Celso Vargas

Esbozo de una teoría del aprendizaje neuronal a partir del ADN móvil(*)

Summary: *Related to neural learning there are two main approaches, not necessarily exclusive: the first one called molecular recognition, says that establishment of new neural connections depend on the compatibility between molecular marks that each neuron conveys. The second approach, called neural activity says that neurons are in continuing activity, and that connection between neurons depend on the frequency of exchanged messages between them. Neurons that exchange messages more often conform networks. In this paper it is sketched a new approach using as a standpoint a DNA dynamic model. According to this model DNA endowment changes during individual whole life. Some estimations indicate that in human beings these changes around 25 % of the initial endowment. Taking this model as the starting point, the chemical nature of neurons connection is analized. Then it is sketched a proposal to indicate how DNA dynamic model can be used to explain neural learning process.*

Resumen: *En relación con el aprendizaje neuronal existen dos explicaciones principales: la primera de ellas, denominada reconocimiento molecular, afirma que cada neurona tiene una marca molecular y que la conexión entre neuronas se hace por similitud molecular. La segunda explicación, denominada, de actividad neuronal, establece que las neuronas están en constante actividad y que aquellas que más frecuentemente establecen conexiones entre sí terminan por constituir una red. En este artículo aventuramos una tercera explicación del aprendizaje neuronal basado en un modelo de ADN móvil. Según este modelo nuestra dotación genética cambia durante el transcurso de la vida de un individuo. En el caso del ser humano este cambio se estima hasta en un 25 %. Después de estudiar el mecanismo químico de la transmisión neuronal, se esboza cómo utilizar el modelo de ADN móvil para explicar el aprendizaje neuronal.*

Introducción

El enfoque dominante del aprendizaje a nivel neuronal afirma que éste consiste en el establecimiento de nuevas conexiones neuronales ya sea por medio del establecimiento de nuevas redes de neuronas, por la modificación de redes ya existentes o relacionando redes ya existentes. Para explicar cómo se establecen esta nuevas conexiones se han utilizado principalmente dos explicaciones:

1) la del reconocimiento molecular. De acuerdo con esta posición, cada neurona tiene una marca molecular que hace que aquellas neuronas que tengan la misma marca o similar, terminen finalmente por conformar una red. Esta teoría fue propuesta por Cajal y por Roger Sperry y por su escuela.

2) la explicación basada en la actividad neuronal. Según este enfoque el cerebro está en constante actividad, y lo que determina que se establezca una nueva red es la frecuencia con la que estas neuronas se conectan entre sí. Aquellas que más frecuentemente se conecten terminan por conformar una red. Dependiendo de las

necesidades de adaptación ciertas redes de neuronas se establecen con mayor permanencia que otras. Pero nunca establecen una forma rígida de conexión. Se trata pues, de un proceso selectivo. Esta tesis fue propuesta primero por Paul Weiss, Maestro de Sperry, y posteriormente por Wiesel y Hubel. Esta última explicación es la que tiene mayor aceptación, aun cuando ambas han resultado de mucha utilidad para explicar algunos aspectos relacionados con el desarrollo individual, en diferentes partes del cerebro.

En este artículo queremos aventurar una tercera explicación del aprendizaje neuronal basado en la genética, más específicamente en un modelo de ADN móvil, es decir, un modelo que afirma que nuestra dotación genética no es fija, sino que cambia con el tiempo, en porcentajes que pueden ser muy altos. La aceptación de un ADN móvil plantea la necesidad de variar el concepto de genética que tradicionalmente se ha manejado. Se hace necesario una nueva definición de genética a partir de los nuevos descubrimientos, tanto en el ADN móvil como en otras disciplinas como la embriología y la inmunología. Considero que es importante considerar el ADN (unidades funcionales, mecanismos de protección, de adaptación y de organización) como el conjunto de recursos que son la base para que un individuo pueda adaptarse a los retos que le plantea el medio incluyendo sus exigencias personales. Estos recursos toman forma en una estructura compleja de niveles, como han sugerido varios estudios embriológicos e inmunológicos, por ejemplo, Gehring (1995) y Weinberg (1996). La clave, me parece, consiste en ver el ADN como el conjunto de mecanismos de adaptación al medio que permiten al individuo establecer equilibrios respecto a las demandas del medio ambiente. En este sentido, se parte de una dotación original G_o como el inicio de una secuencia de cambios G_i, para llegar a una dotación final G_n, para un n no fijo.

1. El ADN móvil

A finales de la década de los 40 y los 50 del presente siglo Barbara McClintock propuso un modelo ADN dinámico para explicar algunas variaciones en el maíz no explicables como mutaciones. Al modelo clásico se le agregan dos clases importantes de mecanismos mediante los cuales se puede modificar ADN: los primeros de transcripción, que permiten que partes de la información genética pueda saltar de una posición a otra (dentro del ADN); y los segundos de retrotranscripción, que permite inducir modificaciones en el ADN a partir de ARN.

El mecanismo más importante que se ha establecido de modificación del ADN se da a través de bacterias, virus y otros microrganismos. De hecho las tendencias de investigación en la llamada medicina genética se orientan a la utilización de varias clases de virus (retrovirus, adenovirus, parvovirus, etc) con el propósito explícito de inducir modificación en el ADN, en aquellos segmentos (genes) que estén asociados con enfermedades de origen genético. Una de las características importantes de ciertas clases de bacterias, virus y transposones es su capacidad de sintetizar enzimas o de hacer uso de enzimas sintetizadas por ciertos genes, para insertarse directamente bajo la forma de ADN (Biémont y Brookfield 1996).

Partiendo de un modelo dinámico del ADN se han logrado varias cosas:

Primero, establecer mecanismos de transferencia de información genética que no podían ser considerados como posibles en el modelo tradicional de ADN o que eran sin sentido (prohibitivos). Se ha establecido ahora que puede haber transferencia de información genética en dos sentidos: la vertical, de padres a hijos, y la horizontal de un organismo a otro, no importa que no sean de la misma especie, tal es el caso del transposón P que saltó de una especie de mosca a otras de especies diferentes (Rennie, 1993). Lo mismo ocurre con el gen Mariner cuya secuencia presenta un 95 % de similitud entre la tijereta y la abeja (Capy y otros 1998).

Segundo, se ha establecido que el genoma puede ser modificado en un porcentaje considerable durante el curso de vida del organismo. Por ejemplo, para el caso de la drosófila, con una vida muy corta, se ha encontrado una variación en

la dotación genética que va de un 10 a un 15 % (Biémont y Brookfield , 1996), es decir, presenta entre 3000 y 5000 secuencias móviles. Como se indicó anteriormente en el caso del ser humano se estima una variación de un 30 % en el transcurso de la vida. Se ha encontrado, además, que estos mecanismos son comunes en otras especies, incluido, de hecho, el ser humano.

Tercero, se han realizado algunos experimentos en laboratorio que han permitido aumentar el índice de desplazamientos para algunos de estos transposones. Esto se ha logrado, por ejemplo, "cruzando determinadas cepas de drosófila o de nematodos *Caenorhabditis elegans*, o bien sometiendo los organismos a condiciones ambientales específicas (temperatura, contenido de oxígeno, productos químicos....). Una temperatura baja multiplica por 100 el índice de transposición del retrotransposón ty1 de la levadura, y un tratamiento con rayos ultravioleta multiplica por 20 a 40 el número del elemento Mu del maíz. La influencia del medio ambiente y el estrés genómico (cromosoma sobrenumerario, invasión vírica) en la transposición es muy clara tanto en la levadura como en las plantas" (Biémont y Brookfield, 1996: 643)

Cuarto, se han establecido los mecanismos que utilizan algunos de estos transposones y retrotransposones para desplazar o insertar información en forma de ADN en el individuo. Por ejemplo, los transposones sufren una escisión y se insertan en otro lugar del genoma utilizando una enzima conocida como transcriptasa en cuya producción interviene un gen. Un proceso distinto siguen los retrotransposones, que primero generan una secuencia homóloga por medio de la cual, gracias a retrotranscriptasa, puede insertarse en forma de ADN. Sin embargo, muchos de los elementos translocables conocidos utilizan medios de desplazamiento bastante autónomos.

Quinto, se ha encontrado que no todas las partes del organismo son igualmente sensibles a estos cambios de ADN. Existen algunos componentes que, posiblemente por razones evolutivas o de otra índole presentan mecanismos de control mucho más estrictos, mientras que otras presentan, por razones de adaptación al medio, muchas posibilidades de variación. Es uno de los supuestos de este trabajo que el cerebro humano es uno de los componentes que posibilitan al ser humano una mayor y mejor adaptación a los retos del medio y, por lo tanto, se puede postular que ocurren cambios en el ADN con mayor regularidad.

2. Mecanismos químicos de transmisión de información neuronal

Las neuronas son el medio utilizado por el cerebro para recibir, transmitir, almacenar, recuperar e intercambiar información con el medio y con los distintos subsistemas que conforman el organismo. Un ser humano adulto posee entre 10^{10} y 10^{11} neuronas (alrededor de 25 mil millones de neuronas). Se contabilizan más de 200 tipos de neuronas con características fisiológicas y anatómicas diferentes. Algunas de estas neuronas como las olfativas son muy especializadas, mientras que otras se caracterizan por el amplio poder de conectividad que pueden mantener con otras nueronas. Por ejemplo, la neurona motora puede conectarse con alrededor de 100 000 otras neuronas. Se estima que el cerebro está en capacidad de establecer entre 10^{13} y 10^{14} conexiones con otras células que pueden ser nerviosas (otras neuronas), musculares o glandulares. Sin embargo, a pesar de la diversidad de neuronas, éstas son clasificadas en tres grandes clases:

1-. Neuronas sensoriales o receptoras, que son aquellas que reciben señales físicas del medio y las transforman en señales eléctricas y las transmiten a otras neuronas. Estas neuronas son muy especializadas.

2-. Neuronas motoras son aquellas que transmiten señales electroquímicas a los distintos músculos a fin de producir contracciones musculares.

3-. Interneuronas, son aquellas que median los grupos de neuronas receptoras y motoras. Finalmente, el cerebelo es bastante especializado y contiene únicamente 5 tipos diferentes de neuronas (Churchland, 1986).

La neurona está compuesta por los tres componentes celulares (la membrana celular, el citoplasma y el núcleo) y por tres elementos celulares (axón o neurita, el soma o cuerpo celular y las dendritas). Una vez que las células nerviosas alcanzan sus dianas, alrededor de los tres años de edad en humanos, una señal eléctrica típica a nivel de neurona se inicia en el soma y es transmitida por el axón y sus colaterales. Se conoce con el nombre de sinapsis a la conexión que se establece entre la terminal axónica con otras células. Existen también diversos tipos de sinapsis, entre ellas la axón-soma, axón-axón y axón-dendrita.

Entre las neuronas, las células gliales y los músculos existe un espacio muy pequeño de unos 2,5 X 10^{-5} mm denominado intersticio o espacio extracelular. Las neuronas tienen mecanismos de protección muy importantes que aseguran que el intercambio de sustancias no tome lugar dentro de la neurona o de una neurona a otra. De hecho este intercambio toma lugar dentro y fuera del intersticio y no directamente entre las neuronas. Pero más adelante señalaremos la importancia del intersticio en la transmisión de información entre neuronas.

Cuando la neurona está en reposo existen algunos canales que bloquean el paso de ciertos iones y tanto el Na^{++} como el Ca^{++} se concentran en la parte exterior de la membrana, creando una distribución desigual de iones en la parte interna y externa. Por ejemplo, las concentraciones de K^{+} en la parte intracelular es de 100 000 iones en oposición de 2 000 en la parte exterior. Pero cuando una célula es estimulada, por una corriente eléctrica o por ciertas sustancias químicas, se observa un cambio en la permeabilidad de la célula al Na^{++} y al Ca^{++}. Se conoce con el nombre de potencial de acción a los cambios breves y positivos en el potencial de la membrana, y que se muestra como un proceso de polarización y despolarización. Si el potencial de acción sobrepasa un umbral, la neurona es excitada. El potencial de acción dura aproximadamente 1ms, después del cual la neurona vuelve a un breve periodo de reposo con una duración de pocos ms.

En la sinapsis el potencial de acción generado por la neurona es propagado a las neuronas vecinas. Este es esencialmente, un estímulo eléctrico. Este estímulo se transmite a través del axón hacia sus colaterales. Sin embargo, el estímulo eléctrico no sobrepasa, salvo excepciones, la neurona, es decir, llega al espacio intercelular, por lo cual, la señal eléctrica se transforma en señal química. Desde nuestro punto de vista este proceso de transformación de la señal eléctrica en química es el que adquiere una gran importancia.

El axón finaliza en una especie de ensanchamiento conocido como terminal presináptico. El terminal presináptico juega un papel fundamental en la comunicación entre neuronas. Este está separado del lado posináptico (subsináptico) por un delgado intersticio de algunos nm (Schmidt 1997). En el terminal presináptico se encuentran un conjunto de estructuras denominadas vesículas sinápticas que son las que liberan el neurotransmisor al intersticio neuronal mencionado, desencadenando un potencial o bien excitatorio o bien inhibitorio.

Existe una clase bastante grande de neurotransmisores (se conocen alrededor de 40 neuromediadores), y una neurona puede liberar varios neurotransmisores diferentes a la vez. Esto da una gran flexibilidad en la comunicación neuronal. Los neurotransmisores se clasifican en excitatorios e inhibitorios según el efecto que ejercen sobre las neuronas vecinas con las que se conectan. El más importante de ellos es el acetilcolina (ACh). Estudiaremos con algún detalle éste último. La naturaleza química de la ACh ha sido suficientemente estudiada y muestra aspectos complejos de la comunicación neuronal. En efecto, por un lado, una vez que la ACh ha sido liberada al espacio celular es descompuesta después de algunos nanosegundos, por medio de una enzima denominada (acetil) colinesterasa en dos componentes, la colina y el ácido acético, que son reabsorbidos de nuevo y almacenados en las vesículas para una próxima activación neuronal. Una neurona puede enviar varios cientos de señales por segundo. Por otro lado, cuando la ACh es liberada busca a los receptores de la zona postsináptica (neurona próxima) creando así "un aumento en la permeabilidad neuronal a pequeños cationes" (Schmidt, 1977), lo que permite la aparición de una (des)polarización en la neurona, lo cual inicia de nuevo el proceso, esta vez en la

neurona vecina. Existe una clase considerable de receptores de la acetilcolina. Sin embargo, uno en especial ha sido molecularmente bien caracterizado y consta de cuatro componentes representados mediante la fórmula $\alpha 2\beta\gamma\delta$. Este receptor de la aceltilcolina, no sólo conecta el neurotransmisor sino que también abre un canal que permite transportar cierta cantidad y tipo de iones (Changeux, 1994), mostrando el aumento de permeabilidad indicado.

El receptor de acetilcolina, el $\alpha 2\beta\gamma\delta$ está compuesto de cinco subunidades o bloques de moléculas de proteína, y por lo tanto, son sintetizados por genes. Lo mismo aplica a la molécula de acetilcolina. En el caso del receptor de acetilcolina cada una de las subunidades tiene un peso molecular similar. Pero aun se sabe más: "Arthur Karlin demostró que los centros activos estaban situados principalmente en las subunidades." (Changuex 1994). Aun cuando los análisis moleculares han insistido mucho más en la molécula de la acetilcolina, es de esperar que conclusiones similares se apliquen a los otros y a nuevos neurotransmisores. Es decir, que son sintetizados por genes.

Pero esto no es todo. Se conocen 12 unidades distintas para el receptor de acetilcolina y otro número considerable para los receptores de otros neurotransmisores. Estas pueden ser combinadas en móleculas funcionales con características diferentes. Lo más interesante es que los receptores de la glicina o del GABA (otros dos neurotransmisores) no son radicalmente diferentes. En efecto, "aunque la secuencia de todos estos receptores sea diferente, existe un reparto global de aminoácidos en dominios hidrófilos e hidrófobos muy parecido al del receptor de la acetilcolina. Esta conclusión se ha extendido recientemente a los diversos tipos de receptores del glutamato. Se trata de moléculas con rasgos análogos, lo que lleva a pensar que pertenezcan a una sola superfamilia de receptores" (Changeux, 1994).

3. Descripción del mecanismo genético de aprendizaje

En esta sección retomamos lo afirmado en la introducción sobre un mecanismo de aprendizaje basado en el ADN y discutimos algunos de los problemas que están involucrados en la propuesta.

Comenzamos presentando los principales resultados obtenidos en la sección anterior y que son relevantes para nuestra propuesta.

1-. En la sección anterior dedicamos bastante espacio para discutir algunos de los resultados en el análisis molecular de algunos de los principales componentes involucrados en la comunicación neuronal. Esto con el propósito de establecer la plausibilidad del análisis molecular en la comunicación neuronal.

2-. Hay varios componentes fundamentales en la naturaleza química de la comunicación neuronal: la terminal presináptica donde se encuentran ubicadas las vesículas, los neurotransmisores que son liberados al espacio intersticial durante la propagación del potencial de acción, y los receptores de los neurotransmisores.

3-. No existe un único neutrotransmisor y tampoco un único receptor. Esto significa que tenemos que hablar de una clase de neurotransmisores y de una clase de receptores. Ninguna de estas clases es cerrada, sino que puede admitir nuevos miembros. En el caso de los receptores hay múltiples combinaciones de subunidades, lo que da una gran flexibilidad a esta clase. Asumimos que lo mismo aplica a la clase de los neurotransmisores. En este momento se conocen más de 40 diferentes.

4-. Se conoce que tanto los neurotransmisores como los receptores son resultado de la expresión de genes, es decir, son sintetizados por genes. Esta conclusión es fundamental ya que permite establecer una conexión directa entre ADN y los elementos químicos de la comunicación neuronal.

Estas cuatro conclusiones señalan los aspectos relevantes de la relación entre ADN (genes) y los mecanismos químicos (valga decir, moleculares) de la comunicación neuronal.

Nos interesa ahora relacionar el concepto de ADN móvil con los mecanismos de aprendizaje a nivel neuronal. En la consideración del aprendizaje no es posible sustraerse de otro tipo de consideraciones, en este caso, las finalidades

del aprendizaje, esto es, garantizar nuevos medios de adaptación a los retos que le plantea a los individuos el medio ambiente. Esto indica que el aprendizaje es un proceso de múltiples factores e interacciones, que no pueden ser consideradas en detalle aquí. Únicamente diremos que el modelo de ADN móvil puede definirse como una clase de conjuntos de recursos genéticos $g_0, g_1, ..., g_n$ cada uno de los cuales representa una variación de los recursos genéticos anteriores. Desde el punto de vista del aprendizaje es relevante ver esta secuencia como un mapeo parcial en una nueva secuencia de transformaciones adaptativas t_0, $t_1, ..., t_m$ para un m arbitrario. Es importante enfatizar que este mapeo es parcial ya que no todas las variaciones genéticas tienen una expresión en estas transformaciones adaptativas. En algunos casos una dotación genética G_i puede no expresarse del todo, o expresarse de manera parcial.

Podemos de manera general definir un morfismo o función parcial, $f : G \rightarrow T$, tal que $f(g_i)$ mapea t_j para algún i y j de las secuencias definidas anteriormente, si cumple la siguiente condición:

$\exists g_h$ anterior a g_i, tal que $f(g_h)$ mapea t_k y es t_k anterior en la secuencia t_j.

La caracterización de este mecanismo de mapeo es complejo aun cuando es posible establecer algunas restricciones generales, es decir, como mecanismos de competencia (selección). Pienso en restricciones del tipo considerado por Edelman (1992). Sin embargo, creo que para establecer su factibilidad es necesario modelarlo en algunos dominios específicos.

En este contexto veamos el nivel intermedio de ese mapeo, a saber, la manera como una subsecuencia $g'_0, g'_1, ..., g'_n$ se expresa en términos de modificaciones de redes neuronales.

Nuevamente consideramos un morfismo parcial (un mecanismo parcial de transformación) entre las secuencias $g'_0, g'_1, ..., g'_n$ y las transformaciones $n_0, n_1, ..., n_n$ a nivel neuronal, con características similares a las descritas anteriormente.

Dada una modificación g'_i su efecto a nivel neuronal puede reflejarse, como indicamos al principio de este artículo, mediante un conjunto de cambios que incluye los siguientes:

1- El establecimiento de una nueva red neuronal
2- La modificación en las conexiones de una red neuronal
3- Una nueva conexión entre dos redes neuronales
4- Nuevas conexiones a nivel de una red neuronal
5- La eliminación de una red existente

Es posible especificar el mecanismo genético utilizado para llevar a cabo estos cambios neuronales.

Un cambio a nivel genético se produce por alguno de los dos cambios siguientes:

a) Un segmento de ARN produce una enzima de transcriptasa inversa, que le permite insertarse como una secuencia de ADN. Esta modifica la estructura de un gen. Este gen puede sintetizar o no una proteína, es decir, puede expresarse o no.
b) Un segmento de ADN cambia de posición en el cromosoma, modificando la estructura de dos genes. Estos a su vez pueden expresarse o no.

Un cambio a nivel genético en la región del cerebro puede producir un cambio en los niveles arriba indicados. Cuando hablamos de que puede producir queremos decir que no existe un determinismo en estos cambios. De hecho algunos pueden no tener efecto alguno.

La partes del cerebro más sensibles a estos cambios genéticos incluye las siguientes:

a) generación de sustancias neurotransmisoras existentes o nuevas.
b) la aparición de nuevos mecanismos de estimulación a nivel de vesículas. Se conoce desde hace ya bastante tiempo (Schmidt (1977)) de la naturaleza cuántica de liberación vesicular. Existen potenciales miniatura en la placa terminal espontáneos que van de 200 cuantos a 2000. Una buena hipótesis es que el potencial de placa terminal son múltiplos de estos potenciales miniatura. La existencia de estos potenciales

miniatura pueden ser uno de los mecanismos que activen el proceso de conexión entre neuronas con el propósito de establecer nuevas redes o variar las existentes.

c) La aparición de nuevos receptores para sustancias neurotransmisoras o modificación de la eficiencia de los existentes.

d) La aparición de mecanismos que mejoren (o reduzcan) la presencia de sustancias iones y cationes que contribuyen al proceso de comunicación celular.

4. Implicaciones de la propuesta anterior.

En relación con la propuesta anterior, quisiera presentar dos problemas importantes únicamente.

1. Cuál es la probabilidad de que uno de estos cambios produzca el efecto descrito en la sección anterior a nivel neuronal. Si se parte de que estos cambios son al azar, la probabilidad es menor que 10^{-10}, es decir, menor que el número de genes que posee una célula y neuronas que posee el cerebro. Esto significa que no es factible asumir que todos estos cambios se producen al azar. Aun cuando puede haber un número de estos cambios que sí tengan esta propiedad.

Este problema es paralelo al que encontramos cuando se trata de explicar desde el punto de vista darwiniano la resistencia a agroquímicos o a antibióticos. Es muy baja la probabilidad de que ocurra una mutación y más aún que esta se transmita a las siguientes generaciones. Debe existir un mecanismo que sea capaz de integrar esos cambios y hacerlos funcionales. Esto requiere que vayamos más allá del nivel genético y que introduzcamos otras consideraciones, que yo denomino adaptaciones, es decir, el individuo como un todo responde a los retos del medio. En este sentido, existe una probabilidad bastante alta de que un cambio genético en una región determinada siga las reglas de desarrollo de esa región, considerando, desde luego, las excepciones a la regla.

2. Una teoría científica o una conjetura debe reunir dos condiciones: la adecuación descriptiva (adecuación débil), es decir, cómo la teoría propuesta se adecua al conjunto de fenómenos que se desea explicar. Este caso no plantea, creo, muchos problemas. El segundo nivel es mucho más exigente y tiene que ver con la adecuación explicativa (adecuación fuerte), es decir, si es razonable o no postular o adoptar la teoría propuesta. En nuestro caso, la pregunta por la adecuación explicativa se presenta de la siguiente manera: Se puede explicar lo mismo sin recurrir a un modelo de ADN móvil. Es decir, necesitamos un tercer tipo de explicación del aprendizaje a nivel neuronal. Se justifica desde el punto de vista explicativo. Al respecto no tengo una respuesta definitiva. Considero, sin embargo, que la estabilidad de las redes neuronales me parece poco plausible si partimos de cualquiera de las dos explicaciones discutidas en la introducción. En segundo lugar, para poner un ejemplo, la experticia de un pianista sobresaliente parece sugerir que ha desarrollado una habilidad de manipular de muy bajo nivel, que yo atribuyo al ADN móvil. No obstante, es necesario discutir con mayor profundidad este problema.

(*) Quiero agradecer muy especialmente al profesor Luis Guillermo Coronado, por la lectura de un borrador del trabajo y por sus sugerencias, aun cuando el punto de vista del profesor Coronado difiere en aspectos esenciales del expresado en este trabajo.

Bibliografía

Beckwith, J. (1996) "Reductionism in Molecular biology". En: Sarkar, S. Editor (1996) *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Biémont y Brookfield (1996) "Los genes saltadores: Patrimonio modificable". En: *Mundo Científico*, Julio-Agosto, 1996.

Changeux, J. (1994) "Química de las comunicaciones cerebrales". En: *Investigación y Ciencia*, Enero, 1994.

_____ (1976) "Selective stabilisation of developing synapsis as a mechanism for the specification of neuronal networks". *Nature*, Vol 264, Diciembre 23/30.

Churchland, P. (1986) *Neurophilosophy. Toward a Unified Science of the Mind-Brain*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.

Eldeman, G. (1992) *Bright Air, Brilliant Fire on the Matter of the Mind*. Penguin Press, London.

Gehring (1995) "De la mosca el Hombre: un mismo supergen para el ojo" En: *Mundo Científico*, Diciembre 1995.

Gilbert, S. (1996) "Entrance of Molecular Biology into Embryology". En: Sarkar,S. Editor (1996) *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht

Gros, Francois (1993) *La Ingeniería de la Vida*. Editorial Acento, España.

Haseltine, W. (1997) "Búsqueda de genes para el diseño de nuevas medicinas". En: *Investigación y Ciencia*. Mayo, 1997.

Ho y Sapolsky (1997) "Terapia génica para el sistema nervioso". En: *Investigación y Ciencia*. Agosto, 1997

Kamestskii, F. (1997) *Unraveling DNA. The most important Molecule of Life*. Addison Wesley, Massachusetts.

Mitchie, D. (1972) "La tercera etapa de la Genética" En: Barnett y Otros (1972) *Un Siglo Después de Darwin*. Alianza Editorial, España.

Pennisi, E. (1998) "Taking a Structured Approach to Understanding Proteins". En: *Science*. Vol. 279. February, 1998.

Rennie, J. (1993) " Los nuevos giros del ADN". En *Investigación y Ciencia*, Mayo 1993.

Shaffner, K.F. (1996) "Theory structure and knowledge representation in Molecular Biology". En: Sarkar, S. Editor *(1996) The Philosophy and Historyof Molecular Biology: New Perspectives*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Schmidt, R. (1977) *Fundamentos de Neurofisiología*. Alianza Editorial, Madrid.

Tauber, A. (1996) "The Molecularization of Immunology". En: Sarkar, S. Editor (1996) *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Weinberg, R. (1996) "Así se produce el Cáncer". En: *Investigación y Ciencia*, Noviembre, 1996.

Yuste, R. (1994) "Desarrollo de la Corteza Cerebral". En: *Investigación y Ciencia*, Julio, 1994.

Celso Vargas
Instituto Tecnológico de Costa Rica
email:cvargas@mimas.cic.itcr.ac.cr