Informática neuronal. Homenaje de un ex-becario del Instituto Cajal

* * *

Por Diego JORDANO BAREA

Dos razones me mueven a intervenir en este homenaje a don Santiago Ramón y Cajal: haber sido becario de su Instituto, en 1944, y tener dedicado nuestro departamento al cultivo de neuronas, tratando de descubrir cómo codifican, guardan y recuperan la información.

Con la beca que me concedió la Dirección general de ganadería, del ministerio de agricultura, trabajé en Madrid, en la tercera planta del edificio de la calle Alfonso XII, con uno de los últimos discípulos de nuestro premio Nobel: el profesor Dr. don Julián Sanz Ibáñez. Por entonces él investigaba las lesiones que el virus de la parálisis infantil produce en las placas motoras de los músculos de ratones blancos inoculados artificialmente. Sanz Ibáñez me dirigió mi trabajo de adaptación del virus variólico ovino a la membrana corioalantoidea de embrión de pollo, que me sirvió para obtener el diploma de estudios superiores de veterinaria. Me asignó la mesa que había dejado vacante Alfredo Carrato al ocupar la cátedra de histología de la Universidad de Salamanca.

Al poco tiempo vino a trabajar, en otra mesa próxima, Bráñez Cepero, hasta que obtuvo su cátedra de histología.

Carrato había dejado una profunda huella de simpatía y prestigio personal, que corroboré al tratarle luego como director del nuevo Instituto Cajal, instalado en el Centro de investigaciones biológicas, del C.S.I.C., en la calle Velázquez.

El trabajo intenso y mi timidez restringían mucho mis contactos con los científicos del Instituto. Los más próximos a mí fueron los del grupo de Marcilla, especialista en levaduras, y el grupo de Sanchiz Olmos, que investigaba sobre trasplantes óseos en animales de laboratorio. Algo ayudé en las necropsias y análisis microbiológicos del material que ellos me enviaban

BRAC, 109 (1985) 41-48

como respuesta a mi ofrecimiento de colaboración, que surgió a raíz de terminar mi estancia preparatoria en el Instituto de biología animal, con Blanco Loizelier, principalmente, y con Faustino Manso.

Un personaje fantasma del Instituto Cajal era don Fernando Castro, famoso discípulo del sabio aragonés. Tan original como bohemio y desordenado, apenas se le veía, porque trabajaba de noche. Su mesa estaba plagada de botes con piezas fijadas, y tenían fama las riñas que caían sobre quien se atreviera a limpiar u ordenar su mesa.

A medida que profundizaba en mis lecturas sobre el sistema nervioso (SN) crecía mi conocimiento directo de la fama internacional de Cajal; el más citado de los científicos de su tiempo. Aún hoy su colosal obra es conocida, respetada y consultada. Mucho he admirado también su proselitismo científico, por el número y prestigio de sus discípulos. En 1935, siendo estudiante universitario, tuve la suerte de trabajar, en Madrid, en un laboratorio fundado por don Pío del Río Hortega, en el edificio de la Fundación del Amo, junto a la actual residencia de investigadores del C.S.I.C., en la calle Pinar. En la Universidad de San Bernardo oí decir que a su laboratorio podían ir los estudiantes que quisieran, sin más trámite que pedirlo verbalmente. Todo lo que me exigieron fue que llevara una bata blanca y una caja de cubreobjetos. Me asignaron una mesa, y a partir de las ocho de la tarde, terminadas mis clases, en el laboratorio de Río Hortega aprendí los secretos de las impregnaciones argénticas y demás técnicas que hicieron famosa en el mundo la escuela española de histología. Aquello era un seminario de vocaciones juveniles, bien guiadas por unos extraordinarios y desinteresados maestros.

Pese a los gigantescos avances de la biología molecular subsisten dos grandes desafíos a la ciencia de la vida: la diferenciación celular y el proceso de información en el SN.

El libro de Karrer, Cohen y Tueting: *Brain information: event-related potentials,* publicado en 1984 por la Academia de Ciencias de New York, resume los más recientes y principales esfuerzos dedicados a resolver este enigma, mediante la implantación de electrodos epicraneales, pero los registros de la actividad eléctrica cerebral son tan complejos que ni aun el análisis de componentes principales extrae conclusiones claras sobre cómo un sujeto realiza la más simple de las tareas; y, lo que es más llamativo, ni siquiera hay una idea precisa de lo que es un componente.

Como bien dice Vaughan, los fenómenos eléctricos registrados obedecen a la ley de Ohm; y los magnéticos, a la de Biot-Savart, pero se necesitan modelos matemáticos de los campos eléctricos y magnéticos que pueden generar las diversas estructuras del SN. En palabras de Okada, hay que indentificar el circuito neural, para conocer su localización y la secuencia con que entran en funcionamiento sus elementos activos, en el momento en que el sujeto realiza una tarea sencilla. La localización de las áreas activas, en función del tiempo, puede hacerse magnéticamente, y si se introducen en un modelo de circuito neural los parámetros hallados mediante esta técnica de localización, entonces las variaciones de la energía total que provoca la acti-

vidad neural se pueden determinar eléctricamente. Desgraciadamente, las dificultades teóricas y prácticas de este tipo de investigaciones son muy grandes.

Eccles (1977) supuso la existencia de un mundo cerebral puramente físico, que funciona mediante procesos bioquímicos y electrofisiológicos; un mundo metafísico, que es el que gobierna nuestro pensamiento y nuestros actos; y una comunicación entre ambos, mediante el cerebro unificador, compuesto por los módulos corticales «abiertos» del hemisferio dominante. El potencial de aptitud o disponibilidad es el que indica al investigador que la conciencia actúa sobre el substrato físico. Pero Lüder Deecke sostiene que no hay motivo para considerar que la conciencia esté fuera de los límites de las ciencias naturales y cree que la mente consciente no sería otra cosa que el almacenamiento y el flujo de información en nuestro cerebro. La teoría nos permite evaluar la información prescindiendo de sus dimensiones espaciales y temporales, pero como la información no trasciende los elementos que la conservan y procesan, el dualismo apuntado anteriormente no es necesario. Para Deecke «el potencial de aptitud o disponibilidad...», «... es un indicador de que la información está influyendo por las estructuras cerebrales antes de que se ejecute cualquier movimiento. Lo único que percibimos es que los cables están calientes pero aún no podemos leer los mensajes que hay en ellos».

Curiosamente, Martin Halladay corona el enorme esfuerzo de investigación experimental contenido en las 768 páginas de los An. N. York Aca. Sci., v. 425, con estas palabras: «Somos ricos en cuanto a datos experimentales y pobres en teoría. Es hora de lo que podríamos llamar especulación controlada». «...Necesitamos más ideas teóricas, para comprobarlas, rechazarlas o adoptarlas». «Hay que ir más allá de los confines de nuestros datos de ERP (= potenciales relacionados con un hecho) en busca de nuevas ideas».

Una especulación controlada es lo que deseo aportar, en este acto conmemorativo, como homenaje a Cajal.

Me atrevo a decir que dentro de esta década llegaremos a determinar biofísicamente el proceso de codificación, memorización y recuperación de la información cerebral. Manejo y programo ordenadores electrónicos desde 1964 y eso me hace creer que el fundamento codificador y memorizador que utilizan las células nerviosas neuronales debe ser tan sencillo como el de nuestros ordenadores. Por eso he propuesto un modelo de «neurona sabia» (gnómica). Por correspondencia entre forma y función (un principio general de biología) infiero que la enorme superficie externa de la membrana de las neuronas no ganglionares, más el área de todas las membranas internas que rodean el núcleo (grumos de Nissl), extraordinariamente extensa en las neuronas, deben ser el soporte físico de la gigantesca memoria que requiere la retención y proceso digital de imágenes y conceptos, en tiempo real, pues se calcula que una parcela microscópica de cerebro procesa una cantidad de información equivalente a más de un millón de bitios por segundo.

Hace tiempo que sostengo que las membranas son circuitos impresos

que actúan como programas de su entorno. Me llama la atención el parecido existente entre su estructura trilaminar proteínica-lipídica-proteínica y las tres capas de un semiconductor o de un transistor: base-unión-emisor (por ejemplo en una oblea o *chip* de tipo npn). Es sabido que cualquier unión semiconductora np (negativa-positiva) actuará como un diodo. La pequeñísima corriente que pasa por la unión de polarización directa (desde la base al emisor) genera una corriente grande en la parte inversamente polarizada del transistor, que se dirige hacia la región negativa (n), que actúa de colector.

Si consideramos que la capa lipídica de una membrana biológica es un cristal líquido y las proteínas son su barniz (*dope*), parece evidente que diversas impurezas, por difusión, pueden formar semiconductores n (caso del fósforo) o p (caso del boro).

Uno queda sorprendido cuando compara una fotomicrografía de una oblea de microprocesador y el modelo de membrana de Singer y Nicholson (1972). Cuando concebí la célula como un microordenador (1966) no podía entender la vida como un proceso de información puramente genético, porque la transcripción de ADN a ARN-m y su ulterior traducción a péptido, en los ribosomas, termina ahí; por consiguiente el dogma central de la biología molecular no abarca más que este primer paso fundamental.

En pasos posteriores, péptidos, prótidos y proteidos ocupan su lugar y desempeñan su función específica en una posición predeterminada, es decir programada, de la misma manera que un programa principal va generando resultados que llaman y ponen en acción a sucesivos subprogramas, no sin colocar tales resultados en posiciones de la memoria perfectamente definidas.

Para mí, memorias son las membranas celulares; sobre todo las de las neuronas. Su fina estructura configura circuitos y puertas lógicas reversibles, a modo de puertas de Fredkin, que tanto se parecen a las bombas de sodio y de potasio; y una delicadísima y precisa fluídica aseguraría las altas funciones neuronales. Un número de 10.000 conexiones por neurona es corriente y se han contado hasta 60.000. El grafo resultante tiene que ser asombrosamente complejo, sólo desde un punto de vista topológico. Ya es sorprendente en la masa cerebroide de una mosca: *a fortiori,* en el encéfalo humano.

Postulo que las membranas son matrices que guardan la información codificada en forma de ceros y de unos: un estado de membrana con potencial eléctrico positivo sería equivalente a un cero (potencial de reposo) y un estado de membrana con potencial eléctrico negativo equivaldría a un uno. De la misma manera un punto polarizable equivale a un cero cuando su polaridad sea norte; y a un uno cuando adquiera polaridad sur.

Con ceros y unos no sólo se puede codificar toda la literatura universal (igual que se haría en Morse, con puntos y rayas), sino toda la pintura y toda la música conocida.

Experimentos con ferritina cationizada parecen demostrar que las cargas negativas de las membranas de ciertas células no se disponen al azar, lo que equivale a decir que contienen información. El enigma radica en saber cómo se lee y cómo se transmite esa información. En un ordenador electró-

nico la información se archiva y se transmite en ristras de ceros y unos. Cuando cargo un programa desde cinta magnética a la unidad central de mi ordenador personal y veo pasar por pantalla de TV las bandas constituidas por las señales de alto y de bajo voltaje, que codifican las instrucciones escritas finalmente en lenguaje binario (de ceros y unos), no puedo por menos que pensar que la transmisión nerviosa tiene que ser muy parecida, porque los axones portan información binaria mediante modulación de la frecuencia de los potenciales de acción. En efecto, una neurona excitada por un microelectrodo descarga una serie de impulsos (potenciales de acción) que se registran gráficamente como picos. Si asigno a cada pico el valor uno; y a cada intervalo, correspondiente a un potencial de reposo, el valor cero, la salida por el axón de la neurona es una cadena binaria portadora de información (como en un ordenador). Pero cada estímulo produce una descarga diferente. Toda neurona reconoce uno o varios estímulos y transmite cada impulso de salida por la sinapsis o puerta que corresponde al valor numérico binario del impulso.

Según esto, cada neurocélula actuaría como la instrucción GO TO (I, J, K, L, M) E, del lenguaje Fortran: es decir dirigiendo el mensaje hacia la rama axónica I cuando el estímulo E alcanza el valor entero supraliminar más bajo; hacia la salida o puerta K si E llega a tener el valor entero J, y así sucesivamente.

Al reconocimiento de la forma del estímulo sigue su clasificación y su retransmisión codificada hacia un predeterminado y específico destino (un receptor o un efector). Esta puede ser la base de un fecundo algoritmo de inteligencia artificial que, aparte de su utilidad práctica, nos haga comprender mejor el funcionamiento cerebral. De hecho se utiliza empíricamente para clasificar minerales, plantas o animales mediante claves taxonómicas; y científicamente mediante taxonomía numérica. Ante un ejemplar desconocido el grado de nuestra incertidumbre es máximo. En cada paso la clave taxonómica exige el reconocimiento formal de si el espécimen tiene o no una o cierto número reducido de caraterísticas. En cada paso del proceso nuestro conocimiento, que era nulo, se incrementa en un bitio (= bit = unidad de información binaria). Por ejemplo:

IF E = "unicelular" THEN GO TO 200 ELSE 560

Que el SN esté formado por una red de ordenadores digitales tiene la ventaja de que éstos son mucho menos sensibles que los ordenadores analógicos a las perturbaciones al azar, por ruido o por pequeños cambios en el circuito. La mayor fiabilidad de los ordenadores digitales, sobre todo en operaciones complicadas, se logra a costa de una gran complicación de circuitos, pero el SN es una maravilla en cuanto a su increíble riqueza de conexiones (unos cien billones de sinapsis). Además, casi todos los ordenadores analógicos suelen construirse para una función específica, y si se desea cambiar de programa hay que cablear (variar las conexiones de ciertos cables). En cambio, el SN, como los ordenadores digitales, es capaz de llevar a cabo muchas y muy diversas tareas, mediante programas diferentes, sin

cambiar la disposición espacial de sus conexiones, siempre que encuentre una instrucción de salto, tanto si es condicional como incondicional, puesto que dispone de una lógica combinatoria basada en puertas y (AND), O (OR) y NO (NOT); o en sus inversas. Además, una salida o puerta puede ser capaz de activar un cierto número de puertas idénticas (*fanout*); y este número se incrementa si existen seguidores o amplificadores no inversores. De ese modo u otros parecidos el SN filtra y amplifica portentosamente señales mínimas.

Buena parte de esta especulación «controlada» ha entrado ya en el terreno experimental, gracias a los trabajos de Cohen, Dávila, Salzberg, Grivald y Waggoner. Entre 1973 y 1983 fueron capaces de visualizar la corriente nerviosa tras convertir las señales eléctricas en señales luminosas, por transducción mediante un colorante que se fija a la membrana neuronal sin dañarla. La actividad eléctrica nerviosa desencadena en el fluorocromo la emisión de luz fluorescente; en un colorante apropiado modifica la absorción de la luz. La imagen microscópica de una preparación de tejido nervioso, teñida *in vivo* y ampliada 40 veces sobre una placa cuadrada que contiene 10 x 10 diodos, se envía a un fotomultiplicador, pasa a un ordenador electrónico que recompone la imagen final y manda a la pantalla gráfica el trazado lineal de las variaciones ópticas que corresponden a las nerviosas, en tiempo real. La proeza la realizaron la Universidad de Yale, el Amherst College y el Instituto Weizman de Israel. En este último Grinvald y col., en 1982, consiguieron un sensacional registro óptico de la actividad del hipocampo de rata; región relacionada con los procesos de memorización.

Mi propuesta experimental, que ofrezco como modesto homenaje a Cajal, es la de utilizar dicha técnica sobre células ganglionares disociadas, mantenidas en cultivo en placas de Petri. Hay que sembrar las neuronas sobre trocitos de cubreobjetos revestidos de colágeno u otro substrato apropiado, para poderlas colocar en la placa como uno quiera, de modo que al crecer sus axones formen circuitos neuronales sencillos, previamente diseñados por nosotros. Por ejemplo: neurona-neurona; neurona-glía; neurona-fibra muscular; neurona-neurona-neurona; dendrita-dendrita; etc. Así prodríamos llegar a establecer circuitos nerviosos de progresiva complejidad, para investigar en ellos la naturaleza de la clave informática de sus componentes, independientes somáticamente, como demostró Cajal, pero conexos sinápticamente en circuitos miniaturizados hasta tal punto que constituyen un sistema informático portátil, de un peso y de un volumen increiblemente bajos y de una potencia y eficacia que es dudoso que puedan alcanzar los ordenadores de la quinta generación.

A nuestro cerebro se le ha llamado «ordenador personal en estado líquido». Pesa 1.350 gramos, por término medio, y consume 20 watios por hora. Ciertamente la cantidad de agua que contiene es el 77%, lo que no quiere decir que sea líquido, ni mucho menos. Más exacto es considerarlo como una inmensa red de unos diez mil millones de neuronas (o ultramicoordenadores) conectadas por centenares de billones de sinapsis, en la cual se ha llegado a una miniaturización límite, gracias a que sus piezas son macromolé-

culas y membranas inmersas en agua. Este superordenador, que de estar construido con los materiales de los cerebros electrónicos tendría las dimensiones de un gran edificio de 22 pisos, funciona reversiblemente, según los principios de la mecánica cuántica, como los ordenadores reversibles cuánticos que propusieron Benioff y Feyman, que aún no se han construido. Las leyes de la mecánica cuántica que rigen las interacciones de las partículas serían formalmente idénticas a las reglas o tablas de salida de las correspondientes puertas lógicas reversibles. Basta con que el valor del espín de una partícula cambie en función de los espines o giros de las partículas próximas para que el espín resultante, de la partícula considerada, corresponda a una de las salidas de una puerta lógica (Bennett y Landauer, 1985).

Este superordenador de ordenadores de ultramicroordenadores, que es el SN, debe tener un espacio central en el que aparezcan integradas las informaciones esenciales del mundo interno (propiocepciones) y del perimundo. La percepción de ese espacio, en tiempo real, sería la intuición inmediata de los hechos subjetivos; en otras palabras: su CPU o conciencia psicológica.