

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLOGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISION DE CIENCIAS BIOLOGICAS



EFFECTO DE LA RESTRICCIÓN
POSTNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO
SOBRE LA CAPACIDAD DE
ALTERNANCIA ESPONTÁNEA, EN LA RATA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

P R E S E N T A

MARIA ESTHER OLVERA CORTES

GUADALAJARA, JALISCO. JULIO DE 1995

EFECTO DE LA RESTRICCIÓN
POSTNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO
SOBRE LA CAPACIDAD DE
ALTERNANCIA ESPONTÁNEA, EN LA
RATA.

MARIA ESTHER OLVERA CORTES

TUTOR:

M. EN C. IGNACIO GONZALEZ BURGOS

MAMÁ Y PAPÁ:

GRACIAS POR DARME LA OPORTUNIDAD Y EL APOYO INCONDICIONAL INCLUSO CUANDO DECIDI SER BIOLOGA MUERTA DE HAMBRE. POR LOS DESVELOS Y VIAJES A MEDIA NOCHE. POR PONERME LOS PIES EN LA TIERRA CUANDO LO NECESITO. POR SU CARIÑO Y PACIENCIA. POR SU GUÍA QUE ME HA PERMITIDO SER LO SUFICIENTEMENTE PERSEVERANTE (TERCA) EN EL ESFUERZO DIARIO. POR ENSEÑARME A VALORAR EL SIGNIFICADO DE LA REALIZACIÓN PERSONAL Y EL AMOR AL TRABAJO (Y AL DESCANSO TAMBIÉN CÓMO NO). POR TODO LO QUE NO CABE EN ESTA HOJA (NI EN LA TESIS COMPLETA CABRÍA). UN MILLÓN DE GRACIAS.

IGNACIO GONZÁLES BURGOS (JEFE):

MAESTRO: QUIERO AGRADECERTE POR TODO LO QUE HE APRENDIDO BAJO TU TUTELA. POR ENSEÑARME A APRENDER DE MIS ERRORES. POR CORREGIR CON CALMA Y PACIENCIA MIS ESCRITOS. POR TUS CONSEJOS Y APOYO POR EL RESPALDO QUE ME HAS DADO EN MIS PROYECTOS DE SUPERACIÓN. POR SER TAMBIÉN MI AMIGO MUCHAS GRACIAS.

CRISTINA, CARLOS Y SILVIA:

POR AGUANTAR LA LUZ A MEDIA NOCHE Y MIS VIAJES POR CAFÉ (CON EL RUIDO QUE IMPLICA). POR SU GENEROSIDAD Y APOYO A CADA MOMENTO, POR HACERME SENTIR QUE NO SOY LA ÚNICA DEMENTE EN ÉSTE MUNDO: GRACIAS.

MIGUEL ANGEL:

PORQUE ESTAS CONMIGO: GRACIAS.

LUCY Y GABY (OLDIES):

DESDE QUE CAÍMOS JUNTAS EN LAS NEUROCOSAS HE APRENDIDO A CONOCERLAS Y QUERERLAS, EL APOYO QUE HAN SIDO PARA MI, PASO A PASO; NO SE LO IMAGINAN SIQUIERA. ME DA UN GUSTO ENDIABLADO COMPARTIR CON USTEDES EL CAMINO DE LA FORMACIÓN PROFESIONAL (CLARO QUE PREFIERO COMPARTIR CON USTEDES EL DESORDEN). POR TODO LO QUE HE APRENDIDO DE USTEDES. GRACIAS.

ISABEL

CREO QUE TÚ Y YO HEMOS COMPARTIDO DE MANERA MUY ESPECIAL ESTE ULTIMO TIEMPO, ESTAMOS RECORRIENDO POR UN LARGO VIACRUSIS DE TRÁMITES BUROCRÁTICOS Y SOBREDÓSIS ACADÉMICAS QUE DICHO SEA DE PASO HE DISFRUTADO MÁS POR TENER CON QUIÉN QUEJARME. MUCHAS GRACIAS POR TODO LO QUE ESTÁS HACIENDO POR MÍ. ESPERO QUE EL CAMINO QUE COMPARTAMOS AÚN SEA IGUAL DE DIVERTIDO DONDEQUIERA QUE ESTEMOS. DE NUEVO GRACIAS POR TODO MARY P. (POPPINS).

PEPO Y LUISA:

NIÑAS, QUE BUENO QUE SOMOS COMPAÑERAS Y AMIGAS, GRACIAS POR COMPARTIR CONMIGO EL INCREIBLEMENTE DESCONCERTANTE TIEMPO DE LA ESCUELA (IVA A DECIR MARAVILLOSO PERO COMO QUE SERÍA DEMASIADA HIPOCRECÍA). DE NUEVO GRACIAS Y SIGAMOS ADELANTE.

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE
PSICOBIOLOGIA, EN LA DIVISION DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL
DEL CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE OCCIDENTE,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



RESUMEN

La capacidad de alternancia espontánea (AE) depende fundamentalmente de la actividad del sistema colinérgico originado en el área septal y aferente al hipocampo. Tanto las neuronas hipocampales como las terminales colinérgicas en él establecidas poseen receptores a la serotonina (5-HT), la cual es liberada en ésta área por fibras procedentes de los núcleos del rafé; en acción conjunta, la 5-HT y la acetilcolina participan en la organización de diversos procesos conductuales. La aplicación sistémica de diversos antagonistas a 5-HT mejoran el desempeño en la realización de tareas en las que se evalúan cualidades cognoscitivas y también aminoran los déficits causados por el bloqueo de la actividad colinérgica. En éste trabajo se estudió el efecto de la restricción de triptofano (TRI), precursor de la síntesis de 5-HT, sobre la capacidad de AE. Se utilizaron 40 ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley. A partir de los 21 días de edad, 20 de ellas fueron alimentadas con una dieta isoprotéica a base de gelatina y deficiente en TRI (0.15g/100g de dieta); y otras 20 con alimento normal para roedores. Se realizaron las pruebas conductuales en un laberinto "T" a los 21, 40 y 60 días de edad y se observó un aumento significativo en el porcentaje de AE a los 40 días de edad en el grupo experimental; en tanto que a los 60 días el porcentaje de AE fué normal respecto al grupo testigo. El incremento de la AE a los 40 días pudo deberse a una disminución de los niveles de 5-HT y a la consiguiente facilitación de la actividad colinérgica potenciando así la inhibición conductual organizada en el hipocampo y reflejada en la elección de la alternativa expuesta en la prueba de AE. A los 60 días, posiblemente entren en juego efectos compensatorios que restablezcan la normalidad en la actividad de estos sistemas. Se propone la realización de estudios neuroquímicos que evalúen dichas hipótesis.

INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivo general.....	18
Objetivo específico.....	18
Material y métodos.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	21
Bibliografía.....	24
Figuras.....	35

INTRODUCCION

La conducta es el resultado de la integración cerebral de la información sensorial procedente del medio ambiente (interno y externo), misma que se genera a partir de la interacción del individuo con su entorno; tal interacción tiende a permitir la supervivencia y adaptación (1).

El entorno abarca tanto el medio interno como externo. La recepción de estímulos externos se da por la activación de receptores exteroceptivos, en tanto que la regulación de los diferentes órganos y la adecuación del medio interno al externo, se da en respuesta a estímulos interoceptivos o propioceptivos derivados del estado interno del organismo y de sus funciones corporales. En ambos casos, los eventos fisiológicos subyacentes son organizados e integrados por el sistema nervioso central (2)(Fig. No. 1).

La actividad motora de los seres vivos transforma el medio y en consecuencia, la calidad y cualidades de los estímulos a los que se verá sometido ulteriormente por el propio entorno se verán modificadas. Este proceso dialéctico de renovación continua del equilibrio se logra en base a variaciones de los sistemas biológicos que serán proporcionales a las exigencias del medio (2). Ahora bien, la manera como los seres vivos se manifiestan hacia su medio externo es a través del movimiento muscular (3); y en función de ello, podemos definir a la conducta como un conjunto de pautas espacio-temporales de actividad muscular que se presentan en una cierta secuencia, ritmo, combinación y cualidad expresiva. Estas formas o pautas constituyen unidades conductuales analizables en su ejecución (descripción de los

eventos anatómicos, estructura de la conducta). La ejecución debe ser analizada en su contexto para determinar su papel adaptativo y buscar sus determinantes biológicos y/o sociales y sus concomitantes neurales; es decir, el conjunto de fenómenos que suceden en el sistema nervioso para dar origen, modular y percibir la ejecución muscular. La pauta muscular tiene pues un significado psiconeural que puede ser recodificado por un observador o descodificado por un receptor en la interacción social. En otras palabras, la ejecución como expresión del estado psiconeural constituye mensajes emergentes del sistema (1).

Desde ésta perspectiva metodológica, el abordaje de la conducta nos permite descomponerla en unidades que pueden ser analizadas y al observar su ejecución dentro del contexto de los sistemas ecológico y/o social en que se inserta, nos proporcionará información acerca de los estados psiconeurales que la generan, organizan y producen. Dentro de la conducta tales pautas o formas se pueden presentar simultáneamente, de manera que el conjunto de ellas que presenta las características de secuencia, combinación y ritmo y que además, confieren a la ejecución una cualidad particular, se pueden interpretar ya no como una sucesión lineal de eventos en el tiempo, sino como el conjunto de eventos que ocurren en una etapa del proceso conductual; es decir, una manifestación conductual determinada por el sitio, la postura y el acto motriz que despliega el individuo (1). De ésta manera, las unidades conductuales describen a las diferentes posturas y acciones motrices de las que, conjunta y estructuralmente, se compone la conducta.

Así pues, la actividad conductual puede ser entendida como

el conjunto de posturas y acciones motrices que poseen una secuencia, tema y calidad característica y que integra períodos de movimiento funcionalmente definidos y enfocados a cubrir las necesidades básicas del organismo, en un medio determinado. Un ejemplo de ello lo constituye la actividad exploratoria (4).

Experimentalmente, en un ambiente novedoso el animal desarrolla cierta actividad motora dirigida a conocer (exploración) su entorno para lograr su dominio y con ello, la adaptación a él. Esta actividad está en gran parte determinada por el estado emocional y de activación a la acción del animal. El ambiente desconocido, por otro lado, con su amenaza potencial induce el temor y promueve la inactividad (5). Durante la actividad exploratoria, la rata despliega elementos y acciones conductuales como desplazamiento lento en zig-zag y olfateo con movimientos de cabeza hacia arriba y hacia abajo y con erguidas ocasionales (6).

Existen diferentes paradigmas utilizados para la evaluación experimental de la actividad exploratoria. Entre ellos se encuentran la exploración de un campo abierto, la exploración de objetos, la exploración espacial diferencial y la alternancia espontánea en un laberinto "T". Todos tienen en común que requieren del animal la capacidad para discriminar entre un ambiente familiar y uno novedoso (7).

De ellos la alternancia espontánea (AE) es un paradigma que nos permite evaluar la capacidad de la rata para discriminar entre dos alternativas de exploración representadas por los dos brazos de un laberinto en forma de "T" (8). La mayoría de las especies evaluadas de éste modo muestran una tendencia a explorar

sucesivamente ambos brazos de la T cuyas metas no están reforzadas diferencialmente (9, 10).

Dado que el sujeto no ha sido entrenado para elegir un lado particular, la probabilidad esperada de alternancia debe ser la del azar (50%). Sin embargo, bajo tales condiciones la mayoría de las especies presentan porcentajes de alternancia de hasta 70 y 80% en la edad adulta (8).

Lo opuesto a la AE es la perseverancia conductual, considerada así cuando el porcentaje de alternancia es menor que el esperado por probabilidad (entre 20 y 30%), (8).

La capacidad de AE puede estar en función de la rata para adquirir y retener información (11). La respuesta correcta en un segundo intento dependería de este modo, de la información recibida en el intento anterior; ésto es, una forma de memoria de trabajo o memoria de corto plazo (12).

Existe una relación entre los sistemas de regulación y control de la actividad exploratoria y la AE. En el curso temporal de la maduración tanto de la actividad exploratoria como de la AE existe un surgimiento gradual de la capacidad para realizar actividad locomotora dirigida y discriminativa concomitante con la reducción de la actividad locomotora no exploratoria en la rata, en función de la maduración de la capacidad para desarrollar el tipo de inhibiciones conductuales requeridas en las respuestas adaptativas a la información ambiental registrada por el animal. En este sentido, existe escasa actividad de la rata entre los días 0 y 10 posnatales y entre los 10 y 16 días ocurre un aumento rápido en la actividad locomotora, aumento relacionado con la afluencia de mensajes

sensoriales que tienen lugar en éste tiempo, en virtud del establecimiento de conexiones sinápticas entre nacientes aferencias sensitivas (v.gr. visión) con estructuras relacionadas con la organización de la actividad exploratoria (hipocampo). Este nivel de actividad sufre una disminución gradual entre los días 15 y 30-40 hasta estabilizarse en el nivel del adulto, lo cual se relaciona con la actividad de circuitos inhibitorios de control que actúan sobre la información sensorial recibida (13).

La capacidad de AE por su parte, se presenta en niveles bajos a los 4 días de edad (20%); posteriormente se presenta una fase crítica entre los días 15 y 18 en la que pasa rápidamente al 40-75%. En la etapa adulta, 50-60 días de edad la AE puede alcanzar hasta 85-90%. De manera similar al desarrollo de la actividad exploratoria, los mecanismos que permiten la inhibición de una respuesta no útil para la adaptación se presentan entre los días 16 y 24 (13).

La AE en ratas de la cepa Sprague-Dawley muestra un porcentaje de AE del 53% a los 20 días de edad; a los 40 días la AE llega al 65% y asciende hasta 74% a los 60 días y al 86% a los 86 días de edad (14).

ANTECEDENTES

Tanto la actividad exploratoria como la AE se encuentran relacionadas con la maduración y funcionalidad de una región cerebral denominada hipocampo (9, 11, 13) y con la liberación del neurotransmisor acetilcolina (Ach) (9, 11, 12, 14, 15) proveniente del área septal y banda diagonal de Broca y que ejerce un efecto en dicha región (16, 17, 18).

El hipocampo forma parte del sistema límbico (antiguamente llamado rinencéfalo), también conocido como cerebro visceral ya que está relacionado con el componente emotivo de la actividad motora (13). Este sistema está integrado en las actividades esenciales de autopreservación del organismo como la alimentación, lucha y fuga y con la conducta sexual y materna (19, 20).

La región hipocampal presenta una estructura alargada y enrollada en forma de "C" cuyo eje longitudinal se extiende desde el área septal hacia el lóbulo temporal, en lo que se denomina eje septo-temporal. El eje transversal es denominado eje ortogonal y es importante en cuanto a la citoarquitectura de la región hipocampal (Fig. No. 2 a y b).

La región hipocampal comprende cuatro regiones relativamente simples apreciables en el eje transversal: la primera región está formada por el subículo, presubículo y parasubículo y se denomina complejo subicular; la segunda región está constituida por la corteza entorrinal; la tercera es el hipocampo propiamente dicha, también denominada Cuerno de Ammón y está formado por una hilera de células piramidales a la que se le ha subdividido en cuatro

regiones o campos: CA1, CA2, CA3 y CA4; éste último también denominado región hilar o hilus; la cuarta región es el giro dentado, que consiste en una franja de células granulares dispuestas en forma de "C", cuyos extremos se encuentran rodeando el extremo de CA3 y la zona hilar del hipocampo propio. Se puede dividir al giro dentado en una porción infrapiramidal y una porción suprapiramidal, en tanto que la región del centro se denomina cresta del giro dentado (21) (Fig. No. 2c). Todos estos tipos de neuronas, denominadas principales liberan glutamato como neurotransmisor. En todas las regiones se encuentran, además de las células principales, un conjunto de interneuronas inhibitorias que utilizan ácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor (22, 23).

Los campos de la formación hipocampal están unidos por conexiones únicas y unidireccionales en lo que se conoce como circuito trisináptico. En el sistema trisináptico se procesa la información procedente tanto de diversas regiones sensoriales de la corteza cerebral, como de diversas regiones subcorticales vía corteza entorrinal, como zona de relevo. Esta información es enviada por las proyecciones de la corteza entorrinal en lo que se denomina vía perforante, hacia el giro dentado; éste, a su vez, la transmite por medio de sus axones llamados fibras musgosas, hacia el campo CA3 cuyas neuronas piramidales, a su vez, proyectan sus colaterales axónicas llamadas de Shaffer hacia la región CA1. La información entonces es transmitida al súbiculo que es la principal fuente de salida de la información hacia diferentes áreas cerebrales como la corteza entorrinal misma, el septum, el núcleo acumbens, el complejo amigdalóide y el

hipotálamo (21,24).

La maduración del hipocampo ocurre paralelamente a la maduración de la conducta exploratoria y la AE. Ello coincide además con el momento en que la actividad colinérgica procedente del área septal entra en función y cuya actividad refleja tendencias inhibitorias (13,14).

En la rata, las células granulares del hipocampo se establecen entre el día 10 de la gestación y el día 25 postnatal; por su parte, las neuronas piramidales del cuerno de Ammón se establecen entre los días 14 y 17 de gestación en CA3, las de CA1 y corteza subicular entre los días 14 y 19 de la gestación, y las de la corteza entorrinal entre los días 13 y 18 de gestación (13, 24). Las conexiones entre las células granulares y piramidales a través de las fibras musgosas se establecen a partir del día 15 postnatal y las conexiones entre la corteza entoerrinal y las neuronas granulares donde tiene lugar el paso de información eminentemente sensorial, se establecen totalmente para el día 25 postnatal. Así pues, la etapa entre los días 15 y 25 postnatales es crucial ya que se constituyen las conexiones del circuito trisináptico y es, por otro lado, la etapa en que las neuronas inhibitorias correspondientes están constituidas (13, 24). Todos estos eventos coinciden con la etapa crítica del desarrollo conductual antes mencionada, para la exploración y AE entre los días 16 y 24.

El hipocampo recibe inervación colinérgica desde las neuronas de los núcleos septal medial y banda diagonal de Broca (Fig. No. 3), los cuales envían sus proyecciones al giro dentado y al Cuerno de Ammón. Sus terminaciones forman un plexo

pericelular alrededor de los somas de las células principales y hacen contacto también con sus espinas y prolongaciones dendríticas (25). La inervación colinérgica incluye a las interneuronas GABAérgicas de las diferentes áreas del hipocampo (22, 26, 27, 28).

Se ha postulado un modelo de organización cerebral en el que estructuras cerebrales rostrales de maduración tardía, afectan inhibiendo conductualmente a las estructuras caudales de maduración temprana (18); y que la supresión de las conductas no recompensadas está mediada por la acción de un mecanismo inhibitorio colinérgico general (15). La inervación colinérgica al hipocampo por fibras procedentes del área septal se origina relativamente tarde durante la ontogénesis (13, 15, 17). En diferentes trabajos está reportado que los mecanismos colinérgicos inhibitorios que controlan los niveles de activación conductual son funcionales hasta el final de la tercera semana postnatal, entre los días 20 y 25 en la rata (13, 15, 17, 29).

La lesión experimental del hipocampo ha dado por resultado la incapacidad de los animales para suprimir comportamientos inadaptados tanto en respuestas aprendidas como innatas (por ejemplo, la habituación). Se ha postulado que ésta incapacidad se deriva de la disfunción hipocampal, que condiciona la imposibilidad por parte del animal para inhibir tales respuestas (13). Estos resultados se han observado en cuanto a la actividad motriz reactiva, la evitación activa y la AE (9, 30). Por otra parte, tanto las lesiones hipocampales como la aplicación de drogas antagonistas a la ACh impiden la AE y alteran procesos como los de aprendizaje y memoria donde la participación tanto del

hipocampo como de la vía colinérgica septo-hipocampal están bien documentados (30, 31). Estos antecedentes apoyan la propuesta de que los anticolinérgicos alteran el desempeño en una variedad de tareas conductuales que presumiblemente involucran un componente inhibitorio (14). En ratas adultas se han reportado efectos adversos sobre la supresión condicionada, la extinción, la discriminación, la evitación pasiva y la AE, así como la inducción a un estado de hiperactividad general (15). Así mismo, se ha reportado también un incremento en la inmovilidad inducida por la novedad en animales con daño en el sistema septo-hipocampal (30).

Por otra parte, el desempeño de tareas que involucran memoria de corto plazo, muestra dependencia de la integridad de la inervación colinérgica al hipocampo dorsal y a la corteza prefrontal (32); además, el hipocampo participa en el aprendizaje espacial que requiere la memoria de trabajo (30). Todo ello es importante dado el componente de memoria de corto plazo que implica la AE (7).

Otro sistema de neurotransmisión que se ha encontrado muy relacionado con las manifestaciones conductuales organizadas preponderantemente por el sistema colinérgico septo-hipocampal, lo constituye aquel que utiliza serotonina (5-HT) y que constituye la vía rafé-hipocampal (9, 33, 34) (Fig. No. 4). Terminaciones neuronales serotoninérgicas inervan al hipocampo procedentes de la formación reticular: una intrincada red neural que forma la mayor parte del tegumento del tallo cerebral. El sistema reticular activador ascendente es el sistema que utiliza a la formación reticular como sustrato físico, aunque no está

limitado a ésta región; sino que se extiende a través de todo el sistema nervioso central. La formación reticular está organizada en núcleos dentro de dos vías, una ascendente involucrada con el estado relativo de alerta del organismo y con el dolor; y una vía descendente, filogenéticamente más antigua, relacionada con las actividades motoras somática y visceral. Los cuerpos celulares de las neuronas están organizados en grupos relativamente difusos a través de toda la formación. El sistema reticular es el integrador filogenéticamente más antiguo y es la estructura integradora más significativa; impulsos sensoriales, así como impulsos originados en la corteza cerebral y el cerebelo interactúan en ésta región. El sistema reticular ascendente está involucrado en los mecanismos integrativos asociados con diversas expresiones de actividad conductual que incluyen: la emoción, la percepción, la motivación, el sueño y el estado de alerta (13, 19). El sistema serotoninérgico juega también un papel importante en la regulación de sistemas neuroendócrinos como la liberación de la hormona del crecimiento (35, 36, 37). Por otro lado, está involucrado en el control de la alimentación normal del animal (37).

Las fibras serotoninérgicas que inervan a la formación hipocampal y al giro dentado se originan específicamente en los núcleos de rafé dorsal y medial de la formación reticular (38).

Aunque existen evidencias claras de que la 5-Ht tiene un papel influyente sobre la actividad funcional del hipocampo (39), ello ocurre a través de diferentes tipos de receptores (40) y en diferentes modalidades conductuales (41), de modo que no ha sido determinada una influencia precisa de este sistema en dicha

región cerebral.

Las zonas hipocampales inervadas por 5-HT se traslapan con las que reciben inervación colinérgica (22, 38, 42). Incluso se encuentran receptores a 5-HT sobre las terminaciones nerviosas de naturaleza colinérgica procedentes del área septal y se ha sugerido un control dual donde la 5-HT podría actuar como modulador sobre la actividad hipocampal (37, 42, 43). En este sentido, se ha postulado que la inervación serotoninérgica al hipocampo modula la respuesta a la estimulación aferente y que esta modulación es crucial para la manifestación normal en, por ejemplo, pruebas de memoria espacial en las que además, la función colinérgica está reducida; mientras que la sólo lesión del sistema serotoninérgico tiene poco o ningún efecto (39, 44, 45, 46). La interacción Ach-5-HT se pone de manifiesto también en cuanto a la relación entre el proceso de aprendizaje y la actividad eléctrica frontocerebral (43, 45, 47); en la que, por ejemplo, al alterar la transmisión serotoninérgica han sido encontradas mejorías en la adquisición del aprendizaje como la evitación pasiva y la retención de la información espacial (48, 49, 50). La aplicación de agonistas serotoninérgicos al parecer tiene un efecto que acentúa las tendencias perseverativas del animal, más que ocasionar deficiencias cognitivas. Ello ha sido postulado a partir de estudios sobre evitación y con el uso de modelos de alternancia reforzada (9). Sin embargo, la influencia de la 5-HT no ha sido relacionada con la AE, influencia presumible dado los efectos observados sobre la perseverancia conductual, ya que ésta se presenta como función inversa a la alternancia (8) y dado además, que ésta es una

expresión organizada por el sistema septo-hipocampal, que a su vez muestra una marcada influencia moduladora serotoninérgica en diferentes aspectos de la conducta.

La 5-HT es sintetizada en los animales a partir del L-triptofano (TRI), un aminoácido esencial no sintetizado por el organismo, indispensable para el crecimiento normal de los animales jóvenes y para el mantenimiento del equilibrio del nitrógeno en los animales maduros (37).

Las principales vías de utilización del TRI son (37) :

1. Síntesis de proteínas.

El TRI participa en la síntesis de proteínas como constituyente (del 1 al 1.5% del total de los aminoácidos constituyentes de las proteínas) y desempeña un papel regulador de la síntesis proteica en diferentes tejidos como el hígado, el músculo y el cerebro (51).

Se ha postulado que la regulación en el hígado ocurre por medio de la estimulación de la síntesis de ARN, acelerando la transferencia del ARN mensajero del núcleo al citoplasma (51).

2. Vía de la kinureína.

La oxidación del TRI en la vía de la kinureína da como resultado diferentes productos terminales como los nucleótidos nicotinamida y acetilcoenzima A; ésta última puede ser oxidada y dar como resultado CO₂ y energía. Además, por ésta vía se originan otros metabolitos como el ácido picolínico que está involucrado en la absorción intestinal normal del Zinc, así como el ácido quinolínico que participa en la regulación fisiológica de la gluconeogénesis (37).

3. Síntesis de 5-HT.

Una tercera vía y la más importante para el presente trabajo la constituye la vía de la 5-HT. La conversión del TRI en 5-HT ocurre en diferentes tejidos, se lleva a cabo en las células cromafines del intestino, las plaquetas y el sistema nervioso central (37).

La síntesis de 5-HT ocurre en una reacción de dos pasos que comienza con la hidroxilación del L-TRI catalizada por la triptofano-hidroxilasa para formar 5-hidroxi-triptofano (5-HTP); ésta reacción es seguida por la descarboxilación del 5-HTP en 5-HT que es llevada a cabo por una L-amino-ácido-descarboxilasa aromática. El principal producto de la degradación de la 5-HT es el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) (Fig. No. 5). La reacción catalizada por la triptofano-hidroxilasa es el paso limitante de la reacción en el cerebro y regula el flujo de TRI a través de ésta vía (37, 52, 53).

Por lo menos tres factores principales determinan la disponibilidad de 5-HT al cerebro (37): 1) la concentración del TRI en el plasma; 2) la concentración en el plasma de otros aminoácidos neutros que compiten con el TRI para entrar al cerebro y; 3) el grado en que el TRI se encuentre unido a la albúmina sérica ya que es transportado al interior del parénquima cerebral secundariamente a una disociación dentro de la microcirculación del encéfalo (54). La concentración de TRI libre en el suero está relacionada también con la concentración de ácidos grasos no esterificados libres. En animales alimentados normalmente la concentración en el plasma de TRI unido a albúmina es alrededor de 85 a 90%. Los ácidos grasos no esterificados del plasma compiten con el TRI por los sitios de unión a la albúmina

(55). Cada uno de éstos factores puede a su vez ser influido por el estado hormonal y nutricional del animal (54, 55).

Dada la relación entre la ingesta, disponibilidad de TRI y síntesis de 5-HT se puede alterar la actividad del sistema serotoninérgico cerebral por medio de variaciones en la disponibilidad de TRI a partir de la cantidad administrada en la dieta de un animal.

Elevando los niveles de TRI dentro de su rango dinámico fisiológico hay incrementos proporcionales en los niveles de 5-HT y en su liberación sináptica evocada eléctrica y espontáneamente (35, 36, 52, 56). Es importante señalar que en estudios donde se analiza el efecto de deficiencias dietéticas de aminoácidos específicos sobre la síntesis y liberación de diferentes neurotransmisores la disminución en los niveles de 5-HT vía la reducción de TRI en la ingesta alimenticia, no altera los demás sistemas neurotransmisores cuando es aplicada en un 70% menos del requerimiento normal (57).

Dietas deficientes en TRI ocasionan la disminución de 5-HT cerebral, lo que da como resultado disturbios en las funciones cerebrales mediadas por éste neurotransmisor. Se ha observado incremento en la sensibilidad al dolor, en la actividad motora, en la conducta agresiva, y en la estereotipia inducida por drogas (52). Por otro lado, tratamientos que elevan el TRI cerebral ocasionan aumento en la liberación de 5-HT en diferentes áreas cerebrales como el núcleo caudado en el gato y el núcleo acumbens en la rata (52).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La capacidad de AE está organizada fundamentalmente por el sistema colinérgico hipocampal originado en el área septal. Asimismo, existe inervación serotoninérgica sobre el hipocampo procedente de los núcleos del rafe (vía rafe-hipocampal), la cual participa en la organización de procesos conductuales tales como la evitación activa y la orientación espacial en interacción con el sistema colinérgico. Sin embargo, se conoce poco del papel de la 5-HT en la manifestación de la conducta exploratoria y en particular, sobre la capacidad de AE, posibilidad viable en virtud de dicha interacción.

HIPOTESIS

El abatimiento de los niveles de serotonina a través de la disminución de su precursor, al facilitar la liberación de la acetilcolina en el hipocampo; dá como resultado el aumento de la capacidad de alternancia espontanea de la rata.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la capacidad de AE en ratas sometidas a restricción dietética crónica de TRI.

OBJETIVO PARTICULAR

Registrar la incidencia de AE en ratas sometidas a restricción dietética crónica de TRI a los 21, 40 y 60 días de edad.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 40 ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley, de 21 días de edad. Fueron divididas en dos grupos de 20 animales cada uno y colocadas bajo el siguiente esquema de alimentación:

Un grupo testigo (T) recibió alimento convencional para roedores y agua a libre acceso; y un grupo experimental (E) que recibió una dieta isocalórica e isoprotéica a la T, elaborada a base de grenetina y con bajo contenido de TRI (Tabla 1) (el requerimiento normal es de 1.3 g/ 100 g de dieta; la fórmula a base de grenetina contenía 0.6 g/ 100 g de dieta). Así mismo, se registró el peso corporal de los animales antes de cada prueba conductual.

Los animales fueron evaluados en un laberinto con forma de "T" (Fig. 6). La prueba fué realizada entre las 22:00 y 04:00 hrs. en una habitación aislada del ruido e iluminada con luz roja (58). La prueba se realizó de la siguiente manera: el animal fué colocado en la caja de inicio, en la que permaneció por tres segundos, luego de los cuales se le permitió el acceso al tallo del laberinto; una vez que el animal hubo llegado al sitio de elección se registró el brazo visitado, se retiró al animal y fué colocado en una caja de espera donde permaneció por 30 segundos, al término de los cuales se le dió una segunda oportunidad y se registró nuevamente el brazo elegido. Se consideró hecha la elección cuando la rata entró con las cuatro patas en un brazo del laberinto. Los resultados fueron analizados con la prueba estadística de la probabilidad exacta de Fisher.

RESULTADOS

El peso corporal de los animales del grupo E fué significativamente menor al de los del grupo T tanto a los 40 como a los 60 días de edad ($p < 0.0001$)(Fig. 7).

La incidencia de AE fué significativamente mayor en los animales de 40 días de edad del grupo E ($p < 0.04$), mientras que a los 60 días no se observó diferencia estadística entre ambos grupos (Fig. 8).

DISCUSION

La disminución en el peso corporal de los animales del grupo E probablemente está relacionada con el papel regulador del TRI sobre la síntesis proteica (37), dado que actúa como un coadyuvante metabólico en el hígado. Así mismo, se descarta la posibilidad de una desnutrición, en virtud de que, por un lado, el TRI constituye sólo el 1.5% de los aminoácidos en las proteínas del organismo y por otro, que la restricción dietética sólo fué respecto a tal aminoácido.

Los efectos observados en el peso corporal pudieron ser debidos también a la influencia de la 5-HT sobre la liberación de la hormona del crecimiento que ocurre efectivamente a partir de los 22 días de edad en la rata. Esta pudo verse afectada luego de la alteración de los niveles de 5-HT, como resultado de la restricción dietética (37).

Existe una relación directa entre los niveles de TRI y la síntesis de 5-HT cerebral (35, 36, 38, 52, 54, 56). Se descarta la posibilidad de que los resultados se deriven del efecto de la restricción de TRI sobre otros sistemas de neurotransmisión ya que en trabajos donde se restringe hasta en un 70% el contenido de TRI en la dieta, no se han visto afectados ni la síntesis ni la liberación de otros neurotransmisores (57). En el presente trabajo la restricción fué de un 50%.

El aumento de la incidencia de AE encontrada a los 40 días de edad en el grupo E pudo deberse a la desinhibición de la actividad colinérgica, cuya influencia así facilitada sobre las

diferentes estirpes celulares del hipocampo daría lugar a una potenciación de la desinhibición conductual en que se traduce su acción global sobre dicha región cerebral (9, 13, 15, 30). Esta facilitación estaría condicionada por la disminución de los niveles cerebrales de 5-HT, de la cuál se sabe que tiene un efecto inhibitorio tanto sobre las células hipocampales, como sobre la excitación de las mismas mediada por ACh (26, 39, 40, 58, 59); y además porque inhibe la liberación de ACh mediante su acción sobre receptores serotoninérgicos localizados en terminales colinérgicas en el hipocampo (42, 60, 61). Este aumento de inhibición conductual estaría dado por la pérdida de influencia serotoninérgica. En casos clínicos se ha reportado dicha influencia como agente que estimula la conducta perseverativa en desórdenes de tipo obsesivo compulsivo (9).

La 5-HT también está involucrada en la organización de los estados emocionales (52, 58, 62). Existen trabajos sobre el efecto de la disminución de 5-HT en estructuras límbicas en los que se ha reportado un efecto ansiolítico (63); ello toma relevancia dado el antecedente de que la respuesta de estrés ante un ambiente novedoso es un estado que aparece desde los 20 días de edad en la rata (64) y que provoca el incremento de la perseverancia y concomitantemente, la disminución de la capacidad de AE (8). Así, la disminución de 5-HT pudo haber afectado la respuesta emocional al ambiente novedoso y por consiguiente presentar un nivel disminuido de perseverancia con respecto a los animales del grupo T, cuyo nivel de estrés y por lo tanto su grado de perseverancia, son normales.

Ambas hipótesis, la de la mediación sobre la actividad

colinérgica y la mediación por parte de un efecto de tipo ansiolítico, no son necesariamente excluyentes.

A los 60 días de edad, la desaparición de la diferencia observada a los 40 días, pudo ser debida al desarrollo de mecanismos plásticos compensatorios en virtud de los cuales se vió restablecida la AE, mediante, ya sea la propia actividad serotoninérgica o bien, la actividad emergente de algún o algunos otros sistemas de neurotransmisión. Ello aún debe ser investigado.

Una de las propuestas que se sugieren a partir del presente trabajo es la realización de estudios neuroquímicos que permitan el esclarecimiento de la naturaleza de tales mecanismos plásticos.

A partir del presente estudio, se concluye que la 5-HT participa de manera preponderante en la organización de la AE.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Díaz, J. L.: Análisis estructural de la conducta. Estructura del comportamiento. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1985.
- 2.- Merani, A. T.: Psicobiología. Grijalbo. México. 1964.
- 3.- Tapia, R.: Las células de la mente. Fondo de Cultura Económica. México. 1987.
- 4.- Palomera, Ch. A. y Cuevas A. L.: Un modelo experimental para el estudio psicobiológico de los procesos cerebrales de organización y regulación de la conducta motora. Tesis. Escuela de Psicología, Universidad de Guadalajara. 1988.
- 5.- Gentsch, C., Lichsteiner, M. and Feer, H.: Genetic and environmental influences on reactive and spontaneous locomotor activities in rats. *Experientia*, 47:998-1008. 1991.
- 6.- González-Burgos, I. and Cuevas-Alvarez, L.: Ethological categorization of adult rat motor behavior in an open field. *Physiol. Behav.* 52:1207-1209. 1992.



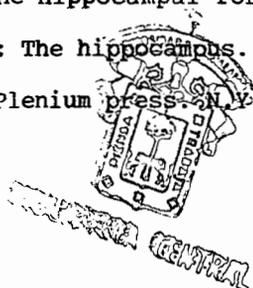
- 7.- Willig, F., Palacios, A., Monmaur, P., M'Harzi, M., Laurent, J. and Delacour, J.: Short-term memory, exploration and locomotor activity in aged rats. *Neurobiol. Aging*, 8: 393-402. 1987.
- 8.- Rodríguez, M., Gómez, C., Alonso, J. and Afonso, D.: Laterality, alternation, and perseveration relationships on the T maze test. *Behav. Neurosci.* 106(6): 874-80. 1992.
- 9.- Yadin, E., Friedman, E. and Wagner, H. B.: Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder?. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40:311-315. 1991.
- 10.- Beracochea, D. and Jaffard, R.: Effects of chronic ethanol consumption associated or not with experimental anterior thalamic lesions on spontaneous sequential alternation in mice. *Neurosci. Lett.* 134:45-48. 1991.
- 11.- Kirkby, R. J.: Animal behavior: A maturation factor in spontaneous alternation. *Nature.* 215:784. 1976.
- 12.- Zimmeberg, B.: Spatial learning of adult rats with fetal alcohol exposure: deficits are sex-dependent. *Behav. Brain Res.* 42:49-56. 1991.
- 13.- Blozovski, D.: El hipocampo. *Mundo Científico.* 6 (58):516-523. 1983.

- 14.- Riley, E.P. and Barron, S.: The behavioral and neuroanatomical effects of prenatal alcohol exposure in animals. Ann. NY Acad. Sci. 562:173-177. 1989.
- 15.- Ray, D. and Nagy, M.Z.: Emerging cholinergic mechanisms and ontogeny of response inhibition in the mouse. J. Comp. Physiol. Psychol. 92 (2):335-349. 1978.
- 16.- Walker, D.W.: Effect of chronic of ethanol on the septohippocampal system: a role for neurotrophic factors. Alcohol Clin. Exp. Res. 17 (1): 1993.
- 17.- Harrell, L.M., Barlow, T.S. and Parson, D.: Cholinergic neurons learning and recovery of functions. Behav. Neurosci. 101 (5):644-652. 1987.
- 18.- Moorcroft, H.W.: Ontogeny of forebrain inhibition on behavioral arousal in the rat. Brain Res. 35:513-522. 1971.
- 19.- Noback, Ch.R. and Demarest, R.J.: The human nervous system. Basic principles of neurobiology. McGraw Hill. USA. 1975.
- 20.- Chusid, J.G.: Neuroanatomía correlativa y neurología funcional. El Manual Moderno. México. 1983.

- 21.- Amaral, D.G. and Witter, M.P.: The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*. 31 (3):571-591. 1989.
- 22.- Frotscher, M., Nitsch, R. and Lerant, C.S.: Cholinergic innervation of identified neurons in the hippocampus: electron microscopic double labeling studies. En: *The hippocampus. New vistas*. Chan-Palay, V. and Cöhler, Ch. (eds.). Alan R. Liss, Inc. USA. 1989. pp. 85-96.
- 23.- Lacaille, J., Kunkel, D. D. and Schwartzkroin, P. A.: Electrophysiological and morphological characterization of hippocampal interneurons. En: *The hippocampus. New vistas*. Chan-Palay, V. and Cöhler, Ch. (eds.). Alan R. Liss, Inc. USA. 1989. pp 287-305.
- 24.- Witter, M. P.: Connectivity of the rat hippocampus. En: *The hippocampus. New vistas*. Chan-Palay, V. and Köhler, Ch. (eds.). Alan R. Liss, Inc. USA. 1989. pp 53-69.
- 25.- Buhl, E. H., Schwerdtfeger, W. K. and Germroth, P.: En: *The hippocampus. New vistas*. Chan-Palay, V. and Köhler, Ch. (eds.). Alan R. Liss, Inc. USA. 1989. pp 71-83.
- 26.- Foster, T. C.: Acetylcholine modulates averaged sensory evoked responses and perforant path evoked field potentials in the rat dentate gyrus. *Brain Res*. 587:95-101. 1992.

- 27.- Herreras, O.: Sensory modulation of hippocampal transmission. II. Evidence for a cholinergic locus of inhibition in schaffer CA1 synapse. Brain Res. 461:303-313. 1988.
- 28.- Durkin, T. P.: Gabaergic mediation of indirect transsynaptic control over basal and spatial memory testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic activity in mice. Behav. Brain. Res. 50:155-165. 1992.
- 29.- Muller, D.: Developmental changes in synaptic properties in hippocampus of neonatal rats. Dev. Brain. Res. 49:105-114. 1989.
- 30.- Gaspar, E.: Behavioral and biochemical effects of early postnatal cholinergic lesions in the hippocampus. Brain Res. Bull. 28:65-71.
- 31.- Blozovski, D.: Deficits in passive avoidance learning in young rats following mecamlamine injections in the hippocampo-entorrinal area. Exp. Brain Res. 50:442-448. 1983.
- 32.- Dunnett, S. B.: Cholinergic blockade in prefrontal cortex and hippocampus disrupts short-term memory in rats. Neuroreport. 1:61-64. 1990.

- 33.- Luine, V., Bowling, D. and Hearn, M.: Spatial memory deficits in aged rats: contributions of monoaminergic systems. Brain Res. 537:271- 278. 1990.
- 34.- Altman, H. J., Normile, H.: What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. Neurobiol aging. 9:627-638. 1988.
- 35.- Cowen, P. J., Anderson, I. M. and Gartside, S. E.: Endocrinological response to 5-HT. Ann. NY Acad. Sci. 600:250-257. 1990.
- 36.- Cowen P. J., Anderson, I. M.. Endocrinological response to L-tryptophan as an index of brain function effect of weight loss. Adv. Exp. Med. Biol. 294:245-254.1991.
- 37.- Peters, J. C.: Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. Adv. Exp. Med. Biol. 294:345-358. 1991.
- 38.- Gage, F. H. and Björkwind, A.: Compensatory collateral sprouting of aminergic systems in the hippocampal formation following partial deafferentation. In: The hippocampus. Volume 3. Isaacson R. L. & Pribram, K. H. Plenum press, N.Y. 1986. pp 33-63.



- 39.- 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.
- 40.- McEntee, J. W. and Crook, T. H.: Serotonin, memory and the aging brain. *Psychopharmacology.* 103:143-149. 1991.
- 41.- Ritchen-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.- Vanderwolf, C. H.: Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int. Rev. Neurobiol.* 30:255-325. 1988.
- 43.- Costall, B., Barnes, J. M., Hamon, M., Muller, W. E. and Briley, M.: Biochemical models for cognition enhancers. *Pharmacopsychiatry.* 23(2):5-8. 1990.
- 44.- Ritchen-Levin, G. and Segal, M.: Cognitive deficits in rats are associated with a combined loss of cholinergic and serotonergic functions. *Ann. NY Acad. Sci.* 695:254-257. 1993.

- 45.- Nilsson, O. G., Brudin, P. and Bjorklund, A.: Amelioration of spatial memory impairment by intrahippocampal grafts of mixed septal and raphe tissue in rats with combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain. *Brain Res.* 515(1-2):193-206.1990.
- 46.- Richter-Levin, G. and Segal, M.: Raphe cells grafted into the hippocampus can ameliorate spatial memory deficits in rats with combined serotonergic/cholinergic deficiencies. *Brain Res.* 478(1):184-186.1989.
- 47.- Riekkinen, P. Jr., Sirvio, J. and Riekkinen, P.: Interaction between raphe dorsalis and nucleus basalis magnocellularis and spatial learning. *Brain Res.* 527:342-345. 1990.
- 48.- Normile, H.J., Lenden, D.J., Kuhn, D.M., Waef, W.A. and Altman, H.J.: Effects of combined serotonin depletion and lesions of the nucleus basalis magnocellularis on aquisition of a complex spatial discrimination task in the rat. *Brain Res.* 536 (1-2):245-250. 1990.
- 49.- McNamara, R.K. and Skelton, R.W.: The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. *Brain Res. Rev.* 18 (1):33-49. 1993.

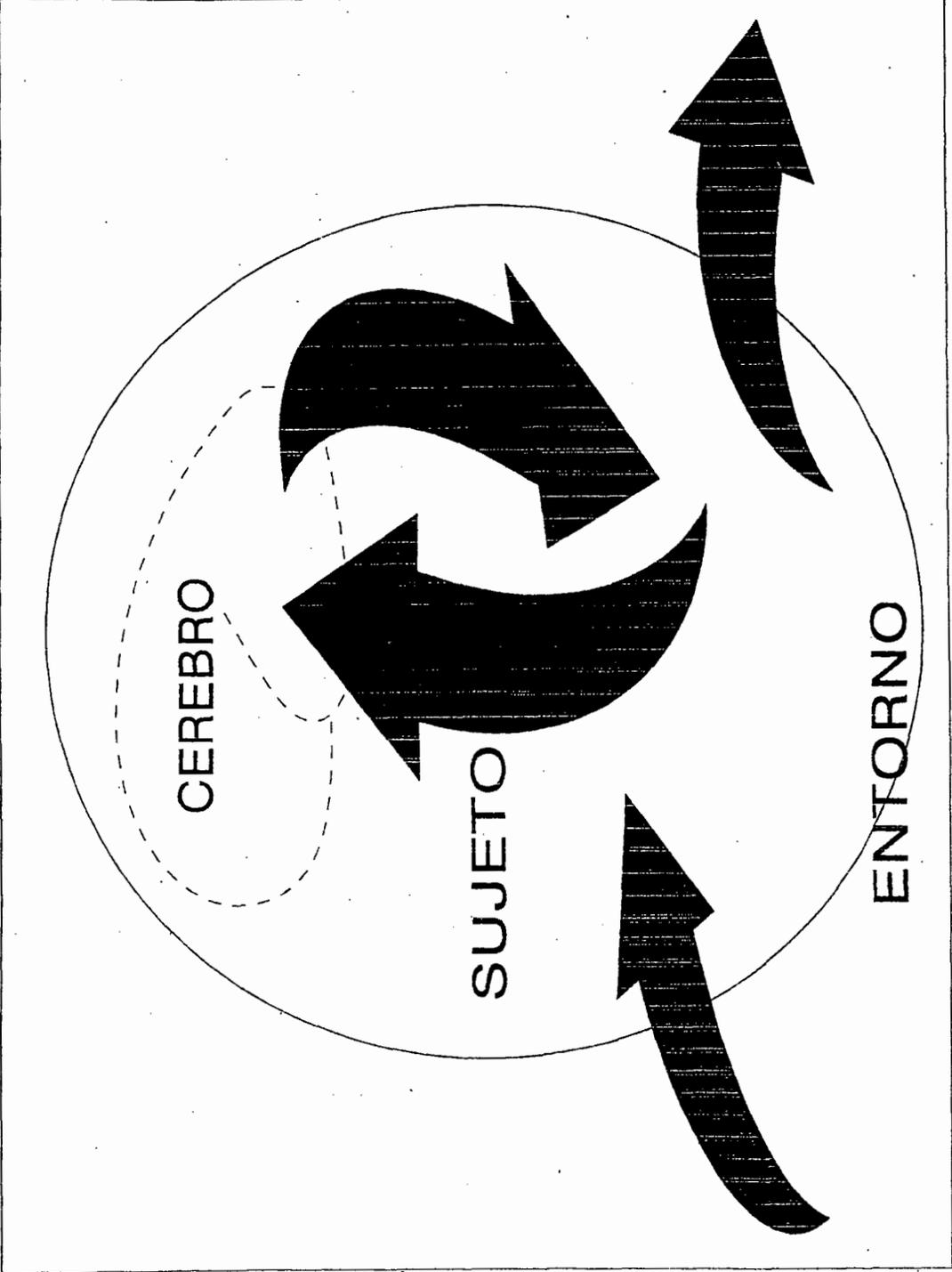
- 50.- Normile, H.J. and Altman, H.J.: Effects of combined acetylcholinesterase and serotonergic receptor blockade on age-associated memory impairments in rats. *Neurobiol. Aging*. 13 (6):735-740. 1992.
- 51.- Curtamira, N.O., Seve, B., Lebreton, Y. and Ganier, P.: Effect of dietary tryptophan on muscle, liver and whole-body protein synthesis in weaned piglets: relationship to plasma insuline. *Br. J. Nutr.* 66:423-435. 1991.
- 52.- Schaechter, D.J. and Wurtman, R.J.: Tryptophan availability modulates serotonin release from rat hypothalamic slices. *J. Neurochem.* 53 (6):1925-1933. 1989.
- 53.- Cooper, J.R., Bloom, F.E. and Roth, R.H.: Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. *El Manual Moderno*. México. 1984.
- 54.- Pardridge, M.W. and Fierer, G.: Transport of tryptophan into brain from the circulating albumin-bound pool in rats and rabbits. *J. Neurochem.* 54 (3):971-976. 1990.
- 55.- Saito, K., Nagamura, Y., Ohta, Y., Sasaki, E. and Ishiguro, I.: Characterization of L-tryptophan transport into liver in suckling rats. In: *Kinureine and serotonin pathways*. Shwarzz, R. et al. (eds.). Plenum Press. NY 1991. 641-644.

- 56.- Delgado, P.L., Charney, D.S., Price, L.H., Landis, H. and Heninger, G.R.: Neuroendocrine and behavioral effects dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci.* 45:2323-2332. 1989.
- 57.- 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.
- 58.- Higgins, G.A., Bradbury, A.J., Jones, B.J. and Oakley, N.R.: Behavioral and biochemical consequences following activation of 5-HT₁-like and GABA receptors in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacol.* 27 (10):993-1001. 1988.
- 59.- Hong, Y. and Krnjevic, K.: Serotonin blocks the facilitatory action of muscarinic agents in the hippocampus in vivo. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 67:47-53. 1989.
- 60.- Bertholet, J.Y. and Crusio, W.E.: Spatial and non-spatial spontaneous alternation and hippocampal mossy fiber distribution in nine inbred mouse strains. *Behav. Brain Res.* 43 (2):197-202. 1991.

- 61.- Maura, G. and Raiteri, M.: Cholinergic terminals in rat hippocampus possess 5-HT_{1b} receptors mediating inhibition of acetylcholine release. *Eur. J. Pharmacol.* 129 (3):333-337. 1986.
- 62.- Goodwin, G.M., Cowen, P.J., Fairburn, C.G., Parry-Billings, M., Calder, P.C. and Newsholme, E.A.: Plasma concentration of tryptophan and dieting. *Br. Med. J.* 300:1499-1500. 1990.
- 63.- Carli, M., Tatarczynska, E., Cervo, L. and Samanin, R.: Stimulation of hippocampal 5-HT_{1a} receptors causes amnesia ansyolitic-like but not antidepressant-like effects in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 234 (2-3):215-221. 1993.
- 64.- Blozovsky, D. and Hess, C.: Hippocampal nicotinic cholinergic mechanisms mediate spontaneous alternation and fear during ontogenesis but not later in the rat. *Behav. Brain Res.* 35 (3):209-220. 1989.

Fig. No. 1

La conducta es el resultado de la interacción del individuo con su entorno. El entorno abarca tanto el medio interno del sujeto como el externo y la información que aquel recibe de ambos es integrada por el sistema nervioso central a nivel del cerebro.



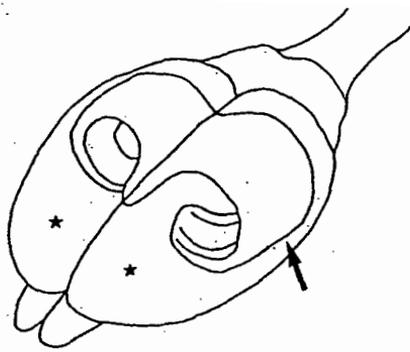
CEREBRO

SUJETO

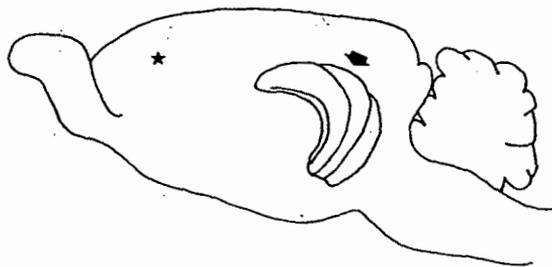
ENTORNO

Fig. No. 2

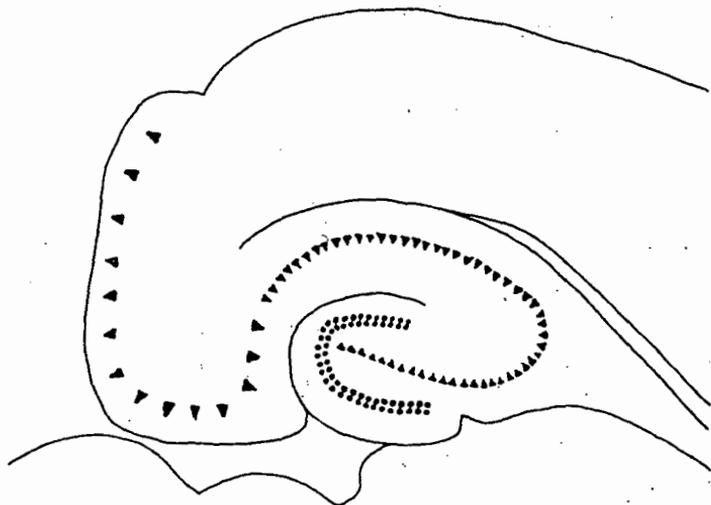
Representación esquemática de la localización topográfica bilateral del hipocampo (flechas) desde una perspectiva dorsolateral (a) dentro de los hemisferios cerebrales (estrellas) y desde una vista mediosagital (b). En c, se representan topograficamente las regiones de la formación hipocampal en un corte coronal con respecto a su eje transversal.



a



b



c

Fig. No. 3

Inervación colinérgica en el cerebro de rata, la que hacia el hipocampo (zona punteada) se origina de neuronas en el Area septal, particularmente del septo medial (MS) y de la banda diagonal de Broca (VDBB).

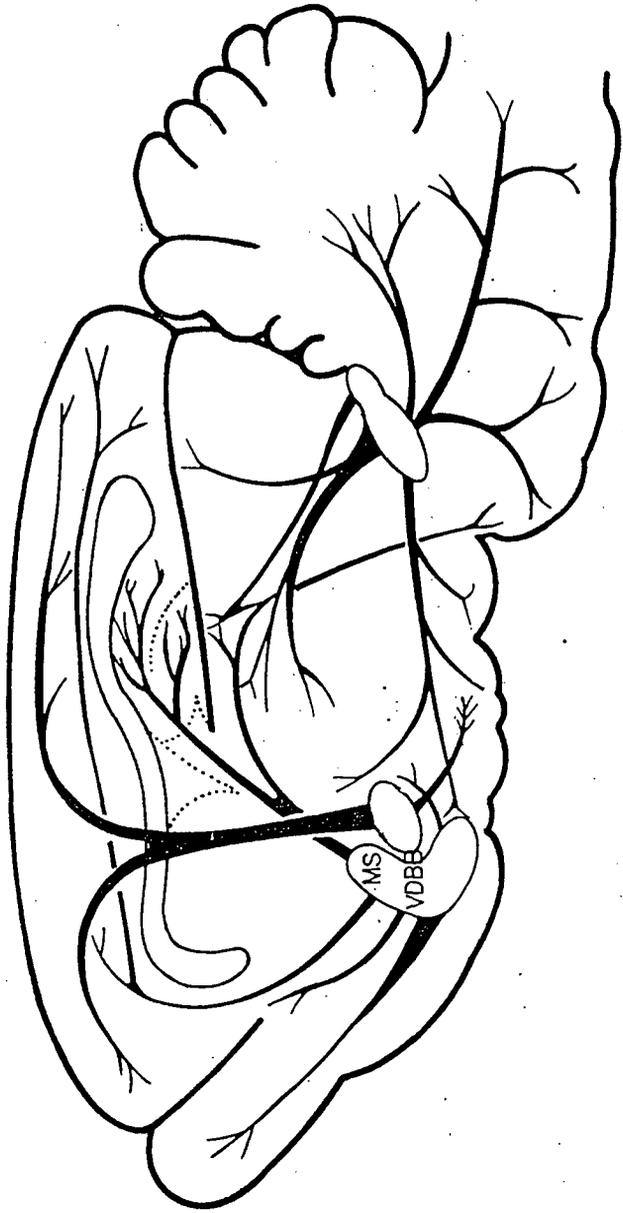
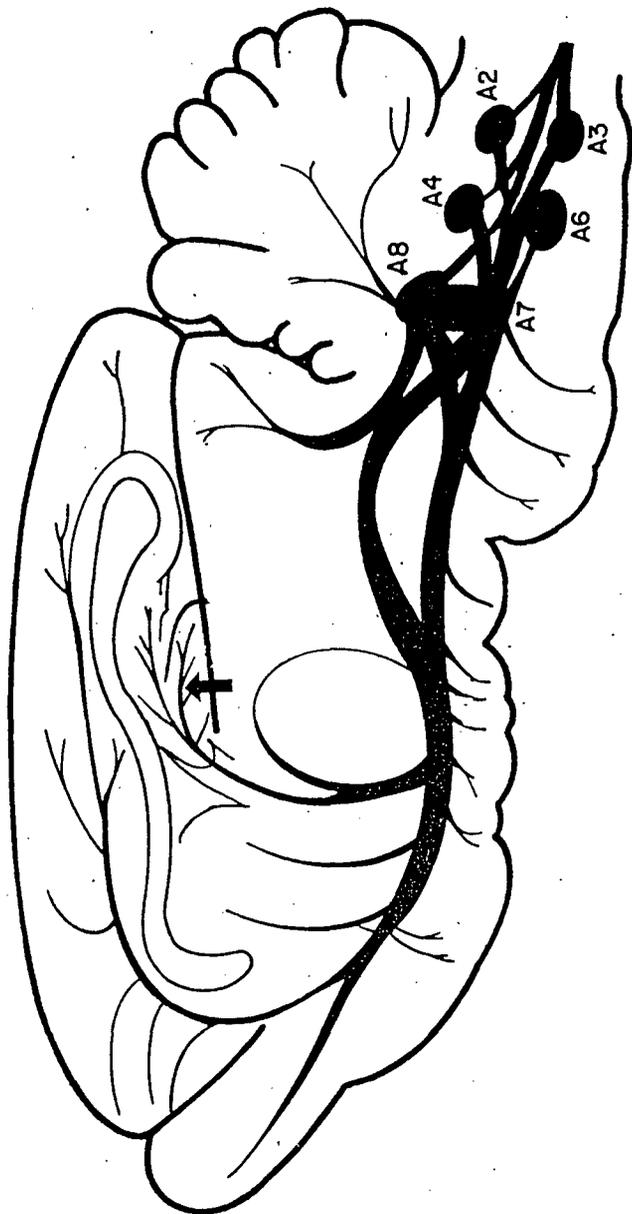


Fig. No. 4

Diagrama de la inervación serotoninérgica en el cerebro de la rata. Esta se origina de los núcleos del rafé localizados en la formación reticular del tallo cerebral (A#), de los que del rafé medial y dorsal inervan al hipocampo (flecha).



No. 5

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

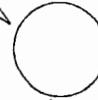
competencia por el transporte
con otros aminoácidos

Triptofano

⇌ unido a albúmina

BARRERA

HEMATOENCEFALICA



CEREBRO

Triptofano

↓ triptofano hidroxilasa

5-hidroxitriptofano

↓ triptofano descarboxilasa

5-hidroxitriptamina

↓ monoamino oxidasa

Acido 5-hidroxiindolacético

TABLA No 1.

Composición de las dietas utilizadas en el estudio.

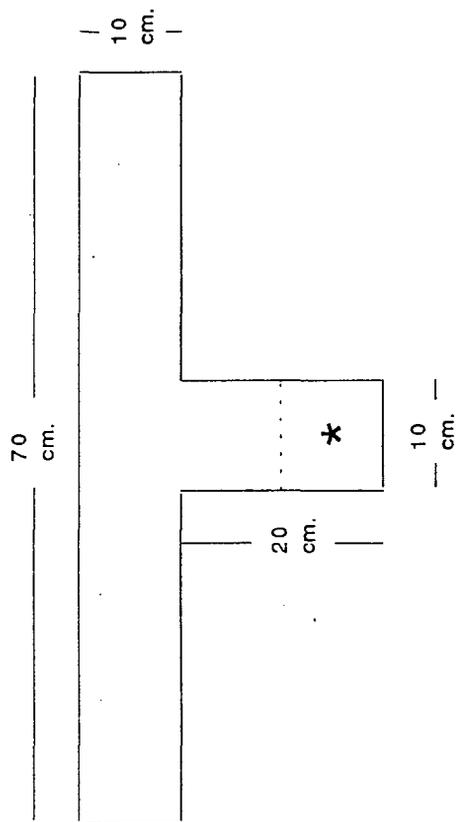
(gr/ 100 gr de dieta).

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. No. 6

Diagrama del laberinto "T", utilizado para la realización de las pruebas conductuales de alternancia espontánea.

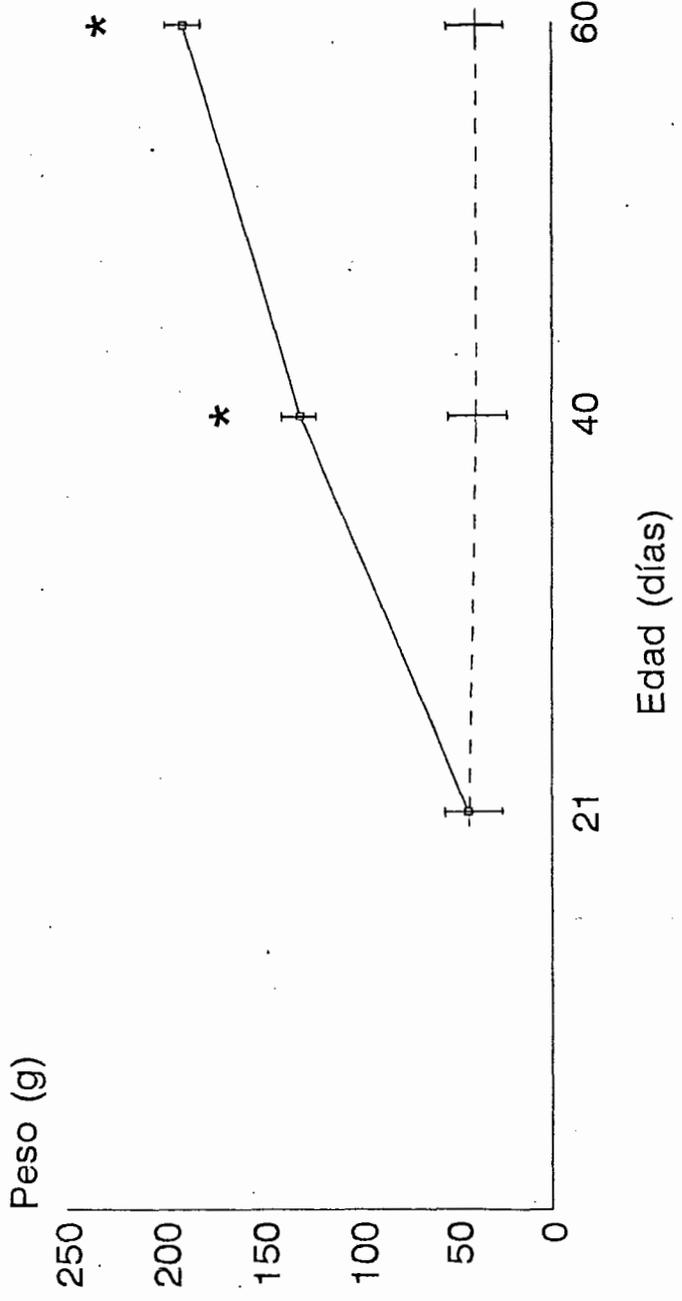


* posición del animal al inicio de la prueba.

Fig. No. 7

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

Control Experimental

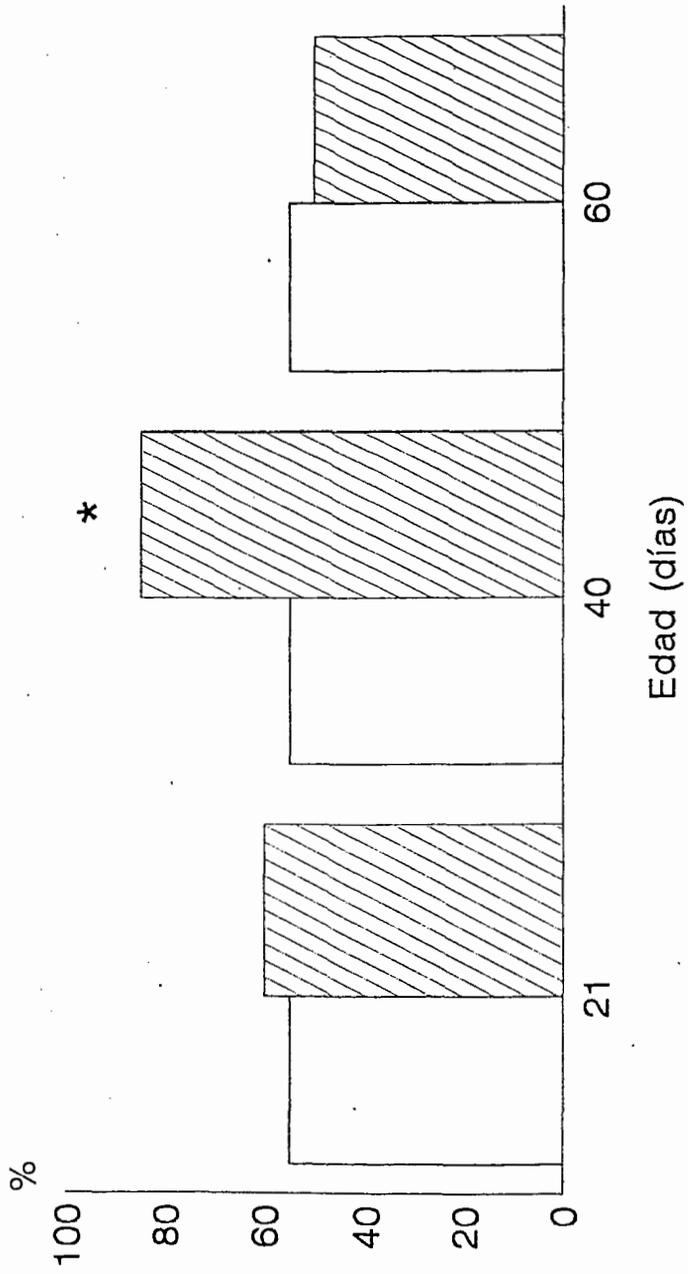


p < 0.0001

Fig. No. 8

Porcentaje de alternancia espontánea en un laberinto "T".

Control Experimental



p < 0.04

Universidad de Guadalajara



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

1480/94

C. MARIA ESTHER OLVERA CORTES
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 CAPACIDAD DE ALTERNANCIA ESPONTÁNEA 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

Guillermo Barba Calvillo
BIOL. GUILLERMO 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.

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 Esther Olvera Cortés
código número 084505293 con el título EFEECTO DE LA RESTRIC-
CION POSTNATAL CRONICO DE TRIPTOFANO SOBRE LA CAPACIDAD DE ALTERNANCIA
ESPONTANEA DE LA RATA.
consideramos que reúne los méritos necesarios para la impresión de
la misma y la realización de los exámenes profesionales
respectivos.

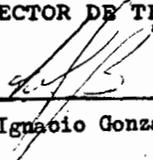
Comunicamos lo anterior para los fines a que haya
lugar.

A T E N T A M E N T E

Guadalajara, Jal. a 12 de Mayo

199 95

EL DIRECTOR DE TESIS


M. en C. Ignacio González Burgos

SINODALES

1. Dr. Fernando Alfaro Bustamante
Nombre completo

Firma

2. Dr. Victor Alcaraz
Nombre completo

Firma

3. Mtro. Emilio Ribes Iniesta
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.

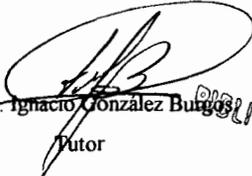
PRESENTE.

Por éste conducto hago constar ante Ud. que la Pasante de Biología, C. MARIA ESTHER OLVERA CORTES, ha concluido satisfactoriamente sus actividades académico-científicas relacionadas con su Tesis de Pregrado, titulada "EFECTO DE LA RESTRICCIÓN POSTNATAL CRÓNICA DE TRIPTOFANO SOBRE LA CAPACIDAD DE ALTERNANCIA ESPONTÁNEA, 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



BIBLIOTECA CENTRO

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL