupo de personas: su teoría es una porquería, aquí tengo la verdad absoluta y la tienen que aceptar.

Ella es especial, definitivamente. Es la única persona que me escucha, no sólo pone atención, sino además lo analiza y me devuelve a mi lugar, me baja de las nubes, en donde no pertenezco. Adoro la forma en que su cara cambia la expresión, como si me estuviera regañando pero sin perder esa hermosa sonrisa que me enamora. Me hace preguntarme si soy tan capaz, de verdad tan inteligente como algunas veces creen y creo que soy. Sin ella ya me hubiera dado por vencido, hubiera renunciado hace varios años. Es fácil pensarlo pero, habrá sido el destino...

–Hijo ven, deja en paz de una vez a los humanos.

–Pero mamá, este Alberto es un sujeto interesante quiero ver de que es capaz.

–Casi lo matas hace un par de años, entiende, lo saturas demasiado.

–Sabes que lo solucione bien. Hice que conociera a esa chica, tiene gran fuerza y deseo ahora.

–Hazme caso, son frágiles de mente, y sus cuerpos ni que hablar.

–Mamá, eso de los cuerpos me llama la atención, alguna vez tuvimos nosotros cuerpo, digo algún tipo de... de envase para la mente, como ellos.

–De eso ya han pasado varios milenios, desde que nuestra mente se liberó hemos podido investigar mucho mejor al universo.

–Pero, ¿Cómo era?, me refiero... ¿Cuál es la palabra que ellos usan?, ¿Qué se siente?

–No lo se, no me lo había preguntado, pero lo puedes buscar, te serviría de distracción, así ya no perderás tanto tiempo con esos primitivos entes con cuerpo.

Con su mano toda huesos, cubierta por un ligero, casi transparente pergamino de piel, aquel ser apagó la pantalla dibujando una sonrisa en sus delgados labios. Volteó hacia sus colegas, satisfecho. Es peligroso dejar que esas mentes interfieran demasiado en otras razas, piensan que con el conocimiento que ya han adquirido tienen el control total sobre el universo pero, ¿Quién tiene realmente ese control? Ese ser satisfecho, ciertamente no lo sabía, después de todo, tal vez sí era el destino.

A ellas sin más razón.

Introducción.

Algo sobre el aprendizaje y la memoria.

(Finger, 1994)

En una época en donde los libros no eran un medio accesible al público la *memoria** ocupaba la categoría de diosa, de madre de las musas, y era considerada una virtud accesible sólo a las personas más brillantes. Dio pie a teorías filosóficas de grandes pensadores, como las adjudicadas a Sócrates por Platón; donde se presume que la memoria le regala al hombre un bloque de cera en el cual se puede imprimir lo que uno desea recordar y se recuerda tanto tiempo como dure la huella, pero cuando se borra olvidamos. Una buena memoria es debida a un bloque con mucha cera que tiene una consistencia apropiada. Si la cera es muy dura resulta difícil aprender aunque sea también menos probable olvidar. Una cera muy suave puede traer un rápido *aprendizaje* y un rápido olvido. Si la cera tiene impurezas las impresiones son distorsionadas y así serán los recuerdos.

Otra interesante explicación de la memoria viene de Aristóteles, él propuso que los estímulos de los diversos sistemas sensoriales crean movimiento en los humores de la sangre. Este movimiento persiste aunque el estímulo haya cesado; nuestra interpretación de este movimiento, anclada al pasado, es la memoria. Este tipo de memoria es compartida con los animales; además, el hombre tiene la capacidad de recordar a voluntad, gracias a que puede ordenar y asociar las ideas, convirtiendo ideas simples en ideas más complejas.

Separándonos de los griegos y llegando a los siglos XVII y XVIII nos encontramos con el pensamiento de René Descartes. En ese entonces había sido recientemente aplicada la hidráulica a las máquinas y esto influyó a Descartes en su modelo mecánico del cuerpo humano. Escribió que los nervios son tubos con pequeñas válvulas por los cuales pasan los espíritus animales. Las válvulas son abiertas por la estimulación, dejando pasar a los espíritus por los nervios y permitiéndoles actuar en el cuerpo. Así explica que retiremos la mano del fuego si la acercamos demasiado. Este movimiento reflejo es involuntario y lo describió

**Nota: las palabras escritas en itálicas son aquellas cuya definición aparece en el glosario.*

como un comportamiento de máquina (figura 1). Por otra parte, postuló que el comportamiento voluntario necesita la interacción del cuerpo con el alma racional, él estaba convencido de que esta interacción es regulada por una estructura del cerebro: la glándula pineal.

En el siglo XVIII surgió una teoría similar a la de Aristóteles, pero esta vez basada en los descubrimientos de Isaac Newton; quien propuso que la materia se atrae y repele porque es capaz de vibrar. David Hartley tomó esta idea de Newton para explicar a la memoria. Hartley sugirió que los estímulos crean vibración en los nervios, esta vibración es transmitida a la parte medular del cerebro donde decae con el tiempo; pero si la excitación es constante, entonces la médula cambia para ser propensa a vibrar de una forma particular cada vez que es activada. La parte más interesante de su teoría es la explicación que le da a la asociación de las ideas. Si dos estímulos se superponen el cambio que producen en la médula es tal, que presentar sólo uno de los estímulos es suficiente para causar que la médula vibre como si se presentara el otro.



Figura 1.- Representación de la llegada de la información sensorial al cerebro a través de válvulas llenas con humores animales.

Publicado en: René Descartes. L'homme. Paris: Charles Angot, 1664.

Tomado de :

<http://www.library.ucla.edu/libraries/biomed/his/painexhibit/boyfire.htm>

Estos ejemplos resultan relevantes porque explican el fenómeno de la memoria de una manera muy similar a la que se plantea ahora. Y aunque no se involucra a la glándula pineal en el aprendizaje y la memoria, si se piensa que diversas

estructuras están involucradas en estos procesos y que estas estructuras tienen cambios, transitorios o permanentes, los cuales son la traducción, a nivel celular, de los estímulos que llegan y son almacenados en el cerebro.

Lo que ha mantenido vigente a las teorías actuales sobre las pasadas es el método usado para desarrollarlas. Las teorías pasadas son explicaciones filosóficas, sin el rigor que impone la comprobación de las mediciones científicas. La persona quien le abrió las puertas a la ciencia en el campo del aprendizaje y la memoria fue Hermann Ebbinghaus. Él utilizó lo que llamó sílabas neutras (combinaciones de letras sin significado). Estudió cuantas podía aprender, por cuanto tiempo y como influye a la memoria el número de veces que una sílaba se repite. Poco después a la publicación de sus resultados se empezaron a entrenar animales de laboratorio para obtener los primeros análisis cuantitativos de la memoria y el aprendizaje.

Desde que el aprendizaje y la memoria se volvieron fenómenos que se pueden estudiar utilizando el método científico, se ha avanzado de manera constante en su comprensión. Con todos los trabajos realizados en este ámbito se pueden concluir algunos puntos importantes sobre el aprendizaje y la memoria (Kupfermann y Kandel, 1995):

- El aprendizaje es el proceso por el cual los animales adquieren conocimiento sobre el mundo.
- La memoria es la retención o el almacenaje de ese conocimiento.
- Existen distintos tipos de memoria.
- Los distintos tipos de memoria pueden ser procesados en diferentes regiones del cerebro.
- Un proceso de aprendizaje y memoria tiene por lo menos tres fases: *adquisición, consolidación y evocación*. Durante la adquisición se da la entrada de información de uno o varios sistemas sensoriales para su almacenaje; durante la consolidación se almacena de manera estable y por largo tiempo la información adquirida; en la evocación se tiene acceso a la información almacenada y se permite que esté disponible para su uso.

Dos modelos del aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo.

El sistema gustativo cobró importancia para el ámbito del aprendizaje y la memoria en la década de 1950, en el ambiente posterior a la segunda guerra mundial. En esa época John García estudiaba las consecuencias provocadas por la irradiación de rayos X en los organismos. Al irradiar ratas, descubrió un tipo de condicionamiento que no encajaba con las teorías del aprendizaje. Si damos de beber un líquido dulce a una rata y treinta minutos después hacemos que la rata sienta malestar, ya sea irradiándole el vientre con rayos X o inyectándole una droga, entonces la rata asocia el sabor dulce con el malestar. Al volver a darle de beber ese sabor al animal, éste no querrá hacerlo, le tendrá aversión al sabor; está condicionado a que ese sabor causa malestar (figura 2) (García, 1981; Bermúdez-Rattoni y Prado Alcalá, 2001). Este fenómeno es un tipo de condicionamiento, en el que un estímulo que no evoca una respuesta cuando es asociado a otro que sí produce una respuesta, entonces el primer estímulo la evoca. En este ejemplo el primer estímulo es el sabor, el estímulo que conlleva la respuesta es el malestar y la respuesta es la aversión al sabor.

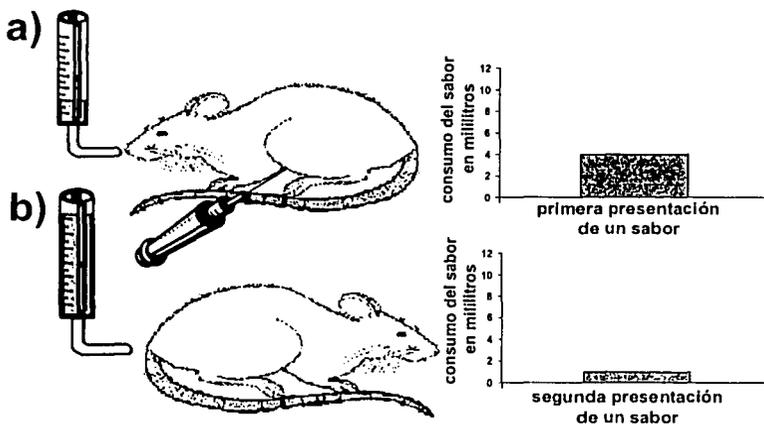


Figura 2.- Condicionamiento de aversión al sabor.

- La rata bebe un sabor dulce y después se le causa malestar.
- Cuando se presenta el mismo sabor, la rata no bebe.

Este modelo, llamado *condicionamiento de aversión al sabor*, resultó de gran interés porque permite una amplia separación temporal entre los estímulos que se asocian. El sabor puede ser probado horas antes del malestar y aun así el animal aprende la aversión. Además, basta con que el sabor vaya seguido por el malestar en una sola ocasión para que se presente el condicionamiento (García, 1981). Estas dos son características peculiares de este aprendizaje y son la razón, junto con otras observaciones, de la creación de nuevas teorías en el campo del aprendizaje y la memoria. Dentro de las ideas que buscan explicar lo advertido en el condicionamiento de aversión al sabor, está el trabajo desarrollado por Michael Domjan. Se descubrió que no es lo mismo un condicionamiento a un sabor nuevo que a uno familiar. Si el sabor que precede al malestar nunca ha sido probado por el animal, la aversión que se presenta es mucho mayor que la mostrada en un condicionamiento en el que el sabor ya ha sido probado (Domjan, 1972). Domjan eliminó el factor malestar y se dedicó a estudiar qué sucede con el consumo de un sabor conforme se convierte de ser un estímulo nuevo a ser un estímulo familiar. Cuando un sujeto se encuentra ante un alimento nuevo, consume menos de éste que de uno familiar. A esta baja en la ingesta se le conoce como *neofobia*. Conforme el organismo se familiariza con la sustancia y se confirma que no produce consecuencias nocivas, el consumo incrementa. Al incremento inducido por la experiencia se le nombra *atenuación de la neofobia* (figura 3) (Domjan, 1977). La neofobia y su atenuación son la manifestación en la conducta de, al menos, un proceso de aprendizaje y memoria: aprender a reconocer un sabor que ya se probó. A la identificación de un estímulo que se ha presentado con anterioridad se le conoce como *memoria de reconocimiento* (Steckler y cols., 1998). La memoria de reconocimiento nos permite saber si un estímulo es nuevo o familiar. Si el estímulo es familiar podemos situarlo en un contexto, por ejemplo: en el condicionamiento de aversión al sabor, identificar que un sabor nos causa malestar.

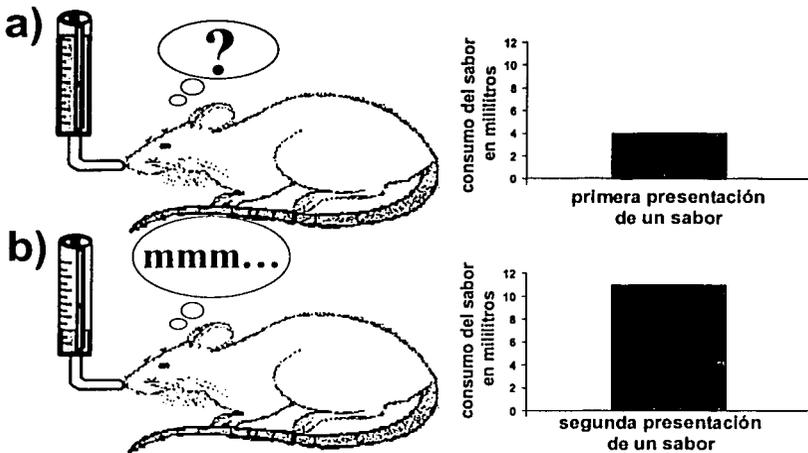


Figura 3.- La neofobia y su atenuación.

a) La rata prueba un sabor por primera vez.

b) En una segunda presentación, la rata reconoce el sabor y lo consume; demostrando un proceso de aprendizaje y memoria del sistema gustativo.

La corteza perirhinal: la estructura de la memoria de reconocimiento.

La memoria de reconocimiento ha sido estudiada principalmente en el sistema visual. En ese sistema se identificó claramente a la *corteza perirhinal* como una estructura importante para este tipo de memoria. Mortimer Mishkin observó que los animales a los que se les quita esta estructura les es mucho más complicado aprender tareas de reconocimiento (Mishkin, 1978; Meunier y cols., 1993). La corteza perirhinal está ubicada en la parte posterior del *lóbulo temporal* y es una corteza multisensorial, ya que le llega información de los distintos sistemas sensoriales, incluido el gusto (Burwell y cols., 1995) (figura 4).

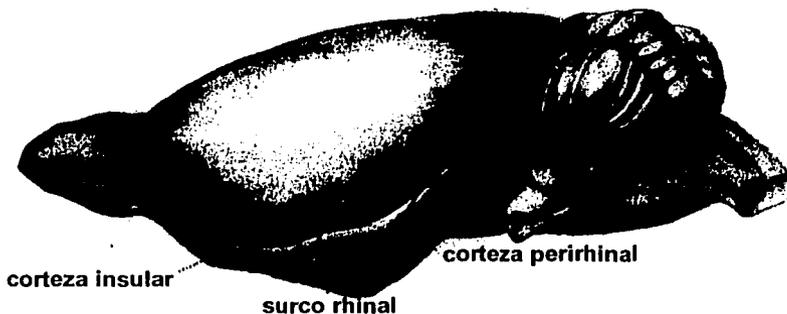


Figura 4.- Vista lateral del cerebro de la rata donde se indican las cortezas insular y perirhinal.

Modificado de: Burwell y cols., 1995.

El cerebro realiza todas sus funciones por medio de las células nerviosas, que son la unidad funcional del cerebro. Se puede estudiar estas células para averiguar cuáles son los mecanismos que son responsables de un proceso de aprendizaje y memoria. Se puede investigar cuales son los *neurotransmisores* que llevan la información y cuales los *receptores* que reciben esa información dentro de una estructura del cerebro. Los neurotransmisores se pueden unir a dos clases de receptores: los *ionotrópicos* y los *metabotrópicos*. Los ionotrópicos permiten el paso de iones a través de la membrana de la célula cuando se unen con el neurotransmisor; los metabotrópicos activan moléculas que forman parte de los sistemas de señalización dentro de la célula cuando interaccionan con un neurotransmisor (figura 5) (Kandel y Siegelbaum, 1995). Para cada neurotransmisor existen subtipos de receptores que pertenecen a la clase de los ionotrópicos o los metabotrópicos. En la memoria gustativa se ha identificado la clara participación de dos neurotransmisores: la *acetilcolina* y el *glutamato*.

La clasificación de los receptores para la acetilcolina se basa en la acción que dos fármacos inducen sobre estos receptores: la *muscarina* y la *nicotina*. La *muscarina* activa los receptores metabotrópicos de la acetilcolina por lo que estos receptores se conocen como *muscarínicos*; la *nicotina* activa los receptores ionotrópicos de la acetilcolina por lo que estos receptores se llaman *nicotínicos*.

La descripción de los receptores ionotrópicos que son activados por glutamato también se realizó en base a la acción que un fármaco tiene sobre estos receptores: el *NMDA*. Así, existen dos subtipos de receptores ionotrópicos del glutamato: los tipo *NMDA* por ser activados por este fármaco y los tipo *no-NMDA* porque esta droga no los activa (Kandel y Siegelbaum, 1995).

Existen otros métodos, además de los farmacológicos, para clasificar a los receptores, con lo que se ha llegado a describir ocho tipos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR1-mGluR8); cinco tipos de receptores muscarínicos (m1-m5) y varios tipos de receptores nicotínicos formados por distintas combinaciones de por lo menos once genes (Kandel y Siegelbaum, 1995).

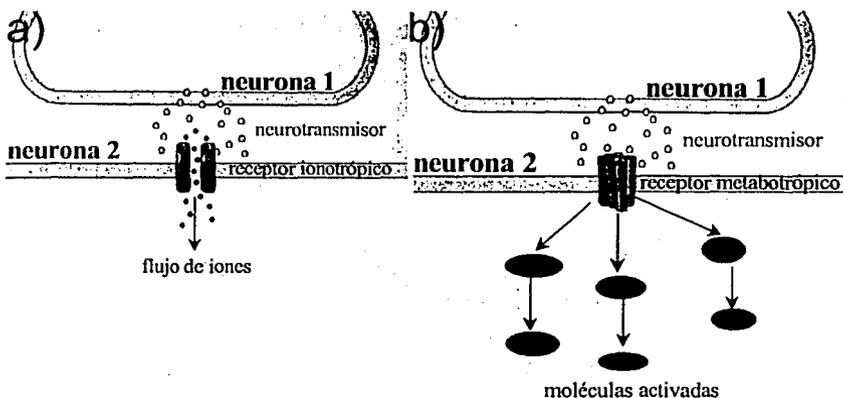


Figura 5.- Receptores para los neurotransmisores.

- a) Receptor ionotrópico, el cual permite el paso de iones tras su unión al neurotransmisor.
- b) Receptor metabotrópico, éste activa moléculas después de interactuar con el neurotransmisor.

La acetilcolina es un neurotransmisor que se ha demostrado que participa en la memoria de reconocimiento en la corteza perirhinal, a través de sus receptores metabotrópicos. Si se aplica una molécula que impide la unión de acetilcolina con sus receptores muscarínicos se afecta a la memoria de reconocimiento; una vez más, esto fue medido en una tarea visual (Tang y cols., 1997)

La corteza insular: la estructura de la memoria gustativa.

La *corteza insular* también es conocida como la corteza gustativa. Está ubicada en la parte anterior del lóbulo temporal en la rata, delante de la corteza perirhinal y como su nombre lo indica, juega un papel importante en el sistema gustativo (figura 4). La boca y la lengua mandan información de los estímulos que reciben a esta estructura. Se puede probar la conexión que existe entre el gusto y esta corteza colocando un electrodo en la corteza insular y estimulando la lengua con un sabor, de esa manera se registra la información que llega a esta corteza (Yamamoto y cols., 1984). También se ha demostrado la participación de la corteza insular en procesos de la memoria y el aprendizaje usando como modelo el condicionamiento de aversión al sabor. Si se extrae o se lesiona a la corteza insular de animales de laboratorio, éstos no aprenden el condicionamiento de aversión al sabor (Bermúdez-Rattoni y McGaugh, 1991; Braun y cols., 1981).

Al igual que para la memoria de reconocimiento, se han buscado los neurotransmisores involucrados en procesos del aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo. Una técnica utilizada en estos estudios ha sido la aplicación de *antagonistas*, moléculas que bloquean de forma específica la unión de un neurotransmisor con un receptor. Con estas moléculas antagonistas se ha identificado la participación de dos neurotransmisores en la corteza insular: la acetilcolina, a través de sus receptores muscarínicos (Ferreira y cols., 2002; Gutiérrez R. y cols., 2002; Naor y Dudai, 1996); y al glutamato, a través de sus receptores ionotrópicos tipo NMDA (Ferreira y cols., 2002; Gutiérrez y cols., 1999; Rosenblum y cols., 1997).

Los trabajos que han utilizado a la neofobia y su atenuación como modelo de aprendizaje y memoria para el sistema gustativo han mostrado la importancia de la relación que existe entre la acetilcolina y que tan nuevo o familiar es un estímulo. Como se explicó anteriormente, se nombra neofobia y atenuación de la neofobia a las conductas en las que un animal bebe más de un sabor al volverse éste más familiar (figura 3). Esta característica hace interesante a la neofobia y su atenuación para estudiar a la memoria de reconocimiento bajo un modelo del sistema gustativo. Se ha reportado que existe una elevada liberación de acetilcolina en la corteza insular cuando se presenta un estímulo gustativo nuevo (Miranda y Bermúdez-Rattoni, 1999; Shimura y cols., 1995). Conforme el estímulo se vuelve familiar esta liberación de acetilcolina va disminuyendo (Miranda y cols., 2000). Con el uso de la escopolamina, un antagonista de los receptores muscarínicos, se comprobó que la acetilcolina y sus receptores muscarínicos son necesarios para la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo. Al aplicar el antagonista antes de dar el sabor nuevo, la neofobia no se afecta, esto es, el animal bebe poco de ese sabor; pero el incremento en el consumo que debería de observarse en la siguiente presentación del sabor no se ve, sino hasta una tercera presentación (figura 6) (Gutiérrez R. y cols, 2002; Gutiérrez R. y cols., 2003). Este mismo efecto se obtiene si el antagonista es aplicado después de la primera exposición al sabor nuevo. Que la consecuencia de inyectar el antagonista sea una pausa en la manifestación de la atenuación de la neofobia, es evidencia a favor de que la acetilcolina participa en la conversión del estímulo de nuevo a familiar, es decir, en la memoria de reconocimiento del sistema gustativo. Además, que la administración del antagonista antes del consumo del sabor no tenga efecto sobre la neofobia indica que el antagonista usado no impide que el animal sea capaz de percibir el sabor nuevo.

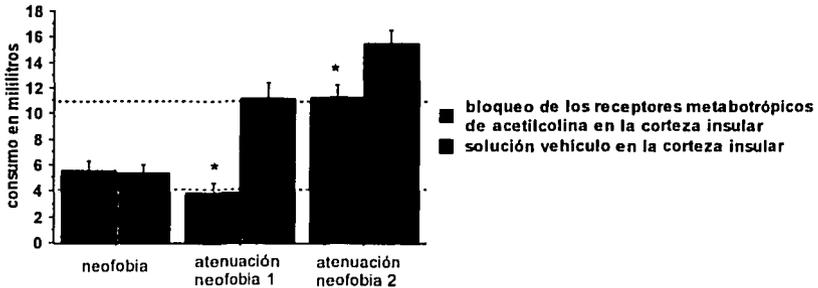


Figura 6.- Efecto del bloqueo de los receptores metabotrópicos de acetilcolina en la corteza insular.

El antagonista no afecta la neofobia pero si la atenuación de la neofobia, la cual no se observa en una segunda presentación del sabor, sino hasta una tercera.

Las líneas punteadas indican el consumo promedio en la neofobia y la atenuación de la neofobia 1 de animales intactos.

* = $p < 0.05$.

De: Gutiérrez R. y cols., 2003.

Al estar involucrado los receptores ionotrópicos de glutamato tipo NMDA en el aprendizaje del condicionamiento de aversión al sabor, se antoja su participación en otro modelo de aprendizaje y memoria en el sistema gustativo como lo es la neofobia y su atenuación. Sin embargo, no se ha encontrado efecto alguno con la aplicación de antagonistas de los receptores ionotrópicos de glutamato en la corteza insular (Gutiérrez R. y cols., 2003).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Planteamiento del problema.

La neofobia y su atenuación comparte características con la memoria de reconocimiento. Además de reconocerse que tan nuevo o familiar es un estímulo, ambos procesos son regulados fundamentalmente por el neurotransmisor acetilcolina, a través de sus receptores muscarínicos. La corteza perirhinal se vuelve un fuerte candidato para ser una estructura que participa en la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo ya que, está altamente involucrada en la memoria de reconocimiento y recibe información del sistema gustativo. Su intervención podría ser regulada por la acetilcolina porque este neurotransmisor contribuye tanto en la memoria de reconocimiento como en la neofobia y su atenuación, aunque no se puede descartar el aporte de otros neurotransmisores como el glutamato, el cual se sabe que participa en el condicionamiento de aversión al sabor.

Hipótesis.

La corteza perirhinal está involucrada en el aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo.

Objetivos.

- Determinar si existe una participación de la corteza perirhinal en el aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo regulada por los receptores metabotrópicos de acetilcolina usando como modelo la neofobia y su atenuación.

- Determinar si existe una participación de la corteza perirhinal en el aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo regulada por los receptores ionotrópicos de glutamato usando como modelo la neofobia y su atenuación.

Materiales y métodos.

Animales.

Para este trabajo se usaron ratas macho de la *cepa Wistar* que en el momento de la cirugía tenían un peso de entre 270 y 320 gramos. Se mantuvieron en jaulas individuales dentro de un cuarto con ciclo controlado de 12 horas luz y 12 horas oscuridad. Tuvieron acceso a agua y comida sin restricción hasta el comienzo del protocolo experimental.

Cirugía.

Los animales fueron anestesiados con *pentobarbital* (50 mg / kg de peso). Se les insertó una cánula de 12 milímetros de largo en cada hemisferio, en la región de la corteza perirhinal, siguiendo *procedimientos estereotáxicos*. La cánula quedó fija al cráneo con dos tornillos y cemento dental en las coordenadas: *anteroposterior* -3, *lateral* +1-6.5 y *dorsoventral* -5, con respecto a *bregma* (las coordenadas fueron tomadas del atlas diseñado por Paxinos G. y Watson C. (1998)). Por último, se puso un estilo, conocido como mandril, en cada cánula para evitar su obstrucción.

Inyección.

La inyección se aplicó sujetando a los animales con la mano mientras estaban conscientes. Se les retiraron los estilos y se insertó una aguja en cada cánula que rebasaba por 2.2 milímetros a ésta. Así, las agujas quedaron a 7.2 milímetros de bregma en el eje dorsoventral, justo en la región de la corteza perirhinal. Cada aguja estaba conectada a una jeringa con capacidad para 10 μ L. Las jeringas estaban controladas por una bomba automática de microinfusión.

Fármacos.

Solución vehículo. *líquido cefalorraquídeo* artificial. Compuesto por: 118 mM de cloruro de sodio, 19 mM de bicarbonato de sodio, 4.7 mM de cloruro de potasio, 1.2 mM de fosfato de potasio, 1.2 mM de sulfato de magnesio, 2.5 mM de cloruro de calcio y 3.3 mM de glucosa; el pH de esta solución se encuentra en un rango de entre 7.2 y 7.5.

La *escopolamina* es un fármaco que bloquea de manera específica los receptores metabotrópicos de acetilcolina. Se inyectó una dosis de 0.5 μL por hemisferio de una concentración de 60 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$ (136 mM) de esta sustancia diluida en la solución vehículo dejando después un minuto para permitir la difusión del líquido en la región de la corteza perirhinal.

El ácido D,L-2-amino-5-fosfonoaléxico (*AP5*) es un fármaco que bloquea de manera específica los receptores ionotrópicos de glutamato del tipo NMDA. Se inyectó una dosis de 0.5 μL por hemisferio de una concentración de 10 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$ (50 mM) de esta sustancia diluida en la solución vehículo dejando después un minuto para permitir la difusión del líquido en la región de la corteza perirhinal.

1,2,3,4-Tetrahidro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxalina-7-sulfonamida (*NBQX*) es un fármaco que bloquea de manera específica los receptores ionotrópicos de glutamato del tipo no-NMDA. Se inyectó una dosis de 0.5 μL por hemisferio de una concentración de 5 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$ (13 mM) de esta sustancia diluida en la solución vehículo dejando después un minuto para permitir la difusión del líquido en la región de la corteza perirhinal.

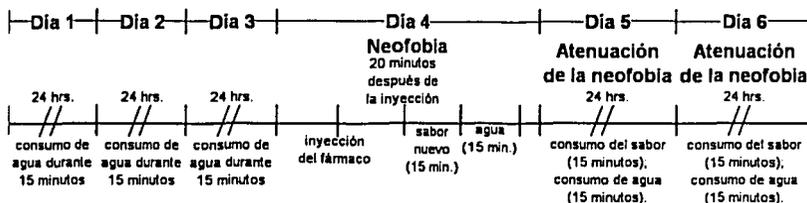
Las concentraciones de los distintos fármacos fueron seleccionadas en base a reportes previos (Naor y Dudai, 1996; Berman y cols., 2000)

Protocolo experimental.

Este procedimiento fue diseñado para poder observar la neofobia y la atenuación de la neofobia a un sabor. Los animales fueron habituados a beber una vez al día. Para esto, se les privó de agua durante 24 horas, entre tres y cinco días después de la cirugía. Después se les dio acceso a agua de una probeta graduada. Luego de tres días de beber agua, esto es, en el cuarto día, se les

inyectó el fármaco correspondiente al grupo. Pasados 20 minutos de la inyección, se les permitió beber un sabor dulce que nunca antes hubieran probado (*sacarina* en una concentración de 0.5 % peso-volumen disuelta en agua). Para evitar la deshidratación y descartar un efecto de los fármacos sobre el consumo de líquidos se les dio acceso a agua seguida a la sacarina. La prueba consistió en dar sacarina los días siguientes a la inyección, también en estos días se proporcionó agua después de la sacarina. Todos los consumos fueron durante 15 minutos y, para todos, se registró la cantidad de líquido bebido (figura 7). En el caso de que la inyección del fármaco fuera después del consumo, se siguió el mismo protocolo salvo que el día de la inyección se dio sacarina y 15 minutos después se inyectó el fármaco. Seguido a la inyección se proveyó agua.

a)



b)

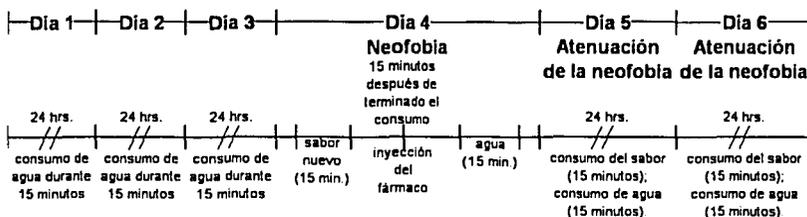


Figura 7.- Representación del protocolo experimental.

- Procedimiento para cuando el fármaco se inyecta antes del consumo del sabor nuevo.
- Procedimiento para cuando el fármaco se inyecta después del consumo del sabor nuevo.

Histología.

Para comprobar que las inyecciones fueron realizadas en la región correcta se realizó histología para corroborar el sitio donde quedaron puestas las cánulas. Después de terminado el protocolo experimental, se les aplicó una sobredosis de pentobarbital a las ratas. Luego fueron perfundidas de manera intracardiaca con una solución fisiológica de cloruro de sodio (0.9% peso-volumen). Los cerebros fueron colocados en una *solución fijadora*: paraformaldehído al 4% peso-volumen disuelto en un *amortiguador* (amortiguador de fosfatos 0.1 molar [PB]; compuesto por 0.1 molar de fosfato de sodio monobásico y 0.1 molar de fosfato de sodio dibásico, que tiene un pH de entre 7.2 y 7.5). Pasadas 24 horas, los cerebros fueron transferidos a una solución de sacarosa al 30% (peso-volumen disuelta en amortiguador de fosfatos) y guardados a 4 grados centígrados hasta que fueron cortados. Se obtuvieron cortes *coronales* de 40 *micras* de grueso que se tiñeron con el colorante violeta de cresilio. Los cortes fueron examinados al microscopio para observar los trayectos de las agujas y la localización de las cánulas.

Análisis estadístico.

La prueba de t student es un método de análisis estadístico que compara los promedios de dos grupos. Es una prueba que sirve para comparar variables numéricas de distribución normal (McClave y Sincich, 2000). Para determinar si existen diferencias estadísticas entre el consumo promedio de los animales control (aplicación del vehículo en la corteza perirhinal) y los animales bajo el efecto de alguno de los fármacos (escopolamina, AP5 o NBQX administrado en la corteza perirhinal), se utilizó la prueba de t student. Una probabilidad menor a 0.05 fue el límite fijado para establecer que el tratamiento difiere del vehículo.

Resultados.

Verificación del lugar de la inyección.

En la figura 8 se muestra un corte coronal donde se aprecia el trayecto de la aguja. Se puede observar el sitio de la inyección que se encuentra en la región de la corteza perirhinal. Un animal fue excluido del experimento porque una de sus cánulas estaba en una región medial a la corteza perirhinal.

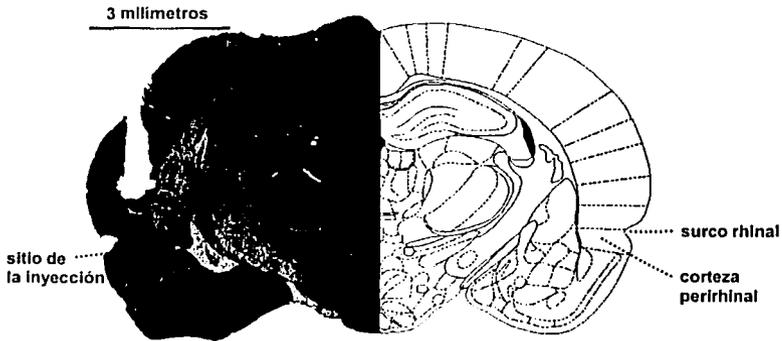


Figura 8.- Sitio de la inyección.

A la izquierda se puede apreciar un corte coronal del cerebro de la rata, donde se observa el sitio de la inyección. A la derecha un esquema muestra la localización de la corteza perirhinal.

Esquema de Paxinos G. y Watson C. (1998)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Participación del neurotransmisor acetilcolina a través de sus receptores metabotrópicos.

Se ha demostrado ampliamente que la aplicación de escopolamina, un antagonista de los receptores muscarínicos de acetilcolina, veinte minutos antes del inicio de una tarea de aprendizaje y memoria en el sistema gustativo, es suficiente para que este fármaco ejerza su acción de una manera eficiente (Ferreira y cols., 2002; Gutiérrez R. y cols., 2002; Naor y Dudai, 1996); por lo que se decidió aplicar escopolamina en la corteza perirhinal veinte minutos antes de la presentación del estímulo gustativo nuevo (sacarina 0.5%), bajo el protocolo de la neofobia y su atenuación. En la figura 9a se puede observar que la aplicación de la escopolamina no afecta a la neofobia (consumo en mL.: escopolamina 3.89+/-0.606, vehículo 4.09+/-0.58; prueba de t student: -0.235, grados de libertad: 33, $p > 0.05$); por lo tanto, el fármaco no afecta la percepción del sabor, el sabor sigue siendo experimentado como nuevo. Sin embargo, en la primera atenuación de la neofobia el consumo de sacarina de los animales a los que se les aplicó la escopolamina es similar al consumo de sacarina durante la primera presentación (neofobia) ; mientras que los animales a los que se les aplicó la solución vehículo en la corteza perirhinal, beben una cantidad de sacarina similar a la consumida por los animales intactos (consumo en mL.: escopolamina 3.6+/-0.356, vehículo 9.28+/-1.13; prueba de t student: -5.134, grados de libertad: 33, $p < 0.05$). El efecto del bloqueo de los receptores metabotrópicos de la acetilcolina sobre la atenuación de la neofobia indica que la corteza perirhinal es necesaria, al igual que la corteza insular (figura 9b), para la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo y que esta participación de la corteza perirhinal es dependiente de la acetilcolina a través de sus receptores muscarínicos.

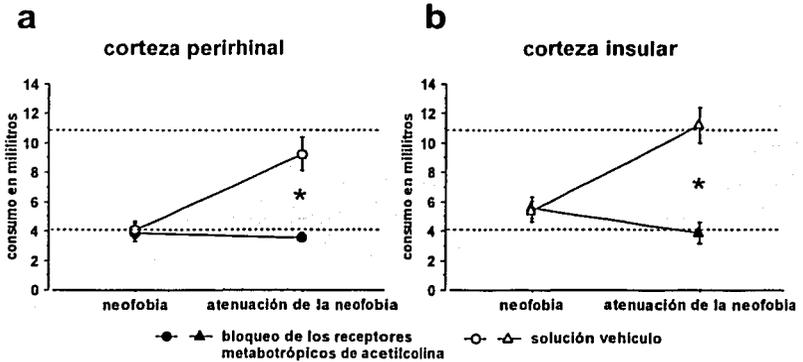


Figura 9.- Efecto del bloqueo de los receptores metabotrópicos de acetilcolina antes de la presentación del sabor nuevo en las cortezas perirhinal (a) e insular (b).

El antagonista no afecta la neofobia pero si la atenuación de la neofobia. Las líneas punteadas indican el consumo promedio en la neofobia y la atenuación de la neofobia de animales intactos.

* = $p < 0.05$.

Los datos de la corteza insular de: Gutiérrez R. y cols., 2003.

La fase de adquisición de un proceso de aprendizaje y memoria termina cuando cesa el estímulo. Le sigue la fase de consolidación, la cual permitirá el almacenaje de la información por largo tiempo. Para determinar si la acetilcolina, a través de sus receptores metabotrópicos, está involucrada en la fase de consolidación de la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo, se aplicó escopolamina en la corteza perirhinal de las ratas después de que hubieron bebido por primera vez un sabor dulce (sacarina 0.5%). La figura 10a muestra que el consumo de sacarina durante la primera atenuación de la neofobia de los animales a los que se les bloqueó los receptores muscarínicos de la acetilcolina, es similar al consumo durante la neofobia (consumo en mL.: escopolamina 2.02 ± 0.341 , vehículo 7.66 ± 0.622 ; prueba de t student: -8.065 , grados de libertad: 35, $p < 0.05$). Este efecto es el mismo obtenido con la aplicación de escopolamina en la corteza insular después de haber bebido un sabor nuevo (Gutiérrez R. y cols., 2003) (figura 10b). Este resultado, junto con los obtenidos

por Gutiérrez R., apoyan la hipótesis de que la acetilcolina, a través de sus receptores metabotrópicos, es necesaria para la consolidación de la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo. Además, se corrobora la participación de la corteza perirhinal en la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo.

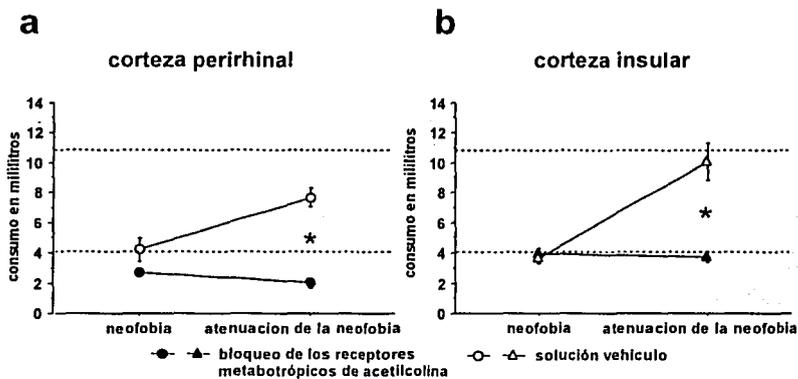


Figura 10.- Efecto del bloqueo de los receptores metabotrópicos de acetilcolina después de la presentación del sabor nuevo en las cortezas perirhinal (a) e insular (b). El antagonista no afecta la neofobia pero si la atenuación de la neofobia.

Las líneas punteadas indican el consumo promedio en la neofobia y la atenuación de la neofobia de animales intactos.

* = $p < 0.05$.

Los datos de la corteza insular de: Gutiérrez R. y cols., 2003.

Participación del neurotransmisor glutamato a través de sus receptores ionotrópicos.

Para abordar el segundo objetivo de este trabajo, se aplicaron antagonistas para los dos tipos de receptores ionotrópicos del glutamato en la corteza perirhinal antes de la presentación del estímulo gustativo nuevo (sacarina 0.5%), bajo el protocolo de la neofobia y su atenuación. El bloqueo de los receptores ionotrópicos tipo NMDA se hizo con el antagonista AP5. No se encontró alteración en el consumo, ni durante la neofobia (consumo en mL.: AP5 3.15 \pm 0.408, vehículo 4.09 \pm 0.58; prueba de t student: -1.323, grados de libertad: 30, $p > 0.05$) ni durante la atenuación de la neofobia (consumo en mL.: AP5 8.96 \pm 0.717, vehículo 9.28 \pm 1.13; prueba de t student : -0.233, grados de libertad: 30, $p > 0.05$), si se bloquean los receptores tipo NMDA en la corteza perirhinal (figura 11a).

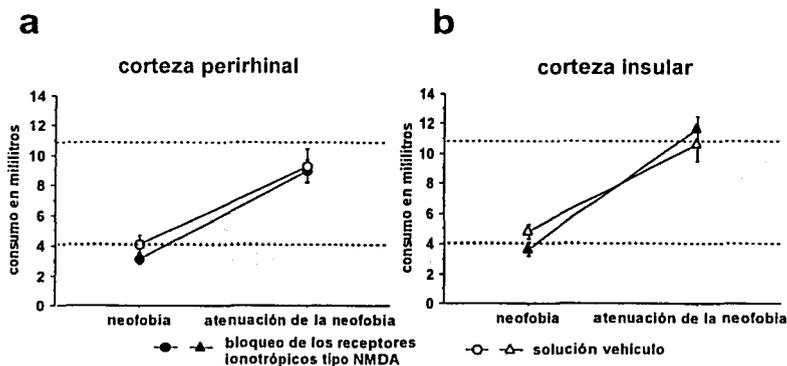


Figura 11.- Efecto del bloqueo de los receptores ionotrópicos tipo NMDA de glutamato antes de la presentación del sabor nuevo en las cortezas perirhinal (a) e insular (b).

El antagonista no afecta la neofobia ni la atenuación de la neofobia.

Las líneas punteadas indican el consumo promedio en la neofobia y la atenuación de la neofobia de animales intactos.

Los datos de la corteza insular de: Gutiérrez R. y cols., 2003.

Para el bloqueo de los receptores ionotrópicos del tipo no-NMDA se aplicó NBQX. Con este antagonista tampoco se observó efecto alguno sobre la neofobia (consumo en mL.: NBQX 3.68 \pm 0.347, vehículo 4.09 \pm 0.58; prueba de t student: -0.601, grados de libertad: 30, $p > 0.05$) o su atenuación (consumo en mL.: NBQX 7.87 \pm 0.633, vehículo 9.28 \pm 1.13; prueba de t student: -1.08, grados de libertad: 30, $p > 0.05$) (figura 12a). Ambos resultados apuntan a que el glutamato, a través de sus receptores ionotrópicos, no es requerido para la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo en la corteza perirhinal. Por lo observado por Gutiérrez y cols., el glutamato tampoco participa en la memoria de reconocimiento gustativa en la corteza insular (figuras 11b y 12b), aunque si juegue un papel en el aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo como ya ha sido demostrado (Ferreira y cols., 2002; Gutiérrez y cols., 1999; Rosenblum y cols., 1997).

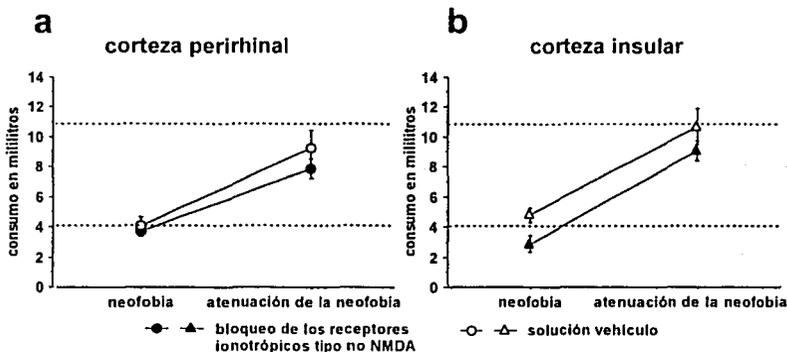


Figura 12.- Efecto del bloqueo de los receptores ionotrópicos tipo no-NMDA de glutamato antes de la presentación del sabor nuevo en las cortezas perirhinal (a) e insular (b).

El antagonista no afecta la neofobia ni la atenuación de la neofobia.

Las líneas punteadas indican el consumo promedio en la neofobia y la atenuación de la neofobia de animales intactos.

Los datos de la corteza insular de: Gutiérrez R. y cols. (datos sin publicar).

Discusión.

Participación de la corteza perirhinal en la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo: diferencias con la corteza insular.

Con los resultados obtenidos hasta el momento, resulta difícil establecer cuál es el papel que juega la corteza insular y cuál el que juega la corteza perirhinal en la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo: ninguna de las dos estructuras parece ser necesaria para la percepción del estímulo, ambas cortezas parecen ser indispensables para la memoria de reconocimiento y las dos están reguladas por la acetilcolina y no por el glutamato. Sin embargo, los análisis anatómicos permiten sugerir que el procesamiento de un estímulo gustativo puede darse en una forma jerárquica, en donde la información pasa de la corteza insular a la corteza perirhinal (Sewards y Sewards, 2001). La corteza perirhinal tiene conexiones que vienen de la corteza insular y conexiones que van a la corteza insular, lo cual permite un intercambio de información entre estas dos cortezas. Además, la corteza perirhinal también tiene conexiones con otras estructuras involucradas en el proceso de los estímulos gustativos (ejemplo.- la amígdala) (Burwell y cols., 1995). En otros sistemas sensoriales (visual, olfativo y somatosensorial), las áreas de procesamiento de una modalidad sensorial están contiguas, esto también es así entre las cortezas insular y perirhinal. Para estas modalidades sensoriales la corteza perirhinal es el área con la mayor jerarquía dentro del procesamiento del estímulo, por lo que cabe suponer lo mismo para el sistema gustativo (Sewards y Sewards, 2001).

La participación de la corteza perirhinal en el aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo ha sido sugerida ya con anterioridad. En el año 2000, Tassoni y cols. probaron el efecto que tiene la inactivación de la corteza perirhinal en las distintas fases del aprendizaje y la memoria usando como modelo el condicionamiento de aversión al sabor. Demostraron que la corteza perirhinal es necesaria sólo durante la fase de la adquisición de la tarea. La inactivación de la corteza perirhinal después de la fase de adquisición no tiene efectos en la

memoria del condicionamiento de aversión al sabor. Lo mismo fue demostrado por nuestro grupo de trabajo con experimentos donde se utilizaron antagonistas para receptores de glutamato y de acetilcolina, usando como modelo el condicionamiento de aversión al sabor. Se confirmó que la corteza perirhinal es necesaria para la fase de adquisición del condicionamiento de aversión al sabor, agregando a los datos de Tassoni y cols. dos resultados importantes: la corteza perirhinal participa en la memoria del condicionamiento de aversión al sabor a través de los receptores muscarínicos de acetilcolina y, a diferencia de la corteza insular (Ferreira y cols., 2002; Gutiérrez y cols., 1999; Rosenblum y cols., 1997), la corteza perirhinal no participa a través de los receptores tipo NMDA en la fase de adquisición del condicionamiento de aversión al sabor. Lo que aporta otra evidencia de que la participación de la corteza perirhinal no es la misma que la participación de la corteza insular en la memoria gustativa.

La corteza perirhinal participa en la memoria de reconocimiento para los distintos sistemas sensoriales.

La corteza perirhinal es una corteza multisensorial que recibe información de los distintos sistemas sensoriales, lo que la hace una estructura candidato para participar en uno o varios procesos comunes para todas las modalidades sensoriales. Como ya se mencionó, es una estructura importante para la memoria de reconocimiento en el sistema visual; también se ha comprobado que juega un papel en la memoria de reconocimiento en el sistema olfativo (Otto y Eichenbaum, 1992), en el sistema somatosensorial (Buffalo y cols., 1999; Suzuki y cols. 1993) y con este trabajo se apoya que lo mismo es cierto para el sistema gustativo. La corteza perirhinal es, por lo tanto, una estructura que contribuye en la memoria de reconocimiento para diferentes sistemas sensoriales (Murray y Richmond, 2001). Sin embargo, hay que señalar que existen datos para decir que en un sistema sensorial, la corteza perirhinal no participa en esta función. Se ha lesionado la corteza perirhinal para probar la memoria de reconocimiento en el sistema auditivo. Bajo estas condiciones la memoria de reconocimiento auditiva

no se afecta (Kowalska y cols., 2001). Además, se ha observado que la actividad de las neuronas no se altera por sonidos nuevos con respecto a sonidos familiares en la corteza perirhinal, actividad que si se modula por sonidos nuevos y familiares en la corteza auditiva (Wan y cols., 2001). Esto apunta a que la memoria de reconocimiento auditiva, a diferencia de para el resto de los sistemas sensoriales, está siendo realizada fuera de la corteza perirhinal.

La neofobia y su atenuación como modelo de memoria de reconocimiento.

La neofobia y su atenuación son conductas que cumplen con los requisitos para ser un modelo de memoria de reconocimiento. Los modelos de memoria de reconocimiento necesitan que se evalúe la identificación del estímulo usado en la adquisición, esta evaluación es más clara si el animal no necesita seguir ninguna regla para emitir la conducta (en la neofobia y su atenuación beber o no beber). Así, el parámetro evaluado en la tarea es el reconocimiento de un estímulo y no el recuerdo de una regla (Steckler y cols., 1998). Sin embargo, la neofobia y su atenuación presentan un componente adicional: además de aprender a reconocer un sabor que ya se probó, se aprende las consecuencias que conlleva ese sabor (el sabor se asocia con un estímulo nocivo o seguro) y estas consecuencias afectan la variable que se mide como demostración de que se lleva a cabo un proceso de memoria de reconocimiento, cuanto se consume del sabor.

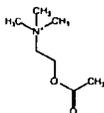
En estudios realizados en la década de 1970 se demostró que la asociación de un estímulo gustativo con consecuencias positivas o negativas se ve regulado principalmente por qué tan nuevo o familiar es el estímulo. Si el sabor utilizado es nuevo, las ratas pueden aprender mejor que una comida con un sabor particular alivia un malestar provocado por el experimentador; para las asociaciones con consecuencias negativas el ejemplo claro es el condicionamiento de aversión al sabor, el cual también es fuertemente afectado por la novedad del estímulo (Best Michael R y Barker Lewis M, 1977).

Otro argumento para tomar a la neofobia y su atenuación como un modelo de memoria de reconocimiento es la estrecha relación que estas conductas guardan con la liberación de acetilcolina observada en la corteza insular (Miranda y cols., 2000). A mayor familiaridad se tiene con el sabor, menor liberación de acetilcolina existe en la corteza insular. Estos datos apuntan a que el factor que determina el consumo de un sabor, bajo el protocolo de la neofobia y su atenuación, es qué tan nuevo o familiar es el estímulo; aunque queda por aclararse si las consecuencias del sabor influyen en estas conductas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Glosario.

Acetilcolina. Es un neurotransmisor que promueve la excitación de las células. En el cerebro medio es sintetizada para surtir su efecto en la corteza cerebral. Además, es usada en el sistema nervioso autónomo, y para la excitación del músculo esquelético y cardiaco. Estructura química:



Adquisición. Fase de un proceso de aprendizaje y memoria donde se da la entrada de información de uno o varios sistemas sensoriales para su almacenaje.

Alcaloide. Sustancia alcalina que contiene nitrógeno, comúnmente derivadas de las plantas. Reaccionan con ácidos para formar sales. Son de sabor amargo.

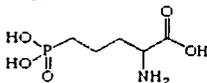
Amortiguador. Es una solución de dos o más compuestos químicos que evita la producción de cambios intensos en la concentración de iones hidrógeno (pH) cuando a dicha solución se le añade un ácido o una base.

Antagonista. Droga que se une a un receptor y así bloquea el efecto de la molécula que de manera natural se una al receptor.

Anteroposterior. (rostro-caudal) Plano vertical que se mueve en la dirección cabeza-cola. Junto con los planos dorsoventral y lateral permiten la localización de cualquier coordenada tridimensional en el cuerpo.



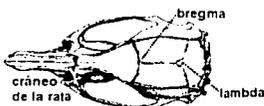
AP5. (ácido D,L 2 amino 5 fosfonaléxico) Antagonista que bloquea los receptores tipo NMDA a los que de manera natural se une el neurotransmisor glutamato. Estructura química:



Aprendizaje. Proceso por el cual los animales adquieren conocimiento sobre el mundo.

Atenuación de la neofobia. Incremento en el consumo de un alimento inducido por la experiencia adquirida con ese alimento.

Bregma. Punto de unión de los huesos parietales con el hueso frontal. Sirve de referencia, junto con lambda, para localizar cualquier coordenada tridimensional en el cerebro.



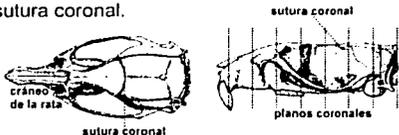
Canal iónico. Proteína que está en las membranas celulares y permite, de manera regulada, el paso de iones a través de la membrana celular.

Cepa Wistar. Linaje de rata albina ampliamente usada en la investigación. Desarrollada en 1906 en el Instituto Wistar de Philadelphia, fue la primera cepa de animal criada explícitamente para su uso como animal de laboratorio.

Condicionamiento de aversión al sabor. Modelo de aprendizaje y memoria en el sistema gustativo donde un animal asocia un sabor con malestar.

Consolidación. Fase de un proceso de aprendizaje y memoria donde se almacena de manera estable y por largo tiempo la información adquirida.

Coronal. Plano vertical que corta el cuerpo en el mismo plano en que se encuentra la sutura coronal.



Corteza insular. Región anterior en el lóbulo temporal de la rata.



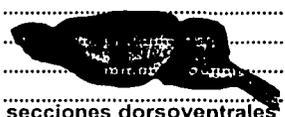
cerebro de la rata

Corteza perirhinal. Región posterior en el lóbulo temporal de la rata. Se le llama perirhinal por estar contigua al surco rhinal.



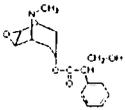
cerebro de la rata

Dorsoventral. Plano horizontal que se mueve en la dirección lomo-ventre. Junto con los planos anteroposterior y lateral permiten la localización de cualquier coordenada tridimensional en el cuerpo.



cerebro de la rata

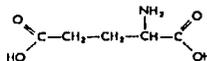
Escopolamina. Antagonista que bloquea los receptores metabotrópicos de acetilcolina. Estructura química:



Evocación. Fase de un proceso de aprendizaje y memoria en el cual se tiene acceso a la información almacenada, y se permite que esté disponible para su uso.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Glutamato. (L-glutamato) Es el neurotransmisor más abundante en el cerebro y promueve la excitación de las neuronas. Además, es uno de los veinte aminoácidos que forman las proteínas y, por lo tanto, está en cualquier célula. Estructura química:



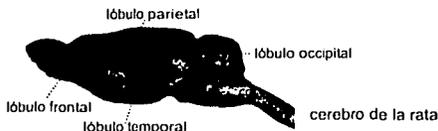
Ionotrópico. (ver receptor ionotrópico)

Lateral. (sagital) Plano vertical que se mueve de manera paralela a la línea media del cuerpo. Junto con los planos anteroposterior y lateral permiten la localización de cualquier coordenada tridimensional en el cuerpo.



Líquido cefalorraquídeo. (cerebroespinal) Líquido en equilibrio osmótico con el plasma que nutre y protege al cerebro.

Lóbulo temporal. Una de las cuatro secciones en las que está dividida la corteza cerebral.



Memoria. Es la retención o el almacenaje de la información aprendida.

Memoria de reconocimiento. Proceso de aprendizaje y memoria por el cual un estímulo es clasificado como experimentado con anterioridad.

Metabotrópico. (ver receptor metabotrópico).

Micra. (μm). (micrómetro) Millonésima parte de un metro (10^{-6} metros).

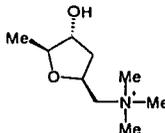
μg . (**microgramo**). Millonésima parte de un gramo. (10^{-6} gramos).

μL . (**microlitro**). Millonésima parte de un litro. (10^{-6} litros).

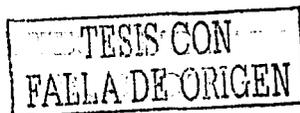
mM. (**milimolar**). Milésima parte de una *mol.* (10^{-3} moles).

Mol. Una mol es igual a M gramos de una sustancia, donde M es igual a 6×10^{23} moléculas de esa sustancia. La mol es una unidad de concentración que indica el número de moléculas que existen en una mezcla, independientemente de cual es el peso molecular de esa sustancia.

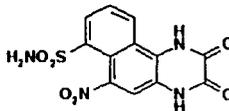
Muscarina. *Alcaloide* derivado del hongo *Amanita Muscaria*. Agonista de los receptores metabotrópicos de acetilcolina. Estructura química:



Muscarínico. (ver receptor muscarínico).



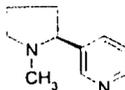
NBQX. Antagonista que bloquea los receptores tipo no-NMDA a los que de manera natural se une el neurotransmisor glutamato. Estructura química:



Neofobia. Consumo reducido de un alimento por ser nuevo. Junto con la atenuación de la neofobia forma un modelo de aprendizaje y memoria en el sistema gustativo.

Neurotransmisor. Una sustancia para ser clasificada como neurotransmisor debe: ser sintetizada en una neurona; ser liberada por una neurona y ejercer una acción en otra célula; cuando sea aplicada de manera exógena debe ejercer el mismo efecto que la liberada de manera endógena; debe existir un mecanismo que permita su remoción del lugar en donde surtió efecto.

Nicotina. Alcaloide derivado del tabaco que produce estimulación del sistema nervioso en una primera fase seguida por una depresión del mismo. Agonista de los receptores ionotrópicos de acetilcolina. Estructura química:

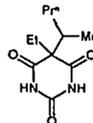


Nicotínico. (ver receptor nicotínico).

NMDA. (ver receptor NMDA).

No-NMDA. (ver receptor no-NMDA).

Pentobarbital. Anestésico general. Es un derivado del ácido barbitúrico, creado para ser de acción más rápida en el cuerpo. El ácido barbitúrico fue desarrollado por Adolph von Baeyer en el día de Santa Bárbara, de ahí su nombre. Estructura química:



Procedimiento estereotáxico. (del griego *estereos* = sólido, *taxís* = orden, colocación) Procedimiento para localizar estructuras de manera confiable en distintos sujetos que utiliza puntos de referencia anatómicos.

Receptor. Proteína que de manera específica une una molécula. Al darse la unión se da inicio a una respuesta en la célula.

Receptor ionotrópico. Son *canales iónicos* que necesitan la unión de un neurotransmisor para permitir el flujo de iones.

Receptor metabotrópico. Proteína que atraviesa siete veces la membrana celular y que al unir un neurotransmisor activa moléculas para dar inicio a una respuesta en la célula.

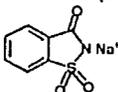
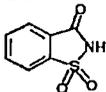
Receptor muscarínico. Receptores metabotrópicos que responden de manera natural al neurotransmisor acetilcolina. Este receptor también es activado por la droga muscarina. Son bloqueados por la droga escopolamina.

Receptor nicotínico. Receptores ionotrópicos que responden de manera natural al neurotransmisor acetilcolina. Este receptor también es activado por la droga nicotina.

Receptor NMDA. Receptores ionotrópicos que responden de manera natural al neurotransmisor glutamato. Este receptor también es activado por la droga NMDA (N-metil D-aspartato). Son bloqueados por la droga AP5.

Receptor no-NMDA. Receptores ionotrópicos que responden de manera natural al neurotransmisor glutamato. Este receptor también es activado por las drogas AMPA (ácido α -amino 3-hidro 5-metil 4-isoxazol propiónico) y kainato, por lo que se subdividen en tipo AMPA y tipo kainato. Son bloqueados por la droga NBQX.

Sacarina. Es un endulzante bajo en calorías desarrollado en la universidad Johns Hopkins en 1879. Se usa en forma de sal sódica por ser esta forma más soluble. Estructura química: **sacarina** **sacarina (sal sódica)**



Solución fijadora. Solución que ayuda a la preservación (fijación) de las células para conservar su estructura original.

Surco rhinal. (del griego *rhis* = nariz) En el lóbulo temporal indica el límite del área olfativa. Un surco es una ranura o depresión en la superficie de la corteza cerebral.



surco rhinal

cerebro de la rata

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografía.

Algo sobre el aprendizaje y la memoria.

- Finger Stanley (1994) The nature of the memory trace. In: *Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function* pp 332-348. New York U.S.A.: Oxford university press.
- Kupfermann Irving, Kandel Eric R (1995) Learning and memory. In: *Essentials of neural science and behavior* (Kandel Eric R, Schwartz James H, Jessell Thomas M, eds), pp 651-666. Stamford, Connecticut, USA: Appleton and Lange.
- Steckler T, Drinkenburg WH, Sahgal A, Aggleton JP (1998) Recognition memory in rats--I. Concepts and classification. *Prog Neurobiol* 54: 289-311

Dos modelos del aprendizaje y la memoria en el sistema gustativo.

- Bermúdez-Rattoni F, Prado-Alcala RA (2001) Memoria: Donde reside y como funciona. DF, Mexico: Trillas.
- Domjan Michael (1972) CS preexposure in taste-aversion learning: effects of deprivation and preexposure duration. *Learning and motivation* 3: 389-402.
- Domjan Michael (1977) Attenuation and enhancement of neophobia for edible substances. In: *Learning mechanisms in food selection* (Barker Lewis M, Best Michael R, Domjan Michael, eds), pp 151-180. USA: Baylor university press.
- Garcia John (1981) Tilting at the papermills of academe. *American Psychologist*. 36: 149-158

La corteza perirhinal: la estructura de la memoria de reconocimiento.

- Burwell RD, Witter MP, Amaral DG (1995) Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5: 390-408.
- Kandel Eric R, Siegelbaum Steven (1995) An introduction to synaptic transmission. In: *Essentials of neural science and behavior* (Kandel Eric R, Schwartz James H, Jessell Thomas M, eds), pp 183-195. Stamford, Connecticut, USA: Appleton and Lange.
- Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M, Murray EA (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J Neurosci* 13: 5418-5432
- Mishkin M (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273: 297-298.
- Tang Y, Mishkin M, Aigner TG (1997) Effects of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 12667-12669.

La corteza insular: la estructura de la memoria gustativa.

- Bermúdez-Rattoni F, McGaugh JL (1991) Insular cortex and amygdala lesions differentially affect acquisition on inhibitory avoidance and conditioned taste aversion. *Brain Res* 549: 165-170.

- Braun JJ, Kiefer SW, Ouellet JV (1981) Research note psychic ageusia in rats lacking gustatory neocortex. *Exp Neurol* 72: 711-716.
- Ferreira G, Gutiérrez R, De La Cruz V, Bermúdez-Rattoni F (2002) Differential involvement of cortical muscarinic and NMDA receptors in short- and long-term taste aversion memory. *Eur J Neurosci* 16: 1139-1145.
- Gutiérrez H, Hernandez E, Ramirez A, Bermúdez-Rattoni F (1999) Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors in the insular cortex disrupts taste aversion and spatial memory formation. *Neuroscience* 89: 751-758.
- Gutiérrez R., Nuñez-Jaramillo L, Rodríguez-Ortiz CJ, De La Cruz V, and Bermúdez-Rattoni F. Differential participation of muscarinic receptors in insular cortex on safe or aversive taste learning. 2002. Society for Neuroscience 32 Annual Meeting.
- Gutiérrez R., Tellez L., Bermúdez-Rattoni F. (2003) Blockade of cortical muscarinic, but not NMDA receptors prevents the novel taste from becoming familiar *Eur J Neurosci* (por publicar)
- Miranda MI, Bermúdez-Rattoni F (1999) Reversible inactivation of the nucleus basalis magnocellularis induces disruption of cortical acetylcholine release and acquisition, but not retrieval, of aversive memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 6478-6482.
- Miranda MI, Ramirez L, Bermúdez-Rattoni F (2000) Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Res* 882: 230-235.
- Naor C, Dudai Y (1996) Transient impairment of cholinergic function in the rat insular cortex disrupts the encoding of taste in conditioned taste aversion. *Behav Brain Res* 79: 61-67.
- Rosenblum K, Berman DE, Hazvi S, Lamprecht R, Dudai Y (1997) NMDA receptor and the tyrosine phosphorylation of its 2B subunit in taste learning in the rat insular cortex. *J Neurosci* 17: 5129-5135.
- Shimura T, Suzuki M, Yamamoto T (1995) Aversive taste stimuli facilitate extracellular acetylcholine release in the insular gustatory cortex of the rat: a microdialysis study. *Brain Res* 679: 221-226.
- Yamamoto T, Azuma S, Kawamura Y (1984) Functional relations between the cortical gustatory area and the amygdala: electrophysiological and behavioral studies in rats. *Exp Brain Res* 56: 23-31.

Materiales y métodos.

- Berman D, Hazvi S, Neduva V, Dudai Y (2000) The Role of Identified Neurotransmitter Systems in the Response of Insular Cortex to Unfamiliar Taste: Activation of ERK1-2 and Formation of a Memory Trace. *The Journal of Neuroscience* 20(18):7017-7023.
- McClave JT, Sincich T (2000) *Statistics*. New Jersey, USA: Prentice-Hall.
- Paxinos George, Watson Charles (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, California, USA: Academic Press.

Participación del neurotransmisor acetilcolina a través de sus receptores metabotrópicos.

- Ferreira G, Gutiérrez R, De La Cruz V, Bermúdez-Rattoni F (2002) Differential involvement of cortical muscarinic and NMDA receptors in short- and long-term taste aversion memory. *Eur J Neurosci* 16: 1139-1145.

- Gutiérrez R., Nuñez-Jaramillo L, Rodríguez-Ortiz CJ, De La Cruz V, and Bermúdez-Rattoni F. Differential participation of muscarinic receptors in insular cortex on safe or aversive taste learning. 2002. Society for Neuroscience 32 Annual Meeting.
- Gutiérrez R., Tellez L., Bermúdez-Rattoni F. (2003) Blockade of cortical muscarinic, but not NMDA receptors prevents the novel taste from becoming familiar Eur J Neurosci (por publicar)
- Naor C, Dudai Y (1996) Transient impairment of cholinergic function in the rat insular cortex disrupts the encoding of taste in conditioned taste aversion. Behav Brain Res 79: 61-67.

Participación del neurotransmisor glutamato a través de sus receptores ionotrópicos.

- Ferreira G, Gutiérrez R, De La Cruz V, Bermúdez-Rattoni F (2002) Differential involvement of cortical muscarinic and NMDA receptors in short- and long-term taste aversion memory. Eur J Neurosci 16: 1139-1145.
- Gutiérrez H, Hernandez E, Ramirez A, Bermúdez-Rattoni F (1999) Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors in the insular cortex disrupts taste aversion and spatial memory formation. Neuroscience 89: 751-758.
- Rosenblum K, Berman DE, Hazvi S, Lamprecht R, Dudai Y (1997) NMDA receptor and the tyrosine phosphorylation of its 2B subunit in taste learning in the rat insular cortex. J Neurosci 17: 5129-5135.

Diferencias entre la participación de la corteza insular y la corteza perirhinal en la memoria de reconocimiento en el sistema gustativo.

- Ferreira G, Gutiérrez R, De La Cruz V, Bermúdez-Rattoni F (2002) Differential involvement of cortical muscarinic and NMDA receptors in short- and long-term taste aversion memory. Eur J Neurosci 16: 1139-1145.
- Gutiérrez H, Hernandez E, Ramirez A, Bermúdez-Rattoni F (1999) Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors in the insular cortex disrupts taste aversion and spatial memory formation. Neuroscience 89: 751-758.
- Rosenblum K, Berman DE, Hazvi S, Lamprecht R, Dudai Y (1997) NMDA receptor and the tyrosine phosphorylation of its 2B subunit in taste learning in the rat insular cortex. J Neurosci 17: 5129-5135.
- Swards TV, Swards MA (2001) Cortical association areas in the gustatory system. Neurosci Biobehav Rev 25: 395-407.
- Tassoni G, Lorenzini CA, Baldi E, Sacchetti B, Bucherelli C (2000) Role of the perirhinal cortex in rats' conditioned taste aversion response memorization. Behav Neurosci 114: 875-881.

La corteza perirhinal participa en la memoria de reconocimiento para los distintos sistemas sensoriales.

- Buffalo EA, Ramus SJ, Clark RE, Teng E, Squire LR, Zola SM (1999) Dissociation between the effects of damage to perirhinal cortex and area TE. Learn Mem 6: 572-599.
- Kowalska DM, Kuømierek P, Kosmal A, Mishkin M (2001) Neither perirhinal/entorhinal nor hippocampal lesions impair short-term auditory recognition memory in dogs. Neuroscience 104: 965-978.

- Murray EA, Richmond BJ (2001) Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Curr Opin Neurobiol* 11: 188-193.
- Otto T, Eichenbaum H (1992) Complementary roles of the orbital prefrontal cortex and the perirhinal-entorhinal cortices in an odor-guided delayed-nonmatching-to-sample task. *Behav Neurosci* 106: 762-775.
- Steckler T, Drinkenburg WH, Sahgal A, Aggleton JP (1998) Recognition memory in rats—I. Concepts and classification. *Prog Neurobiol* 54: 289-311
- Suzuki WA, Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG (1993) Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *J Neurosci* 13: 2430-2451.
- Wan H, Warburton EC, Kuømierek P, Aggleton JP, Kowalska DM, Brown MW (2001) Fos imaging reveals differential neuronal activation of areas of rat temporal cortex by novel and familiar sounds. *Eur J Neurosci* 14: 118-124.

La neofobia y su atenuación como modelo de memoria de reconocimiento.

- Best Michael R, Barker Lewis M (1977) The nature of "learned safety" and its role in the delay of reinforcement gradient. In: *Learning mechanisms in food selection* (Barker Lewis M, Best Michael R, Domjan Michael, eds), pp 295-317. USA: Baylor university press.
- Miranda MI, Ramírez L, Bermúdez-Rattoni F (2000) Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Res* 882: 230-235.

Glosario.

Imágenes:

- Paxinos George, Watson Charles (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, California, USA: Academic Press.
- http://www2.chemie.uni-herlangen.de/publications/ANN-book/publications/AC94_106/AC94_106.html .
- <http://wwwusers.imaginet.fr/~pol/acetylcholine.gif> .
- <http://www.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/Glutamate.htm> .
- <http://www.brainmuseum.org> .
- <http://www.bris.ac.uk/synaptic/images/structures/AMPA/nbqx.gif> .
- <http://www.biopsychiatry.com/pentobarbital/pentobarbital.jpg>.
- <http://uscneurosurgery.com/graphics/physiology/neurotransmitters/glutamate.jpg>
- <http://www.finchcms.edu/cms/biochem/walters/sweet/saccharin.gif> .
- <http://www.saccharin.org/oldest.html> .
- <http://chemcases.com/pheno/pheno01.htm> .

Definiciones:

- Alberts B (1994) Glossary. In: *Molecular biology of the cell* New York, USA: Garland.
- Benjamin RM, Pfaffmann C (1955) Cortical localization of taste in albino rat. *Journal of Neurophysiology* 18: 56-64.
- Burwell RD, Witter MP, Amaral DG (1995) Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5: 390-408.



- Kandel Eric R, Schwartz James H, Jessell Thomas M (1995) Glossary. In: Essentials of neural science and behavior (Kandel Eric R, Schwartz James H, Jessell Thomas M, eds), Stamford, Connecticut, USA: Appleton and Lange.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993) Glossary. In: Principles of biochemistry New York, USA: Worth.
- Moore KL (1993) Generalidades anatómicas. In: Anatomía con orientación clínica pp 1-34. Madrid, España: Medica Panamericana : Williams & Wilkins.
- Schwartz James H (1995) Neurotransmitters. In: Essentials of neural science and behavior (Kandel Eric R, Schwartz James H, Jessell Thomas M, eds), pp 293-306. Stamford, Connecticut, USA: Appleton and Lange.
- Toga AW, Mazziotta JC (1996) Introduction to cartography of the brain. In: Brain mapping the methods (Towa AW, Mazziotta JC, eds), pp 3-25. London ,UK: Academic press, ltd.
- http://www.wistar.upenn.edu/about_wistar/history.html .
- <http://www.uga.edu/~caur/lect2.htm> .