

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



EFEECTO DE LA RESTRICCIÓN POSTNATAL CRÓNICA DE
TRIPTOFANO SOBRE LA EXPRESIÓN CONDUCTUAL DE LA
CAPACIDAD DE APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE CORTO
PLAZO, EN LA RATA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

P R E S E N T A

MARIA ISABEL PEREZ VEGA

GUADALAJARA, JALISCO. JULIO DE 1995

EFFECTO DE LA RESTRICCIÓN POSTNATAL CRÓNICA DE
TRIPTOFANO SOBRE LA EXPRESIÓN CONDUCTUAL DE LA
CAPACIDAD DE APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE CORTO
PLAZO, EN LA RATA.

MARIA ISABEL PEREZ VEGA

TUTOR: M en C. IGNACIO GONZALEZ BURGOS

A MIS PADRES:

Como muestra de cariño e infinita gratitud.

Por sus esfuerzos y sacrificios, por haberme inculcado el deseo de superación en la vida y por el apoyo incondicional que me han proporcionado a lo largo de mi formación profesional, por eso y mil cosas mas, un millón de gracias.

IGNACIO GONZALEZ BURGOS:

De manera muy especial te quiero agradecer todo lo que me has enseñado durante el tiempo que tengo de conocerte, por tu apoyo y paciencia y sobre todo por creer en mi.

~~GRACIAS~~ por ser la guía en mi desarrollo profesional y porque además de ser mi maestro eres mi amigo.

ESTHER, GABY Y LUCY:

Por su invaluable apoyo y por enseñarme a conservar la esperanza

Gracias.

Aunque no lo crean cada una de ustedes representa para mi un
modelo a seguir; en lo profesional y en lo personal.

OSCAR:

Por tu infinita paciencia y comprensión.

Por estar conmigo.

GRACIAS.

IRENE Y FRANCISCO,

FRANCISCO Y CUCA:

Por sus viajes en la noche, por recibirme en su casa a media noche

y por su apoyo en todos los sentidos.

Gracias.

Este trabajo fué realizado en el Laboratorio de Psicobiología de la
División de Patología Experimental del Centro de Investigación
Biomédica de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro
Social.

RESUMEN

La información sensorial integrada durante el proceso de aprendizaje, se procesa en diversas áreas cerebrales y se consolida a través del proceso de memorización, que puede ser de corto o de largo plazo. En la organización de ambos procesos se ha demostrado que está involucrada la serotonina (5-HT) y particularmente, en la memoria de corto plazo. En el presente trabajo se evaluó el efecto de la restricción dietética de triptofano (TRI) sobre la capacidad de aprendizaje y memoria de corto plazo. Se utilizaron 20 ratas Sprague-Dawley divididas en: un grupo control (n=10) que fué mantenido con alimento convencional para roedores; y un grupo experimental (n=10), alimentado con una dieta isoprotéica con bajo contenido en TRI (0.15g/100g de dieta), a partir del destete. A los 21, 40 y 60 días de edad, tras 24h de abstinencia inducida de agua, en un laberinto de piso firme se hicieron 5 pruebas por animal y se registró el número de errores cometidos por prueba hasta antes de llegar al final del laberinto. A los 40 y 60 días de edad las ratas experimentales cometieron menos errores que las controles. Por otro lado, a los 40 días los animales restringidos de TRI cometieron menos errores desde el segundo intento, en tanto que los normales hacen lo propio hasta el tercer intento. La disminución de los niveles de 5-HT provocada por la restricción crónica de TRI, pudo haber alterado la funcionalidad de regiones como el hipocampo y la corteza cerebral frontal, de las cuales se sabe su participación en la organización de ambos procesos cognitivos; así como posibles efectos plásticos (hipersensibilidad u otros neurotransmisores) que pudieren mediar la mayor eficiencia observada en los animales experimentales. Se sugiere la realización de determinaciones neuroquímicas, ya que se ha postulado que dichos procesos están mediados por la estimulación de algunos receptores 5-HTérgicos.



BIBLIOTECA CENTRAL

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
Introducción.....	1
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	17
Justificación.....	18
Hipótesis.....	19
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos.....	20
Material y métodos.....	21
Resultados.....	23
Discusión.....	25
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32
Figuras.....	39

INTRODUCCION

Puesto que todo acto conductual es reflejo de la actividad del sistema nervioso, cualquier cambio normal en la conducta mediado por el proceso de aprendizaje, será el resultado de modificaciones funcionales de este sistema. Muchos organismos tienen la capacidad de modificar su conducta en respuesta a eventos que ocurren durante su vida. Debido a esta capacidad, las experiencias a las que un animal se ve sometido durante su vida pueden modificar la actividad funcional de su sistema nervioso y como resultado comportarse de manera diferente. Esta capacidad biológica adaptativa se traduce en la habilidad para aprender y recordar⁴⁶.

Aprender es el proceso mediante el cual un organismo adquiere nueva información del medio o de situaciones a las cuales se ve sometido en su interacción con éste²⁴. Este proceso ha sido dividido en dos tipos^{24, 46}: 1) Aprendizaje implícito o procedural y 2) Aprendizaje explícito o declarativo. El aprendizaje procedural es filogenéticamente más antiguo y posiblemente representa, en diversos organismos, la capacidad para desarrollar un cúmulo de habilidades orientadas a la consecución de propósitos específicos⁴⁶, semejantes a patrones de conducta; y se caracteriza por ser lento y por adquirirse a través de la repetición de eventos (realización repetida de ciertas tareas)^{24, 46}. El aprendizaje explícito o declarativo es filogenéticamente más reciente y alcanza su máximo desarrollo en los mamíferos. Requiere de la integridad de estructuras cerebrales localizadas a nivel del lóbulo temporal y especialmente de la formación

hipocampal, así como de áreas corticales asociadas⁴⁶. Se caracteriza por ser rápido y tiene lugar después de un evento significativo, lo que involucra la asociación de estímulos simultáneos que permiten el almacenaje de información asociado con eventos separados que pasan en un lugar y tiempo determinado (hechos, episodios, listas y eventos de la vida diaria). Esta capacidad permite al animal recordar y tener un acceso particular a la información que en un momento dado le permite cambiar su conducta^{24, 46}, en función de estímulos asociados y aparentemente no relacionados con el evento realmente significativo.

Existen diferentes niveles de aprendizaje². Estos aparecen de manera progresiva y acumulativa en la escala filogenética, en función de la complejidad del sistema nervioso del organismo que los ostenta. Estos niveles toman parte de alguna de las tres categorías de plasticidad conductual⁴⁹:

1.-La habituación: definida como la supresión de una respuesta ante la estimulación repetida; es el nivel más bajo de aprendizaje y aparece desde los protozoarios. Es opuesto a la sensibilización, considerada ésta como el aumento en la intensidad de la respuesta ante la estimulación repetida; ésta última se manifiesta desde los organismos anélidos.

2.-El condicionamiento clásico: categoría en la cual un estímulo "neutro" (estímulo condicionado) se aparea con un estímulo incondicionado, dando lugar a una respuesta. La efeciencia de este aprendizaje depende de la asociación entre el estímulo incondicionado y del estímulo condicionado.

3.- El aprendizaje instrumental: describe la situación en que el animal debe emitir una respuesta a fin de obtener una

recompensa o evitar un castigo. Esta categoría incluye todas las formas de aprendizaje complejo.

El registro y la conservación de la información adquirida durante el aprendizaje se lleva a cabo mediante el proceso de memorización. El término "memoria" puede definirse como el proceso mediante el cual se retienen los conocimientos y se pueden recordar tiempo después²⁴. El aprendizaje y la memoria se relacionan íntimamente. Dado que el aprendizaje puede considerarse tan sólo en términos de cambios conductuales originados por algún tipo de estimulación, los efectos de los estímulos en el sistema nervioso han de almacenarse durante algún tiempo, antes de que pueda derivarse de ellos un cambio conductual. Por lo que cualquier medición del aprendizaje tiene que depender de la memoria. De igual forma, cualquier estudio de los mecanismos de memorización depende de la interpretación de los cambios que se operan en la funcionalidad del sistema nervioso, en términos del proceso de aprehensión de la información adquirida; esto es, del aprendizaje. Por lo que en el estudio del proceso de aprendizaje resulta implicado el mecanismo de almacenamiento de la información y viceversa⁴⁹.

Se han utilizado diferentes criterios para clasificar a la memoria^{22, 25, 26, 47, 48}. La clasificación más utilizada es en cuanto al tiempo que dura la información retenida.

De acuerdo a esta clasificación la memoria se divide en dos tipos: memoria de corto plazo o de trabajo y memoria de largo plazo o de referencia^{46, 47, 48}.

-MEMORIA DE CORTO PLAZO: También se le denomina "de trabajo". Es de poca capacidad, lábil y quebrantable si se distrae la

atención; se borra automáticamente en uno o dos minutos y la información se puede mantener más tiempo sólo mediante la repetición mental^{4a}. Esta permite a los individuos recordar la información que es útil para el desarrollo de una tarea dada y requiere de asociaciones libres entre el estímulo y la respuesta.

-MEMORIA DE LARGO PLAZO: La información que se almacena en la memoria de largo plazo es más difícil de adquirir, pero una vez consolidada dura mucho tiempo; quizás toda la vida del individuo^{4a}.

Los primeros trabajos experimentales acerca de posibles cambios neurofisiológicos correspondientes al registro, retención, y procesamiento de la información, aparecen entre 1960 y 1970. Tales investigaciones han seguido cuatro enfoques metodológicos principales: A) búsqueda de los cambios fisiológicos correspondientes al aprendizaje y la memoria; B) modificaciones bioquímicas a nivel intracelular, así como cambios en las estructuras moleculares de la superficie neuronal externa; C) modelos de aprendizaje, tomando formas de aprendizaje sencillas en organismos simples; D) patología de la memoria derivada, ya sea de lesiones craneoencefálicas o bien, de modificaciones estructurales en las neuronas de diversas regiones involucradas en el aprendizaje y la memoria, como producto de procesos neurodegenerativos.

De tales estudios se han propuesto diversas teorías acerca de las bases fisiológicas del aprendizaje, entre las que se encuentran:

A) La teoría del concepto clásico del engrama: La forma elemental postulada de almacenar información en el cerebro habitualmente

se conoce como huella de memoria o engrama. Originalmente se concibió al engrama como el almacenamiento en el cerebro de una idea elemental; como el "átomo" de un recuerdo complejo. Se supuso que un engrama se almacenaba en una neurona cortical y que los engramas cuyo contenido estaba relacionado se almacenarían uno cerca de otro; así, la asociación mental entre las ideas que representarían sería más fuerte^{48, 49}.

En la actualidad ésta teoría se considera obsoleta. La palabra "engrama" todavía se utiliza pero en un sentido diferente; esto es, para denominar simplemente el almacenamiento de la información. Actualmente la palabra "engrama" es definida como "el conjunto de procesos y cambios físicos que se operan en el cerebro y forman la base del aprendizaje"⁴⁹.

B) Teorías de equipotencialidad y de acción de masa: Se buscaba la localización de engramas en el cerebro realizando experimentos en los cuales se removía quirúrgicamente varias partes de la corteza cerebral de animales de experimentación, los cuales se evaluaban en lo que respecta a: 1) retención de hábitos aprendidos antes de la operación; 2) capacidad de reaprender lo que aparentemente habían olvidado, y 3) capacidad de aprender nuevas tareas. Los resultados de tales experimentos llevaron a postular que la función de la memoria se altera en proporción directa a la cantidad de corteza destruída, sin importar la zona cortical en particular, a excepción de las áreas sensoriales primarias específicas: lo que se aprendió a través de la visión se pierde luego de la lesión en la corteza visual y, así mismo, ciertas pautas auditivas se alteran por la lesión en la corteza auditiva^{46, 48, 49}.

C) Teoría sobre la codificación química de los recuerdos. Después del descubrimiento del código genético nació la teoría de la codificación de los recuerdos dentro de las estructuras de las macromoléculas. Esta teoría postula que sólo las proteínas y los ácidos nucleicos servirían como codificadores puesto que ninguna otra molécula producida por los organismos vivientes tiene el tamaño y la complejidad estructural requerida para llevar la información necesaria. En general, los estudios que analizan los cambios producidos en las sustancias bioquímicas del cerebro a consecuencia del aprendizaje, encuentran modificaciones en los tipos y en la cantidad de RNA, de proteínas, así como los cambios químicos respectivos a funciones específicas en el cerebro. Sin embargo, no se ha logrado establecer aún la distinción entre los cambios bioquímicos que pudieren estar relacionados con el proceso de adquisición de la información y los cambios que se relacionan con las variables de la ejecución de una respuesta motriz^{2, 48, 49, 50}.

d) Plasticidad sináptica: Esta teoría surge a fines del siglo XIX y postula que posiblemente el aprendizaje tiene que ver con la alteración de las características de transmisión del impulso nervioso a nivel de las sinapsis. Así, aprender probablemente implique generar un modelo o programa adecuado para ser almacenado en la memoria; para adquirir estos programas neuronales debe de ser posible imprimir ciertos cambios en el funcionamiento de las neuronas o de las sinapsis entre ellas. Debido a que generalmente se aceptaba que en el Sistema Nervioso Central de los mamíferos no podían desarrollarse fibras nuevas, se consideró que la alternativa para explicar la adquisición y

consolidación de los conocimientos paulatinamente adquiridos, era que ciertas conexiones sinápticas anatómicamente preformadas eran inicialmente ineficaces desde el punto de vista funcional; lo que implicaba que desde el nacimiento existía un gran número de conexiones sinápticas no funcionales, cada una de las cuales podría ser puesta en funcionamiento mientras el organismo era expuesto a experiencias nuevas⁴⁸.

La idea más aceptada hoy en día desde hace 50 años, es que ocurre la formación de nuevas conexiones, en el sentido literal de la palabra. Existen evidencias de que luego de producidas determinadas lesiones cerebrales en regiones específicas, los axones pueden desarrollar terminaciones nuevas que remplazan a las degeneradas⁴⁸.

ANTECEDENTES

La memoria es almacenada como cambios en el mismo sistema neural que ordinariamente participa en la percepción, análisis y procesamiento de la información que se ha aprendido^{46, 48}.

Tanto en el proceso de aprendizaje como en la memoria, es bien conocida la participación preponderante del hipocampo^{11, 22, 43} así como de la corteza cerebral frontal^{11, 14}, entre otras áreas cerebrales.

El hipocampo (Fig. 1) es una estructura que forma parte del sistema límbico y en ella se ha registrado una mayor actividad bioquímica y eléctrica, respecto al resto de las áreas del cerebro³. Se encuentra presente en todos los vertebrados mamíferos³³ y funcionalmente está involucrado en la organización psiconeural de procesos cognoscitivos como la memoria y el aprendizaje y actúa como regulador del componente emocional de las respuestas motoras^{2, 33, 46, 47}. El hipocampo está conectado con diversas regiones cerebrales. Recibe inervación noradrenérgica proveniente del locus coeruleus^{4, 56}, aferencias histaminérgicas provenientes de la región supramamilar hipotalámica⁵⁶, información excitatoria proveniente de fibras glutamatérgicas originadas en la corteza entorrinal, a través de la vía perforante⁵⁶, terminales colinérgicas provenientes de la región septal^{43, 56}, así como fibras serotoninérgicas provenientes de los núcleos dorsal y medial de rapé^{41, 56}. Se ha postulado que el hipocampo desempeña un papel importante en el establecimiento de la relación entre los estímulos que se están recibiendo y la representación espacial relacionada con eventos recientes^{22, 28}.

Así mismo, existen teorías que proponen que el hipocampo organiza "mapas cognoscitivos"; esto es, estructuras lógicas que podrían ordenar información espacial haciendo una réplica de la interrelación de los objetos existentes en el entorno⁴⁸. El hipocampo no almacena información como tal, sino que organiza el acceso al "sistema de archivo" por el cual se pueden almacenar los conocimientos y luego recordarlos⁴⁸; y por otra parte, está selectivamente involucrado en el mantenimiento de la información espacial reciente que es requerida para la ejecución de tareas relacionadas con tales representaciones espaciales (memoria de trabajo); pero no para la información que requiere ser retenida constantemente (memoria de referencia)²⁸.

Por otra parte, las conexiones de la corteza cerebral son esenciales para la manifestación de facultades intelectuales y otras expresiones neurales como la integración de la sensibilidad en general, la visión y la audición³³; aumentando así, la posibilidad de un mejor ajuste de los individuos a su entorno.

La neocorteza, es decir, aquellas regiones corticales de reciente aparición en la escala filogenética, aparece primordialmente desde los reptiles y manifiesta su franca aparición en los mamíferos³³. En términos generales, hay correlación entre la cantidad de corteza y la complejidad del sistema nervioso de los organismos⁴⁹.

Desde un enfoque localizacionista, la corteza cerebral ha sido dividida en áreas (47 según Broadmann²⁹, en el humano).

La corteza frontal juega un papel importante en funciones cognoscitivas. En ella subyacen el monitoreo del orden serial de los estímulos sensoriales y resulta crítica para la organización

temporal de las acciones motrices^{14, 15, 38}, tales como el movimiento voluntario de la musculatura esquelética y la articulación del lenguaje. Así mismo, integra e incorpora a las acciones motoras voluntarias la "carga" emocional organizada y emanada de la actividad funcional del sistema límbico^{14, 33}. Además, entre otros procesos cognoscitivos, interviene en la seriación temporal de las acciones encaminadas a resolver tareas que requieren de la orientación espacial³⁹, en el pensamiento lógico¹⁴, así como la organización del aprendizaje y la memoria de corto plazo¹⁵. La función integrativa del orden temporal seriado por parte de la corteza prefrontal está basada en la interacción local entre circuitos almacenadores de información y circuitos "ordenadores" de los actos motrices consecuentes^{14, 15}.

La corteza cerebral frontal está profusamente conectada con diversas regiones cerebrales. Establece abundantes conexiones recíprocas con áreas límbicas y corticales, ipsi- y contralateralmente^{14, 15, 33}. En las áreas prefrontales confluyen una gran diversidad de fibras provenientes prácticamente de todas las áreas corticales^{14, 15}; por lo que ésta zona neural está involucrada en la integración de la información sensorial y la organización de los esquemas de las respuestas motoras^{14, 15}, acordes a las demandas ambientales a los que el individuo se ve sometido^{14, 15}. Esto ocurre en virtud de las conexiones nerviosas que la corteza prefrontal establece con las áreas premotoras y con el área motora (Fig. 2), lo que permite que la evocación de recuerdos de eventos ocurridos previamente y hacia corto tiempo, sean serialmente organizados y se establezcan patrones de respuesta motriz. Así, en referencia a procesos como el

aprendizaje y la memoria, la actividad integral del hipocampo y de la corteza cerebral frontal resulta, por lo tanto, relevante lo mismo para la aprehensión de la información, así como para la formación de esquemas de respuestas psicomotrices congruentes con la evocación de experiencias previas.

Rostrocaudalmente en el lóbulo frontal de la rata colindan la corteza prefrontal, la corteza premotora y la corteza motora (Fig. 3).

Tanto el hipocampo como la corteza cerebral están inervados extrínsecamente por diversos sistemas de neurotransmisión, cada uno de los cuales consiste de mediadores químicos particulares. Entre estos sistemas se encuentra el colinérgico, constituido por fibras provenientes de la región septal (hacia el hipocampo), así como del núcleo basal magnocelular (NBM) del septum (que inerva la corteza cerebral)^{18, 43} (Fig. 4). Existen evidencias tanto clínicas como experimentales de la participación de la acetilcolina (ACh) en los procesos de aprendizaje y memoria. Se ha reportado que los niveles de este neurotransmisor se encuentran elevados en el tejido cerebral de animales que estuvieron expuestos a ambientes enriquecidos, así como en animales naturalmente eficientes para resolver laberintos⁵⁰. Así mismo, existen evidencias de que a partir de la administración de antagonistas a receptores de ACh o bien, de la lesión de vías colinérgicas se producen deficiencias en la ejecución de pruebas tanto de aprendizaje como de memoria^{18, 25, 42, 43}. Por otro lado, hay evidencias clínicas de que en algunas neuropatologías en las que se observan alteraciones en los procesos de aprendizaje y memoria (como el Síndrome de Alzheimer), los niveles de ACh cerebral se

encuentran disminuídos^{9, 11, 23, 43}. Por ello se ha llegado a la conclusión de que dicho sistema de neurotransmisión está involucrado de manera importante en los procesos de aprendizaje y memoria .

Otro sistema que inerva a éstas dos regiones cerebrales es el sistema serotoninérgico cuyas fibras provienen de los núcleos de rafé^{35, 41, 54, 56} (Fig. 5). Sus terminales establecen contactos presinápticos con las terminales colinérgicas^{42, 57}, y, por otro lado, también inervan los somas neuronales de neuronas colinérgicas en la región septal⁴² que a su vez, inerva a la corteza prefrontal^{11, 43}. Tales fibras liberan serotonina (5-HT), el cual es un neurotransmisor inhibitorio cuya síntesis está directamente determinada por los niveles circulantes de su precursor, el triptofano (TRI)^{10, 16, 37, 51}. Este último es un aminoácido esencial, por lo que no puede ser sintetizado por el propio organismo y es de los menos abundantes en las proteínas (constituye de 1 a 1.5%)³⁷.

El TRI es fundamental para el crecimiento y para el adecuado funcionamiento de algunas vías metabólicas. El TRI desempeña un papel fisiológico importante en la estimulación de la síntesis de proteínas en el hígado de la rata y del ratón y en ratas adultas, el 10% de TRI total en el plasma se encuentra de manera libre; mientras que el 90% restante es degradado a través de la vía de la kinureína en el hígado³⁷. La cantidad de TRI que se incorpora al tejido cerebral depende de la concentración de TRI que se encuentra unido a la albúmina en el plasma sanguíneo; sin embargo, sólo el TRI libre se utiliza para ser transportado dentro del cerebro^{1, 10, 12}. La síntesis de 5-HT en el cerebro se

lleva a cabo en dos pasos: la reacción comienza con la hidroxilación del L-TRI por la enzima TRI-hidroxilasa, para formar 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Esta reacción es seguida por la descarboxilación del 5-HTP a 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina; la cual, después de ejercido su efecto inhibitorio en los receptores neuronales postsinápticos, es degradada a su metabolito final que es el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) por medio de la enzima monoamino-oxidasa³⁷ (Fig. 6).

Se ha reportado que la dieta libre de TRI o restringida hasta un 75%, administrada cónicamente a ratas, provoca una disminución en las concentraciones de 5-HT y del 5-HIAA en diversas áreas cerebrales, por lo que la neurotransmisión 5-HTérgica se ve disminuída; sin embargo, tal restricción de TRI al 75% no altera la concentración cerebral de otros neurotransmisores⁵¹.

Existen evidencias de la participación de la 5-HT en diversas funciones integrativas corticales relacionadas con su expresión conductual²⁸. Se sabe que terminales nerviosas 5-HTérgicas se localizan en sitios de contacto sináptico²⁷ y a manera de terminales libres²⁷, lo que sugiere que éste sistema neuroquímico podría actuar como neurotransmisor y como neuromodulador²⁷. Evidencias electrofisiológicas indican que la 5-HT regula la excitabilidad de neuronas corticales y modula su respuesta a otras aferencias^{27, 54}.

Por otra parte, la 5-HT desempeña un papel importante en el control de los estados afectivos, la atención y la motivación, entre otros procesos psiconeurales^{17, 35, 54}. Se sabe también de su participación en la regulación de la actividad de algunas

hormonas como la hormona del crecimiento y la prolactina, entre otras^{1, 10}.

El conocimiento acerca del efecto de la 5-HT sobre el aprendizaje y la memoria y particularmente, la de corto plazo, es aún muy ambiguo. Existen datos experimentales en los cuales se inhibe la síntesis de 5-HT o se aplican antagonistas y el efecto que se observa es que la eficiencia en pruebas de aprendizaje se incrementa^{27, 42}. Por otra parte, se ha observado que con la aplicación de fármacos que favorecen el incremento en la liberación de 5-HT, se producen deterioros en pruebas de aprendizaje y al parecer, una desorganización en la memoria²⁷. Sin embargo, existen reportes en los que se aplican inhibidores de la recaptura de 5-HT en terminales nerviosas presinápticas (lo que incrementaría la transmisión 5-HTérgica por el incremento en su concentración) y se ha observado se mejora notoriamente la realización de tareas mnémicas tanto en animales como en humanos^{27, 41}.

Debido a la inconsistencia de los datos hasta ahora reportados, posiblemente algunos de los efectos de la 5-HT sobre los procesos de aprendizaje y memoria se expliquen por la interacción neuroquímica existente entre la 5-HT y otros neurotransmisores de los cuales se sabe su influencia sobre ambos procesos cognoscitivos²⁷. Dados los antecedentes previamente mencionados, la interacción entre el sistema colinérgico y el serotoninérgico adquiere particular relevancia. Existe una gran cantidad de estudios clínicos y experimentales en los cuales se reporta que la interacción de estos dos sistemas neuroquímicos es indispensable para la adecuada manifestación conductual en

diversas pruebas de aprendizaje y memoria^{27, 41, 42, 57}. Existen reportes en los que se midió la concentración o bien, la liberación de 5-HT y ACh en cerebros de animales sometidos a pruebas experimentales y los resultados indicaron que ambos sistemas son mutuamente inhibitorios²⁷. En estudios experimentales recientes se han examinado los efectos de la manipulación farmacológica simultánea de los sistemas colinérgico y 5-HTérgico sobre pruebas de aprendizaje y memoria: cuando se aplican fármacos que reducen selectivamente los niveles de 5-HT no se encuentran alteraciones significativas en la realización de pruebas de aprendizaje y memoria; sin embargo, cuando se producen lesiones en ambos sistemas de manera simultánea, se observan deficiencias intensificadas^{27, 41, 42}, respecto a aquellas observadas por lesión única del sistema colinérgico^{9, 11, 18, 25, 43}; deficiencias que se restablecen cuando se implanta tejido cerebral fetal proveniente del complejo de rafé^{41, 42}. Por otro lado, el abatimiento de 5-HT en ratas por vía sistémica mejora el desempeño en pruebas complejas de discriminación espacial. Sin embargo, tal efecto no se presenta cuando se lesionan las neuronas colinérgicas del NBM, en tanto que la lesión del NBM sólo no altera la realización de la prueba²⁷. Por otro lado, existen evidencias que indican que la actividad eléctrica cortical e hipocampal es modulada por la interacción de los sistemas serotoninérgico y colinérgico, correlativamente con la expresión conductual de diversos procesos en los que a ambos se les ha involucrado^{41, 44}.

Los datos antes mencionados son evidencias ampliamente aceptadas acerca de la indispensable interacción entre el sistema

5-HTérgico y ACh-érgico en los procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo, no existen reportes consistentes acerca del papel que desempeña la 5-HT en dicha interacción, por lo que la manipulación experimental de los niveles cerebrales de dicho neurotransmisor podría representar un acercamiento metodológico útil para investigar su influencia sobre la manifestación psicomotriz de tales procesos cognoscitivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Es sabido que los procesos de aprendizaje y memoria de corto plazo se encuentran estrechamente vinculados en su organización psiconeural, así como en su manifestación conductual; y que ambos resultan de la actividad integral de diversas regiones cerebrales, de entre las que destacan la corteza cerebral frontal y el hipocampo.

Así mismo, se sabe que tanto el hipocampo como la corteza cerebral frontal están densamente inervadas por fibras colinérgicas, cuya participación en la organización de ambos procesos cognoscitivos ha sido ampliamente reportada.

La actividad colinérgica es regulada mediante varios mecanismos neurales, por la neurotransmisión serotoninérgica proveniente del complejo del rafé; y es sabido que tal interacción neuroquímica es indispensable para la adecuada manifestación conductual de dichas cualidades psiconeurales.

Los estudios hasta ahora reportados, describen los efectos conductuales agudos resultantes de la manipulación farmacológica del sistema serotoninérgico. Sin embargo, la expresión conductual derivada del abatimiento crónico de los niveles cerebrales de serotonina, no ha sido estudiada.



JUSTIFICACION:

El presente trabajo adquiere importancia ya que permitiría valorar el papel -no bien caracterizado- de la serotonina en la manifestación conductual de los procesos de aprendizaje y la memoria de corto plazo; dado que dicho neurotransmisor se encuentra ampliamente distribuido en áreas cerebrales relacionadas con la organización de ambos procesos cognoscitivos. Así mismo, el abatimiento crónico del precursor de dicho neurotransmisor permitiría abordar el estudio de los eventos plásticos que a nivel cerebral, subyacen a la expresión conductual de tales procesos.

HIPOTESIS:

Si el triptofano es precursor de la serotonina y si este neurotransmisor participa en la organización de los procesos de aprendizaje y memoria; entonces la restricción crónica de triptofano producirá alteraciones en la manifestación conductual de dichos procesos cognoscitivos.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto de la restricción crónica de triptofano sobre la expresión conductual de la capacidad de aprendizaje y la memoria de corto plazo.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1) Realizar pruebas de aprendizaje y memoria de corto plazo en un laberinto de piso firme, consistentes en cinco intentos consecutivos, a ratas alimentadas con una dieta deficiente en triptofano, a los 21, 40 y 60 días de edad.

2) Cuantificar el número de errores cometidos por intento.

3) Comparar el número de errores cometidos durante el primer intento contra aquellos cometidos en los subsiguientes intentos, intragrupalmente.

4) Comparar el número de errores cometidos por intento, intergrupalmente.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 20 ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley de 21 días de edad, divididas en dos grupos: a un grupo conformado por 10 animales considerado como control (C), le fué suministrado alimento convencional para roedores; y un segundo grupo de 10 animales considerado como experimental (E), fue alimentado con una dieta isocalórica e isoproteica a la del grupo control, pero con bajo contenido en TRI (0.15gr de TRI / 23gr de proteína / 100gr de dieta) (Tabla N°1) Ambos grupos se mantuvieron en condiciones habituales de bioterio, con ciclos normales de luz-obscuridad de 12 x 12 hrs. y agua a libre acceso.

El peso corporal fué registrado a los 21, 40, y 60 días de edad y a estas mismas edades, los animales de ambos grupos fueron sometidos a la prueba conductual de aprendizaje y memoria de corto plazo; la cual se llevó a cabo de la siguiente manera: en una habitación aislada del ruido externo, entre las 22:00 y las 04:00 hrs. y bajo luz roja⁷ se realizaron las pruebas de aprendizaje y memoria de corto plazo en el "laberinto de Biel"^{8,2} de piso firme (con paredes de color blanco de 20cm. de alto) (Fig. 7). Se realizaron cinco pruebas consecutivas por animal, en cada una de las cuales había que recorrer la trayectoria correcta hasta alcanzar el final del laberinto, sitio en donde se colocó un bebedero con agua como recompensa, en virtud de que 24 hrs. antes de la realización de la prueba, el agua les fué retirada a los animales de su jaula de mantenimiento. Entre cada intento se estableció un intervalo entre ensayos de 30 segundos.

Se registró el número de errores cometidos por intento hasta

alcanzar el final del mismo (la distancia aproximada desde el punto de inicio hasta el lugar en el cual se encontraba el agua siguiendo el trayecto correcto fue de 2.86m) y los datos se compararon inter- e intragrupalmente. Para el análisis intergrupar de los resultados se utilizó la prueba estadística no paramétrica "U" de Mann Whitney y para el análisis intragrupal se utilizó la prueba estadística de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon.

RESULTADOS

PESO CORPORAL

A los 21 días de edad no hubo diferencias significativas entre el grupo C y el grupo E. En cambio, tanto a los 40 como a los 60 días de edad, el peso corporal de los animales E fue significativamente menor con respecto a aquel del grupo C (Fig. 8).

PRUEBA CONDUCTUAL

21 DIAS DE EDAD

Análisis intergrupar: A excepción del tercer intento en el cual los animales del grupo E cometieron menos errores con respecto al grupo C, no hubo diferencias significativas en el número de errores cometidos por ambos grupos. C (Fig. 9).

Análisis intragrupal: El número de errores cometidos por los animales de ambos grupos, fué significativamente menor a partir del tercer intento (Fig. 10).

40 DIAS DE EDAD

Análisis intergrupar: Con excepción del quinto intento, el número de errores cometidos por ambos grupos fué significativamente diferente desde el primer intento: los animales del grupo E cometieron menos errores con respecto al grupo C (Fig. 11).

Análisis intragrupal: Los animales integrantes del grupo E cometió un número de errores significativamente menor a partir

del segundo intento, en tanto que los C lo hicieron a partir del tercero (Fig. 12).

60 DIAS DE EDAD

Análisis intergrupar: Excepto en el tercero, desde el primer intento y hasta el quinto, las ratas del grupo E cometieron menos errores de manera significativa con respecto a aquellas del grupo C (Fig. 13).

Análisis intragrupal: Tanto el grupo E como el C disminuyeron significativamente su número de errores a partir del tercer intento (Fig. 14).

DISCUSION

Se ha reportado que las ratas hembras muestran una actividad mayor de la enzima que sintetiza 5-HT, así como una mayor capacidad de almacenamiento de la 5-HT en neuronas 5-HTérgicas, así como una mayor sensibilidad a la expresión de conductas asociadas a la actividad 5-HTérgica¹⁰. En virtud de ello, los animales utilizados en el presente trabajo fueron hembras.

La disminución en el peso corporal de los animales del grupo E registrado a los 40 y 60 días de edad, pudo deberse a alteraciones en el proceso de liberación de la hormona del crecimiento (HC). Se ha reportado que la 5-HT participa en dicho proceso^{1, 10} y dado que, por una parte ésto ocurre desde los 22 días de edad en la rata⁴⁵ y por la otra, que los niveles cerebrales de 5-HT dependen directamente de los niveles circulantes de TRI^{10, 16, 37, 51}, la restricción de tal aminoácido desde el destete de los animales, pudo alterar dicho proceso metabólico y consecuentemente también el desarrollo somático de los animales experimentales. Por otra parte, es sabido que el TRI desempeña un papel fisiológico importante en la síntesis de proteínas en el hígado de la rata y del ratón³⁷. Así mismo, se sabe que constituye sólo el 1.5% del total de los aminoácidos constitutivos de las proteínas del organismo; por lo que pudiera descartarse la posibilidad de una desnutrición, dado que tanto la dieta control como la experimental contienen la misma cantidad de proteínas y kilocalorías, además de que la fuente de proteínas utilizada en la dieta experimental (grenetina) es de alta calidad nutricional y tiene, así mismo, un balance óptimo en el contenido

de aminoácidos¹⁹.

En relación al estudio conductual, la comparación intragrupal a los 21 días de edad reveló que ambos grupos comenzaron a disminuir el número de errores cometidos, a partir del tercer intento. En el análisis intergrupar, a excepción del tercer intento, no se registraron diferencias significativas entre ambos grupos. Así mismo, ambos grupos describieron una "curva de aprendizaje" similar, lo cual podría interpretarse como el establecimiento de un patrón de aprendizaje semejante entre ellos. En conjunto, tales hallazgos sugieren que la muestra fué homogénea y por lo tanto, que el estudio conductual es metodológicamente confiable.

A los 40 días de edad, el análisis intragrupal reveló que los animales E disminuyeron significativamente el número de errores a partir del segundo intento, en tanto que los animales del grupo C lo lograron hasta el tercero. El análisis intergrupar mostró, excepto en el quinto intento, una disminución significativa en el número de errores cometidos por los animales del grupo E con respecto al grupo testigo, desde el primer intento. Lo anterior sugiere, por un lado, que el grupo E aprendió más rápido que el grupo C y por el otro, que el desempeño de la tarea fué realizada con mayor eficiencia por el grupo de animales restringidos de TRI. Por otra parte y a ésta misma edad, la tendencia de la curva en el análisis intragrupal del grupo C, podría interpretarse como una capacidad de aprendizaje menor comparada con el grupo E, dado que los animales de aquel, aunque disminuyeron gradualmente el número de errores cometidos, este siempre fué mayor con respecto a aquellos

cometidos por parte de los animales del grupo E, excepto en el quinto intento donde alcanzaron el nivel de aprendizaje que el grupo E alcanzó desde el segundo intento. Desde el segundo intento, el número de errores cometidos por E, además de ser significativamente menor, ya no disminuyó sino que se mantuvo; por lo que podría decirse que tales animales lograron adquirir una capacidad óptima de aprendizaje, la cual se mantuvo constante. Tales datos sugieren que los animales restringidos de TRI pudieron desarrollar mecanismos neurales plásticos (posiblemente de tipo compensatorio) que pudieron dar lugar a un aprendizaje más rápido y eficiente.

A los 60 días de edad, en el estudio intergrupar se observó que los animales restringidos de TRI cometieron menos errores respecto a aquellos del grupo C, desde el primer intento, excepto en el tercero. Por otra parte, la tendencia de la curva en el análisis intragrupal del grupo C mostró una disminución en el número de errores cometidos hasta llegar al tercer intento, desde el cual, el número de errores aumentó y se mantuvo constante hasta el quinto, lo cual sugiere la aparición de un fenómeno de habituación ante un estímulo repetido. Por su parte, en el grupo E se observó una tendencia similar, pero tal desfaseamiento ocurrió hasta el cuarto intento. Esta diferencia pudo deberse a alteraciones en el proceso de maduración de los sistemas de neurotransmisión involucrados tanto en el aprendizaje como en la memoria. En este sentido, las vías de neurotransmisión del sistema colinérgico así como del serotoninérgico ya se encuentran establecidos en la rata a los 21 días de edad^{13, 53}; sin embargo, ambos alcanzan su madurez funcional en etapas posteriores al

destete^{13, 53}.

Posiblemente la mayor eficiencia en la realización de la prueba conductual por parte de los animales restringidos de TRI observada a los 40 y 60 días de edad, pudiera ser el reflejo de la actividad colinérgica excitatoria "sub-modulada" por parte de terminales serotoninérgicas, ya sea mediante conexiones presinápticas directas con terminales colinérgicas^{27, 57} o bien, mediante mecanismos de influencia indirectos²⁷ que pudieran afectar la actividad neural de las regiones cerebrales involucradas en ambos procesos cognoscitivos, en cuanto a su mediación colinérgica. Se ha reportado que las fibras 5-HTérgicas tienen un efecto inhibitorio sobre las terminales colinérgicas tanto septales como aquellas procedentes del núcleo basal magnocelular aferentes al hipocampo y a la corteza cerebral frontal, respectivamente²⁷; regiones de las cuales se conoce su participación en ambos procesos^{11, 14, 22, 43}. A este respecto, se sabe que la actividad colinérgica excitatoria ejerce un efecto de inhibición conductual⁴⁰; esto es, que la actividad excitatoria de la ACh se refleja conductualmente en la supresión de acciones motrices inútiles⁴⁰. Consecuentemente, la disminución de los niveles normales de 5-HT pudo dar por resultado la falta de regulación de la liberación de ACh y por lo tanto, conferir a los animales del grupo E la capacidad para mantener un nivel óptimo de aprendizaje con un reducido número de errores cometidos a los 40 días de edad. Sin embargo, a los 60 días de edad, existe la posibilidad de que algunos mecanismos neurales estén involucrados a manera de respuestas plásticas de tipo compensatorio; dado que, al menos en relación a la tendencia del patrón de aprendizaje

durante los cinco intentos, los animales experimentales muestran una aparente recuperación. Los mecanismos biológicos subyacentes a tales eventos, se encuentran aún en estudio en nuestro laboratorio.

La actividad de la corteza pre-frontal ha sido relacionada con el proceso de memoria de corto plazo¹⁵. La información en ella procesada es transferida al área premotora y, finalmente, al área motora en la que se organiza la ejecución voluntaria de las acciones motrices consecuentes^{14, 15}, necesarias para la ejecución de la tarea correspondiente. Por otro lado, se ha sugerido que las espinas dendríticas quizás representen el sustrato neuroanatómico en el cual subyacen los procesos de memoria, a nivel de la corteza frontal²⁹. En estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio (González-Burgos, I., et al.; enviado a publicación) se encontró que existen diferencias en el patrón de arborización dendrítica y en la densidad de espinas dendríticas de neuronas piramidales de la segunda y tercera capas de la corteza cerebral pre-frontal, en animales restringidos de TRI. Estas capas constituyen la fuente de conexiones corticales asociativas; esto es, de fibras que se originan en un área cortical y que se conectan con otra área cortical ipsilateral. Constituyen la vía de salida de la información hacia el área premotora y ulteriormente hacia el área motora de la corteza^{14, 15}.

Existen estudios clínicos en los que se reporta que la densidad de ciertos receptores a 5-HT disminuyen en sujetos que padecen enfermedades asociadas con alteraciones en la memoria como la de Alzheimer o bien, en individuos de edad avanzada en quienes el deterioro del proceso de memoria es un fenómeno

generalmente asociado²⁷. Así mismo, se ha reportado que mediante la aplicación experimental de antagonistas a receptores específicos de 5-HT, la realización de tareas de aprendizaje y memoria se ven alteradas. Así, en relación al presente trabajo, otra de las posibilidades que pudieran contribuir a explicar la mayor eficiencia observada en los animales experimentales a los 40 y 60 días de edad, podría ser la existencia de un fenómeno de hipersensibilidad por parte de estos receptores, resultante de la subestimulación serotoninérgica, en virtud de los bajos niveles de 5-HT; que estaría facilitada por un incremento en el número de estos receptores⁶.

Así mismo, los resultados del presente trabajo también podrían ser debidos a la puesta en marcha de mecanismos plásticos indirectos. Se sabe que algunos receptores específicos a 5-HT involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria^{27, 34, 44} se encuentran en la superficie de interneuronas³⁶ y que estas establecen contactos sinápticos con las neuronas piramidales corticales³⁶. Pudiera ser que debido a un fenómeno de plasticidad transináptica⁶ los bajos niveles de 5-HT liberados por las terminales correspondientes, tuviesen repercusiones funcionales y hasta morfológicas en neuronas ulteriores de los circuitos implicados y, de esta manera, inducir alteraciones en la integración de la información.

Las posibilidades previamente planteadas no necesariamente serían mutuamente excluyentes. De hecho, se podría asumir que pudiesen ocurrir éstos y quizás otros eventos asociados de manera concatenada; por lo que se sugiere la realización de estudios experimentales correlativos para corroborar tales hipótesis.

CONCLUSIONES

- 1.- La restricción crónica de triptofano alteró el desarrollo somático normal de los animales tratados experimentalmente.
- 2.- A los 21 días de edad, no se observaron diferencias significativas entre grupo experimental y el grupo control, lo que indica que la muestra fué homogénea y por lo tanto que el estudio conductual fué así mismo, confiable.
- 3.- A los 40 días de edad, los animales restringidos de triptofano aprendieron más rápido que los controles y además, el desempeño de la tarea fué realizada con mayor eficiencia.
- 4.- A los 60 días de edad, ambos grupos aprendieron a partir del tercer intento; sin embargo, los animales del grupo experimental mostraron una mayor eficiencia. Por otro lado, los animales controles aparentemente se habituaron más rápido que los animales restringidos de triptofano.
- 5.- Se sugiere la realización de estudios neuroquímicos, farmacológicos y morfológicos para esclarecer los mecanismos biológicos que subyacen a dichas alteraciones.

CONCLUSION GENERAL

LA RESTRICCIÓN CRÓNICA DE TRIPTOFANO PRODUCE ALTERACIONES EN LA MANIFESTACIÓN PSICOMOTRIZ DE LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA DE CORTO PLAZO, POR LO QUE SE POSTULA QUE LA SEROTONINA PARTICIPA ACTIVAMENTE EN LA ORGANIZACIÓN Y EXPRESIÓN DE DICHS PROCESOS COGNOSCITIVOS.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anderson, I. and Cowen, P.: Neuroendocrine responses to L-triptophan as an index of brain serotonin function: effect of weight loss. *Adv. Exp. Med. Biol.* 294: 245-254. 1991.
- 2.- Ardila, A. y Moreno-Benavides, C. *Aspectos biológicos de la memoria y el aprendizaje*. Trillas. México. 1982.
- 3.- Ardila, R.: *Psicología fisiológica*. Trillas. México. 1986.
- 4.- Arnsten, A. F. T. and Goldman-Rakic, P. S.: Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the Rhesus monkey. *Brain Res.* 306: 9-18. 1984.
- 5.- Belcheva, I., Belcheva, S., Petrov, V.V. and Petrov, V.D.: Hippocampal asymmetry in the behavioral responses to the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT. *Brain Res.* 604 (1-2): 223-228. 1994.
- 6.- Brailowsky, S., Stein. D. G. and Will, B.: *El cerebro averiado. Plasticidad cerebral y recuperación funcional*. CONACYT-FCE. México. 1992.
- 7.- Cardinali, D. P., Lavin, F. and Wurtman, R.J.: Action spectra for effects of light on hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and choroiderian gland. *Endocrinology.* 91: 877-886. 1972.
- 8.- Costall, B., Barnes, J. M., Hamon, M., Muller, W. E. and Briley, M.: Biochemical models for cognition enhancers. *Pharmacopsychiatry.* 2: 85-89. 1990.

- 9.- Decker, M. W., Pellemounter, M. A. and Gallagher. M.: Effects of training on a spatial memory task on high affinity choline uptake in hippocampus and cortex in young adult and aged rats. *J. Neurosci.* 8 (1): 90-91. 1988.
- 10.- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Landis, H. and Heninger, G. R.: Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci.* 45: 2323-2332. 1989.
- 11.- Dunnett, S. B., Wareham, A. T. and Torres, E. M.: Cholinergic blockade in prefrontal cortex and hippocampus disrupts short-term memory in rats. *Neuroreport.* 1: 61-64. 1990.
- 12.- Fernstrom, J. D.: Effects of the diet and other metabolic phenomena on brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. *Ann. Rev. Med.* 23: 413-425. 1981.
- 13.- Fibiger, H. C., Lytle, L. D. and Campbell, B. A.: Cholinergic modulation of adrenergic arousal in the developing rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 72(3): 384-389. 1970.
- 14.- Fuster, M. J.: Frontal lobes. *Curr. Op. Neurobiol.* 3: 160-165. 1993.
- 15.- Fuster, M. J.: The prefrontal cortex and its relation to behavior. *Prog. Brain. Res.* 87: 201-211. 1991.
- 16.- Gietzen, D. W., Harris, A. S., Carlson, S. and Gelperin, A.: Amino acids and serotonin in limax maximus after a tryptophan devoid diet. *Comp. Biochem. Physiol.* 101A(1): 143-149. 1992.

- 17.- Goodwin, M. G., Cowen, P. J., Fairburn, C. G., Billings, M., Calder, P. C. and Newsholme, E. A.: Plasma concentrations of tryptophan and dieting. *Br. Med. J.* 300: 1499-500. 1990.
- 18.- Harrell, L. M., Barlow, T. S. and Parson, D.: Cholinergic neurons, learning, and recovery of function. *Behav. Neurosci.* 101 (5): 644-652. 1987.
- 19.- Hernández, M.: Valor nutritivo de los alimentos. *Instituto Nacional de Nutricion.* 1971.
- 20.- Howd, R. A., Nelson, M. F. and Lytle, L. D.: L-tryptophan and rat fetal brain serotonin. *Life Sci.* 17: 803-812. 1975.
- 21.- Hughey, D. J. and Koppenaar, R. J.: Hippocampal lesions in rats alter learning about intramaze cues. *Behav. Neurosci.* 101 (5): 634-643. 1987.
- 22.- Jarrard, L. E.: On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav. Neural Biol.* 60: 9-26. 1993.
- 23.- Kametani, H., Spangler, E. L., Bresnahan, E. L., Kobayashi, S., Long, J. M. and Ingram, D. K.: Impaired acquisition in a 14-unit T-maze following medial septal lesions in rats is correlated with lesions size and hippocampal acetylcholinesterase staining. *Physiol. Behav.* 53:221-228. 1993.
- 24.- Kandel, E. R. and Hawkins, R. D.: The biological basis of learning and individuality. *Sci. Am.* September: 53-60. 1992.
- 25.- Lamberty, Y. and Gower, A. J.: Cholinergic modulation of spatial learning in mice in a Morris-type water maze. *Arch. Pharm. Théor.* 309(1-2): 5-19. 1991.

- 26.- McCarthy, G., Blamire, A. M., Puce, A., Nobre, A. C., Bloch, G., Hyder, F., Goldman-Rakic, P. and Shulman, R. G.: Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Neurobiol.* 91: 8690-8694. 1994.
- 27.- McEntee, W. J. and Crook, T. H.: Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology.* 103: 143-149. 1991.
- 28.- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Rao, G., Baldwin, J. and Rasmussen, M.: Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *J. Neurosci.* 6(2): 563-571. 1986.
- 29.- Mervis, R. F., Pope, D., Lewis, R., Dvorak, R. M. and Williams, L. R.: Exogenous nerve growth factor reverses age-related structural changes in neocortical neurons in the aging rat. A quantitative Golgi study. *Ann. N Y Acad. Sci.* 640: 95-101. 1991.
- 30.- Mendelson, S. D., Quartermain, D., Francisco, T. and Shemer, A.: 5-HT_{1A} receptor agonists induce anterograde amnesia in mice through a postsynaptic mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* 236: 177-182. 1993.
- 31.- Morris, P. L., Mayberg, H. S., Bolla, K., Wong, D. F., Dannals, R. F., Starkstein, S. E. and Robinson, R. G.: A preliminary study of cortical 5₂ serotonin receptors and cognitive performance following stroke. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 5(4): 395-400. 1993.

- 32.- Nilsson, O. G., Leanza, G., Rosenblad, C., Lappi, D. A., Wiley, R. G. and Björklund, A.: Spatial learning impairments in rats with selective immunolesion of the forebrain cholinergic system. *Neuroreport* 3: 1005-1008. 1992.
- 33.- Noback, Ch. R. and Demarest, R. J.: *The human nervous system. Basic principles of neurobiology.* McGraw Hill. U. S. A. 1975.
- 34.- Normile, H. J. and Altman, H. J.: Effects of the combined acetylcholinesterase inhibition and serotonergic receptor blockade on age-associated memory impairments in rats. *Neurobiol. Aging.* 13(6): 735-40. 1992.
- 35.- O'Hearn, E. and Molliver, M. E.: Organization of raphe-cortical projections in rat: A quantitative retrograde study. *Brain Res. Bull.* 13: 709-726. 1984.
- 36.- Pazos, A., Cortés, R. and Palacios, M.: Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res.* 346: 231-249. 1985.
- 37.- Peters, J. C.: Tryptophan nutrition and metabolism: An overview. *Adv. Exp. Med. Biol.* 294: 345-358. 1991.
- 38.- Petrides, M.: Functional specialization within the dorsolateral frontal cortex for serial order memory. *Proc. R. Soc. Lond. Biol.* 246(1317): 299-306. 1991.
- 39.- Poucet, B. and Herrmann, T.: Septum and medial frontal cortex contribution to spatial problem-solving. *Behav. Brain Res.* 37(3): 269-280. 1990.

- 40.- Ray, D. and Nagy, Z. M.: Emerging cholinergic mechanism and ontogeny of response inhibition in the mouse. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 92: 335-349. 1978.
- 41.- Richter-Levin, G., Greenberger, V. and Segal, M.: Regional specificity of raphe graft-induced recovery of behavioral functions impaired by combined serotonergic / cholinergic lesions. *Exp. Neurol.* 121: 256-260. 1993.
- 42.- Richter-Levin, G. and Segal, M.: The effects of serotonin depletion and raphe grafts on hippocampal electrophysiology and behavior. *J. Neurosci.* 11(6): 1585- 1596. 1991.
- 43.- Ridley, R. M., Samson, N. A., Baker, H. F. and Johnson, J. A.: Visuospatial learning impairment following lesion of the cholinergic projection to the hippocampus. *Brain Res.* 456: 71-87. 1988.
- 44.- Riekkinen, P. Jr., Sirvio, J. and Riekkinen, P.: Interaction between raphe dorsalis and nucleus basalis magnocellularis in spatial learning. *Brain Res.* 527: 342-345. 1990.
- 45.- Rivest, R. W.: Sexual maturation in female rats. *Experientia.* 47: 1026-1038. 1991.
- 46.- Squire, L. R.: Mechanisms of memory. *Science.* 232: 1612-1618. 1986.
- 47.- Squire, L. R.: *Memory and brain.* Oxford University Press. New York. 1987.
- 48.- Somjen, E. *Neurofisiología.* Panamericana. 1986.
- 49.- Thompson, R. F.: *Introducción a la psicología fisiológica.* Harla. México. 1975.
- 50.- Thompson, R. F.: *Introducción a la psicología fisiológica.* Trillas. México. 1984.

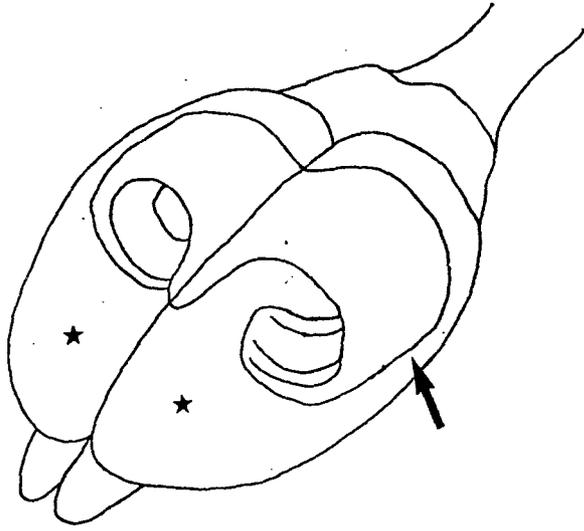
- 51.- Venero, J. L., Herrera, A. J., Machado, A. and Cano, J.: Changes in neurotransmitter levels associated with the deficiency of some essential amino acids in the diet. *Br. J. Nutr.* 68: 409-420. 1992.
- 52.- Vorhees, Ch. V.: Methods for assessing the adverse effects of foods and other chemicals on animal behavior. *Nutr. Rev. Suppl.* 44: 185-192. 1986.
- 53.- Wallace, J. A. and Lauder, J. M.: Development of the serotonergic system in the rat embryo: An immunocytochemical study. *Brain Res. Bull.* 10: 459-479. 1983.
- 54.- Wilson, M. A. and Molliver, M. E.: The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: retrograde transport studies. *Neurosci.* 44(3): 555-570. 1991.
- 55.- Wiener, S. I., Paul, C. A. and Eichenbaum, H.: Spatial and behavioral correlates of hippocampal neuronal activity. *J. Neurosci.* 9(8): 2737-2763. 1989.
- 56.- Witter, M. P.: Connectivity of the rat hippocampus. En: *The hippocampus. New vistas.* Chan-Palay V. y Kohler, Ch. (eds.). Alan R. Liss, Inc. U. S. 1989. pp. 53-69.
- 57.- Yukihiro, N., Yoshiaki, O., Etsuko, S. and Makoto, O.: Involvement of central cholinergic mechanism in RU-24969-induced behavioral deficits. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 38(2): 441-446. 1991.

FIGURAS

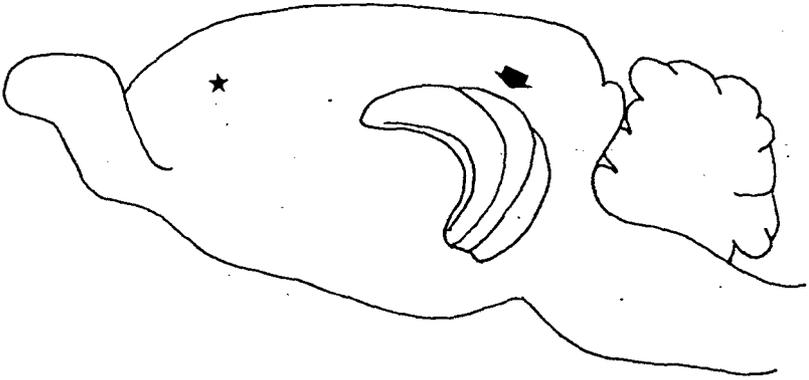
Fig. N° 1

a) Localización topografica del hipocampo (flechas) desde una perspectiva dorsolateral, en el cerebro de rata. Este se extiende en el borde del tronco cerebral, sobre la cara interna de los hemisferios cerebrales (estrellas).

b) Representación de un corte mediosagital entre los hemisferios cerebrales (estrella) de rata, que permite situar esquematicamente la posición del hipocampo (flecha).



a



b

Fig. N° 2

Representación esquemática de las conexiones (flechas pequeñas) entre la corteza prefrontal (a), la corteza premotora (b) y la corteza motora (c) en el cerebro de la rata; así como la salida de la información a través de la vía piramidal (flecha grande).

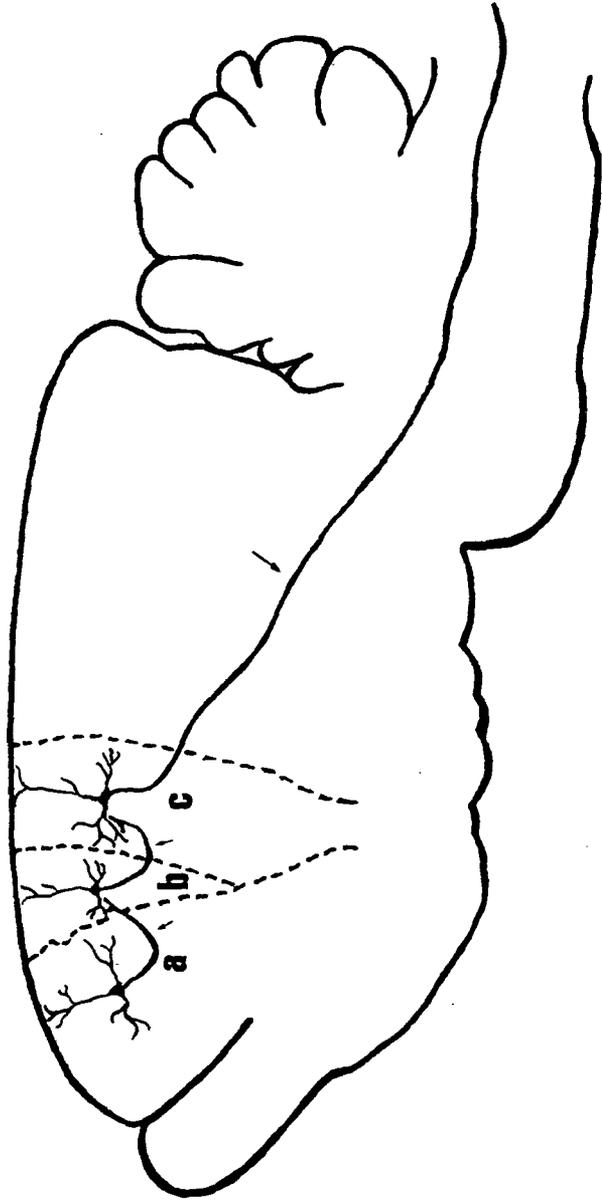
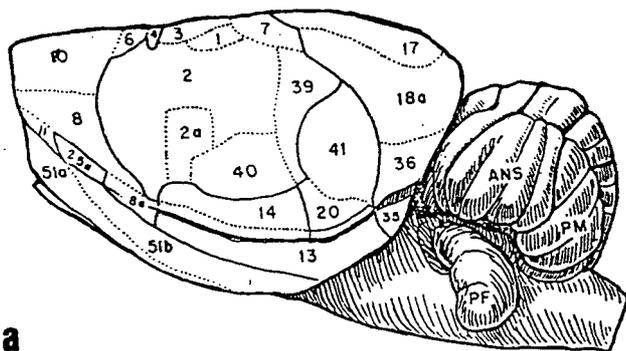
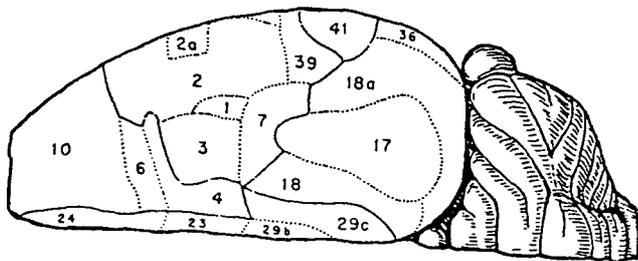


Fig. N° 3

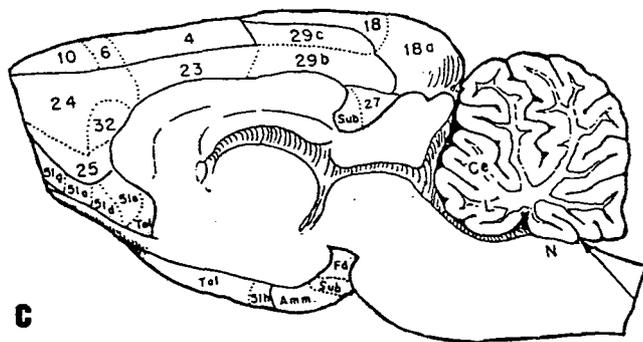
Mapa que muestra la división topográfica de la superficie de la corteza cerebral de la rata, utilizando un criterio similar a la clasificación de Brodmann. (Tomado de Skinner, 1975).



a



b



c

Fig. N° 4

Inervación colinérgica en el cerebro de rata.

El núcleo septal medial (MS) y la banda diagonal de Broca (VDBB) envían fibras hacia el hipocampo (zona punteada).

Mientras que la corteza cerebral frontal (PFC) es inervada por el núcleo basal magnocelular (NBM).

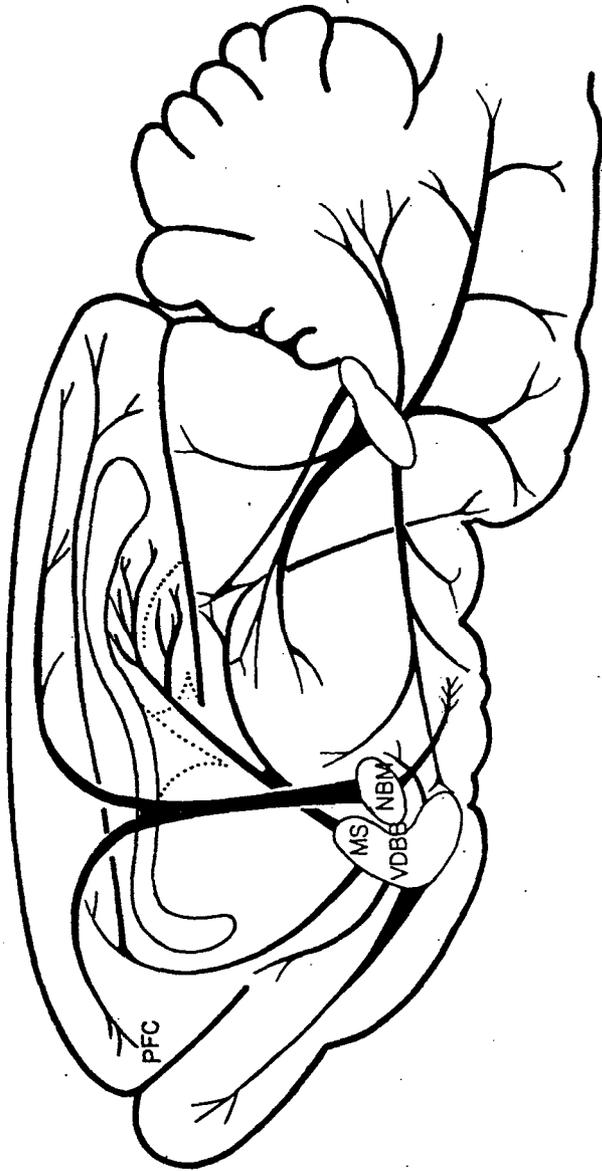


Fig. N° 5

Diagrama de la inervación serotoninérgica en el cerebro de la rata. Se origina en los núcleos del rafé localizados en la formación reticular del tallo cerebral (A#). Los núcleos del rafé medial y dorsal envían fibras hacia el hipocampo (flecha), la corteza prefrontal (PFC) y el área septal (SEPTAL).

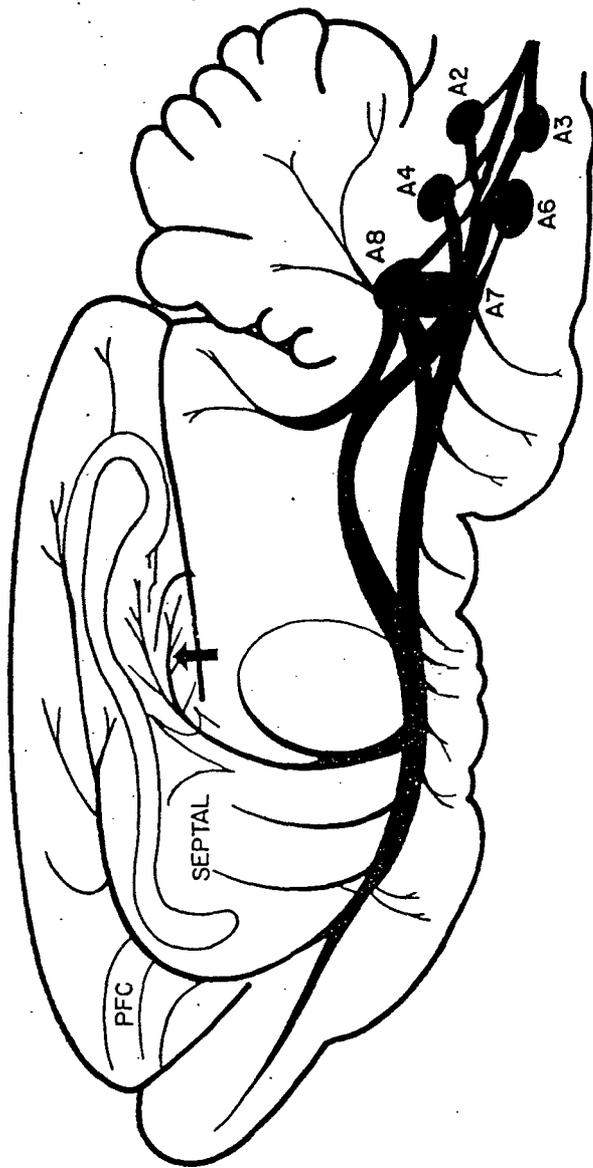


Fig. N° 6

Representación esquemática del metabolismo de la serotonina.

Flechas dobles: eventos reversibles.

Flechas punteadas: actividad enzimática.

DIETA

Triptofano

INTESTINO

digestión / absorción

HIGADO

el exceso se degrada

Triptofano

almacenamiento de proteínas

SANGRE

competencia por el transporte
con otros aminoácidos

Triptofano

unido a albúmina

BARRERA

HEMATOENCEFALICA

CEREBRO

Triptofano

↓ triptofano hidroxilasa
5-hidroxitriptofano
↓ triptofano descarboxilasa
5-hidroxitriptamina
↓ monoamino oxidasa
Acido 5-hidroxiindolacético

Tabla N° 1.

Composición de las dietas utilizadas durante el estudio.
(gr / 100 gr de dieta).

COMPONENTES	CONTROL	EXPERIMENTAL
Chow	98.0	-----
Gelatina	-----	27.0
Triptofano	-----	0.15
Aceite vegetal	2.0	5.0
Grasa animal	-----	8.0
Glucosa	-----	19.0
Sacarosa	-----	20.0
Dextrina	-----	7.0
Minerales*	-----	2.0
Vitaminas*	-----	2.0
Fibra*	-----	10.0
% de proteínas	23.0	23.0
Kcal/100g	400.0	393.0

*Tecklad (cat. no. 170760, 40060 y 160390, respectivamente).

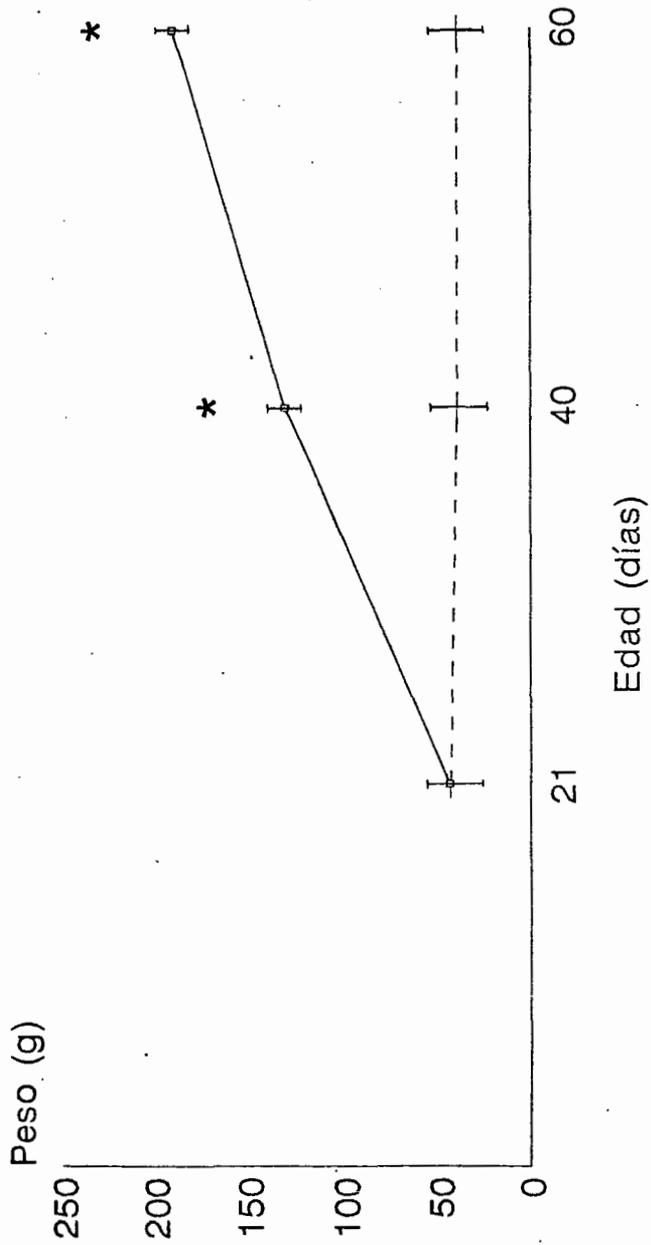
Fig. N° 7

Laberinto de "Biel" de piso firme, utilizado para las pruebas conductuales de aprendizaje y memoria de corto plazo.

Fig. N° 8

Peso corporal de los animales estudiados.
Valores representados en media +/- desviación estándar.

Control + Experimental

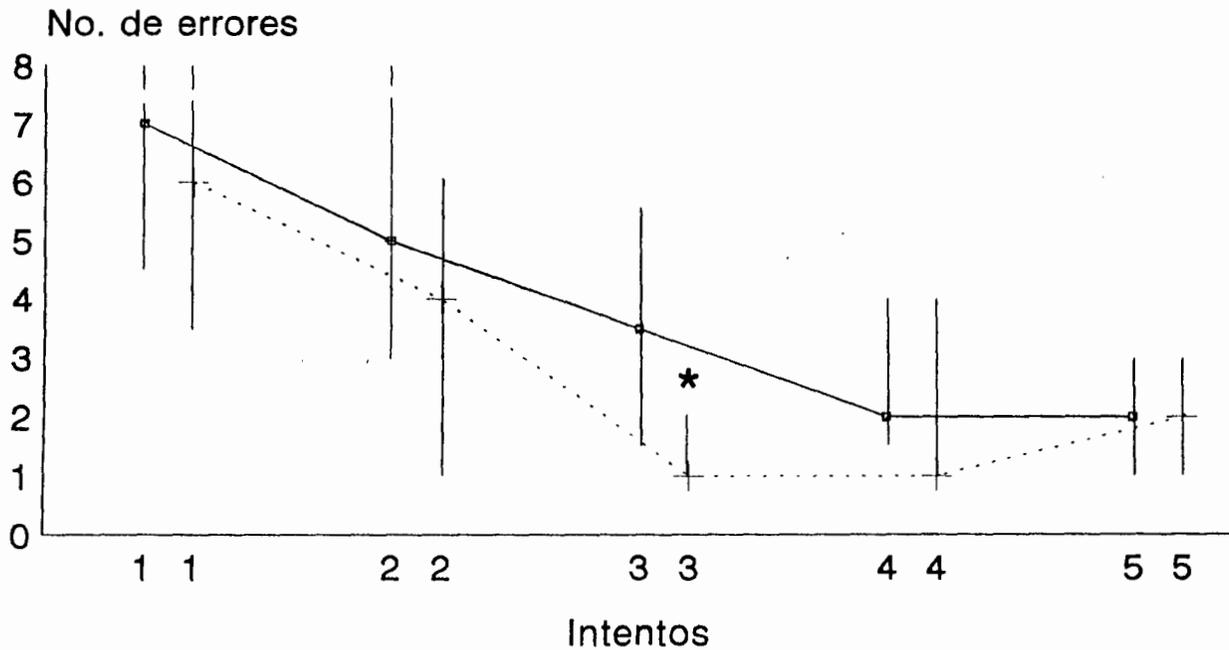


$p < 0.0001$

Fig. N° 9

Comparación intergrupala del número de errores cometidos a los 21 días de edad. Excepto en el tercer intento, no hubo diferencias significativas entre el grupo control y experimental.

Control + Experimental

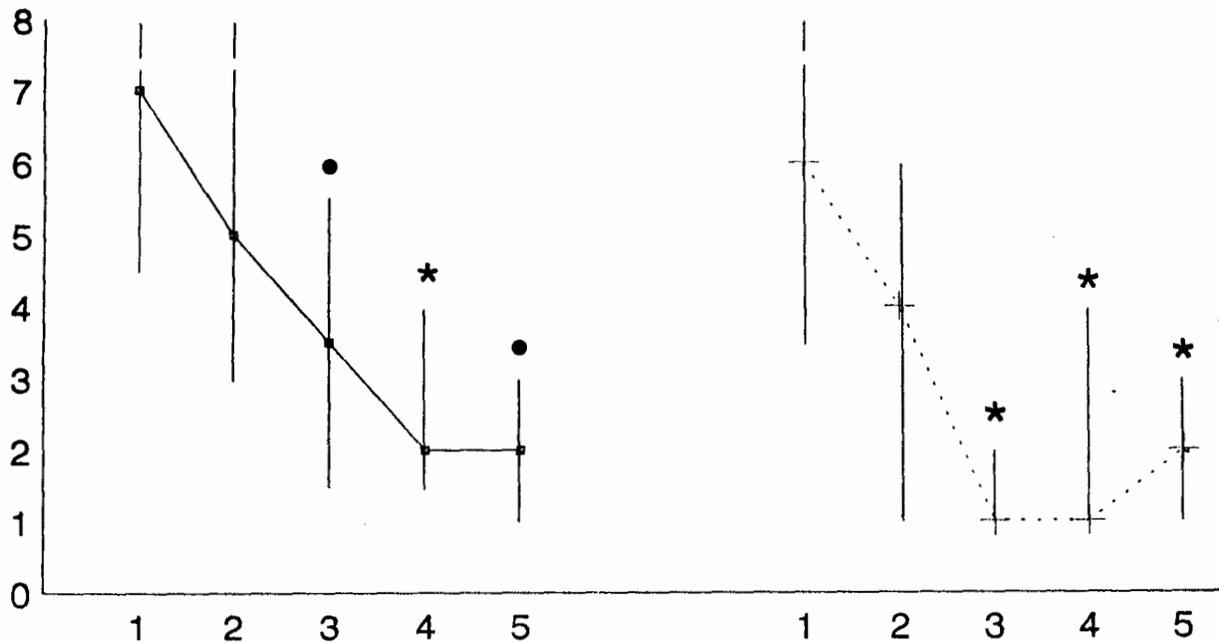


Mediana +/- cuartiles; $p < 0.05$

Fig. N° 10

Comparación intragrupal del número de errores cometidos a los 21 días de edad. Ambos grupos disminuyeron significativamente su número de errores a partir del 3er. intento.

Control + Experimental

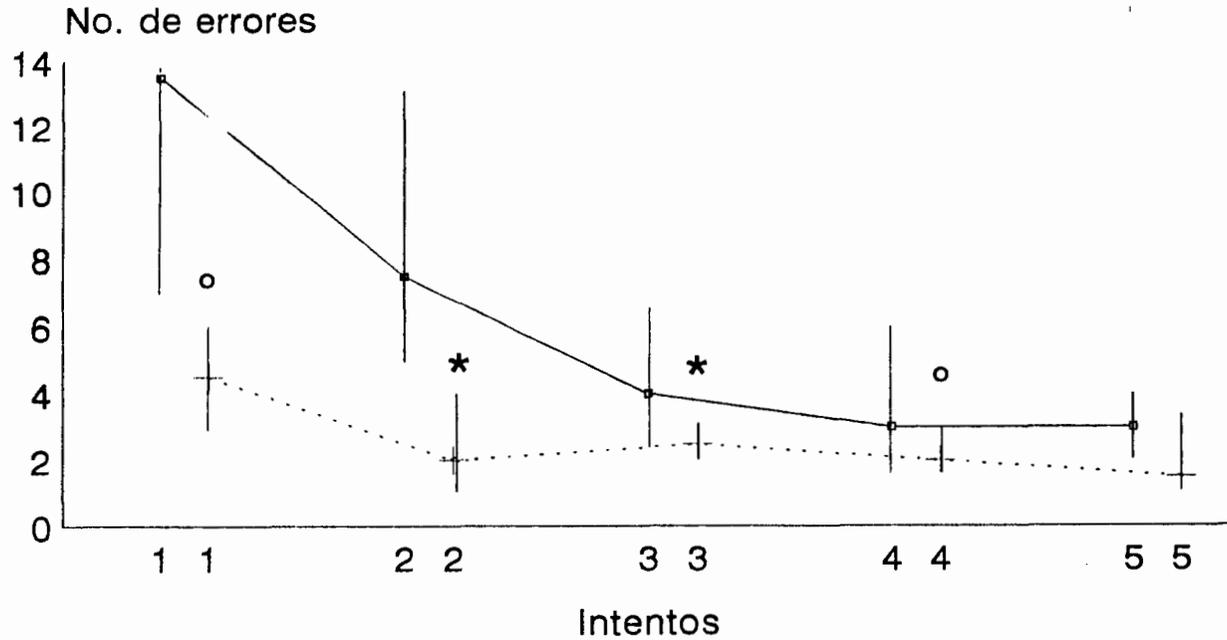


Mediana +/- cuartiles; p < * 0.001; • 0.01

Fig. N° 11

Análisis intergrupar del número de errores cometidos a los 40 días de edad. El grupo experimental cometió menor número de errores desde el primero hasta el cuarto intento.

Control + Experimental

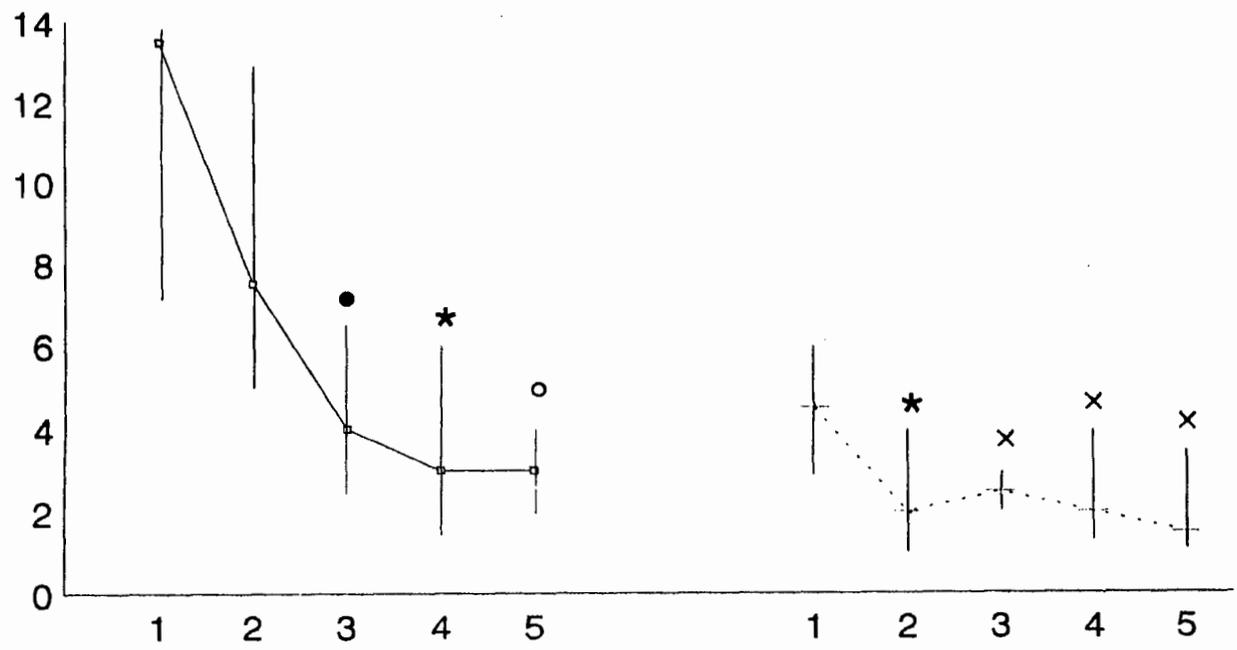


Mediana +/- cuartiles; $p < * 0.01$; $\circ 0.025$

Fig. N° 12

Comparación intragrupal del número de errores cometidos a los 40 días de edad. Los animales del grupo experimental cometieron un número de errores significativamente menor a partir del 2º intento, mientras que los del grupo control lo hicieron a partir del tercer intento.

□ Control + Experimental

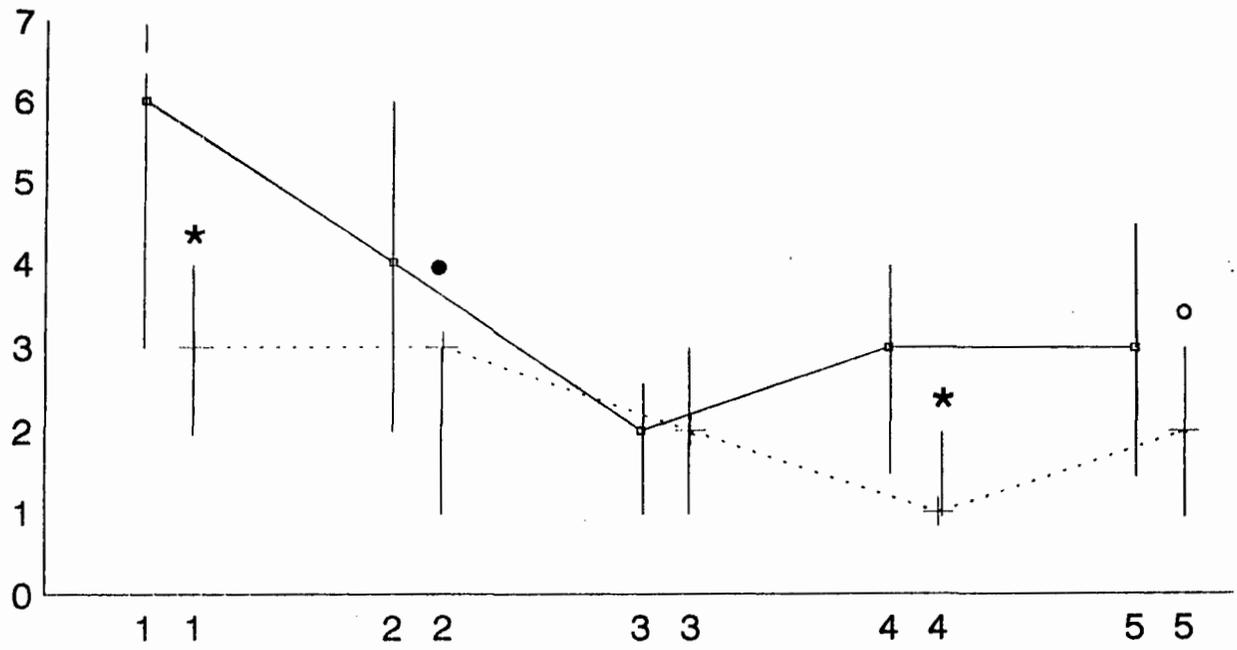


Mediana +/- cuartiles; p < x 0.001; o 0.002; * 0.01; • 0.05

Fig. N° 13

Comparación intergrupala del número de errores cometidos a los 60 días de edad. Los animales del grupo experimental cometieron menos errores de manera significativa respecto al grupo control en cada uno de los intentos, excepto en el tercero.

□ Control + Experimental

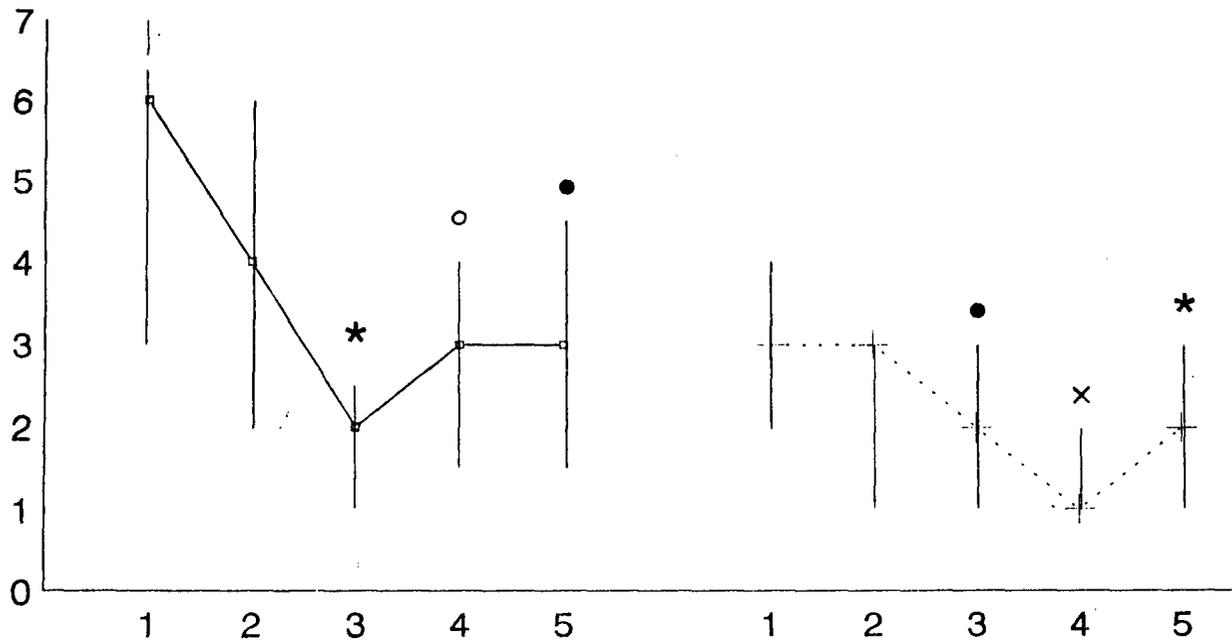


Mediana +/- cuartiles; p < * 0.01; o 0.025; • 0.05

Fig. N° 14

Análisis intragrupal del número de errores cometidos a los 60 días de edad. Ambos grupos disminuyeron significativamente su número de errores a partir del 3er. intento.

□ Control + Experimental



Mediana +/- cuartiles; $p < x$ 0.001; * 0.01; o 0.025; • 0.05



Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas y Ambientales
Biología

1479/94

C. MARIA ISABEL PEREZ VEGA
P R E S E N T E . -

Manifestamos a usted, que con esta fecha ha sido aprobado el tema de tesis "EFECTO DE LA RESTRICCIÓN POSTNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO SOBRE LA MADURACIÓN DE LA CAPACIDAD DE APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE CORTO PLAZO, EN LA RATA" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado como Director de dicha tesis el M. en C. Ignacio González Burgos.

C.U.C.B.A.



A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"

Las Agujas Zapopan, Jal. 29 de Noviembre de 1994

EL DIRECTOR

Fernando Alfaro Bustamante
DR. FERNANDO ALFARO BUSTAMANTE



EL SECRETARIO

Gullermo Barba Calvillo
BIOL. GULLERMO BARBA CALVILLO

c.c.p.- El M. en C. Ignacio González Burgos, Director de Tesis.-pte.

c.c.p.- El expediente del alumno

FAB/GBC/cglr.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE OCCIDENTE

Guadalajara, Jal., Junio de 1995.

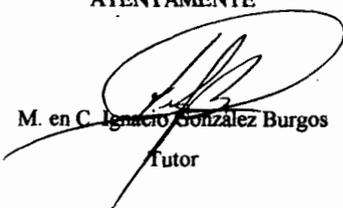
M. en C. Alfonso Islas Rodríguez
Director de la División de Ciencias
Biológicas y Ambientales,
Centro Universitario de Ciencias
Biológicas y Agropecuarias,
Universidad de Guadalajara.

P R E S E N T E.

Por la presente notifico a Ud. que el título de la Tesis que para obtener el Grado de Lic. en Biología, presenta la C. María Isabel Pérez Vega, titulada "EFECTO DE LA RESTRICCIÓN POSTNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO SOBRE LA EXPRESIÓN CONDUCTUAL DE LA CAPACIDAD DE APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE CORTO PLAZO, EN LA RATA", resulta de una modificación respecto al que originalmente se había propuesto; que era: "Efecto de la restricción postnatal crónica de triptofano sobre la maduración de la capacidad de aprendizaje y la memoria de corto plazo, en la rata". La razón de tal modificación obedece a la mejor adecuación de dicho título, con respecto a los objetivos del trabajo.

Sin más por el momento, reciba de un servidor un cordial saludo.

ATENTAMENTE


M. en C. Ignacio González Burgos

Tutor

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

C.

Director de la Facultad de Ciencias Biológicas
de la Universidad de Guadalajara

P R E S E N T E.

Por medio de la presente, nos permitimos informar a Usted, que habiendo revisado el trabajo de tesis que realizó el (la) Pasante María Isabel Pérez Vega código número 087455238 con el título EFFECTO DE LA RESTRICCIÓN POSNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO SOBRE LA EXPRESIÓN CONDUCTUAL DE LA CAPACIDAD DE APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE CORTO PLAZO, EN LA RATA. consideramos que reúne los méritos necesarios para la impresión de la misma y la realización de los exámenes profesionales respectivos.

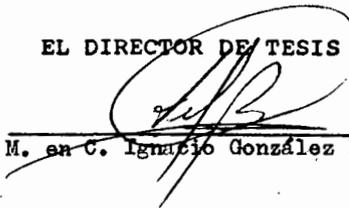
Comunicamos lo anterior para los fines a que haya lugar.

A T E N T A M E N T E

Guadalajara, Jal. a 12 de Mayo

1995

EL DIRECTOR DE TESIS


 M. en C. Ignacio González Burgos

SINODALES

1. Dr. Fernando Alfaro Bustamante
Nombre completo

Firma

2. Dr. Víctor Alcaraz
Nombre completo

Firma

3. Mtro. Emilio Ribes Iñesta
Nombre completo

Firma



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE OCCIDENTE

Guadalajara, Jal., Junio de 1995.

M. en C. Alfonso Islas Rodríguez
Director de la División de Ciencias
Biológicas y Ambientales,
Centro Universitario de Ciencias
Biológicas y Agropecuarias,
Universidad de Guadalajara.

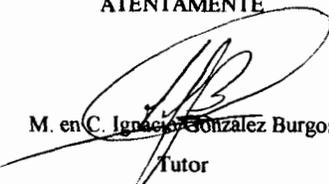
P R E S E N T E.

Por éste conducto hago constar ante Ud. que la Pasante de Biología, C. MARIA ISABEL PEREZ VEGA, ha concluido satisfactoriamente sus actividades académico-científicas relacionadas con su Tesis de Pregrado, titulada "EFECTO DE LA RESTRICCIÓN POSTNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO SOBRE LA EXPRESIÓN CONDUCTUAL DE LA CAPACIDAD DE APRENDIZAJE Y LA MEMORIA DE CORTO PLAZO, EN LA RATA", a fin de obtener el Grado de Licenciado en Biología.

Así mismo, hago constar que los datos surgidos de tal investigación son científicamente confiables, por lo que avalo la impresión del documento correspondiente.

Sin más por el momento, quedo de Ud. como su Afmo. y S.S.

ATENTAMENTE



M. en C. Ignacio González Burgos

Tutor

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL