



## **EL RECEPTOR IONOTRÓPICO DE GLUTAMATO ACTIVADO POR N-METIL-D-ASPARTATO, MOLÉCULA CLAVE DE LA CONCIENCIA**

**L. Lareo**

*Departamento de Nutrición y Bioquímica, Facultad de Ciencias,  
Pontificia Universidad Javeriana, Cra. 7ª No. 40-62, Bogotá, Colombia  
llareo@javeriana.edu.co*

### **RESUMEN**

Este trabajo presenta la propuesta de que una molécula, de relativo reciente conocimiento: el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA), es la molécula clave de la conciencia. Esta propuesta que se enmarcaría en lo que se puede llamar un Correlato Molecular de la Conciencia (CMC) va más allá de las propuestas hechas por el premio Nóbel Francis Crick y Christof Koch cuando iniciaron esta ruta de investigación con lo que denominaron el Correlato Neuronal de la Conciencia (CNC) y de la propuesta de Hans Flohr, centrada también en el iGluR-NMDA, pero fundamentada sólo en el papel que éste tiene en los procesos de anestesia. El CMC se justifica en aspectos no considerados hasta ahora como su expresión en corteza cerebral, las modificaciones moleculares subyacentes a los denominados estados alterados de la conciencia (EAC) y las diferencias de composición evidenciadas entre animales y el hombre.

**Palabras clave:** conciencia, modelos, NMDA, receptores, teorías.

### **ABSTRACT**

This work presents the proposal that a molecule, discovered relatively recently: the ionotropic glutamate receptor activated by N-methyl-D-aspartate (iGluR-NMDA), is the key molecule for consciousness. This proposal that it be called a Molecular Correlate of Consciousness (MCC) goes beyond the proposals made by the Nobel Laureate, Francis Crick, and Christof Koch when they began this line of research with what they named the Neuronal Correlates of Consciousness (NCC) and Hans Flohr's proposal, also centered on iGluR-NMDA but based only on the role that the receptor has in anesthesia. The concept, MCC, is justified by aspects which have not been considered up to now such as its expression in the cerebral cortex, the molecular modifications which underlie the so-called altered states of consciousness (ASC) and the demonstrated differences in molecular composition noted between animals and man.

**Key words:** consciousness, model, NMDA, theories, receptors.

## INTRODUCCIÓN

Sin lugar a duda la más alta cumbre de la evolución del sistema nervioso es la más evidente y a la vez la más compleja de las funciones cerebrales: la conciencia. El tema de la conciencia ha ocupado un lugar de estudio preponderante en la filosofía y la psicología. Recientemente otras disciplinas, como la bioquímica, la fisiología y en general las neurociencias han incursionado en el tema. El estudio científico desde las ciencias positivistas y reduccionistas, enfoque en el que se enmarca este artículo, ha comenzado y se ha convertido en una prioridad las investigaciones modernas sobre los procesos cerebrales. En la última década muchos grupos de investigadores tienen este tema como una de sus prioridades (Edelman, 1992, Crick, 1994, Rosner y Raichle, 1994, Damasio, 1994, Llinás y Paré, 1991). Este abordaje es esencial no sólo para incrementar el conocimiento sobre las funciones cerebrales y la comprensión de la especie humana sino para visualizar su supervivencia y un futuro más promisorio de la misma. El actual resurgimiento de los estudios sobre la conciencia están avalados y soportados por los más recientes avances tecnológicos de la medicina como son la posibilidad de realizar imágenes funcionales del cerebro, la tomografía de emisión positrónica (PET) y las posibilidades de relacionar procesos psicológicos con estructuras funcionales. Muchas instituciones académicas han tomado este tema como una de sus más importantes tareas, por ejemplo, la Universidad de Tucson, Arizona, ha establecido un seminario bianual sobre el tema en el que reúne los más prestigiosos científicos del mundo para consolidar, actualizar e integrar un cuerpo de conocimiento profundo sobre la conciencia. También se ha vuelto famoso el seminario, del que ya han existido varias ediciones, del Instituto de Neurociencias de Zurich, llamado Conciencia: de la filosofía a las neurociencias.

Sin embargo, se debe tener cuidado con este abundante crecimiento de trabajos, artículos y libros ya que, como lo ha planteado Christoff Koch, muchos de los trabajos son meras especulaciones sin estar fundamentados en un cuerpo sólido de datos (Russo, 1999). En este momento del desarrollo científico, luego del éxito del Proyecto Genoma Humano (Lele, 2003) al iniciar el proceso de generar el conocimiento necesario para saber porqué somos como somos y luego de los primeros diez años de constituirse el Proyecto Cerebro Humano (Shepherd *et al.*, 1998) que nos brindará la posibilidad de entender nuestros procesos cerebrales; se ha generado, como lo llamó Russo<sup>2</sup>, una disciplina científica empírica que estudia la conciencia.

## ANTECEDENTES

En la historia reciente el estudio de la conciencia estuvo centrado en los aportes desde la psicología. Esto se retomó como tema importante a finales del siglo XIX y con algunos altibajos se ha sostenido hasta estos albores del siglo XXI. Wundt (1888), Titchener (1888), Helmholtz (1888) y Freud (Ornstein, 1991) se cuentan entre los nuevos iniciadores más reconocidos. Los dos primeros introdujeron y emplearon el método de la introspección para analizar las memorias y percepciones en forma de imágenes y sentimientos elementales. Los dos últimos, Helmholtz y Freud, llegaron a la conclusión que la percepción consciente es un producto de inferencias basadas en el conocimiento previo del mundo y las memorias de eventos pasados. Estos hallazgos son en buena parte la fundamentación de mucho de este trabajo en lo que se refiere a las bases moleculares de la memoria que subyace a los eventos de los que somos conscientes. Freud introduce el concepto de niveles de conciencia y presenta tres de ellos. El nivel consciente es el nivel en que operan todos nuestros procesos del pensamiento. Algo que se piensa, percibe o

entiende reside en este nivel consciente. Por debajo de este nivel está el preconsciente. Aquí residen los recuerdos y pensamientos que pueden emerger en cualquier momento hasta el nivel consciente en los cuales pueden influir fuertemente. Por debajo de estos dos niveles, reside el inconsciente, contenedor de los deseos, impulsos, recuerdos y pensamientos. Representan el volumen de la experiencia pasada del individuo. Todos estos tres niveles tendrán su correlato con la neuroanatomía de la corteza cerebral y del cerebelo como se presentará posteriormente. Todo este desarrollo conceptual y operacional de la conciencia fue interrumpido por los trabajos de Watson y su escuela conductista a principios del siglo XX y se necesitaron casi cincuenta años antes de que se reiniciaran los estudios de la conciencia. Para Watson y sus colaboradores (Morgan y Watson, 1917) la conciencia no existe y de todas formas es irrelevante para los procesos conductuales. Todo esto, en el fondo, tenía como sustrato la posición de René Descartes cuando concibió al hombre como constituido por dos esencias bien diferenciadas: la corpórea o soma, sujeta a las leyes de la naturaleza; la materia y la extracorpórea, la mente pensante, consciente, eterna, además de etérea. A pesar de las crecientes evidencias y conocimientos que muestran que la mente no es más que el conjunto de actividades desarrolladas en un cerebro material, sujeto de las leyes naturales y regido por genes, experiencias y la evolución aún hay personas de disciplinas científicas que de una u otra forma defienden este dualismo del ser humano. Notables de la ciencia se matriculan entre éstos como Charles Sherrington (Sherrington, 1933), Premio Nóbel de Medicina de 1932 y Wilder Penfield (Penfield, 1975). En épocas más recientes psicólogos como Julián Jaynes (1976) de la Universidad de Princeton, quien planeó cinco libros de los cuales publicó sólo los tres primeros consolidados en un tomo, revolucionó las

ideas sobre la conciencia y su aparición. Jaynes presentó la idea de que la conciencia humana no proviene de la evolución animal sino que es un proceso aprendido y consolidado durante los últimos tres mil años de evolución. Este nuevo paradigma tendría profundas implicaciones en muchos aspectos de nuestra psicología, historia, cultura y visión religiosa. La desafortunada reciente desaparición del profesor Jaynes en 1997 redujo el gran impulso de sus trabajos. Éstos han sido retomados y estimulados por la Sociedad de Julián Jaynes con sede en la ciudad de Henderson, Nevada. Este nuevo paradigma de la conciencia como producto de un proceso de aprendizaje constituye otro pilar fundamental para la propuesta hecha en el presente trabajo.

Otro gran afluente a la corriente actual de estudios de la conciencia lo constituyen el grupo de los denominados “neurofilósofos” que son un grupo de personas con profundo conocimiento de la filosofía del problema y de una disciplina científica diferente. En este grupo se cuentan personajes como Terrence J. Sejnowski (Churchland y Sejnowski, 1992), hoy en el Instituto Salk en la Jolla, California, experto en inteligencia artificial, Daniel Dennett (Denté, 1991), psicólogo; Patricia y Paul Churchland (Churchland, 1988) desde la filosofía como también David J. Chalmers (Chalmers, 1996) y Bernard J. Baars (Baars, 1997). Investigadores como Francis Crick y Christoff Koch (Crick y Koch, 1998) aceptan que el mayor potencial para el crecimiento de la comprensión de la conciencia radica a nivel neuronal. Ambos también reconocen que se requiere entender a profundidad las interacciones neuronales a nivel de las sinapsis y que es probable que este subyacente un mismo mecanismo de interacciones para procesos como la visión, el olfato, la audición, la memoria y la conciencia. Han reportado la hipótesis de que las oscilaciones estimuladoras del sistema

nervioso de 40 ciclos por segundo constituyen algo así como la huella dactilar de los mecanismos de la conciencia (Crick y Koch, 1995). Ellos fundamentan los procesos de la conciencia, a nivel molecular, en el neurotransmisor llamado acetilcolina (ACh). Otros autores como Tononi y Edelman (1998) proponen que la conciencia es más un proceso que una cosa tangible. Hans Flohr (Flohr *et al.*, 1998, Flohr, 1995), de la Universidad de Bremen, Alemania, ha propuesto que el sustrato molecular de la conciencia es el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA) basado, fundamentalmente, en la pérdida de la conciencia en los casos de anestesia.

Con este desarrollo histórico y conceptual de las aproximaciones a estudiar la conciencia se espera tener el suficiente antecedente para introducirnos en algunos de los aspectos de definición y formas de considerarla desde diferentes contextos teóricos y desde diferentes disciplinas.

## ASPECTOS TEÓRICOS SOBRE LA CONCIENCIA

Como lo describe Edelman (2003), y otros lo han expresado previamente, entre ellos el pionero del concepto, William James (1977) la conciencia es un proceso que surge de la interacción del cerebro, el cuerpo y el medio circundante.

Aceptando como definición de la conciencia la propuesta por Álvarez (1998), que dice: “*la conciencia es un proceso mental, es decir neuronal, mediante el cual nos percatamos del yo y de su entorno en el dominio del tiempo y del espacio*” en forma concomitante se aceptan, también, para ella una serie de condiciones y atributos, como son: al ser un fenómeno neuronal existe en el hombre y los animales, requiere de atención selectiva, manipulación de ideas abstractas, tiene capacidad de prede-

cir situaciones futuras, hace advertencia de sí mismo y de los demás, varía en el mismo individuo, es farmacológicamente modificable, implica fenómenos de percepción e implica memoria. Este último punto, es otro de los centros de la propuesta del presente trabajo.

Monin (1992), de la Academia Rusa de Ciencias, presenta un coherente sustrato teórico de donde se pueden derivar muchos de los conceptos con los que se trabajará y que se han enunciado hasta ahora. En su trabajo, bajo los fundamentos de la memoria artificial, él define inicialmente un sistema complejo, como “*un conjunto de elementos interconectados, interactuantes con su entorno, capaces de obtener información de ese entorno, de tomar decisiones y con un propósito claro*”. Este sistema complejo puede realizar el proceso de pensar que consiste en “*recibir información desde el medio circundante o desde el propio sistema, memorizar esa información y procesarla en el nivel subconsciente o en el consciente*”. Con estos antecedentes básicos, se define la conciencia, como “*el proceso de ejecución de un conjunto de algoritmos por el pensamiento, de un sistema complejo, consistentes en la comparación del conocimiento, intencionalidad, decisiones, y acciones con la realidad*”. A este nivel es importante precisar dos aspectos: a) la diferenciación clara en el idioma inglés de “*consciousness*” concepto que nos ocupa y “*conscience*”, relacionado a principios morales y que aun cuando el último depende del primero no se considerará mayormente en este trabajo. Esta diferenciación no existe en el idioma español, para el cual existe sólo el término conciencia en las dos acepciones; b) Burns, *et al.*, (2003), desde la neuroinformática han aportado claridad sobre los conceptos de dato, información y conocimiento. Como *dato* se toma el resultado de una medición cualquiera no estructurada, *información* son datos con estructura y significado y el *co-*

*nocimiento* está constituido por una información en el contexto de otra. Estas definiciones serán aceptadas a lo largo de este trabajo.

Una aproximación útil e integradora de los diferentes conceptos que involucran la conciencia está presentada en el trabajo de Block (1995). Este investigador propone cuatro conceptos, a saber: una conciencia accesible (A-conciencia); una conciencia fenomenológica (P-conciencia); una conciencia de supervisión o monitoreo (M-conciencia) y la autoconciencia (S-conciencia).

La conciencia accesible (A-conciencia) se refiere a la habilidad de expresar y actuar con base en la experiencia. La conciencia fenomenológica (P-conciencia) hace referencia a la naturaleza cuantitativa de la experiencia. La conciencia de monitoreo (M-conciencia) se refiere a los pensamientos acerca de las sensaciones y percepciones sentidas diferenciándolas de las sensaciones y percepciones en sí mismas. La autoconciencia (S-conciencia) hace referencia a los pensamientos sobre el conocimiento de sí mismo. Atkinson, *et al.*, (2000) proponen un modelo sencillo basado en dos dimensiones principales, con diferentes grados de compromiso o intensidad a lo largo de dichos ejes dimensionales. El primer eje dimensional se centra en la diferencia entre los procesos y sus representaciones. El segundo dimensional se basa en las diferencias entre lo especializado y no-especializado de la maquinaria para manejar la información, y se acepta que el cerebro se puede considerar modular. Esta última visión tuvo su máximo exponente en Marvin Minsky (1986), uno de los iniciadores de la inteligencia artificial, cuando en su famoso libro *The Society of Mind* presenta un modelo de cómo la maquinaria cerebral “pensante” puede ser generada, en forma completa, a partir de módulos o partes “no-pensantes”. Minsky es un exponen-

te del reduccionismo *explicativo*. En este reduccionismo se asume, rigurosamente, que el conocimiento de las partes permitirá explicar las propiedades del sistema como un todo. Esto significa, en el caso que nos ocupa en este escrito, que una vez comprendidas las propiedades de la moléculas y neuronas será posible demostrar que estas propiedades son las necesarias y suficientes para explicar fenómenos cerebrales como el aprendizaje, la memoria y la conciencia. A este nivel es importante aclarar algunos de los aspectos del reduccionismo en los que se enmarca este trabajo y la concepción misma del autor sobre los procesos mentales. El término reduccionismo tiene muchas acepciones (Mayr, 1982). Su forma más común es el denominado reduccionismo *constitutivo* en el cual el fundamento es el proceso de análisis de fenómeno complejo por la disección en sus componentes elementales. En el contexto del presente trabajo, significa pretender encontrar el correlato neuronal y molecular de la conciencia. Se puede demostrar que tales correlatos son necesarios para la existencia de la conciencia. En la práctica de este reduccionismo constitutivo se deben generar *pasos o etapas reductoras*. Por ejemplo, en el análisis de la actividad eléctrica molar de la corteza a una sola neurona, o de una neurona a las moléculas individuales en su membrana, es un paso reductor. Adicionalmente esta forma de reduccionismo involucre los denominados *pasos o etapas simplificantes*. Estos son pasos para facilitar el análisis experimental sin alterar la intencionalidad de los niveles de análisis. Por ejemplo, trabajar en el análisis de la actividad neuronal en un corte de tejido manteniendo el análisis a nivel celular, es un paso de simplificación. La forma extrema del reduccionismo es llegar a plantear una *teoría reduccionista*, esto es incluir todas las leyes y conceptos de un área en otra teoría más básica (Nagel, 1961). Un ejemplo sería el intento de reducir toda

la biología a las teorías físicas. Esto todavía no se ha logrado realizar.

## **TEORÍAS SOBRE LA CONCIENCIA**

En este breve acápite sólo se pretende mostrar la amplia gama de pensamientos desarrollados alrededor de la conciencia. Cada una de las teorías tiene un gran grupo de seguidores y otro igualmente grande de detractores. Es importante anotar que este trabajo se centra en las denominadas nuevas teorías científicas empíricas de la conciencia, no involucra, ni toma posiciones frente a los aspectos morales de la conciencia o de los individuos con conciencia; posteriormente se hace una breve discusión sobre este aspecto; ni se consideran los temas relativos a la fe y ciencias sapienciales y sus planteamientos sobre la conciencia.

En grandes grupos las teorías sobre la conciencia se pueden agrupar, según Carruthers (1996) en teorías neurológicas y cognitivas. Éstas últimas se pueden desagrupar en teorías representacionales de primer orden (FOR) y órdenes superiores (HOR). Las HOR se pueden subdividir en teorías basadas en la experiencia de orden superior (HOE) y de pensamiento de orden superior (HOT). Las HOT a su vez se subdividen en teorías de pensamiento de orden superior “actualistas” y de pensamiento de orden superior “disposicionalistas”. No se discutirá en detalle cada una de estas propuestas clasificatorias. Otra forma de ver las teorías neuronales es considerarlas teorías físicas en las que se identifican las propiedades de la conciencia con algunas propiedades físicas<sup>20, 41-49</sup>. Las teorías “intencionalistas” (teorías FOR según la anterior clasificación) como las propuestas por Tye (1995) y Dretske (1995) son aquellas en las que se iguala el ser mismo de la conciencia con las representaciones de algún tipo, éstas serán consideradas en la propuesta en alguna magnitud. Para ellos las emociones son el eje central de la conciencia. La de-

nominada Teoría Global de Trabajo (GWT) propuesta por Baars (1988) es un modelo conceptual y computacional de la conciencia e involucra mucho de la parte cognitiva. En particular para este trabajo nos interesan las físicas y neurológicas.

## **EVOLUCIÓN DE LA CONCIENCIA**

El proceso evolutivo de la conciencia es dependiente de la evolución y selección natural del sistema nervioso que emerge a la conciencia pero no de un proceso de selección sobre la conciencia en sí misma.

Según los registros fósiles, la primera estructura cerebral apareció hace alrededor de 500 millones de años en los reptiles. Las funciones de este cerebro incluían la respiración, la regulación del latido cardiaco, el equilibrio, el desarrollo habilidades y movimientos motores básicos. Una tendencia interesante en la evolución del cerebro es que las especies más evolucionadas tienden a conservar las estructuras responsables para las conductas básicas. En otros términos, la evolución es el proceso de adquirir las estructuras cada vez más sofisticadas, no simplemente la suma de estructuras diferentes. Por consiguiente, el cerebro humano moderno contiene la región del cerebro primitivo en que se fundamentan todas las funciones homeostáticas fundamentales. Las estructuras mayores encontradas en esta región del cerebro son el “pons” y la médula. Aproximadamente 250 millones de años después de la aparición del cerebro primitivo, emergió una nueva región conocida como el cerebro paleomamífero. Esta región consiste del hipocampo y el cerebelo y constituye el llamado sistema límbico. Como podría esperarse, esta región es asociada con las funciones más complejas como las conductas emocionales, sexuales, y agresividad. La más nueva y más intrincada área del encéfalo, el cerebro, se desarrolló hace unos 200 millones de años. La superficie con convoluciones del cere-

bro se llama la neocorteza. En esta región se encuentran localizadas las funciones cognoscitivas más elaboradas, como el lenguaje, el pensamiento, y los procesamientos de la información. Actualmente existe un debate acerca de la utilidad de tamaño del cerebro, particularmente entre los animales y el hombre, tratando de correlacionar y entender el fundamento de las diferencias conductuales. Está bien establecido que entre los mamíferos superiores el número de neuronas cerebrales está en un rango notablemente constante, y que lo que realmente se incrementa es su interconectividad, es decir, el número de sinapsis existentes incrementando así la complejidad de las redes neuronales y sus capacidades cognitivas. Estas redes están asociadas, en la mayoría de los modelos de aprendizaje, pero particularmente en la propuesta de las denominadas líneas K, o líneas del conocimiento de Minsky (1979) con la memoria. Se propone que el desarrollo de pliegues en la neocorteza es un factor significativo en la evolución del cerebro. El plegamiento incrementa el área lo que permite una mayor organización para las conductas complejas: Clínicamente la expansión en la corteza del prefrontal permitirá una capacidad aumentada para relacionar la experiencia interior y la externa y así para identificar y diferenciar los sentimientos propios de los de otros seres. También juega un papel fundamental para relacionar el pasado, presente, y futuro con la posibilidad de hacer predicciones y anticipar efectos de acciones.

Los tamaños comparativos de la corteza entre algunos animales y el hombre nos permitirán fijar parámetros relativos de su importancia. En la rata (*Rattus norvegicus*) la proporción porcentual volumétrica de la corteza es del 31%, comparada con el 71% del humano (*Homo sapiens*). Con respecto a la superficie total de la corteza se tiene que es de 2.500 cm<sup>2</sup> en el humano y sólo de

6 cm<sup>2</sup> en la rata. El delfín (*Tursiops truncatus*) tiene una superficie de corteza de 3745 cm<sup>2</sup> y un grosor de 1.3 a 1.8 mm mientras que en el hombre el grosor de la corteza es de 1.5 a 4.5 mm (Blinkov y Glazer, 1968). La lateralización del cerebro, resultado de la división del cerebro en dos hemisferios, es única de los humanos. Se cree que esta especialización permite el cerebro para tomar simultáneamente acercamientos digitales y analógicos de cualquier objeto. El hemisferio izquierdo controla a las funciones digitales como la percepción racional, verbal, analítica y el pensamiento. El hemisferio derecho, o hemisferio analógico, es responsable por el pensamiento creativo. Esencialmente, la lateralización significa que el ser humano es capaz de la integración y ejecución de acciones sucesivas complejas de la conducta, como aquellas involucradas en la producción del lenguaje. Para Jaynes la aparición de esta lateralización es concomitante con la aparición de la conciencia<sup>12</sup>. Todo esto implica que si todos los mamíferos presentan algún nivel de conciencia su origen evolutivo se ubica a unos 200 millones de años antes del presente (Jones y Peters, 1990).

La creencia actual que los seres humanos son intelectualmente superiores a todos los demás animales es la mayor observación de la Paleoneurología. La formulación Darwinista para el origen de la conciencia desde los más primitivos mamíferos no considera el máximo nivel de la conciencia en los humanos y experiencia única de esta especie: la auto-conciencia (Eccles, 1990). El premio Nóbel John C. Eccles (Eccles, 1992) presenta como conclusiones de su hipótesis de la evolución de la conciencia que ésta es claramente neuroanatómica, que, en principio, está de acuerdo con la evolución biológica, que utiliza la más altamente evolucionada de las estructuras de la corteza cerebral y por último plantea que está basada en la física cuántica. Este tópi-

co se discutirá posteriormente. Como gran conclusión de las propuestas evolutivas de la conciencia, lo cual será fundamento para las futuras propuestas del correlato molecular de la misma, está en que es un proceso en la más reciente capa de la corteza cerebral humana. Se plantea y luego se justifica, con base en la molécula del iGluR-NMDA, que si bien los animales no humanos pueden llegar a tener cierto nivel de conciencia éste es de un tipo o nivel diferente, aunque no necesariamente inferior, al de los humanos.

### **TEORÍAS CUÁNTICAS DE LA CONCIENCIA**

Se tiene la convicción de que el modelo de la mecánica cuántica es capaz de explicar muchos de los más recónditos fenómenos de la naturaleza. La experiencia consciente no escapó de estos intentos y han surgido desde los años sesenta hasta la presente varias aproximaciones para explicar esta experiencia en términos cuánticos. Este trabajo no revisará los modelos iniciales propuestos ya que éstos se fundamentaron más en una teoría reduccionista estricta en la que el fenómeno neural era considerado como cualquier otro fenómeno físico sin considerar muchos de los aspectos fisiológicos o biológicos del sistema, como es el caso de Wigner (1967) que fundamenta su propuesta en las dificultades de realizar medidas exactas y esto lo aplica a la conciencia en forma directa. Otros de estos autores iniciales han consignado sus teorías cuánticas sobre la conciencia en el contexto general de la superposición de vectores de estado propensiones (Stapp, 1982). Esta revisión considera cuidadosamente las propuestas hechas desde la primera aproximación cuántica con "sentido biológico" presentada por Beck y Eccles en 1992 (Beck y Eccles, 1992). La propuesta de estos autores se basa en el proceso denominado exocitosis. La exocitosis es la liberación de los neurotransmisores desde el botón

presináptico hacia el espacio sináptico para posteriormente alcanzar los receptores en la membrana postsináptica. El impulso nervioso que se propaga en el botón presináptico genera la exocitosis que es proceso básico de la actividad unitaria de la corteza cerebral. La exocitosis es un proceso todo-o-nada que resulta en la liberación del transmisor sináptico resultando en una breve despolarización excitatoria postsináptica (DEPS). La sumatoria de muchos miles de estos DEPS se requieren para alcanzar uno lo suficientemente grande (~ 20 mV) para generar la descarga de un impulso en una célula piramidal de la corteza. El proceso de la exocitosis dependiente del tiempo se puede describir por una ecuación unidimensional de Schrödinger para una función de onda y con esta representación se puede realizar todo el tratamiento correspondiente. Se propone que la exocitosis fundamental para la neurotransmisión; para la formación de la memoria; para la generación de la conciencia es un fenómeno cuántico. Luego se puede derivar una aproximación cuántica de la volición de realizar una neurotransmisión específica modificando las probabilidades normales de exocitosis hacia una liberación con un propósito. Esta es una aproximación cuántica más en el contexto de que el proceso de exocitosis es discreto que en una teoría cuántica de partículas elementales. Existen, al menos, tres teorías verdaderamente cuánticas, en el sentido físico, para la conciencia. Todas estas tres teorías de la conciencia se fundamentan en el papel de las organizaciones macromoleculares del citoesqueleto neuronal. Para la comprensión de estos modelos es necesario comprender el concepto de coherencia cuántica macroscópica que se define como un estado cuántico que es controlado por una función de onda macroscópica la cual es compartida por múltiples partículas. Dentro de este grupo de modelos Nanopoulos (1995) y Nanopoulos & Mavromatos (1996) hicieron las primeras propuesta del papel de



los microtúbulos en la conciencia. La teoría más popular es la de Hameroff & Penrose (Hameroff y Penrose, 1996; Hameroff, 2001; Penrose, 2001), denominada modelo Orch OR, en el que se supone que las redes de microtúbulos neuronales actúan como un computador cuántico. Georgiev (2003) propone que el citoesqueleto es la fuente primaria de la conciencia y que en particular las organizaciones proteicas del mismo participan en el control de la dinámica cerebral total de acuerdo al estímulo electromagnético recibido. En otros trabajos, el mismo autor, especifica la función en la conciencia de algunas moléculas específicas como las b-neurexinas (Georgiev, 2002) y neuroliginas (Georgiev, 2004).

En general todas estas teorías se centran en la transmisión y coherencia cuántica en el citoesqueleto de la neurona. Este citoesqueleto es fundamental para el proceso de plasticidad celular que se discutirá en la siguiente sección.

### **CORRELATO NEURAL DE LA CONCIENCIA**

La premisa fundamental para hablar del correlato neural de la conciencia (NCC) es que la existencia del cerebro es suficiente para la existencia de la conciencia. Sin embargo, identificar todo el cerebro con la conciencia no parece una meta muy útil, se busca reconocer un pequeño conjunto de neuronas responsables por parte de los millones de procesos biológicos que deben ocurrir para que exista la conciencia. Esta teoría de la conciencia propuesta y defendida, principalmente por Crick y Koch<sup>19, 20</sup>, (Kock, 2004), propone que la existencia de cualquier experiencia depende de la regulación de la corteza cerebral y algunas otras regiones del cerebro como el tallo cerebral, hemisferios cerebrales, hipotálamo y el tálamo. Éstos son fundamentales para la formación de la conciencia pero ésta no está ni localizada y no es específica de ninguna

región en particular. Los axones de estas células se proyectan para conformar redes que interactúan y en las que uno de los neurotransmisores es la acetilcolina. Para estos autores esta sustancia es la clave de la formación de la conciencia. Sin embargo, ellos no pueden explicar las alteraciones de la conciencia en la que las liberaciones de este neurotransmisor prácticamente nunca se ve afectado y además no pueden explicar porqué las pérdidas de la conciencia durante la anestesia etapa en la que también este neurotransmisor está completamente activo. La gran contribución de la propuesta del correlato neural de la conciencia radica en la reducción del problema a interacciones celulares a través de estructuras específicas como son las sinapsis. El descubrimiento del correlato neural de la conciencia es ciertamente uno de los más importantes logros para una ciencia empírica de conciencia. El desarrollo consecuente de una ciencia empírica de la conciencia, depende de si se toma la conciencia, en serio, como un fenómeno biológico en el cerebro, y se crea la base teórica y empírica sólida y apropiada para semejante ciencia.

### **EL RECEPTOR IONOTRÓPICO DE GLUTAMATO ACTIVADO POR N-METIL-D-ASPARTATO**

El glutamato (Glu) constituye el principal neurotransmisor excitatorio de los organismos superiores (Fonnum, 1984). Los receptores que son activados por el Glu se dividen en dos grandes grupos: los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) que no se asocian con canales iónicos y los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs) que presentan un canal catiónico asociado a su estructura (Jonas y Monyer, 1999). Al segundo grupo pertenece el receptor ionotrópico de glutamato activado por N-metil-D-aspartato (iGluR-NMDA). El iGluR-NMDA es un ensamblaje macromolecular heteromérico sumamente complejo tanto desde su funcionamiento

fisiológico como desde su constitución y estructura bioquímica. Este ensamble está conformado por tres tipos diferentes de subunidades proteicas denominadas NR1, NR2A a D y NR3A y B (Hawkins *et al.*, 1999). La subunidad NR1 está codificada por un solo gen, el GRIN1, el cual genera, en humanos, al menos tres isoformas diferentes por “splicing” alternativo (Nakanishi *et al.*, 1992). Las cuatro subunidades NR2 y las dos NR3 son codificadas cada una por un gen, GRIN2A a D y GRIN3A y B. Es decir, existen siete genes diferentes para la generación del complejo nativo completo. La regulación transcripcional y traduccional de estos genes, es muy compleja y constituye una de las características determinantes de los fenotipos neuronales en el cerebro. Las regulaciones estimuladoras y represoras ocurren a través del desarrollo así como debido a interacciones con sustancias exógenas (Boyer *et al.*, 1998). Se ha demostrado que la expresión de las diferentes subunidades cambia entre las diferentes estructuras morfológicas del cerebro (Watanabe, 1997; Watanabe *et al.*, 1993; Watanabe *et al.*, 1993) e inclusive en los diferentes tipos de células dentro de una misma región. Por ejemplo, dentro de las células tipo CA1, CA2, CA3 y CA4 de hipocampo existen diferentes composiciones del receptor. Además que dicha distribución y composición es variable en el tiempo (Watanabe *et al.*, 1994), es decir, no se tiene, aun en las mismas células de la misma región cerebral, la misma distribución y composición del receptor en un recién nacido, que en un adulto o en un anciano. Esta heterogeneidad del iGluR-NMDA tiene profundos significados funcionales (Briecombe *et al.*, 1997). El iGluR-NMDA ha sido asociado, y en muchos de los casos propuestos confirmado experimentalmente, como un actor fundamental en una gran cantidad de procesos fisiológicos, farmacológicos, patológicos y psiquiátricos. Juega un rol, particularmen-

te importante en varias patologías neuropsiquiátricas como la enfermedad de Alzheimer (Sze *et al.*, 2001), enfermedad de Huntington (Dunnett y Bjorklund, 1999), enfermedad de Parkinson (Dunnett y Bjorklund, 1999), esquizofrenia (Hong *et al.*, 2001), epilepsia (Mathern *et al.*, 1997), dolor crónico (Wei *et al.*, 2001), ansiedad (Paul y Skolnick, 2003), desórdenes depresivos (Paul y Skolnick, 2003), y algunas dependencias a fármacos (Turchan *et al.*, 2003) y al alcohol (Siggins *et al.*, 2003). También se ha propuesto su participación en el síndrome de Rett (Wenk *et al.*, 1991; Wenk, 1996; Wenk, 1997; Johnston *et al.*, 2001), autismo (Purcell *et al.*, 2001, Carlsson, 1998) y en el síndrome de muerte infantil súbita (SMIS) Machaalani y Waters, 2003). En la mayoría de estas patologías, particularmente en aquellas en las que hay trastornos de la conciencia, como esquizofrenia, se han reportado significativos cambios en el receptor tanto en su composición como en su expresión (Coyle y Tsai, 2004).

En las últimas décadas se han realizado una serie de investigaciones que permitieron identificar el iGluR-NMDA como la molécula central en estos procesos de aprendizaje y memoria (Tsien, 2000a; Tsien, 2000b; Tang *et al.*, 1999). En 1999 Tsien y su grupo (Tang *et al.*, 1999), de la Universidad de Princeton, lograron generar un ratón genéticamente modificado en el que se había cambiado el nivel de expresión y la composición del iGluR-NMDA. En esta novedosa cepa de ratones se logró demostrar una la relación directa entre dicho receptor y los procesos de aprendizaje y la memoria<sup>56</sup>. Estudios posteriores sobre mutaciones puntuales en residuos de aminoácidos de los dominios intracelulares, han demostrado que los procesos de fosforilación son esenciales para el aprendizaje y la memoria. En aquellos animales en los que estos procesos de fosforilación fueron inhibidos por mutaciones puntuales, los

animales resultantes fueron significativamente inferiores en sus capacidades cognitivas a los no mutados (Lin *et al.*, 2003). Esto confirmó las hipótesis de trabajo sobre la sobreactivación del receptor como fundamento para incrementar la memoria y el aprendizaje. La sobreactivación del receptor se ha asociado con mejores capacidades de aprendizaje y memoria así como su hipofunción con la reducción de dichas capacidades (Roberson y Sweatt, 1999). Estos procesos de aprendizaje y memoria y en general la participación del receptor en todas las sinapsis glutamatérgicas, más del 60% del total en el cerebro, son hechos fundamentales en la propuesta presentada en este trabajo. Está bien demostrada la participación y regulación, por parte del iGluR-NMDA, del proceso denominado plasticidad (Castelani *et al.*, 2001, Gottmann *et al.*, 1997) neuronal que no es más que la adaptación geométrica de la membrana celular para albergar nuevas dendritas que generarán nuevas interacciones celulares para la formación de nuevas redes neuronales luego de un proceso de aprendizaje que se va a fijar como memoria a largo plazo.

### ESTADOS ALTERADOS DE LA CONCIENCIA

Los denominados estados alterados de conciencia (ASC) son aquellos en los que existe un estado de conciencia que difiere significativamente de lo identificado como la conciencia normal asociado con unas condiciones del cerebro que también difieren significativamente del estado de un cerebro normal. Se asume que existe un relativo rango estrecho en el que se encuentra la conciencia normal y natural, o conciencia ordinaria y es "normal" sólo en el sentido estricto de que es la "estadísticamente más frecuente", no inherentemente "bueno" o "natural" como equivocadamente, a veces, se interpreta el significado del término.

En condiciones no inducidas por drogas o estímulos externos se reconocen varias patologías en las que se acepta que hay presencia de estados alterados de la conciencia. Algunas de éstas son la epilepsia, durante las convulsiones específicamente; la esquizofrenia, las demencias en general y en particular las asociadas a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. No todos los estados alterados de la conciencia son necesariamente patológicos y se sabe que la inducción de algunos estados alterados de la conciencia pueden proporcionar una gama amplia de efectos beneficiosos como relajación para reducir el estrés, mejorar la calidad del sueño, prolongar los períodos de aprendizaje, etc. En los estados alterados de la conciencia con origen patológico se han reportado alteraciones significativas tanto en la composición como en la expresión del iGluR-NMDA. Varias líneas de investigación apoyan la hipótesis de trastornos glutamatérgicos en esquizofrenia, incluyendo informes sobre alteraciones en las subunidades del iGluR-NMDA y la transcripción de esta proteína en el tálamo de pacientes mayores con esquizofrenia. Estudios *post mortem*, han proporcionado suficiente evidencia de que el sistema de neurotransmisión glutamatérgica está afectado en la esquizofrenia. La mayor parte de los datos está referida a los cambios en el hipocampo, y es común que se reporten expresiones reducidas de uno o más de sus subunidades para todos los tres receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA, y kainato) (Harrison *et al.*, 2003). En otros estudios se ha visto que la subunidad NR1 presenta niveles de la transcripción significativamente aumentados en el SNC de los pacientes con esquizofrenia (Mueller *et al.*, 2004). Otros resultados indican que los iGluR-NMDA, de la región estriada (striatum) del sistema límbico, que contienen las subunidades NR2B y NR2A están directamente involucrados con los casos de esquizofrenia, en particular con la

interacción del receptor con la droga de prescripción llamada haloperidol (Lee y Rajakumar, 2003). Varios resultados apoyan la hipótesis que los cambios anormales en la neurotransmisión glutamatérgica en la esquizofrenia generan sus efectos nocivos por las anomalías causadas en la señalización intracelular y en los cambios concomitantes en la transducción de los receptores (Kajimoto *et al.*, 2003). Todas las evidencias citadas y las muchas más existentes en la literatura ubican al iGluR-NMDA con un papel preponderante en la aparición y desarrollo de la esquizofrenia aunque los mecanismos exactos de su participación no sean aun completamente claros.

En los casos de la enfermedad de Alzheimer varios trabajos han demostrado que la proporción de la subunidad NR1 del iGluR-NMDA es notablemente más baja en las regiones del cerebro susceptible al daño patológico en la enfermedad del Alzheimer (Hynd *et al.*, 2004). Mishizen-Eberz *et al.*, investigaron si las alteraciones en las subunidades del iGluR-NMDA ocurrieren durante la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Se encontró que con el grado creciente de la neuropatología de Alzheimer, los niveles de expresión de las subunidades NR1 y NR2B están significativamente reducidos, mientras que la expresión de la subunidad NR2A estaba inalterada (Mishizen-Eberz *et al.*, 2004). Otros autores han reportado que hay reducciones de la subunidad NR2A (41.4%,  $p < 0.05$ ) y NR2B (40.6%,  $p = 0.058$ ) en el hipocampo pero no encontraron ningún cambio significativo para los niveles de la subunidad NR2A en el cerebelo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Bi y Sze, 2002). De nuevo el papel importante, aunque no se entienda completamente el mecanismo íntimo, del iGluR-NMDA en otra enfermedad que afecta la memoria y la conciencia queda demostrado por múltiples trabajos científicos.

Los mecanismos moleculares que están debajo de la excitabilidad aumentada del lóbulo temporal hippocampal en la epilepsia son desconocidos. Una perturbación del equilibrio entre las rutas de neurotransmisión excitatorias e inhibitorias en el hipocampo epiléptico puede contribuir sustancialmente a reducir el umbral para las convulsiones. Neder, *et al.*, (2002) han investigado la asociación de los cambios en la expresión de NR1 del iGluR-NMDA hippocampal humano. Comparado con las muestras normales las cantidades NR1 están ligeramente reducidas en los pacientes epilépticos. La epilepsia del lóbulo temporal resistente al tratamiento médico, es una enfermedad típicamente asociada con el daño hippocampal llamado esclerosis y con modificaciones en las sinapsis. Estos cambios podrían incluir la expresión aumentada del iGluR-NMDA que incrementaría la excitabilidad y el potencial para la lesión del neuronal. Brines, *et al.*, (1997) evaluaron esta hipótesis cuantificando directamente las densidades del receptor. Los datos encontrados fueron consistentes con una densidad aumentada del receptor de glutamato que nos ocupa.

En casos de otras demencias con orígenes patológicos claramente conocidos como las demencias causadas por priones en humanos o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en las demencias asociadas al sida también se ha evidenciado la participación del iGluR-NMDA. Los niveles de la subunidad NR2A de los receptores fueron examinados, *post-mortem*, en la corteza cerebral, hipocampo y corteza cerebelar en nueve pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Todos los pacientes con Creutzfeldt-Jakob se encontró disminuido el nivel de expresión de la subunidad NR2A en la corteza en la capa molecular del giro dentado del hipocampo (Fener y Puig, 2003). La infección por el virus humano de la

inmunodeficiencia adquirida tipo-1 (HIV-1) está normalmente asociada con la pérdida neuronal, así como, con déficit cognoscitivo y motor. Esto es lo que colectivamente se denomina como la demencia asociada al HIV-1. La activación del iGluR-NMDA y el rápido incremento de calcio intracelular libre se han implicado en el desarrollo de este desorden neurológico (Hayashi y Su, 2004).

No es difícil identificar que uno de los factores comunes de todos los casos de modificaciones o estados alterados de la conciencia por patologías es el iGluR-NMDA como lo evidencia toda la literatura científica citada y la muy abundante no mencionada, en este escrito, por razones de espacio.

## CONCIENCIA Y SISTEMA VISUAL

En 1995, Crick y Koch (1995) en un estudio del sistema visual de los primates sugirieron que la utilidad biológica de la conciencia visual, en los humanos, es producir la mejor interpretación actual de una escena visual a la luz de las experiencias pasadas y hacer esta interpretación directamente disponible a las partes del cerebro que pueden tener respuestas voluntarias como movimientos motores o verbales. Esta propuesta centra mucho del desarrollo de la conciencia en el estímulo visual. Un rasgo funcional fundamental del sistema visual, es el reconocimiento de que el primer paso es el registro del estímulo electrofisiológico retinal. Algunas células responden a los incrementos de intensidad luminosa (células on) mientras otras son activadas por los decrementos de esta intensidad (células off). Los circuitos neuronales que subyacen estas interacciones entre células "on" y "off" están bien establecidos. Estos circuitos se conforman por interacciones sinápticas en las que ya se conoce existe abundante iGluR-NMDA (Hohnke *et al.*, 2000).

Formas experimentales para estudiar la conciencia

Los alucinógenos y sustancias relacionadas constituyen una poderosa base experimental para investigar el correlato biológico de los estados alterados de la conciencia (Javit y Zukin, 1991). En combinación con las actuales técnicas para visualizar el cerebro y su actividad y las metodologías farmacológicas es posible generar hipótesis "químicas" para los estados alterados de la conciencia y su sustrato la conciencia normal.

Otro modelo experimental radica en estudiar los cambios en función cerebral ante estímulos visuales, éstos tienen la ventaja de que no sólo pueden reportar información sobre los estados alterados o alterar los niveles de conciencia sino que pueden "evaluar" situaciones normales de percepción y generación de conciencia de esa percepción en función de la experiencia en el modelo propuesto por Crick y Koch<sup>94</sup>. Perret *et al.* (1994), y Logothetis y Pauls (1995) han realizado muchos experimentos con macacos y los estímulos visuales generados al exponerlos al reconocimiento de rostros registrando las regiones de cerebro que se activan y cómo se los memoriza y relaciona con otros efectos como agresión, buen trato, alimentación, etc.

## CORRELATO MOLECULAR DE LA CONCIENCIA

Las evidencias presentadas previamente, con fundamentos en los procesos de memoria y aprendizaje subyacentes a la aparición de la conciencia, hacen evidente que el actor central, si bien no único, es el iGluR-NMDA. Recapitulando, no necesariamente en el mismo orden en que se los presentó, se tiene que los procesos de aprendizaje y memoria están mediados por el receptor

y que para ello se requiere de la plasticidad celular para la generación de nuevas dendritas. Esto implica cambios en el citoesqueleto. Se ha demostrado, por ejemplo, que hay un aumento en el volumen de F-actina que es dependiente de la activación del iGluR-NMDA (Fukazawa *et al.*, 2003). En particular con los microtúbulos y la tubulina está claramente reportada su interacción (Allison *et al.*, 2000). También se ha reportado su interacción con las neuroiginas y otras proteínas de adhesión (Song *et al.*, 1999). Esto implica que para las teorías cuánticas de la memoria que se fundamentan en los procesos del citoesqueleto, los microtúbulos y las proteínas de adhesión como las neuroiginas el iGluR-NMDA vuelve a ser un actor común. Está demostrada su participación en los procesos de aprendizaje y memoria, en los factores que involucran los procesos visuales, en las estructuras sinápticas en las que desde sus inicios está bien demostrada su presencia en forma abundante en todas las partes del cerebro. Estas estructuras son el fundamento de los correlatos neuronales de la conciencia y el iGluR-NMDA subyace como factor común a todas ellas. La propuesta de su importancia derivada de los procesos con anestésicos es evidente ya que es el receptor de los anestésicos. De otro lado los cambios presentados en los casos de estados alterados de la conciencia es abundante la evidencia que es el iGluR-NMDA una estructura que se modifica en todas sus presencias aunque aun se desconozca el mecanismo íntimo de su participación. Existen otros eventos en los que hay cambios de conciencia como en la catalepsia y el sueño en donde, aunque no se discutió en detalle el iGluR-NMDA tiene un papel fundamental (Eleazar y Berchanki, 2001, Manquillo *et al.*, 1999).

Se propone entonces un nivel de reduccionista mayor al del correlato neural de la conciencia (NCC) que presenta explicaciones, no sólo a nivel de las células sino que

coloca el iGluR-NMDA, basándose en toda la evidencia experimental y conceptual presentada, como el centro de los procesos en los que se fundamenta la formación de la conciencia y con esta base avanzar a un correlato molecular de la conciencia (MCC).

## CONCLUSIONES

Se ha demostrado la existencia del iGluR-NMDA en una amplia variedad de animales de todos los grupos taxonómicos, en particular en los primates no-humanos y otros mamíferos superiores. Queda entonces la pregunta de si, con base en esta propuesta de correlato molecular de la conciencia se concluye que los animales tendrían conciencia. La respuesta es positiva, pero hay profundas diferencias. Los animales sí tienen algún nivel de conciencia diferente al humano y la diferencia se fundamenta en la distribución del receptor en la corteza y las diferentes formas de agruparse las subunidades constituyentes para formar complejos que funcionan diferente, esto hace especiales y la cúspide de la evolución a los humanos con formas del iGluR-NMDA que sólo se adquieren en esta especie. Se ha visto, por ejemplo, que entre primates humanos y no-humanos que las distribuciones de los receptores son heterogéneas en las dos especies y además están en subconjuntos de neuronas funcionalmente distintos lo que hace pensar que éstas tienen un papel crítico y muy específico mediando la actividad de la conectividad excitatoria en las áreas de la asociación corticales (Huntley *et al.*, 1997). En otros estudios en los que se usaron métodos de inmunocitoquímicos cuantitativos de microscopía la luz y electrónica para localizar las subunidades NR1 del iGluR-NMDA en la región primaria motora y someto-sensora de la corteza de monos, y en la corteza visual primaria de monos y humanos. En estos estudios se encontraron datos que indican que en esas células de la

neocorteza la subunidad NR1 es una población heterogénea morfológicamente, funcionalmente, y neuroquímicamente diferente en las dos especies (Huntley *et al.*, 1994).

Se concluye entonces que el correlato molecular de la conciencia no sólo se fundamenta en una estructura molecular única como el iGluR-NMDA sino que las isoformas y la distribución de ella misma permite proponer un fundamento para la exclusividad de algunos rasgos de conciencia existentes sólo en la especie humana como especie superior de la evolución.

No se plantea aquí que el iGluR-NMDA sea en sí mismo la conciencia, así como el DNA no es la vida, pero se propone que la comprensión de esta macromolécula y de los mecanismos en los que subyace y está involucrada, tanto en las sinapsis como en las redes neuronales, el iGluR-NMDA es un elemento analítico fundamental para comprender la conciencia de igual manera como ninguna consideración molecular, sería, de la vida se podría hacer sin considerar el DNA.

### LITERATURA CITADA

- ALLISON, D.W., CHERVIN, A.S., GELFAND, V.I. y CRAIG, A.M. 2000. Postsynaptic scaffolds of excitatory and inhibitory synapses in hippocampal neurons: maintenance of core components independent of actin filaments and microtubules. *J Neurosci* 20: 4545-4554.
- ÁLVAREZ, F.J. 1998. La emergencia de la conciencia. En: R. de la Fuente & F.J. Álvarez Leefmans (eds.) *La biología de la mente*. Fondo de Cultura Económica. México, 51-72.
- ATKINSON, A.P.; THOMAS, M.S.C. y CLEEREMANS, A. 2000. Consciousness: mapping the theoretical landscape. *Trends in Cognitive Sci* 4: 372-382.
- BAARS, B.J. 1997. In the Theatre of Consciousness. Global Workspace Theory, A Rigorous Scientific Theory of Consciousness. *J Consciousness Stud* 4: 292-309.
- BAARS, B.J. 1988. *A cognitive theory of consciousness*. Cambridge University Press. Cambridge. Mass.
- BECK, F. y ECCLES, J.C. 1992. Quantum aspects of brain activity and the role of consciousness. *Proc Nat Acad Sci USA* 89: 11357-11361.
- BERGINK, V.; VAN MEGEN, H.J. y WESTENBERG, H.G. 2004. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 175-183.
- BI, H. y SZE, C.I. 2002. N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A and NR2B messenger RNA levels are altered in the hippocampus and entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 200: 11-18.
- BLINKOV, S.M. y GLAZER, I.I. 1968. *The human brain in figures and tables. A quantitative handbook*. Plenum Press. Nueva York.
- BLOCK, N. 1995. On a confusion about a function of consciousness. *Behav Brain Sci* 18: 227-287.
- BOYER, P.-A.; SKOLNICK, P. y FOSSOM, L.H. 1998. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA subunit mRNA in mouse brain. A quantitative *in situ* hybridization study. *J Mol Neurosci* 10: 219-233.
- BRIECOMBE, J.C.; BOECKMAN, F.A. y AIZENMAN, E. 1997. Functional consequences of NR2 subunit composition in single recombinant N-Methyl-D-Aspartate receptors. *Proc Natl Acad Sci, USA* 94: 11019-11024.

- BRINES, M.L.; SUNDARESAN, S.; SPENCER, D.D. y DE LANEROLLE, N.C. 1997. Quantitative autoradiographic analysis of ionotropic glutamate receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy: up-regulation in reorganized epileptogenic hippocampus. *Eur J Neurosci* 9: 2035-2044.
- BURNS, G.A.P.C.; KHAN, A.M.; GHANDEHARIZADEH, S.; O'NEILL, M.A. y CASTELLANI, G.C.; QUINLAN, E.M.; COOPER, L.N. y SHOUVAL, H.Z. 2001. A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: Dependence on AMPA and NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci, USA* 98: 12772-12777.
- CARLSSON, M.L. 1998. Hypothesis: Is infantile autism a hypoglutamic disorder? Relevance of glutamate – serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm* 105: 525-535.
- CARRUTHERS, P. y SMITH, P.K. (eds.) 1996. *Theories of Theories of Mind*. Cambridge University Press. Cambridge.
- CHALMERS, D.J. 1996. *The Conscious Mind: In Search of Fundamental Theory*. Oxford University Press. Nueva York.
- CHEN, Y-S. 2003. Tools and approaches for the construction of knowledge models from the neuroscientific literature. *Neuroinformatics* 1: 81-109.
- CHURCHLAND, P.M. 1988. *Matter and Consciousness*. MIT Press. Cambridge. Mass.
- CHURCHLAND, P.S. y SEJNOWSKI, T.J. 1992. *The Computational Brain*. MIT Press. Cambridge. Mass.
- COYLE, J.T. y TSAI, G. 2004. NMDA receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 59: 491-515.
- CRICK, F. 1994. *The Astonishing Hypotheses. The scientific search for the soul*. Crales Scribner's Sons. Nueva York.
- CRICK, F. y KOCH, C. 1995. Are we aware of neural activity in primary visual cortex? *Nature* 375: 121-123.
- CRICK, F. y KOCH, C. 1998. Consciousness and Neuroscience. *Cerebral Cortex* 8: 97-108.
- DAVIES, S. y RAMSDEN, D.B. 2001. Huntington's disease. *J Clin Pathol Mol Pathol* 54: 409-413.
- DAMASIO, A.R. 1994. *Descart's Error. Emotion, Reason and the Human Brain*. Putnam. Nueva York
- DENNETT, D.C. 1991. *Consciousness Explained*. Little Brown and Company. Boston.
- DRETSKE, F. 1995. *Naturalizing the mind*. MIT Press. Cambridge. Mass.
- DUNNETT, S.B. y BJORKLUND, A. 1999. Prospects for a new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 399: A32-A39.
- ECCLES, J.C. 1990. A unitary hypothesis of mind-brain interaction in the cerebral cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 240: 433-451.
- ECCLES, J.C. 1992. Evolution of consciousness. *Proc Nat Acad Sci, USA* 89: 7320-7324.
- EDELMAN, G.M. 1992. *The Remembered Present. A Biological Theory of Consciousness*. Basic Books. Harper Collins. New York.
- EDELMAN, G.M. 2003. Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proc Nat Acad Sci, USA* 100: 5520-5524.
- ELEAZAR, Z. y BERCHANKI, A. 2001. Glutamatergic-cholinergic synergistic interaction



- in the pontine reticular formation. Effects on catalepsy. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 363: 569-576.
- FERRER, I. y PUIG, B. 2003. GluR2/3, NMDAepsilon1 and GABAA receptors in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 106: 311-318.
- FLOHR, H.; GLADE, U. y MOTZKO, D. 1998. The role of the NMDA synapse in general anesthesia. *Toxicol Lett* 100-101: 23-29.
- FLOHR, H. 1995. Sensations and brain processes. *Behav Brain Res* 71: 157-161.
- FONNUM, F. 1984. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 42: 1-11.
- FUKAZAWA, Y.; SAITOH, Y.; OZAWA, F.; OHTA, Y.; MIZUNO, K. y INOKUCHI, K. 2003. Hippocampal LTP is accompanied by enhanced F-actin content within the dendritic spine that is essential for late LTP maintenance *in vivo*. *Neuron* 8: 447-460.
- GEORGIEV, D.D. 2003. Conduction pathways in neuronal microtubules and cytoskeletal proteins: delocalized electrons, soliton propagation and conformational changes. <http://cogprints.ecs.soton.ac.uk/archive/00002913>.
- GEORGIEV, D.D. 2002. The causal consciousness:  $\beta$ -neurexin promotes neuromediator release via vibrational multidimensional tunneling. <http://cogprints.ecs.soton.ac.uk/archive/00002809>.
- GEORGIEV, D.D. 2004. Interneuronal macroscopic quantum coherence in the brain cortex: The role of the intrasynaptic adhesive proteins b-neurexin and neuroligin-1. <http://cogprints.ecs.soton.ac.uk/archive/00003008>.
- GOTTMANN, K., MERHLE, A., GISSELMANN, G. y HATT, H. 1997. Presynaptic control of subunit composition of NMDA receptors mediating synaptic plasticity. *J Neurosci* 17: 2766-2774.
- HAMEROFF, S. y PENROSE, R. 1996. Orchestrated reduction of quantum coherent in brain microtubules: a model for consciousness. In: *Towards a science of consciousness – The first Tucson discussions and debates*. S. Hameroff, A. Kaszniak & A. Scott (eds.) MIT Press. Cambridge. Mass.
- HAMEROFF, S. 2001. Consciousness, the brain, and spacetime geometry. *Ann N Y Acad Sci* 929: 74-104.
- HARRISON, P.J.; LAW, A.J. y EASTWOOD, S.L. 2003) Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 94-101.
- HAWKINS, L.H.; CHAZOT, P.L. y STEPHENSON, F.A. 1999. Biochemical evidence for the co-association of three N-methyl-D-aspartate (NMDA) R2 subunits in recombinant NMDA receptors. *J Biol Chem* 274: 27211-27218.
- HAYASHI, T. y SU, T.P. 2004. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs* 18: 269-284.
- HELMHOLTZ, H. VON 1988. Concerning the perceptions in general. In: L.T. Benjamín (Ed.) *Ibidem*, 97-100.
- HINES, M.S.; NADKARNI, P.M. y MILLER, P.L. 1998. The Human Brain Project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data. *Trends Neurosci* 21: 460-468.

- HOHNKE, C.D.; ORAY, S. y SUR, M. 2000. Activity-dependent patterning of retinogeniculate axons proceeds with a constant contribution from AMPA and NMDA receptors. *J Neurosci* 20: 8051-8060.
- HONG, C.-J.; YU, Y. W.-Y.; LIN, C.-H.; CHENG, C.-Y. y TSAI, S.-J. 2001. Association analysis for NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) genetic variants and psychopathology and clozapine response in schizophrenia. *Psych Gen* 11, 219-222.
- HUNTLEY, G.W.; VICKERS, J.C.; JANSSEN, W.; BROSE, N.; HEINEMANN, S.F. y MORRISON, J.H. 1994. Distribution and synaptic localization of immunocytochemically identified NMDA receptor subunit proteins in sensory-motor and visual cortices of monkey and human. *J Neurosci* 14: 3603-3619.
- HUNTLEY, G.W.; VICKERS, J.C. y MORRISON, J.H. 1997. Quantitative localization of NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in inferotemporal and prefrontal association cortices of monkey and human. *Brain Res* 749: 245-62.
- HYND, M.R.; SCOTT, H.L. y DODD, P.R. 2004. Selective loss of NMDA receptor NR1 subunit isoforms in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 89: 240-247.
- JAMES, W. 1977. *Writings of William James*. J.J. McDermott, Ed. University of Chicago Press, Chicago, 169-183.
- JAVITT, D.C. y ZUKIN, S.R. 1991. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301-1308.
- JAYNES, J. 1976. *The Origin of the Consciousness in the Breakdown of the Bicameral Mind*. Houghton Mifflin Company. Boston.
- JOHNSTON, M.V.; JEON, O.-H.; PEVSNER, J.; BLUE, M.E. y NAIDU, S. 2001. Neurobiology of Rett syndrome: a genetic disorder of synapse development. *Brain Develop* 23: S206-S213.
- JONAS, P. y MONYER, H. (eds.) 1999. *Ionotropic glutamate receptors in the CNS*. Berlin: Springer-Verlag.
- JONES, E.G. y PETERS, A. (eds.) 1990. *Cerebral cortex*. Plenum Press. New York, 8A: 139-215.
- KAJIMOTO, Y., SHIRAKAWA, O.; LIN, X.H.; HASHIMOTO, T.; KITAMURA, N.; MURAKAMI, N.; TAKUMI, T. y MAEDA, K. 2003. Synapse-associated protein 90/postsynaptic density-95-associated protein (SAPAP) is expressed differentially in phencyclidine-treated rats and is increased in the nucleus accumbens of patients with schizophrenia. *Neuro-psychopharmacol.* 28: 1831-1839.
- KOCH, C. 2004. *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach*. Roberts and Co. Publishers. Davis, CA
- LEE, J. y RAJAKUMAR, N. 2003. Role of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in haloperidol-induced c-Fos expression in the striatum and nucleus accumbens. *Neurosci* 122: 739-745
- LELE, R.D. 2003. The human genome project: its implications in clinical medicine. *J Assoc Physicians India* 51: 373-80.
- LIN, C.H.; YEH, S.H.; LU, H.Y. y GEAN, P.W. 2003. The similarities and diversities of signal pathways leading to consolidation of conditioning and consolidation of extinction of fear memory. *J Neurosci* 10: 8310-8317.
- LLINÁS, R. y PARE, D. 1991. Of Dreaming and wakefulness. *Neurosci* 44: 521-535.

- LOGOTHETIS, N.K. y PAULS, J. 1995. Psychophysical and physiological evidence for viewer centered object representation in the primate. *Cerebral Cortex* 5: 552-563.
- MACHAALANI, R. y WATERS, K.A. 2003. NMDA receptor 1 expression in the brainstem of human infants and its relevance to the sudden infant death syndrome (SIDS). *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 1076-1085.
- MANQUILLO, A.; MARTÍNEZ, J.M.; PARADINAS, F.; SÁEZ, J.; QUINTANA, P.; REVILLA, C.; LÓPEZ-ESTEBAN, P. y GALÁN, J.M. 1999. Behavior disorders during REM sleep. Two clinical cases. *Rev Neurol* 28: 1170-1174.
- MATHERN, G.W.; PRETORIUS, J.K.; KORNBLUM, H.I.; MENDOZA, D.; LOZADA, A.; LEITE, J.P.; CHIMELLI, L.M.C.; SAKAMOTO, A.C.; ASSIRATI, J.A.; LEVESQUE, M.F.; ADELSON, P.D. y PEACOCK, W.J. 1997. Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain* 120: 1937-1959.
- MAYR, E. 1982. *The growth of biological thought*. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- MINSKY, M. 1979. K-lines: A theory of memory. A.I. Memo No. 516. Massachusetts Institute of technology. Artificial Intelligence Laboratory.
- MINSKY, M.L. 1986. *The Society of Mind*. A Touchstone Book. Nueva York.
- MISHIZEN-EBERZ, A.J.; RISSMAN, R.A.; CARTER, T.L.; IKONOMOVIC, M.D.; WOLFE, B.B. y ARMSTRONG, D.M. 2004. Biochemical and molecular studies of NMDA receptor subunits NR1/2A/2B in hippocampal subregions throughout progression of Alzheimer's disease pathology. *Neurobiol Dis* 15: 80-92.
- MONIN, A.S. 1992. On the definition of the concepts thinking, consciousness, and conscience. *Proc Nat Acad Sci USA* 89: 5774-5778.
- MORGAN, J.B. y J.B. WATSON 1917. Emotional reactions and psychological experimentation. *Am J Psychol* 100: 510-537.
- MUELLER, H.T.; HAROUTUNIAN, V.; DAVIS, K.L.; MEADOR-WOODRUFF, J.H. 2004. Expression of the ionotropic glutamate receptor subunits and NMDA receptor-associated intracellular proteins in the substantial nigra in schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res* 121: 60-69.
- NAGEL, E. 1961. *The structure of science: problems in the logic of scientific explanation*. Harcourt, Brace and World. New York.
- NAKANISHI, N., AXEL, R. y SHNEIDER, N.A. 1992. Alternative splicing generates functionally distinct N-methyl-D-aspartate receptors. *Proc Natl Acad Sci, USA* 89: 8552-8556.
- NANOPOULUS, D. 1995. Theory of brain function, quantum mechanics and superstrings. <http://arxiv.org/abs/hep-ph/9505374>
- NANOPOULUS, D. y MAVROMATOS, N. 1996. A non-critical string (Liouville) approach to brain microtubules: State vector reduction, memory coding and capacity. <http://arxiv.org/abs/quant-ph/9512021>
- NEDER, L.; VALENTE, V.; CARLOTTI, C.G.; LEITE, J.P.; ASSIRATI, J.A.; PACO-LARSON, M.L. y MOREIRA, J.E. 2002. Glutamate NMDA receptor subunit R1 and GAD mRNA expression in human temporal lobe epilepsy. *Cell Mol Neurobiol* 22: 689-698.
- ORNSTEIN, R.E. 1991. *Evolution of Consciousness: Of Darwin, Freud, and*

- Cranial Fire: The Origins of the Way We Think.* Simon & Schuster. Nueva York.
- PAUL, I.A. y SKOLNICK, P. 2003. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 250-272.
- PENFIELD, W. 1975. *The Mystery of the Mind: A critical Study of the Consciousness and the Human Brain.* Princeton University Press. Princeton.
- PENROSE, R. 2001. Consciousness, the brain, and spacetime geometry: an addendum. Some new developments on the Orch OR model for consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 929: 105-10.
- PERRETT, D.I.; HIETANE, J.K.; ORAM, M.W. y BENSON, P.J. 1994. Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Phil Trans Royal Soc London B* 335: 23-30.
- POSNER, M.I. y RAICHEL, M.E. 1994. *Images of Mind.* Scientific American Library. Freeman. Nueva York.
- PURCELL, A.E.; JEON, O.H.; ZIMMERMAN, A.W.; BLUE, M.E. y PEVNER, J. 2001. Post-mortem brain anomalies of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurol* 57: 1618-1628.
- ROBERSON, E.D. y SWEATT, J.D. 1999. A biochemical blueprint for long-term memory. *Learn Mem* 6: 381-388.
- RUSO, E. 1999. Research: Consciousness Studies: Birth of an Empirical Discipline. *The Scientist* 13: 14-21.
- SHEPHERD, G.M.; MIRSKY, J.S.; HEALY, M.D.; SINGER, M.S.; SKOUFOS, E.; WUNDT, W. 1988. Physical elements and compounds. In: L.T. Benjamín (Ed.) *A History of Psychology: Original Sources and Contemporary Research.* McGraw-Hill Book Company. New York, 183-188.
- YOUNG, A.W. y BLOCK, N. 1996. Consciousness. In: V. Bruce (Ed.) *Unsolved Mysteries of the Mind: Tutorial Essays in Cognition.* Lawrence Erlbaum Associates 149-179.
- SHERRINGTON, C.S. 1933. *The Brain and its Mechanism.* Cambridge University Press. Cambridge.
- SIGGINS, G.R.; MARTIN, G.; ROBERTO, M.; NIE, Z.; MADAMBA, S. y DE LECEA, L. 2003. Glutamatergic transmission in opiate and alcohol dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 196-211.
- SONG, J.Y.; ICHTCHENKO, K.; SUDHOF, T.C. y BROSE, N. 1999. Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. *Proc Natl Acad Sci, USA* 96: 1100-1105.
- STAPP, H.P. 1982. Mind, Matter and Quantum Mechanics. *Found Phys* 12: 363-399.
- SZE, C-I.; BI, H.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B.K.; FILLEY, C.M. y MARTIN, L. J. 2001. N-methyl-D-aspartate receptor subunit proteins and their phosphorylation status are altered selectively in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 182: 151-159.
- TANG, Y-P.; SHIMIZU, E.; DUBE, G.R.; RAMPON, C.; KERCHNER, G.A.; ZHUO, M.; LIU, G. y TSIEN, J.Z. 1999. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401: 63-69.
- TITCHENER, E.B. 1988. The method and scope of Psychology. In: L.T. Benjamín (Ed.) *Ibidem*, 212-218.
- TONONI, G. y EDELMAN, G.M. 1998. Consciousness and complexity. *Science* 282: 1846-1851.

- TSIEN, J.Z. 2000a. Building a brainier mouse. *Sci Amer* 400: 1-9.
- TSIEN, J.Z. 2000b. Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. *Current Opinion in Neurobiol* 10: 266-273.
- TURCHAN, J.; MAJ, M. y PRZEWLOCKA, B. 2003. The effect of drugs of abuse on NMDAR1 receptor expression in the rat limbic system. *Drug Alcohol Depend* 72: 193-196.
- TYE, M. 1995. *Ten problems of consciousness*. MIT Press. Cambridge. Mass.
- WATANABE, M.; INOUE, Y.; SAKIMURA, K. y MISHINA, M. 1993. Distinct distributions of five N-methyl-D-aspartate receptor channel subunit mRNA in the forebrain. *J Comp Neurol* 338: 377-390.
- WATANABE, M.; MISHINA, M. y INOUE, Y. 1994. Distinct distribution of five NMDA receptor channel subunit mRNAs in the brainstem. *J Comp Neurol* 343: 520-531.
- WATANABE, M.; MISHINA, M. y INOUE, Y. 1994. Distinct spatiotemporal distributions of the N-methyl-D-aspartate receptor channel subunit mRNA in the mouse cervical cord. *J Comp Neurol* 345: 314-319.
- WATANABE, M. 1997. Development dynamics of gene expression for NMDA receptor channel. In: Monaghan, D.T. & R.J. Wenthold (eds.) *The ionotropic glutamate receptors*. Humana Press, Totowa, New Jersey, 189-218.
- WATANABE, M.; MISHINA, M. y INOUE, Y. 1994. Distinct spatiotemporal expressions of five NMDA receptor channel subunit mRNA in the cerebellum. *J Comp Neurol* 343, 513-519.
- WEI, F.; WANG, G-D.; KERCHNER, G.A.; KIM, S.J.; XU, H-M.; CHEN, Z-F. y ZHUO, M. 2001. Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B over expression. *Nature Neurosci* 4: 164-169.
- WENK, G.L., NAIDU, S., CASANOVA, M.F., KITT, C.A. y MOSER, H. 1991. Altered neurochemical markers in Rett's syndrome. *Neurol* 41: 1753-1756.
- WENK, G.L. 1996. Rett syndrome: Evidence for normal dopaminergic function. *Neuropediatrics* 27: 256-259.
- WENK, G.L. 1997. Rett syndrome: Neurobiological changes underlying specific symptoms. *Prog Neurobiol* 51: 383-391.
- WIGNER, E.P. 1967. *Symmetries and reflections*. Indiana University Press. Bloomington. Indiana, 153-184.

Recibido: 12.05.2005

Aceptado: 14.03.2006

